

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА САМООРГАНИЗАЦИИ МОЛЕКУЛ ДИНОЛЕИЛ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИНА

Шумм А.Б. ^{1,5}, Короткова, П.Д. ¹, Юрченко, А.А. ², Тимофеев В.И. ^{3,4}, Гусельникова, А.Р. ², Владимиров Ю.А ¹.

- ¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 117997 Россия
- ³ Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва, 119333, Россия
- ⁴ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182, Россия
- ⁵ Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской Академии Наук, Москва, 119991 Россия

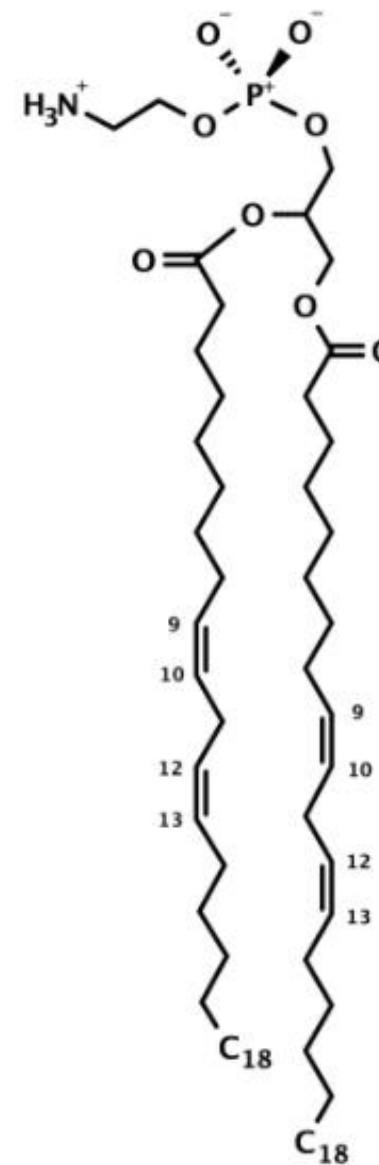
Докладчик:

*Шумм Алексей Борисович, к.ф.-м.н., старший преподаватель
кафедры медицинской биофизики МГУ им. М.В. Ломоносова*

Дилинолеил фосфатидилэтаноламин (DLiPE)

- Содержание фосфатидилэтаноламинов во внутренней мембране митохондрий составляет 37% от всех фосфолипидов $\Rightarrow$ это основной тип липид митохондриальной мембраны.
- Содержит две двойные связи в ацильных остатках, формирующие бис-аллельный участок:
 - 1) повышенная текучесть;
 - 2) понижается температура плавления;
 - 3) повышенная окисляемость.

Химическая формула
DLiPE



Внутренняя митохондриальная мембрана играет важнейшую роль в процессе запуска апоптоза, нарушения которого могут приводить к различным заболеваниям, например, нейро-дегенеративным в случае чрезмерной апоптотической активности или злокачественным опухолям при ее подавлении.

Митохондриальный механизм активации апоптоза заключается в запуске перекисного окисления липидов. В перекисном окислении могут участвовать только ненасыщенные жирнокислотные остатки.

Моделируемый липид является ненасыщенным и относится к преобладающему типу фосфолипидов внутренней мембраны митохондрий, что делает целесообразным изучение его свойств.

В то же время процесс самосборки липидов является упрощенной моделью образования мембран в живой клетке.

Наиболее распространённые типы фосфолипидов внутренней мембраны митохондрий:

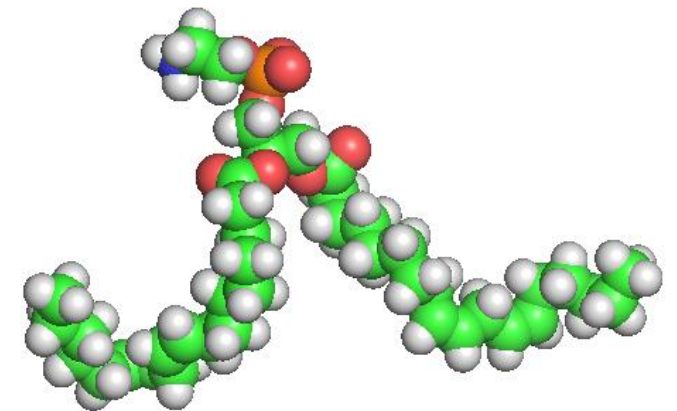
37% - фосфатидилэтаноламины (PE)

