

Es realmente difusa la barrera entre la revisión de la investigación de un tema especializado y una contribución para la actualización docente. Esta sección recoge artículos de revisión adecuados para la enseñanza.

# Una semblanza de la química bioinorgánica del vanadio

José Antonio Guevara García\*

## Abstract

Unlike the other elements of the first transition series, the bioinorganic chemistry of vanadium has begun to grow recently as an outstanding research area. Transcendent new discoveries have placed vanadium among the topics of frontier research in biology, like the insulin activity of vanadate and the presence of vanadium in the active sites of bromoperoxidases and nitrogenases. This review attempts to allow the diverse chemical properties of this element to stand out in relation to its biological action.

## Introducción

A diferencia de los otros elementos de la primera serie de transición, la química bioinorgánica del vanadio empezó a despuntar recientemente como una área relevante de investigación. El vanadio ha tomado lugar entre los temas de investigación de frontera en biología debido a trascendentes descubrimientos en los últimos años, tales como la actividad insulínica del vanadato y la presencia de este elemento en los centros activos de bromoperoxidasas y nitrogenasas. Esta revisión intenta resaltar las variadas propiedades químicas del mismo en relación con su acción biológica. El lector interesado puede encontrar revisiones más extensas (Crans, 1994; Rehder, 1992; Butler y Carrano, 1991) y un compendio completo en el libro de Sigel y Sigel (1995).

## La química del vanadio

El vanadio es un elemento que despliega una rica variedad de colores a través de sus seis estados de oxidación. El nombre de eritronio,<sup>1</sup> con el cual lo bautizó su descubridor inicial, Don Andrés Manuel del Río, se refiere a esta propiedad (Garritz y López Ávalos, 1991). Sin embargo, sólo los tres estados más altos, +3, +4, y +5 tienen importancia biológica, y el estado +3 es demasiado reductor como para existir a pH neutro. Las especies de vanadio que predominan

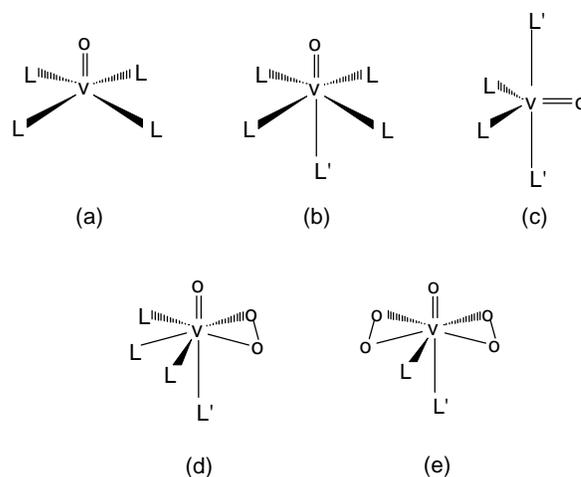


Figura 1. Geometrías de coordinación más comunes en los compuestos de vanadio (IV) y (V). (a) pirámide de base cuadrada; (b) bipirámide cuadrada; (c) bipirámide trigonal; (d) bipirámide pentagonal, en un compuesto monoperoxovanadato, y (e) bipirámide pentagonal, en un compuesto diperoxovanadato. L y L' son ligantes diferentes.

en condiciones fisiológicas son los iones vanadato ( $\text{VO}_4^{3-}$ ) y vanadilo ( $\text{VO}^{2+}$ ). Desde luego, también se encuentran presentes otras especies, debido a la aparición de equilibrios de protonación y de oligomerización que ocurren simultáneamente en disolución acuosa, en proporción que depende del pH y de la concentración total de vanadio (Crans *et al.*, 1989).

Los compuestos de coordinación de vanadio presentan comúnmente geometría octaédrica, de pirámide cuadrada o de bipirámide cuadrada (véase la figura 1), con un átomo de oxígeno que forma un doble enlace con el catión  $\text{V}^{4+}$  o  $\text{V}^{5+}$

\* (Estudiante de doctorado) Departamento de Química Inorgánica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, Universidad Autónoma de México, 04510. México, D.F., México.

