

Projektszám: 93öu3	HUF 1.988.000 EUR 480.0
Pályázó neve: Dr Jedlovsky Pál	Intézménye: ELTE
Projektpartner neve: Dr Marcello Sega	Intézménye: Universität Wien
Pályázat címe: Anesztetikumok hatásmechanizmusának vizsgálata számítógépes szimulációval	

A projekt jellege: (kérjük bejelölni)

- ◆ Workshop, konferencia
- ◆ Publikáció, tananyag
- ◆ Kutatási együttműködés
- ◆ Oktatási program

Beszámoló/Eredmények

Noha az anesztézia jelensége közel két évszázada ismert, és több mint száz év óta azt is tudjuk, hogy ezek a molekulák a sejtek membránjában felhalmozódva fejtik ki hatásukat, az anesztézia molekuláris mechanizmusát máig nem ismerjük. E mechanizmus megismerését nehezíti az anesztetikumok nagy kémiai változatossága, valamint az a régóta ismert kísérleti tény, **az anesztetikus hatás nagy nyomáson megszűnik. Munkahipotézisünk szerint az anesztetikus hatás mögött ezért csak olyan membrántulajdonság változása állhat, mely (i) bármely anesztetikum hozzáadására ugyanabba az irányba, míg (ii) a nyomás növelésével ezzel ellentétes irányba változik.** Korábbi OMAA projektünk (**90öu18**) során egyetlen ilyen tulajdonságot találtunk, nevezetesen a membrán laterális sűrűségét, ami bármelyik anesztetikum hozzáadására lecsökkent, a nyomás növelésének hatására viszont megnőtt. A laterális nyomásprofil számításának technikai nehézségei miatt azonban ekkor még nem vizsgáltuk **azt a népszerű hipotézist, hogy e profil változása állna az anesztézia jelensége mögött.** A korábbi OMAA projektünk során azonban kidolgoztunk egy pontos és hatékony módszert a laterális nyomásprofil számítására, így megnyílt a lehetőség előttünk a kérdés érdemi tisztázására. Jelen projektben a laterális nyomás profilján kívül a szabad térfogati hányad profilját is kiszámítottuk annak vizsgálatára, hogy a fenti laterális tágulás a membrán mely részétől származik.

Eredményeink azt mutatták, hogy a szabad térfogati hányad a membrán közepétől 8-16 Å távolságra változik a munkahipotézisünkben elvárt módon, azaz ebben a tartományban minden anesztetikum megnöveli a szabad térfogathányad értékét, míg a nyomás növelése értelemszerűen csökkenti azt. Mivel ez a membrán régió, azaz a tisztán szénhidrogénláncokból álló tartomány külső határa az anesztetikumok feldőlésének egyik helyszíne is egyben, eredményünkben arra következtethetünk, hogy a membrán laterális tágulását elsősorban ezek a külső pozícióban felhalmozódó anesztetikumok okozzák. A laterális nyomás profilja a membrán közepétől 13-18 Å távolságra változik a munkahipotézisünk szerint elvárt módon, azaz itt csökken le mindegyik anesztetikum jelenlétében. (A rendszer teljes nyomásának növelése értelemszerűen a laterális nyomásprofil egészét is megnöveli.) A laterális nyomásprofil változása szempontjából releváns tartomány tehát, noha átfed a szabad térfogati hányad változása szempontjából releváns tartománnyal, attól némileg kifele, a fejcsoportos réteghez közelebb található, ahol a lipid láncok észter csoportjai helyezkednek el, anesztetikumok viszont már nem találhatóak.

Az anesztetikum hatására a szénhidrogén fázis külső határán bekövetkező laterális tágulás hatása értelemszerűen kiterjed a tartomány határain némileg túlra (hiszen a lipid láncok nem tudnak közvetlenül az anesztetikum molekulái mögött "összezárni"), a laterális nyomás pedig ott csökken érdemben, ahova az anesztetikum molekulái már nem jutnak el, azaz jelenlétük nem vezet a részecskeszámsűrűség növekedéséhez. Mindezen eredmények megmutatják, hogy – amennyiben valóban a laterális nyomásprofil megváltozása áll az anesztézia jelensége mögött – a megfelelő membránfehérjék releváns konformációs változásait a membránnak az észter csoportokat tartalmazó tartományában kell keresni.

