

Хлудеев И.И.¹, Самцов М.П.², Тарасов Д.С.², Белько Н.В.²

Роль структуры полиметиновых красителей в процессах комплексообразования с белками сыворотки крови

¹УО «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники», Минск, Республика Беларусь

²НИИ ПФП им. А.Н. Севченко Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

Перспективы использования фотосенсибилизаторов (ФС), имеющих спектры поглощения и флуоресценции в ближней инфракрасной области, обусловлены возможностью их использования как для лечения солидных опухолей методом фотодинамической терапии, так и для визуализации паталогических тканей при оперативном вмешательстве. К числу таких ФС относятся полиметиновые (индотрикарбоцианиновые) красители (ПК) имеющие интенсивные полосы поглощения (720-750 нм) в так называемой «полосе прозрачности тканей». Избирательность накопления ФС в опухолевых клетках во многом определяется механизмом транспорта этих соединений в крови. Большинство ныне используемых ФС, как показано, перемещаются в кровеносной системе в составе комплексов с основными транспортными белками – альбумином и липопротеинами. В данной работе изучено влияние ПК с различной структурой, но сходными фотофизическими характеристиками, на связывание с белками сыворотки крови. Для этих целей были синтезированы индотрикарбоцианиновые красители с ортофениленовым мостиком в цепи сопряжения – ПК154 и ПК220, а также с незамещенной цепью – ПК222. Отличительной особенностью ПК220 и ПК222 является наличие в их структуре двух молекул полиэтиленгликоля с молекулярной массой 300Да, повышающих водорастворимость данных ПК, а краситель ПК154 представляет собой соединение с двумя карбоксильными группами [1].

Гель-хроматографический анализ связывания ПК с компонентами сыворотки крови человека показал, что основная масса ПК154 и ПК220 находится в составе комплексов с сывороточным альбумином (САЧ) и липопротеинами низкой плотности (ЛНП), тогда как ПК222 присутствует в сыворотке крови в свободном (несвязанном) состоянии. При исследовании спектров поглощения ПК в различных фракциях белков сыворотки установлено, что разница в положении максимумов поглощения ПК во фракции ЛНП и САЧ составляла от 12 нм для ПК154 до 20 нм для ПК220. Это свидетельствует о том, что молекулы ПК в составе комплексов с ЛНП находятся в менее полярном микроокружении в сравнении с комплексами ПК-САЧ. Возможно, молекулы ПК могут погружаться в липидный слой липопротеиновой частицы, в то

время как связывание с молекулами САЧ происходит на неспецифических сайтах, имеющих различное сродство к молекулам ПК. При этом глубина встраивания молекул ПК154, вероятно, больше, чем для молекул ПК220, у которых цепочки полиэтиленгликоля ограничивают глубину их погружения в липидную оболочку ЛНП.

При экстракции ПК из окрашенной сыворотки крови показано, что для ПК154 процесс распределения в двухфазной системе бутанол-сыворотка приводил к переходу более 50% красителя в органический растворитель, тогда как почти весь ПК220 оставался в водной фазе. Данный факт не связан с различиями в водорастворимости ПК, поскольку при смешивании растворов красителей в воде или фосфатном буфере с бутанолом около 97% как ПК154, так и ПК220 переходили в органический растворитель. Можно предположить, что в процессе образования комплексов ПК220 с белками сыворотки происходит ковалентное связывание красителя с альбумином. В частности, наиболее вероятный путь – это взаимодействие с единственным свободным остатком Cys34 в молекуле САЧ с замещением мезо-Cl в молекуле ПК220. Возможная роль молекул полиэтиленгликоля заключается в пространственном позиционировании молекул ПК220, облегчающем образование ковалентных аддуктов САЧ-ПК220, что блокирует процесс перераспределения этого красителя с белков в органическую фазу.

Литература

1. Lugovski A. [et al.] //J. Photochem. Photobiol. A. 2016. V. 316. P. 31-36.