

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**  
**MÓDULO QUÍMICA INORGÁNICA E INGENIERÍA QUÍMICA**

**QUÍMICA BIOINORGÁNICA: LOS ELEMENTOS  
INORGÁNICOS ESENCIALES EN LOS SISTEMAS  
BIOLÓGICOS**

**Autora: INMACULADA NAVARRO TAMAYO**

**Tutor: ANTONIO JOSÉ LÓPEZ PEINADO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y QUÍMICA TÉCNICA**

**Septiembre 2022**

## CONTENIDO

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	1
3. OBJETIVOS.....	1
4. BIOINORGÁNICA.....	2
4.1. CONCEPTO.....	2
4.2. PRESENCIA DE METALES EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.....	3
4.3. ELEMENTOS QUÍMICOS DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.....	4
4.4. PAPEL BIOLÓGICO DE LOS ELEMENTOS INORGÁNICOS.....	4
5. TOXICOLOGÍA IÓNICA.....	5
6. QUIMICA BIOINORGANICA DE ALGUNOS METALES.....	8
6.1. QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL HIERRO.....	10
6.1.1. HIERRO Y OXÍGENO.....	10
6.1.2. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL HIERRO EN LA FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES.....	12
6.1.3. FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LAS PROTEÍNAS QUE CONTIENEN HIERRO... ..	12
6.1.3.1. HEMOPROTEÍNAS.....	13
6.1.3.1.1. PROTEÍNAS DE HIERRO Y AZUFRE.....	23
6.1.3.1.2. OTRAS PROTEÍNAS QUE CONTIENEN HIERRO.....	25
6.2. QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL COBRE.....	27
6.2.1. PROTEÍNAS DE TIPO 1 AZUL: TRANSPORTE DE ELECTRONES.....	28
6.2.2. PROTEÍNAS DE TIPO 2.....	28
6.2.3. PROTEÍNAS DE TIPO 3.....	30
6.2.4. ENZIMAS MULTICOBRE: OXIDASAS.....	30
6.2.5. ENZIMAS REDUCTORAS DE SUPERÓXIDO.....	32
6.2.6. ENZIMAS DE COBRE INVOLUCRADAS EN OTROS SUSTRATOS.....	32
6.3. QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL ZINC.....	33

6.3.1.	ENZIMAS MONONUCLEARES CATALÍTICAS. ....	34
6.3.1.1.	ANHÍDRIDO CARBÓNICO (CA).....	34
6.3.1.2.	METALOPROTEÍNAS. ....	35
6.3.1.3.	ALCOHOL DESHIDROGENASAS. ....	37
6.3.1.4.	OTRAS ENZIMAS. ....	39
6.3.2.	ENZIMAS MULTINUCLEARES CATALÍTICAS.....	39
6.3.3.	ENZIMAS REGULADORAS. ....	40
6.4.	QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL MANGANESO.....	40
6.4.1.	OXIDACIÓN FOTOSINTÉTICA DEL AGUA. ....	41
6.4.2.	Mn <sup>2+</sup> Y DESINTOXICACIÓN DE RADICALES LIBRES DE OXIGENO. ....	43
6.4.3.	ENZIMAS DINUCLEARES DE Mn NO REDOX – ARGINASA.....	45
7.	DIFERENTES AFECCIONES RELACIONADAS CON LOS IONES METÁLICOS. ....	46
8.	CONCLUSIONES.....	50
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	50
10.	ANEXO I.....	55
11.	ANEXO II.....	55
12.	ANEXO III .....	56

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAP: Aminopeptidasas de *Aeromonas proteolítica*.

ABDB: Teoría ácido-base duro-blando de Pearson.

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AE: Acilenzima

AO: Ascorbato oxidasa

ARN: Ácido ribonucleico

Asp: Ácido aspártico

ATP: Adenosín trifosfato

CA: Enzima anhídrido carbónico

CaOx: Catecol oxidasa

CcO: Citocromo c oxidasa

CoQ: Semiquinona

Cr: Cromo

Cys: Cisteína

DSSC: Esclerosis sistémica difusa

D $\beta$ M: Dopamina  $\beta$ -monooxigenasa

e<sup>-</sup>: Electrón

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica

EP: Enzima producto

ES: Enzima sustrato

Fds: Ferredoxinas

Glu: Glutamato

H<sup>+</sup>: Ion hidronio

Hb: Hemoglobina

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Ion bicarbonato

His: Histidina

ICP-MS: Espectroscopia de masas con plasma acoplado inductivamente.

ISP: Proteína de azufre de hierro

LES: Lupus eritematoso sistémico

Mb: Mioglobina

MDR: Deshidrogenasa/reductasa de cadena media

N<sub>2</sub>OR: Óxido nitroso reductasa

NADH: Nicotinamida adenina dinucleórido

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótio fosfato

NI: Segundo intermedio

NO<sub>2</sub><sup>-</sup>: Ion nitrito

O<sub>2</sub><sup>-</sup>: Ion superóxido

O<sub>2</sub><sup>-2</sup>: Ion peróxido

OEC: Complejo generador de oxígeno

P450: Citocromo P450

PHM: Peptidilglicina α hidroxilante monooxigenasa

PI: Primer intermediario

Ppm: Partes por millón

PSII: Fotooxidoreductasa o Fotosistema II

q: Carga

Q: Complejo ubiquinol

QCR: Ubiquinol-citocromo c reductasa

r: Radio iónico

RNR: Ribonucleótido reductasa

ROS: Especies reactivas de oxígeno

ROZn: Alcóxido de zinc intermedio

SAM: S-adenosilmetionina

SAP: Aminopeptidasas de *Streptomyces griseus*

SDR: Deshidrogenasa/reductasa de cadena corta

SOD: Superóxido dismutasa

TCLM: Transferencia de carga ligando metal

TI: Transició intermedia

TS: Estado de transición

T $\beta$ M: Tiramina  $\beta$ -monooxigenasa

Ty: Tirosinasa

Tyr: Tirosina

## 1. RESUMEN.

De todos los elementos de la tabla periódica, los metales de transición presentan un conjunto de compuestos que son fundamentales en los sistemas biológico. En este trabajo nos centraremos únicamente en cuatro de ellos, el hierro, el cobre, el manganeso y el zinc que tienen como característica el ser fundamentales para el ser humano, por desempeñar numerosas funciones esenciales para su organismo.

El hierro junto con el cobre son elementos capaces de unirse a diferentes ligandos, confiriéndoles la capacidad de intervenir en numerosas reacciones redox y haciendo que sean dos elementos indispensables para la vida, aun estando en baja concentración en el ser humano. Además, ambos forman parte de proteínas encargadas de la activación, almacenamiento y transporte de oxígeno. Por el contrario, el manganeso y el zinc son elementos que participan en diversas enzimas que son fundamentales en los procesos metabólicos en el ser humano.

Sin embargo, aunque son metales muy beneficiosos para los seres humanos, un cambio en su concentración, por exceso o por defecto, pueden llevar a la existencia de diferentes enfermedades.

## 2. ABSTRACT.

Of all the elements in the periodic table, transition metals present a set of compounds that are fundamental in biological systems. In this work we will focus only on four of them, iron, copper, manganese, and zinc that have as a characteristic the fundamental being for the human being, for performing numerous essential functions for his organism.

Iron together with copper are elements capable of binding to different ligands, giving them the ability to intervene in numerous redox reactions and making them two indispensable elements for life, even being in low concentration in the human being. In addition, both are part of proteins responsible for the activation, storage, and transport of oxygen. On the contrary, manganese and zinc are elements that participate in various enzymes that are fundamental in metabolic processes in humans.

However, although they are very beneficial metals for humans, a change in their concentration, by excess or by default, can lead to the existence of different diseases.

## 3. OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Analizar la importancia de los cuatro metales de transición principales en el organismo humano. El hierro, cobre, manganeso y zinc son los cuatro metales que

aun estando en muy poca cantidad en el organismo humano, se ven involucrados en diversas funciones del organismo.

Objetivos específicos:

- Fundamentación teórica de las funciones de los metales inorgánicos que son fundamentales para el organismo humano.
- Especificación del ciclo catalítico de las enzimas formadas por los metales inorgánicos que son fundamentales para el organismo humano.
- Enumeración de las principales afecciones que se derivan del impacto en el organismo humano de los principales metales inorgánicos.

## **4. BIOINORGÁNICA.**

### **4.1. CONCEPTO.**

En biología predominan elementos como el carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno, indispensables en la química orgánica. Esto ha hecho que se haya pensado que los elementos esenciales en los sistemas biológicos sean los compuestos orgánicos, siendo los inorgánicos irrelevantes. Hasta los años 80 no se descubrieron métodos lo suficientemente sensibles como para detectar los compuestos inorgánicos en el organismo y así poder determinar el papel fundamental de éstos en los sistemas biológicos. A partir de este momento, fue cuando se halló aproximadamente 20 elementos inorgánicos indispensables en los procesos biológicos, pero que se encontraban en muy pequeñas cantidades en los seres vivos. (Villadangos et al., 2000).

Todas estas investigaciones condujeron a la formación de una nueva disciplina química llamada bioinorgánica, que se define como la ciencia que estudia la capacidad de reacción de las sustancias inorgánicas dentro de los sistemas biológicos. (Villadangos et al., 2000; Cowan, 1993).

Esta disciplina abarca también el estudio de sustancias inorgánicas que juegan un papel importante en la célula, de compuestos que se introducen en los sistemas biológicos con un fin farmacológico, sustancias que juegan una función importante en la nutrición, del uso que pueden llegar a tener dichas sustancias o la toxicidad que producen éstas, así como la reacción que ejerce el organismo sobre dichas sustancias inorgánicas. (Villadangos et al., 2000).

La bioinorgánica, es una ciencia joven, pero que ha logrado descifrar cómo los sistemas biológicos fusionan de forma reversible el oxígeno molecular, cómo las células desechan los compuestos tóxicos, la formación de proteínas de transporte de electrones o la función del



zinc en enzimas hidrolíticas. Aun así, hay otras cuestiones que aún necesitan de más investigación como puede ser el funcionamiento del sistema nitrogenasa, sistema citocromo-oxidasa, el estudio de otras proteínas de transferencia de electrones, el rol del níquel en algunas enzimas o mecanismo del manganeso en el fotosistema II necesario para la formación de oxígeno por las plantas, entre otros. (Villadangos et al., 2000).

Además, puede estar unida a otras disciplinas científicas como la fisicoquímica, química orgánica, medicina, física, así como de otras ciencias naturales en general. (Villadangos et al., 2000; Cowan, 1993).

#### 4.2. PRESENCIA DE METALES EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.

La cantidad de iones metálicos en los sistemas biológicos se ha determinado mediante un estudio llevado a cabo por ICP-MS, cuyo límite de detección es tan bajo (10<sup>-6</sup> ppm), que permite la detección de aproximadamente todos los elementos naturales en dichos sistemas. Por tanto, este método ha permitido ordenar estos iones metálicos según la cantidad en la que se encuentren en el organismo humano. (Crichton, 2019a).

Esta detección ha permitido clasificar y ordenar los iones metálicos según su abundancia en los humanos, tal y como se puede observar en la figura 1. (Crichton, 2019a).

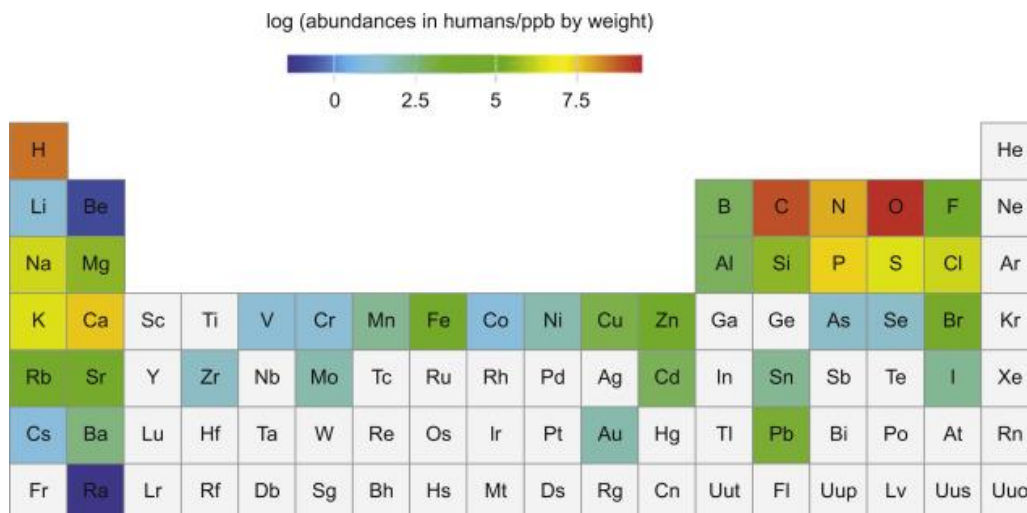


Figura 1: Distribución de los elementos químicos por colores, según estén en menor o mayor proporción en los sistemas biológicos humanos. (Crichton, 2019a).

Los metales de transición, en especial los de la primera fila, tienen funciones muy importantes por su capacidad de existir en distintos estados de oxidación e intervenir en reacciones redox. (Crichton, 2019a).

### **4.3. ELEMENTOS QUÍMICOS DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.**

Los elementos más abundantes en los seres humanos son el hidrógeno (H), carbono (C), nitrógeno (N), oxígeno (O), calcio (Ca) y fósforo (P), ya que hacen el 98.5% p/p del total de su composición. Hasta llegar al 99.9% lo conforman el sodio (Na), magnesio (Mg), azufre (S), cloro (Cl) y potasio (K). (Crichton, 2019a).

El H, C, N y O es necesario para la formación de cualquier compuesto en el ser humano, con la ayuda del P y S. Éstos pueden formar ácidos orgánicos, aldehídos, cetonas, alcoholes, aminas, azúcares, aminoácidos y lípidos, necesarios en el metabolismo celular o proteínas. Así como polisacáridos, grasas, ácidos nucleicos y fosfolípidos importante por su función estructural. Por otro lado, existen unos elementos como son los oligoelementos que están en minoría y que también son muy importantes por intervenir en la transferencia de electrones en las reacciones redox, en el transporte de protones para la formación de ATP o en la formación de gradientes que son mensajes en forma de señales eléctricas. (Crichton, 2019a).

Como hemos comentado anteriormente, existen unos 20 elementos esenciales para los seres humanos, siendo la mitad metales y la otra mitad no metales. De los elementos metálicos podemos encontrar los principales como el Na, Mg, K, Ca y los oligoelementos que se encuentran en minoría como el Fe, Zn, Mn, Mo, Co y Cu. Todos ellos se consideran metales de transición excepto el Zn. Por el contrario, dentro de los elementos no metálicos están los principales como son el S, P, O, N, C y los minoritarios como son el Se, Br, I, Cl o el Fl. (Crichton, 2019a).

Ver Anexo I.

### **4.4. PAPEL BIOLÓGICO DE LOS ELEMENTOS INORGÁNICOS.**

El papel de los elementos inorgánicos en los sistemas biológicos va desde una función estructural hasta una función enzimática, de transporte y de transferencia. El funcionamiento y complejidad de los sistemas biológicos es muy versátil dependiendo del ion metálico que intervenga. Un elemento metálico desde un punto de vista bioquímico puede tener una función determinada, pero desde un punto de vista fisiológico puede tener otro distinto. (Villadangos et al., 2000).

Se debe destacar la afinidad del ion metálico con cualquier otro átomo, grupo o molécula llamados ligandos. Esta fuerza llamada de unión del ion metálico con los ligandos puede disminuir haciendo que aumente el movimiento del ion metálico y posibilitando que funcione como transportador de carga. Esto podemos verlo en la tabla 1, dónde el Na, K, H o el Cl presentan enlaces débiles con los ligandos, por lo que son ligandos que facilitan el gradiente iónico de gran importancia en las membranas biológicas, haciendo que el equilibrio osmótico

se regule y que se transmita señales eléctricas por los axones neuronales. El Mg y el Ca, tienen fuerza de unión media con los ligandos orgánicos, teniendo estos iones menos movilidad y suele desempeñar funciones estructurales, de transmisión de señales en el caso del calcio o como cofactores de enzimas. Además, son componente fundamental en el metabolismo intermedio, así como en la bioenergética en el caso del magnesio. El Zn, tiene una fuerza de unión más fuerte que la del calcio y magnesio, su movilidad es mucho menos que la de estos dos últimos y presenta una función de cofactor para enzimas, como ácido de Lewis o de unión a proteínas. (Crichton, 2019a).

Por último, tenemos cinco metales de transición como el Co, Cu, Fe, Mn y Mo, cuya unión a ligandos orgánicos es muy fuerte interviniendo en reacciones redox. El Fe y el Cu forman parte de proteínas que intervienen en la cadena de transferencia de electrones y en proteínas que participan en la activación, almacenamiento y transporte de oxígeno. El Co es el ion central de la vitamina B12 y de la cobalamina. El Ni, Co y Fe favorece la transferencia de electrones, haciendo que el Co intervenga en reacciones de radicales libres o participe en la formación de ribonucleótidos en sus respectivos desoxi, al igual que lo hace el Fe. Por el contrario, el Mn desintoxica los radicales libres de oxígeno. El Mo es esencial para las enzimas nitrogenadas, que fijan el nitrógeno, y para las enzimas redox ya que actúa entre sistemas redox de uno y dos electrones. (Crichton, 2019a).

iones metálicos	Vinculante	Movilidad	Función
Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup>	Débil	Alto	Portadores de carga
Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup>	Moderar	Semimóvil	Disparadores, transferencias, estructurales
Zn <sup>2+</sup>	Moderado/fuerte	Intermedio	Ácido de Lewis, estructural
Co, Cu, Fe, Mn, Mo *	Fuerte	Bajo	Catalizadores redox, química del oxígeno

\*

Carga no dada, ya que varía con el estado de oxidación.

Tabla 1: en ella podemos ver el comportamiento de los diferentes iones metálicos con los ligandos y la relación de éstos con la función que desempeñan. (Crichton, 2019a).

## 5. TOXICOLOGÍA IÓNICA.

La toxicología es una rama de la ciencia que incluye áreas de biología, química y medicina, se encarga del estudio de las consecuencias que provocan los compuestos químicos en la salud de los organismos vivos. Se centra sobre todo en el estudio de los efectos después de la exposición al tóxico. (Palacios and Capdevila, 2013).

Un tóxico se puede definir como cualquier elemento responsable de provocar un efecto negativo cuando entra en contacto con el organismo vivo. Existen una gran cantidad de sustancias tóxicas que pueden ser de origen natural como las toxinas, de origen sintético como algunos compuestos orgánicos o elementos inorgánicos. (Palacios and Capdevila, 2013).

Los iones metálicos o semimetálicos, según se ve en la figura 2 se pueden clasificar en elementos esenciales, tóxicos o de interés:

- En el caso de los elementos esenciales (macrominerales, trazas y ultratrazas), no producirán toxicidad iónica siempre y cuando la concentración de los metales iónicos esté dentro de los límites en cada célula y en cada tejido del cuerpo humano. Lo que se conoce como la homeostasis, es decir el proceso el cual el organismo mantiene en equilibrio su entorno interno. Esta homeostasis puede verse alterada por algún factor como puede ser ambiental o genético, haciendo que dicho equilibrio se rompa y ocasionando que el ion metálico quede en déficit o en exceso. Es este último el que origina la toxicidad. (Crichton, 2019a).

Por ejemplo, la deficiencia del hierro produce en humanos anemia. Las consecuencias de esta enfermedad afectan a los embarazos, produciendo problemas en el desarrollo físico y cognitivo en niños y afectando a la productividad laboral en el caso de los adultos. (Crichton, 2019a).

- Los elementos tóxicos no son esenciales funcionalmente. Estos son los metales pesados y han ocasionado muchos problemas de salud durante muchos años. Entre los más destacados son el cadmio (Cd), mercurio (Hg), plomo (Pb) y arsénico (As). El Cd, el Mg y Pb son los metales que podemos encontrar en el medio ambiente con más frecuencia y cuya toxicidad es extremadamente alta. Provocan consecuencias como la enfermedad del Itai-Itai en el caso del Cd y la enfermedad de los temblores del sombrero, pérdida de visión, problemas en el habla o incluso alucinaciones, en el caso del Hg. El plomo por su tamaño sustituye al Ca y al Zn en la unión con ciertas proteínas encargadas de la neurotransmisión y de la formación del grupo hemo, causando también daños importantes. (Crichton, 2019a).
- Elementos con fines terapéuticos: No son esenciales, pero tampoco tóxicos si no se encuentran en grandes cantidades. Entre ellos se encuentra el litio (Li) usado en el tratamiento de la bipolaridad y esquizofrenia, el bario (Ba) como sulfato de bario es usado como sustancia de contraste en las imágenes de rayos X de los alimentos ingeridos, el gadolinio (Gd) usado de contraste para tomar imágenes por resonancia magnética, el osmio (Os) usado para tinter tejidos biológicos en microscopía

electrónica o platino (Pt) para el tratamiento de cánceres de testículos y ovarios, entre otros. (Crichton, 2019a).

