



UNIWERSYTET
O P O L S K I

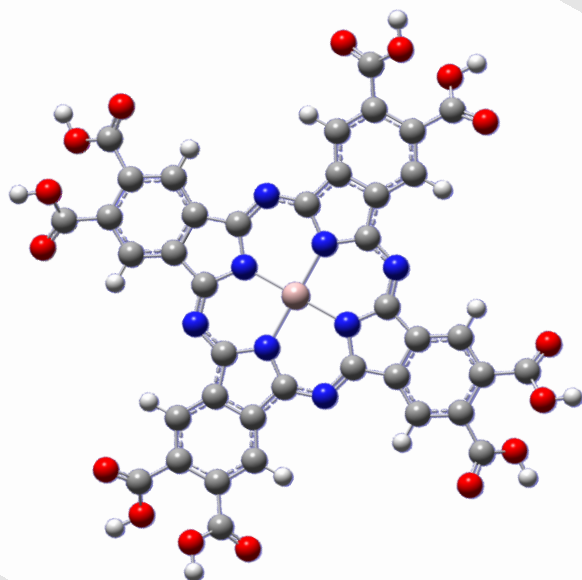


KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Oktakarboksyftalocyjaniny z eksperymentalnego i teoretycznego punktu widzenia



mgr Marta Kliber

dr hab. Małgorzata Broda, prof. UO

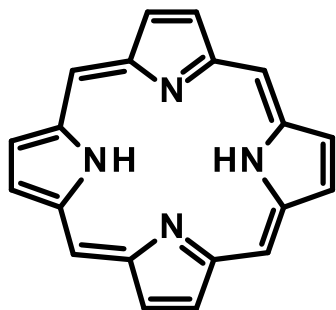
dr Joanna Nackiewicz

Zakład Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego,

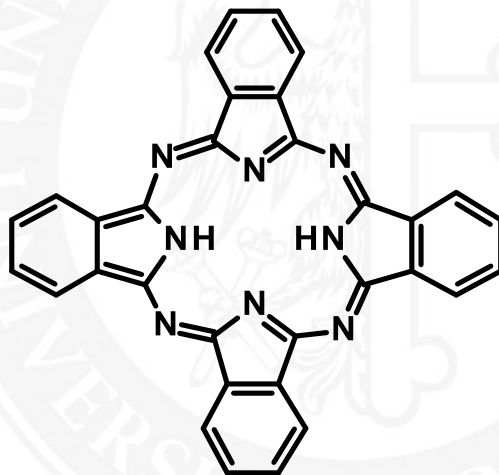
Wydział Chemii



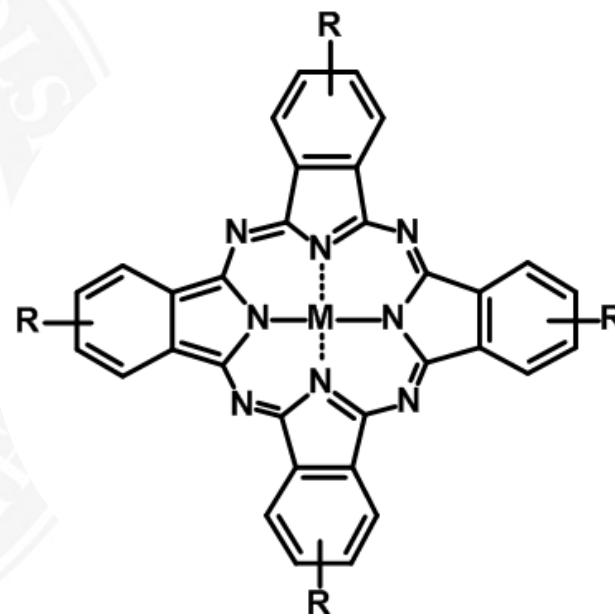
Ftalocyjaniny (tetraazabenzoporfiryny) to grupa związków chemicznych będących pochodnymi porfiry. Nie występują w przyrodzie, uzyskuje się je na drodze syntezy chemicznej.



porfina



ftalocyjanina



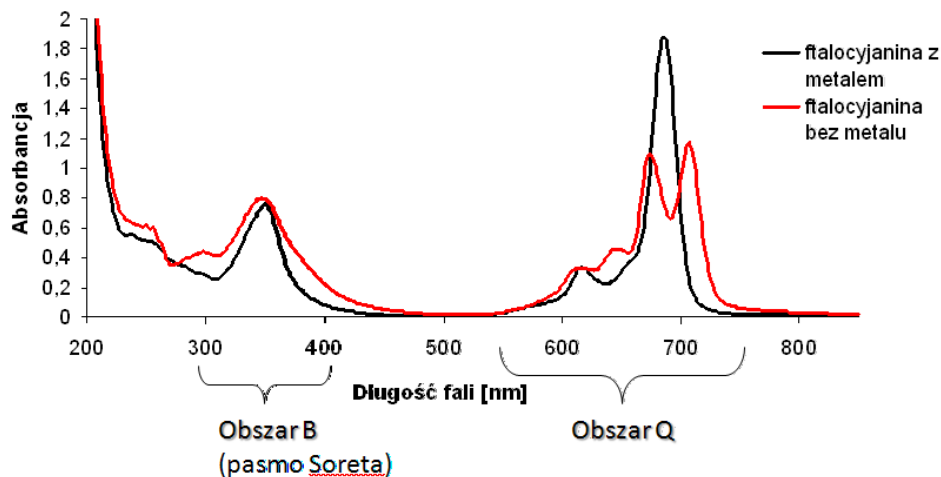
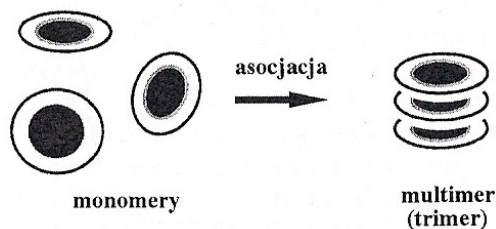
kompleks ftalocyjaniny
z metalem



Właściwości fizykochemiczne ftalocyjanin



- barwne
- trwałe w różnych środowiskach
- odporne termicznie
- większość ftalocyjanin jest odporna na działanie światła
- asocjują stosowo
- niska rozpuszczalność niepodstawionych ftalocyjanin w większości rozpuszczalników
- aktywne fotochemicznie



Widmo UV-Vis ftalocyjaniny bez metalu i metaloftalocyjaniny.

