

УДК 616-006.04:577.217.35:547.979.733

*Ю.В. Дутикова¹, В.А. Ольшевская², А.А. Штиль¹, Д.Н. Калужный³***НЕ ТОЛЬКО ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ:****ПОРФИРИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ДНК-ЛИГАНДЫ**¹РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва²Институт элементоорганической химии имени А.Н.Несмеянова РАН, Москва³Институт молекулярной биологии имени В.А.Энгельгардта РАН, Москва**Контактная информация:***Дутикова Юлия Вячеславовна, аспирант лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток НИИ канцерогенеза***адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., 24; **тел.** +7(499)612-78-34**e-mail:** dutikova_ronc@yahoo.com

Статья поступила: 18.04.2011, принята к печати 25.10.2011

Резюме

Химические соединения, содержащие тетрапиррольные макроциклы – порфирины и их производные – известны как основа получения препаратов для фотодинамической терапии опухолей (фотосенсибилизаторов). Вместе с тем, широкие возможности химической модификации порфиринов, а также преимущественное накопление в опухолевых клетках позволяют предполагать, что в указанном химическом классе могут быть получены лекарственные соединения с самостоятельным противоопухолевым действием. Рассмотрены механизмы взаимодействия порфиринов и их производных с ДНК – внутриклеточной мишенью, важной для цитотоксичности химических соединений. Возможность ингибирования порфиринами функции ДНК-зависимого фермента теломеразы обуславливает перспективность развития химии тетрапиррольных соединений для получения новых мишень-направленных противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: ДНК, порфирины, злокачественные опухоли.*Yu.V. Dutikova¹, V.A. Ol'shevskaya², A.A. Shtil¹, D.N. Kaluzhny³***BEYOND PHOTODYNAMIC THERAPY:****PORPHYRINS AND THEIR DERIVATIVES AS ANTITUMOR DNA-LIGANDS**¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow³V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology of RAS, Moscow**Abstract**

The compounds containing the tetrapyrrolic macrocycle, that is, porphyrins and their derivatives, are known as scaffolds for anticancer photodynamic therapy agents (photosensitizers). However, porphyrins are exceptionally suitable for chemical modifications; moreover, these compounds can preferentially accumulate in tumor cells. Multiple structural modifications allow for the design of agents capable of evoking the cytotoxicity per se, i.e., the compounds that kill tumor cells being administered alone. We analyze the modes and quantitative parameters of binding of porphyrins and their derivatives to DNA, a major intracellular target important for the antitumor potency of chemotherapeutic drugs. In particular, a possibility to inhibit the DNA-dependent enzyme telomerase makes the tetrapyrrole-based compounds perspective as anticancer agents beyond their established role as photosensitizers.

Key words: DNA, porphyrins, tumors.**Введение**

Природные и синтетические соединения, содержащие тетрапиррольные макроциклы (порфирины, хлорины, бактериохлорины и их производные) широко используются для получения фотосенсибилизаторов – препаратов, терапевтический эффект которых обусловлен не непосредственным влиянием на патологический процесс, а активацией в ответ на действие дополнительного фактора – света (фотодинамическая терапия опухолей, дерматозов, инфицированных ран и др.). Одно из основных требований к таким соединениям – минимальная самостоятельная (темновая) цитотоксичность. Однако с позиций медицинской химии и фармацевтики порфирины перспективны и за пределами использования их как фотосенсибилизаторов.

Во-первых, структура порфиринов представляет широкие возможности для многообразных химических модификаций координационной сферы и периферии макроциклов.

Во-вторых, порфирины способны накапливаться преимущественно в опухолевых клетках. Эти важнейшие обстоятельства позволяют предполагать, что в указанном химическом классе могут быть получены лекарственные соединения с самостоятельным противоопухолевым действием. Для этого порфирины должны взаимодействовать с внутриклеточными мишенями, важными для индукции гибели опухолевых клеток. Такой мишенью является, в частности, геномная ДНК.

Мы рассматриваем механизмы взаимодействия порфиринов и их производных с различными структурами ДНК как основу развития химии порфиринов для получения лекарств с самостоятельной противоопухолевой активностью.

