

Pósa Mihály

· Újvidéki Egyetem, Orvostudományi Kar, Gyógyszerészeti Szak  
 · mihaljp@uns.ac.rs

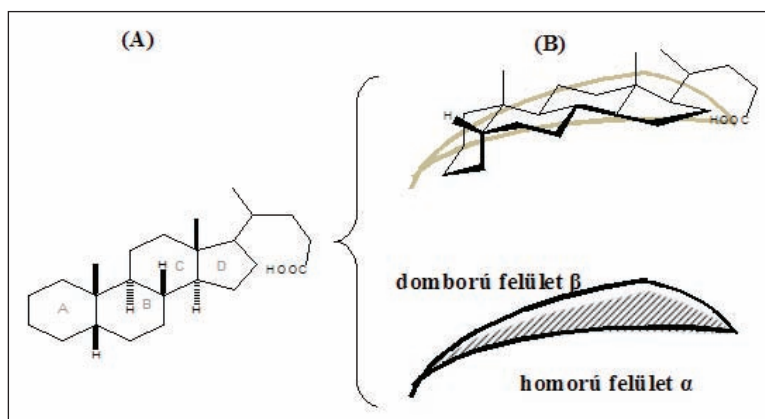
## AZ EPESAVAK ÖNSZERVEZŐDÉSE

### *Self Association of Bile Acids*

Az epesavak amfifil vegyületek. Vizes oldatokban az epesaviónek a kritikus micelláris koncentrációjuk közelében aggregátumokat, azaz micellákat képeznek. Az epesaviónek micelláira jellemző a kis aggregációs szám. A micella belseje hidrofób, ennek köszönhetően alkalmas más úgynevezett vendégmolekulának (amely szintén hidrofób) a befogadására. Az epesavió-micella keletkezését meghatározza a hidratációs rétegükben levő stabilizált SVM és nem stabilizált NSVM vízmolekulák száma.

*Kulcsszavak:* epesavak, kólsav, micellák, oxoszarmazékok, vegyes micellák

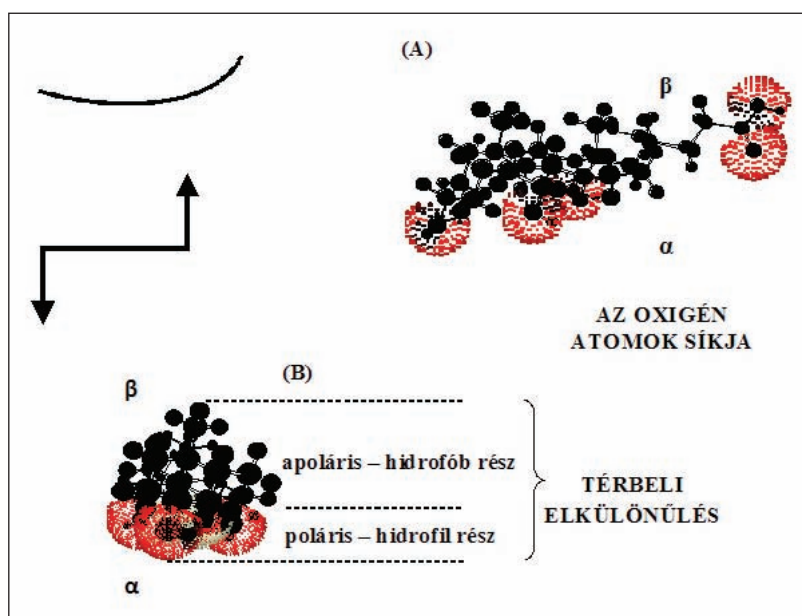
Az epesavak szteroidvázás felületaktív molekulák. Az emlősök májában termelődő primáris epesavak (kólsav, kenodeoxikólsav, urszokólsav), valamint a bélben a primáris epesavakból transzformálódó szekundáris epesavak (deoxikólsav, litokólsav, deoxikólsav) az 5 $\beta$ -kolánsav hidroxil származékai, így e molekulák fizikai-kémiai tulajdonságait az 5 $\beta$ -kolánsav-molekula geometriája nagyban meghatározza (1. ábra). Az 5 $\beta$ -kolánsav-molekula domború felülete a molekula  $\beta$  régiója, míg a homorú felülete az  $\alpha$  régiója.<sup>1</sup>



