

04. ON THE TRAIL OF VULNERABILITY AND RESILIENCE: MIRNA REGULATED SYNAPTIC PROTEIN PALMITOYLATION AS THE BASIS OF STRESS RESPONSE MECHANISM

Supervisor: Prof. Jakub Włodarczyk, PhD Dsc.

Laboratory: Laboratory of Cell Biophysics

www: <https://www.nencki.edu.pl/laboratories/laboratory-of-cell-biophysics/>

Background

Our focus will be on the role of post-translational modifications and in particular palmitoylation (PALM). Since our data shows that enzymes regulating palmitoylation operate both in a stress- and sex dependent manner, we hypothesize that changes in the PALM of NMDA receptor (NMDAR) subunits drive the switch between the resilient and depressive-like behaviour under stress. We will use animal models of depressive-like behaviours, in vitro cell cultures, human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) and human post mortem brain samples collected from Major Depressive Disorder (MDD) patients to: (i) characterize the pattern of PALM of NMDAR subunit – GluN2B, in anhedonic (ANH) and resilient (RES) mice and examine how this pattern is affected by a novel NMDAR antagonist – NitroSynapsin (NS); (ii) identify palmitoyl-acyl transferases (ZDHHCs) that are responsible for S-PALM of specific cysteines in GluN2B; (iii) identify specific regulatory micro-RNAs that control expression of these ZDHHCs enzymes (iv) evaluate to what extent the level of identified regulators of PALM are dysregulated in the human samples from MDD patients (v) evaluate if changes obtained in the animal models are present in human iPSC-derived neuronal models and whether those changes differ between men and women. Our research will thus provide a novel view on the mechanisms of stress resilience and possibly pave the way for developing treatment strategies for human stress-related disorders and/or improved prevention strategies.

Aim

The project aims to investigate the molecular mechanisms of neural processes that underlie the phenomenon of resilience and the vulnerability to chronic stress.

Requirements

- the candidate would be contracted on a basis of solid and documented (e.g. MSc thesis, posters, publications) experience in the biochemical assessment of intracellular signaling transduction pathways, knowledge and experience in preparation and maintaining primary neuronal cultures, knowledge and experience in microscopy and image analysis.
- the candidate should present time management, teamwork and communication skills.

04. NA TROPIE PODATNOŚCI I REZYLIENCJI: REGULOWANA PRZEZ MIRNA PALMITOILACJA BIAŁEK SYNAPTYCZNYCH JAKO PODSTAWA MECHANIZMU ODPOWIEDZI NA STRES

Promotor: Prof. dr hab. Jakub Włodarczyk

Pracownia: Biofizyki Komórki

www: <https://www.nencki.edu.pl/laboratories/laboratory-of-cell-biophysics/>

Opis

Nasze zainteresowanie skupia się na roli modyfikacji potranslacyjnych, a w szczególności palmitylacji w zaburzeniach związanych ze stresem. Ponieważ nasze dane pokazują, że enzymy regulujące palmitylację działają zarówno w sposób zależny od stresu, jak i od płci, zakładamy, że specyficzne zmiany w potranslacyjnej palmitylacji podjednostek receptora NMDA są odpowiedzialne za behawioralną zmianę między odpornością a zachowaniem przypominającym depresję w warunkach stresowych. W tej propozycji badawczej wykorzystamy dobrze ustalone modele zwierzęce zachowań przypominających depresję, hodowle komórek in vitro, ludzkie indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC) oraz próbki mózgowe pobrane pośmiertnie od pacjentów z depresją, aby: (i) scharakteryzować specyficzny wzorzec palmitylacji podjednostki receptora NMDA – GluN2B, u myszy anhedonicznych i odpornych oraz zbadać, jak ten wzorzec jest modyfikowany przez antagonistę NMDAR; (ii) zidentyfikować specyficzne palmito-acylotransferazy (ZDHHC), które są odpowiedzialne za S-palmitylację specyficznych cystein w GluN2B; (iii) zidentyfikować specyficzny mechanizm regulacyjny kontrolujący ekspresję enzymów DHHC; (iv) ocenić, w jakim stopniu poziom zidentyfikowanych regulatorów palmitylacji jest zaburzony w próbkach pochodzących od pacjentów z depresją; (v) ocenić, czy zmiany uzyskane w modelach zwierzęcych są obecne w neuronowych modelach pochodzących z ludzkich iPSC i czy te zmiany różnią się między mężczyznami a kobietami. Nasze badania dostarczą nowego spojrzenia na mechanizmy odporności na stres i być może utworzą drogę do opracowania strategii leczenia zaburzeń związanych ze stresem u ludzi i ulepszonych strategii prewencyjnych.

Cel projektu

Głównym celem proponowanego projektu jest ocena mechanizmów molekularnych procesów nerwowych, które leżą u podstaw zjawiska odporności i podatności na przewlekły stres.

Wymagania

- kandydat zostanie zatrudniony na podstawie solidnego i udokumentowanego doświadczenia (np. praca magisterska, postery, publikacje) w biochemicznej ocenie wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnału, znajomości i doświadczenia

w przygotowywaniu oraz utrzymywaniu pierwotnych hodowli neuronalnych, a także znajomości i doświadczenia w mikroskopii i analizie obrazów,

- kandydat powinien wykazywać się umiejętnością zarządzania czasem, pracy zespołowej oraz komunikacji.