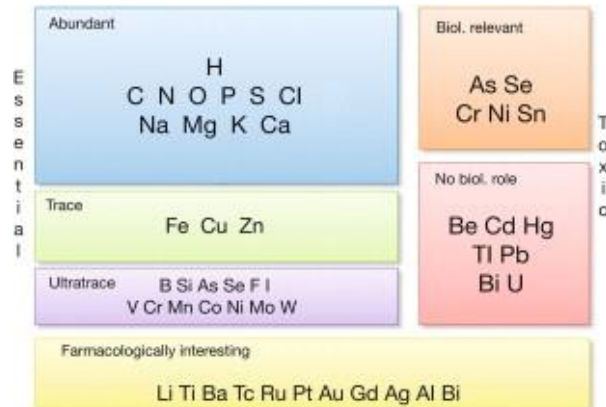


Figura 2: Clasificación de los iones metálicos según su esencialidad (abundantes, trazas, ultratrazas y farmacológicamente de interés) y por su toxicidad (tóxicos y no tóxicos). (Palacios and Capdevila, 2013).

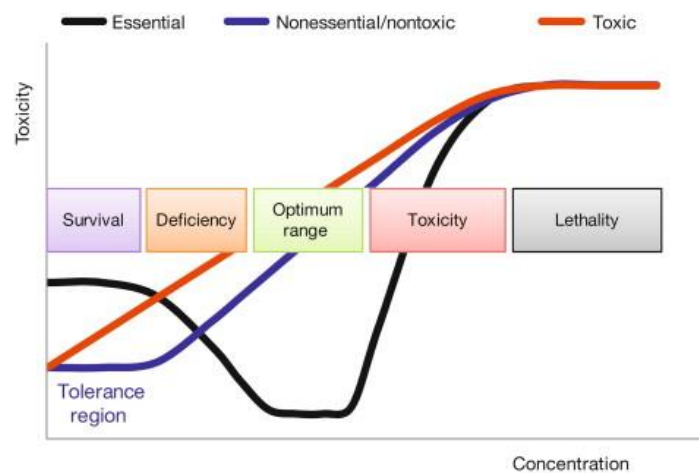


Figura 3: Los recuadros rectángulos son los efectos de los elementos esenciales. Los elementos esenciales a concentraciones bajas nunca son tóxicos, pero pueden llegar a serlo cuando aumentan mucho su concentración. La gran diferencia de éstos con los no esenciales y no tóxicos es que la concentración a la cual ya son tóxicos es mucho más alta, además de que tienen un rango óptimo a concentraciones más elevadas. Por el contrario, los elementos no esenciales y no tóxicos se diferencian de los elementos tóxicos en que los primeros tienen un rango de tolerancia en el cual no son tóxicos a bajas concentraciones, mientras que los segundos no tienen este rango puesto que siempre son tóxicos, aun en concentraciones muy pequeñas. (Palacios and Capdevila, 2013).

Un elemento es tóxico o beneficioso dependiendo de factores como las propiedades del elemento (a mayor solubilidad mayor toxicidad de la sustancia), las especies químicas encontradas en los organismos vivos y la cantidad a la que se encuentran dichas especies químicas. La gran diferencia de los iones tóxicos con respecto a los esenciales o a los iones

no esenciales y no tóxicos, es que los tóxicos nunca pueden llegar a ser beneficiosos a ninguna concentración (Ver figura 3). (Palacios and Capdevila, 2013).

De los 20 millones de compuestos químicos conocidos, 60 mil están muy relacionados con la actividad humana y de los cuales más de 500 se clasifican como peligrosos para la biosfera. (Frumin and Bolotova, 2020). Esto se debe a que:

- a. La actividad antropogénica es más elevada, ya que los extrae de forma más rápida de lo que lo puede hacer la propia naturaleza. (Frumin and Bolotova, 2020).
- b. No se degradan, por lo que se encuentra en diferentes formas por toda la tierra. (Frumin and Bolotova, 2020).
- c. Se acumulan en los diferentes suelos con facilidad, siendo muy difícil luego de eliminarlos por completo. Por ejemplo, el Zn tarda 500 años en eliminarse, Cd 1100 años y el Cu más de 1500 años. (Frumin and Bolotova, 2020).
- d. Los metales se acumulan fácilmente en órganos y tejidos de los animales, tanto acuáticos como de sangre caliente. El 70% de estos productos tóxicos llegan a los seres vivos mediante la ingesta de comida. (Frumin and Bolotova, 2020).

## 6. QUÍMICA BIOINORGÁNICA DE ALGUNOS METALES.

Tras ver en apartados anteriores de forma general la cantidad de compuestos químicos esenciales para los seres humanos, en este apartado nos vamos a centrar en cuatro de ellos que estando en menor cantidad, son muy importantes en el metabolismo humano. Estos cuatro elementos son el Fe, Cu, Zn y Mn.

Pero antes de hacerlo debemos de recordar varios conceptos muy usado en los siguientes apartados, se tratan de dos teorías muy importantes en química:

- Teoría ácido-base de Lewis: Lewis detalló de forma más general el término de ácido y base ya existentes por los químicos Arrhenius, Bronsted y Lowry. Por ello, definió los ácidos como un elemento dispuesto a aceptar  $e^-$  y que tienen su octeto incompleto. Mientras que una base la define como un elemento dispuesto a dar  $e^-$  y que tiene algún par de  $e^-$  solitario. (Méndez, 2010).

Lewis encajó perfectamente con las teorías de Arrhenius o Bronsted-Lowry ya que todos los elementos que para éstos eran ácidos, para Lewis también lo eran. Aun así, Lewis fue más allá con este concepto y aceptó como ácidos sustancias que no encajaban en las teorías iniciales. (Méndez, 2010).

Por otro lado, propuso una escala de fuerza ácida dependiendo de la base usada para formar una reacción. Definió una base fuerte como aquella que aporta un átomo difícilmente polarizable, dicho átomo cedido es de pequeño tamaño y muy

electronegativo. Sin embargo, una base débil es aquella que aporta un átomo, fácilmente polarizable, cuyo átomo es grande y poco electronegativo. (Méndez, 2010). Por ello concluyó que un ácido que mejor enlaza con las bases fuertes, se considera un ácido fuerte mientras que los ácidos que forman mejores enlaces con las bases débiles son ácidos débiles. (Méndez, 2010).

- Teoría ácido-base duro-blando (ABDB) de Pearson: clasificó los ácidos y las bases de Lewis como duras o blandas, según las características electrónicas de los átomos donadores o aceptores (Ver Tabla 2). También están los ácidos o bases intermedios que son aquellos que tienen una densidad de carga intermedia. Una base intermedia va a ser dura o blanda dependiendo de la electronegatividad. Por ejemplo, el flúor es duro mientras que el yodo es blando. Por el contrario, un ácido intermedio es duro o blando dependiendo del estado de oxidación. Por ejemplo, el Cu(I) es blando mientras que el Cu (II) es intermedio. (Tovar, 2021).

Acidos Duros – AD –	Cationes muy pequeños y muy cargados. Cationes fuertemente polarizantes H <sup>+</sup> , Alcalinos, alcalinotérreos, Elementos de transición ligeros en altos estados de oxidación (Ti <sup>4+</sup> , Cr <sup>3+</sup> , Fe <sup>3+</sup> , Co <sup>3+</sup> )	$r^+ \downarrow, q^+ \uparrow$
Acidos Blandos – AB –	Cationes grandes o con poca carga. Cationes poco polarizantes Elementos de transición más pesados o en bajo estado de oxidación (Ag <sup>+</sup> , Cu <sup>2+</sup> , Hg <sub>2</sub> <sup>2+</sup> , Hg <sup>2+</sup> , Pd <sup>2+</sup> , Pt <sup>2+</sup> )	$r^+ \uparrow, q^+ \downarrow$
Bases Duras – BD –	Aniones muy pequeños o con poca carga. Aniones poco polarizables OH <sup>-</sup> , haluros, que atraen fuertemente sus electrones	$r^- \downarrow, q^- \downarrow$
Bases Blandas – BB –	Aniones grandes y muy cargados. Aniones fuertemente polarizables Sujetan poco a sus electrones (I <sup>-</sup> , S <sup>2-</sup> , H <sup>-</sup> )	$r^- \uparrow, q^- \uparrow$

Tabla 2: Resumen de los ácidos o bases, duros o blandos según Pearson. (Tovar, 2021).

Esta teoría confirma que las reacciones se producen en la dirección en la que un ácido blando se une con una base blanda, o por el contrario un ácido duro se asocia con una base dura. Esto se debe a que los iones de metales duros que son de pequeño radio iónico y alta carga tienen poca densidad de electrones, lo que conduce a que son poco polarizables y que el forman un complejo se estabiliza con fuerzas electrostáticas. Mientras que los ligandos de iones de metales blandos que tiene gran densidad electrónica y son polarizables, tienden a compartir dichos electrones formando enlaces covalentes muy estables. (Tovar, 2021; Cowan, 1993).

## 6.1. QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL HIERRO.

El hierro como ya hemos estado hablando anteriormente es el elemento 26 de la tabla periódica, cuya configuración electrónica es  $[\text{Ar}]3d^64s^2$ . Es el primer metal de transición más abundante en los seres vivos. Podemos encontrárnoslo en varios estados de oxidación que va desde el (II) al (VI), aunque los más usuales son el (II) y (III). (Crichton, 2019c; Casas Fernández et al., 2002c; Fraústo da Silva and Williams, 2001c; Baran,1994c).

Existe mucha diferencia en cuanto a la solubilidad del hierro según su estado de oxidación. El  $\text{Fe}^{3+}$  con configuración  $d^5$  forma complejos con varios ligandos. Debido a su fuerte acidez, su afinidad por los iones haluros disminuye a media que pasa del  $\text{F}^-$  a  $\text{Br}^-$  y es afín a ligandos de oxígeno duros como el fenolato o carboxilato. Además, tiene poca afinidad por los ligandos monodentados. Es muy insoluble, aunque algunas veces pueden llegar a ser soluble gracias a la formación de complejos fuertes. Por el contrario, el  $\text{Fe}^{2+}$  con configuración  $d^6$ , también forma complejos con varios ligandos que suelen ser menos estables que los del Fe (III) por tener menos carga. Es afín a ligandos duros en base a oxígeno o a los blandos que contienen nitrógeno y azufre (histidina, protoporfirina, cisteína y azufre elemental). Además, presenta alta solubilidad en agua. (Crichton, 2019c; Casas Fernández et al., 2002c).

Las propiedades del hierro en solución vienen determinadas por las formas entre  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$ , ya que dichos complejos sufren transferencia de electrones y reacciones ácido-base. (Crichton, 2019c).

En resumen, la capacidad del hierro de unirse a diferentes ligandos de coordinación además de su capacidad para participar en diferentes reacciones de transferencia de electrones hace que el Fe sea un elemento muy versátil e indispensable para la vida. (Crichton, 2019c; Fraústo da Silva and Williams, 2001c; Baran,1994c).

### 6.1.1. HIERRO Y OXÍGENO.

Cuando se inició la vida, la atmósfera era un entorno reductor. Por lo que la abundancia y la biodisponibilidad del hierro en su forma natural, además de sus propiedades, hicieron que éste tuviera un papel imprescindible. Pero cuando aparecieron las cianobacterias fotosintéticas hicieron que el dioxígeno se consolidase como una entidad dominante en la atmósfera. Esto provocó que el Fe ya no estuviera tan disponible por la precipitación de hidróxidos férricos. (Crichton, 2019c).

Las uniones de los centros de hierro con el oxígeno se explican en la figura 4, dando lugar a los diferentes compuestos. (Crichton, 2019c).



La molécula de oxígeno en su estado normal funciona como un aceptor de  $e^-$  dando lugar a radicales superóxidos ( $O_2^-$ ). Al añadirse otro  $e^-$  a este radical superóxido se forma el ion peróxido ( $O_2^{2-}$ ) sin ningún  $e^-$  desapareado. Con un pH fisiológico, el ion peróxido sufre una protonación dando lugar al peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). (Crichton, 2019c).

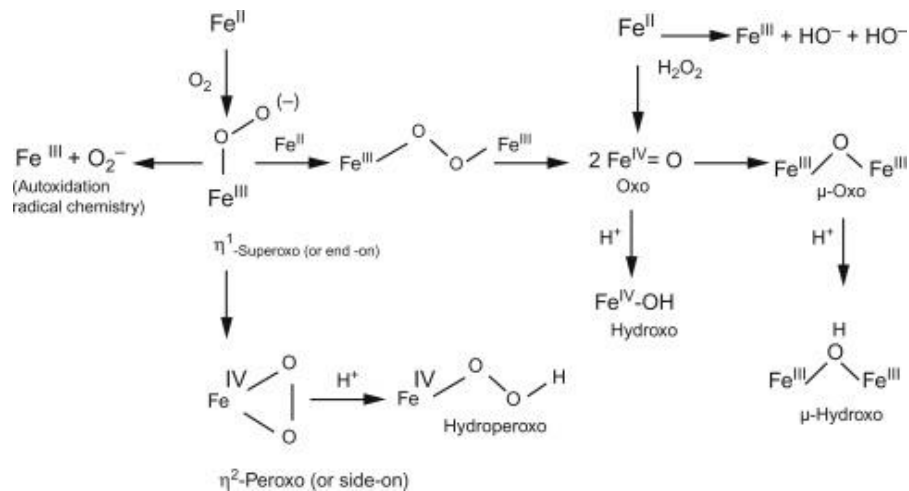
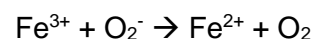


Figura 4: Conjunto de uniones que tiene el O con el Fe. (Crichton, 2019c).

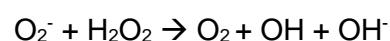
En 1894 Henry John Forstman Fenton descubrió que tras la mezcla de  $H_2O_2$  y una sal de hierro (II) se oxidaba el ácido tartárico. Hoy en día, ya se sabe que es por la formación del radical libre hidroxilo ( $OH$ ) en la reacción que lleva su nombre, reacción de Fenton: (Crichton, 2019c).



En presencia del hierro el superóxido reduce al  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$  y oxígeno molecular, en la siguiente reacción: (Crichton, 2019c).



La suma de ésta última con la de Fenton conduce a la formación de oxígeno molecular, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno. A esta reacción se conoce como la reacción de Haber-Weiss, quien la describió en su momento pero que fue imposible de explicarla en ausencia de un poder catalítico de metales redox como el hierro o el cobre. (Crichton, 2019c).



Estos dos metales, tienen la capacidad de transformar el oxígeno en sustancias toxicas que ocasionan un daño oxidativo en las células. A esto se conoce como paradoja del oxígeno, sin

él no existiría la vida, pero cada vez que respiramos y en presencia de ciertos metales, estamos desgastando el organismo. (Crichton, 2019c).

### **6.1.2. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL HIERRO EN LA FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES.**

El hierro es fácil que intervenga en reacciones de transferencia de uno o varios electrones y ácido base. Las reacciones de transferencia de un solo electrón, es la que ocurre en la formación de radicales libres. (Crichton, 2019c).

En la síntesis de ADN de todas las células del organismo humano, se producen radicales libres. Es la reducción de ribonucleótidos a sus desoxirribonucleótidos correspondientes, cuya reacción es catalizada por la ribonucleótido reductasa (RNR). (Crichton, 2019c).

El hierro está muy presente en esta formación de radicales libres, ya que forma parte de la estructura de las enzimas RNR comentadas anteriormente. (Crichton, 2019c). Hay tres tipos de enzimas RNR:

- Las de la clase I está formada por dos subunidades asimétricas (R1 y R2). Necesitan el oxígeno para formar radicales tirosilo mediante un centro dimetálico de Fe-O-Fe en la subunidad R2 usada para la formación del radical cisteinilo. (Crichton, 2019c).
- La RNR de clase II tienen una sola unidad, forman su radical tiilo gracias a la función de un cofactor adenosilcobalamina que contiene Co (III) y gracias a la formación del radical desoxiadenosilo. (Crichton, 2019c).
- Los RNR de clase III están formadas por dos unidades idénticas ( $\alpha_2$ ) que contiene un radical glicilo estable. Interviene en este tipo de enzimas, una proteína  $\beta_2$  que usa un grupo Fe-S y S-adenosilmetionina (SAM) para la formación del radical glicilo en las  $\alpha_2$ . (Crichton, 2019c).

### **6.1.3. FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LAS PROTEÍNAS QUE CONTIENEN HIERRO.**

Existen un tipo de proteínas que contienen hierro que a su vez se subdivide en varios tipos según el papel que desempeña el ion metálico (estructural, almacenamiento, transporte de metales, transporte de electrones, enlace de dioxígeno o catalítico). Pero se prefiere seguir un criterio de clasificación de las metaloproteínas del hierro basado en la química de coordinación del metal. Según esta clasificación, encontramos las hemoproteínas, proteínas de hierro-azufre y resto de proteínas que contienen hierro. (Crichton, 2019c).

### 6.1.3.1. HEMOPROTEÍNAS.

Son proteínas con un grupo hemo que se caracteriza por ser un anillo tetrapirrólico orgánico, conocido como protoporfirina IX, el cual se une a un átomo de hierro en su estado de Fe (II), ( $\text{Fe}^{2+}$ ). El enlace que se forma en la unión porfirina-hierro es mediante fuerzas de Van der Waals, aunque en ocasiones también pueden encontrarse enlaces covalentes. (González Cees, 2021).

Este compuesto de porfirina-Fe (figura 5) presenta una coordinación octaédrica formado por seis enlaces de coordinación, cuatro de ellos son átomos de N que se encuentran en el mismo plano y son los responsables de donar  $e^-$  para evitar que el hierro ferroso pase a férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ). El  $\text{Fe}^{2+}$  no está en el mismo plano que los N por su tamaño, por lo que se encuentra ligeramente por encima de los cuatro nitrógenos pirrólicos. El quinto enlace de coordinación es un N de la cadena lateral de una histidina, mientras que el sexto es dónde se une al oxígeno molecular y cuya unión puede producir cambios en las características del hierro. Éstos dos últimos enlaces son perpendiculares al plano de los cuatro primeros. (González Cees, 2021).

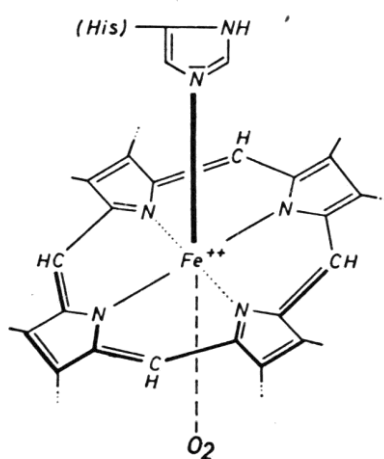


Figura 5: Molécula porfirina-Fe, con el grupo hemo formando un octaedro y los ligandos de coordinación dispuestos en planos diferentes. (Lores Guevara, 2005).

El complejo porfirina-hierro es de alto espín, es decir, sale más rentable energéticamente que los electrones ocupen todos sus orbitales siguiendo la regla de Hund o lo que es lo mismo, haciendo que todos sus espines estén desapareados. Esto ocurre porque la energía de apareamiento es superior a la de separación entre orbitales de baja y alta energía, provocando que la suma de los campos magnéticos de todos los electrones alcance el máximo posible (Cowan, 1993). Que el complejo sea de alto espín hace que el complejo alcance un potencial redox lo suficientemente alto, en el que el agente oxidante es más fuerte que el reductor. Esto conduce a que el hierro tenga un alto poder catiónico, permitiéndole participar en numerosas

reacciones químicas como es la activación del oxígeno o la oxidación de moléculas dependientes de peróxido de hidrógeno. (Crichton, 2019c).

Este complejo es el que les confiere a las hemoproteínas el papel de transportador de  $O_2$ , transportador y activadores de  $O_2$ , almacenamiento o como proteínas de transferencia de  $e^-$ . (Crichton, 2019c).

- **Almacenamiento de  $O_2$ :** en ellas podemos destacar la mioglobina que almacena el oxígeno molecular en los tejidos. El grupo hemo (rojo en la figura 6) está situado entre dos segmentos E y F de la cadena polipeptídica de la proteína. La cadena proteica del segmento F8 se asocia al  $Fe^{2+}$  de la porfirina mediante el anillo imidazólico de la histidina proximal en posición 93 de la cadena polipeptídica (His93). Por otro lado, existe otro segmento E7 unido a su vez a un anillo imidazólico de otra histidina llamada distal en la posición 64 de la cadena polipeptídica (His64), la cual no se une directamente al metal. (González Cees, 2021).

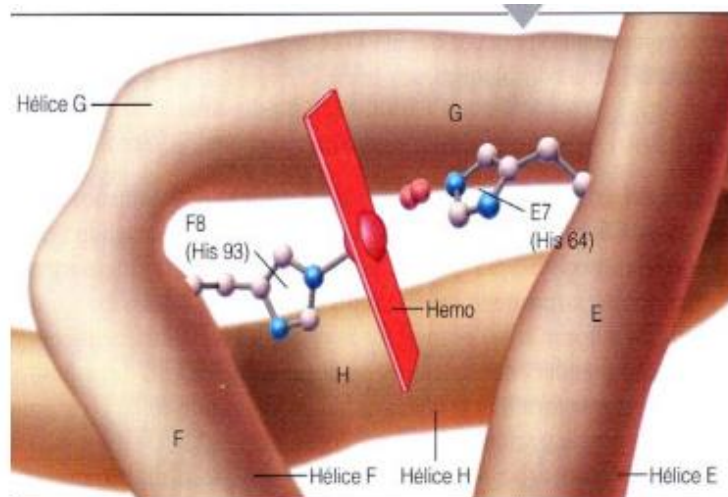


Figura 6: Ilustración de la porfirina con el grupo hemo (rectángulo de color rojo), histidina distal (64) unido al segmento E y la histidina proximal (93) unida al segmento F. (Corzo,2008).