Dirección permanente: Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Apdo. Postal 1613; Puebla, Pue. 72000, México.

Recibido: 13 de noviembre de 1995; aceptado: 25 de abril de 1996.

(1) El vanadio fue descubierto en 1802-1803 por Don Andrés M. del Río en México a partir del mineral de plomo pardo (vanadinita) llamado "pancromio", un nombre referido a la variedad de colores que el vanadio despliega cuando pasa por sus diversos estados de oxidación. Del Río lo rebautizó "eritronio" porque "...las sales del nuevo elemento se tornan rojas cuando se tratan con fuego y ácidos...". Poco después de su descubrimiento, Del Río quedó aparentemente convencido de que tan sólo había hallado una nueva forma de cromo, y se desdijo de su descubrimiento. El elemento fue redescubierto por el químico sueco N. G. Sefström en 1831, en minerales de hierro del sur de Suecia y lo llamó "vanadin" (vanadio) en honor de Vanadis, la diosa de la belleza de los antiguos arios. En el mismo año, Wöhler estableció la identidad del eritronio como vanadio. (G. Hoppe, J. Siemroth, y F. Damaschun. *Chem. Erde*, 50, 81, 1990)

(Vilas Boas, 1987). Este oxígeno se conoce como “oxo” y a los compuestos se les denomina oxovanadilos u oxovanadatos, según sea su estado de oxidación. Otra estructura posible es la de bipirámide trigonal, que es un análogo estructural y electrónico (cuando el vanadio es  $V^{5+}$  y los sustituyentes son oxígenos) del intermediario de la reacción de hidrólisis de fosfato—de ahí que el vanadato pueda enlazarse a las enzimas que hidrolizan trifosfato de adenosina (ATP) y, debido a que es mucho más estable que el fósforo en esta estructura bipiramidal, pues “congela” el estado de transición en la enzima, inhibiendo su actividad.

Existen algunas geometrías adicionales en los casos en que el vanadio no tiene ligado el grupo oxo, como la trigonal prismática y la estructura octacoordinada propuesta para el compuesto amavadina (Carrondo *et al.*, 1988). Adicionalmente, los peroxovanadatos,<sup>2</sup> que incluyen al mono- y di-peroxovanadato, tienen estructuras en las que los grupos peroxo se coordinan en el plano ecuatorial, en geometría de bipirámide pentagonal (Butler *et al.*, 1994).

Desde el punto de vista de sus potenciales estándar, los estados de oxidación del vanadio se encuentran relativamente cercanos. En particular, la reacción  $H_2VO_4^- + 4H^+ + e^- = VO^{2+}$  procede al aplicarse un potencial de alrededor de 1.00 V, en condiciones fisiológicas (Butler, 1990). El vanadato, por lo tanto, puede ser reducido por reductores biológicos que proporcionen el potencial requerido, como el glutatión, el ascorbato, y el ácido nicotinamida-adenín-dinucleótido (NADH) (Butler, 1990), que son moléculas que participan en el ciclo respiratorio de la célula. El vanadilo, en cambio, puede autooxidarse a vanadato en presencia de oxígeno.

Otras reacciones redox se realizan en enzimas que contienen vanadio como centro catalítico, como la nitrogenasa de vanadio, que reduce el  $N_2$  del aire y lo convierte en  $NH_3$ , y la V-BrPO, que cataliza la inserción de bromo en moléculas orgánicas.

### Abundancia y distribución

Después del molibdeno, el vanadio es el segundo metal de transición más abundante en disolución en el océano (Mo, 100 nM; contra V, 35 nM), incluso más que el hierro, que tiene una concentración mucho menor (2.5 nM) (Bruland, 1983). En la corteza terrestre es más abundante que flúor, cloro, cobre, zinc y molibdeno (Henderson, 1984). Debido a su amplio uso como catalizador en procesos industriales, la concentración de vanadio se incrementa cada día en la atmósfera.

En la biosfera, el vanadio se encuentra en mayor pro-

porción en la flora y fauna marina, aunque alcanza una importante concentración en hongos y otras especies terrestres menores. El hombre obtiene este elemento en alimentos como (en orden de concentración creciente) carnes, leguminosas, cereales, hígado, pescado, espinacas, hongos, ostras y calamares (Myron *et al.*, 1978).

