

Рис. 2.
Угловое распределение энергетичных протонов из газа (слева) и фольги (справа)

ными размерами порядка пятна фокусировки лазерного импульса (см. рис. 3, демонстрирующий пространственное распределение частиц).

Данная работа проводится в рамках совместной лаборатории «Релятивистской лазерной плазмы» ОКР ФИАН и МЛЦ МГУ с частичной финансовой поддержкой со стороны РФФИ и Роснауки.

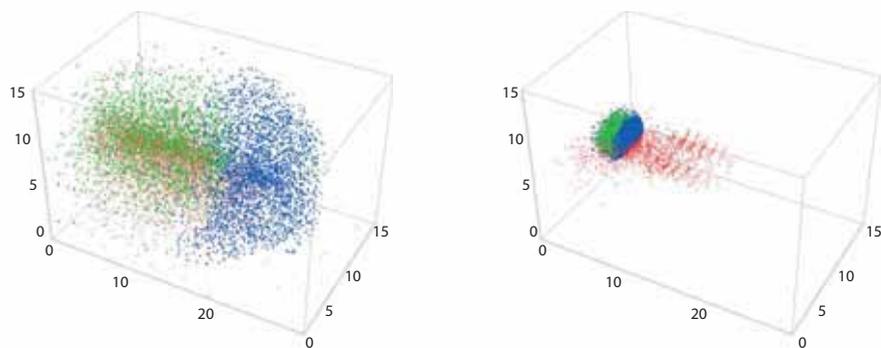


Рис. 3.
Распределение частиц (электроны – красный цвет, ионы углерода – зеленый, а протоны – синий) из CH_2 мишени при $t = 20$ фс (слева) и $t = 130$ фс (справа)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бэдсел Ч., Ленгдон А. Физика плазмы и численное моделирование. М., 1989.
2. Mourou G.A., Tajima T., Bulanov S.V. Optics in the relativistic regime // Rev. of Modern Physics. 2006. 78(2). P. 309–371.
3. <http://mandor.ilc.edu.ru/mandor3>.

Изучение механизма действия митохондриальных ионных антиоксидантов методами молекулярной динамики



29 Изучение механизма действия митохондриальных ионных антиоксидантов методами молекулярной динамики

Методами молекулярной динамики изучался механизм действия ионных антиоксидантов, способных избирательно накапливаться во внутренних мембранах митохондрий и защищать липиды этих мембран от перекисного окисления. Объектом исследования были производные пластохинона, связанные гибким углеводородным линкером с липофильными катионами, несущими распределенный положительный заряд (SkQ-ионы). Было рассчитано распределение различных SkQ-ионов в кардиолипидной мембране и коэффициенты их латеральной диффузии и предсказаны различия в их антиоксидантной активности.

АВТОРЫ:

Д.А. Черепанов – канд. физ.-мат. наук, Ин-т физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина, РАН;

e-mail: Cherepanov@biologie.Uni-Osnabrueck.DE

А.Я. Мулкиджанян – докт. биол. наук, Ин-т физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ;

e-mail: mulkid@googlemail.com

В.П. Скулачев – академик РАН, профессор, Ин-т физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ;

e-mail: skulach@belozersky.msu.ru

Описание проблемы

Митохондрии являются клеточными органеллами, основной функцией которых является синтез АТФ за счет окисления кислородом воздуха органических соединений. В процессе окисления во внутренних мембранах митохондрий генерируется разность электрохимического потенциала ионов водорода, которая и является непосредственной движущей силой синтеза АТФ. При работе митохондрий в качестве побочного продукта происходит образование активных форм кислорода – сильнейшего яда, вызывающего запуск процессов самоуничтожения клетки (апоптоз). Для предотвращения подобных катастрофических последствий в митохондриальных мембранах присутствуют молекулы-антиоксиданты, способные нейтрализовать активные формы кислорода. В настоящее время доказано, что процесс апоптоза запускается окислением молекул кардиолипина – особого митохондриального липида, концентрация которого составляет до 15% от общего количества липида во внутренних мембранах митохондрий. Ранее академик В.П. Скулачев предложил использовать в качестве оптимальных митохондриальных антиоксидантов, предотвращающих окисление молекул кардиолипина, соединения пластохинона, связанные углеводородным линкером в комплекс с проникающим липофильным катионом [1].

Практическое использование антиоксидантов, полученных на основе комбинированных липофильных катионов, имеет значение для ускорения регенерации ран, для восстановления зрения при различных глазных болезнях, для замедления общих процессов старения организма и профилактики онкологических заболеваний отдельных органов. В настоящее время в рамках междисциплинарного биомедицинского проекта "Ионы Скулачева" проводятся клинические испытания одного из препаратов, а также ведутся лабораторные исследования механизма действия ионов SkQ1 и SkQR1, отличающихся по химической природе катиона. Экспериментальное изучение антиоксидантного действия ионов сопряжено с большими трудностями ввиду крайне низких действующих концентраций этих веществ. В этой ситуации компьютерное моделирование становится незаменимым инструментом, позволяющим резко сократить стоимость исследования.

