

# La Química Bioinorgánica en el contexto de un curso moderno de Química Inorgánica

Enrique J. Baran

**B**ioinorgánica. Ya la misma palabra parece encerrar una contradicción profunda, dado que el prefijo *bio* significa vida e *inorgánico* es todo lo no viviente. Lo que llamamos Química Bioinorgánica es una rama fuertemente interdisciplinaria de la Química que se ocupa de una amplia serie de problemas ubicados en la interfase entre las ciencias químicas y las biológicas [1,2]. La aparición de una disciplina como ésta no es un hecho casual ni aislado en el contexto de la Ciencia contemporánea, en el cual las actividades interdisciplinarias se hacen cada vez más frecuentes e indispensables. Y, en el caso que nos ocupa, cabe remarcar que en la actualidad muchos procesos biológicos fundamentales pueden ser descritos claramente en

términos moleculares y que, por otra parte, la química inorgánica ha desarrollado conceptos, modelos, teorías y herramientas de trabajo, suficientemente generales pero también con el grado de sofisticación adecuado como para ser aplicadas con éxito al estudio de sistemas tan complicados como lo son los biológicos.

Esta actividad ha tenido un desarrollo explosivo y un crecimiento continuado durante las últimas cinco décadas y, entre otras cosas, ha dejado definitivamente establecida la idea de que una variedad de elementos metálicos, presentes generalmente como trazas, son absolutamente esenciales para todos los seres vivos. Y, por otra parte, ha despertado también el interés por la utilización de compuestos metálicos como novedosos e interesantes fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades y patologías.

A la luz de este importante y continuado desarrollo, se ha

hecho habitual, en prácticamente todas las Universidades del mundo, el dictado de cursos de especialización o de posgrado dedicados a esta temática o a aspectos puntuales de la misma. Esto ha llevado también a la aparición de un gran número de libros de texto íntegramente dedicados a ella (por ejemplo [1-6]). Y, consecuentemente, a la luz de todos estos hechos, surge la pregunta acerca de qué manera y en qué medida algunos aspectos de esta temática no deberían ser incorporados a nuestros cursos básicos de Química Inorgánica, sobre todo teniendo en cuenta que en muchos casos estos cursos son compartidos por estudiantes de las carreras de Química, Bioquímica y Farmacia. Una primera manera, práctica y simple, de encarar la inserción de estos temas es el de incorporarlos directamente al estudio de los elementos individuales. Esto es, por ejemplo, cuando se discuten los aspectos esenciales de la química del manganeso, se aprovecha para

---

Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR-CONICET/UNLP),  
Facultad de Ciencias Exactas,  
Universidad Nacional de La Plata, C.  
Correo 962, 1900-La Plata, Argentina

discutir sus aspectos biológicos más relevantes, como ser su participación en algunas catalasas y superóxido-dismutasas, o en el proceso de fotosíntesis (el llamado fotosistema-II). O cuando se discute la química de los metales alcalino-térreos, se pueden presentar las funciones biológicas más importantes en las que participan los cationes  $M(II)$  de este grupo, tales como la presencia de  $Mg(II)$  en las clorofilas o la participación del  $Ca(II)$  en la formación de biominerales, tanto en mamíferos como en el reino vegetal. Y en este último caso, aprovechar para analizar con algún detalle los procesos de biomineralización y las leyes que los rigen. De la misma manera, al estudiar la química del molibdeno, se pueden presentar los sistemas enzimáticos más importantes asociados al llamado “cofactor de molibdeno” y también analizar con detenimiento el proceso de fijación de  $N_2$  en el que participa el llamado “cofactor de hierro y molibdeno” (Fig. 1). Esta forma de encarar la temática fue adoptada, por ejemplo, en las últimas ediciones del clásico texto de Cotton y Wilkinson [7]. Asimismo, cuando se estudia la química de los elementos de transición más pesados, pueden presentarse ejemplos de complejos de  $Pt(II)$  y  $Pt(IV)$  con actividad antitumoral y comenzar a desarrollar ideas vinculadas al

