

Исследование конформационной подвижности белка тубулина методами молекулярной динамики

Научный руководитель – Коваленко Илья Борисович

Древаль В.Д.¹, Федоров В.А.², Гудимчук Н.Б.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биофизики, Москва, Россия; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Физический факультет, Москва, Россия

Молекулы α - и β -тубулина образуют гетеродимер, являющийся структурной единицей микротрубочек - основного компонента цитоскелета эукариот. Микротрубочки имеют форму полых цилиндров диаметром 25 нм. Димеры тубулина в них соединены “голова-к-хвосту” в 13 нитях-протофиламентах, между димерами соседних протофиламентов образуются латеральные контакты.

Микротрубочки способны выполнять множество функций: от поддержания формы клетки и образования системы путей для внутриклеточного транспорта, до поиска, захвата и перемещения хромосом при клеточном делении. Возможность такой многофункциональности обеспечивает явление, известное под названием “динамической нестабильности”. Оно заключается в том, что динамическое поведение микротрубочки спонтанно переключается между двумя стадиями - медленного роста и быстрого укорочения. Известно, что к переходам 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. В частности, была выдвинута гипотеза “аллостерической модели”, согласно которой ГДФ-связанный тубулин более склонен принимать конформацию, при которой тубулиновый протофиламент оказывается искривлен и не способен образовывать латеральные связи с соседними протофиламентами, а потеря таких связей ведёт к разрушению микротрубочки.

Для ответа на вопрос, какие конформационные изменения влечёт за собой гидролиз ГТФ, 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 внутри- и междимерном интерфейсах. Проведено сравнение конформаций, полученных в молекулярно-динамических расчетах с известными из экспериментов структурами тетрамеров тубулина.

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