**Синтез сульфобетаиновых производных *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена и их взаимодействие с сывороточным альбумином человека в различных условиях**

***Кунафина А.Ф., Якимова Л.С., Падня П.Л., Стойков И.И.***

*Инженер-проектировщик*

*Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань, Россия*

*E-mail:* *ais.kunaf@yandex.ru*

Сульфобетаины, которые содержат как положительные, так и отрицательные ионные центры, при этом оставаясь нейтральными молекулами, проявляют уникальные свойства, благодаря которым они находят широкий спектр применений в различных сферах жизни. По своей природе бетаины на основе тиакаликс[4]аренов проявляют низкую токсичность. Как правило они хорошо растворимы в воде, не опасны для кожи и глаз человека и имеют хорошие пенообразующие свойства, что вызывает огромный интерес исследователей по всему миру. Тетразамещенные сульфобетаиновыми фрагментами производные тиакаликс[4]арена в работе использовались как синтетические молекулы для увеличения стабильности белковых препаратов. В качестве модельного белка был выбран сывороточный альбумин человека (ЧСА).

ЧСА часто используют в биофизических и биохимических исследованиях, поскольку хорошо известна первичная структура белка, и белок играет важную роль в связывании многих категорий биологически значимых молекул. В данной работе представлены результаты взаимодействия ЧСА с сульфобетаиновыми поверхностно-активными веществами.

В рамках данной работы были синтезированы тетразамещенные водорастворимые производные *п*-*трет*-бутилтиакаликса[4]арена в конформациях *конус* и *частичный конус*, содержащие сульфобетаиновые фрагменты с хорошими выходами. Синтезированные макроциклы были протестированы на способность стабилизировать мономерную форму ЧСА, которая является наиболее терапевтически активной, при различных температурах среды методом динамического рассеяния света. Было показано, что раствор ЧСА в фосфатном буфере представляет собой монодисперсную систему (PDI 0.22) с размером ассоциатов 6.8±0.2 нм при 25 ˚С. При повышении температуры до 37 ˚С наблюдалось увеличение размеров ассоциатов до 8.8±0.1 нм при этом сохраняется низкая полидисперсность системы. Синтезированные соединения в фосфатном буфере представляют собой полидисперсные коллоидные системы с PDI>0.70 во всем диапазоне изученных концентраций (от 1×10-6 М до 1×10-4 М).

 Так как при 37°C многие терапевтические белки склонны к агрегации, что может вызывать нежелательные иммунные реакции, мы изучили стабильность белковых ассоциатов синтезированных макроциклов с ЧСА при 37°C, температуре, близкой к температуре человеческого тела. С помощью ДРС было показано, что при повышении температуры с 25°C до 37°C гидродинамический радиус и полидисперсность системы макроцикла в конформации *частичного конуса* с ЧСА при концентрациях макроцикла 1×10-4 М остаются практически неизменными. Эти данные позволяют предположить, что белок сохраняет свою первоначальную конформацию, а макроцикл способен играть роль стабилизирующего агента для сывороточных альбуминов, что необходимо для устойчивой доставки белка.

Также было обнаружено, что синтезированный макроцикл в конформации *конус* неэффективен для стабилизации альбумина. Очевидно, что образование различных типов ассоциатов, от структуры которых обусловлена эффективность стабилизации белка, зависит от стереоизомерной формы макроциклической платформы и пространственного расположения функциональных групп.

*Работа была выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 18–73-10094, https://rscf.ru/project/18-73-10094/.*