

УДК: 577.32

Описание изгибов протофиламентов микротрубочек

И. Б. Коваленко^{1–5,a}, В. Д. Древаль¹, В. А. Федоров¹,
Е. Г. Холина¹, Н. Б. Гудимчук^{1,5,6}

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

² Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН,
Россия, 117342, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 15

³ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

⁴ Астраханский государственный университет, Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 20а

⁵ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
Россия, 109029, г. Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Россия, 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

E-mail: ^a ikovalenko78@gmail.com

Получено 02.03.2020, после доработки — 26.03.2020.

Принято к публикации 30.03.2020.

Работа посвящена анализу конформационных изменений в димерах и тетрамерах тубулина, в частности оценке изгиба составленных из них протофиламентов. В работе рассмотрено три недавно использованных подхода для оценки изгиба тубулиновых протофиламентов: (1) измерение угла между вектором, проходящим через Н7 спирали в α - и β -мономере тубулина в прямой структуре, и таким же вектором в изогнутой структуре тубулина; (2) измерение угла между вектором, соединяющим центры масс субъединицы и связанного с ней ГТФ-нуклеотида, и вектором, связывающим центры масс того же нуклеотида и соседней субъединицы тубулина; (3) измерение трех углов вращения субъединицы тубулина в изогнутой структуре димера тубулина относительно аналогичной субъединицы в прямой структуре димера тубулина. Приведены рассчитанные в соответствии с описанными тремя метриками количественные оценки углов на внутри- и междимерных интерфейсах тубулина в опубликованных кристаллических структурах. Внутридимерные углы тубулина в одной структуре, измеренные по методу (3), как и измерения этим методом внутридимерных углов в разных структурах, были более схожи, чем при использовании других методов, что говорит о меньшей чувствительности метода к локальным изменениям конформации тубулина, и характеризует метод в целом как более устойчивый. Измерения кривизны тубулина по углу между Н7-спиралями дают несколько заниженную оценку удельной кривизны тубулина на димер, а метод (2), хотя на первый взгляд и дает цифры, также довольно хорошо совпадающие с оценками криоэлектронной микроскопии, существенно завышает углы даже на прямых структурах. Для структур тетрамеров тубулина в комплексе с белком статинном углы изгиба, рассчитанные по всем трем метрикам, различались для первого и второго димеров довольно существенно (до 20 % и больше), что говорит о чувствительности всех метрик к незначительным вариациям в конформации димеров тубулина внутри этих комплексов. Подробное описание процедур измерения изгибов тубулиновых протофиламентов, а также выявление преимуществ и недостатков различных метрик позволит увеличить воспроизводимость и четкость анализа структур тубулина в будущем, а также позволит облегчить сопоставление результатов, полученных различными научными группами.

Ключевые слова: тубулин, микротрубочки, динамическая нестабильность, углы Эйлера, молекулярное моделирование

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М. В. Ломоносова при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 17-74-20152.

© 2020 Илья Борисович Коваленко, Варвара Денисовна Древаль,
Владимир Андреевич Федоров, Екатерина Георгиевна Холина, Никита Борисович Гудимчук
Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/>
или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

UDC: 577.32

Microtubule protofilament bending characterization

I. B. Kovalenko^{1-5,a}, V. D. Dreval¹, V. A. Fedorov¹,
E. G. Kholina¹, N. B. Gudimchuk^{1,5,6}

¹ Lomonosov Moscow State University, 1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

² Scientific and Technological Center of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, 15 Butlerov st., Moscow, 117342, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA, 28 Orekhovy Blvd., Moscow, 115682, Russia

⁴ Astrakhan State University, 20a Tatishchev st., Astrakhan, 414056, Russia

⁵ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, 30 Srednyaya Kalitkikovskaya st., Moscow, 109029, Russia

⁶ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela st., Moscow, 117198, Russia

E-mail: ^a ikovalenko78@gmail.com

Received 02.03.2020, after completion — 26.03.2020.

