

УДК 547.918: 547.859:543.42:577.32

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМОДИНАМИКИ МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ САПОНИНОВ ПЛЮЩА МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Яковишин Л.А.¹, Рубинсон М.А.¹, Гришкова В.И.²

¹Севастопольский национальный технический университет, Севастополь, Украина

²Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина

E-mail: chemsevtu@rambler.ru

Впервые методом спектрофотометрии исследовано равновесие в водных растворах сапонинов плюща 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина (α -хедерина) и 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозид хедерагенина (хедерасапонина С) с цитратом силденафила. Рассчитаны термодинамические параметры процесса комплексообразования (константы устойчивости и нестойкости комплексов, свободная энергия Гиббса).

Ключевые слова: тритерпеновые гликозиды, α -хедерин, хедерасапонин С, цитрат силденафила, молекулярный комплекс, спектрофотометрия, изомольная серия.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных задач современной молекулярной биофизики является исследование взаимодействия между различными биомолекулами с образованием межмолекулярных комплексов. В настоящее время широко изучается молекулярное комплексообразование растительных тритерпеновых гликозидов с различными биологически активными соединениями. Молекулярные комплексы гликозидов можно использовать для снижения терапевтических доз, улучшения растворимости, повышения биодоступности и расширения спектра биологической активности лекарственных веществ [1–3].

Наиболее подробно изучены комплексы глицирризиновой кислоты, преобладающего гликозида солодки [1–3]. Недавно начато изучение молекулярных комплексов главных тритерпеновых гликозидов плюща (Рис. 1) α -хедерина (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина, Hed) и хедерасапонина С (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозид хедерагенина, HedC) [4]. Гликозиды Hed и HedC входят в состав лекарственных препаратов на основе листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L., используемых для лечения кашля [5].

Были получены молекулярные комплексы моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) и гликозидов Hed и HedC с цитратом силденафила (SC, Рис. 1) [4, 6]. Препараты на основе SC широко используются для лечения эректильной дисфункции (виагра, дженагра, эректил, интагра IC и др.) и

артериальной легочной гипертензии (revatio) [7, 8]. Рассмотрено влияние комплексов гликозидов Hed и HedC с SC на электрическую активность нейронов моллюска *Helix albescens* [9]. При этом термодинамические параметры комплексообразования гликозидов плюща с SC установлены не были.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гликозиды Hed и HedC выделяли из листьев плющей *Hedera taurica* Carr. и *Hedera canariensis* Willd. (Araliaceae Juss.) и подтверждали их строение по методикам, приведенным в работах [10, 11]. Использовали образец SC фирмы Shilpa Medicare Limited (Индия).

УФ-спектры получены при температуре 20 °С на спектрофотометре Unico UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветах ($l=1$ см). Для составления изомолярной серии использовали 10^{-4} М водные растворы гликозидов и SC. Полученные смеси выдерживали при температуре 20 °С в течение 40 мин при постоянном перемешивании. Изомолярные кривые приведены на Рис. 2 и 3.

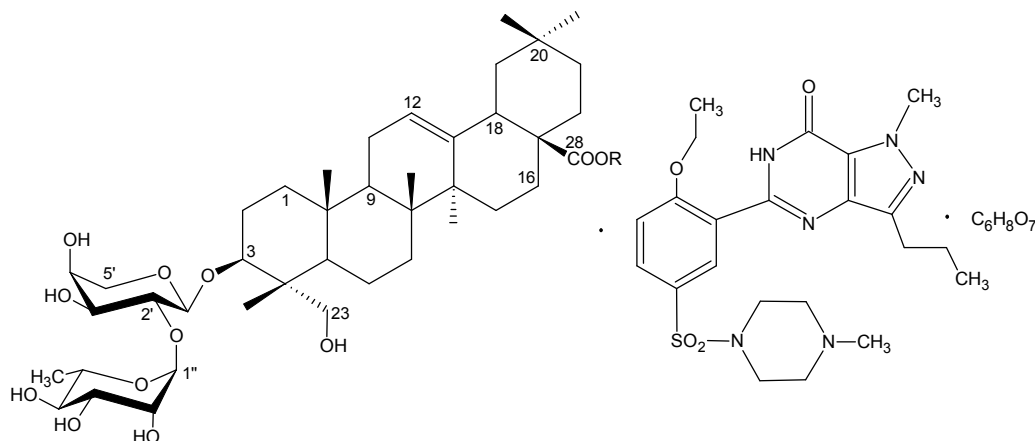


Рис. 1. Строение компонентов молекулярных комплексов тритерпеновых гликозидов (Hed: R=H; HedC: R= $\leftarrow\beta$ Glc_p-(6 \leftarrow 1)- β Glc_p-(4 \leftarrow 1)- α Rha_p) и SC.

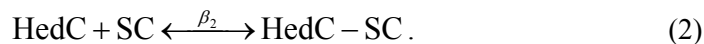
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектрофотометрия является универсальным методом для анализа молекулярного комплексообразования. Поэтому ее часто используют для подтверждения межмолекулярных взаимодействий и получения термодинамических характеристик комплексообразования [12, 13].

