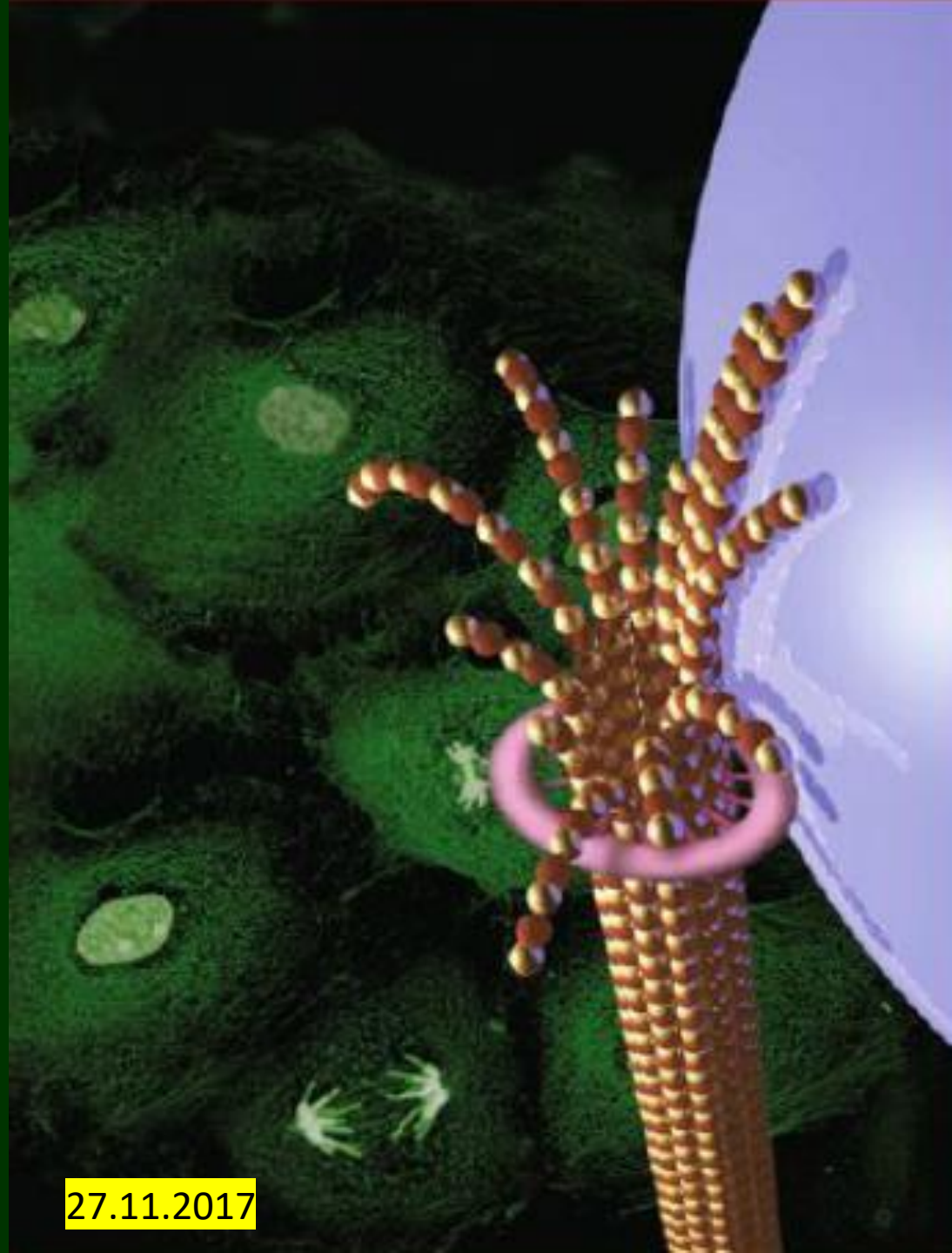


**Полноатомное и
крупнозернистое
молекулярное
моделирование
микротрубочки -
основного
двигателя
хромосом во
время митоза**

Гудимчук Никита

Кафедра биофизики,
Физический факультет
МГУ им. Ломоносова

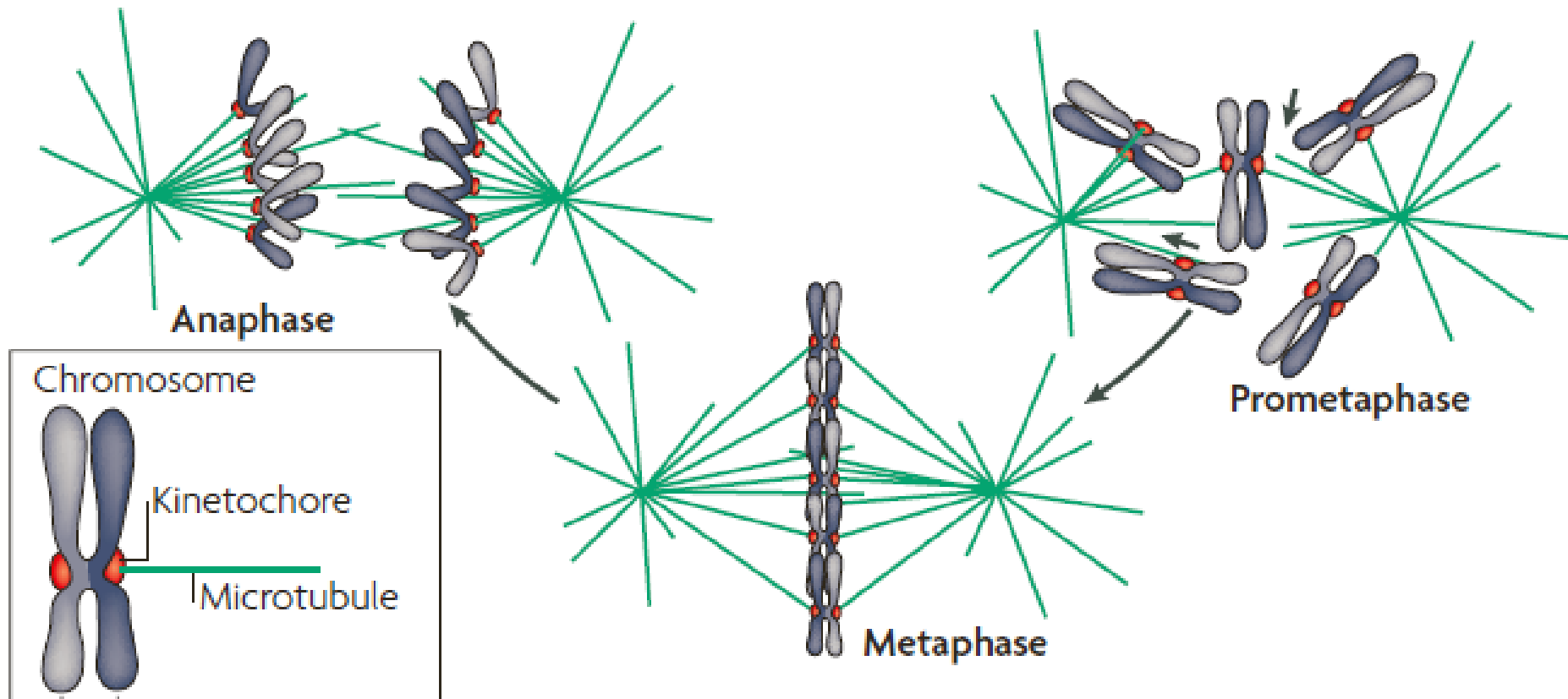


27.11.2017

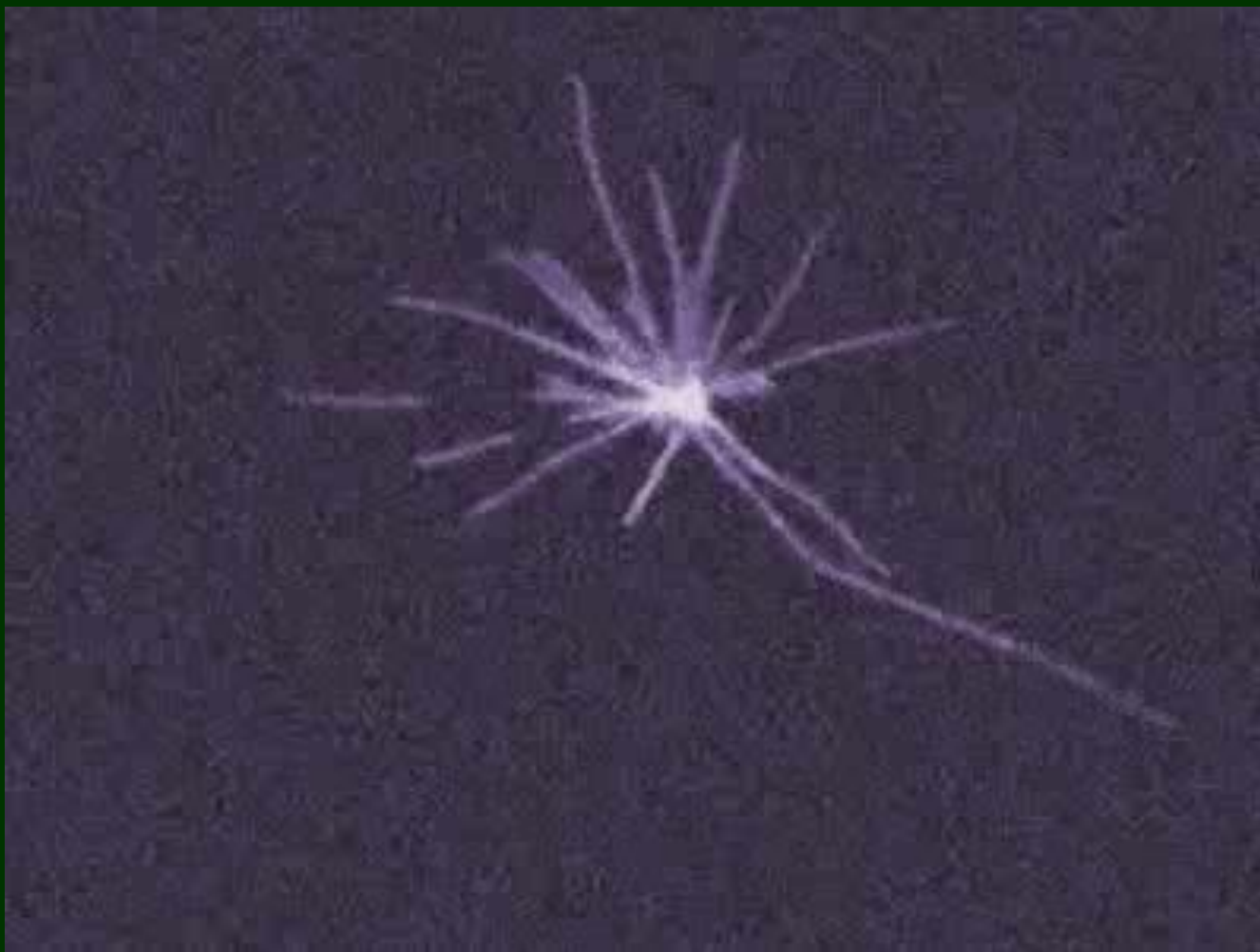
**Цель клетки во время митоза –
точно распределить удвоенную ДНК
между дочерними клетками**