### El vanadio, ¿elemento esencial?

En cabras, los signos de deficiencia de vanadio incluyen la reproducción anormal, caracterizada por un índice alto de abortos y de muerte perinatal; en pollos y ratas se observan anomalías de los huesos y cambios en el metabolismo de la tiroides (Mertz, 1979). Estos signos sugieren que el vanadio participa en una función fisiológica que afecta el metabolismo de esta glándula o que actúa como factor de crecimiento (Waters, 1977).

No hay duda de que el vanadio es un nutriente esencial para ratas y pollos pero, en relación con los humanos, el tema es de controversia, sobre todo porque es un elemento ultratraza y las concentraciones utilizadas para estudios de esencialidad son del orden de nanogramos. De esta forma, los signos de deficiencia de vanadio en humanos no han sido identificados. Se estima que su consumo es entre 10 y 30  $\mu\text{g}/\text{día}$  (Nielsen y Sandstead, 1974), pero si se administra oralmente, concentraciones más altas de vanadato, que no rebasen 20 mg, no son tóxicas.

La toxicidad del vanadio se presenta principalmente con la exposición a su óxido,  $V_2O_5$ , que en forma de polvo está presente en varios procesos industriales (Hudson, 1964). Los órganos que se ven afectados son hígado y bazo (Nechay, 1984). La inyección de 20 mg/kg de peso en ratas produce necrosis severa en el tejido linfático y hemorragia pulmonar (Al Bayati *et al.*, 1982). La toxicidad del vanadio va en aumento conforme se incrementa su estado de oxidación. Así, el vanadio  $V^{5+}$  es más tóxico que el  $V^{4+}$ . Sin embargo, el vanadato se absorbe por vía intestinal de 3 a 5 veces más que el vanadilo (Nielsen y Uthus, 1990).

### Investigación de frontera en vanadio

**Organismos que acumulan vanadio.** La acumulación de vanadio ocurre principalmente en tunicatos (Brand *et al.*, 1989) (figura 2), por medio de los tunicromos, y los hongos de la familia *Amanita* (Meisch *et al.*, 1978), por medio de la amavadina.

La amavadina (figura 3a) es un complejo natural del ion vanadilo con el anión del ácido *N*-hidroxi- $\alpha,\alpha'$ -iminodipropiónico (Bayer *et al.*, 1987), y tiene un potencial de óxido-reducción suficientemente bajo para permitir la coexistencia de los estados  $V^{5+}$  y  $V^{4+}$ . Por ello, se ha sugerido que juega un papel en el transporte de electrones en los organelos celulares que lo contienen (Nawi y Riechel, 1987). Los tuni-

(2) intermediarios propuestos en el mecanismo de reacción de la bromoperoxidasa de vanadio (abreviado V-BrPO).

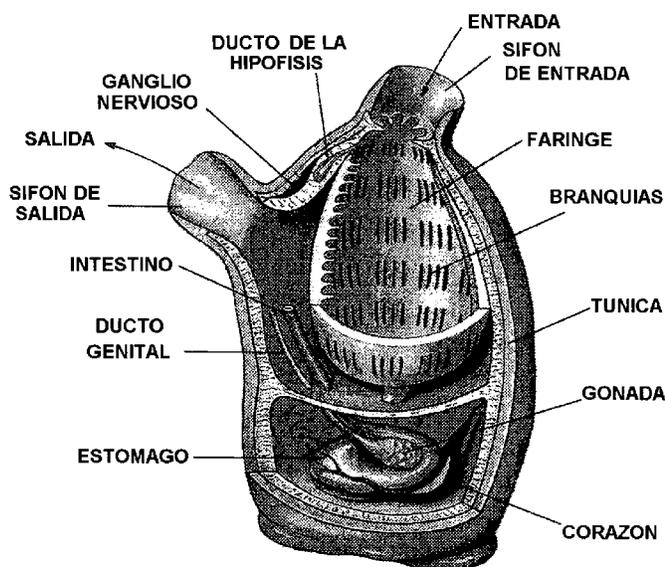


Figura 2. Corte anatómico del tunicato *A. nigra* con la nomenclatura de sus órganos. El vanadio es utilizado en diferentes partes: en la fabricación de la mucosa que cubre las branquias, en la que quedan atrapadas las micropartículas de plancton; en la formación de la túnica que es altamente tóxica y que le sirve de defensa; y en sus células sanguíneas donde la concentración de vanadio llega hasta 1.0 M.

