

## ХРОНИКА

### **13 Международной Конференции по бионеорганической химии (13<sup>th</sup> International Conference on Biological Inorganic Chemistry. 2007, July 15-20, Vienna, Austria)**

**Г.К. БАРАШКОВ**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 119021 Москва,  
ул. Россолимо, 11(5); тел.: 248-6157; эл. почта: barachbig@mtu-net.ru

В 1950 г. в Германии официально оформилась научная дисциплина “Бионеорганика” (“бионеорганическая химия”). Сущность этой дисциплины заключается в применении принципов координационной химии металлов к биологическим проблемам. Спустя всего несколько десятилетий исследования по этой дисциплине заняли центральное место в мировой науке. Достаточно сказать, что за последние 13 лет было присуждено 14 Нобелевских Премий по химии и медицине за исследования в областях, связанных с бионеорганикой. Здесь можно отметить, что в списке научных специальностей ВАК, по которым присуждаются учёные степени в России, такой специальности вообще нет.

В 1995 г. было образовано Международное Общество по бионеорганической химии (SBIC), которое стало проводить ежегодные конференции по этой дисциплине. В 2007 г. состоялась уже 13-ая.

В ней приняли участие с докладами почти девятьсот исследователей (892) со всего мира, в том числе двое из России. Содержание всех докладов опубликовано в журнале по бионеорганике (Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2007, v. 12, Supplement 1). Поскольку в России этот журнал мало известен, есть смысл описать происходившее подробнее.

В Оргкомитете конференции были представлены ведущие учёные Австрии, США, Италии, Англии, Японии, Израиля, Голландии, Швейцарии, Германии и Австралии. Работа Конференции проходила в 13 Секциях (в скобках число лекций и докладов в данной секции):

1. Металлы в медицине (166);
2. Металлопротеины (271);
3. Взаимодействие металлов с ДНК/РНК/нуклеотидами и другими биомолекулами (70);
4. Биоинспирированная координационная химия (135);
5. Биоинспирированный катализ (76);
6. Транспорт металлов и его регуляция (36);
7. Перенос электронов и радикалов (47);
8. Химия окружающей среды, связанная с металлами (15);
9. Биоминерализация (8);
10. Бионеорганические кластеры и наночастицы (9);
11. Сенсоры металлов в биологии (27);
12. Биофизические и теоретические расчеты (28);
13. Бионеорганическая пребиотическая химия (4).

Конференция началась 5-ю Пленарными лекциями, прочитанными ведущими специалистами мира: о структуре и механизме действия цитохром-с-оксидазы (Нобелевский лауреат Х. Мичел, Германия); об ионах металлов в окружающем мире (И. Бертини, Италия); о биосистемах конверсии энергии между водой и кислородом (Ш. Фукузumi, Япония); о бионеорганических аспектах денитрификации

(И. Моура, Португалия); о роли меди в биологическом окислении метана (А. Розенцвейг, США).

Доклады в секциях были подразделены на ключевые лекции (KL), сессионные лекции (SL), устные доклады (О) и постеры (Р).

Секция 1 (**Металлы в медицине**). Большинство этих материалов имеет явно выраженную антиканцерогенную направленность (около 60% лекций и докладов). В ключевых лекциях затронуты вопросы апоптоза клеток при воздействии фосфиновых комплексов Au(I и III) и других металлсодержащих антираковых препаратов на митохондрии; о возможности использования трансплатиновых комплексов в качестве антираковых агентов; о распределении и биотрансформации металлсодержащих антираковых агентов на раковые клетки и модели опухоли; о многофункциональных комплексах металлов с разными углеводами как потенциальными агентами в терапии болезни Альцгеймера; о ванадии в природе и медицине; о новых кремнийсодержащих препаратах как перспективных лекарствах; о парамагнитных наносистемах как высокочувствительных контрастных агентах для диагностических целей.