En el estado de no oxidación o desoxi-mioglobina (figura 7 izquierda), el  $Fe^{2+}$  está pentacoordinado y al no ser de bajo espín no penetra en el hueco de la protoporfirina quedándose fuera y a una distancia más próxima al N imidazólico de la histidina proximal. En el estado de oxidación u oxi-mioglobina (figura 7 derecha) el  $Fe^{2+}$  está hexacoordinado y unido a una molécula de oxígeno que a su vez se une mediante un puente de hidrógeno a la histidina distal. Esta unión hace que se produzca un movimiento o giro, mejorando el plano del anillo porfirínico y alejándolo de la histidina proximal. (González Cees, 2021).

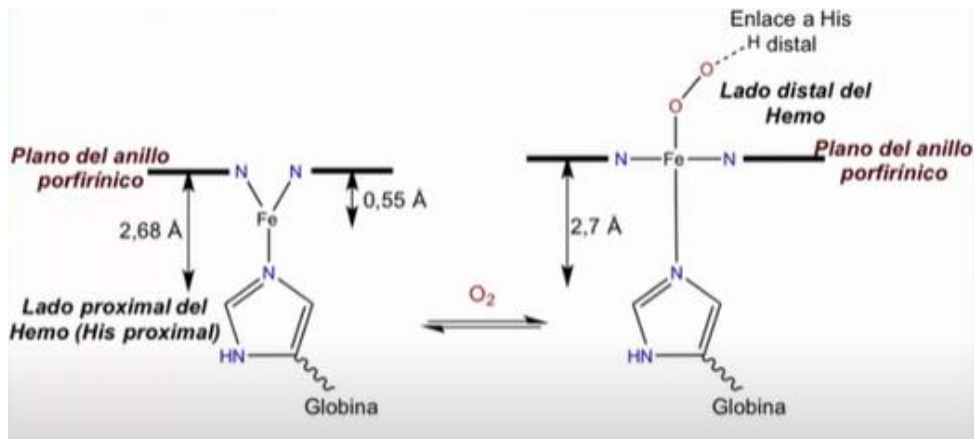
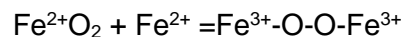
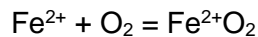


Figura 7: Diferentes planos de la porfirina y distancia de ésta con la histidina proximal. (Freyre, 2014).

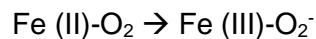
La cadena peptídica unida al anillo de la histidina impide que la molécula de mioglobina se oxide, impidiendo a su vez que el  $\text{Fe}^{2+}$  se oxide y formen dos  $\text{Fe}^{3+}$  unidos entre sí por dos puentes de O (anión superóxido) induciendo a fallos en la función de la proteína. (González Cees, 2021).



- **Transporte de oxígeno:** En los seres humanos el oxígeno se transporta por la hemoglobina principalmente y aunque un poco también por la mioglobina comentada anteriormente. En ambas, hay una transferencia de  $e^-$  del hierro (II) al dióxígeno pudiendo considerarlas como complejos férricos superóxidos. Éste se estabiliza por el enlace de hidrogeno que forma con el protón NH de la histidina más cercana. (Crichton, 2019c).

Esta proteína está formada por 4 subunidades ( $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$ ) cada una formado por un grupo hemo. Cada subunidad está unida con la otra mediante fuerzas electroestáticas). El centro activo de la proteína es una porfirina de hierro pentacoordinada unido a un imidazol de una histidina y a una molécula de oxígeno. De esta última unión se forma un complejo superoxo-hierro estabilizándose por un puente de hidrógeno con un grupo imidazol de la histidina distal, pero que no esta tan cerca como para formar una unión directa con el ion metálico. (González Cees, 2021). Tiene dos conformaciones: estado R y el estado T. Ambos se pueden unir al oxígeno, pero el que tiene mayor afinidad por este es el estado R ya que dicha unión estabiliza este estado. Cuando hay escasez de oxígeno, el estado más estable es el estado T, ya que se estabiliza por un número de pares iónicos mayores. (González Cees, 2021).

Se ha demostrado que la unión del hierro del grupo hemo con el CO es más estable que con el O<sub>2</sub>. Esto se debe a que el enlace entre el Fe-CO es más fuerte que el enlace Fe-O<sub>2</sub>, ya que la configuración electrónica del O<sub>2</sub> tiene dos e<sup>-</sup> desapareados formando una barrera energética muy grande y haciendo que no reaccione con facilidad. Para evitar esto, se debería de formar un anión superóxido, que junto con otro e<sup>-</sup> formaría un peróxido con un e<sup>-</sup> desapareado. Realmente intervienen los metales que son los encargados de activar el O<sub>2</sub>, los disocia reversiblemente, haciendo que la reactividad aumente y formando moléculas orgánicas oxigenada. Los metales lo transportan evitando así la formación de radicales de O<sub>2</sub> libres, muy importante para reducir así las limitaciones de espín. La unión del O<sub>2</sub> con la hemoglobina debe de ser lo suficientemente estable para transportarse, pero suficientemente débil como para poder romperse. (González Cees, 2021).



La sexta posición de la coordinación en un principio está vacía en la forma desoxi-hemoglobina, por lo que el Fe no está en el mismo plano del anillo tetrapirrólico. Tal y como se puede ver en la figura 8, cuando la His próxima a la proteína deja un hueco de unión del O<sub>2</sub>, uno de los átomos de oxígeno se une con el Fe mientras que el otro forma un enlace de hidrógeno con la His próxima, haciendo que el tamaño del Fe disminuya y entre en el plano del anillo. (González Cees, 2021).

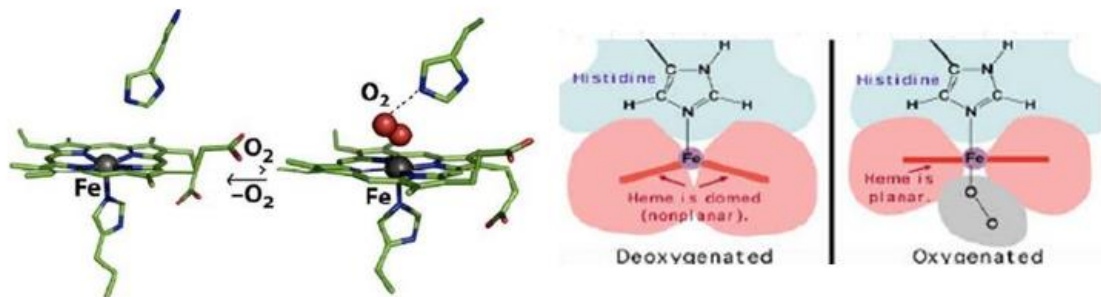


Figura 8: Representación esquemática de como la formación del enlace Fe-O<sub>2</sub> produce una disminución en el tamaño del ion Fe y este puede encajar en el hueco de los cuatro grupos pirrólicos. (González Cees, 2021).

Tanto la hemoglobina como la mioglobina presentan dos formas, la desoxi y la oxi-Hb/Mb. La desoxi-Hb/Mb son paramagnéticas porque el Fe (II) es un ion d<sup>6</sup> de alto espín. Cuando se une con el O<sub>2</sub> pasan a la forma oxi-Hb y oxi-Mb que son diamagnéticas. (González Cees, 2021). Este proceso de pasar de paramagnético a diamagnético se explica mediante dos hipótesis (Ver figura 9):



Figura 9: Resumen de las dos hipótesis encargadas de explicar el paso de la forma desoxi a la oxi, es decir de paramagnéticas a diamagnéticas. (González Cees, 2021).

- Hipótesis de Pauling: cuando el Fe se une al  $O_2$ , no modifica su estado de coordinación, pero se crea un compuesto de Fe (II) de bajo espín y un ligando de  $O_2$ . (González Cees, 2021).

En la forma desoxi presenta una conformación pentacoordinado con poca repulsión y muy estable. Por ello, se produce un desdoblamiento de orbitales  $d$  con baja diferencia de energía en el que los  $e^-$  de Fe (II) se disponen desapareados (Ver figura 10). El sexto  $e^-$  es de alto espín, teniendo poca diferencia de energía entre los orbitales y siendo un compuesto paramagnético. Una vez que se coordina con el  $O_2$ , se produce una reorganización de  $e^-$  haciendo que el  $O_2$  dé dos  $e^-$  además de un orbital vacío. Esto ocasiona un aumento del desdoblamiento de los orbitales  $d$ , convirtiéndose en un compuesto de bajo espín y diamagnético al estar todos los  $e^-$  apareados. Por lo cual, pasa a la forma oxi en el que el Fe disminuye de tamaño. (González Cees, 2021).

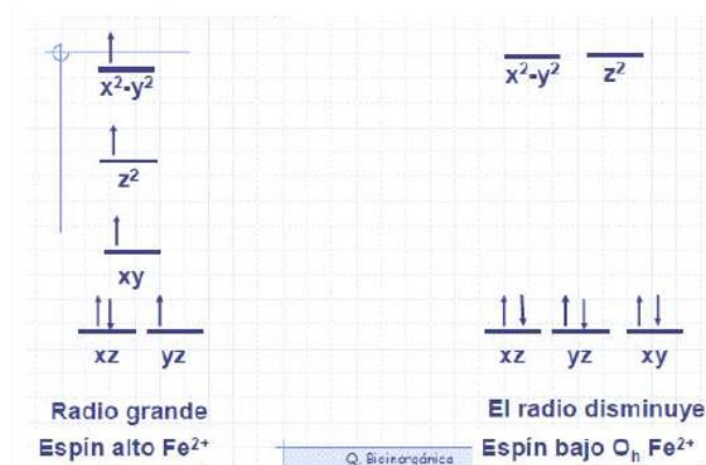


Figura 10: Representación de los  $e^-$  desapareados del Fe (II) y los  $e^-$  apareados cuando el Fe (II) se une con el  $O_2$ . (González Cees, 2021).

- Hipótesis de Weiss: El Fe (III) disminuye de tamaño por ser de bajo espín, permitiéndole al Fe ponerse en el mismo plano hemo Fe-His y produciendo una modificación en la conformación que conduce al alosterismo (efecto que se produce cuando el O<sub>2</sub> se coordina, haciendo que los enlaces de Fe y N disminuyan, lo que provoca una disminución del Fe que pasa al mismo plano de la porfirina. El Fe tira de la His más próxima, produciendo que un cambio de conformación al rotar dos dímero y facilitando que la proteína adopte la forma R ya que facilita la coordinación de las moléculas de O<sub>2</sub> restantes. Siendo la hemoglobina una proteína cooperativa. (González Cees, 2021).

Como se puede observar en la figura 11, al unirse el Fe con un O<sub>2</sub> con dos e<sup>-</sup> desapareados, se produce una transferencia de e<sup>-</sup> que hace que el hierro pase de Fe (II) a Fe (III) de un tamaño menor. El hierro cede un e<sup>-</sup> al O<sub>2</sub> transformándose en un ion superóxido O<sub>2</sub><sup>-</sup> facilitando que éste intervenga como ligando al ser una especie paramagnética. Tras esto, se produce un acoplamiento anti ferromagnético del espín del e<sup>-</sup> desapareado de O<sub>2</sub> y del Fe (III) siendo diamagnético, aunque no formen enlace. (González Cees, 2021).

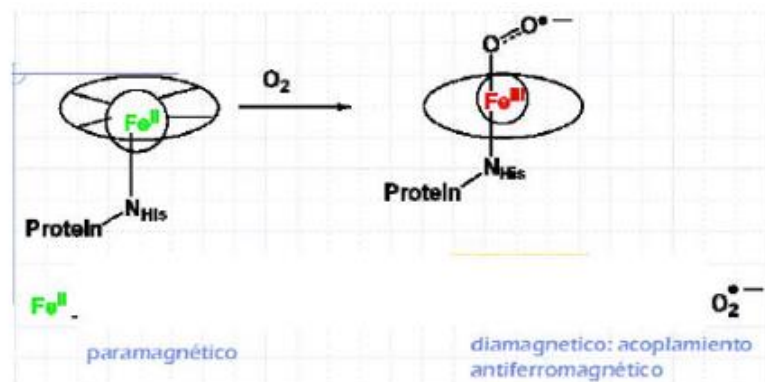


Figura 11: El O<sub>2</sub> se une al Fe (II) formándose un compuesto de Fe (III) y un superóxido. En la forma oxi se produce un acoplamiento anti ferromagnético entre el superóxido y el Fe (III). Los ligandos tienen espines bajos y opuestos, por lo que se anulan siendo su magnetismo 0 (efecto que se conoce como ferromagnetismo). (González Cees, 2021).

- **Activadores de oxígeno molecular:** En este apartado están las enzimas hemo como son el citocromo oxidasa, peroxidasa, catalasas y citocromo P450. Se caracterizan por tener una estructura pentacoordinada en la que la sexta posición de coordinación del metal se une al oxígeno molecular (oxidasa y peroxidasa), al peróxido de hidrógeno (catalasa) y al carbono (P450). (Crichton, 2019c).



A continuación, explicaremos muy superficialmente las diferentes enzimas en las que intervienen principalmente el hierro, especialmente desde un punto de vista químico como es su ciclo catalítico:

- Enzima hemo-cobre citrocromo c oxidasa (CcO) que, aunque estructuralmente este formado por cobre, el hierro adquiere una función principal: esta enzima cataliza la siguiente reacción en la que se produce la oxidación de cuatro moléculas de citocromo c<sup>2+</sup>, usando estos e<sup>-</sup> para reducir el oxígeno molecular a agua. (Crichton, 2019c).

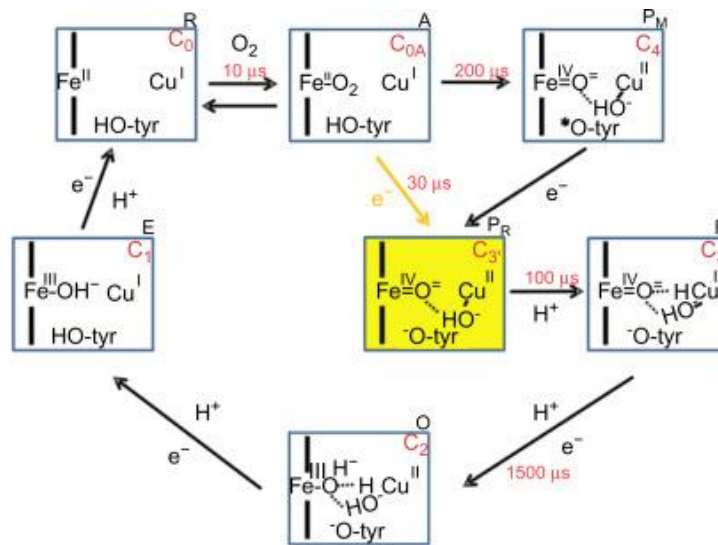
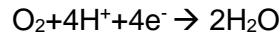
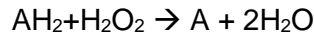


Figura 12: Ciclo oxidativo del citocromo c. El rectángulo muestra el sitio dinuclear y las líneas punteadas son puentes de hidrógeno. La energía liberada en esta reacción redox se mantiene por la transferencia de protones a través de la membrana, creando un gradiente electroquímico de protones que se usa para la síntesis de ATP. (Crichton, 2019c).

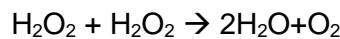
Este ciclo catalítico consta de varias etapas tal y como se puede observar en la figura 12. Empieza en el estado O catalíticamente activo en el que se produce la primera y la segunda transferencia de e<sup>-</sup>. El sustrato va absorbiendo protones hasta reducir un e<sup>-</sup> dando lugar al estado E o dos e<sup>-</sup> dando lugar al estado R. En este estado el grupo hemo α3 se une al O<sub>2</sub> formando una sustancia oxiferroso inestable (estado A). En este estado se produce una transferencia de carga del hierro hemo al ligando de dióxígeno. Si no hay más e<sup>-</sup> del hemo α solo se reduce el sitio dinuclear y la reacción con O<sub>2</sub> va desde el estado A al estado P<sub>M</sub> en el cual, el cuarto e<sup>-</sup> se coge de la tirosina dando lugar a un estado neutro. Por el contrario, si aporta un e<sup>-</sup> (flecha amarilla), del estado A pasa al estado P<sub>R</sub> que es

isoelectrónico con el estado intermedio F que es un estado cúprico-ferril del centro dinuclear. Los protones de las flechas de reacción son del sustrato y se consumen por la formación de agua a partir del O<sub>2</sub> reducido. (Crichton, 2019c).

- Catalasa y peroxidasas: ambas oxidan muchos sustratos orgánicos (actividad peroxidativa), cuya base es la siguiente reacción. El AH<sub>2</sub> es el donante de e<sup>-</sup> y el A es el sustrato oxidado. (Crichton, 2019c).



- Las catalasas usan el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como aceptor y donador de e<sup>-</sup>, catalizando la siguiente reacción (actividad catalítica): (Crichton, 2019c).



Tal y como se puede observar en la figura 13, el Fe (III) de la enzima es sustituido por la molécula de agua por ser más ácido, generando así protones que irán al N de la His y formando así un peroxo-complejo de Fe (III). Se produce una ruptura del enlace O-O para dar lugar a una oxoporfirina de Fe (IV) con el ligando porfirina oxidado por un e<sup>-</sup>. A esto se conoce como complejo I. Éste a su vez oxida a una molécula de peróxido de hidrógeno y lo transforma en O<sub>2</sub> molecular volviendo así a su estado inicial. (González Cees, 2021).

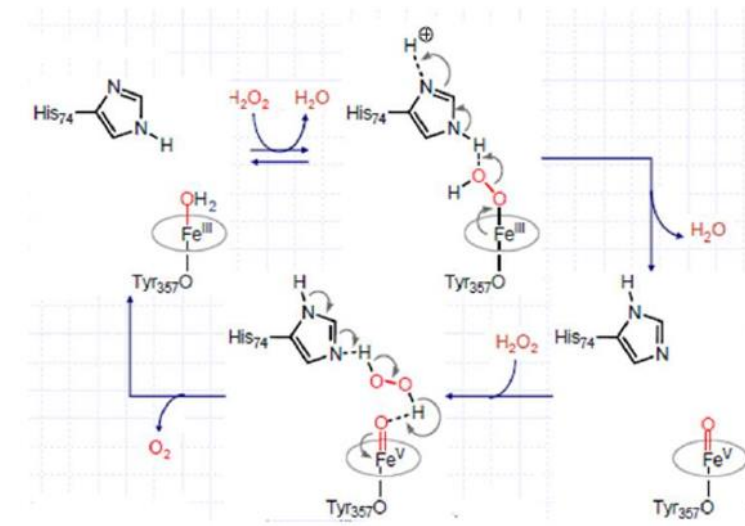
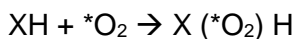
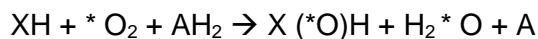
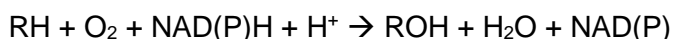


Figura 13: Ciclo de las catalasas en el que se extrae un e<sup>-</sup> del centro activo (hierro hemo) de la enzima y un segundo e<sup>-</sup> del anillo orgánico gracias a la reducción del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a O<sup>=</sup> y OH<sup>-</sup>. Esto produce que se forme un compuesto intermedio (Compuesto I) formado por un ferry-oxo y un radical orgánico. Este radical acaba reduciéndose para formar el Compuesto II manteniendo la estructura ferryl-oxo y que, tras la entrada de una molécula de agua, vuelve a su forma inicial. (González Cees, 2021).

- Las peroxidasas que son las que introducen un átomo de oxígeno del oxígeno molecular se pueden clasificar según si introducen un solo átomo en el sustrato del dioxígeno (monooxigenasas, primera fórmula) o dos átomos del dioxígeno (dioxigenasa, segunda fórmula). (Crichton, 2019c).



- El citocromo P450 actúa como monooxigenasa y requiere un donador de dos e<sup>-</sup> como es el NADH o NADPH, mediante el transporte de e<sup>-</sup> para activar al oxígeno molecular. (Crichton, 2019c). Cataliza la introducción de un oxígeno en un enlace C-H del sustrato que oxida al mismo tiempo que reduce el otro oxígeno del O<sub>2</sub> a agua. Por lo que en general, cataliza la oxidación de moléculas orgánicas con O<sub>2</sub> formando CO<sub>2</sub> o moléculas solubles para facilitar su eliminación del organismo. (González Cees, 2021).



Esta enzima tiene un quinto ligando axial del hierro hemo que es un residuo de cisteinilo, dato que explica la particularidad de absorción cuando se une al monóxido de carbono. El proceso catalítico de este compuesto se puede observar en la figura 14. (Crichton, 2019c).