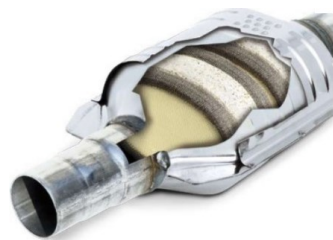


Obecne i potencjalne zastosowanie ftalocyjanin

fotouczulacze

w optyce
nieliniowej

barwniki



katalizatory
fotokatalizatory
elektrokatalizatory

półprzewodniki

czujniki
chemiczne

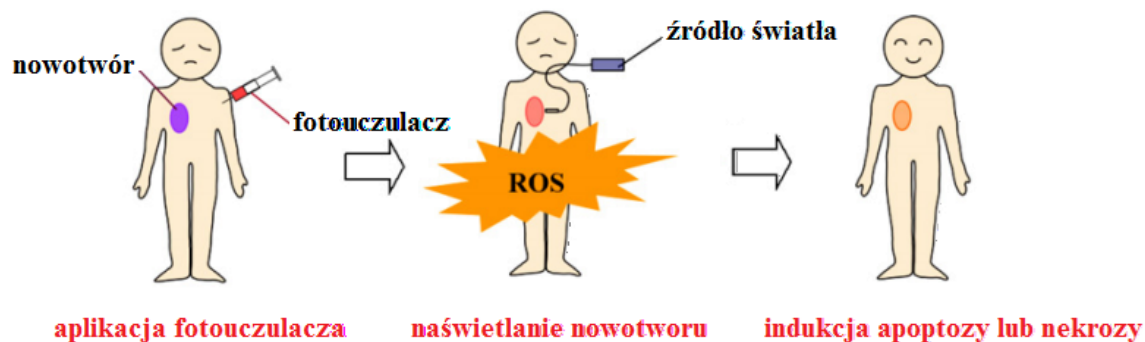




Terapia fotodynamiczna (ang. photodynamic therapy – PDT) jest formą fotochemioterapii, która polega na aktywacji światłem leków – fotouczulaczy. Wzbudzony fotouczulacz, w obecności tlenu, generuje reaktywne formy tlenu (ROS - ang. reactive oxygen species), które prowadzą do śmierci chorobowo zmienionych komórek i tkanek.

Zainicjowanie reakcji fotodynamicznej wymaga trzech podstawowych składników:

- **fotosensybilizatora** uczulającego tkankę nowotworową na działanie światła
- **źródła światła** zdolnego do wzbudzenia zakumulowanego w tkance nowotworowej fotouczulacza
- **tlenu** rozpuszczonego w tkance

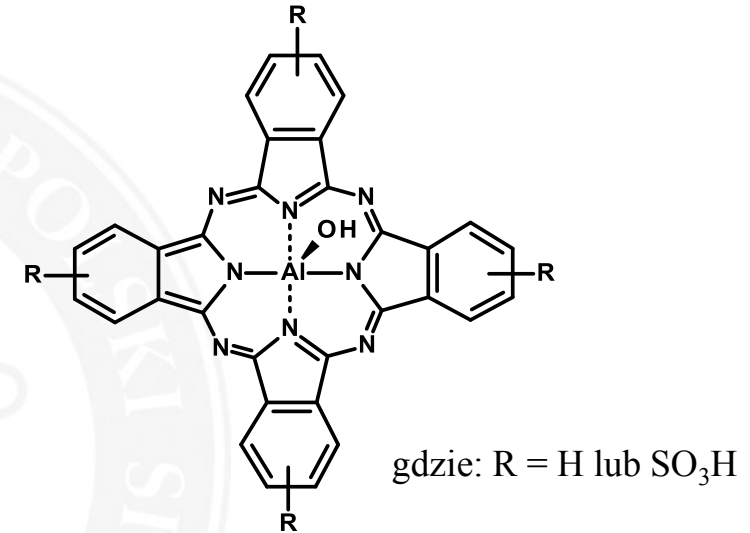
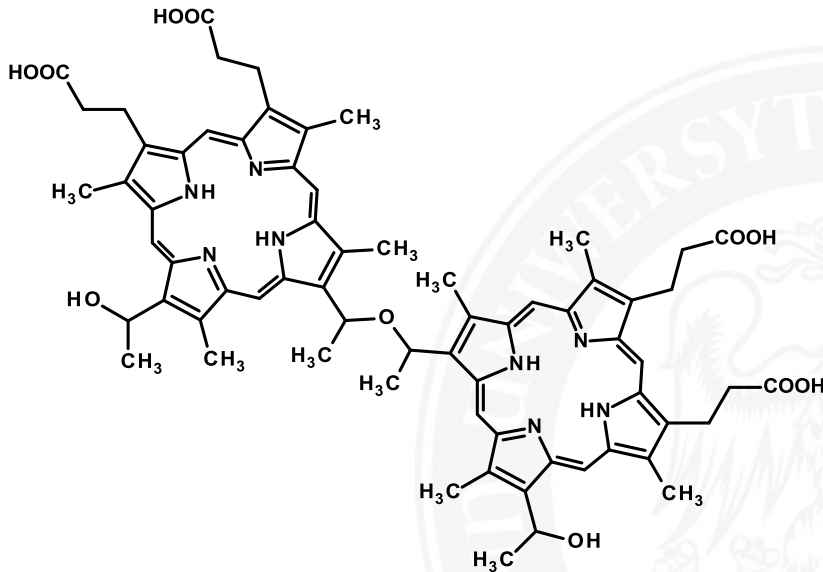


Przebieg terapii fotodynamicznej przy użyciu dożylnego fotouczulacza.

