

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Dysfunkcja mitochondriów jest istotną cechą przewlekłych chorób serca i mózgu, w tym udaru niedokrwinnego oraz choroby Alzheimera czy Parkinsona. Dysfunkcje mitochondriów opisano również w chorobach płuc, przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, raku płuc, astmie i mukowiscydozie. Ostatnie badania bezspornie wykazały, że mitochondria odgrywają kluczową rolę nie tylko w syntezie ATP i wytwarzaniu reaktywnych form tlenu, ale także w regulacji mechanizmów odpowiedzialnych za inicjację śmierci komórki. Odkrycie naturalnych mechanizmów cytoprotekcyjnych zachowujących funkcję mitochondriów podczas niedokrwienia/reperfuzji jest celem wielu badań. Dane pochodzące z badań elektrofizjologicznych, biochemicznych, biologii molekularnej czy morfologicznych wskazują na udział mitochondriów w apoptotycznej transdukcji sygnału i stały się punktem wyjścia do badania strategii cytoprotekcyjnych. Ostatnio zidentyfikowano szereg mitochondrialnych kanałów potasowych zlokalizowanych w wewnętrznej błonie tych organelli. Białka te umożliwiają przepływy potasu pomiędzy mitochondrialną przestrzenią międzybłonową a macierzą mitochondrialną, bezpośrednio wpływając na fizjologię mitochondriów. Wykazano, że aktywacja mitochondrialnych kanałów potasowych z wykorzystaniem substancji farmakologicznymi chroni mitochondria przed uszkodzeniami wywołanymi różnymi czynnikami, w tym niedotlenieniem. Wydaje się, że kluczowe w zjawisku cytoprotekcji obserwowanym po aktywacji mitochondrialnych kanałów potasowych jest ich wpływ na regulację syntezy reaktywnych form tlenu. Pomimo intensywnych badań dokładny mechanizm cytoprotekcji, obejmujący napływ jonów potasu do mitochondriów wciąż jest niejasny i pozostaje w sferze badań.

W ostatnim czasie zaobserwowano, że jednym z czynników toksycznych, niekorzystnie wpływających na funkcjonowanie dróg oddechowych są te związane z zanieczyszczeniami powietrza. Badania epidemiologiczne wskazują, że zanieczyszczenia pyłami miejskimi (PM) wpływają na wzrost zachorowalności i podwyższoną umieralność (U.S. Environmental Protection Agency, 1996). Wykazano, że narażenie na PM może być przyczyną aż 60 000 zgonów sercowo-płucnych rocznie w Stanach Zjednoczonych. Nabłonek dróg oddechowych, jako główne miejsce osadzania się cząstek stałych, ma kluczowe znaczenie dla działania PM. Kluczowym mechanizmem, dzięki któremu PM wywiera swoje działanie, jest wytwarzanie reaktywnych form tlenu, indukując odpowiedzi przeciwutleniające i zapalne w odsłoniętych komórkach nabłonka. Dlatego pojawia się pytanie dotyczące roli mitochondrialnych kanałów potasowych w uszkodzeniach powodowanych przez pyły miejskie. Czy aktywacja mitochondrialnych kanałów potasowych będzie cytoprotekcyjna dla monowarstw komórek nabłonka w przypadku uszkodzeń spowodowanych przez pyły miejskie?

Aby zweryfikować udział mitochondrialnych kanałów potasowych w cytoprotekcji pod wpływem stresu spowodowanego przez pyły miejskie, zaproponowaliśmy nasz interdyscyplinarny projekt. Nasza robocza hipoteza wskazuje, że aktywacja mitochondrialnego kanału potasowego przyczynia się do szlaku sygnałowego prowadzącego do cytoprotekcji ludzkich komórek nabłonkowych po uszkodzeniu spowodowanym przez pyły miejskie. Nasze wstępne dane sugerują, że w wewnętrznej błonie mitochondrialnej ludzkich komórek nabłonka znajdują się, kanały $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$ i $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$. Stosując technikę patch-clamp, zaobserwowaliśmy aktywność tych kanałów w wewnętrznej błonie mitochondrialnej ludzkich komórek nabłonka. Wykorzystując szerokie spektrum nowoczesnych technik biologii molekularnej, biochemicznych, biofizycznych i elektrofizjologicznych, w tym generowanie nowych modeli linii komórkowych, potwierdzimy naszą hipotezę.

Lepsze zrozumienie zależności między metabolizmem mitochondrialnym a fizjologią komórki może pomóc w poszukiwaniu skutecznych strategii cytoprotekcji. Być może, będąc na tropie jednego z najstarszych ewolucyjnie endogennych mechanizmów ochrony komórek, nauczymy się wspierać i indukować te mechanizmy przeciwdziałający konsekwencjom uszkodzeń wywołanych przez pyły miejskie.