

Влияние природы белка-носителя на свойства полиметиновых фотосенсибилизаторов на основе трикарбоцианиновых красителей в сыворотке крови

И.И. Хлудеев¹, Н.В. Белько², М.П. Самцов²

¹Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск

² Институт прикладных физических проблем им. А.Н. Севченко
Белорусского государственного университета, Минск
E-mail: ivan2khl@mail.ru

Важнейшими факторами обеспечения высокой эффективности фотодинамической терапии (ФДТ), используемой при лечении ряда онкологических заболеваний, являются как оптимальные физико-химические свойства фотосенсибилизаторов (ФС), так и механизмы их селективного накопления в тканях-мишенях. Важную роль в транспорте ФС в организме играют основные транспортные белки – сывороточный альбумин (СА) и липопротеины высокой (ЛВП) и низкой (ЛНП) плотности, с которыми, как показано, большинство используемых ФС образуют комплексы. При этом связывание ФС с белками сыворотки крови может заметно сказываться на спектральных и фотофизических характеристиках ФС.

Цель работы – исследование свойств группы новых ФС – индотрикарбоцианиновых (полиметиновых) красителей (ПК), синтезированных в лаборатории спектроскопии НИИПФП им. Севченко БГУ – ПК154 и двух его производных (ПК220 и ПК222), полученных с целью повышения водорастворимости. Для этого в ПК220 и ПК222 две карбоксильные группы замещали молекулами полиэтиленгликоля с молекулярной массой 300 кДа, причем ПК222 представляет собой соединение с незамещенной полиметиновой цепью.

Метод эксклюзионной гель-хроматографии позволил оценить параметры распределения ПК среди белков сыворотки крови человека и выделить фракции, содержащие комплексы ПК-САЧ и ПК-ЛНП. С помощью спектрально-флуоресцентных методов проведена оценка влияния образования комплексов ПК-белок на спектральные характеристики красителей и скорости деградации ПК в присутствии белков сыворотки.

Исследуемые красители по показателю водорастворимости можно расположить в ряду ПК154<ПК220<ПК222. Анализ спектров поглощения, результаты которого приведены в таблице, показывает, что имеются сильные различия в поведении ПК в водной среде. Для ПК154 и ПК220 добавление сыворотки крови в раствор приводит к значительному батохромному сдвигу положения максимума спектров поглощения. В то же

время ПК222 никак не реагирует на присутствие в растворе сыворотки. Наблюдаемые изменения свидетельствуют о том, что молекулы ПК154 и ПК220 в фосфатном буфере находятся в агрегированном состоянии. Добавление сыворотки приводит к дезагрегации красителей, по крайней мере, частичной, вследствие образования комплексов с сывороточными белками. Для ПК222 подобный эффект не наблюдается, что говорит о том, что молекулы ПК222 в водных растворах изначально присутствуют в мономерной форме и слабо взаимодействуют с белками сыворотки крови.

Таблица

Влияние присутствия белков сыворотки крови на спектры поглощения ПК в водных растворах

Краситель	Максимум спектра поглощения, нм				
	ФСБ рН 7,4	Сыворотка 2%	ЛНП	САЧ	
ПК154	704	730	752	731	636
ПК220	708	728	737	725	626
ПК222	744	745	–		–

Результаты гель-хроматографического разделения образцов сыворотки крови, окрашенных ПК, подтверждают эти выводы. В результате исследований установлено, что практически весь ПК154 и ПК220 выходят вместе с фракциями липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и сывороточного альбумина (САЧ), в то время как основное количество ПК222 выходит из колонки после белковых фракций. При связывании с ЛНП молекулы ПК154 и ПК220 находятся в неполярном (липидном) микроокружении, о чем свидетельствует сдвиг спектров поглощения в красную область (таблица). Показано также, что связывание ПК с белками сыворотки происходит преимущественно за счет электростатических взаимодействий. Появление дополнительных максимумов в спектре поглощения комплексов ПК-САЧ в районе 630 нм связано с деградацией части молекул ПК, поскольку получаемые структуры не флуоресцируют и имеют молекулярную массу, согласно результатам масс-спектрографических измерений, почти в 2 раза меньшую в сравнении с массой исходных ПК.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что природа белка-носителя в составе комплексов ПК-белок сыворотки крови влияет как на спектральные характеристики ПК, так и на их склонность к деградации.