НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
НАУКА И МИРОВОЗЗРЕНИЕ

УДК-577.32

МЕХАНИЗМЫ ДВИЖЕНИЯ БЕЛКОВ-МОТОРОВ

Власов Павел Кириллович
Аспирант кафедры биофизики биологического факультета, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
г. Москва, Россия

Аннотация

В настоящей масштабной фундаментальной исследовательской работе осуществляется развернутый, детальный, глубокий и многоаспектный научно-теоретический анализ физических принципов, механохимических циклов, конформационной динамики, стохастической кинетики и регуляторных механизмов функционирования цитоскелетных белков-моторов, обеспечивающих направленный внутриклеточный транспорт, сократительную активность, организацию веретена деления и ремоделирование цитоскелета. В центре внимания находится исследование молекулярных машин трех основных надсемейств — миозинов, кинезинов и динеинов — на полярных филаментах цитоскелета (актиновых микрофиламентах и микротрубочках), сопряжение гидролиза аденозинтрифосфата с направленными конформационными перестройками, моделирование движения в терминах броуновских храповиков и силовых ударов, а также процессивность, координация доменов и кооперативное поведение ансамблей моторов. В статье подробно рассматриваются структурные особенности моторных доменов и шейных шарниров, влияние внешних нагрузок и вязкой среды, роль адаптеров и регуляторных белков, а также современные экспериментальные методы одномолекулярной биофизики и вычислительного моделирования. На основе междисциплинарного синтеза молекулярной биофизики, структурной биологии, неравновесной статистической физики и клеточной биологии формулируются концептуальные представления о механизмах преобразования химической энергии в направленную механическую работу на нанометровом масштабе.

Ключевые слова: белки-моторы, молекулярные моторы, миозин, кинезин, динеин, гидролиз АТФ, механохимический цикл, броуновский храповик, цитоскелет, одномолекулярная биофизика.

Введение: направленное движение в условиях теплового шума клетки

Внутриклеточное пространство представляет собой высокоплотную, вязкую и динамически организованную среду, насыщенную макромолекулами, органеллами, мембранными компартментами и ионами, где пассивная диффузия

крупных грузов — везикул, митохондрий, рибонуклеопротеиновых комплексов или хромосом — оказывается слишком медленной и ненаправленной для обеспечения пространственно-временной точности физиологических процессов в протяженных клетках, таких как нейроны или кардиомиоциты. Более того, на нанометровом масштабе динамика макромолекул протекает при малых числах Рейнольдса и в условиях непрерывных тепловых флуктуаций окружающей среды, способных многократно превышать среднюю энергию направленного смещения на одном шаге.

Для преодоления стохастической неопределенности диффузии и осуществления целенаправленного механического перемещения, генерации силы и создания натяжения эукариотические клетки используют специализированные белки-моторы — ферменты-трансдукторы, преобразующие свободную энергию химических реакций, прежде всего гидролиза аденозинтрифосфата, в направленную механическую работу и конформационные изменения. Взаимодействуя с полярными полимерными треками цитоскелета — актиновыми филаментами и микротрубочками, обладающими структурной и электрической полярностью за счет направленной укладки субъединиц, — белки-моторы способны двигаться строго в определенном направлении вдоль филамента или генерировать относительное скольжение нитей.

Понимание принципов работы белков-моторов имеет фундаментальное значение для биофизики и клеточной биологии, поскольку нарушения их активности, мутации в моторных доменах или сбои регуляции транспорта лежат в основе ряда нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, мышечных и онкологических заболеваний. Одновременно изучение этих природных наномашин служит источником идей для создания синтетических молекулярных моторов, биогибридных наноустройств и активных материалов.

Целью данного исследования является систематический научно-теоретический анализ физических и структурно-кинетических механизмов движения белков-моторов, сопоставление основных классов цитоскелетных моторов и теоретических моделей механохимического сопряжения, рассмотрение координации многодоменных и коллективных систем, а также оценка современных методов исследования молекулярных моторов.