Accepted for publication 30.03.2020.

This work is devoted to the analysis of conformational changes in tubulin dimers and tetramers, in particular, the assessment of the bending of microtubule protofilaments. Three recently exploited approaches for estimating the bend of tubulin protofilaments are reviewed: (1) measurement of the angle between the vector passing through the H7 helices in α and β tubulin monomers in the straight structure and the same vector in the curved structure of tubulin; (2) measurement of the angle between the vector, connecting the centers of mass of the subunit and the associated GTP nucleotide, and the vector, connecting the centers of mass of the same nucleotide and the adjacent tubulin subunit; (3) measurement of the three rotation angles of the bent tubulin subunit relative to the straight subunit. Quantitative estimates of the angles calculated at the intra- and inter-dimer interfaces of tubulin in published crystal structures, calculated in accordance with the three metrics, are presented. Intra-dimer angles of tubulin in one structure, measured by the method (3), as well as measurements by this method of the intra-dimer angles in different structures, were more similar, which indicates a lower sensitivity of the method to local changes in tubulin conformation and characterizes the method as more robust. Measuring the angle of curvature between H7-helices (method 1) produces somewhat underestimated values of the curvature per dimer. Method (2), while at first glance generating the bending angle values, consistent with estimates of curved protofilaments from cryoelectron microscopy, significantly overestimates the angles in the straight structures. For the structures of tubulin tetramers in complex with the stathmin protein, the bending angles calculated with all three metrics varied quite significantly for the first and second dimers (up to 20% or more), which indicates the sensitivity of all metrics to slight variations in the conformation of tubulin dimers within these complexes. A detailed description of the procedures for measuring the bending of tubulin protofilaments, as well as identifying the advantages and disadvantages of various metrics, will increase the reproducibility and clarity of the analysis of tubulin structures in the future, as well as it will hopefully make it easier to compare the results obtained by various scientific groups.

Keywords: tubulin, microtubules, dynamic instability, Euler angles, molecular modeling

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2020, vol. 12, no. 2, pp. 435–443 (Russian).

The work was supported by Russian Scientific Foundation, project 17-74-20152.

© 2020 Ilya B. Kovalenko, Varvara D. Dreval,

Vladimir A. Fedorov, Ekaterina G. Kholina, Nikita B. Gudimchuk

This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.

To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/>
or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Введение

Микротрубочки представляют собой белковые полимерные структуры, состоящие из 13-ти протофиламентов, сформированных $\alpha\beta$ -гетеродимерами тубулина. Микротрубочки способны выполнять множество функций: от поддержания формы клетки и образования системы путей для внутриклеточного транспорта до поиска, захвата и перемещения хромосом при клеточном делении. Возможность такой многофункциональности частично обеспечивает явление, известное под названием динамической нестабильности. Оно заключается в том, что динамическое поведение микротрубочки спонтанно переключается между двумя стадиями — роста и укорочения. Явление динамической нестабильности изучается на протяжении многих лет, однако молекулярный механизм, лежащий в его основе, до сих пор не очевиден [Mitchison, Kirschner, 1984]. Известно, что явление динамической нестабильности связано с конформационной подвижностью как самого белка тубулина, так и тубулиновых протофиламентов, а также с влиянием на конформацию тубулина связанного нуклеотида [Alushin et al., 2014; Manka, Moores, 2018; McIntosh, 2018]. Рост микротрубочек происходит за счет присоединения тубулинов, связанных с гуанозинтрифосфатом (ГТФ), к концам протофиламентов. Вскоре после встраивания в решетку микротрубочки происходит гидролиз связанной с тубулином молекулы ГТФ до гуанозиндифосфата (ГДФ), что приводит к конформационным изменениям молекул тубулина. Вследствие этого решетка из связанного с ГДФ тубулина становится менее стабильной и более склонной к деполимеризации. Согласно классической модели присутствие молекулы ГТФ в кармане β -тубулина делает его более «прямым», а значит, более «подходящим» для встраивания в решетку микротрубочки, в которой протофиламенты тубулина выпрямлены. В этой модели в результате отщепления фосфата от молекулы ГТФ димер тубулина меняет свою конформацию на «искривленную», что дестабилизирует микротрубочку в целом. В качестве альтернатив такой модели в последнее время все чаще рассматривают модели, в которых гидролиз ГТФ влияет не на кривизну димера тубулина, а на гибкость интерфейса между тубулинами или на боковые связи между тубулинами.

