

*XVII конференция «Математические модели и
численные методы в биологии и медицине»
г. Москва, ИВМ РАН, 16 – 17 октября 2025 г.*

МОДЕЛЬ БРОУНОВСКОЙ ДИНАМИКИ ДИФФУЗИИ ЦИТОХРОМА C В ЛЮМЕНЕ КРИСТЫ МИТОХОНДРИИ

Абатурова А.М., Ризниченко Г.Ю.

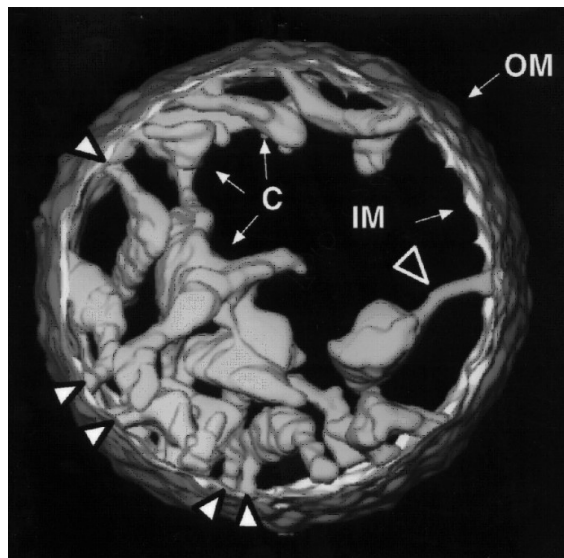


Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
биологический ф-т, кафедра биофизики

abaturova@list.ru

**Работа выполнена в рамках научного проекта
государственного задания МГУ №121032500060-0**

Митохондрии



Реконструкция трехмерной структуры митохондрии по серии электронно-микроскопических фотографий тонких срезов химически фиксированных митохондрий печени крысы.

C.A. Mannella et al., 1998

DOI: 10.1002/biof.5520080309

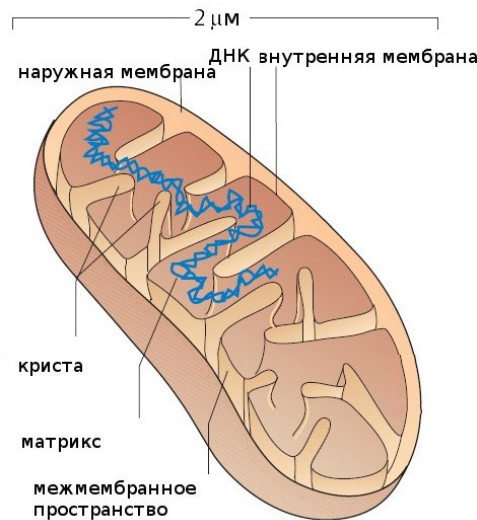
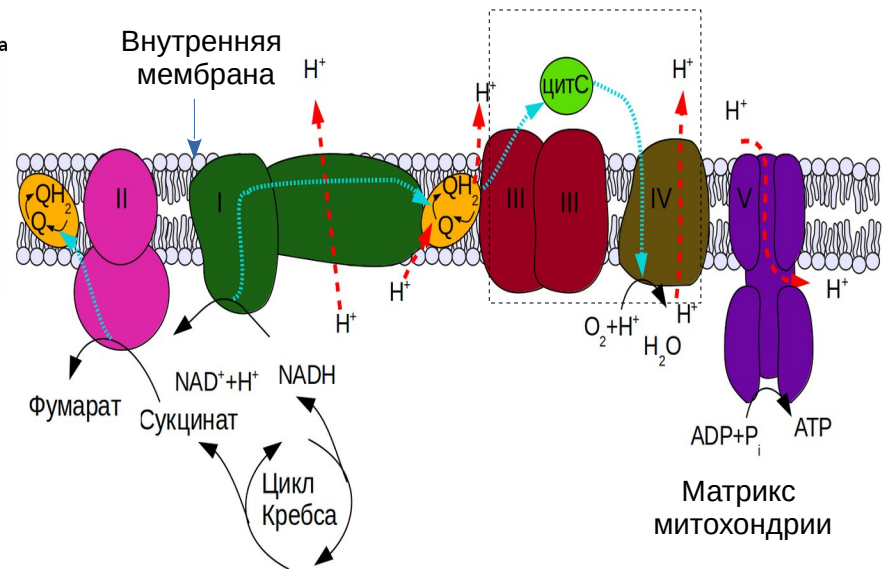


