

15. Maria J Molnar. Mitochondrial diseases / Maria J Molnar, Gabor G Kovacs
// Handb Clin Neurol. – 2017. - №145. – С. 147-155.

УДК 61: 001.891.32

Насырова Л.О., Исакова Е.С.
КИНЕЗИНЫ: СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ, ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Nasyrova L.O., Isakova E.S.
KINESINS: STRUCTURE, FUNCTIONS, FEATURES OF WORK

Department of Medical Biology and Genetics
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: nasirova.lolita@icloud.com

Аннотация: в статье рассмотрено строение кинезинов, их функции в организме, участие кинезинов в физиологических процессах.

Annotation: the article discusses the structure of kinesins, their functions in the body, the participation of kinesins in physiological processes.

Ключевые слова: кинезины, сперматогенез, рак

Key words: kinesins, spermatogenesis, cancer

Введение

Для поддержания структурного и функционального состояния клетки необходимы системы внутриклеточного транспорта, такими являются кинезины – сложные белковые конструкции, позволяющие перемещаться мембранным органоидам и молекулам по цитоплазме с использованием гидролиза АТФ. Кинезины передвигаются по микротрубочкам и актиновым филаментам, перенося крупную молекулу или белок на большие или малые расстояния (в зависимости от размера клетки).

Цель исследования – изучить строение кинезинов, их значение в физиологических процессах организмов.

Материалы и методы исследования

Сравнение, анализ и синтез научной информации по теме.

Строение моторных белков кинезинов и механизмы их работы.

Большинство кинезинов состоит из двух тяжелых цепей 120 кДа и двух легких цепей по 64 кДа (рис. 1) [1]. В N-концевой части белка находится каталитический моторный домен (голова), отвечающая за гидролиз АТФ и связывание микротрубочек. Шейный домен отвечает за моторное взаимодействие двух

глобулярных головок и определяют направление их движения по микротрубочкам. Стержневой домен участвует в димеризации тяжелых цепей и их соединении с легкими цепями, в то время как домен, называемый хвостовым, играет роль в регуляции двигательной активности. Легкая цепь кинезина содержит два важных домена: α -спиральную область семикратного аминокислотного повтора, ответственного за взаимодействия с тяжелой цепью, и шестикратный повтор (TPR). Область TPR состоит из 34 аминокислот, которые участвуют как во взаимодействии белок-белок, так и в связывании кинезинов с грузом. В зависимости от положения моторного домена в молекуле кинезины были разделены на три группы: С-, N- и М. N-кинезины имеют моторный домен на N-конце, М-кинезины в середине и С-кинезины на С-конце белков [4].

