



УДК 577.113.7

# ПОРФИРИНЫ КАК ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЛИГАНДЫ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ С ДНК. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

© 2024 г. Н. Ш. Лебедева\*, Е. С. Юрина\*, #

\* Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Россия, 153045 Иваново, ул. Академическая, 1

Поступила в редакцию 05.04.2024 г.

После доработки 24.04.2024 г.

Принята к публикации 25.04.2024 г.

Исследование взаимодействия нуклеиновых кислот с лигандами не только актуально с научной точки зрения, но и имеет высокую потенциальную практическую значимость. Образование комплексов нуклеиновых кислот с лигандами влияет на биохимические функции важнейшего носителя генетической информации, что открывает возможности для лечения генетических заболеваний, управления старением как клетки, так и организма в целом. Среди огромного многообразия потенциальных лигандов особое место занимают порфирины и родственные им соединения, что обусловлено их способностью к генерации активных форм кислорода под действием света. Фотокаталитические свойства порфиринов в составе комплексов могут быть востребованы при создании молекулярных инструментов для геномной инженерии, лечении вирусных и бактериальных инфекций. Модификация порфириновых соединений позволяет осуществить нацеливание лиганда на конкретную биологическую мишень. В обзоре обобщены литературные данные, описывающие процессы комплексообразования нуклеиновых кислот с ароматическими лигандами (преимущественно с порфиринами), проанализировано влияние структуры макрогетероциклических соединений на особенности взаимодействия с нуклеиновыми кислотами, обозначены перспективные направления дальнейших исследований в данной области.

**Ключевые слова:** нуклеиновые кислоты, олигонуклеотиды, лиганды, порфирины, интеркаляты

**DOI:** 10.31857/S0132342324060015, **EDN:** NGMHIQ

## СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	707
2. КЛАССИЧЕСКАЯ ИНТЕРКАЛЯЦИЯ	708
3. ПОРФИРИНЫ КАК ИНТЕРКАЛЯТОРЫ	709
4. НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ИНТЕРКАЛЯЦИЯ	712
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	716
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	716

## 1. ВВЕДЕНИЕ

ДНК – это “молекула жизни”, обеспечивающая хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живого организма, в том числе восприимчивость к болезням [1]. Поэтому ДНК – одна из самых перспективных биологических мишеней при разработке лекарственных препаратов

для лечения онкологических и генетических заболеваний, вирусных, микробных и паразитарных инфекций, регуляции жизненного цикла, процессов старения или генетической модификации живого организма. С учетом строения двухцепочечной ДНК можно выделить три основных способа комплексообразования: 1) внешние комплексы образуются за счет электростатического при-

Сокращения: стДНК – ДНК тимуса теленка; ssДНК – ДНК спермы лосося; PIPES – пиперазиновый буфер.

# Автор для связи: (тел.: +7 (493) 233-62-72; эл. почта: yurina\_elena77@mail.ru).

тяжения к отрицательно заряженному фосфатному остову ДНК катионов, поликатионов; 2) комплексы с лигандами в большой и малой бороздках ДНК; 3) комплексы интеркаляционного типа, формируемые при встраивании ароматического лиганда между парами азотистых оснований. Последний тип комплексообразования вызывает наибольшие структурные изменения в ДНК и существенно влияет на ее биологические функции. Поэтому данный мини-обзор будет посвящен вопросам, связанным именно с интеркаляцией.

## 2. КЛАССИЧЕСКАЯ ИНТЕРКАЛЯЦИЯ

Начиная с 1961 г., когда Лерман впервые [2] обосновал высокое сродство ДНК к гетероциклическим ароматическим красителям, при котором ароматическое соединение встраивается между азотистыми основаниями ДНК, образуя интеркаляционные комплексы, количество исследований в данном научном направлении растет в геометрической прогрессии. Появляется потенциальная возможность для создания лигандов, способных связываться со специфическими генами и выключать их экспрессию. Органические интеркалянты могут ингибировать синтез нуклеиновых кислот, в настоящее время они применяются в качестве противоопухолевых препаратов. Например, актиномицин D используется при саркоме [3], опухоли Вильмса [4] и меланоме [5], даунорубицин – при лечении острого миелоидного лейкоза [6], нейробластомы и хронического миелогенного лейкоза [7], доксорубицин в основном применяется для лечения лимфомы Ходжкина [8]. Однако все известные интеркалянты характеризуются низкой селективностью.

Известные к настоящему времени интеркалянты состоят из плоских ароматических или гетероароматических групп, способных внедряться между соседними парами оснований. Эти комплексы стабилизируются за счет  $\pi$ - $\pi$ -стекинг-взаимодействий, сил Ван-дер-Ваальса, гидрофобных взаимодействий и/или переноса заряда [9].

Интеркаляция ДНК вызывает локальные структурные возмущения в спирали ДНК, в основном частичное раскручивание спирали, что приводит к удлинению ДНК [10]. Эти структурные модификации приводят к прерыванию репликации, транскрипции и репарации ДНК, препятствуя связыванию ДНК с ассоциированными белками, такими как полимеразы, транскрипционные факторы и топоизомеразы [11].

Подавляющее большинство работ, представленных в научной литературе, посвящено изучению моноинтеркалятов. Моноинтеркалянты – это малые ароматические молекулы, которые интеркалируют между парами оснований ДНК либо со стороны большой, либо со стороны малой бороздки, при этом может реализоваться параллельная или перпендикулярная интеркаляция (рис. 1). Чем меньше интеркалянт, тем меньше селективность и аффинность связывания с ДНК. Например, дауномицин и профлавин – примеры моноинтеркалятов, профлавин содержит три аннелированных ароматических кольца, дауномицин – четыре. Дауномицин, по причине большего размера молекулы по сравнению с профлавином, интеркалирует со стороны большой бороздки, т.е. в G-C-обогащенные области, в то время как профлавин может интеркалировать как в A-T-, так и в G-C-области. Несмотря на то что профлавин обладает противоопухолевым действием, он проявляет низкую селективность и поэтому не используется в лечебной практике. Для повышения его селективности предприняты попытки модификации структуры за счет введения объемных заместителей [13, 14] (рис. 2).

