

Tematy prac licencjackich		
Osoba zgłaszająca	Tytuł pracy i opis tematu	Status tematu Data aktualizacji
Prof. dr hab. Maria Bzowska	Krystalizacja syntazy adenilobursztynianowej z <i>Helicobacter pylori</i> w kompleksie z potencjalnym lekiem antybakteryjnym i badania strukturalne z użyciem dyfrakcji rentgenowskiej Dyfrakcja rentgenowska to jedna z trzech metod eksperymentalnych (a historycznie pierwsza) umożliwiających poznanie struktury przestrzennej cząsteczek, w tym białek, z rozdzielczością atomową. Warunkiem jej zastosowania jest jednak uzyskanie dobrze rozpraszającego kryształu białka. W ramach pracy dyplomowej proponujemy podjęcie próby krystalizacji enzymu, syntazy adenilobursztynianowej (AdSS), z bakterii <i>Helicobacter pylori</i>. Enzym ten ma istotne znaczenie w poszukiwaniu nowych molekularnych celów terapeutycznych do zwalczania <i>H. pylori</i>. Jego inhibitory to potencjalne leki do eliminacji tego patogenu z organizmu człowieka. W trakcie dotychczasowych badań zidentyfikowaliśmy związek, który jest inhibitorem tego enzymu, jednak do zahamowania namnażania się <i>H. pylori</i> wymagane są stosunkowo duże stężenia. Znajomość struktury przestrzennej białka w kompleksie z tym ligandem, pozwoli na zaprojektowanie nieco zmodyfikowanych, potencjalnie lepiej oddziałujących z białkiem, inhibitorów. Aby uzyskać pełnoatomową strukturę białka potrzebne są dane dyfrakcyjne z rozdzielczością minimum 2.8 Å, a lepiej poniżej 2 Å. W trakcie pracy, poza zapoznaniem się z różnymi metodami krystalizacji białek (poszukiwanie wstępnych warunków – tzw. „screeny”, optymalizacja warunków krystalizacji, mikroposiewy, metody wiszącej i siedzącej kropli, itp.), będzie możliwość testowania uzyskanych kryształów przy użyciu dyfraktometru SuperNova znajdującego się w Zakładzie Biofizyki, a także zebranie pełnych danych dyfrakcyjnych, jeśli otrzymane kryształy będą charakteryzować się wymaganą zdolnością rozdzielczą. W przypadku pracy magisterskiej w oparciu o zebrane dane (własne lub, w przypadku niepowodzenia krystalizacji wybranego kompleksu, dane z zasobów promotorów, pochodzące od innego kompleksu) wyznaczona zostanie struktura przestrzenna badanego enzymu ze związanym ligandem. Literatura na temat AdSS z <i>H. pylori</i>: “In the quest for new targets for pathogen eradication: the adenylsuccinate synthetase from the bacterium <i>Helicobacter pylori</i>” Ante Bubic, Natalia Mrnjavac, Igor Stuparevic, Marta Łyczek, Beata Wielgus-Kutrowska, Agnieszka Bzowska, Marija Luic, Ivana Lešćić Ašler (2018) J. Enz. Inhib. Med. Chem. 33, 1405-1414 <i>Praca może być wykonana przez studenta I jak i II stopnia studiów wskazanych kierunków. Szczegółowy zakres badań, a także poziom trudności eksperymentów będzie dostosowany do odpowiedniego poziomu kształcenia, a także specyfiki kierunku i specjalności dyplomanta.</i> <i>Praca będzie wykonywana w Zakładzie Biofizyki, Instytutu Fizyki Doświadczalnej, na Wydziale Fizyki, w grupie badawczej prof. dr hab. Marii Agnieszki Bzowskiej. Bezpośrednim opiekunem dyplomanta będzie dr Marta Narczyk. Badania będą realizowane we współpracy z innymi członkami grupy badawczej.</i>	Dostępny 16.03.2022
Prof. dr hab. Maria Bzowska	Struktura kompleksów fosforylasy nukleozydów purynowych z wybranymi etenopurynami z dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na kryształach białka Od kilku lat, we współpracy z dr hab. Beatą Wiegus-Kutrowską z naszego Zakładu (Zakład Biofizyki) oraz grupą biofizyków z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, poszukujemy markerów fluorescencyjnych czyli cząsteczek	Dostępny 16 marca 2022

