



Politechnika Śląska

Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki

Sylwia Ciesielska

MECHANIZMY REGULACJI STANU REDOKS
W ŻYWYCH KOMÓRKACH

Rozprawa doktorska napisana
pod kierunkiem
prof. dr hab. Joanny Rzeszowskiej

Gliwice 2023

STRESZCZENIE

Reaktywne formy tlenu (RFT) są podstawowym elementem pojawiającym się w komórkach żyjących w tlenowym środowisku. Uważane są za szkodliwe produkty przemiany materii, mogące negatywnie wpływać na komórkę powodując jej starzenie lub śmierć, jednak w wielu przypadkach mogą uczestniczyć w komórkowych procesach regulacyjnych i pozytywnie wpływać na komórki. Niniejsza praca dotyczy badania mechanizmów regulujących poziomy niektórych reaktywnych form tlenu.

Wykorzystując dostępne bazy danych, dane dostępne w literaturze, a także dostępne metody eksperymentalne w pracy badano czy mechanizmy regulujące komórkowy stan oksydoredukcyjny działają podobnie we wszystkich typach komórek. Dokonano analizy ekspresji genów związanych ze stresem oksydacyjnym, a także mechanizmami neutralizacyjnymi. Przeprowadzone analizy dla wielu różnych linii komórkowych o różnym pochodzeniu tkankowym sugerują, że komórki różnych typów wykazują różnice w ekspresji genów, których produkty uczestniczą na przykład w neutralizacji H_2O_2 (geny: peroksyredoksyna 2 (PRDX2), której poziom jest niższy w nowotworowych liniach komórkowych pochodzących z nerki, inhibitora tioredoksyny (TXNIP), którego poziom jest niższy w komórkach pochodzących z nowotworów skóry i wątroby, a wyższy w liniach komórkowych pochodzących z nowotworów piersi, jelita grubego i górnego odcinka pokarmowego) oraz w neutralizacji O_2^- (gen ATOX1, którego poziom jest wyższy w komórkach pochodzących z nowotworów skóry). Analiza sekwencji genów regulujących RFT wykazuje obecność sekwencji oddziałujących z miRNA zarówno dla genów kodujących białka uczestniczące w produkcji jak i neutralizacji RFT, a co za tym idzie ekspresja enzymów związanych z procesami regulującymi RFT jest kontrolowana na poziomie translacji, poprzez oddziaływanie z miRNA.

Stres oksydacyjny w komórkach może powstawać pod wpływem czynników środowiskowych, takich jak promieniowanie jonizujące lub UV. W pracy badano czy komórki w podobny sposób odpowiadają na czynniki środowiskowe indukujące stres oksydacyjny przeprowadzając szczegółowe badania eksperymentalne dla dwóch linii komórkowych Me45 i HCT116. Ekspozycja komórek na promieniowanie UV powoduje indukcję reaktywnych form tlenu oraz zmiany w proliferacji, w zależności od użytej dawki promieniowania. Dla wyższych dawek promieniowania obserwowana jest śmierć, jednak w szczególności interesujące okazały się niższe, specyficzne dla danej linii komórkowej

dawki, dla których obserwowano stymulację proliferacji.

Jedną z głównych reaktywnych form tlenu obecnych we wszystkich komórkach jest H_2O_2 , który może pełnić funkcje cząsteczki sygnalizacyjnej w sygnalizacji zewnętrznej i wewnętrznej komórki. W pracy stworzono model matematyczny opisujący proces neutralizacji H_2O_2 w różnych typach komórek i porównywano wydajność systemów neutralizacji H_2O_2 przy wykorzystaniu symulacji komputerowych w oparciu o dostępne dane dotyczące ekspresji genów, które uczestniczą w tym procesie. Przeprowadzone symulacje potwierdzają, że komórki różnego, a nawet tego samego pochodzenia tkankowego w inny sposób neutralizują H_2O_2 , prowadząc do różnic w ustalonych poziomach H_2O_2 . Wyniki symulacji sugerują, że różnice w radiowrażliwości komórek nowotworowych mogą wynikać z różnic w wydajności neutralizacji H_2O_2 .

Przedstawione podejście eksperymentalne w połączeniu z matematycznymi symulacjami modelowymi daje wgląd w nowe elementy problematyki związanej z równowagą redoks w komórkach. Moje badania nad wpływem promieniowania UV na procesy redoks i proliferację komórkową są istotne, ponieważ jesteśmy stale narażeni na promieniowanie UVA oraz na promieniowanie jonizujące, a uzyskane wyniki dotyczące neutralizacji RFT mogą być przydatne dla różnego rodzaju terapii.