

Jedną z najczęstszych przyczyn zgonów we współczesnym świecie jest niedotlenienie mózgu oraz mięśnia sercowego. Ostatnie badania donoszą, że mitochondria nie tylko biorą udział w metabolizmie energetycznym komórki, ale są również zaangażowane w śmierć i żywotność komórek. Prawdopodobnie mitochondria pełnią rolę ochronną układu sercowo-naczyniowego. Badania wskazują, iż farmakologiczna aktywacja mitochondrialnych kanałów potasowych bierze udział w cytoprotekcji tkanek serca oraz neuronów. Istnieją silne dowody naukowe, że aktywacja mitochondrialnego kanału potasowego o dużym przewodnictwie aktywowanego jonami wapnia (mitoBK<sub>Ca</sub>) ma ogromne znaczenie dla ochrony serca podczas niedokrwienia/reperfuzji, co podkreśla istotną rolę tego kanału podczas zawału mięśnia sercowego. Ponadto wiadomo, że na niektóre choroby oraz proces starzenia organizmu, wpływ mają dysfunkcje mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Prawdopodobnie, interakcje pomiędzy mitoBK<sub>Ca</sub> i kompleksami łańcucha oddechowego znajdującymi się w wewnętrznej błonie mitochondrialnej również mogą mieć wpływ na niektóre z tych dysfunkcji.

Do tej pory analiza i charakteryzowanie superkompleksów białek mitochondrialnych była utrudniona, ze względu na ich niestabilność po izolacji z zastosowaniem nawet łagodnych detergentów, m. in. popularnie wykorzystywanej digitoniny. Badania dowodzą, iż zastosowanie polimerowych nanodysków daje możliwość uzyskania stabilnych kompleksów białkowych. We wcześniejszych badaniach prowadzonych w naszej Pracowni zostało pokazane, że aktywność kanału mitoBK<sub>Ca</sub> jest regulowana poprzez substraty łańcucha oddechowego i na tej podstawie wnioskowano, iż mitoBK<sub>Ca</sub> może oddziaływać z kompleksami łańcucha oddechowego. Moje wstępne wyniki pokazują, że poprzez zastosowanie kopolimeru pomiędzy styrenem i kwasem maleinowym (SMA) możliwe jest wyizolowanie mitoBK<sub>Ca</sub> w superkompleksach o dużej masie, które mogą zawierać białka mitochondrialnego łańcucha oddechowego.

W związku z powyższym celem proponowanego projektu jest zastosowanie polimerowych nanodysków do izolacji i scharakteryzowania superkompleksów pomiędzy mitochondrialnym kanałem potasowym mitoBK<sub>Ca</sub>, a innymi białkami wewnętrznej błony mitochondrialnej, między innymi białkami łańcucha oddechowego. W tym celu wykorzystane zostaną najnowocześniejsze metody biochemiczne i biofizyczne. Realizacja tego projektu pomoże zrozumieć mechanizm i rolę interakcji między wyżej wymienionymi białkami, ale także odkryć w jaki sposób kanały mitochondrialne chronią mitochondria. W przyszłości może to pozwolić na zaprojektowanie lepszych leków na choroby związane z niedokrwieniem: udary mózgu oraz zawały serca.