ДНК**как внутриклеточная мишень порфиринов**

Существуют различные типы комплексов, образуемых низкомолекулярными соединениями с различными структурами ДНК.

Так, хлорамбуцил, митомин С и антрамицин образуют шивки комплементарных нитей ДНК; для актиномицина Д, антрациклиновых антибиотиков и производных индолокарбазола характерно интеркаляционное взаимодействие с ДНК – расположение хромофорных фрагментов молекул лиганда между соседними парами оснований двойной спирали так, что плоскость лиганда перпендикулярна оси ДНК [10].

Порфирины образуют различные типы комплексов с ДНК в зависимости от собственного строения и первичной и вторичной структуры участка макромолекулы. Так, порфирины, не имеющие аксиальных лигандов, взаимодействуют с ДНК по механизму интеркаляции [1; 11]. Интеркаляционный тип взаимодействия характеризуется высокими значениями константы связывания ($\sim 10^6 \cdot M^{-1}$), что предполагает высокую способность образовывать комплекс ДНК-лиганд. Металлсодержащим порфиринам гораздо сложнее образовывать интеркаляционные комплексы с ДНК, т.к. такой лиганд имеет больший объем по сравнению с безметалльным порфирином, что затрудняет его встраивание между смежными парами оснований. Для таких лигандов характерен внешний тип связывания: молекула хромофор фиксируется на поверхности спирали ДНК в узкой бороздке, а положительно заряженные периферические заместители электростатически взаимодействуют с отрицательно заряженным сахарофосфатным остовом ДНК [3].

Производные пиридилпорфиринов представляются перспективными, т.к. могут образовывать устойчивые высокоаффинные комплексы с ДНК. Данные порфирины имеют плоскую или относительно плоскую структуру в зависимости от расположения атома азота в пиридинсодержащем заместителе. Наличие одного или нескольких положительных зарядов обеспечивает взаимодействие таких лигандов с ДНК. Количество пиридиловых заместителей позволяет регулировать заряд молекулы и её гидрофильность-липофильность – свойства, важные для доставки лиганда к опухоли и внутриклеточного распределения. М.А. Сарг и соавт. сравнили взаимодействие различных мезо-(4-пиридил)_n(фенил)_{4-n} порфиринов с двухцепочечной ДНК [15]. Исследованы порфирины, содержащие 2-4 пара-(CH₃P), мета-(CH₃M) и орто-аксиальных лиганда, т.к. монозамещенные производные оказались малорастворимыми в водных буферах. Из группы исследованных порфиринов серии CH₃P и CH₃M могут принимать плоскую конформацию и имеют подвижные пиридиловые кольца, а орто-соединения лишены подвижной структуры (рис. 1).

Методом спектрофотометрического титрования исследовано взаимодействие порфиринов с ДНК (табл. 1).

На основании полученных данных были выявлены зависимости между числом, расположением зарядов и величиной константы связывания. В ряду пара-, мета-, орто-пиридиловых порфиринов константа связывания уменьшается с приближением атома азота к макроциклу и снижением подвижности колец. Наибольшие значения константы связывания соответствуют пара-производным. Величина константы связывания характеризует полноту протекания реакции взаимодействия лиганда-ДНК и является одним из важных параметров при оценке практической перспективности лиганда. Также наблюдается линейное уменьшение значения константы связывания с уменьшением количества положительных зарядов, приходящихся на одну мо-

лекулу порфирина. Таким образом, пара- и метатетрапиридилпорфирины – наиболее перспективные соединения, образующие комплексы с двухцепочечной ДНК.

Сравнение порфиринов пара- и мета-серий с их медными и железными комплексами показало, что значения констант связывания медных комплексов превышало таковые для безметалльных порфиринов, а введение железа в макроцикл приводило к выраженному снижению константы связывания. Так, константа связывания 5,10,15,20-(4-метилпиридил)порфирина $\sim 10^7 M^{-1}$, константа его медного комплекса $1,2 \cdot 10^7 M^{-1}$, а константа связывания железного комплекса составляет $6,0 \cdot 10^5 M^{-1}$. Такое различие значений констант связывания объясняется различием пространственных структур молекул. Безметалльная молекула имеет планарную структуру с подвижными пиридиловыми кольцами; небольшой объем и «подвижность» молекулы облегчают ее встраивание между парами оснований ДНК [20].

