

03. STEAROYL-COA DESATURASE AS A NOVEL REGULATOR OF CARDIOMYOCYTE MATURATION

Supervisor: Prof. Paweł Dobrzyń, PhD. Dsc.
Laboratory: Molecular Medical Biochemistry
www: <https://nencki.edu.pl/laboratories/laboratory-of-molecular-medical-biochemistry/>

Background

To maintain efficient energy supply for contraction metabolism switches from anaerobic with preferable utilization of lactate and glucose in neonatal to oxidative with fatty acids as a primary substrate in mature cardiomyocytes. Activation of glucose uptake and oxidation or inhibition of fatty acid oxidation promotes cardiomyocyte proliferation and slowdown maturation rate. Activation of fatty acid utilization promotes the opposite effect – it accelerates maturation. Importantly, fatty acid treatment of cardiomyocytes led to inhibition of de novo lipogenesis, with stearoyl-CoA desaturase (SCD) being the most downregulated gene. SCD is the rate limiting enzyme catalyzing the biosynthesis of monounsaturated fatty acids, mainly oleate and palmitoleate, which are used as substrates for the synthesis of triglycerides, cholesteryl esters, and phospholipids. In the heart, the lack of SCD1 enhances glucose transport and metabolism at the expense of fatty acid uptake and oxidation. Disruption of the SCD1 gene improves cardiac function in obesity by correcting the systolic and diastolic dysfunction. However, the role of SCD-dependent signaling in controlling cardiomyocytes maturation is unknown. Based on our preliminary data and the facts that de novo lipogenesis is downregulated during heart maturation and SCD is a crucial factor that regulates lipogenesis in cardiomyocytes and affects heart metabolism and function, we hypothesize that SCD and lipid signaling networks controlled by this enzyme are involved in cardiomyocytes transition from neonatal to adult phenotype.

Aim

The main objective of the proposed project is to determine the role of SCD in structural and functional heart maturation with special emphasis on AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated metabolic reprogramming and the role of affected signaling pathways in the acquisition of adult heart phenotype.

Requirements

- MSc degree in biomedical sciences, biotechnology, biology or related field;
- experience in laboratory work and knowledge of basic molecular biology and biochemistry techniques;
- good knowledge of English and ability to work in a team;
- experience in working with animals will be an additional advantage

03. DESATURAZA STEAROILO-COA JAKO NOWY CZYNNIK REGULUJĄCY DOJRZEWANIE KARDIOMIOCYTÓW

Promotor: Prof. dr hab. Paweł Dobrzyń
Pracownia: Molekularnej Biochemii Medycznej
www: <https://nencki.edu.pl/pl/laboratories/pracownia-molekularnej-biochemii-medycznej/>

Opis

W celu utrzymania efektywnego zaopatrzenia w energię niezbędną do skurczu serca metabolizm zmienia się z beztlenowego z preferowanym wykorzystaniem mleczanu i glukozy u noworodków na oksydacyjny, z kwasami tłuszczowymi jako głównym substratem, w dojrzałych kardiomiocytach. Aktywacja wychwytu i utleniania glukozy lub hamowanie utleniania kwasów tłuszczowych sprzyja proliferacji kardiomiocytów i spowalnia tempo ich dojrzewania. Aktywacja utylizacji kwasów tłuszczowych daje efekt odwrotny - przyspiesza dojrzewanie. Co ważne, traktowanie kwasami tłuszczowymi kardiomiocytów prowadzi do zahamowania lipogenezy de novo, przy czym desaturaza stearoilo-CoA (SCD) jest najbardziej regulowanym genem. SCD jest enzymem odpowiedzialnym za biosyntezę jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, głównie oleinianu i palmitooleinianu, które są wykorzystywane jako substraty do syntezy triacylogliceroli, estrów cholesterolu i fosfolipidów. W sercu zahamowanie ekspresji SCD1 zwiększa transport i metabolizm glukozy kosztem wychwytu i utleniania kwasów tłuszczowych. Nokaut genu SCD1 poprawia czynność serca w otyłości, korygując dysfunkcję skurczową i rozkurczową. Jednak rola szlaków sygnałowych zależnych od SCD w regulacji dojrzewania kardiomiocytów nie jest znana. Na podstawie naszych wstępnych danych oraz faktu, że lipogeneza de novo jest hamowana podczas dojrzewania serca, a SCD jest kluczowym czynnikiem regulującym lipogenezę w kardiomiocytach, wysunęliśmy hipotezę, że SCD i szlaki sygnalizacji lipidowej kontrolowane przez ten enzym są zaangażowane w przejście kardiomiocytów z fenotypu noworodka do stanu dorosłego.

Cel projektu

Głównym celem projektu jest określenie roli SCD w strukturalnym i funkcjonalnym dojrzewaniu serca, ze szczególnym uwzględnieniem przeprogramowania metabolicznego pod wpływem kinazy białkowej zależnej od AMP (AMPK) i analiza roli nowo zidentyfikowanych szlaków sygnałowych w nabywaniu fenotypu dorosłego serca.

Wymagania

- ukończone studia magisterskie w obszarze nauki biomedycznej, biotechnologia, biologia lub pokrewne;
- doświadczenie w pracy laboratoryjnej oraz znajomość podstawowych technik biologii molekularnej i biochemii;
- dobra znajomość języka angielskiego oraz umiejętność pracy w zespole;
- doświadczenie w pracy ze zwierzętami będzie dodatkowym atutem