

Fullerènes carbonylés : propriétés physico-chimiques et Applications potentielles

Un fullerène est une molécule de carbone pure composée d'au moins 60 atomes de carbone. Les fullerènes sont considérés comme des composants prometteurs pour les futurs systèmes micro-électromécaniques (MEMS) et des nanotechnologies. Le travail actuel sur le fullerène est largement théorique et expérimental.

Les fullerènes carbonylés pourraient avoir de très larges applications dans la science et la technologie. Par conséquent, il est particulièrement intéressant d'étudier les propriétés physico-chimiques et biologiques et les applications de ces composés.

Le fullerène de Buckminster (C₆₀) a été découvert en 1985 par Richard Smalley, Robert Curl et Harold Kroto, qui ont reçu le prix Nobel de chimie en 1996. Les années suivantes ont vu une série de découvertes dans les domaines de la nanoscience et de la nanotechnologie. Les propriétés des fullerènes ont été étudiées en vue d'une utilisation potentielle en médecine, en tant qu'agents antimicrobiens activés par la lumière, pour leur résistance à la chaleur, pour leur supraconductivité et pour leur biocompatibilité. Les nanomatériaux à base de fullerène ont été utilisés dans des dispositifs photovoltaïques, des dispositifs biomédicaux, des piles à combustible et des procédés membranaires. Cependant, l'application de fullerènes peut être limitée en raison des problèmes associés au mélange des molécules dans des solutions aqueuses. Par exemple, la solubilité de C₆₀ dans l'eau à 298 K est égale à $1,3 \cdot 10^{-11} \text{ g l}^{-1}$; la solubilité de C₇₀ est égale à $1,1 \cdot 10^{-13} \text{ g l}^{-1}$. Les formes solubles dans l'eau des dérivés du

fullerène trouvent de larges applications en génie mécanique (dans les mélanges de refroidissement et antifriction hydrosolubles), en construction (en tant qu'additifs solubles pour les ciments et les bétons), médicaments et produits pharmaceutiques (en raison de leur compatibilité avec de l'eau, des solutions salines physiologiques, du sang, de la lymphe, des sucs gastriques, etc.), des cosmétiques (spécifiquement ceux à base d'eau-alcool). Ces applications potentielles suscitent un intérêt particulier dans le développement de procédés de synthèse de dérivés de fullerène hydrosolubles à l'échelle industrielle. Les fullerènes carbonylés ont une structure modifiable pratique pour une utilisation pratique et une faible toxicité. Le fullerène carboxylé est considéré comme l'une des classes hydrosolubles les plus prometteuses des dérivés du fullerène. Cet article est consacré à la description de la synthèse connue des fullerènes carbonylés hydrosolubles et de leurs propriétés physico-chimiques et biologiques. L'article analyse également les applications possibles de dérivés carbonylés de fullerènes en biologie et en médecine, en agriculture et en tant que nano-modifiants de polymères.

Synthèse de fullerènes carbonylés

L'analyse de la littérature révèle la présence d'articles consacrés à la synthèse de fullerènes carbonylés avec différents degrés de substitution ainsi que de divers groupes substituants. Typiquement, la synthèse est réalisée en deux étapes: la cyclopropanation du fullerène (ou réaction de Bingel) et l'hydrogénolyse des esters de fullerène.

La cyclopropanation des fullerènes en présence de bases organiques (NaH, DBU, pyridine, tert-butylate de potassium, NaH, triméthylamine, K_2CO_3) est l'un des outils les plus efficaces pour la synthèse des méthanofullerènes. Au cours de la première étape, l'ajout nucléophile de carbanion α -halogène stabilisé au noyau de fullerène a lieu. Ce processus

s'accompagne d'une substitution intramoléculaire de l'atome d'halogène par un centre anionique généré sur la sphère fullerène. Le mécanisme de cette réaction est présenté sur la figure 1. Tous les dérivés d'esters synthétisés de fullerènes légers (C60 et C70) sont présentés dans des matériaux supplémentaires (tableau 1). La figure 2 présente l'hydrogénolyse d'un dérivé ester de fullerènes (synthétisé en utilisant la réaction de Bingel) conduisant à la formation de fullerènes carbonylés. Tous les dérivés carboxy synthétisés et caractérisés des fullerènes sont systématisés dans le tableau 2 des matériaux supplémentaires. De plus, des fullerènes carbonylés peuvent être préparés par d'autres méthodes, par ex. les dérivés contenant un groupe carboxy peuvent être synthétisés en utilisant des ylures, ou via une synthèse en phase solide et par hydrolyse de divers cyclopropyl fullerène-3'-carboxylates en milieu acide.

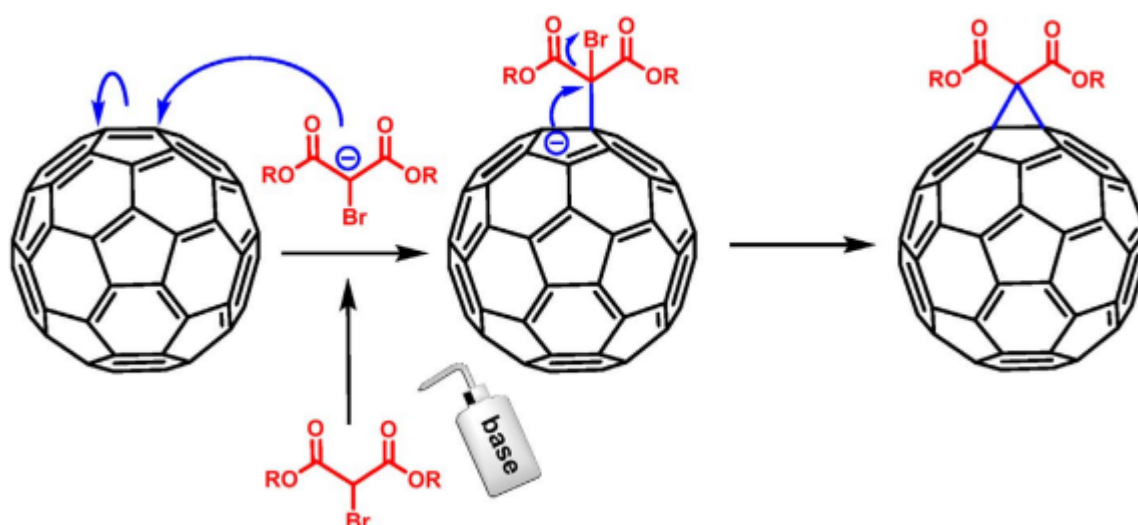


Fig. 1. Mécanisme de formation du dérivé ester des fullerènes.

Tableau 1. Analyse thermique complexe du cristaallohydrate de C60 [(C (COOH)₂)]₃. T_m – température de l'effet thermique maximum, T_b et T_e – températures du début et de la fin de l'effet thermique, Δm m_i / m – la perte de masse, m – masse initiale.

$T^m / ^\circ C (T_b - T_e) / K$	$\Delta m_i / m_0^{calc} (\%)$	$\Delta m_i / m_0^{exp} (\%)$	Process	Product of decomposition
-	0.0	0.0	-	$C_{60} (=C(COOH)_2)_3 \cdot 3HOH$
370.15	5.2	5.0	- $3H_2O$	$C_{60} (=C(COOH)_2)_3$
333.15-403.15				
423.15	2.6	2.5	- CO	$C_{60} (=C(COOH)_2)_2 COH(COOH)$
413.15-453.15				
481.15	2.6	2.8	- CO	$C_{60} = C(COOH)_2(COH(COOH))_2$
468.15-513.15				
544.15	2.6	2.7	- CO	$C_{60}(COH(COOH))_3$
528.15-568.15				
610.15	4.3	4.1	- CO	$C_{60} = CO(COH(COOH))_2$
593.15-658.15			- H_2O	
693.15	4.3	4.3	- CO	$C_{60} (=CO)_2 COHCOOH$
673.15-713.15			- H_2O	
761.15	4.3	4.2	- CO	$C_{60} (=CO)_3$
753.15-793.15			- H_2O	