Динамика микротрубочек необходима для разведения хромосом

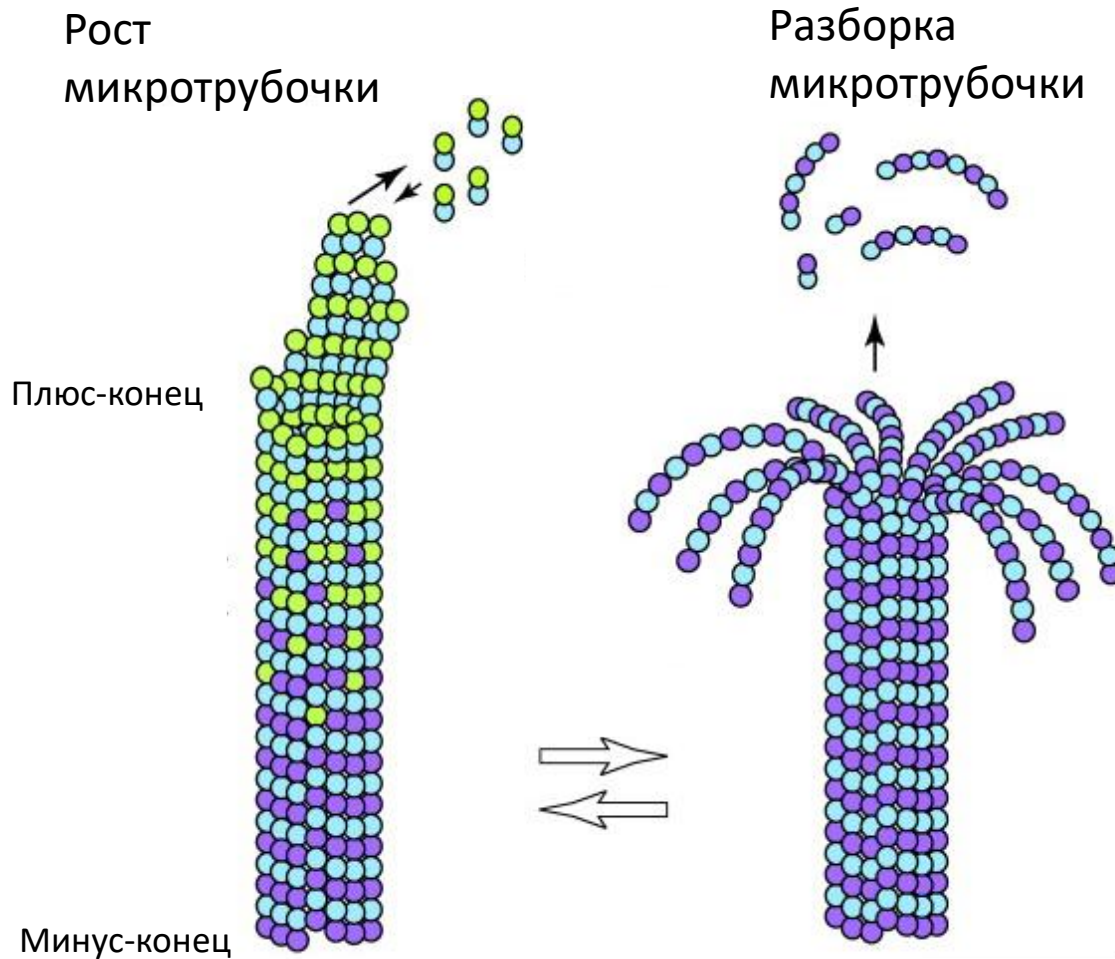


Динамическая нестабильность микротрубочек

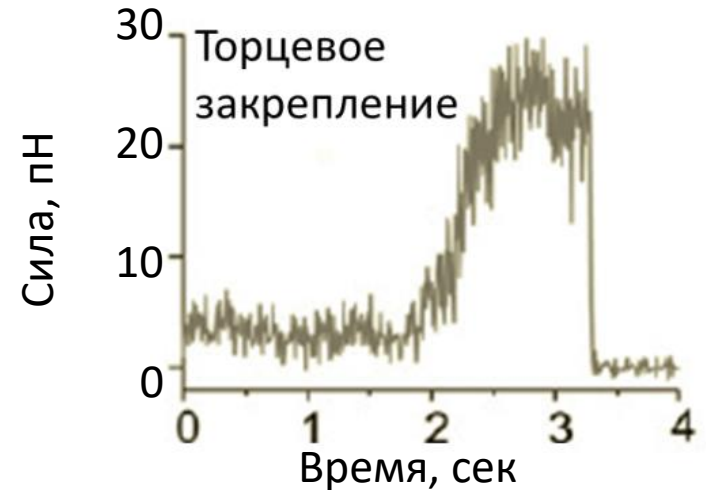
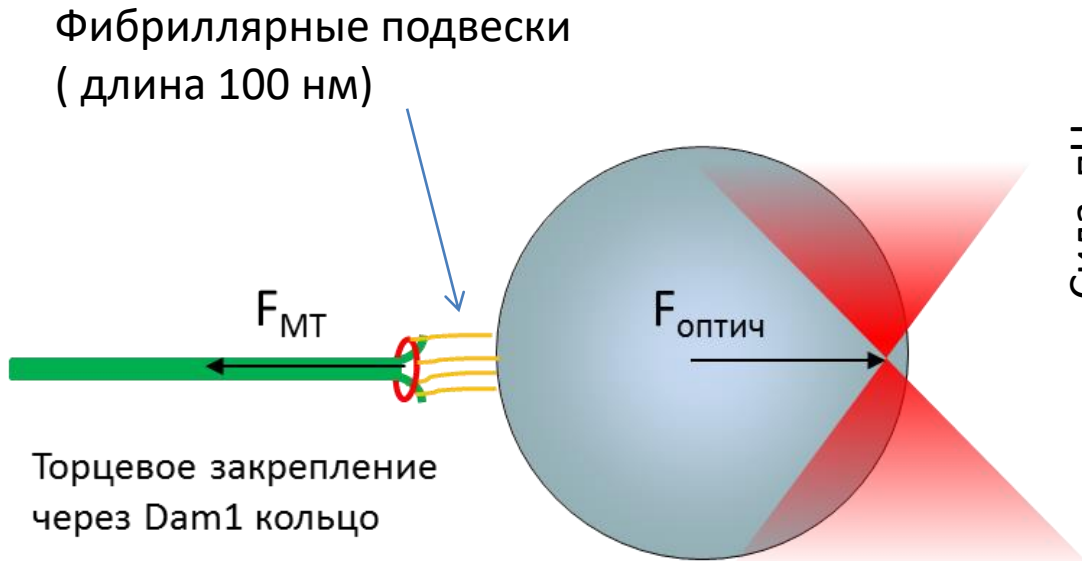


Микротрубочки *in vitro*
(Видео Тим Митчисона)

Схема роста и разборки микротрубочек



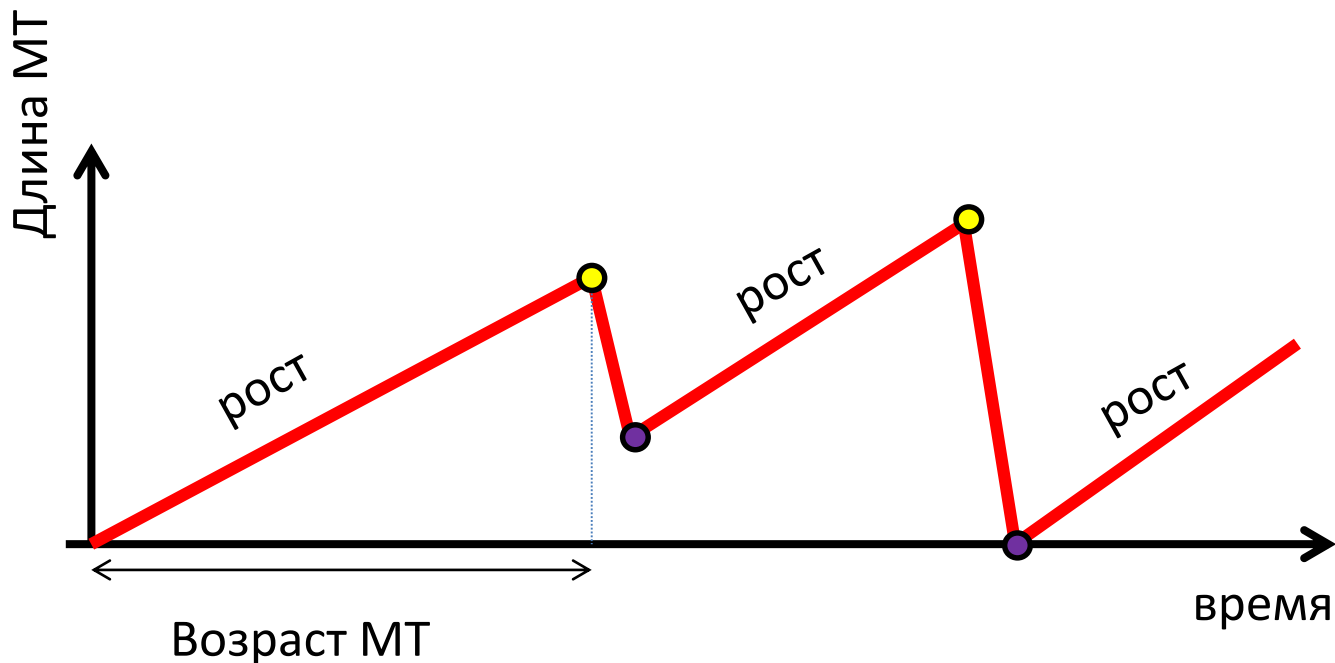
Микротрубочки развивают силу до 30 пН при разборке!



$$F_{\text{оптич}} = F_{\text{МТ}} = 30 \text{ пН}$$

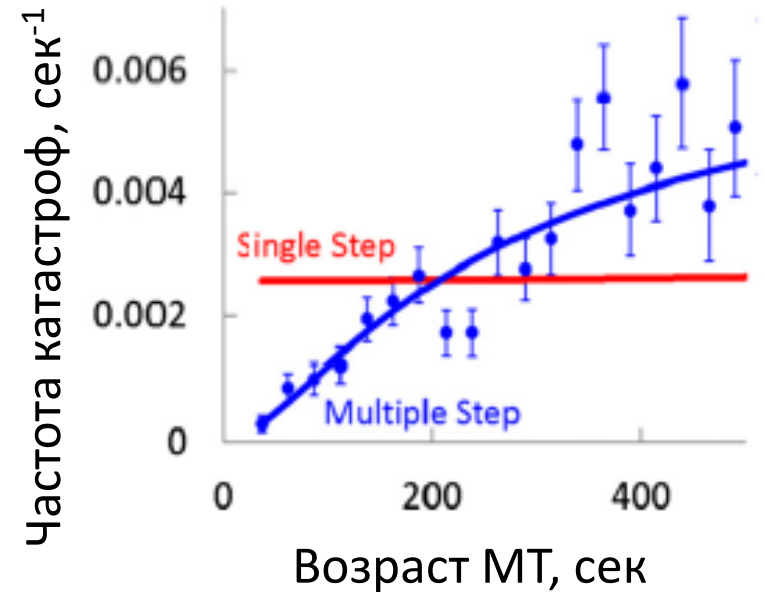
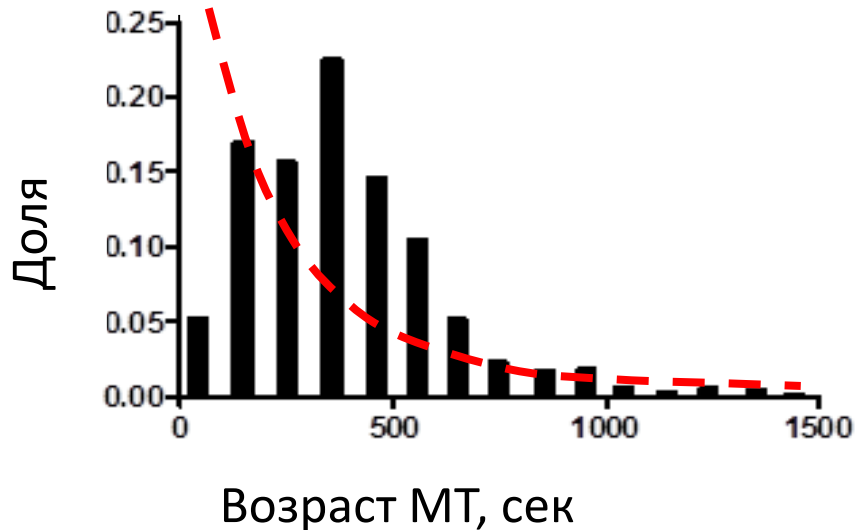
Grishchuk et al., Nature 2005
Grishchuk et al., PNAS 2008
Volkov et al., PNAS 2013

Динамическая нестабильность микротрубочек



- Катастрофа (переход от роста к укорочению)
- Спасение (переход от укорочения к росту)

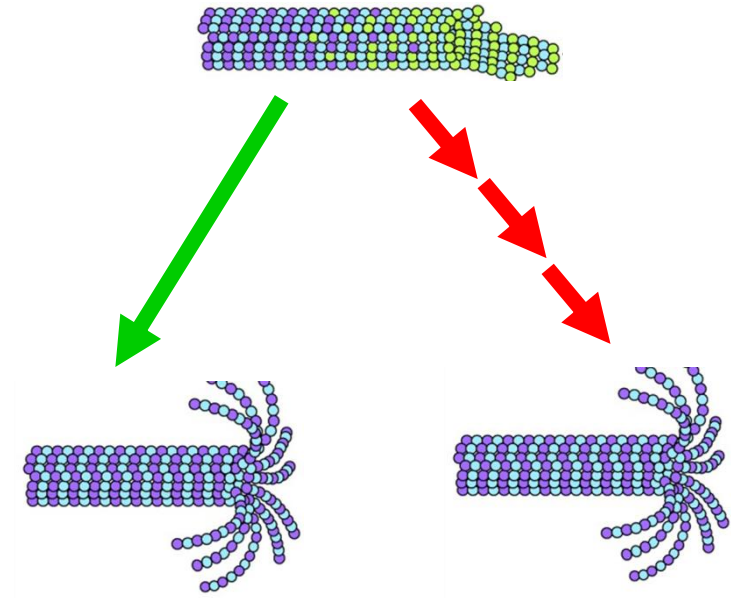
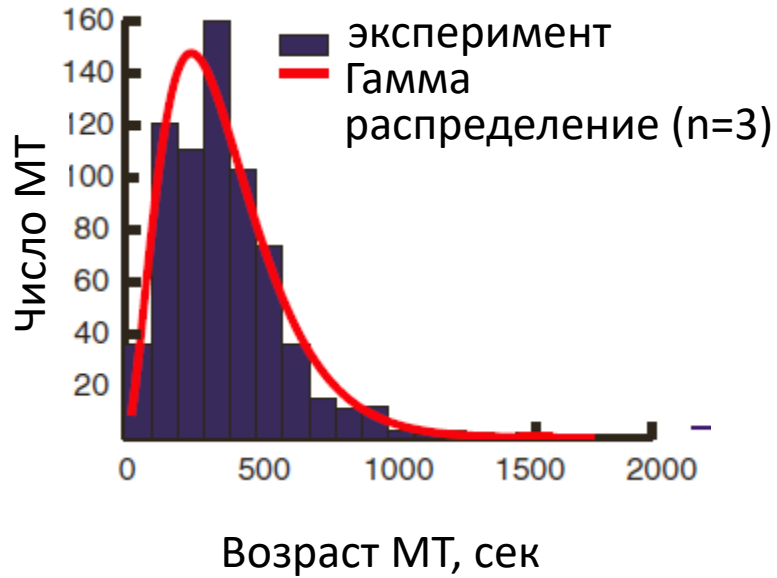
Феномен «старения» и механизм катастрофы микротрубочек