Методы моделирования

Целью работы было изучение подвижности ионов SkQ1 (катион трифенилфосфония, ТФФ) и SkQR1 (катион родамина) в кардиолипидных мембранах методами молекулярной динамики. Молекулярно-динамические расчеты проводились с использованием программы Gromacs [2] на суперкомпьютерном комплексе

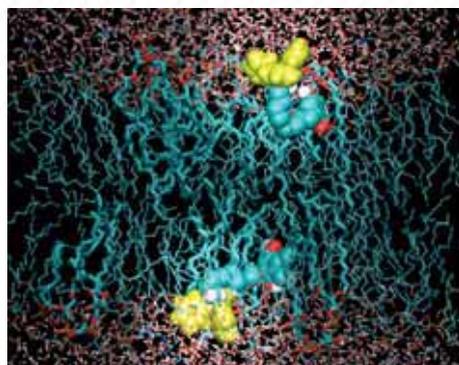


Рис. 1. Общий вид кардиолипидной мембраны и ионов SkQ1. Показаны ионы SkQ1, молекулы кардиолипидина, липиды и вода (обозначения в тексте)

Общий вид системы и расположение ионов SkQ1 в кардиолипидной мембране показано на рис. 1, на котором обозначены: ионы SkQ1 (большие сферы), молекулы кардиолипидина (толстые цилиндры), липиды (тонкие полупрозрачные цилиндры), вода (тонкие цилиндры). Желтым цветом показана положительно заряженная часть SkQ1, красным — атомы кислорода, синим — азота, коричневым — атомы фосфора, сине-зеленым — атомы углерода, белым — водорода.

Результаты исследования

Структурные и динамические свойства кардиолипидной мембраны и характеристики подвижности ионов SkQ изучались в ходе молекулярной динамики при температуре 303 К и нормальном давлении. Основные релаксационные процессы в липидных мембранах при температуре выше точки фазового перехода происходят на временах менее 10 наносекунд, поэтому производительности суперкомпьютерного кластера «Чебышев» было достаточно, чтобы изучать термодинамически равновесные характеристики системы.

На рис. 2 показано распределение плотности массы компонентов мембраны в поперечном к плоскости мембраны направлении: линиями различного цвета обозначены вклады липида (светло-коричневый), кардиолипидина (зеленый), SkQ (фиолетовый), воды (синий), ионов (темно-коричневый) и суммарной плотности (черный). Центр координат расположен в центре мембраны. В верхней и нижней частях рисунка показаны системы с ионами SkQ1 и SkQR1, соответственно.

МГУ «Чебышев» [3]. Параметризация ионов SkQ1, SkQR1 и кардиолипидина, которые отсутствуют в стандартной параметризации Gromacs, была проведена на основании квантово-механических расчетов *ab initio* в приближении функционала плотности [4]. Рабочая модель мембраны включала 88 молекул фосфатидилэтаноламина (POPE), 12 молекул кардиолипидина, 2 молекулы SkQ1 или SkQR1, 4050 молекул воды, 23 ионов Na⁺ и 1 ион Cl⁻. Общее время расчета каждой системы было 0,5 микросекунды. Молекулы воды описывались жесткой трехцентровой моделью SPCE.

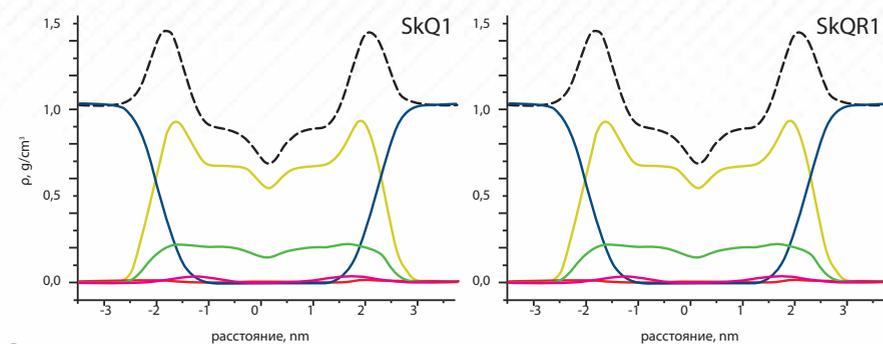


Рис. 2. Распределение плотности массы компонентов мембраны в поперечном направлении: липид (светло-коричневый), кардиолипидин (зеленый), SkQ (фиолетовый), вода (синий), ионы (темно-коричневый) и суммарная плотность (черный). В верхней и нижней частях рисунка показаны системы с ионами SkQ1 и SkQR1, соответственно

