

Влияние колхицина и его аналогов на взаимодействие α и β тубулинов**Научный руководитель – Назарян Карен Бабкенович*****Саргсян Арсен Артурович****Студент (специалист)*

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения

E-mail: sargsyanarsen046@gmail.com

Микротрубочки (МТ), состоящей из α и β субъединиц тубулина выполняют ряд важных функций в жизнедеятельности клетки, включая, клеточный транспорт, поддержание формы клетки и сегрегация хромосом [3]. Некоторые низкомолекулярные соединения влияют на функционирование микротрубочек и используются в медицине в качестве противораковых и противовоспалительных препаратов. Понимание молекулярных механизмов воздействия лигандов на структуру и функции МТ необходимо для успешного дизайна новых лекарств. В данной работе мы исследовали влияние низкомолекулярных соединений взаимодействующих с сайтом связывания колхицина (ССК) который находится в β тубулине. Известно несколько лекарств связывающихся с ССК, которые уже используются в медицине или проходят клинические испытания [1,2]. Несмотря на это, механизмы воздействия этих соединений на МТ не полностью понятны. В частности, было проведено много работ оценивающих энергию связывания лигандов с ССК [1], однако энергия взаимодействия между субъединицами тубулина при наличии или отсутствии колхицина и его аналогов не исследовалась. Прояснение вышеизложенного поможет понять как влияют лиганды ССК на стабильность тубулина и их механизм ингибирования полимеризации МТ.

С помощью молекулярной динамики (МД) мы исследовали 3 лиганда взаимодействующих с ССК (колхицин, комбретастатин, подофиллотоксин) и свободный димер тубулина в качестве контроля. Симуляции проводились с помощью программного пакета AMBER18 в водной среде, с использованием силовых полей CHARMM36m/CGenFF. В качестве стартовых структур использовались кристаллографические структуры: 5x1w для колхицина, 5jcb для подофиллотоксина, 5luj для комбретастатина, и 4iij где лиганд в ССК отсутствует.

Исследование свободной энергии связывания показали что во всех случаях наличие лиганда в ССК приводит к уменьшению энергии взаимодействия между α и β субъединицами. Согласно ММ/PBSA расчетам α и β субъединицы взаимодействуют с энергией -48,5. При наличии лиганда в ССК энергия взаимодействия уменьшается, например колхицин приводит к уменьшению энергии связывания до -37; комбретастатин до -30,5; подофиллотоксин до -35. Ранее сравнение кристаллографических структур показало что наличие лиганда в ССК приводит к структурным изменениям [3], однако уменьшение энергии взаимодействия между субъединицами тубулина является важным дестабилизирующим фактором что в свою очередь может быть причиной ингибирования полимеризации или разрушения МТ.

Источники и литература

- 1) Akhmanova A, Steinmetz MO. // Control of microtubule organization and dynamics: two ends in the limelight. // Nat Rev Mol Cell Biol. 2015 Dec;16(12):711-2

- 2) Duan Y, Liu W, Tian L, Mao Y, Song C. // Targeting Tubulin-colchicine Site for Cancer Therapy: Inhibitors, Antibody- Drug Conjugates and Degradation Agents. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(15):1289-1304.
- 3) Lu Y, Chen J, Xiao M, Li W, Miller DD. // An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site. // *Pharm Res.* 2012 Nov;29(11):2943-71.