26,5% - фосфатидилхолины (PC)

4,5% - фосфатидилинозитолы (PI)

25,4% - кардиолипины (CL)

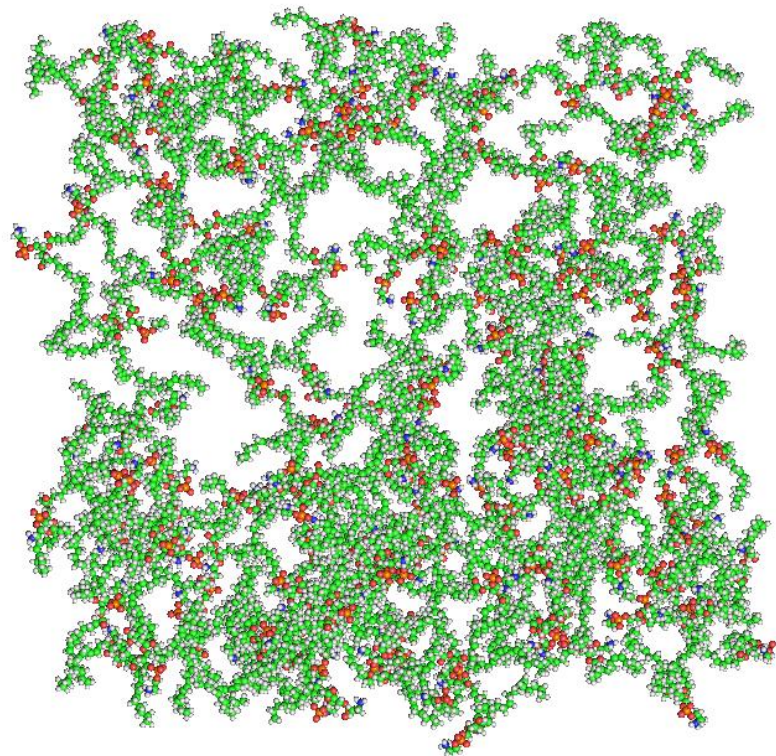
*Исходная используемая
структура DLiPE*



Материалы и методы

Для моделирования использовался программный пакет AMBER с CUDA-версией pmemd.

Уравновешивание проводилось в 2 стадии: по 5 и 100 пс соответственно с нагреванием до 310 К и давлением 1 атмосфера.



Состав системы:

- 160 молекул DLiPE
- Вода (модель TIP3P)
- Ионы Na для уравнивания заряда

Ячейка: кубическая, 150x150x150 Å.

Продуктивная молекулярная динамика проводилась при температуре 310 К и давлении 1 атмосфера в 2 этапа:

- 1) 10 последовательных расчетов по 2 нс каждый с шагом 2 фс с использованием термостата Ланжевина и баростата Берендсена.
- 2) Последовательно запущен расчет на 200 нс с шагом 2 фс с термостатом Ланжевина и баростатом Монте-Карло.

