QUÍMICA BIOINORGÁNICA. UNA CIENCIA INTERDISCIPLINAR EN DESARROLLO.

Miguel Ángel Fuertes Villadangos
Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid

José Manuel Pérez Martín
Profesor de Química Inorgánica
Universidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN. DEFINICION Y AMBITO DE LA QUÍMICA BIOINORGÁNICA.

Una nueva, fructífera y novedosa área de investigación donde se están llevando a cabo avances significativos y muy importantes se encuentra hoy situada en la frontera que históricamente ha separado la química inorgánica y las ciencias biológicas y que se denomina química bioinorgánica.

“Bioinorgánica”, la misma palabra parece encerrar una contradicción intrínseca, ya que *bio* significa vida e *inorgánico* es todo aquello carente de vida. La química bioinorgánica puede ser definida como la ciencia que trata del estudio de la reactividad química de los elementos y compuestos inorgánicos en los sistemas biológicos. Aunque la biología se asocia tradicionalmente con la química orgánica, al menos 20 elementos inorgánicos tienen un papel fundamental en los procesos biológicos. El hecho de que en los seres vivos predominen básicamente los elementos, carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno, que son los elementos “clásicos” de la química orgánica, creó la idea errónea de que sólo los compuestos orgánicos eran esenciales para los seres vivos y que los elementos y compuestos inorgánicos no tenían un papel relevante en los procesos vitales. Sin embargo, parece lógico suponer que, puesto que los seres vivos habitan en un entorno esencialmente inorgánico, durante las sucesivas etapas de su evolución han debido adaptarse a dicho entorno mediante el uso de mecanismos altamente eficientes y selectivos que les permitan aprovechar muchos elementos inorgánicos. No obstante, la mayoría de los elementos inorgánicos con importancia biológica se presentan en cantidades muy pequeñas en los seres vivos (trazas, microtrazas y ultramicrotrazas) y sólo a partir de los años 80 se han desarrollado las técnicas y metodologías adecuadas para detectar su presencia en los organismos así como para estudiar sus funciones biológicas.

La Tabla I muestra los elementos inorgánicos más importantes en biología junto con algunas de las funciones que se sabe que realizan en los seres vivos tales como la participación en estructuras, enzimas, transporte y transferencia de electrones o grupos funcionales. Los procesos biológicos dependientes de iones metálicos varían enormemente en su función y complejidad. Por ejemplo, desde el punto de vista bioquímico, el potasio, el magnesio, el hierro, el cobalto, el cobre, el molibdeno y el zinc no sólo son importantes catalizadores de reacciones enzimáticas sino que también existen sistemas proteicos implicados en el almacenamiento, en el control de la cantidad, el transporte y la incorporación a sus respectivos sistemas enzimáticos de dichos metales. Desde el punto de vista de la fisiología y de la biología molecular de la célula, el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio están fuertemente implicados en el control y activación de diversos procesos biológicos fundamentales, así como en el mantenimiento de la estructura y función de las membranas y paredes celulares.

Los elementos inorgánicos también han sido introducidos artificialmente como sondas en algunos sistemas vivos para averiguar la estructura y la función de ciertos componentes celulares. Así, metales pesados tales como el mercurio, el oro y el platino son usados por los cristalógrafos de rayos-X y los microscopistas electrónicos como ayuda para dilucidar la estructura de macromoléculas y agregados supramoleculares. Además, los compuestos metálicos no sólo se han utilizado como sondas, sino también con fines diagnósticos y como fármacos. El estudio del mecanismo de acción de los complejos antitumorales de platino, de los compuestos antiartríticos de oro y de los radiofármacos que

contienen tecnecio son algunas de las áreas de investigación de vanguardia de la química bioinorgánica.

Tabla I. Funciones biológicas más importantes de los elementos inorgánicos.

<i>Elemento</i>	<i>Función Biológica</i>
Sodio	Transporte de cargas, balance osmótico
Potasio	Transporte de cargas, balance osmótico
Magnesio	Estructura, hidrolasas, isomerasas
Calcio	Estructura, transporte de cargas, inductor de procesos celulares.
Vanadio	Fijación de nitrógeno, oxidasas
Cromo	Posible papel en la tolerancia a la glucosa
Molibdeno	Fijación de nitrógeno, oxidasas, transferencia de oxígeno
Tungsteno	Deshidrogenasas
Manganeso	Fotosíntesis, estructura, oxidasas
Hierro	Oxidasas, transporte y almacenamiento de oxígeno molecular, transferencia de electrones, fijación de nitrógeno
Cobalto	Oxidasas, transferencia de grupos alquilo
Níquel	Hidrogenasas, hidrolasas
Cobre	Oxidasas, transporte de oxígeno molecular, transferencia de electrones
Zinc	Estructura, hidrolasas

De lo anteriormente dicho, se deduce que la química bioinorgánica posee dos componentes mayoritarios. (i) el estudio de los elementos inorgánicos que ejercen funciones en la célula y (ii) la introducción de ciertos metales en los sistemas biológicos como sondas y fármacos. Otros temas importantes y de actualidad en química bioinorgánica incluyen el estudio del papel de los elementos inorgánicos en la nutrición, la toxicidad de especies químicas inorgánicas incluyendo la forma en que los organismos reaccionan frente a dicha toxicidad, su uso como armas de ataque y defensa así como el transporte y almacenamiento de iones metálicos en los seres vivos.

