

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

PHYSIOPATHOLOGY

УДК 616-092

doi:10.21685/2072-3032-2021-4-10

Роль VDAC2 в Ваk-, Ваx-опосредованном апоптозе: перспективы использования в терапии (обзор литературы)

А. А. Болотская¹, В. Н. Николенко², М. В. Санькова³, Н. А. Ризаева⁴

^{1,2,3,4}Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

^{2,4}Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

¹NastasiaBolotskaia@mail.ru, ²vn.nikolenko@yandex.ru,
³cankov@yandex.ru, ⁴rizaevan@mail.ru

Аннотация. Апоптоз имеет большое значение в обеспечении тканевого гомеостаза и нормального протекания эмбрио- и онтогенеза. В настоящее время большое внимание уделяется изучению митохондриального апоптоза, который может реализовываться через взаимодействие белков Вах и Ваk, ключевых регуляторов внутреннего пути апоптоза и канала во наружной митохондриальной мембране – VDAC2. Наряду с необходимостью детального изучения механизмов внутреннего пути апоптоза для индукции клеточной смерти при лечении злокачественных новообразований подчеркиваются перспективы разработки методов для ингибирования клеточной смерти. Проанализированы данные о взаимодействии Ваk и Ваx с VDAC2, приводятся современные представления о механизмах рекрутирования Ваk и Ваx к HMM, рассмотрены нарушения этих взаимодействий при некоторых патологических состояниях, а также перспективы их терапевтического применения при онкологических и неврологических заболеваниях.

Ключевые слова: апоптоз, митохондриальный путь, VDAC2, Ваx, Ваk

Для цитирования: Болотская А. А., Николенко В. Н., Санькова М. В., Ризаева Н. А. Роль VDAC2 в Ваk-, Ваx-опосредованном апоптозе: перспективы использования в терапии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 4. С. 116–128. doi:10.21685/2072-3032-2021-4-10

The role of VDAC2 in Ваk-, Ваx-mediated apoptosis: prospects for use in therapy (a review of literature)

A.A. Bolotskaya¹, V.N. Nikolenko², M.V. San'kova³, N.A. Rizaeva⁴

^{1,2,3,4}Sechenov University, Moscow, Russia

^{2,4}Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

© Болотская А. А., Николенко В. Н., Санькова М. В., Ризаева Н. А., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

¹NastasiaBolotskaia@mail.ru, ²vn.nikolenko@yandex.ru,
³cankov@yandex.ru, ⁴rizaevan@mail.ru

Abstract. Apoptosis is of great importance for tissue homeostasis and normal embryo- and ontogenesis. Currently great attention is paid to the study of mitochondrial apoptosis that can be realized through the interaction of proteins Bax and Bak, the key regulators of internal apoptosis pathway, and the channel in the outer mitochondrial membrane – VDAC2. Besides the need to study in detail the mechanisms of the internal apoptosis pathway for inducing cellular death in the malignant neoplasms' treatment, the prospects for developing methods to inhibit cell death are emphasized. In this article we analyzed the data on Bak and Bax interaction with VDAC2, present the current understanding of the mechanisms of Bak and Bax recruitment to the outer mitochondrial membrane, consider the disorders of these interactions in some pathological conditions, as well as the prospects for their therapeutic application in cancer and neurological diseases.

Keywords: apoptosis, mitochondrial pathway, VDAC2, Bax, Bak

For citation: Bolotskaya A.A., Nikolenko V.N., San'kova M.V., Rizaeva N.A. The role of VDAC2 in Bak-, Bax-mediated apoptosis: prospects for use in therapy (a review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(4):116–128. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-4-10

Введение

Апоптоз, являясь запрограммированным процессом элиминирования поврежденных и потенциально опасных трансформированных клеток, жизненно необходим для обеспечения тканевого гомеостаза организма, эмбрионального развития, поддержания его иммунорезистентности. Важно отметить, что нарушение регуляции механизмов этого процесса приводит к развитию злокачественных опухолей, нейродегенеративных расстройств и аутоиммунных заболеваний [1–4]. В связи с его биологической значимостью, а значит, и многообещающими терапевтическими перспективами апоптоз всесторонне изучается в течение нескольких последних десятилетий. Особое внимание уделяется митохондриальному пути.

Внутренний, или митохондриальный, путь апоптоза является наиболее распространенной формой запрограммированной гибели клеток [5], которая реализуется белками семейства В-клеточных лимфом-2 (Bcl-2) [6–8]. Белки Bcl-2 были разделены на два функциональных класса в соответствии с их активностью при апоптозе [7]. Активация проапоптотических белков Bcl-2 Вах и Вак ведет к пермеабиллизации наружной митохондриальной мембраны (ПНММ) и последующему высвобождению белков межмембранного пространства в цитоплазму (*цитохром с*, AIF, SMAC/DIABLO) [9], что инициирует каспазный каскад, полностью разрушающий клетку в течение следующих нескольких минут [7, 10–15]. Это свидетельствует о том, что активация Вах и Вак обычно является первым и необратимым шагом в передаче сигналов собственного апоптоза и направляет клетку к запрограммированной гибели [16]. Таким образом, регуляция митохондриального пути сводится первоначально к воздействию на проницаемость митохондриальных мембран.

