

Tematy prac magisterskich dla studentów specjalności „Biofizyka molekularna”, „Projektowanie molekularne i bioinformatyka”, kierunek „Zastosowania fizyki w biologii i medycynie” i specjalności „Biofizyka”, kierunek „Fizyka” w r. akad. 2015/2016

1. Opiekun: prof. dr hab. Jan Antosiewicz, jantosi@biogeo.uw.edu.pl

tel. 55 40 786,

„Badanie kinetyki tworzenia kompleksów spotkaniowych ksantenu i naftalenu metodami nanosekundowej laserowej fotolizy błyskowej”

Opis: Ksanton wzbudzony nanosekundowym impulsem o długości 355 nm w czasie rzędu 1 ps przechodzi do stanu trypletowego. Stan ten jest dezaktywowany samoistnie oraz poprzez zderzenia z innymi cząsteczkami, np. naftalenu, ale również niewzbudzonego i wzbudzonego ksantenu. W eksperymentach fotolizy błyskowej rejestruje się krzywe zaniku stanu trypletowego ksantenu w różnych warunkach roztworu. Obecność wzbudzonego trypletowo ksantenu rejestruje się jako sygnał absorpcji promieniowania o długości 590 nm. Analiza wyników doświadczalnych odbywać się będzie przy wykorzystaniu programu, który proponowane równania mechanizmów zachodzących w roztworze procesów zamienia na przewidywanie rejestrowanych krzywych zaniku sygnału absorpcji i dopasowanie krzywych teoretycznych do danych doświadczalnych. A stąd mamy najbardziej prawdopodobny model i charakteryzujące go stałe szybkości elementarnych procesów molekularnych. Jedną z tych stałych jest stała szybkości tworzenia kompleksu spotkaniowego cząsteczek. Dodatkowo stałą tę można wyznaczać z symulacji procesów tworzenia i rozpadu kompleksów metodami dynamiki brownowskiej. Niniejsza propozycja pracy magisterskiej jest elementem projektu finansowanego przez NCN w ramach konkursu OPUS7 i wykonującą ją osoba uzyskuje odpowiednie stypendium.

2. Opiekun: prof. dr hab. Marek Cieplak Instytut Fizyki PAN, mc@ifpan.edu.pl

Współopiekun: prof. dr hab. Jan Antosiewicz; jantosi@biogeo.uw.edu.pl

tel. 55 40 786;

„Modelowanie elastycznych właściwości glutenu”

Temat przydzielony: magistrant Łukasza Mioduszeńskiego.

Opis: Gluten to mieszanina białek roślinnych, gluteiny i gliadyny, występująca w ziarnach niektórych zbóż, np. pszenicy. Jest on głównym składnikiem odpowiedzialnym za lepkosprężyste właściwości ciasta wyrabianego z mąki. Gliadyny są składnikiem glutenu rozpuszczalnym w wodzie, glutenina jest w wodzie nierozpuszczalna. Gliadyny to białka monomeryczne a gluteina ma charakter makropolimeru, agregatu białek o dużej masie cząsteczkowej (HMW) i małej masie cząsteczkowej (LMW), o masach od 200,000 do kilku milionów, które są stabilizowane przez międzycząsteczkowe wiązania dwusiarczkowe, oddziaływania hydrofobowe i inne. Używając gruboziarnisty model rozwinięty w grupie prof. Cieplaka, będą przeprowadzone symulacje prowadzące do skonstruowania pojedynczego łańcucha makropolimeru, w różnych warunkach, np. łańcucha swobodnego, łańcucha w pobliżu ściany, łańcucha przytwierdzonego do ściany. Następnie będą wykonane symulacje rozciągania łańcucha. Zbadanie zostaną właściwości lepkosprężyste wygenerowanych łańcuchów.

3. Opiekun: prof. dr hab. Wojciech Bal Instytut Biochemii i Biofizyki PAN,

wbal@ibb.waw.pl

Współopiekun: prof. dr hab. Jan Antosiewicz; jantosi@biogeo.uw.edu.pl

tel. 55 40 786;

„Badania oddziaływań jonów cynku z końcowymi fragmentami domen białka z rodziny CDF”

Temat przydzielony: magistrant Radosław Kotuniak

Opis: Białka z rodziny CDF to białkowe transportery jonów metali, odpowiedzialne za transport takich metali jak cynk, kobalt, nikiel, mangan i kadm. W pracy będą badane oddziaływania peptydów stanowiących C- oraz N-koniec wybranego białka z rodziny CDF z jonami cynku. Syntezy peptydów będą wykonane przy użyciu automatycznego syntezyzatora mikrofalowego. Oczyszczanie produktów reakcji będzie dokonywane przy pomocy HPLC i spektrometrii mas. Oddziaływania peptydów z jonami cynku będą wykonywane metodami spektroskopii fluorescencyjnej i dichroizmu kołowego. Dodatkowo ze względu na obecność łatwo utleniających się cystein w peptydach roztwory będą przygotowywane w specjalnej komorze beztlenowej.

4. Opiekun: prof. dr hab. Maria Agnieszka Bzowska, abzowska@biogeo.uw.edu.pl
tel. 55 40 789

„Właściwości katalityczne i próba uzyskania struktury przestrzennej mutantów heksamerycznej fosforylasy nukleozydów purynowych S90T i S90Y”

Opis: Fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP) to kluczowe enzymy metabolizmu składników kwasów nukleinowych, znajdujące się praktycznie w każdej żywej komórce. Silne selektywne inhibitory fosforylasy z tkanek ludzkich czy organizmów chorobotwórczych mają potencjalne ogromne znaczenie jako leki immunosupresyjne czy przeciwpasożytnicze, a mniej specyficzne fosforylasy z niektórych bakterii - w chemii nukleozydów purynowych oraz w opracowywanej terapii genowej niektórych nowotworów.

Fosforylasy heksameryczne, np. z *E. coli*, strukturalnie będące trimerem dimerów, wykazują silną negatywną kooperację między podjednostkami w dimerze, a realizowany przez nas projekt ma na celu m.in. zrozumienie, jaką korzyść katalityczną przynosi enzymowi taka współpraca. Osobie zainteresowanej wykonaniem pracy magisterskiej proponujemy zbadanie właściwości dwóch nowych mutantów heksamerycznego PNP (*E. coli*), S90T i S90Y. Mutanty tego typu, wg niektórych danych literaturowych (P.O. de Giuseppe et al., 2012) mogą nie wykazywać kooperacji między podjednostkami, ze względu na zastąpienie mniejszej reszty (seryny) aminokwasem większym, wprowadzającym zawadę przestrzenną w przekazaniu sygnału do sąsiedniej podjednostki. W związku z tym, że są to zupełnie nowe mutanty, w pierwszej kolejności zostaną (metodami spektroskopowymi) scharakteryzowane ich właściwości katalityczne, natomiast inne metody badawcze zostaną dobrane w zależności od tych właściwości, mogą to być np. spektroskopia CD w bliskim i dalekim nadfiolecie, miareczkowania fluorescencyjne i kalorymetryczne, próba krystalizacji białka i, jeśli zostanie uzyskany rozpraszający kryształ, dyfrakcja rentgenowska.