R. Song и соавт. [16] исследовали взаимодействие с ДНК дизамещенных природных и синтетических производных пиридилпорфиринов. Основное влияние на величину константы связывания оказывает положение атома азота в пиридиловом заместителе (рис. 2). Сильнее с ДНК связываются пара-пиридилпорфирины. Незаряженные же заместители не оказывают существенного влияния на величину константы связывания. Авторы ограничились использованием заместителей, свободно вращающихся относительно макроцикла. Возможно, этим объясняется малое различие величины константы связывания [18].

Анализ спектров кругового дихроизма выявили первичную роль стерического эффекта в связывании с ДНК, в то время как влияние электронного эффекта минимально. Соединения 4; 5 и их аналоги, содержащие помимо двух пиридиловых заместителей фенильные и этильные, имеют внешний тип связывания с ДНК.

Соединение 6, не содержащее других заместителей, кроме пиридиловых, является высокоаффинным интеркалятором. Порфирин 11 связывается с ДНК внешним способом. Эти данные позволяют добавить к вышеизложенному то, что наличие незаряженных заместителей (особенно объемных) снижает величину константы связывания.

Порфирины – перспективные ингибиторы теломеразы Взаимодействие с гуаниновыми квадруплексами ДНК

Одним из значимых отличий нормальных клеток от опухолевых является их способность к неограниченной пролиферации. В 1985 г. Грейдер и Блекборн выяснили, что концы линейных хромосом (теломеры) одноклеточного организма *Tetrahymena* образованы короткой tandemно повторяющейся последовательностью ДНК, которую синтезирует РНК-зависимая ДНК-полимераза (теломераза) [4; 8; 13]. Теломеры – концевые участки хромосом, представляющие собой многократные повторы нуклеотидной последовательности TTAGGG. В нормальной клетке после каждого деления теломеры укорачиваются. При достижении критической длины теломер происходит остановка клеточного цикла. Сигналом к остановке размножения клеток является изменение структуры концевой участка теломеры, представляющего собой одонитевую ДНК, способную образовывать квадруплексную структуру (петлю) и защищающую теломеру от действия нуклеаз.

Укорочение длины этой однонитевой ДНК вследствие ее неполной репликации или повреждений при генотоксических стрессах (активные формы кислорода и др. мутагены) приводит к нарушению структуры квадруплексной петли что, как и многие другие нарушения структуры ДНК, является сигналом к остановке пролиферации.

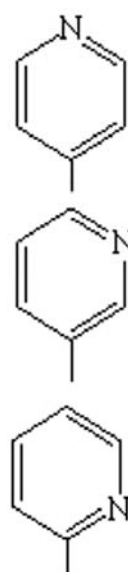
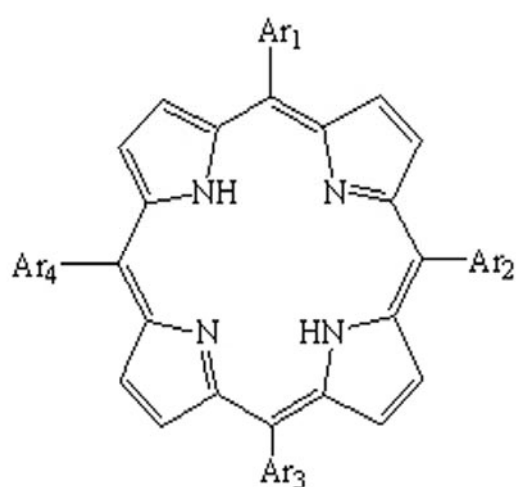
Теломераза достраивает теломерные повторы и однонитчатый концевой участок, поддерживая нормальную структуру петли.

В результате предотвращается остановка деления клеток.

Во многих типах нормальных клеток человека теломераза неактивна, тогда как в опухолевых клетках она, как правило, активирована. Например, при исследовании теломеразной активности в нейробластомах было выяснено, что из 100 образцов 6 не проявляли теломеразной активности, 73 обладали низкой активностью, 21 – высокой.