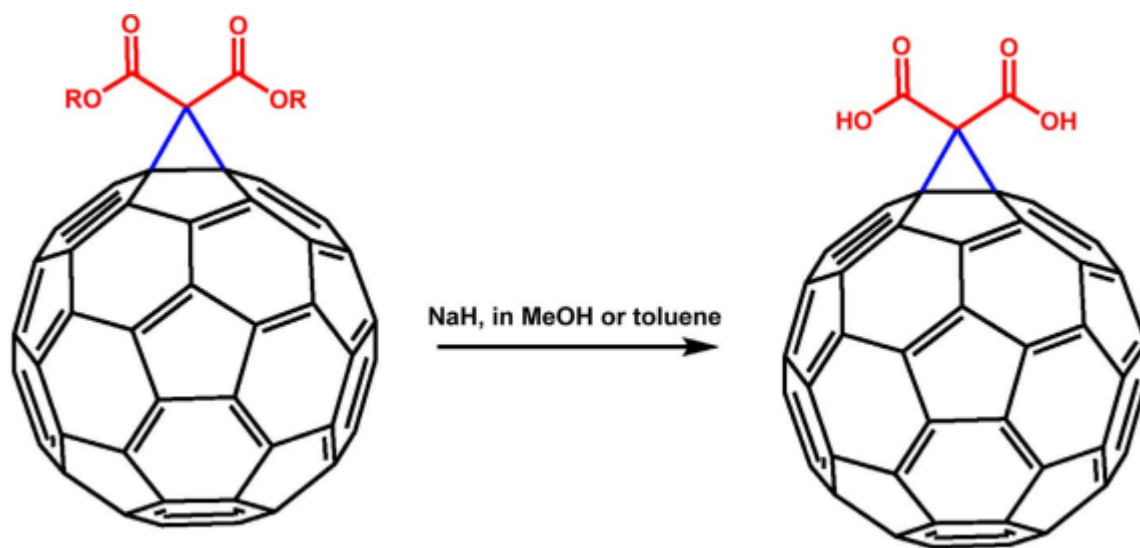


Fig. 2. Hydrogénolyse du dérivé ester des fullerènes.

Tableau 2. Analyse thermique complexe du cristaallohydrate de $C_{70} [(C(COOH)_2)_3]_3$. T_m – température de l'effet thermique maximum, T_b et T_e – températures du début et de la fin de l'effet thermique, $\Delta m_i / m_i$ – la perte de masse, m – masse initiale.

$T^m / ^\circ C (T_b - T_e) / K$	$\Delta m_i / m_0^{calc} (\%)$	$\Delta m_i / m_0^{exp} (\%)$	Process	Product of decomposition
-	0.0	0.0	-	$C_{70}(C(COOH)_2)_3 \cdot 6H_2O$
354.15	0.09	0.09	- $6H_2O$	$C_{70}(C(COOH)_2)_3$
313.15-393.15				
510.15-530.15-	0.19	0.19	- $6CO_2$	$C_{70}(CO_2)_3$
637.15-693.15-753.15-873.15			- $3H_2O$	
903.15	0.07	0.08	- $3CO$	C_{70}
880.15-918.15				

Application de fullerènes carbonylés comme nanomodifiants de polyélectrolytes

Ces dernières années, il y a eu un intérêt croissant pour l'étude des matériaux nanoioniques et de leurs applications dans les dispositifs électrochimiques à l'état solide. Dans ce contexte, une attention accrue a été accordée au développement de membranes polymères composites pour piles à combustible et pour les éléments sensibles à l'humidité. L'intérêt pour les matériaux composites à base de Nafion est apparemment dû à l'absence d'ionomères disponibles dans le commerce dont les performances dépassent largement celles des membranes ionomères perfluorées. Pour cette raison, l'attention de nombreux chercheurs se concentre maintenant sur la recherche de matériaux composites dont les caractéristiques dépassent le Nafion nu. La propriété principale qui est généralement traitée est la conductivité du proton à des températures élevées et de faibles niveaux d'humidité relative (HR). En particulier, une très faible conductivité du proton dans de telles conditions complique les mesures précises, ce qui constitue un obstacle à l'utilisation du Nafion comme matériau de détection de l'humidité. Un nouveau champ de recherche est le développement de composites de Nafion dopés aux fullérides (fullerènes, nanotubes de carbone et leurs dérivés). Les auteurs ont préparé les composites de fullerènes carbonylés à Nafion et étudié la conductivité protonique des films obtenus par spectroscopie d'impédance. La dépendance relative de l'humidité de la conductivité protonique des composites Nafion - C60 [(C(COOH)₂)₃] est présentée sur la figure ci dessous. L'influence la plus significative de la concentration en dopant sur la conductivité des films composites de Nafion a été observée. 2] 3 dérivé (figure 10). Le composite de Nafion contenant 1,7 % en poids. % de C60 [(C(COOH)₂)₃] démontre une conductivité maximale des protons; à HR = 32%, il est environ

30 fois plus élevé que la conductivité du Nafion non modifié. Il convient de noter que les mécanismes d'amélioration de la conductivité protonique des matériaux composites obtenus ne sont pas toujours clairs. L'augmentation de la conductivité protonique des composites de fullerènes Nafion-carboxylés est probablement liée à l'hydrophilie des dopants qui aide à retenir l'eau supplémentaire dans la matrice de Nafion nécessaire à la migration des protons.

5. Application de fullerènes carboxylés en agriculture

Les auteurs de [56] ont analysé l'application prospective de fullerènes carboxylés en agriculture. L'estimation de l'activité biologique de C60 [(C (COOH)₂)₃] et C70 [(C (COOH)₂)₃] comprenait la détermination de gammes de concentrations avec des effets positifs, neutres et inhibiteurs sur la germination des graines ainsi que sur la croissance des racines et germes dans les 7 jours après le trempage des graines. Cette enquête a été menée conformément aux règles de l'International Seed Testing Association (ISTA) et aux méthodes généralement acceptées. Les graines de cresson de variété «Ajur» (*Lepidium sativum* L.) (150 grains) ont été placées dans les 3 boîtes de Petrie (50 grains par boîte) avec des solutions aqueuses de dérivés C60-Hyp (les échantillons témoins ont été cultivés dans de l'eau pure). Après 3 jours, les auteurs déterminent l'énergie de germination des graines et après 7 jours, calculent la capacité germinative des graines et effectuent des mesures sur la longueur des racines et des germes. Le traitement des graines de cresson par des solutions aqueuses de C60 [(C (COOH)₂)₃] et C70 [(C (COOH)₂)₃] a conduit aux effets suivants (voir Tableaux 5 et 6): (i) dans l'intervalle de concentration 0,01- 50 mg l⁻¹ les auteurs ont déterminé l'influence positive des fullerènes carboxylés sur la croissance des plantes au cours des premiers stades de l'ontogenèse; (ii) dans l'intervalle de concentrations allant jusqu'à 0,01 mg l⁻¹, les auteurs n'ont détecté aucun effet notable de C60 [(C (COOH)₂)₃] et C70 [(C (COOH)₂)₃] sur la croissance des plantes; (iii) le traitement des plantes par des solutions de fullerène carboxylé dans la

région de concentration de 50 à 100 mg / l conduit à une diminution de la longueur des racines. Dans le même temps, le plus grand effet positif sur la croissance des plantules de graines a été observé à des concentrations de C60 [(C (COOH)₂]₃ et C70 [(C (COOH)₂]₃ dans des solutions d'eau égales à 0,1 et 0,01 · l⁻¹ en conséquence. L'activité biologique établie des dérivés de fullerène carbonylés et leur impact positif sur la croissance des plantes aux stades précoces suggèrent que cette influence peut être maintenue aux stades ultérieurs du développement de la plante.

Tableau 5: Effet du dérivé C60 [(C (COOH)₂]₃ sur les caractéristiques morphologiques et physiologiques des graines de la variété de cresson Azur

C(C ₆₀ [C(COOH) ₂] ₃)/mg l ⁻¹	Germination energy		Germination capacity		Shoot length		Root length	
	%	% to control	%	% to control	cm	% to control	sm	% to control
0 (water)	67	100	71	100	4.0 ± 0,2	100	7.6 ± 0,7	100
0.001	68	102	73	103	4.1 ± 0,2	103	7.7 ± 0,7	101
0.01	72	104	74	106	4.4 ± 0,3	110	7.7 ± 0,7	101
0.1	68	102	71	100	4.5 ± 0,3 ^a	113 ^a	7.8 ± 0,8	103
1	72	104	75	106	4.4 ± 0,3	110	7.8 ± 0,7	103
10	69	100	72	101	4.4 ± 0,3	110	7.4 ± 0,6	97
25	64	96	68	95	4.4 ± 0,3	110	7.2 ± 0,7	95
50	73	105	77	109	4.3 ± 0,3	108	7.0 ± 0,6	92
100	61	89	65	91	4.1 ± 0,3	103	5.7 ± 0,5 ^a	75 ^a

^a Significant difference from control at the p < 0.05.

