

Rola kwasu β -aminoizomasłowego w regulacji funkcji komórki podocytarnej i przepuszczalności bariery filtracyjnej w normo- i hiperglikemii.

Projekt SONATA BIS nr 2014/14/E/NZ4/00358

Komórki podocytarne odgrywają kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu bariery filtracyjnej kłębuszków. Oplatając wypustkami kilka naczyń kapilarnych, tworzą strukturę błony szczelinowej, łącząc wypustki stopowate między sobą, z zachowaniem możliwości ciągłego regulowania jej przepuszczalności. Ponadto, ciągłość strukturalna błon szczelinowych i szkieletu komórkowego podocytów dodatkowo wzmacniają ścianę kapilary. Obecnie wiadomo już, że błona szczelinowa nie jest statycznym molekularnym sitem. Wręcz przeciwnie, stanowi ona wysoce dynamiczny kompleks białkowy. Do dzisiaj nie są znane mechanizmy oraz białka przenoszące sygnał z kompleksu białek szczelinowych i regulujące dynamikę zmian cytoszkieletu aktywnego. Wyniki badań klinicznych i eksperymentalnych wskazują na istnienie ścisłego związku pomiędzy stopniem uszkodzenia podocytów a dynamiką klinicznego przebiegu cukrzycy i laboratoryjnymi parametrami oceniającymi funkcje nerek.

Charakterystycznym, obserwowanym nie tylko w podocytach, efektem oddziaływania wysokich stężeń glukozy na komórki jest ich zmniejszona wrażliwość na działanie insuliny. Szereg obserwacji wskazuje, że w mechanizmie insulinooporności istotną rolę odgrywają zarówno zmiany stężeń reaktywnych form tlenu (ROS) jak i zmiany aktywności kinazy AMPK. Właśnie zmiany w aktywności tego enzymu mogą być jednym z ostatnio podnoszonych mechanizmów działania ROS, prowadzących do zaburzeń funkcji komórek. Stres oksydacyjny wywołuje zaburzenie homeostazy energetycznej, czego skutkiem jest wyrzucanie ATP na zewnątrz komórki i aktywacja receptorów purynowych. Ponadto prowadzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia ATP i aktywacji AMPK. Z drugiej strony stres oksydacyjny aktywuje również kinazę białkową G typu Ia (PKGI α). Istnieje zależność pomiędzy rosnącą ilością ROS, aktywnością PKGI α , regulacją aparatu kurczliwego a zmianami w przepuszczalności bariery filtracyjnej dla albuminy. W tym miejscu rodzi się – ważne dla zrozumienia mechanizmów zachodzących w hiperglikemii - pytanie: czy istnieje wzajemna regulacja pomiędzy kinazą PKGI α a kinazą AMPK, jaka jest rola receptorów purynowych w tym procesie oraz jaki ma to wpływ na przepuszczalność w podocytach i całych kłębuszkach nerkowych?

Ostatnio wykazano iż ważnym czynnikiem regulującym aktywność AMPK i ilość ROS w komórkach mięśni gładkich jest kwas beta-aminoizomasłowy. Wydaje się zatem istotne określenie roli tego kwasu w regulacji funkcji komórki podocytarnej i jego wpływu na przepuszczalność bariery filtracyjnej.