Исходное распределение липидов в системе

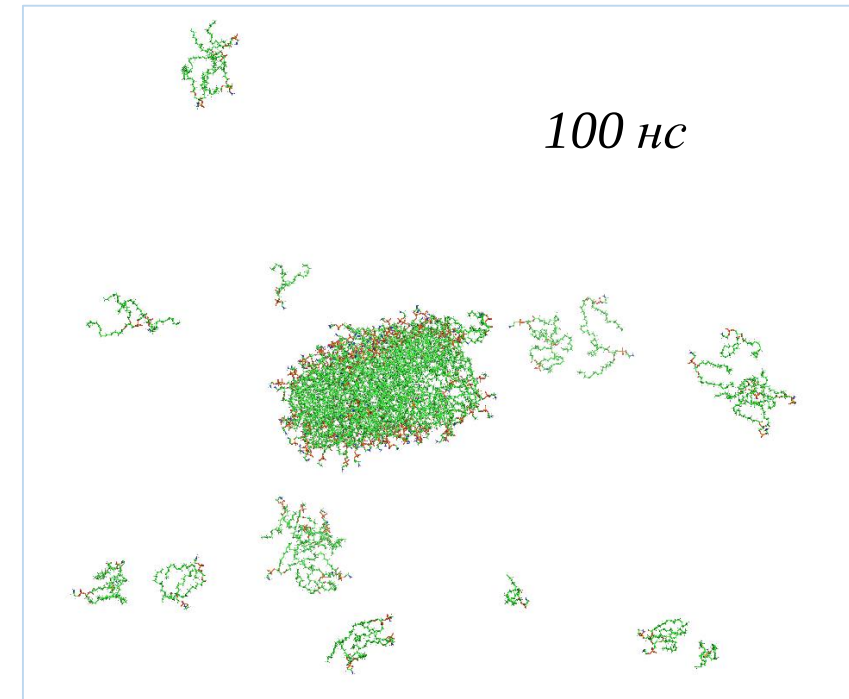
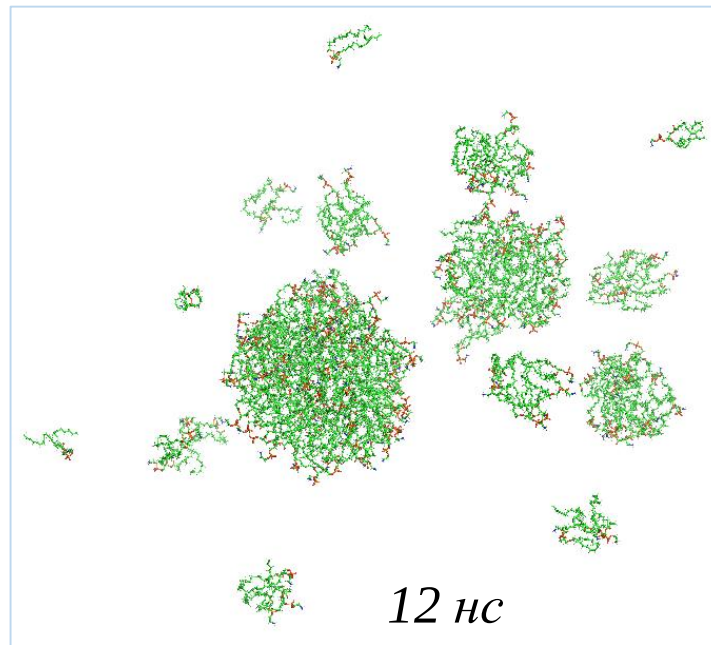
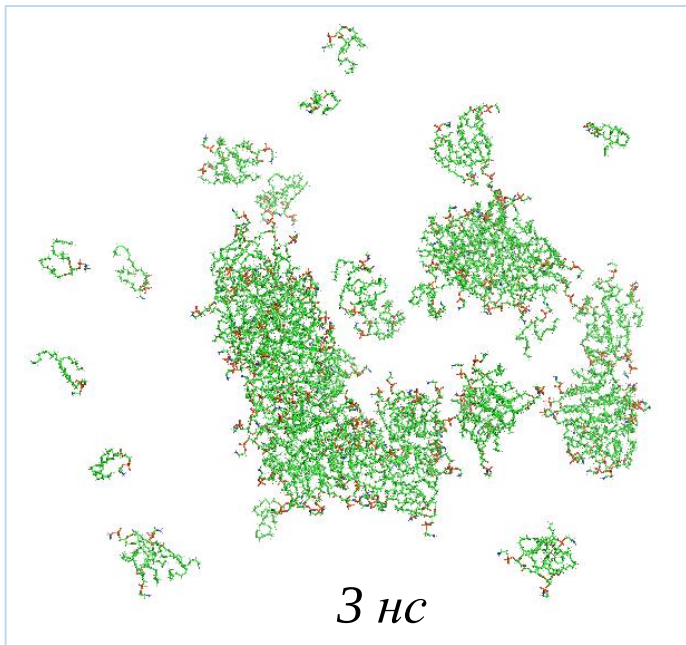
Результаты

Агрегация липидов стала заметна к 120 пс от начала эксперимента. Основные группы молекул были сформированы в течение первых 3 нс. В первые 8 нс сформировались следующие структуры:

- Относительно стабильные – мицеллы, содержащие 72, 23 и 14 молекул липидов;
- Группы липидов по 3-6 молекул;
- 10 одиночных молекул DLiPE.

На 690 пс произошло слияние мицелл. Конечное состояние системы:

- 1 мицелла, состоящая из 120 молекул DLiPE;
- 7 групп, включающих от 3 до 8 молекул липидов;
- 6 одиночных молекул.



Вывод: формирующиеся в процессе моделирования мицеллы являются стабильными структурами.