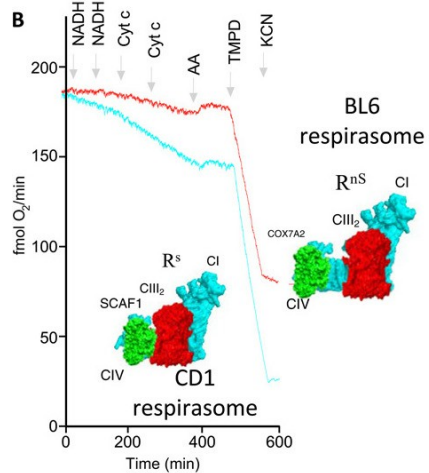
Схема строения митохондрии



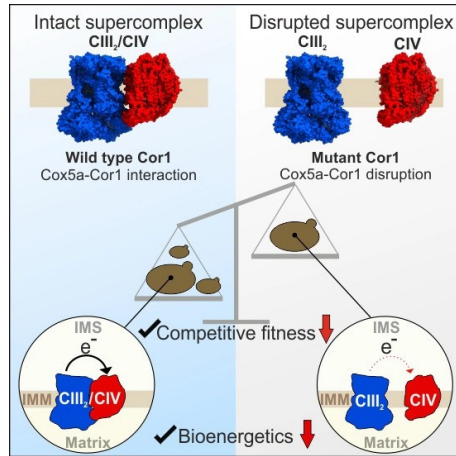
Электрон-транспортная цепь митохондрий

Болезни

Нарушение структуры респирасом - увеличение расстояния между дыхательными комплексами



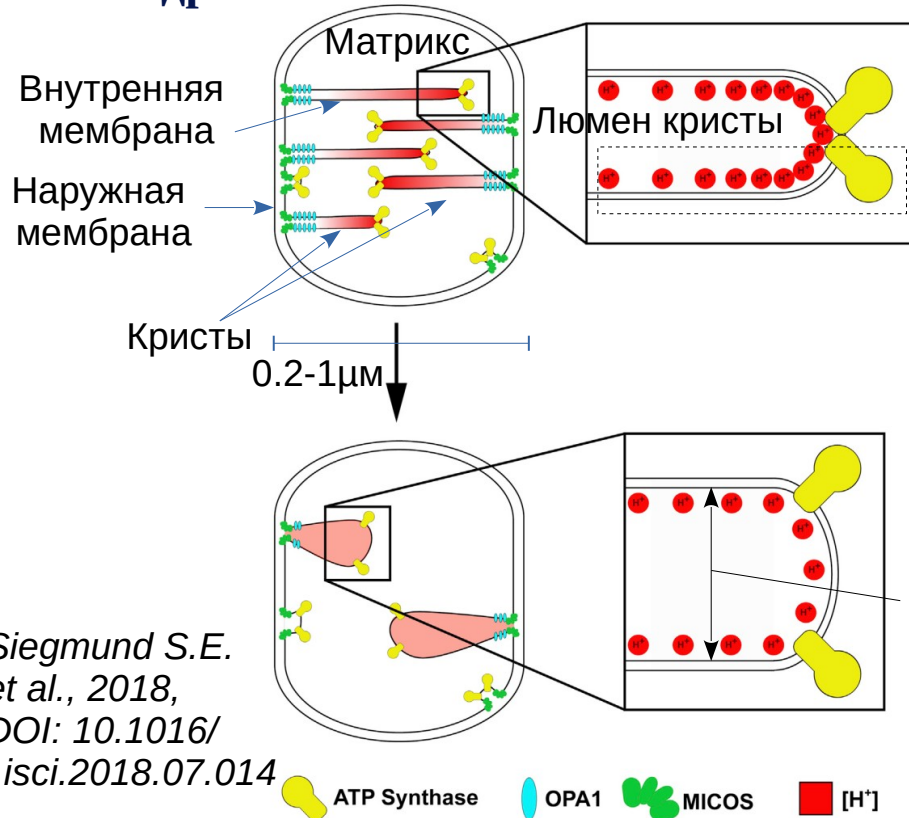
Потребление животными с разным типом респирасом, *Enrique Calvo Pablo et al., 2020*, DOI: 10.1126/sciadv.aba7509
Фактор сборки суперкомплекса SCAF1 повышает эффективность дыхания и снижает выработку АФК



