

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАТИОННЫХ АНТИСЕПТИКОВ С КАРДИОЛИПИН-СОДЕРЖАЩЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНОЙ

Холина Е.Г., Орехов Ф.С.¹, Коваленко И.Б.², Боздаганян М.Е.², Страховская М.Г.²

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119992, г. Москва, Ленинские горы, 1 стр. 24

¹Московский физико-технический институт, Россия, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

Антисептики — класс антимикробных веществ, широко применяемых при борьбе с бактериальной инфекцией. Основной мишенью действия антисептиков принято считать плазматическую бактериальную мембрану, важным компонентом которой является анионный фосфолипид кардиолипин. Молекулы кардиолипина формируют липидные микродомены, расположенные на полюсах палочковидных бактериальных клеток. Экспериментально установлено, что под действием катионных антисептиков (КА) происходят разрывы бактериальных клеточных стенок на полюсах клетки. Однако на молекулярном уровне данный эффект ранее не был исследован. В рамках настоящей работы на основе разработанных нами ранее крупно-зернистых молекулярных моделей КА разных химических классов (мирамистин, хлоргексидин, пиклоксидин, октенидин) было изучено их взаимодействие с модельным бислоем, модифицированным кардиолипином. КА добавлялись к модельному бислою состава POPE:POPG:CDL2 81:7:12 в двух концентрациях: в соотношении антисептик:липид 1:8 и 1:4. На основе молекулярно-динамических расчетов было показано изменение таких характеристик модельного бислоя, как коэффициенты латеральной диффузии липидов, толщина мембраны, площадь на липид, упаковка жирнокислотных цепей липидов. Несмотря на влияние на упомянутые выше характеристики бислоя, все исследованные антисептики, за исключением октенидина, не вызывали разрушение модельной мембраны. Однако октенидин в высокой концентрации способствовал формированию в бислое ярко выраженного кардиолипинового микродомена при том, что изначально липиды разных химических классов были распределены в мембране случайным образом. После образования кардиолипинового микродомена наблюдалось вырывание из бислоя находящихся рядом нейтрально заряженных молекул фосфатидилэтаноламина. Таким образом, было показано, что антибактериальное действие антисептиков на разные участки бактериальной клетки может иметь различную природу, связанную с разным распределением липидов в основной части и на полюсах клетки.

Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова в рамках научного проекта государственного задания МГУ №121032500060-0 при частичной поддержке грантом РФФИ № 19-34-90045.