

Streszczenie w języku polskim

Kanały potasowe obecne w wewnętrznej błonie mitochondrialnej zaangażowane są w regulację wielu procesów komórkowych. Aktywacja mitochondrialnego kanału o dużym przewodnictwie regulowanego jonami Ca^{2+} (mitoBK_{Ca}) ochrania komórki mięśnia sercowego i mózgu w czasie niedokrwienia/reperfuzji. Natomiast hamowanie aktywności mitochondrialnego kanału Kv1.3 w komórkach nowotworowych zwiększa ich śmiertelność. Doświadczenia opisane w niniejszej rozprawie koncentrowały się na badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych dotyczących identyfikacji i charakterystyki mitochondrialnego kanału potasowego BK_{Ca} w wybranych liniach komórkowych oraz poszukiwaniu nowych skutecznych niskocząsteczkowych modulatorów (aktywatorów i inhibitorów) aktywności tego kanału. Scharakteryzowanie nowych modulatorów kanału mitoBK_{Ca} może przyczynić się do lepszego poznania mechanizmów prowadzących zarówno do zjawiska cytoprotekcji jak śmierci komórek.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zidentyfikowanie mitochondrialnego kanału BK_{Ca} w ludzkich komórkach nabłonka oskrzelowego oraz porównanie wpływu związków niskocząsteczkowych na aktywności tego kanału i egzogennej izoformy VEDEC.

W pierwszej części rozprawy przedstawiono wyniki badań elektrofizjologicznych z wykorzystaniem techniki *patch-clamp*, które pozwoliły scharakteryzować kanał mitoBK_{Ca} w komórkach nabłonka oskrzelowego. Warto podkreślić, że jest to pierwsza w literaturze identyfikacja mitochondrialnego kanału potasowego w tym rodzaju komórek. Następnie opisano doświadczenia dotyczące właściwości mitochondrialnej izoformy VEDEC kanału BK_{Ca} w opracowanym modelu badawczym, komórkach HEK293-BK_DEC.

W następnej części niniejszej rozprawy zbadano wpływ niskocząsteczkowych związków syntetycznych oraz pochodzenia roślinnego na aktywność opisanych kanałów mitoBK_{Ca}. Wykazano, że jedna z badanych pochodnych naringeniny, 7-*O*-prenylo-naringenina aktywuje kanał mitochondrialny występujący endogennie w komórkach nabłonka oskrzelowego oraz egzogenie w komórkach HEK293-BK_DEC. Stwierdzono również, że inna pochodna flawonoidów - chalkon 4', 5, 7 –tri-*O*-metylo-naringeniny, hamuje całkowicie aktywność obu badanych kanałów. Przeprowadzono również doświadczenia mające na celu identyfikację nowych inhibitorów kanałów potasowych o strukturze zbliżonej do inhibitora: paksyliny.

Wyselekcjonowane związki zmniejszały prawdopodobieństwo otwarć kanałów mitoBK_DEC, lecz nie tak skutecznie jak powszechnie wykorzystywana paksylina.

Podsumowując, w niniejszej rozprawie doktorskiej opisano nową lokalizację mitochondrialnego kanału BK_{Ca} w komórkach nabłonka oskrzelowego oraz zbadano właściwości izoformy VEDEC tego kanału w nowo opracowanym modelu komórkowym HEK293-BK_DEC. Zaprezentowano również efekt potencjalnych modulatorów, związków syntetycznych i pochodzenia roślinnego na aktywność kanałów mitoBK_{Ca}.

Streszczenie w języku angielskim

Potassium channels present in the inner mitochondrial membrane are involved in the regulation of many cellular processes. Activation of the mitochondrial large conductance calcium regulated potassium channel (mitoBK_{Ca}) protects the cardiomyocytes and brain cells during ischemia/reperfusion. On the other hand, inhibition of the mitochondrial Kv1.3 channel activity increases the cancer cells death. The experiments described in this dissertation focused on electrophysiological and biochemical studies on identification and characterization of the mitochondrial BK_{Ca} channels in selected model cell lines and the search for new low molecular weight modulators (activators and inhibitors) of this channel activity. Characterization of new mitoBK_{Ca} channel modulators could contribute to a better understanding of the mechanisms leading to both cytoprotection and cell death.

The aim of this dissertation was to identify the mitochondrial BK_{Ca} channel in human bronchial epithelial cells and to compare the activity of this channel with the exogenous mitochondrial VEDEC isoform of BK_{Ca} channel.

The first part of the dissertation presents the results of electrophysiological studies using the patch-clamp technique, which allowed to characterize the mitoBK_{Ca} channel in bronchial epithelial cells. It is worth noting that this is the first description of a mitochondrial potassium channel in this type of cell in the literature. Then, experiments on the properties of the mitochondrial VEDEC isoform of the BK_{Ca} channel were described in the new developed research model HEK293-BK_DEC cells.

In the next part of this dissertation, the influence of low molecular weight synthetic compounds and of plant origin on the activity of the described mitoBK_{Ca} channels was examined. One of the investigated naringenin derivatives, 7-*O*-prenyl-naringenin, has been shown to activate the mitochondrial channel that occurs endogenously in bronchial epithelial cells and exogenously in HEK293-BK_DEC cells. It was also found that another derivative of flavonoids - chalcone 4', 5, 7-tri-*O*-methyl-naringenin completely inhibits the activity of both tested channels. Experiments were also carried out to identify new potassium channel inhibitors with a structure similar to the channel inhibitor - paxilline. Selected compounds reduced the open probability of the mitoBK_DEC channel but not as effectively as the commonly used paxilline.

In conclusion, this dissertation presents the new localization of the mitochondrial BK_{Ca} channel in bronchial epithelial cells and investigates the properties of the VEDEC isoform of this channel in the newly developed HEK293-BK_DEC cell model. The effect of potential new modulators, synthetic and natural compounds on the activity of mitoBK_{Ca} channels are also presented.