Tableau 6: Effet du dérivé C70 [(C (COOH)₂]₃ sur les caractéristiques morphologiques et physiologiques des graines de la variété de cresson Azur

C(C ₇₀ [C(COOH) ₂] ₃)/mg l ⁻¹	Germination energy		Germination capacity		Shoot length		Root length	
	%	% to control	%	% to control	cm	%	% to control	%
0 (water)	50	100	73	100	4.1 ± 0,3	100	5.3 ± 0,5	100
0.001	50	100	74	101	4.0 ± 0,3	98	5.4 ± 0,5	102
0.01	49	98	59	81	4.2 ± 0,2	102	6.3 ± 0,8	119
0.1	49	98	69	95	4.4 ± 0,3	107	6.1 ± 0,7	115
1	56	112	59	81	4.0 ± 0,2	98	4.8 ± 0,5	91
10	54	108	64	88	4.1 ± 0,3	100	5.6 ± 0,7	106
25	60	120	70	96	4.3 ± 0,3	105	6.0 ± 0,6	113
50	60	120	69	95	4.3 ± 0,3	105	5.8 ± 0,6	109
100	58	116	70	96	4.3 ± 0,3	105	3.7 ± 0,4 ^a	70 ^a

^a Significant difference from control at the p < 0.05.

Les fullerènes carbonylés en biologie et en médecine

Le problème de l'étude de l'activité biologique des fullerènes dans leur ensemble, et en particulier du C₆₀, a toujours été associé au problème de la solubilité. Ce n'est pas une coïncidence si l'écrasante majorité des dérivés de fullerène biologiquement actifs connus sont acides, bien qu'il y ait naturellement des représentants d'autres types de composés organiques. Les deux premiers fullerènes « biologiquement actifs » représentaient, au sens large, des « carboxyfullerènes », c'est-à-dire des acides carboxyliques contenant un résidu du noyau fullerène dans une molécule: composé I, agent photodynamique provoquant le clivage de l'ADN et ayant un effet cytotoxique, et le composé II, l'inhibiteur stérique de la protéase du virus du SIDA. La littérature de ces dernières années fournit de nombreux exemples, en particulier quand seule la preuve de la structure, la seule confirmation de la structure des composés obtenus, est la méthode de synthèse.

Par exemple, les dérivés de fullerène C₆₀ monofonctionnalisés hydrosolubles avec des acides aminés obtenus par réaction directe avec des acides aminés en milieu alcalin ont été décrits à plusieurs reprises, mais sans description sérieuse de la structure. Cependant, il est bien connu que les monoadduits contenant des fullerènes contenant au mieux deux groupes ioniques ne sont pas solubles dans l'eau. Pour obtenir une solubilité dans l'eau suffisante sans l'aide d'un surfactant ou d'un co-solvant, il faut au moins trois charges sur les additifs. La détermination de la structure par la méthode de synthèse est erronée car elle ne prend pas en compte les effets secondaires possibles, par ex. la possibilité de la formation de fullerénols dans un milieu alcalin dans le cas de la préparation des dérivés d'acides aminés mentionnée ci-dessus. Dans le cas des fullerènes eux-

mêmes, le facteur de complication est l'impossibilité (à l'heure actuelle) de la séparation du mélange réactionnel et le dégagement des composés individuels, et, par conséquent, il n'y a pas de contrôle fiable de la reproductibilité de la synthèse. L. Dugan, qui a étudié l'effet des fullerénols sur le SNC, a écrit à ce sujet dans un article récent: «Nous avons récemment rapporté des effets neuroprotecteurs prometteurs de dérivés polyhydroxylés antioxydants de C60 sur des neurones corticaux en culture. Cependant, d'autres tests ont révélé une variabilité considérable entre les lots de solubilité dans l'eau et les effets biologiques, reflétant probablement des différences incontrôlées dans le nombre et l'emplacement des groupements hydroxyle et hémicétal aboutissant à la coquille C60. Pour affiner cette stratégie, nous nous sommes tournés vers les dérivés de l'acide malonique de C60, $[(C(COOH)_2)]_3$, synthétisés et purifiés comme deux spécifiques régioisomères avec symétrie C3 et D3 et démontré qu'ils sont des antioxydants neuroprotecteurs efficaces in vitro et in vivo » Dans ce sens, la réaction de Bingel qui est la réaction d'addition des résidus d'acide malonique au noyau de fullerène est plus spécifique, conduisant à un nombre limité de produits bien caractérisés. Non moins significatif est le fait que pendant la réaction de Bingel, les additifs de taille relativement petite sont introduits dans le noyau. Ainsi, il donne la possibilité d'estimer la contribution du noyau dans la manifestation de n'importe quelle propriété, et non un nuage d'addenda, ce qui bloque presque l'accès au noyau. Cependant, dans le cas de produits préparés par réaction de Bingel, tout n'est pas toujours clair.

A l'effort, l'efficacité des photosensibilisateurs basés sur divers dérivés du malonate fullerène (fullerènes modifiés par l'acide dimalonique (DFs), fullerènes modifiés par l'acide trimalonique (TFs) et fullerènes modifiés par l'acide quadrimalonique (QF)), ainsi que différentes tailles de cage (C60 et C70) a été estimée. Les auteurs ont conclu que le fullerène C70 est plus efficace en tant que

photosensibilisateur que le C60, et que l'efficacité de l'action dépend fortement de la modification du noyau. Cependant, il n'y a pas de détails sur la structure des composés étudiés – en particulier, la composition régioisomérique – dans cet ouvrage et dans les travaux cités. En outre, dans le dernier travail QFs est décrit comme C70 [(C(COOH)₂)₃]₄₋₈. Les leaders implicites dans les études « carboxyfullerènes » sont deux dérivés isomères tris des dérivés fullerène C60-t, t, t- et e, e, e-trismalonate qui sont respectivement D3 et C3. Dans l'isomère D3, les substituants sont situés le long de l'équateur du noyau, tandis que dans l'isomère C3, les substituants sont situés sur la même hémisphère. Ces distinctions dans la position des substituants sur la surface du noyau de fullerène conduisent à des différences significatives dans leurs propriétés. L'isomère D3 n'a pas de moment dipolaire et c'est un composé hydrophile, tandis que l'isomère C3 a un moment dipolaire et c'est un composé amphipathique (c'est-à-dire qu'il contient des régions hydrophiles et lipophiles).

Une grande lipophilie de l'isomère C3 par rapport à l'isomère D3 est montrée dans l'interaction avec la bicouche lipidique artificielle. L'avantage essentiel de ces composés pour la biologie est le nombre relativement faible de substituants, leur taille et l'absence d'ambiguïté des structures stériques. D'une part, ils conservent toutes les principales propriétés biologiques du fullerène vierge. D'autre part, il permet de mesurer l'impact du noyau de fullerène lui-même sur l'activité biologique, comme mentionné ci-dessus. C'est peut-être pourquoi les triscarboxyfullerènes C3 et D3 ont été proposés comme sondes pharmacologiques pour déterminer les mécanismes et les détails du mécanisme de divers effets biologiques. Comme déjà dit, au milieu des années 90, les études approfondies des propriétés biologiques des « carboxyfullerènes » ont commencé. En première approximation, on peut dire que tous les principaux effets des isomères C3 et D3 ont été établis dans ce travail, et tous les travaux

ultérieurs ont seulement décrit ou clarifié cette étude. Des études par résonance paramagnétique électronique (EPS) ont montré que les isomères C3 et D3 en solution sont des extincteurs efficaces du radical hydroxyle $\text{OH} \cdot$ et du radical anion superoxyde $\text{O}_2^- \cdot$. Dans des expériences in vitro, ces isomères empêchent la mort neuronale induite par les agonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) [l'authenticité de ce modèle est en raison du fait que dans les conditions de mort neuronale les principaux facteurs dommageables sont différentes espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'oxyde nitrique provoquée par l'hyperstimulation des récepteurs du glutamate]. Ainsi, l'isomère C3 semble être comparable en termes d'efficacité avec des composés tels que les antagonistes des récepteurs NMDA, mais sans aucune manifestation des propriétés antagonistes du NMDA. Il a également réduit la mort neuronale due à l'apoptose causée par les peptides β -amyloïdes. En 2000, il a été montré que les « carboxyfullerènes » comme inhibiteur de radicaux libres peuvent favoriser l'inhibition de l'apoptose de diverses cellules telles que neuronales, hépatomes, cellules épithéliales et cellules mononucléaires du sang périphérique humain. (PBMC).