1. ábra

Az 5 $\beta$ -kolánsav-molekula (A) és konformációs (B) képlete

Az epesavak hidroxilcsoportjai a szteroid váz  $\alpha$  részén helyezkednek el. Az oldallánc konformációja olyan, hogy a karboxil csoport szintén a molekula  $\alpha$  régiójánál jelenik meg. Ebből következik, hogy az epesavaknál a szteroid váz  $\alpha$  része a molekula hidrofil felülete, míg a  $\beta$  részük a molekula hidrofób felülete. Azokat a részecskéket (molekulákat vagy ionokat), amelyeknél egyaránt megtalálható a hidrofil és a hidrofób rész is, amfifil részecskének nevezzük. A legtöbb amfifil részecske szerkezete a következő sémát követi: poláros – hidrofil fej és apoláros – hidrofób fark (nátrium-laurilszulfát, nátrium-szterát, lecitin stb.) – klasszikus felületaktív vegyületek. Az epesavak az amfifil molekulák külön csoportját alkotják, ugyanis az epesav-molekulák szerkezetében nem alakul ki a klasszikus fej-farok képlet, így az epesavak az amfifil részecskék planáris polaritású csoportját alkotják.<sup>2,3</sup> A planáris polaritású amfifil molekulák legtipikusabb példája a kólsav, amely szteroid gyűrűrendszerének C3-as, C7-es és C12-es hidroxil csoportjainak oxigénatomjai egy síkban találhatóak, éspedig a molekula  $\alpha$  részén (2. ábra).

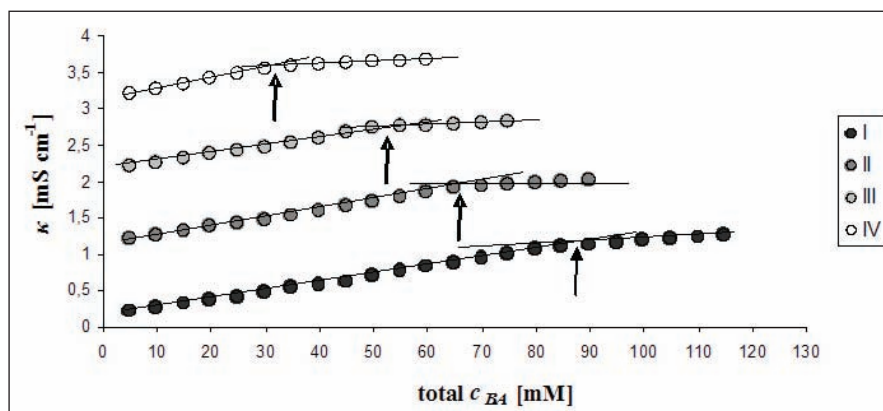


2. ábra

Planáris polaritás, kólsav oldalnézetben (A) és az A gyűrű irányából

A felületaktív részecskékre jellemző, hogy vizes oldataikban a koncentrációjuk növelésekor, egy bizonyos koncentrációértéket meghaladva kialakul a kritikus micelláris koncentráció, s az oldat fizikai-kémiai jellemzőiben ugrás-

szerű változás tapasztalható (3. ábra). Ez annak tulajdonítható, hogy a kritikus micelláris koncentráció környéken a felületaktív részecskék nem kovalens aszociációja – önszerveződés<sup>1</sup> – következik be.

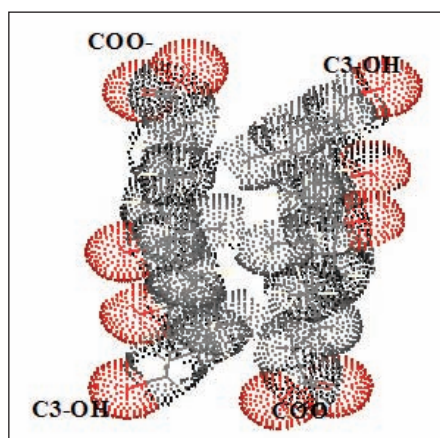


3. ábra

A kritikus micelláris koncentráció konduktometriás meghatározása.