	organicznych, które w określonych warunkach, na przykład tworząc kompleks z biomolekułą, w istotny sposób zmieniają swoje właściwości fluorescencyjne. Do związków takich należą etenopochodne zasad purynowych i ich nukleozydy. Posiadają one w strukturze dodatkowy pierścień aromatyczny, są zatem trójcyliczne, a nie dwucykliczne, jak zasady purynowe. Okazuje się, że mimo trzech pierścieni są one także substratami enzymu, fosforylasy nukleozydów purynowych, zarówno ze źródeł ssaczyc, jak i bakteryjnych. Specyficzność reakcji zależy nie tylko od źródła enzymu, ale też zmienia się w przypadku niektórych mutacji aminokwasów tworzących miejsce aktywne. Dzięki temu można dość łatwo, na drodze syntezy enzymatycznej, uzyskać nie tylko nukleozydy „naturalne”, z pentozą w pozycji N9, ale także z resztą pentozy przyłączoną w różnych innych miejscach pierścienia zasady, np. N7, a także do pierścienia eteno, co pozwala na uzyskanie związków o różnorodnych właściwościach fluorescencyjnych. Aby zrozumieć molekularne podstawy tak szerokiej specyficzności, w niniejszej pracy planowane jest wykrystalizowanie kompleksów fosforylasy nukleozydów purynowych lub jej mutantów z wybranymi etenopurynami i wykorzystanie ich do wyznaczenia struktury przestrzennej za pomocą metody dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na uzyskanych kryształach. <i>Praca może być wykonana przez studenta I jak i II stopnia studiów wskazanych kierunków. Szczegółowy zakres badań, a także poziom trudności eksperymentów będzie dostosowany do odpowiedniego poziomu kształcenia, a także specyfiki kierunku i specjalności dyplomanta.</i> <i>Praca będzie wykonywana w Zakładzie Biofizyki, Instytutu Fizyki Doświadczalnej, na Wydziale Fizyki, w grupie badawczej prof. dr hab. Marii Agnieszki Bzowskiej. Bezpośrednim opiekunem dyplomanta będzie dr Marta Narczyk. Badania będą realizowane we współpracy z innymi członkami grupy badawczej, a także dr hab. Beatą Wielgus-Kutrowską z Zakładu Biofizyki, oraz dr Alicją Stachelską-Wierzchowską i dr hab. Jackiem Wierzchowskim z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, z którymi wspólnie realizowany jest projekt dotyczący eteno puryn i ich nukleozydów</i>	
Dr Renata Grzela	Badania oddziaływań między krótkim RNA zakończonym syntetycznymi analogami kapu a białkiem odpowiedzi immunologicznej nieswoistej. RNA syntetyzowane in vitro (IVT RNA) jest interesującym kandydatem do leczenia szerokiego spektrum chorób. Aby w pełni wydobyć potencjał tej cząsteczki należy zapewnić jej szereg modyfikacji wpływających na czas życia czy potencjał translacyjny. Równie istotnym parametrem jest immunogenność RNA wprowadzanego do komórki. To w jaki sposób komórka a dalej organizm zareaguje na IVT RNA determinuje powodzenie terapii przy udziale nośników informacji genetycznej na bazie RNA. Modyfikacje struktury kap mają istotny udział w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej na obecność RNA. Jednym z białek masowo produkowanych podczas indukcji odpowiedzi immunologicznej nieswoistej jest białko indukowane interferonem IFIT1. Praca ma na celu badania oddziaływań między krótkimi RNA zawierającymi nowosyntetyzowane analogi struktury kap a białkiem IFIT1. Otrzymane dane dostarczą istotnych danych na temat komórkowej tolerancji mRNA zawierających modyfikowane cząsteczki kap.	Zarezerwowany 11.04.2022
Dr Maciej Łukaszewicz	Analiza stabilności i aktywności enzymatycznej wybranych białek ssaczyc z rodziny NUDIX w obecności jonów dwuwartościowych metali – badania wstępne. Przedmiotem pracy będzie badanie stabilności i aktywności enzymatycznej wybranych białek ssaczyc z rodziny NUDIX w obecności jonów dwuwartościowych metali.	Zarezerwowany 28.04.2021