Respiratory supercomplexes enhance electron transport by decreasing cytochrome c diffusion distance, *Jens Berndtsson et al., 2020*
DOI: 10.15252/embr.202051015

Изменение толщины люмена кристы при синдроме Лея
по данным криоэлектронной микроскопии

Схема строения митохондрии



Siegmund S.E. et al., 2018, DOI: 10.1016/j.isci.2018.07.014

Толщина люмена кристы (ТЛК) $z=120-160 \text{ \AA}$

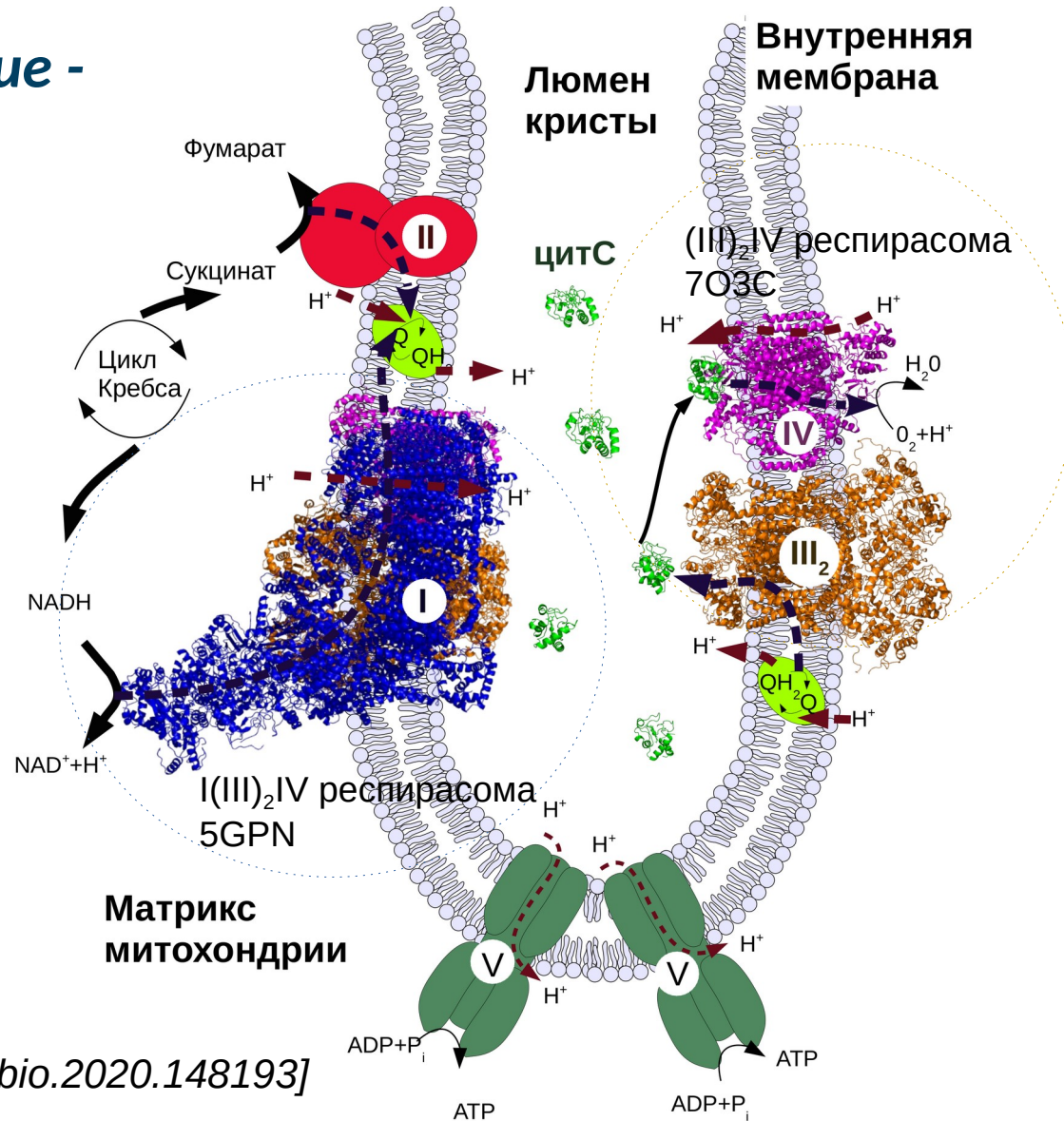
ATP Synthase OPA1 MICOS $[H^+]$

Окислительное фосфорилирование - схема строения кристы митохондрии

I — комплекс I (NADH-дегидрогеназа),
