

## Activarea moleculelor mici la centri metalici biologici

Radu SILAGHI-DUMITRESCU

*Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Universitatea "Babes-Bolyai"*

*str Arany Janos 11, RO-400028, Cluj-Napoca, ROMANIA*

Tel.: +40/264/5903833

Fax: +40/264/590818

E-mail: [rsilaghi@chem.ubbcluj.ro](mailto:rsilaghi@chem.ubbcluj.ro)

## Rezumat

Prezentul raport trece în revistă progresele făcute de autor, Radu Silaghi-Dumitrescu, concentrându-se pe cercetare în activarea moleculelor mici de către centrele metalice biologice. Printre subiecte se află activarea legăturilor OO și NO, cu accent pe natura intermediarilor de reacție și pe factorii care controlează aceste procese în proteine (de exemplu, globine, citocromul *c*, laccaza, citocromul P450, cloroperoxidaza, peroxidaza, hem oxygenaza, nitrit reductaza, NO reductazele, citocromoxidazele), precum și în compuși model (de exemplu, ftalocianine, porfirazine, hemuri). A fost explorată în acest context și chimia centrilor de valență înaltă de fier (hemoproteine, hemuri, centri non-heminici), mangan (cu liganzi de tip porfirinic) și cupru (cu porfirine, precum și cu liganzi non-macrociclici), cu accent pe structura electronică precum și reactivitatea în ce privește activarea sistemelor de hidrocarburi (saturate și non-saturate), halogenuri (reacție haloperoxidazică) și peroxizi (reacție catalazică). Electromeria și izomeria de legătură la centri metalici biologici în complecși cu molecule mici au fost examinate pentru cazuri ca azotitul, oxigenul molecular și monoxidul de azot, la centri metalici relevanți pentru globine, nitrit reductaze (cu hem precum și cu cupru), NO reductaze pe bază de fier, și nitrat reductaze pe bază de molibden. Au fost examinate și enzime implicate în apărarea împotriva stresului oxidativ - superoxid dismutaza, catalaza, peroxidaza, superoxid reductaza, hem oxygenaza. Stări de valență joasă de fier și de cobalt de centre au fost de asemenea studiate - Fe (0), Fe (II), Co (II), Co (0), cu hemoproteine, cobalamina și sisteme model (hemuri, ftalocianine, porfirazine). Structurile electronice ale unor astfel de complecși au fost examinate alături de formarea lor și de reactivitate, subliniind contribuția autorului spre confirmarea directă pentru prima dată cu rezonanța electronică de spin (RES) a unei forme Fe (I) prin reducere chimică, generat într-un centru de metal biologic în apă, la temperatura camerei sub condiții relevante fiziologic. Studiul acestor probleme a prilejuit și examinarea reactivității față de o serie de oxizi de sulf și oxianioni ca liganzi și parteneri redox la centre metalice biologice, cu enzima sulfid reductaza și cobalamina servind ca exemple în acest sens. Reactivitatea centrilor de valență joasă a condus către activarea de dioxid de carbon, și chiar către reducerea de protoni. Cunoștințe acumulate din astfel de studii fundamentale au fost apoi aplicate la sisteme de transport de oxigen semi sintetice (substitute de sânge) - unele bazate pe utilizarea unor strategii noi pentru producerea hemoglobinelor derivatizate chimic, și unele cu un mod de abordare cu totul nou,

bazat pe proteine de fier non-heminic angajate atât ca aditivi antioxidanți cât și ca transportori de molecule de oxigen în locul hemoglobinei. Pentru aceasta linie de cercetare, ipoteza de lucru a fost că modificările chimice la proteinele de transport de oxigen nu trebuie doar să se concentreze pe controlul masei moleculare și antigenicității, ci și pe controlarea reactivității legate de stresul oxidativ și nitrozativ. Autorul a oferit astfel o bibliotecă de substitute de sange potențiale, cu diferite game de reactivitate pro-oxidantă, și a demonstrat viabilitatea unora pe culturi cu celule umane. Un alt subiect de cercetare autorului au fost de complecșii de platină pe din familia familie cisplatinei, cu accent pe efectele lor asupra metaloproteinelor - cu date despre efectele asupra hemoglobinei și citocromului *c* dovedindu-se a fi reflectate la nivel celular, în modulări ale metabolismului radicalilor liberi.

Alte subiecte au inclus reacții redox de tip enzimatic ale polyoxometalaților substituiți cu fier și de crom, studiile privind activitățile pro-și anti-oxidante din extracte naturale, care profită de chimia radicalilor liberi făcută accesibilă de către metaloproteinele deja studiate în grupul autorului (globine, laccaze). Predicții computaționale s-au centrat pe structura secundară a biopolimerilor, precum poli-peptide și sau acid lactic, ca parte a unui efort de a oferi o strategie de nivel mai precis pentru calculele privind centrele de metal biologice. Studii de calcul privind glucide sunt de asemenea descrise.

Aceste teme de cercetare au fost examinate cu spectroscopia UV-VIS, tehnici stopped-flow și freeze-quench, RES la temperatură joasă, spectrometrie de masa, RMN (rezonanță magnetică nucleară), spectroscopie vibrațională (inclusiv rezonanță Raman), (spectro)electrochimie, difracție de raze X, tehnici avansate de microscopie (TEM, SEM, și altele), biologie moleculară, producerea, supraexprimarea și purificarea de proteine, chimie computațională (mecanică moleculară, metode semiempirice, teoria de densitate funcțională DFT, Hartree-Fock, post-Hartree-Fock, interacțiunea de configurații, TD-DFT, dinamică).

Raportul concluzionează cu un rezumat al proiectelor încă în curs de dezvoltare sau care urmează să fie puse în aplicare, și cu expunerea instrumentelor și mijloacelor pentru abordarea viitoarelor sarcini.