En la etapa I el sustrato (RH) se asocia con la proteína en la sexta posición de coordinación, haciendo que se libere una molécula de agua y produciendo un cambio de espín bajo a alto. Este complejo enzima-sustrato es reducido al incorporarse un e<sup>-</sup> dando lugar a un complejo Fe (II) de alto espín. A continuación, se introduce un O<sub>2</sub> formándose un complejo que no es lo suficientemente oxidativo como para oxidar al sustrato. Tras esto, el complejo se reduce captándose un e<sup>-</sup> y posterior protón formando un compuesto peroxo unido a Fe (III). Posteriormente se introduce otro protón para liberarse una molécula de agua tras romperse el enlace O-O formando así el complejo [FeO]<sup>3+</sup>. En este paso, se produce la oxidación de la porfirina por un intercambio de cargas entre el grupo tiolato de la Cys y el anillo de la porfirina, aportando el e<sup>-</sup> a este complejo y formando el estado redox Porf<sup>+</sup>+Fe (IV) = O. Una vez formado el complejo [FeO]<sup>3+</sup> se libera un protón del sustrato formando un radical que al unirse con el grupo hidroxilo, se completa la hidroxilación y por consiguiente se libera el sustrato hidroxilato y se queda el compuesto hidroxocomplejo de hierro volviendo al punto de partida del ciclo catalítico. (González Cees, 2021).

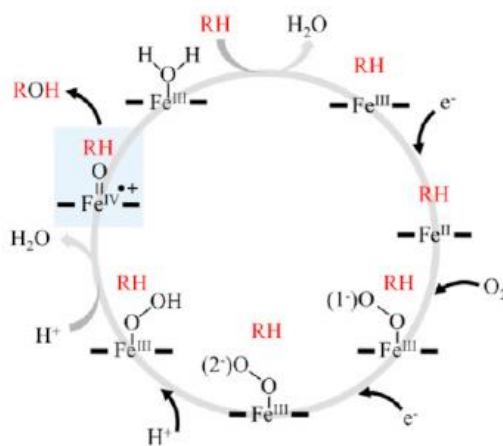


Figura 14: Ciclo catalítico del residuo de cisteinilo del citocromo P450 en el que se produce una hidroxilación del sustrato. El átomo de Fe (IV) del centro hemo (molécula de porfirina) está unido a un radical catiónico responsable de que las enzimas activadas tengan dos equivalentes de oxidación más alta que la enzima en reposo. (Crichton, 2019c).

- **Transporte de electrones:** en este grupo se encuentra un tipo de citocromo, diferente al comentado anteriormente, que intervienen como transportadores de  $e^-$  en las mitocondrias, cloroplastos, retículo endoplasmático, en la cadena redox de bacterias, así como en la respiración celular. Podemos encontrar tres tipos dependiendo de la naturaleza de su grupo hemo: tipo b presentan protoporfirinas IX como en la Hb, de tipo c presentan protoporfirinas IX cuyos grupos tioéter se une a residuos de la cisteína de forma covalente y el tipo a que tiene la porfirina unida a una cadena de isopreno y un grupo formilo en lugar del metilo. (Crichton, 2019c).

Los ligandos del grupo hemo son diferentes dependiendo del citocromo que sea, los a y b sus ligandos son residuos de histidina, mientras que el c es la histidina y la metionina. (Crichton, 2019c).

El hierro en los citocromos va desde un estado Fe (III) oxidativo con un solo  $e^-$  desapareado y una carga de +1 a un estado reducido Fe (II) sin  $e^-$  desapareados y una carga cero, facilitando la transferencia de dichos  $e^-$ . (Crichton, 2019c).

En este apartado, podemos destacar el complejo Ubiquinol (Q) formado por el ubiquinol-citocromo c reductasa (QCR) encargados de transferir los electrones de un complejo a otro durante la respiración mitocondrial (Ver anexo II). (Crichton, 2019c).

### 6.1.3.1.1. PROTEÍNAS DE HIERRO Y AZUFRE.

Son proteínas cuya función principal es la de la transferencia de  $e^-$  y pueden ser de dos tipos: simples o complejas. Éstas últimas formadas por flavinas, molibdeno, grupos hemo, etc. Los grupos Fe-S catalizan numerosas reacciones importantes y pueden intervenir en una reducción en el que el agente reductor es más fuerte que el oxidante, y por tanto se comporta como un donador de  $e^-$ , o en una oxidación en el que el agente oxidante es más fuerte que el reductor, y por tanto se comporta como un aceptor de  $e^-$ . Están formadas por átomos de hierro unidos a átomos de azufre mediante una cadena polipeptídica con grupos tiol, o con sulfuro inorgánico y tiol de ligandos de cisteína. (Crichton, 2019c).

Este grupo de hierro y azufre además de intervenir en el transporte de  $e^-$ , tienden a unificar los átomos de oxígeno y nitrógeno, ricos en  $e^-$  de sustratos orgánicos. (Crichton, 2019c).

La característica de estas proteínas es la de tener una serie de estructuras básicas determinadas cristalográficamente y que son comunes tanto en las simples como en las compuestas. En ellas podemos encontrar:

- La rubredoxinas [1Fe-0S]: disponibles solo en las bacterias. Están formadas por un solo átomo de hierro ligado a cuatro residuos de Cys en forma de tetraedro distorsionado (1 en la figura 15). (Crichton, 2019c).

El Fe normalmente está en su estado más oxidado, como Fe (III) de alto espín y la distancia entre Fe-S va a depender de del estado de oxidación del Fe. Si la distancia entre Fe-S es mayor el hierro se encuentra como Fe (II) y si es menor el hierro se encuentra como Fe (III). (González Cees, 2021).

- Las Ferredoxinas (Fds) compuestas por dos o cuatro átomos de hierro ligados tanto a sulfuros inorgánicos como a residuos de Cys. Pueden tener varios estados de oxidación  $1^+$  o  $2^+$  en los que pueden sufrir transferencias de  $e^-$  para generar una especie de Fe III y Fe II. (Crichton, 2019c).

- o Las ferredoxinas [2Fe-2S]:

- Con coordinación de romboide o tetraédrico distorsionado (2a de la figura 15). Son las más convencionales y se caracterizan por tener cuatro ligandos de Cys unidos al grupo [Fe<sub>2</sub>-S<sub>2</sub>]. (Crichton, 2019c).

El Fe se encuentra en forma de Fe (II) de alto espín y diamagnético ya que los espines de los hierros se unen de forma antiferromagnética. (González Cees, 2021).

- Existen otras ferredoxinas conocidas como proteínas de Rieske [2Fe-2S] (2b en la figura 15), fundamentales en la transferencia de  $e^-$  de mitocondrias y bacterias fotosintéticas. (Crichton, 2019c).

El grupo  $[\text{Fe}_2\text{-S}_2]$  está formado por un Fe (II) y un Fe (III) con diferentes puntos de coordinación. El Fe (II) se une a dos S de dos Cys, el cual se reduce con facilidad y el Fe (III) unido a dos grupos imidazol de la His. (González Cees, 2021).

- Las ferredoxinas  $[3\text{Fe-4S}]$ : formado por un grupo trimetálico de 3 Fe unidos entre sí por 4 S, pudiendo tener dos estados de oxidación  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^+$  y  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^0$ . (González Cees, 2021). Nos encontramos dos tipos:
  - Las de forma lineal (3 de la figura 15) están formada por el grupo  $[\text{Fe}_3\text{-S}_4]$  ligados a dos residuos de Cys en dos de sus hierros. (Crichton, 2019c).
  - La 4 en forma cuboide está compuesto por el mismo grupo  $[\text{Fe}_3\text{-S}_4]$  pero formado por tres rombos de  $[\text{Fe}_2\text{-S}_2]$  dispuestos como un cubo al que le falta un hierro. (Crichton, 2019c).
- Ferredoxina  $[4\text{Fe-4S}]$  en forma cuboidal como la 5 y 6 en la figura 15. Los cuatros Fe se disponen en forma de tetraedro y los cuatros átomos de S también, por lo que le confiere al compuesto esa forma cuboidal. Cada Fe está unido a 3 átomos de S y un S de una Cys. (González Cees, 2021).

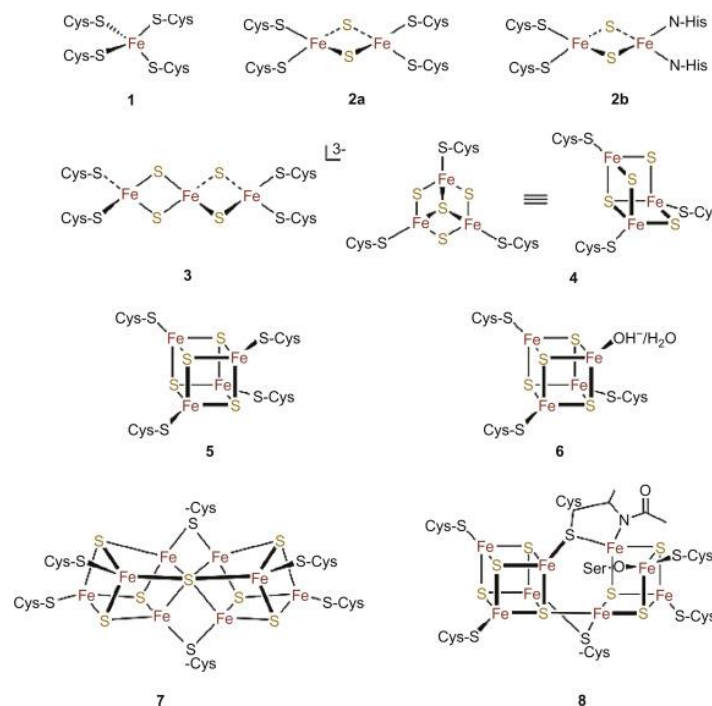


Figura 15: Representaciones esquemáticas de las proteínas de hierro y azufre obtenidas por cristalografía. En el que el 1 forma un tetraedro distorsionado, 2a y 2b tienen forma romboide, 3 está dispuesto como romboide lineal, 4, 5 y 6 tienen forma cúbica y, la 7 tiene una forma de cuboide lineal distorsionada, así como la 8 que presenta forma cúbica lineal. (Crichton, 2019c).

- Existen unos grupos más complejos de  $[4\text{Fe}-3\text{S}]$ , llamados grupos P encargados de la transferencia de  $e^-$  en las proteínas nitrogenadas. Estos grupos están formados por dos grupos  $[\text{Fe}_4-\text{S}_3]$  unidos entre sí por dos puentes de Cys y un puente sulfuro. En la figura 15 nos encontramos en el número 7 el grupo P aislado de la nitrogenasa y el número 8 el grupo P oxidado con dos  $e^-$ . (Crichton, 2019c).
- Las enzimas hidrogenasas  $[6\text{Fe}-6\text{S}]$  responsables en la producción y oxidación del dihidrógeno, se conoce como el grupo H. Este grupo está formado por un grupo dinuclear  $[\text{Fe}_2-\text{S}_2]$  que presenta radicales CO y CN como ligandos de los átomos de hierro y por un grupo  $[\text{F}_4-\text{S}_4]$  unido al primero mediante un enlace Cys-thiol. (Crichton, 2019c).

#### 6.1.3.1.2. OTRAS PROTEÍNAS QUE CONTIENEN HIERRO.

En este apartado encontramos, además de las proteínas que ya hemos visto de almacenamiento (la ferritina) y de transporte de hierro (transferrina), las que tienen centros de hierro no hemo mononucleares y dinucleares:

- Enzimas de hierro no hemo mononucleares que según las reacciones que catalicen, pueden clasificarse en catecol dioxigenasas, Rieske dioxigenasas, dependientes de  $\alpha$ -cetoácido, hidroxilasas dependientes de pterina y otras oxidasas. Todas ellas coinciden en su estructura central formada por una tríada de dos residuos de histidina y un residuo de ácido aspártico o ácido glutámico que se disponen en los vértices de una cara triangular de un octaedro (Ver figura 16A). Esta disposición hace que tres posiciones estén ocupadas por moléculas de agua en posiciones cis entre ellas y trans, respecto a la tríada (Ver figura 16B), provocando que la proteína tenga más flexibilidad y reactividad en su centro Fe (II). Además, la disposición de las moléculas de agua ayuda a evitar que reaccionen con el dioxígeno (Ver figura 17A). Para que reaccionen, es necesario que se use la enzima en reposo que, junto con el oxígeno del hidroxilo del sustrato de catecol, forma un centro de Fe (II) pentacoordinado (Figura 17B y C). Esto conlleva a dos importantes consecuencias: 1) que el dioxígeno y el sustrato estén muy próximos y orientados hacia la reacción, o 2) que como estos dos sustratos están ligados por un metal favorece la transferencia de  $e^-$  desde el catecol al oxígeno. Esto implica que ambos reactivos tengan un carácter radical y podrían dar lugar a la formación del radical alquilperoxo (Ver figura 17C y D). Si se forma este intermediario podría dar lugar a la escisión del enlace O-O y del C-C para formar una lactona que, al sufrir una hidrólisis por el segundo átomo de dioxígeno unido al hierro, da lugar a un producto formado por un anillo abierto listo para liberarse de la enzima (Ver figura 17E). (Crichton, 2019c).

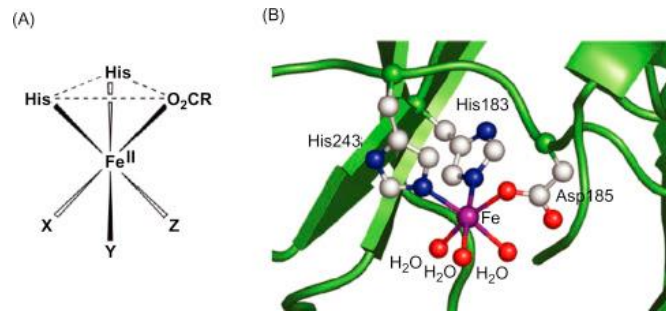


Figura 16: A) Representación de las enzimas de hierro no hemo mononucleares, las cuales están formadas por una tríada de dos histidinas y un radical de ácido aspártico (aunque también puede ser un residuo de ácido glutámico), además de tres de residuos (X, Z e Y) que corresponden generalmente con moléculas de disolventes. B) Representación en 3D de la tríada 2-His-1Caroxilato, unido al centro activo de hierro (Fe (II)) que a su vez se une con las tres moléculas de agua en disposición opuesta a la tríada. (Crichton, 2019c).

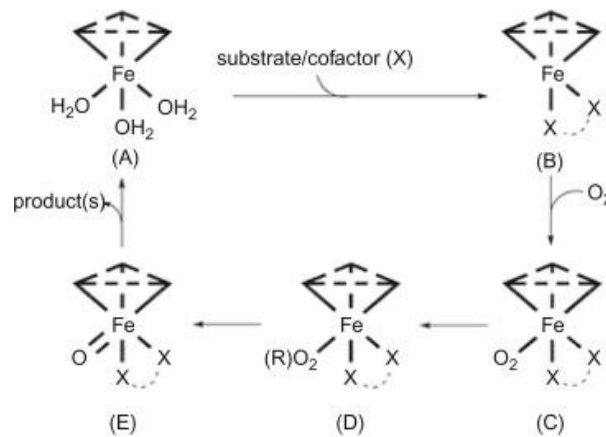


Figura 17: Diferentes reacciones que sufren las enzimas de hierro no hemo mononucleares. (Crichton, 2019c).

- Enzimas dinucleares de hierro no hemo conocidas también como enzimas de dihierro. Activan el dioxígeno en grupos de dihierro no hemo con enlaces carboxilatos dispuestos dentro de un haz de cuatro hélices. Todas ellas coinciden en que reaccionan con el dioxígeno a través del centro dimetálico actuando como estructura biológica para unirse y activar al  $O_2$  molecular. (Crichton, 2019c).

Presentan una diversidad amplia de funciones como pueden ser:

- Almacenamiento de hierro (Ferritinas). (Crichton, 2019c).
- Hemeritinas que transportan el dioxígeno en varios invertebrados marinos, RNR-R2 de clase I usando el centro dimetálico para formar el radical tirosilo y que a su vez se usa para dar lugar al radical tiilo del centro activo. (Crichton, 2019c).
- Ruberitinas cuya función es eliminar el peróxido en bacterias. (Crichton, 2019c).



- Proteínas transportadoras de esteroil-acilo  $\Delta^9$  desaturasas que introducen dobles enlaces en ácidos grasos saturados o monooxigenasas bacterianas que catalizan la hidroxilación de hidrocarburos. (Crichton, 2019c).

Todas forman un pliegue de cuatro hélices que rodean al núcleo de dihierro, a uno o más carboxilatos con más ligando carboxilatos, a residuos de histidina y a veces a ligando oxo, hidroxilo o agua. (Crichton, 2019c).

## 6.2. QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL COBRE.

El cobre es el elemento número 29 de la tabla periódica, cuya configuración electrónica es  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$ . Es el tercer metal de transición más abundante en los seres vivos y aunque puede formar complejos como Cu (III), se presenta principalmente como Cu (I) y Cu (II). (Crichton, 2019b; Casas Fernández et al., 2002b; Fraústo da Silva and Williams, 2001a; Baran, 1994b).

En el estado de oxidación Cu (I), el cobre se comporta como un ácido de Lewis blando y al ser un sistema  $d^{10}$  forma complejos diamagnéticos. Puede formar complejos con 2,3 o 4 ligandos con una geometría tetracoordinada. Por otro lado, el Cu (II) es un ácido de Lewis que según a que ligando se una, se puede comportar como blando o duro. Es un sistema  $d^9$  con 4,5 y 6 ligandos de coordinación con una geometría octaédrica y planos-cuadrados, siendo éstas más estables que las de Cu (I). Los dos tienen un nivel de intercambio de ligandos muy rápido. (Crichton, 2019b; Casas Fernández et al., 2002b).

Se han catalogado varios centros de cobre en proteínas, dependiendo de sus espectros ultravioleta visible, y se clasificaron en tres tipos: los de tipo 1 y 2 tienen un solo átomo de cobre (de color azul ( $\lambda_{\text{max}} \sim 600\text{nm}$ ) en el caso del 1, e incoloro en el caso del 2), mientras que el de tipo 3 es un centro con dos cobres ( $\lambda_{\text{max}} \sim 330\text{nm}$ ). (Crichton, 2019b; Fraústo da Silva and Williams, 2001a; Baran, 1994b).

Los iones de cobre del centro de tipo 1 se disponen unidos en forma tetraédrica distorsionada formando tres enlaces fuertes con una cisteína y dos histidinas y un enlace menos fuerte con la metionina a través del átomo de azufre, aunque también puede ser un donante de nitrógeno u oxígeno. Los centros de tipo 2 se disponen en una forma plana cuadrada o tetragonal con ligandos a través de los átomos de nitrógeno u oxígeno. Los centros de tipo 3 se disponen de forma cuadrada o tetragonal lineal, en el que cada ion de cobre tiene tres histidinas, con un ligando de oxígeno o grupo hidroxilo. (Crichton, 2019b).

El cobre tiene diversas funciones en los sistemas biológicos, alguna de ellas son la de transferencia de  $e^-$ , de enlace, de activador del oxígeno u otras sustancias y de reducción del oxígeno,  $\text{NO}_2^-$  o  $\text{N}_2\text{O}$ . (Crichton, 2019b; Fraústo da Silva and Williams, 2001a; Baran, 1994b).

### 6.2.1. PROTEÍNAS DE TIPO 1 AZUL: TRANSPORTE DE ELECTRONES.

Están formados por un centro metálico Cu (II) unido a un S procedente de una Cys y cuya función es la de transportar e<sup>-</sup>. (Crichton, 2019b).

Este tipo de proteínas se llaman así por su color intenso que procede de la banda de transferencia de carga Cys-Cu<sup>2+</sup> en el espectro de absorción electrónica. Es decir, el enlace del ligando Cys con el Cu da lugar a transiciones electrónicas d-d que le confieren este color azul. Esta energía de excitación es visible en el espectro electromagnético produciendo bandas de diferentes colores conocidos como bandas de transferencia de carga. En este caso, la transferencia de carga que se produce en Cys-Cu<sup>2+</sup> es de un ligando metal (TCLM) por una reducción en el centro metálico. (Complejo de transferencia de carga, 2019).

Estos centros se encuentran en proteínas móviles de transferencia de e<sup>-</sup> como la azurina y la plastocianina o enzimas más complejos cuya función es la de coger y liberar e<sup>-</sup> de un sitio catalítico. (Crichton, 2019b).

El centro de unión del cobre está constituido por dos donadores de N de la histidina y un S de la cisteína que están en el mismo plano del ion metálico, además de un enlace axial largo que se escapa del plano entre el azufre de una metionina y el átomo de cobre. Esta disposición explica el estado entálico, es decir, la capacidad de una proteína de plegarse de tal forma que se crea un estado estructural y electrónico forzado alrededor del centro metálico para mejorar su potencialidad catalítica. (Crichton, 2019b).

Las proteínas de transferencia de e<sup>-</sup> de cobre que tienen centros de tipo 1 son las azurinas, ceruloplasmina, la casa, nitrito reductasa, rusticianina y estelacianina. La única diferencia entre ellas es que cada una presenta un potencial redox diferente pero siempre positivo, indicando que todas son agentes oxidantes y por tanto aceptoras de e<sup>-</sup>. (Crichton, 2019b).

### 6.2.2. PROTEÍNAS DE TIPO 2.

Son proteínas que desempeñan la función de activar y reducir el O<sub>2</sub>. Para ello, necesitan dos e<sup>-</sup> y así evitar la reducción de un e<sup>-</sup> que daría lugar a la formación del ion superóxido. Al activar el O<sub>2</sub> necesitan pasar al estado de oxidación Cu (III) para poder aportar los dos e<sup>-</sup> que necesitan y conseguir pasar de un complejo cúprico-superoxo a un complejo donante de oxígeno cúprico-peroxo. El problema está en que este estado de oxidación no se ha observado en ningún sistema biológico. ¿Cómo lo hacen entonces estas proteínas? (Crichton, 2019b).