Gardner et al, Cell 2011

**В чем заключается природа «старения» микротрубочек?
(каков механизм возникновения катастрофы?)**

Гипотеза о накапливающихся дефектах внутри микротрубочки



Gardner et al, Cell 2011

$$\frac{dF_n(t)}{dt} = \frac{r^n t^{n-1} e^{-rt}}{\Gamma(n)}$$

где
 $\Gamma(n) = \int_0^{\infty} t^{n-1} e^{-t} dt = (n-1)!$

n- число шагов
 r- частота

Цель работы:

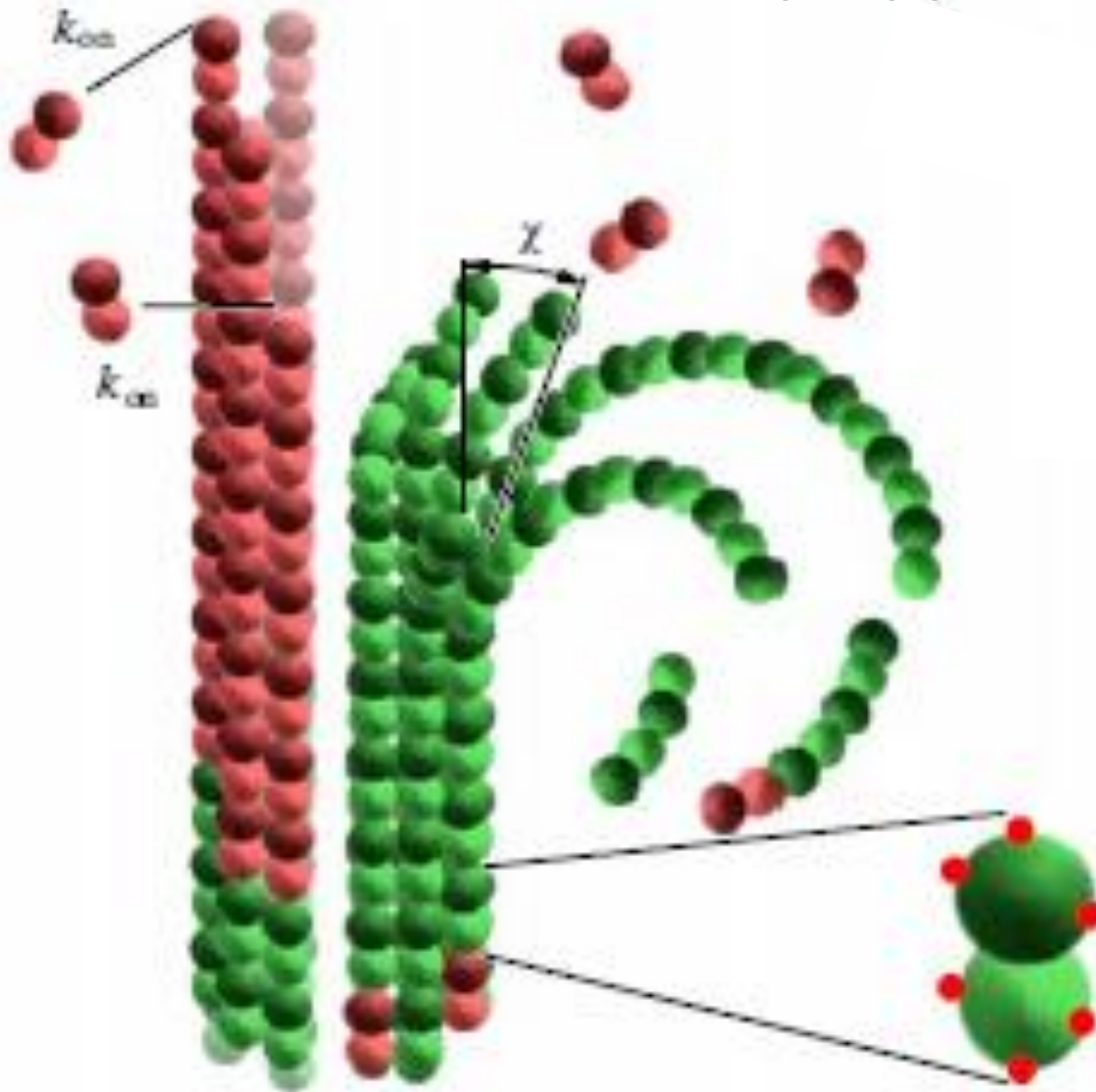
Создать компьютерную модель, описывающую:

- 1) механизм динамики микротрубочки, включая процесс «старения»
- 2) Развитие микротрубочкой сил для перемещения хромосом
- 3) механизм работы ингибиторов микротрубочек

Существующие модели НЕ описывают

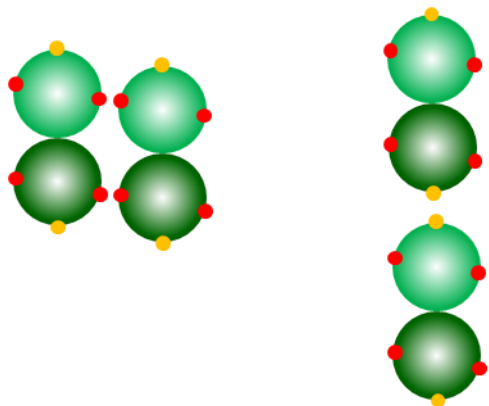
- 1) Многостадийный процесс переключения микротрубочек к разборке («старение»)
- 2) развитие микротрубочками сил
- 3) трехмерную форму концов микротрубочек
- 4) не могут предсказать эффекты ингибиторов микротрубочек на динамику

Крупнозернистая молекулярно-динамическая модель микротрубочки

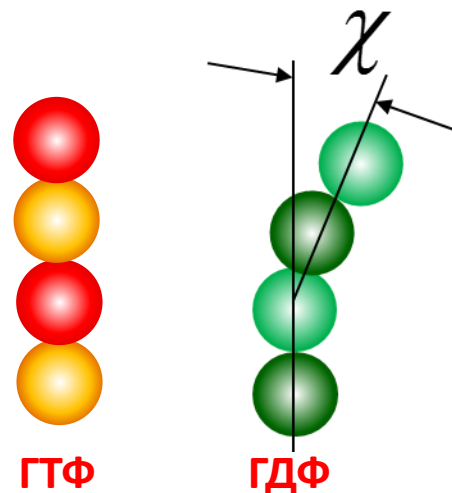


Описание взаимодействия тубулинов

Боковые и продольные взаимодействия



Деформация изгиба протофиламентов

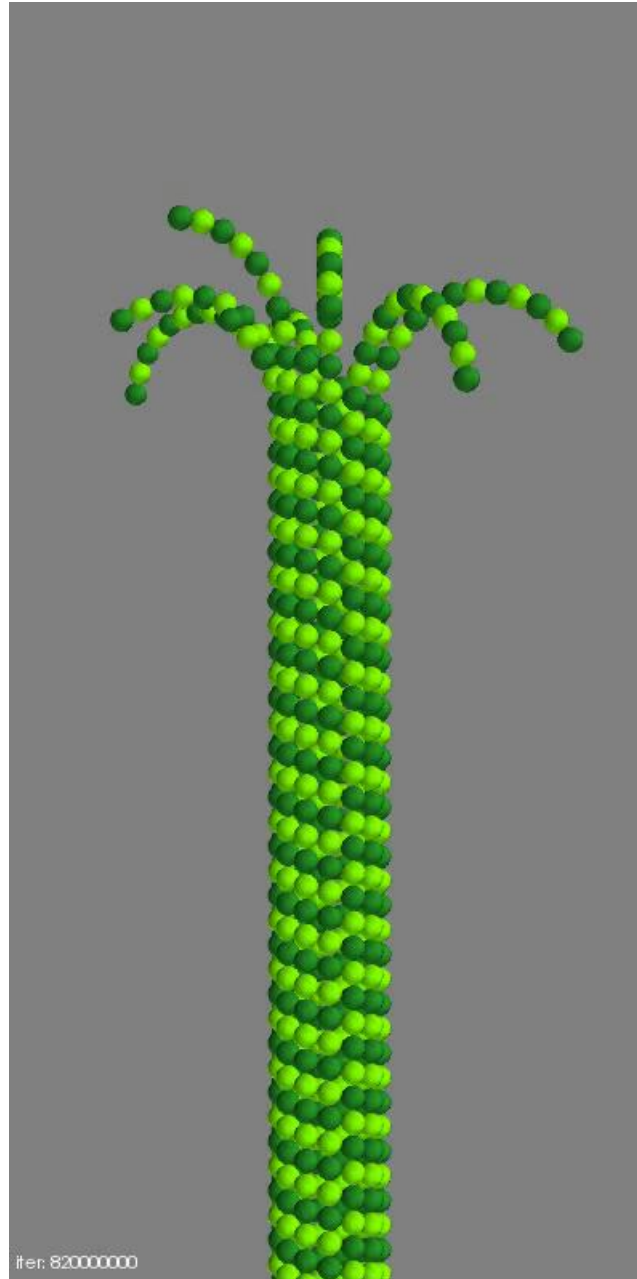


Суммарная энергия микротрубочки:

$$U_{total} = \sum U_{longit} + \sum U_{lateral} + \sum U_{deform}$$

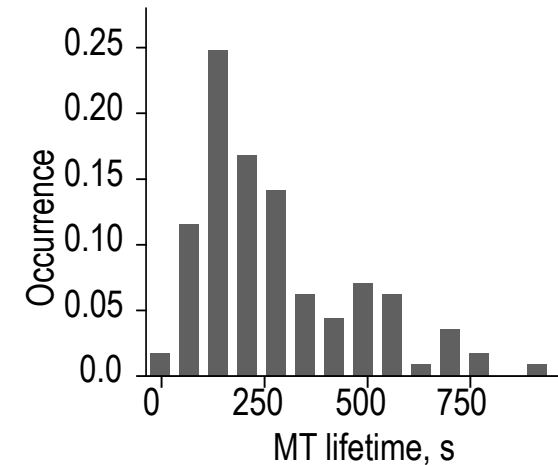
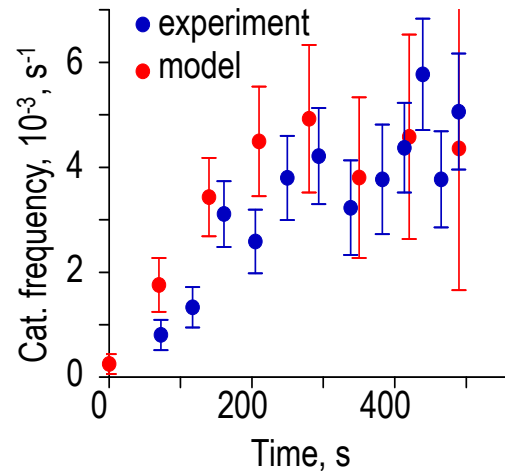
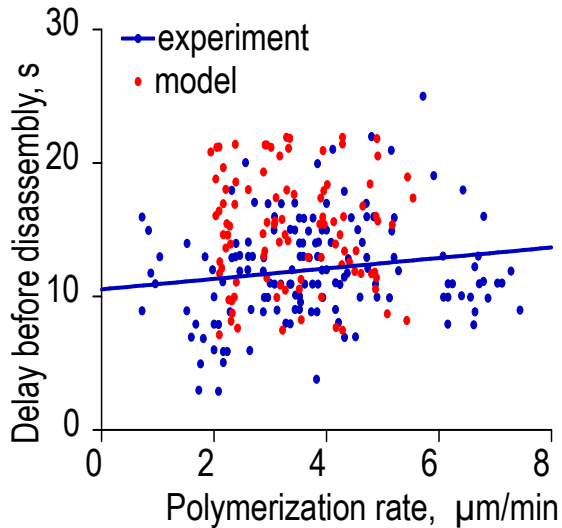
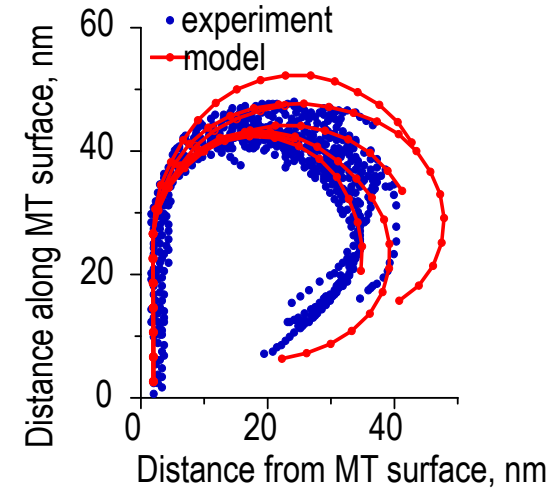
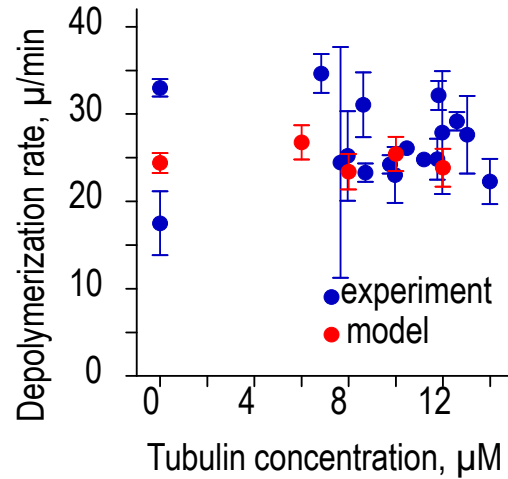
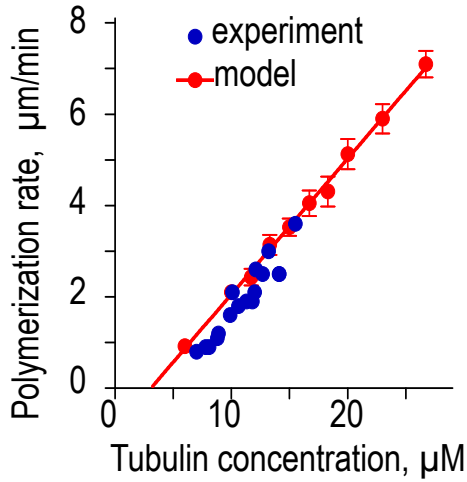
$$q_{k,n}^i = q_{k,n}^{i-1} - \frac{dt}{\gamma_q} \cdot \frac{\partial U_{total}}{\partial q_{k,n}^i} + \sqrt{2k_B T \frac{dt}{\gamma_q}} \cdot N(0,1)$$

