

электронов азота N1 и двумя водородами – H17 и H11. Такие типы стерического отталкивания не реализуются для конформера **1b**, у которого C/D бис-хинолизидиновая система имеет форму “стул-стул” – это является причиной того, что этот конформер энергетически более выгоден. Из оптимизированных структур видно (рисунок 1), что у конформера **1b** неподеленные пары электронов двух азотов N1 и N16 направлены друг к другу, делая его эффективным бидентантным лигандом. Для конформера **1a** эти два атома азота имеют независимые монодентантные акты координации металла.

Литература

1. Wink M. Quinolizidine alkaloids: biochemistry, metabolism and function in plants and cell suspension cultures // *Planta Medica* – 1987. – Vol.53, N 6. – P.509-514.
2. Jasiewicz B.; Boczoń W.Ł., Kowalczyk A. Synthesis and spectral characterization of sparteine and α -isosparteine complexes with copper(II) sulfate // *J. Coord. Chem.* – 2007. – Vol. 60, N 22. – P.2441–2448.

СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА КОНЬЮГАТА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ С КОМПЛЕКСОМ ЕВРОПИЯ

Павич Т.А.¹, Воробей А.В.¹, Арабей С.М.², Соловьев К.Н.¹

¹ *Институт физики имени Б.И.Степанова НАН Беларуси,
Минск, Беларусь, e-mail: pavich@imaph.bas-net.by*

² *Белорусский государственный аграрный технический университет,
Минск, Беларусь, e-mail: arabei.chemistry@batu.edu.by*

Комплексы некоторых редкоземельных элементов, в частности, европия (Eu^{3+}), с органическими хелатирующими аддендами обладают специфическими люминесцентными свойствами, позволяющими использовать их в качестве высокочувствительных люминесцентных зондов в биомедицинских исследованиях [1]. Одним из актуальных направлений современной медицины является разработка и синтез селективных к клеткам патологически измененных тканей (в частности, к клеткам опухолей) люминесцентных зондов. Такая селективность может быть осуществлена с использованием конъюгатов, включающих люминесцентный зонд, связываемых со специфическими рецепторами экспрессируе-

мыми клетками. Известно, что клетки ряда опухолей, в частности, рака яичников, толстой кишки, легких, молочной железы, проявляют повышенную экспрессию фолатных рецепторов [2]. Следовательно, определение уровня экспрессии фолатных рецепторов клетками может быть использовано в качестве высокочувствительного подхода в диагностике опухолевых процессов. В настоящей работе представлены схема синтеза и спектральные характеристики люминесцентного зонда, полученного на основе конъюгата фолиевой кислоты (ФК) с европиевым комплексом – конъюгата «фолиевая кислота – спейсер – хелат европия» (ФК – (Фен)Eu(БТФА)₃, где ФК – фолиевая кислота, Фен – 1,10-фенантролин, Eu(БТФА)₃ – комплекс европия с бензоилтрифторацетоном).

Синтез конъюгата «ФК–(Фен)Eu(БТФА)₃» был реализован посредством сшивающего агента – спейсера (L-аланин), к которому «пришиваются» с двух сторон компоненты образующейся триады. Структура полученного конъюгата приведена на рисунке 1.

Спектр поглощения аминифенантролина (NH₂-Фен) в этиловом спирте имеет интенсивную полосу поглощения при 263 нм с длинноволновым нисходящим до ~330 нм крылом. Спектр поглощения ФК в этаноле имеет максимумы при 286 и 361 нм. В результате проведенной реакции ФК со спейсером, затем с NH₂-Фен, получен продукт, спектр поглощения которого существенно отличается от спектров поглощения исходных веществ, что является доказательством образования первичного конъюгата «ФК–Фен». Для конъюгированной молекулы длинноволновая полоса поглощения претерпевает гипсохромный сдвиг до 335 нм (по сравнению с полосой ФК – 361 нм).