A nyíl jelöli a kritikus micelláris koncentráció értékét

Az ilyen módon keletkezett aggregátumokat micelláknak nevezzük. A klaszszikus felületaktív anyagok micellái általában gömb vagy ellipszoid alakúak, és 50–100 építőelemből (aggregációs szám) állnak. A micella felszínén poláros fejcsoportok találhatók, míg a micella belsejét hidrofób farokrészek alkotják. Az

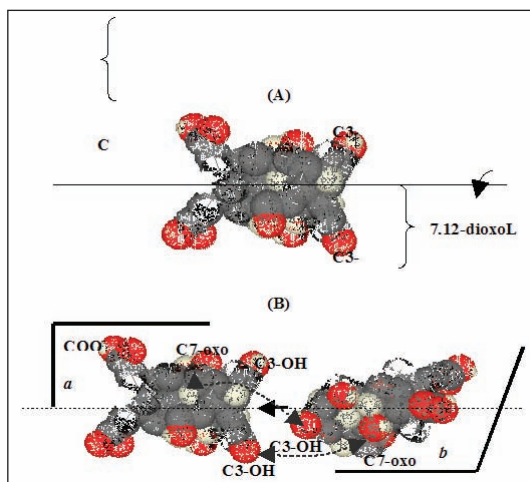


4. ábra

A 2-es aggregációs számmal rendelkező kólsavion micellája

epesavmicellák kicsik, és 2–8 építőelemet tartalmaznak, alakjuk pedig deformált ellipszoid. Az epesavión-micellákban közös, hogy az epesaviónek (építőelemek) egymással a szteroidvázuk  $\beta$  felületénél érintkeznek – így létrejön a hidrofób kölcsönhatás –, míg a hidrophil  $\alpha$  felületük a vízmolekulák (oldószer) irányába orientálódva primáris micellákká alakul. A 2-es aggregációs számú epesavión micelláiban a karboxilát-csoportok a micella ellentétes hosszanti oldalán mutatkoznak, csökkentve az elektrostatikus repulzív kölcsönhatásokat (4. ábra).<sup>1,4</sup>

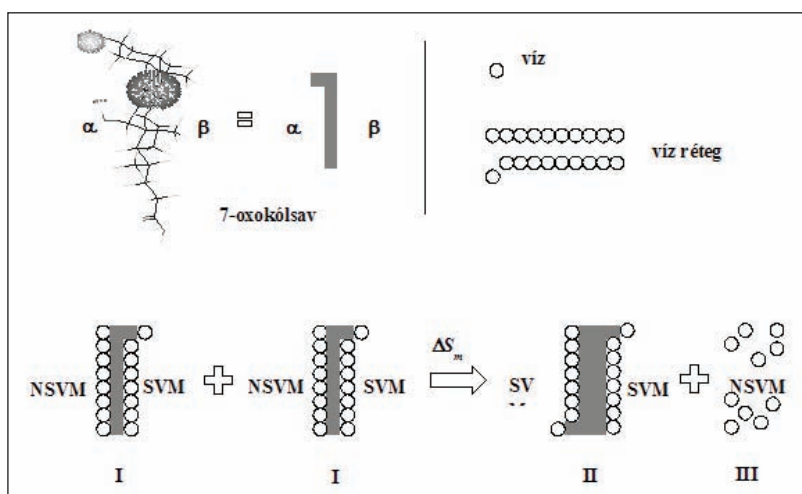
A 4-es vagy ennél nagyobb aggregációs számú epesavión úgy alakul micellákká, hogy elsődlegesen egy 2-es aggregációs számú mag képződik, melyben a karboxilát-csoportok a mag azonos, hosszanti oldalán helyezkednek el. Így a micella ellenkező longitudinális oldalán az építőelemek szteroid gyűrűrendszerének a C3-as ekvatoriális hidroxilcsoportjai jönnek létre. Mivel az epesav-molekulák szteroid gyűrűrendszerében az A és B gyűrűk egymáshoz cisz-konfigurációval kapcsolódnak, ami olyan térbeli elrendeződést kölcsönöz az A gyűrűnek és a C3-as hidroxilcsoportjának, hogy a két epesavión ezen régiója egy úgynevezett harapófogó-térközt képez. Végezetül a két mag a harapófogó-régiókon keresztül összekapcsolódik. A magok kapcsolódásakor az építőelemek longitudinális síkja egymáshoz viszonyítva akár 45 fokban is elmozdulhat, így az egyik epesavión C3-as ekvatoriális hidroxilcsoportja a másik epesavión C7-es axiális hidroxilcsoportjával hidrogénkötést létesíthet – 3→7 H-híd. A 3→7 H-híd különösen akkor jelentős, ha az egyik epesav-molekula C7-es oxigénatomja oxocsoporttól származik (5. ábra).<sup>4</sup>