L'apoptose des cellules se fait par deux mécanismes principaux: la voie extrinsèque (voie du récepteur de la mort) et la voie intrinsèque (voie mitochondriale). Il est bien connu que les nanomatériaux à base de dérivés de fullerène hydrosolubles sont de puissants antioxydants et peuvent empêcher la surproduction de ROS dans les mitochondries. Contrairement aux autres antioxydants (N-acétyl-L-cystéine et acide ascorbique), les Triscarboxyfullerènes C3 et D3 ont montré un effet anti-apoptotique sur la culture des cellules Hep3B sur le fond du facteur de croissance transformant- β (TGF- β), alors que l'activité corrélée à la capacité d'éliminer les ROS générés par TGF- β . Entre les deux régioisomères, C3 avait un effet protecteur plus puissant. Il a été démontré que

les « carboxyfullerènes » C3 et D3 peuvent interagir avec la bicouche lipidique artificielle, mais dans le cas de C3, cette interaction est plus prononcée que dans le cas de l'isomère D3. Il a également été montré que l'un des dérivés malonate du fullerène C60, à savoir le trans-2 C60 (C (COOH) 2) 2, stabilise les lysosomes et inhibe ainsi l'apoptose induite par le facteur de nécrose tumorale. Les agrégats nanométriques du dérivé de fullerène endocytés dans les cellules et enrichis dans les lysosomes. Au cours de l'internalisation de trans-2 C60 (C (COOH) 2) 2, l'expression de la protéine Hsp 70 est fortement régulée, ce qui favorise la survie des cellules en inhibant la perméabilité des membranes lysosomales. En outre, l'environnement acide dans les lysosomes a un effet prononcé mais temporaire sur la distribution de la taille des particules jusqu'à la dispersion de C60 (C (COOH) 2) 2 pour les molécules individuelles. Ainsi, les nanoparticules de type C60 (C (COOH) 2) 2 inhibent l'apoptose des cellules en stabilisant les membranes des lysosomes par des mécanismes directs et indirects, les mêmes résultats suggèrent que les nanoparticules de fullerène ne devraient pas être considérées comme de simples antioxydants. rôle dans le développement des effets biologiques. Dans le développement de l'effet toxique de l'acrylamide sur les cellules de neuroblastome humain (SH-SY5Y), l'apoptose dépendante de la caspase joue un rôle important. En même temps, on sait que les carboxyfullerènes protègent les cellules nerveuses de divers processus pathologiques incluant l'apoptose. Par conséquent, la capacité des « carboxyfullerènes » à supprimer la cytotoxicité de l'acrylamide a été étudiée. Il a été trouvé que C3 abaissait la fuite de lactate déshydrogénase et augmentait la viabilité cellulaire dans les cellules SH-SY5Y exposées à l'acrylamide.

Il a également été montré que la cytotoxicité de l'acrylamide, y compris les processus d'apoptose, est étroitement liée au taux de glutathion dans les cellules SH-SY5Y et que le « carboxyfullerène » supprime la toxicité en augmentant le taux de glutathion. L'action de C3 est sélective puisque

différents polyacides sans résidus de fullerène [acide malonique, bis (carboxyméthyl) trithiocarbonate, 1,1-cyclopropandicarbone] ou fullerène hydroxylé C₆₀ (OH)₂₄ n'ont pas d'effets similaires. Cependant, certaines études ont démontré que la principale contribution à la manifestation des propriétés biologiques est le degré d'agrégation des particules, mais pas la fonctionnalisation de la surface. Études sur l'influence de différents dérivés du fullerène C₆₀ {à savoir le complexe de C₆₀ avec la cyclodextrine, l'hexa-adduit C₆₀ [C (CO₂H)₂]₆ avec symétrie Th et le tris-adduit C₆₀ [C (CO₂H)₂]₃ avec symétrie C₃} sur le stress oxydatif intracellulaire, la nécrose et l'apoptose dans les monocytes des cellules humaines THP1 ont montré que la présence de groupes carboxyle est un facteur qui réduit le degré d'induction de l'apoptose, alors que la fonction redox a un effet significatif. Ces données et d'autres permettent aux auteurs de conclure que les propriétés physico-chimiques des dérivés du fullerène influencent significativement les manifestations des propriétés biologiques. Ces découvertes sont importantes car on a longtemps pensé que le e-tris-malonate C₃ (IV) en solution aqueuse existe sous la forme de molécules individuelles. Cependant, en réalité ce n'est pas vrai. La capacité des molécules C₃ à s'agréger en fonction de la concentration, de la température et du pH a été étudiée par diffusion dynamique de la lumière. On a trouvé que dans des conditions physiologiques, C₃ forme des agrégats polydispersés dont la taille ne varie pas significativement avec les changements de concentration ou de température, mais tend à augmenter à un pH bas. Les données de microscopie électronique montrent que ces molécules forment des amas sphériques et ellipsoïdaux dispersés de manière homogène de nature cristalline avec une taille de 40-80 nm qui contiennent de $\sim 6 \cdot 10^4$ à $\sim 5 \cdot 10^5$ molécules C₃.

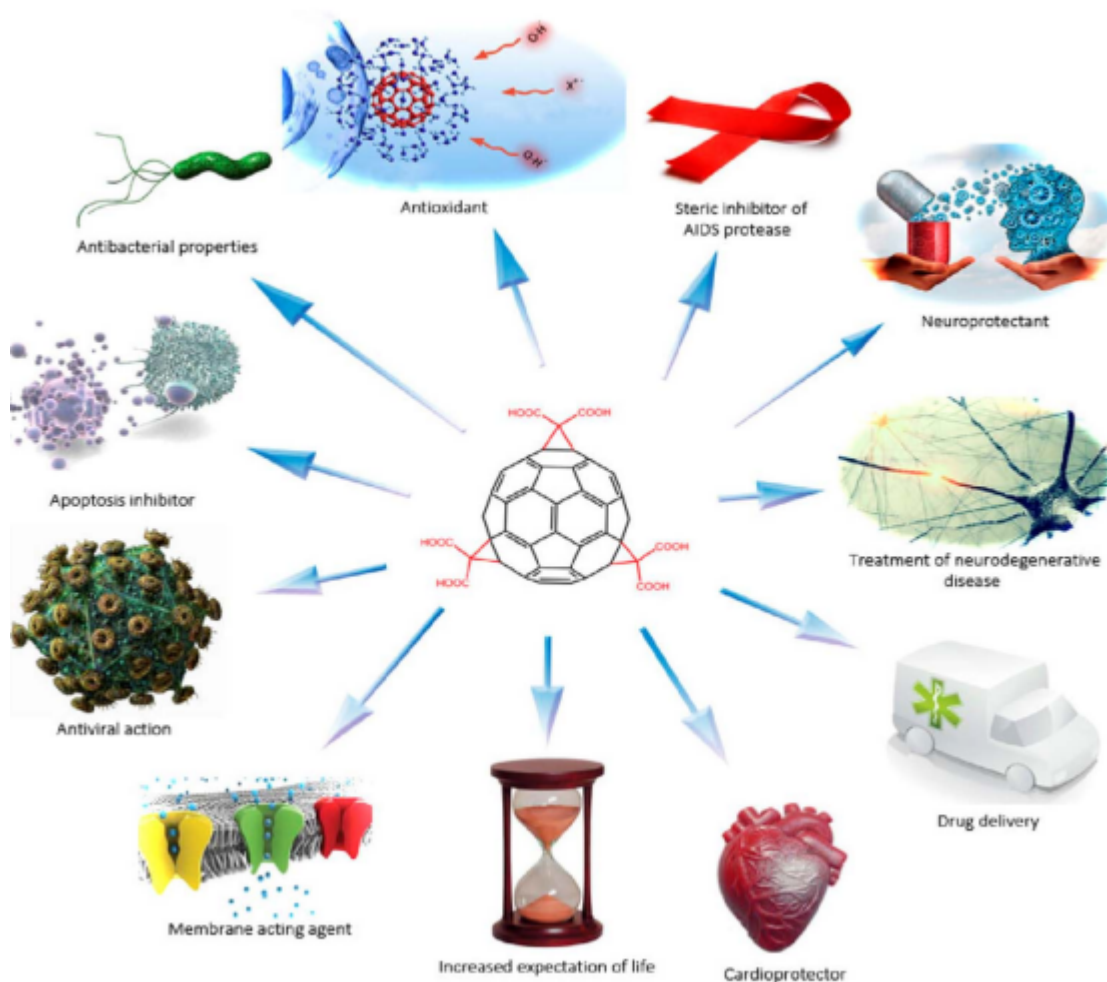


Fig. 11. Schéma des effets biologiques et des applications possibles des fullerènes carbonyles en médecine.

