



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

MODELOS INORGÁNICOS DE SITIOS  
ACTIVOS DE METALOENZIMAS HIERRO-  
AZUFRE.

TRABAJO MONOGRÁFICO DE  
ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO

PRESENTA:

AARÓN FLORES FIGUEROA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUÍMICA

MÉXICO, D. F.

2005





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

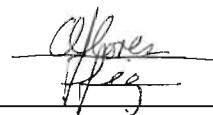
Presidente	Prof. Luis Cabrera Mosqueda.
Vocal	Prof. Hugo Torrens Miquel.
Secretario	Prof. Ivan Castillo Pérez.
1er. Suplente	Profa. Ana Adela Sánchez Mendoza.
2do. Suplente	Prof. Marcos Flores Álamo.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.



Prof. Ivan Castillo Pérez

Asesor



Aarón Flores Figueroa

Sustentante

Al círculo Flores Figueroa extendido.

A los que aportaron al frenesí de estos últimos dos años:

Ivan, por el apoyo e impulso, el mejor jefe.

Raquel, para despejarnos la mente con sonrisas y cantos.

Ios, Gabs, Bruno, Cristian, Leò y Bambam, empujaron al ingeniero.

Prof. Dick Andersen, excellent, up-to-date, old-school chemist.

Germanófilos del 6, sin comentarios.

Cris, Alejandro y demás químicos en el camino.

Andrómedos y Vanguardios UNAM.

Mi familia prestada: Lulu e Cami; Anijan; Coke, G y Españoles; Angel et le Français ;

Nicholas y Chamaquita ; John y vecinos del pasillo 3; Felix, Matti, Udo und die

Deutschen; mis pochás; Turks and muslims (and wannabes); la gente de IH-café; y los químicos expatriados.

Sra. Ysabel, Dra. Santos, Dr. Sandoval, Yola y Tere, Federico Galdeano: infinitas gracias.

Pongamos esta hoja al título al que le corresponde.

## **Agradecimientos**

Al Programa de Movilidad Internacional de Estudiantes de la Dirección General de Estudios de Posgrado, UNAM; y al Education Abroad Program, de la Universidad de California, Berkeley.

A los integrantes del grupo del Dr. Ivan Castillo Pérez del Instituto de Química, UNAM.

To Prof. R. A. Andersen's group at UCB.

Abreviaturas .....	2
Introducción .....	3
Rubredoxina [Fe] .....	6
Función .....	6
Síntesis de los modelos inorgánicos .....	6
Estructura de los modelos .....	7
Reactividad y propiedades .....	9
Ferredoxinas vegetales, Proteínas Rieske [Fe <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] .....	9
Función .....	9
Síntesis de los modelos inorgánicos .....	13
Estructura de los modelos .....	14
Reactividad y propiedades .....	16
Cúmulos trinucleares, Fe <sub>3</sub> S <sub>4</sub> .....	18
Función .....	18
Síntesis de los modelos inorgánicos .....	19
Reactividad y propiedades .....	20
Ferredoxinas bacterianas, HiPIP, [Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> ] .....	22
Función .....	22
Síntesis de los modelos inorgánicos .....	22
Estructura .....	25
Reactividad y propiedades .....	27
Mas allá de [Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> ].....	29
[Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> ] unido a péptidos.....	29
Metaloenzimas [Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> (S <sub>3</sub> R)]·SML .....	30
Discusión.....	35
Conclusiones .....	39
Bibliografía .....	40

## Abreviaturas

bdt	bencen-1,2-ditionato
BphA1A2	difenil dioxigenasa
CARDO	carbazol 1,9A-Dioxigenasa; CoA
CODH	monóxido de carbono deshidrogenasa
EPE	espectroscopia fotoelectrónica
Eq	caracterizado por métodos electroquímicos
Fd <sub>red</sub>	ferredoxina en estado reducido
Fd <sub>ox</sub>	ferredoxina en estado oxidado
GuHCl	clorhidrato de guanidina,
GuSCN	tiocianato de guanidina
HiPIP	proteína hierro-azufre de alto potencial
IRP1	proteína reguladora de hierro 1
KX	absorción de rayos X K-edge
L <sub>0</sub> -S <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	<i>N,N'</i> -dietil-3,7-diazanonan-1,9-ditiolato(2-)
Ma	caracterizado por espectrometría de masas
Ms	caracterizado por espectroscopia Mössbauer
MoaA	proteína A de la biosíntesis de molibdopterina
NADPH	nucleotido adenosildifosfato reducido
NADP <sup>+</sup>	nucleotido adenosildifosfato oxidado
NDOS	naftalen 1,2-Dioxigenasa
PFL-AE	enzima activadora de piruvato formiato-liasa
Phma	<i>N,N'</i> -1,2-fenilenbis(2-acetiltio)acetamidato(4-),
Rm	caracterizado por espectroscopia Raman
RMN	resonancia Magnética Nuclear
RPE	resonancia paramagnética electrónica
RX	caracterizado por difracción de rayos X de monocristal
SoxF	proteína hierro-azufre Rieske II
SuDH	succinate Deshidrogenasa
UV	caracterizado por espectroscopia ultravioleta-visible

## Introducción

La meta final del quehacer químico es el elevar la calidad de vida humana, lo cual se traduce en la satisfacción de necesidades como la expansión del conocimiento, y aquellas más mundanas como la manufactura de bienes de consumo. Mientras que estos últimos pueden ser alimentos, fármacos, materiales, etc., los procesos detrás de ellos requieren invariablemente de toda una gama de materias primas, catalizadores, aditivos o cualquier otro tipo de intermediario concebible. Aquella sucesión de procesos que den mayor cantidad de producto con mejor pureza, generando la menor cantidad posible de subproductos, será el que eventualmente se establecerá como líder en una industria o sector económico. Esta secuencia de pasos selectivos está estrechamente ligada al uso y transformación con mayor eficiencia y precisión de energía y materiales. Esto es precisamente de lo que se ocupa la rama química que se dedica al diseño de catalizadores, pues es a través de estos que una gran número de reacciones de diversa naturaleza se han hecho accesibles. Una fuente de inspiración para la síntesis de nuevos catalizadores son las enzimas que realizan transformaciones selectivas bajo condiciones mucho más suaves que los procesos industriales en los que no intervienen catalizadores.

La replicación total de macromoléculas como las enzimas puede ser un trabajo de proporciones tan grandes que no resulta ser práctico. Se ha demostrado, en cambio, que la reproducción de su sitio activo -donde se lleva a cabo la catálisis- puede ser requisito suficiente para la reproducción de la reactividad.<sup>1</sup> Este sitio activo es importante dado que se estima que entre el 25 y el 50 % de las enzimas son metaloenzimas, esto es, enzimas que contienen iones metálicos unidos a una proteína y donde por regla general el centro metálico es el corazón de dicho sitio activo.<sup>2</sup> Dado el inmenso número de proteínas conocidas, este trabajo debe forzosamente limitarse al estudio de un subgrupo de las metaloenzimas.<sup>3</sup> En particular, esta monografía se aboca al estudio de las proteínas de hierro-azufre, mismas que se encuentran en todos los seres vivos. Esta familia de proteínas de ninguna manera es la única que cuenta con estos átomos en el sitio activo ya que ambos son componentes cruciales de una gran gama de proteínas con diferentes funciones. Una familia importante de metaloenzimas que comparte al azufre como un



miembro importante del sitio activo es la de las metalotioneínas, una superfamilia de proteínas de bajo peso molecular y ricas en complejos de zinc, cobre, cadmio o mercurio con cisteína (hasta un 10% de su peso proviene del azufre).<sup>4</sup> Asimismo existen numerosos ejemplos de metaloenzimas que cuentan con hierro como átomo principal en su sitio activo; entre ellas está la bien estudiada metano monooxigenasa.<sup>5</sup>

Los cúmulos hierro-azufre juegan un papel indispensable en los procesos de transferencia de electrones (ferrodoxinas  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  y  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ ), catálisis (aconitasa), detección de hierro (proteína reguladora de hierro), y estructura (endonucleasa III). Aparecen como componentes transportadores de electrones en enzimas (sulfito reductasa, formiato deshidrogenasa, nitrato reductasa bacteriana), así como en enzimas con múltiples subunidades como son las nitrogenasas e hidrogenasas, el complejo I (NDH deshidrogenasa), y los complejos citocromo *bcl*-Rieske y *b6f*-Rieske.<sup>6</sup>

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los reportes publicados principalmente entre los años 2000 y 2005 que traten sobre estos complejos de hierro-azufre, cimentándose en los trabajos inmediatamente anteriores a estos años que se crean estrictamente indispensables para contextualizar los avances de estos cinco años en el trabajo de las últimas décadas. Un propósito adicional es el de aumentar el limitado número de trabajos disponibles en idioma español que versan sobre este tema. El principal criterio considerado para la organización del material es estructural, pues se clasifica el trabajo que trata de los sistemas involucrados en una progresión de cúmulos  $[\text{Fe}_w\text{S}_x(\text{L})_y]$  a partir de  $[\text{Fe}(\text{L})_4]$  y hasta  $[\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{L})_4]$ , donde S son grupos sulfuro unidos a uno o más átomos de hierro (formando en la mayoría puentes Fe-S-Fe) y L son los ligantes terminales. Así entonces se refiere en adelante como  $\text{Fe}_w\text{S}_x$  a la porción del cúmulo central de los modelos con hierro como único átomo unido a azufre sin referirse a los átomos de azufre que pueden llevar los ligantes terminales L. figura 1. Se excluye todo lo relacionado con los modelos de mayor nuclearidad como son aquellos del cofactor FeMo ( $\text{Fe}_7\text{S}_9\text{Mo}$ ) y los cúmulos P de la misma enzima ( $\text{Fe}_8\text{S}_9$ ): se consideran en el último apartado sin embargo modelos de enzimas que contienen al cúmulo  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  con puentes de azufre a otras subunidades con metales de transición. Se ha procurado incluir,

además del contenido de interés para el químico inorgánico, referencias a la literatura con un enfoque principalmente bioquímico, tanto funcional como estructural.

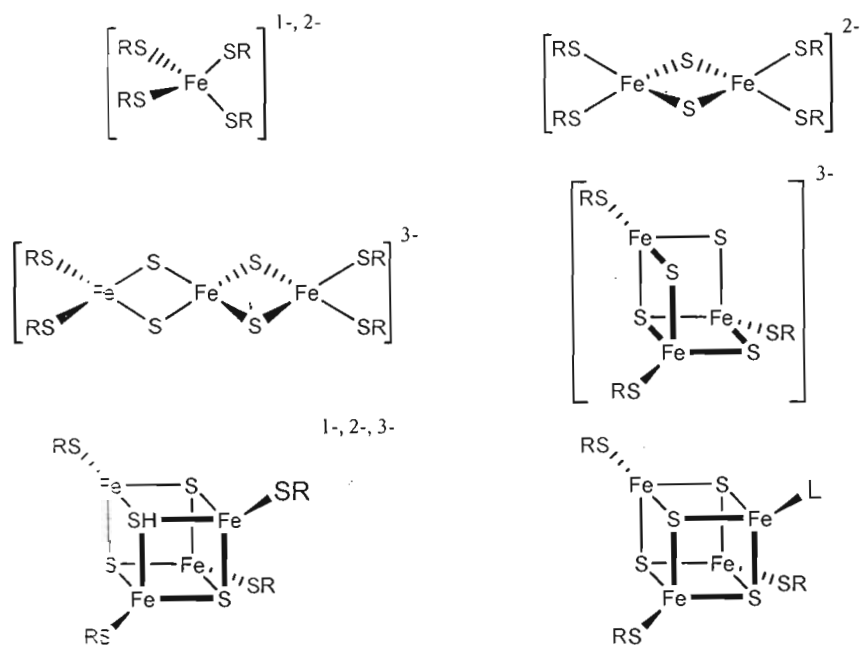


Figura 1. Modelos inorgánicos de los sitios activos de las enzimas Fe-S con número variable de iones hierro y grupos sulfuro puentes.

## Rubredoxina [Fe]

### **Función**

Las rubredoxinas son proteínas pequeñas, dentro de un rango de tamaños de 45 a 55 aminoácidos, que como su nombre lo indica presentan propiedades redox. Hasta el momento se han purificado y caracterizado más de una docena de este tipo de metaloenzimas, pero únicamente se han encontrado en anaerobias estrictas (para sobrevivir deben residir en ambientes libres de oxígeno) y en algunos organismos que pueden considerarse microaerófilos (residen en ambientes pobres de oxígeno). Todas ellas contienen dos motivos -dos patrones invariables de aminoácidos en una proteína con una determinada función- con cuatro cisteínas cada uno que coordinan conjuntamente un átomo de hierro a través de los azufres de su radical alquílico. La rubredoxina de *Pyrococcus furiosus* es quizá la mejor estudiada de su tipo, contándose con caracterización estructural en disolución por resonancia magnética nuclear (RMN), así como en estado sólido por cristalografía de rayos X con una resolución de 0.95 Å.<sup>7</sup>

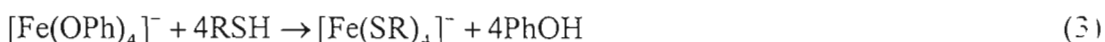
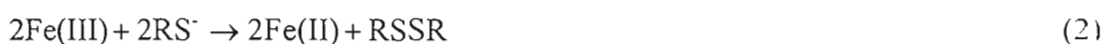
La función fisiológica de la rubredoxina no ha sido establecida inequívocamente, pero se ha propuesto que opera en la transferencia de electrones hacia la superóxido reductasa (SOR), misma que reduce el ión superóxido a peróxido de hidrógeno.<sup>8</sup> La cinética de sus funciones redox ha demostrado que es capaz de donar electrones a SOR con NADPH como fuente de equivalentes de reducción.<sup>9,10,11</sup>

### **Síntesis de los modelos inorgánicos**

Los análogos del sitio activo de esta enzima fueron de los primeros en sintetizarse por su facilidad de preparación en 1975, cinco años después de la determinación cristalográfica de la estructura proteica. Por lo mismo, la mayor parte del trabajo fue realizado a lo largo de las siguientes dos décadas y media, y no caen en el período sujeto a análisis. Sin embargo, es importante para el resto del trabajo iniciar por éste, el más simple de los

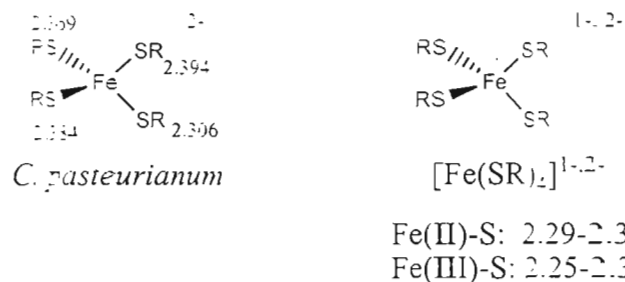
modelos estructurales de las enzimas hierro-azufre. De esta manera, más adelante, se estará en una mejor posición para generalizar el tipo de reacciones y propiedades observadas en centros más complejos partiendo desde estos ejemplos más simples. A continuación se resume lo encontrado en el trabajo representativo de Millar, Kock, *et al.*, las referencias ahí mencionadas y las principales contribuciones posteriores.<sup>12, 13</sup> Se incluyen asimismo los trabajos de los últimos cinco años sobre metalociclopéptidos.<sup>14</sup>

La forma reducida de la enzima puede ser modelada por los tiolatos de hierro sintetizados según la reacción 1, llevada a cabo en metanol o etanol. En contraposición con la reactividad usual de Fe(III) con tiolatos que lleva a los productos redox disulfuro y Fe(II), como se ejemplifica en la reacción 2, la rubredoxina en su forma oxidada es aislada como un complejo estable de Fe(III) con cuatro tiolatos. La síntesis de complejos que modelen este estado oxidado no es tan fácil, pues la oxidación controlada de los modelos reducidos solo lleva a especies inestables que rápidamente se descomponen en disolución. Sin embargo, una ruta sintética general para la elaboración de una gran variedad de especies estables con ligantes tiolato ha sido encontrada donde la protonación de ligantes fenolato con exceso de tiol origina productos con Fe(III) estables, de acuerdo a la reacción 3. El complejo fenolato inicial es difícil de reducir ( $E_{1/2} = -1.30$  V) por los tiolatos logrando ser estabilizado hasta el paso final de sustitución.



