

Por la celebración de  
nuestros primeros diez  
años

# Química bioinorgánica: avances recientes y perspectivas

Enrique J. Baran\*

## Abstract

Some general comments about the objectives and the problematic of Bioinorganic Chemistry are made, followed by a discussion of some recent advances in this field, which involves systems related to the elements copper, molybdenum, iron, chromium, vanadium, nickel, selenium and silicon. Some applied aspects, derived from these studies, as well as general trends, perspectives, and future expected developments are also commented.

## Introducción

La palabra *bioinorgánica* parece encerrar una contradicción profunda ya que el prefijo *bio* significa vida e *inorgánico* es todo lo no viviente, una situación que apunta a una temática fuertemente interdisciplinaria.

Y así es en efecto, ya que la llamada Química Bioinorgánica es una rama interdisciplinaria de la Química que se ocupa de una amplia gama de problemas ubicados en la interfase entre la Química y las Ciencias Biológicas, y que ha tenido un rápido y explosivo desarrollo en las últimas tres décadas, causando un profundo impacto en las Ciencias Naturales (Baran, 1990, 1995a; Lippard, 1993; Lippard y Berg, 1994; Williams, 1991).

El hecho de que en los sistemas vivientes predominan básicamente los elementos carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno, que son también los constituyentes fundamentales de las moléculas orgánicas, creó muchas veces, inconscientemente, la suposición de que sólo los compuestos orgánicos eran esenciales para los seres vivos y que los elementos y compuestos comúnmente llamados "inorgánicos" tenían escasa o ninguna significación para ellos. Sólo muy lentamente se fue tomando conciencia cabal de que diversos sistemas inorgánicos, muchas veces presentes sólo como trazas, eran totalmente esenciales para

todos los seres vivos y que sin ellos la vida no sería de ninguna manera tal como la conocemos.

En la actualidad han llegado a reconocerse como esenciales para casi todas las formas de vida, unas tres docenas de elementos y que son los que se presentan en la figura 1, en forma de lo que habitualmente ha dado en llamarse la Tabla Periódica de los Bioelementos (Baran, 1990, 1995a; Williams, 1991).

La presencia de numerosos metales de transición entre estos elementos esenciales ha sido indudablemente uno de los factores que impulsó a muchos químicos inorgánicos a integrarse al estudio de metalobiomoléculas, con la idea de aplicar en ellos los modelos y conceptos generales de la química de los compuestos de coordinación y poniendo especial énfasis en la comprensión de la manera en que estos sistemas actúan *in vivo*.

Por otra parte, la Química Inorgánica ha llegado a desarrollar un amplia serie de metodologías experimentales (Baran, 1995a; Darnall y Wilkins, 1980; Sauer, 1995; Wright *et al.*, 1986) que pueden ser aplicadas con mucho provecho al estudio de sistemas tan complejos y sofisticados como lo son los biológicos.

El creciente conocimiento de los sistemas inorgánicos presentes en los seres vivos ha permitido establecer toda una serie y variedad de funciones asociados con ellos y, en cierta medida, claramente dependientes de las características de los elementos involucrados. Las funciones generales más importantes usualmente asociadas con metales son las siguientes (Baran, 1995a; Holm *et al.*, 1996; Karlin, 1993; Lippard y Berg, 1994):

1. Funciones estructurales (ejemplos: los fosfatos de calcio involucrados en la fase inorgánica de huesos y dientes de mamíferos, así como los carbonatos u oxalatos de calcio o la sílice que cumplen la misma función en otros organismos, o los llamados "dedos de zinc", estabilizados por este metal, y que cumplen un importante papel en la transmisión de información genética).
2. Activación y transporte de oxígeno (ejemplos: hemoglobina y miglobina así como las hemeritrinas, conteniendo hierro; y las hemocianinas, conteniendo cobre).

\* Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, C. Correo 962, (1900) La Plata, Argentina.  
E-mail: baran@nahuel.biol.unlp.edu.ar  
Fax: (054) 21 259485.

H																			
Na	Mg																		
K	Ca			V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn				As	Sc	Br		
					Mo												I		

Figura 1. Sistema periódico de los bioelementos.

3. Transporte de electrones (ejemplos: las proteínas de Fe/S, llamadas ferredoxinas; las plastocianinas y azurinas, conteniendo cobre).
4. Funciones catalíticas en procesos redox (ejemplos: la catalasa y las peroxidasas dependientes de hierro; las oxidasas dependientes de cobre; la sulfito oxidasa, dependiente de molibdeno; las superóxido dismutasas dependientes de cobre, hierro o manganeso).
5. Funciones catalíticas en reacciones ácido-base (ejemplos: la anhidrasa carbónica y la fosfatasa alcalina, dependientes de zinc; la ureasa, dependiente de níquel).

A estas funciones generales podemos agregar algunos otros sistemas que también contienen metales y que cumplen funciones diferentes a las recién mencionadas. Tales son los casos de los sistemas que participan en la captación, el transporte y la acumulación de metales (*p. ej.* las transferrinas y ferritinas en el metabolismo del hierro, la ceruloplasmina en el metabolismo del cobre), los involucrados en procesos fotoquímicos (*p. ej.* los llamados fotosistemas I y II o las clorofilas) y los que participan en procesos y mecanismos de detoxificación (*p. ej.* las metalotioneínas o los llamados *corpúsculos de inclusión*), así como los sistemas aniónicos y catiónicos que participan en funciones de control, regulación y transmisión.

Un concepto sumamente importante en Quími-

ca Bioinorgánica es la idea de *estado entático*. La esencia de este concepto es que la estructura proteica puede imponer una geometría poco común o inusual (de alta energía) al sitio metálico, que exalta su reactividad (Baran, 1995a; Vallee y Williams, 1968; Williams, 1985).

También resulta interesante remarcar que una de las grandes limitaciones que se han tenido para avanzar más rápidamente en el conocimiento de las propiedades y características estructurales de muchas metalobiomoléculas importantes reside en la dificultad de obtener cristales de calidad adecuada para encarar un estudio cristalográfico de los mismos. En muchos casos, la información estructural disponible está basada solamente en un análisis crítico y comparativo de diversos tipos de resultados y estudios espectroscópicos. De hecho, la mayoría de los avances recientes más espectaculares que comentaremos a continuación, estuvieron ligados a la posibilidad de realizar por primera vez, estudios cristalográficos directos de varios sistemas de gran interés.

#### Algunos avances importantes recientes

En esta sección comentaremos algunos resultados de investigaciones recientes, obtenidos por diversos grupos de trabajo, que constituyen avances valiosos para el mejor conocimiento de aspectos fundamentales de la bioquímica de algunos de los elementos traza esenciales para los organismos vivientes.

