

Изменение конформационных свойств клеточных фосфолипидов под действием молекулы пиразола

Р. С. Насибуллин, М. А. Серебренник

Башкирский государственный медицинский университет
450000. Уфа, ул. Ленина, 3, Башкортостан

*Методами квантовой химии исследовано изменение конформационных свойств фосфатидилхолина при образовании комплексов его с пиразолом, которые формируются за счет водородной связи P=O ... N-H (комплекс первого типа) и взаимодействия π -системы молекулы пиразола с полярной головкой фосфатидилхолина (комплекс второго типа). Показано, что образование комплекса первого типа приводит к изменениям конформационных свойств фосфолипида, заключающимся в том, что более предпочтительной для фосфорилхолиновой части фосфолипида становится *g*-конформация.*

Исследование конформационных свойств молекул дает возможность связать пространственную структуру молекул с их реакционной способностью и другими физическими характеристиками. Особый интерес представляют конформационные свойства биологических молекул, в частности, клеточных липидов [1]. Вследствие изменения конформации липидов в мембране могут образовываться свободные объемы, способные оказывать влияние на ее проницаемость. Благодаря образованию дополнительных свободных каналов становится возможным транспорт молекул биологически активного вещества через липидную мембрану, попадание его в клетку. Конформационные состояния молекул клеточных фосфолипидов были объектом многочисленных исследований [2—4]. Однако публикации, посвященные исследованию изменений конформационных состояний клеточных фосфолипидов под действием биологически активных молекул, в литературе немногочисленны. В работах [5—7] изучено влияние пиразола, входящего в состав многих лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным, жаропонижающим, анальгезирующим свойствами, на фосфолипиды клеточных мембран и показано образование трех типов комплексов пиразола с молекулой фосфатидилхолина.

Настоящее сообщение посвящено изучению изменений конформационных свойств фосфолипидов при образовании комплексов первого (рис. 1) и второго (рис. 2) типов с молекулой пиразола, формирующихся за счет водородной связи P=O ... N-H и взаимодействия π -электронных облаков молекулы пиразола с полярной головкой фосфатидилхолина соответственно. Существование этих комплексов было установлено ранее с помощью методов квантовой химии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C [5]. Длина водородной связи в комплексе I типа 4 Å, расстояние между плоскостью пиразольного кольца и атомом азота полярной головки фосфатидилхолина 5 Å в комплексе II типа [5]. В данной работе исследовано изменение конформационных свойств молекулы фосфатидилхолина в зависимости от значений торсионных углов α_1 , α_2 , α_3 (см. рис. 1, 2).

Для квантово-химических расчетов мы воспользовались методами MNDO и молекулярной механики. Вследствие ограничений программы в рассмотрение брали не всю молекулу фосфатидилхолина, а лишь фрагмент, включающий полярную головку и часть углеводородной цепи. Такое приближение основано на том факте, что взаимодействие пиразола происходит именно с этим фрагментом фосфатидилхолина, поскольку он является наиболее активным в комплексобразовании [5].

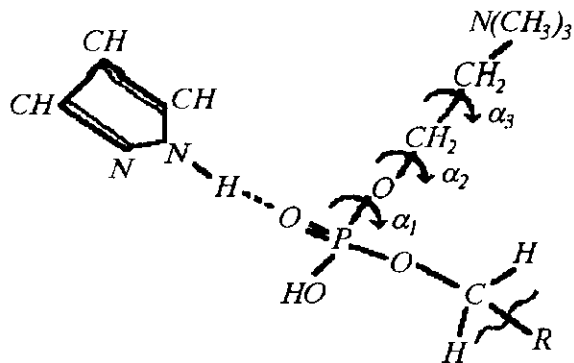


Рис. 1. Комплекс фосфатидилхолин — пиразол I типа

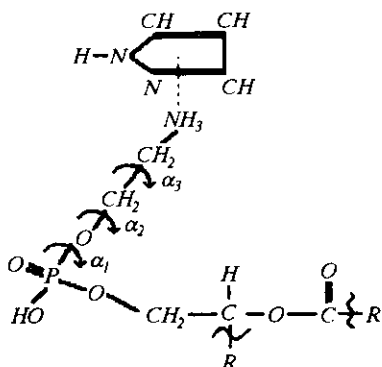


Рис. 2. Комплекс фосфатидилхолин — пиразол II типа

На рис. 1 показан рассматриваемый фрагмент фосфатидилхолина в комплексе с пиразолом I типа, на рис. 2 — комплекс II типа.