Dr Maciej Łukaszewicz	<i>Analiza stanu oligomerycznego białka Nudt12 – badania wstępne.</i> Praca dotyczy porównania stanu oligomerycznego w jakim (w jakich) występują białka Nudt12 dwu organizmów: Nudt12 ludzkie i Nudt12 mysie. Białka do analiz zostaną oczyszczone przy wykorzystaniu systemu ekspresji białek w E.coli. Otrzymane preparaty będą następnie analizowane metodą filtracji żelowej (SEC, size exclusion chromatography) w różnych warunkach buforowych.	Zarezerwowany 2.12.2022
Dr Maciej Łukaszewicz	<i>Oczyszczanie mutantu cysteinowego białka hDcpS (hDcpS307A) i badanie jego własności.</i> Praca dotyczy oczyszczenia ludzkiego białka dekapującego DcpS z mutacją zamiany cysteiny na alaninę w pozycji 307 łańcucha aminokwasowego (hDcpS307A). Otrzymane białko będzie poddane analizie pod kątem jego stabilności termicznej, wiązania ligandów i kinetyki enzymatycznej w porównaniu do białka typu dzikiego (hDcpS WT).	Zarezerwowany 6.09.2021
Dr Anna Modrak-Wójcik	<i>Zastosowanie czasowo-rozdzielczej spektroskopii emisyjnej do badania kompleksów czynnika inicjacji translacji eIF4E z inhibitorowym białkiem 4E-BP1 oraz analogami kapu</i> 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. Miejsca wiązania kapu i 4E-BP1 w cząsteczce eIF4E, mimo że odległe przestrzennie, nie są niezależne. Wcześniejsze badania pokazały, że obecność 4E-BP1 osłabia wiązanie kapu z eIF4E, i odwrotnie związanie kapu wzmacnia oddziaływanie 4E-BP1 z eIF4E. Przyłączenie się kapu lub 4E-BP1 prawdopodobnie wywołuje subtelne zmiany strukturalne nie tylko w obrębie danego miejsca wiążącego, lecz w całej cząsteczce eIF4E. Celem pracy będzie zbadanie wpływu tworzenia kompleksów podwójnych eIF4E/4E-BP1 i eIF4E/kapu oraz potrójnych 4E-BP1/eIF4E/kapu na czasy życia naturalnej fluorescencji białka eIF4E pochodzącej od reszt tyrozynowych i tryptofanowych. Ze względu na to, że właściwości fluorescencyjne tryptofanu silnie zależą od lokalnych czynników środowiskowych (takich jak polarność czy pH), czasowo-rozdzielcza spektroskopia emisyjna może okazać się dogodnym narzędziem do monitorowania subtelnych zmian strukturalnych zachodzących w wyniku tworzenia kompleksów eIF4E z ligandami.	Zarezerwowany 21.07.2022
Dr Joanna Panecka-Hofman	<i>Dynamika molekularna reduktazy dihydrofolianowej ze świdrowca nagany</i> Enzym reduktaza dihydrofolianowa (DHFR, EC:1.5.1.3) jest ważnym celem dla wielu leków antynowotworowych, antybakteryjnych i przeciw pasożytniczych [1]. Celem pracy jest zbadanie zmian konformacyjnych w strukturze wariantu DHFR ze świdrowca metodą klasycznej dynamiki molekularnej. Zastosowanie tej metody pozwala na obserwację fluktuacji strukturalnych białka. Obserwacje te pozwalają na określenie mniej i bardziej zmiennych konformacyjnie fragmentów struktury białka, przy czym silnie fluktuujące fragmenty mogą mieć znaczenie funkcjonalne. Znajomość dynamiki białka wspomaga projektowanie nowych inhibitorów DHFR selektywnych względem wybranego wariantu enzymu. Wyniki symulacji można przeanalizować w kontekście istniejących danych o dynamice DHFR (patrz np. ref. [2]). [1] Dihydrofolate reductase inhibitors for use as antimicrobial agents. J. He et al. Eur J Med. Chem. 2020 Jun	Dostępny 24.02.2023

	1;195:112268. [2] Multiple intermediates, diverse conformations, and cooperative conformational changes underlie the catalytic hydride transfer reaction of dihydrofolate reductase. Karunesh Arora, Charles L Brooks 3rd. Top Curr Chem. 2013;337:165-87.	