5. ábra

A 4-es aggregációs számú kólsavion C és 7,12-dioxolito kólsavion (7,12-dioxol) vegyes micellának a szerkezete: A – az elsődleges mag szerkezete, B – a két mag aggregációjakor kialakuló interakciók

Nagyobb koncentrációk esetén bizonyos epesaviórok (deoxikólsav, keno-deoxikólsav) további asszociációs struktúrákat hoznak létre. Ugyanis ezeknél az epesavaknál a primáris micellák egymással hidrogénhidakat képezhetnek az axiális  $\alpha$  hidroxilcsoportjaikon keresztül.<sup>1</sup> Vajon mi készíti az epesaviórokot vizes oldatukban az önszerveződésre? A felelet az epesav-molekulák szteroidvázának és a vízmolekuláknak a kapcsolatában rejlik. Az epesaviórok hidratációjá során a szteroidvázat egy vízmolekulákból álló réteg veszi körül, amelyben a vízmolekuláknak csökken a szabadságfokuk az oldat belsejében lévő vízmolekulákéhoz képest, tehát ezáltal csökken a rendszer entrópiája. Az epesav szteroidvázának a homorú felületén ( $\alpha$ ) lévő hidratációs rétegbeli vízmolekulák az epesav  $\alpha$  orientációjú hidroxilcsoportjaival hidrogénkötéseket alakítanak ki – stabilizált vízmolekulák SVM, és így ezekre a vízmolekulákra nézve az entrópiacsökkenés kompenzálódik. Míg a szteroidváz domború  $\beta$  felületén lévő vízmolekulák nem képeznek a szteroidvázalal hidrogénkötéseket, így ezek a vízmolekulák nincsenek stabilizálva – tehát nem stabilizált vízmolekulák, vagyis rövidítve: NSVM. Az epesaviórok koncentrációjának a növelésével gyarapodik az NSVM száma, ami további entrópiacsökkenést jelent. A rendszer stabilizációjához az vezet, hogy az NSVM az oldat belsejébe távoznak, ez entrópiánövekedést eredményez, miközben az epesaviórok hidrofób felülete dehidratálódik. Az újabb hidratációt elkerülve az epesaviórok egymással a  $\beta$  felületükkel érintkeznek, ennek köszönhetően a szteroid váz domború felülete többé-kevésbé elkerüli az újabb hidratációt (6. ábra).<sup>5</sup>



6. ábra

Micellaképződés, I – monomér epesaviórok, II – epesavmicella,  
III – a felszabadult NSVM-k

