

ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРОВАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА Zn-ПРОТОПОРФИРИНОМ, ВСТРОЕННЫМ В БЕЛКОВУЮ МАТРИЦУ ГЕМОГЛОБИНА

М. В. Пархоц¹, С. В. Лепешкевич¹, М. В. Веремейчик², Б. М. Джагаров¹

¹*Институт физики НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

²*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

В настоящее время разработка систем доставки лекарственных препаратов в опухолевые клетки является одной из актуальных задач, с решением которой связывают дальнейший прогресс в лечении онкологических заболеваний. Использование в качестве систем доставки наночастиц и других наноразмерных носителей позволяет преодолевать основные недостатки противоопухолевых лекарственных препаратов, связанные с их недостаточной селективностью накопления в опухолевых клетках и низкой водорастворимостью. Несмотря на большое число работ по разработке и синтезу наночастиц для биомедицины, лишь небольшое их количество нашло применение в клинической практике. Это связано, прежде всего, с тем, что при попадании наночастиц в кровь на их поверхности образуется так называемая “белковая корона”, которая модифицирует их поверхность и приводит к изменению фармакокинетики, биораспределения, устойчивости и других параметров разрабатываемых наноносителей. Кроме того, иммунная система обладает мощными механизмами, которые распознают наночастицы как чужеродные и быстро выводят их из кровотока. В качестве систем лишенных этих недостатков рассматриваются носители на основе белковых молекул. Среди белковых носителей можно выделить группу гембелков, таких как гемоглобин и миоглобин, которые рассматриваются не только в качестве пассивной системы доставки лекарственных препаратов в опухолевые клетки, но также в качестве переносчиков молекулярного кислорода, позволяющих увеличить его концентрацию в гипоксических областях опухоли. Этот фактор является наиболее существенным при лечении опухолей методом фотодинамической терапии, основанной на использовании фотосенсибилизатора (ФС), который под воздействием света запускает цепь фотохимических реакций, приводящих к образованию активных форм кислорода (в том числе синглетного кислорода), разрушающих опухолевые клетки.

В данной работе в качестве системы доставки использовался апогемоглобин, в белковую матрицу которого был встроен Zn-протопорфирин IX (ZnPP), являющийся эффективным ФС. Для получения Zn-замещенного гемоглобина (ZnHb) был использован модифицированный кислотно-бутанонный метод. В работе представлены результаты исследования фотосенсибилизированного образования синглетного кислорода Zn-замещенным Hb. Люминесценция синглетного кислорода регистрировалась на созданном в Институте физики НАН Беларуси высокочувствительном лазерном флуорометре для ближнего ИК-диапазона. Исследования проводились в 1 мМ Tris-HCl буфере, pH 7.2. Показано, что ZnPP, в составе Zn-замещенного гемоглобина, не теряет способности генерировать синглетный кислород, однако кинетика люминесценции синглетного кислорода приобретает более сложный вид, характерный для неоднородной среды. Время жизни триплетного состояния ФС в составе гемоглобина увеличивается более чем в 10 раз, что свидетельствует о внедрении ZnPP внутрь белковой матрицы. Установлено, что фотостабильность ZnHb уменьшается при изменении температуры раствора с 15 °С до 35 °С. Наблюдаемая при этом фотодеструкция ZnPP не приводит к выходу порфирина из гемового кармана гемоглобина. Обнаружено, что выход ZnPP из белковой матрицы происходит при понижении pH раствора менее 2.0, что приводит к существенному падению интенсивности люминесценции синглетного кислорода, обусловленному агрегацией порфирина в водном окружении.