Потенциалзависимый анионный канал (voltage-dependent anion channel – VDAC), расположенный в наружной митохондриальной мембране (НММ) и являющийся мишенью многих белков [17], активно участвует в инициации

митохондриального апоптоза путем изменения проницаемости наружной митохондриальной мембраны (НММ) [18]. Так, VDAC 2 типа (VDAC2) является мишенью для ключевых регуляторов митохондриального пути, Вах, Вак, что необходимо для осуществления их проапоптотической функции [19, 20]. Многочисленными недавними исследованиями было установлено, что VDAC2 необходим для митохондриального рекрутирования как Вак [21], так и Вах [16, 22].

В данной статье мы рассматриваем взаимодействие Вак и Вах с VDAC2, приводим современные представления о механизмах рекрутирования Вак и Вах к НММ, останавливаемся на принципах применения данной информации при разработках новейших подходов в лечении заболеваний.

Влияние экспрессии генов Вак, Вах на функционирование организма

Устранение или подавление апоптотических эффекторных белков, таких как Вах/Вак, является одним из способов подавления митохондриально-опосредованного апоптоза в системах культивирования клеток. Поскольку функции Вах и Вак в значительной степени перекрываются одна другой, одна копия любого из этих генов обеспечивает нормальное развитие организма. Имеются данные, что при злокачественных опухолях в клетках отмечается недостаточная экспрессия обоих генов, что позволяет этим клеткам уклоняться от апоптоза, все более накапливая новые мутации и разрастаясь [23–25]. Важно отметить, что определяющим является не только количество молекул Вак и Вах в клетке: необходимо учитывать их локализацию и конформацию. Например, при остром миелоидном лейкозе находящийся в митохондриях Вах ассоциируется с повышенной чувствительностью клеток к апоптозу и с улучшением прогноза пациента [26]. В этой связи приобретают актуальность исследования, цель которых направлена на выяснение того, какие именно митохондриальные структуры позволяют Вак и Вах ретро-транслоцироваться к НММ, закрепиться на ней и вызывать ПНММ.

Вак- и Вах-индуцированный апоптоз

Основное действие белков Bcl-2 происходит в митохондриях. В здоровых клетках Вах и Вак перемещаются между цитозолем и НММ с разной скоростью [27–29]. В условиях апоптоза Вах и Вак активируются и накапливаются в НММ, где они олигомеризуют и опосредуют ПНММ, что приводит к высвобождению проапоптотических факторов, о которых уже упоминалось выше [30].

В 2009 г. было обнаружено, что VDAC2 является платформой ретро-транслокации Вак [21], а немного позже выяснилось, что канал участвует и в рекрутировании Вах в НММ. Возможно, влияние на ретро-транслокационный комплекс Вах может быть основной причиной ингибирования Вах-опосредованного апоптоза цитомегаловирусом [31], а это осложняет противоопухолевую терапию у больных с данной инфекцией.

Вак преимущественно интегрирован в НММ [32], а Вах является по большей мере цитозольным белком [33, 34]. Однако в здоровых клетках происходит постоянная транслокация и ретро-транслокация Вах/Вак из цитозоля в митохондрию и обратно, таким образом устанавливается равновесие между

цитозольным и митохондриальным пулами Вах/Вак [28, 33, 35]. Причем скорость ретротранслокации Вак из митохондрий в цитозоль более низка по сравнению с таковой Вах, что, по мнению Hanna V. Dudko и соавт., может быть объяснено разной аффинностью названных белков к VDAC2 [36].

Уровень митохондриального Вах определяет клеточный ответ на стимуляцию апоптоза [37]. Предполагается, что VDAC2, удерживая Вак, ингибирует активацию Вак и соответственно митохондриальный апоптоз [38]. В клетках меланомы нарушение взаимодействия VDAC2-Вак проапоптотическим Bcl-xS ведет к освобождению Вак и индукции апоптоза [39]. Следовательно, стратегия разрушения связи VDAC2-Вак может быть многообещающей в лечении некоторых опухолей.

Индукция апоптоза, по одним данным, блокирует ретротранслокацию Вах и, следовательно, Вах накапливается на митохондриях [33, 40, 41]. Согласно другим источникам в начале апоптоза Вах диссоциирует от VDAC2 и гомоолигомеризуется с образованием высокомолекулярных олигомеров в НММ [19]. Современные данные свидетельствуют о том, что Вах, один или в комплексе с другими белками, образует поры, достаточно большие для высвобождения белков межмембранного митохондриального пространства [42].

