



El vanadio: desde su descubrimiento hasta su papel en la vida

Eduardo Sánchez-Lara¹

Recepción: 2020-04-30

Aceptación: 2020-08-03

Resumen

El vanadio es un elemento químico con una historia peculiar y tan fascinante como su química. Fue descubierto en el municipio argentífero de Zimapán, México, por Andrés Manuel Del Río, y redescubierto en Suecia por Nils Gabriel Sefström, quien lo nombró vanadio, en honor de la diosa nórdica *Vanadis*. El vanadio es el elemento número 22 más abundante en la corteza terrestre, y después del molibdeno, el segundo metal de transición con mayor presencia en disolución en el ambiente marino. Forma parte de más de 200 minerales entre los que se encuentra la vanadinita, $Pb_5(VO_4)_3Cl$, y recientemente se encontró en su forma nativa en sublimados de fumarolas del cráter del volcán de Colima en México. El papel del vanadio en sistemas biológicos ha despertado el interés de la comunidad científica debido a varios hechos extraordinarios. Existen organismos exóticos que lo acumulan en cantidades excepcionales como las ascidias y los hongos alucinógenos del género *Amanita*. Además, se encuentra en la nitrogenasa de *Azobacter vinelandii* formando parte del cofactor FeVco, componente organometálico responsable de la “fijación” del nitrógeno atmosférico; también se presenta en las enzimas vanadio haloperoxidasas, las cuales intervienen indirectamente en el agotamiento del ozono atmosférico. A pesar de que la actividad antidiabética del vanadio ha quedado bien establecida para sus estados de oxidación +4 y +5, actualmente no existe un medicamento basado en este metal para el tratamiento de la diabetes mellitus, enfermedad que actualmente padecen cerca de 13 millones de mexicanos.

Palabras clave

Descubrimiento del vanadio;
Química bioinorgánica;
Minerales de Vanadio;
Enzimas; Diabetes mellitus.

Vanadium: from its discovery to its role in life

Abstract

Vanadium is a chemical element with a unique history and enviable name. It was discovered in the old mining town of Zimapán, Mexico, by Andrés Manuel Del Río, and rediscovered in Sweden by Nils Gabriel Sefström, who named it “vanadium”, after the Nordic goddess *Vanadis* (an epithet of Freyja). Vanadium is the 22nd most abundant element in the Earth's crust and the second-to-most common trace metal in seawater. It is part of some minerals such as vanadinite, $Pb_5(VO_4)_3Cl$, and has been discovered in the active fumaroles of the Colima volcano crater in Mexico. The role of vanadium in biological systems has caught the interest of the scientific community due to some striking features. There are exotic organisms that accumulate it in high quantities such as ascidians, animals which belongs to the same phylogenetic group those human beings, and the *Amanita muscaria* mushrooms. Vanadium is also found in the FeVco cluster from *Azobacter vinelandii*'s nitrogenase, metalloenzyme capable of reducing nitrogen gas (N_2) to ammonium ions (NH_4^+), and in the vanadium-dependent haloperoxidases, which are involved in atmospheric ozone depletion. Although vanadium's anti-diabetic activity has been well established for its +4 and +5 oxidation states, there is currently no vanadium-based medication for the treatment of diabetes mellitus, a metabolic condition that affects just under 500 million people worldwide.

Keywords

Vanadium discovery;
Bioinorganic chemistry;
Vanadium minerals; Enzymes;
Diabetes mellitus.

¹ Posgrado en Ciencias Químicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. Correo: esl_24@hotmail.com

Lo tenía, era suyo... y lo dejó ir:¹ El descubrimiento del vanadio

Como resultado de las reformas que emprendió la dinastía borbónica, en particular Carlos III, a finales del siglo XVIII, se encuentra la creación de la *Primera Casa de las Ciencias en México* (Izquierdo 1998): El Real Seminario de Minería o Colegio Metálico, el cual tenía entre sus propósitos mejorar la producción minera de la Nueva España. Para alcanzar este objetivo, distintas muestras de mena de los reales mineros eran recogidos, y posteriormente analizados en el laboratorio de química del Real Seminario de Minería, el cual estaba a cargo del catedrático y mineralogista español, Andrés Manuel Del Río, quien llegó a la Nueva España en 1794 a petición del entonces director del Seminario Fausto DeElhuyar, reconocido por descubrir, junto con su hermano Juan José, otro elemento metálico al que llamarón *wolframio* (Uribe-Salas 2006; Polo 2005).

Como parte común de su trabajo sobre el estudio de menas provenientes de yacimientos argentíferos, del Río analizó en 1801 un mineral conocido como “plomo pardo” (técnicamente vanadinita, $Pb_5(VO_4)_3Cl$), proveniente de la mina la *Purísima del Cardonal* situada en Zimapán, municipio minero del actual estado de Hidalgo (fig. 1a). Al analizar la mena, del Río logró aislar el 14.8% de un nuevo elemento metálico al que pareciéndole nuevo llamó *pancromo* (del griego *panchrōma*, todos los colores) debido a la “universalidad de colores de sus óxidos, disoluciones, sales y precipitados”; y después lo llamó *eritrono* (del griego *erythros*, rojo) “por formar con los álcalis y las tierras sales que se ponían rojas al fuego y con los ácidos” (Río 1804). Sin embargo, del Río no estaba convencido de que este sustancia aislada fuera nueva, porque: “habiendo visto en

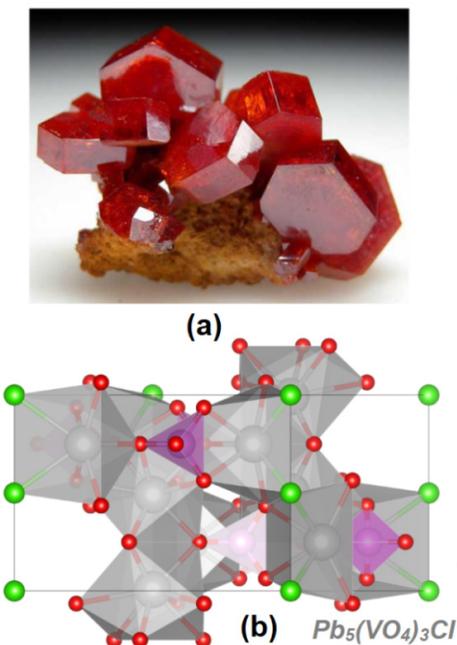
Fourcroy que el ácido crómico da también por evaporación sales rojas [sic] y amarillas, creo que el plomo pardo es un cromato de plomo con exceso de base en estado de óxido amarillo” (Río 1804). Cabe notar que el Cromo ya había sido aislado de la crocoíta $Pb(CrO_4)$ por el químico francés Louis-Nicolas Vauquelin (Chromium-Wikipedia, 2020).