catos son organismos que acumulan vanadio en cantidades sorprendentes, llegando a concentraciones superiores a 1 M en las células sanguíneas llamadas vanadocitos (Carlson, 1975). Sin embargo, la posibilidad de que su función sea la de transporte de oxígeno ha sido descartada. Los vanadocitos son de pigmentación verde-amarillenta, debido al péptido tunicromo (figura 3b), que es sensible al aire. Su función es, al parecer, la de un agente reductor que mantiene al vanadio en el estado de oxidación +3 (Smith *et al.*, 1991). El

complejo vanadio-tunicromo ocurre de forma natural, como un arreglo polinuclear de estequiometría aproximada ligante:metal de 2-3:1 (Oltz *et al.*, 1988).

**Inhibición y estimulación de enzimas.** La gran afinidad del vanadato por las proteínas se hizo patente cuando esta especie se identificó como inhibidor de las enzimas que hidrolizan trifosfato de adenosina (ATPasas) (Cantley *et al.*, 1978). Posteriormente a este descubrimiento, se han informado muchos otros efectos inhibitorios y de estimulación que el vanadato ejerce en enzimas que dependen del ion fosfato (Mendz, 1991).

El par  $VO_3^-/VO^{2+}$  es parte de un mecanismo complementario en la regulación de la bomba de sodio y potasio dentro de los eritrocitos (Stryer, 1988). La regulación sucede porque el vanadato modifica la velocidad de transporte del  $K^+$ , al inhibir a la enzima  $Na^+,K^+$ -ATPasa (figura 4a). Los reductores del citoplasma celular, como el glutatión, el NADPH, el ascorbato y los catecoles, reducen el vanadato a vanadilo, el cual no tiene efecto inhibitor. El  $VO^{2+}$ , que es la forma predominante en la que se encuentra el vanadio intracelular, puede ser oxidado, a su vez, por alta tensión de  $O_2$  y otros oxidantes. De esta manera, en la acidosis (cuando el  $pO_2$  aumenta), el  $VO^{2+}$  pasa a  $VO_3^-$  y se acelera la inhibición, retardando la bomba de  $Na^+, K^+$ . En el caso de alcalosis, el vanadio intracelular se mantiene como  $VO^{2+}$  y no existe la inhibición. Además, la entrada de vanadio al eritrocito también se mantiene controlada, pues mientras la membrana plasmática es permeable al  $VO_3^-$ , no lo es para el  $VO^{2+}$ . Así, la velocidad de entrada del primero se incrementa en la acidosis y disminuye en la alcalosis. Este mecanismo se ilustra en la figura 4b.

**Haloperoxidasas y nitrogenasas.** De reciente descubrimiento son las bromoperoxidasas y las nitrogenasas que contienen vanadio presentes en algas (Vilter, 1991) y lirio

