

УДК 541.515

IN SILICO-ИССЛЕДОВАНИЕ ИНКАПСУЛЯЦИИ ВИТАМИНА А ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

Р. А. МУЗАПАРОВ, А. С. РАХИМЖАНОВА
Научный руководитель И. А. ПУСТОЛАЙКИНА,
канд. хим. наук, ассоциир. проф.

Карагандинский университет имени академика Е. А. Букетова
Караганда, Казахстан

Витамин А – жирорастворимый витамин, который содержит несколько химически родственных природных соединений, а его основной пищевой формой является ретинол. Витамин А обладает широким спектром биологической активности, играет важную роль в улучшении зрения, особенно в ночное время, в нормальном развитии костей и зубов, в воспроизводстве и здоровье кожи и слизистых оболочек, а также действует в организме как антиоксидант. Однако его низкая биодоступность из-за плохой растворимости в воде препятствует эффективному использованию в качестве биологически активной пищевой добавки.

Использование крахмал-циклодекстриновых олигомеров для повышения растворимости и скорости растворения биологически активных веществ является широко распространенным методом в современной фармацевтической промышленности. Циклодекстрины представляют собой замкнутые кольца в виде усеченного конуса с внутренними полостями различного размера. Внутренняя полость является гидрофобной, тогда как внешняя – гидрофильной. Образование комплексов включения по типу «хозяин – гость» происходит за счет связывания неполярных молекул препарата («гостя») с липофильной полостью циклодекстрина («хозяина»), что приводит к повышению растворимости и улучшению стабильности препаратов.

В рамках данной работы *in silico*-методы молекулярного докинга и динамики применены для изучения комплексообразования витамина А с циклодекстринами, а также для обоснованного выбора наиболее перспективного комплексообразующего агента. В качестве объектов исследования выступили молекулы витамина А (ретинола ацетат), α -, β -, γ -циклодекстринов и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина (2-ГП- β -ЦД) (рис. 1).

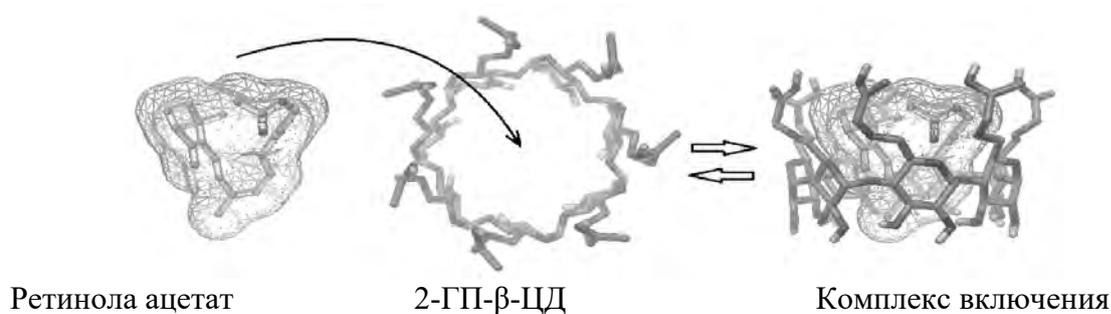


Рис. 1. Схема образования комплекса включения «витамин А – циклодекстрин»

Молекулярный докинг для комплекса (1:1) витамина А с циклодекстринами проводили с помощью программ AutoDock 4.2.6 и MGLTools 1.5.7, энергию связывания оценивали с использованием генетического алгоритма Ламарка (LGA). Наиболее эффективное связывание было отмечено в случае 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина ($-6,76$ ккал/моль) (рис. 2), тогда как в случае α -, β -, γ -циклодекстринов энергия связывания составила $+30,57$, $-4,11$ и $-5,58$ ккал/моль соответственно.



Рис. 2. Комплекс 2-ГП- β -ЦД – ретинола ацетат (1:1) с лучшей энергией связывания: *a* – вид сверху; *б* – вид сбоку

Стабильность образующегося комплекса включения оценивали методом молекулярной динамики в силовом поле CHARMM с использованием программы NAMD. Комплекс сольватировали с использованием простых точно заряженных молекул воды в прямоугольном ящике. После этого методом наивысшего спуска рассчитывалась эволюция системы при 300 К в течение 100 нс и оценивалось среднеквадратичное отклонение (RMSD) расстояния между центрами масс взаимодействующих молекул (рис. 3).

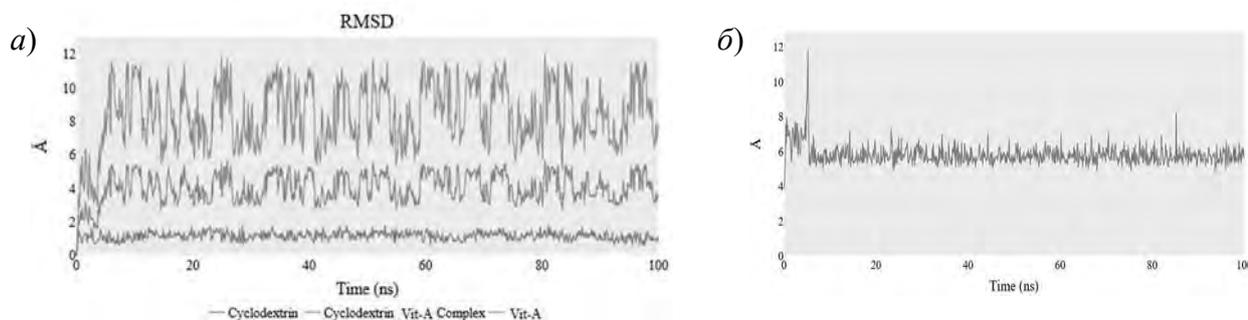


Рис. 3. RMSD (*a*) и изменение расстояния между центрами масс взаимодействующих молекул витамина (*б*)

Как видно из представленных на рис. 3 данных, витамин А демонстрирует высокое среднее значение ($8,5 \text{ \AA}$) со значительными отклонениями в пределах 5 нс (см. рис. 3, *a*, зеленая линия), при этом среднее значение RMSD для комплекса составляет $4,12 \text{ \AA}$ (см. рис. 3, *a*, красная линия). Центры масс витамина А и циклодекстрина расположены на среднем расстоянии $5,7 \text{ \AA}$ (см. рис. 3, *б*), что свидетельствует об устойчивости образующегося комплекса.

В целом, на основании *in silico*-оценки β -циклодекстринов и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина могут быть рекомендованы в качестве комплексообразующих агентов для витамина А.