

СРАВНЕНИЕ КОНФОРМАЦИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ ГТФ- И ГДФ-СВЯЗАННОГО ТУБУЛИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Древаль В.Д., Федоров В.А., Холина Е.Г., Коваленко И.Б., Гудимчук Н.Б.

МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1.

Молекулы α - и β -тубулина образуют гетеродимеры, из которых строятся внутриклеточные структуры эукариот - микротрубочки, являющиеся основным компонентом цитоскелета. Помимо поддержания формы клетки, микротрубочки выполняют много других функций, таких как образование системы путей для внутриклеточного транспорта или поиск, захват и перемещение хромосом при клеточном делении. Возможность такой многофункциональности обеспечивает явление, известное как “динамическая нестабильность”. Оно заключается в том, что вместо того, чтобы пребывать в состоянии динамического равновесия с раствором, концы микротрубочек спонтанно переключаются между двумя стадиями - медленным ростом и быстрым укорочением. Известно, что к переходам между фазами роста и укорочения имеет отношение гидролиз гуанозинтрифосфата (ГТФ), присоединённого к β -тубулину, до гуанозиндифосфата (ГДФ).

Многие годы ведутся исследования с целью выявления конкретных молекулярных механизмов, лежащих в основе динамической нестабильности. Есть предположение, что гидролиз ГТФ изменяет конформацию тубулина, что сказывается на общем изгибе тубулинового протофиламента. Для проверки этой гипотезы и ответа на вопрос, какие конформационные изменения влечёт за собой гидролиз, нами были построены полноатомные модели свободных тетрамеров ГТФ- и ГДФ-связанного тубулина в растворе в прямой конформации, согласно экспериментальным данным о структуре протофиламентов в составе стенки микротрубочки. Из молекулярно-динамических расчетов были получены данные о конформационной подвижности этих структур. Для анализа вклада в изгиб тетрамера конформационных изменений были рассчитаны углы Эйлера, характеризующие изменение взаимного расположения молекул тубулина на интерфейсах в тетрамере. Полученные молекулярной динамикой данные согласуются с экспериментальными данными. Были выявлены различия в величине изгибных деформаций на внутри- и междимерных интерфейсах, а также были обнаружены различия в поведении ГТФ- и ГДФ-связанного тубулина, не зафиксированные ранее в исследованиях структуры тубулина в присутствии белка статмин.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова. Работа поддержана грантом РНФ 17-74-20152.