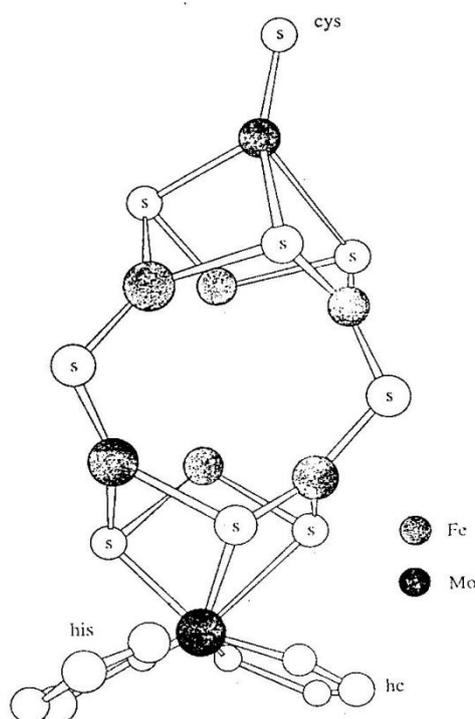


Fig. 1. Estructura esquemática del llamado “cofactor de Fe y Mo”.

desarrollo de otros metalofármacos derivados de elementos metálicos-no esenciales (p. ej. Au, Ru, Rh, Ti) [8].

Por otra parte, durante la presentación de conceptos e ideas básicas de radioquímica y química nuclear pueden discutirse ejemplos de radiofármacos utilizados tanto en la medicina diagnóstica como en la terapéutica [9] y presentar metodologías especiales de creciente aplicación en el campo de la Medicina Nuclear como lo son las “terapias por captura de neutrones” o la “tomografía de emisión de positrones” [1].

Independientemente de esta manera general de introducir puntualmente algunos aspectos relevantes de la Química

Bioinorgánica en un curso básico de Química Inorgánica, la temática ofrece algunos otros aspectos interesantes que pueden ser utilizados para ilustrar o ampliar conceptos generales de la Química Inorgánica y mostrar como esta disciplina se inserta muy claramente en diversos aspectos de la Biología y de la Bioquímica.

Así, por ejemplo, cuando se enumeran los metales esenciales para los sistemas biológicos puede mostrarse la utilidad del

concepto de ácidos y bases duros y blandos para el análisis de las propiedades generales de los mismos, mostrando que los elementos esenciales son “ácidos duros” (por ej.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ) o “intermedios” ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ), mostrando clara preferencia por las bases duras ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ). Y, por otra parte, muchos de los elementos tóxicos para los organismos vivos (p.ej.  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Tl}^+$ ) son “ácidos blandos”, con tendencia a unirse a bases blandas ( $\text{I}^-$ ,  $\text{RS}^-$ ,  $\text{RSH}$ ,  $\text{R}_3\text{P}$ ).

Por otra parte, cuando se comparan complejos metálicos sencillos unidos a determinados ligandos con aquellos que se generan con idénticos ligandos, pero provenientes de residuos presentes en una cadena proteica se genera la posibilidad de analizar las diferentes reactividades de ambos tipos de sistemas, introduciendo la idea de “estado entáctico” y mostrando porque las metaloproteínas son catalizadores mucho más eficientes que los complejos metálicos simples.

Asimismo, al discutirse la química del hierro puede mostrarse la enorme versatilidad de este elemento en los sistemas biológicos ya que el mismo no está sólo involucrado en el transporte y “activación” del  $\text{O}_2$ , sino que cumple también importantes funciones catalíticas