Доля опухолей, обладающих теломеразной активностью, зависит от типа клеток. Например, повышенной теломеразной активностью обладают около 10 % анапластических астроцитом, 75 % глиобластом и 100 % олигодендроглиом, 93 % форм рака молочной железы, 80 % опухолей легких.

При мелкоклеточном раке легкого почти в 100 % случаев обнаруживается высокая теломеразная активность. Корреляция теломеразной активности со злокачественностью показана также при опухолях желудка, толстой кишки, печени, предстательной железы, почек и кожи. Следовательно, ингибирование теломеразы – важный аспект противоопухолевой терапии. Если стабилизировать структуру теломерной ДНК низкомолекулярным лигандом, доступность теломеры для фермента снизится, достройка теломер ослабнет или прекратится, и опухолевая клетка не сможет делиться неограниченно. Таким образом, создание лекарств – ингибиторов теломеразы предусматривает стабилизацию квадруплексной структуры теломерной ДНК. Богатые гуанином последовательности способны образовывать квадруплексные структуры, геометрия и физические свойства которых зависят от ионных условий. В натрийсодержащем буфере тандемная последовательность на концах теломер образует антипараллельный квадруплекс (telQ), характеризующийся наличием 3 G-тет-раздров, диагональной TTA-петли с одной стороны и двух боковых TTA-петель с другой [5]. Замена натрия на калий, имеющий больший диаметр, приводит к изменению структуры ДНК в растворе [12; 14].



P4, P3, P2-cis, P2-trans, P1

M4, M3, M2-cis, M2-trans, M1

O4, O3, O2-cis, O2-trans, O1

Ar1=Ar2=Ar3=Ar4= X-N - pyridyl
 Ar1=Ph; Ar2=Ar3=Ar4= X-N - pyridyl
 Ar1=Ar2=Ph; Ar3=Ar4= X-N - pyridyl
 Ar1=Ar3=Ph; Ar2=Ar4= X-N - pyridyl
 Ar1=Ar2=Ar3=Ph; Ar4= X-N - pyridyl

Рис. 1. Производные мезо-(N-метил-4(или 3 или 2)-пиридил)_n(фенил)_{4-n}порфирина.