Dr Marcin Warmiński	<i>Projektowanie i synteza fragmentów mRNA zawierających fotoreaktywne znaczniki do identyfikacji oddziaływań z białkami.</i> Chemiczna modyfikacja biologicznie aktywnych cząsteczek jest bardzo przydatnym narzędziem do badania procesów komórkowych, jak również do zastosowań diagnostycznych i terapeutycznych. Ciekawym przykładem takich związków są odczynniki fotoreaktywne, które zmieniają swoją strukturę i właściwości chemiczne pod wpływem światła o odpowiedniej długości fali. Największą zaletą fotoaktywowanych reakcji chemicznych jest to, że umożliwiają one zarówno przestrzenną, jak i czasową kontrolę procesów wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Cząsteczki mRNA z grupami fotoreaktywnymi mogą pomóc w rozwiązaniu kilku aktualnych problemów związanych z funkcjonowaniem i zastosowaniem terapeutycznym mRNA, takich jak: które białka (zwłaszcza podjednostki kompleksów wielobiałkowych) wiążą się bezpośrednio do różnych wariantów struktury końca 5'; jaka jest architektura kompleksów wielobiałkowych biorących udział w cyrkularyzacji mRNA; jak dostarczać (a przede wszystkim uwalniać) transkrypty terapeutyczne do komórek. Proponowany projekt obejmie chemiczną syntezę modyfikowanych nukleotydów i oligonukleotydów (struktura końca 5' mRNA – tzw. Kapu, fragment ogona poliA, itp.) oraz ich charakteryzację pod kątem właściwości spektroskopowych i zdolności do wiązania specyficznych białek.	Dostępny 7.11.2022

Tytuły prac magisterskich		
Osoba zgłaszająca	Tytuł pracy i opis tematu	Status tematu Data aktualizacji
Prof. dr hab. Maria Bzowska	Nowe terapie skojarzone do zwalczania <i>Helicobacter pylori</i> – badania biofizyczne na enzymach, molekularnych celach terapii i mikrobiologiczne na hodowlach bakteryjnych Wszystkie stosowane klinicznie terapie do zwalczania <i>H. pylori</i> składają się z więcej niż jednego leku (minimum dwóch, a czasem nawet czterech), a mimo to są nieskuteczne w około 20% przypadków. W ramach realizowanego projektu poszukujemy związków, które są inhibitorami wybranego enzymu targetowego z <i>H. pylori</i>, fosforylasy nukleozydów purynowych lub syntazy adenylbursztynianowej, a także hamują namnażanie się bakterii w hodowlach. Badania inhibicji enzymów in vitro prowadzone są przy użyciu spektroskopii UV. Zidentyfikowaliśmy już kilka inhibitorów, a dalsze związki czekają na pomiary. Pierwszym zadaniem osoby, która podejmie ten temat będzie zatem zbadanie ich właściwości wobec wspomnianych enzymów targetowych, a w przypadku najbardziej obiecujących związków określenie molekularnego mechanizmu hamowania i wyznaczenie stałej inhibicji. W dalszym kroku przeprowadzone zostaną eksperymenty na hodowlach <i>H. pylori</i> (na Wydziale Biologii UV), aby sprawdzić czy najbardziej obiecujące inhibitory, zidentyfikowane w eksperymentach in vitro, mają także zdolność hamowania replikacji bakterii, samodzielnie lub w kombinacji z lekami aktualnie stosowanymi w terapiach przeciwko <i>H. pylori</i> (tzw. test szachownicy) i tym samym mogą być potencjalnymi nowymi składnikami terapii skojarzonych do zwalczania tego patogenu.	Zarezerwowany 13.10.2022