В работе [Fedorov et al., 2019] нами была изучена конформационная подвижность димеров и тетрамеров белка тубулина. Работа была основана на известных структурах фрагментов микротрубочки, полученных с помощью криоэлектронной микроскопии, состоящих из молекул ГТФ- и ГДФ-связанного тубулина [Alushin et al., 2014]. Для выяснения влияния типа нуклеотида на конформационную подвижность тубулина нами были построены молекулярно-динамические модели изучаемых структур и проведены расчеты полноатомной молекулярной динамики димеров и тетрамеров тубулина в растворе с явно заданными молекулами растворителя.

Однако анализ конформационных изменений в димерах и тетрамерах тубулина, в частности оценка изгиба составленных из них протофиламентов, оказался отдельной сложной задачей, требующей разработки оригинального подхода к ее решению. Настоящая статья посвящена сравнению существующих методов решения этой задачи. Рассмотренные способы анализа изгиба элементов микротрубочек, возможно, могут быть применены для анализа других молекулярных структур в будущем.

Используемые метрики оценки изгиба тетрамера

Нетривиальность оценки степени изгиба протофиламента заключается в существовании неопределенности в выборе подходящей системы координат и способа описания углов между отдельными мономерами в изогнутом протофилamente, поскольку каждый атом в молекуле обладает подвижностью и его положение изменяется на каждом шаге молекулярно-динамического расчета. В связи с этим не существует единственной универсальной метрики, позволяющей оценить изгибную конформационную подвижность белка. В настоящее время применяются три основных подхода для оценки изгиба тубулиновых протофиламентов. В работе [Peng

et al., 2014] для измерения изгиба димера тубулина авторы совмещали Н7-спирали в α -мономерах исследуемой и референсной «прямой» структуры тубулина, затем искали угол между плоскостями, проходящими через Н7-спирали α - и β -мономеров тубулина в исследуемой и референсной структурах (рис. 1, а). Н7-спирали являются центральными элементами вторичной структуры тубулинов, включающими в себя аминокислотные остатки с 224 по 242 в α -мономере и с 224 по 243 в β -мономере тубулина. Вторым подход был представлен в статье [Quiniou et al., 2013], где оценивался угол между вектором, соединяющим центры масс субъединицы и связанного с ней ГТФ-нуклеотида, и вектором, связывающим центры масс того же нуклеотида и соседней субъединицы тубулина (рис. 1, б). В третьем подходе, описанном в работах [Grafmüller, 2011; Fedorov et al., 2019], для оценки конформационной подвижности тубулина рассчитывались три угла поворота повернутой субъединицы тубулина относительно прямой субъединицы (рис. 1, в).