### ***Estructura de los modelos***

Del gran número de estructuras de rayos X, tanto de proteínas, como de análogos, la característica principal es la preferencia por la geometría tetraédrica del Fe(II).(III) tetracoordinado con ligantes de campo débil; aunque la comparación de los parámetros estructurales incluye datos tomados a diferentes temperaturas y con diferentes márgenes de error, las distancias de enlace Fe-S se encuentran consistentemente entre 2.25-2.31 Å para Fe(III) y 2.29-2.39 Å para Fe(II).



**Figura 2.** Las distancias de enlace en el centro hierro-azufre de *C. pasteurianum*: intervalos de las distancias encontradas para análogos de la rubredoxina en ambos estados de oxidación [Å].

El análisis de este conjunto de datos estructurales indica que surgen desviaciones de la simetría tetraédrica. Los compuestos de Fe (II)  $[Et_4N][Fe(SMe)_4]$ ,  $[Pr_4N][Fe(SEt)_4]$  y  $[Ph_4P]_2[Fe(SC_6H_5)_4]$  pertenecen al grupo puntual  $D_{2d}$ , con una única longitud de enlace y dos ángulos S-Fe-S diferentes. Por otra parte, los compuestos de Fe(III) muestran distorsiones dispares entre sí, formando compuestos con simetrías diferentes aproximadas a  $S_4$ ,  $C_1$  y  $C_2$ . Los datos estructurales de los modelos muestran distorsiones de la geometría tetraédrica ideal e indican que dichas distorsiones no son exclusivas de los sistemas biológicos. La diferencia consiste en lo siguiente: en moléculas pequeñas las desviaciones de la geometría ideal observadas generalmente se atribuyen al efecto de las fuerzas de empaquetamiento cristalino, mientras que en sistemas enzimáticos dichas desviaciones generalmente se deben a efectos similares pero dentro de la misma estructura terciaria de la proteína. Como es evidente en la figura 1, a lo largo de este trabajo se encontrará que la geometría del hierro en todas las proteínas y en los modelos manifiesta dicha estereoquímica tetraédrica o tetraédrica distorsionada, como en los modelos de la rubredoxina. A diferencia de la distribución de las distancias Fe-S para ambos estados de oxidación, la variación en los ángulo S-Fe-S de los modelos Fe(III) es bastante grande, entre  $97^\circ$  y  $114^\circ$ . La gran variación en la magnitud de los ángulos cobra mayor importancia en vista de que los cúmulos Fe(III) de origen biológico se pueden considerar todos con simetría  $D_{2d}$ , con una dispersión discreta en sus dos ángulos: de  $101^\circ$  a  $106^\circ$  y de  $109^\circ$  a  $114^\circ$ .

## **Reactividad y propiedades**

Las reacciones de mayor importancia realizadas por los análogos son las reacciones redox, específicamente la reacción 4, donde la tendencia en los potenciales medidos concuerda con aquella esperada, es decir, haciéndose más positiva al aumentar la capacidad electroattractora del grupo unido al azufre coordinado: cuando R es, Ph>CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>>2,3,5,6-Me<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H>o-oxil>Et>Pr (en acetonitrilo). Observándose que con frecuencia son reacciones reversible en disolventes apróticos. Algunos de los péptidos con cisteínas (metalociclopéptidos) muestran potenciales mucho más positivos que aquellos de los complejos de tioles alifáticos, como por ejemplo el potencial del par [Fe<sup>III</sup>(Z-Cys-Pro-Leu-Cys-Ome)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>/[Fe<sup>II</sup>(Z-Cys-Pro-Leu-Cys-Ome)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> de -0.54 V comparado con el potencial más positivo de los complejo con tiolatos alifáticos, [Fe<sup>III</sup>(SEt)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>/ [Fe<sup>II</sup>(SEt)<sub>4</sub>]<sup>2-</sup> de -1.08 V. El desplazamiento muestra la dirección esperada, ya que los puentes de hidrógeno intramoleculares del metalociclopéptido deberían estabilizar la especie más reducida al ayudar a distribuir la carga negativa adicional.<sup>14</sup>



Existen semejanzas entre los espectros de UV-visible, además de las similitudes entre los potenciales de reducción de los metaloenzimas y los modelos inorgánicos. La similitud indica que las propiedades electrónicas de las proteínas en su estado nativo reducido y oxidado, Fe(II) con configuración e<sup>3</sup>t<sub>2</sub><sup>3</sup> y Fe(III) con configuración e<sup>3</sup>t<sub>2</sub><sup>2</sup>, respectivamente, están siendo fielmente reflejados en los modelos.

## **Ferredoxinas vegetales, Proteínas Rieske [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]**

### **Función**

Las reacciones de transferencia de electrones son ubicuas en los sistemas biológicos. Algunas de las proteínas de hierro involucradas en este tipo de reacciones pertenecen a la familia de la ferredoxina. Las ferredoxinas son proteínas pequeñas transportadoras de electrones que contienen cúmulos ya sea del tipo [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>] –generalmente en plantas y

## **Reactividad y propiedades**

Las reacciones de mayor importancia realizadas por los análogos son las reacciones redox, específicamente la reacción 4, donde la tendencia en los potenciales medidos concuerda con aquella esperada, es decir, haciéndose más positiva al aumentar la capacidad electroattractora del grupo unido al azufre coordinado: cuando R es, Ph>CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>>2,3,5,6-Me<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H>o-oxil>Et><sup>i</sup>Pr (en acetonitrilo). Observándose que con frecuencia son reacciones reversible en disolventes apróticos. Algunos de los péptidos con cisteínas (metalociclopéptidos) muestran potenciales mucho más positivos que aquellos de los complejos de tioles alifáticos, como por ejemplo el potencial del par [Fe<sup>III</sup>(Z-Cys-Pro-Leu-Cys-Ome)<sub>2</sub>]/[Fe<sup>II</sup>(Z-Cys-Pro-Leu-Cys-Ome)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> de -0.54 V comparado con el potencial más positivo de los complejo con tiolatos alifáticos, [Fe<sup>III</sup>(SEt)<sub>4</sub>]/ [Fe<sup>II</sup>(SEt)<sub>4</sub>]<sup>2-</sup> de -1.08 V. El desplazamiento muestra la dirección esperada, ya que los puentes de hidrógeno intramoleculares del metalociclopéptido deberían estabilizar la especie más reducida al ayudar a distribuir la carga negativa adicional.<sup>14</sup>



Existen semejanzas entre los espectros de UV-visible, además de las similitudes entre los potenciales de reducción de los metaloenzimas y los modelos inorgánicos. La similitud indica que las propiedades electrónicas de las proteínas en su estado nativo reducido y oxidado, Fe(II) con configuración e<sup>3</sup>t<sub>2</sub><sup>3</sup> y Fe(III) con configuración e<sup>3</sup>t<sub>2</sub><sup>2</sup>, respectivamente, están siendo fielmente reflejados en los modelos.

## **Ferredoxinas vegetales, Proteínas Rieske [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]**

### **Función**

Las reacciones de transferencia de electrones son ubicuas en los sistemas biológicos. Algunas de las proteínas de hierro involucradas en este tipo de reacciones pertenecen a la familia de la ferredoxina. Las ferredoxinas son proteínas pequeñas transportadoras de electrones que contienen cúmulos ya sea del tipo [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>] –generalmente en plantas y

animales- o del tipo [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] (y algunos casos reportados de [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>]) –generalmente en procariotes.<sup>15</sup> De estas variedades, la primera contiene solo un cúmulo dinuclear, y la segunda uno o más cúmulos tipo cubano [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]. Ambos tipos de cúmulos están unidos covalentemente a sus proteínas por enlaces Fe-S entre los átomos de hierro del cúmulo y los átomos de azufre de cuatro residuos cisteína.<sup>16</sup> La ferredoxina se acopla a la flavoenzima ferredoxin:NADP<sup>+</sup> reductasa (FNR) en la transferencia de electrones fotosintética.

Las ferredoxinas encontradas en plantas contienen los cúmulos [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>] como cofactores en una cadena polipeptídica de entre 93 y 98 amino ácidos, confiriéndoles un peso molecular de aproximadamente 11 kDa.<sup>17</sup> Este tipo de enzimas es el aceptor terminal de electrones del Fotosistema 1 y reduce la FNR por una transferencia de electrones secuencial. Los electrones son empleados por la reductasa para catalizar una de las conversiones de energía más importantes en biología: la reducción de NADP<sup>-</sup> a NADPH, el agente reductor más importante en las células, reacción 5.



Las proteínas Rieske son del tipo [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]; sin embargo, a diferencia de las ferredoxinas vegetales sólo uno de los átomos de hierro está ligado por dos azufres pertenecientes a cisteínas, mientras que el otro está unido a dos nitrógenos con hibridación sp<sup>2</sup> de dos residuos histidina.<sup>18</sup> Esta diferencia estructural les confiere también potenciales de reducción que pueden llegar a ser considerablemente más positivos, en comparación con los potenciales de los centros coordinados a 4 cisteínas cuyos potenciales caen entre -0.45 y -0.25 V.<sup>19</sup> Existen dos tipos de proteínas Rieske: proteínas de potenciales altos que se reducen entre +0.15 y +0.49 V y se encuentran en los complejos de translocación de protones en la cadena respiratoria y fotosintética que crean un gradiente de protones a través de membranas. El segundo tipo de proteínas puede ser encontrado en complejos citocromo *bcl* y *b6f*, además de sus homólogos *archaea* sin citocromos tipo c involucrados en la oxidación del quinol.



Tabla 1. Geometría del cúmulo  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]\text{Cys}_4$  de ferredoxinas vegetales.

Enzima	Res. [Å]	Fe-Fe [Å]	Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] máximos y mínimos			Ref.
			Fe- $\mu\text{S}$	Fe-Cys	Fe-S-Fe	
<i>B. taurus</i> Ferredoxin-NADP(+) reductasa	2.30	2.76	2.25 2.16	2.31 2.20	78.66 76.47	20
<i>Z. mays</i> Fd:Fd-NADP <sup>+</sup> reductasa	2.59	2.70	2.23 2.18	2.60 2.50	74.77 76.60	21
<i>A. sp. pcc 7119</i> Fd-NADP <sup>+</sup> reductasa	2.38	2.74	2.27 2.18	2.33 2.10	76.77 75.09	22
<i>A. cinetobacter</i> Benzoato Dioxigenasa Reductasa	1.50	2.69	2.21 2.18	2.41 2.25	75.61 75.75	23
<i>F. aeolicus</i> [Fe <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ] tipo tioredoxina	1.50	2.73	2.24 2.20	2.34 2.27	75.79 75.67	24
<i>H. sapiens</i> Ferroquelatasa	2.00	2.7	2.24 2.22	2.39 2.30	74.70 74.10	25
<i>T. vaginalis</i> Ferredoxina	2.20	2.72	2.25 2.24	2.44 2.21	74.79 74.12	26
<i>W. succinogenes</i> Fumarato Reductasa	3.10	2.68	2.22 2.16	2.11 2.08	76.23 74.46	27
<i>E. coli</i> Biotin Sintasa	3.40	3.23	2.23 2.22	2.32 2.27	93.34 93.25	28
<i>O. carboxidovorans</i> CO deshidrogenasa	1.50	2.72	2.26 2.21	2.35 2.30	75.20 74.72	29
<i>C. hydrogenoformans</i> CO deshidrogenasa	1.15	2.66	2.30 2.26	2.30 2.28	71.37 70.69	30
<i>H. Pseudoflava</i> CO deshidrogenasa	2.25	2.72	2.25 2.22	2.30 2.27	74.86 74.65	31
<i>P. Putida 86</i> Quinolin 2-oxidoreductasa	1.80	2.70	2.30 2.18	2.44 2.30	75.58 74.05	32
<i>R. capsulatus</i> Ferredoxina Vi	2.07	2.77	2.31 2.24	2.34 2.18	75.63 74.73	33
<i>R. capsulatus</i> Xantin deshidrogenasa	2.70	2.82	2.18 2.11	2.17 2.07	82.19 82.05	34
<i>D. gigas</i> Aldehido oxidasa	1.28	2.70	2.26 2.20	2.35 2.27	74.97 73.99	35
<i>T. aromatica</i> 4-hidroxibenzoil-CoA reductasa	1.60	2.74	2.29 2.23	2.36 2.25	75.30 74.38	36
<i>L. lactis</i> Dihidroorotato oxidasa	2.10	2.82	2.30 2.20	2.33 2.10	79.19 77.61	37
<i>Synechocystis Pcc 6803</i> Ferredoxina	1.80	2.68	2.25 2.20	2.37 2.24	74.21 73.92	38

Las proteínas Rieske de potenciales bajos se reducen entre  $-0.15$  y  $-0.5$  V y han sido encontradas en un grupo de oxigenasas terminales *archaea*, así como en ferredoxinas solubles con la función catabólica de compuestos aromáticos.<sup>39</sup>

Tabla 2. Geometría del cúmulo $[\text{Fe}_2\text{S}_2]\text{Cys}_2\text{His}_2$ de proteínas Rieske de hierro-azufre.							
Enzima	Res. [Å]	Fe-Fe [Å]	Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] máximos y mínimos				Ref.
			Fe- $\mu\text{S}$	Fe-Cys	Fe-His	Fe-S-Fe	
<i>S. acidocaldarius</i>	1.1	2.72	2.27	2.35	2.10	73.94	40
SoxF			2.26	2.33	2.08	73.86	
<i>T. thermophilus</i>	1.3	2.69	2.26	2.32	2.11	74.89	52
Proteína Rieske			2.20	2.27	2.05	73.67	
<i>B. cepacia</i>	1.60	2.65	2.18	2.30	2.08	75.08	41
Fd tipo Rieske			2.16	2.28	2.07	74.77	
<i>S. cerevisiae</i>	2.3	2.93	2.18	2.24	2.10	86.14	42
Cyt <i>bc</i> 1			2.12	2.24	2.10	85.33	
<i>S. cerevisiae</i>	2.30	2.92	2.19	2.22	2.10	84.95	43
Cyt <i>bc</i> 1			2.13	2.21	2.07	84.87	
<i>B. Taurus</i>	2.40	2.70	2.20	2.61	2.72	76.02	44
Cyt <i>bc</i> 1			2.19	2.32	2.03	75.93	
<i>Rhodococcus</i> RHA1	2.2	2.68	2.22	2.31	2.22	75.96	45
BphA1A2			2.18	2.28	2.06	75.49	
<i>Pseudomonas</i>	2.20	2.68	2.22	2.28	2.08	75.42	46
NDOS			2.17	2.17	1.89	74.45	
<i>C. reinhardtii</i>	3.10	2.70	2.25	2.13	2.01	74.58	47
Cyt <i>b6f</i>			2.20	2.11		74.42	
<i>M. lamosus</i>	3.00	2.72	2.24	2.32	2.28	75.05	48
Cyt <i>b6f</i>			2.18	2.32	2.25	77.17	
<i>P. resinovorans</i>	1.90	2.68	2.25	2.32	2.16	74.24	49
CARDO			2.22	2.25	2.11	73.36	
<i>E. coli</i>	2.60	2.74	2.28	2.26		76.52	50
SuDH			2.17	2.25		74.93	
<i>A. faecalis</i>	1.64	2.76	2.28	2.30	2.12	75.67	51
Arsenito Oxidasa			2.22	2.25	2.08	75.49	

