

УДК 541.49

ХИМИЧЕСКИЕ РАВНОВЕСИЯ В СИСТЕМЕ ИОН Co^{2+} – ГЕПАРИН – ПРОЛИН

М.А. Феофанова, Ю.В. Францева, Е.В. Журавлев, Н.В. Баранова,
Е.В. Потеха

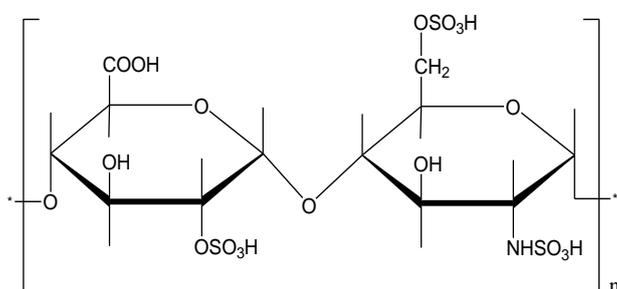
Тверской государственный университет
Кафедра неорганической и аналитической химии

Методами рН-метрии и математического моделирования исследовано взаимодействие высокомолекулярного гепарина с ионами Co^{2+} и пролином в водном растворе при 37 °С на фоне 0,154 М NaCl. Обнаружено образование комплексных форм различного состава и устойчивости. Определены константы устойчивости комплексов.

Ключевые слова: константы равновесий, гепарин, пролин, биометалл.

Целью исследования является расчет химических равновесий методом математического моделирования по планируемому эксперименту рН-метрического титрования в среде физиологического раствора в присутствии фонового электролита 0,154 М NaCl и температуре 37 °С в многокомпонентной системе, включающей гепарин (Hep), ион кобальта (II) и пролин (Pro).

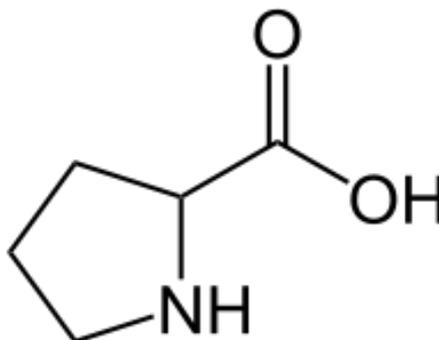
Гепарин – кислый серосодержащий гликозаминогликан (рис. 1). В клинической практике он используется как прямой антикоагулянт и применяется для профилактики и терапии тромбоэлиболитических заболеваний.



Р и с . 1. Структурная формула мономерного звена гепарина

Выбор иона кобальта(II) для исследования обоснован его участием в процессах кровотообразования и протекания ферментативных реакций.

Пролин (2-пирролидин карбоновая кислота) входит в состав всех белков всех организмов. Молекула пролина характеризуется следующей структурой (рис. 2).



Р и с . 2. Структурная формула пролина

Химические равновесия с участием гепарина, аминокислот и различных катионов металлов были изучены нами ранее [1–6]. Логичным продолжением заданной тематики выступает и представленная работа, посвященная исследованию металл-ионных равновесий в многокомпонентных системах, включающих полимерный лиганд гепарин, ион Co^{2+} и аминокислоту – пролин.

В работе по изучению физико–химического исследования системы, содержащей гепарин, ион кобальта и пролин, использовался стандартный фармакологический раствор гепарина (12000 Да) в форме тетранатриевой соли производства «Московский эндокринный завод». Миллилитр такого раствора содержал 5000 ЕД (1 ЕД = 0,0077 мг гепарина), или 38,5 мг соли.

Рабочие растворы готовили по схеме: в колбу на 100 мл помещали аликвоту раствора Na_4Hep , раствор, содержащий ион металла, пролин, HCl . Далее бидистиллированной водой содержимое колбы доводили до метки и опускали в термостат на 20 – 30 минут, после чего содержимое колбы переносили в термостатируемую ячейку и титровали стандартным раствором NaOH , фиксируя величину рН.