Пример расчета динамики микротрубочки



1

Модель количественно описывает широкий спектр экспериментальных данных

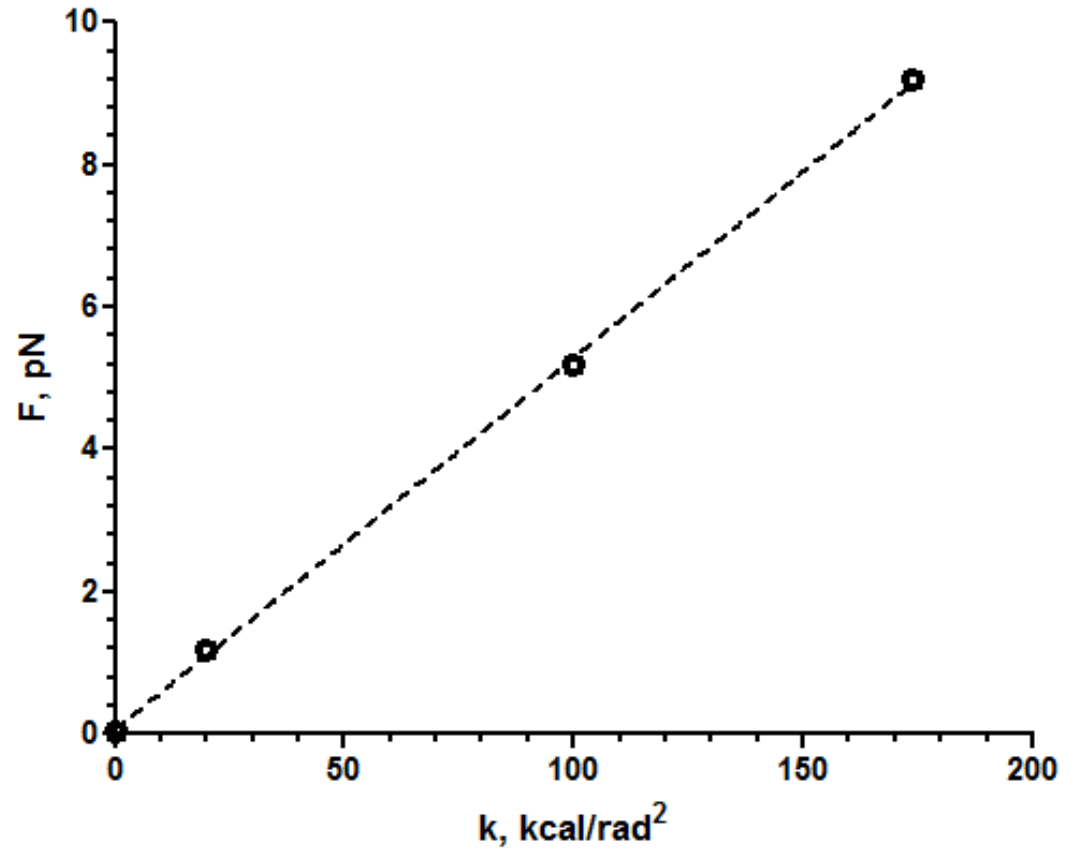
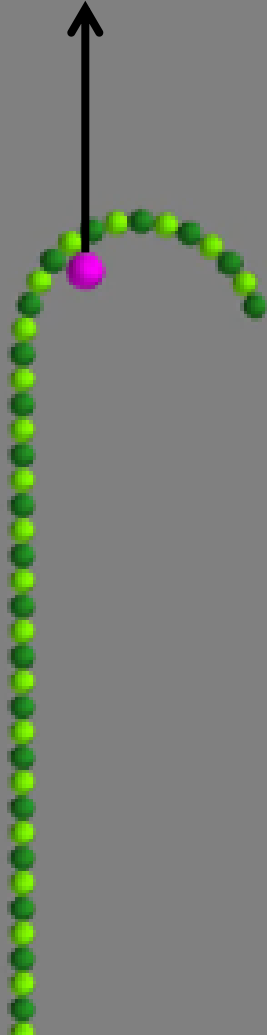
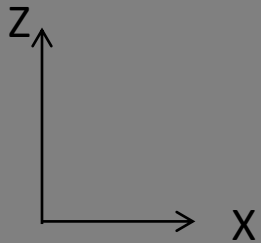


Zakharov et al., Biophys J (2015)

2

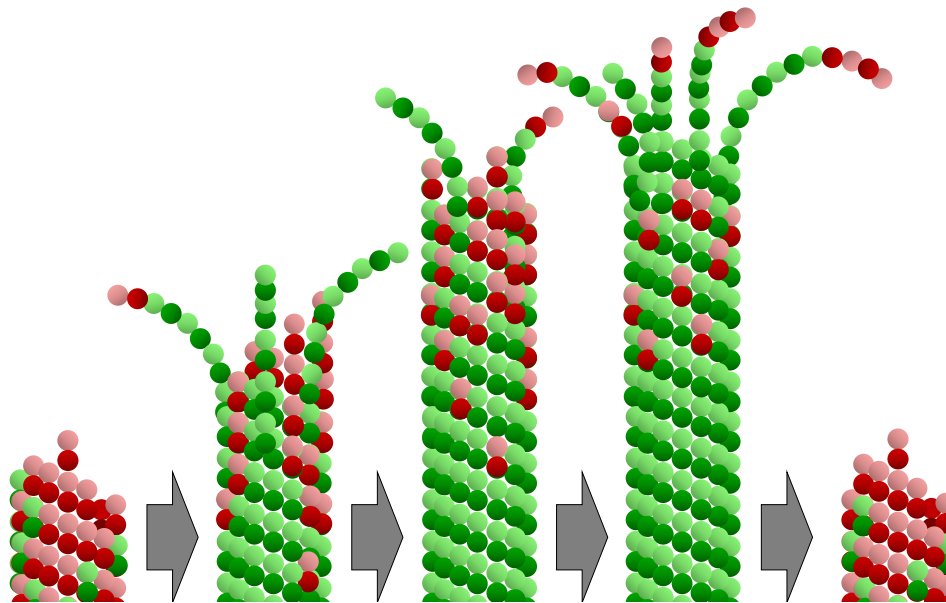
Модель предсказывает, что протофиламент может развивать значительную силу

Constant force,
applied to the bead

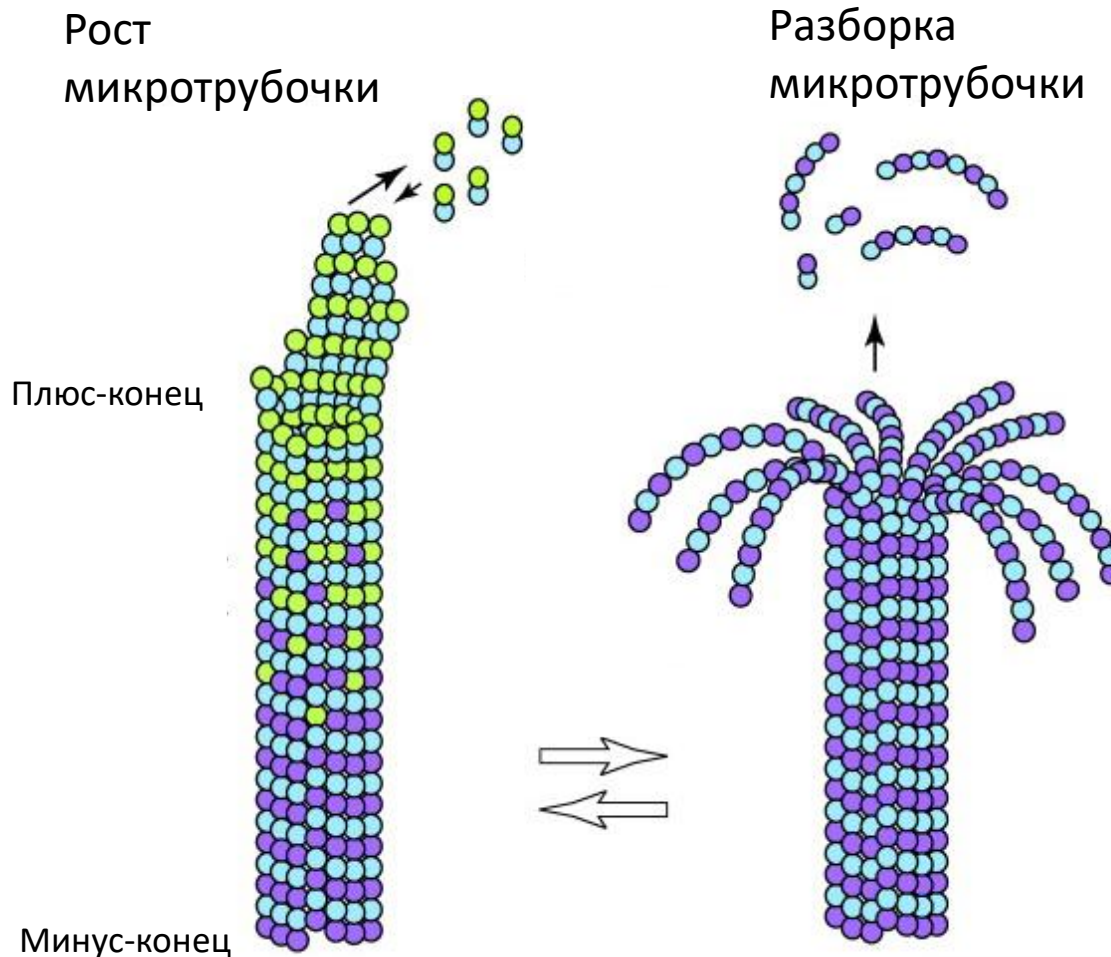


3

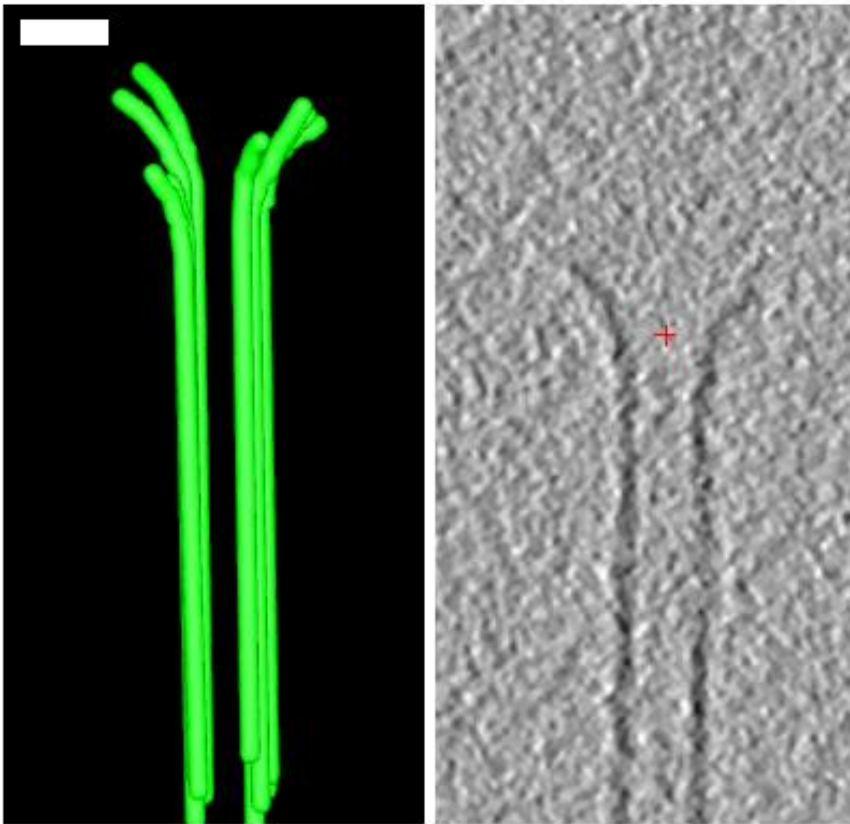
Модель предсказывает новый механизм катастрофы и старения микротрубочки – за счет быстрых обратимых дестабилизирующих событий