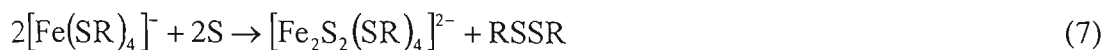
CARDO: Carbazoil-9A-Dioxigenasa; SoxF: Proteína hierro-azufre Rieske II; BphA1A2: difenil dioxigenasa; AdSS: Adenilosuccinato cintaza; NDOS: Nefalen 1,2-Dioxigenasa

Es de notar la versatilidad de las enzimas que contienen estos cúmulos  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  al verse involucradas en cadenas redox con muy variadas funciones debido al gran intervalo de potenciales redox que presentan. La manera en que estos dos tipos de cúmulos se acoplan para la formación del gradiente de protones a través de la membranas de las mitocondrias y en muchas bacterias, comienza con el movimiento de los electrones hasta  $\text{O}_2$ . El movimiento de electrones parte de NADH, succinato, u otro donador de electrones a través de cuatro complejos respiratorios, de los cuales el complejo enzimático central contiene citocromos *b*, *c*1 ó *f* y una proteína Rieske. A lo largo de la cadena respiratoria el dióxígeno es reducido a agua, y la energía libre desprendida de este proceso es almacenada en forma de ATP.<sup>52</sup> Por otro lado, los complejos *b6f* en cloroplastos y cianobacterias transportan electrones en la cadena fotosintética responsable del desprendimiento de oxígeno.

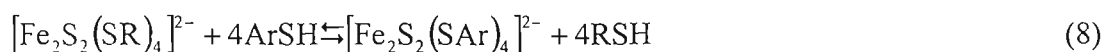
La relevancia de este tipo de metaloenzimas con centros  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  es evidente no solo por la importancia de las reacciones descritas, sino que también se ve reflejada en el gran número de ellas que han sido aisladas y cuya estructura ha sido determinada tan solo en los últimos años, Tablas 1 y 2, donde se encuentran los datos provenientes de la determinación con mejor resolución para cada proteína. Estas tablas están divididas en cúmulos que tienen cuatro residuos de cisteína o dos cisteínas y dos histidinas. Como es de esperarse, en estas tablas se observa una gran semejanza en los parámetros estructurales entre ambos tipos de cúmulos  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$ .

### ***Síntesis de los modelos inorgánicos***

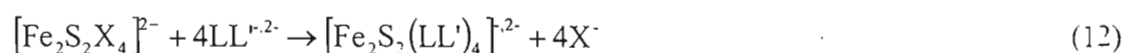
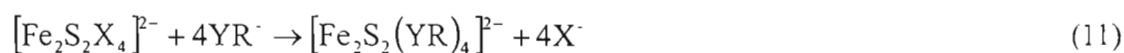
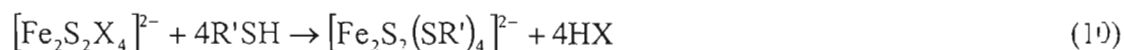
La síntesis de análogos de esta enzima se reduce primordialmente al modelaje de  $\text{Fd}_{\text{ox}}$  como consecuencia de la mayor estabilidad ante la oxidación de los centros  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^{2+}$ . A diferencia de las reacciones 1 y 3 donde se obtiene un modelo partiendo de un cloruro de hierro (II) o un alcóxido de hierro(III), las reacción análoga haciendo uso de cloruro de hierro(III) no es exitosa resultando en la formación de productos tetranucleares que, sin embargo, son útiles para el modelado de metaloenzimas  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  (*vide infra*). En cambio, se obtienen mejores resultados si se parte de tetratiolatos de hierro, recayendo la función de reductor en Fe(II), el tiolato o en ambos, como se puede ver en las reacciones 6 y 7.<sup>53</sup>



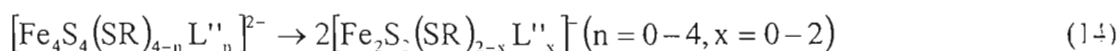
También se han reportado reacciones de sustitución, reacción 8, con muy buenos rendimientos cuando el ligante a sustituir es un tiolato alifático por uno aromático. De hecho, la reacción 8 presenta rendimientos cuantitativos, si el equilibrio es desplazado por eliminación del tiol alifático de la mezcla de reacción o por adición de exceso de R'SH.



Otra reacción útil para el aumento en las posibilidades de sustitución de los grupos  $RS^-$  requiere de un paso intermedio en el cual se hace reaccionar inicialmente  $[Fe_2S_2(SR)_4]^{2-}$  con un halogenuro de hidrógeno para conservar el núcleo  $[Fe_2S_2]^{2-}$  y conseguir la sustitución de los grupos  $SR^-$  con  $X^-$ , reacción 9. Posteriormente los halogenuros se pueden sustituir mediante la reacción 10 para dar un análogo con nuevos grupos  $R'S^-$ . Adicionalmente las reacciones 11 y 12, similares a 10, incluyen ligantes con átomos donadores diferentes a azufre. La reacción 11 es particularmente eficiente para el desplazamiento de cloruros por fenolatos, mientras que la reacción 12 constituye una variación que emplea ligantes bidentados mixtos,  $LL'$  con diferentes átomos donadores en cada extremo.



A pesar del desarrollo de la química de los cúmulos  $[Fe_2S_2]$ , hasta fechas recientes no existían ejemplos reportados de este tipo de compuestos con amidas terminales hasta que se logró sintetizar el cúmulo con un donador azufre (tmtu = tetrametilurea) y un nitrógeno en cada hierro, reacción 13.<sup>54</sup> También de reciente empleo es una reacción para obtener el producto de fisión simétrica de  $[Fe_4S_4]^{2+}$  por la interacción con ligantes mono o bidentados que dado que se realiza en fase gaseosa ha dado información de la estructura electrónica –por espectroscopia fotoelectrónica (EPE)- de los compuestos libres de interacción con disolventes, reacción 14.<sup>55, 56, 57</sup>



## ***Estructura de los modelos***

Recientemente el avance en la elucidación de nuevas estructuras de modelos inorgánicos de tipo  $[Fe_2S_2]$  ha sido nulo, habiendo sido acumulada toda la información estructural en

años anteriores.<sup>53</sup> Esta situación es aún más notoria si se considera el creciente número de estructuras de proteínas que incluyen este cúmulo. En la tabla 3 se presentan parámetros geométricos de los cúmulos de una proteína Rieske con el sitio activo  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^{2+}$ , una ferredoxina también en el mismo estado de oxidación, y una ferredoxina con la mitad de los cúmulos en el estado  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^{2+}$  y la otra en  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^-$ . En la misma tabla se encuentran datos de un modelo en el estado  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^{2+}$ , ilustrándose la buena aproximación estructural a los sistemas biológicos. Sin embargo, como se puede concluir de la recopilación hecha en la tabla 2, los cúmulos en las metaloproteínas presentan mayores longitudes de enlace Fe-S (2.66-2.82 Å).

**Tabla 3. Comparación entre las geometrías de proteínas con centros  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  y un análogo.**

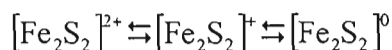
Fuente	Tipo	Fe-Fe [Å]	Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] promedio			
			Fe-μS	Fe-Cys	Fe-His	Fe-S-Fe
<i>S. acidocaldarius</i>	Rieske	2.71	2.26	2.33	2.09 <sup>9</sup>	73.9
<i>F. aeolicus</i>	Fd <sub>ox</sub>	2.75	2.23	2.30	-	75.5
<i>Anabaena</i> PCC7119 <sup>58</sup>	Fd <sub>ox/red</sub>	2.75	2.27	2.31	-	75.8
$[\text{Fe}_2\text{S}_2 (\text{S}-o\text{-xy})_2]^{2-59}$	Análogo Fd <sub>ox</sub>	2.69	2.21	2.30	-	75.3

De una manera análoga a los sistemas de tipo  $[\text{Fe}(\text{SR}_4)]$ , en los sistemas  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  existen ligeras desviaciones de la simetría ideal tetraédrica de los átomos Fe(III) para formar la geometría romboédrica  $D_{2h}$  en los cúmulos de la mayoría de estas proteínas.<sup>53</sup> Esta misma geometría también presenta distorsiones tanto en modelos como en proteínas, la más usual es aquella que las aproxima al grupo puntual  $C_{2v}$  –destrucción del plano horizontal por el acercamiento de los átomos de hierros entre sí.<sup>29,30,44,51</sup>

A pesar de la similitud estructural conseguida con los cúmulos  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^{2+}$  sintetizados, se requiere de un mayor número de datos estructurales de proteínas de buena resolución, pues la mayoría de los datos hasta ahora obtenidos incluyen desviaciones estándar suficientemente grandes para hacer ambiguas las comparaciones con los modelos. Tampoco es posible hasta el momento la comparación estructural de centros  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^+$  pues, a pesar de que se tienen datos biológicos y se ha detectado la presencia de los compuestos modelo en disolución, la estructura en estado sólido de estos últimos no se ha podido determinar.<sup>60,61,62</sup>

## Reactividad y propiedades

La reactividad principal del centro  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  en enzimas es sin duda su propensión a ser oxidado/reducido secuencialmente, como se muestra en el esquema 1, que a la vez le confiere una de sus propiedades más importantes, que es su estado electrónico.



Esquema 1. Secuencia de oxidación de los centros  $\text{Fe}_2\text{S}_2$ .

De estos tres estados aquellos de mayor importancia fisiológica son el mono- y dicatiónicos, pues aunque se ha detectado la formación de la especie neutra por reducción reversiblemente de una proteína *in vitro* con  $[\text{Eu}^{\text{II}}\text{DTPA}]$ , se duda de su importancia funcional.<sup>63</sup> La primer reducción puede realizarse *in vitro* con ditionato de sodio o por fotorreducción en presencia de deazariboflavina/EDTA.<sup>60,61,62</sup> Esta cadena redox también ha sido observada con los modelos sintéticos, donde los efectos de los puentes de hidrógeno formados con el disolvente y el volumen de los tiolatos terminales influyen importantemente en el comportamiento electroquímico. Como ya ha sido mencionado anteriormente en la misma preparación de  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  se llega a obtener  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  especialmente cuando es posible el obtener  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^+$  pues este tiene el mismo estado de oxidación que  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$ , especie de mayor estabilidad de entre los compuestos tetranucleares y se obtiene espontáneamente de la reacción de dos moléculas  $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{SR})_4]^{3-}$ .

Recientemente un método basado en la espectroscopia de absorción de rayos X de complejos metálicos que cuantifica todos los orbitales aceptores vacíos o parcialmente ocupados con alguna contribución de los orbitales *p* del ligante ha sido empleado para proveer una medida de la covalencia del enlace ligante metal de proteínas de hierro y sus modelos.<sup>64</sup> De estos estudios se ha desprendido evidencia experimental suficiente para afirmar que la covalencia del enlace entre los hierros y los sulfuros puente es mayor que entre los hierros y los azufres terminales. También se concluyó que los potenciales redox disminuyen al aumentar la covalencia total de los hierros del centro  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$ , es decir, los

potenciales disminuyen al pasar de sustituyentes terminales electroattractores hacia aquellos electrodonadores.<sup>65,66</sup>

Las consecuencias en la espectroscopia de las proteínas y los análogos resultados de los diferentes estados de oxidación de los metales son claramente apreciables por estudios de espectroscopia Mössbauer y de resonancia magnética nuclear (RMN). De la caracterización Mössbauer de la proteína Rieske «totalmente ferrosa»,  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^0$ , se ha concluido que los dos hierros ferrosos,  $S = 2$ , están fuertemente acoplados antiferromagnéticamente para dar un sistema diamagnético con multiplicidad  $S_t = 0$ .<sup>63, i</sup> A pesar de que el cúmulo con el siguiente estado de oxidación  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^+$ , representante de  $\text{Fd}_{\text{red}}$ , no puede ser comparado estructuralmente con análogos, presenta grandes similitudes espectroscópicas en solución que indican una semejanza estructural. Tanto análogos como enzimas también se encuentran acopladas antiferromagnéticamente con un espín de  $S_t = 1/2$  resultado de los centros con  $S = 5/2$  y  $S = 2$  que a una temperatura de 4.2 K se encuentra en un estado de valencia mixta  $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}$ .<sup>67,68</sup> La mutación de los residuos cisteína por serina produce la diferenciación de uno de los cúmulos en la misma proteína, uno de ellos se mantiene con el estado basal  $S_t = 1/2$  pero el otro cambia a un sistema con un par deslocalizado  $\text{Fe}^{2.5+}\text{Fe}^{2.5+}$ ,  $S_t = 9/2$ . La transferencia electrónica intramolecular entre los dos hierros del cúmulo  $S_t = 1/2$  aumenta al pasar de 4.2 K, cuando los dos estados están presentes en aproximadamente la misma proporción, hasta 200 K, donde el estado  $S_t = 9/2$  está poblado aproximadamente al 90%.<sup>68</sup> Concluyendo con la descripción de los complejos en esta secuencia de oxidaciones se tiene al estado más oxidado correspondiente a  $\text{Fd}_{\text{ox}}$  y sus análogos, tienen dos iones  $\text{Fe}^{\text{III}}$  con  $S = 5/2$  acoplados también antiferromagnéticamente para dar un estado basal  $S_t = 0$  –estado diamagnético– con estados excitados accesibles a temperaturas moderadas que son responsables de espectros  $^1\text{H}$  RMN desplazados isotrópicamente, al conferirle propiedades paramagnéticas.<sup>68,69</sup>

---

<sup>i</sup> Para un sistema dinuclear los espines de los dos sitios hierro con espines  $S_1$  y  $S_2$  pueden acoplarse para dar un espín total  $S_t$  con un valor entre  $|S_1 - S_2|$  a  $|S_1 + S_2|$  en intervalos enteros. En lo que resta del texto no se hará diferencia entre espines locales  $S_i$ , pero si se continuará distinguiendo  $S_t$ .

