

## **„Wpływ mleczanu i metabolicznego sensora GPR81 na regulację funkcji komórki podocytarnej”**

promotor: dr hab. inż. Agnieszka Piwkowska

Barierę filtracyjną kłębuszka nerkowego tworzą komórki śródbłonka naczyń włosowatych kłębuszka, błona podstawna oraz warstwa komórek nabłonkowych – podocytów. Bariera filtracyjna funkcjonuje na zasadzie sita molekularnego, ograniczającego przepływ makromolekuł z osocza do moczu w zależności od ich wielkości i ładunku. Komórki podocytarne są wysoko wyspecjalizowanymi, najbardziej zróżnicowanymi komórkami kłębuszka nerkowego. Anatomiczne usytuowanie podocytów okalających kapilary kłębuszków nerkowych sprawia, że są one permanentnie ekspozowane na wysokie, pulsacyjne zmiany ciśnienia wewnątrzkapilarnego będącego siłą napędową procesu filtracji kłębuszkowej. Dojrzałe podocyty nie mają zdolności proliferacyjnych, co oznacza, że ich śmierć lub utrata w stanach chorobowych może być dla nerki nieodwracalna w skutkach.

Zaburzenia funkcji podocytów odgrywają kluczową rolę w rozwoju białkomoczu w nefropatii cukrzycowej. Spłaszczenie i zanikanie wypustek stopowych podocytów, które tworzą filtracyjną błonę szczelinową, jest skorelowane z białkomoczem. Do dzisiaj mechanizm ten nie jest dobrze poznany, dlatego też poznanie metabolizmu energetycznego podocytów, zwłaszcza w stanach cukrzycowych, może dostarczyć nowych informacji na temat patogenezы nefropatii cukrzycowej. Wiadomo, że glikoliza i fosforylacja oksydacyjna to dwa główne szlaki komórkowe do wytwarzania energii. Większość komórek może przełączać się między tymi ścieżkami, aby poradzić sobie ze zmieniającymi się wymaganiami energetycznymi. Wiadomo, że metabolizm wewnątrzkomórkowy w obszarze korowym podocytów jest regulowany przez glikolizę, podczas gdy bilans energii w obszarze centralnym jest kontrolowany przez fosforylację oksydacyjną i glikolizę. Ostatnio doniesiono, że wysokie stężenie glukozy powoduje zmianę metabolizmu podocytów z mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej na glikolizę, co skutkuje kwasicą mleczanową.

Oprócz roli mleczanu jako metabolitu i substratu energetycznego wykazano, że mleczan jest substancją sygnalizacyjną. Po raz pierwszy obecność receptora mleczanowego GPR81 została odkryta w tkance tłuszczowej. Według naszej wiedzy nie ma doniesień, że ten receptor jest obecny w podocytach. Jego obecność wykazaliśmy w naszych badaniach wstępnych. Przypuszczamy, że czujnik metabolizmu mleczanu, którym niewątpliwie jest receptor GPR81 może znacząco przyczyniać się do kontroli funkcji podocytów w zdrowiu i chorobie. Konieczne są więc badania w celu wyjaśnienia, w jaki sposób podocyty regulują metabolizm mleczanu oraz określenie znaczenia zależnego od GPR81 szlaku sygnałowego, zwłaszcza w cukrzycy. Głównym celem badań będzie zatem określenie roli mleczanu i jego receptora GPR81 w rozwoju zmian patologicznych w kłębuszkowej barierze filtracyjnej obserwowanych w cukrzycy typu 2, które ostatecznie prowadzą do nefropatii cukrzycowej i w końcowym stadium do niewydolności nerek.

Wymagania:

- Stopień magistra nauk biologicznych w jednej z następujących dziedzin: Biologia / Nauki o życiu, Biologia molekularna, Biologia komórki lub Biochemia / Biologia medyczna, możliwość złożenia oświadczenia iż obrona nastąpi przed rozpoczęciem studiów doktoranckich (1 październik 2020)

- Szczególnie cenionymi cechami u kandydatów są: komunikatywność, silna motywacja do pracy naukowej, umiejętność pracy w zespole i samodzielnej pracy badawczej, planowania i wykonywania doświadczeń oraz opracowywania danych.
- Dobra znajomość angielskiego
- Mile widziane doświadczenie badawcze w tematyce biologii komórki lub bioanalizie danych.