### 1. Sistemas dependientes de cobre

El cobre es uno de los elementos metálicos más ampliamente difundidos entre los seres vivos y aparece involucrado en una gran variedad de funciones que abarcan, entre otras, el transporte de electrones, la reducción de oxígeno, el transporte y activación de oxígeno, la dismutación de superóxido, etcétera. (Baran, 1995a; Kaim y Rall, 1996; Sigel, 1981a,b). Se han reconocido tres tipos diferentes de complejos de cobre involucrados en metaloproteínas, a los que suelen llamarse corrientemente cobres de tipo 1, 2 y 3 respectivamente, y que están caracterizados por presentar propiedades espectroscópicas y magnéticas bien diferenciadas (Baran, 1995a; Solomon *et al.*, 1996). Asimismo, se ha determinado que en muchos sistemas biológicos dependientes de este metal suelen aparecer involucrados simultáneamente más de uno de estos tipos de cobres.

El primero de los hallazgos interesantes recientes relacionados con este elemento es la demostración de la existencia de sitios trinucleares de cobre, conformando una novedosa especie de cúmulos metálicos (*clusters*), en diversas oxidasas tales como la ascorbato-oxidasa y algunas lacasas (Messerschmidt, 1997; Solomon y Lowery, 1993; Solomon *et al.*, 1996). En la figura 2 se muestran las características de coordinación de los tres iones cobre involucrados en este tipo de agrupamientos. Están conformados por un sistema de tipo 3, en el cual cada uno de los iones cobre presenta un entorno aproximadamente tetraédrico, coordinado por tres nitrógenos imidazolínicos y unidos entre sí por un puente  $\mu$ -hidroxo. El cobre restante, que es de tipo 2, aparece en coordinación triangular. Es especialmente remarcable el hecho de que todas las distancias Cu-Cu en este sitio son

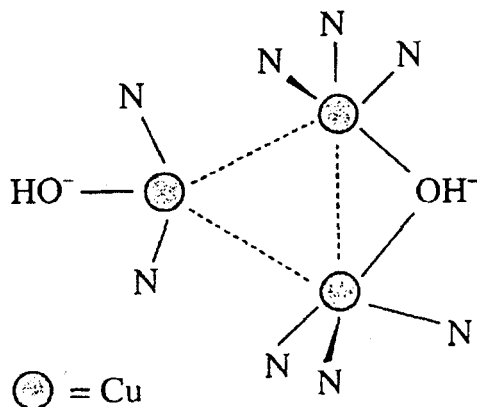


Figura 2. Esquema de los sitios trinucleares de Cu(II) presentes en algunas oxidasas.

menores de 4 Å, lo que implica importantes interacciones entre ellos.

Otro hallazgo reciente muy interesante vinculado con la bioinorgánica del cobre es la caracterización precisa de la forma de coordinación del oxígeno en las hemocianinas. Esta metaloproteína, utilizada por artrópodos y moluscos para el transporte y la activación de  $O_2$ , es una de las más complejas que se conocen debido a sus altos pesos moleculares y sus intrincadas estructuras cuaternarias (Markl, 1996) lo que complicó muchísimo las posibilidades de realizar estudios estructurales por difracción de rayos X.

Casi toda la información que se venía manejando hasta hace pocos años atrás estaba originada en estudios basados en experiencias EXAFS y en análisis espectroscópicos de resonancia Raman (Baran, 1995a), que sugerían, para la especie oxigenada, la ubicación de un grupo peroxo, en forma de puente, entre dos iones Cu(II). Sin embargo, recientemente un estudio cristalográfico de mediana resolución sugiere, por primera vez, una estructura diferente y un tanto inesperada, con el oxígeno intercalado, tal como se muestra en la figura 3 (Magnus *et al.*, 1994; Solomon y Lowery, 1993). Esta novedosa estructura permite, sin embargo, explicar mucho más satisfactoriamente algunos aspectos del comportamiento fisicoquímico de este complejo sistema, que los modelos anteriores no habían logrado justificar adecuadamente (Solomon y Lowery, 1993).

### 2. Sistemas dependientes de molibdeno

El descubrimiento reciente más importante en este campo de la Bioinorgánica es, sin lugar a dudas, la determinación de la estructura del llamado "cofac-

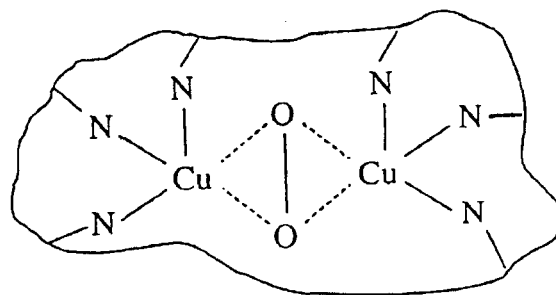
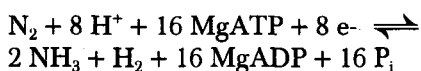


Figura 3. Modelo sugerido para el sitio transportador de O en las hemocianinas, a partir del estudio cristalográfico.

tor de hierro y molibdeno" (FeMoco), que juega un papel central en el mecanismo de acción de las nitrogenasas, capaces de transformar el nitrógeno atmosférico en amoníaco y acerca del cual hubo toda clase de especulaciones, durante los últimos 20 años (Baran, 1995a; Burgess, 1990).

Kim y Rees (1992a,b) lograron cristalizar las dos componentes proteicas de la nitrogenasa, aisladas de *Azotobacter vinelandii*, de forma adecuada para un estudio cristalográfico, demostrando que el FeMoco es una unidad inorgánica de composición  $Fe_7S_8Mo$ , la que se esquematiza en la figura 4. Este cofactor se une a la cadena proteica a través de dos residuos de aminoácidos, uno de cisteína, ligada al hierro, y el otro de histidina, ligado al molibdeno. La esfera de coordinación del molibdeno se completa con dos uniones Mo-O, provistas por una molécula de ácido homocitrónico.

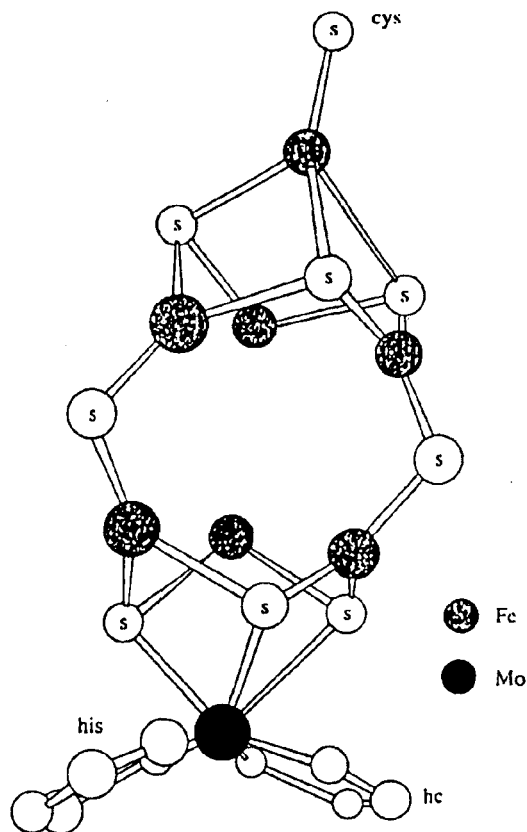
Existen evidencias firmes de que sobre este cúmulo metálico tienen lugar tanto la evolución de  $H_2$  como la reducción del  $N_2$ , de acuerdo con la estequiometría global propuesta para este proceso (Baran, 1995a; Eady y Leigh, 1994; Howard y Rees, 1996):



