

*Streszczenie popularno-naukowe*

## **Komputerowe odszyfrowanie maszynerii białek pro-ferroptotycznej śmierci komórki jako fundamentalny krok w poszukiwaniu celów terapeutycznych przy zapaleniu płuc i mukowiscydozie**

Ciało ludzkie składa się z miliardów komórek. Komórki żyją i umierają, a ich czas życia jest od górnicy zdefiniowany i kontrolowany przez regulowane mechanizmy śmierci komórki, które służą podtrzymaniu życia organizmu. Ferroptoza to niedawno odkryta forma regulowanej śmierci komórki, odmienna od lepiej poznanej apoptozy. Cechą charakterystyczną ferroptozy jest zawyżony poziom nadtlenków lipidów, gdzie wolne rodniki „kradną” elektrony z lipidów, powodując uszkodzenie błony i doprowadzając do uszkodzenia komórek. Wśród naukowców widać duże zainteresowanie tym zjawiskiem, jednakże jego podstawy wciąż nie zostały jeszcze poznane. To nie dobrze, gdyż tego typu luka w wiedzy uniemożliwia nam kontrolowanie tego procesu na poziomie molekularnym.

Ferroptoza jest bardzo ważnym procesem, ponieważ została zidentyfikowana jako mechanizm śmierci komórek w chorobach Parkinsona i Alzheimerera oraz w sepsie. Odgrywa ona istotną rolę w leczeniu nowotworów i może przyczyniać się do degradacji tkanki w urazach mózgu, chorobach nerek i astmie. Pokazaliśmy, że bakteria *P. aeruginosa* wywołuje ferroptozę w patologii zapalenia płuc i mukowiscydozy. Dlatego też planujemy poszerzyć naszą wiedzę na temat mechanizmu ferroptozy na poziomie molekularnym, aby znaleźć nowe związki chemiczne przeciwko ferroptotycznej śmierci komórki generowanej w ludzkich komórkach przez bakterie *P. aeruginosa*. Ta konkretna bakteria jest uważana przez Światową Organizację Zdrowia za patogen o dużym znaczeniu medycznym, ponieważ jej zdolności do infekowania i oporność na leki prowadzą do długotrwałych i przewlekłych infekcji dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą. Osoby te cierpią, ponieważ obecnie istnieje tylko możliwość zminimalizowania objawów infekcji, ale nie ma skutecznej długoterminowej profilaktyki tego stanu. W tym projekcie postaramy się znaleźć odpowiedzi jak złagodzić ten problem i rozwiązać niektóre zagadki związane z mechanizmami ferroptozy inicjowanym przez *P. aeruginosa* u ludzi w celu poprawy jakości życia osób z mukowiscydozą i innymi chorobami związanymi z *P. aeruginosa*.

Wykorzystamy metody obliczeniowe, takie jak dynamika molekularna i symulacje dokowania molekularnego, wraz z bioinformatyką i umiejętnościami programowania aby odkryć mechanizmy, które są wykorzystywane do inicjowania ferroptozy przez *P. aeruginosa* w komórkach ludzkich, aby ostatecznie dostarczyć nowe związki chemiczne, które posłużą jako środek do stworzenia potencjalnych leków w patologii zapalenia płuc i mukowiscydozy. W trakcie realizacji projektu planujemy stworzyć nowe narzędzie komputerowe, które będzie dostępne dla innych naukowców w programie *ProDy* (pakiet *Pythona*), z którego naukowcy korzystają już od 2011 roku. Eksperymenty, głównie biochemiczne, przeprowadzone przez amerykańskich współpracowników tego projektu - będą wnosić dodatkowe informacje, które mogą być wykorzystane przy odkrywaniu nowych leków. Realizacja projektu, opartego głównie o najnowocześniejsze metody modelowania biocząsteczek, przybliży nas do głębszego zrozumienia podstawowego procesu jakim jest ferroptoza. To może pomóc w opracowaniu nowych metod interwencji w przypadku długotrwałych infekcji pacjentów z mukowiscydozą i innymi chorobami związanymi z *P. aeruginosa*.