Prof. dr hab. Maria Bzowska	Krystalizacja syntazy adenylbursztynianowej z <i>Helicobacter pylori</i> w kompleksie z potencjalnym lekiem antybakteryjnym i badania strukturalne z użyciem dyfrakcji rentgenowskiej Dyfrakcja rentgenowska to jedna z trzech metod eksperymentalnych (a historycznie pierwsza) umożliwiających poznanie struktury przestrzennej cząsteczek, w tym białek, z rozdzielczością atomową. Warunkiem jej zastosowania jest jednak uzyskanie dobrze rozpraszającego kryształu białka. W ramach pracy dyplomowej proponujemy podjęcie próby krystalizacji enzymu, syntazy adenylbursztynianowej (AdSS), z bakterii <i>Helicobacter pylori</i>. Enzym ten ma istotne znaczenie w poszukiwaniu nowych molekularnych celów terapeutycznych do zwalczania <i>H. pylori</i>. Jego inhibitory to potencjalne leki do eliminacji tego patogenu z organizmu człowieka. W trakcie dotychczasowych badań zidentyfikowaliśmy związek, który jest inhibitorem tego enzymu, jednak do zahamowania namnażania się <i>H. pylori</i> wymagane są stosunkowo duże stężenia. Znajomość struktury przestrzennej białka w kompleksie z tym ligandem, pozwoli na zaprojektowanie nieco zmodyfikowanych, potencjalnie lepiej oddziałujących z białkiem, inhibitorów. Aby uzyskać pełnoatomową strukturę białka potrzebne są dane dyfrakcyjne z rozdzielczością minimum 2.8 Å, a lepiej poniżej 2 Å. W trakcie pracy, poza zapoznaniem się z różnymi metodami krystalizacji białek (poszukiwanie wstępnych warunków – tzw. „screeny”, optymalizacja warunków krystalizacji, mikroposiewy, metody wiszącej i siedzącej kropli, itp.), będzie możliwość testowania uzyskanych kryształów przy użyciu dyfraktometru SuperNova znajdującego się w Zakładzie Biofizyki, a także zebranie pełnych danych dyfrakcyjnych, jeśli otrzymane kryształy będą charakteryzować się wymaganą zdolnością rozdzielczą. W przypadku pracy magisterskiej w oparciu o zebrane dane (własne lub, w przypadku niepowodzenia krystalizacji wybranego kompleksu, dane z zasobów promotorów, pochodzące od innego kompleksu) wyznaczona zostanie struktura przestrzenna badanego enzymu ze związanym ligandem. Literatura na temat AdSS z <i>H. pylori</i>: “In the quest for new targets for pathogen eradication: the adenylsuccinate synthetase from the bacterium <i>Helicobacter</i>	Dostępny 16.03.2022

	pylori” Ante Bubic, Natalia Mrnjavac, Igor Stuparevic, Marta Łyczek, Beata Wielgus-Kutrowska, Agnieszka Bzowska, Marija Luic, Ivana Lešćić Ašler (2018) J. Enz. Inhib. Med. Chem. 33, 1405-1414	
Prof. dr hab. Maria Bzowska	Struktura kompleksów fosforylasy nukleozydów purynowych z wybranymi etenopurynami z dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na kryształach białka Od kilku lat, we współpracy z dr hab. Beata Wiegus-Kutrowską z naszego Zakładu (Zakład Biofizyki) oraz grupą biofizyków z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, poszukujemy markerów fluorescencyjnych czyli cząsteczek organicznych, które w określonych warunkach, na przykład tworząc kompleks z biomolekułą, w istotny sposób zmieniają swoje właściwości fluorescencyjne. Do związków takich należą etenopochodne zasad purynowych i ich nukleozydy. Posiadają one w strukturze dodatkowy pierścień aromatyczny, są zatem trójcyliczne, a nie dwucykliczne, jak zasady purynowe. Okazuje się, że mimo trzech pierścieni są one także substratami enzymu, fosforylasy nukleozydów purynowych, zarówno ze źródeł ssaczych, jak