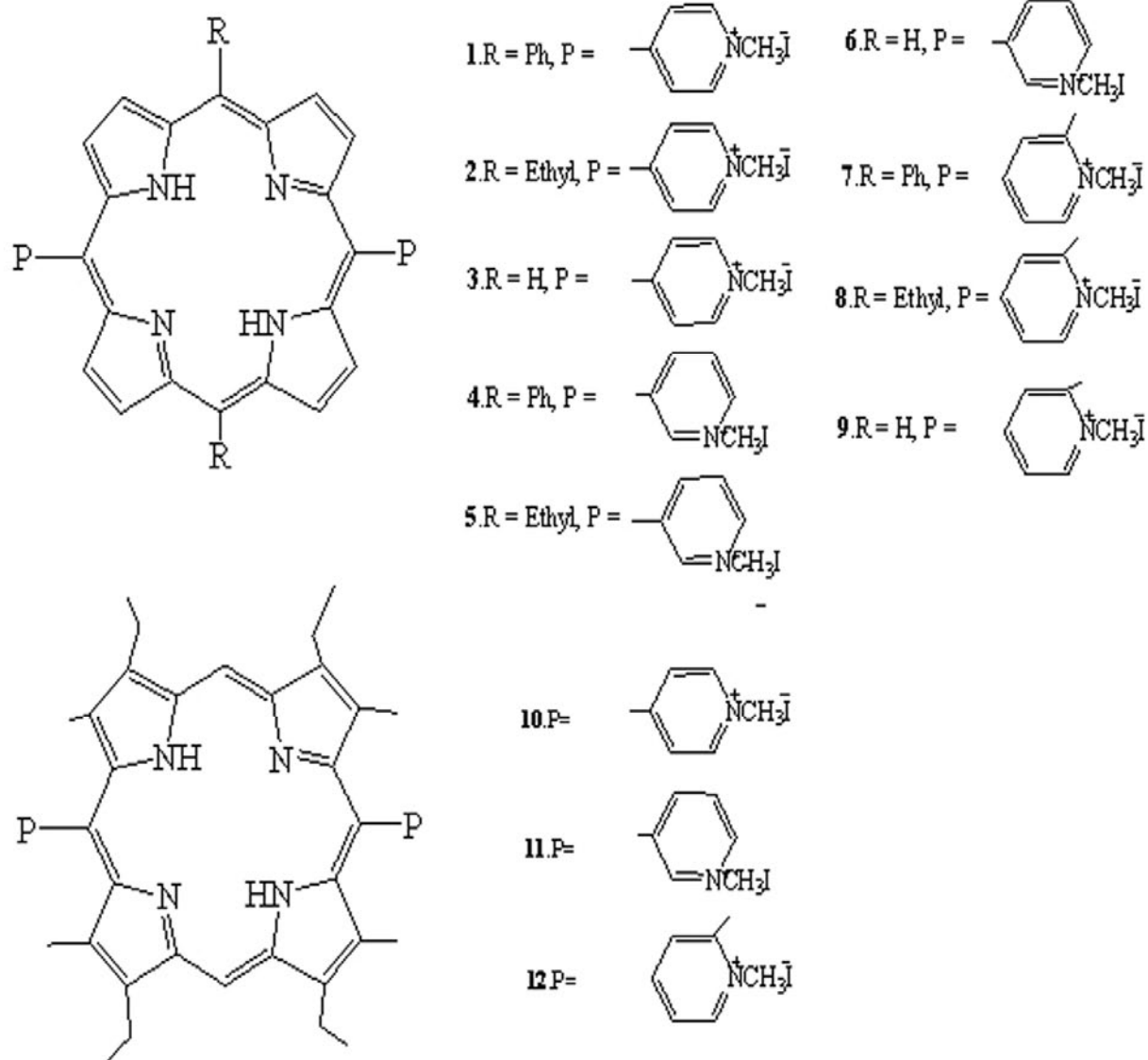


Рис. 2. Структура дикаationных пиридиловых порфиринов.

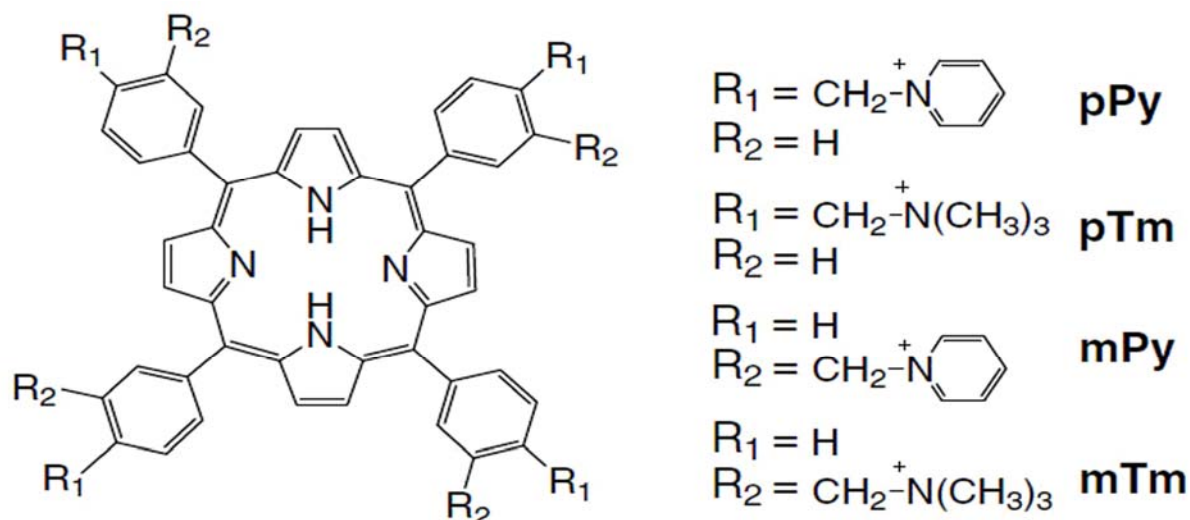


Рис. 3. Квадруплекс-стабилизирующие порфириновые лиганды.