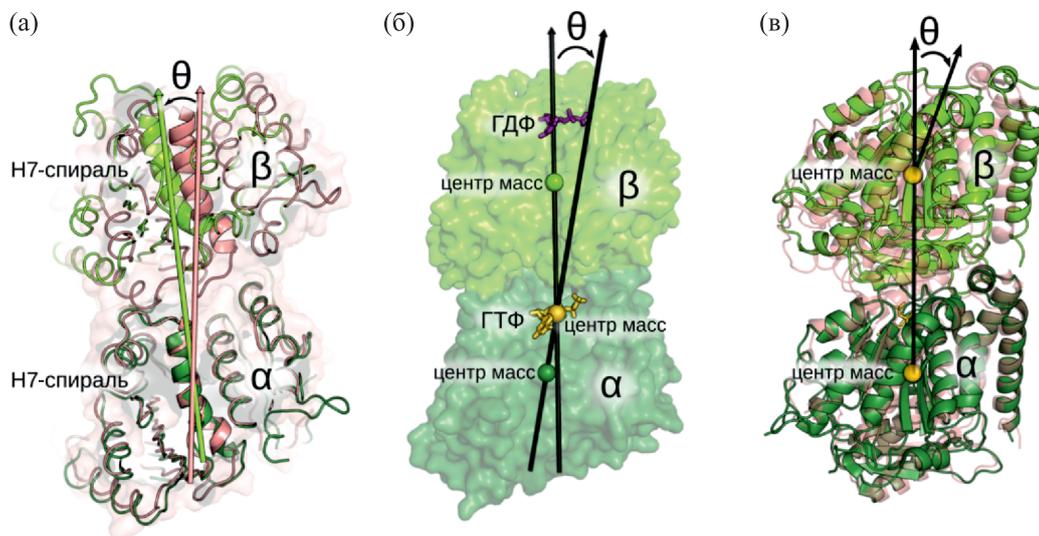


Рис. 1. Сравнение метрик для описания изгиба тубулинового протофиламента. (а) Метод 1, описанный в работе [Peng et al., 2014]. Измерение угла между плоскостью, проходящей через Н7-спирали в α - и β -мономерах тубулина в прямой структуре, и такой же плоскостью в изогнутой структуре тубулина. (б) Метод 2, описанный в работе [Quiniou et al., 2013]. Измерение угла между вектором, соединяющим центры масс субъединицы и связанного с ней ГТФ-нуклеотида, и вектором, связывающим центры масс того же нуклеотида и соседней субъединицы тубулина. (в) Метод 3 согласно [Grafmüller, 2011; Fedorov et al., 2019]. Измерение трех углов поворота повернутой субъединицы тубулина относительно прямой субъединицы

Хотя все описанные подходы имеют ограничения, связанные с тем, что они представляют собой лишь некие интегральные характеристики изгиба протофиламента, игнорирующие конформационные изменения внутри субъединиц тубулинов, последний метод, на наш взгляд, обладает некоторыми преимуществами над двумя другими. Мы полагаем, что его главным достоинством является возможность охарактеризовать изгиб тубулинового протофиламента на каждом межмономерном интерфейсе в трех измерениях относительно оси микротрубочки. Таким образом, можно не только судить об абстрактной кривизне протофиламента, но также вычислить компоненты изгиба относительно выделенных направлений, связанных с микротрубочкой, и получить информацию о скручивании протофиламента вокруг своей оси. Вторым преимуществом последнего метода является его большая устойчивость к флуктуациям. Это связано с тем, что ориентация и положение малых элементов структуры тубулина, используемых в первых двух методах (таких как одна спираль Н7 в методе 1 или межтубулиновый нуклеотид в методе 2), более подвержены локальным флуктуациям пространственных координат и поэтому могут вносить значительный шум при вычислении изгибов тубулина.

Использование углов Эйлера для оценки изгиба протофиламента тубулина

В настоящей работе мы остановимся наиболее подробно на реализации измерения изгибов тубулина третьим методом, примененным нами в работе [Fedorov et al., 2019] для вычисления углов изгиба протофиламентов в траекториях молекулярной динамики димеров и тетрамеров тубулина. Чтобы получить более детальное представление о конформационных изменениях на внутридимерных и междимерных интерфейсах тубулина при их релаксации от прямых к изогнутым формам в процессе молекулярной динамики и об их зависимости от связанного с тубулином нуклеотида, мы описали относительные движения соседних мономеров тубулина на каждом интерфейсе с помощью трех углов поворота, используя метрики, аналогичные введенным ранее [Graffmüller, 2011]. Использование трех углов (углов прецессии φ , нутации θ и собственного вращения ψ) для описания ориентации жесткого тела относительно фиксированной координатной системы было введено швейцарским ученым Леонардом Эйлером еще в XVII веке. В нашей метрике угол φ определяет направление изгиба относительно радиального направления по отношению к микротрубочке, а угол θ характеризует величину изгиба протофиламента относительно прямой структуры в направлении, задаваемом углом φ . Вместо угла собственного вращения ψ мы ввели угол внутреннего вращения δ , который позволяет избежать зависимости измерений от выбора системы координат (рис. 2).