Расчеты проводились следующим образом. Сначала осуществляли оптимизацию фрагмента. Затем оптимизированное значение α_1 запоминали и все последующие расчеты вели при полученном α_1 . В дальнейшем, варьируя значения углов α_2 и α_3 в диапазоне от 0 до 360°, определяли энергию E . По результатам вычислений построены изоэнергетические поверхности в двухмерной координатной плоскости (α_3, α_2).

На рис. 3 представлена картина распределения энергии в плоскости (α_3, α_2) для фрагмента свободного фосфатидилхолина. Эти результаты, в основном, согласуются с таковыми, приведенными в работе [2]. Некоторые расхождения в изображении изоэнергетических поверхностей объясняются, по-видимому, использованием для расчетов разных методов (в работе [2] использован метод PCILO),

а также рассмотрением в нашем случае фрагмента молекулы фосфатидилхолина больших размеров. Картина распределения энергии при этом следующая. Почти всю координатную плоскость занимает обширная потенциальная яма, вытянутая вдоль оси α_2 . Яма расположена в области $(\alpha_3, \alpha_2) \in (100^\circ, 250^\circ) \cdot (0^\circ, 360^\circ)$. Координаты энергетического минимума $(\alpha_3, \alpha_2) = (160^\circ, 75^\circ)$. Других минимумов нет. Вдоль всей оси α_2 на уровне угла $\alpha_3 = 70^\circ$ и $\alpha_3 = 270^\circ$ располагаются области максимальной энергии, т. е. торсионные барьеры. Их максимальные значения: $E = 155,93$ ккал/моль при $(\alpha_3, \alpha_2) = (70^\circ, 25^\circ)$ и $E = 147,59$ ккал/моль при $(\alpha_3, \alpha_2) = (280^\circ, 280^\circ)$. Высота торсионных барьеров, с одной стороны, и отсутствие других минимумов, с другой стороны, позволяют охарактеризовать этот минимум как глобальный, которому соответствует устойчивое конформационное состояние молекулы фосфатидилхолина.

В дальнейшем подобным же образом были исследованы комплексы фосфатидилхолин — пиразол I и II типов. Картины распределения энергии представлены на рис. 4 (для комплекса I типа) и рис. 5 (для комплекса II типа).

Обратимся к комплексу I типа. Как и в случае свободного фосфатидилхолина, здесь имеется одна потенциальная яма (см. рис. 4), однако не такая обширная и менее глубокая (высота торсионного барьера 7,4 ккал/моль). Яма расположена в области $(\alpha_3, \alpha_2) \in \{(0^\circ, 55^\circ) \cup (175^\circ, 360^\circ)\} \cdot (135^\circ, 310^\circ)$. Глобальный минимум наблюдается при значениях $(\alpha_3, \alpha_2) = (290^\circ, 203^\circ)$. Других минимумов нет. При сравнении координат глобального минимума можно заметить, что в комплексе фосфатидилхолин — пиразол значения его обеих координат больше. Это свидетельствует о том, что углеводородная цепь, соединяющая фосфорную группу с полярной головкой фосфатидилхолина, отодвигается от пиразола, связанного с фосфатидилхолином водородной связью и приобретает более скрученный вид, что объясняется изменением распределения заряда. Это соответствует *gosh*-конформации молекулы фосфатидилхолина.