Отметим, что из всех трех типов каналов VDAC2 играет наибольшую роль в апоптозе, опосредованном Вах, VDAC3 – меньшую, тогда как наличие VDAC1 в экспериментах было в значительной степени необязательным. Повторная экспрессия VDAC2 в VDAC2-дефицитных клетках приводила к образованию комплекса Вах, а также обеспечивала апоптоз клеток, тогда как экспрессия VDAC1 к подобным эффектам не приводила [22]. Установлено, что в отсутствие VDAC2 запрограммированное уничтожение клеток, опосредованное Вах, не происходит, в то время как Вак по-прежнему может инициировать апоптоз без VDAC2, а в некоторых случаях даже приводит к усиленному апоптозу [19, 38]. Это указывает на то, что VDAC2 не является единственным каналом для того, чтобы Вак вызвал пермеабиллизацию НММ. И наоборот, VDAC2 необходим для рекрутирования Вах в митохондрии, и его отсутствие сводит на нет апоптотическую функцию Вах. Таким образом, делеция VDAC2 защищает клетки от Вах-опосредованного апоптоза, но не от Вак-опосредованного апоптоза [22]. Однако недавние исследования показали, что рекомбинантный Вах может опосредовать высвобождение *цитохрома c* из VDAC2^{-/-} митохондрий, хотя это исследование не исключает роли остаточной популяции Вак в рекрутировании Вах и последующего ПНММ [43].

Как уже отмечалось, опухолевые клетки (причем не зависимо от типа и причины их возникновения) используют механизм подавления экспрессии Вак и Вак как способ избежать апоптоза, что приводит к неэффективности противоопухолевой терапии [44]. Использование собственного механизма клетки для инициации ее смерти рассматривается как наиболее эффективный безоперационный метод лечения [45]. Изучение механизма действия многих противоопухолевых препаратов, нацеленных на различные стадии апоптоза, позволило установить, что взаимодействие с VDAC2 является ключевым моментом для Вах, чтобы опосредовать гибель клеток в ответ на химиотерапевтические агенты как *in vitro*, так и *in vivo*, а также чтобы ограничить развитие опухоли в модели острого миелоидного лейкоза. Генетические и функцио-

нальные исследования однозначно определяют уникальную потребность в VDAC2 в апоптотической активности Вах [22]. Удаления либо Вах, либо VDAC2 было достаточно, чтобы вызвать выраженную устойчивость к лечению венетоклаксом *in vivo*. Эти данные подтверждают, что VDAC2 необходим для Вах-зависимых апоптотических реакций на цитотоксические препараты.

Ингибирование Вах- и Вах-индуцированного апоптоза: перспективы терапевтического применения

Однако знания о механизмах Вах-, Вах-индуцированного апоптоза можно использовать не только для запуска клеточной смерти, но и для лечения опухолевых заболеваний: перспективны и действия, направленные на ингибирование этого пути. Так, нарушение взаимодействия VDAC2:Вах может быть использовано для ограничения патологического апоптоза после травматических или ишемических повреждений головного мозга, поскольку дифференцированные нейроны лишены функционального Вах [46]. В 2019 г. были идентифицированы молекулы ряда WENI-9625, которые ингибируют апоптоз, опосредованный Вах в клетках, полученных от мышей. Данные молекулы, по-видимому, блокируют диссоциацию Вах от VDAC2 у мышей, и, что удивительно, это достигается не за счет прямого взаимодействия с Вах, а за счет увеличения способности VDAC2 ингибировать функцию Вах [47]. Таким образом, WENI-9625 и его аналоги обеспечивают полную и длительную защиту клеток от апоптоза. Подавление апоптотической активности VDAC2 возможно и на посттрансляционном уровне молекулой IFIT3, благодаря их прямому взаимодействию [48].

Роль tBid в Вах-индуцированном апоптозе

VDAC2 необходим и для индуцированной tBid ПНММ, тогда как VDAC1 и VDAC3 являются необязательными. VDAC2^{-/-} мышинные эмбриональные фибробласты не чувствительны к tBid, что позволяет предположить, что VDAC2 является важнейшим компонентом, обеспечивающим митохондриальный апоптоз через tBid [21].

Недавно Hanna V. Dudko и соавт. установили, что между tBid, Вах и Вах существует иерархия относительно их аффинности к VDAC2. Так, наибольшая аффинность у tBid, далее – у Вах, наименьшей обладает Вах [36]. Переходные взаимодействия формируются и нарушаются непрерывно. Если какой-либо белок-конкурент находится в непосредственной близости от сайта связывания рецептора, молекула-конкурент может в течение некоторого времени занимать место исходного лиганда, что временно блокирует его повторное связывание с этим сайтом [49].

Таким образом, tBid может вытеснить Вах и Вах из комплексов VDAC2/Вах и VDAC2/Вах. Кроме того, комплекс VDAC2/tBid обладает высокой аффинностью связывания с Вах, что свидетельствует о важной роли этого комплекса в рекрутировании Вах в митохондрии при апоптозе. Исходя из данной иерархии была предложена гипотеза, согласно которой функция tBid ограничивается только вытеснением молекул Вах из VDAC2 и образованием комплекса VDAC2/tBid, который осуществляет рекрутирование молекул Вах в митохондрии в условиях апоптоза и обеспечивает правильную ори-

ентацию молекул Вах, что необходимо для вставки их α 9-спиралей в НММ [36]. Механизм представлен на рис. 1.

