

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕМИНА И Zn^{II} -КОМПЛЕКСА ТЕТРА(4-ПИРИДИЛ) ПОРФИРИНА С ГЕКСАМОЛИБДЕНОНИКЕЛАТ-ПОЛИАНИОНОМ В ВОДНЫХ СРЕДАХ

Клименко И.В.¹, Китушина Е.В.^{1,2}, Лобанов А.В.^{1,2,3}

¹ ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
ул. Косыгина, 4, г. Москва, 119334, РФ; e-mail: inna@deom.chph.ras.ru

² ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет»
ул. Малая Пироговская, 1/1, г. Москва, 119991, РФ

³ ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
ул. Косыгина, 4, г. Москва, 119334, РФ

Поступила в редакцию 18.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0610

Аннотация. С целью создания высокоупорядоченных супрамолекулярных комплексов на основе порфиринов с возможностью использования их в медицине в данной работе представлен способ получения новых гибридных супрамолекулярных органо-неорганических систем на основе тетрапиррольных соединений (природные и искусственно синтезированные порфирины) и гексамолибденоникелат-аниона. В частности рассматривается взаимодействие природного порфирина гемина и Zn^{II} -комплекса тетра(4-пиридил)порфирина с гетерополисоединением – кристаллогидратом гексамолибденоникелата натрия $Na_4[Ni(OH)_6Mo_6O_{18}] \cdot 8H_2O$ в водной среде. Благодаря своим физико-химическим и биологическим свойствам данное гетерополисоединение может входить в состав фотохромных материалов и фармакологических препаратов. Методом электронной абсорбционной спектроскопии исследованы зависимости оптического поглощения полученных гибридных супрамолекулярных органо-неорганических систем. В электронных спектрах поглощения наблюдается как трансформация полос, характерных для порфиринов, так и появление новых полос, свидетельствующих об образовании гибридных супрамолекулярных органо-неорганических комплексов. В работе прослежена роль структурных особенностей порфиринов в процессе их взаимодействия с гетерополианионами. Показано, что различия в спектральном поведении двух металлопорфиринов при взаимодействии с гетерополисоединением связаны, прежде всего, с отличиями в их структуре. Полученные данные будут полезны при разработке новых материалов для использования их в качестве антибактериальных компонентов гибридных систем.

Ключевые слова: гетерополисоединения, порфирины, электронные спектры поглощения, водно-органическая среда, агрегация.

Порфирины и их производные являются важнейшими соединениями, участвующими во многих природных биохимических и биофизических процессах, в том числе в фотосинтезе, переносе кислорода, транспорте электронов. Порфирины – это производные макроцикла порфина, в состав которого входят четыре пиррольных кольца, связанных между собой с помощью метиновых ($-CH=$) мостиков, образующих единую стабильную систему сопряжения π -электронов по всему 16-членному кольцу. Особенностью порфиринов является их структурное многообразие. Они отличаются природой координационного центра и мостиковых групп, а также заместителями в макроцикле. Порфириновые комплексы широко распространены в природе, например в виде хлорофилла (магнийсодержащий комплекс замещенного протопорфирина) или гемоглобина (железосодержащий белок или порфириновый комплекс железа). Этот класс тетрапиррольных соединений вызывает огромный интерес у исследователей благодаря многообразным физико-химическим и биологическим свойствам, особенностям электронной и атомной структуры порфиринов, а также их возможному применению в качестве активных компонентов современных электронных и оптоэлектронных устройств, низкоразмерных проводников и люминесцентных материалов, транзисторов и фотовольтаических ячеек, химических сенсоров и красителей.

Особое значение также приобретает возможность выявления новых стратегий создания и разработки высокоупорядоченных супрамолекулярных комплексов на основе порфиринов, используемых в медицине, в том числе при ранней диагностике и лечении различных заболеваний. Создание данных гибридных соединений открывает новые области исследования и синтеза многофункциональных материалов, свойства которых являлись бы симбиозом магнитных, электрических и оптических параметров твердых тел.

