

Announcement

Research fellowship

Reference: Fellow_BI/FCT_Proj2022/i3S/17051506/2023

i3S – Institute for Research and Innovation in Health (hereinafter i3S) is opening a call to award a grant for the development of R&D activities by Master's or Integrated Master's, or Bachelor's enrolled in non-academic degree courses integrated into the educational project of a higher education institution within the project “Comparative analysis of proteomics and genomics of a yeast model of N88S BSCL2/seipin-related human seipinopathy” - 2022.02305.PTDC, financed by national funds through FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P.

Host Institution: i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal.

Scientific Area: Molecular and Cellular Biology.

Project Title: “Comparative analysis of proteomics and genomics of a yeast model of N88S BSCL2/seipin-related human seipinopathy”.

Workplans

Lipid droplets (LDs) are ubiquitous fat storage organelles composed of a core made of triacylglycerols (TG) and sterol esters (SE), and surrounded by a phospholipid monolayer membrane with some decorating proteins.

The group recently identified Ldo16 and Ldo45 proteins, orthologous to human TMEM159/LDAF1, as binding partners of seipin to form the core complex that regulates maintenance of ER-LD contact sites. Seipin is expressed in the brain and motor neurons of the spinal cord, and regulates excitatory synaptic transmission and release of synaptic vesicles. Lack of seipin results in depression-like behaviours. Interestingly, the same protein is involved in distinct clinical manifestations: Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy type 2 (BSCL-2) and seipinopathies. BSCL-2 is characterized by a severe adipose tissue disorder caused by seipin deficiency. On the other hand, seipinopathies refer to seipin-related motor neuron diseases (MNDs), including Silver syndrome/spastic paraplegia 17 (SPG17) and distal hereditary motor neuropathy type V (dHMN-V). The two mutations that cause neuronal seipinopathy, N88S and S90L, are located within seipin's loop, an 'aggregation-prone' segment in the protein. By disrupting N-glycosylation, these mutations promote protein aggregation and induce ER stress and cell death, a mechanism shared with other neurodegenerative disorders. Also, seipin N88S is polyubiquitinated and degraded by the proteasome. Importantly, protein aggregates accumulate into inclusion bodies (IBs). We have successfully established a yeast model of N88S seipinopathy, which recapitulates human seipinopathy cellular features, namely higher levels of ER stress during aging, and the presence of IBs associated with the formation of WT-N88S heteromers or N88S homo-oligomers, thus indicating that WT seipin can also interact with the mutant form. For the first time, the group uncovered that N88S homo-oligomers expressing cells present reduced viability linked to elevated oxidative damage promoted by higher ROS

accumulation and lipid peroxidation, and crucially diminished antioxidant activity. Importantly, we observed the activation of the oxidative stress sensor Yap1, which is functionally linked to human Keap1-Nrf2 integrated redox-sensitive signaling system. In this project, we intend to use our model to uncover genes that modulate aggregation and oxidative stress, either by reducing or enhancing N88S toxicity, based on genomic screening of the commercially available yeast knockout collection. In parallel, we will employ mass spectrometry proteomics to elucidate the role of proteins and define signaling pathways contributing to these disease-related features, hopefully unveiling the molecular pathogenesis of seipinopathy in more detail. The combination of two well-established omics approaches will allow in-depth characterization of our model system of seipinopathy, and this research will work as a major stepping-stone to define the disease mechanisms and novel therapeutic targets to be translated in human model studies.

The successful candidate will develop their research work in the Yeast Signalling Group Group, focused on the proteomic characterization of the established model (differential levels of protein expression, functional characterization of mutants using different techniques of molecular biology and biochemistry and microscopy imaging) and to contribute to optimize and validate the model of seipinopathy.

Admission Requirements:

Mandatory:

Being enrolled in a Master's degree or Integrated Master's in Molecular and Cellular Biology, or related areas; Or:

Bachelor's enrolled in non-academic degree courses integrated into the educational project of a higher education institution at the time of the start of the contract.

Applicants must have a degree in Biology.

Preferential:

Preference will be given to candidates with knowledge and experience on the following techniques/methodologies:

- Molecular biology techniques (PCR, Western Blotting);
- Fluorescence microscopy and spectroscopy;
- Good teamwork and interpersonal skills

Legislation and other applicable regulations: Research Fellowship Holder Statute enacted by Law no. 40/2004 of August 18th, as amended; FCT Research Grants Regulation, approved by way of Regulation nr. 950/2019, published in the II Series of DR of December 16th, 2019; i3S Research Grants Regulation.

Place: The research activities will be hosted at i3S, under the scientific coordination of Professor Vitor Teixeira.

Length time: The duration of the fellowship is 10 months. The expected starting date is the 1st of September 2023, upon availability of the financed funds.

Monthly maintenance stipend: €930,98, according to the values table of FCT, at Portugal (https://www.fct.pt/wp-content/uploads/2023/02/Tabela-de-Valores-SMM_2023.pdf). The payments will be made by bank transference.

Research grants may also include other components, as the voluntary social insurance, under the terms of the Research Fellowship Holder Statute, article 10.