Другой путь повышения селективности взаимодействия – бисинтеркаляция. Бисинтеркалянты образованы из двух моноинтеркалятов, ковалентно связанных спейсером (рис. 3). Создание бисинтеркалятов – сложная задача. Во-первых, по причине необходимости выбора оптимальной длины спейсера, чтобы позволить двум интер-

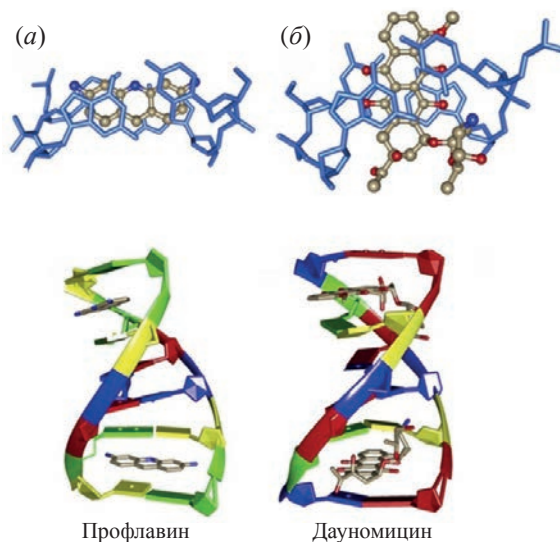
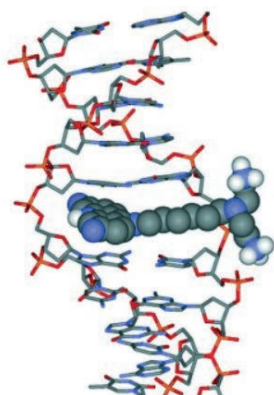
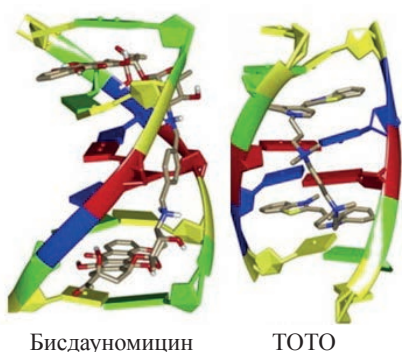


Рис. 1. Визуализация параллельной (а) или перпендикулярной (б) интеркаляции по отношению к парам азотистых оснований ДНК (голубой цвет) [12].



**Рис. 2.** Модификация профлавиона для увеличения аффинности и селективности связывания с ДНК [14].

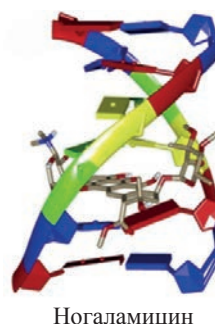


**Рис. 3.** 3D-изображение интеркаляционных комплексов ДНК с бисинтеркаляторами: бисдауномицином и ТОТО [12].

калирующим частям лиганда встраиваться между азотистыми основаниями ДНК и образовывать  $\pi$ -связи с парами оснований ДНК. Поскольку при интеркаляции происходит частичное, локальное раскручивание ДНК, и расстояние между парами оснований может увеличиваться в 2 раза, то теоретически предсказать, какой длины требуется спейсер, очень сложно [15, 16]. Во-вторых, спейсер должен быть гидрофильным, иначе будут проблемы с растворимостью лиганда. Для обеспечения гидрофильности в составе спейсера должны быть гетероатомы (N, O). Однако их введение увеличивает жесткость спейсера, например, по сравнению с полиметиленовым спейсером. В-третьих, непосредственно для интеркаляции предпочтителен гидрофобный характер лиганда. Наличие в лиганде гидрофильных групп может привести к связыванию лиганда в малой бороздке, что сопровождается разрушением “хребта гидратации” и заменой упорядоченных Н-связанных молекул воды в бороздке на лиганд [17]. Поэтому необходимо при дизайне соблюдать баланс между гидрофобным/гидрофильным характером спейсера, его длиной и средством к

разным областям ДНК. Именно по этой причине бисинтеркаляты можно пересчитать буквально по пальцам – это бисдауномицин [16], эхиномицин [18], триостин [19], дитеркалий [20], ТОТО [21] и YOYO [22].

Другая стратегия повышения аффинности и селективности интеркалятов – получение интеркалятов с боковыми заместителями, которые находятся диаметрально противоположно от интеркалирующего фрагмента. Для формирования комплекса один из заместителей должен “проткнуть” ДНК, пройти через пары оснований и находиться на одной бороздке ДНК, а второй заместитель – на другой бороздке (рис. 4).



**Рис. 4.** 3D-изображение интеркаляционных комплексов ДНК с ногаламицином. Реализуется дополнительное связывание периферийных заместителей с фрагментами малой и большой бороздки [12].

### 3. ПОРФИРИНЫ КАК ИНТЕРКАЛЯТОРЫ

Среди традиционных лигандов ДНК – производных бисфеназина, хинолона, актидина, бипирролов, продигенинов, индолохинолиновых алкалоидов, стероидных имидазопиридинов, бензо[*k,l*]ксантинов, антрацена, антрахинона – особое положение занимают порфирины. Несомненное преимущество порфиринов и их структурных аналогов состоит в способности под действием света генерировать активные формы кислорода, следовательно, возможно необратимое повреждение ДНК, что актуально для фотодинамической терапии онкозаболеваний и создания лекарственных препаратов вирулицидного или антибактериального профиля. Кроме того, практически не ограничена возможность химической модификации порфиринов, что позволяет тонко настраивать их фотохимические свойства и комплексообразующую способность по отношению к нуклеиновым кислотам. Порфириновые соединения являются хромофорами. Спектральное проявление связывания порфиринов

с ДНК очень яркое, и оно существенно отличается при связывании порфирина в большой/малой бороздке или его интеркаляции в ДНК. На примере тетракативных порфиринов показано [23–25], что их интеркаляция в ДНК вызывает изменения в электронных спектрах поглощения порфиринов, называемых “отпечатками пальцев”: значительный длинноволновый сдвиг полосы *Soret* от 10 нм и более, гипохромность полосы *Soret* до 30–50%. Существенный батохромный сдвиг и гипохромный эффект объяснимы с точки зрения экситонных взаимодействий, возникающих благодаря сопряжению дипольного момента перехода оснований ДНК с соответствующими  $\pi$ – $\pi^*$ -переходами порфирина [26, 27]. В ряде работ сообщается, что при интеркаляции реализуется эффективный перенос энергии от азотистых оснований к фотовозбужденному порфиру [28, 29], что подтверждается уменьшением времени жизни флуоресценции порфиринов до 2–3 нс и отрицательным сигналом в области *Soret* спектра кругового дихроизма. В случае связывания порфиринов в бороздке ДНК гипохромность значительно меньше (табл. 1), время жизни флуоресценции порфирина увеличивается до 11–12 нс, т.к. нет контакта с тушителем флуоресценции (азотистыми основаниями), и, располагаясь в бороздке ДНК, порфирин частично изолирован от тушителя флуоресценции – молекул воды [30, 31]. В спектрах кругового дихроизма внешнее связывание порфирина с ДНК демонстрируют положительный сигнал в области *Soret*.