Pues bien, la primera explicación a este problema podría venir de la galactosa oxidasa que convierte la galactosa + O<sub>2</sub> → aldehído + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Es una metaloenzima de radicales libres que

da lugar a la formación de un metalorradical. En este caso dispone de un cofactor más en el sitio activo, que es un centro radical unido covalentemente a una Cys-Tyr y a la vez unido por el oxígeno del fenoxilo al centro de cobre (II) catalizado por Cu, formándose en la primera etapa. El ligando de tirosina cisteinado se estabiliza gracias al radical libre de tirosina unido covalentemente a un residuo de cisteína en la posición orto, y además gracias a la unión  $\pi$ - $\pi$  con un residuo de triptófano próximo a él. (Crichton, 2019b).

La segunda explicación vendría por proteínas de cobre dinucleares cuya diferencia con las dinucleares de tipo III, es que sus cobres están a una distancia de 11 Å, no tienen ligandos y por tanto no están acoplados electrónicamente. Un ejemplo de estas enzimas son la dopamina  $\beta$ -monooxigenasa (D $\beta$ M), peptidilglicina  $\alpha$  hidroxilante monooxigenasa (PHM) y la tiramina  $\beta$ -monooxigenasa (T $\beta$ M). Son enzimas que necesitan ascorbato para desempeñar su función de hidroxilación del enlace C-H y dispensable para la síntesis de neurotransmisores y hormonas importantes. En dicha reacción se produce una primera reducción con ascorbato, tal y como podemos observar en la figura 18. (Crichton, 2019b).

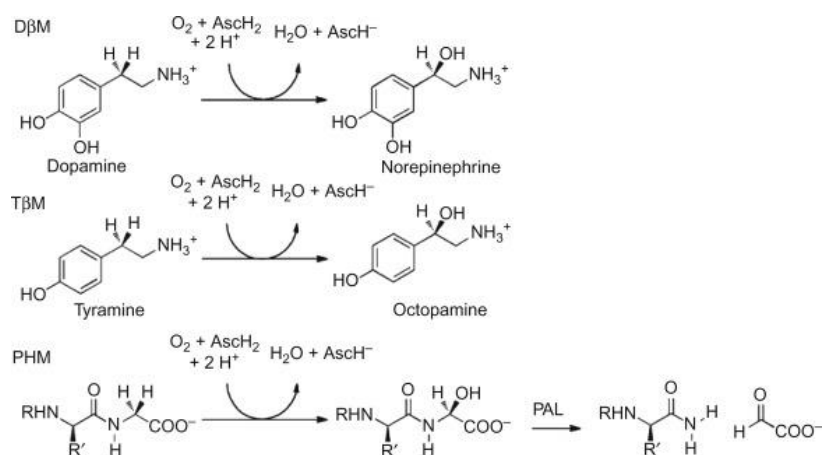


Figura 18: Reacciones catalizadas por cada enzima de Cu dinucleares no acopladas. (Crichton, 2019b).

Posteriormente, el sustrato y el  $O_2$  se aproximan a la enzima reducida para dar lugar a un complejo ternario, activando el  $O_2$  y produciendo la transferencia de  $e^-$  desde el átomo de Cu Tipo 2, formándose un intermedio de Cu-superóxido y eliminándose un protón del sustrato. Posteriormente puede producirse dos mecanismos (ver figura 19): 1) la transferencia de hidroxilo por la rotura del enlace O-O y transferencia de  $e^-$  de  $Cu_M$  a  $Cu_H$  o 2) se produce la transferencia de  $e^-$  que se produce por la protonación y rotura heterolítica O-O, además de un acoplamiento radical del sustrato a un Cu-O. Ambas posibilidades dan lugar a la enzima oxidada con el producto enlazado a la proteína o al  $Cu_M$ . El principal problema de esta reacción es la velocidad de disociación del producto. (Crichton, 2019b).

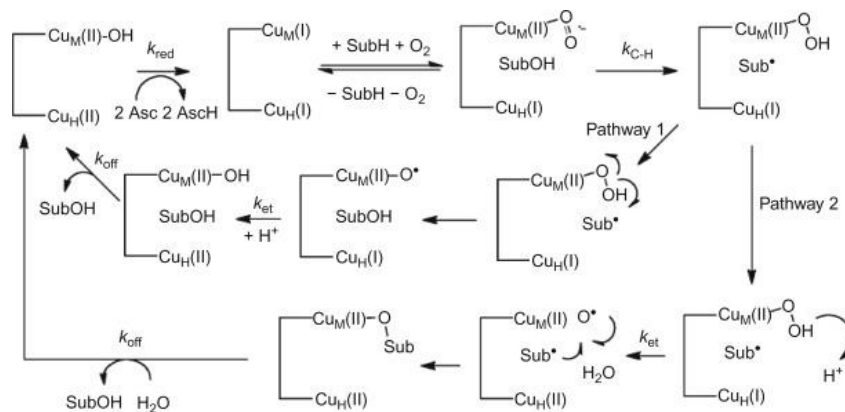


Figura 19: Mecanismo de transferencia de  $e^-$  de las enzimas de cobre dinucleares no acopladas. (Crichton, 2019b).

### 6.2.3. PROTEÍNAS DE TIPO 3.

Los dos átomos de cobre están más cerca, aproximadamente a 6 Å, por lo que sus espines electrónicos pueden presentar acoplamiento dipolo-dipolo. En ella podemos encontrar la hemocianina responsable de transportar el  $O_2$ , la catecol oxidasa (CaOx) que transforma las catecoles en quinonas y la tirosinasa (Ty) que transforma catecoles en quinonas, además de hidroxilar los monofenoles. (Crichton, 2019b).

Se han observado este tipo de proteínas en cangrejos, pulpos y en la batata, pudiendo observar los centros de cobre, con residuos de aminoácidos que actúan de bloqueo al centro catalítico. Los átomos de cobre están unidos a la proteína por tres histidinas y cuando se une al oxígeno, produce una oxidación de los átomos de cobre que pasan del estado Cu (I) al Cu (II). Esta transformación produce el color azul y se debe a la presencia de oxígeno. (Crichton, 2019b).

Como hemos comentado ya, las tirosinas también hidroxilan los monofenoles en posición orto a difenoles oxidando a orto-quinonas. Por el contrario, las CaOx solo pueden catalizar la segunda reacción. La diferencia entre ellas es que hay un enlace tioéter unido a una His de  $Cu_A$  en la catecol oxidasa que no está en la tirosinasa. En la hidroxilación de sustratos de monofenoles se produce un cambio en el centro  $Cu_2O_2$  que hace reordenar el sustrato. Este reordenamiento no es posible en la CaOx porque el centro activo no se mueve por este enlace tioéter. (Crichton, 2019b).

### 6.2.4. ENZIMAS MULTICOBRE: OXIDASAS.

Son enzimas con más de dos átomos de cobre, que son las responsables de la reducción del  $O_2$  a  $H_2O$  gracias a la posterior oxidación del sustrato. En este grupo encontramos la ascorbato

oxidasa (AO), ceruloplasmina, hefestina y lacasa. Todas ellas coinciden en que al menos tienen 4 centros de cobre en el que uno pertenece a proteínas del tipo 1, otro al tipo 2 y dos al tipo 3. El sitio de tipo 1 se encuentra próximo a un trinúcleo que tiene 2 cobres de tipo 3, unidos por un puente de oxígeno y un cobre de tipo 2. (Crichton, 2019b).

En este grupo describimos la lactasa, responsable de catalizar la transferencia de cuatro e<sup>-</sup> del dioxígeno al agua asociado a la oxidación de pequeños sustratos, generalmente orgánicos aromáticos. Necesitan el aire para producir como subproducto el agua y se usa mucho por los biotecnólogos ya que es de gran interés en la química verde. (Crichton, 2019b).

La AO formada por cuatro cobres oxidados, uno de tipo 3 que forma puentes de hidróxido importante en el ciclo catalítico. Este ciclo empieza tal y como se puede observar en la figura 20, con la enzima reducida. El O<sub>2</sub> se ensambla para reducir al intermediario peróxido P<sub>1</sub> gracias a dos e<sup>-</sup> de la T<sub>2</sub> y T<sub>3</sub>βCu. Los dos electrones de más que se transfieren al P<sub>1</sub>, uno procede del T<sub>3</sub>αCu del sitio trinuclear y otro del T<sub>1</sub>Cu. Da lugar a un enlace O-O y a la formación de un intermediario N<sub>1</sub> formado por 4 cobres oxidados y un oxígeno reducido para formar agua. Gracias a la disposición de e<sup>-</sup> del sustrato que se reducirán y de protones disponibles por residuos ácidos en los canales de salida, se liberan dos moléculas de agua provocando la reducción del N<sub>1</sub> que vuelve a la enzima reducida. (Crichton, 2019b).

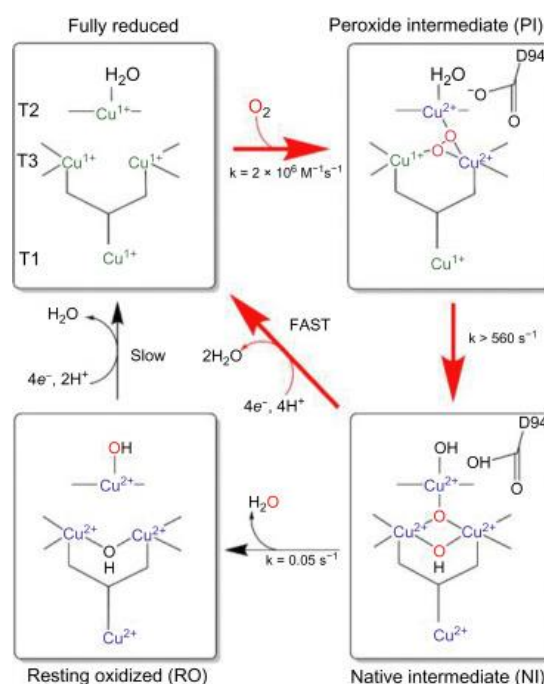
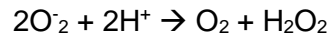


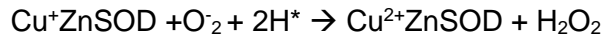
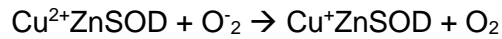
Figura 20: Ciclo catalítico de la ascorbato oxidasa que empieza con la enzima reducida que al unirse un O<sub>2</sub> y posteriormente reducirse, forma el primer intermediario (PI). Esto crea un enlace O-O dando lugar al segundo intermedio (NI). Por la disponibilidad de e<sup>-</sup> y de protones del sustrato y del medio, la enzima se oxida liberando así moléculas de agua y haciendo que la enzima vuelva a su estado inicial reducida. (Crichton, 2019b).

### 6.2.5. ENZIMAS REDUCTORAS DE SUPERÓXIDO.

La sustancia superóxido se forma por la actividad de varias enzimas a lo largo de su ciclo de reacción, pero en la cadena respiratoria es donde se produce gran cantidad de este compuesto. Las enzimas superóxido dismutasa (SOD) son las encargadas de reducir los niveles de este compuesto ya que transforma dos iones superóxido en dióxigeno y peróxido de hidrógeno: (Crichton, 2019b).



Existe una enzima SOD dependiente de cobre y zinc llamadas CuZnSOD. Se pueden encontrar en el periplasma de las células bacterianas y en el citosol o en el espacio intermembrana de las mitocondrias en células eucariotas. Interviene en las siguientes reacciones: (Crichton, 2019b).

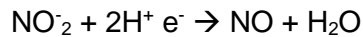


### 6.2.6. ENZIMAS DE COBRE INVOLUCRADAS EN OTROS SUSTRATOS.

Son enzimas importantes en la activación del metano, nitrito y óxido nitroso. Por lo que en este grupo nos encontramos la enzima metano monooxigenasa, nitrito reductasa y la óxido nitroso reductasa ( $\text{N}_2\text{OR}$ ). (Crichton, 2019b).

La metano monooxigenasa procede de bacterias metanótrofas, está formado por tres péptidos ( $\alpha_3$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma_3$ ), dos centros metálicos formado por un cobre mononuclear y otro cobre dinuclear en la parte soluble, además de un tercer centro metálico formado por zinc ubicado en la membrana. La oxidación del metal se produce en el cobre dinuclear sobre todo en la parte soluble de la subunidad  $\beta$ . (Crichton, 2019b).

La nitrito reductasa es una enzima que interviene catalizando la siguiente reacción:



Son enzimas que en algunas bacterias son proteínas hemo, pero que en otras son proteínas que presentan cobre. Presentan tres cobres de tipo 1 y tres de tipo 2. Los de tipo 1 transfieren  $\text{e}^-$  de proteínas donadoras a las proteínas de tipo 2, en dónde se juntan con el sustrato. (Crichton, 2019b).

La óxido nitroso reductasa intervienen en la reacción de desnitrificación, produciendo la reducción del  $\text{N}_2\text{O}$  a  $\text{N}_2$ . Esta enzima está formada por dos centros de cobre llamados  $\text{Cu}_A$  y  $\text{Cu}_Z$ . Estos dos sitios, se disponen de dos subunidades distintas. El sitio  $\text{Cu}_A$  es dónde se produce la transferencia de  $\text{e}^-$  y está formado por dos cobres anexos a dos ligandos Cys. La

reducción se produce a través del  $\text{Cu}_Z$  que está formado por un cobre tetranuclear (I, II, III, IV) con puentes sulfuro  $\mu_4$ . El complejo  $\text{Cu}_4\text{S}$  está unidos a siete ligandos de His y a un ligando de oxígeno entre el  $\text{Cu}_I/\text{Cu}_{IV}$ , siendo el punto de unión con el sustrato. El proceso de reducción de  $\text{N}_2\text{O}$  a  $\text{N}_2$  induce a la proximidad del sustrato  $\text{N}_2\text{O}$  al borde de  $\text{Cu}_I/\text{Cu}_{IV}$ . La donación de  $e^-$  de los  $\text{Cu}_I/\text{Cu}_{IV}$  induce a la reducción de los dos  $e^-$  de  $\text{N}_2\text{O}$  al mismo tiempo que se produce una transferencia de  $e^-$  desde el  $\text{Cu}_A$  hasta  $\text{Cu}_{II}$  y  $\text{Cu}_{IV}$  para reducir rápidamente el  $\text{Cu}_Z$ . (Crichton, 2019b).

### 6.3. QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL ZINC.

El zinc es el elemento número 30 de la tabla periódica, cuya configuración electrónica es  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$ . Es el segundo metal de transición más abundante en los seres vivos. Lo encontramos en los sistemas biológicos como  $\text{Zn (II)}$  por lo que difícilmente participa en reacciones redox ya que no dispone de otro estado de oxidación y no tiene riesgo de reacciones de radicales libres. (Crichton, 2019e; Casas Fernández et al., 2002a; Fraústo da Silva and Williams, 2001d; Baran, 1994d).

El  $\text{Zn (II)}$  es un sistema  $d^{10}$  y es un ácido de Lewis que según con el ligando al que se una se comporta como duro o blando con gran afinidad por los átomos dadores. Presenta dos cargas ( $q$ ) positivas y un radio iónico ( $r$ ) de  $0,65 \text{ \AA}$  dando lugar a la relación  $q/r$  muy elevada. Esta relación se eleva aún más cuando se une a los aniones carboxilatos y fosfatos. (Crichton, 2019e; Casas Fernández et al., 2002a; Fraústo da Silva and Williams, 2001d).

Como ya sabemos el ion de divalente tiene una configuración  $d^{10}$  y por consiguiente presenta carácter redox. Esto implica que, además de no presentar transiciones  $d-d$  y no presenta bandas de absorción, no tiene limitaciones en el campo de ligandos en su geometría de coordinación. Por ello, el número de coordinación y su geometría vienen determinados por el tamaño y la carga del ligando, es decir, el zinc toma una geometría muy variable y flexible. En contraposición con esto, en la gran mayoría de las proteínas de  $\text{Zn}$  adoptan una geometría tetraédrica distorsionada que, junto con los ligandos de unión, hace aumentar la acidez de Lewis, así como de la molécula de agua coordinada. Muy pocos casos tienen una geometría de bipiramide trigonal distorsionada ya que el zinc presenta una dureza límite que hace que se una a oxígenos, nitrógenos y azufres de otras proteínas o aminoácidos. (Crichton, 2019e).

En una persona adulta, la concentración de  $\text{Zn}$  puede llegar a ser de aproximadamente  $3\text{g}$ , de los cuales el  $95\%$  es intracelular. El  $\text{Zn}$  es un átomo que es esencial para el crecimiento de los seres vivos, además de ser preventivo y terapéutico en enfermedades infecciosas o víricas. (Crichton, 2019e).

Desempeña un papel muy importante como catalítico o estructural en diversas enzimas y se puede decir que es el único metal que está presente en las seis clases de enzimas reconocidas por la Unión Internacional de Bioquímica: oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasa y ligasas. Además del papel comentado anteriormente, también son precursor de algunas enzimas capaz de regular la transcripción y traducción del código genético. (Crichton, 2019e; Fraústo da Silva and Williams, 2001d; Baran,1994d).

### 6.3.1. ENZIMAS MONONUCLEARES CATALÍTICAS.

Las enzimas mononucleares están formadas por un ion de  $Zn^{2+}$ , con alta actividad catalítica, ligado a tres ligandos proteicos y un cuarto ligando de agua, adoptando una geometría tetraédrica. El proceso de acción de estas enzimas depende del centro  $Zn^{2+}$ -  $OH_2$  pudiendo participar en el ciclo catalítico de tres maneras diferentes (Ver figura 21): por ionización para aportar iones hidroxilo, desplazamiento de la molécula de agua por el sustrato o polarización para aportar una base. Estas enzimas comentadas en más detalle en los siguientes apartados usan el ion de zinc como un potencial electrofílico confiriéndole a la enzima propiedades como la de activar la molécula de agua por un ataque nucleofílico, polarización del carbonilo del enlace que se rompe o la de estabilizar la carga negativa formada en la transición. (Crichton, 2019e).

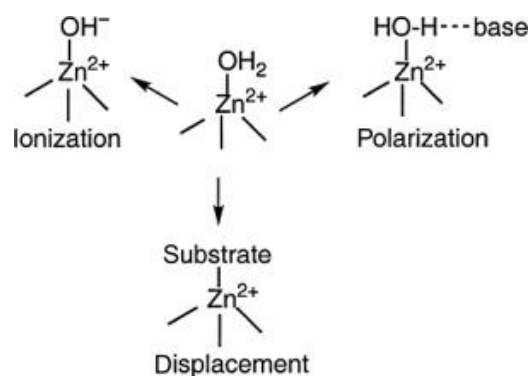


Figura 21: Tres procesos en los que el Zn puede verse afectado en los ciclos catalíticos de las enzimas mononucleares catalíticas. Cuando el agua se une al zinc puede ionizarse, formando un hidróxido (imagen arriba a la izquierda), polarizarse usando una base y dando lugar a un nucleófilo con propiedades catalizadoras (imagen arriba a la derecha) o ser sustituirse por el sustrato y produciendo un desplazamiento (imagen de abajo). (Crichton, 2019e).

#### 6.3.1.1. ANHÍDRIDO CARBÓNICO (CA).

La enzima anhídrido carbónico (CA) cataliza la hidratación del  $CO_2$  a  $HCO_3^-$  y  $H^+$ . Usan el ion  $OH$  formado por la ionización del  $Zn^{2+}$ - $OH_2$  como nucleófilo para la hidrólisis o hidratación.



(Crichton, 2019e). El ciclo catalítico de esta enzima está formado por varios pasos tal y como se puede observar en la siguiente figura:

- Desprotonación de la molécula de agua por la catálisis en la que interviene una His 64. Es un residuo que está unido al agua y al  $Zn^{2+}$  mediante dos moléculas más de agua formando una secuencia de enlaces de hidrógeno usada como lanzadera de protones. (Crichton, 2019e).
- El hidróxido unido al  $Zn^{2+}$  ataca al carbono del  $CO_2$  para dar un carbonato de hidrógeno intermedio  $[(His)_3Zn-OCO_2H^+]$ .(Crichton, 2019e).
- Este intermediario es desplazado por el agua para formar bicarbonato y así completar el ciclo. (Crichton, 2019e).

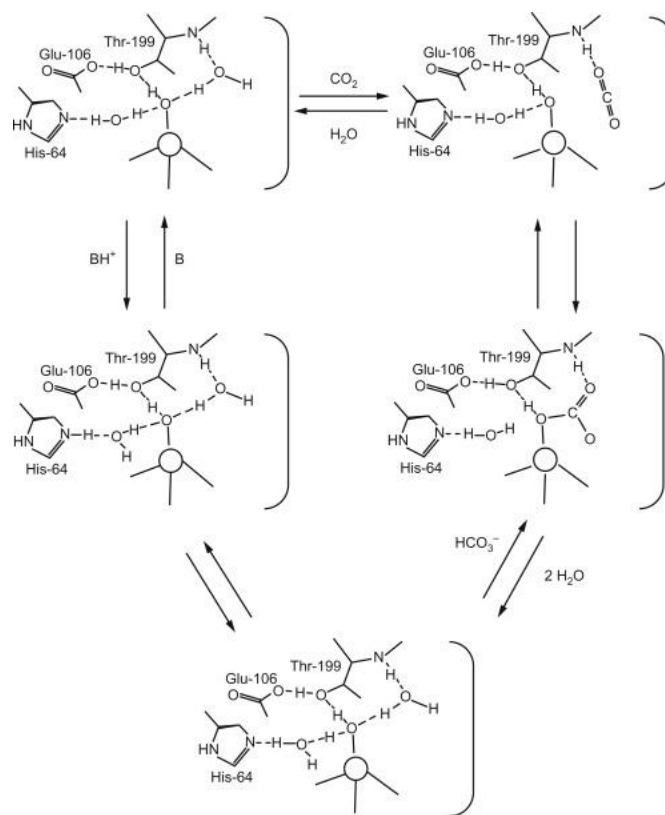


Figura 22: Ciclo catalítico de la anhidrasa carbónica humana en el que, tras una desprotonación de una molécula de agua, se forma un hidróxido que al reaccionar con el  $CO_2$  para dar lugar a un carbonato de hidrógeno que se desplaza por una molécula de agua para formar una molécula de bicarbonato y así completar el ciclo. (Crichton, 2019e).