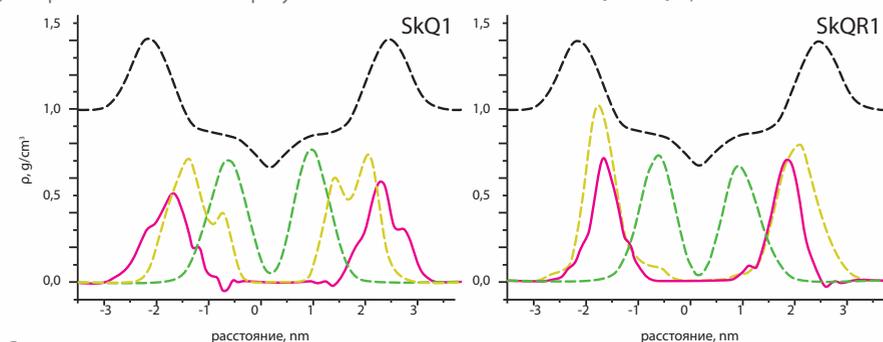


Рис. 3. Распределение вероятности положения ионов SkQ в кардиолипидной мембране: ионы SkQ (фиолетовый), кислород пластохинона (красный), атомы C11 линолевой кислоты кардиолипидина (зеленый)

Это типичный профиль распределения плотности массы в липидной мембране. Площадь, приходящаяся на одну молекулу липида из двух углеводородных цепей, составляет 0,61 nm² (кардиолипидин рассматривается как две молекулы, поскольку содержит четыре цепи).

На рис. 3 показаны различные характеристики положения ионов SkQ в кардиолипидной мембране. Различия наблюдаются прежде всего в положении заряда ионов SkQ в мембране (фиолетовые линии), в положении кислорода пластохинона (красные линии) относительно атомов C11 линолевой кислоты кардиолипидина, являющихся «мишенью» для атаки активных форм кислорода (зеленые линии). Сравнение распределения ионов SkQ1 и SkQR1 выявило несколько различий в их расположении в кардиолипидной мембране, что помогло объяснить экспериментально наблюдаемые различия в их терапевтическом действии.

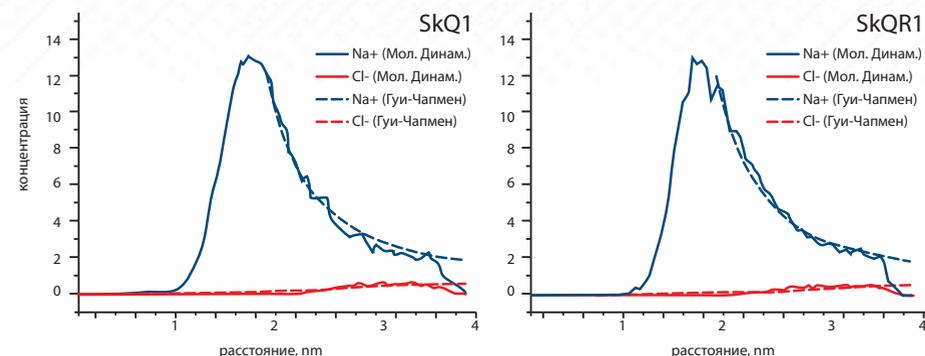


Рис. 4. Распределение катионов натрия и анионов хлора (синие и красные линии) вблизи поверхности мембраны. Концентрация ионов, рассчитанная по классической теории Гуи-Чапмена, изображена пунктирными линиями

По данным молекулярной динамики были рассчитаны коэффициенты латеральной диффузии ионов SkQ, а также других компонентов мембраны. Было показано, что коэффициент диффузии SkQR1 ($1.5 \cdot 10^{-7}$ см²/сек) в пятнадцать раз превышает подвижность иона SkQ1 ($1 \cdot 10^{-8}$ см²/сек). Столь сильное различие в подвижности обусловлено тем, что катион SkQ1 сильнее взаимодействует с фосфатными группами липида, тогда как взаимодействие катиона родамина SkQR1 с фосфатными группами ослаблено из-за больших размеров сопряженного кольца родамина. Данная особенность иона SkQR1 имеет важные последствия для его использования в качестве направленного митохондриального антиоксиданта.

На рис. 4 показана зависимость концентрации ионов вблизи поверхности мембраны: синим цветом изображена концентрация катионов натрия, красным — анионов хлора (концентрация в объеме на бесконечном удалении от мембраны принята за единицу). Распределение ионов хорошо соответствует классической теории Гуи-Чапмена (пунктирные линии). Детальный анализ показывает, что область распределения ионов натрия, компенсирующих отрицательный заряд поверхности мембраны, находится главным образом внутри самой полярной области расположения фосфатных групп мембраны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л.Е. и др. // Биохимия. 2008. 73. С. 1589.
2. Hess B., Kutzner C., van der Spoel D. et al. // J. Chem. Theory Comput. 2008. 4. P. 435.
3. Научно-исследовательский вычислительный центр Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова (НИВЦ МГУ) – <http://www.srcc.msu.ru>
4. Severin F.F., Severina I.I., Antonenko Y.N. et al. // Proceed. Nat. Acad. Sci. USA. 2010. 107. P. 663.

Высокопроизводительные вычисления в биоинженерии

