

Моделирование ассоциатов глицирризиновой кислоты с холестерином в метаноле

Аникеенко Алексей Владимирович, Зеликман Максим Валентинович, Кадцын Евгений Дмитриевич, Медведев Николай Николаевич

Работа по гранту «Исследование структуры ассоциатов амфифильных молекул в растворах». РФФИ №15-03-03329, руководитель Медведев Николай Николаевич 2015-2017 годы

Научное содержание работы

Известно, что глицирризиновая кислота (ГК) (рис.1) способна оказывать лекарственное действие. Так же она помогает растворению некоторых других лекарственных молекул. С использованием МД моделирования было показано, что ГК образует в воде комплексы с холестерином (рис.1). Недавно экспериментально было показано, что они так же образуются и в метаноле, причем стехиометрия комплексов 2:1 (ГК:холестерин). Используя МД моделирование, мы пытались исследовать строение и свойства таких комплексов.

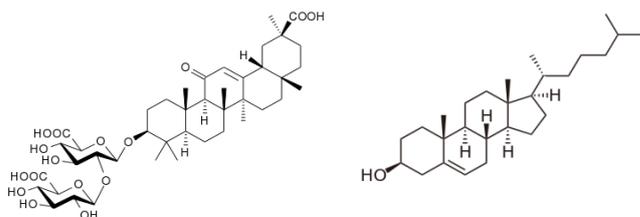


Рис. 1: глицирризиновая кислота и холестерин

Проводилось классическое полноатомное МД моделирование 8 молекул ГК и 2 молекул холестерина в метаноле. Моделирование проводилось в пакете Gromacs 4.6 с шагом интегрирования 2фс, радиусом обрезания 1нм, при температуре 300К (два отдельных термостата v-rescale для растворителя и растворенных молекул), и давлении 1 бар, поддерживаемым баростатом Парринелло-Рамана. Валентные колебания с участием водорода исключались алгоритмом LINCS, для электростатики использовалась схема PME. Для ГК использовались поля сил GAFF для агликона и GLYCAM для глюкуроновых кислот, для холестерина использовалось поле сил типа Amber, для метанола TraPPE.

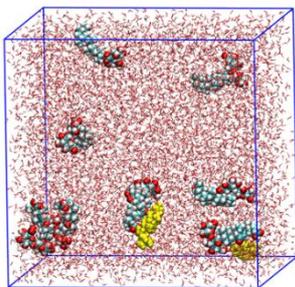


Рис. 2: снимок системы. ГК и холестерин показаны в виде ван-дер-ваальсовых сфер, холестерин окрашен в желтый цвет.

Из зависимости Леннард-Джонсовской энергии взаимодействия двух молекул ГК можно ясно увидеть, что димеры образуются в метаноле редко и быстро разваливаются, ассоциаты большего размера не образуются вовсе. Ситуация заметно отличается от таковой в водном растворе. Была построена хронограмма контактов всех растворенных молекул друг с другом (рис. 3). На ней есть и достаточно длинные линии, но в целом видно, что устойчивых контактов не наблюдается. Кроме того, строилась матрица контактов между молекулами растворенного вещества для каждого момента времени, на основании которой можно построить граф связности системы и рассчитать концентрации различных ассоциатов. Зная их концентрации можно оценить константу устойчивости ассоциатов.