Как видно из представленных данных (табл. 1), не все системы “порфирин–нуклеиновая кислота” соответствуют интеркационным комплексам по признакам спектральных изменений в области полосы *Soret*, в ряде случаев фиксируется чуть меньшее батохромное смещение (<10 нм) или гипохромность несколько ниже порогового значения 30%. В табл. 1 значения, не соответствующие требованиям “отпечатков пальцев”, выделены полужирным шрифтом. В каждом конкретном случае можно предположить причины несоответствия полученных результатов с “отпечатками пальцев”. Например, введение периферийных заместителей, содержащих углеводородный мостик (порфирины H2TC3, MDTMPyP), приводит к увеличению гидрофобного характера порфирина, поэтому меньший батохромный сдвиг, при связывании с нуклеиновыми кислотами, может быть обусловлен самоассоциацией порфиринов. Другая, вполне очевидная причина несоответствия прослеживается при сравнении результатов, полученных для систем, содержащих порфирин–

поли[d(GC)<sub>2</sub>] и порфирин–ДНК. В случае систем “порфирин–поли[d(GC)<sub>2</sub>]” батохромное смещение и гипохромизм всегда соответствует “отпечаткам пальцев”, а для систем “порфирин–ДНК” – нет (табл. 1). Как указывалось выше, порфирины – это достаточно крупные лиганды, и их интеркаляция осуществляется в GC-обогащенные регионы [42]. ДНК тимуса теленка содержит ~58% АТ- и 42% GC-оснований [43], т.е. вполне возможно бимодальное взаимодействие порфирина с ДНК, когда одновременно реализуется интеркаляционное взаимодействие в GC-обогащенные регионы и внешнее связывание порфирина с АТ-обогащенными участками нуклеиновой кислоты. Регистрируемые спектральные изменения будут являться суперпозицией электронного поглощения порфириновых хромофоров, интеркалирующих и локализованных в бороздках ДНК.

При определении типа комплексов на основании исключительно результатов электронной спектроскопии необходимо очень тщательно и скрупулезно подходить к анализу условий спектрального эксперимента. Хорошо известный факт, что, варьируя соотношение концентраций порфирина и пар азотистых оснований нуклеиновой кислоты, можно добиться доминирования в растворе разных типов комплексов (интеркалятов, внешних электростатических и др.) [37, 44]. Не менее значимо время регистрации конечных спектральных изменений, например, в работе [37] при регистрации гипохромный эффект в системе ТӨОРР–сДНК в растворе 10 мМ PIPES, 100 мМ NaCl при pH 7.0 составил 16% непосредственно после смешения компонентов и 25% по прошествии 24 ч. На начальном этапе интеркаляции важную роль играют электростатические взаимодействия катионных порфиринов с отрицательно заряженным остовом нуклеиновой кислоты, поэтому спектральное проявление комплексообразования порфиринов с нуклеиновыми кислотами существенно зависит от сольватирующей среды (буфера, ионной силы) [37]. Например, результаты, представленные в табл. 1 для системы H2T4–поли[d(GC)<sub>2</sub>], полученные в разных буферах – фосфатном (pH 6.8), PIPES (pH 7.0) и TRIS (pH 7.4), – привели к разным величинам гипохромного эффекта – 34, 41 и 54% соответственно. Для системы ТӨОРР–сДНК замена буфера PIPES (pH 7.0) на воду (pH 7.0) с NaCl (10 мМ) приводит к смене механизма взаимодействия от интеркалята к внешнему комплексу [37].

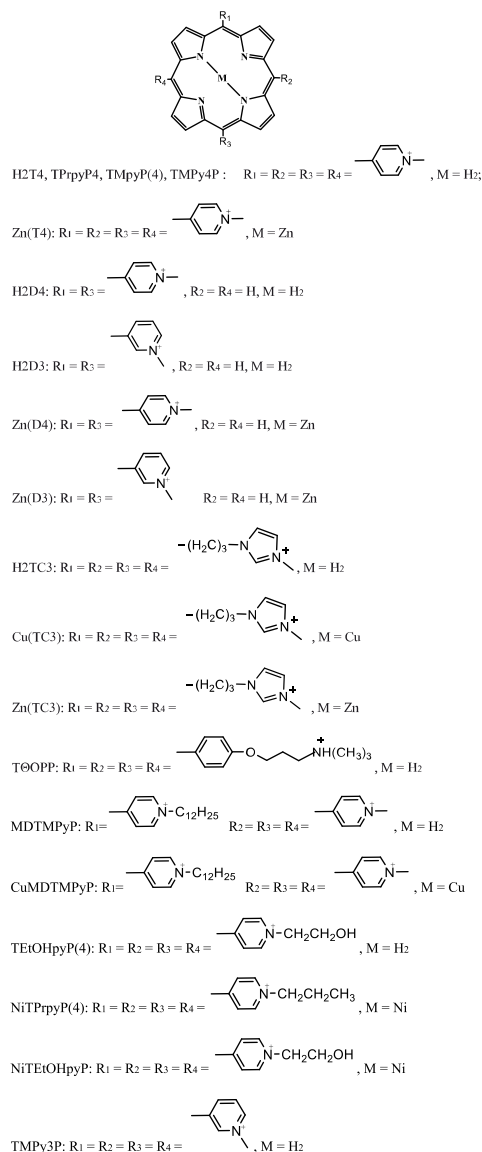
Следующий фактор, который необходимо учитывать при проведении исследований или ана-

**Таблица 1.** Изменения в электронных спектрах поглощения тетра- и дикатионных порфиринов/металлопорфиринов при связывании с нуклеиновыми кислотами

Порфирин*	ДНК	Батохромный сдвиг Core, Δλ, нм	Гипохромность Н, %	Тип комплекса	Ссылка
H2T4	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	23	34	Интеркалят	[32]
Zn(T4)	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	0	4	Внешнее связывание	[35]
H2D4	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	27	42	Интеркалят	[33]
H2D3	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	20	36	Интеркалят	[34]
Zn(D4)	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	15	39	Интеркалят	[33, 34]
Zn(D3)	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	12	<b>26</b>	Интеркалят (по CD)	[33, 34]
H2T4	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	9	–4	Внешнее связывание	[32]
Zn(T4)	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	2	–6	Внешнее связывание	[35]
H2D4	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	22	<b>28</b>	Интеркалят	[33]
H2D3	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	16	<b>24</b>	Интеркалят (по CD)	[34]
Zn(D4)	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	12	<b>26</b>	Интеркалят	[33, 34]
Zn(D3)	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	<b>9</b>	<b>26</b>	Интеркалят	[33, 34]
Cu(TC3)	ssДНК	10	35	Интеркалят	[36]
Zn(TC3)	ssДНК	1	32	Внешнее связывание	[36]
H2TC3	ssДНК	8	43	Внешнее связывание	[36]
Cu(TC3)	GACGAC	10	45	Интеркалят	[36]
Cu(TC3)	GATTAC	10	38	Интеркалят	[36]
Cu(TC3)	GCGCAC	10	43	Интеркалят	[36]
Zn(TC3)	GACGAC	4	45	Внешнее связывание	[36]
H <sub>2</sub> TC3	GACGAC	<b>9</b>	54	Интеркалят	[36]
H <sub>2</sub> TC3	GCGCAC	<b>9</b>	39	Интеркалят	[36]
H <sub>2</sub> TC3	AGCGCA	<b>8</b>	43	Интеркалят	[36]
ТӨОРР	ctДНК	6	23	Внешнее связывание	[37]
ТӨОРР	ctДНК	18	54	Интеркалят	[37]
MDTMPyP	ctДНК	10	46	Интеркалят	[38]
CuMDTMPyP	ctДНК	<b>4</b>	41	Интеркалят	[38]
TPpyP4	ctДНК	<b>8</b>	42	Интеркалят	[39]
TPpyP4	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	21	46	Интеркалят	[39]
TPpyP4	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	9	12	Внешнее связывание	[39]
TEtOHpyP(4)	ctДНК	6	37	Интеркалят	[39]
TEtOHpyP(4)	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	20	50	Интеркалят	[39]
TEtOHpyP(4)	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	9	12	Внешнее связывание	[39]
TMpyP(4)	ctДНК	7	40	Интеркалят	[39]
TMpyP(4)	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	21	41	Интеркалят	[39]
TMpyP(4)	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	7	7	Внешнее связывание	[40]
NiTPpyP(4)	ctДНК	<b>9</b>	<b>25</b>	Интеркалят	[39]
NiTPpyP(4)	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	15	<b>26</b>	Интеркалят	[39]
NiTPpyP(4)	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	6	–22	Внешнее связывание	[39]
NiTEtOHpyP	ctДНК	8	9	Внешнее связывание	[39]
NiTEtOHpyP	[poly(dG-dC)] <sub>2</sub>	14	13	Внешнее связывание	[39]
NiTEtOHpyP	[poly(dA-dT)] <sub>2</sub>	4	–41	Внешнее связывание	[39]
TMpy4P	поли[d(GC) <sub>2</sub> ]	20	54	Интеркалят	[41]
TMpy4P	поли[d(AT) <sub>2</sub> ]	9	22	Внешнее связывание	[41]
TMpy3P	поли[d(GC) <sub>2</sub> ]	14	59	Интеркаляция	[41]
TMpy3P	поли[d(AT) <sub>2</sub> ]	5	38	Внешнее связывание	[41]