Пролин имел квалификацию «ч.д.а.» Титрант – бескарбонатный раствор гидроксида натрия – готовили растворением необходимого количества 50% раствора NaOH в предварительно прокипяченной воде с последующей стандартизацией путем титрования навески сульфаминовой кислоты, предварительно очищенной перекристаллизацией. Также использовали стандартный раствор хлороводородной кислоты, приготовленный из фиксанала.

Постоянство температуры титруемых растворов поддерживали с помощью ультратермостата UTU-2/77 с точностью до 0,1 градуса. Регистрацию величины рН осуществляли с помощью универсального иономера И-135, укомплектованного измерительным стеклянным электродом ЭСЛ 63-07 и насыщенным хлорсеребряным электродом сравнения. Калибровку прибора осуществляли с помощью стандартных буферных растворов с величинами рН, равными 1,65 и 9,18, с учетом поправки на

температуру. Титрование проводилось на фоне 0,15 М хлорида натрия, при $T\ 37\ ^\circ\text{C}$, в защитной атмосфере аргона высокой чистоты.

Исследования взаимодействия в системе $M^{2+}-L_1-L_2$ ($M^{2+}-\text{Co}^{2+}$; $L_1 - \text{Hep}$; $L_2 - \text{Pro}$) проводилось по экспериментальным данным рН-метрического титрования водных растворов при соотношении 1:1 исходных концентраций составляющих компонентов системы.

Нами было сделано следующее допущение: благодаря высокой плотности отрицательного заряда макромолекула гепарина в растворе будет находиться в вытянутом, палочкообразном состоянии, поэтому анионные узлы должны оставаться доступными для взаимодействия с противоионами; макромолекула гепарина представляется нами как совокупность отдельных мономерных звеньев – дисахаридов, концентрация которых в растворе и принимается за концентрацию самого гепарина, а монозвено – за базисный термодинамический компонент раствора.

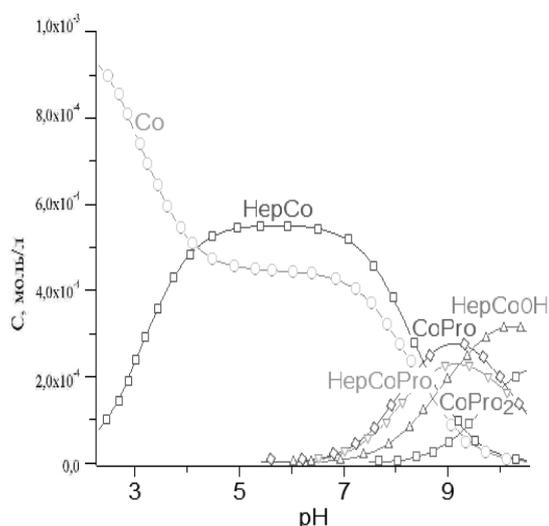
По уравнению материального баланса и закона действующих масс для функции рН по базисным компонентам для всех имеющихся систем была составлена математическая модель. Расчеты моделей химических равновесий и определение соответствующих констант выполнены с помощью комплекса вычислительных программ AUTOEQUIL (Свидетельство о государственной регистрации программы на ЭВМ. 2008 г. №2008612267) и программы расчета химических равновесий New DALSFEEK (КСМ Soft, 2000).

Исследование ионно-молекулярных равновесий в системе: $M^{2+}-L_1-L_2$ ($M^{2+}: \text{Co}^{2+}$, $L_1: \text{Hep}^{4+}$; $L_2: \text{Pro}$) было проведено при температуре 37°C , на фоне 0,15 М NaCl рН – потенциометрическим методом, с использованием метода математического моделирования (математическая матрица представлена в таблице). Расчет показал, что в исследованной системе идет образование смешаннолигандного комплекса, включающего катион металла, гепарин и аминокислоту, состава CoHepPro , десятичный логарифм константы образования которого равен 8.3 ± 0.13 .

При анализе полученной диаграммы распределения (рис. 3), следует отметить, что с ростом рН наблюдается образование среднего гепарината CoHepPro , концентрация которого уменьшается в щелочной области, смешаннолигандных комплексов в щелочной области не наблюдается.