S. Yano et al. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* 2011, 12, 46–67



Fotosensybilizatory stosowane w terapii PDT



Fotosensybilizator pierwszej generacji – Photofrin®

Fotosensybilizator drugiej generacji – Photosens®

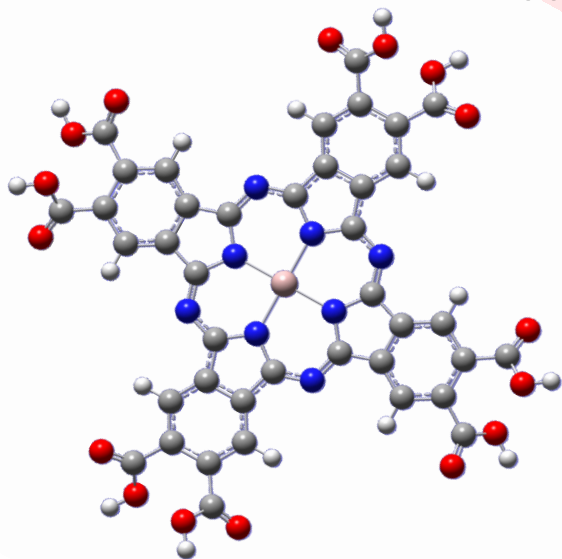
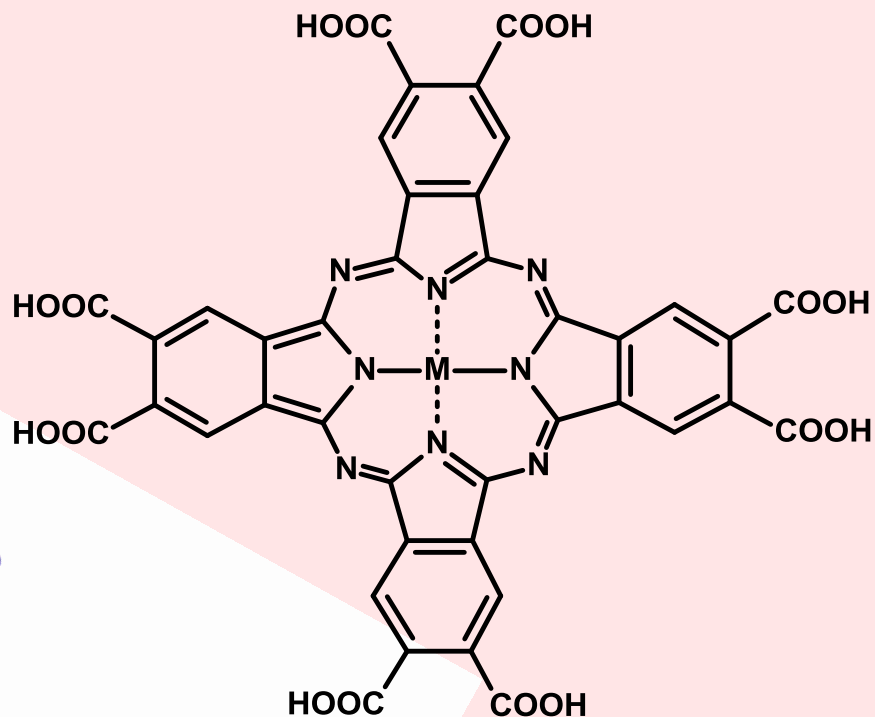
M. Trytek, M. Makarska, K. Polska, *Biotechnologia* 2005, 4, 109–127

Jiang Z, Shao J, Yang T, Wang J, Jia L, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014, 87, 98–104





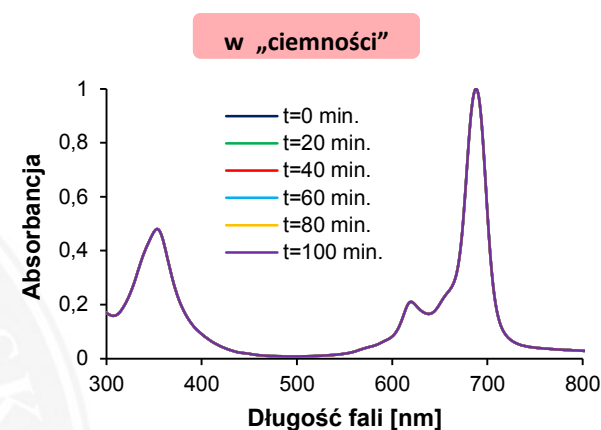
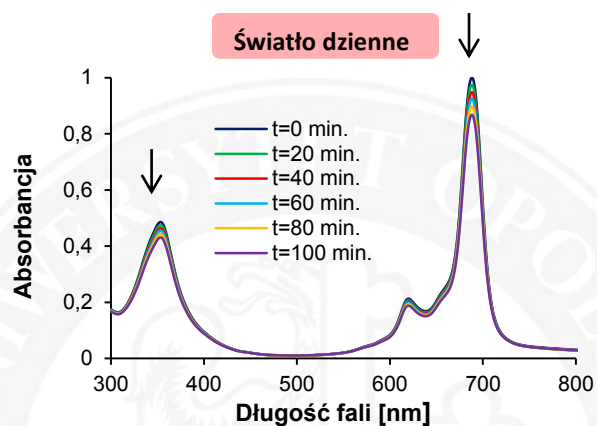
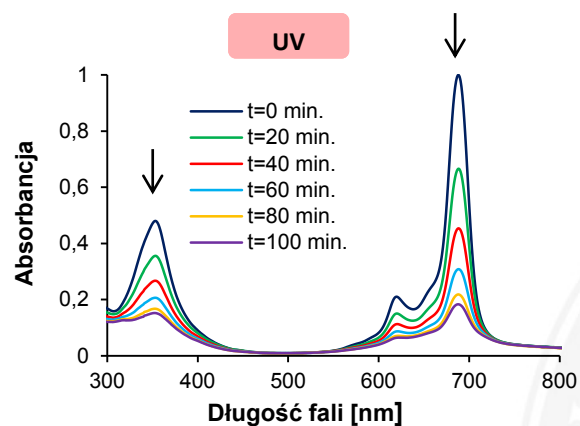
Oktakarboksyftalocyjaniny metali (MPcOC)