Como puede verse en la figura 4, la estructura del cofactor está conformada por dos subcúmulos. Uno de ellos tiene una estructura  $Fe_4S_3$ , es decir, es similar a la estructura de una ferredoxina 4:4, con uno de los vértices S desocupados. El segundo, tiene una estructura  $MoFe_3S_3$  análoga, con el anión homocitrato y la histidina unidos al Mo. Ambos subcúmulos se unen eclipsando sus caras  $Fe_3$  y están puenteados por dos (o eventualmente por tres) iones sulfuro. Este esquema muestra que todos los hierros interiores están potencialmente insaturados desde el punto de vista de su coordinación, sugiriendo de esta manera un sitio de coordinación múltiple para el  $N_2$  (Dance, 1996; Thorneley y Lowe, 1996).

El otro aspecto muy interesante vinculado con la nitrogenasa, es el hallazgo de las llamadas "nitrogenasas alternativas", sistemas en los cuales se ha demostrado la sustitución del molibdeno por vanadio o hierro en el FeMoco (Burgess, 1990; Eady y Leigh, 1994; Erfkamp y Müller, 1990), resultados que tienen interesantes implicaciones desde el punto de vista evolutivo de estas especies.

En relación con la Química Bioinorgánica del molibdeno parece valioso comentar que en los últimos años se han intensificado notablemente los



**Figura 4.** Estructura del cofactor de hierro y molibdeno, presente en las nitrogenasas (cys se refiere al residuo de cisteína unida por su átomo de azufre al Fe; his representa al grupo imidazol de un resto de histidina unido por su N, y hc al homocitrato, unido por un carboxilo y un hidrógeno, al Mo).

estudios en torno a sistemas biológicos conteniendo tungsteno, el análogo más pesado del grupo del molibdeno, habiéndose identificado un importante número de proteínas conteniendo este metal en una variada gama de microorganismos. Los sistemas biológicos conteniendo tungsteno aparecen como entes catalíticos muy versátiles para la activación de grupos carbonilo (Hagen y Arendsen, 1998; Johnson *et al.*, 1996). En estos sistemas el metal parece estar presente en una estructura similar a la del cofactor de molibdeno, que utilizan como ligante a las llamadas molibdopterinas (Baran, 1995a; 1997c).

### 3. Sistemas dependientes de hierro

En este campo uno de los hallazgos más interesantes se relaciona con el descubrimiento de numerosos nuevos sistemas bioinorgánicos que presentan la unidad estructural Fe-O-Fe. Hasta hace relativamen-

te poco tiempo se suponía que el único sistema biológico que contenía este tipo de unidades eran las hemeritinas, un transportador de oxígeno presente en varios organismos marinos primitivos (Baran, 1995a). En años recientes se ha hecho evidente que estos centros dinucleares están ampliamente difundidos en la Naturaleza y son sumamente versátiles ya que no sólo pueden participar de la activación y el transporte de oxígeno, sino que aparecen involucrados también en el transporte de electrones, son capaces de insertar oxígeno en un enlace C-H y aun de hidrolizar ésteres fosfóricos a valores de pH relativamente bajos (Vincent *et al.*, 1990; Wilkins, 1992).

Recientemente se ha logrado aislar, de fuentes vegetales, un sistema similar a las fosfatasa ácida púrpura pero que contiene una unidad estructural de tipo Fe-O-Zn (Strätter *et al.*, 1995) en lugar de la Fe-O-Fe, presente en tejidos animales. De todas maneras se ha encontrado que es posible transformar las fosfatasa de origen animal a una forma FeZn y las de origen vegetal a la forma FeFe, manteniéndose la actividad en ambas (Klabunde y Krebs, 1997).

La abundancia y elevada estabilidad de esos sitios binucleares hace pensar que este tipo de unidades estructurales sean bastante más comunes de lo que hasta ahora se suponía, siendo muy probable que se las llegue a encontrar en otros sistemas bioinorgánicos. Asimismo, se ha sugerido que este tipo de unidades podría tener también algún papel relevante en la bioquímica del manganeso, en forma de sitios Mn-O-Mn (Baran, 1995a).

#### 4. Sistemas dependientes de cromo

Durante las últimas décadas un material denominado genéricamente *factor de tolerancia a la glucosa* (FTG) ha dominado el campo de la bioquímica del cromo (Baran, 1995a, 1997c). Este sistema, cuyo aislamiento y caracterización encierra numerosas dificultades, fundamentalmente porque se torna inestable a medida que aumenta su pureza, ha generado una larga historia de contradicciones y de resultados irreconciliables. Tradicionalmente se suponía que el FTG era un complejo de Cr(III) ligado a ácido nicotínico y a glutatión (o eventualmente a los constituyentes de este tripéptido: glicina, L-cisteína y L-ácido glutámico), seguramente estabilizado por alguna proteína.

El avance reciente más importante se ha generado a partir del aislamiento y caracterización de un oligopéptido de bajo peso molecular, obtenido de diversos tejidos de mamíferos, y capaz de ligar cuatro iones Cr(III) (Davis y Vincent, 1997). Los primeros

estudios con este sistema sugieren que el mismo tiene realmente una función en el metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos, y algún tipo de participación en el mecanismo de acción de la insulina. Asimismo, estudios espectroscópicos sugieren que el cromo forma parte de algún tipo de cúmulo multipuntaado por aniones carboxilato y se han hecho también algunos avances en la elucidación de la estructura primaria. También se ha sugerido que el péptido podría tener una función en la detoxificación y excreción de excesos de cromo.

Otra conclusión interesante que permiten estos nuevos resultados es que, aparentemente, este complejo de cromo ligado al péptido sería realmente el sistema natural biológicamente activo mientras que las preparaciones de FTG caracterizadas y discutidas por diferentes autores no serían más que un producto de degradación de ese sistema, obtenido durante los intentos de aislamiento y purificación del mismo (Sumrall y Vincent, 1997).

#### 5. Sistemas dependientes de vanadio

Si bien la esencialidad del vanadio para las formas más desarrolladas de vida, incluyendo al hombre, sigue siendo motivo de diversas controversias, se han acumulado crecientes evidencias acerca de esa posibilidad (Baran, 1997c, Nielsen, 1991).

