

Mitochondria są głównym źródłem reaktywnych form tlenu (ROS) w komórkach, głównie wytwarzanych jako produkty uboczne łańcucha transportu elektronów podczas syntezy ATP. Umiarkowana i kontrolowana synteza ROS odpowiada za sygnalizację, a mitochondria są kluczowymi organellami działającymi jako centra sygnalizacyjne w najważniejszych procesach komórkowych. ROS pełnią krytyczną rolę jako cząsteczki sygnalizacyjne w różnych procesach komórkowych, w tym regulacji szlaków metabolicznych, adaptacji do hipoksji oraz mechanizmów obronnych komórki. Na przykład niskie do umiarkowanych poziomów ROS mogą aktywować szlaki sygnalizacyjne, które promują proliferację komórek, różnicowanie się oraz przeżycie. Z kolei nadmierna lub niekontrolowana synteza ROS przez mitochondria odpowiada między innymi za indukcję śmierci komórkowej podczas niedokrwienia-reperfuzji serca czy mózgu, aktywację procesów zapalnych oraz procesy starzenia się.

Sygnalizacja redoks opiera się na pętli sygnałowej, która obejmuje kilka kluczowych elementów zapewniających transmisję sygnału. Sygnał wejściowy, który może być impulsami z zewnątrz lub wewnątrzkomórkowymi, w wielu przypadkach indukuje zmianę funkcji mitochondriów, co prowadzi do zmian w syntezie ROS. Skutkuje to regulacją wielu procesów mitochondrialnych i komórkowych, w tym metabolizmu mitochondrialnego. W rezultacie te zmiany mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na syntezę ROS poprzez wpływ na aktywność łańcucha oddechowego, zamykając tym samym pętlę. Badania przeprowadzone w ostatnich latach, w tym przez nasze zespoły badawcze, wskazują, że jednym z najważniejszych elementów regulacyjnych opisanej pętli redoks są mitochondrialne kanały potasowe. Jednak ograniczenia wynikające z braku danych dotyczących budowy molekularnej tych białek, do tej pory uniemożliwiły systematyczne badania roli tych białek i mechanizmów sygnalizacji redoks, za które są odpowiedzialne. Jednak przełomowe badania ostatnich lat, identyfikujące białka tworzące kanały potasowe w mitochondriach i opracowujące nowe modele badawcze, otworzyły możliwość skutecznego przeprowadzenia tych badań i zrozumienia leżących u podstaw mechanizmów.

Mitochondrialne kanały potasowe odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy mitochondrialnej i komórkowej. Pierwszy kanał mitoK, czyli kanał potasowy wrażliwy na ATP (mitoK_{ATP}), został zidentyfikowany w wewnętrznej błonie mitochondrialnej wątroby, a później w innych tkankach, w tym sercu i mózgu. Później zidentyfikowano inne kanały potasowe w mitochondriach, w tym kanały potasowe aktywowane jonami wapnia o dużym przewodnictwie (mitoBK_{Ca}).

Aktywność mitochondrialnych kanałów potasowych wpływa na funkcję mitochondriów a poprzez to na funkcjonowanie całych komórek i tkanek. W tkance serca i mózgu aktywacja mitochondrialnych kanałów potasowych podczas niedokrwienia-reperfuzji indukuje szlaki cytoprotekcyjne i zapobiega nadmiernej syntezie ROS, przez co chroni komórki przed śmiercią. Wiemy także, że białka te są regulowane przez ROS powstające w mitochondriach. Jednak nie ma precyzyjnych badań opisujących mechanizmy tej regulacji.

Dlatego też, ze względu na znaczącą rolę tych białek w regulacji funkcji mitochondriów, a także ich zaangażowanie w procesy cytoprotekcyjne, podejmujemy badania nad regulacją tych białek przez stan redoks. Naszym celem jest zrozumienie, w jaki sposób ROS generowane przez mitochondria wpływają na aktywność mitochondrialnych kanałów, oraz jak i dlaczego te kanały wpływają na stan redoks mitochondriów, funkcjonowanie mitochondriów i komórek.

Wyniki projektu mogą być pomocne w opracowywaniu terapii cytoprotekcyjnych i antystarzeniowych. Może to prowadzić do nowych opracowania nowych ścieżek poprawiających przeżycie i funkcję komórek w warunkach stresu oksydacyjnego, potencjalnie prowadząc do terapii kardio- i neuroprotekcyjnych, opóźniających starzenie, zapobiegających chorobom związanym z wiekiem oraz poprawiając ogólny stan zdrowia i długość życia.