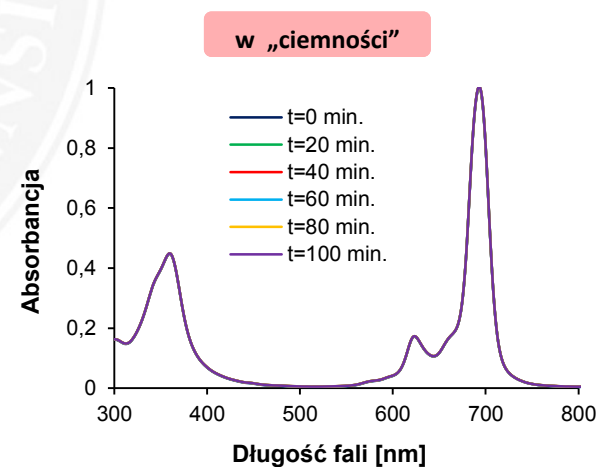
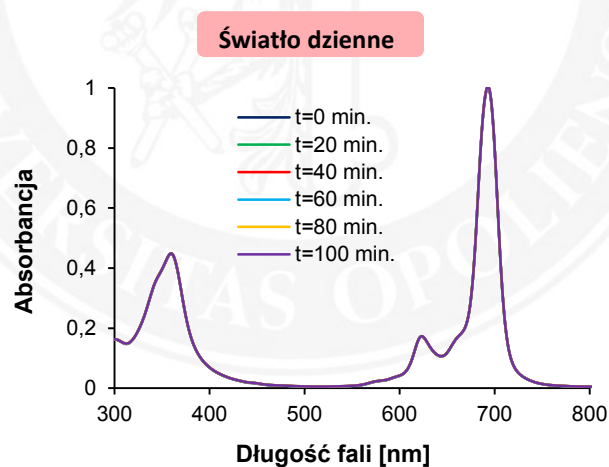
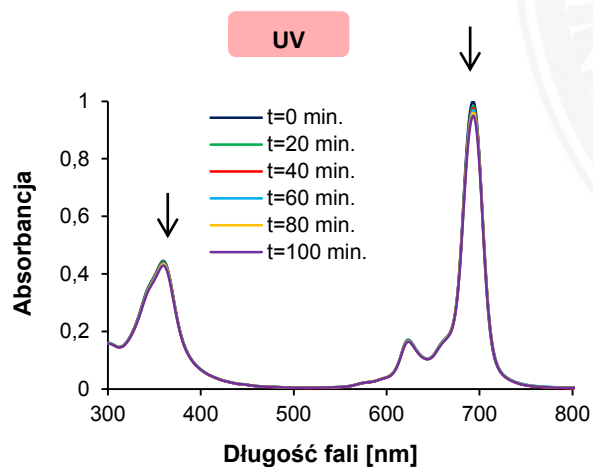
gdzie: $M = \text{Zn}, \text{Al}(\text{OH})$



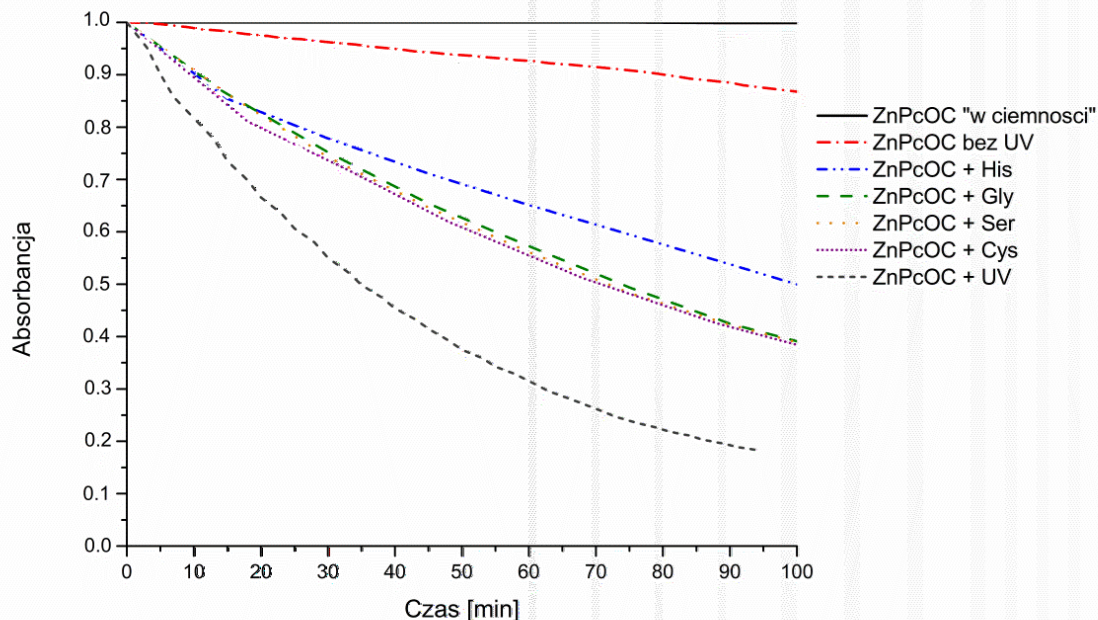
ZnPcOC



Al(OH)PcOC



promieniowanie UV: $170 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, światło dzienne: $6 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, $C_{\text{ftalocjaniny}} = 5 \cdot 10^{-6} \text{ mol}/\text{dm}^3$



