

Julia Magdalena Majewska

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim: **Analiza strukturalno-funkcjonalna oddziaływania desulfurazy cysteinowej Nfs1(Isd11) z białkami uczestniczącymi w syntezie centrów żelazo-siarkowych.**

W mitochondriach występuje system wyspecjalizowanych białek zaangażowanych w proces biogenezy centrów żelazo-siarkowych (FeS), które stanowią niezbędne grupy prostetyczne dla funkcji licznych białek w komórce. Proces zaczyna się od syntezy *de novo* centrum FeS w ramach kompleksu złożonego z białka molekularnego rusztowania Isu1, desulfurazy cysteinowej Nfs1(Isd11) oraz frataksyny Yfh1. Białko Nfs1(Isd11) dostarcza siarkę do syntezy centrum w obrębie Isu1, natomiast Yfh1 reguluje aktywność Nfs1(Isd11). Następnie białka opiekuńcze Ssq1 oraz Jac1 oddziałują z Isu1, co prowadzi do przeniesienia centrum FeS z Isu1 na białko docelowe.

Na podstawie analizy modelu kompleksu Nfs1-Isu1, zaproponowałam kluczowe reszty aminokwasowe dla oddziaływania Nfs1 z Isu1. Wyniki badań biochemicznych pokazały, że największe znaczenie dla stabilności kompleksu Nfs1-Isu1 mają oddziaływania hydrofobowe między resztami L479, M482 białka Nfs1 oraz resztami L63, V72, F94 białka Isu1. Badania *in vivo* wskazały, że formowanie się kompleksu Nfs1(Isd11)-Isu1 jest kluczowe dla utrzymania procesu biogenezy centrum FeS, niezbędnego dla przeżycia komórki. Następnie w oparciu o analizę modelu kompleksu Nfs1-Isu1-Yfh1 zaproponowałam elektrostatyczne oddziaływanie Yfh1 z Nfs1. Wyniki moich badań sugerują, że reszty R313, R316 oraz R318 w obrębie Nfs1 warunkujące jonowe oddziaływanie z resztami D86 i E89 białka Yfh1 w kompleksie białek syntezy centrum FeS, odpowiedzialne są również za wiązanie ferredoksyny Yah1 zaangażowanej w redukcję atomów siarki.

Ponadto pokazałam, że reszty L63, V72 oraz F94 białka Isu1 stanowią kieszeń hydrofobową, która odgrywa istotną rolę w wiązaniu Nfs1(Isd11), jak i białka Jac1. Pokazałam, że Jac1 konkuruje z Nfs1(Isd11) o wiązanie Isu1, natomiast aminokwasy zaangażowane we wzajemne oddziaływanie białek są konserwowane ewolucyjnie. W świetle procesu biogenezy centrum FeS, otrzymane wyniki sugerują, że Jac1 destabilizuje kompleks desulfurazy cysteinowej z białkami syntezy centrum FeS, a następnie dostarcza Isu1 ze związanym centrum FeS do Ssq1 inicjując etap przeniesienia centrum FeS z Isu1 na białko docelowe. Wynik ten sugeruje molekularny mechanizm odpowiedzialny za przebieg i regulację całego procesu biogenezy centrum FeS.