

**Tomasz Jetka**

Temat: **Quantitative methods to describe information flow in biochemical signaling pathways**

Proponowany promotor podstawowy: **prof. dr hab. Janusz Szczepański**

Promotor pomocniczy (opiekun naukowy): **dr Michał Komorowski**

Efektywne odbieranie i przetwarzanie bodźców ze środowiska zewnętrznego są jednymi z kluczowych zadań żywych komórek. Ich dokładniejsze zrozumienie jest ważne dla projektowania ingerencji terapeutycznych w działanie żywych komórek. Podstawowym mechanizmem biologicznym odpowiedzialnym za przekazywanie bodźców są tzw. szlaki sygnałowe, czyli wyróżnione, funkcjonalne zestawy białek, które pod wpływem bodźca oddziałują między sobą, by wywołać pożądaną reakcję. Zwykle, ligand (bodziec) z otoczenia łączy się z receptorem na błonie komórkowej, co aktywuje szereg procesów wewnątrzkomórkowych i skutkuje ekspresją odpowiednich genów (odpowiedź).

Mimo, iż jakościowy opis przekazywania sygnałów znany jest dość dokładnie, jednak nadal niewielka jest wiedza na temat ilościowych zależności pomiędzy bodźcem a odpowiedzią pojedynczej komórki. Naturalnym narzędziem do analizy przepływu informacji jest matematyczna teoria informacji, a w szczególności statystyczne miary, którymi się posługuje – wzajemna informacja (*mutual information*) oraz pojemność informacyjna (*channel capacity*). Do tej pory jej stosowanie było jednak ograniczone przez brak efektywnych metod matematycznych do estymacji *channel capacity*. Trudności te wynikają przede wszystkim z powodu złożoności rozważanych systemów biologicznych, a technicznie sprowadza się do symulowania i rozwiązywania wielowymiarowych zagadnień aproksymacji i optymalizacji.

W ramach niniejszej pracy opracowaliśmy metody obliczania *channel capacity*, które mogą być użyte w praktyce do wielu istotnych przykładów biologicznych. Obejmują one dwa równoległe i uzupełniające się obszary. Pierwszy z nich rozwijany był dla modeli matematycznych szlaków sygnałowych, uwzględniając szeroką klasę stosowanych przykładów. Drugi obszar dotyczy zaś analizy nieparametrycznej, którą można aplikować bezpośrednio do danych eksperymentalnych, gdy wiedza na temat modelu szlaku sygnałowego jest niewielka.

Adekwatność zaproponowanych rozwiązań została potwierdzona dla powszechnie używanych modeli, jak również na podstawie danych z eksperymentów dla szlaku sygnałowego Nf-κB. Kolejnym etapem pracy jest identyfikacja istotnych biologicznie zjawisk dla rozwijanych przykładów z wykorzystaniem stworzonych narzędzi. Planujemy ponadto rozszerzyć interpretację wzajemnej informacji, wyznaczając ją dla podgrup komórek i łącząc z zagadnieniem klasteryzacji.

Analiza szlaków sygnałowych z perspektywy teorii informacji jest istotnym krokiem na drodze do przewidywania mechanizmów odpowiedzi komórkowej. Dzięki opracowywanym przez nas narzędziom możliwy staje się dokładny opis przepływu informacji nawet dla złożonych biologicznie systemów. W szczególności umożliwia odpowiedzi na pytania:

- i) Jakie mechanizmy pozwalają komórkom zintegrować wiele potencjalnych bodźców, by wywołać różną odpowiedź
- ii) Które cechy dynamiki odpowiedzi komórkowej są charakterystyczne dla poszczególnych bodźców i mogą posłużyć do ich rozróżnienia
- iii) Z jaką dokładnością komórki są w stanie identyfikować stężenia konkretnych bodźców.