(peroxidasas y catalasas) y participa en el transporte de electrones (proteínas de Fe/S, citocromos). Asimismo, aquí puede remarcarse que aparte del hierro, sólo el cobre aparece también involucrado en el transporte de oxígeno (hemocianina presente en artrópodos y moluscos) y puede aprovecharse la oportunidad de marcar las diferencias entre ambos sistemas en cuanto a los cambios del estado de oxidación del metal que ocurren durante estos procesos y al tipo de ligandos involucrados en ellos. Los sistemas basados en hierro ofrecen otras posibilidades interesantes de discusión y utilización de otros conceptos básicos. Esto se da, por ejemplo, en el caso de las haloperoxidasas que catalizan la reacción de incorporación de un haluro ( $\text{X}^-$ ) a un sustrato orgánico ( $\text{R-H}$ ) mediante la utilización de peróxido de hidrógeno ( $\text{R-H} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{X}^- \rightarrow \text{R-X} + 2\text{H}_2\text{O}$ ). Estos sistemas se clasifican de acuerdo al ion haluro que son capaces de incorporar; las cloroperoxidasas incorporan  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  y  $\text{I}^-$ , las bromoperoxidasas  $\text{Br}^-$  y  $\text{I}^-$  y las iodoperoxidasas sólo  $\text{I}^-$ . La pregunta es: no hay fluoroperoxidasas? La respuesta puede darse en base a la utilización de la ecuación de Nernst, que muestra que el  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $E^\circ = 1,77 \text{ V}$ ) puede oxidar al cloruro ( $E^\circ = 1,36 \text{ V}$ ), bromuro ( $E^\circ = 1,09 \text{ V}$ ) y yoduro ( $E^\circ = 0,536 \text{ V}$ )

en el intervalo de temperaturas entre 0 y 30 °C y en el rango de valores de pH entre 3 y 8. Pero el fluoruro ( $E^\circ = 2,87 \text{ V}$ ), evidentemente, no puede ser oxidado por el peróxido de hidrógeno.

El análisis de la llamada “activación del  $\text{O}_2$ ” se puede realizar fácilmente utilizando el diagrama de orbitales moleculares del  $\text{O}_2$ . Mediante el mismo se puede demostrar de manera sencilla que la molécula de  $\text{O}_2$  que se encuentra en un estado de triplete, con dos electrones desapareados en cada una de las dos O.M.  $\pi^*$ , pasará a una configuración de singlete a consecuencia de su interacción con un centro metálico, que remueve la doble degeneración de esas O.M., y por lo tanto los dos electrones más energéticos quedarán apareados en el subnivel  $\pi^*$  de menor energía, dejando dos O.M. totalmente desocupadas (el segundo subnivel  $\pi^*$  y la O.M.  $\sigma^*$ ). Estas dos O.M. pueden ahora recibir cuatro electrones, al producirse p.ej. la reducción del  $\text{O}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$ . De la misma manera, la “activación” de la molécula de  $\text{N}_2$ , que necesariamente debe ocurrir durante el proceso de transformación del  $\text{N}_2$  en  $\text{NH}_3$  mediante la acción de la nitrogenasa, también puede comprenderse a través del diagrama de O.M. de esa molécula, diagrama que muestra

claramente que el enlace N-N sólo puede debilitarse mediante la ocupación de las O.M.  $\pi^*$ , ocupación que puede ocurrir mediante un mecanismo de retrodonación  $\pi$  análogo al que ocurre en la formación y estabilización de los carbonilos metálicos.

Durante la discusión de las propiedades espectroscópicas de complejos, la Química Bio-inorgánica ofrece algunos otros ejemplos muy interesantes para mostrar y analizar. Así, por ejemplo, el intenso color característico de los llamados “centros azules” (o mejor, cobres de tipo 1, según la nomenclatura bio-inorgánica habitual, Fig. 2) puede ser explicado claramente por una transferencia de carga ligando  $\rightarrow$  metal, en este caso  $S \rightarrow Cu$ , que involucra al átomo de azufre del residuo de cisteína ligado al cobre y el centro metálico. También el Zn(II), ofrece interesantes posibilidades de discusión en este contexto. Como ion  $d^{10}$  evidentemente será incoloro lo que dificulta el estudio de sus propiedades a través de la espectroscopia electrónica y métodos relacionados. No obstante, este catión ofrece la interesante posibilidad de ser reemplazado por otros que sí muestren transiciones de tipo “d-d” observables (la llamada “técnica de las pruebas metálicas”). Y, en el caso

particular del zinc, la sustitución de Zn(II) por Co(II) ofrece esa posibilidad y el análisis de los

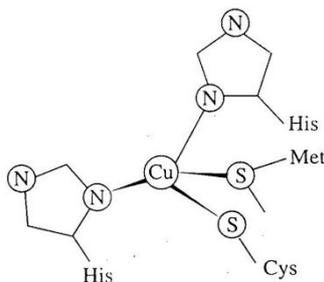


Fig. 2. Estructura esquemática del centro de Cu de tipo 1.

espectros electrónicos de esos sistemas no sólo puede proveer de inmediato información sobre la geometría del entorno metálico, sino también de tipo mecanístico, que lleve a una mejor comprensión de la actividad y modos de acción de la metaloenzima investigada.

