

Szlaki sygnałowe to kaskady reakcji prowadzących do modyfikacji ekspresji genów i białek w odpowiedzi na zmiany zewnętrznego lub wewnętrznego środowiska komórki. Odkrycie procesów, które są składnikami kaskad sygnałowych jest kluczowe w zrozumieniu mechanizmów regulacji wewnątrzkomórkowej, a zatem stanowi pierwszy krok w kierunku oddziaływania na procesy wewnątrzkomórkowe. Takie oddziaływanie z kolei może być realizowane na drodze terapii ukierunkowanej na konkretny typ choroby. Ważne przy tym jest nie tylko to, jakie białka i inne molekuly uczestniczą w tych procesach, ale również jak szybko te procesy zachodzą.

W ostatnich latach szlaki sygnałowe są przedmiotem wielu badań, zarówno eksperymentalnych, jak i teoretycznych. Ich wynikiem są z jednej strony odkrycia interakcji zachodzących pomiędzy cząsteczkami, a z drugiej strony nowe modele matematyczne, pozwalające zbadać własności układów i przewidzieć odpowiedzi komórek na wymuszenia, którym są one poddane. Doprowadziło to do opracowania nowych sposobów oddziaływania na komórki – a więc nowych form terapii. Z kolei modele matematyczne pozwoliły na przyspieszenie analizy działania szlaków sygnałowych, ponieważ częściowo może ona być przeprowadzona nie na drodze czasochłonnej i kosztownych doświadczeń, lecz na drodze symulacji komputerowych i wykorzystania metod analizy układów opisanych za pomocą równań matematycznych.

Należy jednak podkreślić, że zwykle badacze skupiają się tylko na małym fragmencie dużej całości, którą tworzą wszystkie szlaki sygnałowe w komórce, a nawet wtedy modele matematyczne są skomplikowane i ich symulacja wymaga dużej mocy obliczeniowej. Dlatego istotne dla dalszego postępu nauki jest opracowanie metod, które pozwalają na łączenie dotąd oddzielnie rozpatrywanych układów oraz algorytmów, które pozwalają znacząco skrócić czas niezbędny do przeprowadzenia symulacji. To właśnie jest przedmiotem proponowanego projektu.

W ramach projektu przewidujemy realizację czterech, wzajemnie powiązanych zadań: (1) Opracowanie oryginalnych metod symulacji modeli matematycznych procesów stochastycznych w szlakach sygnałowych, umożliwiających uwzględnienie heterogenicznej odpowiedzi komórek na zewnętrzne oddziaływania (2) Opracowanie oryginalnych metod tworzenia modeli matematycznych przy łączeniu szlaków sygnałowych (3) Doświadczalne zidentyfikowanie parametrów opisujących aktywację analizowanych ścieżek sygnałowych i (4) Scharakteryzowanie wzajemnych oddziaływań czynników NF κ B, i HSF1 na poziomie kompleksów białkowych i regulacji ekspresji genów. Dwa pierwsze zadania związane są z metodami biologii obliczeniowej i inżynierii systemów wspomagających rozwój nauk biologicznych i stanowią główną część projektu. Prace teoretyczne i obliczeniowe powinny jednak być podbudowane ich zastosowaniami, dlatego zaplanowano również dwa ostatnie zadania o charakterze analiz bioinformatycznych oraz badań eksperymentalnych w dziedzinie molekularnej biologii komórki. Pierwsze z nich dostarczy danych służących do estymacji parametrów modeli matematycznych, a drugie pozwoli na określenie szczegółowej struktury przykładowych systemów biologicznych.

Opracowane w ramach projektu metody budowy modeli, symulacji i zostaną zastosowane do analizy dynamiki szlaków związanych z białkami p53 i NF κ B. Szlaki przekazywania sygnału zależne od tych czynników (lub też deregulacja takich szlaków sygnałowych) mają decydujące znaczenie w etiopatogenezie nowotworów oraz odpowiedzi komórek na czynniki terapeutyczne, na patogeny oraz czynniki uszkodzające komórki. Z kolei szlaki zależne od białka HSF1 związane są z odpowiedzią na szok termiczny i mogą być wykorzystywane do uwrażliwiania komórek na chemo- lub radioterapię.

Realizacja projektu przyczyni się do rozszerzenia wiedzy o regulacji procesów biologicznych na poziomie wewnątrzkomórkowym, i będzie istotnym wkładem do biologii systemów, ukierunkowanym na możliwe zastosowania kliniczne. Odpowiedzi uzyskane w trakcie badań pozwolą na wyjaśnienie szeregu istotnych kwestii dotyczących mechanizmów wzajemnych oddziaływań między szlakami sygnałowymi o kluczowym znaczeniu dla komórkowej odpowiedzi na stres. Spodziewanym efektem projektu będzie wskazanie sposobu blokowania szlaku NF κ B za pomocą szoku termicznego, co stworzy podstawy dla modulowania oporności komórek na czynniki cytotoksyczne stosowane w terapii przeciwnowotworowej. Ponadto, nowe metody i narzędzia obliczeniowe, które powstaną w ramach projektu, będą mogły być wykorzystane do przeprowadzenia analiz powiązań pomiędzy różnymi szlakami sygnałowymi, a opracowana metodyka modelowania matematycznego umożliwi optymalizację liczby i założeń doświadczeń biologicznych.