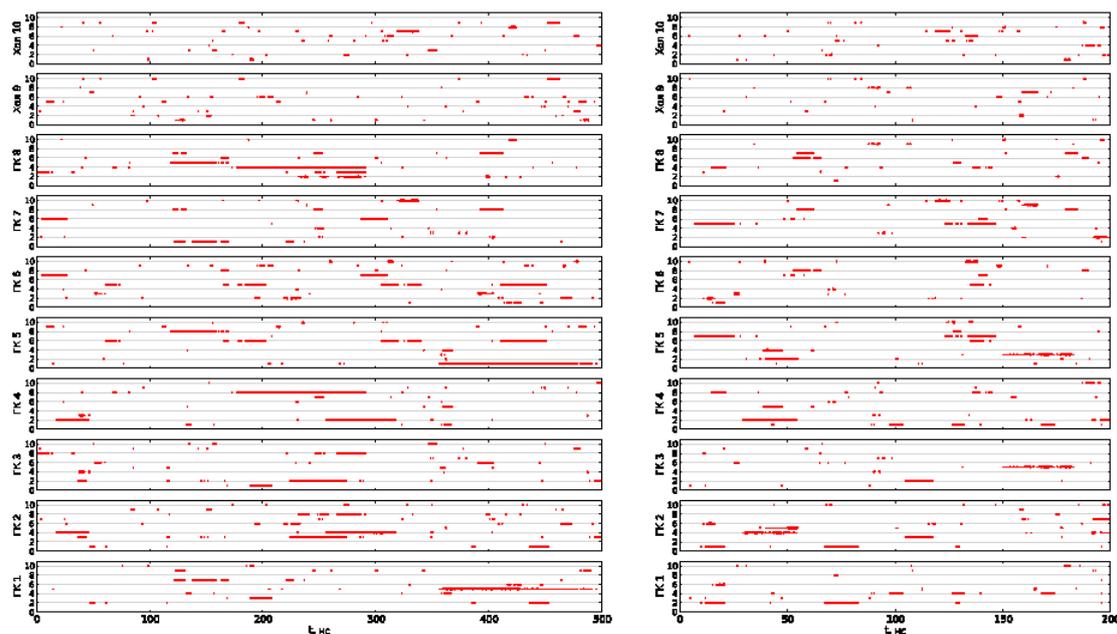


Рис. 3: хронограмма контактов растворенных молекул

Из всей приведенной информации можно заключить, что ассоциаты ГК и холестерина в метаноле хотя и образуются, но только в результате случайных контактов молекул при диффузионном движении. В ходе моделирования не удалось наблюдать устойчивых ассоциатов со стехиометрией 2:1.

Возможная причина этого состоит в том, что ассоциаты имеют достаточно большой размер и их невозможно получить в ходе моделирования 2 молекул холестерина и 8 молекул ГК. Возможно, ассоциаты имеют некую крайне устойчивую структуру, для случайного получения которой требуется крайне долгое моделирование.

Для ответа на эти вопросы мы провели моделирования агрегата из 8 молекул ГК, взятых из кристаллической структуры и 4 молекул холестерина, добавленных в полости этой структуры (рис.4). Спустя 10 нс от начала моделирование кластер начал распадаться и через 40 нс исчез. Таким образом, подобный кластер оказался плохим кандидатом на роль устойчивого агрегата ГК и холестерина.

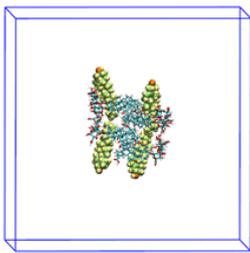


Рис. 4. Структура кандидата в устойчивые ассоциаты

Наконец, помимо моделирования ГК и холестерина в чистом метаноле так же было проведено моделирование в смеси вода-метанол в соотношениях 0.3/0.7, 0.5/0.5, 0.7/0.3. Оказалось, что в растворах, в которых воды меньше, чем метанола, качественно поведение растворенных молекул не меняется. Напротив, когда воды становится больше, чем метанола, растворенные молекулы за 90 нс слипаются в один большой кластер, который существует далее до конца траектории.

Молекулярно-динамическое моделирование систем, содержащих такое количество частиц (~15000 молекул, ~50000 атомов) в настоящее время крайне затруднительно проводить на локальных компьютерах, в связи с этим авторы выражают огромную признательность кластеру НГУ за возможность проведения исследования.

Результаты работы опубликованы в статье Anikeenko A. V. et al. Simulation of glycyrrhizic acid associates with cholesterol in methanol //Journal of Structural Chemistry. – 2017. – Т. 58. – №. 2. – С. 268-275.