

**МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ВКЛЮЧЕНИЯ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО В
МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ ЦЕПЬ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА КЛЕТОК ОРГАНИЗМА У СТАРШИХ
ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ**

Бабушкина Н.А.

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, Москва, Россия

babushkina_na@mail.ru

Аннотация. Предложено математическое описание движения электронов по дыхательной электрон-транспортной цепи в митохондриях клеток организма. Показан механизм включения метиленового синего в электрон-транспортную цепь. Показано, что метиленовый синий способствует возврату свободных электронов в дыхательную цепь и тем самым снижает численность свободных радикалов.

Ключевые слова: математическое моделирование, дыхательная электрон-транспортная цепь, метиленовый синий, свободные электроны, свободные радикалы, митохондрии клеток, аккумуляторная батарея клеток, энергетический потенциал, возрастная группа населения.

Введение

На текущем этапе социального и экономического развития как в России, так и в мире в целом все большее внимание уделяется вопросу улучшения качества жизни старших возрастных групп. В этом контексте в последние годы растет интерес к таким препаратам, как метиленовый синий, который является и красителем, и лекарственным средством, известным уже более 120 лет [1]. МС избирательно действует на клетки и ткани организма, в которых произошла дисфункция метаболизма. Понимание того, как работает метаболизм нашего тела и как можно поддерживать его эффективные функции – это ключ к здоровью и долголетию [2]. Согласно митохондриальной теории старения, предложенной в 1972 году Денхам Харман [2], предполагается, что скорость старения организма и начало болезней определяется скоростью утечки свободных электронов из дыхательной электрон-транспортной цепи внутри митохондрий клеток (рис. 1, 2) [3]. При этом нарушается работа клеточного механизма клеток, тканям не хватает кислорода (O_2) и увеличивается потребление оксида азота (NO), в результате чего происходит образование свободных радикалов (ROS) [4]. Избыток численности свободных радикалов приводит к гибели живых клеток в любой системе организма и является причиной возникновения различных заболеваний [4].

МС является мощным ингибитором свободных электронов и способствует их возврату в дыхательную электрон-транспортную цепь внутри митохондрий клеток (рис. 3, 4) [5]. Тем самым уменьшается численность свободных электронов, что приводит к снижению количества образованных свободных радикалов в организме. Это способствует замедлению деградации тканей и старения организма [2, 5, 6].

Актуальность задачи разработки математического описания движения электронов по дыхательной электрон-транспортной цепи в митохондриях клеток организма связана с активным применением МС для восстановления нормального метаболизма клеток в организме [1, 5]. Особенно это актуально для старшей возрастной группы населения с целью поднятия энергетического потенциала организма в целом и для лечения различных заболеваний.

Математическое моделирование воздействия МС на восстановление метаболизма клеток организма позволит обосновать расчёт применяемых доз и интервалов между их применением.

1. Компоненты дыхательной электрон-транспортной цепи в митохондрии

Дыхательная электрон-транспортная цепь включает три белковых комплекса (I, II, III) [7], Комплекс IV и два комплекса в качестве переносчика электронов (e^-) – убихинон (CoQ) и цитохром-с оксидаза (Cyt-c), которые встроены во внутреннюю мембрану митохондрии (рис. 1). (H^+) – протоны,

образуемые в результате окислительных реакций с кислородом. Разность численности (H^+) внутри и снаружи мембраны создает разность давлений между внутренней и внешней средой в митохондриях клеток, что способствует выходу электронов (e^-) из дыхательной электрон-транспортной цепи для подпитки аккумуляторной батареи клеток внутри митохондрии (синтез АТФ) (Комплекс V) (рис. 2).