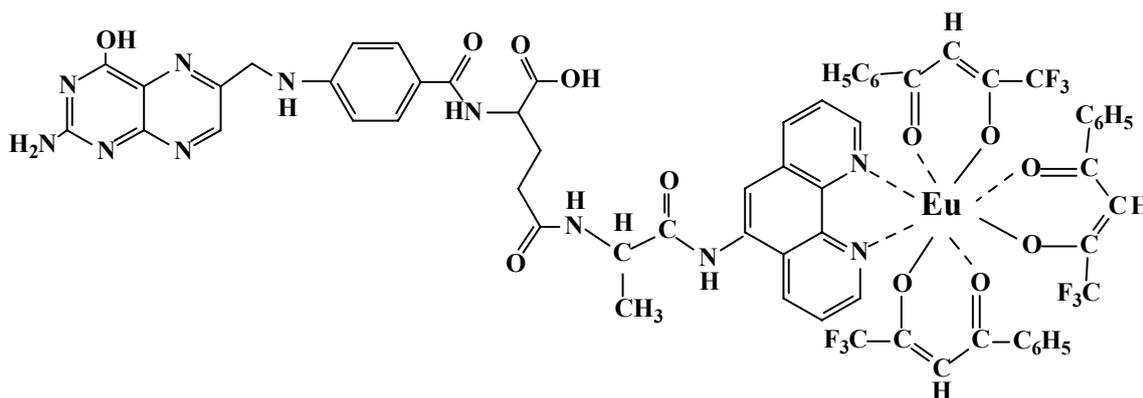


Рисунок 1 – Структурная формула конъюгата «ФК–(Фен)Eu(БТФА)₃»

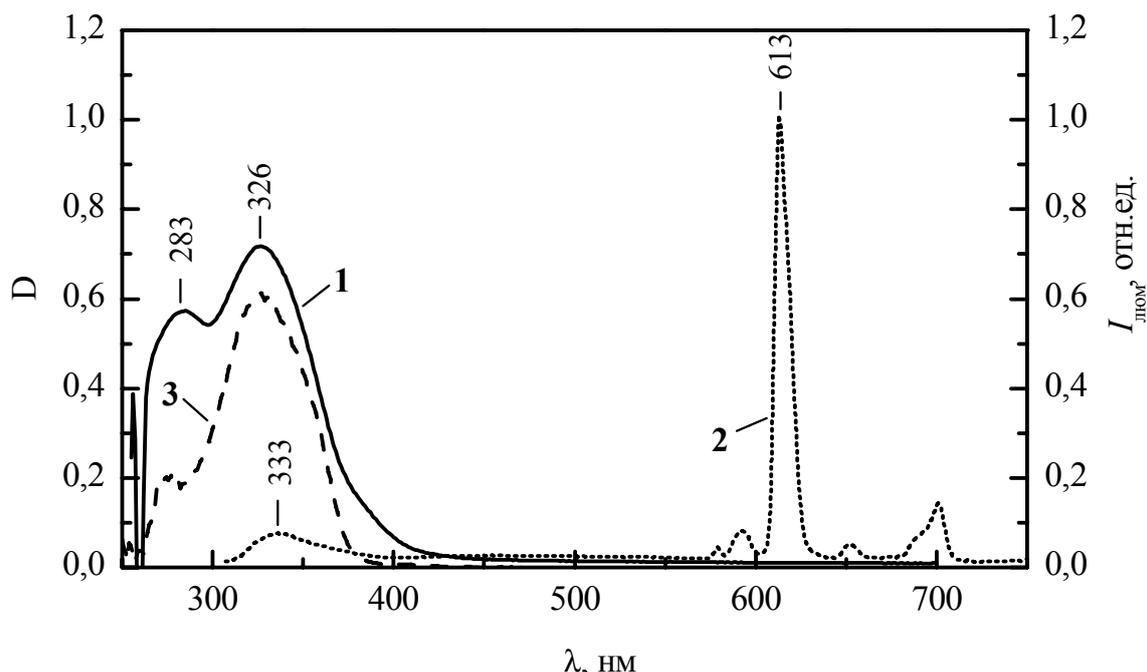


Рисунок 2 – Спектр поглощения (1), люминесценции при $\lambda_{\text{возб}}=283$ нм (2) и возбуждения люминесценции при $\lambda_{\text{рег}}=613$ нм (3) конъюгата «ФК–(Фен)Eu(БТФА)₃» в ДМФА.