Широко представлены результаты исследований координационных соединений, главным образом, 4d и 5d переходных металлов, причём в качестве лигандов использованы разные классы органических веществ. В списке металлов значатся все члены платиновой группы – Pt(II и IV), Pd(II), Ru(II и III), Os(II), Rh(III), Ir(III), а также Au(I и III), Ga(III), <sup>186</sup>Re и <sup>188</sup>Re, лантаноиды La, Gd(III). Несмотря на перспективность некоторых комплексов, наиболее активным препаратом признаётся цисплатин.

Несколько работ посвящено комплексам В, как веществам, концентрирующимся вокруг опухолевых клеток, для дальнейшего их разрушения при нейтронном облучении. Например, в докладе Н.Т. Кузнецова таким перспективным препаратом определён комплекс  $Na_2B_{12}H_{11}COOH \cdot 8H_2O$ . Несколько работ посвящено механизмам действия комплексов Cu(II) и Zn(II), как лекарствам при болезни Альцгеймера.

Секция 2 (**Металлопротеины**) - самая многочисленная. Ключевые лекции были посвящены: электрокатализу водорода гидрогеназами в присутствии кислорода; Fe(II)/2-оксоглутарат-зависимым гидроксилазам; механизму восстановления N<sub>2</sub> нитрогеназой; взаимодействию меди и прионов у животных от млекопитающих до рыб; структуре и функциям ацетиленгидратазы - нового бактериального W-фермента; изучению связей тяжелых металлов с пептидами с помощью спектроскопии и рентгеновской кристаллографии; биосинтезу, функционированию и дефициту Мо-кофактора ферментов; метил-коэнзим М-редуктазе и анаэробному окислению метана; объяснению роли металлотионеина-3 в гомеостазе цинка и меди в мозге; новым подходам бионеорганической химии к конструированию органометаллопротеинов.

В основном описаны исследования структуры и функций активных центров различных ферментов, связанных, главным образом, с транспортом электронов в окислительно-восстановительных реакциях. Например, МоW-оксотрансфераз, СО-дегидрогеназы, бифункциональных оксидоредуктаз, цитохромоксидазы, каталазы, пероксидазы, тиоцианатгидролазы, NiFeS-гидрогеназы и Мо-гидрогеназы, алкогольдегидрогеназы, FeCu b-оксидазы, Cu-нитритредуктазы и FeS-нитратредуктазы, активного центра цитохромов P<sub>450</sub> и P<sub>460</sub>, WFeS-формальдегидоксидоредуктазы и ацетиленгидратазы, экстрадиолдиоксигеназ, десатуразы и т.п. В представленных работах широко применяли рентгеновскую кристаллографию, ЯМР- и Раман-спектроскопию и другие современные методы исследований.

Секция 3 (**Взаимодействие металлов с ДНК/РНК/нуклеотидами и другими биомолекулами**). В ключевых лекциях рассмотрены результаты исследований с помощью ЯМР-спектроскопии взаимодействия комплексов Pt(II и IV) с экстрактами раковых клеток; молекулярной архитектуры диаминовых комплексов Pt с пиримидинами (У и Ц); координационной химии молекул РНК в процессе посттранскрипционной модификации при сплайсинге.

Целью большинства работ в этой секции было исследование влияния комплексов переходных металлов (Pt, Ru, Cu, Mo, V, Nb, Ta, W, Rh, Ir и др.) в качестве возможных антиканцерогенных препаратов. В отличие от аналогичных докладов в секции 1 мишенью в изложенных исследованиях были в основном азотистые основания, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Несколько работ было посвящено влиянию комплексов Cu на нейродегенеративные болезни, вызываемые прионами.

Секция 4 (**Биоинспирированная координационная химия**). В ключевых лекциях рассмотрены: формирование "шунтированных баттерфляй-структур" при активации O<sub>2</sub> стерически ограниченными бимедными комплексами; связывание молекулы кислорода и химия активации в одноядерном центре иона меди; новые свойства негеминового оксожелеза (IV); NO и Гем: от токсичного газа до ЯМР-вибрационных нитрозильных производных; координационная химия высоковалентного железа; слабые взаимодействия и реактивность аминокислотных цепей вокруг металлического центра комплексов Cu, Pd, Pt.

