



PhD and pregraduate position available

Nové mechanismy genové regulace pomocí (super)enhancerů a 3D organizace genomu v krvetvorné diferenciaci

Novel mechanisms of gene regulation via (super)enhancers and spatial chromatin organization during blood lineage differentiation and leukemogenesis

Superenhancery jsou nově objevené klastry mnohočetných genové regulačních oblastí (enhancerů), které hrají zásadní úlohu v aktivaci tkáňově specifických genů, určení buněčné identity a indukci diferenciaci. Superenhancery zprostředkují 3D interakci genomu nezbytnou pro správnou aktivaci genů a narušení této interakce hraje úlohu v karcinogenezi. Složení aktivního superenhanceru vede k prostorové interakci jednotlivých aktivačních složek (enhancerů) a cílového genu (alt. koregulovaných genů) a vytvoření lokální jaderné struktury, v níž jsou nebohaceny transkripční faktory, kofaktory, komplex mediátoru a RNA Pol II, zprostředkující transkripci genu. Genom je pak organizován do vzájemně interagujících tzv. topologicky asociovaných domén. Aditivní kooperační funkce nebo naopak redundance jednotlivých aktivačních komponent - enhancerů není dobře popsána.

Cílem projektu je identifikovat mechanismy regulace genové exprese zprostředkované kooperací vícečetných regulačních sekvencí - superenhancerů a jimi zprostředkované 3D organizace chromatinu během krvetvorné diferenciaci a leukemogeneze. Projekt je založen na hluboké analýze regulačních sekvencí, in vitro rekonstrukci, mutování a funkčním testování jednotlivých složek superenhancerů a analýze 3D struktury DNA a dále na analýze a manipulaci afinity vazebných míst transkripčních faktorů, za využití transgenických buněčných linií a myší.

Metody: Buněčné kultury, diferenciací esaje, molekulární klonování, genové manipulace, reporterové esaje, transfekce, chromatinová imunoprecipitace, chromosome conformation capture (3C, Hi-C), RT-qPCR, FACS, WB, si/shRNA, mikroRNA, lncRNA, sekvenace (RNA, small RNA, ChIPseq), FL mikroskopie, xenotransplantace lymfomů. Část facilit v BIOCEVu.

Financování: PhD student obdrží k stipendium úvazek ze zdrojů školitele a instituce.

Oborové rady DSPB: možnost výběru OR 1 a 3.

Termíny: PhD registrace do 31. 4. 2020.

Informace: Mgr. Vítek Pospíšil PhD, Ústav patologické fyziologie, U nemocnice 5, Praha 2

vitek_pos@hotmail.com, tel. 732 953372

<http://patofyziologie.lf1.cuni.cz/microrna-and-transcription-factors>

<http://stopka-lab.lf1.cuni.cz/>

