

W organizmach wielokomórkowych, takich jak organizm ludzki, biliony komórek wielu różnych typów komórek komunikują się ze sobą, uwalniając tysiące typów cząsteczek, takich jak hormony, czynniki wzrostu, cytokiny lub chemokiny, aby koordynować organizm we wszystkich aspektach jego funkcji. Funkcjonowanie sygnalizacji biochemicznej jest jednak niezgodne z zasadami inżynierii komunikacyjnej. Na przykład inżynier projektujący system komunikacyjny użyłby kilku różnych elementów sygnalizacyjnych, zapewniając jednocześnie wysoką powtarzalność sygnału wyjściowego każdego elementu. Naturalna ewolucja przyniosła inne rozwiązanie: komórki mają wiele wzajemnie połączonych, skrzyżowanych ścieżek, które wytwarzają bardzo zmienne sygnały wyjściowe. W jaki sposób komórki mogą niezawodnie funkcjonować przy bardzo zmiennych wyjściach sygnalizacyjnych? Jakie jest wyjaśnienie architektury krzyżowej? Jakie są konsekwencje zmiennej sygnalizacji w krzyżowej architekturze dla zdrowia i choroby? Te pytania odzwierciedlają luki w naszym zrozumieniu działania sygnalizacji komórkowej.

W powszechnym przekonaniu wysoce zmienne sygnały wyjściowe pojedynczych komórek wynikają ze stochastyczności (szum molekularny) - a nie czynników deterministycznych - i dlatego zmniejszają precyzję sygnalizacji. W naszej ostatniej pracy, wykorzystującej syncytia dwujądrowe, wykazaliśmy, że mniej niż 10% heterogeniczności między komórkami w odpowiedzi na cytokiny można przypisać szumowi szlaku sygnałowego wewnątrz komórki. Pozostałe 90% heterogeniczności między komórkami wynika ze zmienności fenotypowej. Co więcej, w naszej wcześniejszej pracy teoretycznej zasugerowaliśmy, że ekspansja komponentów sygnalizacyjnych, czy to receptorów, czy efektorów sygnałowych, poprzez powielanie i pozyskiwanie swobodnie działających sygnałów jest praktycznie jedyną dostępną strategią ewolucyjną mającą na celu osiągnięcie ogólnie wysokiej zdolności sygnalizacyjnej pomimo szumu molekularnego i niskich specyficzności. Ten sposób ekspansji wyjaśnia wysoce krzyżową architekturę ścieżek sygnałowych. Ponadto ostatnio zastosowaliśmy modelowanie probabilistyczne i teorię informacji, aby zaproponować analizę odpowiedzi frakcyjnej (FRA), która umożliwia systematyczne badanie struktury heterogeniczności między komórkami dla danych wielowymiarowych i wysokoprzepustowych w szerokim zakresie sytuacji, w których istotna jest analiza odpowiedzi w pojedynczych komórkach.

Głównym celem tego projektu jest podążanie ścieżkami badawczymi, które otworzyły nasze ostatnie prace, w celu rozwiązania konkretnych, długotrwałych problemów w sygnalizacji komórkowej:

**Cel 1:** Scharakteryzowanie determinantów heterogeniczności komórkowej w odpowiedzi cytokinowej;

**Cel 2:** Odkrycie sił ewolucyjnych, które mogły wpłynąć na ukształtowanie krzyżowej architektury;

**Cel 3:** Zbadanie wpływu starzenia się na odpowiedź cytokinową heterogeniczności komórkowej;

**Cel 4:** Zbadanie wpływu heterogeniczności między komórkami na skuteczność hamowania pojedynczych komórek w komórkach nowotworowych zależnych od sygnalizacji EGF.

Dokładne implikacje zmienności międzykomórkowej i krzyżowej architektury szlaków sygnałowych dla zrozumienia funkcjonowania komórek, a także dla etiologii i leczenia chorób u ludzi dopiero zaczynają być poznawane. Na przykład najnowsze dowody ujawniły, że zmienność ekspresji genów między komórkami wzrasta wraz ze starzeniem. Poza tym w farmakologii zmienność międzykomórkowa działa jak katalizator zmiany paradygmatu w badaniach przedklinicznych, poprzez coraz większe uwzględnienie pomiarów pojedynczych komórek. Na przykład w przypadku raka częściowe zabijanie lub niecałkowite zahamowanie wzrostu klonalnych komórek nowotworowych jest poważnym problemem, którego nie można zbadać za pomocą pomiarów populacyjnych. Proponowany program badawczy ma na celu wypełnienie pewnych luk w naszym zrozumieniu, w jaki sposób należy uwzględnić heterogeniczność międzykomórkową i architekturę krzyżową, dążąc do zrozumienia funkcjonowania komórkowych systemów sygnalizacyjnych. W szczególności spodziewamy się wyjaśnienia, jakie czynniki determinują odpowiedzi poszczególnych komórek na stymulację na cytokiny, a także dostarczenia informacji na temat tego, jakie siły mogły ukształtować krzyżową architekturę sygnalizacji. Ponadto nasze wyniki mają na celu poznanie, w jaki sposób starzenie się zmienia heterogeniczność komórkową w odpowiedzi na cytokiny, tak aby w przyszłości heterogeniczność międzykomórkowa mogła przekształcić się w cechę ilościową porównywalną dla różnych osób oraz jako biomarker starzenia się lub podatności immunologicznej. Ponadto nasze eksperymenty mogą dostarczyć cennych informacji, które pozwolą na bardziej efektywny przedkliniczny rozwój interwencji terapeutycznych w przekazywaniu sygnałów.