

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ ГРАДИЕНТОВ КОНЦЕНТРАЦИИ АТФ В НЕЙРОНЕ

Я.Р. Нарциссов*, канд. физ.-мат. наук, Е.В. Машковцева, канд. физ.-мат. наук,
С.Е. Бороновский, канд. физ.-мат. наук, В.С. Копылова

НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии;
115404, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

*E-mail: yarosl@biotic.dol.ru

На основе сравнительного анализа изменения уровня содержания АТФ, смоделированного в компьютерном фантоме нейронов молекулярного и наружного зернистого слоев коры головного мозга, проведенного с помощью математического моделирования нестационарных градиентов данного нуклеотида, показано, что уменьшение количества источников АТФ приводит к падению предельного значения концентрации данного нуклеотида в фантоме нейрона вне зависимости от геометрического расположения функционирующих митохондрий.

Ключевые слова: нестационарные градиенты, диффузия, энергетическое обеспечение клетки, нейрон, психотропные препараты.

Митохондриальные дисфункции являются одним из фундаментальных механизмов в патогенезе различных токсических состояний человека, в особенности связанных с клетками печени, скелетных и сердечных мышц, а также центральной нервной системы [1]. В ряде случаев подобные дисфункции могут быть индуцированы введением лекарственных препаратов. Как известно, представители химических соединений, относящиеся к различным группам антидепрессантов, способны ингибировать синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на FoF1-АТФсинтазе митохондрий [2], а также разобщать митохондрии и ингибировать комплексы ее дыхательной цепи [3, 4]. Подобное явление будет неизбежно приводить к ухудшению метаболического состояния нейронов и способствовать развитию нейродегенеративных процессов. В то же время отмечается, что при введении трициклических антидепрессантов наблюдается как антиоксидантный эффект [5], так и некоторое улучшение окислительного фосфорилирования выделенных митохондрий после длительного применения препарата в экспериментальной модели на животных [6]. Можно предположить, что подобные эффекты являются следствием

баланса терапевтического и токсического действия антидепрессантов на уровне клеток.

Цель данной работы – показать условия соблюдения подобного баланса на основе сравнительного анализа изменения уровня содержания АТФ, смоделированного в компьютерном фантоме нейрона.

Экспериментальная часть

В качестве биологического объекта для создания виртуального фантома использовались биометрические данные о нейронах молекулярного и наружного зернистого слоев коры головного мозга [7]. Методика построения компьютерного фантома описана ранее [8]. Областью диффузии принималась область нейроплазмы. Источниками АТФ считались митохондрии (общее число на тело нейрона – N_M), в каждой из которых формировался поток за счет работы совокупности FoF1-АТФсинтаз ($J_{ATФ}^i$, $i \neq k$); общее число белков на одну митохондрию – N_F . Изображение полученного фантома представлено на рис.1. Основное тело нейрона представлено в виде пространства диффузии, в котором располагаются источники, производящие (митохондрии) и поглощающие (ядро) АТФ. В рассматриваемом примере $N_M=16$. Размещение митохондрий – стохастическое в теле нейрона.

Работа каждой отдельной АТФсинтазы моделировалась с помощью компьютерного симулятора активности, созданного на основе комбинированной стохастической модели [9,10]. Валидация параметров моделирования осуществлялась путем сравнения экспериментально измеренного потребления АТФ в нейроне ($J_{ATФ}^{\text{экспериментальное}}$) с суммарными параметрами продукции АТФ в фантоме [11]. При этом выполняется условие:

$$J_{ATФ}^{\text{экспериментальное}} = N_M \cdot \sum_{i \neq k}^{N_F} J_{ATФ}^i$$