Les résultats obtenus démontrent que dans les cellules l'action neuroprotectrice de C3 était déterminé par ces agrégats au lieu des molécules individuelles. Auparavant, on pensait que C3 montre les propriétés de l'absorbant de radicaux dans les rapports stoechiométriques. Cependant, les données que C3 agit comme superoxyde dismutase suggèrent qu'il est probablement inclus dans la réaction comme un catalyseur, plutôt que comme un réactif. Dans ce scénario, l'anion superoxyde est converti catalytiquement en oxygène et en peroxyde d'hydrogène par des agrégats cristallins fonctionnant peut-être par un mécanisme de concert. Sur le modèle de l'ischémie cérébrale causée par l'occlusion de l'artère centrale, il est montré que C3 a un effet neuroprotecteur, puisque à la dose de 40 mg / kg, les lésions cérébrales des

souris ont été réduites de 75%. L'effet observé dépend de la dose et du temps, mais une inhibition significative apparaît 6 h après l'occlusion. Avec l'utilisation d'anticorps, il a été montré que des « carboxyfullerènes » sont observés sur les neurones et le ventricule dans l'hémisphère homolatéral des souris traitées au carboxyfullerène.

Les triscarboxyfullerènes C3 et D3 sont capables de prévenir à la fois la dégénérescence induite par la MPP (+) (1-méthyl-4-phénylpyridine) et la 6-hydroxydopamine des neurones dopaminergiques mésencéphaliques. Des expériences sur des primates montrent que C3 est un composé prometteur pour le développement de médicaments contre la maladie de Parkinson. Dans le même temps, il a été indiqué que l'introduction de ce composé ne montre pas d'effets toxiques pendant 2 mois. Les différences des structures des isomères C3 et D3 conduisent à des différences claires et nettes dans leur interaction avec les membranes. Ceci s'applique principalement aux actions neuroprotectrices et aux effets sur les cultures tissulaires. La comparaison des activités des isomères a montré que dans la culture cellulaire, le C3 est plus actif, ce qui est probablement dû au fait que la nature amphiphile lui permet de pénétrer facilement dans les membranes biologiques. Ceci est clairement vu en comparant leur action antivirale. L'isomère C3 à une concentration de 10 μM inhibe le virus Dengue-2 sous illumination, c'est-à-dire par un mécanisme photochimique, comprenant la formation d'oxygène singulet ou d'autres ROS. Cependant, son activité antivirale peut également se produire par d'autres mécanismes: à la concentration de 40 μM , elle supprime presque complètement la répllication virale même dans l'obscurité totale. Les auteurs ont suggéré que l'inactivation du virus Dengue-2 par un mécanisme indépendant de la lumière est le résultat de la suppression du stade d'absorption du virus en raison de l'interaction hydrophobe avec l'enveloppe lipidique C3 du virus. Le test de cette hypothèse a été réalisé dans une étude comparative de l'activité antivirale des deux isomères C3 et D3 contre divers virus. Il a été

constaté que l'isomère lipophile C3 dosé inhibe plus la réplication du virus dans l'obscurité et est significativement plus actif que l'isomère D3. L'inhibition de la replication de virus avantageusement enveloppés par l'isomère C3 indique que le mécanisme de son action antivirale, indépendant de la lumière, est lié à son effet sur la membrane. Au cours de l'étude de l'influence de ce composé sur les virus Dengue-2 enveloppés, le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) et deux virus non entérovés (entérovirus 71 (EV71) et virus coxsackie B3), C3 inhibe efficacement les deux types de virus enveloppés. pas actif contre les espèces non développées, ce qui confirme la conclusion que le fullerène doit être mis en contact avec son enveloppe lipidique pour l'inactivation virale [84]. Un autre exemple de l'influence de la lipophilie différente des fullerènes C3 et D3 peut être trouvé dans la Réf. La comparaison de leurs effets sur la peroxydation lipidique dans les liposomes a montré que l'isomère C3 réagit plus efficacement avec les radicaux hydroxyles que D3. La cause des différences observées au cours du test dans le système liposome est l'interaction différente de ces composés avec la bicouche lipidique. Puisque l'isomère C3 est plus lipophile que D3, il pénètre mieux dans la bicouche lipidique.

L'isomère C3 apparaît plus proche des sites de formation des radicaux et, naturellement, mieux les trempe. Ceci est confirmé également par le fait que, lorsqu'on évalue l'action protectrice des composés d'essai sur le modèle utilisant des liposomes, le C60 lipophile présente une action plus prononcée comme radical anti-hydroxyle et radical anion superoxyde que la vitamine E. Carboxyfullerene peut être utilisé non seulement comme substances biologiquement actives, mais aussi comme base pour la synthèse de nouveaux composés hautement actifs. Par exemple, un conjugué covalent de fullerène et doxorubicine C60-Dox V a été obtenu par dérivé malonylé et hybride adamant-oligoéthylenglikol-fullerène VI. En relation avec les questions discutées, il est intéressant de comparer les effets de deux dérivés du fullerène tels que C3 et

monoadduct dendrimère VII. Selon les auteurs, la différence de structure de ces composés conduit à de grandes différences dans leur interaction avec les membranes. En résultat, dans des conditions normales, seul le dendrimère VII inhibait nettement la croissance cellulaire, c'est-à-dire qu'il avait une cytotoxicité directe. Cependant, photocytotox déterminé par ces agrégats au lieu des molécules individuelles.

Auparavant, on pensait que C3 montre les propriétés de l'absorbeur de radicaux dans les rapports stoechiométriques. Cependant, les données que C3 agit comme superoxyde dismutase suggèrent qu'il est probablement inclus dans la réaction comme un catalyseur, plutôt que comme un réactif [80]. Dans ce scénario, l'anion superoxyde est converti catalytiquement en oxygène et en peroxyde d'hydrogène par des agrégats cristallins fonctionnant peut-être par un mécanisme de concert. Sur le modèle de l'ischémie cérébrale causée par l'occlusion de l'artère centrale, il est montré que C3 a un effet neuroprotecteur, puisque à la dose de 40 mg / kg, les lésions cérébrales des souris ont été réduites de 75%. L'effet observé dépend de la dose et du temps, mais une inhibition significative apparaît 6 h après l'occlusion. Avec l'utilisation d'anticorps, il a été montré que des « carboxyfullerènes » sont observés sur les neurones et le ventricule dans l'hémisphère homolatéral des souris traitées au carboxyfullerène [81]. Les triscarboxyfullerènes C3 et D3 sont capables de prévenir à la fois la dégénérescence induite par la MPP (+) (1-méthyl-4-phénylpyridine) et la 6-hydroxydopamine des neurones dopaminergiques mésencéphaliques [82]. Des expériences sur des primates montrent que C3 est un composé prometteur pour le développement de médicaments contre la maladie de Parkinson. Dans le même temps, il a été indiqué que l'introduction de ce composé ne montre pas d'effets toxiques pendant 2 mois. Les différences des structures des isomères C3 et D3 conduisent à des différences claires et nettes dans leur interaction avec les membranes. Ceci s'applique principalement aux actions neuroprotectrices et aux

effets sur les cultures tissulaires. La comparaison des activités des isomères a montré que dans la culture cellulaire, le C3 est plus actif, ce qui est probablement dû au fait que la nature amphiphile lui permet de pénétrer facilement dans les membranes biologiques. Ceci est clairement vu en comparant leur action antivirale. L'isomère C3 à une concentration de 10 μM inhibe le virus Dengue-2 sous illumination, c'est-à-dire par un mécanisme photochimique, comprenant la formation d'oxygène singulet ou d'autres ROS. Cependant, son activité antivirale peut également se produire par d'autres mécanismes: à la concentration de 40 μM , elle supprime presque complètement la réplication virale même dans l'obscurité totale. Les auteurs ont suggéré que l'inactivation du virus Dengue-2 par un mécanisme indépendant de la lumière est le résultat de la suppression du stade d'absorption du virus en raison de l'interaction hydrophobe avec l'enveloppe lipidique C3 du virus. Le test de cette hypothèse a été réalisé dans une étude comparative de l'activité antivirale des deux isomères C3 et D3 contre divers virus. Il a été constaté que l'isomère lipophile C3 dosé inhibe plus la réplication du virus dans l'obscurité et est significativement plus actif que l'isomère D3 [27]. L'inhibition de la réplication de virus avantageusement enveloppés par l'isomère C3 indique que le mécanisme de son action antivirale, indépendant de la lumière, est lié à son effet sur la membrane. Au cours de l'étude de l'influence de ce composé sur les virus Dengue-2 enveloppés, le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) et deux virus non entérovés (entérovirus 71 (EV71) et virus coxsackie B3), C3 inhibe efficacement les deux types de virus enveloppés. pas actif contre les espèces non développées, ce qui confirme la conclusion que le fullerène doit être mis en contact avec son enveloppe lipidique pour l'inactivation virale. Un autre exemple de l'influence de la lipophilie différente des fullerènes C3 et D3 peut être trouvé dans la Réf. La comparaison de leurs effets sur la peroxydation lipidique dans les liposomes a montré que l'isomère C3 réagit plus efficacement avec les radicaux

