

Trójwymiarowa organizacja a stabilność genomu ludzkiego

Opiekunowie:

Prof. Anna Gambin, Instytut Informatyki, Uniwersytet Warszawski,
tel.: +48 22 5544212; e-mail: aniag@mimuw.edu.pl

Dr hab. Dariusz Plewczyński, CeNT, Uniwersytet Warszawski,
tel. +48 22 554 36 54; e-mail: d.plewczynski@cent.uw.edu.pl

Zadanie badawcze postawione w projekcie ma charakter inherentnie interdyscyplinarny. Jego realizację gwarantują uzupełniające się specjalności naukowe opiekunów oraz ścisła współpraca z wiodącym ośrodkiem zagranicznym (Baylor College of Medicine, BCM) zapewniająca dostęp do danych medycznych pozyskiwanych nowoczesnymi biotechnologiami (aCGH).

Ekspertyza dr hab. Dariusza Plewczyńskiego skupia się na symulacjach biofizycznych genomu ludzkiego (struktura trójwymiarowa) wykorzystujących informację jednowymiarową (dane epigenomiczne, zmienna ilość kopii genów, warianty strukturalne, sekwencyjne motywy wiążące białka architektoniczne oraz czynniki transkrypcyjne). Laboratorium Dariusza Plewczyńskiego ma doświadczenie w analizach statystycznych (w tym stosowaniu metod uczenia maszynowego) masowych danych z sekwencjonowania następnej generacji, oraz ich funkcjonalnej interpretacji w kontekście osób zdrowych ale też jednostek chorobowych.

Grupa Prof. Anny Gambin ma doświadczenie w matematycznym modelowaniu procesów molekularnych na podstawie heterogenicznych danych z wysokoprzepustowych technologii. W szczególności długoletnia współpraca z grupą Prof. Pawła Stankiewicza z BCM zaowocowała szeroką charakterystyką procesów związanych z rearanżacjami genomowymi. Dodatkowo grupa ma duże doświadczenie w zakresie metod stosowanych w biologii systemów (modelowanie statystyczne).

Warto podkreślić, że dopiero połączenie analizy danych sekwencyjnych, epigenetycznych i strukturalnych (genomika funkcjonalna i strukturalna) z modelowaniem systemowym (ścieżki sygnałowe i metaboliczne, analiza stanów stacjonarnych procesów metabolicznych w komórce) może nas przybliżyć do lepszego zrozumienia procesów ewolucyjnych w skali całego genomu.

Zadania doktoranta można podsumować następująco:

- (1) zebranie informacji o wariantach strukturalnych (insercje, delecje, duplikacje etc. z bazy 1000 Genomes Project) [Dariusz Plewczyński lab.],
- (2) zebranie informacji o motywach wiążących białka strukturalne i ich lokalizacji w genomie ludzkim [Dariusz Plewczyński lab.],
- (3) uzyskanie informacji o modyfikacjach epigenetycznych dla wybranych linii komórkowych [Dariusz Plewczyński lab.],
- (4) przygotowanie macierzy interakcji trójwymiarowych [Dariusz Plewczyński lab.],
- (5) przygotowanie biofizycznych modeli 3D domen genomicznych [Dariusz

Plewczyński lab.],

(6) zmapowanie wariantów strukturalnych i miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych na modele 3D [Dariusz Plewczyński lab.],

(7) zbudowanie deskryptorów sekwencyjno-strukturalnych do przewidywania miejsc pojawiania się wariantów strukturalnych w populacji [Dariusz Plewczyński lab.],

(8) analiza strukturalno-epigenomiczna miejsc pojawiania się wariantów strukturalnych unikalnych dla pacjentów ze zmianami autoimmunologicznymi, takimi jak cukrzyca typu 1 [Dariusz Plewczyński lab. i Prof. dr hab. Anna Gambin],

(9) mechanizmy rearanżacji i zmian epigenomicznych genomu ludzkiego obserwowane dla wariantów strukturalnych w trakcie rozwoju leukemii u pacjentów z przewlekłymi białaczkami [Dariusz Plewczyński lab. i Prof. dr hab. Anna Gambin],

(10) trenowanie metod uczenia maszynowego oraz analizy skupień do przewidywania interakcji chromatynowych w genomie ludzkim [Dariusz Plewczyński],

(11) analiza wyników i publikacje metodologiczne oraz aplikacyjne w części strukturalnej projektu [Dariusz Plewczyński i Anna Gambin],

(12) aplikacja modelu przewidującego interakcje chromatyny do danych pacjentów z potwierdzonymi zmianami strukturalnymi [Anna Gambin],

(13) walidacja deskryptorów zaproponowanych w punkcie (7) na danych medycznych [Anna Gambin],

(14) badanie korelacji miejsc występowania rearanżacji o istotnym znaczeniu w medycynie z dostępnymi danymi genomowymi oraz przewidywanymi interakcjami [Prof. dr hab. Anna Gambin],

(15) opracowanie modelu opisującego wpływ rearanżacji na regulację genów oraz jego walidacja na danych transkryptomicznych [Dariusz Plewczynski lab.] i proteomicznych [Prof. dr hab. Anna Gambin] dla wybranych chorób o podłożu genomicznym,

(16) analiza wyników symulacji oraz publikacje metodologiczne i aplikacyjne w części systemowej [Dariusz Plewczyński i Anna Gambin].