Число митохондрий (N_M) также оценивалось на основании известных экспериментальных данных [10]. Поглощение в нейроплазме рассчитывалось исходя из материального баланса АТФ с учетом предположения о стабильности во времени средней концентрации данного нуклеотида. Поглощение АТФ распределялось между непосредственно нейроплазмой и ядром нейрона, причем последнее рассматривалось как источник с отрицательным потоком (поглощение на границе ядерной мембраны). Коэффициент диффузии АТФ принимался равным $150 \text{ мкм}^2/\text{с}$ [12]. Пространственно-временной градиент концентрации АТФ в нейроне был получен на основе суперпозиции решений второй краевой задачи для сферически симметричного источника:

$$\begin{cases} \frac{\partial [AT\Phi](r,t)}{\partial t} = D_{AT\Phi} \cdot \left(\frac{2}{r} \frac{\partial [AT\Phi](r,t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 [AT\Phi](r,t)}{\partial r^2} \right) - k \cdot [AT\Phi](r,t) \\ \left. \frac{d[AT\Phi](r,t)}{dr} \right|_{r=r_0^i} = (-1)^{1+\delta_{ik}} \frac{J_{AT\Phi}^i \cdot V_{source}^i}{D_{AT\Phi} \cdot S_{source}^i}; \quad \delta_{ik} = \begin{cases} 1, & i = k \\ 0, & i \neq k \end{cases} \\ [AT\Phi](\infty, t) \rightarrow 0 \\ [AT\Phi](r, 0) > [AT\Phi]_{base}, \end{cases}$$

где индекс k соответствует ядру нейрона. Одна митохондрия в силу протяженной геометрии может состоять из нескольких элементарных источников. Предполагается, что уровень АТФ в нейроне не должен опускаться ниже значения $[AT\Phi]_{base} = 0,8 \text{ мМ}$ [13], которое рассматривается как пороговое для его функционирования как живой клетки. Процесс подавления синтеза АТФ в митохондриях моделировался путем исключения из рассмотрения заданного числа митохондрий в случайно выбранном положении. Пространственно-временные распределения концентрации АТФ в теле нейрона представлены на рис. 2. Время от начала моделирования $t=100 \text{ с}$. Число митохондрий N_M составляет 16 (а), 12 (б), 8 (в), 4 (г) соответственно, где $k=0,308 \text{ с}^{-1}$, $J_{AT\Phi}^k=431,3 \text{ мкМ/с}$. Справа на рис. 2 – шкала значений концентрации АТФ.



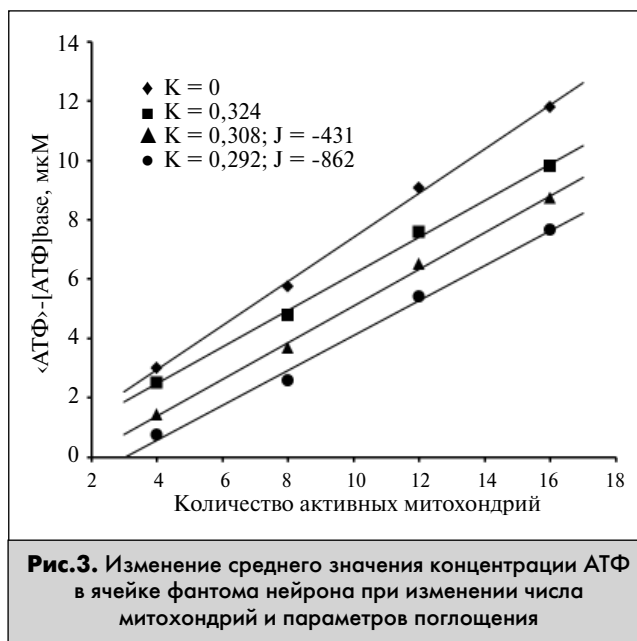
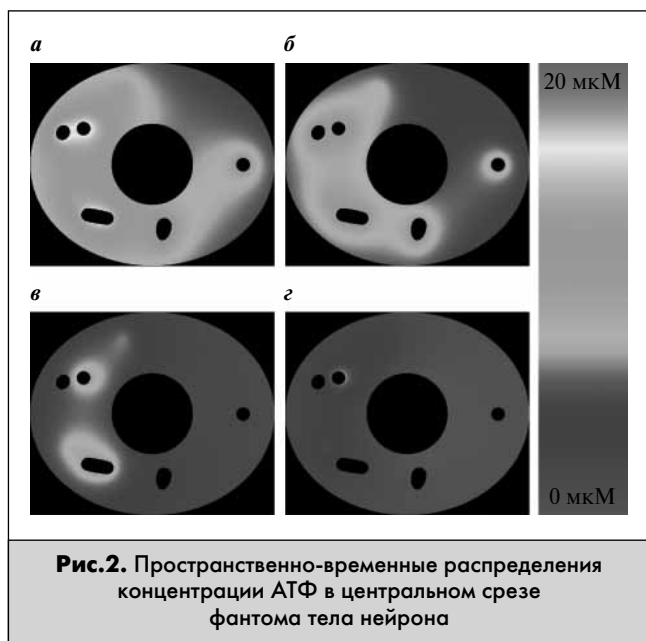
Рис. 1. Изображение фантома нейрона крысы