Munkánk során, a megfelelő számítási módszer kifejlesztése után, az anesztézia jelensége mellett egy sor, a laterális nyomásprofil számításával összefüggő probléma (pl. felületi feszültség eloszlása a felületre merőlegesen, spinodális nyomás és a laterális nyomásprofil kapcsolata, felületi feszültség ideális járuléka) vizsgálatát is elvégeztük.

Publikációs jegyzék:

Publikáció:

- 1.** How is the Surface Tension of Various Liquids Distributed along the Interface Normal?
M. Sega, B. Fábíán, G. Horvai, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. C* **120**, 27486 (2016).
- 2.** Lateral Pressure Profile and Free Volume Properties in Phospholipid Membranes Containing Anesthetics.
B. Fábíán, M. Sega, V. P. Voloshin, N. N. Medvedev, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. B* **121**, 2814 (2017).
- 3.** Relation between the Liquid Spinodal Pressure and the Lateral Pressure Profile at the Liquid-Vapor Interface.
M. Sega, B. Fábíán, A. Imre, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. C* **121**, 12214 (2017).
- 4.** Single Particle Dynamics at the Intrinsic Surface of Various Apolar, Aprotic Dipolar and Hydrogen Bonding Liquids, As Seen from Computer Simulations.
B. Fábíán, M. Sega, G. Horvai, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. B* **121**, 5582 (2017).
- 5.** Nonzero Ideal Gas Contribution to the Surface Tension of Water.
M. Sega, B. Fábíán, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. Letters* **8**, 2608 (2017).
- 6.** Direct Calculation of the Surface Entropy in Computer Simulation.
M. Sega, G. Horvai, and P. Jedlovszky, közlésre beküldve.

Projektszám: 93öu3	HUF 1.988.000 EUR 480.0
Pályázó neve: Dr Jedlovsky Pál	Intézménye: ELTE
Projektpartner neve: Dr Marcello Sega	Intézménye: Universität Wien
Titel: Wirkungsweise von Anästhetika untersucht durch Computersimulationen	

Art der Förderung:

- ◆ Workshop, Konferenz
- ◆ Publikation, Lehrmaterial
- ◆ Forschungsprojekt
- ◆ Unterrichtsprojekt

Bericht

Although anesthesia is known for almost two centuries, and it is also known for more than a hundred years that the site of anesthetic action is the cell membrane, the molecular mechanism of anesthesia is still largely unknown. Understanding this mechanism is hindered by the large chemical variety of the known anesthetics, and by the well known experimental fact that anesthetic effect is reverted at high pressure. According to our concept, thus, any possible membrane property the change of which can possibly be behind anesthesia must be such that (i) it changes the same way upon adding any kind of anesthetic to the membrane, and (ii) it changes the opposite way upon increasing the pressure. In the frame of our previous AÖU project (**90öu18**) we only found one such membrane property, namely the lateral density, which was decreased by all anesthetics investigated, but increased upon increasing the pressure. However, due to the technical difficulties of the calculation of the lateral pressure profile, in this previous project we could not yet check the popular hypothesis that the change of this profile might be behind the molecular mechanism of anesthesia. However, in the frame of this previous AÖU project we developed an accurate and computationally efficient way of calculating the lateral pressure profile. In the frame of the present project we studied the behavior of the lateral pressure profile and, to determine which membrane region is responsible for the aforementioned lateral expansion, also that of the free volume fraction profile in membranes containing anesthetics.

Our results showed that the free volume fraction changes in the range located 8-16 Å from the middle of the membrane in the way we expected, namely here all anesthetics lead to the increase, while the increase of the pressure leads to the decrease of the free volume fraction. This membrane region, i.e., the outer edge of the hydrocarbon phase contains one of the preferred positions of the anesthetics, thus, we can conclude that anesthetics located in this region are responsible for the aforementioned lateral expansion of the membrane. The lateral pressure profile changes in the expected way at 13-18 Å from the membrane centre, i.e., in this region all anesthetics make it decrease. (Evidently, the increase of the overall pressure leads to an increase of its lateral component everywhere.) The membrane region relevant from the point of view of the lateral pressure thus partly overlaps with that of the free volume fraction, but it is located somewhat farther from the middle of the membrane, where the ester groups of the lipid molecules are located, but anesthetics already cannot reach it.

