Projekt 1.10 Poszukiwanie nowych mechanizmów regulujących aktywność prozapalną makrofagów

Promotor: prof. dr hab. Katarzyna Kwiatkowska / dr hab. Anna Ciesielska
Pracownia: Biologii Molekularnej Błony Komórkowej
www: https://nencki.edu.pl/laboratories/laboratory-of-molecular-membrane-biology/

Opis:

Makrofagi znajdują się na pierwszej linii obrony naszego organizmu przed drobnoustrojami i są kluczowymi efektorami wrodzonego układu odpornościowego. Ich skuteczność wynika w dużej mierze z obecności receptorów rozpoznających składniki budulcowe drobnoustrojów. Receptory te uruchamiają reakcje obronne – najważniejszą z nich jest reakcja prozapalna, zwiększająca zdolność gospodarza do zwalczania infekcji. Te same receptory mogą być też aktywowane przez endogenne cząsteczki uwalniane z uszkodzonych komórek i tkanek. Z tego powodu zaburzenia w funkcjonowaniu makrofagów leżą u podstaw zarówno chorób zakaźnych, jak i wielu niezakaźnych (np. chorób metabolicznych), co zwiększa zainteresowanie molekularnymi mechanizmami regulującymi ich aktywność prozapalną. Nasze badania koncentrują się na regulacyjnej roli lipidów w aktywacji makrofagów, co odróżnia je od większości innych prac skupiających się na interakcjach zależnych od białek.

Cel projektu:

Doktorant będzie prowadzić badania mające na celu wyjaśnienie roli wybranych lipidów, takich jak fosfatydyloinozytole, w odpowiedzi makrofagów na LPS - cząsteczkę bakteryjną o silnych właściwościach prozapalnych. LPS jest rozpoznawany przez receptor Toll-podobny 4 (TLR4) przy udziale CD14 - białka zakotwiczonego w błonie komórkowej poprzez łącznik glikozylofosfatydyloinozytolowy (GPI). Badany będzie udział tych lipidów w prozapalnych kaskadach sygnałowych (z zastosowaniem różnorodnych technik immunologicznych, biologii komórki i biochemicznych) poprzez modulację ekspresji genów (wyciszanie z użyciem shRNA i/lub CRISPR/Cas9 oraz nadekspresja), które kodują enzymy zaangażowane w przemiany tych lipidów. Badania zostaną rozszerzone o analizę roli modyfikacji lipidowych (takich jak palmitoilacja) tych enzymów oraz innych białek uczestniczących w kaskadach sygnałowych. Dodatkowo planowane jest wykorzystanie zaawansowanej mikroskopii do zbadania lokalizacji badanych lipidów i białek w komórce. Szczególny nacisk zostanie położony na rolę lipidowych regulatorów endocytozy, recyrkulacji i uwalniania CD14 z powierzchni komórki, ponieważ procesy te wpływają na intensywność reakcji makrofagów na LPS oraz endogenne cząsteczki prozapalne.

Wymagania:

- stopień magistra w obszarze nauk biologicznych, biotechnologii , medycynie lub pokrewnych;
- wysoka motywacja i zapał do pracy naukowej;
- doświadczenie w pracy laboratoryjnej w dziedzinie biologii komórki, immunologii lub biochemii;
- bardzo dobra znajomość języka angielskiego;
- umiejętność pracy w zespole i dobra organizacja pracy