Как видно из приведенных данных, в случае снижения числа источников АТФ, которое может быть вызвано либо ингибированием белка, либо разобщением окислительного фосфорилирования, уровень нуклеотида существенно падает. При этом увеличение потребления АТФ ядром нейрона приводит к значительному перераспределению его концентрации в сторону уменьшения. Необходимо обратить внимание на то обстоятельство, что с учетом проведенной валидации, описанной выше, максимальный уровень АТФ в теле нейрона, получаемый за счет работы митохондрий, не превышает 20 мкМ . Данный результат моделирования позволяет объяснить высокую чувствительность нейронов к падению уровня энергетики митохондрий, поскольку при существенном кратковременном уменьшении $[AT\Phi]_{base}$ восполнение содержания данного макроэрга за счет окислительного фосфорилирования при фиксированном количестве органелл оказывается невозможным. При этом даже отсутствие потребления АТФ средой и ядром нейрона не позволяет в короткие временные периоды восстанавливать резкое снижение его концентрации (см. рис. 3). Средние значения в нашем случае получены при анализе 160000 ячеек фантома. Величина отклонения для соответствующей стохастической выборки составляет 3 мкМ .

Согласно представленным результатам, энергетическое обеспечение нейронов молекулярного и наружного зернистого слоев коры головного мозга может быть легко нарушено при снижении потока синтеза АТФ в митохондриях. Можно предположить, что данные клетки будут весьма чувствительны к негативному воздействию на систему окислительного фосфорилирования со стороны внешних факторов, к которым относится в частности введение антидепрессантов. Позитивный эффект на биоэнергетику нейронов при длительном применении данных препаратов *in vivo* является следствием активации компенсаторных механизмов, поддерживающих высокую активность электрон-транспортной цепи митохондрий, а также уровень аэробного гликолиза. В то же время увеличение дозы психотропных препаратов будет приводить к возрастанию числа клеток с низкой продукцией АТФ в митохондриях (см. рис. 2, г). В этом случае критическим для состояния нейронов будет изменение $[AT\Phi]_{base}$ за счет некомпенсируемой активации каких-либо энергопотребляющих метаболических процессов.

Выводы

1. Как показало моделирование пространственно-временных распределений концентрации в компьютерном фантоме тела нейрона коры головного мозга, снижение синтеза АТФ значительно уменьшает его уровень в нейроплазме.