II — комплекс II (сукцинат дегидрогеназа), цитС — цитохром с, III — комплекс III (цитохром-bc1-комплекс), IV — комплекс IV (цитохром с оксидаза), V — комплекс V (АТФ-синтаза), Q — убихинон, QH₂ — убихинол. Изображены pdb структуры I(III)₂IV респирасомы — 5GPN, (III)₂IV респирасомы — 7O3C, комплекса цитС-IV — 5IY5.

**Перенос электрона между III и IV
лимитирующая стадия**

[A.Stuchebrukhov et al., 2020 DOI:10.1016/j.bbablo.2020.148193]



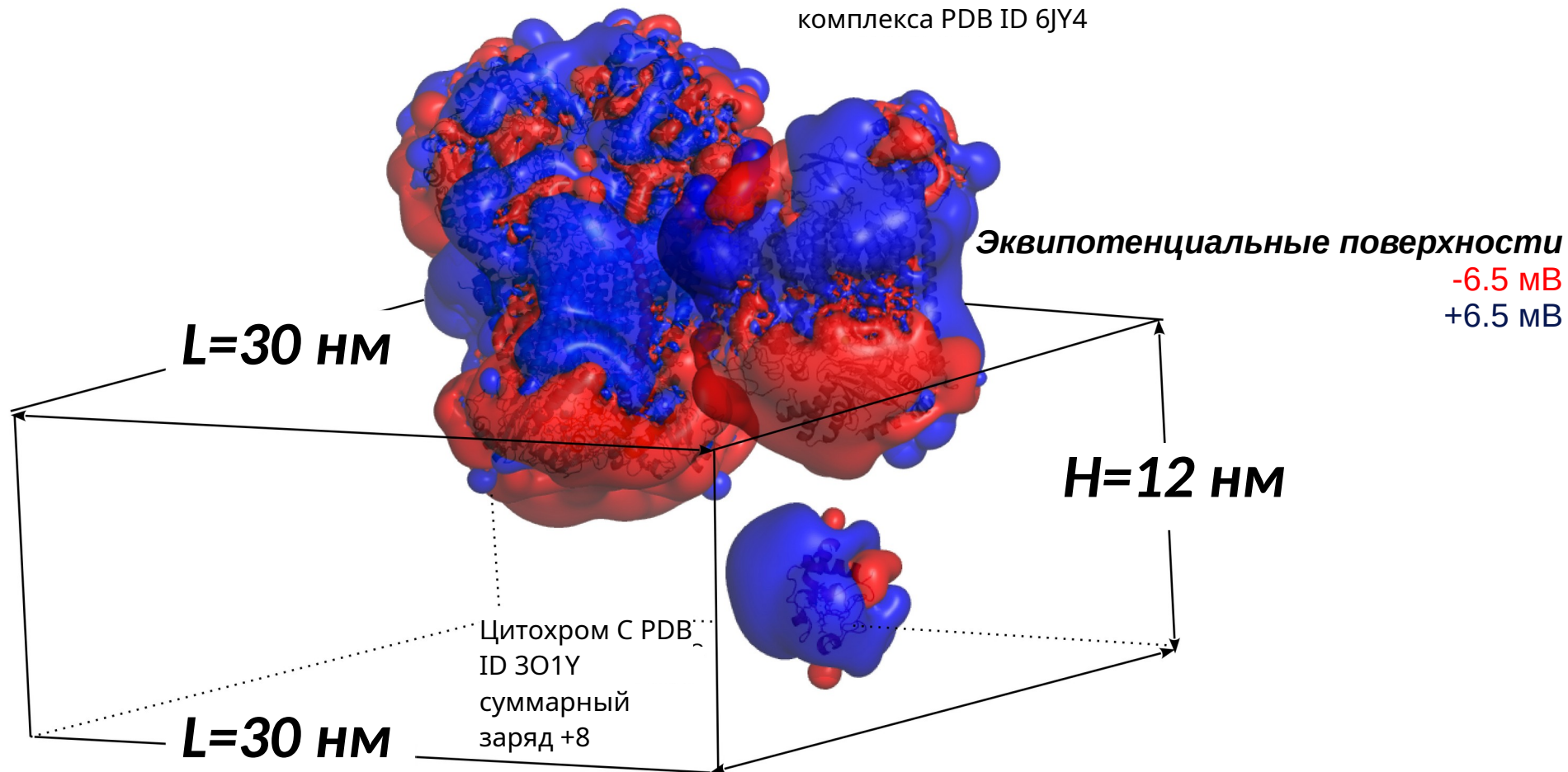
Цель – на модели Броуновской динамики диффузии цитохрома C от IV к III₂ дыхательных комплексов в кристе митохондрии исследовать затруднение транспорта электрона при увеличении расстояния между дыхательными комплексами в респирасоме и при изменении расстояния между мембранами