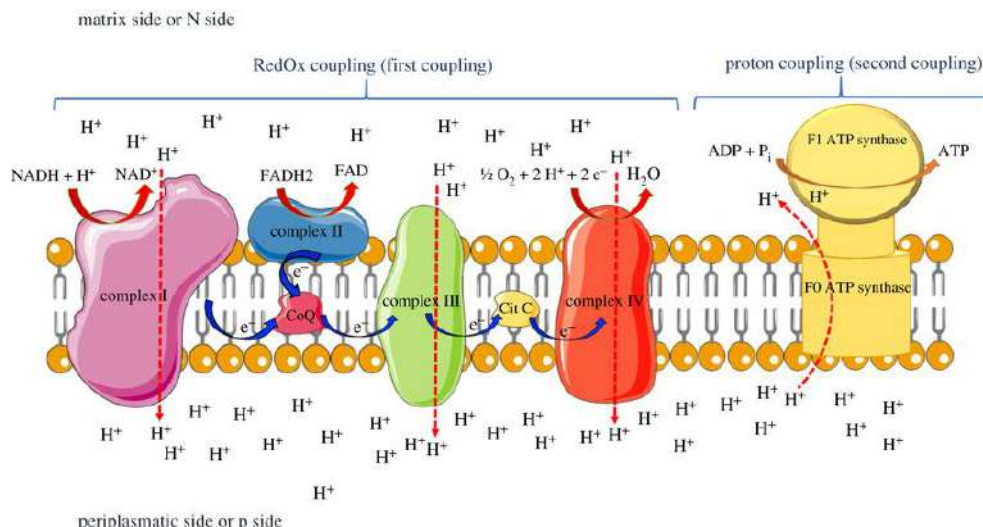


Рис. 1. Компоненты дыхательной электрон-транспортной цепи во внутренней мембране митохондрии клеток организма [3]

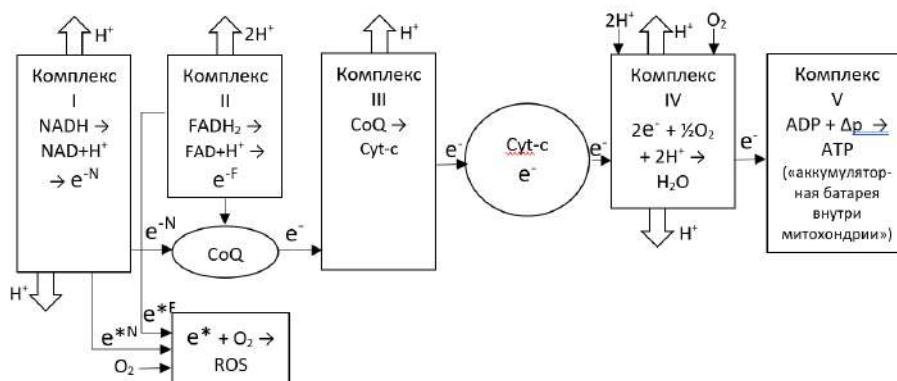
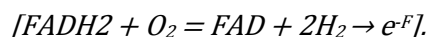


Рис. 2. Блок-схема движения электронов по дыхательной электрон-транспортной цепи во внутренней мембране митохондрии клеток организма, а также блок образования свободных радикалов ROS

Комплекс I. Под действием активных форм кислорода происходит окисление (NADH), что приводит к образованию (NAD) и (H^+) и переходу электронов (e^{-N}) через внутреннюю митохондриальную мембрану в межклеточную жидкость:



Комплекс II. Функция этого комплекса аналогична работе Комплекса I. Под действием активных форм кислорода происходит окисление (FADH₂), что приводит к образованию (FAD + 2H₂) и выходу электронов (e^{-F}) через внутреннюю митохондриальную мембрану в межклеточную жидкость:



В результате в комплексах I и II образуются два потока электронов (e^{-N}) и (e^{-F}). Эти электроны выполняют одинаковые роли в работе митохондрий, и их количество зависит от времени. Тогда можно рассматривать общую сумму образуемых электронов в момент времени t как:

$$e^{-sum}(t) = e^{-N}(t) + e^{-F}(t).$$

Часть из них присоединяется к убихинону (CoQ), остается в дыхательной цепи и далее участвует в подзарядке аккумуляторной батареи митохондрии (Комплекс V) $\rightarrow e^-(t)$.

Другая часть электронов, образованных в комплексах I и II, которые не включились в электрон-транспортную дыхательную цепь, переходят в разряд свободных электронов $e^*(t)$:

$$e^*(t) = e^{sum}(t) - e(t).$$

Свободные электроны $e^*(t)$, соединяясь с молекулярным кислородом (O_2) в межклеточной жидкости, образуют свободные радикалы (ROS).

Динамика изменения численности образуемых электронов в митохондриальной дыхательной цепи меняется во времени и зависит от продолжительности жизни организма. Она описывается дифференциальным уравнением с учётом влияния возрастных изменений на эффективность работы митохондриального цикла в клетках:

$$\frac{d}{dt} e^{sum}(t) = K_{st}(T_v)e(t) - K_{ROS}e^*(t),$$

где $e^{sum}(t) = (e^{-N}(t) + e^{-F}(t))$ – сумма электронов, которые образовались в комплексах I и II,

$e(t) = K_{st}(T_v)e^{sum}(t)$ – численность электронов $e(t)$, которые включены в дыхательную электрон-транспортную цепь в митохондриях клеток,

$K_{st}(T_v)$ – коэффициент старения организма, влияющий на снижение численность электронов, которые включаются в дыхательную цепь переноса электронов,

T_v – возраст пациента.