Состав комплексов определен методом изомолярных серий (методом Остромысленского–Жоба) [13]. На Рис. 2 показана изомолярная кривая, полученная для смеси гликозида Hed и SC. При этом для компонентов установлено молярное отношение ≈ 1.0 , что соответствует комплексу состава 1:1. С помощью изомолярной

кривой, составленной для смесей гликозида HedC и SC, также найдено молярное отношение ≈ 1.0 (Рис. 3).

Таким образом, равновесия между гликозидами и SC в растворе могут быть промоделированы схемами



$$\beta_1 = \frac{[\text{Hed} - \text{SC}]}{[\text{Hed}][\text{SC}]}, \quad (3)$$

$$\beta_2 = \frac{[\text{HedC} - \text{SC}]}{[\text{HedC}][\text{SC}]}, \quad (4)$$

где β_1 и β_2 – константы равновесия, являющиеся константами устойчивости соответствующих комплексов.

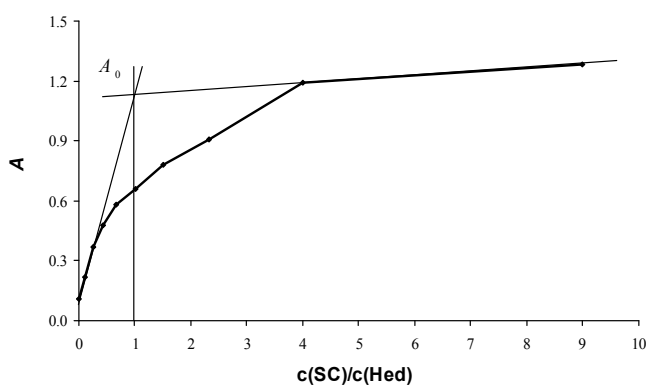


Рис. 2. Зависимость оптической плотности a от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda = 280$ нм: $c(\text{Sc}) = 10^{-4}$ м, $c(\text{Hed}) = 10^{-4}$ м.

На основе изомолярных кривых по методу Бабко [14, 15] рассчитали константы нестойкости комплексов K ($\beta = 1/K$), используя закон разбавления Оствальда

$$K = \frac{\alpha^2 c}{1 - \alpha}, \quad (5)$$

где c – концентрация вещества, моль/л, а α – степень диссоциации комплекса, которую находили по формуле 6.

$$\alpha = \frac{A_0 - A_1}{A_0}, \quad (6)$$

где A_0 – оптическая плотность, соответствующая комплексу при полном отсутствии диссоциации, а A_1 – оптическая плотность, соответствующая значению на фактической кривой.

Используя значения константы нестойкости K , рассчитали константу устойчивости комплексов β ($\beta = 1/K$) и свободную энергию Гиббса (при $T = 293$ К) по формуле 7 (Табл. 1).

$$\Delta G_{293} = -2,3RT \lg \beta . \quad (7)$$

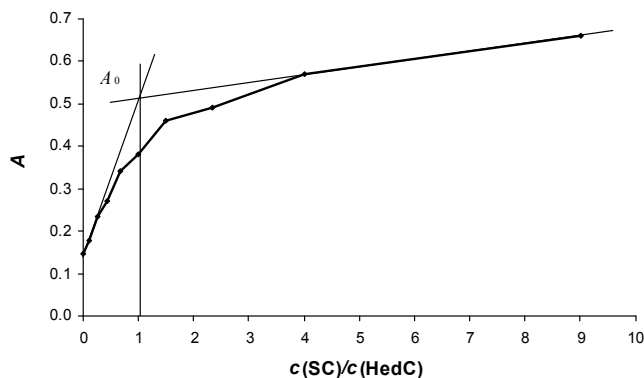


Рис. 3. Зависимость оптической плотности a от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda = 291$ нм: $c(\text{Sc}) = 10^{-4}$ м, $c(\text{HedC}) = 10^{-4}$ м.

Таблица 1

Термодинамические параметры комплексообразования гликозидов Hed и HedC с SC в водных растворах при 20 °С

| Комплекс | K , моль/л | β , л/моль | $\lg \beta$ | ΔG , кДж/моль |
|----------|----------------------|------------------|-------------|-----------------------|
| Hed-SC | $3,04 \cdot 10^{-5}$ | 32895 | 4,51 | -25,31 |
| HedC-SC | $0,76 \cdot 10^{-5}$ | 131578 | 5,12 | -28,72 |

ВЫВОДЫ

1. Впервые спектрофотометрически рассмотрено равновесие в водных растворах сапонинов плюща и SC.

2. Рассчитаны термодинамические параметры комплексообразования гликозидов плюща с SC.

