

Choroby układu sercowo-naczyniowego są ciągle najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Nieprawidłowy styl życia i zła dieta często prowadzą do zawału mięśnia sercowego, jak również wpływają na inne układy, między innymi układ nerwowy, gdzie skutki niedokrwienia również są bardzo niebezpieczne dla organizmu. Ostatnio coraz większą wagę przykładana się do roli mitochondriów w ochronie komórek przez skutkami niedotlenienia czy stresu oksydacyjnego. Dowiedzono, iż regulacja mitochondrialnych kanałów potasowych, obecnych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, może zapobiec lub znacznie ograniczyć skutki niedokrwienia. Potwierdzono, że aktywacja tych kanałów uruchamia w komórce szlaki cytoprotekcyjne. Dlatego celem projektu jest poszukiwanie nowych aktywatorów mitochondrialnych kanałów potasowych pochodzenia naturalnego – kardioprotekcyjnych flawonoidów. Ze względu na ich wysoką biodostępność i niską toksyczność oraz wiele innych pozytywnych właściwości stanowią one bardzo obiecujący cel terapeutyczny. Na podstawie wcześniej przeprowadzonych badań oraz przeglądu literatury wyselekcjonowano kilka substancji wykorzystywanych w niniejszym projekcie: naringeninę i jej pochodne, luteolinę, kwercetynę i cyjanidynę.

Podjęto badania mające sprawdzić regulację aktywności mitochondrialnego kanału potasowego (mitoBK<sub>Ca</sub>) przez flawonoidy (naringenina i jej pochodne, cyjanidyna, luteolina i kwercetyna) z udziałem metody elektrofizjologicznej patch-clamp. Ponadto określona zostanie toksyczność wszystkich stosowanych w badaniach flawonoidów i ich potencjalne efekty ochronne przed czynnikami uszkadzającymi, względem danych linii komórkowych (śródbłonek naczyniowy, fibroblasty). Kolejnym krokiem są badania funkcjonalne flawonoidów - aktywatorów bądź inhibitorów mitochondrialnych kanałów potasowych w teście migracyjnym, które mają określić fizjologiczną rolę stosowanych substancji. Ostatnim etapem będzie opis regulacji kanałów potasowych w izolowanych mitochondriach w obecności flawonoidów (naringeniny i jej pochodnych oraz innych flawonoidów kardioprotekcyjnych) - badania biochemiczne z wykorzystaniem elektrody tlenowej. Ta część badań wykonana zostanie w jednostce stażu zagranicznego. Dzięki stosowanym tam metodom badawczym określony zostanie bezpośredni wpływ badanych flawonoidów na mitochondria (ocena aktywności mitochondriotropowej flawonoidów).

Dotychczas wpływ flawonoidów na aktywność mitochondrialnych kanałów potasowych badano jedynie pośrednio z zastosowaniem znanych inhibitorów kanałów potasowych, które mają szerokie spektra działania. Projekt skupia się na badaniu bezpośrednich interakcji flawonoidów z mitochondrialnymi kanałami potasowymi, co jest możliwe dzięki wykorzystaniu techniki patch-clamp. Ze względu na znaczny udział mitochondrialnych kanałów potasowych w cytoprotekcji, zdają się być one doskonałym celem dla wielu substancji mających poprawiać jakość zdrowia całego organizmu, zaś wykorzystanie ku temu flawonoidów ma uzasadnienie w bogatych właściwościach tych związków.

Oczekuje się, że za sprawą tego projektu potwierdzone zostanie, że mitochondrialne kanały potasowe są nowym celem działania dla substancji pochodzenia naturalnego – flawonoidów kardioprotekcyjnych. czego efektem jest kaskada procesów cytoprotekcyjnych. Poznanie mechanizmów interakcji pomiędzy nimi pomoże określić wpływ tych związków na funkcjonowanie całej komórki. Niewątpliwie badania te są ważne i wyjściowe do kolejnych tematycznie skoncentrowanych na mitochondriach i ich udziale w homeostazie komórkowej.