Примечание: полужирным шрифтом выделены значения, не соответствующие требованиям “отпечатков пальцев”. CD – круговой дихроизм.

\* Структурные формулы порфиринов представлены на рис. 5.



**Рис. 5.** Структурные формулы тетра- и дикатионных порфиринов/металлопорфиринов.

лизе данных, – это температура. В работе [38] на примере систем MDTMPyP–стДНК показано, что гипохромный эффект при 15°C составляет 56.25%, а при 30°C – 43.89%. Еще в большей степени температурный фактор скажется на системах, содержащих поли- или олигонуклеотиды. Известно, что при увеличении температуры двухнитевая нуклеиновая кислота расплетается. Как правило, температура плавления природных ДНК находится в интервале 50–80°C, с уменьшением длины биополимера интервал смещается в область более низких температур, а в случае короткоцепочечных олигонуклеотидов (20–30 п.н.) температура плавления находится в интервале 24–40°C. Данный фак-

тор необходимо учитывать, т.к. характер взаимодействия порфиринов с дуплексом или расплавленной нуклеиновой кислотой будет отличаться.

Сложность и высокая чувствительность комплексов нуклеиновых кислот с порфиринами приводит к тому, что, как правило, отнесение к интеркаляционным комплексам порфиринов с нуклеиновыми кислотами делается по совокупности результатов, например, с привлечением данных кругового дихроизма, анализа кинетики тушения флуоресценции порфиринов, температур плавления нуклеиновой кислоты, вискозиметрических исследований.

Следует отметить, что наиболее изучены процессы комплексообразования нуклеиновых кислот с симметричными катионными мезозамещенными порфиринами [42, 45, 46]. Хотя большинство результатов в литературе относится к взаимодействию ДНК с тетракатийным водорастворимым 5,10,15,20-тетракис(4-метилпиридил)порфирином (TMPy4P), есть также сообщения о других типах катионных мезозамещенных симметричных порфиринов, таких как порфирины с диазолиевыми [47], имидазолиевыми [48], пирозолиевыми кольцами [49], производными фенола [50], пирена [51], аминогруппами [52], а также положительно заряженными мезо-тетраарилзамещенными порфиринами [53] и другими катионными порфиринами (табл. 1). Вызывает интерес теоретическая работа [54], в которой изучалось взаимодействие монокатионного порфирина с парами нуклеотидов А–Т и G–C, а также с аденин-тиминовыми полинуклеотидами или с гуанин-цитозиновыми полинуклеотидами. Авторы пришли к заключению, что при формировании комплексов на начальном этапе в электростатическом притяжении к фосфатным группам участвует только один катионный заместитель порфирина. Кроме того, авторам удалось обосновать экспериментально наблюдаемый сдвиг полосы Соре порфирина при интеркаляции TMPy4P с аденин-тиминовыми полинуклеотидами (437 нм) или с гуанин-цитозиновыми полинуклеотидами (445 нм).

На примере симметричных тетразамещенных порфиринов [55–57] установлено, что введение объемных заместителей не позволяет осуществить интеркаляцию порфиринов в ДНК, в этих случаях порфирин локализован в области большой бороздки.

#### 4. НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ИНТЕРКАЛЯЦИЯ

В работе [58] был проведен рентгеноструктурный анализ комплексов Cu(II)-мезо-тетра-(N-метил-4-пиридил)порфирина с ДНК. Указан-

ный катионный порфирин при интеркаляции вызывает искажение одной из спиралей ДНК, при этом одно из азотистых оснований – цитозин – выворачивается из спирального стека (наружу ДНК). В этом случае интеркаляция происходит только с одной цепью ДНК, а связанный таким образом порфирин вызывает при этом искажение второй цепи ДНК (рис. 6).

Авторы данной работы [58] предложили для подобных комплексов термин “полуинтеркаляция”. Полуинтеркаляционное взаимодействие ДНК с моногетерил-замещенными трикатионными порфиринами, с пиридильными группами, введенными в мезоположение фенильного заместителя, было обнаружено в работе [44].

Авторы работы [59] доказали полуинтеркаляционное взаимодействие  $[\text{Rh}(\text{bpy})_2(\text{chrysi})]^{3+}$  с ДНК. Комплекс родия встраивается в стопку оснований через малую бороздку и выворачивает азотистые основания наружу. Выброс основания приводит к большому поражению ДНК, которое можно легко распознать *in vivo*.

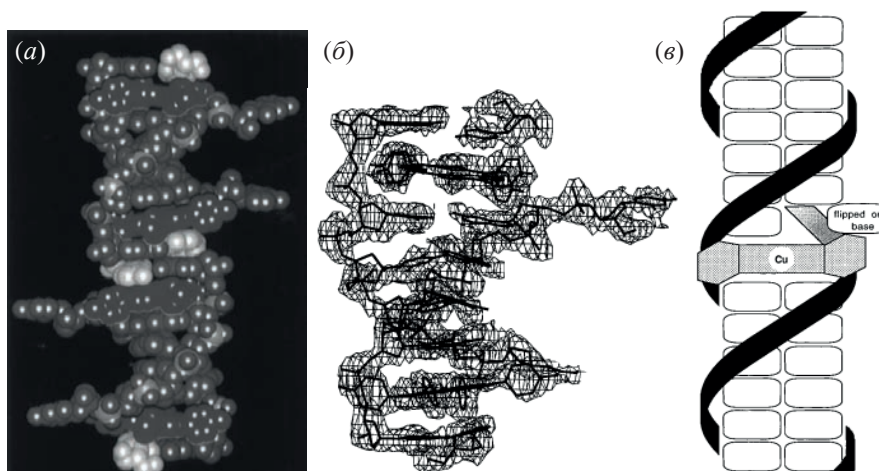
В работе по изучению механизма интеркаляции этидий бромида в ДНК с последовательностью d(GCATGAACGAACGAACGC) методами молекулярной динамики было установлено, что полноценному встраиванию лиганда в ДНК предшествует стадия выворачивания азотистого основания наружу из спирального стекинга. При полной интеркаляции этидий бромида в нуклеиновую кислоту вывернутое основание возвращается внутрь молекулы [60].