Таблица 1

Константы связывания порфирин-ДНК

Порфирин	Константа связывания · 10 ⁻⁴ М ⁻¹
5,10,15,20-(4-метилпиридил)порфирин	1000±200
5,10,15-(4-метилпиридил)-20-фенилпорфирин	300±80
5,10-(4-метилпиридил)-15,20-дифенилпорфирин	120±30
5,15-(4-метилпиридил)-10,20-дифенилпорфирин	140±40
5,10,15,20-(3-метилпиридил)порфирин	160±30
5,10,15-(3-метилпиридил)-20-фенилпорфирин	50±10
5,10-(3-метилпиридил)-15,20-дифенилпорфирин	18±3
5,15-(3-метилпиридил)-10,20-дифенилпорфирин	16±4
5,10,15,20-(2-метилпиридил)порфирин	40±6
5,10,15-(2-метилпиридил)-20-фенилпорфирин	16±2
5,10-(2-метилпиридил)-15,20-дифенилпорфирин	9±2
5,15-(2-метилпиридил)-10,20-дифенилпорфирин	5±1

Таблица 2

Ингибирование теломеразы

Порфирин	Металл	% ингибирования при 25 мкМ
TMPyP4	H ₂	88
TMPyP4	Zn(II)	88
TMPyP4	Co(II)	83
TMPyP4	Fe(III)	63
TMPyP4	Ni(II)	42
TMPyP4	Mn(III)	37
TMPyP4	Cu(II)	75
TMPyP4	Mg(II)	42
TMPyP4	Pt(II)	69
TMPyP4	Pd(II)	41
TMPyP4	TiO	28
TMPyP4	VO	2
TMPyP4	Sn	19
TMPyP4	In(III)	47
TMPyP4	Al(III)	56
TMPyP4	Au(III)	23
TMPyP4	Ga(III)	27
TMPyP4	Er(III)	2
TMPyP4	Eu(III)	12
TMPyP4	Gd(III)	24
TMPyP4	Yb(III)	40
TMPyP4	Lu(III)	27
TMPyP4	Pr(III)	23
TMPyP4	Tb(III)	17
QP3	H ₂	56

Таблица 3

Темновая токсичность порфиринов (мкМ)

Линия клеток	Порфирин						
	TMePyP4				QP3		
		(Pt)	(Cu)	(In)		(Cu)	(In)
Опухоли молочной железы							
MCF-7	49,6	100	47,8	100	212	100	134,2
MDA-231	44	100	220,5	390,1	597	226	116,5
BT-20	106,4	261,7	9,8	160,8	81,4	20,4	79,1
Опухоли предстательной железы							
PC3	184	200	384,7	200	304,7	100	111,5
DU145	93,6	1356,6	90,7	1166,6	323,3	40,9	27,1
LNCap	22,8	42,2	126,4	62,2	–	–	–
Лимфомы							
Daudi	3,1	103,5	–	5,3	34	–	–
Raji	11,9	64,6	69,7	43,7	–	–	–
Неопухолевые фибробласты							
NHLF	13,5	11,6	228,1	100	191,2	4,9	86,2

Основными критериями принадлежности химического соединения к квадруплексным лигандам являются физико-химические параметры, обеспечивающие значение константы связывания $K_{telQ} \geq 10^6 M^{-1}$, селективность взаимодействия лиганда с квадруплексом по отношению к дуплексу ($K_{G4} / K_{dsDNA} \geq 100$).

К биологическим параметрам относятся специфичная по отношению к опухоли цитотоксичность, вызывание старения опухолевых клеток, ингибирование активности теломеразы, ингибирование связывания ДНК с hPOT1, регулирующим длину хромосом, освобождение теломеры от hTERT – теломеразы человека, достраивающей концы хромосом.

Способность образовывать устойчивые комплексы с молекулами ДНК и накапливаться в опухолевых клетках определяет значение порфиринов, несущих положительно заряженные заместители, как перспективных соединений, способных взаимодействовать со сложными квадруплексными структурами и подавлять теломеразную активность.

Одним из наиболее изученных лигандов для telQ является 5,10,15,20-тетра-(N-метил-4-пиридил)порфирин (TMePyP4). Известно несколько типов его взаимодействия с квадруплексной структурой. Было установлено [7; 19], что размер порфиринового кольца соответствует размеру гуанинового тетраэдра квадруплекса, что обеспечивает их взаимодействие за счет перекрывания π -орбиталей. Это позволяет молекулам порфирина встраиваться в широкую бороздку квадруплекса и между соседними G-квартетами.

