

## **Projekt 9.1. Cytoplazmatyczna poliadenylacja jako regulator procesów fizjologicznych**

**Promotor:** prof. dr hab. Andrzej Dziembowski

**Instytut:** Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

**Jednostka organizacyjna:** Laboratorium Biologii RNA

**WWW:** <https://www.iimcb.gov.pl/en/research/laboratories/41-laboratory-of-rna-biology-dziembowski-laboratory-era-chairs-research-group>

### **Opis:**

Ogony poli(A) syntezowane przez kanoniczne polimerazy poli(A) podczas tworzenia końca 3' są niezbędne dla stabilności i translacji mRNA.

Ostatnio wykazano, że dynamika poli(A) jest bardziej złożona niż wcześniej podejrzewano; mRNA w cytoplazmie może być degradowane, urydylowane lub przechowywane w stanie uśpionego, a następnie ponownie adenylowane w celu aktywacji syntezy białek. Poliadenylacja cytoplazmatyczna była badana głównie w kontekście gametogenezy oraz w synapsach, gdzie aktywność transkrypcyjna jest ograniczona. Zaskakująco, linie myszy pozbawione dobrze znanej cytoplazmatycznej polimerazy poli(A), GLD2, nie wykazują żadnych widocznych fenotypów. Niedawno opisaliśmy nową rodzinę cytoplazmatycznych polimeraz poli(A) TENT5 (FAM46), złożoną z czterech genów u kręgowców (Mroczek i in. oraz Bilka i in. Nat Comm 2017,2020). TENT5C jest supresorem szpiczaka mnogiego, podczas gdy mutacje w TENT5A prowadzą do rzadkiej choroby osteogenesis imperfecta. Skonstruowaliśmy w myszy modele KO dla wszystkich genów TENT5 i wykryliśmy wiele fenotypów dotyczących różnych narządów i procesów biologicznych: gametogenezę, wzrost, rozwój szkieletu, hematopoezę, odpowiedź immunologiczną i zachowanie. Ponadto, analiza KO TENT5 u *C. elegans* wykazała dysfunkcję odporności wrodzonej. Białka TENT5 są więc ważne dla fizjologii zwierząt, a bardziej ogólnie, okazuje się, że cytoplazmatyczna poliadenylacja odgrywa znacznie szerszą rolę niż wcześniej przewidywano. Otwiera to nowy obszar ciekawych badań.

### **Cel:**

Dążymy do poznania funkcji i mechanizmu cytoplazmatycznej poliadenylacji przez TENT5 w odporności wrodzonej, erytropoezie i fizjologii neuronów. Unikalne modele zwierzęce skonstruowane metodą CRISPR/Cas9, w połączeniu z zaawansowanym podejściem transkryptomycznym i proteomicznym, zostaną wykorzystane do osiągnięcia naszych celów.

W laboratorium dostępnych jest kilka pozycji. Dokładny projekt doktorancki będzie zależał od konkretnych umiejętności i preferencji studenta.

Poszukujemy studentów z doświadczeniem w pracy z modelami zwierzęcymi (mysz, *C. elegans*), biologii RNA, czy bioinformatyce..