Структурная организация и механохимические циклы основных надсемейств

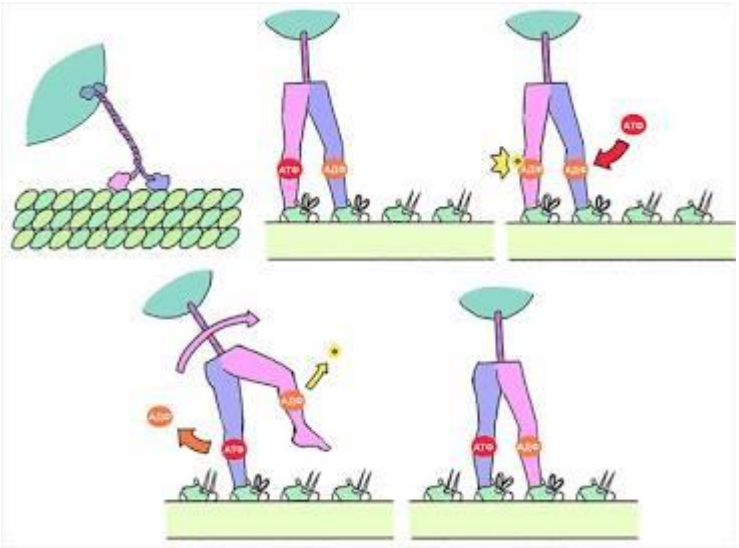
Цитоскелетные белки-моторы подразделяются на три крупных надсемейства — миозины, перемещающиеся преимущественно по актиновым микрофиламентам, а также кинезины и динеины, использующие в качестве треков микротрубочки. Несмотря на различия в пространственной укладке, размерах и полярности движения, большинство этих белков объединяет общий принцип: нуклеотидсвязывающий карман моторного домена аллостерически связан как с сайтом связывания с цитоскелетным филаментом, так и с механическим

усилительным элементом, передающим конформационный сдвиг на остальную часть молекулы или прикрепленный груз.

В классическом механохимическом цикле связывание молекулы аденозинтрифосфата, ее гидролиз до аденозиндифосфата и неорганического фосфата, а также последовательное высвобождение продуктов реакции изменяют сродство моторного домена к треку и индуцируют структурные перестройки в активном центре. Эти локальные изменения распространяются на прилегающие субдомены и шейный элемент, переводя мотор между состояниями сильного и слабого связывания с филаментом и обеспечивая продвижение вдоль полярной решетки без соскальзывания назад.

У миозинов, играющих ключевую роль в мышечном сокращении, цитокинезе, формировании клеточных адгезий и транспорте грузов, поворот рычажного плеча — шейного домена, стабилизированного легкими цепями — согласуется с последовательным отщеплением неорганического фосфата и аденозиндифосфата, что создает рабочий ход и перемещает актиновый филамент или груз. У кинезинов, значительная часть которых обеспечивает транспорт к плюс-концу микротрубочек, связывание нуклеотида инициирует стыковку короткого шарнирного участка — шейного линкера — к моторному домену, направляя соседний домен вперед к следующему сайту связывания на микротрубочке.

Динеины представляют собой наиболее крупные и сложные по строению цитоскелетные моторы, обеспечивающие главным образом ретроградный транспорт к минус-концу микротрубочек, позиционирование органелл и динамику веретена деления. Их моторный домен организован в виде кольца из шести AAA-подобных модулей, а взаимодействие с микротрубочкой осуществляется через вытянутый антипараллельный стебель с глобулярным связывающим концом, тогда как генерация силы связана с перемещением механического стержня-линкера при изменении нуклеотидного состояния основного гидролизирующего модуля.



Шаговый механизм движения белка-мотора. Источник: «Биомолекула».

Физические модели движения: силовой удар и броуновский храповик

С точки зрения биофизики и неравновесной термодинамики движение белка-мотора представляет собой направленный транспорт в диссипативной среде, поддерживаемый постоянным притоком химической энергии и отводом тепла в окружающий раствор. В литературе традиционно выделяют два концептуальных описания этого процесса — модель силового удара и модель броуновского храповика, — которые на практике часто дополняют друг друга и отражают различные аспекты единой энергетической поверхности белково-филаментного комплекса.

В представлении о силовом ударе высвобождение свободной энергии при связывании нуклеотида, гидролизе или отщеплении продукта напрямую переводит белок в конформацию с более низкой свободной энергией, сопровождающуюся направленным механическим сдвигом и генерацией силы даже против внешнего сопротивления. В таких системах значительная часть работы совершается за счет детерминированного или квазидетерминированного конформационного перехода между двумя устойчивыми состояниями, разделенными энергетическим барьером.

В модели броуновского храповика ключевую роль играют тепловые флуктуации: белок совершает случайные диффузионные колебания в асимметричном периодическом потенциале, создаваемом полярным филаментом, а химические переходы между нуклеотидными состояниями изменяют форму этого потенциала или переключают его между двумя профилями. За счет асимметрии барьеров и необратимости химического цикла тепловые смещения в одном направлении закрепляются с большей вероятностью, чем в обратном, превращая хаотическое броуновское движение в поступательное перемещение.

Соотношение вклада тепловых флуктуаций и прямого конформационного усилия зависит от конкретного типа мотора, амплитуды приложенной нагрузки, вязкости среды и длины шага. Исследования с помощью оптических пинцетов и магнитных ловушек показывают, что многие моторы способны совершать не только прямые шаги заданной длины, но и редкие обратные шаги под действием возрастающей внешней нагрузки, а отношение вероятностей прямых и обратных шагов подчиняется термодинамическим соотношениям флуктуаций.