### 6.3.1.2. METALOPROTEÍNAS.

La gran mayoría de las enzimas con Zn intervienen en reacciones hidrolíticas, es decir, en la escisión de enlaces peptídicos. Dentro de este grupo podemos encontrar las exopeptidasas

(carboxipeptidasa A y B) o endopeptidasas (termolisina). Como su nombre indica, exopeptidasas son aquellas que rompen los enlaces de los extremos de la cadena peptídica de aminoácidos, mientras que las endopeptidasas son aquellas que rompen los enlaces que están en el centro de esta cadena polipeptídica de aminoácidos. Aunque en este grupo existen más enzimas importantes de zinc mononucleares (ver figura 23), aunque en este apartado nos vamos a centrar en la carboxipeptidasa A, por estar relacionadas con un amplio rango de procesos biológicos. (Crichton, 2019e).

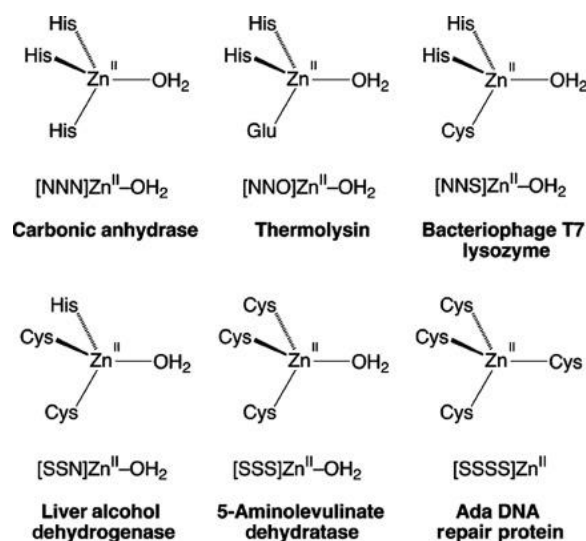


Figura 23: Ejemplos de las enzimas de Zn mononucleares o metaloproteínas, las cuales son la anhidrasa, la Termolisina, el Bacteriófago T7 lisozima, la alcohol deshidrogenasa hepática, la 5-aminolevulinato deshidratasa y la proteína reparadora de ADN formado por cuatro ligandos de Cisteína más el ion metálico. (Crichton, 2019e).

La carboxipeptidasa A bobina es una proteína que tiene un centro activo de Zn<sup>2+</sup> ligado a dos aminoácidos de la cadena polipeptídica en posición 69 y 196 (His69 e His196), a un glutamato en la posición 72 (Glu72) y a una molécula de agua. El centro activo de Zn<sup>2+</sup> actúa como un ácido de Lewis. Es decir, disminuye el pKa de la molécula de agua facilitando así, la formación de un OH<sup>-</sup> que se une al Zn para que éste sea un nucleófilo más potente que el agua. Además, polariza al oxígeno del carbonilo del sustrato proteico unido al centro activo por el hidrógeno del glutamato en la posición 270 de la cadena polipeptídica (Glu270). El ciclo catalítico de esta enzima puede tener dos vías tal y como se puede observar en la figura 24. La primera vía (A) llamada vía del agua promovida es importante por el doble papel que tiene el Glu270. La primera etapa es útil para que el agua que está unido al Zn provoque la escisión de un carbono del carbonilo mediante la transferencia de un protón de agua al carboxilato de oxígeno del Glu270. La segunda etapa es de eliminación, en la que el Glu270 actúa como un ácido

universal transfiriendo el protón al grupo nitrogenado saliente. La otra vía alternativa nucleofílica (B) conduce a un ataque directo a la cadena lateral del carboxilato del Glu270, uniéndose al carbono carbonilo de la enzima formando un intermediario acilenzima (AE) que posteriormente se hidrolizará con el agua. Estudios han demostrado que preferentemente se usa la primera vía, ya que la vía nucleofílica no es viable en reacciones proteolíticas. La razón de esto es porque al crearse un intermediario, hace que la vía no sea productiva por el bloqueo durante la etapa de una desacilación. (Crichton, 2019e).

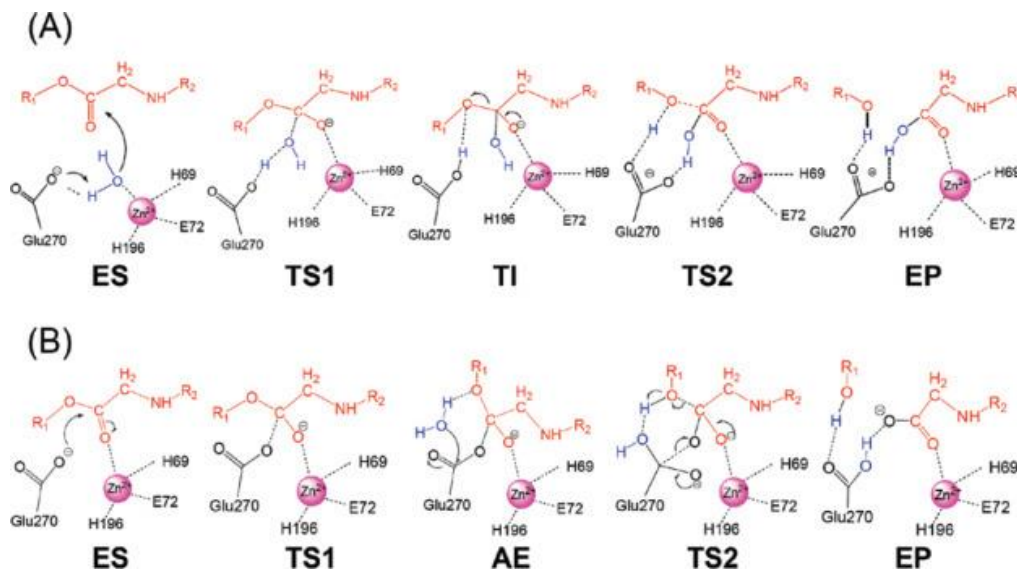


Figura 24: Vías de actuación de la enzima carboxipeptidasa A bobina: A) Vía del agua promovida y B) la vía alternativa nucleofílica. (Crichton, 2019e).

### 6.3.1.3. ALCOHOL DESHIDROGENASAS.

Es un grupo de enzimas con Zn mononuclear que cataliza la reacción de oxidación de alcoholes primarios a aldehídos o secundarios a cetonas gracias a una transferencia de hidrógeno del anión hidruro (metal + H) a NAD<sup>+</sup> liberándose un protón. Dicha reacción se puede observar en la siguiente figura. (Crichton, 2019e).

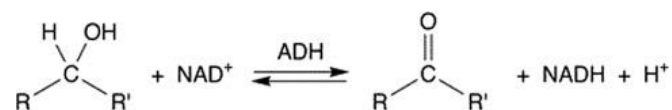


Figura 25: Reacción de oxidación de un alcohol secundario que da lugar a una cetona. El alcohol secundario pierde un hidrógeno para dar lugar a una cetona R-CO-R mediante la reducción a su vez de otra molécula liberándose un protón. (Crichton, 2019e).

Un ejemplo de estas enzimas es las deshidrogenasas reductasas de cadena corta (SDR) y cadena media (MDR) las cuales pertenecen a la clase de oxidorreductasas dependientes de NAD(P)(H) más importante del ser humano. Las SDR tienen diferentes funciones dentro del metabolismo de los carbohidratos, aminoácidos, lípidos, retinoides y hormonas esteroideas sobre todo por estar involucradas en problemas genéticos. La más estudiada es la deshidrogenasa de hígado de caballo formado por dos subunidades. Cada una se une a dos  $Zn^{2+}$  siendo solo uno altamente activo. Este  $Zn^{2+}$  activo tiene una geometría de tetraedro distorsionado, unido a una His y a dos Cys. El otro  $Zn^{2+}$  juega importante papel estructural y forma un tetraedro unido a cuatro residuos de Cys. Su ciclo catalítico se puede ver en la figura 26, dónde tras la incorporación de  $NAD^+$ , la molécula de agua se mueve desde el átomo de Zn al sustrato de alcohol entrante. Se produce una desprotonación de alcohol produciendo un alcóxido de zinc intermedio ( $ROZn$ ), que tras producirse una transferencia de hidruro a  $NAD^+$  da lugar a un aldehído que regenera el centro de Zn catalítico inicial y dónde finalmente se libera la molécula de NADH para completar el ciclo. El papel del Zn en la reacción de deshidrogenación es inducir la desprotonación del alcohol para facilitar la transferencia del hidruro desde el alcóxido de Zn intermedio. Por otro lado, el papel del Zn en la reacción de hidrogenación inversa es la de mejorar la electrofilia del carbono del carbonilo. (Crichton, 2019e).

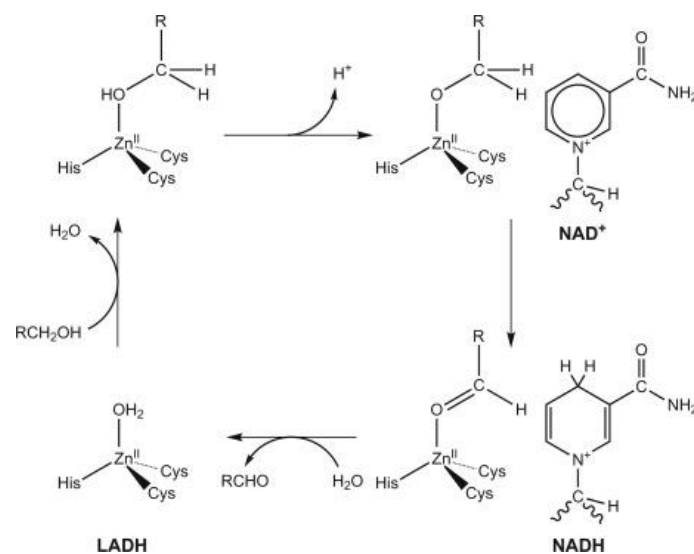


Figura 26: Ciclo catalítico de la alcohol deshidrogenasa hepática en la que al entrar una molécula de  $NAD^+$ , el agua se mueve desde el Zn a dicha molécula produciéndose una desprotonación del alcohol y dando lugar a un alcóxido de zinc intermedio ( $ROZn$ ). Posteriormente se produce una transferencia de hidruro a  $NAD^+$  para dar lugar a un aldehído que tras poner en su sitio al Zn se libera la molécula de NADH. (Crichton, 2019e).

#### 6.3.1.4. OTRAS ENZIMAS.

En este grupo encontramos enzimas de coordinación  $[(\text{His})_2(\text{Cys}) \text{Zn}^{2+}\text{-OH}_2]$  en lisozimas de bacteriófagos o  $[(\text{Cys})_3\text{Zn}^{2+}\text{-OH}_2]$  situadas en 5-aminolevulinato deshidratasa, además de proteínas/enzimas con centros tetraédricos de Zn funcionales cuya actividad se centra en los enlaces de tiolato-zinc en lugar de los enlaces agua-zinc, de otras enzimas. Dentro de este último grupo, se encuentra la proteína reparadora de ADN ADA cuya coordinación es  $[(\text{Cys})_4\text{Zn}]$  y cuya función es la de reparar el ADN mediante una alquilación (metilación) en uno de los ligandos de tiolato de cisteína de zinc. No actúa como enzima si no como un reactivo, por ello se llama proteína reparadora de ADN. (Crichton, 2019e).

#### 6.3.2. ENZIMAS MULTINUCLEARES CATALÍTICAS.

Las enzimas de Zn multinucleares son enzimas con dos o más centros metálico, teniendo en común un residuo entre dos de los centros metálicos generalmente de Asp sustituyendo a la molécula de agua. Muchos de los centros metálicos de Zn, llevan también Cu como la superóxido dismutasa citosólica ya vista en anteriores apartados, Fe como las fosfatasa ácidas púrpuras o Mg en las fosfatasa alcalinas. (Crichton, 2019e).

Dentro de este grupo destacamos las aminopeptidasas que tienen dos centros de zinc. Se pueden clasificar en dos clases: en la primera podemos encontrar a la leucina aminopeptidasa bobina y en la segunda leucina aminopeptidasas de *Aeromonas proteolítica* (AAP) o de *Streptomyces griseus* (SAP). (Crichton, 2019e).

Muchas de las enzimas que contienen centros metálicos cocatalíticos tienen muchas funciones importantes en procesos celulares como es la reparación de tejidos, maduración de proteínas, regulación de hormonas, control del ciclo celular o degradación de proteínas. Por ello, estas enzimas desempeñan un papel importante en estados patológicos como es el cáncer, VIH, enfermedades cerebrovasculares, diabetes, infecciones bacterianas, neurológicos, esquizofrenia, esclerosis etc. (Crichton, 2019e).

Existen otro tipo de enzimas dentro de este grupo que tienen tres iones metálicos y producen la hidrólisis de fosfoésteres tal y como se puede observar en la figura 27. Estas son la fosfatasa alcalina, fosfolipasa C y nucleasa P1. Estas dos últimas hidrolizan la fosfatidilcolina y el ARN (o ADN) monocatenario. Están constituidas por dos iones metálicos  $\text{Zn}^{2+}$  pentacoordinados, aunque el tercer ion no está unido a los otros dos iones zinc. La fosfolipasa alcalina está formada por dos iones  $\text{Zn}^{2+}$  tetracoordinados y un tercer ion metálico  $\text{Mg}^{2+}$  hexacoordinado. El Asp es un ligando común al  $\text{Zn}^{2+}$  y al ion  $\text{Mg}^{2+}$ , por lo que cuando el ligando tiene una actividad catalítica más elevada, se une primero a dos iones  $\text{Zn}^{2+}$  dejando la tercera

posición para el  $Mg^{2+}$ . Esta situación hace que el magnesio tenga la función de acercar el sustrato al sitio catalítico. (Crichton, 2019e).

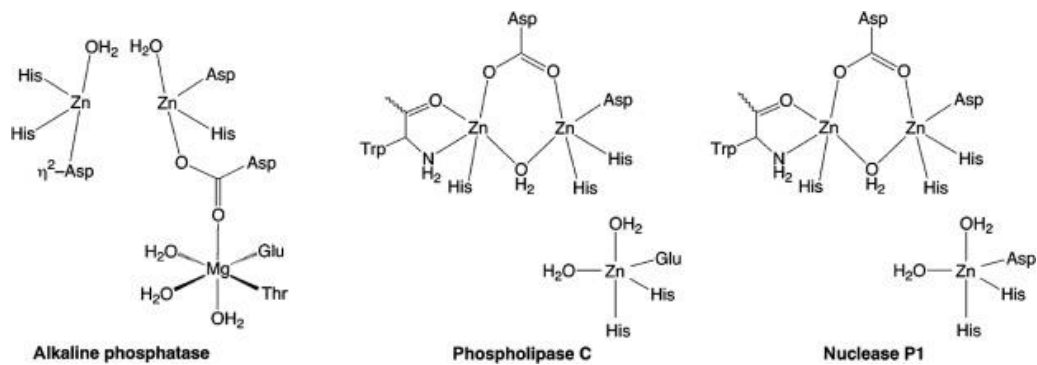


Figura 27: Centros de coordinación de iones metálicos en enzimas trinucleares de zinc. (Crichton, 2019e).

### 6.3.3. ENZIMAS REGULADORAS.

Estas proteínas conocidas como dedos de zinc fueron descubiertos en el *Xenopus laevis* durante el estudio del factor de transcripción TFIIIA (Miller, J. et al., 1985). Este factor es el encargado de regular genes de ARNr. Está formado por 9 dominios repetidos en tándem de aproximadamente 30 residuos. Cada dominio tiene residuos de Cys, de His, varios residuos hidrofóbicos y un ion  $Zn^{2+}$  que a su vez se une a residuos de Cys e His, tal y como se puede observar en la figura 28. (Crichton, 2019e).

Se ha descubierto que estos dedos de zinc se unen principalmente al ADN, aunque estudios recientes se ha visto que también se unen a ARN, proteínas o a lípidos. (Crichton, 2019e).

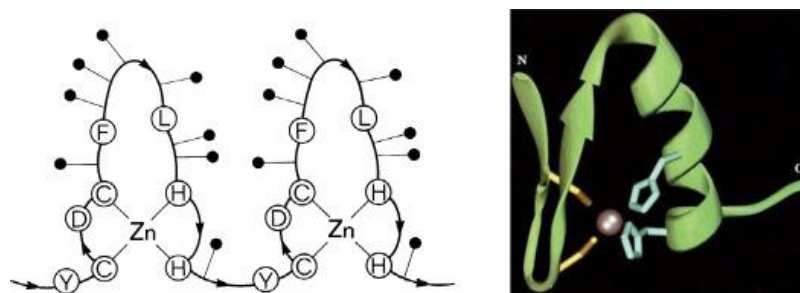


Figura 28: Representación de los dedos de zinc, formada por repeticiones en tándem con iones  $Zn^{2+}$  en forma tetraédrica. Las bolas son los aminoácidos y cadenas laterales más probables en la unión al ADN. (Crichton, 2019e).

### 6.4. QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL MANGANESO.

El Manganeso (Mn) es el elemento 25 de la tabla periódica, cuya configuración electrónica es  $[Ar]3d^54s^2$ . Es el cuarto metal de transición más abundante en los seres vivos. En los sistemas

biológicos nos lo podemos encontrar en tres estados de oxidación Mn (II), Mn (III) y Mn (IV). (Crichton, 2019d; Casas Fernández et al., 2002d; Fraústo da Silva and Williams, 2001b; Baran, 1994a).

El Mn (II) forma complejos de alto espín y presenta una geometría octaédrica y tetraédrica. El Mn (III) forma complejos también de alto espín, pero con más ligandos de coordinación, los cuales permiten una geometría octaédrica distorsionada tetragonal o piramidal cuadrada. Por último, el Mn (IV) disminuye la distorsión y presenta una geometría octaédrica. Estos estados de oxidación se comportan como un ácido de Lewis duro con afin por ligandos a través de átomos como el O y de N. (Casas Fernández et al., 2002d; Fraústo da Silva and Williams, 2001b; Baran, 1994a).

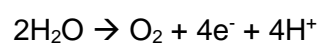
El Mn presenta un potencial reductor menor que otros metales redox ya comentados en apartados anteriores. De ahí que el Mn<sup>2+</sup> sea más estable que el Mn<sup>3+</sup>, ya que tiene el nivel *d* semilleno (*d*<sup>5</sup>) y se estabiliza termodinámicamente. Esta ventaja le confiere al Mn catalizar reacciones redox e intervenir en dichas reacciones con sustratos similares a los de otros metales redox, como es el hierro. Además, la especie de mayor potencial redox del Mn<sup>2+</sup> es una especie inocua mientras que la del hierro, provoca radicales hidroxilo y toxicidad. Esto implica que las células toleren gran cantidad de Mn<sup>2+</sup>, caso contrario que ocurre con otros metales que presentan propiedades redox. (Crichton, 2019d).

Otra ventaja que tiene este ion es que puede sustituirse por el Mg<sup>2+</sup>, ambos tienen un radio iónico y carga muy similar, teniendo un papel estructural importante gracias a su coordinación octaédrica. Los enlaces de los ligandos de Mn<sup>2+</sup> son más flexibles que los de Mg<sup>2+</sup>, por lo que dicha sustitución es útil para reducir la energía de activación y por consiguiente confiere una mayor eficacia enzimática. (Crichton, 2019d; Fraústo da Silva and Williams, 2001b).

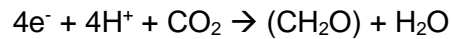
La función primordial del Mn en los sistemas biológicos es la de producir oxígeno en las plantas, algas o cianobacterias durante la fotosíntesis. En mamíferos tiene una función enzimática, además siendo importante en el metabolismo microbiano. (Crichton, 2019d; Fraústo da Silva and Williams, 2001b; Baran, 1994a).

#### **6.4.1. OXIDACIÓN FOTOSINTÉTICA DEL AGUA.**

Desde hace muchos millones de años, se conoce la existencia de una enzima llamada Fotosistema II (PSII), la cual usa la luz solar para romper una molécula de agua: (Crichton, 2019d).

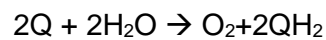


De esto se obtuvo equivalentes reductores para convertir el dióxido de carbono en carbohidratos más agua: (Crichton, 2019d).