i bakteryjnych. Specyficzność reakcji zależy nie tylko od źródła enzymu, ale też zmienia się w przypadku niektórych mutacji aminokwasów tworzących miejsce aktywne. Dzięki temu można dość łatwo, na drodze syntezy enzymatycznej, uzyskać nie tylko nukleozydy „naturalne”, z pentozą w pozycji N9, ale także z resztą pentozy przyłączoną w różnych innych miejscach pierścienia zasady, np. N7, a także do pierścienia eteno, co pozwala na uzyskanie związków o różnorodnych właściwościach fluorescencyjnych. Aby zrozumieć molekularne podstawy tak szerokiej specyficzności, w niniejszej pracy planowane jest wykrywanie i wykrystalizowanie kompleksów fosforylasy nukleozydów purynowych lub jej mutantów z wybranymi etenopurynami i wykorzystanie ich do wyznaczenia struktury przestrzennej za pomocą metody dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na uzyskanych kryształach.	Dostępny 16 marca 2022
Prof. dr hab. Maria Bzowska	Charakterystyka oddziaływań fosforylasy nukleozydów purynowych i syntazy adenylbursztynianowej z H. pylori z ich ligandami - badania strukturalne i kinetyczne	Zarezerwowany 13.10.2022
Dr hab. Joanna Kowalska	Analiza kinetyki hydrolizy modyfikowanego RNA przez ludzki enzym degradacji kapu Dcp2 Celem projektu jest synteza serii modyfikowanych RNA i zbadanie kinetyki ich degradacji przez enzym Dcp2.	Zarezerwowany 18.05.2022
Dr Krystiana Krzyśko	Przewidywanie powinowactwa związków boroorganicznych do proteazy 3CL SARS-CoV-2 metodami biofizyki obliczeniowej Głównym sposobem na walkę z panującą aktualnie pandemią SARS-CoV-2 jest opracowanie szczepionki przeciwko nowemu patogenowi. W takich badaniach, szczególną uwagę, zwrócono na główną proteazę 3CL, której zdolność do proteolizy pozwala na utworzenie szeregu białek zaangażowanych w replikację RNA, jak i patogenezę wirusa. Sugeruje się, że opracowanie skutecznego inhibitora proteazy 3CL skutkować może całkowitym blokowaniem infekcji SARS-CoV-2. W ramach badań przeprowadzone zostaną obliczenia pozwalające na oszacowanie powinowactwa leków przeciwwirusowych, malarycznych czy przeciwgrypowych z wykorzystaniem metod modelowania molekularnego, takich jak dokowanie molekularne czy dynamika molekularna. Oczekiwany wynik przeprowadzonych obliczeń będzie zbiór związków chemicznych, które charakteryzują się wysokim powinowactwem do proteazy 3CL. Kolejny etap będzie polegał na wykorzystaniu zbadanych już związków chemicznych i poddaniu ich modyfikacjom strukturalnym polegającym na wprowadzeniu do ich struktury atomu boru. Innowacyjność związków boroorganicznych wynika z obecności w ich strukturze reaktywnego atomu boru, który dotychczas	Dostępny 29.04.2021

	nie był obserwowanym elementem struktury chemicznej związków leczniczych. Dla wybranych klas inhibitorów boronowych przeprowadzone zostaną symulacje dokowania oraz dynamiki molekularnej, które pozwolą na sprawdzenie ich możliwości do blokowania proteazy 3CL. Dodatkowo wykorzystując właściwości chemiczne atomu boru, kolejny etap badań polegać będzie na wykorzystaniu metod kwantowomechanicznych QM/MM do symulacji reakcji chemicznych umożliwiających tworzenie wiązania kowalencyjnego białko-ligand. Obecność takiego wiązania skutkować może obserwacją mechanizmu inhibicji niekompetencyjnej wirusa SARS-CoV-2.	
