

СВЯЗЫВАНИЕ С ХОЛЕСТЕРИНОМ КАК ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ

Считается, что механизм различных биологических эффектов, которые демонстрируют флавоноиды, может включать в себя также взаимодействие с липидным бислоем. В норме такое взаимодействие флавоноидов с мембранами характеризуется низким значением константы связывания. Однако, продукты окисления, накапливаясь в мембранах, вызывают снижение вязкости. В этом случае наблюдается повышение сродства флавоноидов к мембранам, возрастает величина константы связывания и концентрация мест связывания. Под воздействием данных антиоксидантов повышается микровязкость мембран [1].

Как правило, флавоноиды образуют комплексы с холестерином клеточной мембраны. Данный факт был положен в основу нашего исследования. А именно, изучалось взаимодействие флавоноидов с холестерином в компьютерных программных пакетах с помощью методов молекулярной механики. Были получены значения энергии связывания с холестерином для 41 флавоноида. Построен график сравнения активностей флавоноидов, полученных экспериментально и с помощью компьютерного моделирования.

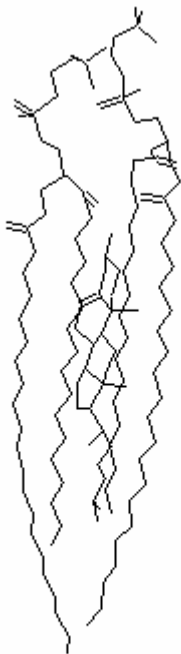


Рис. 1. Взаимодействие холестерина с липидами

После этого, приняв положение об аддитивности вкладов всех заместителей в структуре флавоноида в антиоксидантную активность соединения, результаты расчетов были взяты в качестве начальных данных для метода Фри-Уилсона. После проведения ряда подсчетов были выяснены вклады заместителей в антиоксидантную активность флавоноидов. Несмотря на некоторые отличия от ранее полученных результатов, можно с уверенностью говорить о наличии, по крайней мере, двух заместителей в 3 и 7 положениях, которые отвечают за усиление активности. Была изучена корреляция значений вкладов относительно гидрофобности самих заместителей, их электроотрицательности и иных факторов, их характеризующих. Оказалось, что чем меньше гидрофобность заместителя, тем выше его вклад в антиоксидантную активность. При этом видно, что самые гидрофильные участки молекулы флавоноидов расположены в непосредственной близости от гидроксильного участка в структуре холестерина. Это в значительной мере может объяснить факт такого взаимодействия соединений.

Кроме того, были проведены исследования того, каким образом холестерин располагается в липидной мембране. Результат показан на рис. 1. То есть, можно говорить о том, что именно такое расположение холестерина в мембране наиболее энергетически выгодно.

Также было изучено взаимодействие непосредственно флавоноидов с холестерином и выяснено, чем оно обуславливается, и как располагаются данные объекты друг относительно друга. Далее, сравнивая полученные данные с рис. 1, было выяснено, как именно взаимодействуют флавоноиды с липидами в мембранах, каким образом они там располагаются. Более того, высказывается предположение о том, что холестерин с флавоноидами в мембране находится в виде тройного комплекса из двух молекул холестерина и одного флавоноида, что, безусловно, помогает флавоноиду проявлять свое антиоксидантное мембраностабилизирующее действие.

Таким образом, становится понятно, что флавоноиды действительно являются мембранотропными соединениями. При этом известное антиоксидантное действие флавоноидов, возможно, лежит в основе их мембранно-стабилизирующего эффекта.

ЛИТЕРАТУРА:

1. A.V.Hendrich et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences.- Vol. 16.-2002.- P. 201–208.