Подобное нарушение одной из спиралей дуплекса, где одно из оснований оказывается вы-

вернутым, наблюдалось и в работах [61, 62]. Согласно рентгеноструктурным данным, интеркаляция порфиринов и  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{dppz}]^{2+}$  ( $\text{bpy}$  = 2,2'-бипиридин и  $\text{dppz}$  = дипиридофеназин) также может вызывать выворачивание азотистого основания нуклеиновой кислоты из стекинга.

Эти работы стали основой гипотезы о возможности повышения селективности связывания нуклеиновых кислот с лигандами за счет полуинтеркаляционного взаимодействия с ДНК. Стабилизация полученной структуры с “перевернутым” основанием в среду раствора предполагалась за счет образования дополнительных связей между данным основанием и периферийным заместителем порфирина [63, 64]. Очевидно, что для подобного механизма взаимодействия необходимо, чтобы катионный порфирин был несимметричным, и в нем периферийный заместитель обеспечивал бы комплементарное взаимодействие с вывернутым из стекинга азотистым основанием.

Анализ литературных сведений показал, что число работ, посвященных изучению связывания ДНК с несимметричными порфиринами, очень мало, и, как правило, эти исследования выполнены в последние 5–7 лет. Например, в работе [65] были синтезированы порфирины, содержащие в *транс*-положениях макрокольца две катионные пиридиновые группы и две группы – производные карбазола. В условиях фотооблучения синтезированный порфирин оказывает большее деструктивное действие на ДНК по сравнению с тетра-катионным TMRuP. Следует отметить, что убедительных доказательств интеркаляционного взаимодействия в статье не представлено. Кроме того,



**Рис. 6.** (а) – Изображение непрерывной спирали, наблюдаемое в кристалле d(CGATCG)·CuTMPyP4; (б) – суммарная электронная плотность комплекса d(CGATCG)·CuTMPyP4; (в) – модель комплекса d(CGATCG)·CuTMPyP4 [58].

очевидно, что карбазолил-содержащий порфирин с двумя периферийными группами, обеспечивающими растворимость, будет очень склонен к агрегации. К сожалению, этот аспект в статье не учитывался.

Рядом исследователей были предприняты попытки изучения взаимодействия ДНК с водонерастворимыми асимметричными порфиринами, например, с порфирин-кумариновыми диадами [66]. Порфирины растворяли в смешанном растворителе 5% ДМФА–TRIS-буфер. Данная публикация интересна с точки зрения проведенных в работе квантово-химических расчетов; результаты экспериментальных исследований сомнительны, в основном по причине использования смешанно-органического растворителя, который существенно влияет на состояние ДНК.

Был синтезирован ряд трикатионных порфиринов, содержащих в четвертом фенильном заместителе порфирина гидрофобные группы:  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_7\text{F}_{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_7\text{H}_{15}$  и  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ , изучено их взаимодействие с ДНК [67]. В работе убедительно показано, что порфирины интеркалируют в ДНК тимуса теленка, увеличение гидрофобности заместителей обеспечивает более высокую аффинность и фотобиологическую активность в отношении плазмидной ДНК pRT15.

Нам не удалось обнаружить публикаций, в которых бы реализовалась схема полуинтеркаляционного взаимодействия между несимметрично замещенными порфиринами и нуклеиновой кислотой с выворачиванием азотистого основания. Поэтому были предложены несколько порфириновых структур (рис. 7), которые впоследствии были синтезированы, и начаты исследования их взаимодействия с репрезентативными олигонуклеотидами и природными ДНК.

В табл. 2 представлены результаты спектрального проявления комплексообразования трикатионных порфиринов с нуклеиновыми кислотами. Обращают на себя внимание большие гипохромные эффекты при связывании несимметричных порфиринов с поли[d(GC)<sub>2</sub>], а также аномально большие гипохромные эффекты при связывании с поли[d(AT)<sub>2</sub>]. Если опираться на критерий “отпечатков пальцев”, то практически все изученные системы (табл. 2) должны быть отнесены к интеркаляционным комплексам, однако это утверждение неверно. При классической интеркаляции ДНК должна раскрутиться и создать полость для размещения лиганда. При этом сохраняется спаривание

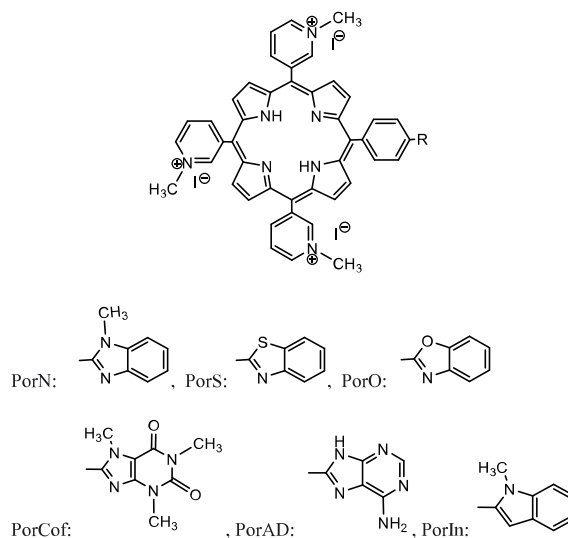


Рис. 7. Несимметричные катионные порфирины, содержащие остатки гетероароматических молекул.

азотистых оснований, а сама нуклеиновая кислота сохраняет свою двойную спиральную структуру. При полуинтеркаляции встраивание объемного порфирина, содержащего гетероароматический фрагмент, может привести к различным последствиям: нарушению спаривания оснований Уотсона–Крика, нарушению спирализации ДНК, нарушению конформации одной из спиралей ДНК, выворачиванию азотистого основания в среду раствора. В каждом конкретном случае микроокружение порфирина будет отличаться, может изменяться поляризация  $\pi$ -системы макрокольца и происходить нарушение его планарности, степень  $\pi$ – $\pi$ -взаимодействия порфиринового макроцикла с азотистыми основаниями также может быть различной. Приведенное в табл. 2 отнесение к типам комплексов сделано по совокупности результатов электронной и флуоресцентной спектроскопии, термодинамических методов и ИК-спектроскопических исследований. Несмотря на определенное сходство порфиринов, их взаимодействие с нуклеиновыми кислотами поражает своим разнообразием, например, порфирин с остатком кофеина, единственный из изученных трикатионных гетерил-замещенных порфиринов, образует полуинтеркаляты с поли[d(AT)<sub>2</sub>]. Порфирин с остатком индола образует с олигонуклеотидами и природными ДНК интеркаляционные комплексы, в которых интеркалирующий фрагмент представлен гетерильным заместителем, а порфириновый макрогетероцикл образует электростатический комплекс с