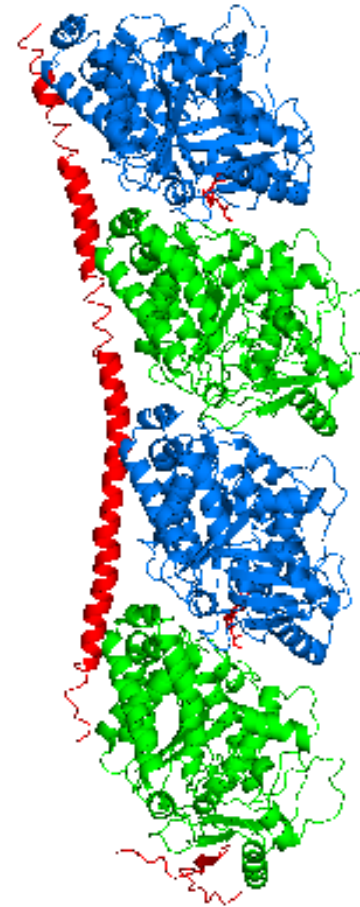
Понимаем ли мы сборку микротрубочек на фундаментальном уровне?



Последние структурные данные свидетельствуют, что ГТФ-тубулин может быть изогнут



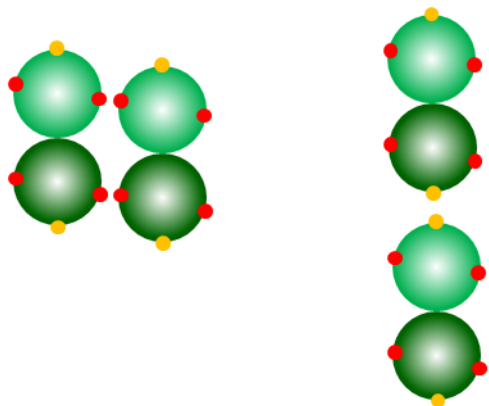
**Prof. Richard McIntosh,
University of Colorado, Boulder**
(неопубликованные данные)



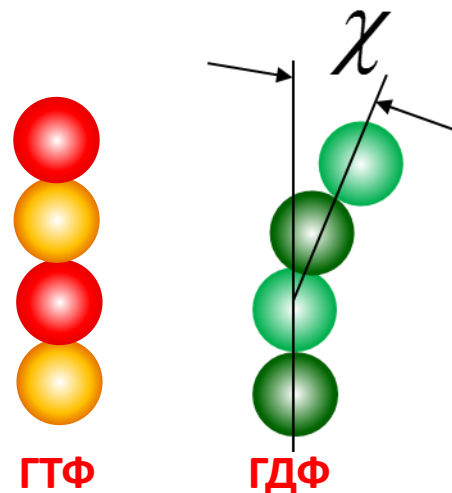
Ravelli et al Nature 2004

Описание взаимодействия тубулинов

Боковые и продольные взаимодействия



Деформация изгиба протофиламентов



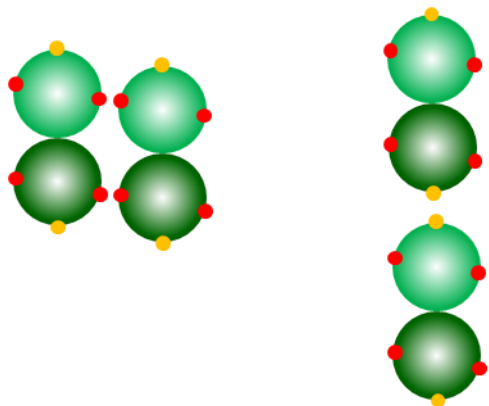
Суммарная энергия микротрубочки:

$$U_{total} = \sum U_{longit} + \sum U_{lateral} + \sum U_{deform}$$

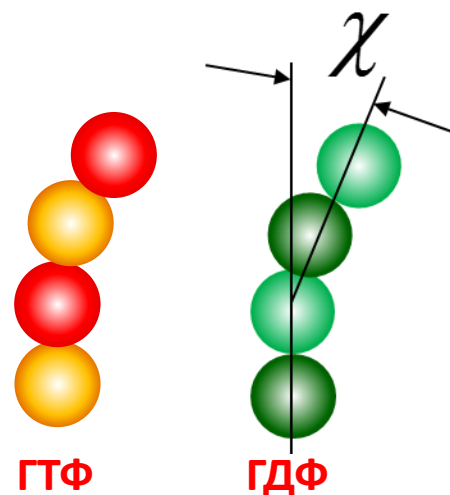
$$q_{k,n}^i = q_{k,n}^{i-1} - \frac{dt}{\gamma_q} \cdot \frac{\partial U_{total}}{\partial q_{k,n}^i} + \sqrt{2k_B T \frac{dt}{\gamma_q}} \cdot N(0,1)$$

Описание взаимодействия тубулинов

Боковые и продольные взаимодействия



Деформация изгиба протофиламентов



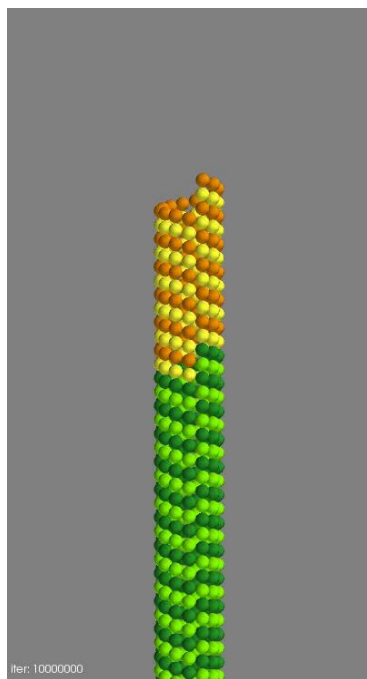
Суммарная энергия микротрубочки:

$$U_{total} = \sum U_{longit} + \sum U_{lateral} + \sum U_{deform}$$

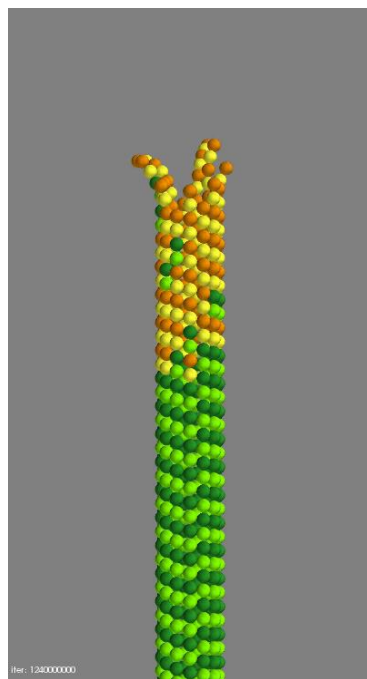
$$q_{k,n}^i = q_{k,n}^{i-1} - \frac{dt}{\gamma_q} \cdot \frac{\partial U_{total}}{\partial q_{k,n}^i} + \sqrt{2k_B T \frac{dt}{\gamma_q}} \cdot N(0,1)$$

В крупнозернистой модели микротрубочка может расти с изогнутыми тубулинами на конце

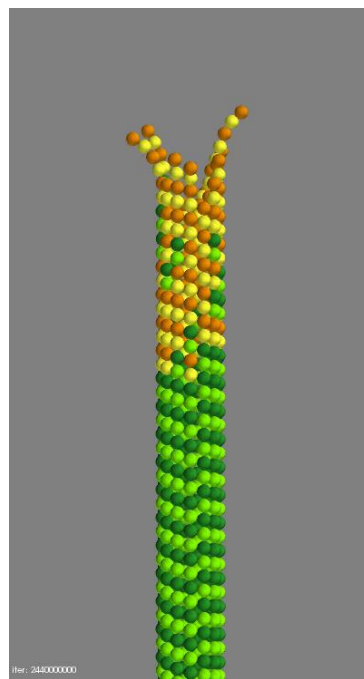
0 с



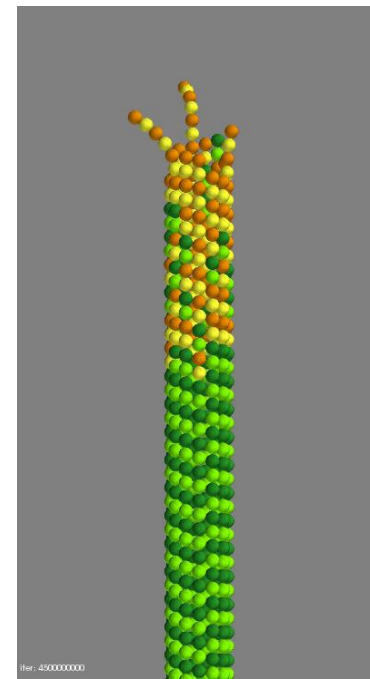
0.3 с



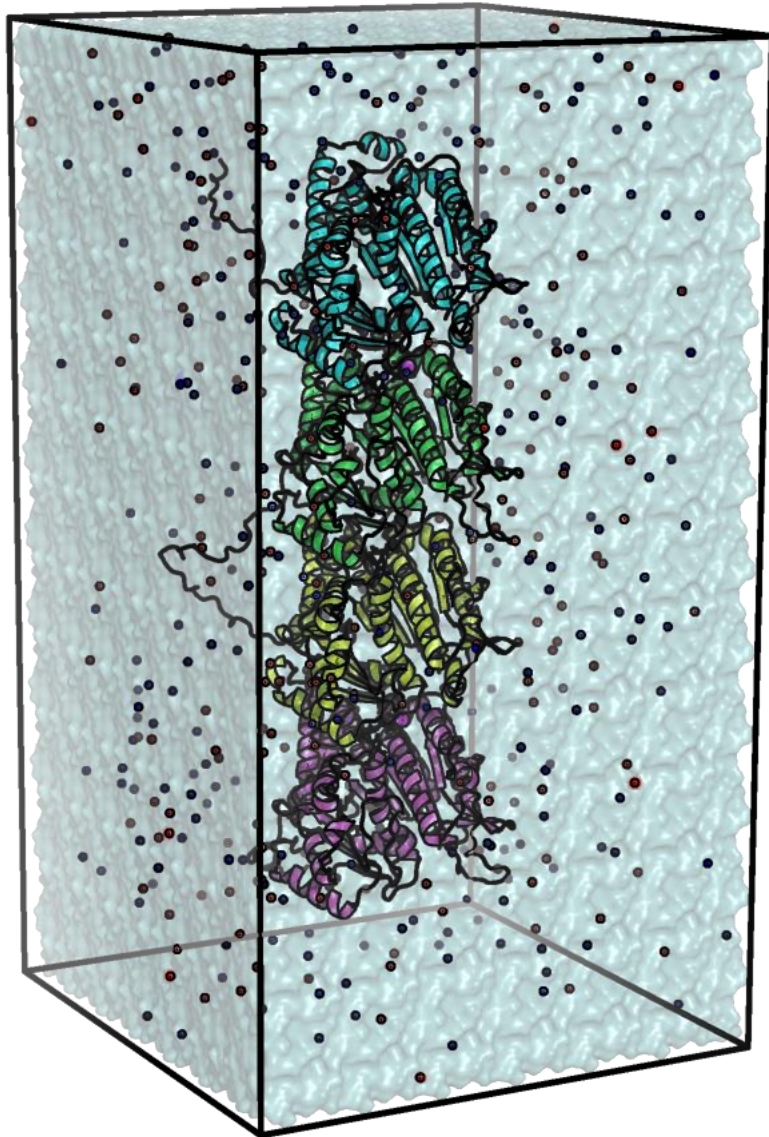
0.6 с



0.9 с



Полноатомное моделирование тубулина



Размер системы:

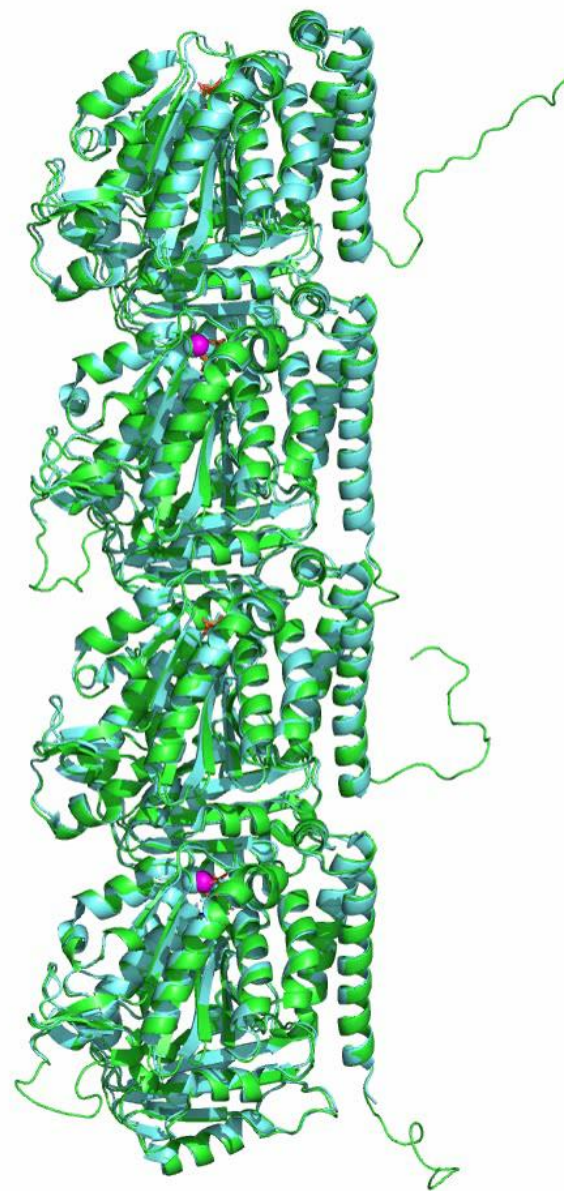
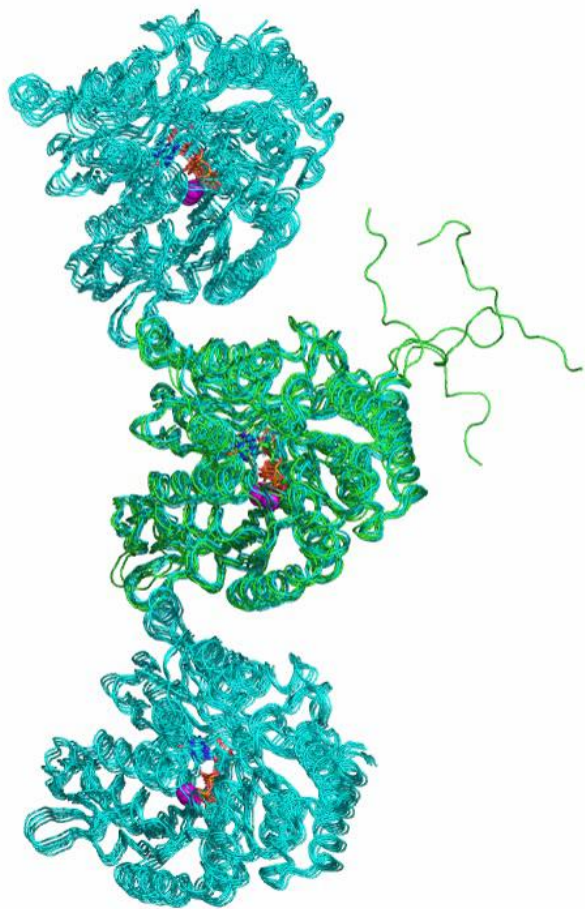
Ящик 11.9x12.4x22.4 нм

Всего: 315 718 атомов, включая
воду и ионы

Из них 27 628 атомов белка

Расчет проводится в Gromacs на
суперкомпьютере Ломоносов-2

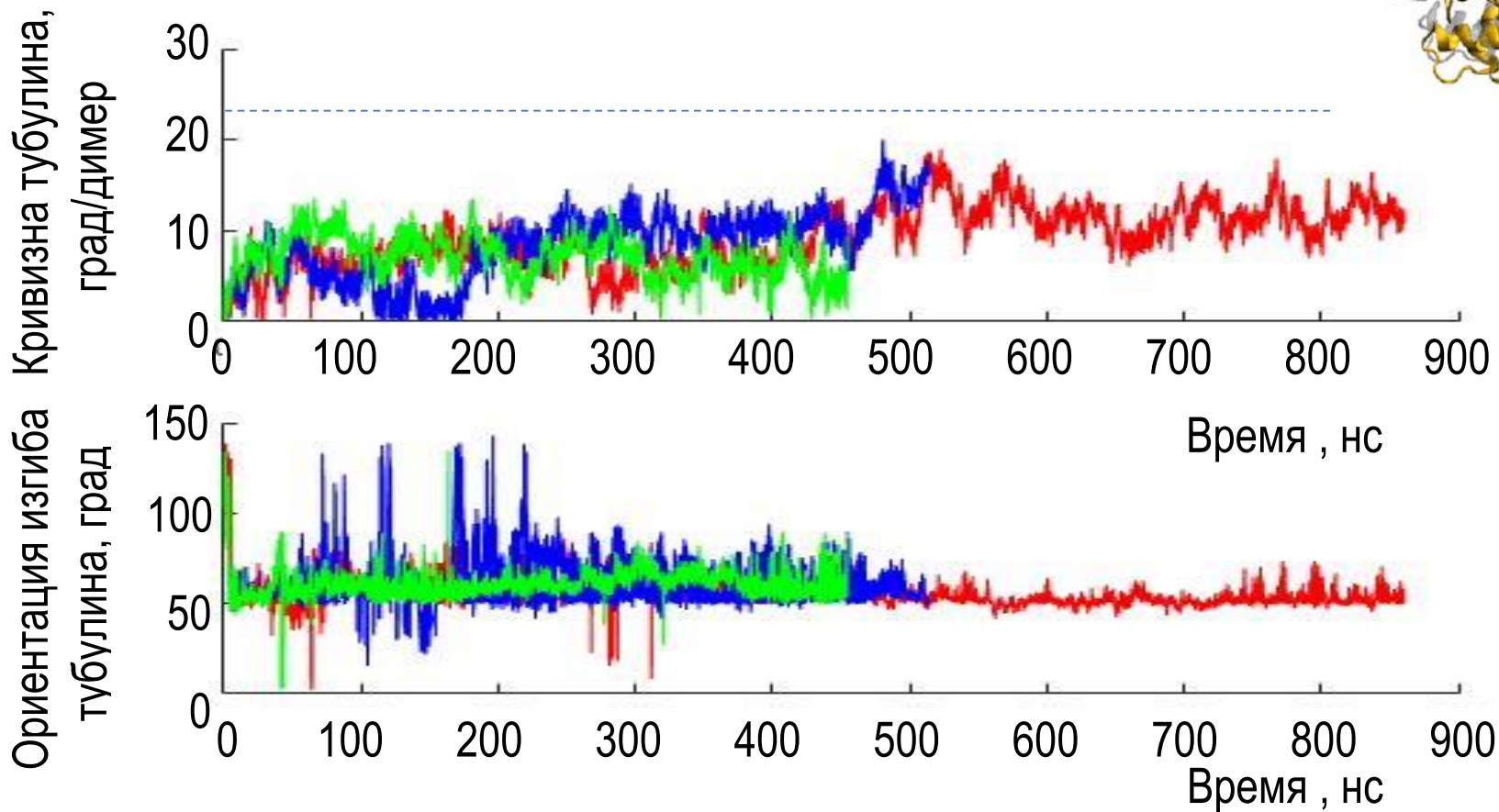
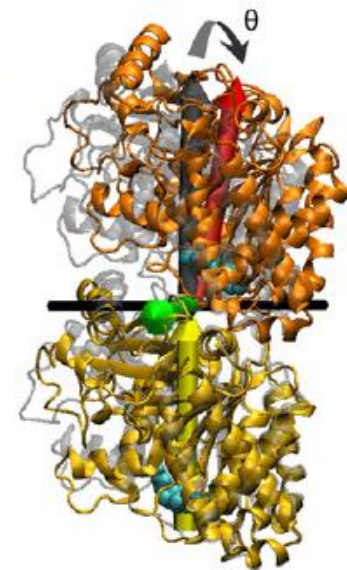
Time = 0 ns



Результаты расчетов кривизны и направления изгиба тетрамера тубулина

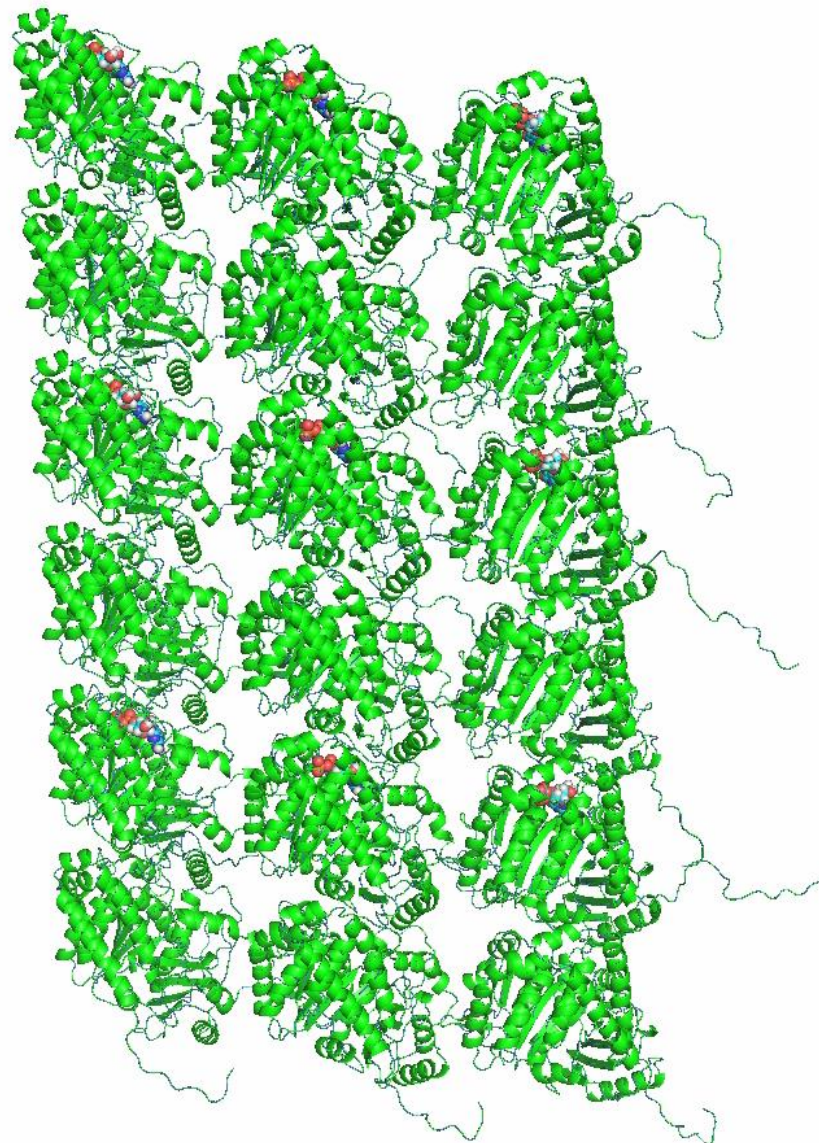
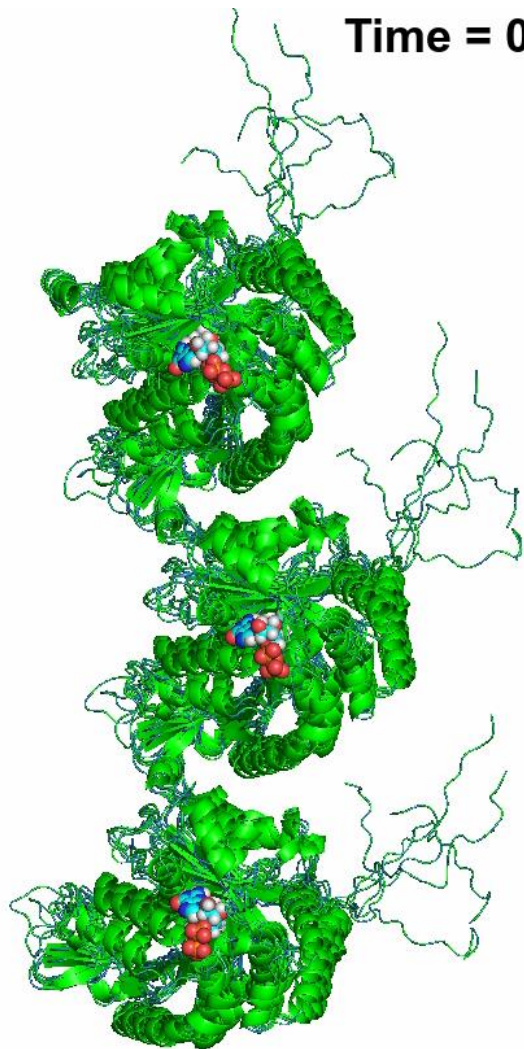
Зеленым- ГТФ тубулин