В других докладах приведены результаты более частных работ, выполненных на современном техническом уровне. В частности, в них были использованы такие методы анализа, как *рентгеноскопия, изучение мессбауеровских и ЭПР-спектров*. Внимание исследователей концентрировалось на структуре активных центров ферментных комплексов и их изменений в реальных процессах обмена в окислительно-восстановительных реакциях. Почти все доклады иллюстрированы структурными формулами. Во многих работах были изучены комплексы переходных металлов с хиральными ароматическими лигандами.

Секция 5 (**Биоинспирированный катализ**). В ключевых лекциях рассмотрены: исследования и анализ возможных путей активации и восстановления молекулы азота нитрогеназой; парадигма ацетилСоА-синтазы для Ni-дитиолатов, как лигандов в органометаллической химии и катализа; энзимоподобный катализ супрамолекулярных кластеров.

Остальные доклады содержали результаты частично опубликованных данных, например, о катализе веществ с функциями витамина B<sub>12</sub>, о получении синтетических гидрогеназ, о моделировании кластеров в фотосистеме I, об активации окисления алканов металл-оксо-комплексами со свойствами кислот Льюиса, об изменениях активности гидрогеназы при протонировании Fe, об энантиоселективном катализе искусственных металлоДНК-зимов, о моделировании активного центра нитратредуктазы, о синтетической фиксации азота фосфиновыми комплексами Mo и W, о стратегии биоокисления углеводов, о конструировании искусственных монооксигеназ и т.д.

Секция 6 (**Транспорт металлов и его регуляция**). В ключевой лекции было сообщено о гомеостазе меди у насекомых, со сравнением процессов накопления с аналогичными процессами при болезни Вильсона.

Остальные материалы содержали данные о взаимодействии комплексов V и других переходных металлов на границе раздела с липидами, о накоплении тяжелых металлов растениями, дрожжами и грамотрицательными бактериями, о транскрипции Cu и Zn-связывающих белков в зависимости от соотношения Fe/S, об АТР-зависимом транспорте кластеров Fe/S к апоферредоксину, о термодинамике связывания Cu(I) с белками, о механизме образования комплексов между трансферрином и Ga, о структуре комплекса Co\*17 с белками человека, о переносе Ni в уреазную систему и т.п.

Секция 7 (**Перенос электронов и радикалов**). В ключевой лекции описан механизм окислительной дегалогенации галофенола гем-содержащими пероксидазами.

Остальные материалы касались методов определения ОН-радикалов с помощью трансмиттеров при микродиализе мозга, о перспективных антиоксидантах – нуклеотидах и олигонуклеотидах как потенциальных ингибиторах реакций Фентона и Хабер-Вайсса, об образовании, спектроскопии и реактивности высокоокисленных бижелезных комплексов Fe(IV)-Fe(IV) в

металлооксигеназе и Cu(II)-феноксил-радикала в галактозооксидазе, о рибонуклеотидредуктазе как посреднике между редокс-активными металлами и свободными радикалами, о триптофановых радикалах как метаболитах в гемовых пероксидазах, о редокс-потенциале цитохрома *c*, о взаимодействии кластеров комплексов Ru(III) с радикалами *in vitro* и *in vivo*, о взаимодействии белковых кофакторов в терминальных оксидазах при исследовании с помощью многомерной ЭПР-спектроскопии и т.п.

Секция 8 (**Химия окружающей среды, связанная с металлами**). Содержание докладов в этой секции касалось процессов детоксикации окислов V на примере Аргентины, механизмов окисления алканов некоторыми металлоферментами, ингибирования активности пероксидазы хрена комплексами Tb(III), ферментам и мембранным насосам, связанным с поглощением и детоксикацией As-содержащих веществ и т.п.