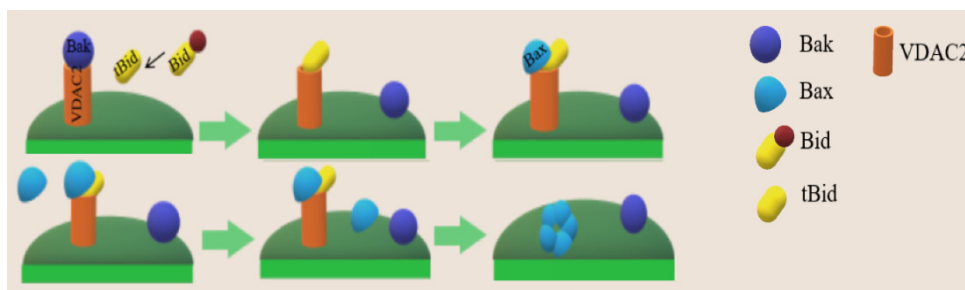


Рис. 1. tBid вытесняет Bak из ассоциации с VDAC2, комплекс tBid-VDAC2 проявляет высокую аффинность к Вах, способствуя рекрутированию Вах к митохондрию, что приводит к формированию поры в НММ

Заметим, что апоптоз способен вызываться только tBid, хотя полноцепочечный Bid (FL-Bid) фосфорилируется и может связываться с VDAC2. Но это необходимо для регуляции перехода клетки в фазы митоза [50].

Заключение

Вах, связываясь с VDAC2, опосредует свою проапоптотическую функцию, вместе с тем этот механизм разительно отличается от пути, который использует Bak. Регуляция и потенцирование взаимодействий VDAC2-Вах может оказаться важным терапевтическим подходом в лечении злокачественных новообразований, в том числе благодаря потенцированию действия химиотерапии. Нарушение же взаимодействия VDAC2 с Вах может быть использовано для ограничения патологического апоптоза после травматических или ишемических повреждений головного мозга.

Список литературы

1. Czabotar P. E., Lessene G., Strasser A., Adams J. M. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014. Vol. 15, № 1. P. 49–63.
2. Delbridge A. R. D., Grabow S., Strasser A., Vaux D. L. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies // *Nature Reviews Cancer*. 2016. Vol. 16, № 2. P. 99–109.
3. Strasser A., Cory S., Adams J. M. Deciphering the rules of programmed cell death to improve therapy of cancer and other diseases // *The EMBO Journal*. 2011. Vol. 30, № 18. P. 3667–3683.
4. Meier P., Finch A., Evan G. Apoptosis in development // *Nature*. 2000. Vol. 407, № 6805. P. 796–801.
5. Hotchkiss R. S., Strasser A., McDunn J. E., Swanson P. E. Cell Death // *New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 361, № 16. P. 1570–1583.
6. García-Sáez A. J. The secrets of the Bcl-2 family // *Cell Death & Differentiation*. 2012. Vol. 19, № 11. P. 1733–1740.
7. Youle R. J., Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008. Vol. 9, № 1. P. 47–59.
8. Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018. Vol. 500, № 1. P. 26–34.

