

*Дудко А.В., Давидовский А. И., Вересов В. Г.*

**Структурный анализ проапоптотической регуляции tBid белками  
MCH2 и MOAP-1**

ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,  
г. Минск, Беларусь

В норме существует баланс между пролиферацией клеток и их гибелью, чаще всего осуществляемой в человеческом организме посред-

ством апоптоза. Нарушение этого баланса приводит к патологиям, таким как онкологические заболевания, или нейродегенеративные расстройства. Центральную роль в осуществлении пермеабилзации наружной мембраны митохондрий (ПНММ), ключевого события в митохондриальном апоптозе, играют белки семейства Bcl-2, включающие три подсемейства: проапоптотические Bax-подобные, антиапоптотические и BHL-3-only белки. Важнейшим из последних является Bid и его активная протеолизованная форма – tBid. Известно, что tBid активирует проапоптотические белки Bax и Bak, однако механизмы остаются неясными. Недавние результаты позволили предположить, что протеолиз Bid с образованием tBid в ответ на действие апоптотических стимулов происходит на наружной мембране митохондрий, когда Bid связан с белком наружной мембраны митохондрий MCH2, а N-концевой участок Bid (nBid) удаляется посредством убиквитинирования. Образовавшийся комплекс MCH2/tBid стабилизируется короткоживущим белком MOAP-1 [1], однако механизмы до сих пор не выяснены.

**Целью** исследования было установление структурных механизмов проапоптотической регуляции белка tBid белками MCH2 и MOAP-1

**Материалы и методы.** Моделирование структур белков MCH2 и MOAP-1 осуществляли, используя программу I-TASSER. Моделирование белковых комплексов осуществляли, используя комбинацию программ молекулярного докинга PIPER, GalaxyRefineComplex, ROSETTADOCK. Анализ интерфейсов осуществляли с помощью сервиса PPCheck и программы Rosetta3 InterfaceAnalyzer.

**Результаты.** Было установлено, что комплекс MCH2/tBid обладает высокой геометрической и полярной комплементарностью к белку MOAP-1, обуславливая высокое сродство связывания этого белка с комплексом MCH2/tBid. Точно также комплекс MCH2/MOAP-1 обладает высокими геометрической и электростатической комплементарностями к белку tBid, и высокое связывающее сродство этого комплекса по отношению к tBid, что объясняет высокую степень рекрутирования tBid к наружной мембране митохондрий в присутствии MOAP-1 [1].

**Выводы.** Полученные структурные данные позволяют предположить двойственную роль MOAP-1 в осуществлении апоптоза. С одной стороны, он обеспечивает эффективное рекрутирование tBid к наружной мембране митохондрий, с другой стороны из-за подверженности MOAP-1 к убиквитинированию в условиях потери контакта с tBid, MOAP-1 способен быстро терять функции удержания tBid в связан-

ном состоянии с МТСН2, делая tBid компетентным для активации Bак и Вах.

### **Литература**

1. Tan CT et al, MOAP-1 Mediates Fas-Induced Apoptosis in Liver by Facilitating tBid Recruitment to Mitochondria. Cell Rep. 2016 16(1):174-185