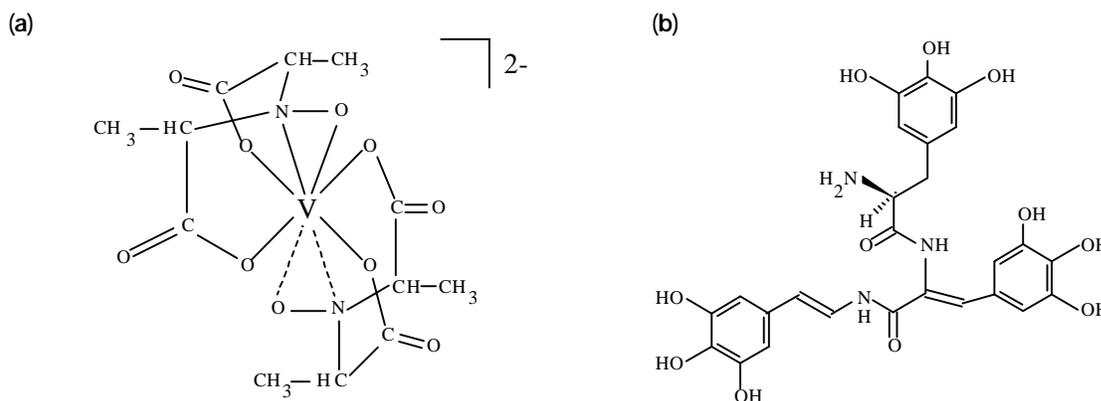
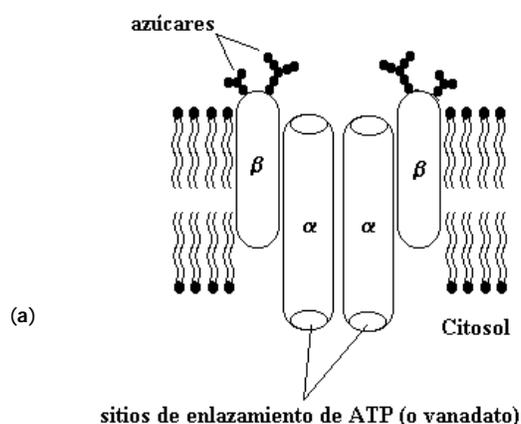


Figura 3. (a) Estructura propuesta de la amavadina, aislada del hongo *Amanita muscaria*; (b) estructura del tunicromo An-1, aislado de *A. nigra*.



sitios de enlazamiento de ATP (o vanadato)

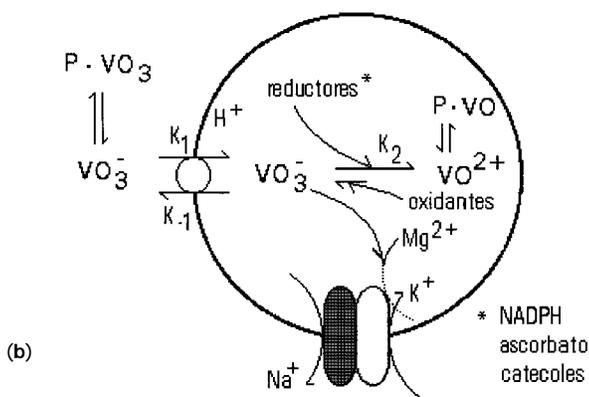


Figura 4. (a) Inhibición de la enzima  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPasa por el ion vanadato en la membrana celular; (b) mecanismo de regulación del par vanadato/vanadilo en eritrocitos.

acuático (Vilter, 1984), y en las bacterias *Azotobacter chroococcum* (Dilwirth y Eady, 1991) y *Azotobacter vinelandii* (Hales *et al.*, 1986), respectivamente. Las V-BrPO, son una familia de haloperoxidasas que catalizan la oxidación de halogenuros por peróxido de hidrógeno, proceso en el cual se puede halogenar un sustrato orgánico o bien descomponer al per-

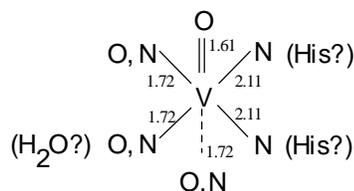


Figura 6. Estructura propuesta del sitio activo de la V-BrPO a partir de los estudios de EXAFS.

óxido produciendo oxígeno singlete (figura 5) (Butler y Walker, 1993). A partir de estudios espectroscópicos se ha postulado que el vanadio, con carga +5, tiene una geometría de coordinación octaédrica, con un oxígeno oxo a 1.61 Å, tres átomos ligeros a 1.72 Å y dos átomos de nitrógeno a 2.11 Å (posiblemente de histidina) (Arber *et al.*, 1989) (figura 6).