Модель

- Для построения модели использовалась программа броуновской динамики ProKSim (Хрущев С.С. и др., 2013, DOI: 10.20537/2076-7633-2013-5-1-47-64).
- Белки рассматривались как твердые тела, молекулы цитохрома С (PDB ID 3O1Y) двигались под действием случайной броуновской и электростатической сил. Недостающая часть пространственной структуры субъединицы Е димера III дыхательного комплекса (PDB ID 1BGY) была достроена по гомологии к субъединице Q. Начальное положение молекул цитохрома С относительно IV (PDB ID 6JY4) соответствовало экспериментальному белок-белковому комплексу 5IY5. Шаг по времени в модели – 100 пс, pH=7, ионная сила – 130 мМ.
- Заряды на белках расставлялись с помощью силового поля CHARMM36, дополненного параметрами для гема С (Autenrieth F. et al., 2004, DOI: 10.1002/jcc.20079), для железо-серного кластера (Chang C.H. et al., 2009, DOI: 10.1021/ct800342w) и окислительно-восстановительных центров ССО (CuA, геме а, геме а3, CuB - Johansson P. et al., 2007, DOI: 10.1002/jcc.20835)
- Цитохром С (цитС) был в окисленном состоянии, цитохром С1 (цитС1) субъединицы Р III₂ – в восстановленном, цитС1 субъединицы D III₂ – в окисленном состоянии, цитохром С оксидаза (ССО) в полностью восстановленном.

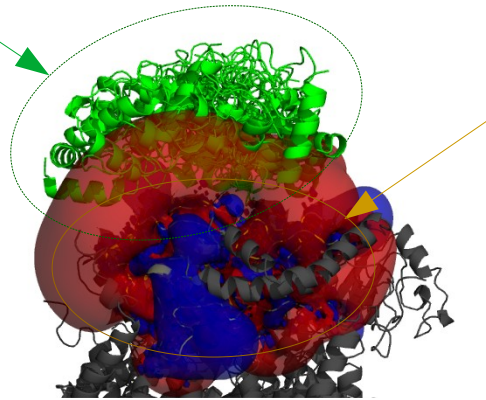
Димер III дыхательного
комплекса PDB ID 1BGY,
суммарный заряд -11