Evaluation Criteria: The candidates will be assessed based on their CV (60%, considering their experience in the areas listed in the “Admission Requirements”); quality of the cover letter (15%) and interview (25%). The assessment will be graded from 1 to 100 and the candidates ranked based on their final score. Only the best three candidates, with score higher than 60%, will be invited for interviewing.

Evaluation Panel: President - Professor Vitor Teixeira; member - Professor Vítor Costa; member - Professor Catarina Pacheco.

Information and Publicity of Funding Granted: The evaluation results will be published on the i3S website. The candidates will be notified by email. Candidates have a period of ten working days to, if they wish, to express their opinion at the prior hearing of the interested parties, by email rh@i3s.up.pt.

Applications: The call will be open between may 17th 2023 and june 15th 2023.

The applications must be submitted electronically at:

https://DOZER.i3s.up.pt/applicationmanagement/#/addapplications/Fellow_BIFCT_Proj2022i3S170515062023

The required documents composing the applications are: Certificate of Qualifications, Curriculum Vitae, letter of motivation, proof of enrolment in Master's or Integrated Master's study cycle or non-academic degree courses integrated into the educational project of a higher education institution or a honor statement of capacity to enroll in the aforementioned study cycle or courses until the grant is contracted, and other documents, considered as relevant by the candidate.

Documents to be provided at the time of contracting: in addition to those mentioned in the previous point, it is necessary to present proof of enrollment in Master's or Integrated Master's study cycle or non-academic degree courses integrated into the educational project of a higher education institution.

ANNEX I: Minuta do contrato de bolsa

ANNEX II e III: Relatório a realizar pelo orientador e pelo bolseiro

ANNEX I

MINUTA CONTRATO DE BOLSA

Entre,

PRIMEIRO: A/O _____ (*designação da entidade*), com sede em _____ (*morada da sede da entidade*), com o nº. de contribuinte fiscal _____, representada neste ato por _____ (*nome do representante da entidade*), na qualidade de _____ (*Diretor/Presidente*) da entidade contratante/financiadora, adiante designada(o) por “Primeiro Outorgante”, e

e,

SEGUNDO: _____ (*nome do bolseiro*), portador do BI/cartão de cidadão/passaporte nº. _____ (*nº BI/nº cartão de cidadão/nº passaporte*) e do nº. de contribuinte _____ (*nº de contribuinte*), residente em _____ (*morada do bolseiro*), adiante designado por “Segundo Outorgante”.

considerando que,

Encontram-se cumpridos os requisitos de candidatura previstos para a concessão da bolsa no âmbito do concurso _____ (*identificação do concurso / referência do aviso de abertura do concurso*), o processo de avaliação dos candidatos e divulgação dos resultados foi concluído e a documentação exigível foi rececionada.

é celebrado de boa-fé, e reciprocamente aceite, o presente contrato de bolsa, ao abrigo do Estatuto do Bolseiro de Investigação, que se rege pelas seguintes cláusulas:

CLÁUSULA PRIMEIRA

O Primeiro Outorgante compromete-se a conceder ao Segundo Outorgante uma bolsa _____ (*tipo de bolsa e referência do aviso de abertura do concurso*), no âmbito do projeto _____ (*tipologia do projeto*) / unidade de I&D com a referência _____ (*referência do projeto ou unidade*) e com o título _____ (*título*), fontes de financiamento, com início em _____ (*data de início da bolsa*), pelo período de ____ meses.

CLÁUSULA SEGUNDA

É subsidiariamente aplicável o Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT, do qual o Segundo Outorgante declara ter conhecimento.

CLÁUSULA TERCEIRA

O Segundo Outorgante obriga-se a realizar o plano de trabalhos anexo, de cujo conteúdo declara ter tomado conhecimento integral e aceitá-lo sem reservas, a partir da data de início acima referida e em regime de dedicação exclusiva, nos termos do artigo 5º do Estatuto do Bolseiro de Investigação.

CLÁUSULA QUARTA

O Segundo Outorgante realizará os trabalhos no(a) _____ (*nome da Instituição de acolhimento de acordo com a definição da alínea g) do Artigo 3.º do Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT*) que funciona como instituição de acolhimento, tendo como orientador científico _____ (*nome do orientador e instituição de afiliação*).

CLÁUSULA QUINTA

1. O valor do subsídio de manutenção mensal atribuído é de _____ (€...,00).
2. O Segundo Outorgante beneficia também de um seguro de acidentes pessoais durante o período de concessão da bolsa, de cujas condições declara ter tomado conhecimento e aceitar sem reservas.
3. Acrescem, ainda, as seguintes componentes de bolsa _____ (*especificar as componentes aplicáveis nos termos em que figuram no Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT*).

CLÁUSULA SEXTA

O Primeiro Outorgante poderá cancelar a bolsa e o Segundo Outorgante ser obrigado a restituir a totalidade ou parte das importâncias que tiver recebido nos casos a seguir indicados:

- a) Incumprimento grave e reiterado dos deveres do Segundo Outorgante constantes do Estatuto do Bolseiro de Investigação e do *Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT*, por causa que lhe seja imputável;
- b) Avaliação negativa do desempenho do Segundo Outorgante realizada pelo orientador ou pela entidade de acolhimento nos termos previstos no *Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT*;
- c) Prestação de falsas declarações pelo Segundo Outorgante sobre matérias relevantes para a concessão e renovação da bolsa ou para a apreciação do seu desenvolvimento.

