

Пектин-полимер природного происхождения

Л. Ф. Зидиханова*, Е. И. Кулиш, В. В. Чернова, А. С. Шуршина

Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32.

**Email: zidihanovaliliya@mail.ru*

Уникальные свойства пектина привлекают внимание большого числа исследователей самых разных специальностей. Роль полимеров в нашей жизни является общепризнанной, и все области их применения в быту, промышленном производстве, науке, медицине, культуре трудно даже просто перечислить. Перспективы использования полимеров в медицинской практике неограниченны. Важными достижениями последнего времени являются синтез пленкообразующих составов и конструирование распылителей для нанесения их на раны и ожоговые поверхности.

Ключевые слова: пектин, лекарственные полимерные формы, лекарственные вещества, модификация полимеров, полимерные матрицы.

Перспективы использования полимеров в медицинской практике неограниченны. Развитие методов синтеза и модификации медицинских полимеров и сополимеров, взаимопроникновение идей и методов химии, биологии и медицины позволяют перейти к решению важнейших задач теоретической и практической медицины, осуществлению самых дерзновенных идей человечества [1]. В современном мире большой интерес, как для лечебной терапии, так и для фармации представляют лекарственные формы на основе полимеров, поскольку они позволяют контролировать процесс высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) из полимерной матрицы. Подобные системы доставки ЛВ позволяют снизить уровень побочных эффектов от применения ЛВ, а также в ряде случаев осуществить адресную доставку непосредственно в очаг поражения.

На сегодняшний день в результате многочисленных исследований были сформулированы основные требования, которым должны соответствовать лекарственные полимерные формы. К ним относят физико-химические свойства, биodeградируемость и биосовместимость, возможность легкого и удобного применения, мягкость и упругость лекарственной формы и т.д. С учетом этих требований, а также исходя из анализа литературных данных, перспективными являются системы доставки на основе полисахаридов. Более того, предпочтительным является использование именно природных соединений или их производных, поскольку они, как правило, обладают и дополнительными лечебными свойствами. В результате чего в ряде случаев может наблюдаться синергический эффект – усиление активности лекарственной формы.

Одним из таких полисахаридов является пектин, представляющий собой биосовместимый, нетоксичный и анионный природный полисахарид, выделенный из клеточных стенок высших растений. Благодаря наличию гидроксильных, метоксильных и карбоксильных групп в молекуле пектина возможно получить широкий спектр производных на его основе, что позволяет осуществлять модифицирование таких его свойств, как растворимость, гидрофобность, физико-химические, диффузионные и биологические характеристики.

Пектин известен как чудо-полимер природного происхождения, полученный главным образом из природных ресурсов и является структурным компонентом клеточных стенок растений. Он является одним из основных компонентов цитрусовых продуктов и обладает хорошими гелеобразующими свойствами. Полимер обладает отличным биodeградируемым и биосовместимым характером, что приводит к различным потенциальным применениям пектина в фармацевтической и пищевой промышленности [2].

Пектины представляют собой класс сложных полисахаридов, обнаруженные в клеточных стенках высших растений, где они функционируют как гидратирующий агент и цементирующий материал для целлюлозной сетки. Они обычно производятся на начальных стадиях роста первичной клеточной стенки и составляют около одной трети клеточной стенки сухих двудольных веществ и некоторых однодольных растений. Основными исключениями являются клеточные стенки семейства злаки, которые могут содержать пектин нормальной структуры, но в очень малых количествах. Малоизвестно о других однодольных семействах, но, по крайней мере, некоторые из них, как известно, имеют обычный или нетрадиционный пектин в нормальных количествах [3].

Большинство растений содержат пектин в межклеточном слое между первичной клеточной стенкой соседних клеток. Самая высокая концентрация пектинов в клеточной стенке наблюдается в средней пластинке с постепенным уменьшением от первичной клеточной стенки к плазматической мембране. Пектины находятся в относительно больших количествах в мягких тканях растений в условиях быстрого роста и более высокого содержания влаги. Они, похоже, играют определенную роль в регулировании движения воды и растительных жидкостей через быстрорастущие части [4].

В течение многих лет обсуждалось, является ли ионная связь с кальцием достаточно стабилизированным для сохранения пектинов в клеточной стенке или важны другие типы связи, особенно ковалентные. Ковалентные связи существуют между пектином и гемицеллюлозой в клеточных стенках, но это не значит, что все пектиновые фракции удерживаются таким образом. Некоторое количество пектина часто удаляется из клеточной стенки во время их подготовки и экстракции холодной водой, что указывает на наличие в них несвязанного пектина. Благодаря свойствам пектина происходит за-

твердевание структуры растений как в части первичной клеточной стенки, так и в части основного компонента средней ламели, участвующего в межклеточной адгезии, подобно межклеточному веществу животного происхождения (например, коллагена) (Рис. 1).

