

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА ПРОТОФИЛАМЕНТОВ ТУБУЛИНА И ВЛИЯНИЕ ТАКСОЛА НА ИХ ИЗГИБНУЮ ДЕФОРМАЦИЮ

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

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Биологический факультет, кафедра биофизики, Россия, 119992, г. Москва, Ленинские горы, 1-24

Несмотря на широкое распространение и применение препаратов химиотерапии рака, остаются невыясненными молекулярные механизмы действия многих из них. Известно, что некоторые из этих препаратов, например, таксол, оказывают влияние на динамику сборки микротрубочек и останавливают процесс клеточного деления в профазе-прометафазе. Однако, детальный молекулярный механизм действия таких препаратов остается неизвестным. В последнее время появились новые пространственные структуры микротрубочек и отдельных олигомеров тубулина, связанные с различными регуляторными белками и препаратами химиотерапии рака. Однако, знание пространственной структуры само по себе не дает информации о механизме действия препаратов.

В работе был применен метод молекулярной динамики для исследования поведения связанных с таксолом олигомеров тубулина и использована разработанная нами ранее методика анализа конформации протофиламентов тубулина, основанная на вычислении модифицированных углов Эйлера. На последних структурах фрагментов микротрубочек было продемонстрировано, что протофиламенты тубулина изгибаются не в радиальном направлении, как предполагают многие исследователи, а под углом примерно 45° от радиального направления. Однако, в присутствии таксола направление изгиба смещается ближе к радиальному направлению. Было выявлено отсутствие значимой разницы между средними значениями углов изгиба и скручивания на новейших структурах тубулина при связывании с различными естественными регуляторными лигандами, гуанозинтрифосфатом и гуанозиндифосфатом. Было обнаружено, что угол изгиба внутри димера больше, чем угол междимерного изгиба во всех проанализированных траекториях. Это указывает на то, что основная доля энергии деформации запасается внутри димерных субъединиц тубулина, а не между ними. Анализ структур последнего поколения тубулинов указал на то, что присутствие таксола в кармане бета-субъединицы тубулина аллостерически уменьшает жесткость олигомера тубулина на скручивание, что могло бы объяснить основной механизм воздействия таксола на динамику микротрубочек. Действительно, снижение крутильной жесткости дает возможность сохранить латеральные связи между протофиламентами, а значит, должно приводить к стабилизации микротрубочек, что и наблюдается в экспериментах. Результаты работы позволяют пролить свет на феномен динамической нестабильности микротрубочек и приблизиться к пониманию молекулярных механизмов клеточного деления.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-74-00119, <https://rscf.ru/project/22-74-00119/>