Интересным представляется исследование гибридных систем на основе порфиринов или их комплексов с металлами и различных гетерополисоединений (ГПС) на предмет их сольватационного поведения и склонности к ассоциации в водных средах, моделирующих биологическое окружение в живом организме, а также анализа фотофизических свойств и антибактериальной активности полученных систем. Создание таких гибридных супрамолекулярных систем позволит солубилизовать порфирины в водной среде. Кроме того, в таких комплексах порфирин оказывается в составе наноразмерных частиц, что делает возможным доставку его в клетки организма. К тому же, в данном случае имеется возможность совмещения биологической активности индивидуальных ГПС и порфирина, а также проявления вновь возникающих в гибридной системе физико-химических и биологических свойств.

ГПС – класс координационных соединений, относящихся к полилигандным полиоксосоединениям, содержащих десятки атомов кислорода, а также атомы переходных металлов. В состав ГПС входят гетерополианионы, состоящие из металло-кислородных октаэдров MeO_6 и являющихся основной структурной единицей ГПС. В качестве MeO_6 обычно выступают оксосоединения, например, вольфрама, ниобия, молибдена, ванадия, в качестве центральных атомов – около 50 различных металлов и неметаллов. Формулу ГПС можно представить как $Kat [X_x M_m O_y] \cdot nH_2O$, где Kat – катионы неорганической или органической природы, X – никель, марганец или медь, M – вольфрам, молибден, реже ванадий, ниобий, тантал или смесь этих элементов в высшей степени окисления [1]. Высокая симметрия изолированных многоатомных гетерополианионов и атомы переходных металлов, образующие различные наноразмерные многозарядные частицы, определяют специфические физико-химические свойства ГПС. Благодаря своим свойствам ГПС могут входить в состав фотохромных материалов, протонных проводников и фармакологических препаратов. В твердом состоянии ГПС обычно представляют собой кристаллогидраты переменного состава, полностью или частично зависящего от параметров окружающей среды, прежде всего, температуры и влажности.

Однако, без решения вопросов, связанных с молекулярным, электронным и пространственным строением ГПС, невозможно полное понимание их роли во многих процессах, а также при синтезе новых гибридных супрамолекулярных систем с заранее заданными свойствами на основе ГПС. Перспективным является изучение физико-химических свойств данных гибридных материалов, получаемых в результате сборки органических и неорганических молекул.

Известно, что важнейшей характеристикой порфиринов являются их электронные спектры поглощения. Форма, положение и интенсивность полос позволяют получать информацию о структуре молекулы, а также судить о влиянии таких факторов, как природа растворителя и взаимодействие с компонентами гибридных систем. Благодаря наличию у порфириновых макрогетероциклов интенсивных полос поглощения в видимом диапазоне и полос флуоресценции, характерных для d^0 - и d^{10} -металлокомплексов, методы электронной абсорбционной спектроскопии и спектрофлуориметрии успешно применяются для выявления межмолекулярных взаимодействий [2,3].

В данной работе проводилось исследование взаимодействия комплекса железа (III) с протопорфирином IX (природного порфирина, гемина) и Zn^{II} -комплекса тетра(4-пиридил) порфирина ($ZnTPP$, Sigma-Aldrich) с кристаллогидратом гексамолибденоникелата натрия $Na_4[Ni(OH)_6Mo_6O_{18}] \cdot 8H_2O$ (гетерополисоединение, ГМНН) в водных средах. Гемин – один из наиболее известных представителей порфиринов. Он содержит ион трехвалентного железа (Fe^{3+}) и координирующий хлорид ион (Cl^-) и широко применяется в фармакологии для создания препаратов, корректирующих дефицит гемоглобина в организме. Кроме того, молекулы гемина являются катализаторами образования активных форм кислорода в воде (синглетного кислорода 1O_2 и других активных форм O_2^- , OH^\cdot и H_2O_2), обеспечивающего бактерицидный эффект [4], тогда как цинковые комплексы порфирина представляют интерес с точки зрения фотобиологии и фотомедицины [5]. Порфирин-полимерные системы, в состав которых входит гемин и полигидроксипропан, ранее были рекомендованы нами в качестве антисептического материала при обработке ран, так как они подавляют рост грамотрицательных и грамположительных бактерий – *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [6].

Образование гибридных органо-неорганических структур в данной работе наблюдали с помощью метода электронной абсорбционной спектроскопии. ГМНН получили согласно методике [7], гемин (содержащий ион Fe^{3+} и координирующий экстралиганд Cl^-) был выделен согласно [8] из сгустков свиной крови, подвергнутой кавитационной обработке.