## Cúmulos trinucleares, Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>

### Función

A la fecha se especula mucho sobre la existencia y relevancia fisiológica de los cúmulos [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>] lineales. Una de las explicaciones de su presencia en sistemas biológicos puede ser el rearrreglo de cúmulos hierro-azufre de tipo [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>] a [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] como señal de estrés oxidativo o de cambios en la concentración de hierro. De entre los cúmulos [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>] lineales detectados hasta el momento tan solo el cúmulo reconstituido de una proteína recombinante ha sido obtenido bajo condiciones fisiológicas sin evidencia de que ocurra realmente *in vivo*.<sup>69</sup> El resto de ellos han sido detectados en muchas proteínas *in vitro*, formados a partir de [Fe<sub>3</sub>S<sub>2</sub>] cuboidal o de [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] por perturbaciones a la estructura del polipéptido.<sup>70</sup> Por estas razones, no se le ha asignado ninguna función a este tipo de centros polimetálicos. La mayoría de los ejemplos de este tipo de cúmulos ha sido descrita en los últimos cinco años sin contar el originalmente detectado en 1984, tabla 4.<sup>71</sup>

**Tabla 4. Enzimas donde el cofactor [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>] lineal ha sido formado y cuya estructura ha sido determinada en los últimos 5 años.**

Fuente	Proteína	Método de detección	Detalles de síntesis	Ref.
<i>T. thermophilus</i>	Ferredoxina			72
<i>S. acidocalarius</i>	Ferredoxina	UV-visible	Desnaturalización con pH > 8.6; GuHCl, GuSCN <sup>a</sup>	73
<i>A. ambivalens</i>	Ferredoxina	UV-visible, RPE	Degradación pH=10, GuHCl	74
<i>R. marinus</i>	Ferredoxina			75
<i>H. sapiens</i>	IRP1 <sup>b</sup>	RPE, EXAFS	Reconstituido	75
<i>E. coli</i>	PFL-AE	Mössbauer	Antes de ser reducido	76

<sup>a</sup>GuHCl = clorhidrato de guanidina. GuSCN = tiocianato de guanidina. <sup>b</sup>IRP1 = proteína reguladora de hierro 1. c PFL-AE = enzima activadora de piruvato formiato-licasa.

Los cúmulos cuboidales [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>], al igual que los de tipo [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>] y [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>], forman parte de cadenas redox en diversas enzimas y se encuentran siempre acompañados por otros centros redox. Es más, en algunas proteínas los cúmulos [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] pueden ser fácilmente convertidos a [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>] bajo condiciones oxidantes.<sup>82</sup> En la tabla 5 se compilan



las estructuras determinadas por difracción de rayos X en los últimos años de las oxidoreductasas que incluyen este cofactor.

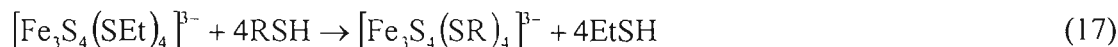
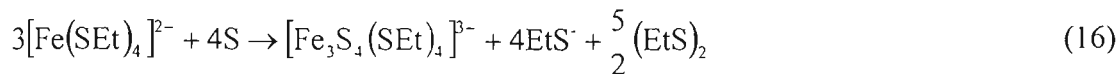
**Tabla 5. Enzimas con el cofactor  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$  cuboidal cuya estructura ha sido determinada en los últimos 5 años.**

Fuente	Enzima	Res [Å]	Ref.
<i>A. brasilense</i>	Glutamato sintetasa	3.0	77
<i>Synechocystis</i> PCC 6803	Glutamato sintetasa	2.8	78
<i>E. coli</i>	Succinato deshidrogenasa	2.6	50
<i>E. coli</i>	Aconitasa bifuncional	2.4	79
<i>E. coli</i>	Nitrato reductasa	2.2	80
<i>W. succinogenes</i>	Quinol:fumarato reductasa	2.2	81
<i>P. furiosus</i>	$\text{Fe}_3\text{S}_4$ Ferredoxina	1.5	82

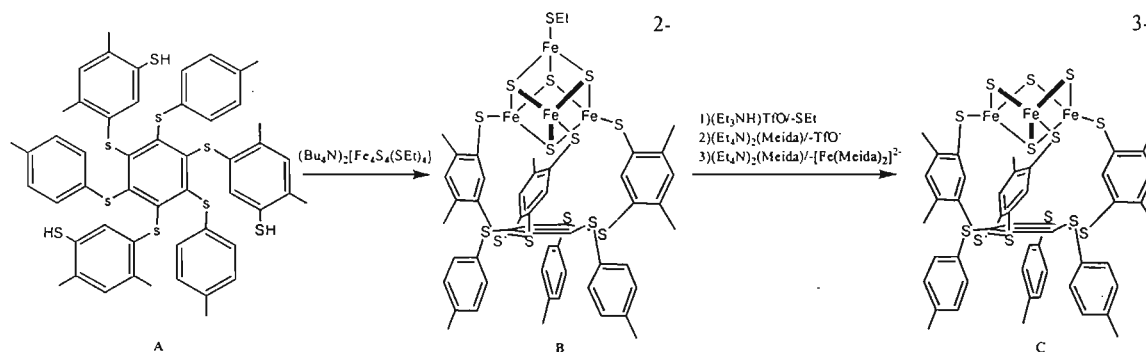
### **Síntesis de los modelos inorgánicos**

La síntesis de los cúmulos  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^+$  lineales precedió su detección en sistemas biológicos manipulados *in vitro*.<sup>83</sup> Los primeros modelos del tipo  $[\text{Fe}_3\text{S}_4(\text{SR})_4]^+$  fueron reportados en 1982 y diez años después fue reportado por el mismo grupo de investigación el último ejemplo conocido; de esta familia de compuestos solamente se ha determinado la estructura en estado sólido de uno de ellos. Aún más complicada, a juzgar por la existencia de tan solo un ejemplo, ha sido la síntesis de compuestos del tipo  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^0$  cuboidales. De hecho solamente se ha reportado la síntesis de un complejo en este estado de oxidación, mismo que afortunadamente ha sido caracterizado estructuralmente.<sup>84</sup> Ninguno de los reportes sobre los compuestos anteriores cae dentro del período a considerar en este trabajo, pero tal como en el caso de la rubredoxina forman parte esencial del recuento. La descripción del centro cuboidal adquirirá aún mayor importancia al final de la recopilación para la extensión hacia compuestos inorgánicos más complejos.

El primer paso para la síntesis de los compuestos lineales es la obtención de  $[\text{Fe}_3\text{S}_4(\text{SEt})_4]^{3-}$  mediante el método mostrado en la reacción 16. El producto es también la materia prima para los demás modelos que se obtienen por la sustitución de los ligantes  $\text{EtS}^-$  por  $\text{ArS}^-$ , reacción 17.



Para obtener el  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$  cuboidal se debió renunciar a la idea de unir los átomos de hierro a tiolatos monofuncionales, como se había realizado con la mayoría de los complejos sintetizados hasta entonces. La única ruta sintética exitosa requirió del empleo de un ligante tridentado semirígido diseñado para unirse a una estructura polinuclear  $\text{S}_3\text{R}$ , **A**. El compuesto **B** se forma al insertar en **A** un cúmulo tetranuclear por desplazamiento del ligante con  $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{SEt})_4]$ . El desplazamiento sucesivo de diferentes ligantes unidos al hierro en el ápice superior de la esquema 2 lleva a la eventual pérdida de este ión metálico y la obtención del cúmulo deseado **C**.<sup>84</sup>



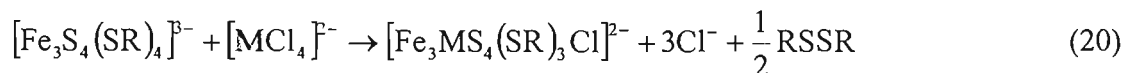
Esquema 2 Reacción para la obtención del único cúmulo  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^0$  cuboidal reportado, haciendo uso del ligante  $\text{S}_3\text{R}$ .

## Reactividad y propiedades

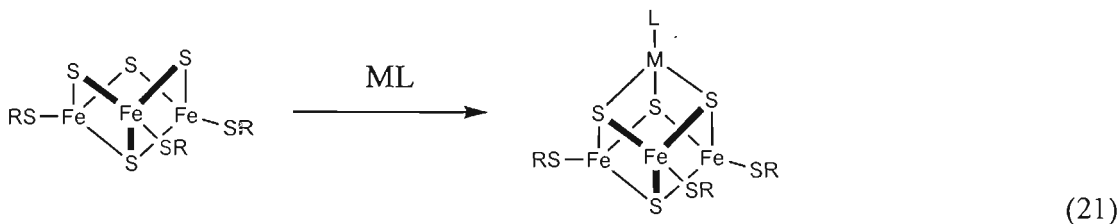
Las distancias y ángulos de enlace en el modelo estructural conocido concuerdan con aquellas del cúmulo en un ambiente proteico, y se asemejan a su vez también a los de los cúmulos biológicos y sintéticos de tipo  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^{2+}$ . Los espectros de Mössbauer de los complejos lineales obtenidos indican la existencia de centros  $\text{Fe}(\text{III})$  acoplados antiferromagnéticamente para producir un estado basal con  $S_t = 5/2$ . Estos compuestos exhiben diversas ondas de reducción que en voltamperometría cíclica parecen ser irreversibles y de las cuales la primera es la del par  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^{+0}$ .<sup>83</sup>

La configuración electrónica de los cúmulos  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$  cuboidales se puede inferir por comparación con las propiedades magnéticas y redox de los modelos con las de las proteínas:  $S = 1/2$  en el estado  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^+$ ; en  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^0$ , el doble intercambio con  $S = 9/2$  de un par deslocalizado  $\text{Fe}^{2.5+}\text{Fe}^{2.5+}$  se acopla antiferromagnéticamente con  $S = 5/2$  del hierro restante para dar  $S_t = 2$  correspondiente al arreglo de los tres metales.<sup>85</sup>

La reactividad de ambos tipos de cúmulos  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$  no está restringida a esta interconversión entre sus diferentes estados de oxidación. De importancia sintética para la obtención de cubanos  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  con sitios hierro diferenciados es el rearrreglo de la estructura lineal que acompaña la incorporación de un cuarto metal al cúmulo trimetálico para la formación de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+/+}$ . El camino que lleva a cualquiera de los dos estados de oxidación del cubano implica un cambio de estado de oxidación de los hierros en  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^+$  de estar todos en estado ferroso a pasar a ser una combinación de estos ferrosos y férricos. Los agentes reductores pueden ser o el complejo metálico que se agrega, reacción 19, o los ligantes tiolato que se desprenden, reacción 20.



El complejo cuboidal conserva su arreglo inicial al unir otros metales para completar el ápice faltante de un cubano  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  o un cubano heterometálico, que no encuentra ningún homólogo biológico a la fecha. Estas reacciones se deben a que el cúmulo cuboidal  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]^0$  es suficientemente nucleofílico como para unir metales en diferentes estados de oxidación, reacción 21. Esta reacción junto con aquellas 19 y 20 abre la posibilidad de la síntesis de los mismos fragmentos  $[\text{Fe}_3\text{MS}_4(\text{S}_3\text{R})\text{L}]^2$  con centros  $[\text{Fe}_3\text{MS}_4]$  en diferentes estados de oxidación debido a los diferentes estados de oxidación de  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$  lineal y cuboidal.<sup>86</sup>



## Ferredoxinas bacterianas, HiPIP, [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]

### ***Función***

Como ya se ha mencionado, las ferredoxinas son proteínas de hierro-azufre que median la transferencia de electrones en una gran variedad de reacciones metabólicas. Estas mismas funciones las cumplen también las proteínas hierro-azufre de altos potenciales (HiPIP por sus siglas en inglés) pues, como después fue establecido, forman parte de la misma familia (*vide infra*). Un grupo de ferredoxinas llamado de «tipo bacteriano» cuenta con un cúmulo [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] en el sitio activo. Estas ferredoxinas bacterianas a su vez se clasifican de manera más específica en subfamilias con base en la secuencia de sus péptidos. La mayor parte de dichas enzimas conserva al menos un dominio que incluye cuatro residuos de cisteína que mantienen unido el centro [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]. A través de procesos de evolución molecular de este grupo de proteínas bacterianas se han producido eventos de duplicación de genes entre secuencias, así como de transposición y de fusión, resultando en la aparición de proteínas con múltiples centros hierro-azufre. Existen por ejemplo enzimas que cuentan con cúmulos de tipo (2[Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]) así como las poliferredoxinas, entre otras. En algunas de las ferredoxinas bacteriales uno de los dominios duplicados ha perdido una o más de las cuatro cisteínas conservadas. Esto ha dado pie a la formación de centros [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>] en lugar de a centros [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>], mientras que otros dominios han incluso perdido sus propiedades de unión hierro-azufre.<sup>87</sup> También se han encontrado casos en los que el centro [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] se conserva así como algunos de los residuos de cisteína, pero los restantes son substituidos por otros amino ácidos, como lo es el caso de un hierro unida a un aspartato, uno unido a una histidina, o bien, dos hierros unidos a glutamina.<sup>16,91,92</sup> La cantidad y diversidad de funciones de las proteínas con estos cúmulos tetranucleares puede apreciarse en la tabla 6.

### ***Síntesis de los modelos inorgánicos***

El predominio del cúmulo [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] dicatiónico se hace patente en la tabla 7 donde se da un listado de los complejos sintetizados por primera vez o con fines analíticos en los últimos

**Tabla 6. Enzimas que contienen el cúmulo  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  y cuya estructura ha sido determinada en los últimos 5 años.**

Organismo	Enzima	Tipo	Res. [Å]	Ref.
<i>Pelobacter acidigallici</i>	Pirogallol hidroxiltransferasa	Oxidoreductasa	2.35	88
<i>Desulfovibrio fructosovorans</i>	Citocromo-c3 hidrogenasa	Oxidoreductasa	1.83	89
<i>Desulfovibrio vulgaris</i>	Citocromo-c3 hidrogenasa	Oxidoreductasa	1.34	90
<i>Clostridium aminobutyricum</i>	Vinilacetil-CoA delta-isomerasa	Isomerasa	1.60	91
<i>Sus scrofa</i>	Dihidropirimidin deshidrogenasa (NADP+)	Transporte de electrones	1.90	92
<i>Escherichia coli</i>	Biotina sintetasa	Transferasa	3.40	28
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	Adenilsulfato reductasa	Oxidoreductasa	1.60	93
<i>Escherichia coli</i>	Coproporfirinogen III Oxidasa	Oxidoreductasa	2.07	94
<i>Carboxydotherrnus hydrogenoformans</i>	CO deshidrogenasa, reducida	Oxidoreductasa	1.64	95
<i>Desulfovibrio gigas</i>	Formiato deshidrogenasa	Deshidrogenasa	1.80	96
<i>Thermus thermophilus</i>	Uracil-DNA Glicosilasa	Hidrolasa	1.50	97
<i>Bacillus thermoproteolyticus</i>	[4Fe-4S] Ferrodoxina, oxidada	Transporte de electrones	0.92	98
<i>Escherichia coli</i>	Formiato deshidrogenasa	Oxidoreductasa	1.60	99
<i>Staphylococcus aureus</i>	MoaA	Proteína de unión a ligante	2.80	100
<i>Synechococcus elongatus</i>	Fotosistema I	Fotosíntesis	2.50	101
<i>Azotobacter vinelandii</i>	Nitrogenasa	Oxidoreductasa		102
<i>Desulfovibrio vulgaris</i>	Proteína Cúmulo Híbrido	Desconocida <sup>a</sup>	1.25	103
<i>Thermus aquaticus</i>	Ferrodoxina de siete hierros	Transporte de electrones	1.64	104
<i>Carboxydotherrnus hydrogenoformans</i>	Acetil-CoA Sintetasa	Oxidoreductasa	2.20	105
<i>E. coli</i>	RNA uridine méthyltransferase	Desconocida <sup>a</sup>	1.95	106

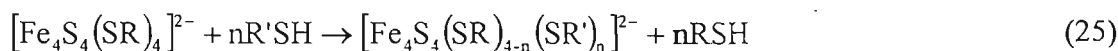
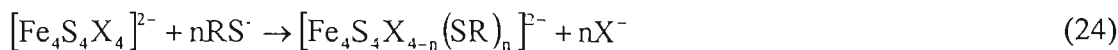
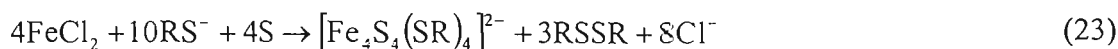
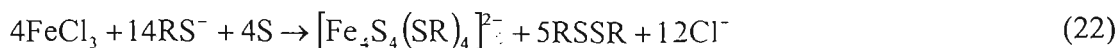
a Se conoce la reacción química realizada, pero no su función metabólica.; MoaA proteína A de la biosíntesis de molibdopterina.

cinco años. En total se han sintetizado alrededor de 100 compuestos de este tipo, de los cuales aproximadamente el 75% de ellos cuentan con el cúmulo  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$ . Los métodos de preparación, reacciones 19, 22-25, así como la desproporción de dos cúmulos menores  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^+$ , son de gran importancia no sólo para el estudio de centros dicatiónicos sino también para la síntesis de centros  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  en otros estados de oxidación. Por ejemplo la reacción 22 se considera de autoensamblaje y hace uso de tiolatos como reductores. Mientras tanto en la reacción 23, también de autoensamblaje, se emplea al metal como agente reductor. Más allá de estas dos últimas reacciones, aquellas utilizadas más frecuentemente para la síntesis de los compuestos presentados en la tabla 6 fueron las reacciones de desplazamiento 24 y 25. La reacción 25 exhibe mejores rendimientos si el ligante a desplazar es un tiolato alquílico por uno de mayor acidez.