CLÁUSULA SÉTIMA

Sem prejuízo do disposto na cláusula anterior, este contrato cessa automaticamente:

- a) Com a conclusão do plano de atividades;

- b) *Términus* do prazo pelo qual a bolsa é atribuída;
- c) Incumprimento reiterado por umas das partes;
- d) Revogação por mútuo acordo;
- e) Constituição de relação jurídico-laboral com a entidade de acolhimento.

CLÁUSULA OITAVA

1. Os direitos e deveres das partes são os que resultam do preceituado no Estatuto do Bolseiro de Investigação.
2. O Bolseiro declara ter tomado conhecimento do Estatuto do Bolseiro de Investigação e do(s) Regulamento(s) aplicável(eis) e compromete-se a observar as suas disposições.

CLÁUSULA NONA

Convenciona-se, por acordo entre as partes, que em caso de necessidade e para dirimir todas as questões emergentes do presente contrato será competente o Tribunal da Comarca de _____ (*nome da Comarca*), com expressa renúncia a qualquer outro.

CLÁUSULA DECIMA

Qualquer alteração a introduzir no contrato no decurso da sua execução será objeto de acordo prévio sob forma escrita.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA

1. O presente contrato produz os seus efeitos na data da sua assinatura por ambos os outorgantes.
2. A concessão da bolsa atribuída nos termos previstos na CLÁUSULA PRIMEIRA do presente contrato pode ser renovada por períodos adicionais de (...) meses, até ao máximo de (...) meses, nos termos previstos no artigo 15.º do Regulamento de Bolsas da FCT.
3. **[SOMENTE PARA A TIPOLOGIA DE BOLSAS DE INVESTIGAÇÃO, caso contrário retirar]:** A outorga do grau académico (ou diploma) na vigência do presente contrato não prejudica a produção de efeitos do mesmo, podendo a concessão da bolsa referida no número anterior ser posteriormente renovada, desde que destinada à realização de atividades indispensáveis para a conclusão do projeto (...).
4. A definição concreta das atividades referidas no número anterior compete ao Primeiro Outorgante, ouvido o Segundo Outorgante e o Orientador Científico, devendo as mesmas constar de acordo a celebrar, conforme previsto na cláusula anterior.

_____, ____ de _____ de _____

O Primeiro Outorgante

O Segundo Outorgante

(Assinatura e carimbo da Entidade)

(Assinatura do bolseiro ou do seu procurador)

Com financiamento 100% OE:



Ou com co-financiamento FEDER:



(Logotipo do
Programa
Operacional)



ANNEX II

Modelo de relatório final a elaborar pelo bolseiro (art.º 12º al. f) do Estatuto do Bolseiro de Investigação)

RELATÓRIO DE ATIVIDADES FINAL

..... (nome completo do bolseiro), vem apresentar o Relatório Final referente à Bolsa de.....(identificação do tipo de Bolsa), no âmbito de (definição da área da bolsa/projeto), tendo sido coordenada por Prof. Doutor.....

(Neste documento deverão ser focados os aspetos a seguir discriminados)

Apresentação do objeto da Bolsa e dos respetivos objetivos

(a preencher pelo Bolseiro)

Identificação cronológica dos trabalhos desenvolvidos no âmbito da supra-referenciada Bolsa

(a preencher pelo Bolseiro)

Apresentação dos resultados alcançados

(a preencher pelo Bolseiro)

Auto-avaliação do Bolseiro

(a preencher pelo Bolseiro)

Anexos a apresentar em formato eletrónico: Publicações e outros Trabalhos elaborados no âmbito do Contrato de Bolsa, incluindo Trabalho Final, no caso de bolsa concedida para obtenção de grau ou diploma académico.

Porto, __ de _____ de ____

(Assinatura do Bolseiro)

ANNEX III

Modelo de relatório final a elaborar pelo orientador científico (art.º 5º-A nº 2 al. d) do Estatuto do Bolseiro de Investigação)

Modelo de relatório final a elaborar pelo orientador científico

(a remeter à Entidade Financiadora)

No âmbito da Bolsa..... (identificação do tipo de Bolsa), na área
de (definição da área da bolsa/projeto),
desenvolvida pelo Bolseiro.....(identificação do
Bolsheiro) venho, de acordo com o art. 13.º n.º 1 b) da Lei n.º 40/2004, de 18 de agosto, apresentar
a V. Ex.ª o devido Relatório Final de Avaliação.

(Neste documento deverão ser focados os aspetos a seguir discriminados)

Análise crítica do trabalho desenvolvido pelo Bolseiro

(a preencher pelo orientador)

Avaliação final do trabalho desenvolvido

(a preencher pelo orientador e referindo os critérios de avaliação)

Porto, __de _____de ____

(Assinatura)