2. Любое дополнительное негативное воздействие, в частности токсический эффект психотропных лекарственных препаратов, приведет к невосполнимым потерям в энергетическом обеспечении клетки и может быть причиной ее последующей гибели.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amacher D.E. Drug-associated mitochondrial toxicity and its detection. *Current Medicinal Chemistry*, 2005;12 (16): 1829–1839.
2. Curti C., Mingatto F.E., Polizello A.C.M., Galastri L.O., Uyemura S.A., Santos A.C. Fluoxetine interacts with the lipid bilayer of the inner membrane in isolated rat brain mitochondria, inhibiting electron transport and F1F0-ATPase activity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1999;199 (1-2): 103–109.
3. Burbenskaya N.M., Nartsissov Ya.R., Tsofina L.M., Komissarova I.A. The uncoupling effect of some psychotropic drugs on oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria. (1998) *Biochemistry and Molecular Biology International*, 1998;45 (2): 261–268.
4. Hroudova J., Fisar Z. Activities of respiratory chain complexes and citrate synthase influenced by pharmacologically different antidepressants and mood stabilizers. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2010; 31: 336–342.
5. Behr G.A., Moreira J.C.F., Frey B.N. Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: Implications for the pathophysiology of major depressive disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012; art. no. 609421.
6. Katyare S.S., Rajan R.R. Effect of long-term *in vivo* treatment with imipramine on the oxidative energy metabolism in rat brain mitochondria. *Comp. Biochem. Physiol. C.Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, 1995; 112: 353–357.

7. Courchesne E., Mouton P.R., Calhoun M.E., Semendeferi K., Ahrens-Barbeau C., Barnes C.C., Pierce K. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*, 2011; 306 (18): 2001–2010.
8. Нарциссов Я.Р., Тюкина Е.С., Бороновский С.Е., Шешегова Е.В. Моделирование пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов на примере пинальных оболочек головного мозга крыс. *Биофизика*, 2013; 58 (5): 887–896 (Nartsissov Ya.R., Tiukina E.S., Boronovskiy S.E., Sheshegova E.V. Computer modeling of spatial-time distribution of metabolite concentrations in phantoms of biological objects by example of rat brain pial (2013) *Biofizika*. 58(5):887–896 (in Russian)).
9. Nartsissov Ya. R., Mashkovtseva E.V. Application of rigid body mechanics to theoretical description of rotation within FOF1-ATP synthase. *J. Theor. Biol.*, 2006; 242(2): 300–308.
10. Mashkovtseva E.V., Boronovsky S.E., Nartsissov Ya.R. Combined mathematical methods in the description of the FoF1-ATP synthase. *Mathematical Biosciences*, 2013; 243:117–125.
11. Howarth C., Peppiatt-Wildman C.M., Attwell D. The energy use associated with neural computation in the cerebellum. *J. of Cer.Bl. Flow&Metab.*, 2010; 30: 403–414.
12. Berg H. *Random Walks in Biology*. Ch. 1.2. Princeton University Press, 1983.
13. Pathak D., Shields L.Y., Mendelsohn B.A., Haddad D., Lin W., Gerencser A.A., Kim H., Brand M.D., Edwards R.H., Nakamura K. The role of mitochondrially derived ATP in synaptic vesicle recycling. *J.Biol. Chem.*, 2015; 290 (37): 22325–22336.

Поступила 23 апреля 2015 г.

PECULIARITIES OF PSYCHOTROPIC DRUGS ACTION ON CHANGES OF SPATIOTEMPORAL ATP CONCENTRATION GRADIENT IN NEURONS

Ya.R. Nartsissov, PhD, Associate Professor, E.V. Mashkovtseva, PhD, S.E. Boronovsky, PhD, V.S. Kopylova. *Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, 6-th Radial'naya str., 24 14. Moscow, 115404, Russia*

SUMMARY

In some cases, mitochondrial dysfunctions, which are the main cause of different pathological process in tissues, may be initiated by psychotropic drugs therapy. Based on comparative analysis of ATP concentration changes, which were modeled in computer phantom of cerebral cortex neurons using mathematical modeling of nonsteady gradients of this nucleotide, it was shown that reduction of ATP sources amount caused decrease of the upper limit of nucleotide concentration regardless of active mitochondria geometrical arrangement. The decrease of ATP synthesis essentially reduces its level in neuroplasm with no possibility of fast recovering from the basic level without the activation of additional compensatory mechanisms. Toxic effect of psychotropic drugs leads to irreplaceable losses of cell energetic supply and may cause its further death.

Key words: nonsteady gradients, diffusion, energetic supply of the cell, neuron, psychotropic drugs