Consecuente con esta sospecha y a falta de instrumentación para completar la caracterización de esta misteriosa sustancia, Del Río aprovechó la visita a México de su colega y amigo, el eminente científico alemán Alexander von Humboldt, a quien logró convencer de llevar muestras del mineral “plomo pardo” a los laboratorios europeos para su caracterización. De regreso a Europa, Humboldt entregó la muestra al químico francés Hippolyte Collet-Descotils, director del Laboratorio de la Escuela de Minas de París (Caswell 2003), quien, al analizar la muestra, y para desfortuna de los intereses de la ciencia mexicana, llegó a la conclusión errónea de que “la mena no contenía metal nuevo alguno”, y de que se trataba en su mayoría de plomo metálico y ácido crómico (Collet-Descotils 1805). El hecho que este resultado coincidiera con las sospechas

del mineralogista español, hicieron que este se mostrara conforme con los resultados de Collet-Descotils, y abandono su pretensión de haber descubierto un nuevo elemento.

Correspondió a Nils Gabriel Sefström, químico sueco y profesor de química en la Escuela de Minas en Estocolmo, Suecia, bautizar al elemento que ahora ocupa el lugar 23 de la tabla periódica (Sefström 1830). Para hacerlo, eligió un nombre envidiable: el de *Vanadis*, diosa de la religión nórdica, comúnmente asociada al amor, la magia, la belleza y la fertilidad, características

Figura 1. (a) Cristales hexagonales del mineral vanadinita o “plomo pardo” descubierto en México por Andrés Manuel Del Río. (b) Representación poliédrica de la estructura cristalina de la vanadinita, $Pb_5(VO_4)_3Cl$, visualizada con VESTA (código de colores: V: magenta; Pb: gris; Cl: verde; Momma & Izumi, 2011). (c) Diosa nórdica *Vanadis*, quien sirvió de inspiración a Nils G. Sefström para nombrar al elemento 23.



(c)

¹ Frase que menciona Enrique *El Perro Bermúdez*, comentarista deportivo mexicano, cuando un jugador deja ir una oportunidad muy clara de gol.

(como se ha dicho en otra parte), esenciales de la química del vanadio (Jung & García 2014, fig. 1c). Nils Sefström redescubrió el vanadio en 1830 en la mina Taberg en Småland, mientras estudiaba minerales asociados al acero, treinta años después de que Andrés Manuel Del Río quedaría cautivado por el cambio de color que presentaba el vanadio cuando se trataba con ácidos y bases. La estructura cristaloquímica de la vanadinita se representa en la fig. 1b, en donde se muestra a los átomos de vanadio(5+) ocupando huecos tetraédricos en la red cristalina.

Friedrich Wöhler, químico alemán y famoso por sintetizar urea a partir de compuestos inorgánicos, estuvo a *un pelo* de descubrir el elemento cuando en 1828 al analizar el mineral de "plomo pardo" observó, a diferencia de lo que mencionó Collet-Descotils en su análisis, que las propiedades de esta sustancia no se asemejaban a las del cromo. Sin embargo, Wöhler dejó a un lado sus avances sobre este asunto, lamentándose después, como queda constancia en unas líneas que le escribió al químico alemán Justus von Liebig en 1831: "...Fui un tonto [*Ich war ein Esel*] al no haberlo descubierto hace dos años en el plomo pardo de Zimapán, México. Me dediqué a analizarlo y ya había encontrado algo nuevo cuando, a consecuencia de los vapores del fluoruro de hidrógeno, me enfermé durante algunos meses" (Weeks 1932).²

Un análisis de Collazo-Reyes *et al* sobre la serie de trabajos publicados en el periodo comprendido entre 1802 y 1832 respecto al descubrimiento del eritronio/vanadio no solo sugiere que los documentos publicados por Del Río representaron los primeros ejemplos del proceso de validación del conocimiento científico en México, sino también que estos eran suficientes para reclamar la paternidad del descubrimiento. Sin embargo, el discurso científico de aquella época estaba dominado por los científicos de Francia y Alemania, entre los que se encuentra el propio Collet-Descotils y Berzelius, mentor de F. Wöhler y Nils G. Sefström, cuya influencia fue fundamental para la validación internacional del elemento 23. Los autores de este estudio concluyen que "*with the passage of time, it became obligatory in any paper on vanadium to include an historical note acknowledging Erythronium as the initial name given to the metal*" (Collazo-Reyes *et al.*, 2016).

¿Dónde lo encontramos? Ocurrencia y relevancia biológica

La mayoría de los elementos químicos que componen la tabla periódica se generan a partir de hidrógeno y helio durante la vida y muerte de las estrellas. Este proceso de transformación de la materia que compone el universo, es un requisito previo para el desarrollo de una química compleja, y posteriormente de la biología (Johnson 2019). ¿Tuvo el vanadio un papel central en el desarrollo de formas primitivas de vida en nuestro planeta? Esta ambiciosa pregunta ha sido respondida parcialmente por especialistas que han abordado el problema a partir de la ocurrencia del vanadio en el universo y de su impacto biológico sobre la tierra.