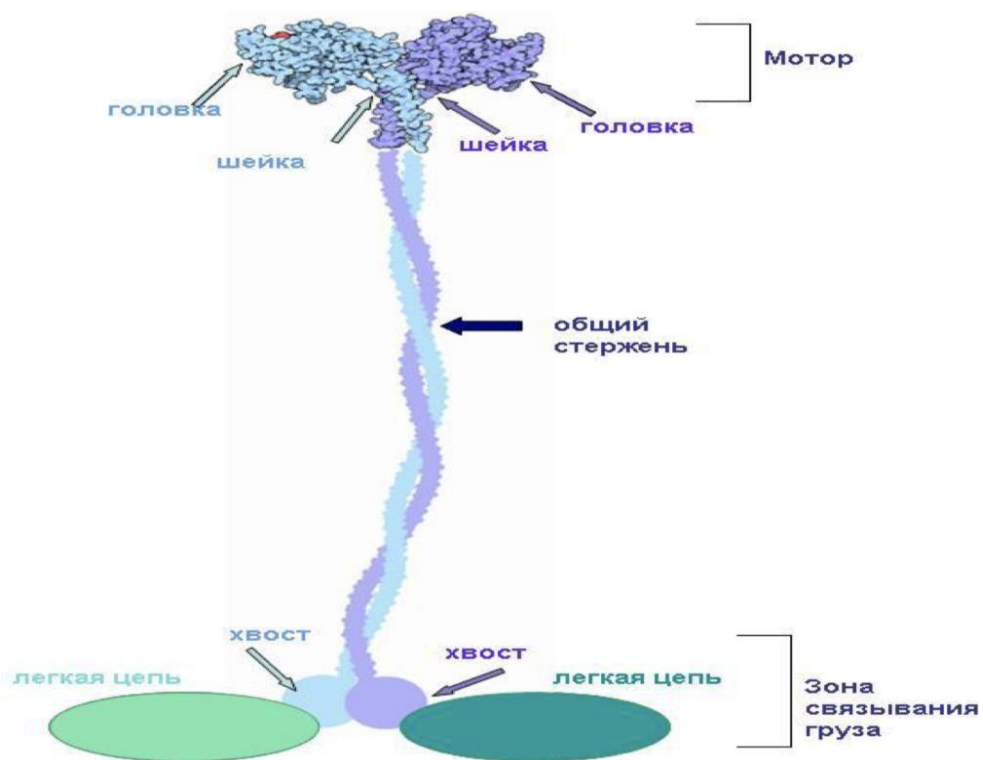


Рис. 1. Строение кинезина

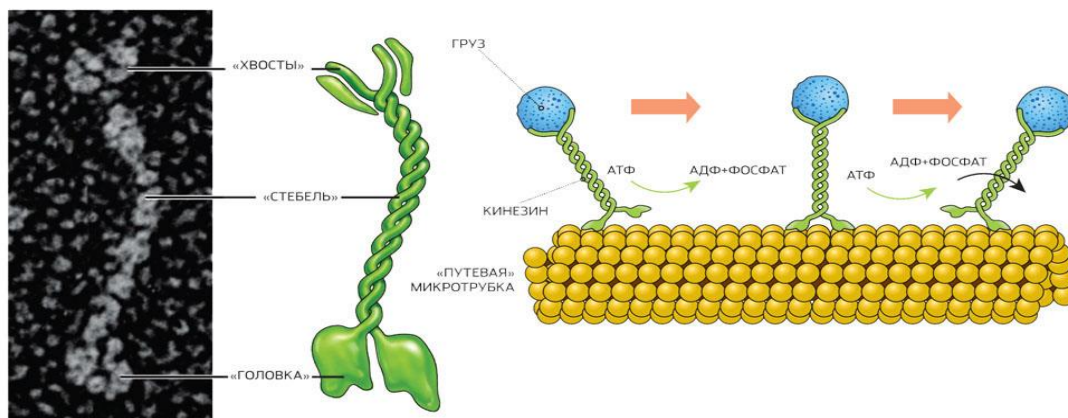


Рис. 2. Механизмы передвижения кинезина по микротрубочке

Кинезины передвигаются по микротрубочкам и актиновым филаментам за счёт передвижения «ног» (глобулярных «головок»), которые крепятся к микротрубочке, рис. 2) [2]. Этот процесс происходит с затратами АТФ: при её расщеплении на АДФ и фосфат выделяется энергия, благодаря которой белок принимает «конформационные изменения» (изменение формы макромолекулы под воздействием факторов окружающей среды). В начале каждого цикла задняя «нога» крепко соединена с микротрубочкой и молекулой АТФ, передняя соединена с АДФ и слабо связана с цитоскелетом. Затем, на собирающейся сделать шаг задней «ноге», происходит химическая реакция, в результате которой АТФ превращается в АДФ, и связь с микротрубочкой ослабевает. Тем временем передняя «нога» теряет АДФ, но к ней присоединяется АТФ и «нога» крепко связывается с микротрубочкой. После цикл опять повторяется. Один шаг составляет 8 нм [3].