$$C_{\text{ZnPcOC}} = 5 \cdot 10^{-6} \text{ mol/dm}^3$$

$$C_{\text{aminokwasu}} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$$

$$\lambda_{\text{max}} = 688 \text{ nm}$$

$$t = 25^\circ\text{C}$$

$$\text{Natężenie lampy UV: } 170 \mu\text{W/cm}^2$$

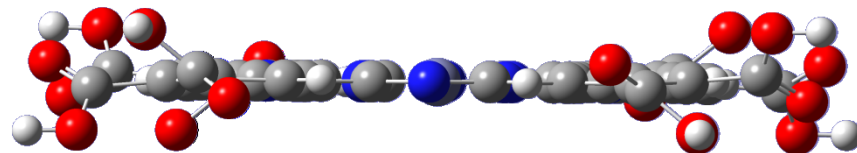
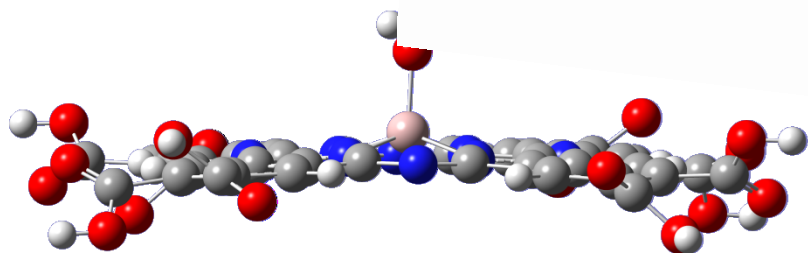
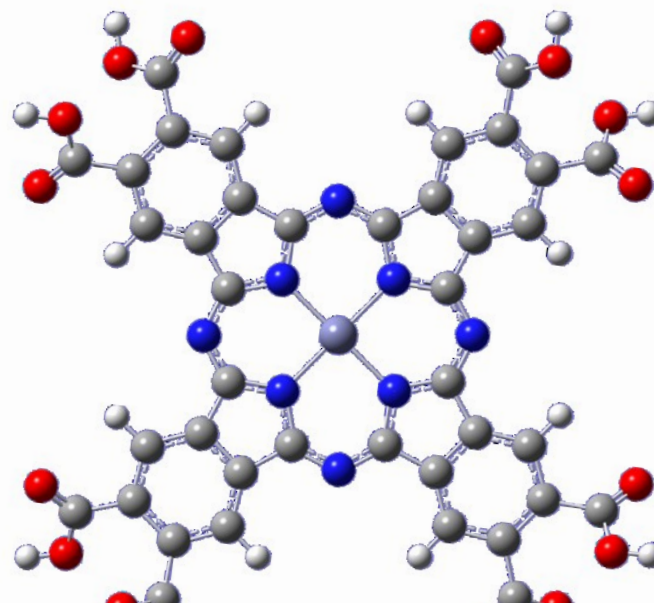
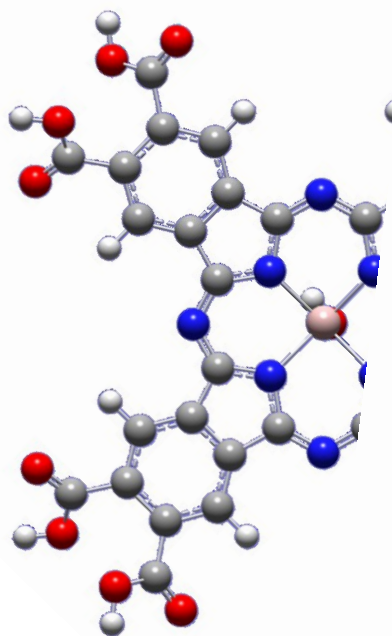
Kinetyczne krzywe fotolizy ZnPcOC pod wpływem promieniowania UV

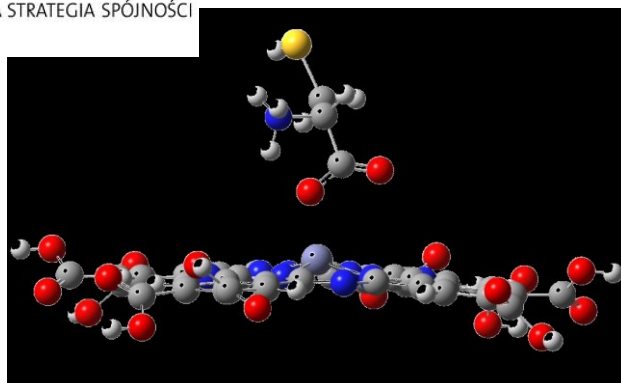
Kinetyczne stałe szybkości fotodegradacji ZnPcOC (pH=7.0) z aminokwasami pod wpływem działania promieniowania UV

$k \cdot 10^3 [\text{min}^{-1}]$				
ZnPcOC + His	ZnPcOC + Gly	ZnPcOC + Ser	ZnPcOC + Cys	ZnPcOC
7.41	10.91	10.79	11.62	21.9

