

МОНТЕ-КАРЛО МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ КОНЦА И РЕШЕТКИ МИКРОТРУБОЧКИ

Александрова В.В., Гудимчук Н.Б.

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Россия, 119991,
Москва, ул. Косыгина, д.4 Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Россия,
119991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 2

Эукариотические клетки обладают непрерывно реорганизующейся сетью цитоскелетных микротрубочек, необходимых для осуществления ряда функций начиная с направленного транспорта веществ и заканчивая митозом. Микротрубочки представляют собой полимеры димерного белка тубулина. Каждый димер тубулина состоит из альфа/бета-тубулиновых мономеров, уложенных с одинаковой ориентацией в продольном направлении, что закладывает структурную полярность на уровне всей микротрубочки. Последний слой более быстрорастущего плюс-конца микротрубочки состоит из бета-тубулиновых субъединиц, в то время как альфа-мономеры экспонированы на менее динамичном минус-конце. До сих пор среди множества существующих численных моделей, описывающих наблюдаемое нестабильное поведение микротрубочек – регулярные переходы между периодами сборки и деполимеризации, – насколько нам известно, не было предложено ни одной модели, учитывающей различие в поведении полярных концов микротрубочки и обмен димеров тубулина в ее теле. Создание такого рода модели может помочь в определении механизма действия перерезающих микротрубочки АТФ-зависимых ферментов, способных дестабилизировать нековалентные межтубулиновые контакты и формировать дырки в решетке микротрубочки. Результатом активности таких ферментов является локальное появление открытых противоположно направленных филаментов, оканчивающихся альфа- и бета-мономерами, что приводит к необходимости учета кинетически разного поведения близкорасположенных краев созданной дырки.

Разработка полярной модели динамики микротрубочки является продолжением серии созданных моделей микротрубочек на основе подхода Монте-Карло, где состояния каждого мономера тубулина с течением времени меняются в соответствии с кинетическими скоростями химических реакций. Мы расширили эту модель, дополнив ее последними структурными данными, указывающими на переключение тубулинов между прямым и изогнутым состояниями. Для оценки частоты колебаний отдельных мономеров были использованы недавние результаты молекулярно-динамических и броуновских симуляций. Мы показываем, как полностью параметризованная стохастическая модель динамики решетки микротрубочки способна успешно воспроизвести концентрационную зависимость скоростей де/полимеризации на обоих концах и может быть применена для моделирования режущих ферментов, ответственных за нейродегенеративные заболевания. Работа выполнялась при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (АААА-А17-117112470049-3).