Con respecto a las nitrogenasas de vanadio, su existencia fue propuesta a partir de la estimulación de la fijación de  $\text{N}_2$  por vanadio. A partir de su aislamiento y purificación, se hizo patente que estas enzimas son diferentes, aunque relacionadas genéticamente, de las nitrogenasas de Mo y Fe, y no sólo producidas por desplazamiento de estos metales cuando la bacteria crece en un medio rico en vanadio (Eady y Leigh, 1994). Sin embargo, la nitrogenasa que contiene vanadio se expresa sólo cuando el organismo crece en ausencia de molibdeno, y requiere algunos genes que aparentemente duplican aquellos de la nitrogenasa de Mo. Los datos espectroscópicos muestran que las dos variantes son muy similares en estructura y, en particular, que el V y el Mo toman posiciones similares o correspondientes.

**Efecto insulínico.** El vanadato puede imitar en su efecto a la insulina (Shechter y Karlsh, 1980), incrementando la absorción de hexosas y el metabolismo de la glucosa en células aisladas. También imita a la insulina al inhibir la lipólisis, y a prácticamente todas las acciones de la hormona *in vitro*. Cuando se administra a ratas hiperglucémicas, el vanadato baja la concentración de glucosa en sangre a niveles normales (Heyliger *et al.*, 1985). Este tratamiento es

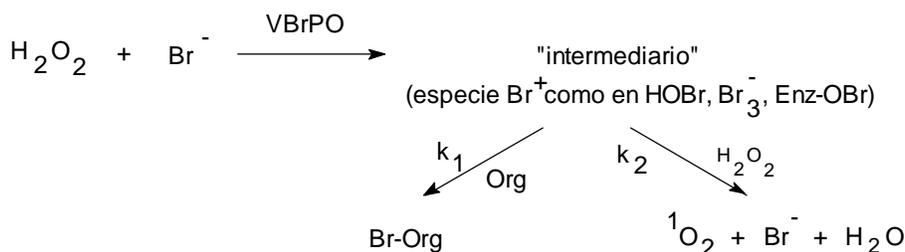


Figura 5. Esquema de catálisis por V-BrPO. (Org = molécula orgánica, Enz = enzima).

oral, lo cual tiene ventajas con respecto a la insulina que, como otras proteínas, no es absorbida por vía oral.

Estos efectos no parecen ser debidos a la inhibición de la  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPasa, ya que esta inhibición ocurre a concentraciones mayores que la concentración máxima media para observar efectos insulínicos. Además, el desarrollo de resistencia a la insulina no conlleva resistencia al vanadato, pues este último no utiliza los primeros receptores de la hormona en la célula. Éste es otro resultado interesante, pues la resistencia a la insulina en humanos incluye defectos en los receptores de la hormona misma. La limitante es, sin embargo, la poca absorción de vanadato por vía intestinal y el riesgo de intoxicación al elevar la dosis. Los compuestos de coordinación de vanadio ofrecen una alternativa viable y es, sin duda, el campo de investigación hacia donde se enfilan la mayoría de los esfuerzos futuros.

#### A manera de conclusión

Aunque todavía no se conoce del todo el papel del vanadio en los sistemas biológicos en los que existe, es evidente que el conocimiento profundo del comportamiento químico de este elemento es clave para entender los mecanismos de su acción biológica, y será trascendente en el futuro para poder encontrar formulaciones adecuadas para su uso farmacéutico.

#### Agradecimientos

El autor agradece a la Coordinación General de Intercambio Académico de la UNAM por la beca de intercambio otorgada.