P.O. de Giuseppe et al., 2012, “Insights into Phosphate Cooperativity and Influence of Substrate Modifications on Binding and Catalysis of Hexameric Purine Nucleoside Phosphorylases” PloS One 7(9), e:44282.

5. Opiekun: dr Bożena Sikora Instytut Fizyki PAN sikorab@ifpan.edu.pl

Współopiekun: prof. dr hab. Maria Agnieszka Bzowska abzowska@biogeo.uw.edu.pl
tel. 55 40 789

„Badanie transferu energii z nanocząstek up-konwertujących NaYF₄ domieszkowanych jonami ziem rzadkich do wybranych fotouczulaczy oraz generowania reaktywnych form tlenu w celu zastosowania w biologii i medycynie”

Temat przydzielony: magistrantka Anna Borodziuk

Opis: Celem pracy jest synteza i optymalizacja przyłączania do nanokonstruktów UCNP/SiO₂ (UCNPs – nanocząstki up-konwertujące) barwników organicznych spełniających rolę fotouczulaczy, które, po optycznym wzbudzeniu luminescencją pochodzącą z UCNPs, generują reaktywne formy tlenu (ROS). Po wcześniejszym zakapsułkowaniu wysoce

wydajnych UCNPs w powłoce SiO₂ i po odpowiedniej funkcjonalizacji powierzchni, dołączone zostaną do takich konstruktów wybrane fotouczulacze, takie jak: Rose Bengal - RB, Methylene Blue - MB, styryl pyridinium cyanine dye - SPCD, hematoporphyrin - HP. Te fotouczulacze będą pobudzane do wytwarzania toksycznych ROS za pomocą zielonej/czerwonej luminescencji emitowanej przez UCNPs pod wpływem oświetlenia światłem bliskiej podczerwieni NIR. Do głównych zadań pracy magisterskiej będzie przyłączenie fotouczulaczy do powierzchni nanokonstruktów oraz optymalizacja transferu energii między nanocząstkami up-konwertującymi a tymi fotouczulaczami. Następnie zbadane zostanie wydajność wytwarzania ROS pod wpływem NIR oraz zostaną przeprowadzone wstępne eksperymenty eliminowania patologicznych komórek nowotworowych pod wpływem NIR..

6. Opiekun: prof. dr hab. Edward Darzynkiewicz, edek@biogeo.uw.edu.pl, tel. 55 40 787;
Współopiekun: dr hab. Janusz Stępiński, jastep@biogeo.uw.edu.pl.

„Synteza wybranych oligonukleotydowych analogów 5' mRNA kapu i zbadanie ich właściwości fizykochemicznych i enzymatycznych”

Opis: Eukariotyczne mRNA zakończone są na końcu 5' strukturą m⁷GpppN, zwaną kapem. Ostatnio odkrywane są coraz to nowe enzymy odpowiedzialne za komórkową hydrolizę kapu. W zespole prowadzimy szeroko zakrojone badania nad specyficznością substratową tych enzymów, tj. zależnością nie tylko od samej struktury kapu, ale też od jego najbliższego sąsiedztwa. W ramach pracy magisterskiej przewidywane jest opracowanie syntezy pochodnych kapu zakończonych krótkim łańcuchem oligonukleotydowym (3-4 nukleotydy), ich identyfikacja na podstawie widm NMR i MS oraz zbadanie podatności na hydrolizę przez wybrany enzym z serii Nudt lub DcpS. Niektóre pochodne zostaną zastosowane w badaniach nad specyficznością ich oddziaływania z komórkowymi czynnikami, np. eIF4E czy CBC, biorącymi udział w kap-zależnych procesach komórkowych (inicjacja translacji, transport wewnątrzkomórkowy mRNA i U snRNA).

7. Opiekun: dr hab. Maciej Długosz CeNT UW, mdlugosz@cent.uw.edu.pl tel. 5543692

„Oddziaływania hydrodynamiczne w tworzeniu kompleksów białko-ligand”

Opis: Molekuły żywych organizmów funkcjonują i reagują w wodzie. Wśród oddziaływań warunkujących dynamikę biomolekuł w wodnym rozpuszczalniku szczególny typ stanowią oddziaływania hydrodynamiczne. Ich źródłem są przepływy indukowane przez molekuły poruszające się lepkiem płynie, które modyfikują ruchy innych molekuł. W odróżnieniu od oddziaływań potencjalnych (jak wszechobecne w układach biologicznych oddziaływania elektrostatyczne), te długozasięgowe oddziaływania propagowane przez rozpuszczalnik obecne są jedynie w przypadku poruszających się obiektów. W układach biologicznych, charakteryzowanych zazwyczaj przez małe wartości liczby Reynoldsa, oddziaływania hydrodynamiczne mogą pełnić znaczącą rolę, przede wszystkim poprzez modyfikację mobilności molekuł. Ogólnie znanym efektem jest wywołane przez oddziaływania hydrodynamiczne spowolnienie względnej dyfuzji translacyjnej partnerów wiązania co prowadzi do redukcji szybkości tworzenia kompleksu. Zdecydowanie słabiej poznane/opisane są efekty wpływu oddziaływań hydrodynamicznych na proces ustalania specyficznej orientacji partnerów wiązania potrzebnej do utworzenia kompleksu. Te efekty są ściśle związane ze skomplikowanymi kształtami biomolekuł i anizotropią ich bezpośrednich oddziaływań wynikającą z rozkładów ich ładunku. W ramach przedstawionego projektu magisterskiego prowadzone będą teoretyczne/obliczeniowe badania nad efektami oddziaływań hydrodynamicznych w procesach tworzenia kompleksów białko-ligand. Jako układ modelowy wykorzystanie zostaną białko lizozym i pierścieniowe ligandy wykazujące powinowactwo do lizozymu (przykładowo chitotrioza, kwercetyna, sanguinaryna). Projekt

zakłada opanowanie i wykorzystanie następujących technik teoretycznej/obliczeniowej biofizyki:

- (a) symulacje asocjacji molekuł metodą dynamiki brownowskiej
- (b) opis elektrostatyki biomolekuł w modelu Poissona-Boltzmanna
- (c) numeryczne obliczenia macierzy mobilności obiektów o dowolnych kształtach zanurzonych w lepkim rozpuszczalniku.

Projekt ma znaczenie dla zrozumienia podstawowych mechanizmów procesów żywych komórek zależnych od dyfuzji i formowania złożonych kompleksów molekularnych. Badania asocjacji w układach białko-ligand mają także potencjalne znaczenie w kontekście farmakologicznym/terapeutycznym - poznawanie mechanizmów oddziaływania małych molekuł z białkowymi receptorami może być istotne dla procesów projektowania leków.