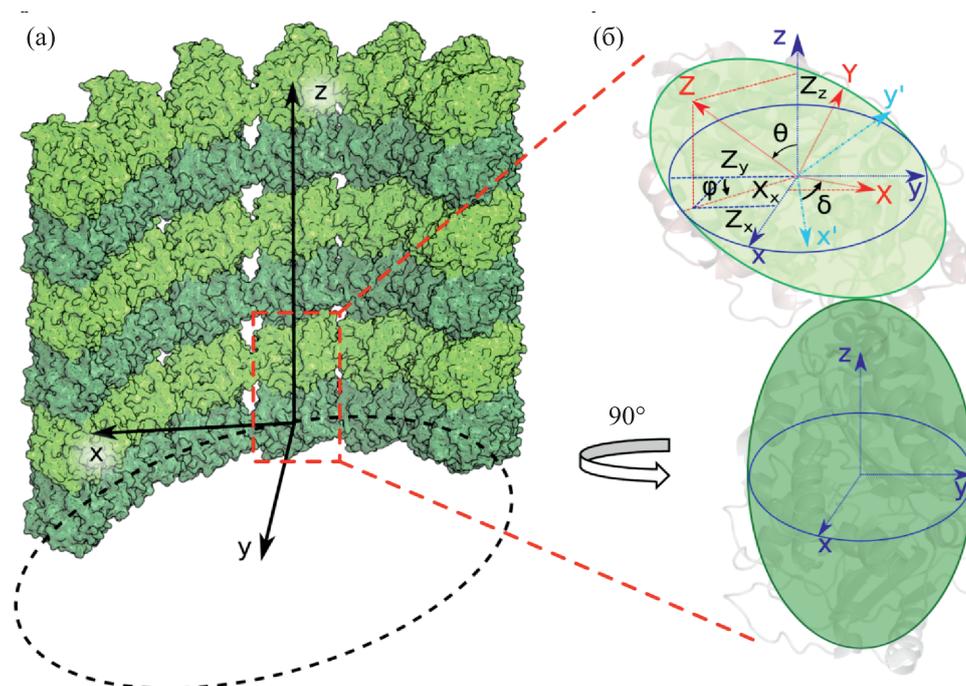


Рис. 2. Углы, описывающие вращение мономеров относительно друг друга. (а) Связанная с микротрубочками система координат xuz . α -тубулины показаны темно-зеленым, β -тубулины показаны светло-зеленым. Ось X направлена радиально к оси микротрубочки, ось Y является тангенциальной к микротрубочке, ось Z параллельна оси микротрубочек. Фрагмент микротрубочки, построенной на основании структуры с PDB-кодом 3jbe. (б) Схематическое представление изогнутого димера тубулина и углов, которые характеризуют величину наклона верхней субъединицы, θ , ориентацию наклона относительно радиального направления по отношению к микротрубочке, φ , и угол поворота мономеров тубулина относительно друг друга, δ . Система координат xuz , связанная с нижним мономером, показана синим цветом, система XYZ , связанная с верхним мономером, — красным цветом. Голубым показана вспомогательная система координат $x'y'z'$, которая возникает в результате вращения системы координат xuz , так что вектор oz сонаправлен с вектором OZ . Рисунок воспроизведен из статьи [Fedorov et al., 2019] в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution (CC BY) license