9. Eskes R., Antonsson B., Osen-Sand A., Montessuit S., Richter C., Sadoul R. [et al.]. Bax-induced Cytochrome C Release from Mitochondria Is Independent of the Permeability Transition Pore but Highly Dependent on Mg^{2+} Ions // *Journal of Cell Biology*. 1998. Vol. 143, № 1. P. 217–224.
10. Tait S. W. G., Green D. R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010. Vol. 11, № 9. P. 621–632.
11. Eskes R., Antonsson B., Osen-Sand A., Montessuit S., Richter C., Sadoul R. [et al.]. Bax-induced Cytochrome C Release from Mitochondria Is Independent of the Permeability Transition Pore but Highly Dependent on Mg^{2+} Ions // *Journal of Cell Biology*. 1998. Vol. 143, № 1. P. 217–224.
12. Fan T.-J., Han L.-H., Cong R.-S., Liang J. Caspase Family Proteases and Apoptosis // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2005. Vol. 37, № 11. P. 719–727.
13. Green D. R. The Pathophysiology of Mitochondrial Cell Death // *Science*. 2004. Vol. 305, № 5684. P. 626–629.
14. Bratton S. B., Cohen G. M. Caspase Cascades in Chemically-Induced Apoptosis // *Adv Exp Med Biol*. 2001. Vol. 500. P. 407–420.
15. Chipuk J. E., Moldoveanu T., Llambi F., Parsons M. J., Green D. R. The BCL-2 Family Reunion // *Molecular Cell*. 2010. Vol. 37, № 3. P. 299–310.
16. Lauterwasser J., Todt F., Zerbes R. M., Nguyen T. N., Craigen W., Lazarou M. [et al.]. The porin VDAC2 is the mitochondrial platform for Bax retrotranslocation // *Scientific Reports*. 2016.
17. Verrier F., Mignotte B., Jan G., Brenner C. Study of PTPC Composition during Apoptosis for Identification of Viral Protein Target // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003. Vol. 1010, № 1. P. 126–142.
18. McCommis K. S., Baines C. P. The role of VDAC in cell death: Friend or foe? // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2012. Vol. 1818, № 6. P. 1444–1450.
19. Ma S. B., Nguyen T. N., Tan I., Ninnis R., Iyer S., Stroud D. A. [et al.]. Bax targets mitochondria by distinct mechanisms before or during apoptotic cell death: a requirement for VDAC2 or Bak for efficient Bax apoptotic function // *Cell Death & Differentiation*. 2014. Vol. 21, № 12. P. 1925–1935.
20. Yamagata H., Shimizu S., Nishida Y., Watanabe Y., Craigen W. J., Tsujimoto Y. Requirement of voltage-dependent anion channel 2 for pro-apoptotic activity of Bax // *Oncogene*. 2009. Vol. 28, № 40. P. 3563–3572.
21. Roy S. S., Ehrlich A. M., Craigen W. J., Hajnóczky G., VDAC2 is required for truncated BID-induced mitochondrial apoptosis by recruiting BAK to the mitochondria // *EMBO Reports*. 2009. Vol. 10, № 12. P. 1341–1347.
22. Chin H. S., Li M. X., Tan I. K. L., Ninnis R. L., Reljic B., Scicluna K. [et al.]. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9, № 1. P. 4976.
23. Sarosiek K. A., Fraser C., Muthalagu N., Bholá P. D., Chang W., McBrayer S. K. [et al.]. Developmental Regulation of Mitochondrial Apoptosis by c-Myc Governs Age- and Tissue-Specific Sensitivity to Cancer Therapeutics // *Cancer Cell*. 2017. Vol. 31, № 1. P. 142–156.
24. Arbiser J. L., Bonner M. Y., Gilbert L. C. Targeting the duality of cancer // *Npj Precision Oncology*. 2017. Vol. 1, № 1. P. 23.
25. Xu W., Jing L., Wang Q., Lin C.-C., Chen X., Diao J. [et al.]. Bax-PGAM5L-Drp1 complex is required for intrinsic apoptosis execution // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, № 30. P. 30017–30034.
26. Reichenbach F., Wiedenmann C., Schalk E., Becker D., Funk K., Scholz-Kreisel P. [et al.]. Mitochondrial BAX Determines the Predisposition to Apoptosis in Human AML // *Clinical Cancer Research*. 2017. Vol. 23, № 16. P. 4805–4816.

27. Todt F., Cakir Z., Reichenbach F., Emschermann F., Lauterwasser J., Kaiser A. [et al.]. Differential retrotranslocation of mitochondrial Bax and Bak // *The EMBO Journal*. 2015. Vol. 34, № 1. P. 67–80.
28. Schellenberg B., Wang P., Keeble J. A., Rodriguez-Enriquez R., Walker S., Owens T. W. [et al.]. Bax Exists in a Dynamic Equilibrium between the Cytosol and Mitochondria to Control Apoptotic Priming // *Molecular Cell*. 2013. Vol. 49, № 5. P. 959–971.
29. Edlich F., Banerjee S., Suzuki M., Cleland M. M., Arnoult D., Wang C. [et al.]. Bcl-xL Retrotranslocates Bax from the Mitochondria into the Cytosol // *Cell*. 2011. Vol. 145, № 1. P. 104–116.
30. Lovell J. F., Billen L. P., Bindner S., Shamas-Din A., Fradin C., Leber B. [et al.]. Membrane Binding by tBid Initiates an Ordered Series of Events Culminating in Membrane Permeabilization by Bax // *Cell*. 2008. Vol. 135, № 6. P. 1074–1084.
31. Ma J., Edlich F., Bermejo G. A., Norris K. L., Youle R. J., Tjandra N. Structural mechanism of Bax inhibition by cytomegalovirus protein vMIA // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. Vol. 109, № 51. P. 20901–20906.
32. Wei M. C., Lindsten T., Mootha V. K., Weiler S., Gross A., Ashiya M. [et al.]. tBID, a membrane-targeted death ligand, oligomerizes BAK to release cytochrome c // *Genes & Development*. 2000. Vol. 14, № 16. P. 2060–2071.
33. Edlich F., Banerjee S., Suzuki M., Cleland M. M., Arnoult D., Wang C. [et al.]. Bcl-xL Retrotranslocates Bax from the Mitochondria into the Cytosol // *Cell*. 2011. Vol. 145, № 1. P. 104–116.
34. Todt F., Cakir Z., Reichenbach F., Emschermann F., Lauterwasser J., Kaiser A. [et al.]. Differential retrotranslocation of mitochondrial Bax and Bak // *The EMBO Journal*. 2015. Vol. 34, № 1. P. 67–80.
35. Edlich F. The great migration of Bax and Bak // *Molecular and Cellular Oncology*. 2015. Vol. 2, iss 3.
36. Dudko H. V., Urban V. A., Davidovskii A. I., Veresov V. G. Structure-based modeling of turnover of Bcl-2 family proteins bound to voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2): Implications for the mechanisms of proapoptotic activation of Bak and Bax in vivo // *Computational Biology and Chemistry*. 2020. Vol. 85. P. 107203.
37. Todt F., Cakir Z., Reichenbach F., Youle R. J., Edlich F. The C-terminal helix of Bcl-xL mediates Bax retrotranslocation from the mitochondria // *Cell Death & Differentiation*. 2013. Vol. 20, № 2. P. 333–342.
38. Cheng E. H. Y. VDAC2 Inhibits BAK Activation and Mitochondrial Apoptosis // *Science*. 2003. Vol. 301, № 5632. P. 513–517.
39. Plötz M., Gillissen B., Hossini A. M., Daniel P. T., Eberle J. Disruption of the VDAC2–Bak interaction by Bcl-xS mediates efficient induction of apoptosis in melanoma cells // *Cell Death & Differentiation*. 2012. Vol. 19, № 12. P. 1928–1938.
40. Wolter K. G., Hsu Y.-T., Smith C. L., Nechushtan A., Xi X.-G., Youle R. J. Movement of Bax from the Cytosol to Mitochondria during Apoptosis // *Journal of Cell Biology*. 1997. Vol. 139, № 5. P. 1281–1292.
41. Nechushtan A., Smith C. L., Hsu Y. T., Youle R. J. Conformation of the Bax C-terminus regulates subcellular location and cell death // *The EMBO Journal*. 1999. Vol. 18, № 9. P. 2330–2341.
42. Tait S. W. G., Green D. R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010. Vol. 11, № 9. P. 621–632.
43. Naghdi S., Várnai P., Hajnóczky G. Motifs of VDAC2 required for mitochondrial Bak import and tBid-induced apoptosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015. Vol. 112, № 41. P. E5590–E5599.
44. Goldar S., Khaniani M. S., Derakhshan S. M., Baradaran B. Molecular Mechanisms of Apoptosis and Roles in Cancer Development and Treatment // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015. Vol. 16, № 6. P. 2129–2144.