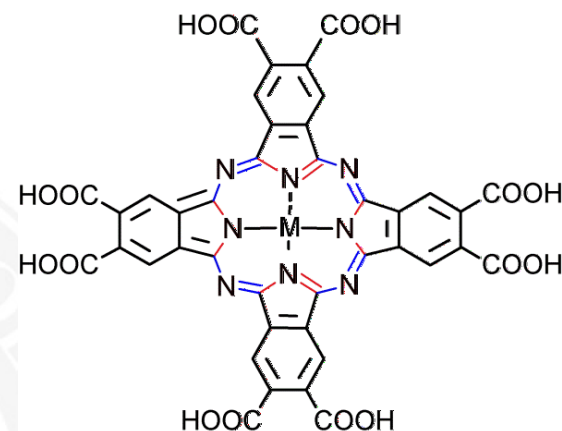


Al(OH)PcOC



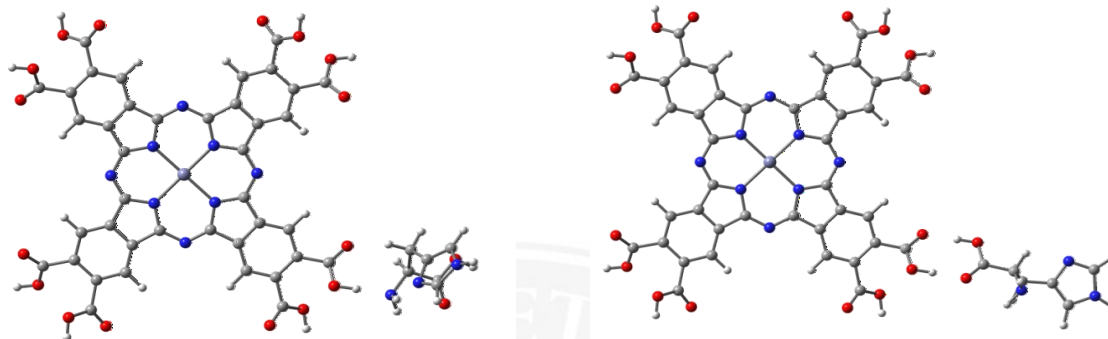


Struktura kompleksu ZnPcOC z systemą obliczona metodą B3LYP/6-31G(d)



Energie oddziaływania i wybrane parametry geometryczne dla kompleksu aksjalnego ZnPcOC z aminokwasami

Kompleks	$E_{\text{oddział.}}$ [kcal/mol]	Odległość Zn...O (N)	C-N między układami izoindolowymi	C-N w układach izoindolowych
ZnPcOC	-	-	1.329	1.373
ZnPcOC + Gly	24.8	2.085	1.330	1.368
ZnPcOC + Cys	25.5	2.079	1.330	1.368
ZnPcOC + Ser	26.8	2.073	1.330	1.367
ZnPcOC + His	31.6	2.053	1.330	1.367
	30.8 (N)	2.119 (N)	1.330(N)	1.369(N)

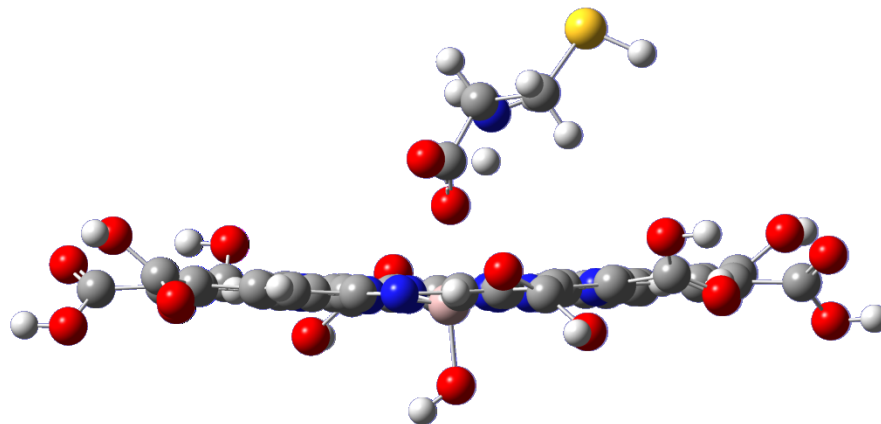


Struktura kompleksu ZnPcOC z histydyną obliczona metodą B3LYP/6-31G(d)

**Energie oddziaływania i wybrane parametry geometryczne dla kompleksów ekwatorialnych
ZnPcOC z aminokwasami**

Kompleks	$E_{\text{oddzial.}}$ [kcal/mol]	Odległość OH...X [Å]	Długość OH [Å]	Odległość O...X [Å]	Odległość O...H(X) [Å]
Stabilizowane przez dwa wiązania O-H...O					X=O
ZnPcOC + Cys	18.8	1.682	1.005	2.687	1.682
ZnPcOC + Gly	18.6	1.671	1.006	2.677	1.694
ZnPcOC + Ser	19.3	1.680	1.005	2.685	1.674
ZnPcOC + His	18.8	1.660	1.008	2.668	1.703
Stabilizowane przez wiązania: O-H...N i C ^α -H...O/O-H...N					
ZnPcOC + Cys	13.3	1.727	1.017	2.742	2.307
ZnPcOC + Gly	14.2	1.705	1.021	2.726	2.360
ZnPcOC + Ser	15.5	1.692	1.025	2.718	2.408
ZnPcOC + His	18.2	1.640	1.039	2.678	2.427
(ZnPcOC+His)*	22.0	1.751	1.010	2.712	1.814 ^a

^a odległość OH...N, gdzie N jest atomem azotu w łańcuchu bocznym histydyny.