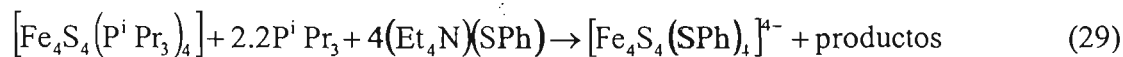
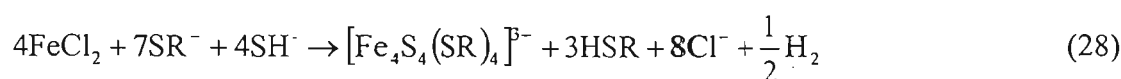
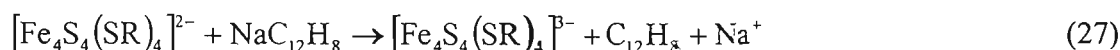
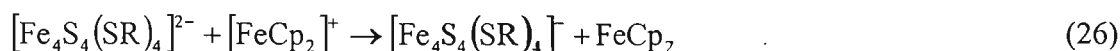
**Tabla 7 Preparación y caracterización de modelos de cúmulos [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]<sup>z</sup>**

Centro	Ligante	Caracterización	Ref.
[Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> ] <sup>2+</sup> L <sub>4</sub>	S-2-(4-NO <sub>2</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N	Prep, UV, RMN, Eq, RX	107
	SeCH <sub>3</sub>	Prep, IR, Rm, RX	108
	CN	Prep, RPE, Ms, Eq, RX	109
	SCH <sub>2</sub> CH(OH)Me	Prep, UV, RMN, Mx, RX	110
	Éteres corona	Prep, UV, RMN, Eq	111
	Péptidos de cisteína	Prep, UV, RPE, Eq	112
	N[Si(Me) <sub>3</sub> ]	Prep, Eq, RX	54
	Cl <sup>a</sup>	KX, Ma	57,113
	SEt <sup>a</sup>	Ma	57,114
	Br <sup>a</sup>	Ma	58
	I <sup>a</sup>	Ma	58
	Smes	KX	114
	SBz	KX	114
	SPh	KX	114
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub>	Prep, E, NMR	114
	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NMR, XR	115
	4-NMe <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Prep, AS, E	115
	4-Nbu <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	E, NMR	115
	4-R <sub>3</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R = Et, Bu)	Prep, E, NMR	115
	[Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> ] <sup>2+</sup> L <sub>3</sub> L' <sup>e</sup>	L=SEt, L'=SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	EPE
L=SEt, L'=SC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> OH		EPE	116
L=SEt, L'=SC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		EPE	116
L=SEt, L'=SC <sub>6</sub> H <sub>12</sub> OH		EPE	116
L=SEt, L'=SC <sub>11</sub> H <sub>23</sub>		EPE	116
L=SEt, L'=SC <sub>11</sub> H <sub>22</sub> OH		EPE	116
L=A,		Prep, IR, Ma, Mo, EPE,	116
L'={Fe <sub>2</sub> [CH <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> S) <sub>3</sub> ](CO) <sub>5</sub> }		Eq	
L=A, L'=Ni(L <sub>O</sub> -S <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ) <sup>b</sup>		Prep, RMN, RX	117
L=A, L'=S(Et)[Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> (A)]		Prep, RMN, RX	118
L=A, L'=bdt <sup>c</sup>		Prep, RMN	118
L=A, L'=[Ni(phma)] <sup>d</sup>		Prep, RMN, Mas	118
L=A, L'=SEt		RMN	118
L=A, L'=OTf		RMN	118
L=A, L'=Cl		RMN	118
[Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> L <sub>3</sub> L'		L=A, L'=SEt	Prep, RMN, Eq, Ms, RPE
	L=A, L'=SPh	Prep, RMN, Eq, Ms, RPE	119

<sup>a</sup>Ya sintetizado anteriormente, nuevo método por ionización de electrospray en fase gaseosa, <sup>b</sup>L<sub>O</sub>-S<sub>2</sub>N<sub>2</sub>=N,N'-diethyl-3,7-diazanonan-1,9-diolato(2-), <sup>c</sup>bdt=bencen-1,2-ditionato, <sup>d</sup>phma=N,N'-1,2-fenilenbis(2-acetiltilio)acetamidato(4-), A=(S<sub>3</sub>R)



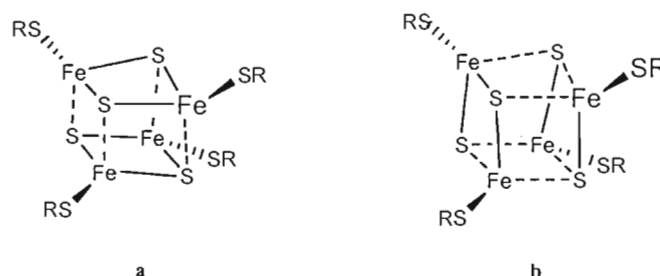
Los cúmulos  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{3+}$  fueron observados inicialmente por la oxidación electroquímica de sus análogos  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$ , y posteriormente fue posible su síntesis por oxidación química, como se muestra en la reacción 26 (Cp =  $\eta^5$ -ciclopentadienilo). De manera similar, la reducción química de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$  requiere de agentes con potenciales cercanos a -1.5 V para llevar a los cúmulos al estado monocatiónico  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^+$ , reacción 27. Una ruta alternativa que no depende de la síntesis previa de un compuesto análogo en un estado de oxidación mayor es el que se muestra en la reacción 28. El último cúmulo a considerar es aquel con todos los átomos de hierro en estado ferroso,  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^0$ , que aunque se ha detectado primero por reducción electroquímica y después como un producto de reducción y sustitución de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{PR}_3)_4]^+$ , reacción 29, nunca ha sido aislado.<sup>119</sup>



## Estructura

La estructura cuboidal idealizada de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  consiste en un cubo donde los ápices están ocupados de manera alternada por átomos de Fe y S. Para describir las distorsiones del cubo ideal es más fácil visualizar la estructura como un tetraedro de cuatro átomos de hierro cuyo eje  $\text{S}_4$  es congruente con aquel de un segundo tetraedro formado por los átomos de azufre, y por lo tanto, idealmente deberían tener los mismos elementos de

simetría que  $T_d$ . Todas las estructuras conocidas en estado sólido de proteínas y modelos inorgánicos presentan distorsiones de la simetría ideal de dichos tetraedros, como se puede observar en la figura 3; existe un único registro de un cubano con simetría estrictamente tetraédrica que pertenece al grupo puntual  $T_d$ , aunque los ligantes terminales de los átomos de hierro son cloruros  $[\text{Fe}_4\text{S}_4\text{Cl}_4]^{2-}$ , y por lo tanto no puede ser comparado con aquellos que tienen tiolatos terminales.<sup>120</sup> La mayoría de las estructuras presentan una distorsión hacia una simetría  $D_{2d}$  por la compresión o elongación no homogénea de los enlaces paralelos a uno de los ejes  $S_4$ , generando cuatro enlaces Fe-S «cortos» y ocho enlaces «largos» (figura 4a), o viceversa, ocho enlaces Fe-S «cortos» y cuatro enlaces «largos» (figura 4b).



**Figura 3 Ejemplos de las distorsiones más comunes en un cubano  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ . Las líneas discontinuas ilustran enlaces cortos.**

Del gran número de estructuras de rayos-X disponibles de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{+/2+}$  se puede proponer un intervalo de distancias hierro-tiolato terminal mayor a 2.28 Å para los cúmulos monocatiónicos, 2.28-2.25 Å para los dicatiónicos y 2.21 Å para  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{3+}$ , definido por la única estructura reportada. Se observa que, como es de esperarse, al aumentar el estado de oxidación de los centros metálicos las distancias Fe-SR disminuyen debido a una mas fuerte interacción electrostática. Un parámetro estructural frecuentemente usado es el volumen del cúmulo, sin embargo las conclusiones que se pueden derivar de este tipo de análisis deben tomarse con precaución dadas las diversas maneras que se han propuesto para calcular dicho volumen. La conclusión general -cuya trascendencia es igualmente ambigua- es que los cúmulos parecen aumentar aproximadamente entre 2 y 3% su volumen al reducir los cúmulos del estado trivalente al divalente.



## **Reactividad y propiedades**

Históricamente se observó como principal característica de las metaloproteínas con cúmulos  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  que existen dos diferentes tipos de comportamiento redox: uno en que la conversión entre estados reducidos y oxidados tienen potenciales medios cercanos a -0.4 V respecto al electrodo normal de hidrógeno, ENH; la segunda categoría comprende aquellas con potenciales medios cercanos a 0.3 V, como las proteínas HiPIP.<sup>121</sup> Posteriormente se reconoció, en parte con ayuda de los modelos sintéticos, que estos dos grupos son proteínas de naturaleza muy similar que presentan una secuencia de transferencia de electrones, esquema 3. Dichas transferencias se dan por el cambio en el estado de oxidación de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ , con los cúmulos de  $\text{Fd}_{\text{ox}}$  y  $\text{HiPIP}_{\text{red}}$  en el mismo estado de oxidación, sus parejas reducidas y oxidadas, y una última reducción al estado  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^0$ . Se ha establecido que el ambiente proteico es el causante de la diferencia radical entre los potenciales redox ejerciendo una influencia tan particular sobre el centro de hierro-azufre que no puede ser igualada por los efectos de un solo ligante de azufre en los análogos, por lo que no es posible modelar con un solo complejo toda la cadena redox del esquema 3.<sup>115</sup>



**Esquema 3** Secuencia de reducción de los cúmulos encontrados en Ferredoxinas, HiPIPs y sus análogos. Nit corresponde a la proteína de hierro de la nitrogenasa.

Las reacciones en el esquema 3 resumen la reactividad de los modelos tetranucleares que representan la principal característica a modelar además de ser uno de los principales métodos sintéticos para los diferentes estados de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ . A pesar de que la serie de interconversiones en el esquema 3 ha sido demostrada por métodos electroquímicos, pocas veces se ha conseguido llevar a cabo todas las reacciones redox con el mismo sistema sintético, pues la reducción y oxidación terminales suelen ser irreversibles. El gran número de complejos conocido ha permitido modular los potenciales de reducción al variar los sustituyentes SR y alterar la covalencia del enlace, pues al aumentar ésta los estados de oxidación más altos son estabilizados disminuyendo

los potenciales de reducción del sistema.<sup>122,123</sup> Así, se han llegado a establecer intervalos de potenciales de reducción para los modelos: los potenciales de los pares redox  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2-}/[\text{Fe}_4\text{S}_4]^+ / [\text{Fe}_4\text{S}_4]^0$  se encuentran en los intervalos -0.6 y -1.04/-1.42 y -1.8 V en disolventes apróticos; los del estado más oxidado, en cambio se encuentran alrededor de -0.2 V.<sup>115</sup> Los compuestos de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^-$  son sumamente inestables con respecto a la oxidación: son sensibles a  $\text{O}_2$  y fácilmente descompuestos u oxidados por especies próticas. El último par redox en el esquema 3  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^0/\text{Nit}$  corresponde a la analogía que se establece entre los cúmulos descritos en esta sección y el recientemente descrito de la nitrogenasa de *A. vineladii*, mismo que representa el primer ejemplo de un cúmulo  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  unido a una proteína en tres estados de oxidación,  $E_{1/2}([\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+/+/0}) = -0.31$  V y -0.79 V; el valor poco negativo del segundo potencial quizá se deba a la estabilización por puentes de hidrógeno.<sup>124</sup>

Las características magnéticas y electrónicas de las proteínas son fielmente reproducidas por los modelos, como se ha determinado con base en los datos de espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (RPE), y Mössbauer. En el caso de  $\text{HiPIP}_{\text{ox}}$  y sus análogos, el estado  $S_t = 1/2$  es compuesto por el acoplamiento antiferromagnético de dos pares de átomos de hierro, un par deslocalizado  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$  con  $S = 9/2$  y otro par localizado  $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ , con  $S = 4$ . Por su parte, tanto las proteínas  $\text{HiPIP}_{\text{red}}$  y  $\text{Fd}_{\text{ox}}$  como sus complejos modelo presentan  $S_t = 0$  (apareamiento antiparalelo de dos pares  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ), diamagnetismo también observado en los espectros RMN, aunque también se notan con esta técnica la presencia de estados excitados a baja energía. Adicionalmente, los espectros de UV-visible de los modelos inorgánicos son sumamente parecidos a los de  $\text{HiPIP}_{\text{red}}$  y  $\text{Fd}_{\text{ox}}$ . Los modelos del cúmulo  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^+ \text{Fd}_{\text{red}}$ , con  $S_t = 1/2$  concuerdan con su espectro de absorción y tienen espectros RMN bien resueltos pero con mayores desplazamientos isotrópicos que aquellos del diamagnético  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$  debido a que el espín  $S_t = 1/2$  es el estado basal y no solo un estado excitado. No obstante, se encuentran en la literatura otros estados de espín en los análogos  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^0$ , observados también en algunas de las moléculas biológicas: i) la mayoría tiene el ya mencionado estado basal  $S_t = 1/2$ ; ii) algunos contienen estados puramente  $S_t = 3/2$ ; o iii) se puede tener una mezcla de estados  $S_t = 1/2$  y  $S_t = 3/2$ . El cúmulo en el siguiente estado de

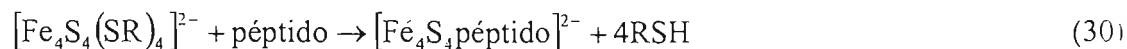
oxidación, el terminal en el esquema 3  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^0$ , tiene un estado basal con  $S_t = 4$ , con tres de los espines  $\text{Fe}^{\text{II}}$  paralelos y uno alineado en dirección contraria.<sup>68, 85</sup>

## Mas allá de $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$

La investigación de los cúmulos  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  de ferredoxinas y HiPIPs ha proporcionado información suficiente para llegar a un grado de comprensión detallado de las propiedades de los cúmulos en el ambiente proteico. Los avances derivados de estos estudios y de hallazgos recientes provenientes de los campos de biología molecular y la cristalografía de proteínas han estimulado a la exploración de nuevos patrones de coordinación que van más allá de la síntesis con fines de reproducción de propiedades espectroscópicas. Esto incita a pensar que en el futuro los proyectos sintéticos se enfocarán a la obtención de compuestos modelo que posean reactividad similar a la de las metaloenzimas en cuestión.