45. Kontos C., Christodoulou M.-I., Scorilas A. Apoptosis-related BCL2-family Members: Key Players in Chemotherapy // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 14, № 3. P. 353–374.
46. Uo T., Kinoshita Y., Morrison R. S. Neurons Exclusively Express N-Bak, a BH3 Domain-only Bak Isoform That Promotes Neuronal Apoptosis // *Journal of Biological Chemistry*. 2005. Vol. 280, № 10. P. 9065–9073.
47. Van Delft M. F., Chappaz S., Khakham Y., Bui C. T., Debrincat M. A., Lowes K. N. [et al.]. A small molecule interacts with VDAC2 to block mouse BAK-driven apoptosis // *Nature Chemical Biology*. 2019. Vol. 15, № 11. P. 1057–1066.
48. Wang Z., Qin J., Zhao J., Li J., Li D., Popp M. [et al.]. Inflammatory IFIT3 renders chemotherapy resistance by regulating post-translational modification of VDAC2 in pancreatic cancer // *Theranostics*. 2020. Vol. 10, № 16. P. 7178–7192.
49. Paramanathan T., Reeves D., Friedman L. J., Kondev J., Gelles J. A general mechanism for competitor-induced dissociation of molecular complexes // *Nature Communications*. 2014. Vol. 5, № 1. P. 5207.
50. Pedley R., King L. E., Mallikarjun V., Wang P., Swift J., Brennan K. [et al.]. BioID-based proteomic analysis of the Bid interactome identifies novel proteins involved in cell-cycle-dependent apoptotic priming // *Cell Death & Disease*. 2020. Vol. 11, № 10. P. 872.

References

1. Czabotar P.E., Lessene G., Strasser A., Adams J.M. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(1):49–63.
2. Delbridge A.R.D., Grabow S., Strasser A., Vaux D.L. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16(2):99–109.
3. Strasser A., Cory S., Adams J.M. Deciphering the rules of programmed cell death to improve therapy of cancer and other diseases. *The EMBO Journal*. 2011;30(18):3667–3683.
4. Meier P., Finch A., Evan G. Apoptosis in development. *Nature*. 2000;407(6805):796–801.
5. Hotchkiss R.S., Strasser A., McDunn J.E., Swanson P.E. Cell Death. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(16):1570–1583.
6. García-Sáez A.J. The secrets of the Bcl-2 family. *Cell Death & Differentiation*. 2012;19(11):1733–1740.
7. Youle R.J., Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008;9(1):47–59.
8. Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;500(1):26–34.
9. Eskes R., Antonsson B., Osen-Sand A., Montessuit S., Richter C., Sadoul R. [et al.]. Bax-induced Cytochrome C Release from Mitochondria Is Independent of the Permeability Transition Pore but Highly Dependent on Mg²⁺ Ions. *Journal of Cell Biology*. 1998;143(1):217–224.
10. Tait S.W.G., Green D.R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;11(9):621–632.
11. Eskes R., Antonsson B., Osen-Sand A., Montessuit S., Richter C., Sadoul R. [et al.]. Bax-induced Cytochrome C Release from Mitochondria Is Independent of the Permeability Transition Pore but Highly Dependent on Mg²⁺ Ions. *Journal of Cell Biology*. 1998;143(1):217–224.
12. Fan T.-J., Han L.-H., Cong R.-S., Liang J. Caspase Family Proteases and Apoptosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2005;37(11):719–727.