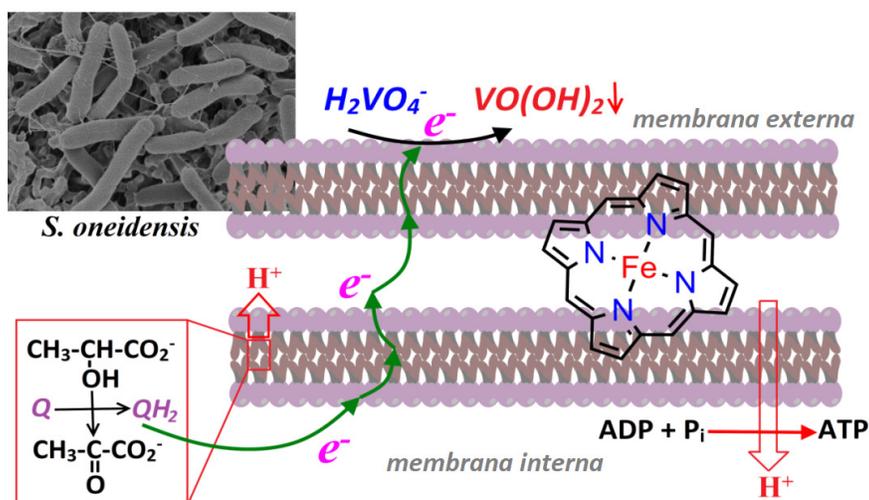
El vanadio ha sido encontrado en el espectro del sol y otras estrellas. También ha sido detectado en forma de óxidos en meteoritos condritos, en la cabellera de cometas, en la luna y en la atmósfera de planetas extrasolares (Rehder 2011a). En la tierra, es un elemento escaso pero ubicuo. En la corteza terrestre el vanadio ocupa el lugar número 22 en abundancia y se encuentra en la forma de minerales y como componente pequeño del petróleo. En el ambiente marino existe en forma del par iónico soluble $\text{Na}^+[\text{H}_2\text{VO}_4^-]$, en una concentración de *ca.* 30 nanomolar (nM), lo que hace del vanadio el segundo metal de transición con mayor presencia en disolución en el océano, superado tan solo por el molibdeno, el cual tiene una concentración de *ca.* 100 nM en su forma hidrolizada, MoO_4^{2-} . El hierro, cuya importancia biológica ha quedado establecida tiene una concentración en agua de mar sorprendentemente baja, de entre 0.02 a 1 nM (Butler 1998; Rehder 2008).

² Líneas traducidas por el autor a partir de Weeks 1936.

A diferencia de otros planetas rocosos, la Tierra se distingue por contener un enorme repertorio mineralógico. De acuerdo con la *International Mineralogical Association* (IMA), la tierra posee una colección de 5564 minerales, de los cuales, 264 contienen vanadio (IMA, 2020). De estos, quizá los más importantes desde un punto de vista práctico son la patronita ($V^{IV}S_4$), la roscoelita $KV^{3+}_2(Si_3Al)O_{10}(OH)_2$, la carnotita $K_2(UO_2)_2(VO_4)_2 \cdot 3H_2O$, la descloizita, $PbZn(VO_4)(OH)$ y la vanadinita o “plomo pardo”, $Pb_5(VO_4)_3Cl$, descubierto por Del Río. A partir del 2016, el vanadio metálico (nativo) ya es una nueva especie mineral. Investigadores mexicanos lo descubrieron en las fumarolas del cráter del volcán de Colima en México, uno de los volcanes más activos del continente americano (Ostrooumov & Taran 2016). El mineral precipita en el intervalo de 550°C–680 °C, y se encontró entre los sublimados de gases volcánicos en paragénesis con colimaíta (K_3VS_4) y shcherbinaíta (V_2O_5).

Algunos minerales como la simplonita $CaV^{4+}_4O_9 \cdot 5H_2O$, la sherwoodita $Ca_{4.5}AlV^{4+}_2V^{5+}_{12}O_{40} \cdot 28H_2O$, y la sincosita $Ca(VO)_2(PO_4)_2 \cdot 4H_2O$, por otro lado, pueden tener un origen biológico en común (Rehder 2008). Mientras que los organismos superiores y las plantas utilizan oxígeno como aceptor electrónico para producir energía en forma de adenosintrifosfato (ATP), algunas bacterias pueden utilizar fuentes alternativas como “energizantes”; entre los que se incluyen algunos óxidos metálicos insolubles de Fe^{3+} o Mn^{4+} , o compuestos como los oxoaniones solubles arsenato(IV), molibdato(IV) o vanadato(V).

Esquema 1. Descarga electrónica en la membrana de *S. oneidensis*: electrones y protones se liberan por la oxidación de lactato a piruvato (recuadro abajo a la izquierda). Los electrones son impulsados por la quinona y entregados a proteínas hemo situadas en el espacio periplásmico, las cuales movilizan el transporte de electrones hasta la membrana externa, en donde son liberados y recibidos por el ion vanadato, $H_2VO_4^-$, el cual precipita en forma de un hidróxido de vanadio(4+). El proceso de reducción está acoplado al gradiente de protones y a la síntesis de ATP en la membrana interna (Rehder, 2011b).



La bacteria *Shewanella Oneidensis*, utiliza vanadato ($H_2VO_4^-$) como sustrato electrónico en su respiración y crecimiento anaeróbico (Carpentier *et al.*, 2005). Como se observa en el Esquema 1, la corriente eléctrica liberada por el microorganismo es producida en la membrana interna de la bacteria a partir de la oxidación de lactato a piruvato, la cual es movilizada desde la membrana citosólica hasta la membrana celular externa a través del espacio periplásmico con la asistencia de acarreadores electrónicos tipo hemo (Rehder 2011b). Los electrones expulsados facilitan la reducción y precipitación del vanadato, siendo un paso importante en la formación de un tipo de depósito mineral llamado sherwoodita, $Ca_{4.5}AlV^{4+}_2V^{5+}_{12}O_{40} \cdot 28H_2O$.

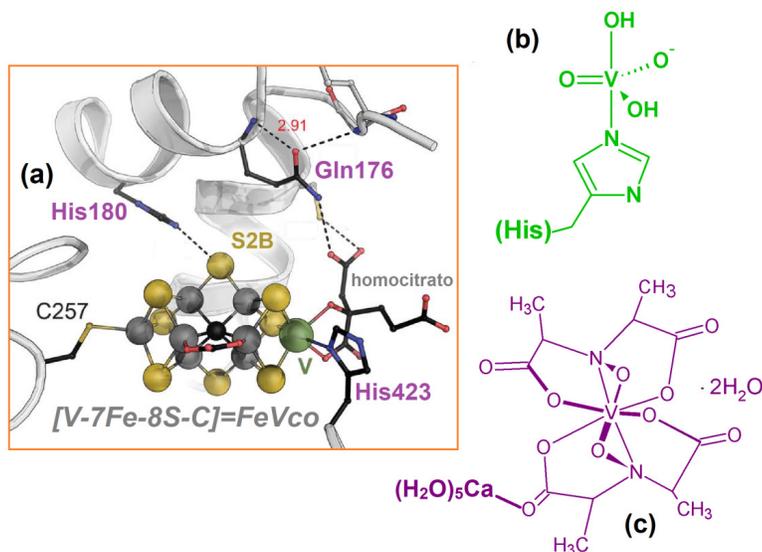
Los microorganismos que utilizan sustratos inorgánicos para la liberación electrónica tienen aplicaciones ambientales obvias. La bacteria *Geobacter Metallireducens*, por ejemplo, puede eliminar compuestos de vanadio solubles presentes en áreas afectadas por actividades mineras, mediante la formación de depósitos insolubles que tienen características comunes con el mineral sincosita, $CaV_2(OH)_4[PO_4] \cdot 3H_2O$ (Ortiz-Bernard *et al.*, 2004). Esta bacteria, a diferencia de la *S.*

