

*Мневец Д. В.<sup>1</sup>, Дудко А.В.<sup>2</sup>, Давидовский А. И.<sup>2</sup>, Вересов В. Г.<sup>2</sup>*

**Исследование методом молекулярной динамики роли  
фосфорилирования метаксина-1 во VDAC2-Вак-опосредованном  
апоптозе**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,  
г. Минск, Беларусь

Апоптоз (запрограммированная физиологическая смерть клетки) является процессом, посредством которого осуществляется элиминирование потенциально опасных эктопических, старых или поврежден-

ных клеток. Известно, что нормальное функционирование различных органов основано на балансе апоптоза и пролиферации. Нарушение механизмов апоптоза и вызванный этим дисбаланс между гибелью и делением приводят к возникновению ряда заболеваний человека. Центральную роль в осуществлении пермеабиллизации наружной мембраны митохондрий (ПНММ), ключевого события в митохондриальном апоптозе, играют белки семейства Bcl-2, включающие три подсемейства: проапоптотические Вах-подобные, антиапоптотические и BH3-only белки. Проапоптотический Вах-подобный белок Bак является одним из основных белков-экзекутеров апоптоза. Недавно было показано, что Bак связан с комплексом VDAC2/метаксин-1/метаксин-2 и после индукции апоптоза, Bак переключается от ассоциации с VDAC2 к ассоциации с метаксином-1. Это проапоптотическое изменение партнеров находится под контролем фосфорилирования Tyr228 метаксина-1, причем дефосфорилирование этого аминокислотного остатка способствует переходу Bак с VDAC2 на метаксин-1, сопровождающегося ПНММ и апоптозом [1]. Однако причины этого опосредованного фосфорилированием изменения партнеров белком Bак не имеют до сих пор объяснения на структурном уровне.

**Целью** исследования было установление структурных механизмов регуляции апоптоза фосфорилированием Tyr228 метаксина-1.

**Материалы и методы.** Моделирование 3D-структур белков VDAC2 и метаксин-1 осуществляли, используя программы I-TASSER и программу Rosetta 3.6 Glnzu. Моделирование белковых комплексов осуществляли, используя комбинацию программ молекулярного докинга PIPER, Galaxy Refine Complex, ROSETTADOCK. Анализ интерфейсов осуществляли с помощью сервиса PPCheck и программы Rosetta 3.6 Interface Analyzer. Исследование динамики метаксина-1 осуществляли, используя программу расчетов методом молекулярной динамики GROMAX 2019. Было использовано силовое поле GROMOS 54a7.

**Результаты.** Были получены структурные модели белка метаксин-1 и его комплексов с Bак при фосфорилированном и дефосфорилированном Tyr228 метаксина-1. Проведено уточнение полученных структур методом молекулярной динамики.

**Выводы.** Полученные структурные данные показывают, что фосфорилирование Tyr228, меняет конформацию метаксина-1 таким образом, что он становится геометрически и электростатически менее комплементарным белку Bак, затрудняя критический для осуществления ПНММ и апоптоза переход Bак из комплекса VDAC2/Bак на метаксин-1. Полученные результаты позволяют предположить, что статус фосфорилирования аминокислотного остатка Tyr228 метаксина-1

определяет скорость осуществления апоптоза в ответ на действие апоптотических стимулов.

#### **Литература**

1. Petit E, Cartron PF, Oliver L, Vallette FM. The phosphorylation of Metaxin 1 controls Bak activation during TNF $\alpha$  induced cell death. Cell Signal. 2017 30:171-178.