13. Green D.R. The Pathophysiology of Mitochondrial Cell Death. *Science*. 2004;305(5684):626–629.
14. Bratton S.B., Cohen G.M. Caspase Cascades in Chemically-Induced Apoptosis. *Adv Exp Med Biol*. 2001;500:407–420.
15. Chipuk J.E., Moldoveanu T., Llambi F., Parsons M.J., Green D.R. The BCL-2 Family Reunion. *Molecular Cell*. 2010;37(3):299–310.
16. Lauterwasser J., Todt F., Zerbes R.M., Nguyen T.N., Craigen W., Lazarou M. [et al.]. The porin VDAC2 is the mitochondrial platform for Bax retrotranslocation. *Scientific Reports*. 2016.
17. Verrier F., Mignotte B., Jan G., Brenner C. Study of PTPC Composition during Apoptosis for Identification of Viral Protein Target. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1010(1):126–142.
18. McCommis K.S., Baines C.P. The role of VDAC in cell death: Friend or foe? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2012;1818(6):1444–1450.
19. Ma S.B., Nguyen T.N., Tan I., Ninnis R., Iyer S., Stroud D.A. [et al.]. Bax targets mitochondria by distinct mechanisms before or during apoptotic cell death: a requirement for VDAC2 or Bak for efficient Bax apoptotic function. *Cell Death & Differentiation*. 2014;21(12):1925–1935.
20. Yamagata H., Shimizu S., Nishida Y., Watanabe Y., Craigen W. J., Tsujimoto Y. Requirement of voltage-dependent anion channel 2 for pro-apoptotic activity of Bax. *Oncogene*. 2009;28(40):3563–3572.
21. Roy S.S., Ehrlich A.M., Craigen W.J., Hajnóczky G., VDAC2 is required for truncated BID-induced mitochondrial apoptosis by recruiting BAK to the mitochondria. *EMBO Reports*. 2009;10(12):1341–1347.
22. Chin H.S., Li M.X., Tan I.K.L., Ninnis R.L., Reljic B., Scicluna K. [et al.]. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development. *Nature Communications*. 2018;9(1):4976.
23. Sarosiek K.A., Fraser C., Muthalagu N., Bhola P.D., Chang W., McBrayer S.K. [et al.]. Developmental Regulation of Mitochondrial Apoptosis by c-Myc Governs Age- and Tissue-Specific Sensitivity to Cancer Therapeutics. *Cancer Cell*. 2017;31(1):142–156.
24. Arbiser J.L., Bonner M.Y., Gilbert L.C. Targeting the duality of cancer. *Npj Precision Oncology*. 2017;1(1):23.
25. Xu W., Jing L., Wang Q., Lin C.-C., Chen X., Diao J. [et al.]. Bax-PGAM5L-Drp1 complex is required for intrinsic apoptosis execution. *Oncotarget*. 2015;6(30):30017–30034.
26. Reichenbach F., Wiedenmann C., Schalk E., Becker D., Funk K., Scholz-Kreisel P. [et al.]. Mitochondrial BAX Determines the Predisposition to Apoptosis in Human AML. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(16):4805–4816.
27. Todt F., Cakir Z., Reichenbach F., Emschermann F., Lauterwasser J., Kaiser A. [et al.]. Differential retrotranslocation of mitochondrial Bax and Bak. *The EMBO Journal*. 2015;34(1):67–80.
28. Schellenberg B., Wang P., Keeble J. A., Rodriguez-Enriquez R., Walker S., Owens T. W. [et al.]. Bax Exists in a Dynamic Equilibrium between the Cytosol and Mitochondria to Control Apoptotic Priming. *Molecular Cell*. 2013;49(5):959–971.
29. Edlich F., Banerjee S., Suzuki M., Cleland M.M., Arnoult D., Wang C. [et al.]. Bcl-xL Retrotranslocates Bax from the Mitochondria into the Cytosol. *Cell*. 2011;145(1):104–116.
30. Lovell J.F., Billen L.P., Bindner S., Shamas-Din A., Fradin C., Leber B. [et al.]. Membrane Binding by tBid Initiates an Ordered Series of Events Culminating in Membrane Permeabilization by Bax. *Cell*. 2008;135(6):1074–1084.
31. Ma J., Edlich F., Bermejo G.A., Norris K.L., Youle R.J., Tjandra N. Structural mechanism of Bax inhibition by cytomegalovirus protein vMIA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(51):20901–20906.