Гибридные системы получали последовательным добавлением к 2 мл исходного водного раствора ГМНН с концентрацией 10^{-5} моль/л 0,1 ÷ 2 мл растворов гемина или $ZnTPP$ в среде *N,N*-диметилформамид (ДМФА) до итоговой концентрации порфирина 10^{-5} моль/л. Контролем служили эксперименты, в которых, в аналогичных объемных соотношениях, смешивали компоненты, где вместо одного из растворов брали чистый растворитель.

Регистрацию электронных спектров поглощения в диапазоне длин волн 200-900 нм проводили с помощью UV-VIS спектрофотометра TU-1901 фирмы "Beijing Purkinje General Instrument Co, Ltd". Все измерения проводили при 20 °С в стандартных кварцевых кюветах К10 с длиной оптического пути 1 см.

Полученные данные представлены на рисунках 1 и 2. В результате исследования было обнаружено, что в спектре поглощения ГМНН не содержится полос в видимой области спектра. Поглощение ГМНН наблюдается в ближнем УФ-диапазоне (рис. 1) как в дистиллированной воде, так и в воде с добавкой ДМФА. В тоже время, в растворе ДМФА гемин имеет полосу поглощения при 323 нм и характерный пик (В-полосу или полосу Core) при 395 нм. Для смеси ГМНН и гемина в бинарной системе растворителей вода - ДМФА сохраняется поглощение гемина при 323 и 397 нм, однако наблюдаемый спектр не является суперпозицией индивидуальных спектров ГМНН и гемина.

Данная особенность поведения гемина в водной среде может указывать на его стабилизацию благодаря взаимодействию электронных систем неорганического и органического компонентов гибридной супрамолекулярной системы. В отсутствие ГМНН в спектре гемина в бинарной системе вода - ДМФА наблюдается существенно уширенная полоса поглощения в диапазоне длин волн 300-500 нм, что свидетельствует об агрегации гемина в этих условиях.

Электронные спектры поглощения $ZnTPP$ в отсутствие и в присутствии ГМНН представлены на рисунке 2. В спектре $ZnTPP$ в чистом ДМФА наблюдается полоса Core с максимумом при 424 нм, а также Q-полосы малой

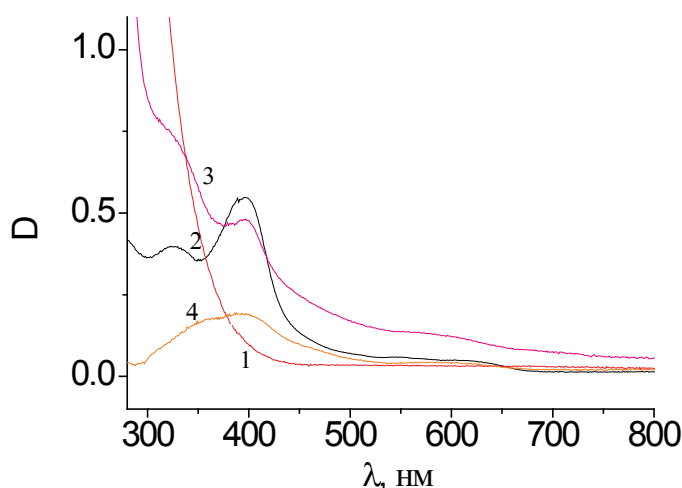


Рисунок 1. Электронные спектры оптического поглощения ГМНН и гемина: ГМНН (10^{-5} моль/л) в воде (1), гемин (10^{-5} моль/л) в ДМФА (2), ГМНН (10^{-5} моль/л) и гемин (10^{-5} моль/л) в системе вода - ДМФА в соотношении 1:1 (3), гемин (10^{-5} моль/л) в системе вода - ДМФА в соотношении 1:1 (4)

интенсивности в области 550-650 нм и дополнительная полоса при 459 нм, относящаяся, по-видимому, к молекулярным агрегатам (димерам) порфирина. При переходе от воды к бинарной системе вода - ДМФА в соотношении 1:1 полосы поглощения в электронном спектре ZnТПП практически исчезают, что говорит о значительной агрегации порфирина в этой среде. В течение суток в этой системе происходит выпадение порфирина в осадок. Иным образом обстоит дело в случае, когда в водной среде присутствуют анионы ГМНН. В такой гибридной системе ZnТПП имеет электронный спектр, характерный для преимущественно существующей в этих условиях мономолекулярной формы порфирина, вероятно, стабилизированной взаимодействием с ГМНН, с максимумом полосы Soret при 425 нм. Положение Q-полос при этом претерпевает небольшой гипсохромный сдвиг. Кроме того, в спектре присутствует новый пик при 440 нм.