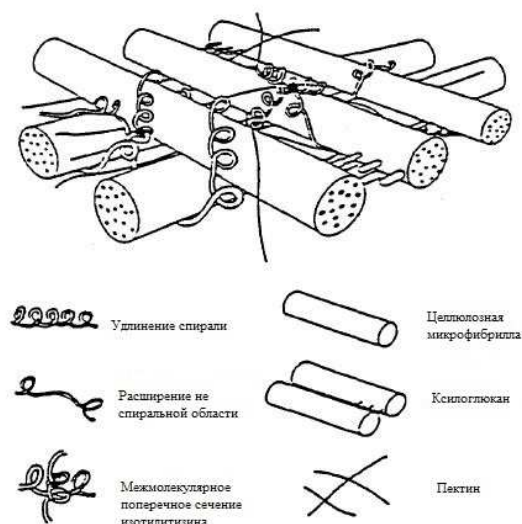


Рис. 1. Трехмерный вид расположения полимера в стенке клеточной оболочки.

Прочность клеточной стенки растения зависит от ориентации, механических свойств и связей между пектиновыми веществами и целлюлозным волокном. Некоторые молекулы пектина гликозидно связаны с цепями ксилоглюкана, которые могут ковалентно связываться с целлюлозой.

Укрепляющий эффект пектина в тканях включает в себя два отдельных явления: в свежей ткани образование свободных карбоксильных групп увеличивает возможности и прочность связывания кальция между пектиновыми полимерами, а в нагретой ткани происходит сочетание повышенного связывания кальция и уменьшения восприимчивости пектина к деполимеризации с помощью β -элиминации. Во многих растениях, таких как яблоко и томаты, нормальное снижение степени метоксилирования (увеличение карбоксильных групп) не сопровождается укреплением во время созревания [5].

Во время созревания мясистых плодов их смягчение объясняется ферментативной деградацией и солюбилизацией протопектина. Общая концепция заключается в том, что происходит изменение текстуры, поскольку пектины клеточной стенки гидролизуются полигалактуроназами. Эта концепция основана на корреляции, наблюдаемой между активностью полигалактуроназы и размягчением фруктов в некоторых плодах, таких как томаты. Робертсон и Суенберн сообщили об обратной зависимости в плодах

киви между твердостью и высоким содержанием водорастворимого метоксиливого пектина. Бен-Шалом и др. обнаружили, что после бланширования и деградации молекулярная масса водорастворимого пектина в моркови увеличилась в 2.5 раза, а растворимость пектина в ЭДТА увеличилась в 2.3 раза по сравнению с необработанными тканями. Обезвоживание без бланширования резко уменьшало молекулярную массу пектина в обеих фракциях. Наблюдаемое увеличение молекулярной массы в бланшированных тканях может быть связано с инактивацией пектолитических ферментов [6].

Обзор видов растений показал семь видов, имеющих преимущественную потерю галактозы и семь, имеющих преимущественную потерю арабинозы во время созревания. Хорошая часть этих нейтральных остатков сахара может исходить из боковых цепей пектина. Это может повысить восприимчивость пектина к полигалактуроназе и пектиновой метилестеразе, сделав ее более доступной для этих ферментов. Потеря боковых цепей также уменьшала бы запутывание молекулы пектина, увеличивая коэффициент проскальзывания. Разнообразие гликозидаз связано с удалением нейтральных сахаров из боковых цепей пектина. Тем не менее, в нескольких других исследованиях было высказано предположение о том, что в размягчении тканей задействованы дополнительные механизмы.

Десятилетиями химическая структура пектина была предметом многих научных исследований. При изучении структуры пектина важно понять его роль в росте и развитии растений, во время созревания плодов, в получении энергии, в качестве питательного волокна. Как и большинство других полисахаридов, пектины являются как полимолекулярными, так и полидисперсными, то есть они являются гетерогенными по отношению к химической структуре и молекулярному весу. Их состав варьируется в зависимости от источника и условий извлечения, местоположения и других факторов окружающей среды. Пектиновые вещества в первичной клеточной стенке имеют относительно большую долю олигосахаридных цепей на их основе, а боковые цепи намного длиннее, чем у пектинов средней ламели [7].