Zh. NiiJuan и соавт. [9] исследовали взаимодействие TMePyP4 с telQ в присутствии ионов калия. Размер иона калия превышает размер иона натрия. Установлено, что калий образует очень устойчивый комплекс с квадруплексной структурой [6] и препятствует встраиванию макроцикла между квартетами.

Немаловажной характеристикой является и способность лиганда термически стабилизировать квадруплексную структуру, повышая температуру плавления квадруплекса, так как теломераза способна достраивать теломеру только в развернутом состоянии. T. Yamashita и соавт. [19] исследовали влияние ряда катионсодержащих порфиринов на термостабильность квадруплексной структуры. В качестве препарата сравнения выбрано соединение TMePyP4, повышающее температуру плавления квадруплексной

структуры на 4,8 °C. Повышение температуры плавления составляет соответственно pTm, 5,2 °C; pPy, 6,1 °C; mTm, 11,4 °C и mPy, 17,2 °C (рис. 3).

Наиболее высокие значения температуры плавления комплекса лиганд-ДНК соответствуют мета-замещенным порфиринам.

В то же время найдено, что величина ΔT плавления для пиридилсодержащих порфиринов выше, чем для их триметиламмонийсодержащих аналогов.

Авторы сделали вывод, что расположение мета-изомеров относительно порфириновой плоскости наиболее благоприятно для стабилизации сахаро-фосфатного остова квадруплекса и его бороздок. Меньший объем ароматического кольца по отношению к триметиламмонию также способствует лучшему взаимодействию пиридилсодержащего лиганда с квадруплексной структурой.

Темновая токсичность ДНК-связывающих порфиринов

На основании физико-химических методов исследования порфирины представляются перспективными противоопухолевыми препаратами.

Однако окончательный вывод о возможности их применения можно сделать исходя из биологических исследований. Критериями оценки являются способность порфиринов локализоваться в ядре клетки (достигать мишени); оказывать ингибирующее действие на теломеразу; вызывать гибель опухолевых клеток.

Наиболее изученными в этой области также являются производные TMePyP4 [16]. Исследовали внутриклеточное распределение TMePyP4 на линии MCF-7 – рак молочной железы [2; 17].

Ядерная локализация значительно превосходила локализацию порфирина в цитоплазме (1,4–78 мм)/(00,47–434 мкм). Исследовали ряд порфиринов, имеющих высокие константы связывания ($10^6 M^{-1}$ и выше) с дуплексной и квадруплексной структурами ДНК [17].

Было изучено ингибирующее действие TMePyP4, 5,10,15,20-тетра(N-метил-3-хинолил)порфирина (QP3) и их металлокомплексов на активность теломеразы в бесклеточной системе (табл. 2). Также изучали токсическое действие данных порфиринов для ряда клеточных линий (табл. 3).

Изученные порфирины обладали способностью ингибировать теломеразу в микромолярных концентрациях.

Вернемся к взаимосвязи пространственной структуры и ингибирующего действия.

Мы видим, что наиболее сильными ингибиторами являются соединения, обладающие планарной структурой (цинковое, кобальтовое, медное, палладиевое, платиновое производные).

Комплексы, имеющие октаэдрическую (железный, марганцевый) или пирамидальную структуру (индий, алюминий, оксиды титана и ванадия) гораздо менее эффективны.

То же можно сказать о способности порфирина связываться с ДНК (планарные структуры

легче встраиваются в бороздки ДНК и между тетрадрами квадруплекса).

Выводы

Таким образом, порфирины, обладающие высокой аффинностью к ДНК, способны ингибировать теломеразу и следовательно, индуцировать гибель опухолевых клеток, находясь в низких концентрациях. Это делает порфирины перспективными противоопухолевыми агентами, что покажет дальнейшее исследование.