El oxígeno del producto de la primera reacción hizo que la tierra pasara a ser un ambiente aeróbico e impulsó la evolución de los organismos eucariotas y multicelulares. Además, a raíz de esta reacción se produjo la formación de la capa de ozono, formando así un hábitat nuevo y no dañino a la radiación ultravioleta. (Crichton, 2019d).

El PSII también llamada fotooxidoreductasa de plastoquinona (QB) de agua está formado por un conjunto de enzimas y dispuesta en la membrana tilacoidal de las plantas, algas o cianobacterias. Como hemos comentado antes, usa la energía solar para oxidar el agua gracias a un grupo generador de oxígeno de manganeso OEC: (Crichton, 2019d).



Tras estudiar el proceso se pudo ver que se necesitaban 4 equivalentes para oxidar las dos moléculas de agua y generar dioxígeno. Esto se llamó ciclo del estado S de la enzima y se representa esquemáticamente en la figura 29. Está formado por 5 etapas (S<sub>n</sub>) representando cada nivel de oxidación del centro Mn<sub>4</sub>. Cuando llega la enzima a la etapa S<sub>4</sub> reacciona de tal manera que se libera una molécula de O<sub>2</sub>, volviendo a la forma reducida S<sub>0</sub>. La etapa estable de la enzima en la oscuridad es el S<sub>1</sub>, correspondiendo al Mn (III)<sub>2</sub> y Mn (IV)<sub>2</sub> necesitando así solo tres recambios fotoquímicos antes de liberarse el O<sub>2</sub>. (Crichton, 2019d).

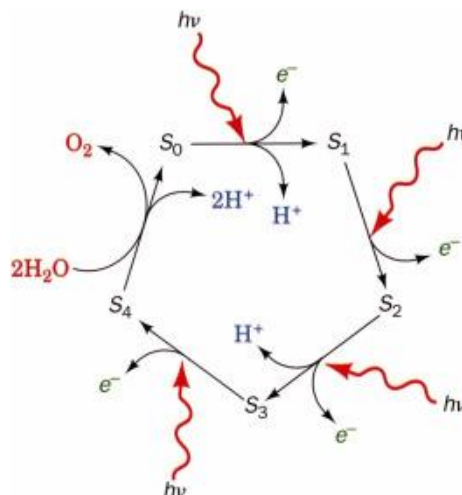


Figura 29: Ciclo del estado S en el que se produce la formación de O<sub>2</sub>. Por cada 4 haces de luz, se produce la oxidación del ion metálico de Mn de la enzima dando lugar finalmente a una molécula de dioxígeno por la introducción de dos moléculas de agua y volviendo al inicio del ciclo. (Crichton, 2019d).



Usando difracción de rayos X se descubrió que la estructura del PSII era en forma de silla (Ver figura 30) y que estaba formada por un grupo  $Mn_3CaO_5$  en la parte cúbica y un Mn libre unido al grupo anterior por un puente  $\mu$ -oxo. Se desveló también que estaban ligados a cuatro moléculas de agua (O1 y O2 en la figura 30) unidas al ion  $Ca^{2+}$  y las otras dos (O3 y O4) al manganeso externo. (Crichton, 2019d).

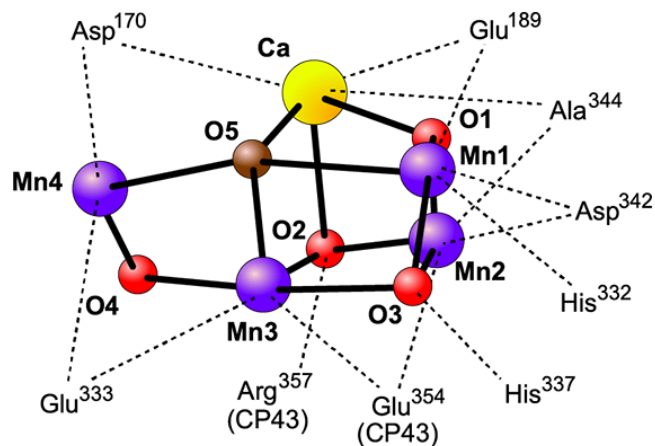


Figura 30: Estructura molecular del PSII en la que se observa la forma de silla que tiene dicho complejo encargado de producir oxígeno. (Ritch, 2019).

#### 6.4.2. $Mn^{2+}$ Y DESINTOXICACIÓN DE RADICALES LIBRES DE OXIGENO.

El Mn es el cofactor de todas las enzimas que intervienen en la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno como son la catalasa, peroxidasa y superóxido dismutasa (SOD). (Crichton, 2019d).

La SOD de manganeso tiene parecido con la de hierro en que están formadas por monómeros de aproximadamente 200 aminoácidos, pudiendo formar dímeros y tetrámeros. Las dos catalizan la desproporción del anión superóxido e igual que las SOD de Cu y Zn y elude la repulsión electrostática que se produce en dos aniones superóxido con carga negativa al interactuar con una sola molécula al mismo tiempo. Como en la SOD de Cu y Zn, una molécula de superóxido disminuye la forma oxidada del  $Mn^{3+}$  de la enzima para dar lugar a  $O_2$ , a la forma reducida de  $Mn^{2+}$  de la enzima que posteriormente interactúa con otro anión superóxido y a dos protones. Finalmente se forma el peróxido de hidrógeno volviendo la enzima a la forma oxidada. (Crichton, 2019d).

Las catalasas presentan un papel muy importante de protección. Catalizan la desproporción del peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) muy tóxico para los organismos vivos en  $O_2$  y  $H_2O$ . A diferencia de las catalasas de hierro, esta enzima se encuentra en microorganismos que viven en sitios pobres en oxígeno, como son las bacterias del ácido láctico. Están formadas por un

sitio activo de manganeso dinuclear y se disponen formando 4 hélices en dónde el dinúcleo se encuentra en su zona central. La reacción comentada anteriormente de la desproporción del  $\text{H}_2\text{O}_2$  es termodinámicamente viable, es decir, la reacción se produce rápidamente sin ningún esfuerzo, siempre y cuando esté disponible un catalizador que cede dos  $e^-$ . Al tener dos iones de Mn, cada una puede estar en los siguientes estados de oxidación: Mn (II) o Mn (IV). (Crichton, 2019d).

En la figura 31, se describe el mecanismo catalítico redox de las catalasas. El  $\text{H}_2\text{O}_2$  se asocia con un grupo oxidado de la reacción de oxidación, sustituyendo a la molécula de agua unida a los iones de manganeso. Esta oxidación por el Mn (III) da lugar a la liberación de  $\text{O}_2$  gracias a los puentes de oxígeno que unen los iones de Mn y son los que le confieren unidad al dímero. Hay una sustancia por ejemplo el Glu178 que transfieren los protones del  $\text{H}_2\text{O}_2$  a dichos puentes del centro activo. En la reacción de reducción, el peróxido de hidrógeno actúa como puente para dar un complejo de peróxido que es el que provocará la rotura del enlace O-O y la reoxidación del dinúcleo de Mn. El Glu178 es útil para protonar el oxígeno que no actúa como puente en el sustrato. En cada ciclo se produce la rotura de los puentes de oxígeno, el secuestro de un átomo de éste procedente del sustrato y posterior liberación de dos moléculas de agua. (Crichton, 2019d).

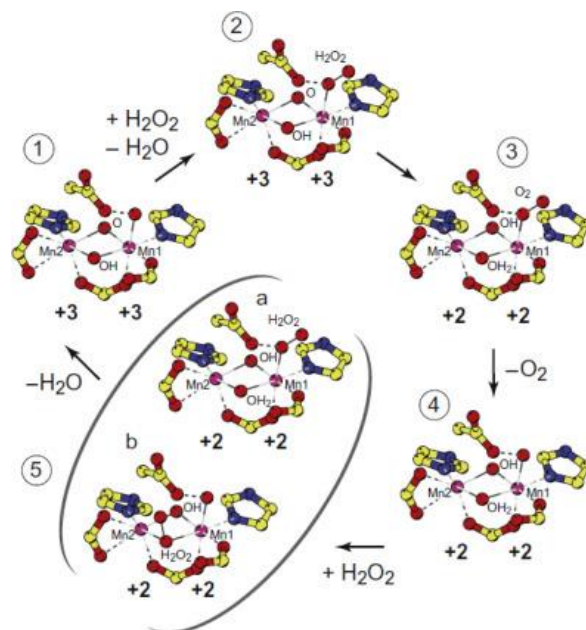


Figura 31: Ciclo de reacción catalítica en el recambio de la catalasa de manganeso. Una molécula de peróxido de hidrógeno sustituye a una molécula de agua asociada al ion metálico dando lugar a una molécula de dihidrógeno. Luego se produce una reacción de reducción en el que el peróxido le transfiere protones formando así un complejo de peróxido responsable de romper el enlace O-O al mismo tiempo que se reoxida el dinúcleo de Mn con la liberación de dos moléculas de agua. (Crichton, 2019d).

### 6.4.3. ENZIMAS DINUCLEARES DE Mn NO REDOX – ARGINASA.

Además de las catalasas redox comentadas anteriormente, existen otro grupo que presentan también centros dinucleares como son las arginasas. Catalizan la hidrólisis de cationes divalentes de L-arginina para formar L- ornitina y urea. (Crichton, 2019d).

Este enzima la podemos encontrar en humanos, precisamente en el hígado y es la que interviene en al último paso del ciclo de la urea (producto final del metabolismo el nitrógeno). Esta reacción la lleva a cabo en otras partes del cuerpo ya que la ornitina es el precursor del aminoácido no esencial prolina y un precursor biosintético de las poliaminas e importante para que los tejidos se dividan rápidamente. Por otro lado, la arginina es un precursor de un portador de señales como es el óxido nítrico (NO). (Crichton, 2019d).

Una propiedad en común de todas las arginasas es la necesidad de cationes divalentes que requiere para su actividad. Todas tienen dos Mn (II) por subunidad acoplada. Además, presenta una característica fundamental y es el puente de hidrógeno que dona el hidróxido del puente metálico al oxígeno del Asp 128. (Crichton, 2019d).

En la figura 32 se describe el mecanismo de unión del sustrato con la arginasa: a) se une el sustrato L-arginina a la enzima, cuyo grupo guanidío juega un papel importante. b) se produce un ataque nucleofílico del hidróxido del puente metálico al grupo de guanidío del sustrato produciendo un intermedio tetraédrico neutro y estabilizado por el centro activo dinuclear Mn (II). c y d) Posteriormente se produce una transferencia de protones al grupo amino que se libera por el Asp128, el intermedio tetraédrico se rompe para dar lugar a la L-ornitina y ureasa. e) Por último, una molécula de agua entra para unirse al centro Mn (II), produciendo el desplazamiento de la urea al último sitio de coordinación del manganeso. La separación de ésta ioniza la molécula de agua del puente de metal para dar lugar al ion hidróxido catalíticamente activo. La transferencia de e- que se produce desde el agua del puente metal al solvente está regulada por la HIs-141 y por la liberación de los dos productos finales. (Crichton, 2019d).

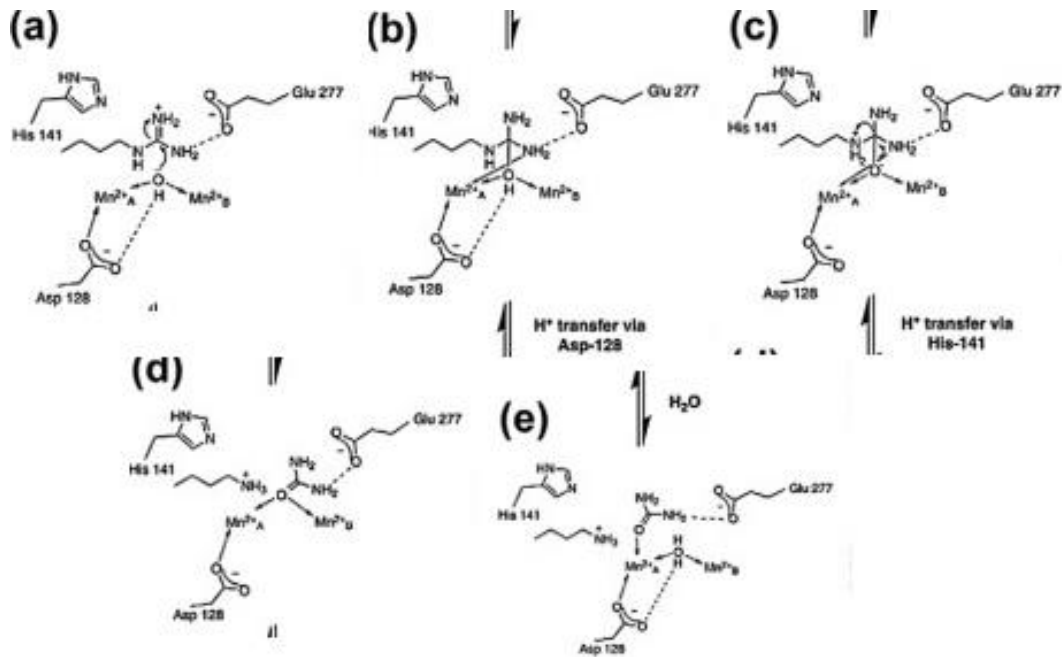


Figura 32: Mecanismo de unión del sustrato a la arginasa. (Crichton, 2019d).

La arginasa puede controlar la biodisponibilidad de la L-arginina y ésta a su vez la biosíntesis de NO por agotar los sustratos de la óxido nítrico sintasa. Por lo que la inhibición de la arginasa, favorece las reacciones dependientes de NO y por consiguiente mejora el proceso fisiológico como la relajación de músculo liso en la excitación sexual, usándose de forma terapéutica. (Crichton, 2019d).

## 7. DIFERENTES AFECCIONES RELACIONADAS CON LOS IONES METÁLICOS.

Existen numerosos estudios, citados a continuación, en los que se ha visto una relación entre la exposición de iones metálicos con la aparición de diferentes enfermedades. Algunos de estos estudios son:

- En (Da Silva et al., 2022) se ha podido estudiar que el cobre interviene en la proliferación de algunos cánceres. Los tumores y la metástasis dependen de la proliferación y transporte de células endoteliales en presencia de diferentes factores o proteínas que a su vez están regulados por iones de cobre. Aunque al ser el cobre un metal endógeno y tener la capacidad de generar radicales libres, también es un posible elemento importante en la terapia antitumoral, siempre y cuando forme complejos previamente. Aun así, también se ha visto que este elemento no solo produce cáncer, sino que es el causante de otras enfermedades presentadas en el Anexo III, ya sea por estar en alta o baja concentraciones.

- Existe un estudio realizado por (Tarantino et al., 2021) en el que habla de la relación del cobre con enfermedades hepáticas. Se centró en la relación entre el aumento del cobre y la homeostasis en pacientes con cirrosis, mediante el estudio de la síntesis de proteínas, la coagulación o fibrinólisis. Resultó que los niveles de cobre aumentaban en pacientes con cirrosis hepática cuando aumentaba la concentración de algunas proteínas como la antitrombina, protombina o fibrina. Esto es debido a que el cobre conduce a la formación de radicales hidroxilos que inducen a una coagulación de la sangre generando un aumento de la trombina y un aumento de fibrina para intentar disolver los coágulos de las arterias.
- La resistencia a la insulina de los adipocitos es una cualidad importante de la diabetes mellitus tipo 2. El hierro interviene en esta resistencia de forma directa, afectando a factores relacionados con su metabolismo y en el metabolismo del tejido adiposo. La ferritina y la transferrina se demostró que estaban relacionados con la resistencia a la insulina muscular y por consiguiente a la diabetes de tipo 2. En este estudio se investiga si los marcadores del metabolismo del Fe están asociados a esta resistencia. (Wlazlo et al., 2013) demuestra que si existe esta relación porque interviene en el aumento de la lipólisis y disminución del transporte de la glucosa inducido por la insulina. Esta resistencia a la insulina que puede producir el hierro se puede deber a la formación de radicales libres tóxicos, ya que se añadió un bloqueador de radicales libres quedando bloqueado el efecto del Fe en la lipólisis de los adipocitos.
- Por otro lado, el hierro también puede verse relacionado con las enfermedades cardiovasculares. Según el estudio (Zhang, Y. et al., 2022), la acumulación de hierro intracelular con ayuda de la peroxidación de lípidos son dos pasos para la ferroptosis o muerte celular por aumento de ROS dependiente de Fe. Esta ferroptosis está estrechamente relacionada con el estrés oxidativo y la inflamación, pudiendo derivar en enfermedades cardiovasculares (aterosclerosis, infarto, insuficiencia cardíaca, hipertrofia, miocardiopatía o aneurisma).
- La ELA, también conocida como esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad que produce la muerte ya que afecta a las neuronas motoras. Es decir, ocasiona la destrucción de nervios llegando a producir debilidad en los músculos y posterior parálisis. La gran mayoría de los casos está relacionada con la genética, siendo el 20-25% producido por mutaciones en el gen que genera la CuZnSOD, llamado SOD1. Estas mutaciones producen el aumento de los agregados del polipéptido SOD1 causando la enfermedad comentada. Muy pocos casos no tiene nada que ver con la genética, denominando a esta enfermedad ELA espontánea. (Crichton, 2019b).

Por otro lado, hay estudios dónde están relacionados más de un ion metálico:

- Según (Ayuso-Álvarez et al., 2022) existe una relación entre las enfermedades cardiovasculares y la presencia de varios metales en la superficie del suelo. El estudio se realizó en una población de 7941 municipios de España entre el 2010 y 2014 y para el que se cogieron 13317 muestras de suelo de toda España en las que se concentraban muchos metales. Los resultados obtenidos fueron los siguientes agrupando los metales en varios grupos de componentes principales:
  - En presencia de los componentes principales del grupo 1 (As, Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Fe, Mo, Ni, Pb, V y Zn) existe una relación positiva con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares por todas las causas (cardiopatía coronaria, cerebrovasculares o hipertensión) en hombres y mujeres. (Ayuso-Álvarez et al., 2022).
  - En presencia de una baja concentración de componentes principales del grupo 2 (Al, Be, Tl y U) existe una relación positiva con enfermedades coronarias y mortalidad cerebrovascular en hombres y mujeres. (Ayuso-Álvarez et al., 2022).
  - En presencia de una baja concentración del componente principal del grupo 3 (Se), existe una relación positiva por mortalidad en enfermedades coronarias solo en hombres. (Ayuso-Álvarez et al., 2022).
  - En presencia de una media/alta concentración del componente principal del grupo 4 (Hg), existe una relación positiva con la mortalidad cerebrovascular en hombres y mujeres. (Ayuso-Álvarez et al., 2022).
- Según el estudio (Gong et al., 2021) hay una diferencia de concentración de algunos metales como el Zn, Cu, Ca y Mg en personas con prostatitis de categoría IV (inflamación en la próstata indolora). En dicho estudio se vio que, en las muestras de las excreciones prostáticas, la concentración del Zn, Ca y Mg bajó en personas con prostatitis, ya que la deficiencia de estos metales conduce a la inflamación de la próstata causando la dicha enfermedad. En dichos pacientes sin embargo el Cu aumentó considerablemente, éste conduce a la producción de radicales libres, destruye las proteínas y modifica el ADN lo que conduce a la inflamación de la próstata. Por otro lado, en muestras de suero el Ca aumentó su concentración con respecto al resto de metales. Estos resultados revelaron que estos iones pueden ser un posible indicador para el diagnóstico de dicha enfermedad.
- Estos elementos son esenciales para el metabolismo biológico, por lo que si se encuentran en equilibrio aporta beneficios, pero si se produce un desequilibrio puede dar lugar a problemas. (Li et al., 2020) determinó la concentración del K, Na, Cl, Ca, P, Fe, Cu y Mg en pacientes con una enfermedad como es la esclerosis sistémica difusa (DSSC). El resultado de este estudio condujo a un aumento en la concentración

del K, Ca, P y Mg en dichos pacientes mientras que el Cu disminuyó, relacionándose con personas que además tenían fibrosis pulmonar. Por ello, se pudo evidenciar que el desequilibrio de estos oligoelementos, conducen a una enfermedad como es la DSSC.

