

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТАКСОЛА НА КОНФОРМАЦИОННУЮ ПОДВИЖНОСТЬ БЕЛКА ТУБУЛИНА МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Федоров В.А.^{1,2}, Холина Е.Г.², Гудимчук Н.Б.^{1,2}, Коваленко И.Б.²

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы 1, стр. 12, +7(495)9390289, xbgth@yandex.ru

Микротрубочки – белковые полимеры, как правило, состоящие из 13 протофиламентов белка тубулина, необходимые для транспорта, подвижности, деления и поддержания структуры клеток. Микротрубочки обладают свойством динамической нестабильности, т.е. способны самопроизвольно переключаться между фазами полимеризации и деполимеризации. На переход между этими фазами влияют разные факторы, такие как гидролиз ГТФ в составе β -тубулина, или некоторые препараты химиотерапии рака (таксол, винбластин, и др.). Последние оказывают влияние на динамику сборки микротрубочек и останавливают процесс клеточного деления в профазе-прометафазе. Молекулярные механизмы действия таких препаратов могут быть изучены *in silico* методом молекулярной динамики.

С целью установить каким образом отличаются механические свойства протофиламентов тубулина, связанного с ГТФ, ГДФ и ГДФ+таксол, мы изучили конформационную подвижность ГТФ-, ГДФ тубулинов и ГДФ тубулинов с таксолом *in silico* методом молекулярной динамики. Важным усовершенствованием по сравнению с предыдущими расчетами динамики протофиламентов ГТФ- и ГДФ тубулина было использование новых данных работы [1], в которой впервые были определены структуры тубулинов, связанных с ГДФ и негидролизуемым аналогом ГТФ в составе 13-протофиламентных микротрубочек.

С использованием разработанной нами методики анализа конформации протофиламентов тубулина [2], основанной на вычислении модифицированных углов Эйлера, было показано, что добавление таксола приводит к изменениям величины изгибной жесткости и направления изгиба как на внутри-, так и на междимерном интерфейсах.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при поддержке грантом РФФИ, проект № 22-74-00119.

Литература

1. Manka S.W., Moores C.A. The role of tubulin-tubulin lattice contacts in the mechanism of microtubule dynamic instability // *Nat Struct Mol Biol* **25**, 7, 2018. 607-615.
2. Fedorov V. A., et al. Mechanical properties of tubulin intra- and inter-dimer interfaces and their implications for microtubule dynamic instability // *PLoS Computational Biology* **15**, 8, 2019. e1007327