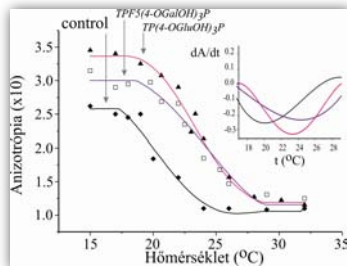


Csik Gabriella

## A sokszínű porfirin

A porfirinek fotokémiai reakcióira épülő fotodinamikus terápia új, ígéretes eljárásként tűnt fel a célzott daganatterápiák sorában a '80-as években. A második generációs fotoszenzibilizáló szerek kiválasztásakor világossá vált, hogy az új molekulák fotofizikai paraméteri, intracelluláris lokalizációja és fotokémiai hatásossága közötti összefüggések megismerése alapvető fontosságú. Ezen összefüggések vizsgálatába kapcsolódtam be 1994-ben velem együttműködő munkatársaimmal, Voszka Istvánnal és Balog Erikával. A drug – target kölcsönhatások szisztematikus vizsgálatát a párizsi Curie Intézet munkatársaival való együttműködésünk tette lehetővé azzal, hogy rendelkezésünkre bocsátották azokat a mezo-szubsztituált porfirin származékokat, amelyek együtt egy közösen megtervezett vegyületcsaládot alkotnak.

Kiinduló feltételezésünk az volt, hogy a porfirinek fotokémiai reakciói által indukált reaktív oxidáló ágensek elsődleges támadáspontja a sejtmembrán. Mivel a főszereplőnek gondolt szingulett oxigén és egyéb reaktív gyökök élettartama rövid, s így hatótávolsága a sejt méreteihez képest kicsi, a szenzibilizáló molekula kötődése a membránhoz, valamint a membránban való pontosabb lokalizációja alapvető fontosságú a fotokémiai, fotobiológiai hatás szempontjából. A porfirin–membrán kölcsönhatások vizsgálatában elsősorban spektroszkópiai módszereket – abszorpciós spektroszkópia, hagyományos és idő felbontású fluoreszcencia spektroszkópia, fluoreszcencia anizotropia – használunk, amit a porfirinek saját optikai jele tesz lehetővé [1].



1. ábra Liposzómához kötött DPH fluoreszcencia anizotrópiájának változása porfirin származékok jelenlétében

Herényi Levente és munkatársai alacsony hőmérsékletű fluoreszcencia spektroszkópia felhasználásával a közelmúltban azt is kimutatták, hogy a membrán apoláros régiójában lokalizálódó porfirin molekuláknak is két jól elkülöníthető populációja ismerhető fel. A membránok mellett a porfirinek másik kiemelt támadáspontja lehet a sejtmag, illetve annak alkotórészei.

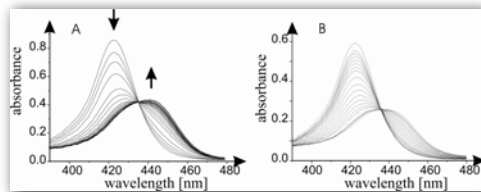
Már korábban ismert volt, hogy bizonyos kationos porfirinek kötődnek oligonukleotidokhoz. Két jellegzetes kötött formát is kimutattak, az interkalált formát  $(dG-dC)_n$  szekvenciák esetében és a  $(dA-dT)_n$ -hez való külső kötődést.

Különböző szerkezetű, 1–4 pozitív töltéssel rendelkező porfirinek kötődését vizsgáltuk/vizsgáljuk kettős szálú DNS-hez illetve nukleoprotein komplexekhez (NP). Az említett spektroszkópiai módszerek itt abszorpciós és CD melting mérésekkel egészülnek ki. A mérési lehetőségek részben saját laboratóriumunkban, részben a Német Rákkutató Központ (DKFZ, Heidelberg) Makromolekuláris Biofizikai Laboratóriumával folyó közös munka keretében állnak rendelkezésünkre. A különböző spektroszkópiai módszerekkel kapott eredmények összehasonlító elemzése alapján nemcsak a kötött porfirin formák jelenlétét sikerült kimutatni természetes polinukleotidokban és nukleoprotein komplexekben, de ezek kvantitatív meghatározását is el tudtuk végezni [2]. Kimutattuk, hogy a fehérje jelenléte a NP-ben önmagában nem akadályozza a porfirin kötődését, de a NP szerkezete befolyásolja az egyes kötött formák kialakulásának valószínűségét.

A porfirin–DNS illetve porfirin–nukleoprotein kölcsönhatások vizsgálata során nyert eredményeink arra is rávilágítottak, hogy bizonyos kationos porfirinek fotoreakciói alkalmasak lehetnek mikroorganizmusok, különösen peplonnal nem rendelkező vírusok inaktivációjára. A kötődés – fotoinaktiváció összefüggését vizsgáltuk T7 bakteriofág modellen; majd az így nyert eredményeink felhasználásával terveztük meg az Országos Epidemiológiai Intézet munkatársaival együttműködve az első, patogén vírusok fotoinaktivációjára irányuló kísérleteinket.

A porfirin – DNS kölcsönhatások vizsgálata vezetett minket arra a gondolatra is, hogy ez a kapcsolat alapja lehet új vektor struktúrák kialakításának is. A porfirin molekulákat bizonyos célsejtekben felhalmozódó hordozókhoz köthetjük kovalensen (polipeptidekhez) vagy elektrosztatikusan (szilika nanorészecskékhez), majd az így létrehozott struktúrához kötődik a nukleinsav, kialakítva az aktív vektort. Ez a kutatási irány vegyészek, biofizikusok, biológusok együttműködésére épül. A munka jelen fázisában a hordozó struktúrák kialakításán dolgozunk, illetve az alegységek sejtpenetráló képességét és toxicitását teszteljük.

1. G. Csík, E. Balog, I. Voszka, F. Tölgyesi, D. Oulmi, Ph. Maillard, M. Momenteau (1998) Glycosylated derivatives of tetraphenyl porphyrin: photophysical characterization, self-aggregation and membrane binding. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 44, 216-224.
2. K. Zupán, L. Herényi, K. Tóth, Zs. Majer, G. Csík, (2004) Binding of Cationic Porphyrin to Isolated and Encapsidated Viral DNA Analyzed by Comprehensive Spectroscopic Methods. *Biochemistry*, 43, 9151-9159.



2. ábra. Kationos porfirin abszorpciós spectrumának változása DNS (A) és NP komplex hozzáadásakor