

Gdy model Hodgkina-Huxleya (HH) kładł fundamenty biofizyki transportu przez kanały jonowe, zakładano, że poszczególne kanały jonowe działają niezależnie. Taki punkt widzenia był przez lata akceptowany, szeroko stosowany i umożliwiał wystarczająco dobre opisanie transportu jonów przez błony biologiczne. Niezależne bramkowanie poszczególnych kanałów zostało również potwierdzone w wielu obserwacjach eksperymentalnych, szczególnie gdy kanały są stosunkowo rzadko rozmieszczone w otaczającej je błonie. Równolegle, opracowano różnorodne metody analizy zapisów pomiarowych dla danych uzyskanych techniką patch-clamp opisujących aktywność jednego kanału jonowego w czasie rzeczywistym w postaci szeregów czasowych natężeń prądu. Dedykowane metody, w tym kinetyczne, probabilistyczne, korelacyjne, fraktalne, entropowe i inne, pozwalały opisać dynamikę konformacyjną pojedynczego białka kanałowego, jego wrażliwość na modulatory i wyznaczyć podstawowe parametry elektryczne. Dla niektórych z tych metod nie ma jednak spójnej drogi interpretacyjnej.

Coraz więcej doniesień wskazuje, że niektóre kanały transportujące jony Ca^{2+} , Na^{+} i K^{+} mogą działać w sposób kooperatywny, szczególnie w wyspecjalizowanych tkankach, takich jak komórki mięśni gładkich, kardiomiocyty i neurony. Co dokładnie mamy na myśli? Kooperatywne bramkowanie kanałów jonowych występuje, gdy dwa lub więcej kanałów otwierają/zamykają się jednocześnie z powodu ich wzajemnych interakcji w obrębie klastra, który tworzą. Prowadzi to do odmiennej charakterystyki elektrodynamicznej klastra niż oczekiwany efekt sumaryczny wyznaczony na podstawie aktywności pojedynczych izolowanych kanałów. W trybie bramkowania kooperatywnego dynamika konformacyjna jednego kanału wpływa na aktywność sąsiednich kanałów allosterycznie i/lub poprzez pola fizyczne (elektrodynamicznie), zmieniając ich właściwości transportowe. Za zjawiska kolektywne w transporcie jonowym przez klastry kanałów jonowych odpowiedzialne jest złożone współdziałanie procesów i czynników fizycznych, chemicznych i biochemicznych. Globalnie, komunikacja międzykanałowa jest uwarunkowana przez gradienty elektrochemiczne i zewnętrzne pola fizyczne, podczas gdy lokalnie, wspólne mikrośrodowiska, w tym gromadzenie się jonów (np. efekty „wiru jonowego”), interakcje allosteryczne między kanałami i w obrębie ich domen funkcjonalnych. Zapisy wielokanałowe były dotąd analizowane rzadko, co pozostawia dużą lukę w zrozumieniu komunikacji między kanałami. W większości dotychczasowych analiz były one odrzucane, a większą uwagę zwracano na dane jednokanałowe. Nie ma również badań dotyczących walidacji metod analizy dla danych wielokanałowych i ich potencjału interpretacyjnego.

Projekt obejmuje badanie zjawisk kolektywnych w transporcie jonów przez błony. W tym celu, przeanalizujemy odpowiednie dane symulacyjne oraz eksperymentalne przy użyciu wielu metod kinetycznych, probabilistycznych, opartych na korelacji, fraktalnych, spektralnych, entropowych oraz wspieranych przez sztuczną inteligencję. Zaproponujemy elastyczne modele teoretyczne różnych scenariuszy interakcji, w tym bramkowanie niekooperacyjne (jako punkt odniesienia) oraz kooperacyjne. Modele (np. markowskie, mapy deterministyczne, oparte na błędzeniu przypadkowym) będą regulowane przez parametry, w tym rozmiar klastrów, prawdopodobieństwa bramkowania oraz siły interakcji, aby odzwierciedlić różnorodne warunki eksperymentalne. Wyniki symulacji zostaną porównywane z danymi eksperymentalnymi (które w większości już zgromadziliśmy przez lata współpracy z laboratoriami elektrofizjologicznymi), aby sprawdzić stosowalność metodyki w obecności rzeczywistych szumów i zmienności biologicznej. Dodatkowo, podczas analizy danych uzyskanych dla różnych trybów współpracy międzykanałowej zastosujemy również techniki sztucznej inteligencji.

Projekt usystematyzuje metodologię analizy szeregów czasowych uzyskanych metodą patch-clamp dla danych jedno- i wielokanałowych, wraz z możliwymi ścieżkami interpretacyjnymi. Zidentyfikujemy miary najbardziej wrażliwe na obecność interakcji międzykanałowych w danych symulacyjnych i zweryfikujemy zastosowalność tych metod w szerokim zakresie warunków eksperymentalnych. Wyniki będą interpretowane w kontekście istnienia lub braku kooperacyjności międzykanałowej oraz możliwych mechanizmów leżących u jej podstaw, prowadząc do wyraźnych hipotez dotyczących elementów mechanizmu bramkowania odpowiedzialnych za obserwowane zjawiska zbiorowe.

Ostatecznie celem tego projektu jest ustanowienie solidnych standardów analitycznych dla badania danych jedno- i wielokanałowych oraz lepsze zrozumienie możliwej współpracy między kanałami jonowymi. Dzięki porównaniu wyników dla danych eksperymentalnych (np. kanały BK, kanały Slack, nanopory w błonach polimerowych) z uzyskanymi w wyniku symulacji modeli, projekt ten ma zniwelować spekulacyjny charakter interpretacji nieliniowych charakterystyk i wprowadzi on ramy metodyczne dla analizy transportu jonów w układach wielokanałowych.