Литература

1. Колесникова Д.В., Жузе А.Л., Заседателев А.С. ДНК-специфичные низкомолекулярные соединения. – М.: МФТИ, 1998. – 20 с.
2. Ahmet G., Silver H. Measurement of the Rate of Subcellular Localization of Porphyrins in Cells Using Fluorescence Digital Imaging Microscopy // Photochem. Photobiol. – 1994. – 59. – P. 419–22.
3. Andrews K., McMillin D.R. A pared-down version of 5,10,15,20-tetra(N-methylpyridinium-4-yl)porphyrin intercalates into B-form DNA regardless of base composition: Binding studies of tri(N-methylpyridinium-4-yl)porphyrins // Biochemistry. – 2008. – 47. – P. 1117–25.
4. Donate L.E., Blasco M.A. Telomeres in cancer and aging // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2011. – 366 (1561). – P. 76–84.
5. Gellert M., Lipsett M.N., Davies D.R. Helix formation by guanylic acid // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 1962. – 48. – P. 2013–8.
6. Gu J., Leszczynski J. Origin of Na⁺/K⁺ selectivity of the guanine tetraplexes in water: The theoretical rationale // J. Phys. Chem. A. – 2001. – 106. – P. 529–32.
7. Han F.X., Wheelhouse R.T., Hurley L.H. Selective interactions of cationic porphyrins with G-quadruplex structures // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – 123. – P. 8902–13.
8. Heaphy C.M., Meeker A.K. The potential utility of telomere-related markers for cancer diagnosis // J Cell Mol Med. – 2011. – 25. – P. 122–37.
9. HuiJuan Zh., XueFei W., Peng W. et al. Interactions between meso-tetrakis(4-(N-methylpyridiumyl)) porphyrin TMPyP4 and DNA G-quadruplex of telomeric repeated sequence TTAGGG // Sci China Ser B-Chem. – 2008. – 51(5). – P. 452–6.
10. Hurley L.H. DNA and its associated processes as targets for cancer therapy // Nat Rev Cancer. – 2002. – 2. – P. 188–200.
11. Hyun K.-M., Choi S.-D., Lee S., Kim S. K. Can energy transfer be an indicator for DNA intercalation? // Biochimica et Biophysica Acta. – 1997. – 1334. – P. 312–6.
12. Pagano B., Mattia C.A., Giancola C. Applications of Isothermal Titration Calorimetry in Biophysical Studies of G-quadruplexes // Int. J. Mol. Sci. – 2009. – 10. – P. 2935–57.
13. Park M., Bruce T.C. Development of potential anticancer agents that target the telomere sequence // Bioorg Med Chem Lett. – 2010. – 20(13). – P. 3982–6.
14. Pilch D.S., Plum G.E., Breslauer K.J. The thermodynamics of DNA structures that contain lesions or guanine tetrads // Curr. Opin. Struct. Biol. – 1995. – 5. – P. 334–42.
15. Sari M.A., Battioni J.P., Dupré D. et al. Interaction of cationic porphyrins with DNA: importance of the number and position of the charges and minimum structural requirements for intercalation // Biochemistry. – 1990. – 29(17). – P. 4205–15.
16. Song R., Kim Y.-S., Leed C.O., Sohn Y.S. Synthesis and antitumor activity of DNA binding cationic porphyrin–platinum(II) complexes // Tetrahedron Letters. – 2008. – 44. – P. 1537–40.
17. Zhao P., Xu L.-C., Huang J.-W., Liu J., Yu H.-C., Zheng K.-C., Ji L.-N. Experimental and DFT studies on DNA binding and photocleavage of two cationic porphyrins Effects of the introduction of a carboxyphenyl into pyridinium porphyrin // Spectrochimica Acta Part A 71 – 2008. – P. 1216–1223.
18. Wheelhouse R.T., Hurley L.H. Porphyrin compounds as telomerase inhibitors. US006087493A. 5.02.1997.
19. Wu S., Li Zh., Ren. L. et al. Dicationic pyridium porphyrins appending different peripheral substituents: synthesis and studies for their interactions with DNA // Bioorganic & Medical Chemistry. – 2006. – 14. – P. 2956–65.
20. Yamashita T., Uno T., Ishikawa Yo. Stabilization of guanine quadruplex DNA by the binding of porphyrins with cationic side arms // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2005. – 13. – P. 2423–30.