Заметим, что описание вращений с помощью углов Эйлера обычно не лишено проблемы так называемого «складывания рамок» или «шарнирного замка». Этот эффект возникает, например, если происходит поворот на угол нутации 90° , в результате чего ось собственного вращения начинает совпадать с осью прецессии и, как следствие, теряется одна степень свободы. Применительно к тубулинам, однако, этого не происходит, так как угол нутации θ (т. е. основной угол искривления протофиламента) всегда сильно меньше 90° . Анализ углов направления (φ) и величины изгиба (θ), а также внутреннего вращения (δ) на внутри- и междимерных интерфейсах белка проводился нами с использованием программного обеспечения PyMol (PyMOL, версия 2.0, Schrödinger, LLC.). Задача заключалась в определении значений углов φ , θ и δ между верхним и нижним мономерами в продольно соединенной паре мономеров тубулина. Неподвижная система координат была связана с фрагментом структуры стенки микротрубочки (коды PDB: 3j6e и 3j6f) так, чтобы ориентация осей координат была как на рис. 2, а. Затем проводилось выравнивание нижнего мономера из исследуемой пары мономеров тубулина по фрагменту стенки микротрубочки. Для выравнивания мы использовали только концевые глобулярные домены нижней субъединицы тубулина в исследуемой паре. Терминальные домены были определены, как описано ранее [Graffmüller, 2011]. Таким образом, положение нижней субъединицы исследуемого димера задано относительно связанной с микротрубочкой неподвижной системы координат xyz (рис. 2, б, синий цвет). Чтобы определить ориентацию второй субъединицы тубулина в исследуемой паре относительно первой субъединицы, фрагмент стенки микротрубочки (и связанная с ним декартова система координат) был выровнен по верхней субъединице исследуемого димера тубулина, таким образом задавая еще одну декартову систему координат (рис. 2, б, красный цвет). Далее рассчитывались углы θ , φ и δ поворота второй системы координат относительно первой по следующим формулам:

$$\theta = \arccos(Z_z),$$

$$\varphi = \begin{cases} \arccos\left(\frac{-Z_y}{\sqrt{1-Z_z^2}}\right) & \text{при } Z_x > 0, \\ -\arccos\left(\frac{-Z_y}{\sqrt{1-Z_z^2}}\right) & \text{при } Z_x \leq 0, \end{cases}$$

$$\delta = \arccos x'_x.$$

Здесь Z_z , Z_x , Z_y , x'_x — это проекции единичных направляющих векторов на оси, определенные на рис. 2. При этом знак угла δ выбирался таким же, как и знак смешанного произведения векторов $\{x', X, Z\}$ (см. рис. 2). Области значений определенных таким образом углов θ , φ , δ составляют $[0, \pi]$; $[-\pi, \pi]$ и $[-\pi, \pi]$ соответственно. Угол φ не определен, если $Z_z = 0$, т. е. если $\theta = 0$.

Применение разных метрик для расчета углов на интерфейсах тубулина в опубликованных структурах

Три различные метрики для описания изгиба протофиламента тубулинов были рассчитаны для опубликованных кристаллических структур тубулинов, связанных с белками, ассоциированными с микротрубочками: статмин, дарпин, ТОG-домен или кинезин МСАК (таблица 1). Для измерения углов изгиба димеров тубулина по методу 1 мы проводили векторы через центры масс N7-спирали α - и β -мономеров тубулина. Для измерения углов по методу 2 мы измеряли угол между прямой, проходящей через центр масс α -мономера тубулина и центр масс его нуклеотида, и прямой, проходящей через центр масс нуклеотида α -мономера и центр масс β -мономера. Для измерения углов по методу 3 нами была применена процедура, описанная в предыдущем разделе. При этом наша методика с использованием двух углов Эйлера и угла собствен-

ного вращения позволяет вычислить три угла между каждой парой мономеров (φ , θ и δ), в то время как две остальные методики позволяют вычислить только угол наклона θ , но не его ориентацию и не степень закрученности протофиламента. Также хочется отметить, что напрямую сравнивать значения углов наклона θ , вычисленные с использованием разных метрик, затруднительно, поскольку все-таки эти углы определены по-разному.