**Таблица 2.** Изменения в электронных спектрах поглощения несимметричных порфиринов при связывании с нуклеиновыми кислотами

Порфирин	ДНК	Батохромный сдвиг $\text{Sore}$ , $\Delta\lambda$ , нм	Гипохромность Н, %	Тип комплекса	Ссылка
PorN	поли[d(GC) <sub>2</sub> ]	16	65	Интеркаляция порфиринового макрокольца или интеркаляция моногетерильного заместителя с нарушением спирального $\pi$ -стекинга	[63, 64]
	поли[d(AT) <sub>2</sub> ]	12	42	Внешнее связывание	[63, 64]
	ssДНК	13	62	Внешнее связывание	[64]
	ctДНК	12	56	Интеркаляционные комплексы с различной геометрией	[64]
PorS	поли[d(GC) <sub>2</sub> ]	15	63	Интеркаляция порфиринового макрокольца или интеркаляция моногетерильного заместителя с нарушением спирального $\pi$ -стекинга	[63]
	поли[d(AT) <sub>2</sub> ]	12	42	Внешнее связывание	[63]
PorO	поли[d(GC) <sub>2</sub> ]	15	61	Интеркаляция порфиринового макрокольца или интеркаляция моногетерильного заместителя с нарушением спирального $\pi$ -стекинга	[63]
	поли[d(AT) <sub>2</sub> ]	9	40	Внешнее связывание	[63]
PorCof	поли[d(GC) <sub>2</sub> ]	15	52	Интеркаляция порфиринового макрокольца или интеркаляция порфиринового макрокольца с нарушением спирального $\pi$ -стекинга	[68]
	поли[d(AT) <sub>2</sub> ]	9	40	Интеркаляция порфиринового макрокольца или интеркаляция моногетерильного заместителя с нарушением спирального $\pi$ -стекинга	[68]
	ctДНК	11	55	Интеркаляция	[68]
PorAD	поли[d(GC) <sub>2</sub> ]	3	40	Интеркаляция порфиринового макрокольца или интеркаляция порфиринового макрокольца с нарушением спирального $\pi$ -стекинга	–
	поли[d(AT) <sub>2</sub> ]	5	23	Интеркаляция порфирина в poly[d(AT) <sub>2</sub> ] приводит к нарушению одной из цепей нуклеиновой кислоты, с выворачиванием азотистого основания из спирального стекинга и фиксацией данной конформации за счет дополнительного связывания этого азотистого основания с адениновым заместителем порфирина	–
PorIn	поли[d(GC) <sub>2</sub> ]	16	44	Интеркаляция моногетерильного заместителя порфирина, самоассоциация или агрегация комплексов при охлаждении растворов	69
	поли[d(AT) <sub>2</sub> ]	6	36	Интеркаляция моногетерильного заместителя порфирина, самоассоциация или агрегация комплексов при охлаждении растворов	69
	ctДНК	–	–	Выпадение осадка	69

другой молекулой нуклеиновой кислоты. В результате подобного взаимодействия происходит осаждение нуклеиновых кислот, что может быть использовано в лабораторно-клинической и исследовательской практике для выделения нуклеиновых кислот для сложных анализов, таких как секвенирование, генотипирование, где необходим максимально сохраненный образец нуклеиновой кислоты. Исследования взаимодействия несимметричных трикатионных порфиринов с нуклеиновыми кислотами находятся в начальной стадии. На основании имеющихся сведений пока невозможно подтвердить или опровергнуть гипотезу о новом способе повышения селективности за счет много-точечного взаимодействия, но полученные к настоящему времени сведения [63, 64, 68, 69] говорят о высокой перспективности этих соединений. В дальнейшем планируется расширить ряд исследуемых порфиринов, в том числе содержащих остатки азотистых оснований (гуанина, цитозина, ароматических соединений с гибкой и жесткой привязкой в порфириновом макрокольце), изучить изменение конформации нуклеиновых кислот при связывании с трикатионными порфиринами, содержащими гетероароматические фрагменты.

### 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы позволяет заключить, что наряду с завораживающей перспективностью применения порфиринов как интеркаляторов ДНК существует огромное количество нерешенных вопросов, среди которых низкая селективность/аффинность связывания интеркаляторов с ДНК, необходимость разработки новых подходов к повышению селективности, малая изученность процессов взаимодействия ДНК с асимметричными порфиринами. Трикатионные порфирины, содержащие гетероароматические остатки молекул, демонстрируют, что характер их взаимодействия с нуклеиновыми кислотами более сложный и многогранный, систематические исследования подобных систем приведут к новым открытиям, а понимание молекулярного механизма интеркаляции несимметричных порфиринов поможет в дальнейшем улучшить и повысить эффективность разработки лекарств для лечения генетических, онкологических, вирусных и бактериальных заболеваний.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-13-00235).

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных авторами данной работы, с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равный вклад в написание этой статьи.

### ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hannon M.J.* // Chem. Soc. Rev. 2007. V. 36. P. 280–295. <https://doi.org/10.1039/B606046N>
2. *Lerman L.S.* // J. Mol. Biol. 1961. V. 3. P. 18–30. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(61\)80004-1](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(61)80004-1)
3. *Olweny C.L.M., Toya T., Katongole-Mbidde E., Lwanga S.K., Owor R., Kyalwazi S., Vogel C.L.* // Int. J. Cancer. 1974. V. 14. P. 649–656. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910140512>
4. *Malogolowkin M., Cotton C.A., Green D.M., Breslow N.E., Perlman E., Miser J., Ritchey M.L., Thomas P.R.M., Grundy P.E., D'Angio G.J., Beckwith J.B., Shamberger R.C., Haase G.M., Donaldson M., Weetman R., Coppes M.J., Shearer P., Coccia P., Kletzel M., Macklis R., Tomlinson G., Huff V., Newbury R., Weeks D.* // Pediatr. Blood Cancer. 2008. V. 50. P. 236–241. <https://doi.org/10.1002/pbc.21267>
5. *Giermasz A., Makowski M., Nowis D., Jalili A., Malgorzata M.A.J., Dabrowska A., Czajka A., Jakobisiak M., Golab J.* // Oncol. Rep. 2002. V. 9. P. 199–203. <https://doi.org/10.3892/or.9.1.199>
6. *Brunnberg U., Mohr M., Noppeney R., Dürk H.A., Sauerland M.C., Müller-Tidow C., Krug U., Koschmieder S., Kessler T., Mesters R.M., Schulz C., Kosch M., Büchner T., Ehninger G., Dührsen U., Serve H., Berdel W.E.* // Ann. Oncol. 2012. V. 23. P. 990–996. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr346>
7. *Kantarjian H.M., Talpaz M., Kontoyiannis D., Gutterman J., Keating M.J., Estey E.H., O'Brien S., Rios M.B., Beran M., Deisseroth A.* // J. Clin. Oncol. 1992. V. 10. P. 398–405. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.3.398>

