

ОПИСАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЛЮС КОНЦЕВЫХ БЕЛКОВ EB1 НА ДИНАМИКУ МИКРОТРУБОЧЕК В РАМКАХ СТОХАСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Саранцева М.Ю.¹, Гудимчук Н.Б.^{1,2,3}

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

²НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1.

³Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ул.
Ленинские Горы, 1, стр. 2 Тел.: (495)938-25-33, факс: (495)938-25-33,

Микротрубочки (МТ) – это динамические линейные полимеры, рост которых происходит за счет присоединения к их концу димеров тубулина, ассоциированных с двумя молекулами гуанозинтрифосфата (ГТФ). В ходе гидролиза одной из молекул ГТФ до гуанозиндифосфата (ГДФ), тубулин изменяет свою конформацию таким образом, что преобладание ГДФ-тубулинов на растущем конце приводит к деполимеризации МТ. Следовательно, кинетика реакции гидролиза ГТФ играет центральную роль в динамической нестабильности МТ, которую активно изучают, в частности, для понимания фундаментальных вопросов клеточного деления.

Дополнительно модулировать динамику МТ способны плюс-концевые белки, такие как EB1 (End Binding Protein), механизм влияния которых на МТ неизвестен. Дифференциальное связывание с МТ, полимеризованными в присутствии различных аналогов ГТФ, положение сайта связывания EB1 и его эффект на динамику МТ говорят в пользу зависимости аффинности EB1 к МТ от нуклеотидного состояния тубулина [1]. Возможные механизмы взаимодействия белков анализируются в рамках данной работы с помощью стохастической модели, основанной на методе Монте Карло.

Для параметризации использовались многочисленные данные о влиянии EB1 на динамику МТ и его уникальной локализации, полученные в экспериментах с флуоресцентным белком [2]. Введение в модель усиления латеральных связей димеров тубулина при связывании с EB1 приводит к повышению скорости роста МТ. Учет же влияния белка EB1 на скорость реакции гидролиза молекул ГТФ способен описать сжатие профиля флуоресценции и увеличение числа катастроф при повышении концентрации EB1. Модель позволяет оценить кинетические параметры реакций и прояснить механизм динамической нестабильности микротрубочек.

Работа выполнялась при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (АААА-А17-117112470049-3).

Литература

1. *Roostalu J. et.al.* The speed of GTP hydrolysis determines GTP cap size and controls microtubule stability. 10.1101/779108 preprint 2019
2. *Maurer, S.P. et.al.* EB1 accelerates two conformational transitions important for microtubule maturation and dynamics. *Curr Biol.* 2014 ;24(4)