

Projekt 1.4 Białka kompleksu N-DRC w regulacji ruchu rzęsek i etiologii pierwotnej dyskinezy rzęsek

Promotor: dr hab. Dorota Włoga

Pracownia: Cytoszkieletu i Biologii Rzęsek

www: <https://www.nencki.edu.pl/pl/laboratories/pracownia-cytoszkieletu-i-biologii-rzesek/>

Opis

Rzęski to cienkie wypustki komórek eukariotycznych, o mikrotubularnym cytoszkielecie, pełniące ważne funkcje sensoryczne i lokomotoryczne. Brak lub uszkodzenie rzęsek powoduje ciliopatie, choroby o podłożu genetycznym, najczęściej obejmujące zmiany w obrębie wielu narządów. Zasadniczo wyróżnia się dwa typy rzęsek, rzęski czuciowe i rzęski ruchome.

U ludzi rzęski ruchome tworzone są przez komórki nabłonkowe wyściełające m.in. drogi oddechowe, komory mózgu i jajowody. Skoordinowany ruch rzęsek umożliwia usuwanie śluzu wraz z pobranymi z powietrzem zanieczyszczeniami i bakteriami z górnych dróg oddechowych, cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego, transport oocytu i wczesnego zarodka w kierunku macicy oraz ruch plemników. Ruch specyficznych rzęsek, tzw. rzęsek nodalnych, powstających na wczesnym etapie rozwoju zarodka, powoduje asymetryczne ułożenie narządów wewnętrznych. Zaburzenia budowy lub funkcji rzęsek ruchomych powodują pierwotną dyskinezę rzęsek (ang. primary ciliary dyskinesia, PCD), ciliopatię występującą z częstością 1: 15-30 000 urodzeń. W przypadku około 30-40% chorych, genetyczne podłoże PCD jest nieznane.

Pomimo intensywnych badań prowadzonych szczególnie w ostatnich latach, nie do końca znany jest proteom rzęsek ruchomych oraz regulacja (na poziomie molekularnym) ich powstawania i funkcjonowania. Ta niepełna wiedza często znacząco spowalnia zdiagnozowanie PCD oraz opracowanie terapii. Kompleks neksynowy regulujący ramiona dyneinowe (ang. nexin-dynein regulatory complex, N-DRC) jest głównym kompleksem koordynującym i regulującym aktywność pozostałych kompleksów rzęski ruchomej. Dotychczas wykazano, że mutacje w 3 z 11 białek DRC budujących N-DRC, powodują PCD.

Cel projektu:

Celem projektu jest poznanie roli poszczególnych białek DRC w przekazywaniu sygnału regulującego ruch rzęsek. Dodatkowo, chcemy zrozumieć, jak mutacje w genach kodujących białka DRC i powodujące PCD, wpływają na ten proces. Ponieważ rzęski ruchome są strukturami zachowanymi w toku ewolucji od pierwotniaków do człowieka, badania będą prowadzone na modelach (zgodnie z zasadą 3R pracy ze zwierzętami), orzęsku *Tetrahymena thermophila* i liniach komórek myszy.

Wdrożenie poniższego projektu będzie wymagało m.in.: (1) przeanalizowania aktywności i roli domen znajdujących się w białkach DRC i sposobu oddziaływań pomiędzy białkami DRC, (2) otrzymanie komórek z delecją genów kodujących poszczególne białka DRC lub mutacją tych genów, w tym mutacji powodujących PCD (mutacje punktowe, wprowadzenie przedwczesnego kodonu stop), a następnie (3) zbadania jak wprowadzone zmiany wpływają na ruch rzęsek. W czasie trwania studiów, doktoranci będą prowadzili badania z użyciem szeregu technik badawczych z zakresu biologii komórki, biologii molekularnej i biochemii.

Wymagania:

- doświadczenie w zakresie biologii komórki i biologii molekularnej lub metod biochemicznych jest preferowane ale nie jest wymagane,
- pasja badawcza, chęć do zdobywania wiedzy i ciekawość naukowa,
- chęć do podejmowania nowych wyzwań,
- zdolność do samodzielnej pracy i analitycznego myślenia,
- zdolności interpersonalne i do współpracy w zespole,
- dobra znajomość języka angielskiego