Коэффициент старения организма $K_{st}(T_v)$ описывается экспоненциальной функцией, и при рождении $T_v = 1$ [8, 9].

Другая часть электронов, образованных в комплексах I и II, которые не вошли в дыхательную электрон-транспортную цепь, перешли в разряд свободных электронов $e^*(t)$:

$$e^*(t) = e^{sum}(t) - e(t).$$

Часть из них участвуют в образовании свободных радикалов ROS(t) в организме:

$$ROS(t) = K_{ROS}e^*(t),$$

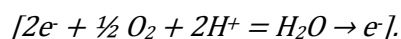
где K_{ROS} – скорость образования свободных радикалов, которая отражает присутствие в организме активного кислорода (O_2).

Избыток численности свободных радикалов (ROS) в организме связан с увеличением количества свободных электронов $e^*(t)$, которые не включились в электрон-транспортную дыхательную цепь по причине нарушений в работе митохондрий или в результате старения организма.

Комплекс III. Функция этого комплекса заключается в обеспечении транзита электронов $e(t)$ по дыхательной цепи от убухинона (CoQ) к цитохром-с оксидазе (Cyt-c) и далее к конечному акцептору электронов в Комплексе IV для подпитки аккумуляторной батареи внутри митохондрии.

При старении организма транзит электронов в дыхательной цепи уменьшается. Это приводит к сокращению количества электронов $e(t)$, поступающих к аккумуляторной батарее, то есть к снижению энергетической подпитки клеток организма.

Комплекс IV. В этом комплексе происходит катализация электронов (e^-) с молекулярным кислородом (O_2) и водородом ($2H^+$) с образованием воды внутри митохондриального матрикса и выходом электронов (e^-) из дыхательной цепи в Комплекс V:



Комплекс V. Данный комплекс является основным источником энергии во всех клетках организма и требует постоянной подпитки электронами (e^-), которые поступают из дыхательной цепи. Аккумулятор энергии состоит из двух частей: разряженного конденсатора ADF (аденозиндифосфат), в который должны поступать электроны из дыхательной цепи и затем подзаряжать конденсатор ATF (аденозинтрифосфат).

Механизм перехода электронов осуществляется под действием разности концентраций протонов (H^+) внутри и снаружи мембраны митохондрии. Внутри мембраны концентрация протонов (H^+) ниже, чем снаружи. Разность концентраций создаёт разность давлений (ΔP) между внутренней и внешней средой в митохондриях. Разность давлений (ΔP) позволяет осуществить переход электронов (e^-) из дыхательной цепи в аккумуляторную батарею разряженного конденсатора ADF. В результате происходит выравнивание концентраций (H^+) внутри и снаружи митохондрии, что должно выполняться при нормальной работе в здоровом организме.

При старении организма эффективность цепи переноса электронов снижается, разность давлений (ΔP) уменьшается и требуются дополнительные усилия для подзарядки аккумулятора электронами.

2. Включение МС в дыхательную электрон-транспортную цепь в митохондриях для повышения энергетического потенциала аккумуляторной батареи в клетках организма

За период старения организма эффективность работы аккумуляторной батареи в клетках снижается, так как снижается численность электронов $e^-(t)$, образующихся в комплексах I и II [5]. Это приводит к падению энергетического потенциала в аккумуляторной батарее митохондрий в Комплексе V. МС, поставляя дополнительные электроны в дыхательную электрон-транспортную цепь, позволяет повысить энергетический потенциал во всех клетках организма.

