



Rekrutacja do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej

Recruitment to the Doctoral School of Translational Medicine

Numer projektu / Project number: Nr rejestracyjny 2025/59/B/NZ5/01884

1. Promotor (Supervisor):

prof. dr hab. Magdalena Zielińska,

2. Adres e-mail promotora (Supervisor's email):

mzielinska@imdik.pan.pl

3. Promotor pomocniczy (jeśli dotyczy) (Auxiliary supervisor, if applicable):

dr Marta Obara-Michlewska (mobara@imdik.pan.pl)

4. Jednostka naukowa (Research unit):

Zakład Neurotoksykologii / [Department of Neurotoxicology](#)

5. Tytuł projektu (angielski) (Project title – English):

Molecular and metabolic consequences of glutamine synthetase mutations: from impaired glutamine homeostasis to mitochondrial dysfunction and epileptogenesis

6. Tytuł projektu (polski) (Project title – Polish):

Molekularne i metaboliczne konsekwencje mutacji syntetazy glutaminy: od zaburzeń homeostazy glutaminy do dysfunkcji mitochondrialnej i epileptogenezy

7. Dyscyplina naukowa (Scientific discipline):

Nauki medyczne / Medical sciences

8. Opis projektu po polsku i angielsku (Project description in polish and english):

Syntetaza glutaminy (GS; EC 6.3.1.2; GLUL) jest enzymem katalizującym ATP-zależną ligację L-glutaminianu i amoniaku do L-glutaminy, będącą główną drogą detoksykacji neurotoksycznego amoniaku w mózgu, i niezbędnym elementem cyklu glutaminian/GABA–glutamina podtrzymującego neurotransmisję. Niedawno zidentyfikowany wariant *de novo* z utratą kodonu startowego GLUL powoduje encefalopatię rozwojową. Niniejszy projekt koncentruje się na komórkowo-metabolicznym aspekcie działania zmutowanego białka GSΔN. Celem projektu jest kompleksowe określenie, w jaki sposób wariant GS (GSΔN): (1) zmienia właściwości biochemiczne i dynamikę strukturalną enzymu; (2) zaburza metabolizm, w tym funkcję mitochondriów, przepływy metaboliczne glutaminy/amoniaku i bilans neurotransmiterów; oraz (3) przyczynia się do fenotypu padaczkowego, weryfikowanego w modelu mysim i modelu danio przegowanego. Poprzez integrację metod biochemicznych, metabolomiki z izotopowym śledzeniem przemian metabolitów, bioenergetyki mitochondriów oraz analiz *in vivo*, projekt pozwoli wyjaśnić, w jaki sposób stres metaboliczny przyczynia się do obniżenia progu drgawkowego i fenotypu padaczkowego w komplementarnych modelach *in vivo* (mysz, danio przegowany) oraz umożliwi mechanistyczną interpretację hiperamonemii i epileptogenezy u pacjentów z daną mutacją.

Glutamine synthetase (GS; EC 6.3.1.2; GLUL) catalyzes the ATP-dependent conversion of L-glutamate and ammonia into L-glutamine. This reaction represents the major pathway for detoxification of neurotoxic ammonia in the brain and is an essential component of the glutamate/GABA–glutamine cycle that sustains neurotransmission. A recently identified *de novo* GLUL variant resulting in the loss of the translation initiation codon causes developmental encephalopathy. This project focuses on the cellular and metabolic consequences of the mutant GSΔN protein. The aim is to comprehensively determine how the GSΔN variant: (1) alters the biochemical properties and structural dynamics of glutamine synthetase; (2) disrupts cellular metabolism, including mitochondrial function, glutamine and ammonia metabolic fluxes, and neurotransmitter homeostasis; and (3) contributes to the development of an epileptic phenotype, which will be investigated in complementary mouse and zebrafish models. By integrating biochemical analyses, isotope tracing-based metabolomics, mitochondrial bioenergetics, and *in vivo* studies, the project will elucidate how metabolic stress contributes to lowering the seizure threshold and the development of an epileptic phenotype in complementary mouse and zebrafish



models. It will also provide a mechanistic understanding of hyperammonemia and epileptogenesis in patients carrying this GLUL mutation.