hydroxyles que D3. La cause des différences observées au cours du test dans le système liposome est l'interaction différente de ces composés avec la bicouche lipidique. Puisque l'isomère C3 est plus lipophile que D3, il pénètre mieux dans la bicouche lipidique. L'isomère C3 apparaît plus proche des sites de formation des radicaux et, naturellement, mieux les trempe. Ceci est confirmé également par le fait que, lorsqu'on évalue l'action protectrice des composés d'essai sur le modèle utilisant des liposomes, le C60 lipophile présente une action plus prononcée comme radical anti-hydroxyle et radical anion superoxyde que la vitamine E. Carboxyfullerene peut être utilisé non seulement comme substances biologiquement actives, mais aussi comme base pour la synthèse de nouveaux composés hautement actifs. Par exemple, un conjugué covalent de fullerène et doxorubicine C60-Dox V a été obtenu par dérivé malonylé et hybride adamant-oligoéthylenglycol-fullerène VI [19,85]. En relation avec les questions discutées, il est intéressant de comparer les effets de deux dérivés du fullerène tels que C3 et monoadduct dendrimère VII. Selon les auteurs, la différence de structure de ces composés conduit à de grandes différences dans leur interaction avec les membranes.

En résultat, dans des conditions normales, seul le dendrimère VII inhibait nettement la croissance cellulaire, c'est-à-dire qu'il avait une cytotoxicité directe. Cependant, photocytox qui manquent de MnSod, mais C3 a contribué à une plus grande survie chez les femelles. Il a été démontré que l'administration chronique de C3, en traitement anti-oxydant chez la souris, à la dose de 10 mg / kg sur plusieurs mois, améliore leurs capacités cognitives. Carboxyfullerene C3, comme montré précédemment, a des propriétés neuroprotectrices. C3 en tant que superoxyde dismutase mimétique est capable de bloquer l'augmentation persistante de la concentration de superoxyde dans le cerveau des souris induite par la kétamine. Dans le travail [101], la corrélation de la structure avec l'activité SOD-mimétique de six dérivés de fullerène (C60)

avec un nombre et une localisation différents des groupes carboxyle a été étudiée. Ces composés forment deux séries. Dans la première série, il y a une augmentation du nombre de groupes carboxyle de trois à six: XV (C3lite) <XIV (bis) <XVI (P2) <IV (C3). Dans la deuxième série, il existe un arrangement différent d'un nombre fixe de groupes carboxyle (à savoir six) sur la surface du noyau de fullerène: IV (C3), XVII (E) et III (D3). La neurotoxicité NMDA, qui comprend la formation de superoxyde intracellulaire, a été choisie comme modèle de base pour l'étude de la relation de structure-réactivité entre la réactivité avec la protection des superoxydes et des neurones. Une bonne corrélation entre la neuroprotection et la capacité de ces composés à interagir avec le radical superoxyde a été trouvée. Par simulation informatique, il a été montré que la réactivité vis-à-vis du superoxyde est sensible aux changements des moments dipolaires, qui sont déterminés non seulement par le nombre de groupes carboxyle, mais aussi par la distribution sur le noyau fullerène. Ces données indiquent qu'en évaluant la capacité des composés susmentionnés à interagir avec le radical superoxyde, leur neuroprotection peut être prédite. A l'effort, il a été montré que le représentant «individuel» des dérivés du malonate C60C (COOH) 2 est également capable d'agir comme un piègeur du radical anion superoxyde. L'étude de la capacité des différents dérivés du fullerène à protéger les cellules de l'action de H2O2, stabiliser le potentiel de la membrane mitochondriale et réduire le niveau de formation des ROS intracellulaires a permis la séquence d'activités suivante: Gd @ C82 (OH) 22 ≥ C60 (OH) 22> C60 (C (COOH) 2) 2. Selon les auteurs, ces données indiquent que les propriétés chimiques (structure de surface, affinité électronique) et physiques (en particulier, le degré d'agrégation) affectent l'activité biologique des fullerènes fonctionnalisés. Avec les « carboxyfullerènes » C60, les « carboxyfullerènes » C70 sont également décrits. L'un de ceux-ci, C70 (C (COOH) 2) 2-4, est préparé en faisant réagir du C70 avec du malonate de diéthyle en présence de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène dans un

rapport de 1 : 1 : 3 suivie de l'hydrolyse des groupes ester. Selon les données de spectres de masse MALDI-TOF, le produit obtenu contient 4 à 8 groupes ester par résidu de fullerène. En milieu de culture, ce « carboxyfullerène » a un potentiel négatif et a tendance à former des agrégats de 100-200 nm. Adsorption de ce « carboxyfullerène » par *Nicotiana tabacum* L. cv.

Les parois cellulaires lumineuses jaunes ont conduit à la destruction des parois cellulaires et des membranes et ont causé l'inhibition de la croissance. Basé sur des données de microscopie confocale à force atomique, les auteurs ont proposé que ces effets sont associés à l'augmentation de résidus de glycosyl dans la paroi cellulaire dépendante du temps et de la dose et s'accompagne d'une augmentation des formes réactives de l'oxygène. Parmi d'autres exemples de l'interaction des fullerènes avec des objets biologiques, il y a une place particulière pour l'interaction des fullerènes avec les protéines, qui peut être soulignée de nombreux effets biologiques. « Carboxyfullerenes » a ouvert la liste des substances, qui peuvent former des complexes avec les protéines. Il existe des preuves directes de la formation de complexes supramoléculaires de protéines et de fullerènes, en particulier le « carboxyfullerène » C3. De plus, comme l'indique à juste titre la littérature, ce problème est important, car on ne sait presque rien sur la manière dont les protéines peuvent se lier aux molécules de fullerène et sur la nature de ces interactions. Par conséquent, dans ce travail, l'amarrage des deux carboxyfullerène C60 et C3 avec quatre protéines, la protéase du virus VIH, les anticorps spécifiques du fullerène, la sérumalbumine humaine et la sérumalbumine bovine) sont décrits. Il semble que la principale conclusion du travail est la découverte d'un degré élevé de similarité entre les sites de liaison de la protéase du VIH et l'albumine humaine et bovine. Carboxyfullerènes C3 et D3 peuvent trouver une application dans les études liées aux problèmes de lésions neurodégénératives, comme dans la maladie d'Alzheimer. La

maladie d'Alzheimer, selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, est associée à l'accumulation et à l'oligomérisation du peptide amyloïde A β comme stade initial de la maladie d'Alzheimer. Comme montré à maintes reprises, le rôle des fullerènes en soi et des carboxyfullerènes sur le développement et la pathogenèse de la fibrillation amyloïde est raisonnablement perceptible. Récemment plusieurs approches thérapeutiques moléculaires au traitement de la maladie d'Alzheimer comprenant l'inhibition de la formation du peptide A β et son oligomérisation ont été envisagées [111, 112]. De plus, la conception de médicaments qui sont capables d'inhiber la neurotoxicité cellulaire (neurotoxicité cellulaire) et de fournir ainsi un effet à la fois prophylactique et thérapeutique dans les maladies neurodégénératives de type Alzheimer est une tâche importante [109]. Ainsi, le stress oxydatif et la toxicité induite par l'amyloïde sont deux processus principaux dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer et, par conséquent, les principales cibles pour la création d'agents thérapeutiques [112, 113]. Il existe un nombre suffisant d'études bien connues montrant que les fullerènes peuvent être utilisés à cet égard. Il est montré que le tricarboxyfullerène C3 affecte le stress oxydatif et la neurotoxicité, provoque la destruction des fibrilles formées par A β 42 dans les neurones corticaux en culture et peut bloquer l'apoptose induite par ce peptide [82,114]. Les travaux de groupes de chercheurs de l'Institut de Biophysique Expérimentale et Théorique ont démontré d'autres possibilités d'application du fullerène pour la thérapie amyloïdogénique, par exemple il a été démontré in vitro et in vivo que le nano C60 provoque la destruction des fibrilles formées par le fragment A β 25-35 [115,116] Les radicaux libres d'oxygène sont les intermédiaires les plus importants dans l'ischémie reperfusion. La littérature disponible indique que ces radicaux jouent un rôle important dans le développement des lésions cérébrales [117]. Par conséquent, l'action des piègeurs de radicaux contenant du fullerène dans le tissu cérébral a été évaluée par un modèle