Суперсемейства кинезинов. Функция белков подсемейства KIF4 (Kinesin Family Member 4) - связывание с ДНК. Эксперименты показали, что хромокинезин иммуноцитохимически совмещен с митотическими хромосомами, и предположили, что геномная ДНК может быть грузом для хромокинезина (связывающегося с хромосомой кинезина, который конденсирует и разделяет хромосомы, осуществляет сборку веретена деления). KIF4A удлинял анафазные веретена, разделяющиеся хромосомы перемещались очень близко к полюсам веретена, веретено закручивалось, в итоге эти клетки не могли завершить цитокинез и стали двухъядерными. Этот феномен указывает на то, что KIF4A и KIF4B могут регулировать динамику анафазного веретена и влиять на завершение цитокинеза. Фактически, KIF4 связан с некоторыми мембранными органеллами в аксонах. Взяты вместе, эти экспериментальные результаты предполагают, что KIF4 играет роль как в процессе клеточного деления, так и в аксональном транспорте [6].

Семейство кинезинов-10 регулирует движение хромосом. Члены семейства кинезин-10, (KIF22, или K1D) могут связываться непосредственно с хромосомами. K1D также локализуется на границах анафазных и телофазных

хромосомах и вносит вклад в укорочение массы анафазных хромосом вдоль оси веретена деления. Также белок играет важную роль в поддержании целостности генома и вносит вклад в морфогенез веретена, опосредуя стабилизацию микротрубочек веретена деления [5].

Кинезины в сперматогенезе. Кинезин Kif18A контролирует выравнивание митотических и мейотических хромосом в средней зоне, отрицательно регулируя колебания кинетохор. Его потеря приводит к атрофии семенников и полной стерильности у самцов мышей из-за нарушения хромосомного конгресса. Обнаружено, что два гомологичных белка кинезина 12, kinesin12A и kinesin12B, локализуются на соседнем плюс конце антипараллельных микротрубочек в средней области фрагмопластов Arabidopsis (род растений Резуховидка). В отсутствие обоих кинезинов наблюдается нарушение организации микротрубочек после сегрегации хроматид и неспособность формировать антипараллельные массивы микротрубочек между реформирующимися ядрами. Это приводит к ингибированию первого постмейотического цитокинеза, после которого не наблюдается образования сперматозоидов [5, 6].

Кинезины при раке молочной железы. Сверхэкспрессия некоторых митотических кинезинов может генерировать дополнительные внешние силы, что вызывает чрезмерное разделение веретена, преждевременную сегрегацию сестринских хроматид, выход за пределы перед анафазой и, в конечном итоге, формирование биполярного или монополярного веретена. Это может привести к неравномерному распределению ДНК, анеуплоидии и множеству фенотипов рака, включая инвазивное и метастатическое поведение. Напротив, подавление кинезинов может привести к остановке митоза, несовершенной сборке веретена и нарушению цитокинеза, что стимулирует апоптоз и убивает раковые клетки.

Роль KIF в метастазировании рака груди. Инвазия клеток рака груди в окружающий внеклеточный матрикс и их последующая миграция в кровотоки и лимфатическую систему являются ключевыми этапами метастазирования рака груди. Оба процесса включают несколько KIF. Например, повышенная экспрессия KIF2A, KIF14 и KIF26B была обнаружена в опухолевых лимфоузлах пациентов с раком груди. Повышенный KIF3C присутствовал в тканях рака груди человека и коррелировал с метастазами в лимфатические узлы, а также с рецидивом опухоли в мышечной модели рака молочной железы. Напротив, подавление KIF3C в различных клеточных линиях рака молочной железы отменяет метастазирование.

На размножение клеток рака груди после миграции в новое место также влияют различные кинезины. Временное молчание KIF2C подавляло рост и размножение клеток рака молочной железы. Было обнаружено, что экспрессия KIF2C была значительно снижена при введении супрессора опухолей p53. Подавление экспрессии KIF3C подавляло пролиферацию клеток рака молочной железы посредством индукции остановки фазы G2 / M. Молчание KIF18A ингибирует пролиферативную способность клеток рака молочной железы за

счет дерегуляции клеточного деления. Сообщалось, что KIF24 активируется в клетках рака молочной железы.