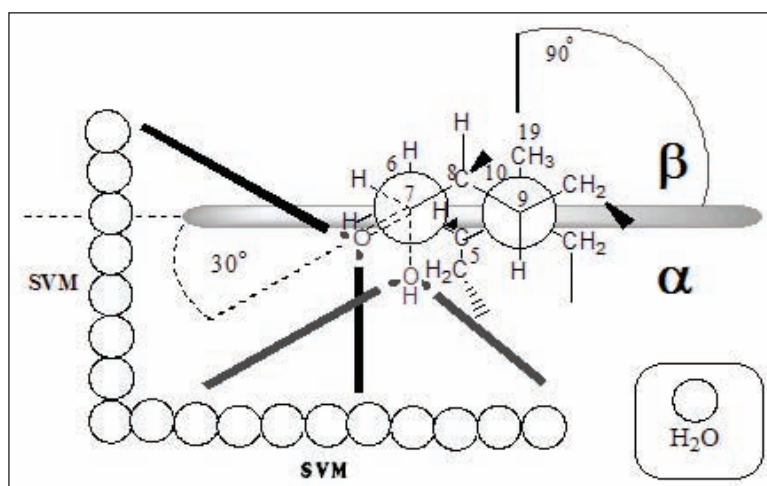
A nem stabilizálódott vízmolekulák (NSVM) jelentőségét a micellák képzésében a kólsav oxoszarmazékainak a kritikus micelláris koncentrációi igazolták. Ugyanis az oxocsoport számának a növelésével (a kólsavmolekulában a hidroxilcsoportok szubsztitúciója oxocsoportokkal) az epesavióнок kritikus micelláris koncentrációinak értékeiben növekedés áll be (1. táblázat).<sup>2</sup>

1. táblázat

*Az oxocsoport számának hatása a kritikus micelláris koncentráció értékére*

epesav	kritikus micelláris koncentráció [mM]
kólsav	8–19
7-oxodeoxikólsav	45–60
12-oxokenodeoxikólsav	45–60
3,7-dioxo-12 $\alpha$ -hidroxi-kolánsav	90–110
7,12-dioxolitokólsav	85–110
3,7,12-trioxokolánsav	140–200

A kólsav hidroxilcsoportjának oxocsoporttal való cseréjekor az oxigénatom térbeli helyzete változik. Ugyanis a kólsav C7-es és a C12-es  $\alpha$  hidroxilcsoportjai axiálisak, azaz a szteroidváz középsíkjával 90 fokos szöget zárnak be, következésképp a hidratációs rétegbeli vízmolekulákat csak a szteroidváz homorú  $\alpha$  oldal felől stabilizálhatják. E hidroxilcsoportoknak az oxocsoporttal törté-



7. ábra

*Az oxocsoport oxigénatomjának orientációja*

nő szubsztitúciója eredményeként az oxigénatomok helyzete ekvatoriális lesz, azaz szteroidváz középsíkjával már csak 30 fokos szöveget képeznek (7. ábra). Az oxocsoport oxigénatomjának ilyen helyzete azt jelenti, hogy most már nemcsak a szteroidváz homorú, hanem részben a domború felületénél levő vízmolekulák is stabilizálódhatnak hidrogénkötésekkel, és így csökken az NSVM száma, ami az aggregációra való hajlam csökkenését jelenti. Ennek a jelenségnek a manifesztációja a kritikus micelláris koncentráció értékének a növekedése.<sup>1-5</sup>

Az epesavión-micelláknak kiemelt jelentőségük van a lipidek emésztésében. A vékonybélbe (jejunumba) kerülő emulgált trigliceridek a lipáz enzim hatására monogliceridekké és szabad zsírsavakká hidrolizálódnak. A keletkező monogliceridek vízben oldhatatlanok, ezért a duodenumba ürülő epesaviókkal vegyes micellákat alkotnak – ami már vízben oldható molekuláris rendszer – és ily módon a monogliceridek eljutnak a bélbolyhokig, ahol passzív diffúzió által felszívódnak. Ugyancsak az epehólyagba kerülő koleszterin kicsapódna a nagy ionerősségű epehólyagoldatba, ha nem lennének jelen az epesaviórok, melyekkel micellákat képeznek. A gyógyszerkutatásban az epesaviórok micellái felhasználhatók bizonyos vízben oldhatatlan (hidrofób) vagy gyengén oldódó gyógyszerek oldhatóságának a növelésére. Ugyanis a gyógyszermolekula hidrofób része az epesavión-micella belső hidrofób ketrecébe kerül. Továbbá az epesavión-micellák felhasználhatók a szervezeten belüli gyógyszerraktárak (depóhatás) létrehozásában is. Ez történhet úgy, hogy az epesaviórokat valamivel előbb juttatjuk a szervezetbe, így amikor az epesaviórok szétoszlottak a biológiai rendszerben, akkor kezdjük a valódi hatóanyag alkalmazását, amely ha megfelelő szerkezeti elemet tartalmaz (fenilcsoportot vagy más aromás gyűrűrendszert), a citoplazmában micellát képez az epesaviókkal. Mivel a micelláris rendszer hidrofílabb, mint maga a hatóanyag, így az orvosság lassabban jut ki a sejtől. A másik lehetséges mód, ha a hatóanyagdepók a sejtmembránon belül érintkezve a reverz epesav-molekulákkal, alakulnak ki a micellák. Ekkor a sejtmembránban a hidrofíli hatóanyagból keletkezik az úgynevezett raktár. Az epesavak alkalmazását és különösen a kólsav oxoszarmazékait az is alátámasztja, hogy ezeknek a vegyületeknek csekély a membránolitikus (membrántoxikus) hatásuk, ellentétben a klasszikus iónos felületaktív anyagokkal.<sup>6-10</sup>

