

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИИ ГТФ-ТУБУЛИНА И ЕЕ РОЛИ ДЛЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ МИКРОТРУБОЧКИ

Гудимчук Н.Б., Орлова М.В., Федоров В.А.¹, Коваленко И.Б.¹

Физический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 2. Тел.: (495)938-25-33, факс: (495)938-25-33

¹Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12

Микротрубочки – внутриклеточные полимеры белка тубулина, необходимые для транспорта, подвижности, деления и поддержания структуры клеток. Микротрубочки динамически нестабильны, т.е. способны самопроизвольно переключаться между фазами полимеризации и деполимеризации. Во время полимеризации димеры тубулина, связанные с гуанозинтрифосфатом (ГТФ-тубулины), присоединяются к концу микротрубочки. После встраивания в тело микротрубочки молекула ГТФ в составе тубулинов может испытывать гидролиз, превращаясь в гуанозиндифосфат (ГДФ). Считается, что ГДФ-тубулины, в отличие от ГТФ-тубулинов, не способны поддерживать полимеризацию микротрубочки и дестабилизируют ее, приводя к разборке. Таким образом, микротрубочка может полимеризоваться до тех пор, пока на ее конце существует стабилизирующий колпачек из ГТФ-тубулинов. Как только этот колпачек утрачивается в результате стохастического гидролиза и/или отсоединения ГТФ-тубулинов, микротрубочка переходит к деполимеризации.

Несмотря на множество экспериментальных данных подтверждающих эту модель, на сегодняшний день непонятно, какое именно дестабилизирующее конформационное изменение происходит в тубулине в результате гидролиза ГТФ. Согласно одной из гипотез, высказанных в литературе, гидролиз ГТФ аллостерически увеличивает равновесную кривизну тубулина. Это приводит к тому, что ГДФ-тубулин становится напряжен в теле микротрубочки и стремится выгнуться наружу, дестабилизируя боковые связи с соседними тубулинами. Согласно другой гипотезе, ГТФ- и ГДФ- тубулины имеют некоторую кривизну, но конформация ГТФ-тубулина способствует образованию более прочных боковых связей с соседями, позволяя удерживать даже искривленный димер в теле микротрубочки.

С целью установить каким образом отличаются механические свойства тубулина, связанного с ГТФ и ГДФ, мы изучили конформационную подвижность ГТФ- и ГДФ тубулинов *in silico* методом молекулярной динамики. Важным усовершенствованием по сравнению с предыдущими расчетами динамики тубулина, было использование новых данных работы (Alushin et al., Cell, 2014), впервые установившей структуры тубулинов, связанных с ГДФ и негидролизуемым аналогом ГТФ, в составе микротрубочек. Наши исследования помогут пролить свет на молекулярные механизмы динамической нестабильности микротрубочек.