Пектин, извлеченный из клеточной стенки яблони или сахарной свеклы при разных значениях pH и температурах, имеет различное количество нейтральных и кислотных сахаров, а его свойства гелеобразования уменьшаются, а содержание золы увеличивается с увеличением температуры экстракции. Пектины в основном представляют собой полимер D-галактуроновой кислоты (гомополимер, который представляет собой линейную цепочку из 1,4-связанных α -D-галактозилурановых остатков с различной степенью карбоксильных групп, метилированных) и рамногалактуронана (гетерополимер, состоящий из повторяющихся остатков 1,2-связанных α -L-рамнозил α -D-галактозилурановых кислот дисахаридов). Молекула образована L-1,4-гликозидными связями между пиранозными кольцами единиц D-галактуроновой кислоты. Поскольку обе гидроксильные группы D-галактуроновой кислоты на атоме углерода 1 и 4 нахо-

дятся в осевом положении, образующийся полимер представляет собой 1,4-полисахарид (Рис. 2).

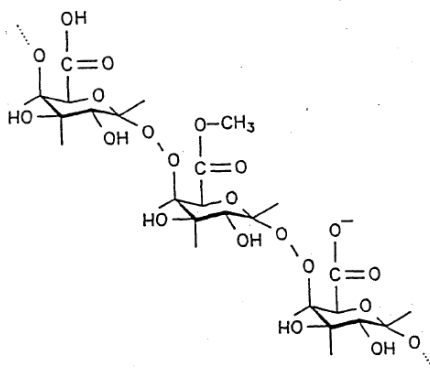


Рис. 2. Повторяющийся сегмент молекулы пектина.

Пектины представляют собой блок-сополимера, то есть разветвленные блоки, содержащие основную цепь галактуронана, прерванную и изгибаемую частыми единицами рамнозы (многие из которых имеют боковые цепи), чередующиеся с неразветвленными блоками, где единицы рамнозы являются редкими. Эти разветвленные и неразветвленные блоки могут быть выделены отдельно из клеточных стенок, деградированных очищенными ферментами пектинов или отдельно после химической или ферментативной деполимеризации пектинов в растворе. Рамногалактуронан в первую очередь отвечает за химическую и структурную сложность пектиновых веществ. Эти вставки рамнозил несовместимы с регулярной конформацией поли-D-галактуронатов и, следовательно, действуют как развязка, ограничивающая изломы во время гелеобразования пектиновых гелей (как описано ниже) (Рис. 3).

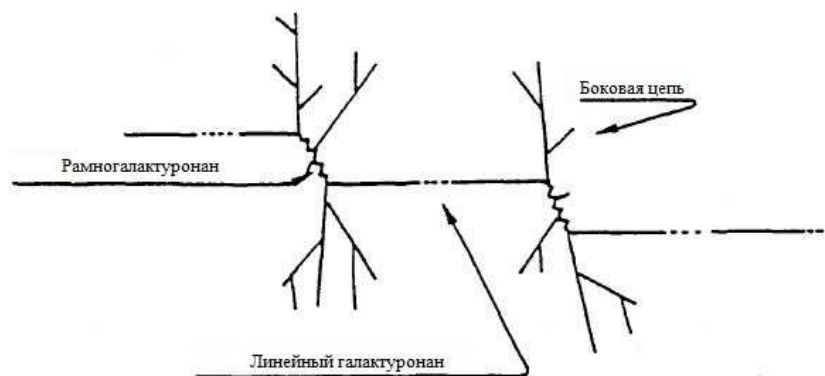


Рис. 3. Схематическое представление каркаса пектина, показывающего «волосистые» области (рамногалактуронан и боковые цепи) и «гладкие» области (линейный галактуронан).

Частота появления рамнозы еще не установлена, хотя было высказано предположение, что единицы α -рамнозил могут быть сконцентрированы в богатых рамнозой областях, вмещающих относительно длинные сегменты галактуронана [8].

