

Zaprogramowana śmierć komórki jest potrzebna w normalnym rozwoju organizmu, homeostazie i zapobieganiu chorobom wynikającym z nadmiernej proliferacji komórek, takim jak nowotwór. Jednym z rodzajów programowanej śmierci komórki, niedawno odkrytym, jest ferroptoza - regulowana śmierć komórki zależna od żelaza. Cechy morfologiczne ferroptozy obejmują nienaruszoną błonę komórkową pozbawioną pęcherzyków, jądro o prawidłowej wielkości pozbawione ognisk kondensacji chromatyny i gęste, miniaturowe mitochondria, ze szczątkowymi cristae. Biochemicznie ferroptoza charakteryzuje się akumulacją reaktywnych form tlenu (ROS) i produktów peroksydacji lipidów. Normalnie w komórce zachodzi wiele procesów antyoksydacyjnych, zarówno enzymatycznych, jak i nieenzymatycznych, które mają na celu zapobiec masowej peroksydacji lipidów. Jednak w przypadku niedostatecznej ilości przeciwutleniaczy występuje nierównowaga tempa generowania ROS i detoksykacji. Taki stan nazywa się stresem oksydacyjnym. W przypadku ferroptozy, stres oksydacyjny jest powodowany przez hamowanie enzymu antyoksydacyjnego GPX4, a co jest wynikiem inhibicji transportera (antyport) cysteina/glutaminian, nazywanego Systemem Xc-. Podwyższony poziom żelaza wewnątrz komórki prowadzi do reakcji Fentona, w której powstają wolne rodniki. Te dwa procesy, tj. nadprodukcja ROS i niewystarczające mechanizmy ochrony antyoksydacyjnej, razem przyczyniają się do uszkodzenia DNA, białek i lipidów. Najbardziej charakterystyczną cechą ferroptozy jest niekontrolowane utlenianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) i wytwarzanie rodników kwasów tłuszczowych.

Od czasu wprowadzenia nazwy ferroptoza w 2012 r. przeprowadzono wiele badań w celu zidentyfikowania możliwych mechanizmów jej indukcji i inhibicji. Jedną z odkrytych zależności jest związek transportu żelaza za pośrednictwem transferyny (Tf) i układu receptor-1 transferyny (TfR1) z białkiem szoku cieplnego B1. Podczas procesu importu żelaza powstaje kompleks Tf-TfR1. Receptor TfR1 wiąże dwie Tf, z czego każda związana jest z dwoma jonami żelaza Fe(III). Tf-TfR1 ulega internalizacji przez utworzenie endosomu. Następnie zmiana pH wewnątrz endosomu powoduje uwolnienie jonów Fe(III), które następnie zostają zredukowane do Fe(II) i w takiej formie są eksportowane poza endosom. TfR1 wraca do błony komórkowej, a Tf jest uwalniana poza komórkę. Wykazano, że jedno z małych białek szoku cieplnego, białko szoku cieplnego B1 (HSPB1), jest w stanie zahamować recykling TfR1 i, pomimo zwiększonej ekspresji TfR1, obniżyć poziom żelaza w komórce. Proponowany mechanizm takiego działania obejmuje usztywnienie cytoszkieletu aktynowego w warstwie korowej cytoplazmy, który działa jak bariera blokująca przemieszczanie się pęcherzyków cytoplazmatycznych (endosomów) TfR1-Tf do powierzchni komórki. Jednak po dokładnym przeszukaniu bazy danych PDB, w sekwencji aminokwasowej HSPB1 znaleźliśmy niemalże identyczny motyw, który występuje w ferrytynie (białku magazynującym żelazo). Fakt ten pozwolił postawić hipotezę, że obniżenie poziomu żelaza w komórce ferroptotycznej może nastąpić nie tylko przez zablokowanie importu żelaza, ale również przez bezpośrednie wiązanie Fe(II) lub Fe(III) przez HSPB1. Aby sprawdzić prawdziwość tej hipotezy wybraliśmy kilka fragmentów peptydowych ze struktury HSPB1 do przeprowadzenia eksperymentów fizyko-chemicznych, aby określić parametry termodynamiczne kompleksów Fe(II) i Fe(III) z wybranymi peptydami, stabilność utworzonych kompleksów, ich geometrię i, docelowo, wskazać potencjalne miejsca wiązania dla jonów Fe(II) i Fe(III). Ponadto określimy właściwości redukująco-utleniające badanych kompleksów, aby wskazać, czy można je zredukować/utlenić w warunkach fizjologicznych i czy mogą w ten sposób brać udział w tworzeniu ROS. Podobieństwo potencjalnego motywu wiążącego żelazo z HSPB1 z potwierdzonym motywem wiążącym żelazo z ciężkiego łańcucha ferrytyny jest interesujące, ponieważ ten łańcuch ferrytyny jest odpowiedzialny za ponowne użycie zgromadzonego żelaza. Dlatego wiązanie Fe(II) lub Fe(III) przez HSPB1 może być "tymczasowe", a zmiany warunków wewnątrz komórki mogą spowodować uwolnienie jonów żelaza.

Ciekawostką dotyczącą żelaza i HSPB1 jest to, że podwyższone poziomy obu z nich występują w komórkach nowotworowych. HSPB1 został zidentyfikowany jako krytyczny regulator śmierci komórek nowotworowych, ponieważ z powodu podwyższonego poziomu żelaza i HSPB1 w komórkach nowotworowych, mogą one być predysponowane do ferroptozy, jeśli syntezę HSPB1 w komórce dałoby się ograniczyć. Otwiera to możliwość kombinowanej terapii nowotworowej, która powinna być ukierunkowana zarówno na HSPB1, jak i na ferroptozę. Ponadto niektóre choroby związane są z patogenną rolą ferroptozy, np. choroba Huntingtona, ostra niewydolność nerek czy leukomalacja okołokomorowa. Udowodniono, że w tych chorobach HSPB1 pełni rolę ochronną. W związku z tym potrzebne jest wyjaśnienie potencjalnych mechanizmów hamowania ferroptozy przez HSPB1, w różnych warunkach.

W wyniku przeprowadzenia badań zaplanowanych w projekcie chcemy wyjaśnić, czy interakcja HSPB1 jest możliwa, ponieważ będzie to krok, który przyczyni się do wyjaśnienia inhibicji ferroptozy przez HSPB1. W związku z tym wyniki proponowanych badań przyczynią się do poszerzenia znajomości chemii bionieorganicznej oddziaływań HSPB1 z Fe(III) i Fe(II), co będzie bardzo cenną wiedzą podstawową, kluczową przed podjęciem badań nad potencjalnymi strategiami leczenia chorób ferroptozależnych, czy nowotworów.