En la actualidad, las mejores evidencias de un papel biológico de este elemento provienen de bacterias (las ya mencionadas nitrogenasas alternativas dependientes de vanadio) y de plantas (las haloperoxidasas dependientes de vanadio, e identificadas en algas y líquenes (Baran, 1995a; Wever y Kustin, 1990)). En este campo se ha logrado muy recientemente un avance altamente significativo al lograr determinarse las características estructurales del sitio activo de la cloroperoxidasa dependiente de vanadio, presente en el hongo *Curvularia inaequalis* (Messerschmidt y Wever, 1996). Las características de este sitio se muestran en la figura 5. En el estado nativo el vanadio está presente como vanadato en coordinación trigonal bipyramidal, rodeado por tres oxígenos en el plano de la bipyramide y un oxhidrilo y un N imidazolínico, proveniente de un resto de histidina. La coordinación del vanadio a la proteína ocurre a través de este último residuo y de múltiples puentes de hidrógeno que se establecen entre los átomos de oxígeno y varios residuos proteicos cargados positivamente.

También deben citarse progresos importantes en cuanto a la comprensión de los mecanismos de

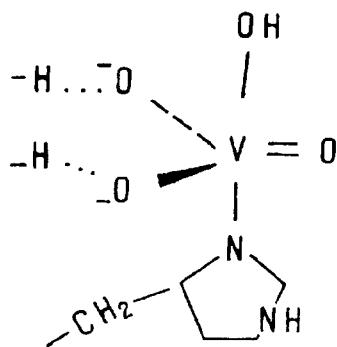


Figura 5. Características del sitio activo de la cloroperoxidasa aislada del hongo *Curvularia inaequalis*.

reacción de estos sistemas dependientes de vanadio (Butler y Baldwin, 1997).

En los últimos diez años también se ha avanzado mucho en la caracterización estructural y espectroscópica de sistemas sencillos muy útiles para avanzar en la mejor comprensión de los efectos biológicos de este elemento (Rehder, 1991; Slebodnick *et al.*, 1997).

Nuestro grupo de investigación viene haciendo aportes continuados a este campo de la Química Bioinorgánica desde hace más de una década. En especial, los esfuerzos han estado centrados inicialmente en torno a la interacción de especies de vanadio con nucleótidos y sistemas relacionados, temática que ha sido recientemente resumida en forma detallada (Baran, 1995b), y posteriormente al estudio de modelos vinculados al metabolismo de este elemento en organismos superiores (Baran, 1997b). En este contexto, hemos analizado los siguientes problemas y sistemas: los procesos de reducción biológica de vanadio(V) a  $VO^{2+}$ ; la interacción del catión oxovanadio(IV) así generado con diferentes tipos de biomoléculas; la acumulación de vanadio en tejidos duros y sistemas conexos. En el contexto de estos trabajos, hemos iniciado también estudios vinculados a la detoxificación de este elemento (Baran, 1998) y a su posible actividad farmacológica (Baran, 1997a).

Este último aspecto ha concitado un gran interés en años recientes debido a la actividad insulino-mimética y antitumoral detectada en un importante número de compuestos simples y complejos de vanadio (Baran, 1997a; Djordjevic, 1995; Orvig *et al.*, 1995).

## 6. Sistemas dependientes de níquel

Hacia fines de la década de los sesenta empezó a

reconocerse claramente la esencialidad del níquel en diferentes sistemas bacterianos (Baran, 1995a). Este campo de la bioinorgánica es uno de los que más interesantes y continuados avances ha venido mostrando desde entonces (Lancaster Jr., 1988; Sigel y Sigel, 1988).

Un descubrimiento fascinante en este campo fue el hallazgo de la presencia en ciertos sistemas bacterianos de lo que dio en llamarse el factor F-430 y que contiene al níquel asociado a un ligante tetrapirrólico muy peculiar (figura 6) al que suele denominarse corfina, para remarcar su relación con la porfina y la corrina. Este sistema es el grupo prostético de la enzima metil-coenzima M reductasa, que cataliza la etapa final en la formación biológica de metano (Baran, 1995a; Jaun, 1994). La reciente determinación de la estructura de la propia enzima (Ermler *et al.*, 1997) permite también empezar a tener una imagen más clara acerca de su mecanismo de reacción.

En este campo ha habido otros dos descubrimientos recientes, de muy fuerte impacto. Por un lado, la determinación de las características del sitio activo de la ureasa y por el otro la caracterización estructural del cúmulo de Fe/Ni en una hidrogenasa.

La ureasa es, por muchas razones, un sistema enzimático muy peculiar (Lippard, 1995; Karplus *et al.*, 1997). Fue la primera enzima que logró cristalizarse (1926) y fue también el primer sistema bioinorgánico que se demostró dependiente de níquel (1975). Finalmente, ahora, ha sido posible determi-

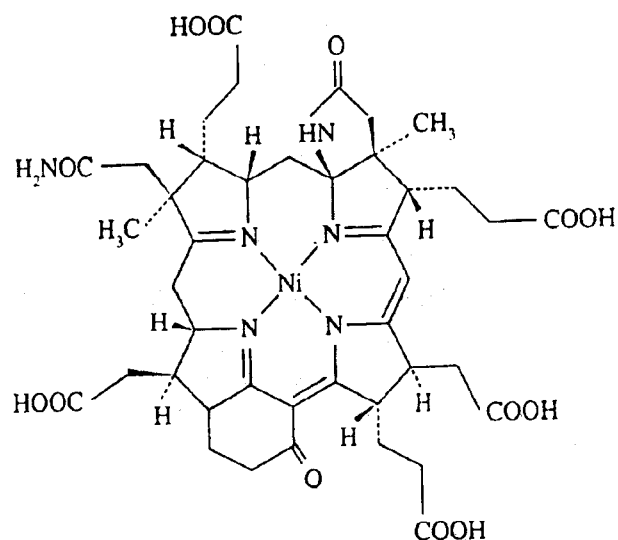


Figura 6. Estructura del cofactor F-430.