Все значения углов в таблице были вычислены авторами данной статьи. Мы обращаем внимание, что для прямых структур тубулинов, т. е. в случаях, когда тубулины были встроены в решетку микротрубочки (PDB-коды: 1JFF, 3J6E, 3J6F), внутримерные и междимерные углы изгиба θ оказываются равными нулю по определению для метрик 1 и 2. В этом случае, как отмечалось ранее, угол направления изгиба тубулина, φ , оказывается не определен для метрики 1.

Таблица 1. Количественная оценка углов на внутри- и междимерных интерфейсах тубулина в опубликованных структурах. Для тетрамеров тубулина приведены два значения для внутримерных углов, поскольку в структуре присутствуют два димера (в формате «нижний димер | верхний димер»). Для структур мономеров данные усреднены по нескольким значениям, если в структуре присутствует два или более димера

PDB id	Нуклеотид	Интерфейс	Использование углов Эйлера по [Fedorov et al., 2019]			Измерение угла между Н7-спиралями соседних мономеров по [Peng et al., 2014]	Измерение угла между центрами масс α/β ГТФ нуклеотида по [Quiniou et al., 2013]
			φ , град	θ , град	δ , град	θ , град	θ , град
3RYF	GTP	внутримерный	-29.2 -29.0	8.8 10.7	-7.9 -7.2	8.7 6.8	12 13.9
		междимерный	-32.3	9.6	10.2	5.0	13.8
3RYI	GDP	внутримерный	-30.7 -29.2	8.2 11	-7.6 -7.4	9.3 7.2	13.4 15.3
		междимерный	-35.3	9.2	10.7	4.8	16.1
1SA0	GDP	внутримерный	-31.3 -40.6	10.3 9.9	-9.4 -8.4	8.2 7.2	14.3 15.6
		междимерный	-35.1	11.0	-6.3	8.4	17.1
4DRX	GTP	внутримерный	-27.2	10.1	5.2	5.5	13.8
4FFB	GTP	внутримерный	-38.6	11.7	7.1	5.4	11.7
4U3J	GTP	внутримерный	-41.4	11.5	4.3	4.1	12.9
5MIO	GDP	внутримерный	-40.1	13.1	6.1	8.9	12
1JFF	GDP	внутримерный	угол не определен	0	0	0	10.3
3J6F	GDP	внутримерный	угол не определен	0	0	0	6.6
		междимерный	угол не определен	0	0	0	6.3
3J6E	GTP	внутримерный	угол не определен	0	0	0	6.6
		междимерный	угол не определен	0	0	0	10.2

Заключение

Для структур тетрамеров тубулина в комплексе с белком статмином (PDB-коды: 3RYF, 3RYI, 1SA0) углы θ , рассчитанные по всем трем метрикам, различались для первого и второго димеров довольно существенно (до 20 % и больше), что говорит о незначительных вариациях в конформации димеров тубулина внутри этих комплексов и чувствительности всех метрик к таким вариациям. С другой стороны, внутридимерные углы тубулина в одной структуре, измеренные по методу [Fedorov et al., 2019], как и измерения этим методом внутридимерных углов в разных структурах, были более схожи, что говорит о меньшей чувствительности метода к локальным изменениям конформации тубулина и характеризует метод в целом как более устойчивый. Отметим, что измеренный таким методом угол в пересчете на кривизну в градусах на димер тубулина дает оценку в диапазоне 18-26.2 град/димер, что довольно хорошо согласуется с экспериментальными измерениями по данным криоэлектронной микроскопии, например, в работах [Mandelkow et al., 1991; Muller-Reichert et al., 1998; McIntosh et al., 2018]. При этом измерения кривизны по углу между H7-спиралями дает заниженную оценку удельной кривизны на димер тубулина, а метод по Quiniou, хотя на первый взгляд и дает цифры, также довольно хорошо совпадающие с оценками криоэлектронной микроскопии, при этом существенно завышает углы даже на прямых структурах типа 1JFF.