Мономер IV дыхательного
комплекса PDB ID 6JY4



Параметры модели – условия образования предварительного комплекса

Молекулы цитохрома с



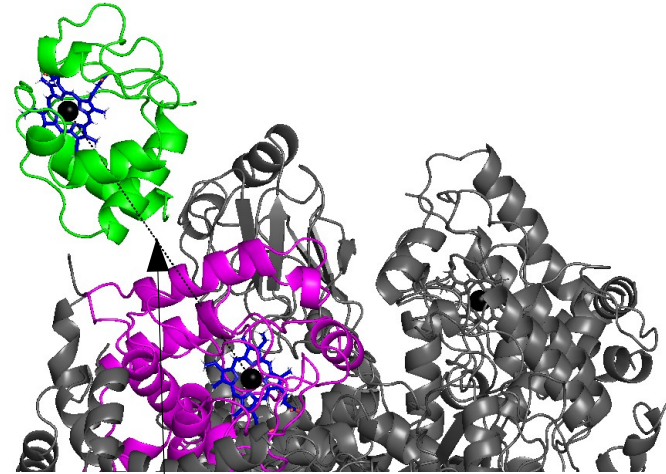
Водорастворимая
часть
цитохрома c1

Эквипотенциальные поверхности

-6.5 мВ

+6.5 мВ

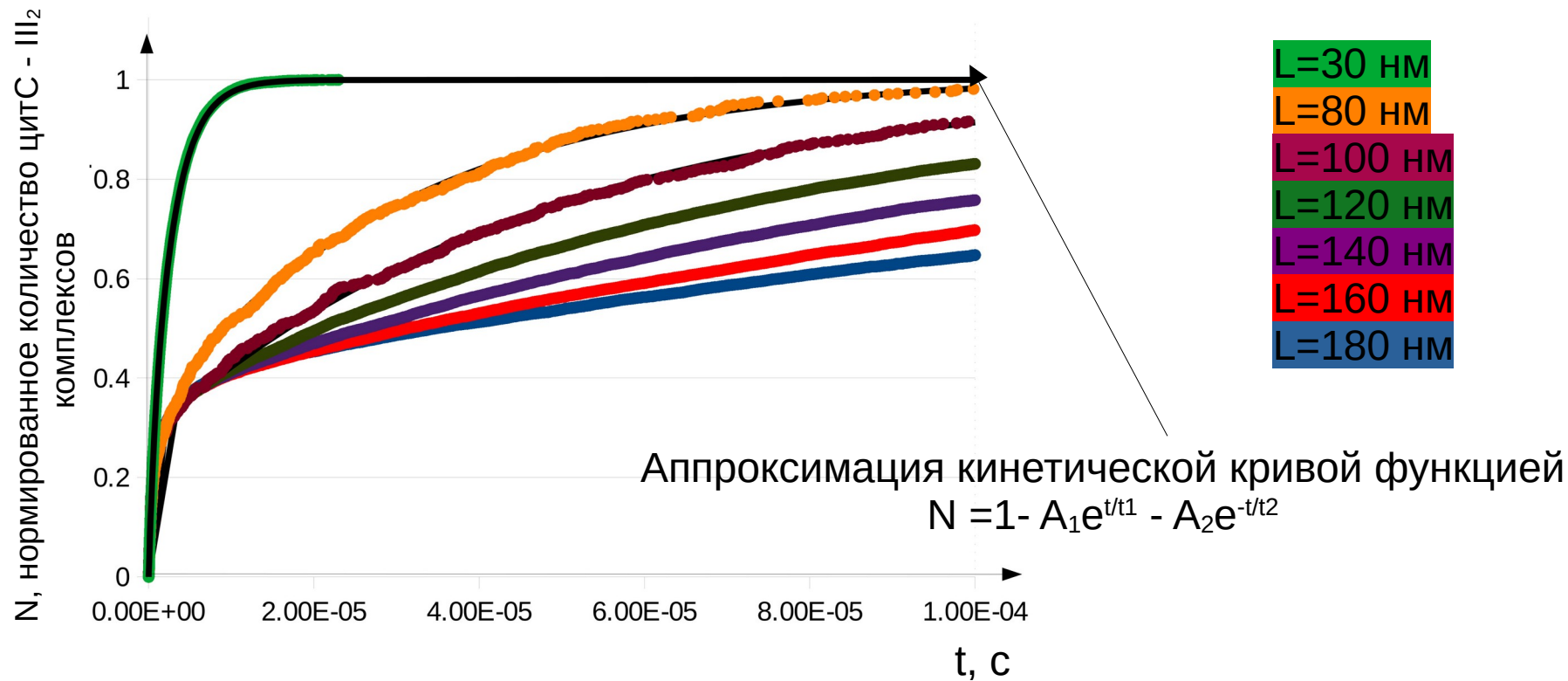
Расположение молекул цитохрома с (3O1Y) около цитохрома c1 (1BDY), полученные в модели при ионной силе раствора 130 мМ с **энергией электростатического притяжения (E)** в комплексе по модулю более 3.4 кт и **расстоянием, между редокс-центрами – атомами железа (R)**, менее 3.5 нм (Abaturova A.M. et al., 2020, DOI: 10.1051/itmconf/20203104001).