Oneidensis utiliza acetato para la liberación electrónica. La formación de depósitos insolubles de vanadio *via* metabolismo anaeróbico parece explicar en parte la baja movilidad del vanadio en algunos ecosistemas, como en el agua de río en donde el 90% del vanadio se encuentra suspendido en fracciones coloidales (Rehder, 2008).

Mientras que algunas bacterias *respiran* metales en vez de oxígeno para producir su alimento, la bacteria diazótrofa *Azobacter vinelandii* utiliza vanadio a través de un sistema enzimático llamado nitrogenasa para “fijar” el nitrógeno atmosférico y producir iones amonio NH_4^+ , necesarios para la síntesis de aminoácidos y nucleótidos. La asombrosa reacción bioquímica llevada a cabo por la nitrogenasa es equivalente al proceso industrial Haber-Bosch, “*but its extraordinary ability to break the stable N_2 triple bond at ambient temperature and pressure is unmatched*” (Sippel & Einsie, 2017). Comúnmente, el centro catalítico de la nitrogenasa contiene el componente hierro/molibdeno, $\text{FeMoco} = [\text{Mo}-7\text{Fe}-9\text{S}-\text{C}]$, un cumulo organometálico cuya reactividad no se ha explicado completamente. La enzima vanadio nitrogenasa se presenta en ambientes carentes de molibdeno o a bajas temperaturas en donde es más eficiente. A partir del 2017 la información estructural de la vanadio nitrogenasa está disponible en el *Protein Data Bank* bajo el código 5N6Y, revelando una fórmula cristalográfica para el componente catalítico en estado de “reposo” de $[\text{V}-7\text{Fe}-8\text{S}-\text{C}]=\text{FeVco}$.

En la fig. 2a podemos observar que el átomo de V en el cofactor FeV está coordinado a un nitrógeno proveniente de un anillo de imidazol de la histidina423 y a un grupo homocitrato, los cuales también están presentes en el cúmulo FeMoco. La diferencia más significativa entre los dos cúmulos es la sustitución de un ion sulfuro S^{2-} , que en el cúmulo FeMoco enlaza a dos átomos de Fe, por un grupo carbonato CO_3^{2-} presente en el FeVco que actúa como un ligante puente conectando a los átomos de hierro. Este tipo de centro binuclear recuerda al de otros sistemas moleculares que transportan o activan O_2 , como la hemeretrina o la enzima metano monooxigenasa. Adicionalmente, el cofactor FeV está enlazado a la proteína a través de puentes de hidrógeno claves provenientes de los aminoácidos Glutamina176 (Gln176) y Histidina180 (His 180) provenientes de una cadena polipéptida (Sippel *et al.*, 2018).

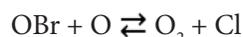
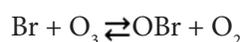
Figura 2. Centros biológicos y catalíticos de vanadio. (a) Componente FeVco en el estado de “reposo”, aislado de *Azobacter vinelandii*, mostrando algunas interacciones enzimáticas. El ion carbonato en el FeVco opera como un puente entre dos átomos de Fe (Sippel *et al.*, 2018). (b) Sitio activo de la enzima vanadio bromoperoxidasa presente en *Ascophyllum nodosum*, revelando la geometría bipirámide trigonal del vanadio (c) Estructura cristalográfica de la molécula de *amavadina* presente en el hongo *Amanita muscaria*, mostrando una geometría dodecaedrica para el átomo de vanadio(4+).



Durante el proceso de reducción catalizado por el FeVco, el ion S2B es expulsado y remplazado de forma reversible por un átomo de nitrógeno, llevándose a cabo un arreglo estructural de los residuos Histidina180 y Glutamina176 que eventualmente permiten la protonación del átomo de nitrógeno (Sippel *et al.*, 2018). El grupo expulsado S2B, descansa cerca del cofactor FeV en un “sitio de retención” en forma de SH⁻, que al ser restablecido al cumulo cede su hidrogeno al átomo de nitrógeno liberándolo del cumulo [V-7Fe-8S-C] en forma de amoniaco, NH₃.

Además de la nitrogenasa, existen otros sistemas enzimáticos en donde podemos encontrar vanadio, algunas enzimas marinas presentes en algas contienen vanadio como grupo prostético. Las vanadio haloperoxidasas (VHPOs) catalizan, en presencia de peróxido de hidrógeno, la incorporación de halógenos (Cl⁻, Br y I⁻) a sustratos orgánicos (Leblanc *et al.*, 2015). La naturaleza del sitio activo de estas enzimas ha sido resuelta a partir de datos estructurales provenientes de las algas *Ascophyllum Nodosum* y *Corallina Officinalis*. En ambos casos, el ion vanadato H₂VO₄⁻ se encuentra en un entorno geométrico de bipirámide trigonal, en donde el átomo de vanadio comparte el plano con tres átomos de oxígeno ecuatoriales con ángulos cercanos a 120°. Mientras que un átomo de O y otro de N se sitúan por arriba y por debajo del plano horizontal del átomo de vanadio (Fig. 2b). El átomo de nitrógeno proviene del aminoácido histidina de la cadena proteica, y el enlace V-N_ε es de ca. 2.11 Å para la *A. nodosum* (Weyand *et al.*, 1999). Por extensión, el vanadato es estabilizado por una red de puentes de hidrógeno de algunos aminoácidos de la proteína.