Координация доменов, процессивность и регуляция транспорта

Важной функциональной характеристикой белков-моторов является процессивность — способность молекулы или комплекса совершать десятки или сотни последовательных шагов вдоль филамента без полной диссоциации от него. Для обеспечения высокой процессивности димерные или многодоменные моторы должны координировать химические и механические циклы своих «головок»,

чтобы оба домена не переходили одновременно в состояние слабого связывания с треком, что привело бы к отрыву мотора и потере груза.

В шаговых моторах, перемещающихся по принципу поочередного переступания, механическое натяжение между связанными головками служит одним из ключевых механизмов внутримолекулярной координации. Натяжение способно задерживать связывание нуклеотида или его гидролиз в задней головке до тех пор, пока передняя головка не закрепится на следующем сайте связывания, тем самым согласуя последовательность событий и снижая вероятность преждевременного отсоединения.

В живой клетке активность белков-моторов строго регулируется на множестве уровней. Многие моторы в отсутствие груза находятся в аутоингибированной конформации, при которой их моторные домены или шарнирные участки функционально заблокированы, что предотвращает бесполезный расход АТФ и хаотическое блуждание по цитоскелету. Присоединение груза через специфические адаптерные белки, посттрансляционные модификации тубулина или актина, изменение плотности ассоциированных с цитоскелетом белков, а также локальные концентрации ионов и нуклеотидов изменяют скорость, процессивность и направление движения.

Кроме того, к одному грузу — везикуле, органелле или макромолекулярному комплексу — часто прикреплены несколько моторов одного или разных типов, включая моторы с противоположной направленностью движения. В таких многомоторных системах возникают сложные режимы взаимодействия: кооперативное увеличение тянущей силы и дальности пробега, конкуренция моторов противоположной полярности, «перетягивание каната», быстрое переключение направлений или согласованная активация, определяющие итоговую траекторию и скорость доставки груза в нужный компартмент клетки.

Методы исследования и перспективы изучения белков-моторов

Прогресс в понимании механизмов движения белков-моторов во многом обусловлен развитием экспериментальных методов одномолекулярной биофизики и структурной биологии. Оптические пинцеты и флуоресцентная микроскопия сверхвысокого разрешения позволяют отслеживать смещения отдельных молекул с нанометровой и миллисекундной точностью, измерять пиконьютоновые силы, строить зависимости скорости и вероятности отрыва от приложенной нагрузки и визуализировать поочередное переступание отдельных доменов в реальном времени.

Криоэлектронная микроскопия высокого разрешения, рентгеновская кристаллография и методы ядерного магнитного резонанса позволяют фиксировать белки-моторы и их комплексы с актином или микротрубочками в различных нуклеотидных и конформационных состояниях, восстанавливая атомные детали механохимического сопряжения. В сочетании с молекулярно-

динамическим моделированием, методами расчета свободной энергии и кинетическим моделированием эти структурные данные помогают прослеживать пути аллостерической передачи сигнала от нуклеотидного кармана к сайтам связывания с треком и механическим элементам.

Перспективы дальнейших исследований связаны с переходом от изучения изолированных молекул на очищенных филаментах к исследованию работы белков-моторов в условиях, приближенных к нативным: на модифицированных и ветвящихся сетях цитоскелета, в присутствии регуляторных белков, при совместном действии нескольких моторов и в живых клетках. Эти знания открывают возможности для более глубокого понимания патогенеза заболеваний транспорта и создания управляемых молекулярных систем для нанотехнологий и синтетической биологии.

Заключение

Механизмы движения белков-моторов представляют собой совершенный пример наноразмерного механохимического преобразования энергии, позволяющего живым клеткам осуществлять направленный транспорт, создавать механические усилия и перестраивать цитоскелет в условиях интенсивного теплового шума. Согласованное взаимодействие нуклеотидного цикла, аллостерических конформационных изменений, асимметрии трека и стохастических флуктуаций обеспечивает высокую точность и надежность работы миозинов, кинезинов и динеинов.

Дальнейшее развитие одномолекулярных методов, структурного анализа и многомасштабного моделирования углубляет понимание того, как локальные химические реакции в активном центре трансформируются в макроскопически значимые клеточные процессы, а также расширяет прикладные горизонты молекулярной биофизики и наноинженерии.

Литература

1. Твердислов В. А., Тихонов А. Н. Молекулярная биофизика. — М.: Изд-во МГУ, 2020. — 416 с.
2. Рубин А. Б. Биофизика: в 2 т. — М.: Изд-во МГУ, 2020. — 448 с.
3. Антонов В. Ф., Черныш А. М., Пасечник В. И. и др. Биофизика: учебник для вузов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 456 с.
4. Албертс Б., Джонсон А., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки: в 3 т. — М.: Ижевский институт компьютерных исследований, 2019. — 1728 с.
5. Фрайфелдер Д. Физическая биохимия. — М.: Мир, 2019. — 584 с.
6. Козлов М. М., Маркин В. С. Физика биологических мембран и транспорта. — М.: Физматлит, 2020. — 360 с.
7. Howard J. Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton. — Sunderland: Sinauer Associates, 2019. — 367 p.