

Abstract in Polish

Ferroptoza to odkryta w 2012 roku specyficzna forma zaprogramowanej śmierci komórkowej, różniąca się od innych znanych szlaków. Mechanizm ten jest inicjowany przez utlenianie lipidów za pośrednictwem żelaza, powodując poważne zmiany komórkowe. Proces ferroptozy jest ściśle kontrolowany przez metabolizm żelaza i regulację tioli, tworząc złożone środowisko biochemiczne, które napędza peroksydację lipidów błonowych. Ferroptoza jest powiązana z patogenezą przewlekłych chorób zwyrodnieniowych, urazów mózgu i innych narządów.

Rozprawa poświęcona jest badaniu molekularnego mechanizmu ferroptozy wywoływanej przez kompleks białkowy, 15-lipooksygenazy-1 (15LOX-1) z białkiem wiążącym fosfatydyloetanolaminę (PE) 1 (PEBP1) w obecności substratu SAPE (pochodnej fosfatydyloetanolaminy) i modelu błony biologicznej. Uzyskane wyniki zostały szczegółowo opisane w trzech artykułach A, B i C.

W *Artykule A* wykorzystaliśmy techniki biofizyczne obliczeniowego modelowania strukturalnego, m.in. dokowanie molekularne, do zbadania kompleksu składającego się z 15LOX-1 i PEBP1. Ponadto przeprowadziliśmy symulacje dynamiki molekularnej (MD) w celu zbadania zmian konformacyjnych w kompleksie 15LOX-1/PEBP1 indukowanych przez błonę. Badanie wykazało, że związanie kompleksu 15LOX-1/PEBP1 z błoną komórkową zapewnia dostęp do miejsca katalitycznego dla SAPE. Wiązanie substratu stabilizuje kompleks i zwiększa jego aktywność katalityczną. Badania mutagenety, zarówno obliczeniowe, jak i eksperymentalne, wykazały dysocjację kompleksu 15LOX-1/PEBP1 po mutacji P112E w PEBP1.

W *Artykule B* przedstawiliśmy nowe narzędzie zintegrowane z programem ProDy służące do identyfikacji i wizualizacji oddziaływań białko-woda. WatFinder wykrywa oddziaływania białko-woda, w tym mostki wodne i klastry przetwarzając zespoły struktur biomolekularnych i trajektorie MD. Narzędzie zapewnia wiedzę statystyczną na temat czasu trwania i częstotliwości oddziaływań wody.

Artykuł C dotyczy kanałów transportowych dla tlenu zlokalizowanych w 15LOX-1 i kluczowych dla jego aktywności katalitycznej. Wykazano, że błonowe i substratowe wiązanie SAPE zwiększa dostęp tlenu do miejsca katalitycznego 15LOX-1/PEBP1. Zakonserwowane reszty w rodzinie LOX wskazują na ewolucyjną adaptację do transportu tlenu przez dwa tunele zidentyfikowane poprzez symulacje MD. Za pomocą narzędzia WatFinder zidentyfikowano

i przeanalizowano klastry wody i tlenu w kompleksie 15LOX-1/PEBP1. Przypuszczamy, że klastry wody mogą ułatwiać transport tlenu i przyczyniać się do aktywności katalitycznej tego kompleksu. Analiza 140 struktur PDB z rodziny lipooksygenaz podkreśla znaczenie klastrów wodnych. Ich analiza ujawniła dwa miejsca wiązania O_2 w miejscu aktywnym 15LOX-1: jedno, które wspiera pojedyncze utlenianie i drugie, które może sprzyjać podwójnemu utlenianiu. Wyniki modelowania strukturalnego i dynamiki metodami biofizyki obliczeniowej zastosowane w niniejszej rozprawie, uzupełnione badaniami eksperymentalnymi przeprowadzonymi przez współpracowników z USA, ujawniają potencjalne mechanizmy molekularne regulacji ferroptozy związane z kompleksem 15LOX-1/PEBP1. Mechanizmy te obejmują tworzenie kompleksu, wpływ środowiska błonowego, proces pozyskiwania substratu oraz wpływ wiązania substratu na asocjację z O_2 .