



Analiza wpływu wybranych hormonów i ksenoestrogenów na poziom ekspresji i aktywność kanałów jonowych typu BK oraz wybrane aspekty biologii ludzkich komórek nowotworowych

dr inż. Anna Lalik¹, dr inż. Agata Wawrzekiewicz-Jałowicka¹, dr Paulina Trybek²

Anna Wiszkony¹, Martyna Szyszka¹, Klaudia Skutnik¹, Michał Wojcik¹, Kamil Niezabitowski², Dawid Szyjka², Jakub Kraus²

¹Politechnika Śląska; ²Uniwersytet Śląski

Przyjęte założenia

Projekt ma charakter interdyscyplinarny i wpisuje się w nurty medycyny spersonalizowanej oraz sztucznej inteligencji. Dotyczy wpływu hormonów płciowych i ksenoestrogenów – substancji chemicznych zaburzających gospodarkę hormonalną – na funkcjonowanie kanałów jonowych typu BK, istotnych w fizjologii komórek i potencjalnie ważnych dla terapii onkologicznych. Projekt realizuje cele POB1 (medycyna spersonalizowana) i POB2 (AI i przetwarzanie danych), łącząc chemię teoretyczną, biofizykę, biologię i bioinformatykę.

Osiągnięte cele

- oznaczenie poziomu ekspresji kanału BK na poziomie transkryptu i białka w komórkach U87-MG poddanych działaniu roztworów estradiolu i progesteronu oraz etyloestradiolu
- analiza biologii komórek (żywności, cyklu komórkowego, apoptozy) poddanych działaniu roztworów hormonów (estradiol i progesteron) oraz ksenoestrogenu (etyloestradiolu)
- analiza sygnałów uzyskanych metodą patch-clamp w obecności analizowanych substancji (estradiol i progesteron), interpretacja wyników z uwzględnieniem wpływu hormonów i ksenoestrogenu na dynamikę konformacyjną kanału BK
- analiza bioinformatyczna uzyskanych wyników z uwzględnieniem zbadania korelacji między obecnością hormonów i ksenoestrogenu, parametrami określającymi zmiany biologii komórek (żywność), parametrami charakteryzującymi aktywność kanałów BK i poziomem ich ekspresji
- analiza metodami nieliniowymi oraz z wykorzystaniem algorytmów uczenia maszynowego (m.in. analiza wpływu zastosowanego algorytmu punktu podziału w zapisach patch-clamp na wartość prawdopodobieństwa otwarcia kanału, rozkłady długości trwania stanów otwarcia i zamknięcia kanału oraz nieliniowe miary - wykładnik Hursta i entropię próby)

Zastosowane metody realizacji

- oznaczenie poziomu ekspresji podjednostek kanału BK za pomocą RT-qPCR
- oznaczenie całkowitej ilości kanałów BK na poziomie białka techniką Western Blott
- oznaczenie żywności komórek testem CCK-8
- analiza kinetyczna, fraktalna, korelacyjna, entropowa i przy wykorzystaniu metod uczenia maszynowego otrzymanych szeregów czasowych w programach napisanych w językach MATLAB lub Python, oraz w programie Clampfit

Osiągnięte wyniki

- Estradiol i progesteron samodzielnie nieznacznie obniżają żywność komórek U87-MG, ale w połączeniu z paksyliną redukują żywność komórek o około 50%.
- Estradiol obniża ekspresję podjednostki α kanału BK, progesteron ją zwiększa, a paksylina moduluje te efekty.
- Progesteron powoduje zatrzymanie komórek w fazie G1, estradiol nie wpływa na cykl komórkowy.
- Estradiol, progesteron i etyloestradiol nasilają apoptozę, szczególnie w połączeniu z paksyliną.
- Poziom białka podjednostki α kanału BK zależy od stężenia hormonów i obecności paksyliny – niskie E2 i progesteron zwiększają poziom, wysokie E2 i paksylina go obniżają.
- Estradiol i progesteron hamują aktywność kanałów BK, zwłaszcza podczas depolaryzacji błony komórkowej.
- Obecność hormonów nie zakłóciła efektu tzw. pamięci długozasięgowej w analizowanych szeregach czasowych ($H > 0,5$), co świadczy o zachowaniu korelacji pomiędzy długościami trwania kolejnych, następujących po sobie stanów konformacyjnych kanału BK.

Inne informacje o projekcie

Wyniki projektu zostały przedstawione na konferencjach międzynarodowych EACR 2025 (Lizbona, Portugalia), FEBS 2025 (Stambuł, Turcja), PTBF 2025 (Warszawa, Polska)