Strul

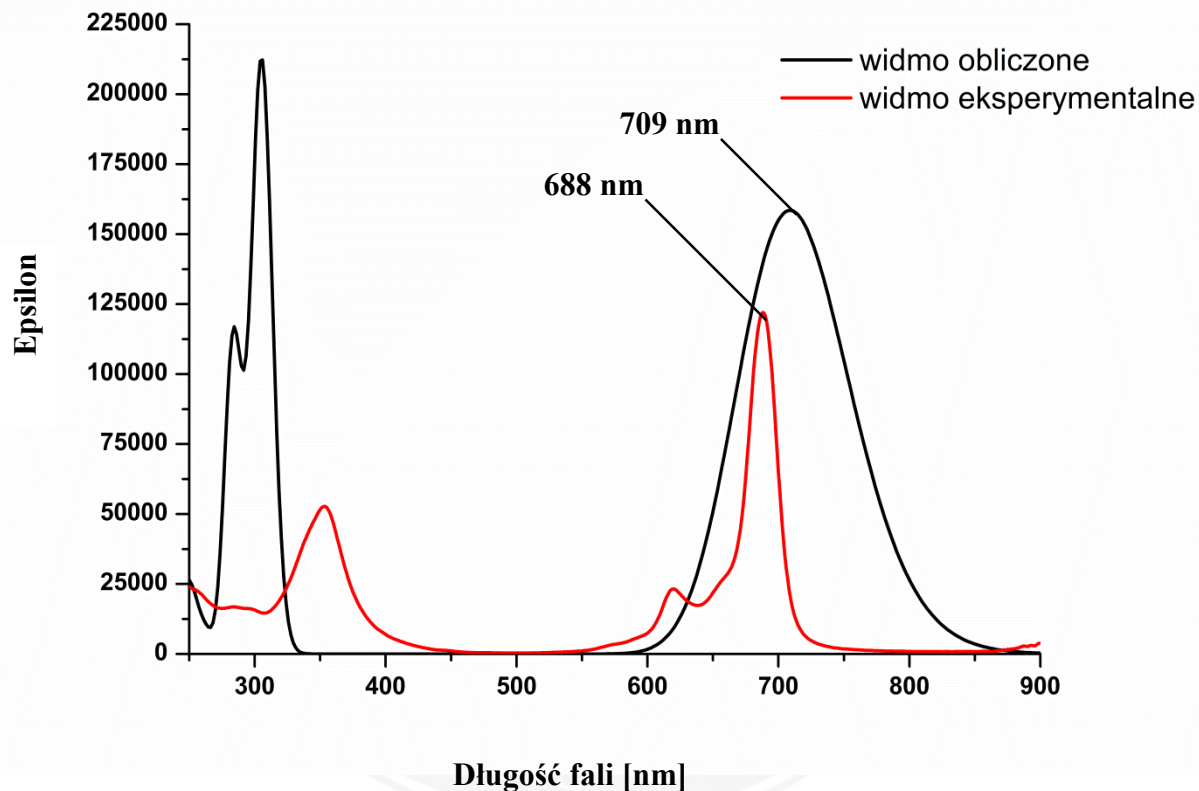
31G(d)

**Energie oddziaływania i wybrane parametry geometryczne dla kompleksu aksjalnego
Al(OH)PcOC z aminokwasami**

Kompleks	$E_{\text{oddzial.}}$ [kcal/mol]	Odległość Al...O (z OH)	Odległość Al...O	C-N w układach izoindolowych
Al(OH)PcOC	-	1.736	-	1.380
Al(OH)PcOC + Gly	15.2	1.770	2.175	1.371
Al(OH)PcOC + Cys	16.3	1.771	2.151	1.371
Al(OH)PcOC + Ser	18.6	1.774	2.122	1.370
Al(OH)PcOC + His	23.5	1.778	2.083	1.369



Widma absorpcyjne UV-Vis ZnPcOC eksperymentalne i obliczone



Widmo absorpcyjne UV-Vis obliczone metodą LC- ω PBE/6-31G(d)

Widmo absorpcyjne UV-Vis eksperymentalne w pH=8.0



Widma absorpcyjne UV-Vis ZnPcOC eksperymentalne i obliczone



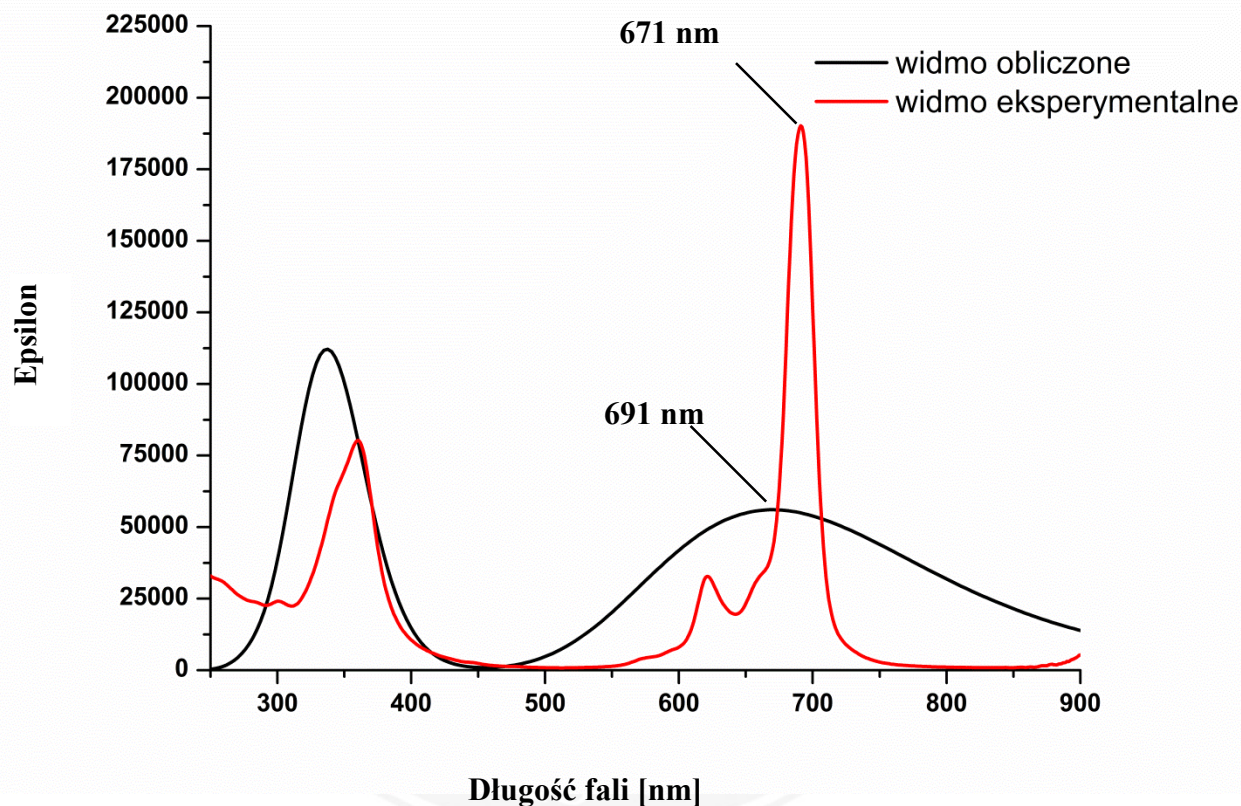
Porównanie długości fali głównego pasma Q dla widma eksperymentalnego i teoretycznego ZnPcOC

