

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Dysfunkcja mitochondriów jest kluczową cechą przewlekłych chorób serca i mózgu, takich jak udar niedokrwienny mózgu, choroba Alzheimera i choroba Parkinsona. Wykryto go także w różnych chorobach jelit, prowadzących do przerwania bariery jelitowej, raka płuc i mukowiscydozy. Ostatnie badania jednoznacznie wykazały, że mitochondria odgrywają kluczową rolę nie tylko w syntezie ATP i wytwarzaniu reaktywnych form tlenu (ROS), ale także w regulacji mechanizmów inicjujących śmierć komórki.

Zrozumienie i opisanie endogennych mechanizmów cytoprotekcyjnych, które zachowują funkcję mitochondriów podczas niedokrwienia/reperfuzji, jest przedmiotem wielu badań. Dowody z elektrofizjologii, biochemii, biologii molekularnej i badań morfologicznych sugerują, że mitochondria odgrywają rolę w przekazywaniu sygnału apoptotycznego, zapewniając podstawę do badania strategii cytoprotekcyjnych.

Ostatnio zidentyfikowano grupę kanałów potasowych zlokalizowanych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Białka te regulują przepływ potasu pomiędzy mitochondrialną przestrzenią międzybłonową a macierzą mitochondrialną, bezpośrednio wpływając na funkcje mitochondriów. Wykazano, że farmakologiczna aktywacja tych mitochondrialnych kanałów potasowych chroni mitochondria przed uszkodzeniami powodowanymi przez różne czynniki, w tym niedokrwienie/reperfuzję. Regulacja mitochondrialnych ROS w wyniku aktywacji mitochondrialnego kanału potasowego została powiązana ze zjawiskiem cytoprotekcji. Pomimo szerokich badań, dokładne mechanizmy cytoprotekcji polegające na transporcie potasu do mitochondriów pozostają przedmiotem wielu badań.

Ostatnio zaproponowano, że jednym z kluczowych czynników powodujących dysfunkcję mitochondriów nabłonka jelitowego mogą być nanoplastiki (NPs). NPs stanowią coraz większe zagrożenie dla zdrowia ludzkiego ze względu na ich wszechobecną obecność w środowisku i potencjał bioakumulacji. Powszechnie wiadomo, że nabłonek jelitowy, jednokomórkowa warstwa wyściełająca jelita, odgrywa kluczową rolę we wchłanianiu składników odżywczych i stanowi barierę przed szkodliwymi substancjami. Kluczowym mechanizmem, dzięki któremu NPs wywierają swoje działanie, jest wytwarzanie RFT, wywołujących odpowiedź przeciwutleniającą i zapalną w odsłoniętych komórkach nabłonkowych. Chociaż obecne badania wskazują, że nanoplastiki mogą negatywnie wpływać na nabłonek jelitowy, prowadząc do przerwania bariery jelitowej, stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i zmian w mikrobiomie, to dalsze badania są kluczowe, aby w pełni zrozumieć te interakcje i ich wpływ na zdrowie człowieka. Dlatego jednym z kluczowych pytań wydaje się być rola mitochondrialnych kanałów potasowych w uszkodzeniach powodowanych przez nanoplastiki. Czy aktywacja mitochondrialnych kanałów potasowych będzie stymulować mechanizmy cytoprotekcyjne monowarstwy nabłonka jelit w przypadku uszkodzeń spowodowanych przez nanoplastiki?

Dlatego proponujemy ten interdyscyplinarny projekt, którego głównym celem jest sprawdzenie udziału mitochondrialnych kanałów potasowych w cytoprotekcji w warunkach stresu wywołanego przez NPs. Nasze wstępne dane sugerują obecność kanału mitoBK_{Ca} w wewnętrznej błonie mitochondrialnej ludzkich komórek nabłonka jelitowego. Aby osiągnąć nasze cele, planujemy zastosować szeroką gamę nowoczesnych technik biologii molekularnej, biochemicznych, biofizycznych i elektrofizjologicznych, w tym generować nowe modele linii komórkowych.

Lepsze zrozumienie powiązań między metabolizmem mitochondriów a fizjologią komórki może pomóc w opracowaniu skutecznych strategii indukowania cytoprotekcji. Badając jeden z najstarszych mechanizmów ochrony komórek, możemy odkryć sposoby ulepszenia metod leczenia uszkodzeń spowodowanych przez nanoplastiki.