expérimental d'ischémie. L'action du fullerène C3 sur les lésions ischémiques provoquées par l'extension de la reperfusion focale est décrite dans la réf. [117]. Bien qu'aucun effet protecteur sur le cortex cérébral après introduction intraveineuse n'ait été trouvé, l'introduction de la C3 dans les ventricules latéraux du cerveau a non seulement réduit les lésions du cortex, mais a également empêché l'augmentation du niveau de peroxydation lipidique. Ces données suggèrent que l'introduction de C3 dans les ventricules latéraux du cerveau peut éliminer les dommages oxydatifs causés par l'ischémie-reperfusion [118]. L'action protectrice de C3, associée à une diminution du stress oxydatif, est démontrée in vitro sur des cellules granulaires cérébelleuses dans Ref. [70]. Dans ce travail, le modèle de la mort neuronale par apoptose à la suite de changements dans K.N. Semenov et al. Progress in Solid State Chemistry 47-48 (2017) 19-36 la concentration ionique de K⁺ de 25 à 5 μM a été appliquée. Après avoir réduit la concentration des ions K⁺ la fonction mitochondriale respiratoire ont été violées, une réorganisation de la chromatine et la fragmentation de l'ADN à l'oligonucléosome apoptotique se produit. Tous ces processus étaient inhibés en fonction de la dose par C3, et une réduction significative simultanée de la membrane cytoplasmique et des peroxydes et autres ROS s'est produite. Ceci indique que le mécanisme de l'effet protecteur dans ce modèle de C3 est également lié à ses propriétés antioxydantes. L'effet biologique de l'isomère C3, non associé à la génération de ROS, a été montré dans le travail [71]. Il a été constaté que C3 améliore la résistance des cellules épithéliales à l'apoptose par un mécanisme impliquant son interaction avec les microfilaments du cytosquelette. L'effet combiné de C3, présentant une forte propriété antioxydante dans ce cas, et de l'acide ascorbique a empêché l'effet toxique de la lévodopa (LDopa, L-dihydroxyphénylalanine) sur une culture de chromaffines surrénales [119]. Carboxyfullerene C3 réduit le niveau de stress oxydatif des rats anesthésiés [120]. Parmi les autres propriétés des carboxyfullerènes, il

convient de noter la protection des kératinocytes humains contre l'apoptose induite par le rayonnement ultraviolet, un autre mécanisme lié à leurs propriétés antioxydantes [121]. L'acide fullerène C60-monomalonique réduit significativement la relaxation sur l'aorte de lapin induite par l'acétylcholine, et cet effet est éliminé en présence de superoxyde dismutase [122]. Dans le cas du carboxyfullerène C3, un fait étonnant que ses propriétés neuroprotectrices carboxyfullerène C3 dépendent de la voie d'administration a été détecté: potentialisation de l'action neurotoxique de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) sous administration systémique, et action neuroprotectrice lorsqu'elle est appliquée par voie topique [123]. Dans la série inclue l'acide dimalonate C60 (DMA-C60) (XVIII), l'acide trismalonate C60 (TMA-C60) (XIX) et l'acide tétramalonate C60 (QMAC60) (XX) il a été montré qu'à la concentration de cytotoxicité photoinduite de 40 μM ces composés sur les cellules Hela diminuent avec un nombre croissant de résidus d'acide malonique attachés à la molécule de fullerène. Le DMA-C60 (XVIII) sous irradiation présentait déjà une activité cytotoxique contre les cellules HeLa à une concentration de 32 μM . L'effet augmente avec l'augmentation de la concentration (c'est-à-dire que la dépendance à la dose a été établie). Il a été noté que des dommages cellulaires graves se produisent à la suite de l'impact photo-induit du DMA-C60. En l'absence de lumière, l'effet cytotoxique n'a pas été observé même à la concentration de 60 μM . Cependant, en l'absence d'irradiation, il n'y avait pas d'effets [124]. Trois « carboxyfullerène » peuvent être distribués par la capacité d'inhibition des cellules photoinduites dans l'ordre suivant: DMA-C60 (63%)> TMA-C60 (55%)> QMA-C60 (31%).

Ces données indiquent à nouveau que l'augmentation du nombre de groupes attachés au noyau de fullerène réduit la capacité des composés à agir en tant que photosensibilisateur. Il est largement connu que le fullerène C70 est un sensibilisateur plus puissant que le C60 [66,125]. Il s'avère que cela s'applique

également à ses dérivés. Dans l'étude de l'efficacité de divers « carboxyfullerènes » hydrosolubles comme photosensibilisateurs, six composés ont été utilisés: dimalonate C60 et C70 [fullerènes modifiés par l'acide dimalonique (DFs)], trimalonate C60 et C70 [acide trimalonique modifié (TFs)], et le tétramalonate C60 et C70 [fullerènes modifiés par l'acide tétramalonique (QF)] [66]. L'évaluation a été réalisée par leur effet photodynamique sur les cellules HeLa. Parmi les six « carboxyfullerènes », le TF 70 était le plus efficace, et l'ordre général de leur capacité à provoquer des dommages photodynamiques était le suivant: TF 70 > DF 70 > QF 70 > TF 60 > DF 60 > QF 60. Il a été déjà mentionné ci-dessus que, malheureusement, il n'y a pas de données sur les structures détaillées des composés étudiés, en particulier, la composition régioisomérique dans ce travail ou d'autres. L'activité photodynamique de TF 70 était comparable à celle de la protoporphyrine IX (PpIX, sensibilisant classique, largement utilisé comme composé de référence). Pour cette raison, compte tenu du potentiel élevé de ce composé pour la thérapie PDT, le mécanisme de sa phototoxicité a été étudié. Il a été trouvé que le TF 70 s'incorpore sous la forme de petites amas s'accumulant principalement dans les organelles de type endosome dans les cellules HeLa. L'effet PDT élevé du TF 70 observé est probablement lié à l'acidité environnementale dans ces organelles (par exemple, les lysosomes) qui favorise les nanoparticules de désagrégation en formant des agrégats plus petits jusqu'à des molécules individuelles [75]. Avec l'utilisation de ces composés (DF60, TF60, QF60, DF70, TF70 et QF70), une étude des impacts de l'effet structurel sur l'action cytoprotectrice du carboxyfullerène sur les cellules musculaires satellites (cellules C2C12) a été menée [104]. Parmi ces composés, le dérivé tétramalonique du fullerène C70 (QF70) protège efficacement les cellules C2C12 du stress oxydatif induit par H₂O₂ [104]. Le rendement élevé du fullerène en tant que photosensibilisateur est étroitement lié à la formation d'oxygène singulet qui diminue considérablement avec le degré

d'agrégation [126].

Des mesures directes des tailles de particules de trois « carboxyfullerènes C70 » par diffusion dynamique de la lumière à une concentration de 2,5 μM dans le milieu de culture ont montré que TF 70 forme des particules de diamètre hydrodynamique d'environ 52 nm, soit moins que DF 70 et QF 70. Ainsi, il s'avère que l'effet «taille» prononcé pour TF 70 peut favoriser la formation de ROS et accélérer la mort cellulaire induite par la lumière par rapport à DF 70 et QF 70. Ces données, bien sûr, sont très intéressantes. Cependant, leur valeur est réduite par le fait que la structure exacte de ces composés n'est pas connue. En outre, il n'est pas clair si nous traitons des substances individuelles ou avec un mélange de régioisomères dans tous les cas. La capacité des dérivés de fullerène à générer de l'oxygène singulet est déterminée, comme mentionné ci-dessus, non seulement par le type et le nombre de substituants, mais également par la tendance des agrégats à s'agréger. Cependant, l'extrapolation directe de ces données photophysiques à l'activité biologique de ces composés n'est pas toujours valide, car l'activité biologique des fullerènes fonctionnalisés est affectée à la fois par le produit chimique (structure de surface, affinité électronique) et physique (degré d'agrégation) propriétés [103]. De plus, le problème de l'étude de l'activité biologique des fullerènes, y compris la toxicité relative du fullerène et ses dérivés, est assez compliqué, en raison des difficultés d'interprétation et d'extrapolation des données in vitro aux expériences in vivo [127]. Une application prometteuse des propriétés membranotropes fullerène pour le transfert de diverses substances à travers la membrane est considérée dans les travaux [128,129]. Laissez-nous examiner brièvement la nature du problème. Des peptides et des protéines contenant de l'arginine existent dans une symbiose « fonctionnelle » avec des contre-ions. Dans ce cas, l'énergie d'interaction entre les résidus d'arginine et les contre-ions est néanmoins assez forte et la réaction d'échange se produit entre eux [130]. Il

a été suggéré que l'interaction avec les contre-ions et la formation de complexes suffisamment stables pourraient expliquer une partie de la fonction «mystérieuse» des peptides et des protéines riches en arginine (peptides pénétrant les cellules, CPP) dans les membranes. Par exemple, la pénétration des polyarginines (pR) à travers une membrane bicouche peut s'expliquer par des changements répétés de leur solubilité en remplaçant le contre-ion, ce qui leur permet de s'adapter à l'environnement [128,129]. Par conséquent, le RPC est un véhicule pour les ions, dont la pénétration à travers la membrane bicouche peut être ajustée par des anions amphiphiles [128, 129].