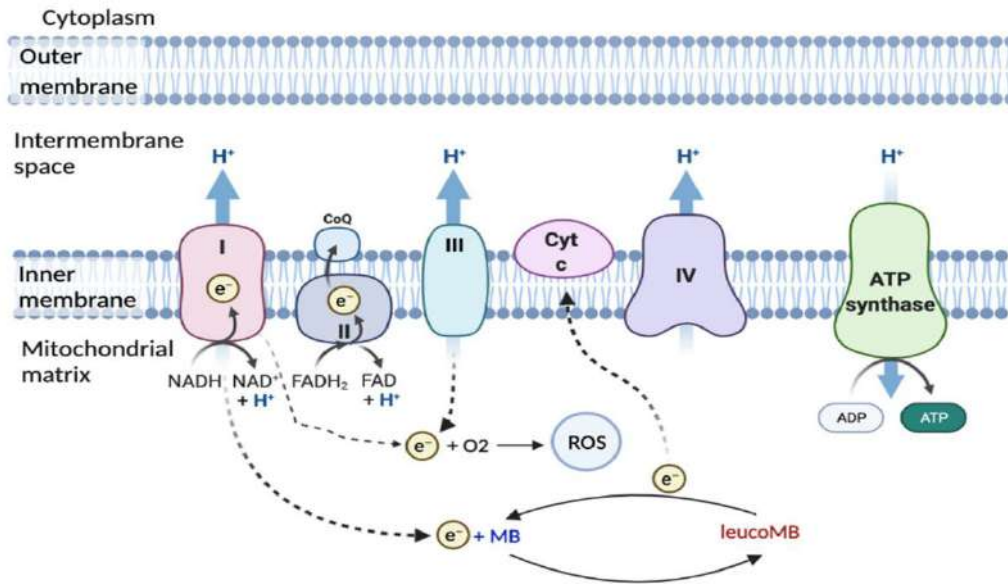


Рис. 3. Компоненты дыхательной электрон-транспортной цепи в митохондриях совместно с включением МС в межклеточную жидкость митохондрии [5]

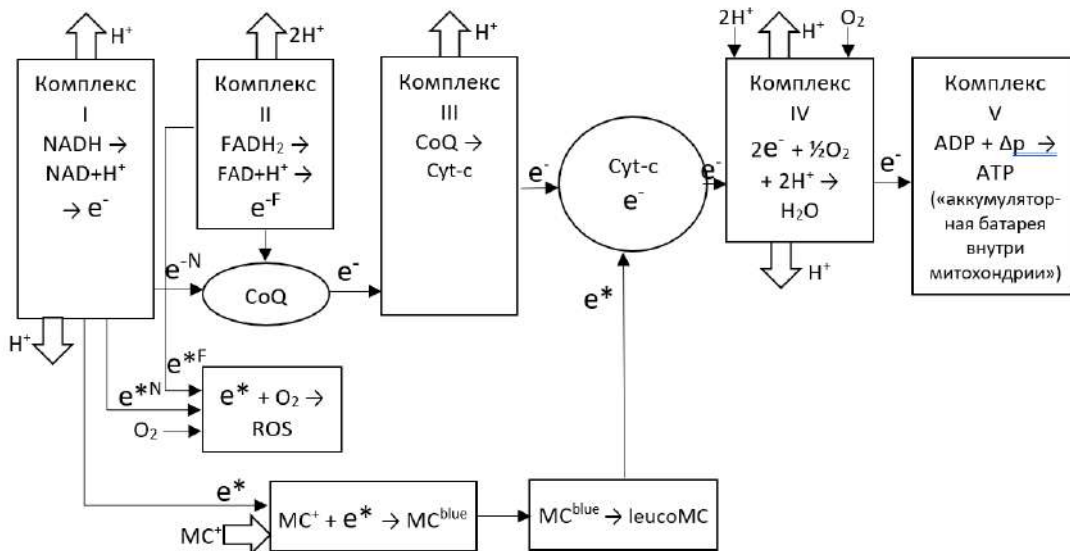


Рис. 4. Блок-схема включения МС в работу дыхательной электрон-транспортной цепи передачи электронов для аккумуляторных батарей во внутренней мембране митохондрии клеток организма

Механизм действия МС осуществляется путем обхода заблокированных мест в цепи передачи электронов в комплексах I, II, III и возвращает перехваченные свободные электроны (e^*_{MC}) к переносчику электронов цитохром-с оксидазе (Cyt-c), которая поставляет их далее по дыхательной

цепи в Комплекс IV. Таким образом, МС не включается непосредственно в работу дыхательной цепи переноса электронов. Его функция заключается в повышении численности электронов, которые поступают в аккумуляторные батареи в Комплекс V.

МС в водном растворе приобретает положительный заряд и легко проходит через клеточные мембраны. Это позволяет ему присоединять часть свободных электронов $e^*(t)$ из числа не попавших в дыхательную цепь переноса электронов. Количество присоединённых свободных электронов $e^*_{mc}(t)$ зависит от дозы МС и вычисляется следующим образом:

$$e^*_{mc}(t) = D_{mc} e^*(t),$$

где D_{mc} – введённая доза МС,

$e^*_{mc}(t)$ – количество присоединённых свободных электронов,

$e^*(t)$ – количество свободных электронов, не попавших в дыхательную цепь переноса электронов.