8. Opiekun: dr hab. Jacek Jemielity prof. UW, jacekj@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 43 774

„Synteza i badanie właściwości koniugatów nanocząstek złota z analogami kapu oraz peptydami jako elementów bioczuJNIKA do wykrywania markera nowotworowego eIF4E”

Temat przydzielony: magistrant Maciej Majewski

Opis: Nanocząstki złota znajdują szerokie zastosowanie w konstrukcji biosensorów i diagnostyce dzięki swoim unikalnym własnościom optycznym ulegającym zmianom pod wpływem kontrolowanej warunkami agregacji. W pracy magisterskiej zaplanowano badania w kierunku stworzenia biosensora czułego na obecność białka, eIF4E, które stanowi cel terapeutyczny oraz marker diagnostyczny dla chorób nowotworowych. Zaplanowane badania obejmują m.in. syntezę ligandów do modyfikacji nanocząstek złota, syntezę modyfikowanych nanocząstek złota oraz badania ich właściwości, w tym właściwości optycznych w różnych warunkach.

9. Opiekun: dr hab. Jacek Jemielity prof. UW, jacekj@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 43 774

„Charakteryzacja analogów kapu i transkryptów mRNA modyfikowanych w mostku trifosforanowym i zawierających biotynę w rybozie 7-metyloguanozyny”

Temat przydzielony: magistrantka Sylwia Bednarek

Opis: Biotynylacja to metoda znakowania biologicznego powszechnie wykorzystywana do modyfikacji kwasów nukleinowych, stwarzająca ogromne możliwości zastosowań z użyciem technologii biotyna-streptawidyna. Celem projektu magisterskiego jest charakteryzacja nowych pochodnych końca 5' mRNA (kapu) znakowanych w obrębie rybozy cząsteczką biotyny oraz modyfikowanych mostku trifosforanowym w celu zmniejszenia ich podatności na degradację enzymatyczną. Związki zostaną poddane wstępnej charakteryzacji spektroskopowej, biochemicznej i biofizycznej w celu określenia m.in. ich podatności na degradację przez wybrane enzymy oraz powinowactwa do czynnika inicjacji translacji eIF4E. Związki te zostaną również wbudowane do transkryptów w celu weryfikacji ich użyteczności jako reagentów do modyfikacji końca 5' mRNA.

10. Opiekun: dr hab. Jacek Jemielity prof. UW, jacekj@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 43 774

„Synteza i charakteryzacja spinowo znakowanych analogów końca 5' mRNA jako sond molekularnych do badań EPR”

Temat przydzielony: magistrantka Paulina Wysmołek

Opis: Elektronowy rezonans paramagnetyczny (EPR) to technika spektroskopowa pozwalająca na badanie substancji zawierających jeden lub więcej niesparowanych elektronów. Celem pracy jest synteza nukleotydów pojedynczo lub podwójnie znakowanych znacznikiem TEMPO, wstępna charakteryzacja ich właściwości biochemicznych i

biofizycznych oraz próba wykorzystania w badaniu przebiegu procesów biochemicznych, takich jak degradacja enzymatyczna, metodą EPR.

11. Opiekun: dr hab. Jacek Jemielity prof. UW, jacekj@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 43 774
„Wykorzystanie wysokosprawnej chromatografii cieczowej oraz spektrometrii mas do badań analogów Ap_4A jako inhibitorów enzymu Fhit”

Temat przydzielony; magistrant: Jakub Dąbrowski

Opis: Białko Fhit jest supresorem nowotworowym posiadającym aktywność hydrolazy Ap_nA . Wydajne inhibitory białka Fhit mogą być pomocne w zrozumieniu mechanizmu jego działania na poziomie molekularnym oraz zaprojektowaniu związków o potencjale terapeutycznym. Celem projektu jest charakteryzacja (wyznaczenie parametrów IC_{50}) szeregu potencjalnych inhibitorów białka Fhit przy użyciu technik wysokosprawnej chromatografii cieczowej oraz spektrometrii mas w celu wyselekcjonowania związków o największej aktywności.

12. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 784
„Badania właściwości emisyjnych białek i ich wykorzystanie w charakterystyce oddziaływania z ligandami (substratami, inhibitorami)”

Opis: Wpływ oddziaływania elektrostatycznego między makromolekulą (białkiem) i molekulą (ligandem) na ich widma absorpcji i emisji fotonów umożliwia ilościową charakterystykę kompleksów (asocjatów) białko-ligand. Nauczymy się jak na podstawie zależności tych widm od stężenia liganda i temperatury w roztworze można wyznaczyć powinowactwo, tj. stałą asocjacji i liczbę molekul liganda wiązanych przez jedną makromolekulę białkową (stechiometrię). Praca magisterska dotyczy określenia wymagań wybranego enzymu i sformułowania na tej podstawie modelu mechanizmu reakcji enzymatycznej na bazie precyzyjnych informacji o strukturze i własnościach fizycznych enzymu, ligandów i asocjatów enzym-ligand. Uwzględniony będzie wzajemny wpływ enzymu na ligand(y) i vice versa. Planowane jest wykorzystanie szeregu mutantów tego enzymu w celu ustalenia wpływu struktury miejsca aktywnego na jego powinowactwo do ligandów. Odpowiemy na pytanie: jakich parametrów należałoby się spodziewać w przypadku bardzo dobrego inhibitora enzymu - potencjalnego leku? Uzyskane wyniki będą podstawą pracy magisterskiej.

13. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 784
„Zastosowanie zwiększonej rozdzielczości czasowej i przestrzennej laserowej fluorescencyjnej mikroskopii konfokalnej w badaniach kompleksów enzym - ligand znakowanych sondami fluorescencyjnymi.

Opis: Celem pracy magisterskiej jest wykorzystanie zwiększonej rozdzielczości przestrzennej i czułości metod fluorescencyjnych poprzez zastosowanie laserowej fluorescencyjnej mikroskopii konfokalnej, gdzie aby podwyższyć rozdzielczość przestrzenną i czasową wykorzystuje się wygaszanie stanów wzbudzonych za pomocą emisji stymulowanej (Stimulated Emission Depletion, STED) trójwymiarowego obrazowania struktury za pomocą przestrzennego rozkładu czasów życia stanów wzbudzonych (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy, FLIM). Badania te mogą być rozszerzone o badania dyfuzji cząsteczek i makrocząsteczek biologicznych, np. białek i ich kompleksów z ligandami (substratami, inhibitorami) in vitro oraz in vivo w za pomocą fluorescencyjnej spektroskopii korelacyjnej (Fluorescence Correlation Spectroscopy, FCS). W badaniach tych uwzględnione będą następujące zjawiska fizyczne i ich ewentualny wpływ na emisję (fluorescencję) cząsteczek i ich kompleksów:

- (a) Kinetyka rozpoznawania się (asocjacji) enzymów z ligandami na podstawie wpływu zmieszania składników kompleksu na ich fluorescencję;
- (b) Oddziaływania elektrostatyczne, np. typu wiązań wodorowych;
- (c) Bezpromieniste (rezonansowe) przeniesienie energii wzbudzenia w wyniku oddziaływania dipol-dipol między donorem w stanie wzbudzonym i akceptorem w stanie podstawowym.
- (d) Śledzenie dyfuzji, liczby cząsteczek ich masy cząsteczkowej oraz asocjacji.

14. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 784

„Entalpia swobodna oddziaływania enzym-inhibitor”

Opis: Zbadanie wpływu oddziaływania elektrostatycznego między makromolekulą (białkiem) i molekulą (ligandem) na ich widma absorpcji i emisji fotonów umożliwia ilościową charakterystykę kompleksów (asocjacji) białko-ligand (enzym-inhibitor). Nauczymy się jak na podstawie zależności tych widm od stężenia liganda w roztworze białka oraz temperatury tego roztworu można wyznaczyć entalpię swobodną asocjacji wybranego enzymu z inhibitorem. Wyniki będą mogły być wykorzystane w projektowaniu inhibitorów (leków) o selektywnych właściwościach terapeutycznych wobec enzymów izolowanych z pasożytów (np. nicieni) i mikroorganizmów chorobotwórczych (bakterii, wirusów), na podstawie różnic między enzymami ludzkimi i ich odpowiednikami w mikroorganizmach chorobotwórczych. Porównanie selektywności substratowo-inhibitorowej z różnicami strukturalnymi i kinetycznymi między enzymami ludzkimi, zwierzęcymi i z mikroorganizmów (bakterii, wirusów) przyczyni się także do lepszego zrozumienia mechanizmu reakcji katalitycznych. Odpowiemy na pytanie, jakiej entalpii należałoby się spodziewać w przypadku „silnych inhibitorów” (potencjalnych leków).

15. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 784

„Analiza własności spektralnych chloroplastów roślin i kompleksów LHCII – obrazowani strukturalne”

Opis: Chloroplasty są to obiekty makromolekularne składające się między innymi z chromoforów (kilku typów chlorofilu, karotenoidów), białek i błon lipidowych. O ich własnościach spektralnych i funkcjonalnych decydują głównie własności kompleksów białkowo-chromoforowych. Kompleksy białkowo-chromoforowe absorbują i emitują fotony światła widzialnego, odpowiednio w zakresie 350-750 i 620-800 nm. Ponadto zainteresujemy się także rozpraszaniem światła oraz porównamy absorpcję, emisję i rozpraszanie w przypadku chloroplastów izolowanych z różnych roślin, np. wrażliwych i odpornych na chłód. Nauczymy się jak przestrzenny rozkład charakterystycznych czasów zaniku emisji fotonów (fluorescencji) może być podstawą obrazowania przestrzennego chloroplastów za pomocą fluorescencyjnej mikroskopii konfokalnej (ang. Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy, FLIM). Zbadamy czy środowisko wpływa na strukturę chloroplastów oraz czy ten wpływ ma znaczenie dla ich roli biologicznej.

16. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 784

„Wyznaczanie odległości między białkiem (enzymem) i ligandem (inhibitorem) na podstawie rezonansowego transferu energii wzbudzenia fluorescencji”

Temat przydzielony: magistralant Marek Warzecha

Opis: W połowie XX wieku T. Foerster opracował fizyczne podstawy transferu energii wzbudzenia fluorescencji (ang. *Fluorescence Resonance Energy Transfer*, FRET) między molekulami zwanymi odpowiednio donorem i akceptorem energii. Głównym elementem teorii Foerstera jest oddziaływanie dipol-dipol między stanem wzbudzonym donora i podstawowym akceptora. Foerster pokazał, że transfer ten jest **rezonansowy**, tzn. widmo emisji donora powinno chociaż częściowo przykrywać się z widmem absorpcji akceptora.

Jako konsekwencja oddziaływania dipolowego, wydajność transferu energii powinna być proporcjonalna do czynnika orientacji wzajemnej (κ^2) dipolowych momentów przejść - emisyjnego w przypadku donora i absorpcyjnego w przypadku akceptora oraz odwrotnie proporcjonalna do szóstej potęgi odległości (R^6) między nimi. Badając te dwie zależności nauczymy się podstaw modelu Foerstera.

17. Opiekun: dr Joanna Kowalska, asia@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 774

„Badanie oddziaływań nukleotydów z białkami wiążącymi metodą STD NMR”

Opis: Technika STD NMR (ang. *saturation transfer difference NMR*) jest stosunkowo prostą i szybką metodą pozwalającą na identyfikację ligandów oddziałujących ze specyficznym receptorem makromolekularnym (najczęściej białkiem) opartą na jądrowym rezonansie magnetycznym. Odpowiednie zaplanowanie eksperymentu umożliwia także wyznaczenie stałej dysocjacji dla kompleksów białko-ligand. Dzięki temu metoda STD NMR znajduje szerokie zastosowanie w badaniach przesiewowych w poszukiwaniu ligandów dla potencjalnych celów terapeutycznych. Celem projektu będzie zbadanie zakresu stosowności metody STD NMR w badaniu białek wiążących nukleotydy, ze szczególnym uwzględnieniem białek o znaczeniu terapeutycznym. Szczegółowe cele projektu obejmują opracowanie strategii poszukiwania ligandów nukleotydowych specyficznych dla białek wiążących nukleotydy metodą STD NMR oraz wyznaczenie wartości stałych dysocjacji dla kilku modelowych układów białko-nukleotyd. Do realizacji projektu nie jest wymagane wcześniejsze doświadczenie ze spektroskopią NMR.

18. Opiekun: prof. Bożena Kamińska-Kaczmarek Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

Współopiekun: prof. Bogdan Lesyng (Zakład Biofizyki, Wydział Fizyki UW)

„Przyżyciowe obrazowanie guzów mózgu z wykorzystaniem zjawiska fluorescencji i bioluminescencji”

Temat przydzielony: magistrantka Martyna Lachowska

Opis: Glejaki wielopostaciowy należy do najbardziej złośliwych guzów mózgu. Jego tendencja do wzrostu i infiltracji zdrowych tkanek utrudnia chirurgiczną resekcję glejaka. Pomimo wielkiego postępu chirurgii oraz radio- i chemioterapii guzów mózgu, średni czas życia chorych wynosi tylko około 15 miesięcy od momentu postawienia diagnozy. Celem pracy jest opracowanie szybkiej, nieinwazyjnej i skutecznej techniki obrazowania guzów mózgu w warunkach *in vivo*. Wykorzystany zostanie zwierzęcy model poprzez implantację komórek szczurzego glejaka linii C6 do mózgu immunokompetentnego zwierzęcia. W celu obrazowania eksperymentalnych guzów mózgu za pomocą fluorescencji użyte zostaną barwniki z zakresu dalekiej czerwieni i podczerwieni. Natomiast w celu wizualizacji glejaków z użyciem bioluminescencji komórki glejaka zostaną transdukowane lentiwirusem niosącym gen lucyferazy. Opracowanie przyżyciowej metody wizualizacji zwierzęcych modeli glejaków umożliwi w przyszłości analizę wpływu nowych terapeutyków na rozwój nowotworu w czasie, ograniczając przy tym czas badań oraz liczbę zwierząt wykorzystanych w doświadczeniu.