Таким образом, как в случае гемина, так и в случае цинкового порфирина, есть указания на их взаимодействие с неорганическим ГПС, что проявляется в стабилизации порфириновых молекул и изменении их спектральных характеристик. Различия в спектральном поведении двух металлопорфиринов при взаимодействии с ГПС связаны прежде всего с отличием в их структуре.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИБХФ РАН (№ гос. регистрации 01201253304) и проекта "Исследование проблем утилизации отходов природного происхождения в целях практического использования полученных продуктов" (122122600056-9).

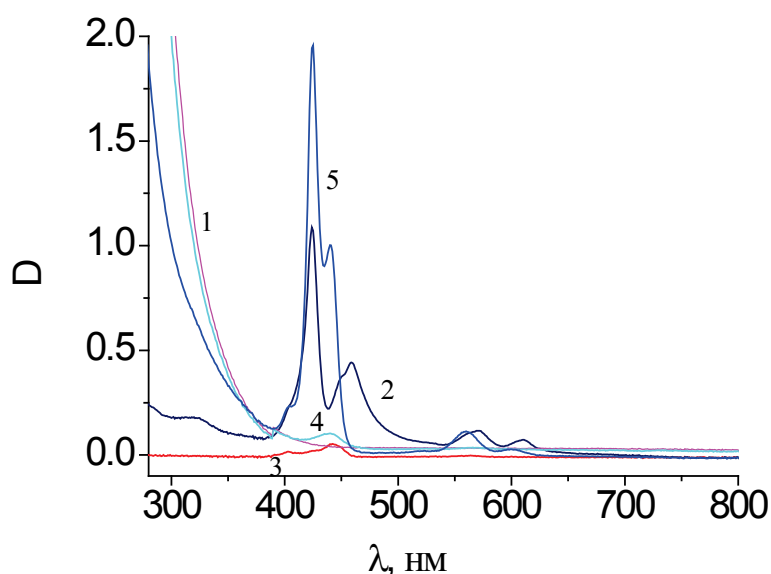


Рисунок 2. Электронные спектры поглощения ГМНН (10^{-5} моль/л) в воде (1), ZnТПП (10^{-5} моль/л) в ДМФА (2), ZnТПП (10^{-5} моль/л) в системе вода - ДМФА в соотношении 1:1 (3), ГМНН (10^{-5} моль/л) и ZnТПП (10^{-6} моль/л) в системе вода - ДМФА в соотношении 1:1 (4), ГМНН (10^{-5} моль/л) и ZnТПП (10^{-5} моль/л) в системе вода - ДМФА в соотношении 1:1 (5)

Список литературы / References:

1. Yoshida S., Niiyama H., Echigoya E. Reduction of heteropoly compounds with hydrogen. Roles of counteranions. *The Journal of Physical Chemistry*, 1982, vol. 86, no. 16, pp. 3150-3154.
2. Lukyanets E.A., Nemykin V.N. The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs. *Journal Porphyrins Phthalocyanines*, 2010, vol. 14, pp. 1-40, doi: 10.1142/S1088424610001799.
3. Клименко И.В., Астахова Т.Ю., Тимохина Е.Н., Лобанов А.В. Димеризация фталоцианина алюминия в органической и водно-органической средах. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2022, т. 7, № 2, с. 230-234, doi: 10.29039/rusjbpс.2022.0507 [Klimenko I.V., Astakhova T.Yu., Timokhina E.N., Lobanov A.V. Dimerization of aluminum phthalocyanine in organic and water-organic media. *Russian Journal of Biological Physics and Chemistry*, 2022, vol. 7, no. 2, pp. 230-234 (In Russ.)].
4. Tyubaeva P., Varyan I., Lobanov A., Olkhov A., Popov A. Effect of the Hemin Molecular Complexes on the Structure and Properties of the Composite Electrospun Materials Based on Poly(3-hydroxybutyrate). *Polymers*, 2021, vol. 13, no. 22, no. 4024, doi: 10.3390/polym13224024.
5. Nunes S.M.T., Sguilla F.S., Tedesco A.C. Photophysical studies of zinc phthalocyanine and chloroaluminum phthalocyanine incorporated into liposomes in the presence of additives. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2004, vol. 37, no. 2, pp. 273-284, doi: 10.1590/S0100-879x2004000200016.
6. Китушина Е.В., Клименко И.В., Грузнов Д.В., Грузнова О.А., Попов Н.И., Алиева З.Е., Степанова С.П., Степанова А.Ф., Казиев Г.З., Лобанов А.В. Антисептические свойства гемина в составе полимерных материалов. *Сборник тезисов докладов Восьмой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии»*, М.: Перо, 2023, 288 с. [Kitushina E.V., Klimenko I.V., Gruznov D.V., Gruznova O.A., Popov N.I., Alieva Z.E., Stepanova S.P., Stepanova A.F., Kaziev G.Z., Lobanov A.V. Antiseptic properties of hemin in the composition of polymeric materials. *Collection of abstracts of the Eighth Interdisciplinary Conference "Molecular and Biological Aspects of Chemistry, Pharmaceutics and Pharmacology"*, M.: Pero, 2023, 288 p. (In Russ.)].
7. Орешкина А.В., Казиев Г.З., Глазунова Т.Ю. Синтез и исследование кислых гексамолибденометаллатов (III) с никель-аммиачным катионом. *Журнал неорганической химии*, 2008, т. 53, № 10, с. 1662-1666 [Oreshkina A.V., Kaziev G.Z., Glazunova T.Yu. Synthesis and study of acid hexamolybdenum metallates (III) with nickel-ammonia cation. *Journal inorganic Chemistry*, 2008, vol. 53, no. 10, pp. 1662-1666 (In Russ.)].
8. Фигурнов В.А. Патент РФ «Способ получения гемина» № 2045267, 1995 [Figurnov V.A. RF patent "Method for obtaining hemin" no. 2045267, 1995 (In Russ.)].

PECULIARITIES OF HEMINE AND Zn^{II}-COMPLEX TETRA(4-PYRIDYL) PORPHYRIN INTERACTION WITH HEXAMOLIBDENICELATE-POLYANION IN AQUEOUS MEDIA

Klimenko I.V.¹, Kitushina E.V.^{1,2}, Lobanov A.V.^{1,2,3}

¹Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences
Kosygin str., 4, Moscow, 119334, Russia; e-mail: inna@deom.chph.ras.ru

²Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences
Kosygin str., 4, Moscow, 119334, Russia

³Moscow Pedagogical State University, Institute of Biology and Chemistry
Malaya Pirogovskaya str. 1/1, Moscow, 119991, Russia

Received 18.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0610

Abstract. This work presents a method for producing new hybrid supramolecular organic-inorganic systems based on tetrapyrrole compounds (natural and artificially synthesized porphyrins) and hexamolybdenonicelate anion to create highly ordered supramolecular complexes based on porphyrins with the possibility of using them in medicine. In particular, the reaction of natural porphyrin (hemin) and the Zn^{II}-complex of tetra(4-pyridyl)porphyrin with the heteropoly compound sodium hexamolybdenonicelate crystalline hydrate Na₄[Ni(OH)₆Mo₆O₁₈]·8H₂O in an aqueous medium is considered. This heteropoly compound due to its physicochemical and biological properties can be considered as a part of photochromic materials and pharmacological agent. The optical absorption spectra of the obtained hybrid supramolecular organic-inorganic systems were investigated with the help of electronic absorption spectroscopy. Both the transformation of the bands which are the characteristics of porphyrins and the appearance of new bands indicating the formation of hybrid supramolecular organic-inorganic complexes are observed in the electron absorption spectra. The work traces the role of structural features of porphyrins in the process of their interaction with the heteropolyanions. Differences in the spectral behavior of the two metalloporphyrins when interacting them with the heteropoly compound have been shown and explained by variability in their structure. The data obtained will be useful when developing new hybrid materials as antibacterial components for medical use.

Key words: heteropoly compounds, porphyrins, electron absorption spectra, aqueous-organic medium, aggregation.