## IRODALOM

1. PÓSA Mihály 2011. *Fizičko-hemijske osobine žučnih kiselina sa osvrtom na okso derivate 5β-holanske kiseline*, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad.
2. M. PÓSA, *QSPR study of the effect of steroidal hydroxy and oxo substituents on the critical micellar concentrations of bile acids*, Steroids 76(1–2) (2011) 85–93.
3. M. PÓSA, K. KUHAJDA, *Hydrophobicity and haemolytic potential of oxo derivatives of cholic, deoxycholic and chenodeoxycholic acids*, Steroids 75(6) (2010) 424–431.



4. M. PÓSA, V. TEPAVČEVIĆ, *Mixed micelles of 7,12-dioxolithocholic acid and selected hydrophobic bile acids: interaction parameter, partition coefficient of nitrazepam and mixed micelles haemolytic potential*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 86(2011) 285–291.
5. M. PÓSA, A. PILIPOVIĆ, M. LALIĆ, *The influence of NaCl on hydrophobicity of selected, pharmacologically active bile acids expressed with chromatographic retention index and critical micellar concentration*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 81(2010) 336–343.
6. M. PÓSA, K. KUHAJDA, *Influence of bile acids on the adsorption of lidocaine and verapamil in an in vitro experiment*, Journal of the Serbian Chemical Society 75(4) (2010) 433–440.
7. M. PÓSA, A. PILIPOVIĆ, M. LALIĆ, J. POPOVIĆ, *Determination and importance of temperature dependence of retention coefficient (RPHPLC) in QSAR model of nitrazepam's partition coefficient in bile acid micelles*, Talanta 83(5) (2011) 1634–1642.
8. M. PÓSA, Z. FARKAŠ, *Cholesterol solubilization by oxo derivatives of selected bile acids and their osmotic resistance*, Collection of Czechoslovak Chemical Communications 75(8) (2010) 767–784.
9. M. PÓSA, A. PILIPOVIĆ, M. LALIĆ, J. POPOVIĆ, *Hydrophobicity and retention coefficient of selected bile acid oxo derivatives*, Acta Chimica Slovenica 57(4) (2010) 828–835.
10. M. PÓSA, S. KEVREŠAN, M. MIKOV, V. ĆIRIN-NOVTA, K. KUHAJDA, *Analgesic action of lidocaine and associated biochemical parameters in rats*, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 32(2007) 109–117.

### *Self Association of Bile Acids*

Bile acids are amphiphile compounds. In water solutions bile acid ions form aggregates – micelles near critical micellar concentrations. Bile acid ion micelles are characterized by small aggregation numbers. The inside of the micelle is hydrophobic due to which it is able to accept other so-called guest molecules (which are also hydrophobic). The formation of bile acid micelle determines the number of stable SVM and unstable NSVM water molecules present in their hydration layer.

*Keywords:* bile acids, cholic acid, micelles, oxo derivatives, mixed micelles