Prof. dr hab. Bogdan Lesyng	<i>Exploring the excited state dynamics of molecular probes for cancer biomarkers: a multiscale modeling study</i> Cyclooxygenases are a family of enzymes consisting of the isoenzymes COX-1 and COX -2, which are important for the biosynthesis of prostaglandins in inflammatory reactions. In addition, COX-2 is overexpressed in all stages of cancer and therefore can be used to identify cancer cells through the use of molecular fluorescent probes. The aim of this study is to develop a novel computational method to calculate the fluorescence properties of the ANQ-IMC-6 probe, which consists of the fluorophore acenaphtho-1,2-b-quinoxaline (ANQ) and an indomethacin inhibitor (IMC) when embedded in a COX-2 environment. The geometry of the probe was optimized in the excited state and molecular dynamics simulation for the probe inside active site of COX-2 was performed using modified CHARMM force field. On the extracted frames from MD simulations, excited-state ab- initio molecular dynamics computation were performed. As a result, the evolution of the fluorescence spectra of the probe in time were obtained. For each considered time, the molecular orbitals underneath the electronic transition were calculated and the spectra analyzed. As main result, we observe that the evolution in time allows for a change in electronic transition from a quenched HOMO-2 → LUMO to an allowed HOMO → LUMO transition. This, in turn, translates into a strong fluorescence of the ANQ-IMC-6 probe due to the presence of the surrounding biological environment.	Zarezerwowany 16.09.2022
Dr Joanna Panecka-Hofman	<i>Investigating the dynamics of the bacterial enzyme FabG of P. aeruginosa species by enhanced sampling methods</i> <i>(The thesis can be also written in Polish.)</i> The FabG enzyme (3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase, EC:1.1.1.100) is a potential target for antibacterial drugs [1]. Interestingly, a series of allosteric inhibitors has been design against this enzyme that significantly alter its structure so that, the essential for catalytic reaction, NADP cofactor cannot bind to the enzyme [2]. The aim of this study is to investigate the conformational changes in the structure of the FabG variant of P. aeruginosa species by enhanced sampling methods and to study the transition between the native structure of the enzyme and the structure disrupted by the inhibitor. Knowledge of this process will aid the design of new allosteric inhibitors of FabG and similar enzymes. [1] Zhang Y. M.; Lu Y. J.; Rock C. O. (2004) The reductase steps of the type II fatty acid synthase as antimicrobial targets. Lipids 39, 1055-1060. [2] Discovery of an allosteric inhibitor binding site in 3-Oxo-acyl-ACP reductase from Pseudomonas aeruginosa. ACS Chem Biol. 2013 Nov 15;8(11):2518-27.	Dostępny 24.01.2023
Dr Marcin Warmiński	<i>Projektowanie i synteza fragmentów mRNA zawierających fotoreaktywne znaczniki do identyfikacji oddziaływań z białkami.</i> Chemiczna modyfikacja biologicznie aktywnych cząsteczek jest bardzo przydatnym narzędziem do badania procesów	Dostępny 7.11.2022

	komórkowych, jak również do zastosowań diagnostycznych i terapeutycznych. Ciekawym przykładem takich związków są odczynniki fotoreaktywne, które zmieniają swoją strukturę i właściwości chemiczne pod wpływem światła o odpowiedniej długości fali. Największą zaletą fotoaktywowanych reakcji chemicznych jest to, że umożliwiają one zarówno przestrzenną, jak i czasową kontrolę procesów wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Cząsteczki mRNA z grupami fotoreaktywnymi mogą pomóc w rozwiązaniu kilku aktualnych problemów związanych z funkcjonowaniem i zastosowaniem terapeutycznym mRNA, takich jak: które białka (zwłaszcza podjednostki kompleksów wielobiałkowych) wiążą się bezpośrednio do różnych wariantów struktury końca 5'; jaka jest architektura kompleksów wielobiałkowych biorących udział w cyrkularyzacji mRNA; jak dostarczać (a przede wszystkim uwalniać) transkrypty terapeutyczne do komórek. Proponowany projekt obejmie chemiczną syntezę modyfikowanych nukleotydów i oligonukleotydów (struktura końca 5' mRNA - tzw. kapu, fragment ogona poliA, itp) oraz ich charakteryzację pod kątem właściwości spektroskopowych i zdolności do wiązania specyficznych białek.	
--	---	--