Здесь же представлены доклады о влиянии полярности растворителей на связывание металлических ионов зелёными водорослями *C. vulgaris*, о содержании микроэлементов в некоторых североафриканских травах, о судьбе канцеростатиков на базе Pt при биологической обработке больничных стоков, о роли фульвовых и гуминовых кислот как потенциальных поглотителей Fe в речных водах, о селективном удалении тяжелых металлов производными имидазола, аммония и фосфония, о механизмах токсичности As и т.п.

Секция 9 (**Биоминерализация**). О содержании докладов в этой секции даёт представление их краткий перечень: о взаимодействии полиаминов с Si как биомодели системы минерализации у диатомовых водорослей, о бактериоферритине из *E. coli*, о путях и кинетике образования магнетита у *Magnetospirillum* и т.п.

Секция 10 (**Бионеорганические кластеры и наночастицы**). Примерами докладов в этой секции являются материалы о синтезе новых Fe/S кластеров в активных центрах нитрогеназ, о FeCu-кар-боксилатных кластерах как биологически активных веществах, об Au(III)-витамин C-комплексе как ступени для получения Au-наночастиц, о биологически активных гибридных наноструктурах на базе аминокислотных производных фуллеренов C<sub>60</sub>, о синтезе AuPd-биметаллических наночастиц с помощью апоферритина и т.п.

Секция 11 (**Металлические сенсоры в биологии**). Здесь рассматривались данные по имитации каскадного механизма аллостерических реакций, резко усиливающих первоначальный небольшой сигнал извне в заметный биохимический ответ, по твердофазному синтезу и использованию металлРНК-конъюгатов, по чувствительности биологически важных анионов и свойствам нековалентно-связанной ДНК на примере металакаликсаренов, по синтезу комплексов Rh(III) с азофлоканом как сенсоров для определения гис- и мет-содержащих пептидов, по механизму чувствительности сенсора человека к CO, по контрастным агентам для ЯМР-исследований в нейробиологии, по 2-х фотонной лазерной сканирующей спектроскопии с флуоресцентным Zn(II)-сенсором, по синтезу конъюгатов ферроцен-пептидных нуклеиновых кислот (НК) как новых биосенсоров для НК, по криптатам лантанидов как сенсоров для использования в лектин-гистохимических методах, по исследованию макроциклов Cu с точки зрения их редокс-свойств и т.п.

Секция 12 (**Биофизические и теоретические расчёты**). В этой секции большинство докладов основывалось на компьютерной обработке экспериментальных данных, полученных не только авторами. Например, о механизме связывания гуанина с тетракарбоксилатным антираковым комплексом Rh(II), о структурной модели и свойствах металлотрансмембранного белка аквапорина 4, о комбинированной спектроскопии и квантовой химии при взаимодействии высококовалентных интермедиатов Fe в негеминных ферментах, об исследованиях металл-лигандных взаимодействий в белках-моделях цитохрома *c* и микропероксидазы с помощью дифференциальной спектроскопии в далекой



ИК области, о многообразной роли Mo-S центра в Мо-гидроксилазе, о расчётах электронной структуры Мо- и S-центров в цепи Мо-птеринового радикала у ДМСО-редуктазы, о глико-белковых конъюгатах, связанных с лектинами и ингибированием глюкозидаз, о теоретическом изучении процессов метаболизма на ряде объектов и т.п.

Секция 13 (**Бионеорганическая пребиотическая химия**). В этой секции было всего 4 доклада, касавшихся химической эволюции с точки зрения происхождения жизни на Земле. В частности, в сессионной лекции утверждается первенство “пептид/белкового мира”, образовавшегося перед появлением нуклеиновых кислот. Это утверждение основано на открытиях геохимиков, касающихся свойств первичной атмосферы, которая, оказывается, была не восстановительной, а слабо окислительной. В этих условиях реакции образования пептидов (“солиндуцированные” - SIPF) были простейшим и наиболее вероятным путём синтеза аминокислот. При этом SIPF способствовали синтезу  $\alpha$ -аминокислот.

