

КИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ЭРИБУЛИН С МИКРОТРУБОЧКОЙ

Анисимов М.Н.¹, Гудимчук Н.Б.^{1,2}

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Физический факультет, каф. Биофизики,
Россия, 119992, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 2.
Тел.: (495)938-25-33, факс: (495)938-25-33,
Email: amih199898@gmail.com

²Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина 4;

Микротрубочки – внутриклеточные полимеры белка тубулина, необходимые для транспорта, подвижности, деления и поддержания структуры клеток. Ингибирование динамики микротрубочек останавливает деление клеток, в том числе раковых. Одним из новых и перспективных препаратов-ингибиторов тубулина является эрибулин. Известно, что он замедляет рост микротрубочки и подавляет гидролиз тубулин-связанной молекулы гуанозинтрифосфата. Эрибулин связывается с теми концами микротрубочек, которые принято называть плюс-концами, причем всего одной связанной молекулы эрибулина достаточно для получения сильного эффекта на динамику микротрубочки. Молекулярные принципы модулирования динамики микротрубочек такой низкой концентрацией эрибулина, как и низкими концентрациями других ингибиторов, непонятны. Мы поставили перед собой цель теоретически описать возможный механизм воздействия малых концентраций эрибулина на сборку микротрубочек. Для этого мы разработали кинетическую модель динамики микротрубочек в присутствии эрибулина. В нашей модели могли происходить пять видов событий: присоединение димеров тубулина, отсоединение, переключение свойств димеров в результате гидролиза гуанозинтрифосфата в составе тубулина, выпрямление и искривление димеров тубулина. Каждое такое событие характеризовалось определенной константой, все события удовлетворяли предложенной нами схеме, а их последовательность во времени описывалась с помощью метода Монте-Карло. Эрибулин моделировался как модификатор свойств тубулина в месте его связывания. Мы сопоставили поведение модели в присутствии и отсутствии эрибулина с опубликованными данными с целью провести калибровку параметров модели и описать существующие эксперименты. Результаты моделирования позволили теоретически обосновать возможность влияния всего одной молекулы ингибитора на динамику всей микротрубочки и сформулировать ограничения на возможные константы присоединения тубулина к концу микротрубочки для непротиворечивого описания экспериментальных данных. Работа была поддержана грантом РФФ, проект № 17-74-20152.