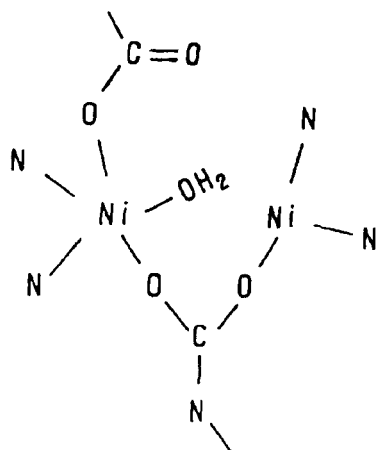
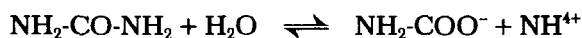
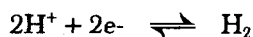


Figura 7. Esquema del sitio activo bimetálico de la ureasa (todos los átomos de N unidos a Ni pertenecen a grupos imidazol, provenientes de residuos de histidina).

nar las características del sitio activo de esta enzima, a través de un estudio cristalográfico de mediana resolución (Jabri *et al.*, 1995). Como se muestra en la figura 7, se trata de un sitio bimetálico con dos iones Ni(II), separados unos 3.5 Å y puenteados por los dos oxígenos de un resto carbamato. Uno de los iones metálicos presenta una geometría aproximadamente bipiramidal trigonal (dos N imidazolínicos de sendos residuos de histidina y un O de una molécula de agua en posición ecuatorial y las posiciones apicales ocupadas por otros dos tomos de O, uno proveniente de un residuo de aspartato y el otro, el perteneciente al ya mencionado puente de carbamato). El segundo centro metálico aparece claramente insaturado ya que su esfera de coordinación está conformada por el oxígeno del puente y dos N imidazolínicos. Este sitio es, evidentemente, el lugar donde debe fijarse el sustrato, mientras que la molécula de agua posicionada en el otro sitio, seguramente participa en el proceso hidrolítico catalizado por esta enzima (Baran, 1995a; Lippard, 1995):



El segundo de los descubrimientos está vinculado con las hidrogenasas. Estas enzimas catalizan la generación o el consumo de  $\text{H}_2$  gaseoso, con la participación de donadores o aceptores electrónicos:



jugando un papel esencial en el metabolismo de numerosas bacterias. Se conocen hidrogenasas dependientes únicamente de hierro, otras dependien-

tes de hierro y níquel y, las más complejas, dependientes de hierro, níquel y selenio (Baran, 1995a).

En 1995, se logró determinar la estructura cristalina de una hidrogenasa bacteriana dependiente de Fe/Ni (Volbeda *et al.*, 1995). Como en otros casos, la estructura del sitio activo muestra algunas particularidades inesperadas (Fontecilla Camps, 1996). Se trata de un sitio bimetálico, con los tomos de Fe y Ni muy próximos (ca. 2.8 Å). El níquel aparece coordinado por cuatro azufres de residuos de cisteína, dos de los cuales lo puentean con el otro centro metálico, tal como se esquematiza en la figura 8. Los ligantes sobre el hierro parecen ser de naturaleza no proteica y, aparentemente, también existe un puente adicional, X, entre los dos centros metálicos no identificado aún con certeza. También se ha especulado sobre la posibilidad de que en las hidrogenasas que contienen selenio, uno de los residuos de cisteína ubicados sobre el Ni, sea reemplazado por uno de selenocisteína.

### 7. Sistemas dependientes de selenio

En años recientes se han mencionado reiteradamente los potenciales efectos benéficos de este elemento, debido a su reconocida acción antioxidante y por su pretendida acción anticancerígena. Asimismo, se ha avanzado en el mejor conocimiento de enfermedades claramente relacionadas a deficiencias del mismo, tanto en humanos (enfermedad de Keshan y mal de Kashin-Beck) cuanto en animales (*mulberry hearth disease*, *white muscle disease*). Por otro lado, también se ha logrado caracterizar una serie de sistemas enzi-

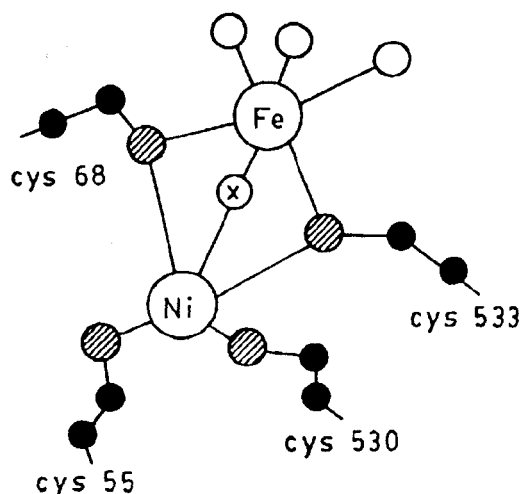


Figura 8. Esquema del sitio bimetálico de la hidrogenasa de *Desulfovibrio gigas* (cys se refiere a los diferentes residuos de cisteína involucrados en la coordinación, a través de sus átomos de azufre).

máticos dependientes de selenio, siendo el mejor conocido —y sin duda uno de los más importantes— la glutatión peroxidasa (Baran, 1995a; 1997d). Se supone que el papel fisiológico fundamental de esta enzima es el de catalizar la destrucción de hidroperóxidos lipídicos, generados como especies colaterales muy reactivas en la reducción incompleta de O<sub>2</sub> a agua. Para su funcionamiento la enzima utiliza al glutatión reducido (GSH) como cofactor:



En este proceso, los hidroperóxidos son transformados en una mezcla de agua y alcohol, fácilmente eliminable por los organismos, y el GSH es oxidado a GSSG.

También se ha ido acumulando mayor información acerca de la actividad anticancerígena de este elemento, por ejemplo a partir del hallazgo de que las muertes por cánceres, son marcadamente menores en regiones del mundo con suelos ricos en selenio (Baran, 1997d).

Recientemente, se ha informado también que pacientes afectados por SIDA presentan claras evidencias de deficiencias de selenio y una marcada disminución en la actividad de glutatión —peroxidasa (Dworkin *et al.*, 1988) y algunos estudios de suplementación de selenio a este tipo de enfermos han mostrado algunos efectos altamente positivos sobre su estado general (Olmsted *et al.*, 1988), hecho que refuerza la idea, expresada por diversos autores, de que este elemento también jugaría un papel fundamental para el correcto funcionamiento de los sistemas de autoinmunidad (Baran, 1997d).

### 8. Sistemas dependientes de silicio

Durante mucho tiempo se especuló en torno a las posibles funciones de este elemento en biología, dada su abundancia en la corteza terrestre y las pruebas claras de su presencia en numerosos organismos vivos. Su esencialidad quedó claramente establecida a través de muy prolijos e interesantes estudios nutricionales, que mostraron que su deficiencia produce cambios profundos en la estructura ósea y cartilaginosa y severos problemas de crecimiento en los animales de laboratorio utilizados en esas experiencias (Baran, 1997c).

Estos hechos y el reconocimiento de que la sílice es uno de los biominerales más ampliamente difundidos, sugirieron una importante participación de este elemento en la formación y estabilización de la estructura dura de los organismos superiores (Ba-

ran, 1995a, 1997c, Nielsen, 1991). Sin embargo, en años recientes ha comenzado a plantearse una nueva posible función para el silicio. Se ha sugerido que el mismo no tendría una función biológica directa, sino que su actividad esencial sería la de regular la biodisponibilidad de aluminio (Birchall, 1990), un elemento sumamente tóxico para todas las formas de vida (Williams, 1996). Desde el punto de vista químico esta posibilidad aparece como muy razonable dada la especial afinidad entre Si y Al demostrada, por ejemplo, por la facilidad con la que los grupos AlO<sub>4</sub><sup>5-</sup> pueden reemplazar a los SiO<sub>4</sub><sup>4-</sup> en minerales generando las típicas y muy variadas estructuras de aluminosilicatos.