8. Minuk L.A., Monkman K., Chin-Yee I.H., Lazo-Langner A., Bhagirath V., Chin-Yee B.H., Mangel J.E. // *Leukemia & Lymphoma*. 2012. V. 53. P. 57–63.  
<https://doi.org/10.3109/10428194.2011.602771>
9. Martinez R., Chacon-Garcia L. // *Curr. Med. Chem.* 2005. V. 12. P. 127–151.  
<https://doi.org/10.2174/0929867053363414>
10. Bhaduri S., Ranjan N., Arya D.P. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2018. V. 14. P. 1051–1086.  
<https://doi.org/10.3762/bjoc.14.93>
11. Mišković K., Bujak M., Baus Lončar M., Glavaš-Obrovac L. // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2013. V. 64. P. 593–601.  
<https://doi.org/10.2478/10004-1254-64-2013-2371>
12. Mukherjee A., Sasikala W.D. // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2013. V. 92. P. 1–62.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411636-8.00001-8>
13. Baruah H., Bierbach U. // *Nucleic Acids Res.* 2003. V. 31. P. 4138–4146.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkg465>
14. Bazzicalupi C., Bencini A., Bianchi A., Biver T., Boggioni A., Bonacchi S., Danesi A., Giorgi C., Gratteri P., Ingrain A.M. // *Chem. Eur. J.* 2008. V. 14. P. 184–196.  
<https://doi.org/10.1002/chem.200601855>
15. Berman H.M., Young P.R. // *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 1981. V. 10. P. 87–114.
16. Hu G.G., Shui X., Leng F., Priebe W., Chaires J.B., Williams L.D. // *Biochemistry*. 1997. V. 36. P. 5940–5946.  
<https://doi.org/10.1021/bi9705218>
17. Dickerson R.E., Drew H.R. // *J. Mol. Biol.* 1981. V. 149. P. 761–786.  
[https://doi.org/10.1016/0022-2836\(81\)90357-0](https://doi.org/10.1016/0022-2836(81)90357-0)
18. Pfoh R., Cuesta-Seijo J.A., Sheldrick G.M. // *Acta Crystallog. Sect. F: Struct. Biol. Cryst. Commun.* 2009. V. 65. P. 660–664.  
<https://doi.org/10.1107/S1744309109019654>
19. Wang A.H.-J., Ughetto G., Quigley G.J., Hakoshima T., Van der Marel G.A., Van Boom J.H., Rich A. // *Science*. 1984. V. 225. P. 1115–1121.  
<https://doi.org/10.1126/science.6474168>
20. Gao Q., Williams L.D., Egli M., Rabinovich D., Chen S.-L., Quigley G.J., Rich A. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991. V. 88. P. 2422–2426.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2422>
21. Petersen M., Jacobsen J.P. // *Bioconjug. Chem.* 1998. V. 9. P. 331–340.  
<https://doi.org/10.1021/bc970133i>
22. Günther K., Mertig M., Seidel R. // *Nucleic Acids Res.* 2010. V. 38. P. 6526–6532.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkq434>
23. Lee S., Lee Y.-A., Lee H.M., Lee J.Y., Kim D.H., Kim S.K. // *Biophys. J.* 2002. V. 83. P. 371–381.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75176-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75176-X)
24. Dixon I.M., Lopez F., Estève J.P., Tejera A.M., Blasco M.A., Pratviel G., Meunier B. // *Chem. Bio. Chem.* 2005. V. 6. P. 123–132.  
<https://doi.org/10.1002/cbic.200400113>
25. Pasternack R.F., Garrity P., Ehrlich B., Davis C.B., Gibbs E.J., Orloff G., Giartosio A., Turano C. // *Nucleic Acids Res.* 1986. T. 14. C. 5919–5931.  
<https://doi.org/10.1093/nar/14.14.5919>
26. Biver T. // *Appl. Spectrosc. Rev.* 2012. V. 47. P. 272–325.  
<https://doi.org/10.1080/05704928.2011.641044>
27. Von Holde K.E., Johnson W.C., Pui S.H. // *Principles of Physical Biochemistry*, 2nd ed. Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ, 2006.
28. Kelly J.M., Murphy M.J., McConnell D.J., OhUigin C. // *Nucleic Acids Res.* 1985. V. 13. P. 167–184.  
<https://doi.org/10.1093/nar/13.1.167>
29. Chirvony V.S., Galievsky V.A., Kruk N.N., Dzharagov B.M., Turpin P.-Y. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 1997. V. 40. P. 154–162.  
[https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(97\)00043-2](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(97)00043-2)
30. Shen Y., Myslinski P., Treszczanowicz T., Liu Y., Koningsstein J. // *J. Phys. Chem. C*. 1992. V. 96. P. 7782–7787.
31. Keane P.M., Kelly J.M. // *Coord. Chem. Rev.* 2018. V. 364. P. 137–154.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.02.018>
32. Chirvony V.S., Galievsky V.A., Terekhov S.N., Dzharagov B.M., Ermolenkov V.V., Turpin P.Y. // *Biospectroscopy*. 1999. V. 5. P. 302–312.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6343\(1999\)5:5<302::AID-BSPY5>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6343(1999)5:5<302::AID-BSPY5>3.0.CO;2-N)
33. Bejune S.A., Shelton A.H., McMillin D.R. // *Inorg. Chem.* 2003. V. 42. P. 8465–8475.  
<https://doi.org/10.1021/ic035092i>
34. Wall R.K., Shelton A.H., Bonaccorsi L.C., Bejune S.A., Dube D., McMillin D.R. // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. V. 123. P. 11480–11481.  
<https://doi.org/10.1021/ja010005b>
35. Collins D.M., Hoard J.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1970. V. 92. P. 3761–3771.
36. Ghimire S., Fanwick P.E., McMillin D.R. // *Inorg. Chem.* 2014. V. 53. C. 11108–11118.  
<https://doi.org/10.1021/ic501683t>
37. Mukundan N.E., Petho G., Dixon D.W., Kim M.S., Marzilli L.G. // *Inorg. Chem.* 1994. V. 33. P. 4676–4687.
38. Aleeshah R., Samakoosh S.Z., Eslami A. // *J. Iran. Chem. Soc.* 2019. V. 16. P. 1327–1343.  
<https://doi.org/10.1007/s13738-019-01609-2>
39. Gray T.A., Marzilli L.G., Yue K.T. // *J. Inorg. Biochem.* 1991. V. 41. P. 205–219.  
[https://doi.org/10.1016/0162-0134\(91\)80013-8](https://doi.org/10.1016/0162-0134(91)80013-8)
40. Pasternack R.F., Gibbs E.J., Villafranca J.J. // *Biochemistry*. 1983. V. 22. P. 5409–5417.
41. Lebedeva N.S., Yurina E.S., Guseinov S.S., Gubarev Y.A. // *Dyes and Pigments*. 2023. V. 220. P. 111723.  
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111723>
42. Mathew D., Sujatha S. // *J. Inorg. Biochem.* 2021. V. 219. P. 111434.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111434>
43. Hamilton L.D., Barclay R.K., Wilkins M.H.F., Brown G.L., Wilson H.R., Marvin D.A., Ephrussi-Taylor H., Simmons N.S. // *J. Cell Biol.* 1959. V. 5. P. 397–404.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.5.3.397>