Аналогичным образом смещается и вторая полоса поглощения конъюгата при 278 нм по отношению к полосе ФК (286 нм). В спектре флуоресценции конъюгата «ФК–Фен» при $\lambda_{\text{возб}} = 283$ нм выделяются две полосы: интенсивная с максимумом при 333 нм и широкая малоинтенсивная с максимумом в области ~ 475 нм, соответствующая флуоресценции ФК.

Спектр поглощения конъюгата «ФК–(Фен)Eu(БТФА)₃» в ДМФА изображен на рисунке 2 (кривая 1). Его отличие от спектра поглощения конъюгата «ФК–Фен» состоит в увеличении относительной интенсивности полосы при 326 нм, которой соответствует поглощение органических аддендов иона европия (БТФА). Возбуждение при $\lambda = 283$ нм приводит к появлению сложного спектра люминесценции (кривая 2) – одновременно наблюдается очень слабое свечение свободной ФК с максимумом при ~ 475 нм, слабое свечение с максимумом при 333 нм (свечение конъюгата «ФК–Фен») и люминесценция иона европия в области 580–710 нм с узкой интенсивной полосой при 613 нм. Кривая 3 – спектр возбуждения люминесценции при $\lambda_{\text{рег}} = 613$ нм полностью соответствует поглощению органических лигандов иона европия, т.е. поглощению БТФА, хотя полоса при 326 нм не имеет симметричного контура (отмечается плечо на длинноволновом склоне). Последнее может свидетельствовать о возбуж-

дении иона европия через поглощение конъюгата «ФК–Фен», что подтверждает химическое связывание хелата европия с конъюгатом «ФК–Фен».

На экспрессирующих фолатный рецептор клетках HeLa в системе *in vitro* показано связывание полученного конъюгата «ФК – (Фен)Eu(БТФА)₃» пролиферативно-активными опухолевыми клетками. С использованием ингибиторного анализа установлена определяющая роль в связывании конъюгата клетками экспрессируемого ими фолатного рецептора.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке БРФФИ (договор № Ф10-167).

Литература

1. Савицкий А.П., Соловьев К.Н., Папковский Д.Б. Флуоресцентный иммуноанализ с временным разрешением: концепции, реализация, перспективы // Изв. АН СССР. Сер. физ. – 1990. – Т.54, №3. – С. 518-523.
2. Kamen B.A., Smith A.K. Review of Folate Receptor Alpha Cycling and 5-Methyltetrahydrofolate Accumulation with an Emphasis on Cell Models *in vitro* // Adv. Drug Delivery Rev. – 2004. – V.56. – P. 1085-1097.

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОЛЮ ИНДУЦИРУЕМЫХ ЗОЛЬ – ГЕЛЬ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ В РАСТВОРАХ ГЛОБУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ

Рожков С.П., Горюнов А.С.

*Институт биологии, Карельский НЦ РАН, Петрозаводск, Россия
rozhkov@krc.karelia.ru*

Предполагается, что золь↔гель фазовые превращения могут сопровождать множество биохимических реакций в протоплазме. Кроме того, внимание к этим явлениям определяется важными задачами биотехнологии и биологии, в числе которых – их роль в кристаллизации, в патогенезе заболеваний, связанных с конденсацией белка, в производстве фармацевтических белковых препаратов и т.д. Вместе с тем теоретический подход к этой проблеме до сих пор не разработан.

Термодинамическое исследование устойчивости системы вода-белок-соль по отношению к процессам диффузии позволяет построить детерминант устойчивости системы $|\partial^2 G / \partial x_i \partial x_j|$, а из условия его ра-