Funkcjonały	Baza funkcyjna	Widma UV-Vis w próżni	Widma UV-Vis w wodzie	Widmo UV-Vis eksperymentalne
B98	6-31G(d)	612 nm	629 nm	
CAM-B3LYP		622 nm	643 nm	
LC- ω PBE		680 nm	709 nm	
M05		630 nm	650 nm	688 nm
PBE0		607 nm	624 nm	
PBE		657 nm	699 nm	
X3LYP		614 nm	631 nm	

LC- ω PBE > PBE > M05 > CAM-B3LYP > X3LYP > B98 > PBE0



Widma absorpcyjne UV-Vis $Al(OH)PcOC$ eksperymentalne i obliczone



Widmo absorpcyjne UV-Vis obliczone metodą M05/6-31G(d) w wodzie

Widmo absorpcyjne UV-Vis eksperymentalne w pH=8.0



Porównanie długości fali głównego pasma Q dla widma eksperymentalnego i teoretycznego $Al(OH)PcOC$

Funkcjonały	Baza funkcyjna	Widma UV-Vis w próżni	Widma UV-Vis w wodzie	Widmo UV-Vis eksperymentalne
B98	6-31G(d)	628 nm	649 nm	
CAM-B3LYP		642 nm	667 nm	
LC- ω PBE		705 nm	740 nm	
M05		647 nm	671 nm	691 nm
PBE0		623 nm	644 nm	
PBE		673 nm	687 nm	
X3LYP		630 nm	651 nm	

LC- ω PBE > PBE > M05 > CAM-B3LYP > X3LYP > B98 > PBE0



- Oktakarboksyftalocyjanina glinu $\text{Al}(\text{OH})\text{PcOC}$ w porównaniu do oktakarboksyftalocyjaniny cynku jest znacznie bardziej trwała (fotostabilna), zarówno w warunkach naświetlania jak i w ciemności.
- Obecność aminokwasów powoduje zwiększenie trwałości (stabilizuje) ZnPcOC co wskazuje na oddziaływanie ZnPcOC z aminokwasami.
- Istnieją dwa typy kompleksów oktakarboksyftalocyjanin z aminokwasami: kompleksy aksjalne i kompleksy ekwatorialne.
- Energia oddziaływania z aminokwasami w kompleksach ekwatorialnych ZnPcOC jest nieco mniejsza w porównaniu do kompleksów aksjalnych.
- Energia oddziaływania z aminokwasami dla kompleksów aksjalnych $\text{Al}(\text{OH})\text{PcOC}$ jest nieco mniejsza niż dla analogu z cynkiem, ze względu na konkurencyjne działanie grupy $-\text{OH}$.

Literatura:

- 1) Kübler A.C. *Med Laser Appl* 2005, 20, 37–45.
- 2) Trytek M., Makarska M., Polska K. *Biotechnologia* 2005, 4, 109–127.
- 3) Jiang Z., Shao J., Yang T., Wang J., Jia L., *J Pharm Biomed Anal* 2014, 87, 98–104.
- 4) Graczyk A., *Fotodynamiczna metoda rozpoznawania i leczenia nowotworów*, Dom Wyd. „Bellona”, Warszawa, 1999, 21–74.
- 5) Nackiewicz J., Waclawek W., Suchan A. *Na graniczu Chemii i Biologii, Tom IX*, 2003, 95–102.
- 6) Leznoff C.C., Lever A.B. *Phthalocyanines Properties and Applications* a) Vol.1. 1989; 139-247 b) Vol.3. 1993; 5-64 Wiley-VCH: New York
- 7) Castano A.P., Demidova T. N., Hamblin M.R., *Photodiagn Photodyn* 2004, 1, 279–293.
- 8) Brown S.B., Brown E.A., Walker I. *Lancet Oncology* 2004, 5, 497–508.
- 9) Acar I., Bıyıkloğlu Z., Durmuş M., Kantekin H. *J Organomet Chem* 2012, 708–709, 65–74.
- 10) Karaoğlu G.K., Gümrükçü G., Koca A., Gül A. *Dyes Pigments*, 2011, 88, 247–256.
- 11) Nowis D., Stokłosa T., Legat M., Issat T., Jakóbsiak M., Gołąb J. *Photodiagn Photodyn* 2005, 2, 283–298.
- 12) Podbielska H., Sieroń A., Stręk W., *Diagnostyka i terapia fotodynamiczna*, Urban and Partner, Wrocław, 2004, 1–32.
- 13) Marzorati M., Bigler P., Vermathen M. *Biochim Biophys Acta* 2011, 1808, 1661–1672.
- 14) Schaffer M., Schaffer P.M., Corti L., Gardiman M., Sotti G., Hofstetter A., Jori G., Duhmke E.J., *Photochem Photobiol B* 2002, 66, 157–164.
- 15) Allen C.M., Sharman W.M., Van Lier J.E. *J Porphyrins Phthalocyanines* 2001, 5, 161–169.
- 16) Maduray K., Karsten A., Odhav B., Nyokong T. *J Photochem Photobiol B* 2011, 103, 98–104.
- 17) Durmus M., Yaman H., Göl C., Ahsen V., Nyokong T. *Dyes Pigments* 2011, 9, 153–163.

Dziękuję za uwagę!



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Marta Kliber jest stypendystką projektu „*Stypendia doktoranckie - inwestycja w kadre naukową województwa opolskiego II*” współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.