19. Opiekun: dr Maciej Łukaszewicz, mlukas@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 781

„Dinukleotydowe analogi struktury kapu ze znacznikiem fluorescencyjnym jako narzędzia do badania aktywności enzymatycznej białek z motywem NUDIX”

Temat przydzielony: magistrant Łukasz Mancewicz

Opis: Usunięcie struktury kapu (7-metyloguanozyny przyłączonej do pierwszego transkrybowanego nukleotydu mostkiem trifosforanowym, m7GpppN) jest jednym z kluczowych etapów regulujących stabilność mRNA w komórce. Dotychczas za główny

enzym hydrolizujący strukturę kapu uważane było białko Dcp2 (fosfohydrolaza z rodziny białek Nudix). Ostatnio zdolność hydrolizy kapu przypisano innym enzymom z rodziny Nudix (np. hNudt16, hNudt12, hNudt15 czy Dxo1), co sugeruje że regulacja procesu degradacji mRNA (a tym samym stabilność mRNA) odbywa się na wielu ścieżkach, które mogą być specyficzne w zależności np. od typu transkryptu RNA czy typu komórki. Dokładna wiedza na temat regulacji degradacji mRNA w komórkach staje się dziś niezwykle ważna ze względu na coraz szersze badania pod kątem wykorzystania mRNA jako cząsteczki terapeutycznej. Praca magisterska będzie dotyczyła charakterystyki oddziaływań wybranego białka z rodziny Nudix z dinukleotydowym analogiem kapu ze znacznikiem fluorescencyjnym (antranilowym lub/i mantranilowym) pod kątem wykorzystania badanego analogu do badań porównawczych aktywności enzymatycznej białek dekapujących przy użyciu m.in. czynnika mikropłytek z opcją pomiaru fluorescencji.

20. Opiekun: dr Maciej Łukaszewicz, mlukas@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 781

„Metoda analizy długości sekwencji ogona poli-adeninowego końca 3’ transkryptów mRNA”.

Temat przydzielony: magistrantka Joanna Miskiewicz

Opis: Otrzymywane w warunkach laboratoryjnych mRNA jest w ostatniej dekadzie intensywnie badane jako cząsteczki o potencjale terapeutycznym, które dostarczone do komórek służą jako matryca do syntezy np. brakujących lub uszkodzonych białek niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu (np. Sahin, Kariko and Tureci, 2014, Nature Reviews). Jednym z najważniejszych problemów w wykorzystaniu mRNA jako potencjalnego „leku” jest jego stabilność: oporność na degradację enzymatyczną po dostarczeniu do komórek. Jednym z elementów budowy mRNA, które wpływa na jego stabilność komórkową jest sekwencja ogona poliadeninowego na końcu 3’ cząsteczki, której usunięcie przez poliA-specyficzną rybonukleazę zapoczątkowuje degradację cząsteczki mRNA. Praca magisterska będzie dotyczyła opracowania i przetestowania metody analizy długości sekwencji ogona poliadeninowego reporterowych transkryptów mRNA, opartej na technologii RT-PCR, a następnie przeanalizowania przydatności tej metody do testowania mRNA izolowanego z lizatów komórkowych.

21. Opiekun: dr Maciej Łukaszewicz, mlukas@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 781

„Modyfikowane analogi struktury kapu 5'-końca mRNA jako potencjalne inhibitory kap-zależnej translacji - badania w układach translacji in vitro.”

Opis: Modyfikowane analogi struktury kapu 5'-końca mRNA są badane pod kątem zastosowań terapeutycznych: jako inhibitory białka eIF4E nadprodukowanego w niektórych typach nowotworów, i jako element struktury mRNA terapeutycznego poprawiający jego stabilność w warunkach komórkowych i właściwości translacyjne (np. Piecyk, Łukaszewicz, Darzynkiewicz, Jankowska-Anyszka: „Triazole-containing monophosphate mRNA cap analogs as effective translation inhibitors.” RNA 2014). Praca będzie dotyczyła charakterystyki nowych serii modyfikowanych analogów kapu, m.in: analizy ich właściwości inhibitorowych w układzie translacji in vitro oraz analizy oporności na enzymy dekapujące (DcpS, Nudt), w celu wytypowania związków do testów *in vivo*.

22. Opiekun: dr Anna Modrak-Wójcik, ankam@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 779

„Badania kompleksów czynnika inicjacji translacji eIF4E z inhibitorowym białkiem 4E-BP1 oraz analogami kapu metodami spektroskopii dichroizmu kołowego oraz emisyjnej”

Opis: Inicjacja translacji w komórkach eukariotycznych jest złożonym procesem tworzenia kompleksów wielu białek oraz RNA i determinuje wypadkową szybkość biosyntezy białek.

Szczególną rolę odgrywa białkowy czynnik translacyjny eIF4E, który inicjuje translację przyłączając się do charakterystycznej struktury kapu na 5'-końcu mRNA. Podwyższone stężenie eIF4E występuje w wielu rodzajach komórek nowotworowych. Białko 4E-BP1 (4E binding protein), poprzez utworzenie kompleksu z eIF4E i uniemożliwienie przyłączania się kolejnych czynników translacyjnych, prowadzi do zahamowania procesu translacji. Znajomość molekularnego mechanizmu oddziaływania białek eIF4E i 4E-BP1 może okazać się istotna z medycznego punktu widzenia. Dotychczasowe badania wykazały, że miejsca wiązania kapu i 4EBP1 w eIF4E, choć przestrzennie odległe, nie są niezależne. Wyniki te sugerują zachodzenie reorganizacji strukturalnej w miejscu wiązania 4E-BP1 na skutek związania kapu i vice versa – w miejscu wiążącym kap po przyłączeniu 4E-BP1. Praca będzie dotyczyła obserwacji tworzenia kompleksów podwójnych 4E-BP1/eIF4E i eIF4E/kap oraz potrójnych 4E-BP1/eIF4E/kap z wykorzystaniem spektroskopii emisyjnej oraz spektroskopii dichroizmu kołowego. W badaniach zostanie wykorzystane ludzkie białko eIF4E zarówno typu dzikiego, jak i jego mutanty ze zmienionymi kluczowymi aminokwasami z miejsc wiążących.

**23. Opiekun: dr hab. Beata Wielgus-Kutrowska, _beata@biogeo.uw.edu.pl
tel: 55 40 789**

„Badania rozwijania jednotryptofanowych mutantów fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP) ze śledzony cięlecej”

Opis: Fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP – ang. purine nucleoside phosphorylase) rozszczepiają wiązanie glikozydowe rybo- i dezoksyrybonukleozydów w obecności nieorganicznego fosforanu prowadząc do utworzenia zasady purynowej i rybozo- lub dezoksyrybozo-1-fosforanu. PNP odgrywają kluczową rolę w metabolizmie nukleozydów, a fakt, że genetycznie uwarunkowany brak aktywności enzymu prowadzi do braku odporności komórkowej przy zachowaniu odporności humoralnej spowodował, że są one przedmiotem intensywnych i wszechstronnych badań. Obiektem pracy licencjackiej będą trzy jednotryptofanowe mutanty PNP ze śledzony cięlecej. W każdej podjednostce enzymu typu dzikiego znajdują się trzy tryptofany w pozycjach 16, 94 i 178. W mutantach jednotryptofanowych dwa z nich zostały zamienione na fenyloalaninę. W ramach pracy magisterskiej sprawdzimy, dla samodzielnie uzyskanych białek, metodą ultrawirowania analitycznego (i ewentualnie zatrzymanego przepływu) jak przebiega proces ich rozwijania.

