

Konkurs na stanowisko postdoca w projekcie badawczym OPUS-23

Zrozumienie wieloskalowych mechanizmów antybakteryjnej odporności wrodzonej na poziomie pojedynczych komórek

finansowanym, ze środków Narodowego Centrum Nauki.

BSP/DSP/110-51/2023

INSTYTUCJA:	Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN
MIASTO:	Warszawa
STANOWISKO:	adiunkt-postdoc
DYSCYPLINA NAUKOWA:	Inżynieria biomedyczna, mikrobiologia, immunologia, biologia systemów
TERMIN SKŁADANIA OFERT:	22 listopada 2023

SŁOWA KLUCZOWE: odporność wrodzona, infekcje bakteryjne, makrofagi, *L. monocytogenes*, heterogeniczność odpowiedzi, analizy na poziomie pojedynczych komórek, NF-κB, mikroskopia przyżyciowa, modelowanie matematyczne

Informacje o projekcie:

Kierownik projektu: dr hab. inż. Paweł Paszek

Okres trwania: 36 miesięcy

Instytucja: Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN, Pracownia Modelowania w Biologii i Medycynie.

Przybliżona data rozpoczęcia: 1 grudnia 2023 (może podlegać negocjacji)

Oferujemy wynagrodzenie wysokości 8300-9900 PLN/miesiąc brutto (w zależności od wysługi lat) przez cały okres trwania projektu.

CELE PROJEKTU

Głównym celem projektu jest zrozumienie mechanizmów wrodzonych odpowiedzi immunologicznych na infekcje bakteryjne na poziomie pojedynczych komórek. Skupimy się na oddziaływaniach charakteryzowanych poprzez fizjologicznie niskie wielkości infekcji oraz efektu podwyższonej temperatury (gorączki), które powodują niejednorodne i stochastyczne efekty w zakażonej populacji gospodarza. Zbadamy oddziaływania pomiędzy makrofagami układu wrodzonej odporności z bakterią *Listeria monocytogenes*, która powoduje wysoką zachorowalność i śmiertelność u ludzi.

Naszymi głównymi celami są:

- Wyjaśnienie, w jaki sposób dynamiczne odpowiedzi ścieżek NF-κB/STAT/IRF kodują informacje o zachowaniu bakterii i wyniku infekcji. Używając mikroskopii przyżyciowej, przeanalizujemy odpowiedzi gospodarza w zakażonych komórkach jako funkcję gęstości i temperatury, i zrozumiemy, w jaki sposób regulują one różne wyniki oddziaływań gospodarz-patogen.
- Zrozumienie populacyjnych strategii obronnych gospodarza. Zbadamy, w jaki sposób sygnalizacja parakrynną oraz adaptacja na zmiany temperatury koordynują reakcje zapalne na

poziomie całej populacji. W szczególności zbadamy rolę sygnalizacji $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, IL6 i $\text{IFN}\alpha/\beta$ w tym procesie.

- Ustalenie czy zmienność odpowiedzi gospodarza i patogenu jest współregulowana jako podstawowy mechanizm odpornościowy. Wykorzystamy metody smFISH i immunofluorescencje, aby zmierzyć odpowiedzi makrofagów gospodarza, a także mikroskopie przyżyciową, aby monitorować aktywację regulonu PrfA w *L. monocytogenes* z rozdzielczością pojedynczej bakterii.
- Opracowanie predykcyjnych modeli matematycznych odpowiedzi immunologicznej na *L. monocytogenes* z wykorzystaniem perturbacji genetycznych i chemicznych, w celu manipulacji wyników infekcji.

METODOLOGIA

Aby kompleksowo zrozumieć niejednorodny i dynamiczny charakter infekcji, zastosujemy podejście biologii systemów na poziomie pojedynczych komórek. Wykorzystamy przyżyciową mikroskopię konfokalną do monitorowania aktywacji NF- κ B/STAT/IRF w czasie rzeczywistym wraz z wirulencją regulonu PrfA i zachowania *L. monocytogenes*. smFISH i immunofluorescencja posłużą do pomiarów ekspresji genów zależnych w różnych subpopulacjach komórek gospodarza. Stochastyczne i deterministyczne modele matematyczne opiszą ilościowo strategię obronne gospodarza i dostarczenia nowych predykcji.

W projekcie użyte zostaną następujące metody badawcze – wybrany kandydat/kandydatka będzie miał/miała możliwość przeszkolenia we wszystkich poniższych obszarach:

- a) obrazowanie mikroskopowe żywych komórek gospodarza i patogenu przy użyciu markerów fluorescencyjnych, umożliwiającą obserwację zachowania i genów wirulencji bakterii oraz aktywacji głównych białek układu odpornościowego gospodarza
- b) obrazowanie mikroskopowe utrwalonych komórek, które umożliwią obserwację większej liczby komponentów układu odpornościowego w określonych punktach czasowych (immunofluorescencja oraz smFISH).
- c) analizę białek oraz ekspresji genów i produkcji cytokin zaangażowanych w odpowiedź antywirusową przy pomocy RT-PCR, digital PCR, Western blot, ELISA i innych odpowiednich technik, np. metod CRISPR do tworzenia fluorescencyjnych linii komórkowych.
- d) system mikrofluidyki kropelkowej do przeprowadzania infekcji przy jednoczesnym zastosowaniu technik pomiarowych z punktów a) i b);
- e) modelowanie matematyczne wykorzystujące procesy Markowa do opisanie infekcji bakteryjnych, wewnątrz- i międzykomórkowego przekazywania sygnału, aktywacji komórek gospodarza, obserwacji losu bakterii w heterogennych populacjach komórek. Uwzględnione zostaną efekty przestrzenne dyfuzji cytokin i rozprzestrzeniania się bakterii.