Esta nueva idea acaba de extenderse a posibles efectos reguladores del silicio en relación con otros elementos (esenciales), como por ejemplo hierro y calcio (Perry y Keeling-Tucker, 1998), lo que amplía notablemente el panorama de los posibles efectos de este bioelemento.

### Algunos aspectos aplicados de la Química Bioinorgánica

En los últimos años ha comenzado a notarse un creciente impacto de un sinnúmero de aplicaciones y desarrollos derivados directamente de informaciones, experiencias y modelos generados por la Química Bioinorgánica.

Así, ya se han llevado a escala industrial sistemas enzimáticos inmovilizados capaces de catalizar muy eficientemente ciertos procesos de gran importancia económica (Baran, 1995a; Chibata *et al.*, 1986) y se han producido avances significativos con los llamados procesos de biolixiviación, o lixiviación microbiana que tienen ya notable impacto en la metalurgia extractiva (Baran, 1995a; Ewart y Hughes, 1991).

Por otra parte, ya se comienza a hablar de una catálisis bioinorgánica (Reedijk, 1993), centrada en la posible utilización de sistemas similares a los biológicos para aplicarlos en el campo de la catálisis industrial.

Por otro lado, la medicina y la farmacología se han visto notablemente beneficiadas por estos estudios y está en incipiente desarrollo una nueva forma de encarar la Farmacología Inorgánica, a través de la Química Bioinorgánica. Se han logrado avances importantes en lo que hace a la remoción de metales (tóxicos o esenciales, en exceso) a través de las llamadas “quelatoterapias” basadas en un cada vez mejor conocimiento de los ligantes involucrados en el manejo natural de esos elementos (Baran, 1995a;



Taylor y Williams, 1995). Asimismo, la suplementación de elementos esenciales, tanto en medicina humana como veterinaria, ha comenzado a transitar por carriles con una más sólida y ordenada base científica.

También debe destacarse la creciente utilización de complejos de diversos metales con determinadas y bien definidas acciones farmacológicas (Abrams y Murrer, 1993; Baran, 1995a; Farrell, 1989), como lo son, por ejemplo, la utilización de compuestos de metales pesados, especialmente del platino, en los tratamientos de cánceres de diverso tipo (Fricker, 1994) o los fármacos con base en oro (crisoterapias) que se utilizan en los tratamientos de cuadros de artritis crónicas (Baran, 1986) o el descubrimiento más reciente de la importante actividad farmacológica de algunos polioxometalatos (Baran, 1992). Y no debe dejar de mencionarse también el nuevo interés despertado por ciertos fármacos a base de bismuto para el tratamiento de úlceras gástricas (Baran y Tobón-Zapata, 1995) o los ya mencionados efectos insulino-miméticos observados en complejos de vanadio (Baran, 1997a), que ofrecen nuevas e interesantes perspectivas para el tratamiento de bien conocidos y ampliamente difundidos desórdenes fisiológicos.

Por otra parte, el empleo de compuestos de litio en el tratamiento de desórdenes psíquicos, la potenciación de ciertas drogas orgánicas a través de sus complejos metálicos, la utilización de radiofármacos y sistemas relacionados o las terapias por capturas de neutrones, así como la caracterización de nuevos materiales biocerámicos o de sistemas sensibilizadores de radiaciones, son otros tantos campos donde la influencia de la Química Bioinorgánica está haciendo sentir de continuo sus efectos.

### Algunas perspectivas y tendencias futuras

A través de la información aportada en las secciones precedentes se hace evidente que la Química Bioinorgánica, como actividad científica inter y multidisciplinaria, tiene en este momento una dinámica extraordinariamente grande y cubre una enorme diversidad de campos e intereses.

Por otra parte, también se ha ido definiendo y perfilando en forma nítida otra actividad similar, generada en la interfase entre las ciencias biológicas y la química orgánica, conocida ya desde hace tiempo como *Química Bioorgánica* (Breslow, 1998; Dugas, 1996). Estos dos campos tienen, evidentemente, muchos aspectos e intereses en común y a través de una

mayor interrelación entre ellos pueden esperarse avances muy valiosos e interesantes, tales como el mejor conocimiento de procesos básicos en la síntesis de biomoléculas fundamentales o de sus mecanismos de reacción y aun en aspectos aplicados de gran interés actual, como lo son el diseño y desarrollo de nuevos fármacos o el perfeccionamiento y mejor aprovechamiento de procesos biotecnológicos.

Asimismo, toda la discusión precedente ha mostrado también que en estos últimos años se han podido conocer detalles estructurales de un gran número de sistemas bioinorgánicos importantes y es esperable que ese tipo de información siga creciendo en años venideros a ritmo creciente y sostenido. A la luz de esa nueva información será posible seguir avanzando en el mejor conocimiento de los mecanismos de reacciones en las que participan esos sistemas, extenderlos a sistemas similares y conocer en detalle y con bases más firmes muchos aspectos puntuales de diversos procesos vitales fundamentales. Y, en otro orden de cosas, es esperable que los próximos años terminen por echar luz sobre la pretendida esencialidad o no de varios elementos-traza, para los que esta posibilidad sigue siendo motivo de controversias y discusiones (*p. ej.* Li, Rb, Sr, Ba, Cd) (Baran, 1997c).

También pueden esperarse avances importantes en relación a desórdenes y enfermedades asociadas con desbalances en los niveles de elementos esenciales o en relación a otras, inducidas o generadas por elementos o sistemas tóxicos. Y, en la medida que nuestros conocimientos progresen en esos sentidos, seguramente se estará en condiciones de formular y desarrollar nuevos fármacos, cada vez más específicos y potentes para enfrentar esas situaciones.

Por otra parte, los esperados avances tendrán también implicaciones importantes en otros campos, tales como la preservación del medio ambiente, el manejo de los suelos, la explotación agrícola-ganadera, el desarrollo de nuevos biomateriales y aun las tecnologías mineras de prospección, extracción y concentración (Baran, 1995a).

Finalmente, es también esperable un importante incremento en los estudios teóricos vinculados con la Química Bioinorgánica y a través de los cuales se pueda sacar mayor provecho de la información aportada por las cada vez más sofisticadas y complejas metodologías experimentales y al mismo tiempo llegar a entender en forma más acabada y satisfactoria las características básicas de muchos procesos fisiológicos y metabólicos fundamentales. Dos son

los enfoques teóricos que aparecen, en primera instancia, como adecuados para encarar este tipo de estudios: los métodos de orbitales moleculares (OM) y los métodos de la mecánica molecular. Los métodos de OM abarcan desde el llamado método de Hückel extendido y los cálculos semi-empíricos (que requieren algún tipo de parametrización), hasta los métodos *ab initio* de Hartree-Fock con interacción de configuración y los del funcional de densidad. Por su parte, los métodos de la mecánica molecular aparecen como especialmente aptos para estudios energéticos vinculados con problemas conformacionales de proteínas y en años recientes se han logrado resultados muy interesantes con estas metodologías para una gran variedad de sistemas bioinorgánicos (Zimmer, 1995). Incluso, se han llegado a desarrollar algunas metodologías mixtas (*embedded cluster methodologies*) en las cuales un determinado cúmulo metálico es descrito por metodologías de OM y el entorno proteico por campos de fuerza (Dance, 1996). Asimismo, los estudios teóricos seguramente generarán también progresos importantes para un mejor conocimiento de los aspectos mecanísticos y energéticos asociados con los procesos de transferencia electrónica en biomoléculas (Williams, 1989).

