

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Гидрофобный сегмент цитотоксичной биназы

Ширшиков Фёдор Владимирович

Аспирант

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной
медицины и биологии, Казань, Россия

E-mail: shrshkv@ya.ru

Среди секретируемых бациллами белков особое место занимает гуанилспецифичная рибонуклеаза (РНКаза) *Bacillus intermedius* 7P, или биназа, обладающая избирательным цитотоксическим действием на некоторые линии опухолевых клеток человека. Известно, что в чувствительных опухолевых клетках биназа вызывает снижение уровня экспрессии генов *bcl-2*, кодирующих антиапоптотические белки-регуляторы. Расшифровка механизма токсичности биназы требует более полного исследования её структуры. На сегодняшний день имеется недостаточное количество данных о структурных особенностях биназы, позволяющих ей проникать через липидный бислой эндосом, что осложняет понимание механизма цитозольной интернализации этого фермента.

В предыдущих исследованиях было показано, что биназа способна образовывать димерные формы в водном растворе при условиях, близких к физиологическим. До этого единственным примером естественной димеризации РНКаз была цитотоксичная РНКаза семенной жидкости быка *Bos taurus*, или BS-РНКаза. Накопленные факты об особенностях структуры и биологических свойств биназы позволили определить цель настоящего исследования: провести анализ гидрофобных свойств молекулы биназы и определить позиции аминокислотных остатков, ответственных за димеризацию. Для достижения поставленной цели применялись современные подходы *in silico*: построение профилей гидрофобности, расчёт значений гидрофобного момента для предсказания амфипатических свойств спиральных элементов вторичной структуры, а также методы молекулярного моделирования.

Установлено, что в молекуле биназы существует гидрофобный сегмент. Термодинамические параметры гидрофобного сегмента свидетельствуют о том, что гидрофобный сегмент биназы может принимать участие в процессе димеризации и, что весьма интересно, при взаимодействии фермента с липидным бислоем. Обсуждается роль гидрофобного сегмента при взаимодействии биназы с внеклеточным доменом Toll-подобных рецепторов. Обнаружена гомология между структурами Toll-подобных рецепторов и белковыми ингибиторами РНКаз из бактерий и млекопитающих.

На основании полученных данных предлагается новая модель цитозольной интернализации токсичной биназы. Согласно новой модели потенциальной внутриклеточной мишенью в цитозоле опухолевой клетки человека могут быть митохондрии. Известно, что повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий является ключевым событием в запуске апоптоза по внутреннему, или собственному, пути. Наличие гидрофобного сегмента в молекуле биназы позволяет предположить, что оказавшись в цитозоле опухолевой клетки она сможет мимикрировать с проапоптотическими белками семейства Bcl-2, обладающими трансмембранными доменами.