

## **АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КИНЕТОХОРОНОГО КОМПЛЕКСА NDC80 И МИКРОТРУБОЧКИ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ**

**Лопанская Ю.Н., Холина Е.Г., Федоров В.А., Коваленко И.Б., Гудимчук Н.Б.**

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Россия, 119991,  
Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 1, Тел.: (495) 939-10-00, факс: (495) 939-01-26,  
Email: lopanskaia.julia@mail.ru

Во время клеточного деления необходимо с высочайшей точностью распределить удвоенный генетический материал по дочерним клеткам. Главными участниками этого процесса являются тубулиновые микротрубочки и кинетохоры – крупные белковые комплексы на хромосомах, осуществляющие прикрепление хромосом к концам микротрубочек. Ключевую роль в этом прикреплении играет кинетохорный комплекс NDC80, который состоит из четырех белков: Ndc80, Nuf2, Spc24 и Spc25. Ввиду важности этого комплекса для клеточного деления, его ингибирование могло бы быть эффективной стратегией борьбы с пролиферацией клеток опухолей. Для создания такого ингибитора необходимо детальное понимание молекулярных аспектов связывания белков NDC80 и микротрубочек, которое еще не достигнуто. Так, в кристаллической структуре комплекса микротрубочки и NDC80 наблюдается связь только между одним белком комплекса, Ndc80, и микротрубочкой. Но мутации в белке Nuf2 также ослабляют взаимодействие комплекса NDC80 с микротрубочкой, позволяя предположить, что и Nuf2 вносит вклад в связывание с тубулином.

С целью пролить свет на эту проблему, мы провели анализ взаимодействия кинетохорного комплекса NDC80 и фрагмента микротрубочки методом полноатомных молекулярно-динамических расчетов с явным растворителем. Нами учитывались не только глобулярные домены белков NDC80 и тубулина, но и их важные для взаимодействия подвижные неструктурированные цепи на N- и C-концах. Результаты наших расчетов позволяют предсказать конформационные изменения комплекса NDC80 для определения потенциальных сайтов связывания лигандов на его поверхности, оценить контакты между NDC80 и тубулинами для фармакофорного поиска ингибитора их взаимодействия и провести анализ вклада белка Nuf2 в связь с микротрубочкой. Мы надеемся, что данная работа позволит лучше понять молекулярные механизмы взаимодействия кинетохора и микротрубочки, а также поможет поиску эффективного ингибитора комплекса NDC80 для борьбы с пролиферацией раковых клеток. Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при поддержке гранта РНФ, проект № 17-74-20152.