- Se ha visto que los oligoelementos se aglomeran en el tiroides ya que algunos intervienen en el buen funcionamiento de las glándulas tiroideas, pero otros son disruptores (Cd, Hg, As, Pb, Mn y Zn) o incluso cancerígenos (As, Be, Cd, Cr y Ni). En el siguiente estudio (van Gerwen et al., 2022) se determinaron los siguientes iones metálicos en tejidos As, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Ni, Pb y Zn, así como Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Pb, Sr y Zn en sangre. Varios estudios coinciden que, en lugares cercanos a volcanes, existe una clara relación entre la exposición de metales pesados con el cáncer de tiroides, ya sea en la población de Islandia, Hawái o Sicilia. Algunos resultados relevantes de este estudio fue el de detectar un aumento de Mn en tejidos debido a un aumento de MnSOD en ellos, no encontrando diferencias en la concentración de Mn en sangre de ambos pacientes. Una disminución de Co en la sangre en personas con cáncer de tiroides con respecto a pacientes sanos mientras que no encontraron diferencias en Co de tejidos en ambos pacientes. En cuanto al Cd no se encontró ninguna asociación con el cáncer tiroideo, quizás debido a su baja exposición. Del As es uno de los más cancerígenos ya que disminuye los niveles de hormonas tiroideas, inhibe enzimas importantes para el tiroides, además provoca mutaciones genéticas de la tiroides. Por otro lado, se han encontrado niveles bajos de Se en sueros y en tumores de pacientes con este tipo de cáncer, llegando a sugerir que éste controla el desarrollo del cáncer de tiroides.
- En el siguiente estudio, (Zhang, Z. et al., 2022) relacionó la presencia de algunos oligoelementos con la hipertensión. Es una enfermedad muy común que puede verse afectada por la edad, sexo, el medio ambiente o la genética. Los hallazgos de este estudio fueron que el Mg, Fe, Cu, B, Se y Cr tienen distinta concentración en pacientes sanos que en los enfermos de hipertensión. Tras estos resultados, intentaron minimizar la influencia del sexo y la edad, consiguiendo resultados como que el Cu, Se y Cr no estaban relacionados con esta enfermedad. Mientras que las relaciones más altas de Cu/Zn y Mg/Mn, sí se relacionan estrechamente con la hipertensión.
- El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en el que el sistema inmune de una persona ataca a los tejidos del cuerpo sanos. Se ha hecho un estudio en pacientes de Bangladesh para ver cómo se ven afectados los oligoelementos en pacientes con esta enfermedad. Según (Jahan et al., 2021) se ha visto que en muestras séricas de pacientes LES, hay una disminución de la

concentración de Zn y Fe con respecto a pacientes sanos, mientras que el Cu y el Mn aumentan ligeramente. Además, en dicho estudio se observa la correlación entre ellos pudiendo demostrar que hay un desequilibrio en la homeostasis de los oligoelementos en pacientes con LES en comparación con los pacientes sanos. Por ello, la alteración de estos niveles pueden ser un factor importante en dicha enfermedad.

## 8. CONCLUSIONES.

En base a mi objetivo general, podemos concluir que estos cuatro iones metálicos son esenciales para los sistemas biológicos, y en especial para el organismo humano, aun estando en pequeñas cantidades en comparación con otros elementos de la tabla periódica.

Esta conclusión viene dada por diferentes motivos:

- ✓ El hierro es capaz de generar oxígeno, el cual es importantísimo para la vida en nuestro planeta. Interviene estructuralmente en diversas enzimas que catalizan numerosas reacciones además de en diversas proteínas con numerosas funciones de almacenamiento, transporte de metales o electrones, como enlaces de unión al oxígeno, activadoras de oxígeno y catalizadoras.
- ✓ El cobre desempeña una función importante en los sistemas biológicos, ya que participa en la transferencia de  $e^-$  (proteínas de tipo I), es nexo de unión con el  $O_2$ , activador de  $O_2$  u otras sustancias y reductor de oxígeno o nitratos (proteínas de tipo II) y puede transportar el  $O_2$  o catalizar diversas reacciones químicas (proteínas de tipo III). Pero sobre todo el cobre desempeña una función estructural de enzimas capaces de eliminar sustancias tóxicas en el organismo.
- ✓ El zinc por su parte es esencial por desempeñar una función catalítica, estructural y la más importante la de regular otras enzimas imprescindibles en la reparación del ADN.
- ✓ Por último, el manganeso no desempeña tantas funciones como el resto de los metales incluidos en este trabajo, pero es imprescindible para la fotosíntesis del mundo vegetal, que conlleva a la formación de oxígeno para la vida en la tierra.

## 9. BIBLIOGRAFÍA.

Ayuso-Álvarez, A.; Nuñez, O.; Martín-Méndez, I.; Bel-Lán, A.; Tellez-Plaza, M.; Pérez-Gómez, B.; Galán, I.; Fernández-Navarro, P. Metal and Metalloid Levels in Topsoil and Municipal Cardiovascular Mortality in Spain. *Environ. Res.* [Online] **2022**, *204*, p 112395.

Baran, E.J. Capítulo 14 - Química Bioinorgánica de Otros Metales de Transición. En *Química Bioinorgánica*; Capella, I., Ed.; McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.: Madrid, 1994; pp 165-182. (Baran, 1994a)



Baran, E.J. Capítulo 10 - Química Bioinorgánica del Cobre. En *Química Bioinorgánica*; Capella, I., Ed.; McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.: Madrid, 1994; pp 107-121. (Baran, 1994b)

Baran, E.J. Capítulo 8 - Química Bioinorgánica del Hierro. En *Química Bioinorgánica*; Capella, I., Ed.; McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.: Madrid, 1994; pp 61-94. (Baran, 1994c)

Baran, E.J. Capítulo 11 - Química Bioinorgánica del Zinc. En *Química Bioinorgánica*; Capella, I., Ed.; McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.: Madrid, 1994; pp 123-135. (Baran, 1994d)

Casas Fernández, J. S.; Moreno Martínez V.; Sánchez González A.; Sánchez López J. L.; Sordo Rodríguez J. Capítulo 1 - Bioquímica del Cinc. En *Química Bioinorgánica*; Casas Fernández, J. S., Coord.; Síntesis: Madrid, 2002; pp 53-81. (Casas Fernández et al., 2002a)

Casas Fernández, J. S.; Moreno Martínez V.; Sánchez González A.; Sánchez López J. L.; Sordo Rodríguez J. Capítulo 5 - Bioquímica del Cobre: Transporte de Dioxígeno y Funciones Redox. En *Química Bioinorgánica*; Casas Fernández, J. S., Coord.; Síntesis: Madrid, 2002; pp 137-161. (Casas Fernández et al., 2002b)

Casas Fernández, J. S.; Moreno Martínez V.; Sánchez González A.; Sánchez López J. L.; Sordo Rodríguez J. Capítulo 3 - Bioquímica del Hierro. I. Transporte y Almacenamiento de Hierro y Dioxígeno. En *Química Bioinorgánica*; Casas Fernández, J. S., Coord.; Síntesis: Madrid, 2002; pp 83-106. (Casas Fernández et al., 2002c)

Casas Fernández, J. S.; Moreno Martínez V.; Sánchez González A.; Sánchez López J. L.; Sordo Rodríguez J. Capítulo 7 - Bioquímica del Manganeso. Fotosíntesis. En *Química Bioinorgánica*; Casas Fernández, J. S., Coord.; Síntesis: Madrid, 2002; pp 191-209. (Casas Fernández et al., 2002d)

Complejo de Transferencia de Carga. [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Complejo de transferencia de carga&oldid=122137086](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Complejo_de_transferencia_de_carga&oldid=122137086) (Acceso 14 julio 2022), 2019.

Corzo, J. Bioquímica: Lugar de Unión del Corzo, J. Bioquímica: Lugar de unión del oxígeno. <https://bioquibi.webs.ull.es/bioquimica%20estructural/Archivoszip/Hemoglobina.pdf> (Acceso 10 agosto 2022), 2008.

Cowan, J. A. Part A. Fundamentals of Inorganic Solution Chemistry. En *Inorganic Biochemistry. An Introduction*; Cowan, J. A., Ed.; VCH Publishers, Inc.: New York, 1993; pp 1-23.

Crichton, R. Chapter 1 - An Overview of the Role of Metals in Biology. En *Biological Inorganic Chemistry: A New Introduction to Molecular Structure and Function* [Online], 3<sup>rd</sup> ed.; Crichton, R., Ed.; Academic Press: Belgium, 2019; pp 1-18. (Crichton, 2019a)

Crichton, R. Chapter 14 - Copper – Coping with Dioxygen. En *Biological Inorganic Chemistry: A New Introduction to Molecular Structure and Function* [Online], 3<sup>rd</sup> ed.; Crichton, R., Ed.; Academic Press: Belgium, 2019; pp 405-433. (Crichton, 2019b).

Crichton, R. Chapter 13 - Iron: Essential for Almost All Life. En *Biological Inorganic Chemistry: A New Introduction to Molecular Structure and Function* [Online], 3<sup>rd</sup> ed.; Crichton, R., Ed.; Academic Press: Belgium, 2019; pp 363-404. (Crichton, 2019c)

Crichton, R. Chapter 16 - Manganese – Oxygen Generation and Detoxification. En *Biological Inorganic Chemistry: A New Introduction to Molecular Structure and Function* [Online], 3<sup>rd</sup> ed.; Crichton, R., Ed.; Academic Press: Belgium, 2019; pp 459-473. (Crichton, 2019d)

Crichton, R. Chapter 12 - Zinc – Lewis Acid and Gene Regulator. En *Biological Inorganic Chemistry: A New Introduction to Molecular Structure and Function* [Online], 3<sup>rd</sup> ed.; Crichton, R., Ed.; Academic Press: Belgium, 2019; pp 339-362. (Crichton, 2019e)

Da Silva, D. A.; De Luca, A.; Squitti, R.; Rongioletti, M.; Rossi, L.; Machado, C. M. L.; Cerchiaro, G. Copper in Tumors and the Use of Copper-based Compounds in Cancer Treatment. *J. Inorg. Biochem.* [Online] **2022**, 226, p 111634.

Enright, T. Periodic Table of Elements. <http://research.google.com/bigpicture/elements/> (Acceso 27 junio 2022), 2012.

Fraústo da Silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. Chapter 15 - Copper: Extracytoplasmic Oxidases and Matrix Formation. En *The Biological Chemistry of the Elements. The Inorganic Chemistry of Life*, 2<sup>nd</sup> ed.; Fraústo da Silva, J. J. R., Williams, R. J. P., Eds.; Oxford University Press Inc.: New York, 2001; pp 418-435. (Fraústo da Silva and Williams, 2001a)

Fraústo da Silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. Chapter 14 - Manganese: Dioxygen Evolution and Glycosylation. En *The Biological Chemistry of the Elements. The Inorganic Chemistry of Life*, 2<sup>nd</sup> ed.; Fraústo da Silva, J. J. R., Williams, R. J. P., Eds.; Oxford University Press Inc.: New York, 2001; pp 400-417. (Fraústo da Silva and Williams, 2001b)

Fraústo da Silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. Chapter 12 - Non-haem Iron: Redox Reactions and Controls. En *The Biological Chemistry of the Elements. The Inorganic Chemistry of Life*, 2<sup>nd</sup> ed.; Fraústo da Silva, J. J. R., Williams, R. J. P., Eds.; Oxford University Press Inc.: New York, 2001; pp 341-369. (Fraústo da Silva and Williams, 2001c)

Fraústo da Silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. Chapter 11 - Zinc: Lewis Acid Catalysis and Regulation. En *The Biological Chemistry of the Elements. The Inorganic Chemistry of Life*, 2<sup>nd</sup> ed.; Fraústo da Silva, J. J. R., Williams, R. J. P., Eds.; Oxford University Press Inc.: New York, 2001; pp 315-339. (Fraústo da Silva and Williams, 2001d)

Freyre, S. Origen y Estructura de la Hemoglobina. <https://www.youtube.com/watch?v=Q0DTR2UUuaY> (Acceso 11 agosto 2022), 2014.

Frumin, G. T.; Bolotova, N. L. Prediction of Metal Ion Toxicity Using Ion Characteristics. *Russ. J. Gen. Chem.* [Online] **2020**, 89, pp 2746-2750.

Gong, Y.; Lin, Z.; Gan, X.; Yang, G.; Li, M.; Tan, Y.; Zheng, S.; Wang, X.; Luo, Z.; Jiao, Y.; Teng, R.; Yang, X. Diagnostic Potential of Trace Metals Concentration in Expressed Prostatic Secretion and Serum of Patients with Category IV Prostatitis. *J. Trace Elem. Med. Bio.* [Online] **2021**, 68, p 126819.

González Cees, J. Tema 5- Apuntes 5: Bioinorgánica. <https://www.studocu.com/es/document/universidad-de-castilla-la-mancha/enzimologia/tema-5-apuntes-5/22184495> (Acceso 12 junio 2022), 2020.

Jahan, I.; Das, D. C.; Hussain, M. S.; Hossain, M. M.; Chowdhury, M. A. Z.; Fardous, Z.; Rahman, M. M.; Kabir, A. K. M. H.; Deb, S. R.; Siddique, M. A. B.; Das, A. Alterations of Serum Trace Elements and Other Biochemical Parameters are Correlated with the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: A Preliminary Study on Bangladeshi Population. *J. Trace Elem. Med. Bio.* [Online] **2021**, 68, p 126861.

Li, X.; Wang, X.; Li, J.; Liu, S.; Liu, Z. Serum Concentrations of Trace Elements/Minerals in Patients with Diffuse Systemic Sclerosis. *Biol. Trace Elem. Res.* [Online] **2020**, 199, pp 2440-2443.

Lores Guevara, M. A. Figura 1. Grupo Hemo. [https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Grupo-Hemo-El-atomo-de-Hierro-esta-unido-coordinadamente-con-4-atomos-de\\_fig1\\_323855091](https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Grupo-Hemo-El-atomo-de-Hierro-esta-unido-coordinadamente-con-4-atomos-de_fig1_323855091) (Acceso 11 julio 2022), 2005.

Méndez, Á. Ácido-base, Según Lewis | La Guía de Química. <https://quimica.laguia2000.com/conceptos-basicos/acido-base-segun-lewis> (Acceso 14 julio 2022), 2010.

Miller, J.; McLachlan, A. D.; Klug, A. Repetitive Zinc-binding Domains in the Protein Transcription Factor IIIA From *Xenopus* Oocytes. *Embo J.* [Online] **1985**, 4, pp 1609-1614.

Palacios, Ò; Capdevila, M. 3.04 - Toxicology (Pb, Hg, Cd, As, Al, Cr, and Others). En *Comprehensive Inorganic Chemistry II* [Online], 2<sup>nd</sup> ed.; Reedijk, J., Poepelmeier, K., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2013;3; pp 51-63.

Ritch. Entendiendo la Estructura de Complejo Generador de Oxígeno. <https://steemit.com/stem-espanol/@ritch/fotosintesis-artificial-1-entendiendo-la-estructura-del-complejo-generador-de-oxigeno> (Acceso 11 agosto 2022), 2019.

Tarantino, G.; Citro, V.; Capone, D. [Online] Gaudio, G.; Sinatti, G.; Santini, S. J.; Balsano, C. Copper Concentrations are Prevalently Associated with Antithrombin III, but Also with Prothrombin Time and Fibrinogen in Patients with Liver Cirrhosis: A cross-sectional Retrospective Study. *J. Trace Elem. Med. Bio.* [Online] **2021**, 68, p 126802.

Tovar, A. Ácidos y Bases Duros y Blandos. <https://amyd.quimica.unam.mx/mod/resource/view.php?id=5282&forceview=1> (Acceso 14 Julio 2022), 2021.

Van Gerwen, M.; Alerte, E.; Alsen, M.; Little, C.; Sinclair, C.; Genden, E. The role of heavy metals in thyroid cancer: A meta-analysis. *J. Trace Elem. Med. Bio.* [Online] **2022**, 69, p 126900.

Villadangos Fuertes, M. A.; Martín, P.; Manuel, J. Concepto Bioinorgánica. Una Ciencia Interdisciplinar en Desarrollo. [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/684791/EM\\_5\\_5.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/684791/EM_5_5.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Acceso 2 junio 2022), 2000.

Wlazlo, N.; van Greevenbroek, M. M. J; Ferreira, I.; Jansen, E. H.; Feskens, E. J.; van der Kallen, C. J. H; Schalkwijk, C. G.; Bravenboer, B.; Stehouwer, C. D. A. Iron Metabolism Is Associated with Adipocyte Insulin Resistance and Plasma Adiponectin: The Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) study. *Diabetes Care.* [Online] **2013**, 36, pp 309-315.

Zhang, Y.; Xin, L.; Xiang, M.; Shang, C.; Wang, Y.; Wang, Y.; Cui, X.; Lu, Y. The Molecular Mechanisms of Ferroptosis and its Role in Cardiovascular Disease. *Biomed. Pharmacother.* [Online] **2022**, 145, p 112423.

Zhang, Z.; Zhao, S.; Wu, H.; Qin, W.; Zhang, T.; Wang, Y.; Tang, Y.; Qi, S.; Cao, Y.; Gao, X. Cross-sectional Study: Relationship Between Serum Trace Elements and Hypertension. *J. Trace Elem. Med. Bio.* [Online] **2022**, 69, p 126893.

## 10. ANEXO I

En el siguiente enlace, accedemos a la tabla dinámica con el porcentaje de cada elemento de la tabla periódica que podemos encontrar en los seres humanos o en otras áreas importantes: <http://research.google.com/bigpicture/elements/>. (Enright, 2012).

## 11. ANEXO II

En la respiración mitocondrial existe un complejo ubiquinol (Q) formado por el ubiquinol-citocromo c reductasa (QCR) o citocromo  $b_{c1}$  encargados de transferir los  $e^-$  del complejo I y II al citocromo c. El complejo  $b_{c1}$  es el encargado de oxidar el ubiquinol situado en la membrana e induce a la translocación de protones a través de la membrana en el llamado ciclo Q. En la primera fase  $Q_0$  dos ubiquinol ( $QH_2$ ) soluble en lípidos sufren una oxidación en el que participa un intermediario como es la semiquinona (CoQ) de la membrana interna de la mitocondria. Cada oxidación de  $QH_2$  pasa un  $e^-$  a la proteína de azufre de hierro ISP y otro  $e^-$  a uno de los dos hemos del citocromo  $b_L$  justo al mismo tiempo que se transfieren dos protones al espacio intermembrana. Posteriormente, el citocromo  $b_L$  reduce el citocromo  $b_H$  mientras que el grupo de hierro y azufre reduce el citocromo  $c_1$ . Esta proteína reduce al citocromo c transfiriendo los  $e^-$  a la CcO. El citocromo  $b_H$  reduce a la  $QH_2$  reduciéndose posteriormente a  $QH$  en la segunda fase  $Q_i$ . El resultado general de las dos fases se puede observar en la siguiente figura: (Crichton, 2019c).

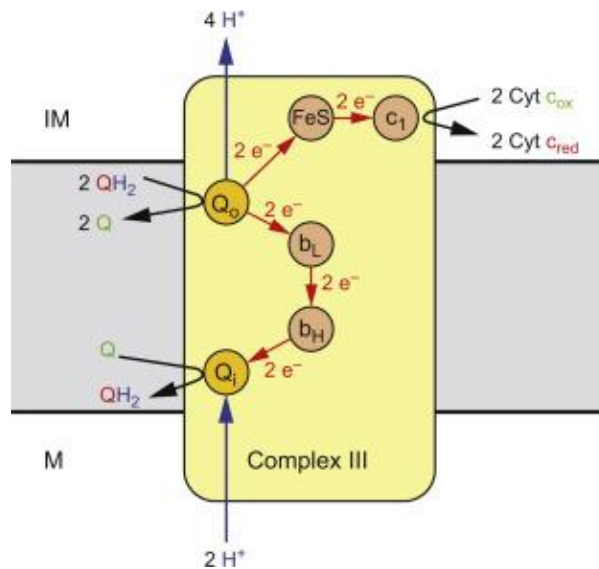


Figura 33: Resumen de las dos fases basada en la siguiente reacción:  $CoQH_2 + 2cyt\ c_1\ (Fe^{3+}) + 2H^+ \rightarrow CoQ + 2\ cyt\ c_1\ (Fe^{2+}) + 4H^+$ . De la reacción se deduce que hay una oxidación del CoQ mediante la reducción del citocromo c y la aportación de protones por la oxidación del compuesto ubiquinol. (Crichton, 2019c).

## 12. ANEXO III

Tabla dónde se expone la enfermedad, los niveles de cobre y síntomas de las distintas enfermedades que puede ocasionar el cobre. (Da Silva et al., 2022)

Trastorno de cobre	Niveles del cobre	Síntomas
Enfermedad de Wilson	Disminución de los niveles de ceruloplasmina, disminución del nivel de cobre sérico, aumento de los niveles de cobre sin ceruloplasmina	Fatiga, ictericia, rigidez, distónica, disartria, disfagia o temblor.
Síndrome de Mendik	Disminución en los niveles de cobre sérico y ceruloplasmina	Enteropatía, retraso mental, sordera, queatodermia, neuropatía periférica, atrofia cerebral, ictiosis y hepatopatía colestásica
Enfermedad de Menkes	Disminución de los niveles de cobre sérico y ceruloplasmina	Discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo, convulsiones, falta de tono muscular y flacidez
Síndrome del cuerpo Occipital	Disminución de los niveles de cobre sérico y ceruloplasmina	Cutis laxo, vello grueso, exostosis por clasificación cerebral, piel hiperextensible, déficits cognitivos leves, retraso global del desarrollo y articulaciones sueltas.
Síndrome de Huppke-Brendel	Niveles de cobre sérico y ceruloplasmina muy bajos	Cataratas, retraso en el desarrollo, atrofia cerebral, hipoacusia, pérdida de audición y nistagmo
Neuropatía motora hereditaria distal ligada al cromosoma X	Disminución de los niveles de cobre sérico y ceruloplasmina	Debilidad de los músculos distales, síndrome de motoneuronas, nervios periféricos afectados, atrofia muscular y examen sensorial anormal.
Subconjunto de cobre en la enfermedad del Alzheimer	Desequilibrio del cobre	Pérdida de memoria, dificultades en el autocuidado, pérdida de la función corporal y episodios de violencia y agresión.
Enfermedad del Parkinson	Cobre sérico bajo en suero y en el cerebro	Temblor, bradicinesia, músculos rígidos, alteración de la postura y el equilibrio, pérdida automáticos, cambios en el habla y la escritura.

Tabla 3: Tabla con las distintas enfermedades que puede padecer los humanos si se ven modificados los niveles de cobre en el organismo. (Da Silva et al., 2022)