Las VHPOs están implicadas en procesos atmosféricos que conducen a un deterioro catalítico de la capa de ozono (O₃), y por lo tanto, al cambio climático. Algunos de los metabolitos halogenados por las VHPOs (*e.g.* CHBr₃, CH₂Br₂) son inertes al nivel del mar pero cuando alcanzan la troposfera y estratosfera son descompuestos por la luz del sol, y producen átomos de Br que al reaccionar con el ozono generan oxígeno molecular O₂ y OBr como el “intermediario catalítico” a través de la siguiente serie de reacciones:



El átomo de oxígeno (O) que participa en la segunda reacción no es algo que debe encontrarse a nivel del mar pero puede participar en esta danza de reacciones a 40 km de altura. El catalizador OBr es responsable del 20-30% de la disminución del ozono atmosférico (Carpenter *et al.*, 2009). La reacción neta conduce a la formación de dos moléculas de oxígeno molecular a partir de una molécula de O₃ y un átomo de oxígeno.

Jeringas de mar y hongos alucinógenos: Dos acumuladores biológicos de vanadio

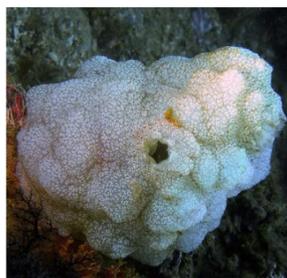
Hace poco más de un siglo, un químico y fisiólogo alemán, Martin Henze, descubrió altos niveles de vanadio en las células sanguíneas de la ascidia *Phallusia mammillata*, colectada de la bahía de Nápoles, en el mar mediterráneo. Las ascidias (del griego *askidion*, “saco pequeño”) o jeringas de mar, pertenecen al mismo grupo filogenético que los humanos (*Phylum Chordata*) y tienen la capacidad de captar, reducir y acumular vanadio, hasta ¡diez millones de veces! la concentración promedio de vanadio presente en el agua de mar (Ueki *et al.*, 2015). Este comportamiento compulsivo llamó la atención de especialistas en biología marina, debido a que las primeras evidencias sugerían que el vanadio podía tener un papel semejante al que desempeña el Fe o el Cu en la sangre de otros animales: de transportador de oxígeno.

A pesar de que el vanadio es reconocido por presentar una rica variedad de estados de oxidación en solución acuosa, en el ambiente marino el estado de oxidación predominante es +5, en donde se encuentra en la forma del ion soluble vanadato, $H_2VO_4^-$. Las ascidias captan esta especie a través de su *saco branquial* y la incorporan con la ayuda de transportadores metálicos al citoplasma de células especializadas llamadas vanadocitos o *células en anillo de sello*. En el citoplasma de los vanadocitos, el vanadio es reducido a vanadio(4+) por la acción de moléculas reductoras de bajo peso molecular como la NADPH (Nicotinamida adenina dinucleotido fosfato), y la asistencia de proteínas que enlazan vanadio llamadas vanabinas (Michibata *et al.*, 2003). Los iones de vanadio(4+) son incorporados a la vacuola de estas células y reducidos a vanadio(3+), donde son acumulados en la forma del complejo acuoso $[V^{III}(H_2O)_5HSO_4]^{2+}$, el cual es estabilizado por iones sulfato SO_4^{2-} y por un bombeo de protones ácidos provenientes de una bomba iónica o una ATPasa tipo V (ver fig. 3, *recuadro*).

La hipótesis del vanadio como tercer grupo prostético para el transporte de oxígeno molecular, aunque elegante, resultó finalmente equivocada. ¿Cuál es entonces el papel del vanadio en estos organismos? Algunos estudios, aunque todavía especulativos, aluden a que el vanadio forma compuestos con moléculas oligopeptídicas llamadas tunicromos, los cuales pueden tener un papel estructural en la formación de la tunicina, que hace las veces de piel en estos animales. Otra propuesta es que la sobreacumulación de vanadio está relacionada a un mecanismo de defensa contra la depredación. Finalmente, se ha sugerido que el vanadio puede estar implicado en actividad anti-microbiana a través de reacciones tipo Fenton, en donde los iones de vanadio(3+) entran en acción generando radicales libres que combaten agentes invasores externos como algunos parásitos (Thompson *et al.*, 2018).



Amanita muscaria



Phalussia mammilata

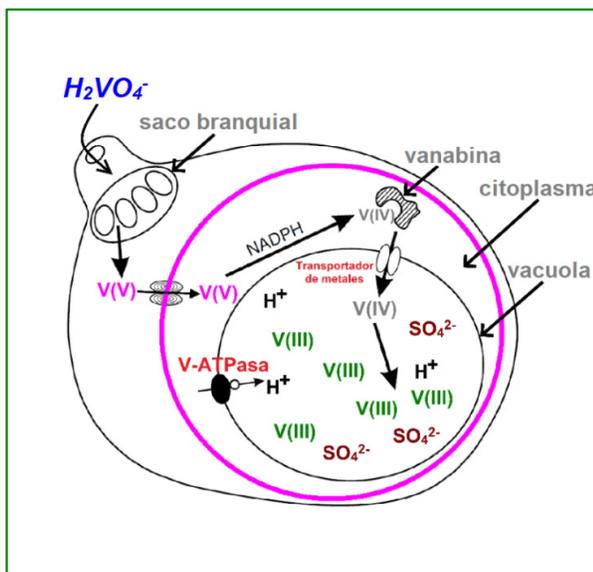


Figura 3. El hongo *Amanita muscaria* es una figura icónica en la cultura popular: Es un “obstáculo” en algunos videojuegos como súper *Mario Bros*, y es el responsable del tamaño de Alicia, personaje protagonista de la famosa obra de Lewis Carroll (Carroll 1911).

También es un referente en la química bioinorgánica como un acumulador biológico de vanadio.

La ascidia *phalussia mammilata* fue descubierta por Henze en 1911, en la cual descubrió niveles extraordinariamente altos de vanadio. La ruta de transporte y acumulación del vanadio se esquematiza en el recuadro de la derecha, para detalles ver el texto.

El hongo *Amanita muscaria*, por otro lado, además de tener efectos alucinógenos y un papel protagónico en algunas obras de Lewis Carroll como *Alicia en el país de las maravillas*, también es un acumulador biológico de vanadio (Bayer & Kneifel, 1972). Este peculiar hongo (fig. 3) puede concentrar hasta 400 veces más vanadio que las plantas y los hongos típicos, y lo acumula y transporta a través de una molécula azul conocida como *amavadina*.

