

Tytuł: Ogony poli(A) – centralny punkt kontroli stabilności mRNA

Promotor: Profesor dr hab. Andrzej Dziembowski

Instytut: Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

Jednostka organizacyjna: Laboratorium Biologii RNA – Grupa ERA Chairs

www jednostki: <https://bit.ly/3wPZLfY>

Opis projektu:

Ekspresja genów jest regulowana na wielu poziomach. Nasze laboratorium interesuje się regulacją stabilności mRNA, szczególnie poprzez modyfikacje ogonów poli(A).

Ostatnio wykazaliśmy, że dodanie urydyn do 3' końca retrotranspozonów LINE1 wyklucza ich propagację (Warkocki i wsp. Cell 2018). Ponadto, zidentyfikowaliśmy rodzinę polimeraz poli(A) TENT5, które rezydują w cytoplazmie i wzmagają ekspresję mRNA kodujących białka wydzielane (Moczek i wsp. Nature com 2017; Bilska i wsp. Nature com 2020; Gewartowska i wsp. Cell reports 2021; Liudkovska i wsp. Science Adv, under revision). Enzymy te ulegają zróżnicowanej ekspresji w tkankach i narządach, wpływając na szereg aspektów fizjologii zwierząt. TENT5C jest onko-supresorem w szpiczaku mnogim i kontroluje ekspresję immunoglobulin w komórkach B. TENT5A jest niezbędny do wydzielania kolagenu, a jego mutacje prowadzą do wrodzonej choroby kości.

Aby zbadać dynamikę ogonów poli(A) w całym genomie, wdrożyliśmy metodę bezpośredniego sekwencjonowania RNA (Nanopore). Jest ona obecnie szeroko stosowana w naszych projektach, współpracujemy również z innymi laboratoriami zainteresowanymi potranskrypcyjną regulacją ekspresji genów (np. Scheer i wsp. Nature Com. 2021; Turtola i wsp. Genes & Dev. 2021). Co więcej, wykorzystujemy bezpośrednio sekwencjonowanie RNA do globalnego spojrzenia na regulację ogonów poli(A) (Tudek i in. Nature Com. 2021).

W przyszłości będziemy kontynuować badania nad rolą i mechanizmem działania polimeraz poli(A) TENT5, analizować globalną kontrolę długości ogonów poli(A) oraz rozwijać narzędzia bioinformatyczne do bezpośredniego sekwencjonowania RNA. Wreszcie, planujemy wykorzystać naszą wiedzę na temat ogonów poli(A) do projektowania mRNA, które jest bardziej stabilne i lepiej translokowane, co będzie bardzo cenne dla terapii opartych na mRNA, takich jak szczepionki mRNA.

Cel projektu:

Dokładny charakter projektu będzie zależał od umiejętności, predyspozycji i zainteresowań wybranego doktoranta. Może on koncentrować się na:

- analizie funkcjonalnej polimeraz poli(A) TENT5A w transgenicznym modelu myszy skonstruowanym przez nas z wykorzystaniem metodologii CRISPR/Cas9.
- rozwoju metodologii służącej do bezpośredniego sekwencjonowania RNA (część eksperymentalna lub analiza bioinformatyczna)
- analizie kontroli stabilności mRNA i projektowaniu bardziej wydajnych terapii opartych na mRNA.

Wymagania:

- Tytuł zawodowy magistra biologii, biochemii lub dziedzin pokrewnych
- Uprawnienia do podjęcia studiów doktoranckich w Polsce
- Utalentowane osoby, które pasjonują się badaniami i są pełne naukowej ciekawości
- Doświadczenie w biologii molekularnej/transkryptomice, bioinformatycznej analizie danych transkryptomicznych, badaniach wykorzystujących modele zwierzęce będzie niewątpliwą zaletą
- Biegła znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie
- Chęć uczenia się i podejmowania nowych wyzwań, umiejętność samodzielnej pracy, analityczne myślenie
- Dobre umiejętności interpersonalne i nastawienie na współpracę

Liczba dostępnych miejsc: 2

Kontakt: adziembowski@iimcb.gov.pl