The anesthetic induced lateral expansion of the membrane occurring at the outer edge of the hydrocarbon region thus induces a decrease of the lateral pressure, which extends somewhat beyond the boundary of this region, where anesthetic molecules are no longer present, and hence do not increase the number density. As a consequence, given that indeed this change of the lateral pressure profile lays behind the molecular mechanism of anesthesia, the conformational changes of the relevant membrane bound protein molecules are also expected to occur in this region of the ester groups of the membrane.

Having the proper method of calculating the lateral pressure profile developed, in the frame of the present project, besides the phenomenon of anesthesia, we also studied several other important problems (e.g., distribution of the surface tension along the surface normal, relation of the spinodal pressure with the lateral pressure profile, ideal gas contribution to the surface tension) that are related to the calculation of the lateral pressure profile.

Publikationsliste:

Publikationsverzeichnis:

- 1. How is the Surface Tension of Various Liquids Distributed along the Interface Normal?**
M. Sega, B. Fábíán, G. Horvai, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. C* **120**, 27486 (2016).
- 2. Lateral Pressure Profile and Free Volume Properties in Phospholipid Membranes Containing Anesthetics.**
B. Fábíán, M. Sega, V. P. Voloshin, N. N. Medvedev, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. B* **121**, 2814 (2017).
- 3. Relation between the Liquid Spinodal Pressure and the Lateral Pressure Profile at the Liquid-Vapor Interface.**
M. Sega, B. Fábíán, A. Imre, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. C* **121**, 12214 (2017).
- 4. Single Particle Dynamics at the Intrinsic Surface of Various Apolar, Aprotic Dipolar and Hydrogen Bonding Liquids, As Seen from Computer Simulations.**
B. Fábíán, M. Sega, G. Horvai, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. B* **121**, 5582 (2017).
- 5. Nonzero Ideal Gas Contribution to the Surface Tension of Water.**
M. Sega, B. Fábíán, and P. Jedlovszky, *J. Phys. Chem. Letters* **8**, 2608 (2017).
- 6. Direct Calculation of the Surface Entropy in Computer Simulation.**
M. Sega, G. Horvai, and P. Jedlovszky, submitted for publication.

Abschlußbericht

Weitere Fragen zu den Ergebnissen:

1. Nutzung und Verbreitung der Ergebnisse:

Welchen konkreten Nutzen konnten Sie und Ihr Kooperationspartner aus dem Projekt gewinnen. Bitte denken Sie insbesondere an Publikationen, Experimente, gemeinsame Seminare, Sommerschools und/oder an eine anderweitige Umsetzung in die Praxis.

Publikationen: 2x in J. Phys. Chem. C, 2x in J. Phys. Chem. B, 1x in J. Phys. Chem. Lett. (siehe Publikationsliste)

Seminare: 1x in EMLG 2016, Chania, 3x in 14th Joint European Thermodynamics Conference, Budapest, 1x in FLOWING MATTER 2017, Porto

Posters: 2x in Liquid Matter Conference (accepted), Ljubljana

2. Durchführung:

Welche konkrete Änderungen gegenüber der Planung ergaben sich hinsichtlich Inhalte und Mitarbeit/Anzahl der Teilnehmer während des Projektverlaufes?

Die Methoden für das Druckprofil, die wir für die Anästhetika entwickelt haben, wurden auch auf molekulare Flüssigkeiten angewendet.

3. Bewertung:

Bitte führen Sie besonders positive, aber auch negative Beobachtungen und Erfahrungen an. Ev. langfristige Auswirkungen Ihres Projektes?

Stärkung der Kooperation; Danke dieses Projektes, mehrere zukünftige Zusammenarbeiten werden geplant.

4. Perspektiven:

Hat sich eine Fortführung der Kooperation ergeben?

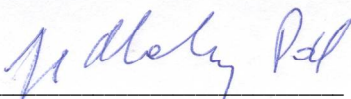
- Welche geplante Fortführung gibt es?
- Welche konkrete Fortführung gibt es?

Die Kooperation wird fortgeführt, und wir werden die in dieser Kollaboration entwickelte Methoden auch auf andere Flüssigkeiten anwenden.

5. Verbesserungsvorschläge:

Nenne Sie uns, Bitte, Verbesserungsvorschläge, wie Sie Ihre Arbeit oder wie wir unseren Service besser gestalten könnten?

Datum: 12 Juni 2017



Antragsteller (Unterschrift)



Projektpartner (Unterschrift)