### ***$[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ unido a péptidos***

Se han sintetizado recientemente complejos de coordinación entre un cúmulo  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  y polipéptidos diseñados, las llamadas «maquetas de ferredoxina», por servir como análogos estables y solubles en medio acuoso. Estas maquetas adicionalmente dan una idea de las secuencias mínimas de residuos necesarias para proporcionar estabilidad a los centros metálicos en un ambiente proteico. Existen dos métodos de preparación, aquel mostrado en la reacción 30 que constituye una extrapolación de las reacciones de sustitución; el segundo método es el de reconstitución, similar al de las reacciones 22 o 28, usando  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{S}$ , un agente reductor y el péptido disuelto en una solución amortiguadora acuosa<sup>125,115</sup> En este último método en el cual la secuencia de los péptidos empleados para estos procedimientos, un polipéptido de 63 residuos para la sustitución o el polipéptido **IGA** (**IGA**:  $\text{NH}_2\text{-KLCEGGCIGCGACGGW-CONH}_2$ ), es importante en la reconstitución.



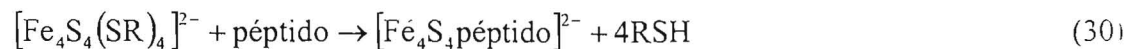
oxidación, el terminal en el esquema 3  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^0$ , tiene un estado basal con  $S_t = 4$ , con tres de los espines  $\text{Fe}^{\text{II}}$  paralelos y uno alineado en dirección contraria.<sup>68, 85</sup>

## Mas allá de $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$

La investigación de los cúmulos  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  de ferredoxinas y HiPIPs ha proporcionado información suficiente para llegar a un grado de comprensión detallado de las propiedades de los cúmulos en el ambiente proteico. Los avances derivados de estos estudios y de hallazgos recientes provenientes de los campos de biología molecular y la cristalografía de proteínas han estimulado a la exploración de nuevos patrones de coordinación que van más allá de la síntesis con fines de reproducción de propiedades espectroscópicas. Esto incita a pensar que en el futuro los proyectos sintéticos se enfocarán a la obtención de compuestos modelo que posean reactividad similar a la de las metaloenzimas en cuestión.

### ***$[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ unido a péptidos***

Se han sintetizado recientemente complejos de coordinación entre un cúmulo  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  y polipéptidos diseñados, las llamadas «maquetas de ferredoxina», por servir como análogos estables y solubles en medio acuoso. Estas maquetas adicionalmente dan una idea de las secuencias mínimas de residuos necesarias para proporcionar estabilidad a los centros metálicos en un ambiente proteico. Existen dos métodos de preparación, aquel mostrado en la reacción 30 que constituye una extrapolación de las reacciones de sustitución; el segundo método es el de reconstitución, similar al de las reacciones 22 o 28, usando  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{S}$ , un agente reductor y el péptido disuelto en una solución amortiguadora acuosa<sup>125,115</sup> En este último método en el cual la secuencia de los péptidos empleados para estos procedimientos, un polipéptido de 63 residuos para la sustitución o el polipéptido **IGA** (**IGA**:  $\text{NH}_2\text{-KLCEGGCIGCGACGGW-CO-NH}_2$ ), es importante en la reconstitución.



La secuencia de **IGA** contiene el patrón Cys-(X)<sub>3</sub>-Cys-(X)<sub>2</sub>-Cys-(X)<sub>2</sub>-Cys encontrado frecuentemente en ferredoxinas y que ya ha demostrado promover una reconstitución eficiente del complejo. **IGA**-[Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] exhibe una reacción redox dependiente del pH consistente con los estudios electroquímicos de la ferredoxina 1 de *A. vinelandii*. Los estudios por espectroscopia óptica del complejo oxidado **IGA**-[Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]<sup>2+</sup> y de aquel reducido por ditionito de sodio **IGA**-[Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]<sup>+</sup> son indistinguibles de los prototípicos.<sup>113</sup>

Por otro lado, el péptido de 63 residuos, fue diseñado para formar una estructura hélice-bucle-hélice, tal que dos residuos His puedan estabilizar un ion metálico que a su vez se encuentre unidos al cúmulo [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] a través de un residuo Cys, ver figura 4a. Se logró que el cúmulo hierro-azufre se uniese unido a dos cisteínas, una de las cuales sirvió además como puente a Ni<sup>II</sup>(N·Hys).<sup>126</sup> Se confirma así la posibilidad de utilizar péptidos diseñados como plantillas para estabilizar subunidades de complejos más discretos y así modelar ensamblajes de mayor complejidad encontrados en metaloproteínas.

### ***Metaloenzimas [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(S<sub>3</sub>R)]·SML***

Durante el desarrollo de la química de los cúmulos [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] y [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>] se produjo una variedad de compuestos cuboidales que en la subestructura [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] cuenta con todas las aristas S y tres de las aristas Fe(SR) equivalentes pero un sitio hierro diferenciado: un hierro unido a un ligante terminal diferente a SR, es decir [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(SR)<sub>3</sub>L]. De estos complejos con sitios diferenciados se tienen ejemplos como [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(SEt)<sub>3</sub>(SC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>OH)]<sup>2-</sup>, tabla 6, sin mayor relevancia bioinorgánica que la expansión de una base de datos espectroscópicos.<sup>118</sup> En cambio, las reacciones de [Fe<sub>3</sub>MS<sub>4</sub>(S<sub>3</sub>R)L] estrechamente ligadas con la reacción 21, donde se incorpora un metal junto con su ligante al marco cuboidal [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>] producen una cantidad considerable de compuestos cuboidales con sitios diferenciados de mayor interés.<sup>107</sup>

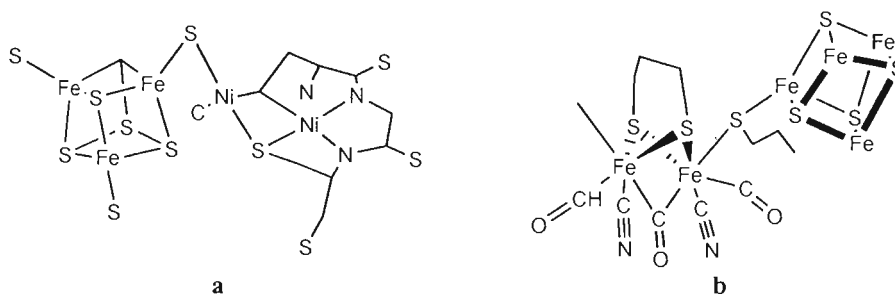


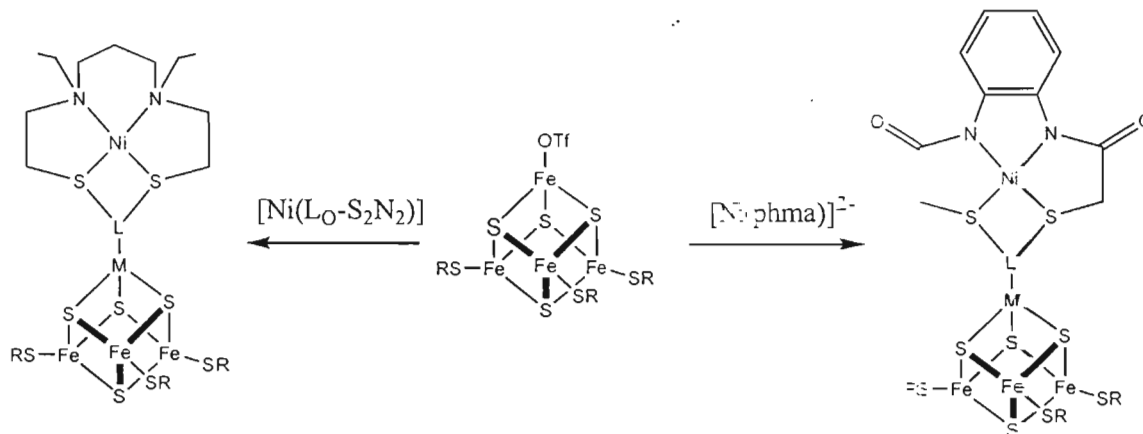
Figura 4 a) Estructura del cúmulo A de la acetil-CoA sintasa y b) estructura del cúmulo H de las enzimas hidrogenasa.

En este caso los centros a modelar son aquellos relacionados con el metabolismo de CO, cúmulo A, y el de H<sub>2</sub>, cúmulo H. Estructuralmente, el cúmulo A ha sido modelado como un cúmulo Ni-Ni-[Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] en el que un cubano [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] es unido por un azufre puente a la subunidad Ni-S<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. En la cual el átomo de níquel proximal al cúmulo tetranuclear presenta una geometría tetraédrica y el níquel distal una geometría cuadrada plana, figura 4a. El cúmulo H es un cúmulo [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] convencional con un puente cisteidinil a un centro [Fe<sub>2</sub>S<sub>3</sub>] organometálico. En este subsitio organometálico cada hierro se une a una molécula de monóxido de carbono y un ligante CN<sup>-</sup>, y comparte a manera de puente con el otro hierro del subsitio, un CO y dos átomos de azufre, figura 4b.<sup>127</sup>

El metabolismo de CO por la monóxido carbono deshidrogenasa/acetil CoA sintasa (CODH/ACS) es mediado por uno de dos mecanismos: la oxidación reversible para formar CO<sub>2</sub> catalizada en el cúmulo C; el otro mecanismo consiste en la reacción reversible con la coenzima A y un grupo metilo para formar acetil coenzima A, catalizada en el cúmulo A. La otra reacción metabólica a tratar es, la reducción reversible de protones a H<sub>2</sub> llevada a cabo en las hidrogenasas. Se han aislado y caracterizado dos tipos de hidrogenasa, la hidrogenasa níquel-hierro y la hidrogenasa de hierro, esta última es la que contiene al cúmulo H.<sup>128,129</sup>

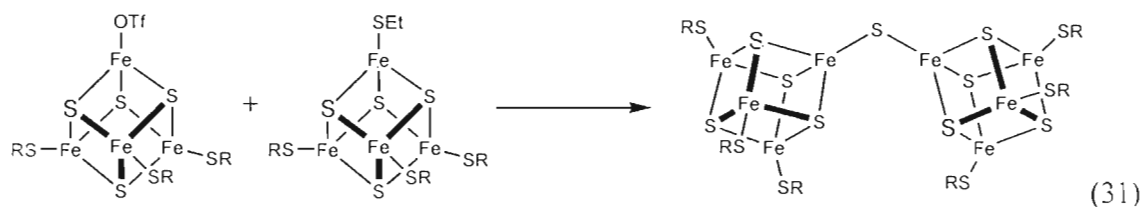
Este año han sido obtenidos resultados que se acercan a la formación de un análogo del cúmulo A. Para el autor, el reto de obtener un modelo del sitio A se compone de tres pasos; el primero es la síntesis de la subunidad planar Ni-S<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; segundo

es el aislamiento de un compuesto binuclear que contenga el átomo puente, mantenga la estructura plana de Ni-S<sub>2</sub>N<sub>2</sub> y contenga la geometría tetraédrica en el puente; por último, el paso que ha demostrado ser más difícil es la formación del puente [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]-( $\mu_2$ -SR)-Ni con la estereoquímica deseada en el Ni(II) proximal, los resultados de este último paso se muestran en el esquema 4. Una vez más el uso del ligante rígido S<sub>3</sub>R, empleado en la síntesis y reacciones del centro [Fe<sub>3</sub>S<sub>4</sub>] provee artificialmente el sistema diferenciado que biológicamente provee la proteína. Este ligante facilita reacciones de sustitución regioselectivas sobre el Fe no equivalente y a su vez permite el seguimiento de la reacción por RMN <sup>1</sup>H por medición de los desplazamientos de los sustituyentes del tiofenilo coordinado. La síntesis del compuesto [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]-NiS<sub>2</sub>N<sub>2</sub> con dos ligantes planares diferentes NiS<sub>2</sub>N<sub>2</sub> es delineada en el esquema 4.

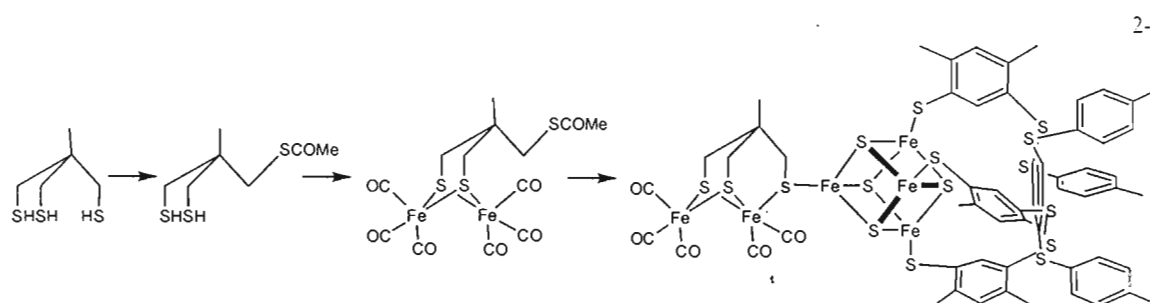


Esquema 4 Intentos en la formación del puente de azufre en [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]-( $\mu_2$ -SR)-Ni.

Pese a que en los productos mostrados en el esquema 4 no se logró la formación de un puente [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(S<sub>3</sub>R)]-( $\mu_2$ -SR)-ML, la reacción de dos complejos diferenciados desiguales fue capaz de producir un puente ( $\mu_2$ -SR). Este es el primer ejemplo demostrado cristalográficamente de un puente tiolato a [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] en ausencia de cualquier soporte. Esto puede indicar que el tipo de puentes deseado es viable aunque lábil, estabilizado por la conformación de la proteína, lo cual requiere que en futuros intentos de modelado se establezca un vínculo entre la subunidad de níquel y el cubano diferenciado.<sup>121</sup>



Hasta principios de este año la más reciente monografía respecto a los modelos de hidrogenasas había señalado la carencia de modelos funcionales o estructurales precisos<sup>127</sup>, cuando el empleo de complejos con el ligante S<sub>3</sub>R ya mencionado produjo una muy buena aproximación al cúmulo H, y demostró su funcionamiento como un electrocatalizador para la reducción de hidrógeno: la síntesis del primer cúmulo metalozufrado involucrado en la catálisis de moléculas pequeñas. La secuencia de reacciones que fueron necesarias está delineada en el esquema 5. Las características importantes para la síntesis es la formación del análogo al subsitio de dos hierros, donde a diferencia de ligantes mixtos tiolato/tioéter, el azufre del tioéster no es capaz de desplazar al CO para coordinarse al Fe. La reacción por 12 horas de este subsitio, [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>] con el complejo [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(S<sub>3</sub>R)(SEt)] diferenciado en el hierro distal por el ligante SEt labil, da el compuesto [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(CO)<sub>5</sub>](μ<sup>2</sup>-S)-[Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(S<sub>3</sub>R)].