**24. Opiekun: dr Remigiusz Worch Instytut Fizyki PAN, remi.worch@gmail.com
Współopiekun: dr hab. Beata Wielgus-Kutrowska, beata@biogeo.uw.edu.pl
tel: 55 40 789**

„Wpływ inkorporacji peptydu fuzyjnego wirusa grypy na organizację lipidów w błonie”

Temat przydzielony: magistrantka Anna Szymaniec

Wirus grypy posiada otoczkę lipidową, która łączy się z fragmentem błony komórkowej w trakcie cyklu replikacyjnego. Procesowi temu pośredniczy tzw. peptyd fuzyjny, czyli fragment białka wirusowego (hemaglutyniny), który bezpośrednio oddziałuje z błoną. Podczas wykonywania pracy scharakteryzowane zostaną efekty jakie powoduje inkorporacja peptydu fuzyjnego w błonie lipidowej takie jak np. zaburzenie porządku dwuwarstwy, organizacja faz lipidowych, własności dyfuzyjne molekuł. Szczególna uwaga zostanie zwrócona na kwestię długości peptydu, ponieważ wcześniejsze badania pokazały wyraźnie inną strukturę peptydów 20 i 23 aminokwasowych. Głównymi technikami badawczymi będzie mikroskopia fluorescencyjna sztucznych systemów błonowych.

25. Opiekun: dr Piotr Setny CeNT UW, p.setny@cent.uw.edu.pl

„Dokładność metody Poissona-Boltzmanna w obliczeniach energii swobodnej hydratacji białek.”

Temat przydzielony: magistrantka Anita Dudek

Opis: Molekuły o znaczeniu biologicznym, takie jak białka, kwasy nukleinowe bądź małe cząsteczki organiczne funkcjonują w środowisku wodnym. Obecność wody w istotny sposób wpływa na ich stabilność konformacyjną oraz wzajemne oddziaływania. Uwzględnienie środowiska wodnego jest zatem niezbędne do prawidłowego teoretycznego opisu ich funkcjonowania. Metodą pozwalającą na badanie układów biomolekularnych przy zastosowaniu formalizmu fizyki statystycznej są symulacje komputerowe, w których cząsteczki wody uwzględnione są w reprezentacji pełnoatomowej. Wysoki koszt tego typu obliczeń sprawia, że poszukiwane są metody uproszczonego opisu środowiska wodnego. Jednym z powszechnie stosowanych jest model Poissona-Boltzmanna, w którym woda traktowana jest jako jednorodny ośrodek o określonej stałej dielektrycznej i napięciu powierzchniowym. Metoda ta daje dobre wyniki w odniesieniu do energii swobodnych hydratacji małych cząsteczek organicznych, jednakże jej dokładność w przypadku makromolekuł takich jak białka nie została bezpośrednio zweryfikowana. W ramach projektu przeprowadzone zostaną symulacje dynamiki molekularnej kilku białek z pełnoatomową reprezentacją środowiska wodnego. Ich celem będzie dokładne wyznaczenie zmian energii swobodnych hydratacji towarzyszących zmianom konformacyjnym, przy wykorzystaniu metody całkowania termodynamicznego. Uzyskane wartości referencyjne zostaną porównane z wynikami metody Poissona-Boltzmanna, pozwalając na:

- a) ocenę jej dokładności,
- b) dobór parametrów (wartości stałych dielektrycznych i napięcia powierzchniowego, metody ustalania powierzchni molekularnej) zapewniających najlepszą zgodność wyników.

26. Opiekun: dr hab. Joanna Trylska CeNT UW joanna@cent.uw.edu.pl tel. 55 43 683

„Modele zredukowane kwasów nukleinowych w symulacjach dynamiki molekularnej”

Opis: Poważnym problemem w symulacjach klasycznej dynamiki molekularnej modeli pełnoatomowych jest ich kosztowność obliczeniowa. Procesy biologiczne z udziałem kwasów nukleinowych, DNA czy RNA, zajmują często sekundy, a w symulacji dużym wysiłkiem uzyskiwane są skale mikrosekund. Jednym ze sposobów na zmniejszenie tej różnicy jest stosowanie modeli zredukowanych (grubo-ziarnistych, ang. *coarse-grained*), w których jeden nukleotyd reprezentuje się przez jedno lub więcej centrów interakcji. W naszej grupie stworzyliśmy oprogramowanie RedMDStream do tworzenia i optymalizacji takich zredukowanych modeli (<https://bionano.cent.uw.edu.pl/Software/RedMD>). Celem projektu będzie zastosowanie RedMDStream do jednego z istniejących modeli gruboziarnistych (jednokulkowych) służących symulacji dynamiki i przewidywania struktury RNA. Pozwoli to sprawdzić, czy model jest optymalny, czy też niewielkie modyfikacje parametrów modelu poprawią wyniki. Następnym etapem będzie stworzenie i sparametryzowanie własnego modelu dwukulkowego RNA i wykorzystanie modelu do symulacji dynamiki przykładowego RNA.

27. Opiekun: dr hab. Joanna Trylska CeNT UW joanna@cent.uw.edu.pl tel. 55 43 683

„Stworzenie bazy danych parametrów pola siłowego do obliczeń dynamiki molekularnego modyfikowanych nukleotydów w RNA”

Opis: w wielu procesach biologicznych. Pojedyncze nici RNA występujące w żywych organizmach mogą mieć od kilkunastu do kilkudziesięciu tysięcy nukleotydów długości. W wielu z nich znajdują się niestandardowe nukleotydy będące pochodnymi podstawowych czterech: adeniny, guaniny, cytozyny i uracylu. Modyfikacje mogą polegać na zmianie pojedynczych atomów, czy dodaniu całych grup

funkcyjnych. Wśród struktur RNA zdeponowanych w bazie danych PDB znajduje się obecnie prawie 600 różnych modyfikacji standardowych nukleotydów. Tylko dla około 20 z nich istnieją publicznie dostępne parametry pól siłowych do symulacji dynamiki molekularnej. Celem projektu będzie stworzenie bazy danych parametrów pola siłowego dla modyfikowanych nukleotydów w RNA. Będzie to wymagało zautomatyzowania tego procesu: dostawiania wodoró

-
opracowanie łatwej procedury dodawania do opracowanej bazy danych kolejnych cząsteczek. Wykonawca projektu zdobędzie doświadczenie w stosowaniu technik obliczeniowych (dynamiki molekularnej czy obliczeń kwantowo-mechanicznych) używanych powszechnie w biofizyce obliczeniowej, w szczególności w badaniach kwasów nukleinowych.