32. Wei M.C., Lindsten T., Mootha V.K., Weiler S., Gross A., Ashiya M. [et al.]. tBID, a membrane-targeted death ligand, oligomerizes BAK to release cytochrome c. *Genes & Development*. 2000;14(16):2060–2071.
33. Edlich F., Banerjee S., Suzuki M., Cleland M.M., Arnoult D., Wang C. [et al.]. Bcl-xL Retrotranslocates Bax from the Mitochondria into the Cytosol. *Cell*. 2011;145(1):104–116.
34. Todt F., Cakir Z., Reichenbach F., Emschermann F., Lauterwasser J., Kaiser A. [et al.]. Differential retrotranslocation of mitochondrial Bax and Bak. *The EMBO Journal*. 2015;34(1):67–80.
35. Edlich F. The great migration of Bax and Bak. *Molecular and Cellular Oncology*. 2015;2(3).
36. Dudko H.V., Urban V.A., Davidovskii A.I., Veresov V.G. Structure-based modeling of turnover of Bcl-2 family proteins bound to voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2): Implications for the mechanisms of proapoptotic activation of Bak and Bax in vivo. *Computational Biology and Chemistry*. 2020;85:107203.
37. Todt F., Cakir Z., Reichenbach F., Youle R.J., Edlich F. The C-terminal helix of Bcl-xL mediates Bax retrotranslocation from the mitochondria. *Cell Death & Differentiation*. 2013;20(2):333–342.
38. Cheng E.H.Y. VDAC2 Inhibits BAK Activation and Mitochondrial Apoptosis. *Science*. 2003;301(5632):513–517.
39. Plötz M., Gillissen B., Hossini A.M., Daniel P.T., Eberle J. Disruption of the VDAC2–Bak interaction by Bcl-xS mediates efficient induction of apoptosis in melanoma cells. *Cell Death & Differentiation*. 2012;19(12):1928–1938.
40. Wolter K.G., Hsu Y.-T., Smith C.L., Nechushtan A., Xi X.-G., Youle R. J. Movement of Bax from the Cytosol to Mitochondria during Apoptosis. *Journal of Cell Biology*. 1997;139(5):1281–1292.
41. Nechushtan A., Smith C.L., Hsu Y.T., Youle R.J. Conformation of the Bax C-terminus regulates subcellular location and cell death. *The EMBO Journal*. 1999;18(9):2330–2341.
42. Tait S.W.G., Green D.R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;11(9):621–632.
43. Naghdi S., Várnai P., Hajnóczky G. Motifs of VDAC2 required for mitochondrial Bak import and tBid-induced apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(41):E5590–9.
44. Goldar S., Khaniani M.S., Derakhshan S.M., Baradaran B. Molecular Mechanisms of Apoptosis and Roles in Cancer Development and Treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(6):2129–2144.
45. Kontos C., Christodoulou M.-I., Scorilas A. Apoptosis-related BCL2-family Members: Key Players in Chemotherapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2014;14(3):353–374.
46. Uo T., Kinoshita Y., Morrison R.S. Neurons Exclusively Express N-Bak, a BH3 Domain-only Bak Isoform That Promotes Neuronal Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(10):9065–9073.
47. Van Delft M.F., Chappaz S., Khakham Y., Bui C.T., Debrincat M.A., Lowes K.N. [et al.]. A small molecule interacts with VDAC2 to block mouse BAK-driven apoptosis. *Nature Chemical Biology*. 2019;15(11):1057–1066.
48. Wang Z., Qin J., Zhao J., Li J., Li D., Popp M. [et al.]. Inflammatory IFIT3 renders chemotherapy resistance by regulating post-translational modification of VDAC2 in pancreatic cancer. *Theranostics*. 2020;10(16):7178–7192.
49. Paramanathan T., Reeves D., Friedman L.J., Kondev J., Gelles J. A general mechanism for competitor-induced dissociation of molecular complexes. *Nature Communications*. 2014;5(1):5207.
50. Pedley R., King L.E., Mallikarjun V., Wang P., Swift J., Brennan K. [et al.]. BioID-based proteomic analysis of the Bid interactome identifies novel proteins involved in cell-cycle-dependent apoptotic priming. *Cell Death & Disease*. 2020;11(10):872.

Информация об авторах / Information about the authors

Анастасия Александровна Болотская

студентка Международной школы «Медицина Будущего», Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2)

E-mail: NastasiaBolotskaia@mail.ru

Владимир Николаевич Николенко

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2); заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Россия, г. Москва, ул. Ленинские горы, 1)

E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Мария Вячеславовна Санькова

студентка Международной школы «Медицина Будущего», Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2)

E-mail: sankov@yandex.ru

Негория Алиагаевна Ризаева

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2); доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Россия, г. Москва, ул. Ленинские горы, 1)

E-mail: rizaevan@yandex.ru

Anastasiya A. Bolotskaya

Student of the International school “Medicine of the Future”, Sechenov University (building 2, 8 Trubetskaya street, Moscow, Russia)

Vladimir N. Nikolenko

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of human anatomy, Sechenov University (building 2, 8 Trubetskaya street, Moscow, Russia); head of the sub-department of normal and topographic anatomy, Lomonosov Moscow State University (1 Leninskiye gory, Moscow, Russia)

Mariya V. San'kova

Student of the International school “Medicine of the Future”, Sechenov University (building 2, 8 Trubetskaya street, Moscow, Russia)

Negoriya A. Rizaeva

Candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of human anatomy, Sechenov University (building 2, 8 Trubetskaya street, Moscow, Russia); associate professor of the sub-department of normal and topographic anatomy, Lomonosov Moscow State University (1 Leninskiye gory, Moscow, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 14.09.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 18.10.2021

Принята к публикации / Accepted 08.12.2021