10. Wybrana literatura (Relevant literature):

Do 3 pozycji: autorzy, tytuł, czasopismo, rok, DOI/link. / Up to 3 items: authors, title, journal, year, DOI/link.

1. Jones, A.G.; Aquilino, M.; Tinker, R.J.; Duncan, L.; Jenkins, Z.; Carvill, G.L.; DeWard, S.J.; Grange, D.K.; Hajianpour, M.; Halliday, B.J.; et al. Clustered de Novo Start-Loss Variants in GLUL Result in a Developmental and Epileptic Encephalopathy via Stabilization of Glutamine Synthetase. *The American Journal of Human Genetics* 2024, 111, 729–741, doi:10.1016/j.ajhg.2024.03.005.

2. Zielińska, M.; Dąbrowska, K.; Hadera, M.G.; Sonnewald, U.; Albrecht, J. System N Transporters Are Critical for Glutamine Release and Modulate Metabolic Fluxes of Glucose and Acetate in Cultured Cortical Astrocytes: Changes Induced by Ammonia. *J Neurochem* 2016, 136, 329–338, doi:10.1111/jnc.13376.

3. Pawlik, M.; Czarnecka, A.M.; Kołodziej, M.; Skowrońska, K.; Węgrzynowicz, M.; Podgajna, M.; Czuczwar, S.J.; Albrecht, J. Attenuation of Initial Pilocarpine-Induced Electrographic Seizures by Methionine Sulfoximine Pretreatment Tightly Correlates with the Reduction of Extracellular Taurine in the Hippocampus. *Epilepsia* 2023, 64, 1390–1402, doi:10.1111/epi.17554.

11. Wymagania wobec kandydatów (Candidate requirements):

- posiadanie tytułu magistra (lub równorzędnego) w zakresie nauk medycznych, biologicznych lub pokrewnych;
- doświadczenie w pracy laboratoryjnej i znajomość podstawowych technik z zakresu biochemii, biologii molekularnej, biologii komórki i obrazowania mikroskopowego;
- doświadczenie w prowadzeniu hodowli komórkowych;
- doświadczenie w pracy na modelach *in vivo*;
- atutem będzie znajomość modelowania i symulacji dynamiki molekularnej;
- samodzielność i dobra organizacja pracy;
- kreatywność, umiejętność pracy indywidualnej i zespołowej;
- bardzo dobra znajomość języka angielskiego w mowie i w piśmie;
- chęć uczenia się i podejmowania nowych wyzwań;
- dodatkowym atutem będzie dorobek naukowy udokumentowany publikacjami z listy JCR lub udział w konferencjach krajowych i zagranicznych

- Required: Master's degree (or equivalent) in medical, biological or related sciences
- Experience in laboratory work and familiarity with basic techniques in biochemistry, molecular biology, cell biology, and/or microscopy imaging;
- Experience in cell culture maintenance;
- Experience in working with *in vivo* models;
- Knowledge of molecular dynamics modeling and simulation would be an asset;
- Independence and strong organizational skills;
- Creativity and the ability to work both independently and as part of a team;
- Very good command of English, spoken and written;
- Willingness to learn and take on new challenges;
- Additional asset: scientific achievements documented by publications in JCR-listed journals or participation in national and international conferences

12. Wysokość stypendium (Scholarship amount):

Stypendium przed oceną śródkresową (1-2): 4 276,07 zł brutto

Stypendium po ocenie śródkresowej (3-4): 5 558,88 zł brutto

Scholarship before mid-term evaluation (1-2): PLN 4 276,07 gross

Scholarship after mid-term evaluation (3-4): PLN 5 558,88 gross



13. Liczba dostępnych miejsc (Number of positions available):

1 miejsce / 1 PhD position