Выживаемость раковых клеток повышается за счет стабильности лизосом. Недавно было показано, что отключение KIF11, KIF20A, KIF21A или KIF25 в различных клеточных линиях рака молочной железы приводит к проницаемости лизосомальной мембраны и гибели клеток. Фосфорилирование KIF24, вызванное её субстратом NIMA-киназой 2, стимулирует активность этого кинезина и предотвращает образование ресничек, что может привести к пролиферации клеток рака груди.

KIF и устойчивость к химиотерапии при раке груди. Недавние исследования показали, что KIF могут играть важную роль в устойчивости к противораковым препаратам. Доцетаксел - это антимиотический таксан, который используется при лечении рака груди. Сверхэкспрессия N-кинезинов KIF1A, KIF5A, KIF12 и KIF14, а также C-кинезинов KIFC1 и KIFC3 причастна к устойчивости к доцетакселу, противодействуя стабилизирующему микротрубочки действию препарата. Эта устойчивость может быть отменена мутациями в АТФ-связывающей последовательности KIF1A, KIF5A, KIFC1 и KIFC3. Сообщалось, что KIF5A, KIF5B, KIF12, KIF20A и KIFC3 снижают эффективность паклитаксела, таксана, который препятствует нормальному расщеплению микротрубочек, при лечении рака молочной железы. Интересно, что сверхэкспрессия этих KIF не влияла на раковые клетки [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Кинезины регулируют движения хромосом и выравнивают их в процессе митоза и мейоза, что объясняет их роль в сперматогенезе, а также их сверхэкспрессия способствует развитию клеточных мутаций.

Выводы

Кинезины – это сложные системы, которые транспортируют тяжелые молекулы. Это удаётся благодаря их уникальной структуре. Важнейшая роль кинезинов – регуляция процессов митоза и мейоза, они участвуют в образовании и делении половых клеток. Стоит отметить, что изучение кинезинов важно в понимании биологии рака, его лечения и физиологических и патологических процессах в организме человека и животных.

Список литературы:

1. Изображение кинезина (рис. 1): «Моторные белки», 2015. [Электронный ресурс] URL: <http://mumi-teacher.narod.ru/School/myMBC/mumiMot/mumiMot.pdf> (дата обращения: 15.02.2021).
2. Изображение кинезина (рис. 2): Атлас контактов молекулы кинезина, Андреев Г., Барабашева С., 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://kodomofbb.msu.ru/~mu4/term2/contactatlas/ContactsJmol.html#1> (дата обращения: 20.10.2020).
3. Шестаков Д.А. Кинезин: механика молекулярного мотора [Электронный ресурс] // Российский журнал биомеханики. 2014. № 4. С. 414–429. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kinezin-mehanika-molekulyarnogo-motora> (дата обращения: 18.11.2020).
4. Intracellular transport proteins: classification, structure and function of kinesins/Chudy A., Gajewska B., Gutowicz M., Barańczyk-Kuźma A. [Электронный ресурс] // Postepy Hig Med Dosw (online). 2011. №65. С. 589-590. URL: <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=52002&language=en> (дата обращения: 17.03.2021).
5. Zhong, A., Tan, F.-Q., Yang, W.-X. Chromokinesin: Kinesin superfamily regulating cell division through chromosome and spindle [Электронный ресурс] // Gene. 2016. №583(1), 43-48. С. 1-20. URL: <https://sci-hub.do/10.1016/j.gene.2016.05.026> (дата обращения: 22.11.2020).
6. Sweeney, H. L., Holzbaaur, E. L. F. Motor Proteins. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology [Электронный ресурс] //Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2018. №10(5), a021931. С.2-11. URL: <https://sci-hub.do/10.1101/cshperspect.a021931> (дата обращения: 29.11.2020).
7. Sanhaji M., Friel C. T., Wordeman L., Louwen F., Yuan J. Mitotic centromere-associated kinesin (МСАК): a potential cancer drug target. [Электронный ресурс] 2011. №12. С.936. URL: <https://www.oncotarget.com/article/416/text/> (дата обращения: 18.11.2020).

УДК 576

Новикова С.М., Гулаев И.Ж., Кулышева М.А., Бекишов А.В., Шуман Е.А.