INTERDISCIPLINARIDAD DE LA QUÍMICA BIOINORGÁNICA.

La función bioquímica y fisiológica de los iones metálicos en los seres vivos es un asunto de gran importancia y las dificultades a vencer no deben minimizarse a la hora de clarificar su papel. Su estudio presenta grandes problemas y la solución de los mismos requiere de varias disciplinas científicas. El campo que abarca la química bioinorgánica se sitúa en la interfase entre la química y la biología, concurriendo en él no sólo ideas y modelos básicos de la bioquímica, de la biología molecular y de la química inorgánica, sino también de la físico-química, la química orgánica, la medicina, la física y las ciencias naturales en general. La química bioinorgánica forma parte de un cuerpo doctrinal que ha sido recientemente denominado *biología química*. La importancia actual de la *biología química* en general y de la química bioinorgánica en particular se ve reflejada por el gran número de revistas científicas que están surgiendo en este campo interdisciplinar de la Ciencia no sólo en Estados Unidos sino también en Europa. A modo de ejemplo podemos citar dos revistas Europeas con alto índice de impacto de reciente aparición como es el caso de *Chembiochem* y *Journal of Biological Inorganic Chemistry*.

La química bioinorgánica trata de correlacionar la actividad biológica de un sistema inorgánico con sus características estructurales, electrónicas y químicas. Para tratar de explicar estas relaciones estructura-actividad la química bioinorgánica recurre a los más avanzados y sofisticados métodos físico-químicos de medida (fundamentalmente técnicas espectroscópicas) así como a modelos teóricos

de la química cuántica. Desarrollos recientes en química organometálica han contribuido notablemente a la comprensión de importantes procesos catalíticos al clarificar en gran medida los problemas de enlace, de estructura y de reactividad de los compuestos de coordinación. La frontera entre la química inorgánica y las ciencias de la vida debería representar un desafío para el químico inorgánico ya que es un campo idóneo para la aplicación y diseño de sistemas modelo que arrojen luz no sólo sobre el comportamiento de los iones metálicos en los procesos biológicos sino sobre los procesos biológicos en sí mismos.

La aparición de la química bioinorgánica no es un fenómeno aislado de la Ciencia actual, ya que un enfoque típicamente interdisciplinario ha marcado el trabajo de los investigadores en los más diversos campos del saber cada vez que las disciplinas científicas concurrentes alcanzaban un grado elevado de desarrollo. En el caso de la química bioinorgánica podemos decir que muchos procesos biológicos fundamentales pueden explicarse en términos moleculares y, por otra parte, la química inorgánica ha desarrollado modelos, teorías y métodos de trabajo suficientemente generales y precisos para ser aplicados con éxito al estudio de sistemas complejos con muchos grados de libertad, como es el caso de los sistemas biológicos. Así, en el estudio de ciertas biomoléculas que podríamos denominar *biometálicas* los bioquímicos recurren frecuentemente al uso de los métodos de la físico-química inorgánica. De la misma forma, muchos químicos inorgánicos han orientado sus investigaciones hacia el estudio del comportamiento de ciertas especies inorgánicas en los seres vivos mediante el uso de modelos cuyo objetivo principal es el de obtener una idea más clara del funcionamiento *in vivo* de sistemas biológicos complejos a partir del análisis *in vitro* de sistemas más simples.

Por otra parte, es interesante destacar que, muchos de los temas de los que se ocupa la química bioinorgánica son de enorme importancia para otras ramas de la Ciencia y la Tecnología, esencialmente, la medicina, la veterinaria, la farmacología, la ecología, el medio ambiente, la agricultura e incluso la metalurgia.

RETOS DE LA QUÍMICA BIOINORGÁNICA EN EL SIGLO XXI.

La química bioinorgánica es una ciencia joven que apenas llega a los veinte años de existencia. Durante este corto periodo de tiempo, esta ciencia interdisciplinar ha resuelto algunos problemas importantes tales como: (i) la forma en que los sistemas biológicos unen reversiblemente el oxígeno molecular (O_2); (ii) el modo en que la célula elimina productos tóxicos de desecho, por ejemplo, el ión superóxido (O_2^-); (iii) la constitución de las proteínas de transporte de electrones, especialmente aquellas que contienen centros metálicos de cobre o hierro y (iv) el papel del zinc en enzimas hidrolíticos como la carboxipeptidasa. También se han realizado enormes progresos en la comprensión de la química del enlace cobalto-carbono en la vitamina B_{12} , en el estudio de las propiedades de unión al ADN y de los efectos citotóxicos de los complejos antitumorales de platino, en la deducción de la forma en la que la naturaleza recluta, coordina y almacena el hierro, en la resolución de la estructura de algunas metaloproteínas tales como las proteínas con dedos de zinc y las proteínas que unen calcio, así como en la resolución de la química de hidroxilación del citocromo P_{450} de enorme importancia en los procesos de biotransformación de fármacos que ocurren en el hígado. Sin embargo, por cada uno de estos ejemplos hay muchos otros de los que se dispone de poca información. Estos problemas aún sin resolver constituyen las fronteras de la química bioinorgánica para el siglo XXI y entre los más importantes se incluyen: (i) el sistema nitrogenasa; (ii) proteínas de transferencia de electrones de amplio rango y (iii) el sistema citocromo-oxidasa. Además, a partir de 1995, se han identificado nuevos problemas tales como: (i) el papel del níquel en las hidrogenasas, metanógenos y ureasas; (ii) el funcionamiento del manganeso en el fotosistema II para la producción por las plantas del oxígeno molecular necesario para los animales y (iii) las proteínas transportadoras de oxomolibdeno.

