

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА АНАЛИЗА НОРМАЛЬНЫХ МОД ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ДИНАМИКИ МИКРОТРУБОЧЕК

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

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Россия,
109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

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

Работа нацелена на изучение действия ингибиторов динамики микротрубочек – таксола, винбластина и колхицина. Каждое из этих веществ имеет свой конкретный механизм ингибирования пролиферации клеток. Считается, что колхицин "вклинивается" в тубулины между двумя мономерами, тем самым затрудняя встраивание димеров тубулина в решетку микротрубочки и таким образом препятствуя ее сборке. Винбластин предположительно действует в некоторой степени аналогично, однако, связывается между соседними димерами тубулина внутри протофиламентов. Таксол же связывается с внутренней стороны микротрубочки, и, вероятно, аллостерически влияет на конформацию тубулина, ингибируя так называемые «катастрофы» – переключения микротрубочек от фазы роста к фазе укорочения.

Несмотря на вышеозвученные гипотезы о механизмах работы трех основных классов тубулиновых ингибиторов, их конкретные эффекты на механику и энергетику тубулинов остаются плохо изученными. Мы используем ранее разработанные нами подходы [1] для изучения подвижности протофиламентов тубулина в комплексах с изучаемыми веществами на основе методов анализа нормальных мод (NMA), гауссовой сетевой модели (GNM), анизотропной сетевой модели (ANM), принципиальных компонент (PCA). Выделяются наиболее вероятные направления изгибов протофиламентов и оценивается их изгибная жесткость. Этот анализ позволяет установить взаимосвязь между конформационными изменениями тубулинов при связывании с низкомолекулярными лигандами и механическими характеристиками тубулиновых протофиламентов, влияющими на стабильность состоящих из них микротрубочек.

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. 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