28. Opiekun: dr Zbigniew Darżynkiewicz zibi@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 780

„Sondy fluorescencyjne jako narzędzie do molekularnych badań białek degradujących mRNA”

Opis: Sondy fluorescencyjne, chemicznie przyłączane do aminokwasów cysteiny lub lizyny, są powszechnie stosowanym narzędziem w molekularnych badaniach białek. Dzięki niezwykle wysokim współczynnikom ekstynkcji i wydajności kwantowej świecenia mogą być stosowane w niewielkich stężeniach, a fluorescencja w zakresie światła widzialnego pozwala na obserwację ich świecenia niezależnie od emisji białek i nukleotydów (emitujących w zakresie ultrafioletu). W ramach pracy wykonane zostaną procesy znakowania wybranymi znacznikami (z grupy AlexaFluor, TexasRed, rodamina, fluoresceina) wybranych białek degradujących mRNA: DcpS z różnych organizmów oraz NUDt16. Opracowane zostaną podstawowe parametry procesów znakowania, własności spektralne otrzymanych obiektów, ich zachowanie w różnych roztworach, a także zbadane bardziej zaawansowane własności fluorescencyjne, jak anizotropia i czas zaniku fluorescencji. Stosowane techniki eksperymentalne: podstawy pracy biochemicznej z białkiem, spektroskopia absorpcyjna, spektroskopia fluorescencyjna, również czasowo-rozdzielcza.

29. Opiekun: dr Zbigniew Darżynkiewicz zibi@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 780

„Stabilność dimerycznego białka Decapping Scavenger a jego aktywność enzymatyczna”

Opis: Białko Decapping Scavenger (DcpS) jest kluczowym czynnikiem w degradacji krótkich fragmentów mRNA- pozbawia je wysoce specyficznej struktury 5' końca (kapu), mogącej prowadzić do interakcji z aparatem translacyjnym komórki. Enzym DcpS jest dimerem o unikalnej, nie znajdującej homologii wśród innych białek strukturze, dodatkowo wyróżniającym się silnym spleceniem N-domen (*domain-swapping*). Przewiduje się, że dimeryczna struktura stoi u podstaw funkcjonalności białka, decydując o szybkości hydrolizy lub stabilności enzymu. W niniejszej pracy białko szczepu dzikiego (*wild type*) zostanie porównane z mutantem o potencjalnie osłabionym oddziaływaniu podjednostek. Zbadana zostanie aktywność obu form, a także porównana ich stabilność w funkcji temperatury. Stosowane techniki eksperymentalne: podstawy pracy biochemicznej z białkiem, spektroskopia absorpcyjna i emisyjna (fluorescencyjna), spektroskopia dichroizmu kołowego CD (circular dichroism) lub wymiennie kalorymetria skaningowa DSC.

30. Opiekun: dr Krystiana A. Krzyśko, krzysko@bioexploratorium.pl tel. 55 40 794

„Modelowanie kompleksów PKCβII z białkami mitochondrialnymi ”

Opis: Na podstawie badań eksperymentalnych zostaną wybrane białka mitochondrialne (np. białka dehydrogenazy pirogronowej, białka kompleksu I, V oksydacyjnej fosforylacji), które utworzą kompleks z białkiem PKCβII. Kompleksy te zostaną zbudowane na podstawie struktur białek, które są dostępne w PDB. Brakujące fragmenty białek zostaną uzupełnione, a

pełne struktury zoptymalizowane. Następnie zostanie przeprowadzone dokowanie białko - białko, przy zastosowaniu serwerów dokujących, oraz dokowanie ręczne na podstawie danych doświadczalnych. Otrzymane modele kompleksów zostaną zoptymalizowane, a następnie poddane minimalizacji i symulacji dynamiki molekularnej (przy użyciu programu NAMD). Otrzymane wyniki zostaną poddane analizie pod względem prawdopodobnego ustawienia względem siebie białek w kompleksie (z uwzględnieniem możliwości zajścia fosforylacji przy takim ustawieniu) i energii oddziaływania białko - białko w kompleksie. Wybrane modele kompleksów posłużą do zaprojektowania peptydów hamujących oddziaływania pomiędzy PKC β a wybranym białkiem mitochondrialnym (przy użyciu programu MOE).

31. Opiekun: dr Krystiana A. Krzyśko, krzysko@bioexploratorium.pl tel._55 40 794

”
- **kompleksów barwnikowo-białkowych na poziomie molekularnym metodami modelowania molekularnego.”**

Opis: Wybrane kompleksy barwnikowo-białkowe zostaną zbudowane na podstawie struktur białek, które są dostępne w PDB. Brakujące fragmenty białek zostaną uzupełnione, a pełne struktury zoptymalizowane. Otrzymane modele kompleksów zostaną zoptymalizowane, a następnie poddane minimalizacji i symulacji dynamiki molekularnej pełnoatomowej jak i grubziarnistej. Otrzymane wyniki zostaną poddane analizie pod względem prawdopodobnego ustawienia względem siebie białek w kompleksie (z uwzględnieniem możliwości zajścia fotosyntezy) i energii oddziaływania białko - białko w kompleksie.

32. Opiekun: dr Krystiana A. Krzyśko, krzysko@bioexploratorium.pl tel._55 40 794

„**Analiza oddziaływań RNA ze środowiskiem wodnym ze szczególnym uwzględnieniem oddziaływań dalekozasięgowych stabilizujących struktury RNA**”

Opis: Oddziaływania dalekozasięgowe odgrywają kluczową rolę w stabilizowaniu struktur przestrzennych białek. W przypadku białek są one dobrze zbadane. W szczególności długoczasowe symulacje metodami dynamiki molekularnej potwierdzają wysoką stabilność struktur w odpowiednio zdefiniowanych polach siłowych. W przypadku struktur przestrzennych RNA sytuacja jest bardziej złożona ze względu na skomplikowaną naturę oddziaływań pomiędzy zasadami. Oprócz kanonicznych par Watsona-Creeka występują parowania niekanoniczne oraz inne bardziej skomplikowane układy niekiedy obejmujące więcej niż dwie zasady. Istotną rolę odgrywają również jony. Każdy monomer-nukleotyd zawiera ujemnie naładowaną grupę fosforanową, która tworzy mocne anionowe pole wokół cząsteczki. W środowisku komórkowym (tzn. w roztworze jonowym) zawierającym kationy takie jak: Mg²⁺, Na⁺, K⁺, jony te mogą pośredniczyć w oddziaływaniach pomiędzy jednoimiennie naładowanymi zasadami i w ten sposób przyczyniać się do stabilizacji struktury. Dlatego do badania struktur przestrzennych RNA, niezbędna jest znajomość oddziaływań tych molekuł z roztworem. Identyfikacja oddziaływań szczególnie istotnych dla stabilizacji struktury może się znacząco przyczynić do zrozumienia mechanizmów funkcjonowania cząsteczek RNA oraz do rozwoju metod przewidywania i porównywania struktur.

33. Opiekun: dr Franciszek Rakowski Pracownia Bioinformatyki IMDiK PAN,
rakowski@icm.edu.pl

Współopiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809
„**Modelowanie szlaków sygnałowych i metabolicznych uczestniczących w procesie plastyczności synaptycznej typu LTP**”

Opis: Plastyczność synaptyczna jest procesem następującym pod wpływem skorelowanych aktywności komórek nerwowych: pre-synaptycznej i post-synaptycznej.

