

## Strukturalne podstawy importu białek peroksysomalnych - translokon PEX

### Streszczenie popularnonaukowe

Komórka stanowi podstawową jednostkę organizacyjną organizmów żywych. We wnętrzu komórki wyodrębnionych jest szereg przedziałów (organelli) rozdzielających różnorodne procesy biochemiczne. Procesy te możliwe są dzięki białkom ułatwiającym (katalizującym) przebieg znaczącej części reakcji chemicznych w organizmach żywych. Większość organelli nie posiada zdolności produkcji białek, musi więc uzyskiwać je z przedziałów komórkowych w których produkcja białek ma miejsce. Produkcja białek dostarczanych do większości organelli odbywa się w retikulum endoplazmatycznym (ER), a transport zachodzi przez wymianę pęcherzyków. Peroksysomy stanowią pod tym względem wyjątek – produkcja białek peroksysomalnych odbywa się w cytoplazmie, a transport do wnętrza peroksysomu jest katalizowany przez system białek zwany translokonem PEX.

Peroxysomy pełnią istotną rolę fizjologiczną. Dla zachowania funkcji peroksysomu niezbędny jest niezakłócony transport białek z cytoplazmy. Zaburzenia tego transportu stanowią przyczynę grupy ludzkich chorób znanych jako choroby związane z biogenezą peroksysomów (ang. peroxisome biogenesis disorders; PDBs). Zrozumienie podstaw molekularnych tej grupy chorób poprzez badania translokonu PEX ułatwi opracowanie przyszłych strategii łagodzących ich przebieg. Jednocześnie, korzyści terapeutyczne mogą wynikać także z farmakologicznej indukcji zaburzeń transportu peroksysomalnego - kiedy zatrzymamy ten transport wybiórczo w komórkach pasożytów człowieka. Dlatego zrozumienie transportu peroksysomalnego białek jest istotnym zagadnieniem współczesnej nauki.

Białka przeznaczone do transportu peroksysomalnego (zwane dalej „cargo”) są identyfikowane przez jeden z dwóch sygnałów: PTS1 lub PTS2. PTS1 jest rozpoznawany w cytoplazmie przez receptor PEX5, PTS2, przez kompleks PEX5 i koreceptora PEX7. Następnie kompleksy cargo/PEX5 lub cargo/PEX5/PEX7 dokują na odpowiednich receptorach zakotwiczonych w błonie peroksysomu (PEX14 i PEX13). Kolejnym krokiem jest translokacja cargo przez błonę otaczającą peroksysom. Mechanizm translokacji pozostaje obecnie praktycznie niezbadany. **Celem niniejszego projektu jest charakterystyka na poziomie strukturalnym procesu rozpoznania cargo, dokowania na błonie peroksysomalnej, oraz procesu translokacji białek przez błonę peroksysomu.** Mówiąc obrazowo, cel projektu obejmuje „obserwację” w jaki sposób cargo jest identyfikowane pośród innych białek, jak dokuje na powierzchni peroksysomu i jak wygląda maszyna transportująca go przez błonę peroksysomu.

Do realizacji sformułowanego wyżej celu projektu wykorzystane zostaną najbardziej zaawansowane zdobycze biologii strukturalnej: krystalografia rentgenowska, kriomikroskopia elektronowa (cryo-EM) i kriotomografia elektronowa (cryo-ET). Pierwsze dwie metody pozwalają na wgląd w badane struktury na poziomie atomowym. Kriotomografia posiada mniejszą rozdzielczość, ale pozwala na obrazowanie struktur znacznie większych przestrzennie. W połączeniu, metody te, uzupełnione badaniami biochemicznymi i komórkowymi, pozwolą na opracowanie spójnego modelu transportu peroksysomalnego białek.

Głównym spodziewanym efektem naukowym projektu będzie wszechstronny wgląd w mechanizmy rozpoznawania białek posiadających sygnały PTS1 i PTS2, strukturalne podstawy dokowania kompleksu rozpoznającego na powierzchni peroksysomu i, co najciekawsze, opis mechanizmu translokacji i zaangażowanej w ten mechanizm maszyny białkowej. W szerszej perspektywie, wyniki tego projektu wyjaśnią wybrane podstawy strukturalne chorób związanych z biogenezą peroksysomów, umożliwiając społeczności naukowej nowe działania w kierunku opracowania strategii łagodzących. Perspektywiczny translacyjny wpływ projektu obejmuje ponadto stworzenie podstaw dla wysiłków w zakresie racjonalnego projektowania inhibitorów przeciwko infekcjom wywoływanym przez pierwotniaki.