В неразветвленных блоках рамноза может отсутствовать или может находиться на расстоянии примерно 25 единиц. В разветвленном блоке молекулы арабинан и галактановые цепи присоединены к рамнозе с последующими арабинантными сегментами на галактановых цепях. Могут существовать различные типы разветвленных блоков в пектинах из одной клеточной стенки или даже внутри одной молекулы пектина. Часто арабинан, галактан или арабиногалактан боковые цепи связаны [1→4] с рамнозой. В боковых цепях звенья арабинозы имеют [1→5] связи, а галактозные единицы взаимно соединены [1→4] связями; [1→3] и [1→6]. Нейтральные сахара, кроме L-рамнозы, встречаются исключительно в боковых цепях пектинов, D-галактофуранозы и L-арабинофуранозы; D-ксилопираноза, D-глюкопираноза и L-фукопираноза являются менее распространенными единицами, в то время как редко встречающиеся сахара, такие как D-апиоза, 2-O-метил-D-ксилоза и 2-O-метилфукоза, обычно очень незначительны, но широко распространены в молекуле пектина. Эти нейтральные сахара составляют от 10 до 15% от массы пектина. Размер нейтральных сахарных боковых цепей различается между редко распределенными и плотно загруженными областями. Длина нейтральной сахарной цепи в разреженной области может составлять от девяти до десяти остатков, тогда как плотная область может иметь длину цепи от 8 до 20 остатков. Плотные и разреженные области также называются волосистыми и гладкими областями соответственно. Как указывалось ранее, пектин из таких источников, как свекла, имеет ацилирование на остатке уронида. Ацилирование происходит в положении 3-O уронида в богатой рамнозой части молекулы пектина. Ферулит и кумарат прикрепляются к нейтральному сахару [9].

Полигалактуроновую кислоту можно рассматривать как стержень в растворе, тогда как пектины представляют собой сегментированные стержни с гибкостью на тройниках рамнозы. Размер, плотность заряда, распределение заряда и степень замещения молекул пектина могут быть изменены биологически или химически [10].

Литература

1. Тугов И. И., Кострыкина Г. И. Химия и физика полимеров.- М.: Химия, 1989.
2. Хатко З. Н. Инновационные пектиносодержащие композиции на основе высокоочищенного свекловичного пектина полифункционального назначения// Вестник ВГУИТ. 2013 г. №6. С. 58- 63.
3. Gordon A. Morris , Samil M. Kök , Stephen E. Harding & Gary G. Adams. Polysaccharide drug delivery systems based on pectin and chitosan// Biotechnology and Genetic Engineering Reviews.2013.T.27, №1. С.269–270.

4. Шелухина Н. П., Абаева Р. Ш., Аймухамедова Г. Б. Пектин и параметры его получения – Фрунзе: Илим, 1987.– 120 с.
5. Голубев, В. Н. Пектин: химия, технология, применение / В. Н. Голубев, Н. П. Шелухина. – М., 1995. – 317 с.
6. Latif I., E. E. AL-Abodi, D. H. Badri, J. Al Khafagi, “Preparation, Characterization and Electrical Study of (Carboxymethylated Polyvinyl Alcohol/ZnO) Nanocomposites”, American Journal of Polymer Science, 2012, 2(6): 135–140.
7. Пектин. ВФС 42–3433.- Введ. 1999.- 08.10.- М., 1999.- 4 с.
8. Государственная фармакопея РФ.- 12-е изд.- М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2007.- Ч. 1.- 704 с.
9. Зависимость колориметрической реакции галактуроновой кислоты и нейтральных моносахаридов с карбазолом от условий ее проведения / М. П. Филиппов [и др.] // Изв. АН Молд. ССР. Серия биолог. и хим. наук.- 1986.- №1.- С. 75.
10. Халикова М. Д., Рахимов И. Ф., Бобокалонов Д. Т. и др. Скрининг носителей лекарственных веществ на основе пектин- протеиновых гелей и микрокапсул в опытах *in vivo* на белых крысах// Доклады академии наук Республики Таджикистан. 2009 г. Т. 52, №5. С. 386- 390.
11. Dawlee S, A. Sugandhi, B. Balakrisnnan, D. Labarre and A. Jayakrishnan, Biomaterials 6, 2004.

Статья рекомендована к печати кафедрой высокомолекулярных соединений и общей химической технологии БашГУ (докт. хим. наук, проф. Е. И. Кулиш)

Pectin-a polymer of natural origin

L. F. Zidikhanova*, E. I. Kulish, V. V. Chernova , A. S. Chursina

Bashkir State University

32 Zaki Validi Street, 450074 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

**Email: zidihanovaliliya@mail.ru*

The unique properties of pectin attract the attention of a large number of specialists of different specialties. The role of polymers in our lives is generally recognized, and all areas of their application in everyday life, industrial production, science, medicine, culture is difficult even to list. Prospects for the use of polymers in medical practice are unlimited. Important recent achievements are the synthesis of film-forming compositions and the design of sprayers for their application to wounds and burn surfaces.

Keywords: pectin, medicinal polymer forms, medicinal substances, modification of polymers, polymer matrices.