Dans le dernier cas, le complexe CPP (pR) avec un anion hydrophile X [pR · (X) m] converti dans le complexe pR (X) m (Y) n à la suite de l'échange de l'anion hydrophile X à Y. amphiphile. Cet échange entraîne une augmentation de la lipophilie globale du complexe, grâce à quoi il peut pénétrer dans la couche lipidique de la membrane bicouche sphérique. En s'approchant de la seconde limite de la bicouche, elle peut libérer la CPP dans l'espace intérieur du liposome, l'anion restant dans une couche lipidique (un mécanisme de transfert est décrit dans la référence [128]). Des anions d'acides carboxyliques, contenant des résidus de coronène, pyrène, calix [4] arène et fullerène, en particulier les composés XXI et XXII, peuvent être utilisés comme ions amphiphiles, pour transporter avec succès des peptides riches en arginine à travers la bicouche lipidique. Cet effet « activant » des contre-ions est observé dans les systèmes modèles vésiculaires et dans les cellules vivantes. Par conséquent, il peut être utilisé pour le transfert à travers la membrane de diverses molécules hydrophobes chargées et non seulement des protéines, mais aussi des oligonucléotides, en particulier, pour le transfert de gènes [131]. K.N. Semenov et al. En utilisant des dérivés de fullerène, un système de délivrance pour le transfert de composés polaires à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB) a été conçu [58]. Les études des propriétés

des complexes d'adduit acide fullerène C60 à base d'hexaméthonium dans des expériences in vivo ont été réalisées sur deux modèles: « convulsions nicotiques » et « activité locomotrice ». Dans le premier cas, le complexe a bloqué les crises induites par la nicotine, tandis que dans le second, il a réduit l'activité locomotrice après l'introduction de la nicotine. Ainsi, les données obtenues nous donnent la possibilité de spéculer que la base d'hexaméthonium polaire en tant que complexe avec un dérivé de fullerène acide peut pénétrer dans le SNC. L'utilisation d'adduits de C60 en tant que véhicules pour la délivrance de médicaments et d'agents de contraste nécessite le développement de méthodes pour leur détection dans des systèmes complexes. Par conséquent, l'électrophorèse capillaire (CE) a été développée pour l'analyse de deux nanoparticules, à savoir le carboxyfullerène C3 et le dendrofullerène DF1, dans des solutions standard et du sérum. Ces dérivés fortement solubles du fullerène C60 ont été caractérisés par électrophorèse sur zone capillaire (CZE) en utilisant soit des capillaires de silice fondue nus ou revêtus dynamiquement. Les dosages MEKC et / ou CZE ont ensuite été utilisés pour quantifier les nanoparticules C3 et DF1 dans des échantillons de sérum humain dopés. La quantification des nanoparticules était linéaire de 0 à 500 mg / mL avec des limites de détection allant de 0,5 à 6 mg mL⁻¹ [132]. La distribution de « dicarboxyfullerène » XXI dans une cellule a été étudiée en utilisant des anticorps marqués avec des colorants fluorescents. Ce composé a traversé la membrane cellulaire et est préférentiellement lié à la mitochondrie [31]. Cette localisation intracellulaire des dérivés du fullerène peut expliquer leurs propriétés antioxydantes [33,42], car la production de radicaux libres d'oxygène dans les cellules se produit en raison de la fuite des électrons de la chaîne de transport des électrons des mitochondries [31]. Il faut souligner que dans ce cas nous parlons de « dicarboxyfullerènes » – composés contenant deux groupes carboxyle chargés dans les conditions biologiques. Par conséquent, la distribution de cette substance sur les

structures cellulaires peut ne pas correspondre à la distribution du fullerène primitif non modifié, une substance extrêmement lipophile. Dans le travail [64], en utilisant des embryons de poisson-zèbre (*Danio rerio*) comme une comparaison modèle de l'activité cytoprotectrice, 12 dérivés fullerène C60 hydrosolubles ont été utilisés. Cette série comprend le C3, une série de dendrofullerènes monosubstitués, une série de fullerènes similaires à C3 et deux oxoaminofullerènes. Dans ce travail une autre propriété désagréable du fullerène était indiquée. C'est le fait que le fullerène se dégrade relativement facilement avec la formation de produits toxiques.

La vitesse de dégradation à température ambiante dans la poudre cristalline est d'environ 0,5% par semaine, mais elle est stable à -20 ° C. Dans le DMSO à température ambiante, C3 est complètement détruit en quelques minutes. Dans diverses solutions aqueuses (eau distillée, solution tamponnée, solution de glucose à 5%), le taux de désintégration est d'environ 4% par semaine à température ambiante, mais son abaissement à -20 ° C contribue à la stabilité des solutions. C3 a l'effet protecteur le plus fort sur le modèle de cytotoxicité induite par la gentamicine, mais ce composé était instable dans une solution contenant 10% de DMSO et 0,1 N HCl et dégradé par décarboxylation avec formation de penta- (XXIII), tétra- (XXIV) et tris- (XXV) formes carboxylées, étant *in vivo* beaucoup plus toxique que le composé parent. (Dans le tableau de l'ouvrage [64], dans chaque cas, un seul stéréoisomère est donné, bien que les auteurs soulignent qu'il existe en réalité un mélange d'isomères.). En ce qui concerne les actions du C3, il a démontré à plusieurs reprises un effet protecteur (stress et mort cellulaire) dans diverses cultures cellulaires et modèles animaux [30,33,70,71,81,119,133-135] De plus, il semble que le C3 puisse pénétrer en quantité significative à travers la barrière hémato-encéphalique et disparaître corps à travers le foie et les reins [64]. Des études de distribution du dérivé Gd @ C60 [C (COOH) 2] 10 in

vivo (rats Fischer 344, par voie intraveineuse, 35 mg kg⁻¹) ont montré que ce composé se présente rapidement dans les reins, et son accumulation dans le foie est significativement moins [136]. Dans le même article, il est montré que la propension à l'agrégation de dérivés polyhydroxylés endoédriques gadolinium contenant des fullerènes (« gadofullerene ») Gd @ C₆₀ (OH)_x et Gd @ C₆₀ [C (COOH)₂]₁₀ et les valeurs de relaxation de la les protons en eux dépendent du pH. Cela fait de ces composés les premiers candidats pour les agents de contraste sensibles au pH pour l'étude par résonance magnétique. Des études sur d'autres modèles d'états pathologiques chez les animaux suggèrent que les antioxydants à base de fullerène peuvent être utilisés comme agents neuroprotecteurs et dans d'autres troubles neurodégénératifs, y compris la maladie de Parkinson. Pour résumer tout ce qui précède, il convient de noter que les « carboxyfullerènes » sont des outils très importants pour l'étude des mécanismes détaillés de l'interaction du noyau de fullerène avec des objets biologiques, et surtout avec des membranes biologiques. L'essentiel est le fait qu'ils peuvent être utilisés comme synthons dans la synthèse de nouveaux dérivés de fullerènes.

Conclusion

Le présent article systématise les données de la littérature disponibles sur la synthèse, les propriétés physico-chimiques et l'application d'une classe prospective de dérivés hydrosolubles de dérivés fullerènes-carbonylés .

L'analyse d'études modernes sur les fullerénols révèle que ces matériaux nanocarbonés sont au centre de l'attention des scientifiques travaillant dans les domaines de la nanotechnologie et de la nanobiotechnologie. Ce fait est lié à des méthodes relativement simples de synthèse de fullerènes carbonylés ainsi qu'à l'application possible de cette classe de dérivés hydrosolubles de fullerènes en tant que précurseurs

pour la création de nanomatériaux plus complexes de différentes valeurs fonctionnelles. Nous proposons que parmi les applications potentielles de ces composés, les plus faisables sont dans les domaines de la biologie et de la médecine, car de petites quantités de nanocarbone conduisent à une réponse biologique significative dans ces domaines. Les applications possibles de fullerènes carbonylés dans la bionanomédecine sont résumées à la figure 11. Le grand nombre de données expérimentales et théoriques présentées fournit une vue d'ensemble complète des fullerènes carbonylés et peut être utile aux spécialistes des nanotechnologies, des nanomatériaux et de la bionanomédecine.