МС, присоединив часть свободных электронов $e^*(t)$, тем самым снижает их численность, а следовательно, и численность образующихся свободных радикалов (ROS) в организме:

$$ROS = K_{ROS} (e^*(t) - e^*_{mc}(t)),$$

где $e^*(t)$ – свободные электроны, не попавшие в дыхательную цепь переноса электронов,

$e^*_{mc}(t)$ – часть свободных электронов $e^*(t)$, присоединённых к дозе введенного МС в водном растворе,

K_{ROS} – скорость образования свободных радикалов.

Таким образом, МС способствует снижению численности образуемых свободных радикалов и оздоровлению организма в целом.

3. Безопасность и дозировка МС

МС оказывает очень разное влияние на организм в зависимости от применения его в небольшой или большой дозировке. Безопасными считаются дозы менее 2 мг\кг веса тела человека два раза в день. В более высоких дозах он может вызывать отравления [1, 2].

Дозировка МС для удаления оксида азота, которое приводит к уменьшению численности свободных радикалов, составляет 1,5 мг\кг веса один раз в день [2].

При лечении рака доза должна быть 10 – 60 мг\кг в день на несколько приемов [2].

Все эти свойства МС делают его перспективным кандидатом в качестве лекарственного средства против старения и для лечения заболеваний мозга.

4. Заключение

Дыхательная цепь переноса электронов внутри митохондрии предназначена для управления производством АТФ из АДФ для зарядки конденсатора энергией в Комплексе V. Митохондрии являются основным источником энергии в клетках организма и требуют постоянной подпитки электронами. Это необходимо для нормальной работы дыхательной цепи переноса электронов в здоровом организме. Механизм перехода электронов осуществляется под действием разности концентраций (H^+) внутри и вне митохондрии. Равенство концентраций достигается путём введения в организм МС, который имеет положительный заряд и может соединяться с электронами, регулируя их количество. Это позволяет выравнивать концентрации (H^+) внутри и вне митохондрии. С возрастом, при старении организма, эффективность цепи переноса электронов снижается и требуются дополнительные усилия для подзарядки аккумулятора электронами. Эту функцию регуляции выполняет МС. Моделирование влияния возрастных изменений в организме на эффективность работы митохондриального дыхательного цикла в клетках позволяет в дальнейшем проводить расчёт вводимых доз МС и определять интервалы их введений.

Литература

1. Schirmer R.H., Adler H., Pickhardt M., Mandelkow E. Lest we forget you—methylene blue // *Neurobiology of aging*. – 2011. – Vol. 32, № 12. – P. 2325.e7–2325.e16.
2. Sloan M. The Ultimate Guide to Methylene Blue. – Endallidisease Publishing, 2023. – 168 p.
3. Morelli A.M., Ravera S., Calzia D., & Panfoli I. An update of the chemiosmotic theory as suggested by possible proton currents inside the coupling membrane // *Open biology*. – 2019. – Vol. 9. – 180221.
4. Wu Z., Ho W.S., Lu R. Targeting mitochondrial oxidative phosphorylation in glioblastoma therapy // *Neuromolecular Medicine*. – 2022. – Vol. 24. – P. 18–22.

5. *Xue H., Thaivalappil A., Cao K.* The potentials of methylene blue as an anti-aging drug // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – P. 3379.
6. *Kozlikina E.I., Pominova D.V., Ryabova A.V., Efendiev K.T., Skobeltsin A.S., Rudenko N.S., Kulik O.G., Muhametzyanova E.I., Karal-ogly D.D., Zhemerikin G.A., Bulgin D.V., Shiryaev A.A., Reshetov I.V., Loschenov, V.B.* Spectroscopic measurement of methylene blue distribution in organs and tissues of hamadryas baboons during oral administration // *Photonics*. – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. 294.
7. *Urbanczyk S., Baris O.R., Hofmann J., Taudte R.V., Guegen N., Golombek F., Castiglione K., Meng X., Bozec A., Thomas J., Weckwerth L., Mougiakaos D., Schulz S.R., Schuh W., Schlötzer-Schrehardt U., Steinmetz T.D., Brodesser S., Wiesner R.J., Mielenz D.* Mitochondrial respiration in B lymphocytes is essential for humoral immunity by controlling the flux of the TCA cycle // *Cell Reports*. – 2022. – Vol. 39, № 10. – P. 110912.
8. *Романюха А.А., Яшин А.И.* Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т-лимфоцитов // *Успехи геронтологии*. – 2001, № 8. – С. 58–69.
9. *Бабушкина Н.А.* Моделирование иммунного ответа лимфопоэза при вакцинации населения различных возрастных групп // *Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD'2022): труды 15-й междунар. конф.* – М.: ИПУ РАН, 2022. – С. 1316–1322.