Мы надеемся, что подробное описание в нашей статье процедуры измерения изгибов тубулиновых протофиламентов, а также сравнительное обсуждение разных преимуществ и недостатков метрик для описания изгибов позволит увеличить воспроизводимость и четкость анализа структур тубулина в будущем, а также позволит облегчить сопоставление результатов, полученных различными научными группами.

Список литературы (References)

- Alushin G. M., Lander G. C., Kellogg E. H., Zhang R., Baker D., Nogales E.* High-resolution microtubule structures reveal the structural transitions in $\alpha\beta$ -tubulin upon GTP hydrolysis // *Cell*. — 2014. — Vol. 157, No. 5. — P. 1117–1129. — DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.053
- Grafmüller A., Voth G. A.* Intrinsic bending of microtubule protofilaments // *Structure*. — 2011. — Vol. 19, No. 3. — P. 409–417. — DOI: 10.1016/j.str.2010.12.020
- Mandelkow E. M., Mandelkow E., Milligan R. A.* Microtubule dynamics and microtubule caps: a time-resolved cryo-electron microscopy study // *The Journal of cell biology*. — 1991. — Vol. 114, No. 5. — P. 977–991. — DOI: 10.1083/jcb.114.5.977
- Manka S. W., Moores C. A.* The role of tubulin–tubulin lattice contacts in the mechanism of microtubule dynamic instability // *Nature structural & molecular biology*. — 2018. — Vol. 25, No. 7. — P. 607–615. — DOI: 10.1038/s41594-018-0087-8
- McIntosh J. R., O'Toole E., Morgan G., Austin J., Ulyanov E., Ataullakhanov F., Gudimchuk N.* Microtubules grow by the addition of bent guanosine triphosphate tubulin to the tips of curved protofilaments // *Journal of Cell Biology*. — 2018. — Vol. 217, No. 8. — P. 2691–2708. — DOI: 10.1083/jcb.201802138
- Mitchison T., Kirschner M.* Dynamic instability of microtubule growth // *Nature*. — 1984. — Vol. 312, No. 5991. — P. 237–242. — DOI: 10.1038/312237a0
- Müller-Reichert T. T., Chrétien D., Severin F., Hyman A.* Structural changes at microtubule ends accompanying GTP hydrolysis: information from a slowly hydrolyzable analogue of GTP, guanylyl (α , β) methylenediphosphonate // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1998. — Vol. 95, No. 7. — P. 3661–3666. — DOI: 10.1073/pnas.95.7.3661

- Peng L. X., Hsu M. T., Bonomi M., Agard D. A., Jacobson M. P.* The free energy profile of tubulin straight-bent conformational changes, with implications for microtubule assembly and drug discovery // *PLoS computational biology*. — 2014. — Vol. 10, No. 2. — P. e1003464. — DOI:10.1371/journal.pcbi.1003464
- Quiniou E., Guichard P., Perahia D., Marco S., Mouawad L.* An atomistic view of microtubule stabilization by GTP // *Structure*. — 2013. — Vol. 21, No. 5. — P. 833–843. — DOI: 10.1016/j.str.2013.03.009
- Fedorov V. A., Orekhov P. S., Kholina E. G., Zhmurov A. A., Ataullakhanov F. I., Kovalenko I. B., Gudimchuk N. B.* Mechanical properties of tubulin intra-and inter-dimer interfaces and their implications for microtubule dynamic instability // *PLoS computational biology*. — 2019. — Vol. 15, No. 8. — P. e1007327. — DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007327