### Agradecimientos

El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET, institución a la que agradece el valioso y continuado apoyo a su labor. Asimismo, agradece a los miembros de su grupo de trabajo por el continuo intercambio de ideas y enriquecedoras discusiones. ■

### Bibliografía

- Abrams, M.J. y Murrer, B.A., Metal compounds in therapy and diagnosis, *Science*, **261**, 725-730 (1993).
- Baran, E.J., La nueva farmacoterapia inorgánica. III. Compuestos de oro (crisoterapia), *Acta Farm. Bonaerense*, **5**, 21-26 (1986).
- Baran, E.J., Los metales esenciales para la vida, *Ciencia Hoy*, **2**, 50-57 (1990).
- Baran, E.J., La nueva farmacoterapia inorgánica. XV. Comentarios sobre la actividad farmacológica de algunos polioxometalatos, *Acta Farm. Bonaerense*, **11**, 155-160 (1992).
- Baran, E.J., Química Bioinorgánica, McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid, 1995a.
- Baran, E.J., en: *Metal Ions in Biological Systems* (H. Sigel y A. Sigel, eds.), Vol. 31: *Vanadium and its Role in Life*, p. 129-146, Marcel Dekker, N. York, 1995b.
- Baran, E.J., La nueva farmacoterapia inorgánica. XVII. Compuestos de vanadio, *Acta Farm. Bonaerense*, **16**, 43-52 (1997a).
- Baran, E.J., Model studies related to vanadium metabolism, *Bol. Soc. Chil. Quím.*, **42**, 247-256 (1997b).
- Baran, E.J., Los nuevos bioelementos: realidad y especulaciones, *Anales Soc. Cient. Argent.*, **227** (1997c), en prensa.
- Baran, E.J., Selenio: la importancia de un elemento traza esencial, *Ciencia Investig.*, **50**, 39-44 (1997d).
- Baran, E.J., en: *Advances in Environmental Science and Technology* (J.O. Nriagu, ed.), Vol. 31: *Vanadium in the Environment*, p. 317-345, J. Wiley, N. York, 1998.
- Baran, E.J. y Tobón-Zapata, G.E., La nueva farmacoterapia inorgánica. XVI. Compuestos de bismuto, *Acta Farm. Bonaerense*, **14**, 133-138 (1995).
- Birchall, J.D., The role of silicon in biology, *Chem. Brit.*, **26**, 141-144 (1990).
- Breslow, R., Bioorganic chemistry: A natural and unnatural science, *J. Chem. Educat.*, **75**, 705-718 (1998).
- Burgess, B., The iron-molybdenum cofactor in nitrogenase, *Chem. Rev.*, **90**, 1377-1406 (1990).
- Butler, A. y Baldwin, A.H., Vanadium bromoperoxidases and functional mimics, *Struct. Bonding*, **89**, 109-132 (1997).
- Chibata, J., Tosa, T. y Sato, T., Biocatalysis: Immobilized cells and enzymes, *J. Mol. Catal.*, **37**, 1-12 (1986).
- Dance, J., Theoretical investigations of the mechanism of biological nitrogen fixation at the fmo cluster site, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1**, 581-586 (1996).
- Darnall, D.W. y Wilkins, R.G., *Methods for Determining Metal Ion Environment in Proteins*, Elsevier/North Holland, New York, 1980.
- Davis, C.M. y Vincent, J.B., Chromium in carbohydrate and lipid metabolism, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2**, 675-679 (1997).
- Djordjevic, C., en: *Metal Ions in Biological Systems* (H. Sigel y A. Sigel, eds.), Vol. 31: *Vanadium and its Role in Life*, p. 595-616, M. Dekker, N. York, 1995.
- Dugas, H. *Bioorganic Chemistry*, 3rd. ed., Springer, N. York, 1996.
- Dworkin, B.M., Rosenthal, W.S., Wormser, G.P., Weiss, L., Nuñez, M., Joline, C. y Herp, A., Abnormalities of blood selenium and glutathione peroxidase activity in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome and AIDS-Related Complex, *Biol. Trace Elem. Res.*, **15**, 167-177 (1988).
- Eady, R. y Leigh, G.F., Metals in nitrogenases, *J. Chem. Soc. Dalton Transact.*, **1994**, 2739-2747.
- Erfkamp, J. y Müller, A., Die Stickstoff-Fixierung, *Chem. Unserer Zeit*, **24**, 267-279 (1990).
- Ermler, U., Grabarse, W., Shima, S., Goubeaud, M. y Thauer, R.K., Crystal structure of methyl-coenzyme M reductase: The key enzyme of biological methane formation, *Science*, **278**, 1457-1462 (1997).
- Ewart, D.K. y Hughes, M.N., The extraction of metals from ores, *Adv. Inorg. Chem.*, **36**, 103-135 (1991).
- Farrell, N., *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer, Dordrecht, 1989.
- Fontecilla Camps, J.C., The active site of the Ni-Fe hydrogenases: Model chemistry and crystallographic results, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1**, 91-98 (1996).
- Fricker, S.P. (ed.), *Metal Compounds in Cancer Therapy*, Chapman & Hall, London, 1994.
- Hagen, W.R. y Arendsen, A.F., The bio-inorganic chemistry of tungsten, *Struct. Bonding*, **90**, 161-192 (1998).
- Holm, R.H., Kennepohl, P. y Solomon, E.J., Structural and functional aspects of metal sites in Biology, *Chem. Rev.*, **96**, 2239-2314 (1996).
- Howard, J.B. y Rees, D.C., Structural Basis of Biological Nitrogen Fixation, *Chem. Rev.*, **96**, 2965-2982 (1996).