DIVULGACIÓN Y DIDÁCTICA DE LA QUÍMICA BIOINORGÁNICA.

A pesar del rápido progreso de la química bioinorgánica en las dos últimas décadas del siglo XX, han aparecido pocos trabajos de divulgación que permitan el acceso del lector no especializado a este campo de la Ciencia. Aunque el desarrollo de la química bioinorgánica y las consecuencias del mismo han dejado definitivamente cimentada la idea de que la Vida depende de procesos asociados tanto a la química orgánica como a la química inorgánica, la sociedad en general y la comunidad científica en particular no poseen todavía una idea clara de la importancia de la química bioinorgánica en la Ciencia y Tecnología actuales.

En el terreno educativo, se ha de mencionar que la química bioinorgánica sólo se imparte como asignatura obligatoria u optativa en algunas facultades de farmacia y se hace imprescindible, si es que se quiere buscar una formación actual e interdisciplinar de los alumnos, que en los planes de estudio de químicas, biológicas, bioquímica, medicina, veterinaria y tecnología de alimentos, entre otras licenciaturas, se oferte la química bioinorgánica al menos como asignatura optativa de segundo ciclo. Los conocimientos previos que el alumno debe poseer para un buen aprovechamiento de esta asignatura son algunas ideas básicas de biología celular, bioquímica y biología molecular, así como un manejo fluido de los conceptos y modelos de la química de coordinación, de la teoría de orbitales moleculares, conceptos generales ácido-base y propiedades de oxidación reducción. Además, la creación de departamentos interfacultativos de química bioinorgánica serviría para contribuir de forma decisiva al afianzamiento de esta área del saber y a generar nuevas ideas, por parte de profesores, investigadores y alumnos, entorno a los apasionantes y numerosos problemas que aún le quedan por resolver a esta ciencia interdisciplinar.

Aunque la química bioinorgánica ha sido durante largo tiempo ignorada, se ha puesto recientemente de actualidad por los logros conseguidos en la comprensión de procesos biológicos básicos en los que la participación de iones metálicos es fundamental. En las Universidades y Centros de Investigación de todo el mundo empiezan hoy a surgir laboratorios interdisciplinares que se ocupan del estudio de la reactividad, de la síntesis, de la estabilidad, de la estructura y de la formación de compuestos biológicos que contienen metales tanto de bajo como de alto peso atómico. Sin duda estamos en los inicios del desarrollo de una nueva disciplina científica que está creciendo a pasos agigantados y que intenta arañar en las paredes de los paradigmas científicos en lugar de acomodarse en el centro de los mismos. Siempre se ha dicho que arañar en las fronteras del conocimiento ayuda a conocer de que están hechas y como consecuencia de ello también ayuda a destruirlas. El día que la Ciencia no este compartimentalizada y las fronteras entre disciplinas se hayan eliminado se habrá dado un paso enorme hacia la verdadera Ciencia.

Esperamos que este artículo ayude a romper las tradicionales barreras históricas existentes entre los hasta ahora campos “independientes” de la química inorgánica, la bioquímica, la biología, la medicina y la física con la esperanza de que en un futuro próximo se realicen grandes descubrimientos científicos en este área interdisciplinar de la ciencia conocido como química bioinorgánica.

BIBLIOGRAFÍA.

- H. Siegel (1973). Metal ions in biological systems. Marcel Dekker, Inc. New York. USA.
- R.J.D. Williams (1991). The evolution of bioinorganic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 100, 573-610.
- J.J.R. Frausto da Silva y R.J.P. Williams (1991). The biological chemistry of the elements. Oxford University Press. Oxford. U.K.
- S.J. Lippard y J.M. Berg (1994). Principles of bioinorganic chemistry. University science books. Mill Valley, CA 94941. USA.
- E.J. Barán (1994). Química bioinorgánica. McCraw Hill. Madrid. España.
- J.A. Cowan (1997). Inorganic biochemistry. An introduction. Wiley-VCH, Inc. New York. USA.
- A. de la Herrán Gascón (1999). Coordinadas para la investigación multidisciplinar. *Encuentros multidisciplinares*, 1(3) , 156-170.