**Esquema 5 Ruta para la obtención de un análogo estructural y funcional del cúmulo H de la hidrogenasa de hierro: [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(CO)<sub>5</sub>](μ<sup>2</sup>-S)-[Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(S<sub>3</sub>R)].**

A pesar de no contar con la estructura de rayos X del análogo del cúmulo H, su presencia fue establecida por los resultados de la espectrometría de masas, espectroscopia IR y Mössbauer. Los datos provenientes de esta última técnica son consistentes con cuatro posiciones diferenciadas de hierro, dos asociadas con el cubano diferenciado y dos con los hierros distal y proximal al cubano del subsitio. Los parámetros de Mössbauer,



son similares a aquellos atribuidos a los componentes del estado reducido de la hidrogenasa de *C. pasteurianum*. Por último, el ciclovoltamperograma de  $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{CO})_5]-(\mu^2\text{-S})\text{-}[\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{S}_3\text{R})]$  muestra que este electrocataliza la reducción de protones, desplazando la curva  $i$  vs.  $V$  de reducción de protones por +200 mV respecto a aquella en ausencia del catalizador.<sup>117</sup>

## Discusión

La química de los modelos de sitios activos de metaloenzimas hierro-azufre lleva ya 30 años de desarrollo impulsada fuertemente por el grupo de Holm, quien sintetizó el primer análogo y ha producido la mayoría de los compuestos —nada más que el 10% de la literatura relacionada con ellos en los últimos cinco años y con aún mayor presencia en las etapas iniciales de investigación. No existe otra combinación de un metal y no metal que haya dado un número de tipos estructurales como lo es el de hierro y azufre, con una cantidad de compuestos que sobrepasan por mucho la centena. La metodología sintética que con 2 elementos en tres estados de oxidación — $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  y  $\text{S}^{2-}$ —, y un catálogo pequeño de reacciones generales puede construir una familia tan diversa de compuestos como lo es  $\text{Fe}(\text{SR})_4$ ,  $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{SR})_4]$ ,  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$  lineal,  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$  cuboidal,  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ , cada uno en más de un estado de oxidación, da una idea del grado de comprensión que se tiene del tema.<sup>53</sup>

De entre tal arsenal de reacciones, las reacciones de sustitución prevalecen en la síntesis de todos los tipos de complejos siguiendo un patrón de sustitución que depende esencialmente de la acidez relativa de los ligantes desplazado y entrante; y donde productos inestables pueden ser estabilizados por ligantes voluminosos. Para ser capaces de desplazar los ligantes, es evidente que se necesita de una ruta para obtener los núcleos iniciales, para ésto se recurre a reacciones de autoensamblaje —siguientes en importancia a las de sustitución— a partir de una selección cuidadosa de equivalentes de reducción que pueden provenir de una combinación de  $\text{Fe}(\text{II})$  y compuestos azufrados (tiolatos, tioles o sulfuros). Una fracción de estos últimos se ocupa de la reducción y la otra toma el papel de ligante terminal. El punto débil de estos dos tipos de reacciones es la interconversión espontánea entre  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]^+$  y  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2-}$ .

Si se hace una distinción entre aquellos compuestos aislables de aquellos solamente detectados en solución nos podemos dar cuenta de que la conformación proteica y unión de los cúmulos al marco peptídico estabilizan especies que de otra manera son muy inestables. Por esto, la exploración de la síntesis de nuevos cúmulos se ha comenzado a dirigir hacia cúmulos unidos a estructuras más rígidas, como

oligopéptidos de hasta 65 residuos o ligantes rígidos. La manera en que los cúmulos son insertados a estas estructuras es una vez más por medio de las mismas reacciones de desplazamiento y autoensamblaje (reconstitución), que sin duda han servido para estabilizar especies de mayor complejidad.

Un efecto más del ambiente proteico es la influencia que este tiene sobre los potenciales de reducción del cúmulo, especialmente debido a los puentes de hidrógeno que estabilizan las especies más reducidas al disipar las cargas negativas adicionales. Adicionalmente a la determinación de los efectos de puentes de hidrógeno, polaridad y naturaleza del disolvente, etc. sobre el desplazamiento de los potenciales redox, los experimentos electroquímicos han sido de gran importancia para el progreso en el entendimiento de los análogos dando acceso a compuestos que solamente han sido detectados como producto de reducción u oxidación electroquímica. No obstante, los procesos redox con propósitos preparativos parecen no ser muy eficiente, prefiriéndose la reducción química de compuestos más oxidados excepto en el caso de la preparación de análogos de rubredoxina,  $[\text{Fe}(\text{SR})]^{4-}$ .

En cuanto a la caracterización de análogos y proteínas se trata, se le da gran importancia a la determinación de estructuras por difracción de rayos X porque se busca la correlación entre los parámetros geométricos y los estados electrónicos de los centros metálicos. Para la determinación de tales estados una de las técnicas estándar de caracterización, la RMN, aunque puede ser suficientemente poderosa como para determinar la estructura tridimensional de una proteína con excepción de las características de los cúmulos, no encuentra tanta utilidad sino es para detectar la presencia de estados excitados paramagnéticos accesibles para moléculas diamagnéticas. Para conseguir una descripción más detallada de las propiedades electrónicas son necesarios otros métodos espectroscópicos tales como Mössbauer, RPE o la absorción de rayos X.

Las técnicas Mössbauer, RPE y aquellas a estas relacionadas han sido las que en realidad han demostrado el gran éxito logrado en la síntesis de los análogos. Con ellas se

ha determinado la estructura electrónica de los cúmulos fisiológicos y sintéticos, encontrando un sorprendente semejanza entre ellos, y siendo incluso capaces de recrear efectos como los de valencia mixta de  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$ ,  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$  y  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ . En todos estos compuestos polinucleares se ha medido acoplamiento anti-ferromagnético ya sea entre átomos individuales,  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$ , o entre combinaciones de pares y metales individuales. Por lo tanto, los espines totales,  $S_t$ , toman en su mayoría los valores mínimos permitidos por este acoplamiento, siguiendo  $S_t = |S_i - S_j|$ , donde los subíndices  $j$  e  $i$  pueden representar los espines individuales o los de los pares acoplados entre sí. Así, estas técnicas han servido para probar que los estados de espín de estos cúmulos son una propiedad intrínseca de su geometría y estado de oxidación, es decir que, salvo por algunas distorsiones, son independientes del ambiente peptídico.

A pesar de esto, no se ha podido dilucidar hasta el momento la naturaleza de las diferentes distorsiones de  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^+$ , las presentadas y otras menos frecuentes, o la correlación que tienen los estados basales electrónicos. Sin embargo la plasticidad electrónica de estos núcleos parece ser, de hecho, extremadamente sensible al medio circundante al punto de que una misma molécula puede presentar dos diferentes estados de espín, uno en un ambiente solvatado y otro en uno sin solvatar.

Todo lo anterior hace evidente que los logros alcanzados en la síntesis de complejos metálicos que asemejen las propiedades estructurales y espectroscópicas de la relativamente gran variedad de proteínas hierro-azufre opacan los intentos de cualquier otro sistema estudiado, como lo es el de la nitrogenasa o la metanomonoxigenasa, tanto en precisión como en cantidad. Tan es esto así que han ayudado a comprender los datos obtenidos de los estudios de las macromoléculas biológicas, llegando incluso a conclusiones sobre los estados electrónicos de las enzimas por comparación con ya bien estudiados compuestos inorgánicos.

Lo que personalmente considero una gran deficiencia de estos estudios es la carencia de interés por obtener de sus espectaculares resultados alguna aplicación práctica. Incluso cuando se ha logrado todo un conjunto de compuestos que abarcan un

amplísimo intervalo de potenciales redox, solo se encuentra referencia a un posible interés industrial en dos de los artículos citados que traten exclusivamente de los centros hierro-azufre, incluso cuando el impacto en la industria podría ser profundo. Esta carencia contrasta fuertemente con otros proyectos bioinorgánicos, como lo pueden ser el del modelado de las enzimas nitrogenasa y metano monooxigenasa, donde son reiterativas las referencias a los procesos industriales de obtención de amoníaco. Bosch-Haber, y de la oxidación de metano, procesos Monsanto.<sup>130,131,132</sup>

Esta falta de impulso para enfocar el conocimiento de cúmulos hierro-azufre a sistemas funcionales se puede justificar por la dilucidación relativamente reciente –dentro de los últimos diez años- de estructuras enzimáticas importantes. De ser este el caso, no debe de olvidarse que incluso décadas anteriores a la dilucidación precisa del sitio activo de la nitrogenasa ya se buscaban compuestos de molibdeno y azufre para la reacción catalítica:  $3\text{H}_2 + \text{N}_2 \rightarrow 2\text{NH}_3$ . Incluso se han obtenidos algunos resultado satisfactorios tanto con conversiones estequiométricas como catalíticas, con el incentivo de lograr algún adelanto industrial.<sup>130</sup> Actualmente, uno de estos incentivos es el ímpetu hacia la llamada economía basada en hidrógeno que coincide con la determinación de la estructura de las hidrogenasas.<sup>133</sup> Conjuntamente estos dos hechos han incitado a la creación de un análogo del cúmulo H con la intención explícita de ser usado en la catálisis de  $\text{H}_2 \rightarrow 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$ , aplicable en las celdas de combustible.<sup>117</sup>

## Conclusiones

Sin duda la investigación sobre los centros metálicos hierro-azufre encontrados en proteínas ha sido fructífera. Se puede considerar que los métodos sintéticos empleados para la obtención de dichos complejos metálicos ya ha logrado un grado de madurez, contándose con procedimientos robustos para la síntesis de la mayor parte de los diferentes tipos de compuestos. Aún en los casos en que no se han encontrado métodos generales, se cuenta con rutas que han llevado siquiera a la síntesis de al menos un ejemplo de cada tipo estructural en estado sólido. Consecuencia de este éxito es la existencia de un gran conjunto de datos estructurales, espectroscópicos y electroquímicos que permiten la fácil clasificación de nuevos compuestos dentro de intervalos ya bien establecidos de propiedades geométricas y electrónicas.

La posibilidad de derivar conclusiones por analogía entre compuestos nuevos y ya conocidos no se limita a aquellos formados por química sintética inorgánica, sino que se extiende también a los formados por organismos vivos. Este es realmente el gran logro de la química de los compuestos de hierro-azufre: la replicación de propiedades estructurales y geométricas de los centros metálicos encontrados en las proteínas. Así, las conclusiones sobre la correlación entre topología, estructura electrónica y potenciales redox deducidas de los modelos inorgánicos pueden ser extrapoladas a los sistemas biológicos.

Sin embargo, todos estos resultados no son más que analogías entre propiedades físicas de modelos y enzimas. A la fecha, los esfuerzos por también replicar la reactividad de los cúmulos hierro-azufre se han enfocado en las propiedades redox que estos tienen aisladamente, con pocos reportes sobre sus papeles como catalizadores de las reacciones que, como buenos modelos, deberían de promover. Recientemente se ha buscado satisfacer esta carencia al intentar replicar estructuras que contienen al cubano  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  como una subunidad de una estructura inorgánica más complicada dentro de enzimas cuya actividad tienen un relevante símil industrial identificado. Sería deseable eventualmente el aprovechar el conocimiento que se podría considerar improductivo en aplicaciones con impacto en el ámbito cotidiano.

## Bibliografía

---

- 1 Un ejemplo reciente es: P. Gamez, P. G. Aubel, W. L. Driessen, J Reedijk, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 376.
- 2 H. A. O. Hill, P. J. Sadler, A. J. Thomson, *Metal Sites in Proteins and Models*. Berlin: Springer, **1999**.
- 3 Para una mayor idea del número de proteínas referidas, se recomienda visitar la página: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/> ; Como introducción a la búsqueda ver: S. McGinnis, T. L. Madden, *Nucleic Acids Res.* **2004**, 32, W20.
- 4 G. Henkel, B. Krebs, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 801.
- 5 M-H. Baik, M. Newcomb, R. A Friesner, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2385.
- 6 H. Beinert, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, 5, 2.
- 7 K. Ma, M. W. W. Adams, *Meth. Enzym.* **2001**, 334, 55.
- 8 F. E. Jenney, Jr, M. W. W. Adams, *Meth. Enzym.* **2001**, 334, 45-55.
- 9 E. D. Coulter, D. M. Kurtz, Jr., *Arch. Biochem: Biophys.* **2001**, 394, 76.
- 10 J. P. Emerson, E. D. Coulter, R. S. Phillips, D. M. Kurtz, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 39662.
- 11 D. M. Kurtz, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 902.
- 12 M. Millar, J. F. Lee, T. O'Sullivan, S. A. Koch, R. Fikar, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, 243, 333.
- 13 T. Okamura, S. Takamizawa, N. Ueyama, A. Nakamura, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 18.
- 14 A. L. Nivorozhkin, B. M. Segal, K. B. Musgrave, S. A. Kates, B. Hedman, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2306.
- 15 R. Sterner, *Meth. Enzym.* **2001**, 334, 23.
- 16 C. Kim, P. S. Brereton, M. F. J. M. Verhagen, M. W. W. Adams, *Meth. Enzym.* **2001**, 334, 30.
- 17 J. K. Hurley, R. Morales, M. Martinez-Julvez, T. B. Brodie, M. Medina, C. Gomez-Moreno, G. Tollin, *Bioch. Bioph. Acta*, **2002**, 1554, 5.
- 18 E. A. Berry, M. Guergova-Kuras, L. Huang, A. R. Crofts, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, 69, 1005.
- 19 A. Kletzin, A. S. Ferreira, T. Hechler, T. M. Bandejas, M. Teixeira, C. M. Gomes, *FEBS Letters*, **2005**, 579, 1020.
- 20 J. J. Müller, A. Lapko, G. Bourenkov, K. Ruckpaul, U. Heineman, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 2786
- 21 G. Kurisu, M. Kusunoki, E. Katoh, T. Yamazaki, K. Teshima, Y. Onda, Y. Kimata-Arigo, T. Hase, *Nat. Struct. Biol.* **2001**, 8, 117.
- 22 R. Morales, M. H. Charon, M. Frey, *Acta Crystallogr.* **2000**, D56, 1408.
- 23 A. Karlsson, Z. M. Beharry, D. M. Eby, E. D. Coulter, E. L. Neidie, D. M. Kurtz Jr., H. Eklund, S. Ramaswamy, *J. Mol. Biol.* **2002**, 318, 261.
- 24 A. P. Yeh, X. I. Ambroggio, S. L. A. Andrade, O. Einsle, C. Chatelet, J. Meyer, D. C. Rees, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 34499.
- 25 C. K. Wu, H. A. Dailey, J. P. Rose, A. Burden, V. M. Sellers, B.-C. Wang, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, 8, 156.