Asimismo, durante la discusión del llamado “efecto quelato” puede introducirse también información sobre los importantes ligandos naturales que presentan este tipo de efecto. Y aquí puede hacerse una discusión pormenorizada de los complejos porfirínicos, derivados de la porfina y esenciales en la bioquímica del hierro, así como de la corrina, el ligando utilizado en la estabilización del cobalto en la coenzima B<sub>12</sub> y del factor F430 (ver Fig. 3) que juega un importante papel en la química bioinorgánica del níquel [1]. Por otro lado, en este contexto puede

aprovecharse también la posibilidad de presentar y discutir los agentes quelantes utilizados en Medicina para la remoción de elementos tóxicos o de excesos de metales esenciales en el organismo (“quelatoterapias”) presentando, incluso, algunos de los nuevos y más modernos y efectivos agentes de este tipo como lo son el ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) y el 2,3-dimercapto-1-propansulfonato (DMPS) (Fig. 4) [10].

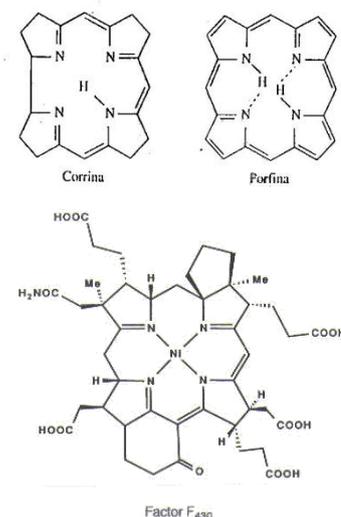
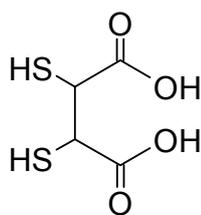
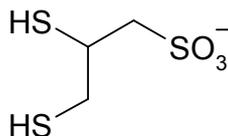


Fig. 3. Estructura de la corrina, la porfina y el llamado “factor F430”.

Entendemos que este breve análisis permitirá apreciar muy claramente no sólo el interés, la variedad y enormes posibilidades de la temática sino también su potencialidad didáctica en el contexto de un curso moderno de Química Inorgánica.



DMSA



DMPS

Fig.4. Estructura esquemática de los nuevos agentes quelantes DMSA y DMPS.

### REFERENCIAS

- [1] E.J. Baran, *Química Bioinorgánica*, McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid, 1995.
- [2] J.S Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J.L. Sánchez y J. Sordó, *Química Bioinorgánica*, Editorial Síntesis, Madrid, 2002.
- [3] M.N. Hughes, *The Inorganic Chemistry of Biological Processes*, 2<sup>nd</sup>. Edit., Wiley, Chichester, 1981.
- [4] J.J.R. Fraústo da Silva y R.J.P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements*, Clarendon, Press, Oxford, 1991.
- [5] S.J. Lippard y J.M. Berg, *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1994.
- [6] R. M. Roat-Malone, *Bioinorganic Chemistry*, Wiley, Hoboken, NJ, 2002.
- [7] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C.A. Murillo y M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6ta. Edición, Wiley, New York, 1999.
- [8] E.J. Baran, Metalofármacos: una nueva perspectiva para la farmacología y la medicina, *Anales Acad. Nac. Cs. Ex. Fís. Nat.* **63**, 77-97 (2011).
- [9] A.M. Rey, Radiometal complexes in molecular imaging and therapy, *Curr. Med. Chem.* **17**, 3673-3683 (2010).
- [10] E.J. Baran, Quelatoterapias: avances recientes y perspectivas. En: *Aplicaciones de Compuestos Metálicos en Medicina* (D. Gambino, V. Moreno & M. Navarro, Eds.), LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co, Saarbrücken, 2012, pp. 383-445.