

Komórki biorące udział w takich procesach biologicznych jak embriogeneza, gojenie ran i regeneracja tkanek bardzo często muszą wykazywać zdolność do kierunkowej migracji w celu dotarcia do tych miejsc organizmu, w których mają wypełnić swoje funkcje biologiczne. Jednym z licznych przykładów takiej aktywności może być migracja komórek w kierunku wzrastającego stężenia chemoatraktanta w obrębie tkanki w trakcie procesu gojenia ran. Nie jest to jedyny znany mechanizm naprowadzania kierunkowego migrujących w czasie tego procesu komórek. Wiadomo, że komórki mogą również odpowiadać kierunkową migracją na inne sygnały, takie jak gradient adhezyjności podłoża bądź jego topografia i sztywność. Jednak jednym z pierwszych kierunkowych sygnałów, który pojawia się natychmiast po zranieniu jest stałe pole elektryczne. Obecność endogennych pól elektrycznych (PE) w przestrzeni zewnątrzkomórkowej była po raz pierwszy stwierdzona już ponad 150 lat temu, jednakże ich znaczenie dla licznych procesów fizjologicznych zostało potwierdzone dopiero w ostatnim czasie, w wyniku zastosowania wielu nowoczesnych metod badawczych. Kilka niezależnych prac potwierdziło, że pola elektryczne są formowane we wszystkich rozwijających się i regenerujących tkankach zwierzęcych i odgrywają istotną rolę w kluczowych procesach biologicznych, takich jak embriogeneza, gojenie ran i regeneracja tkanek. Większość organów i zarodków otoczonych przez warstwę komórek nabłonkowych wytwarza potencjał transepitelialny rzędu od kilku do kilkudziesięciu miliwoltów. Głównym efektem działania PE na poziomie komórkowym jest elektrotaksja, czyli kierunkowa migracja w kierunku katody lub anody. Warto zwrócić uwagę, że taka aktywność ruchowa jest zupełnie odmienna od pasywnego przemieszczenia nieożywionych cząsteczek pod wpływem czysto fizycznych oddziaływań, gdyż komórki odpowiadają na pole elektryczne aktywną kierunkową migracją!

Pola elektryczne o natężeniu zbliżonym do obserwowanego *in vivo* aplikowane w warunkach *in vitro* indukują elektrotaksję licznych typów komórek. Jednakże, pomimo wieloletnich badań, wciąż nieznany pozostaje mechanizm wykorzystywany przez komórki do detekcji tak niewielkich pól elektrycznych i kierunkowej migracji w odpowiedzi na ich obecność. Do chwili obecnej zaproponowano kilka potencjalnych mechanizmów reakcji elektrotaktycznej. Jednak żaden z nich nie tłumaczy w pełni wszystkich poczynionych obserwacji dotyczących przebiegu tego zjawiska. W szczególności żaden pojedynczy sensor PE wykorzystywany w elektrotaksji nie został poznany. Jednym z możliwych powodów takiego stanu rzeczy może być brak takiego pojedynczego sensora i dwu- lub wielomodalny charakter reakcji elektrotaktycznej. Dwie główne hipotezy wyjaśniające mechanizm elektrotaksji opierają się bądź na mechanizmie zakładającym aktywację specyficznych kanałów jonowych przez pole elektryczne, bądź redystrybucję zlokalizowanych na powierzchni komórki błonowych receptorów odpowiedzialnych za reakcję na kierunkowe sygnały pochodzące od chemokin lub czynników wzrostowych. Jako, że oba wspomniane powyżej mechanizmy w rzeczywistości nie wykluczają się wzajemnie, sugerujemy występowanie dwufazowego mechanizmu elektrotaksji w oparciu o komplementarną rolę kanałów jonowych oraz receptorów dla chemoatraktantów. Nasza hipoteza zakłada, że aktywacja określonych kanałów jonowych jest konieczna dla pierwotnej, bardzo szybkiej fazy reakcji komórki na PE, jednak po wystarczająco długim czasie (rzędu kilkunastu minut) redystrybucja receptorów na powierzchni błony komórkowej może być na tyle wyraźna, by odpowiadać za ukierunkowanie migracji komórki w polu elektrycznym. W celu zweryfikowania tej hipotezy, planujemy: (1) scharakteryzować dynamikę reakcji elektrotaktycznej mysich fibroblastów 3T3, (2) zidentyfikować geny kanałów jonowych, które są zaangażowane w elektrotaksję komórek 3T3, stosując przesiewową strategię badania fenotypu elektrotaktycznego, (3) zidentyfikować geny receptorów dla chemoatraktantów lub czynników wzrostowych koniecznych dla wydajnej elektrotaksji komórek 3T3 (4) udowodnić, że wskazane kanały jonowe są konieczne tylko w trakcie pierwszej, bardzo szybkiej reakcji komórek na PE, a z kolei redystrybucja receptorów dla chemoatraktantów ma znaczenie dla reakcji obserwowanej w dłuższej skali czasowej.

Uważamy, że nasz model może pozwolić na wytłumaczenie pewnych istotnych zagadnień związanych z mechanizmem elektrotaksji. Co więcej, uzyskane wyniki będą również istotne dla medycyny regeneracyjnej, gdyż endogenne pola elektryczne i elektrotaksja odgrywają istotną rolę w gojeniu ran i regeneracji tkanek. Jako, że szczegółowe zrozumienie ścieżek sygnałowych odpowiadających za elektrotaksję jest kluczowe dla ustanowienia wydajnych metod leczenia w przypadku wielu schorzeń, wyniki naszego projektu będą miały duże znaczenie nie tylko dla nauki, ale też dla całego społeczeństwa.