

Структурная роль остатка серина-384 каспазы-2 в процессе апоптоза, индуцированного повреждением ДНК

Научный руководитель – Замираев Алексей Владимирович

Волик Павел Волик

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: pvolk96@gmail.com

Апоптоз является одной из форм программируемой клеточной гибели, которая регулирует гомеостаз и развитие многоклеточных организмов. Ряд факторов, таких как γ -облучение, повреждающие ДНК агенты, гипоксические условия, снижение уровня факторов роста или активация рецепторов смерти, запускают апоптотическую гибель клеток (Lavrík et al., 2005; Olsson et al., 2011).

Важнейшую роль в регуляции апоптоза принадлежит семейству цистеин-зависимых аспартатных протеаз (каспаз) (Degterev A et al., 2003). Апоптотические каспазы подразделяются на инициаторные (каспаза-2, -8, -9 и -10) и эффекторные (каспаза-3, -6 и -7) каспазы в зависимости от структуры их доменов и их роли в каспазном каскаде и доменной структуры. Каспаза-2 является эволюционно-консервативным членом семейства каспаз и обладает рядом уникальных характеристик, в том числе наличием сигнала ядерной локализации. Данный фермент играет центральную роль в запуске апоптотического пути после повреждения ДНК в некоторых клеточных моделях.

Существует множество регуляторных путей, которые контролируют процесс активации каспазы-2 и ее каталитическую активность. Важным и одновременно до сих пор плохо изученным регуляторным механизмом активации этой протеазы является фосфорилирование. Добавление и/или удаление фосфатной группы индуцирует конформационные изменения во всей структуре белка и изменяет каталитическую активность каспаз, влияющих на процесс гибели клеток. На сегодняшний день описано несколько участков фосфорилирования, контролирующих активность каспазы-2 (Zamaraev AV et al., 2017).

В данной работе мы провели биоинформатический анализ участков фосфорилирования каспазы-2 и спрогнозировали набор потенциальных участков фосфорилирования. Далее, используя методы мутагенеза и ряд биохимических подходов, мы показали ключевую роль остатка серина-384 в процессе активации каспазы-2 и запуске апоптоза. Результаты молекулярной динамики и масс-спектрометрического анализа продемонстрировали структурную роль серина-384 в стабилизации остатков полости активного центра фермента, в частности, аргинина-378, что имеет ключевое значение для связывания субстрата. Таким образом, мы впервые обнаружили уникальный и высоко-консервативный механизм регуляции каспазы-2 и показали его центральную роль в процессе апоптотической гибели клеток.

Работа поддержана грантом РФФИ (17-75-20102)

Источники и литература

- 1) Lavrik IN, Golks A, Krammer PH. Caspases: pharmacological manipulation of cell death. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(10):2665–72.
- 2) Olsson M, Zhivotovsky B. Caspases and cancer. *Cell Death Differ.* 2011; 18(9):1441–1449.

- 3) Degtarev A, Boyce M, Yuan J. A decade of caspases. *Oncogene* 2003; 22(53):8543–8567.
- 4) Zamaraev AV., Kopeina GS, Prokhorova EA et al. Post-translational modification of caspases: The other side of apoptosis regulation. *Trends Cell Biol.* 2017; 27(5):322–339.