Таким образом, образование комплекса I типа фосфатидилхолин — пиразол, формирующегося за счет водородной связи $P=O \dots N-H$, меняет конформационные состояния фосфолипида. Изменения состоят, видимо, в том, что при действии пиразола более предпочтительной для фосфорилхолиновой части фосфолипида становится *gosh*-конформация. Именно образование *gosh*-ротамеров подтверждает образование свободных объемов в мембране. Поэтому можно предположить, что при образовании комплекса I типа фосфатидилхолин — пиразол по-

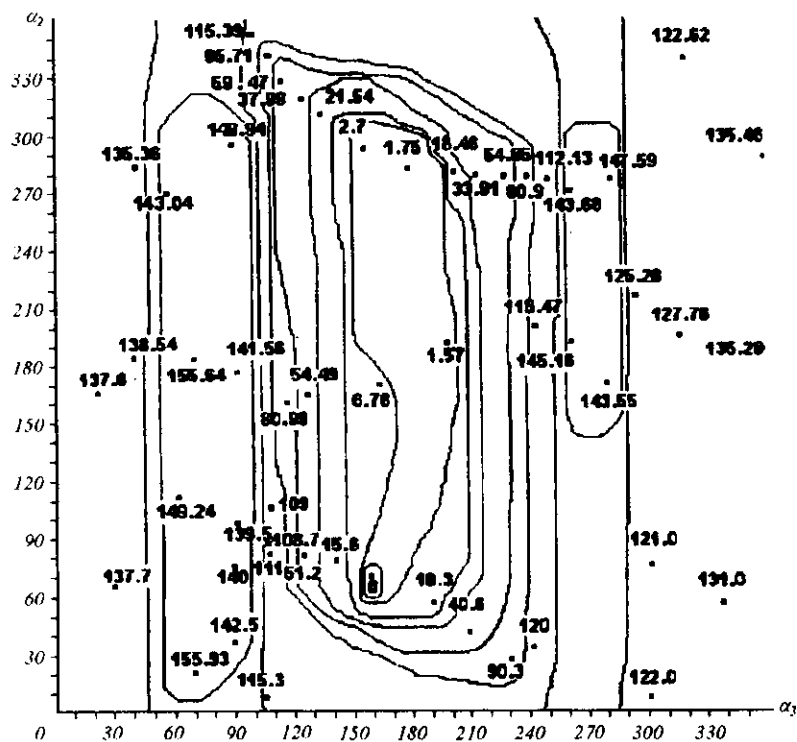


Рис. 3. Изоэнергетические поверхности для свободного фосфатидилхолина

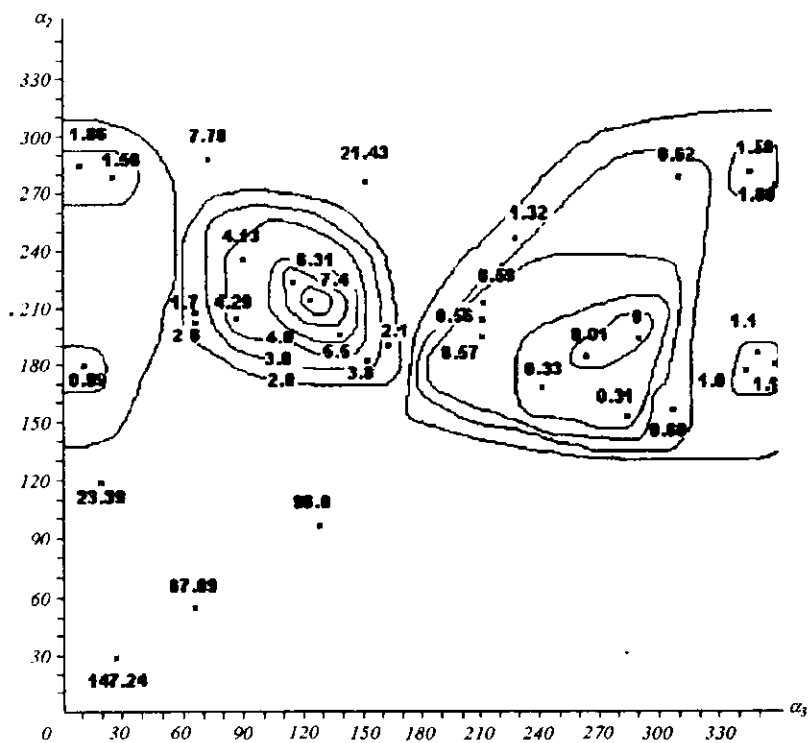


Рис. 4. Изоэнергетические поверхности для комплекса I типа фосфатидилхолин — пиразол

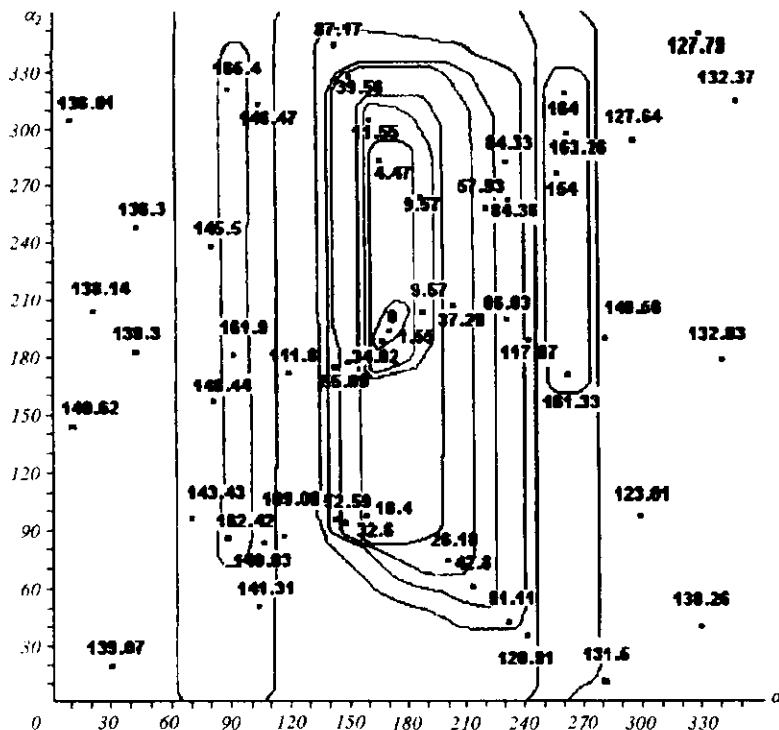


Рис. 5. Изоэнергетические поверхности для комплекса II типа фосфатидилхолин — пиразол

вышается проницаемость мембраны и ее восприимчивость по отношению к молекулам пиразола.

Из анализа результатов, полученных для комплекса II типа, видно, что картины изоэнергетических поверхностей, построенных для свободного фосфатидилхолина и комплекса, похожи. Всю плоскость (α_3, α_2) в обоих случаях занимает обширная, вытянутая вдоль оси α_2 потенциальная яма, в