#### Bibliografía

- Al Bayati, M.A., Cultbertson, M.R., Rosenblatt, L.S. y Hansen, L.D., *J. Tox. and Environ. Health* **10**, 673-687 (1982).
- Arber, J.M., de Boer, E., Garner, C.D., Hasnain, S.S. y Wever, R., *Biochemistry* **28**, 7968-7973 (1989).
- Bayer, E., Koch, E. y Anderegg, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26**, 545-546 (1987).
- Brand, S.G., Hawkins, C.J., Marshall, A.T., Nette, G.W. y Parry, D.L., *Comp. Biochem. Physiol.* **93B**, 425-436 (1989).
- Bruland, K.W., *Chemical Oceanograph* **8**, 157-220 (1983).
- Butler, A., Clague, M.J. y Mesler, G.E., *Chem. Rev.* **94**, 625-638 (1994).
- Butler, A., *Vanadium in Biological Systems*, N.D. Chasteen (Ed.), Kluwer, Dordrecht, 1990, p. 25-49.
- Butler, A. y Walker, J.V., *Chem. Rev.* **93**, 1937-1944 (1993).
- Butler, A. y Carrano, C.J., *Coord. Chem. Rev.* **109**, 61-105 (1991).
- Cantley Jr., L.C., Cantley, L.G. y Josephson, L., *J. Biol. Chem.* **253**, 7361-7368 (1978).
- Carlson, R.M.K., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 2217 (1975).
- Carrondo M.A.A.F., *et al*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1158 (1988).
- Crans, D.C., Bunch, R.L. y Theisen, L.A., *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 7597-7607 (1989).
- Crans D.C., *Comments Inorg. Chem.* **16**, 1-33 (1994).
- Dilwrth, M.J. y Eady, R.R., *Biochem.* **J277**, 465-468 (1991).
- Eady, R.R. y Leigh, G. J., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2739-2747 (1994).
- Garritz, A. y López-Ávalos, M., "La Química Colonial", en *Química en México. Ayer, hoy y mañana*, A. Garritz, (comp.), Facultad de Química, UNAM, 1991.
- Hales, B.J., Case, E.E., Morningstar, J.E., Dzeda, M.R., y Mauterer, L.A., *Biochem.* **25**, 7251-7255 (1986).
- Henderson, P., *Inorganic Geochemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1994, p. 66.
- Heyliger, C.E., Tahiliani, A.G. y McNeill, J.H., *Science* **227**, 1474-1477 (1985).
- Hudson, T.O.F., *Vanadium: Toxicology and Biological Significance*, Elsevier Publishing, Co. Amsterdam, 1964.
- Meisch, H.U., Schmitt, J.A., y Reinle, W. *Z. Naturforsch.* **33c**, 1-6 (1978).
- Mendz, G.L., *Arch. Bioch. Biophys.* **291**, 201-211 (1991).
- Mertz, W., *Biological Trace Element Research* **1**, 259-270 (1979).
- Myron, D.R., *et al*, *Am. J. Clin. Nutr.* **31**, 527-531 (1978).
- Nawi, M.A. y Riechel, T.S. *Inorg. Chim. Acta* **136**, 33-39 (1987).
- Nechay, B.R., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **24**, 501 (1984).
- Nielsen, F.H. y Sandstead, H.H., *Am. J. Clin. Nutr.* **27**, 515-520 (1974).
- Nielsen, F.H. y Uthus, E.O., "The Essentiality of Metabolism of Vanadium", en *Vanadium in Biological Systems*, Ed. N. Dennis Chasteen, Kluwer Acad. Publishers, Dordrecht, Boston, Londres, 1990.
- Oltz, E.M., *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 6162 (1988).
- Rehder, D., *BioMetals* **5**, 3-12 (1992).
- Shechter, Y. y Karlsh, S.J.D., *Nature* **284**, 556-558 (1980).
- Sigel, H., y Sigel, A., (eds.), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 31, *Vanadium and Its Role in Life*, Marcel Dekker Inc., New York-Basel-Hong Kong, 1995.
- Smith, M.J., Kim, D., Horenstein, B. y Nakanishi, K., *Acc. Chem. Res.* **24**, 117-124 (1991).
- Strayer, L., *Biochemistry*, Tercera ed., W.H. Freeman and Co., New York, 1988, p. 952.
- Vilas Boas, L.F. y Costa Pessoa, Vanadium, en *Comprehensive Coordination Chemistry*, vol. 3, cap. 33, Sir Geoffrey Wilkinson (ed.), Pergamon Press, New York, 1987, p. 453-583.
- Vilter, H., *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **39**, 686-690 (1991).
- Vilter, H., *Phytochemistry*, **23**, 1387-1390 (1984).
- Waters, M.D., "Toxicology of Vanadium", en *Toxicology of Trace Elements*, Halted Press, New York, 1977, p. 147-189. ■