Список литературы

1. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине / [Толстикова Т. Г., Балтина Л. А., Гранкина В. П. и др.]. – Новосибирск: Гео, 2007. – 311 с.
2. Tolstikova T. G. The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents / Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Bryzgalov A. O. // Mini Rev. Med. Chem. – 2009. – Vol. 9, No 11. – P. 1317–1328.
3. Толстикова Т. Г. На пути к низкодозным лекарствам / Толстикова Т. Г., Толстикова А. Г., Толстикова Г. А. // Вестник РАН. – 2007. – Т. 77, № 10. – С. 867-874.

4. Molecular complexation of ivy saponins with some drugs and biologically active substances / Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Schroeder G., Borisenko N. I. // Functionalized molecules – synthesis, properties and application; ed. V. I. Rybachenko. – Donetsk: Schidnyj vydavnyczyj dim, 2010. – Chapter 4. – P. 85–103.
5. Зузук Б. М. Плющ вьющийся *Hedera helix* L. / Зузук Б. М., Куцик Р. В., Зузук Л. И. // Провизор. – 2003. – № 12. – С. 13–14.
6. Молекулярный комплекс моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с цитратом силденафила / Яковишин Л. А., Белаш Д. Ю., Яровой И. Р., Гришковец В. И. // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2011. – Т. 9, вип. 3. – С. 60–63.
7. Drewes S. E. Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity / Drewes S. E., George J., Khan F. // Phytochemistry. – 2003. – Vol. 62. – P. 1019–1025.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european respiratory society (ERS), endorsed by the international society of heart and lung transplantation (ISHLT) / Galie N., Hoepfer M. M., Humbert M. [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
9. Влияние виагры и ее комплексов с тритерпеновыми гликозидами на электрическую активность нейронов моллюска *Helix albescens* / Колотилова О. И., Яковишин Л. А., Коренюк И. И. [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2010. – Т. 23 (62), № 2. – С. 96–103.
10. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* I. Строение таурозида E из листьев *Hedera taurica* / Шашков А. С., Гришковец В. И., Лолойко А. А. [и др.] // Химия природ. соедин. – 1987. – № 3. – С. 363–366.
11. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* I. Строение гликозидов L-A, L-B₁, L-B₂, L-C, L-D, L-E₁, L-G₁, L-G₂, L-G₃, L-G₄, L-H₁, L-H₂ и L-I₁ из листьев *Hedera canariensis* / Гришковец В. И., Сидоров Д. Ю., Яковишин Л. А. [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
12. Хобза П. Межмолекулярные комплексы / Хобза П., Заградник Р. – М. : Мир, 1989. – 376 с.
13. Булатов М. И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / Булатов М. И., Калинин И. П. – [5-е изд.]. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
14. Бабко А. К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах / Бабко А. К. – К. : Изд-во АН УССР, 1955. – 328 с.
15. Антипова И. А. Состав и стабильность комплексов мальтола с ионом Al(III) / Антипова И. А., Муха С. А., Медведева С. А. // Химия в интер. устойч. разв. – 2005. – Т. 13. – С. 379–383.

Яковішин Л. О. Дослідження термодинаміки молекулярного комплексоутворення сапонінів плюща методом спектрофотометрії / Яковішин Л. О., Рубінсон М. А., Гришковець В. І. // Вчені записки Таврійського національного університету імені В.І. Вернадського. Серія: Фізико-математичні науки. – 2012. – Т. 25(64), № 1. – С. 212-216.

Уперше методом спектрофотометрії досліджено рівновагу у водних розчинах сапонінів плюща 3-*O*- α -L-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -L-арабінопіранозиду хедерагеніну (α -хедерину) та 3-*O*- α -L-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -L-арабінопіранозил-28-*O*- α -L-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -D-глюкопіранозиду хедерагеніну (хедерасопоніну С) з цитратом силденафілу. Розраховано термодинамічні параметри процесу комплексоутворення (константи стійкості і нестійкості комплексів та вільна енергія Гіббса).

Ключові слова: тритерпенові глікозиди, α -хедерин, хедерасопонін С, цитрат силденафілу, молекулярний комплекс, спектрофотометрія, ізомоларна серія.

Yakovishin L. A. Research of thermodynamics of the molecular complexation of ivy saponins by spectrophotometry method / Yakovishin L. A., Rubinson M. A., Grishkovets V. I. // Scientific Notes of Taurida National V.I. Vernadsky University. – Series: Physics and Mathematics Sciences. – 2012. – Vol. 25(64), No 1. – P. 212-216.

Using a method of spectrophotometry, the equilibrium in aqueous solutions of ivy saponins hederagenin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -L-arabinopyranoside (α -hederin) and hederagenin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -L-arabinopyranosyl-28-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -D-glucopyranoside (hederasaponin C) with sildenafil citrate was investigated for the first time. Thermodynamic parameters of complexation process are calculated (stability and nonstability constants, Gibbs's free energy).

Keywords: triterpene glycosides, α -hederin, hederasaponin C, sildenafil citrate, molecular complex, spectrophotometry, isomolar series.

Поступила в редакцію 22.04.2012 г.