центре которой находится энергетический минимум. Координаты расположения ямы в случае комплекса (см. рис. 5) таковы: $(\alpha_3, \alpha_2) \in \{(110^\circ, 245^\circ) \cdot (0^\circ, 360^\circ)\}$. Координаты энергетического минимума: $(\alpha_3, \alpha_2) = (170^\circ, 200^\circ)$. Других минимумов нет. Из сравнения координат энергетических минимумов следует, что угол α_3 практически не изменился, а угол α_2 меняется существенно. Это значит, что цепочка, включающая фосфорную группу и кислотный остаток, поворачивается на 125° по отношению к полярной головке фосфатидилхолина и пиразолу, что является свидетельством некоторого изменения структуры фрагмента фосфатидилхолина. Однако тип конформации остается прежним. Он соответствует *транс*-конформации цепи. Вдоль всей оси α_2 на уровне угла $\alpha_3 = 90^\circ$ и $\alpha_3 = 260^\circ$ располагаются торсионные барьеры. Их

максимальные значения $E = 165,4$ ккал/моль при $(\alpha_3, \alpha_2) = (90^\circ, 325^\circ)$ и $E = 164$ ккал/моль при $(\alpha_3, \alpha_2) = (260^\circ, 320^\circ)$. Как и в случае свободного фосфатидилхолина, такое значение глубины потенциальной ямы позволяет сделать вывод об устойчивости этого конформационного состояния молекулы фосфатидилхолина в комплексе.

