

Udział mitochondrialnych kanałów potasowych w regulacji starzenia komórkowego

Postęp wiedzy z obszaru nauk o zdrowiu i coraz lepsza opieka medyczna powodują zwiększenie liczby seniorów w społeczeństwach wielu państw. Ta zmiana demograficzna pozwala dłużej cieszyć się obecnością starszych członków naszych rodzin, ale powoduje także nowe wyzwania medyczne w związku ze zwiększoną częstotliwością chorób związanych z wiekiem.

Czynniki szkodliwe takie jak promieniowanie UV, zanieczyszczenie powietrza czy dodatki do żywności powodują powstawanie kolejnych zmian w materiale genetycznym człowieka. Jednocześnie zdolności naprawcze maleją wraz z wiekiem pacjenta. Nienaprawione zmiany w DNA mogą powodować nowotworzenie, śmierć komórki lub jej starzenie. Komórki stare są aktywne metabolicznie, przy jednoczesnym zatrzymaniu podziałów komórkowych, aby zapobiegać przekazywaniu zmutowanego DNA do nowych komórek. Obecny stan wiedzy wiąże choroby związane z wiekiem z nagromadzeniem komórek starych w nieoptymalnie funkcjonujących narządach naszych organizmów.

Starzenie się organizmu ludzkiego jest nieuchronne. Styl życia i interwencje terapeutyczne mogą jednak znacząco wpłynąć zarówno na długość, jak i jakość życia poszczególnych osób. Pomyślnie starzenie się pacjentów i społeczeństw wpływa korzystnie na dobrostan psychofizyczny, ale także na poziom niezbędnych wydatków na system ochrony zdrowia.

Podziały komórek, ich różnicowanie funkcjonalne, jak i starzenie są procesami regulowanymi, m. in. przez środowisko jonowe komórki, w tym jony potasu. Stąd kanały potasowe, a więc białka regulujące stężenie jonów potasu w poszczególnych komórkach, mogą prawdopodobnie istotnie wpływać na starzenie i długowieczność.

Mitochondria to struktury odpowiedzialne za stan energetyczny komórek. Ponadto stanowią one ważne ogniwo w regulacji wielu procesów komórkowych. W komórkach starych obserwujemy mitochondria wydłużone, o mniejszym potencjale błonowym, mniej wydajne w dostarczaniu energii. Obecny stan wiedzy nie pozwala nam jednoznacznie określić, czy zmiany w funkcjonowaniu mitochondriów są oznaką czy też powodem starzenia komórek.

Komórki zmieniają swoje działanie w zależności od rodzaju i ilości cząsteczek sygnałowych odbieranych za pomocą receptorów umieszczonych w błonie komórkowej i błonach wewnątrzkomórkowych. Liczne kanały jonowe umieszczone w zewnętrznej i wewnętrznej błonie mitochondrialnej odgrywają kluczową rolę w ścieżkach przekazywania sygnału komórkowego. W różnych tkankach ludzkich potwierdzono obecność kilku typów kanałów potasowych zlokalizowanych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Kanały te bezpośrednio wpływają na sprawność oddychania komórkowego, potencjał wewnętrznej błony mitochondrialnej i syntezę reaktywnych form tlenu. Zmiany w aktywności kanałów potasowych mogą m.in. działać ochronnie przeciw negatywnym skutkom zawału serca.

Ostatnio stwierdziliśmy obecność mitochondrialnego kanału potasowego regulowanego jonami wapnia o dużym przewodnictwie w komórkach mięśni gładkich pochodzących z ludzkiej aorty. Pokazaliśmy także, że aktywność tego ważnego kanału potasowego zanika w mitochondriach komórek starych.

Celem tego projektu będzie wyjaśnienie roli mitochondrialnych kanałów potasowych w procesie starzenia różnego typu komórek. Aby osiągnąć cele projektu użyjemy linie komórkowe ludzkiej nerki, w których naturalnie nie występują mitochondrialne kanały potasowe i dzięki zastosowaniu inżynierii genetycznej porównamy je z takimi samymi komórkami posiadającymi kanały potasowe w mitochondriach. W naszych wcześniejszych badaniach stwierdziliśmy występowanie mitochondrialnych kanałów potasowych w komórkach ludzkiego nowotworu mózgu oraz komórkach ludzkiego nabłonka oskrzelowego. Dzięki technologii CRISPR/Cas9 stworzymy bazujące na ww. linie komórkowe pozbawione mitochondrialnych kanałów potasowych. We wszystkich tych komórkach będziemy badać aktywność mitochondriów podczas naturalnego procesu starzenia komórkowego, a także starzenia spowodowanego uszkodzeniami.

Zrozumienie roli mitochondrialnych kanałów potasowych w procesie starzenia może przyczynić się do postępu naukowego w terapii chorób związanych z wiekiem oraz do ulepszenia zaleceń profilaktycznych wspierających pomyślnie starzenie członków społeczeństwa.