Desde un punto de vista estructural el átomo de vanadio en la *amavadina* está enlazado a dos átomos de N y seis átomos de O provenientes de dos moléculas del ácido quirál (S,S)-2.2'-hidroxiiminodipropionico, (S,S)-hidpaH₃, el cual se coordina al vanadio con una carga negativa de (3-) generando, un ambiente inusual de coordinación dodecaédrico para el átomo de vanadio (fig. 2c). El complejo aniónico [V^{IV}(S,S-hidpa)₂]²⁻ está estabilizado *via* coordinación a un ion solvatado de Ca²⁺ a través del átomo de O del grupo carboxilato COO⁻ presente uno de los ligantes (S,S)-hidpa³⁻. Dos moléculas de agua de cristalización completan la fórmula cristalográfica del diastereoisómero Δ de la amavadina: [Ca(H₂O)₅][Δ-V^{IV}((S,S)-hidpa)₂].2H₂O (Berry *et al.*, 1999). La estructura del isómero *lambda* también ha sido determinada cristalográficamente adicionando grupos fosfatos, [Λ-V^{IV}{S,S-hidpa}₂].H₃PO₄.H₂O.

El papel exacto de esta molécula y las razones de por qué este hongo acumula tales cantidades de vanadio, permanecen inciertos. Sin embargo, bajo determinadas circunstancias, la *amavadina* muestra un comportamiento semejante al que realizan algunas enzimas antioxidantes como la catalasa o la peroxidasa (da Silva *et al.*, 2013). Una catalasa es una enzima que acelera la descomposición de peróxido de hidrógeno (tóxico para las células) a oxígeno molecular y agua, mientras una peroxidasa cataliza la oxidación de un sustrato utilizando peróxido de hidrógeno.

Generalmente, las peroxidasa son proteínas que contienen hierro, y en el hongo *Amanita* está actividad está relacionada con la formación de puentes disulfuro a través de la oxidación de grupos tioles -SH, proceso necesario para el plegamiento proteico (Housecroft 2019). Sin embargo, la *amavadina* no es tan eficiente como las peroxidasa que contienen hierro, un hecho que puede explicar en parte porque algunos organismos superiores no desarrollamos sistemas enzimáticos basados en este metal.

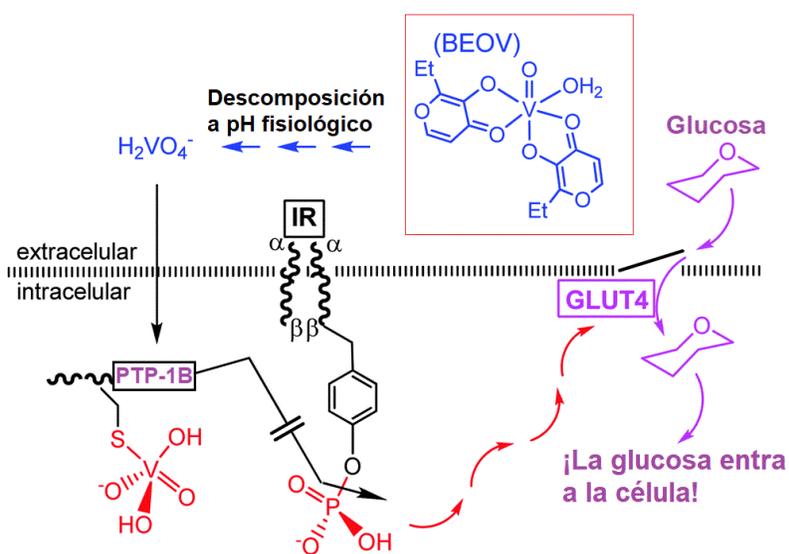
Papel antidiabético del vanadio: ¿Una nueva solución a un viejo problema?

A 200 años de su descubrimiento, el vanadio parece ser nuevamente de importancia para México en vista de que sus compuestos presentan actividad en contra de enfermedades relacionadas al metabolismo de la glucosa, como la diabetes mellitus tipo 2, trastorno que afecta a casi ¡13 millones de mexicanos! según estimaciones recientes de la Federación Internacional de Diabetes (Saeedi *et al.*, 2019).

La diabetes mellitus es una afección grave y crónica que ocurre cuando el organismo no produce insulina o cuando las células no pueden utilizarla de manera adecuada. La insulina es una hormona sintetizada por las células del páncreas en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre.

¿Cuál es la relación que existe entre el vanadio y la diabetes mellitus? Cuando la insulina se une a su receptor en la célula, se estimula la autofosforilación del receptor en residuos intracelulares de tirosina, desencadenando un proceso que activa al transportador de glucosa, permitiendo la incorporación de glucosa a la célula (Rehder 2018). En ausencia de insulina el proceso de autofosforilación se puede llevar a cabo, sin embargo, está contrarrestado por una enzima: la Proteína Tirosina Fosfatasa (PTP-1B). La PTP-1B compite por el fosfato, bloqueando la fosforilación del receptor de insulina, y por lo tanto, el encendido de la cascada de señalización intracelular.

Esquema 2. Modo de acción biológico para los compuestos de vanadio (Rehder 2015). A pH fisiológico el BEOV se disocia gradualmente a vanadato H₂VO₄⁻, el cual entra a la célula *via* canales iónicos. En el interior celular el vanadato es capaz de inhibir a la enzima PTP-1B, responsable de bloquear el proceso de fosforilación del residuo intracelular de tirosina del IR. Bajo su inhibición se restablece el proceso de señalización de la insulina y se activan los transportadores de glucosa (GLUT-4), los cuales facilitan la incorporación de la glucosa a la célula.



En ambientes fisiológicos, el vanadio se encuentra como ion vanadato (H_2VO_4^-), el cual es un equivalente geométrico y electrónico del fosfato (H_2PO_4^-). Al incorporarse a la PTP-1B en lugar del fosfato, el vanadio cambia su ambiente de coordinación y forma un enlace estable con un residuo de cisteína de esta proteína, inhibiendo su actividad y restableciendo el proceso de autofosforilación del receptor, lo que finaliza con el metabolismo de glucosa por parte de la célula (Esquema 2). La analogía entre los iones vanadato y fosfato ha sido la base en la que se ha explicado su actividad farmacológica en diabetes y en otras enfermedades relacionadas como el cáncer (Irving & Stoker 2017).