Таким образом, в результате образования комплекса II типа фосфатидилхолин — пиразол, формирующегося за счет взаимодействия π -системы пиразола с полярной головкой фосфатидилхолина, фрагмент фосфатидилхолина переходит из одного устойчивого *транс*-конформационного состояния в другое, не менее устойчивое, *транс*-конформационное состояние. Проницаемость мембраны при этом практически не меняется.

Р. С. Насібуллін, М. А. Серебряник

Зміна конформаційних властивостей клітинних фосфоліпідів під дією молекули піразолу

Резюме

Методом квантової хімії досліджено зміну конформаційних властивостей фосфатидилхоліну при створенні комплексів його з піразолом, які формуються за рахунок водневого зв'язку P=O ... N-H (комплекс I типу) і взаємодії π -системи молекули

піразолу з полярною головкою фосфатидилхоліну (комплекс II типу). Показано, що створення комплексу першого типу призводить до зміни конформаційних властивостей фосфоліпиду, які полягають у тому, що найвагомішою для фосфорилхолінової частини фосфоліпиду стає *gauche*-конформація.

R. S. Nasibullin, M. A. Serebrenik

A change of conformation properties of cellular phospholipids effected by molecule of pyrazole

Summary

A change of conformation properties of phosphatidylcholine under the formation of its complexes with pyrazole due to hydrogen binding P=O ... N-H (type I complex), and the interconnection of π -pyrazole molecule system with a polar head of phosphatidylcholine (type II complex) have been studied by means of quantum chemistry methods. The development of type I complex has been shown to lead to conformation changes of phospholipid involving a *gauche*-conformation as a more preferable for phosphorilcholine part of phospholipid.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Huang Ching-hsien, Mason J. T. Structure and properties of mixed-chain phospholipid assemblies // *Biochim. et biophys. acta.*—1986.—864.—P. 423—470.
2. Pullman B., Berthod H., Gresh N. Quantum-mechanical

studies on the conformation of phospholipids. The effect of water on the conformational properties of the polar head // *FEBS Lett.*—1975.—53, N 2.—P. 199—204.

3. Барсуков Л. И., Шапиро Ю. Е., Викторов О. В. и др. Конформация фосфорилхолиновых групп в фосфолипидных мембранах // *Биоорг. химия.*—1976.—2, № 10.—С. 1404—1415.
4. Xu Zhen-Chen, Cafiso D. S. Phospholipid packing and conformation in small vesicles revealed by two-dimensional ^1H nuclear magnetic resonance cross-relaxation spectroscopy // *Biophys. J.*—1986.—49.—P. 779—783.
5. Насибуллин Р. С., Спирихин Л. В., Пономарева В. А. Образование комплексов молекулы пиразола с фосфолипидами // *Биофизика.*—1991.—36, № 4.—С. 594—598.
6. Ремизов А. Б., Алпарова М. В., Насибуллин Р. С. Взаимодействие фосфолипидов и пиразола // *Биомембраны.*—1991.—8, № 4.—С. 419—422.
7. Насибуллин Р. С., Ремизов А. Б., Алпарова М. В., Насыров Х. М. Образование водородной связи между молекулами пиразола и его производных и фосфолипидами клеточных мембран в растворах // *Хим.-фарм. журн.*—1991.—№ 12.—С. 15—16.

УДК 577.125.53:541.2:547.771
Поступила в редакцию 12.09.96