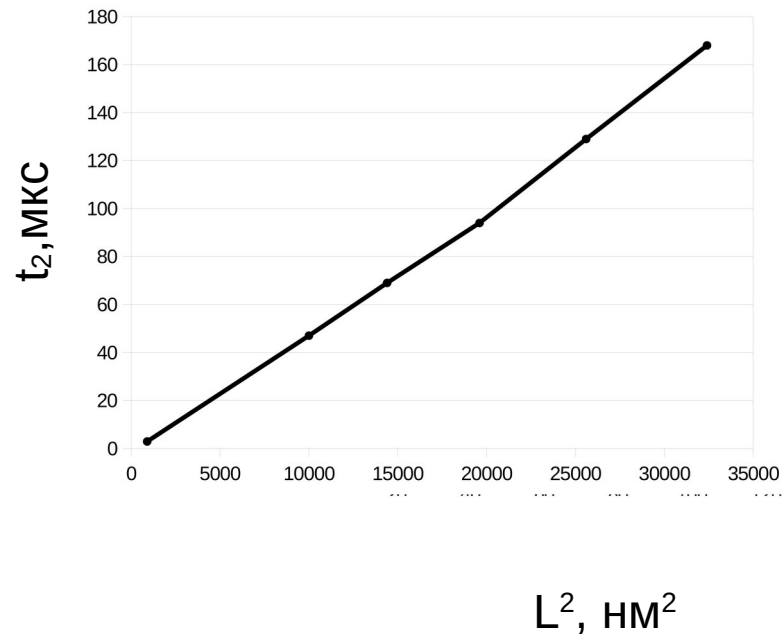
Расстояние, между редокс-центрами – атомами железа (R)=3.5 нм.

Энергия электростатического взаимодействия (E) в комплексе -3.7 кт

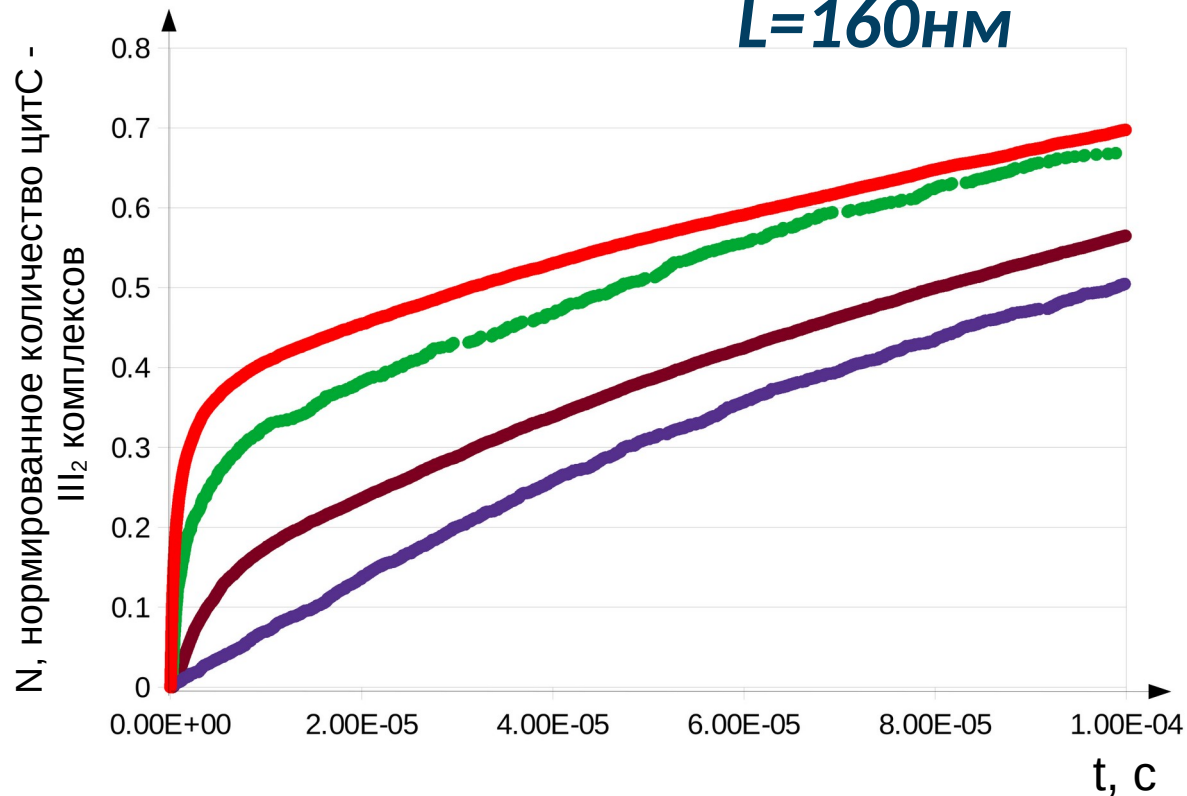
Влияние ширины участка кристы на кинетику образования предварительного комплекса цитС и III_2