Молекулярная матрица системы $\text{Na}_4\text{HEP}-\text{Co}^{2+}-\text{Pro}$

№	Молекулярная форма	$\lg\beta_i$	HEP^{4-}	Co^{2+}	Pro	H^+
1	ProH_2	12,3	0	0	1	2
2	ProH	10,3	0	0	1	1
3	HEPCoPro	8,9	1	1	1	0
4	CoPro_2	9,0	0	1	2	0
5	CoPro_3	10,8	0	1	3	0
6	CoPro	5,1	0	1	1	0
7	$\text{HEPPro}_3\text{H}_3$	38,01	1	0	3	3
8	HEPCoH_1	-5,419	1	1	0	-1
9	CoH_1	-9,69	0	1	0	-1
10	CoH_2	-19,26	0	1	0	-2
11	HEPCo	3,39	1	1	0	0
12	HEPH	3,79	1	0	0	1
13	H^{-1}	-13,77	0	0	0	-1



Р и с . 3 Диаграмма распределения комплексных форм в системе $\text{Co}^{2+}-\text{Na}_4\text{HEP}-\text{H}_2\text{Pro}^+-\text{NaCl}-\text{H}_2\text{O}$ при эквимольном соотношении $\text{M}:\text{L}_1:\text{L}_2$

На основе эксперимента (рН-метрическое титрование), с использованием метода математического моделирования, в широком интервале рН, в среде физиологического раствора ($t=37\text{ }^\circ\text{C}$ и ионная сила $0,15\text{M}$) исследованы металл-ионные равновесия в системе $\text{M}^{2+}:\text{Co}^{2+}; \text{L}_1:\text{HEP}^{4-}$;

L₂: Pro, зафиксировано образование значимой комплексной формы состава CoHepPro, для которой определен логарифм константы образования и области существования.

Список литературы

1. Францева Ю.В., Феофанова М.А., Семенов А.Н. // Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология». 2009 №18. С. 81 – 90.
2. Кузьмина С.И., Семенов А.Н., Феофанова М.А., Францева Ю.В., Шафранович С.С. // Вестник ТвГУ. Серия: «Биология и экология». 2009 № 15. С. 82–87.
3. Феофанова М.А., Францева Ю.В., Семенов А.Н., Баранова Н.В. // Науч.-тех. вестн. Поволжья. Казань, 2011. №5. С. 36–40.
4. Феофанова М.А., Францева Ю.В., Журавлев Е.В., Смирнов Ю.М., Новикова В.В. // Вестник ТвГУ. Серия «Химия». 2012. Выпуск 14. С. 25–32.
5. Феофанова М.А., Францева Ю.В., Журавлев Е.В., Рясенский С.С., Баранова Н.В. // Журнал физической химии. 2013. Т. 87. № 8. С. 1432–1434.
6. Феофанова М.А., Францева Ю.В., Семенов А.Н., Баранова Н.В., Журавлев Е.В. // Журнал физической химии. 2014. Т. 88. № 2. С. 361–363.

CHEMICAL EQUILIBRIUMS IN THE SYSTEM CO₂+ ION – HEPARIN – PROLINE

M.A. Feofanova, Yu.V. Frantseva, E.V. Zhuravlev, N.V. Baranova,
E.V. Potekha

Tver State University
Chair of inorganic and analytical chemistry

Using PH-metry methods and mathematical modeling the interaction of high-molecular heparin with Co₂⁺ ions and proline in aqueous solution at 37 ° C using 0.154 M NaCl is studied. The formation of complex forms of different composition and stability is found. Stability constants are defined.

Keywords: *equilibrium constants, heparin, proline, biometals.*

Об авторах:

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: m000371@tversu.ru

ФРАНЦЕВА Юлия Викторовна – аспирант кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-

mail: juli_pavlova@mail.ru

ЖУРАВЛЕВ Евгений Вячеславович – аспирант кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: evgen1y-zhuravlev@mail.ru

БАРАНОВА Надежда Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: nbaranova78@mail.ru

ПОТЕХА Екатерина Владимировна – студентка магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета e-mail: ekaterina-poteha1@mail.ru