Синим, красным- ГДФ тубулин



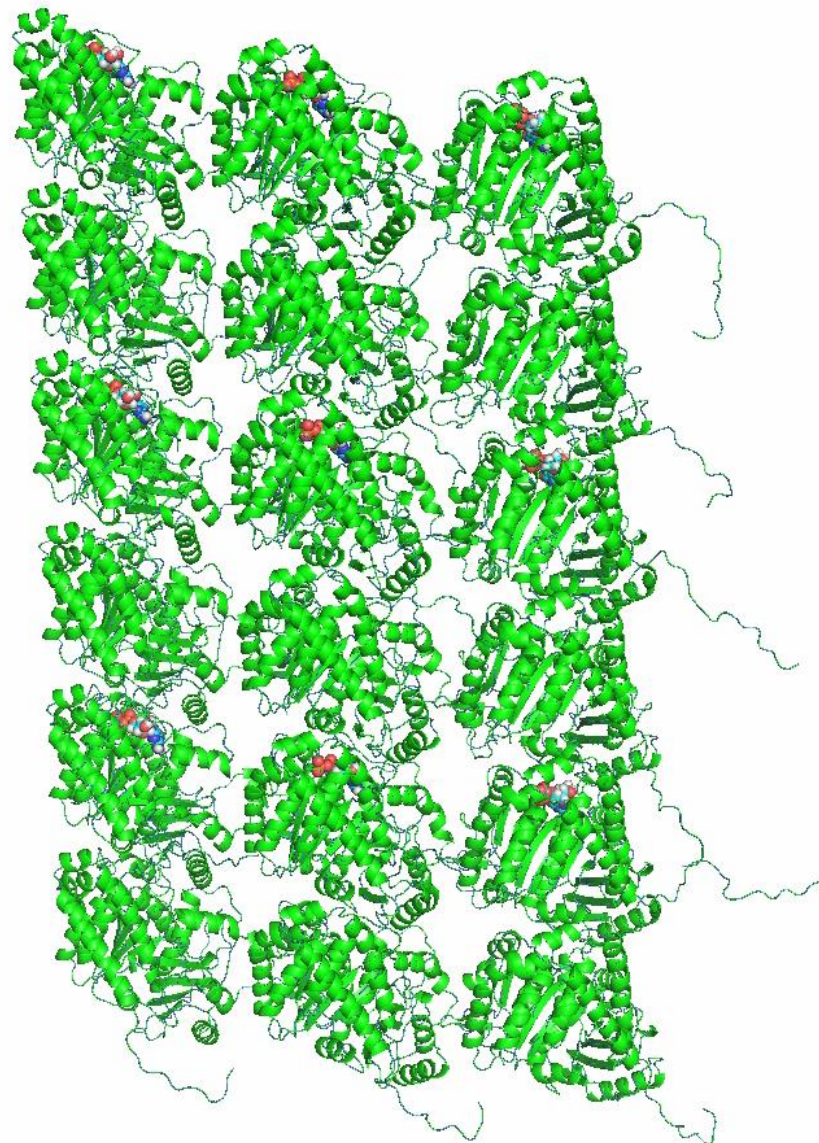
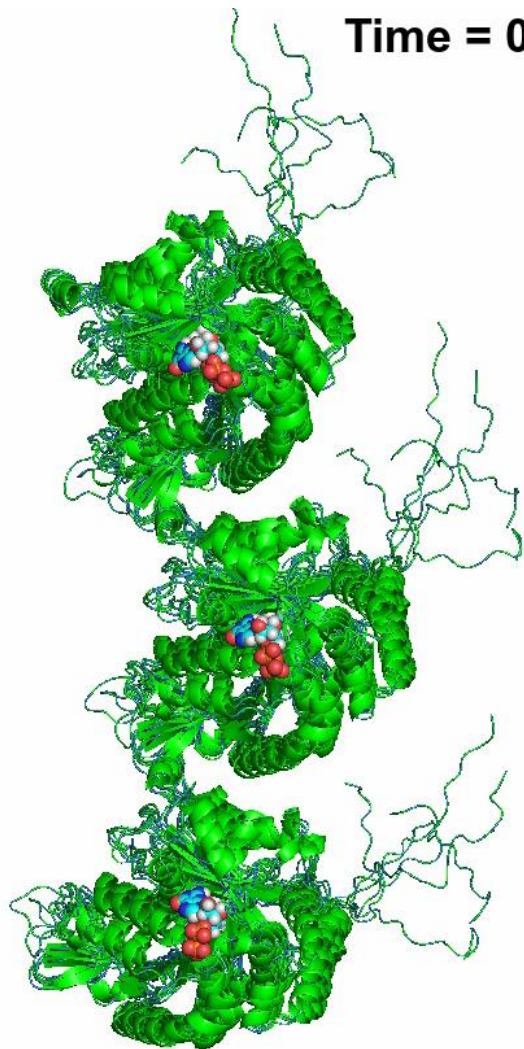
Расчет 3-х ГДФ-тубулиновых протофиламентов, закрепленных снизу

Time = 0 ns



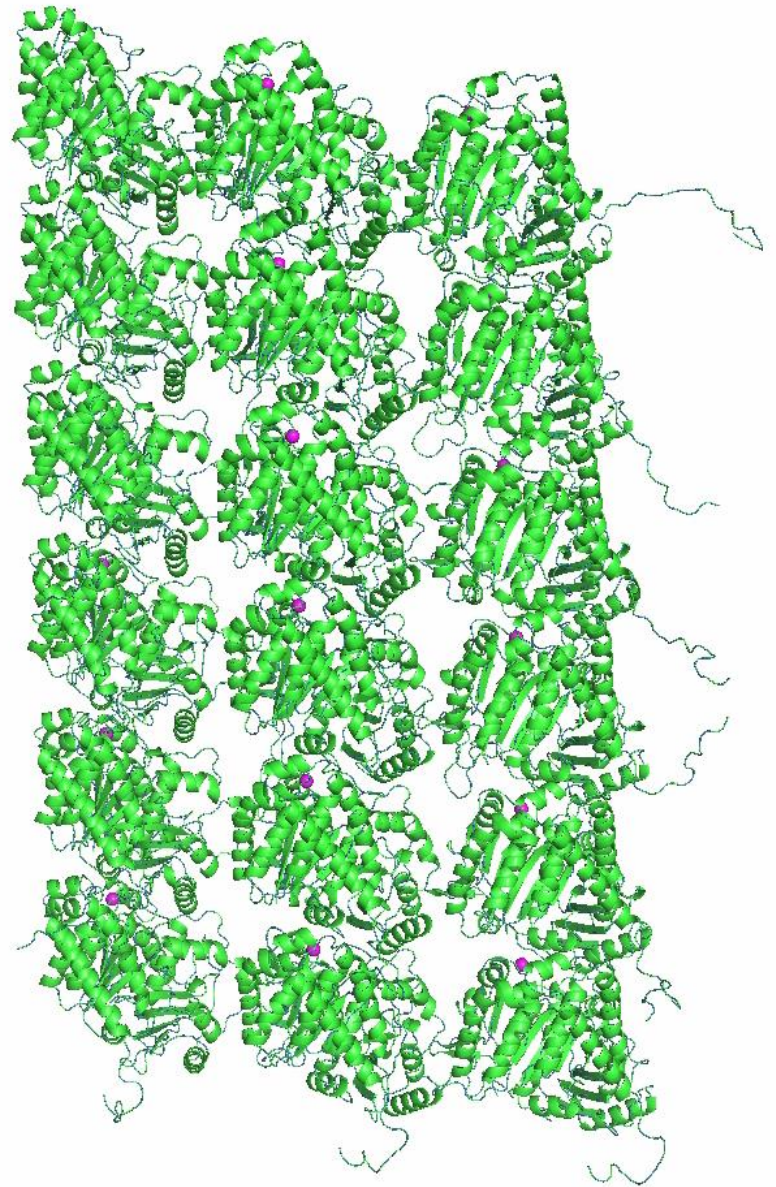
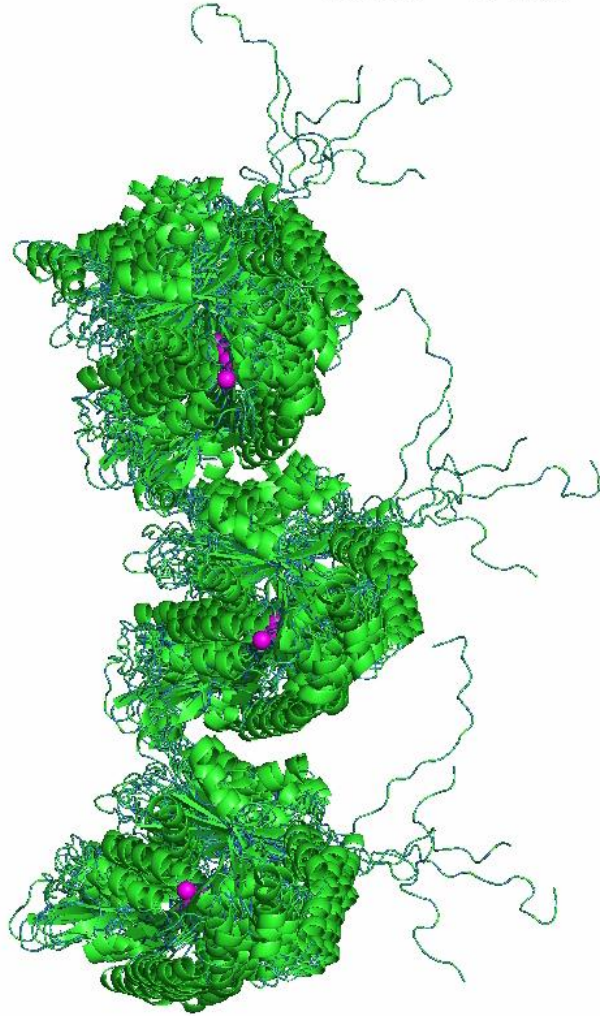
Расчет 3-х ГДФ-тубулиновых протофиламентов, закрепленных снизу

Time = 0 ns



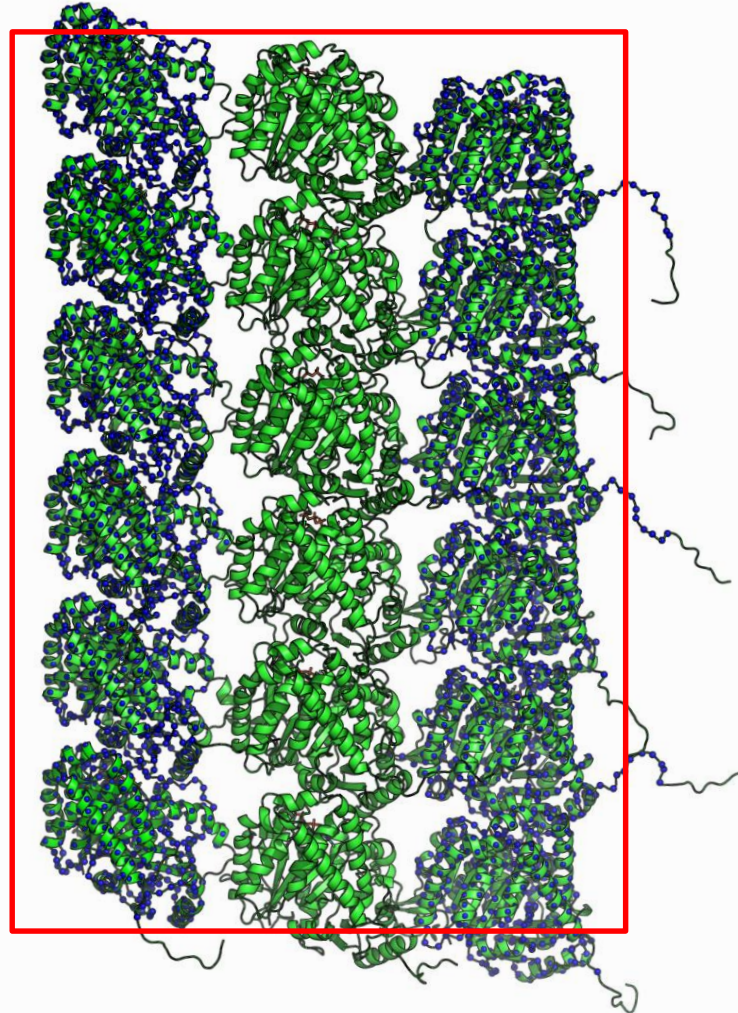
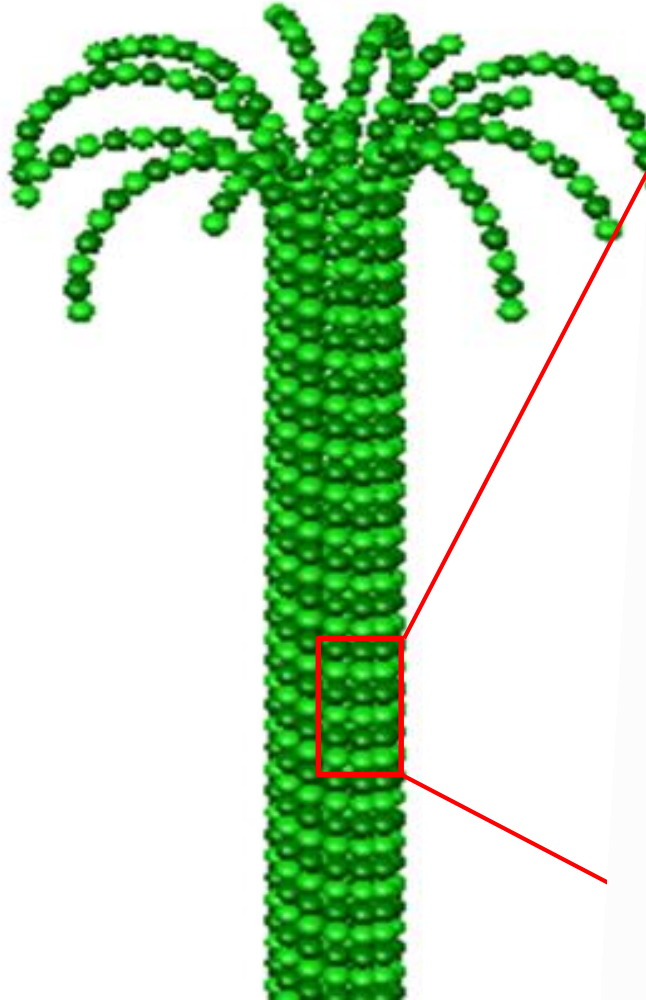
Расчет 3-х ГТФ-тубулиновых протофиламентов, закрепленных снизу