Влияние ширины участка кристы на показатель медленной эксоненты



**Влияние увеличения расстояния между
дыхательными комплексами в респирасоме (D) на
кинетику образования предварительного
комплекса цитС и III_2 при ширине мембраны
 $L=160\text{ нм}$**



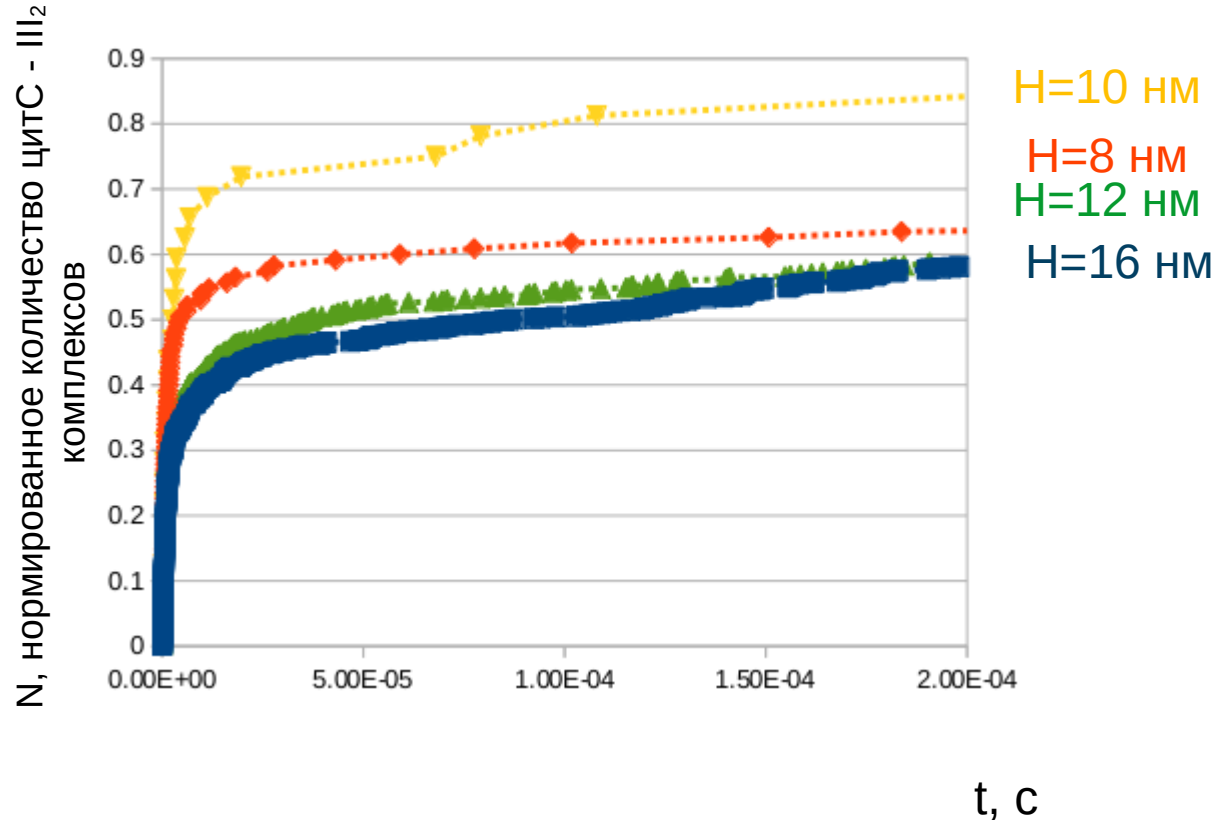
$D=0$ нм

$D=50$ нм

$D=150$ нм

$D=0$ нм, случайное
начальное положение
цитС

Влияние расстояния между мембранами кристы (H) на кинетику образования предварительного комплекса цитС и III_2 при ширине мембраны $L=160\text{ нм}$



Результаты

На модели Броуновской динамики было получено замедление транспорта электронов цитохромом С:

- при уменьшении количества дыхательных комплексов в мембране (т. е. увеличении площади мембраны на респирасому)
- при увеличении расстояния между дыхательными комплексами в респирасоме
- при отклонении расстояния между мембранами кристы от 10 нм

Таким образом, модель броуновской динамики показывает, что при синдроме Лея увеличение расстояния между мембранами крист митохондрий может мешать нормальной работе клеточного дыхания.