

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТУБУЛИНОВ МИКРОТРУБОЧЕК

Коваленко И.Б., Орехов Ф.С., Боздаганян М.Е., Холина Е.Г., Федоров В.А.,
Гудимчук Н.Б.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический ф-т,
кафедра биофизики, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы 1, стр. 12, +7(495)9390289,
ikovalenko78@gmail.com

Лечение рака по-прежнему остается актуальной проблемой, а таксол является ключевым компонентом химиотерапии, поскольку он влияет на динамику митотического веретена, стабилизируя микротрубочки. Тем не менее, детальные молекулярные механизмы взаимодействия таксола с его мишенью, β -тубулином, продолжают оставаться невыясненными, что затрудняет попытки преодолеть лекарственную устойчивость и максимизировать ее эффективность.

Молекулярно-динамические модели тетрамеров тубулина в комплексе с таксолом были созданы на основе пространственных структур высокого разрешения (PDB ID 3J6G, 5SYF, 6EW0). С помощью полноатомного молекулярно-динамического моделирования мы выявили динамические режимы связывания таксола с тубулином. Моделирование показывает, что таксол не сохраняет статическое положение в связывающем кармане; вместо этого он принимает множество поз связывания, связанных с конформационной перестройкой соседних остатков, идентифицированных с помощью кластерного анализа. Кластерный анализ выявляет пять отдельных кластеров конформаций, причем кластеры 1 и 2 доминируют в моделируемом ансамбле.

Молекулярно-динамическое моделирование показывает значимость субкармана, образованного спиралью H1, H7 и петлей B9-B10 в сайте связывания таксола. Кластер 1, характеризующийся самой низкой энергией связывания, демонстрирует расширенный карман связывания паклитаксела, что способствует улучшенному проникновению лиганда в этот субкарман. Это конформационное изменение коррелирует с изомеризацией во круг связи, соединяющей тетрациклическое ядро баккатина с боковой цепью N-бензоил- β -фенилизосерина таксола. Интересно, что в то время как замещенная конформация энергетически невыгодна в воде, белковое окружение делает ее выгодной. Это предполагает новый режим связывания таксола с высоким сродством к β -тубулину, ранее неизвестный и дает потенциальные пути для разработки современных и более безопасных препаратов. Например, одна из стратегий могла бы включать замену этого фрагмента амидной связью для стабилизации конформации.

Работа была поддержана Российским научным фондом, проект № 23-74-00007.