Time = 0 ns

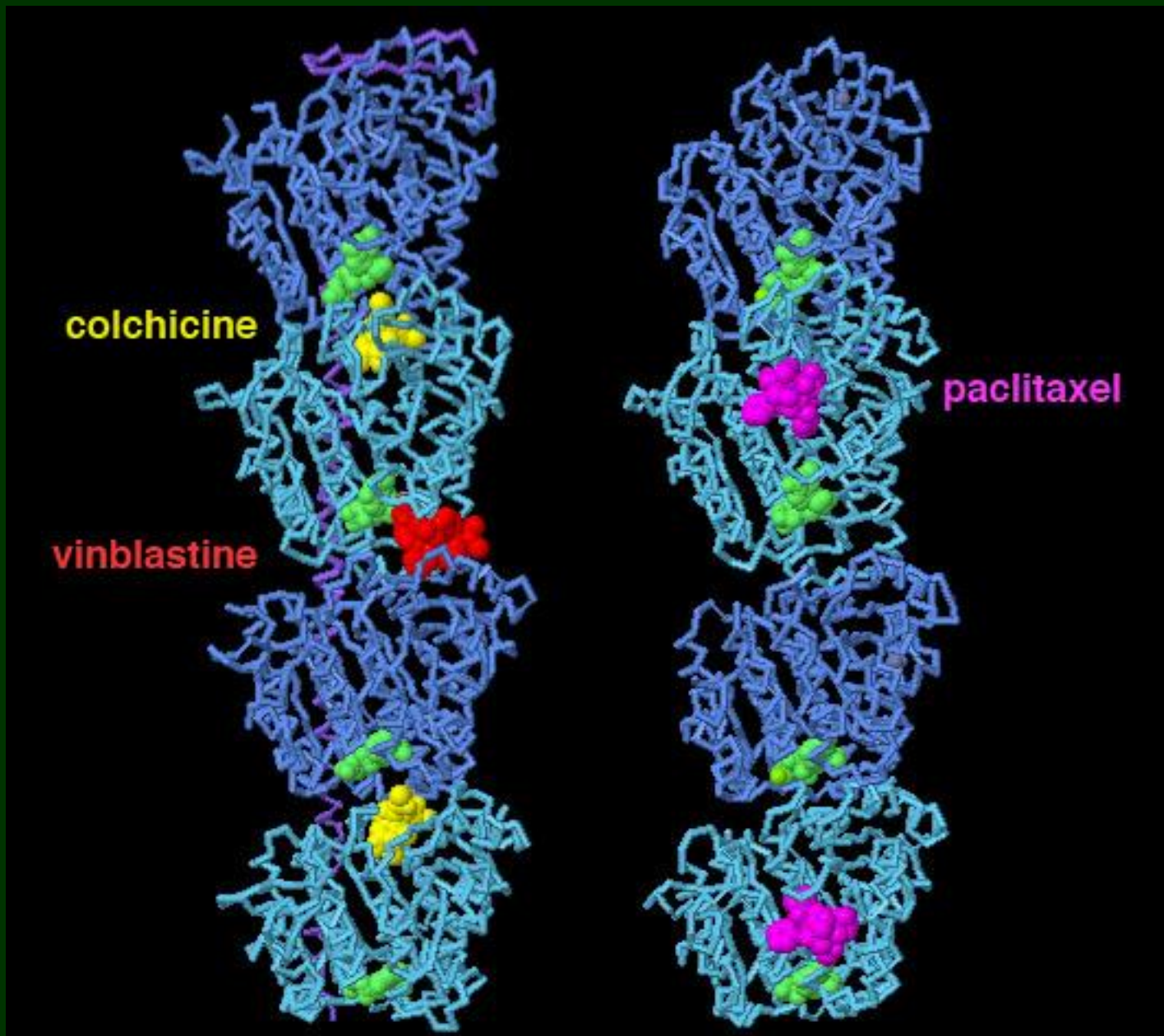


Планы на будущее - разработка мультимасштабной модели

Используя структурные данные о структуре тубулина, его мутациях и связанных с ним ингибиторов, предсказать поведение большой системы



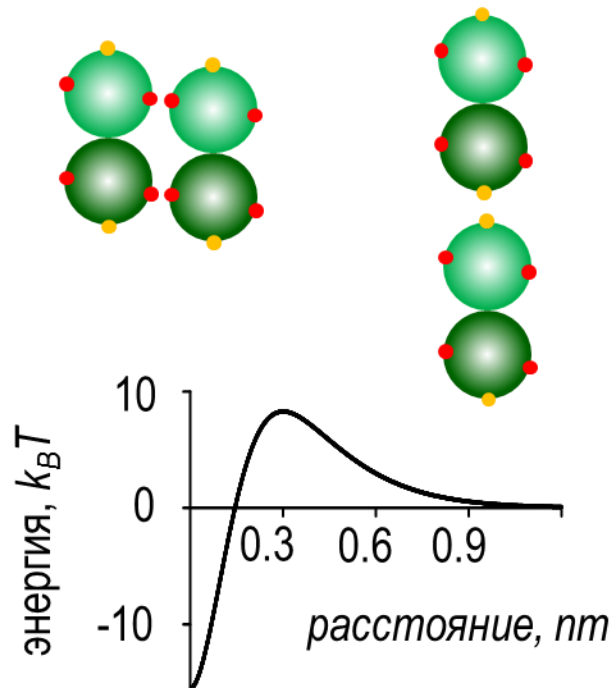
Ингибиторы динамики микротрубочек



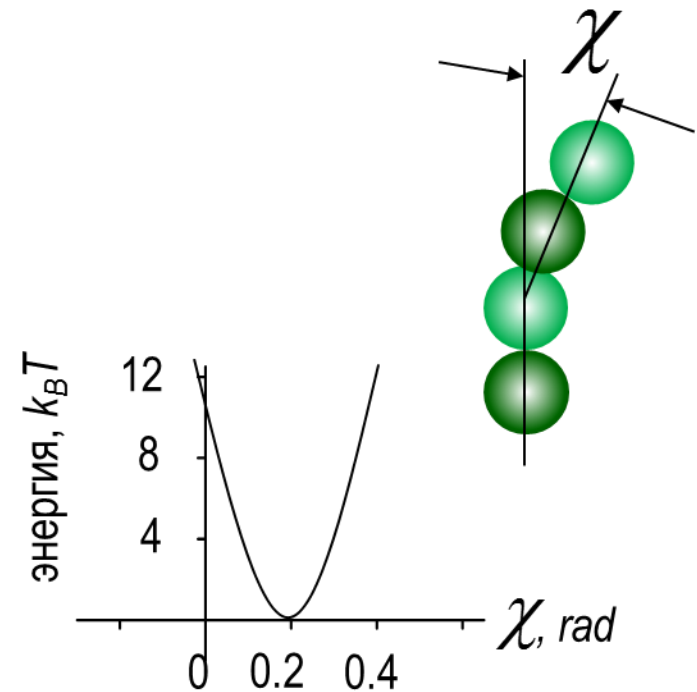
Спасибо за внимание!

Описание взаимодействия тубулинов

Боковые и продольные взаимодействия



Деформация изгиба протофиламентов



Суммарная энергия микротрубочки:

$$U_{total} = \sum U_{longit} + \sum U_{lateral} + \sum U_{deform}$$

Алгоритм расчетов

1) Каждые 0.2 нс обновляются координаты системы согласно уравнению Ланжевена

$$q_{k,n}^i = q_{k,n}^{i-1} - \frac{dt}{\gamma_q} \cdot \frac{\partial U_{total}}{\partial q_{k,n}^i} + \sqrt{2k_B T \frac{dt}{\gamma_q}} \cdot N(0,1)$$

- Вычисляются градиенты (26 задач для боковых градиентов, 13 для продольных)
- Обновляются координаты и генерируются случайные числа
- Происходит обновление рамки расчета и вывод отсоединившихся субъединиц из расчета

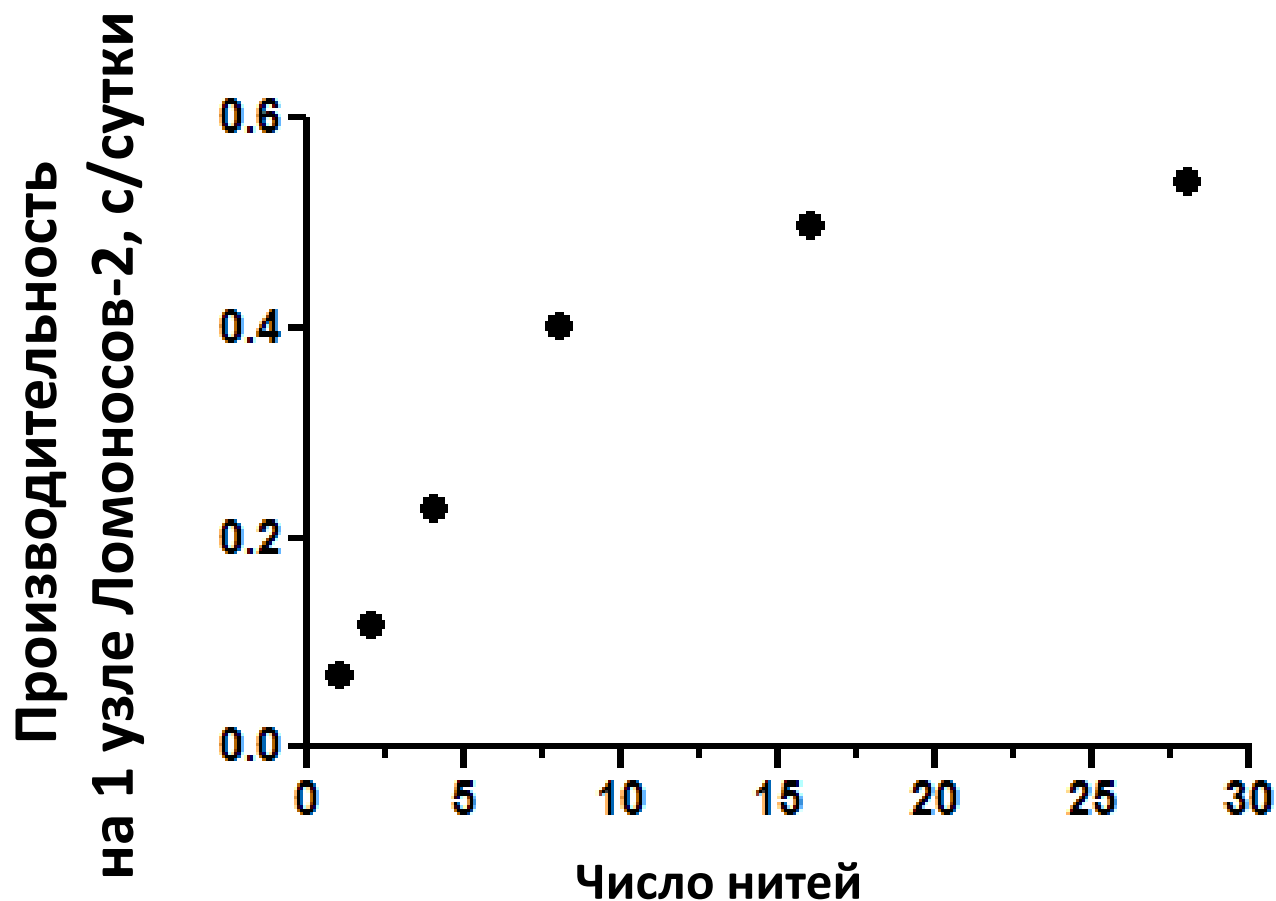
2) Каждые 1 мс происходит

- присоединение новых субъединиц
- гидролиз ГТФ

Типичный размер системы: 13 протофиламентов * 10-20 слоев * 3 степени свободы = 500 - 1000 координат.

Шаг вычислений 0.2 нс на итерацию динамических

Типичная длина траектории порядка 1 секунды



Производительность расчетов наших систем на Ломоносов-2