LABORATORIUM

Poszukujemy entuzjastycznych i zmotywowanych naukowców do pracy w nowo powstałym laboratorium immunologii systemów kierowanego przez dr hab. inż. Pawła Paszka (grant OPUS-23 w wysokości 1,9 mln zł z NCN oraz grant Polskie Powroty w wysokości 1,6 mln zł z NAWA <https://nawa.gov.pl/nawa/aktualnosci/nawa-polskie-powroty-nabor-rozstrzygniety>). Wybrani kandydaci stworzą zespół 5 naukowców stosujących interdyscyplinarne metody do badania odpowiedzi immunologicznej na infekcje bakteryjne.

Projekt będzie prowadzony w Laboratorium Modelowania w Biologii i Medycynie (LMBM) IPPT PAN, które zapewnia w pełni wyposażone laboratorium BSL-2, swobodny dostęp do najnowocześniejszej aparatury mikroskopowej (w tym urządzeń mikroprzepływowych) oraz wiedzę w zakresie modelowania matematycznego (https://pmbm.ippt.pan.pl/web/Main_Page).

Dr Paszek jest z wykształcenia inżynierem (MSc teoria sterowania, Politechnika Śląska, 2001; PhD statystyka, Rice University, 2006; Postdoc w Centre for Cell Imaging, Liverpool, UK, 2006-11), ale od wielu lat stosuje eksperymentalne metody badania regulacji ścieżek sygnałowych układu odpornościowego (<https://research.manchester.ac.uk/en/persons/pawel.paszek/>). Do niedawna pracował na Wydziale Biologii, Medycyny i Zdrowia na Uniwersytecie w Manchesterze w Wielkiej Brytanii, gdzie kierował laboratorium immunologii systemów. Dr Paszek opracował platformy do ilościowego obrazowania odpowiedzi komórkowych i ekspresji genów, włączając pomiary dynamiki odpowiedzi układu immunologicznego i transkrypcji. Jest współautorem manuskryptów w Science, Nature Communications, PNAS, eLife, Cell Systems i Science Signalling. Ostatnio opracował protokoły do ilościowej badania interakcji typu gospodarz-patogen *Listerii monocytogenes*, ważnego bakteryjnego patogenu człowieka. We wrześniu 2023 dr Paszek przeniósł się do IPPT PAN.

Wymagania:

Proces rekrutacyjny zostanie przeprowadzony zgodnie z zasadami Narodowego Centrum Nauki udostępnionymi poniżej:

https://www.ncn.gov.pl/sites/default/files/pliki/uchwaly-rady/2022/uchwala27_2022-zal1_ang.pdf

Poszukujemy kandydatów z doświadczeniem (udokumentowanym publikacjami) w jednym z podanych obszarów:

1. Immunologia, mikrobiologia lub biologia molekularna. Pożądana biegłość w technikach hodowli komórkowych, obserwacji z użyciem mikroskopu konfokalnego, Real Time/digital PCR, Western blot, sortowania komórek oraz innych technik wymienionych w opisie projektu powyżej.
2. Matematyczna biologia systemów, zwyczajne i cząstkowe równania różniczkowe, programowanie.

Doświadczenie w obu obszarach będzie traktowane jako dodatkowy atut.

Wymagane dokumenty:

1. Dokument potwierdzający uzyskanie stopnia doktora. Można także załączyć dyplomy studiów licencjackich i magisterskich.

2. CV zawierające informację na temat:

- publikacji naukowych
- prezentacji konferencyjnych
- nagród i stypendiów
- doświadczenia badawczego, osiągnięć, pozycji naukowej i innych kwestii, które mogą być pomocne przy ocenie kandydata
- dane kontaktowe do dwóch osób udzielających referencji kandydatowi.

3. List motywacyjny (jedna strona).

Prosimy o zawarcie w CV następującej klauzuli: „Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych dla potrzeb przeprowadzenia procesu rekrutacyjnego przez Instytut Podstawowych

Problemów Techniki PAN, znajdujący się pod adresem Pawińskiego 5B w Warszawie, zgodnie z art. 13 Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE

W zgłoszeniu prosimy powołać się na sygnaturę konkursu BSP/DSP/110-51/2023

Dokumenty powinny zostać dostarczone w terminie do **22 listopada 2023** na adres mailowy konkursy@ippt.pan.pl, wraz z kopią do kierownika projektu, dr. Pawła Paszka (ppaszek@ippt.pan.pl) oraz sekretariatu Zakładu Biosystemów i Miękkiej Materii (aponar@ippt.pan.pl). W toku postępowania kandydaci mogą zostać proszeni o kontakt i zaproszeni na rozmowę rekrutacyjną.