44. Lebedeva N.S., Yurina E., Lebedev M., Kiselev A., Syrбу S., Gubareva Y.A. // *Macroheterocycles*. 2021. V. 14. P. 342–347.  
<https://doi.org/10.6060/mhc214031g>
45. Cenklová V. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2017. V. 173. P. 522–537.  
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.06.029>
46. Wang L.-L., Wang H.-H., Wang H., Liu H.-Y. // *J. Phys. Chem. B*. 2021. V. 125. P. 5683–5693.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c09335>
47. Tjahjono D. H., Akutsu T., Yoshioka N., Inoue H. // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 1999. V. 1472. P. 333–343.  
[https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(99\)00139-7](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(99)00139-7)
48. Yamamoto T., Tjahjono D.H., Yoshioka N., Inoue H. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2003. V. 76. P. 1947–1955.  
<https://doi.org/10.1246/bcsj.76.1947>
49. Tjahjono D.H., Mima S., Akutsu T., Yoshioka N., Inoue H. // *J. Inorg. Biochem.* 2001. V. 85. P. 219–228.  
[https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00186-6](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00186-6)
50. Wang P., Ren L., He H., Liang F., Zhou X., Tan Z. // *ChemBioChem*. 2006. V. 7. P. 1155–1159.  
<https://doi.org/10.1002/cbic.200600036>
51. Hirakawa K., Harada M., Okazaki S., Nosaka Y. // *ChemComm*. 2012. V. 48. P. 4770–4772.  
<https://doi.org/10.1039/C2CC30880K>
52. Caminos D.A., Durantini E.N. // *J. Porphyr. Phthalocyan.* 2005. V. 9. P. 334–342.  
<https://doi.org/10.1142/S1088424605000423>
53. Reddi E., Ceccon M., Valduga G., Jori G., Bommer J. C., Elisei F., Latterini L., Mazzucato U. // *Photochem. Photobiol.* 2002. V. 75. P. 462–470.  
[https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2002\)0750462PPA](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2002)0750462PPA)  
AAO2.0.CO2
54. Cárdenas-Jirón G.I., Cortez L. // *J. Mol. Model.* 2013. V. 19. P. 2913–2924.  
<https://doi.org/10.1007/s00894-013-1822-z>
55. Lebedeva N.S., Yurina E.S., Guseinov S.S., Gubarev Y.A., Syrбу S.A. // *Dyes and Pigments*. 2019. V. 162. P. 266–271.  
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.10.034>
56. Oliveira V.A., Terenzi H., Menezes L.B., Chaves O.A., Iglesias B.A. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2020. V. 211. P. 111991.  
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111991>
57. Vizzotto B.S., Dias R.S., Iglesias B.A., Krause L.F., Viana A.R., Schuch A.P. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2020. V. 209. P. 111922.  
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111922>
58. Lipscomb L.A., Zhou F.X., Presnell S.R., Woo R.J., Peek M.E., Plaskon R.R., Williams L.D. // *Biochemistry*. 1996. V. 35. P. 2818–2823.  
<https://doi.org/10.1021/bi952443z>
59. Komor A.C., Barton J.K. // *ChemComm*. 2013. V. 49. P. 3617–3630.  
<https://doi.org/10.1039/C3CC00177F>
60. Galindo-Murillo R., Cheatham T.E. // *Nucleic Acids Res.* 2021. V. 49. P. 3735–3747.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkab143>
61. García-Ramos J.C., Galindo-Murillo R., Cortés-Guzmán F., Ruiz-Azuara L. // *J. Mex. Chem. Soc.* 2013. V. 57. P. 245–259.
62. Song H., Kaiser J.T., Barton J.K. // *Nat. Chem.* 2012. V. 4. P. 615–620.  
<https://doi.org/10.1038/nchem.1375>
63. Lebedeva N.Sh., Yurina E.S., Guseinov S.S., Koifman O.I. // *Macroheterocycles*. 2023. V. 16. P. 211–217.  
<https://doi.org/10.6060/mhc2352871>
64. Lebedeva N.S., Yurina E.S., Guseinov S.S., Syrбу S.A. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2023. V. 103. P. 429–440.  
<https://doi.org/10.1007/s10847-023-01207-z>
65. Das A., Mohammed T.P., Kumar R., Bhunia S., Sankaralingam M. // *Dalton Trans.* 2022. V. 51. P. 12453–12466.  
<https://doi.org/10.1039/D2DT00555G>
66. Cheng F., Wang H.-H., Kandhadi J., Zhao F., Zhang L., Ali A., Wang H., Liu H.-Y. // *J. Phys. Chem. B*. 2018. V. 122. P. 7797–7810.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b02292>
67. Li H., Fedorova O.S., Grachev A.N., Trumble W.R., Bohach G.A., Czuchajowski L. // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Struc. Express.* 1997. V. 1354. P. 252–260.  
[https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(97\)00118-8](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(97)00118-8)
68. Syrбу S.A., Kiselev A.N., Lebedev M.A., Yurina E.S., Lebedeva N.Sh. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. V. 93. P. S562–S571.  
<https://doi.org/10.1134/S1070363223150197>
69. Lebedeva N.Sh., Yurina E.S., Kiselev A.N., Lebedev M.A., Syrбу S.A. // *Mendeleev Commun.* 2024. V. 34. P. 525–527.  
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.06.018>

# Porphyrins as Polyfunctional Ligands for Binding to DNA. Prospects for Application

N. Sh. Lebedeva\* and E. S. Yurina\*,#

# Phone: +7 (493) 233-62-72; e-mail: yurina\_elen77@mail.ru

\* Institute of Chemistry of Solutions named after G.A. Krestov, Russian Academy of Sciences,  
ul. Akademicheskaya 1, Ivanovo, 153045 Russia

The study of the interaction of nucleic acids with ligands is relevant not only from a scientific point of view, but also has high potential practical significance. Complexes of nucleic acids with ligands affect the biochemical functions of the most important carrier of genetic information, which opens up opportunities for treating genetic diseases and controlling the aging of both cells and the organism as a whole. Among the huge variety of potential ligands, porphyrins and related compounds occupy a special place, due to their ability to generate reactive oxygen species under irradiation with light. The photocatalytic properties of porphyrins can be used in the creation of molecular tools for genetic engineering and the treatment of viral and bacterial infections at the genetic level. Modification of porphyrin compounds allows targeting of the ligand to a specific biological target. The review summarizes the literature data describing the processes of complexation of nucleic acids with aromatic ligands, mainly with porphyrins. The influence of the structure of macroheterocyclic compounds on the features of interaction with nucleic acids is analyzed. Promising directions for further research are outlined.

*Keywords: nucleic acids, oligonucleotides, ligands, porphyrins, intercalates*