Sygnałem który propaguje się wzdłuż wypustek komórek nerwowych jest sygnał elektryczny (zaburzenie potencjału błonowego), jednak przekazywanie sygnału pomiędzy komórkami, w synapsie, zachodzi w postaci sygnału chemicznego. Odpowiedź komórki post-synaptycznej na sygnał wysłany przez komórkę presynaptyczną zależy od budowy i składu chemicznego synapsy. W szczególności istotną rolę pełni gęstość błonowa aktywnych receptorów kwasu glutaminowego - tzw. receptorów AMPA. Modyfikacja tej gęstości, równoznaczna ze zmianą siły połączenia synaptycznego regulowana jest przez odpowiednie szlaki sygnałowe i metaboliczne. Zrozumienie dynamiki i matematyczny opis niniejszych szlaków stanowi temat pracy.

34. Opiekun: dr Marcin Mielecki Pracownia Bioinformatyki IMDiK PAN,
marcinm@ibb.waw.pl

Współopiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809

„Modelowanie wybranych deubikwitynaz i ich inhibitorów oraz molekularnych onkogennych procesów regulacyjnych z nimi związanych”

Opis: Aktualny stan wiedzy w dziedzinach biofizyki teoretycznej i bioinformatyki pozwala na badania onkogennych procesów na poziomie molekularnym. W niektórych typach nowotworów istotną rolę odgrywają ubikwitynazy i deubikwitynazy - enzymy zaangażowane w procesy komórkowej utylizacji wykorzystanych już białek, lub białek o błędnej strukturze. Współdziałanie ubikwitynaz oraz deubikwitynaz oraz ich oddziaływanie z takimi szlakami sygnałowymi jak JAK/STAT odgrywa istotną rolę w onkogennych procesach. Celem pracy jest modelowanie wybranych deubikwitynaz oraz ich niskocząsteczkowych inhibitorów oraz analiza procesów regulacyjnych w których one uczestniczą. W badaniach wykorzystane będą metody modelowania i projektowania molekularnego oraz metody bioinformatyki. Przewiduje się współpracę z MD Anderson Cancer Center w Houston.

35. Opiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809

Współopiekun: dr Franciszek Rakowski Pracownia Bioinformatyki IMDiK PAN,
rakowski@icm.edu.pl

„Modelowanie wybranych kinaz białkowych oraz procesów regulacyjnych z nimi związanych, zaangażowanych w mechanizmy formowania się pamięci”

Opis: Aktualny stan wiedzy w obszarach biofizyki teoretycznej oraz fizyki molekularnej pozwala na badania mechanizmów formowania się pamięci w mózgowych strukturach. Jest to gorący i bardzo ciekawy obszar badań podstawowych oraz potencjalnych biomedycznych zastosowań. Istotną rolę w tych mechanizmach odgrywają niektóre kinazy białkowe (enzymy aktywujące inne białka w procesach fosforylacji), takie jak m.in. kinaza PKMzeta. Celem pracy jest opis struktury i mechanizmów funkcjonowania tej i innych kinaz, w tym jej/ich interakcji z innymi obiektami biomolekularnymi zaangażowanymi w proces tworzenia się pamięci. Wykorzystane będą metody molekularnego modelowania oraz metody obliczeniowe fizyki i/lub (bio)informatyki.

36. Opiekun: dr Michał Koliński Pracownia Bioinformatyki IMDiK PAN
kolinski.michal@gmail.com tel.

Współopiekun: prof. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809

„Przewidywanie struktury kompleksów receptorów GPCR z lekami - ocena skuteczności programów: AutoDock, Autodock Vina, Glide oraz MOE”

Opis: Tematem pracy będzie sprawdzenie skuteczności programów AutoDock, Autodock Vina, Glide oraz MOE do przewidywania struktury przestrzennej kompleksów receptorów GPCR z lekami. Baza 20 ligandów zostanie zadokowana do znanych struktur przestrzennych receptorów GPCR z wykorzystaniem wyżej wymienionych programów. Następnie,

otrzymane modele kompleksów receptor-ligand zostaną porównane do struktur eksperymentalnych w celu oceny skuteczności zastosowanych programów.

37. Opiekun: prof. dr hab. Bożena Kamińska-Kaczmarek Instytut Biologii

Doświadczalnej PAN, B.Kaminska@nencki.gov.pl

Współopiekun: prof. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809

„Przyżyciowe obrazowanie guzów mózgu z wykorzystaniem zjawiska fluorescencji i bioluminescencji” (temat realizowany przez p. Martynę Lachowską).

Opis: Glejaki wielopostaciowy należy do najbardziej złośliwych guzów mózgu. Jego tendencja do wzrostu i infiltracji zdrowych tkanek utrudnia chirurgiczną resekcję glejaka. Pomimo wielkiego postępu chirurgii oraz radio- i chemioterapii guzów mózgu, średni czas życia chorych wynosi tylko około 15 miesięcy od momentu postawienia diagnozy.

Celem pracy jest opracowanie szybkiej, nieinwazyjnej i skutecznej techniki obrazowania guzów mózgu w warunkach *in vivo*. Wykorzystany zostanie zwierzęcy model poprzez implantację komórek szczurzego glejaka linii C6 do mózgu immunokompetentnego zwierzęcia. W celu obrazowania eksperymentalnych guzów mózgu za pomocą fluorescencji użyte zostaną barwniki z zakresu dalekiej czerwieni i podczerwieni. Natomiast w celu wizualizacji glejaków z użyciem bioluminescencji komórki glejaka zostaną transdukiowane lentiwirusem niosącym gen lucyferazy. Opracowanie przyżyciowej metody wizualizacji zwierzęcych modeli glejaków umożliwi w przyszłości analizę wpływu nowych terapeutyków na rozwój nowotworu w czasie, ograniczając przy tym czas badań oraz liczbę zwierząt wykorzystanych w doświadczeniu.

38. Opiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809

„Zastosowanie kwantowo-klasycznego środowiska symulacyjnego SCIGRESS w badaniach wybranego procesu enzymatycznego.

Opis: Rozwój metod fizyki teoretycznej i obliczeniowej pozwala na badania struktury i dynamiki złożonych układów (bio)molekularnych na klasycznym, kwantowym lub kwantowo-klasycznym poziomie. Celem pracy jest zastosowanie środowiska symulacyjnego SCIGRESS pozwalającego na wieloskalowe modelowanie układów (bio)molekularnych na kwantowo-klasycznym poziomie w otaczającym środowisku mającym cechy rzeczywistego środowiska molekularnego. Przetestowane zostaną możliwości tego środowiska w badaniach złożonych układów (bio)molekularnych, np. kinazy białkowej odgrywającej istotną rolę w mechanizmach formowania się pamięci. Wskazane zostaną potencjalne możliwości przyszłych zastosowań środowiska symulacyjnego SCIGRESS.