

05. MITOCHONDRIAL POTASSIUM CHANNELS AS SENSORS AND REGULATORS OF REDOX SIGNALING

Supervisor: Bogusz Kulawiak, PhD Dsc.
Laboratory: Intracellular Ion Channels, the project will be implemented in cooperation with Department of Physics and Biophysics, Institute of Biology, Warsaw University of Life Sciences-SGGW
www: <https://infraredmito.nencki.edu.pl/>

Background

Mitochondria are essential for ATP synthesis, metabolic regulation, and apoptosis. Dysregulated mitochondrial function and redox homeostasis contribute to many diseases, highlighting the importance of maintaining mitochondrial health. As the primary source of reactive oxygen species (ROS), mitochondria play a dual role: uncontrolled ROS increase leads to cell death, while controlled ROS synthesis supports processes like inflammation or cancer metabolic reprogramming.

Mitochondrial potassium (mitoK) channels are key to these pathways. Their activation induces cytoprotection, partly by regulating mitochondrial ROS synthesis. MitoK channels also are part of a redox signaling loop, as their activity is influenced by redox signals. However, the detailed mechanisms of mitoK channel redox regulation remain unknown. We suspect that through regulation by redox signals, mitoK directly regulate mitochondrial and cellular function and are part of a feedback loop that regulates the mitochondrial transcriptome/proteome, and metabolome. Additionally, in stress conditions redox regulation of mitoK channels is crucial for their cytoprotective function.

Aim

The project aims to investigate the redox regulation of mitochondrial potassium (mitoK) channels and their impact on mitochondrial function and cellular physiology. We will explore how the redox state influences the activity of mitoBKCa and mitoKATP channels using various cellular models, including mouse cardiomyocytes, U-87 MG glioblastoma cells, and HEK293. We will identify key redox-regulating domains and amino acids within the proteins forming mitoK channels.

The project will also evaluate the effects of mitoK channel redox regulation on mitochondrial function under normoxia and hypoxia. Furthermore, it aims to understand mitoK channels as transducers of redox signals, focusing on their role in mitochondrial metabolism, cytoprotection, and oxidative stress-induced cytotoxicity. Advanced techniques will analyze mitochondrial transcriptome, metabolome, and lipidome for a comprehensive understanding of mitoK function.

Requirements

- We are seeking a motivated, creative, and collaborative individual with a background in chemistry, biophysics, biology, biotechnology, or a related field,

- candidates should possess basic knowledge of biochemical techniques and/or molecular biology and biophysical methods,
- additionally, a strong command of both spoken and written English is required

05. MITOCHONDRIALNE KANAŁY POTASOWE JAKO SENSORY I REGULATORY SYGNALIZACJI REDOX

Promotor: Dr hab. Bogusz Kulawiak
Pracownia: Wewnątrzkomórkowych Kanałów Jonowych, projekt realizowany w konsorcjum z Katedrą Fizyki i Biofizyki, Instytutu Biologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
www: <https://infraredmito.nencki.edu.pl/>

Opis

Mitochondria są kluczowe dla funkcjonowania komórek, biorą udział w syntezie ATP, regulacji metabolizmu i apoptozy. Zaburzona funkcja mitochondriów prowadzi do deregulacji równowagi redoks przyczyniając się do rozwoju wielu chorób. Jako główne źródło reaktywnych form tlenu (ROS), mitochondria pełnią podwójną rolę: niekontrolowany wzrost ROS prowadzi do śmierci komórek, podczas gdy kontrolowana synteza ROS reguluje wiele procesów takich jak odpowiedź na stan zapalny czy zmiany metaboliczne co ma miejsce m.in. w komórkach nowotworowych.

Podejrzewamy, że mitochondrialne kanały potasowe (mitoK) odgrywają kluczową rolę w tych procesach. Ich aktywacja indukuje cytoprotekcję, częściowo regulując syntezę ROS w mitochondriach. Kanały mitoK są również elementem sygnalizacji redoks, ponieważ ich aktywność zależy od stanu redoks. Szczegółowe mechanizmy regulacji redoks kanałów mitoK pozostają jednak nieznane. Podejrzewamy, że poprzez regulację redoks kanały mitoK bezpośrednio wpływają na funkcje mitochondrialne i komórkowe oraz są częścią ścieżek regulujących transkryptom, proteom i metabolom mitochondriów. Wydaje się, także, że w warunkach stresowych regulacja redoks kanałów mitoK jest kluczowa dla ich funkcji cytoprotekcyjnej.

Cel projektu

Projekt ma na celu zbadanie regulacji mitochondrialnych kanałów potasowych (mitoK) przez stan redoks oraz ich wpływu na funkcje mitochondrialne i fizjologię komórek. Zamierzamy zbadać, jak stan redoks wpływa na aktywność kanałów mitoBKCa i mitoKATP, korzystając z różnych modeli komórkowych, takich jak kardiomiocyty, komórki glejaka U-87 MG oraz HEK293. Zidentyfikujemy kluczowe dla regulacji redoks domeny i aminokwasy w obrębie białek tworzących kanały mitoK.

Projekt obejmuje również ocenę efektów regulacji redoks kanałów mitoK na funkcje mitochondrialne w warunkach normoksji i hipoksji. Dodatkowo chcemy zrozumieć rolę kanałów mitoK jako przekaźników sygnałów redoks, koncentrując się na ich znaczeniu w metabolizmie mitochondrialnym, cytoprotekcji oraz cytotoksyczności wywołanej stresem oksydacyjnym. Planujemy zastosowanie zaawansowane technik w celu analizy transkryptomu, metabolomu i lipidomu mitochondriów, co pozwoli na kompleksowe zrozumienie funkcji mitochondrialnych kanałów potasowych.

Wymagania

- szukamy zmotywowanej, kreatywnej i chętnej do współpracy osoby z wykształceniem chemicznym, biofizycznym, biologicznym, biotechnologicznym lub pokrewnym,
- oczekujemy podstawowej znajomości metod biochemicznych i/lub technik biologii molekularnej lub biofizyki,
- ponadto oczekujemy dobrej znajomości języka angielskiego w mowie i piśmie