Algunos compuestos de coordinación y sales de vanadio en estados de oxidación +4 y +5, han mostrado ser efectivos para combatir los síntomas de la diabetes mellitus a través de la inhibición de la PTP-1B (Esquema 2). Entre estos, el BEOV (siglas para, bis(etilmaltolato) oxovanadio(IV)), ha alcanzado la fase II de ensayos clínicos, y algunos compuestos con características químicas comunes (e.g. ligantes orgánicos biológicos como el grupo maltol), han mostrado actividad antidiabética tanto *in vivo* como *in vitro* (Thompson *et al.*, 2009). Dentro del grupo de los polioxovanadatos, los compuestos con el ion decavanadato ($\text{V}_{10}\text{O}_{28}^{6-}$), han mostrado resultados satisfactorios en contra de desregulaciones metabólicas, como dislipidemia e hiperglucemia, características fisiológicas del síndrome metabólico (Treviño *et al.*, 2015). Sin embargo, tomando en cuenta que la química del vanadio es extraordinariamente compleja, actualmente no se puede descartar, en vista de su interacción con moléculas biológicas y de su papel en estrés oxidativo, que otros mecanismos biológicos estén relacionados con sus efectos terapéuticos y toxicológicos.

La abrumadora evidencia sobre la actividad anti-diabetes del vanadio plasmada en cientos de artículos científicos y patentes, contrasta con el escaso interés que la industria farmacéutica ha puesto en incorporar al mercado farmacéutico una droga basada en vanadio (Scior *et al.*, 2016). Sin embargo, ¿Será viable farmacológicamente un medicamento basado en un metal que presenta múltiples blancos biológicos, además de la PTP-1B? Los ensayos clínicos con el BEOV concluyeron en parte porque afectó los riñones de los pacientes, por lo tanto, ningún compuesto de vanadio ha alcanzado la fase III de ensayos clínicos (Mjos & Orvig 2014). ¿Tendremos en un futuro un medicamento basado en vanadio para manejar la diabetes mellitus? Sin duda, el diseño de nuevos y mejores fármacos de vanadio, acompañados de investigación y desarrollo serán piezas claves para responder afirmativamente a esta pregunta.

Observaciones finales

Investigaciones recientes han sugerido que el vanadio tuvo un papel central en las distintas divisiones del pasado geológico, a consecuencia de su peculiar química redox (Moore *et al.*, 2020). En el Eón Arcaico, por ejemplo, caracterizado por una atmósfera reductora, el vanadio se encontraba formando parte de minerales en bajos estados de oxidación, principalmente como V^{2+} y V^{3+} . Uno de los minerales predominantes en esta división temporal fue la montroseíta, ($\text{V}^{3+}, \text{Fe}^{2+}, \text{V}^{4+}$)O(OH), que, curiosamente, también ha sido encontrado en la atmósfera de planetas gigantes extrasolares, categorizados como “Hot Jupiters” (Rehder 2011a). No fue hasta la producción de oxígeno por organismos fotosintéticos que los minerales de vanadio pudieron evolucionar a los estados de oxidación +4 y +5, y de esta forma el metal fue incorporado a la vida (Moore *et al.*, 2020).

En nuestros días, el vanadio forma parte de la biosfera a través de su incorporación a sistemas biológicos. En el océano, las ascidias incorporan vanadio(5+) y lo reducen a vanadio(3+) a través de una maquinaria especializada que incluye agentes reductores y proteínas transportadoras.

Las algas marinas *Ascophyllum nodosum* y *Coralina Officinalis*, que adornan las zonas costeras, emplean vanadato para catalizar la halogenación de moléculas orgánicas, las cuales tienen un impacto ambiental. El centro catalítico de las VHPOs es estructuralmente semejante al de algunas fosfatasa ácidas, lo que pone de manifiesto la conservación estructural de sitios activos en proteínas dependientes de vanadio.

Recientemente se ha descubierto el esqueleto estructural de la enzima vanadio nitrogenasa presente en la bacteria *Azobacter vinelandii* y en otras protobacterias como la *Anabaena* y *Rhodospseudomonas palustris*. Este estudio estructural ha permitido dar un primer paso al esclarecimiento de la actividad del cúmulo FeV en el extraordinario proceso de “fijación” del nitrógeno atmosférico (Sippel *et al.*, 2017; 2018). Si brincamos a la “rama” eucariota del árbol filogenético, encontramos al hongo *Amanita muscaria* y al complejo de coordinación *amavadina*, el cual, debido a su papel catalítico parece haber formado parte en otra época de un complejo enzimático con propiedades de óxido/reducción. Después de todo, es posible sugerir que el papel biológico del vanadio en la era “moderna”, no es más que un vestigio de un pasado biológico más atractivo.

Referencias

- Berry, R. E., Armstrong, E. M., Beddoes, R. L., Collison, D., Ertok, S. N., Helliwell, M., & Garner, C. D. (1999). The structural characterization of amavadin. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(6), 795-797.
- Carpenter, L. J., Jones, C. E., Dunk, R. M., Hornsby, K. E., & Woeltjen, J. (2009). Air-sea fluxes of biogenic bromine from the tropical and North Atlantic Ocean. *Atmospheric Chemistry & Physics*, 9(5).
- Carpentier, W., De Smet, L., Van Beeumen, J., & Brigé, A. (2005). Respiration and growth of *Shewanella oneidensis* MR-1 using vanadate as the sole electron acceptor. *Journal of bacteriology*, 187(10), 3293-3301.
- Carroll, L. (2011). *Alice's adventures in wonderland*. Broadview Press.
- Caswell, L. R. (2003). Andrés del Río, Alexander Von Humboldt, and the twice-discovered element. *Bull. Hist. Chem*, 28(1), 35.
- Chromium-Wikipedia, the free encyclopedia. En línea en: <https://en.wikipedia.org/wiki/Chromium>. Última consulta: 21 de abril de 2020.
- Collazo-Reyes, F., Luna-Morales, M. E., Russell, J. M., & Pérez-Angón, M. Á. (2017). Emergence of modern scientific discourse in the American continent: knowledge claims in the discovery of Erythronium/Vanadium in Mexico (1802–1832). *Scientometrics*, 110(3), 1505-1521.
- Collet-Descotils, H. V. (1805). Analyse de la mine brune de plomb de Zimapan, dans le royaume du Mexique, envoyée par M. Humboldt, et dans laquelle M Del Rio di avoir découvert un nouveau métal. *Annale de Chimie*, 53, 268-271.
- Crans, D. C., Smee, J. J., Gaidamauskas, E., & Yang, L. (2004). The chemistry and biochemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium compounds. *Chemical reviews*, 104(2), 849-902.
- da Silva, J. A., da Silva, J. J. F., & Pombeiro, A. J. (2013). Amavadin, a vanadium natural complex: Its role and applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 257(15-16), 2388-2400.