Пептидные связи, в свою очередь, легко образовывались на глиняных алюмосиликатах с участками Брэнстеда и Льюиса, которые, находясь рядом, резко снижают термодинамический барьер для образования пептидной связи. Приведённые расчёты подтверждают реальность изложенной теории.

Итак, бионеорганическая химия является теоретической основой для современной практической наномедицины.

1) Более половины лекций и докладов на 13 Конференции по бионеорганике были посвящены проблеме **рака и апоптоза**. Из этого следует, что мировое научное сообщество всерьёз настроено на ликвидацию одной из самых трудноизлечимых болезней на Земле. При этом недвусмысленно даёт понять, что путь для решения этой задачи лежит не на пути поиска генетических программ, управляющих продолжительностью жизни и смерти человека в результате накопления свободных радикалов в органеллах клеток, а на пути изучения и понимания более фундаментальных процессов взаимодействия металлов и биолигандов в метаболизме. Мы ещё слабо ориентируемся в сути процессов, приводящих, с одной стороны, к раку, а с другой, - к продлению жизни.

2) Несмотря на небольшое число докладов, посвящённых болезням мозга и нервной системы, они очень важны. В первую очередь, касающихся изучения прионов и их взаимодействия с Cu. Открытие этих белков, отмеченное Нобелевской премией в 1997 г., показало, что передача наследственной информации может осуществляться без участия нуклеиновых кислот. Инфекционным агентом может быть всего одна молекула самого обычного и широко распространённого белка мембран клеток. Причем эта молекула отличается от нормальных только изменённой структурой в пока ещё не определённом домене пептидной цепи. Все прионы, которые оказываются рядом с такой патогенной молекулой, собираются вместе, изменяют свою структуру и тоже становятся инфекционными. В зависимости от места в мозге, куда попадает патогенная молекула, возникает одна из 5 нейродегенеративных энцефалопатий, приводящих к быстрой смерти заболевших. Осмысленных способов борьбы с этими болезнями пока нет, поскольку не выяснен механизм их возникновения. Единственная возможность сделать это – бионеорганический подход к исследованиям и лечению.

3) Подавляющее большинство исследований было проведено с использованием новейших инструментальных методов анализа. Среди них – спектрометрия в вакуумной УФ-, дальней ИК- и видимой областях спектра, Мессбауэровских резонансных, ЭПР, ЯМР, фотоэлектронных, рентгено-флуоресцентных и Рамановских (комбинационного рассеяния) спектрометров. Для определения элементов используют атомно-эмиссионную спектрометрию с аргонной плазмой, а также лазерные электронные микроскопы и полярографию. Таким образом, работы в бионеорганике принципиально возможны только с помощью современной аналитической аппаратуры.

---

В качестве критики отметим, что в материалах 13 Конференции по бионеорганике почти отсутствуют данные по такому “недружественному ко всем формам жизни” элементу, как Al, даже при исследованиях нейродегенеративных заболеваний типа болезни Альцгеймера. Видимо, это можно объяснить наличием отдельных международных конференций и симпозиумов, посвящённых только Al. Такое решение выглядит не совсем логичным, поскольку всё равно решение проблемы требует комплексного многоэлементного изучения.

По-видимому, сходной причиной объясняется отсутствие секции исследований мембран и бионасосов. Однако в данном случае это является принципиальным недостатком, поскольку именно мембраны и оболочки клеток управляют процессами транспорта веществ, энергии и информации, обеспечивая тем самым жизнь организмов и биосферы в целом. Какие выводы можно сделать для нас?

Всего один российский доклад из 900 однозначно свидетельствует, что в нашей стране работы по бионеорганике практически не ведутся. Этот факт особенно удивителен, если принять во внимание, что более половины присуждённых Нобелевских премий по химии и медицине за последние полтора десятка лет связано с этой дисциплиной. Факт бурного развития бионеорганики в мире должен, наконец, побудить химиков и медиков в России ликвидировать это серьёзное отставание от остального мира. Иначе мы просто пропустим совершающееся на наших глазах возникновение наномедицины. Догонять потом будет непросто, и стоять эта погоня будет значительно дороже.