

Temos pavadinimas:

Epigenetiškai jautrių CRISPR-Cas fermentų inžinerija

Title of the topic:

Engineering epigenetically sensitive CRISPR-Cas enzymes

Aprašymas:

CRISPR-Cas sistemos leidžia itin tiksliai atpažinti DNR sekas, tačiau dažniausiai nėra jautrios epigenetiniams požymiams, tokiems kaip DNR metilinimas, todėl jų gebėjimas atskirti identiškas sekas skirtingose reguliacinėse būsenose yra ribotas. Šiame doktorantūros projekte sieksime išvystyti CRISPR-Cas fermentus, kurių aktyvumas priklausytų nuo epigenetinių žymenų, taip sukurdami naują, nuo konteksto, o ne vien nuo sekos priklausomą taikinių atpažinimo būdą.

Projektas apjungia eksperimentinę fermentų evoliuciją ir kompiuterinį baltymų dizainą. Eksperimentiškai bus kuriamos didelės Cas variantų bibliotekos, kurios leis atrinkti variantus pagal aktyvumo priklausomybę nuo DNR metilinimo, taikant iteratyvius atrankos, praturtinimo ir molekulinio profiliavimo ciklus. Naudosime pažangiausias mašininio mokymosi įrankius variantams atrinkti, taip pat struktūrinius metodus, skirtus konstruoti baltymų-DNA sąveikoms didelio pralaidumo atrankai. Šios strategijos leis sistemiškai ištirti platų baltymų sekų spektrą.

Sėkmingas projekto įgyvendinimas padės kurti naujus gydymo būdus ligoms, atsirandančioms dėl epigenetinių sutrikimų. Laukiame ambicingų studentų ir studenčių, įvaldžiusių darbą laboratorijoje ir turinčių tvirtus programavimo su Python įgūdžius, kurie norėtų tobulinti genomo redagavimo įrankius pasitelkdami mašininio mokymosi metodus.

Abstract:

CRISPR-Cas systems offer precise DNA sequence recognition but largely ignore epigenetic features such as DNA methylation, limiting their ability to distinguish identical sequences in different regulatory states. This PhD project aims to engineer CRISPR-Cas enzymes whose activity depends on epigenetic marks, introducing an orthogonal, context-aware axis of target recognition beyond nucleotide sequence.

The project integrates experimental enzyme evolution and computational protein design. Experimentally, we will construct large libraries of Cas variants to screen for activity in response to DNA methylation via iterative rounds of selection, enrichment, and molecular characterization. We will use cutting edge machine learning tools to prioritize variants across evolution cycles and structure-aware approaches to design structurally plausible protein-DNA interactions for high-throughput screening. Together, these strategies will enable systematic exploration of otherwise intractable protein sequence space.

By overcoming current limitations in epigenetic discrimination, this project could enable new therapeutic strategies for diseases where epigenetic dysregulation is central. The project is suitable for ambitious students with strong wet lab skills and solid computational experience, including proven experience with the Python programming language. The student should be very motivated to operate at the interface of genome editing and machine learning.

Mokslinis vadovas / supervisor: Jonas Kubilius