- 
- 26 C. R. Crossnoe, J. P. Germanas, P. Le Magueres, G. Mustata, K. L. Krause, *J. Mol. Biol.* **2002**, 318, 503.
- 27 C. R. D. Lancaster, R. Groß, J. Simon, *Eur. J. Biochem.* **2001**, 268, 1820.
- 28 F. Berkovitch, Y. Nicolet, J. T. Wan, J. T. Jarrett, C. L. Drennan, *Science* **2004**, 303, 76.
- 29 H. Dobbek, L. Gremer, R. Kiefersauer, R. Huber, O. Meyer, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2002**, 99, 15971.
- 30 H. Dobbek, V. Svetlitchnyi, J. Liss, O. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5382.
- 31 P. Haenzelmann, H. Dobbek, L. Gremer, R. Huber, O. Meyer, *J. Mol. Biol.* **2000**, 301, 1221.
- 32 I. Bonin, B. M. Martins, V. Purvanov, S. Fetzner, R. Huber, H. Dobbek, *Structure* **2004**, 12, 1425.
- 33 J. Armengaud, G. Sainz, Y. Jouanneau, L. C. Sieker, *Acta Cryst.* **2001**, D57, 301.
- 34 J. J. Truglio, K. Theis, S. Leimkuhler, R. Rappa, K. V. Rajagopalan, C. Kisker, *Structure* **2002**, 10, 115.
- 35 J. M. Rebelo, J. M. Dias, R. Huber, J. J. G. Moura, M. J. Romao, *Biol. Inorg. Chem.* **2001**, 6, 791.
- 36 M. Unciuleac, E. Warkentin, C. C. Page, M. Boll, U. Ermler, *Structure* **2004**, 12, 2249.
- 37 P. Rowland, S. Norager, K. F. Jensen, S. Larsen, *Structure* **2000**, 8, 1227.
- 38 R. H. H. van den Heuvel, D. I. Svergun, M. V. Petoukhov, A. Coda, B. Curti, S. Ravasio, M. A. Vanoni, A. Mattevi, *J. Mol. Biol.* **2003**, 330, 113.
- 39 S. A. Dikanov, A. A. Shubin, A. Kounosu, T. Iwasaki, R. I. Samoilova, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, 9, 753.
- 40 H. Bonisch, C. L. Schmidt, G. Schafer, R. Ladenstein, *J. Mol. Biol.* **2002**, 319, 791.
- 41 C. L. Colbert, M. M.-J. Couture, L. D. Eltis, J. T. Bolin, *Structure* **2000**, 8, 1267.
- 42 H. Palsdottir, C. G. Lojero, B. L. Trumpower, C. Hunte, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 31303.
- 43 C. Lange, J. H. Nett, B. L. Trumpower, C. Hunte, *EMBO J.* **2001**, 20, 6591.
- 44 X. Gao, X. Wen, L. Esser, B. Quinn, L. Yu, C.-A. Yu, D. Xia, *Biochemistry* **2003**, 42, 9067.
- 45 Y. Furusawa, V. Nagarajan, M. Tanokura, E. Masai, M. Fukuda, T. Senda, *J. Mol. Biol.* **2004**, 342, 1041.
- 46 A. Karlsson, J. V. Parales, R. E. Parales, D. T. Gibson, H. Eklund, S. Ramaswamy, *Science* **2003**, 299, 1039.
- 47 D. Stroebel, Y. Choquet, J.-L. Popot, D. Picot, *Nature* **2003**, 426, 413.
- 48 G. Kurisu, H. Zhang, J. L. Smith, W. A. Cramer, *Science* **2003**, 302, 1009.
- 49 J.-W. Nam, H. Noguchi, Z. Fujiimoto, H. Mizuno, S. Fushinobu, N. Kobashi, K. Iwata, T. Yoshida, H. Habe, H. Yamane, T. Omori, H. Nojiri, *Proteins* **2005**, 58, 779.
- 50 V. Yankovskaya, R. Horsefield, S. Tornroth, C. Luna-Chavez, H. Miyoshi, C. Leger, B. Byrne, G. Cecchini, S. Iwata, *Science* **2003**, 299, 700.



- 51 P. J. Ellis, T. Conrads, R. Hille, P. Kuhn, *Structure* **2001**, 9, 125.
- 52 L. M. Hunsicker-Wang, A. Heine, Y. Chen, E. P. Luna, T. Todaro, Y. M. Zhang, P. A. Williams, D. E. McRee, J. Hirst, C. D. Stout, J. A. Fee, *Biochemistry* **2003**, 42, 7303.
- 53 R. H. Holm, En *Comprehensive Coordination Chemistry*; L. Que, Jr., W. A. Tolman, Eds.; Elsevier: Nueva York, 2003, Vol. 8.
- 54 Y. Ohki, Y. Sunada, K. Tatsumi, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 172.
- 55 Y.-J. Fu, S. Niu, T. Ichiye, L.-S. Wang, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 1202.
- 56 X. Yang, X. B. Wang, S. Q. Niu, C. J. Pickett, T. Ichiye, L. S. Wang, *Phys. Rev. Lett.* **2002**, 89, 163401.
- 57 X. Yang, X. B. Wang, L. S. Wang, *Int. J. Mass Spectrom.* **2003**, 228, 797.
- 58 R. Morales, M. Frey, J.-M. Mouesca, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6714.
- 59 J. J. Mayerle, S. E. Denmark, B. V. DePamphilis, J. A. Ibers, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1032.
- 60 D. Beilke, R. Weiss, F. Loehr, P. Pristovsek, F. Hannemann, R. Bernhardt, H. Rueterjans, *Biochemistry* **2002**, 41, 7969.
- 61 I. F. Sevrioukova, *J. Mol. Biol.* **2005**, 347, 607.
- 62 S. Agarwalla, R. M. Stroud, B. J. Gaffney, *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 34123.
- 63 E. J. Leggate, E. Bill, T. Essigke, G. M. Ullmann, J. Hirst, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 10913.
- 64 Una monografía sobre la técnica de K-edge XAS de azufre se ha publicado recientemente: E. I. Solomon, B. Hedman, K. O. Hodgson, A. Dey, R. K. Szilagy, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 97.
- 65 A. Dey, T. Glaser, J. J.-G. Moura, R. H. Holm, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16868.
- 66 E. Anxolabéhère-Mallart, T. Glaser, P. Frank, A. Aliverti, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5444.
- 67 O. Huebner, J. Sauer, *J. Chem. Phys.* **2002**, 116, 617.
- 68 L. Noodleman, T. Lovell, T. Liu, F. Himo, R. A. Torres, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 259.
- 69 J. Gailer, G. N. George, I. J. Pickering, R. C. Prince, P. Kohlhepp, D. Zhang, F. A. Walker, J. J. Winzerling, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10121.
- 70 C. L. Higgins, P. Wittung-Stafshede, *Arch. Bioch. Biophys.* **2004**, 427, 154.
- 71 M. C. Kennedy, T. A. Kent, M. Emptage, H. Merkle, H. Beinert, E. Muenck, *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 14463.
- 72 S. Grin, C.L. Higgins, T. Soulimane, P. Wittung-Stafshede, *Eur. J. Biochem.* **2003**, 270, 1.
- 73 K. Jones, C. M. Gomes, H. Huber, M. Teixeira, P. Wittung-Stafshede, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, 7, 357.
- 74 P. Wittung-Stafshede, C.M. Gomes, M. Teixeira, *J. Inorg. Biochem.* **2000**, 78, 35.
- 75 M.M. Pereira, K.L. Jones, M.G. Campos, A.M. Melo, L.M. Saraiva, R.O. Louro, P. Wittung-Stafshede, M. Teixeira, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1601, 1.
- 76 C. Krebs, T. F. Henshaw, J. Cheek, B. H. Huynh, J. B. Broderick, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12497.

- 
- 77 C. Binda, R. T. Bossi, M. A. Vanoni, A. Mattevi, *Structure* **2000**, *8*, 1299.
- 78 R. H. H. Van Den Heuvel, D. Ferrari, R. T. Bossi, S. Ravasio, B. Curti, M. A. Vanoni, F. J. Florencio, A. Mattevi, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 24579.
- 79 C. H. Williams, T. J. Stillman, V. V. Barynin, S. E. Sedelnikova, Y. Tang, J. Green, J. R. Guest, P. J. Artymiuk, *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9*, 447.
- 80 R. A. Rothery, M. G. Bertero, R. Cammack, M. Palak, F. Blasco, N. C. J. Strynadka, J. H. Weiner, *Biochemistry* **2004**, *43*, 5324.
- 81 C. R. D. Lancaster, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1565*, 215.
- 82 M. S. Nielsen, P. Harris, B. L. Ooi, H. E. M. Christensen, *Biochemistry* **2004**, *43*, 5188.
- 83 K. S. Hagen, A. D. Watson, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3905.
- 84 J. Zhou, Z. Hu, E. Muenck, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1966.
- 85 V. Schuenemann, H. Winkler, *Rep. Prog. Phys.* **2000**, *63*, 263.
- 86 J. Zhou, J. W. Raebiger, C. A. Crawford, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6242.
- 87 C. Kanz, P. Aldebert, N. Althorpe, W. Baker, A. Baldwin, K. Bates, P. Browne, A. van den Broek, M. Castro, G. Cochrane, K. Duggan, R. Eberhardt, N. Faruque, J. Gamble, F. Garcia Diez, N. Harte, T. Kulikova, Q. Lin, V. Lombard, R. Lopez, R. Mancuso, M. McHale, F. Nardone, V. Silventoinen, S. Sobhany, P. Stoehr, M. A. Tuli, K. Tzouvara, R. Vaughan, D. Wu, Z. Weimin, R. Apweiler, *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, D29.
- 88 A. Messerschmidt, H. Niessen, D. Abt, O. Einsle, B. Schink, P. M. H. Kroneck, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11571.
- 89 A. Volbeda, L. Martin, C. Cavazza, M. Matho, B. W. Faber, W. Roseboom, S. P. Albracht, E. Garcin, M. Rousset, J. C. Fontecilla-Camps, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2005**, *10*, 239.
- 90 H. Ogata, Y. Mizoguchi, N. Mizuno, K. Miki, S. Adachi, N. Yasuoka, T. Yagi, O. Yamauchi, S. Hirōta, Y. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11628.
- 91 B. M. Martins, H. Dobbek, I. Cinkaya, W. Buckel, A. Messerschmidt, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 15645.
- 92 D. Dobritzsch, G. Schneider, K. D. Schnackerz, Y. Lindqvist, *EMBO J.* **2001**, *20*, 650.
- 93 G. Fritz, A. Roth, A. Schiffer, T. Buechert, G. Bourenkov, H. D. Bartunik, H. Huber, K. O. Stetter, P. M. H. Kroneck, U. Ermler, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 1836.
- 94 G. Layer, J. Moser, D. W. Heinz, D. Jahn, W.-D. Schubert, *EMBO J.* **2003**, *22*, 6214.
- 95 H. Dobbek, V. Svetlitchnyi, J. Liss, O. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5382.
- 96 H. Raaijmakers, S. Macieira, J. M. Dias, S. Teixeira, S. Bursakov, R. Huber, J. J. G. Moura, I. Moura, M. J. Romão, *Structure* **2002**, *10*, 1261.
- 97 J. Hoseki, A. Okamoto, R. Masui, T. Shibata, Y. Inoue, S. Yokoyama, S. Kuramitsu, *J. Mol. Biol.* **2003**, *333*, 515.
- 98 K. Fukuyama, T. Okada, Y. Kakuta, Y. Takahashi, *J. Mol. Bio.* **2002**, *315*, 1155.

- 
- 99 M. Jormakka, S. Tornroth, B. Byrne, S. Iwata, *Science* **2002**, 295, 1863.
- 100 P. Hanzelmann, H. Schindelin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12870.
- 101 P. Jordan, P. Fromme, H. T. Witt, O. Klukas, W. Saenger, N. Krauss, *Nature* **2001**, 411, 909.
- 102 P. Strop, P. M. Takahara, H.-J. Chiu, H. C. Angove, B. K. Burgess, D. C. Rees, *Biochemistry* **2001**, 40, 651.
- 103 S. Macedo, E. P. Mitchell, C. V. Romao, S. J. Cooper, R. Coe Coelho, M. Liu, A. Xavier, J. Legall, S. Bailey, C. Garner, W. Hagen, M. Teixeira, M. Carrondo, P. Lindley, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, 7, 514.
- 104 S. Macedo-Ribeiro, B. M. Martins, P. J. B. Pereira, G. Buse, R. Huber, T. Soulimane, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, 6, 663.
- 105 V. Svetlitchnyi, H. Dobbek, W. Meyer-Klaucke, T. Meins, B. Thiele, P. Romer, R. Huber, O. Meyer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 446.
- 106 T. T. Lee, S. Agarwalla, R. M. Stroud, *Structure*, **2004**, 12, 397.
- 107 M. Ueda, T. Mochida, *Inorganica Chimica Acta* **2003**, 353, 306.
- 108 A. Kern, C. Nather, F. Studt, F. Tuczek, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 5003.
- 109 T. A. Scott, H. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5628.
- 110 S. C. Davies, D. J. Evans, R. A. Henderson, D. L. Hughes, S. Longhurst, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 3470.
- 111 R. J. M. K. Gebbink, S. I. Klink, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 253.
- 112 M. L. Kennedy, B. R. Gibney, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6826.
- 113 T. Glaser, K. Rose, S. E. Shadle, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 442.
- 114 C. Zhou, J. W. Raebiger, B. M. Segal, R. H. Holm, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 892, 300.
- 115 X. Yang, S. Niu, T. Ichiye, L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15790.
- 116 C. Tard, X. Liu, S. K. Ibrahim, M. Bruschi, L. De Gioia, S. C. Davies, X. Yang, L.-S. Wang, G. Sawers, C. J. Pickett, *Nature* **2005**, 433, 610.
- 117 P. V. Rao, S. Bhaduri, J. Jiang, D. Hong, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1933.
- 118 C. J. A. Daley, R. H. Holm, *J. Inorg. Bioch.* **2003**, 97, 287.
- 119 H.-C. Zhou, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 11.
- 120 J. B. Willems, M. Koeckerling, *Chem. Commun.* **2001**, 1380.
- 121 S. Ciurli, F. Musiani, *Photosynth. Res.* **2005**, 85, 115.
- 122 Y. Fu, X. Yang, X. Wang, L. Wang, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 3647.
- 123 A. Dey, T. Glaser, M. M. Coutoure, L. D. Eltis, R. H. Holm, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8320.
- 124 M. Guo, F. Sulc, M. W. Ribbe, P. J. Farmer, B. K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12100.
- 125 C. E. Laplaza, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10255.
- 126 K. B. Musgrave, C. E. Laplaza, R. H. Holm, B. Hedman, B. K. O. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3083.
- 127 D. J. Evans, C. J. Pickett, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 268.
- 128 D. C. Rees, J. B. Howard, *Science* **2003**, 300, 929.

- 
- 129 T. I. Doukov, T. M. Iverson, J. Seravalli, S. W. Ragsdale, C. L. Drennan, *Science* **2002**, 298, 567.
- 130 B. A. MacKay, M. D. Fryzuk, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 385.
- 131 O. Einsle, F. Akif Tezcan, S. L. A. Andrade, B. Schmidt, M. Yoshida, J. B. Howard, D. C. Rees, *Science* **2002**, 297, 1696.
- 132 M.-H. Baik, M. Newcomb, R. A. Friesner, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2385.
- 133 J Alper, *Science* **2003**, 299, 1686.