

МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА NDC80 С МИКРОТРУБОЧКОЙ

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

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991,
Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 1, Тел.: (495) 939-10-00, факс: (495) 939-01-26,
Email: lopanskaia.julia@mail.ru

Во время клеточного деления необходимо с высочайшей точностью распределить удвоенный генетический материал между дочерними клетками. Главными участниками этого процесса являются тубулиновые микротрубочки и кинетохоры - крупные белковые комплексы на хромосомах, осуществляющие прикрепление хромосом к концам микротрубочек. Ключевую роль в этом прикреплении играет кинетохорный комплекс NDC80, который состоит из четырех белков: Hec1, Nuf2, Spc24 и Spc25. Ввиду важности этого комплекса для клеточного деления, его ингибирование могло бы быть эффективной стратегией борьбы с пролиферацией клеток опухолей. Для создания такого ингибитора необходимо детальное понимание молекулярных аспектов взаимодействия белков NDC80 и микротрубочки, которое еще не достигнуто. Так, в кристаллической структуре комплекса микротрубочки и NDC80 наблюдается связь только между одним белком комплекса, Hec1, и микротрубочкой. Но мутации в белке Nuf2 также ослабляют взаимодействие комплекса NDC80 с микротрубочкой, позволяя предположить, что и Nuf2 вносит вклад в связывание с тубулином. С целью пролить свет на эту проблему, мы провели анализ взаимодействия кинетохорного комплекса NDC80 и микротрубочки методом молекулярно-динамических расчетов. Нами была построена полноатомная молекулярно-динамическая модель комплекса фрагмента микротрубочки и NDC80 с явным растворителем. В расчете учитывались не только глобулярные домены белков NDC80 и тубулина, но и их важные подвижные неструктурированные цепи на N- и C-концах. Результаты наших расчетов показали, что взаимодействие между NDC80 и микротрубочкой происходит между глобулярными и подвижными частями белков. В течение расчета формировался прямой контакт Nuf2 как с C-концевой последовательностью тубулина, так и с глобулами тубулинов, что позволяет объяснить причину влияния удаленных от интерфейса взаимодействия точечных мутаций на связывание микротрубочки. Наши расчеты также позволяют предсказать конформационные изменения NDC80 комплекса для определения потенциальных сайтов связывания лигандов на его поверхности. Мы надеемся, что данная работа позволит лучше понять молекулярные механизмы взаимодействия кинетохора и микротрубочки и поможет поиску эффективного ингибитора для борьбы с пролиферацией раковых клеток. Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при поддержке гранта РФФИ, проект № 20-34-70159.