- Housecroft, C. E. (2019). The fungus *Amanita muscaria*: from neurotoxins to vanadium accumulation. *Chimia*, 73(1/2), 96-97.
- International Mineralogical Association (IMA). Database of Mineral Properties. En línea en: <https://rruff.info/ima/>. Última consulta: 21 de abril del 2020.
- Irving, E., & Stoker, A. W. (2017). Vanadium compounds as PTP inhibitors. *Molecules*, 22(12), 2269.
- Johnson, J. A. (2019). Populating the periodic table: Nucleosynthesis of the elements. *Science*, 363(6426), 474-478.
- Jung, T. S., & García, J. A. G. (2014). *La investigación del vanadio en la BUAP*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas.
- Leblanc, C., Vilter, H., Fournier, J. B., Delage, L., Potin, P., Rebuffet, E., ... & Czjzek, M. (2015). Vanadium haloperoxidases: From the discovery 30 years ago to X-ray crystallographic and V K-edge absorption spectroscopic studies. *Coordination Chemistry Reviews*, 301, 134-146.
- Michibata, H., Yamaguchi, N., Uyama, T., & Ueki, T. (2003). Molecular biological approaches to the accumulation and reduction of vanadium by ascidians. *Coordination chemistry reviews*, 237(1-2), 41-51.
- Mjos, K. D., & Orvig, C. (2014). Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical reviews*, 114(8), 4540-4563.
- Momma, K., & Izumi, F. (2011). VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *Journal of applied crystallography*, 44(6), 1272-1276.
- Moore, E. K., Hao, J., Spielman, S. J., & Yee, N. (2020). The evolving redox chemistry and bioavailability of vanadium in deep time. *Geobiology*.
- Ortiz-Bernad, I., Anderson, R. T., Vrionis, H. A., & Lovley, D. R. (2004). Vanadium respiration by *Geobacter metallireducens*: novel strategy for in situ removal of vanadium from groundwater. *Appl. Environ. Microbiol.*, 70(5), 3091-3095.
- Ostrooumov, M., & Taran, Y. (2016). Vanadium, V—a new native element mineral from the Colima volcano, State of Colima, Mexico, and implications for fumarole gas composition. *Mineralogical Magazine*, 80(2), 371-382.
- Polo, P. R. (2005). Wolframio, sí; tungsteno, no. In *Anales de la Real Sociedad Española de Química* (No. 2, pp. 42-48). Real Sociedad Española de Química.
- Rehder, D. (2008). *Bioinorganic vanadium chemistry* (Vol. 30). John Wiley & Sons.
- Rehder, D. (2011a). A possible role for extraterrestrial vanadium in the encounter of life. *Coordination Chemistry Reviews*, 255(19-20), 2227-2231.
- Rehder, D. (2011b). Transport, accumulation, and physiological effects of vanadium. In *Detoxification of heavy metals* (pp. 205-220). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Rehder, D. (2015). The role of vanadium in biology. *Metallomics*, 7(5), 730-742.
- Rehder, D. (2018). Vanadium in health issues. *ChemTexts*, 4(4), 20.
- Río, A. M. D. (1804). Tablas mineralógicas dispuestas según los descubrimientos mas recientes é ilustradas con notas por DLG Karsten [...] Tercera edicion alemana de 1800.

- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & Shaw, J. E. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
- Scior, T., Antonio Guevara-Garcia, J., Do, Q. T., Bernard, P., & Laufer, S. (2016). Why antidiabetic vanadium complexes are not in the pipeline of "big pharma" drug research? A Critical Review. *Current medicinal chemistry*, 23(25), 2874-2891.
- Sefström, N. G. (1831). Ueber das Vanadin, ein neues Metall, gefunden im Stangeneisen von Eckersholm, einer Eisenhütte, die ihr Erz von Taberg in Småland bezieht. *Annalen der Physik*, 97(1), 43-49.
- Sippel, D., & Einsle, O. (2017). The structure of vanadium nitrogenase reveals an unusual bridging ligand. *Nature chemical biology*, 13(9), 956. PDB ID: 5N6Y.
- Sippel, D., Rohde, M., Netzer, J., Trncik, C., Gies, J., Grunau, K., ... & Einsle, O. (2018). A bound reaction intermediate sheds light on the mechanism of nitrogenase. *Science*, 359(6383), 1484-1489.
- Thompson, E. D., Hogstrand, C., & Glover, C. N. (2018). From sea squirts to squirrelfish: facultative trace element hyperaccumulation in animals. *Metallomics*, 10(6), 777-793.
- Treviño, S., Sánchez-Lara, E., Sarmiento-Ortega, V. E., Sanchez-Lombardo, I., Flores-Hernández, J. Á., Pérez-Benítez, A., ... & González-Vergara, E. (2015). Hypoglycemic, lipid-lowering and metabolic regulation activities of metforminium decavanadate (H₂Metf)₃ [V₁₀O₂₈]·8H₂O using hypercaloric-induced carbohydrate and lipid deregulation in Wistar rats as biological model. *Journal of inorganic biochemistry*, 147, 85-92.
- Ueki, T., Yamaguchi, N., Isago, Y., & Tanahashi, H. (2015). Vanadium accumulation in ascidians: a system overview. *Coordination Chemistry Reviews*, 301, 300-308.
- Uribe Salas, J. A. (2006). Labor de Andrés Manuel del Río en México: profesor en el Real Seminario de Minería e innovador tecnológico en minas y ferrerías.
- Weyand, M., Hecht, H. J., Kiess, M., Liaud, M. F., Vilter, H., & Schomburg, D. (1999). X-ray structure determination of a vanadium-dependent haloperoxidase from *Ascopyllum nodosum* at 2.0 Å resolution. *Journal of molecular biology*, 293(3), 595-611.