- Jabri, E., Carr, M.B., Hausinger, R.P. y Karplus, P.A., The crystal structure of urease from *Klebsiella aerogenes*, *Science*, **268**, 998-1004 (1995).
- Jaun, B., Coenzym F430 aus Methan-Bakterien: Zusammenhänge zwischen der Struktur des hydrporphinoïden Liganden und der Redoxchemie des Nickelzentrums, *Chimia*, **48**, 50-55 (1994).
- Johnson, M.K., Rees, D.C. y Adams, W.W., Tungstoenzymes, *Chem. Rev.*, **96**, 2817-2839.
- Kaim, W. y Rall, J., Copper: A "modern" bioelement, *Angew. Chem. internat. edit. engl.*, **35**, 43-60 (1996).
- Karlin, K.D., Metalloenzymes, structural motifs, and inorganic models, *Science*, **261**, 701-708 (1993).
- Karplus, P.A., Pearson, M.A. y Hausinger, R.P., 70 years of crystalline urease: What have we learned?, *Acc. Chem. Res.*, **30**, 330-337 (1997).
- Kim, J. y Rees, D.C., Crystallographic structure and functional implications of the nitrogenase molybdenum-iron protein from *Azotobacter vinelandii*, *Nature*, **360**, 553-560 (1992 a).
- Kim, J. y Rees, D.C., Structural models for the metal centers in the nitrogenase molybdenum-iron protein, *Science*, **257**, 1677-1682 (1992 b).
- Klabunde, Th. y Krebs, B., The dimetal center in purple acid phosphatases, *Struct. Bonding*, **89**, 177-198 (1997).
- Lancaster Jr., J.R. (ed.), *The Bioinorganic Chemistry of Nickel*, Verlag Chemie, N. York, 1988.
- Lippard, S.J., Bioinorganic chemistry: A maturing frontier, *Science*, **261**, 699-700 (1993).
- Lippard, S.J., At last the crystal structure of urease, *Science*, **268**, 996-997 (1995).
- Lippard, S.J. y Berg, J.M., *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, 1994.
- Magnus, K.; Ton-That, H., y Carpenter, J.E., Recent structural work on the oxygen transport protein hemocyanin, *Chem. Rev.*, **94**, 727-735 (1994).
- Markl, J., Blaues Blut: Struktur, Funktion und Evolution der Hemocyanine, *Chem. Unserer Zeit*, **30**, 6-18 (1996).
- Messerschmidt, A., *Multi-Copper Oxidases*, World Scientific, Singapore, 1997.
- Messerschmidt, A. y Wever, R., X-ray structure of a vanadium-containing enzyme: Chloroperoxidase from the Fungus *Curvularia inaequalis*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 392-396 (1996).
- Nielsen, F.H., Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel and arsenic: Current knowledge and speculation, *FASEB J.*, **5**, 2661-2667 (1991).
- Olmsted, L., Schrauzer, G.N., Flores-Arce, M. y Dowd, J., Selenium supplementation of symptomatic Human Immunodeficiency Virus infected patients, *Biol. Trace Elem. Res.*, **20**, 59-65 (1989).
- Orvig, C., Thompson, K.H., Battell, M. y McNeill, J.H., en: *Metal Ions in Biological Systems* (H. Sigel y A. Sigel, eds.), Vol. 31: *Vanadium and its Role in Life*, p. 575-594, M. Dekker, N. York, 1995.
- Perry, C.C. y Keeling-Tucker, T., Aspects of the bioinorganic chemistry of silicon in conjunction with the biometals calcium, iron and aluminium, *J. Inorg. Biochem.*, **69**, 181-191 (1998).
- Reedijk, J. (ed.), *Bioinorganic Catalysis*, Marcel Dekker, N. York, 1993.
- Rehder, D., The bioinorganic chemistry of vanadium, *Angew. Chem. int. ed. engl.*, **30**, 148-167 (1991).
- Sauer, K. (ed.), *Methods in Enzymology*, Vol. 246: *Biochemical Spectroscopy*, Academic Press, San Diego, 1995.
- Sigel, H. (ed.), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 12: *Properties of Copper*, Marcel Dekker, N. York, 1981a.
- Sigel, H. (ed.), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 13: *Copper Proteins*, Marcel Dekker, N. York, 1981b.
- Sigel, H. y Sigel, A. (eds.), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 23: *Nickel and its Role in Biology*, Marcel Dekker, N. York, 1988.
- Slebodnick, C., Hamstra, B.J. y Pecoraro, V.L., Modelling the biological chemistry of vanadium: Structural and reactivity studies elucidating biological function, *Struct. Bonding*, **89**, 51-108 (1997).
- Solomon, E.J. y Lowery, M.D., Electronic structure contributions to function in bioinorganic chemistry, *Science*, **259**, 1575-1581 (1993).
- Solomon, E.J., Sundaram, U.M. y Machonkin, T.H., Multicopper oxidases, *Chem. Rev.*, **96**, 2563-2605 (1996).
- Strätter, N., Klabunde, Th., Tucker, P., Witzel, H. y Krebs, B., Crystal structure of a purple acid phosphatase containing a dinuclear Fe(III)-Zn(II) active site, *Science*, **268**, 1489-1492 (1995).
- Sumrall, K.H. y Vincent, J.B., Is glucose tolerance factor an artifact produced by acid hydrolysis of low-molecular-weight chromium-binding substance?, *Polyhedron*, **16**, 4171-4177 (1997).
- Taylor, D.M. y Williams, D.R., Trace elements, medicine and chelation therapy, *Royal Soc. Chem.*, London, 1995.
- Thorneley, R.N.F. y Lowe, D.J., Nitrogenase: Substrate binding and activation, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1**, 576-580 (1996).
- Vallee, B.L. y Williams, R.J.P., Metalloenzymes: The entatic nature of their active sites, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **59**, 498-505 (1968).
- Vincent, J.B., Olivier-Lilley, G.L. y Averill, B.A., Proteins containing oxo-bridged dinuclear iron centers: A bioinorganic perspective, *Chem. Rev.*, **90**, 1447-1467 (1990).
- Wever, R. y Kustin, K., Vanadium: A biologically relevant element, *Adv. Inorg. Chem.*, **35**, 81-115 (1990).
- Volbeda, A., Charon, M.E., Piras, C., Hatchikian, E.C., Frey, M. y Fontecilla Camps, J.C., Crystal structure of the nickel-iron hydrogenase from *Desulfovibrio gigas*, *Nature*, **378**, 580-587 (1995).
- Wilkins, R., Binuclear iron centres in proteins, *Chem. Soc. Rev.*, **21**, 171-178 (1992).
- Williams, R.J.P., Metallo-enzyme catalysis: The entatic state, *J. Mol. Catal.*, **30**, 1-26 (1985).
- Williams, R.J.P., Electron transfer in biology, *Mol. Phys.*, **68**, 1-23 (1989).
- Williams, R.J.P., The Chemical Elements of Life, *J. Chem. Soc. Dalton Transact.*, **1991**, 539-546.
- Williams, R.J.P., Aluminium and biological systems: An introduction, *Coord. Chem. Rev.*, **149**, 1-9 (1996).
- Wright, J.R., Hendrickson, W.A., Osaki, S. y James, J.T., *Physical Methods for Inorganic Biochemistry*, Plenum Press, N. York, 1986.
- Zimmer, M., Bioinorganic molecular mechanics, *Chem. Rev.*, **95**, 2629-2649 (1995).