

La importancia del vanadio en los seres vivos

Damián Alexander Contreras-Cadena, Cecilia Gómez-Pech, Martín Rangel-García,
Analuisa Ruiz-Hernández, Pablo Martínez-Bulit, Norah Barba-Behrens*

ABSTRACT (The importance of vanadium in living organisms)

The discovery of high vanadium concentrations in living organisms and the constant development of bioinorganic chemistry have promoted the interest in understanding the biological role of this metal and its possible applications in medicinal inorganic chemistry. The design of new metal-based drugs depends largely on the physicochemical properties of the metallic center under physiological conditions. In this paper we present a short review on the biological role of vanadium and its function as an active center in certain enzymes, as well as the state-of-the-art of vanadium-based drugs with antifungal, anticarcinogenic and antiobesity properties.

KEYWORDS: vanadium chemistry, tunicates, haloperoxidasas, amavadin, *Amanita fungi*

Resumen

El descubrimiento de organismos con concentraciones de vanadio superiores a las normales, aunado al desarrollo de la química bioinorgánica, ha despertado interés por entender a fondo las funciones biológicas que este elemento pueda desempeñar y las posibles aplicaciones que los compuestos de coordinación con dicho metal puedan tener en farmacología. El diseño de fármacos basados en metales depende, en gran parte, de las propiedades farmacológicas del centro metálico en el organismo. En este artículo se presenta una breve revisión sobre algunas funciones biológicas del vanadio y su papel en el centro activo de enzimas, así como las últimas investigaciones enfocadas al desarrollo de fármacos basados en vanadio con actividad antifúngica, anticancerígena y antiobesidad.

Palabras clave: vanadio, tunicados, haloperoxidasas, amavadin, hongo *Amanita*

Introducción

Además del comportamiento insulinomimético de algunos compuestos de vanadio (Aguilar, 2012; Pacheco, 2006; Thompson, 1999), la química de coordinación de este elemento ha recibido especial atención desde el descubrimiento de organismos vivos con concentraciones inusualmente altas de vanadio (en el cuerpo humano la concentración de vanadio se mantiene alrededor de $0.3 \mu\text{M}$) y enzimas dependientes de este elemento (Michibata, 2012; Rehder, 2012). Es de interés conocer la naturaleza de los sistemas en los que se encuentra este metal en condiciones biológicas y la función que desempeña (Crans, 2004; Tracey, 2007), ya que esto permitirá desarrollar aplicaciones adicionales a las ya conocidas en química medicinal, que se han centrado en el desarrollo de compuestos antitumorales, antimicrobiales y para el tratamiento de la diabetes (Gambino, 2011; Rehder, 2012; Sharma, 2011).

La química del vanadio: sus generalidades, estados de oxidación, números de coordinación y geometrías

El vanadio es el elemento químico de número atómico 23; está situado en el grupo 5 de la tabla periódica. Su símbolo es V. Es un metal dúctil, blando. Está distribuido universalmente en el suelo y tiene una abundancia de 0,02 % en la corteza terrestre. Es el segundo metal más abundante en el agua de mar con una concentración cercana a 35 nM. En los seres humanos la concentración intracelular de vanadio es de $0.3 \mu\text{M}$ (Rehder, 2012). Puede tener estados de oxidación que van desde -3 a $+5$, siendo $+3$, $+4$ y $+5$ los que tienen actividad biológica (Michibata, 2012), aunque el $+3$ es poco abundante. El vanadio es capaz de formar complejos con número de coordinación desde 4 hasta 8, con distintas geometrías (figura 1).

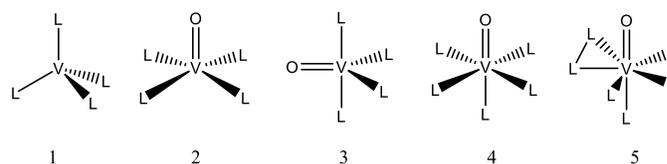


Figura 1. Geometría de algunos compuestos de vanadio: 1) tetraedro, 2) pirámide de base cuadrada, 3) bipirámide trigonal, 4) octaedro, 5) bipirámide pentagonal (modificado de Martins, 2000).

* Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química, Ciudad Universitaria. Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México DF, México.

Correos electrónicos: dm-fq@hotmail.com, epsudoo@gmail.com, patin.chiflas@hotmail.com, aluisarh@hotmail.com, pmbulit@gmail.com, norah@unam.mx

Fecha de recepción: 7 de agosto de 2013.

Fecha de aceptación: 1 de noviembre de 2013.

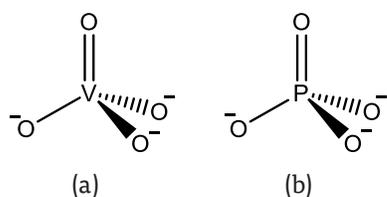


Figura 2. Semejanzas estructural y electrónica entre los aniones vanadato (a) y fosfato (b).

En los seres vivos, el vanadio(IV) se presenta como el catión oxovanadio o vanadilo, VO²⁺. Puede formar complejos penta o hexacoordinados y es inestable a pH > 3, oxidándose a VO₄³⁻. Al distribuirse en el cuerpo humano, el vanadio usa el transporte de hierro en el plasma sanguíneo y se presenta en la forma del complejo transferrina-vanádica o ferritina-vanádica.

El vanadio(V) existe principalmente como anión vanadato (VO₄³⁻) (figura 2a) (Michibata, 2012). Es estable entre pH 1 y 10, y se asimila en los organismos mediante el sistema de transporte de aniones fósforo (Guil, 2010). El anión vanadato es isoestructural al anión fosfato (figura 2), por lo que diversas enzimas lo reconocen como tal, introduciéndolo a los procesos metabólicos del cuerpo; por ejemplo, la ATP-sintasa incorpora el vanadio al ADP formando ADP-V (Goodno, 1979).

El vanadio se encuentra en pequeñas cantidades en la pimienta, los huevos, los aceites vegetales, los cereales, la carne bovina, los peces, las aves, los mariscos, las setas, el perejil, entre otras. En la actualidad se considera como un micronutriente esencial y se ha demostrado que su carencia puede provocar alteraciones en la absorción y la degradación de los carbohidratos y lípidos, el deterioro óseo, la disminución en la producción de leche materna, abortos espontáneos y problemas psicológicos.

Presencia del vanadio en los tunicados

En el océano habitan unos animales llamados tunicados, nombrados así porque la pared de su cuerpo semeja una túnica constituida por una sustancia celulósica llamada tunicina. El fisiólogo alemán Martin Henze (1911) descubrió que en las células sanguíneas de los tunicados —llamadas vanadocitos (Smith, 1989; Taylor, 1997)— se encuentran concentraciones de vanadio 100 millones de veces superiores a las del agua de mar, del cual extraen su alimento (Batinic-Haberle, 1991; Michibata 2003).

Los tunicados son secuestradores del vanadio(V) proveniente del agua de mar en forma de H₂VO₄⁻ y lo almacenan en los vanadocitos en forma de vanadio(III). Sin embargo, el vanadio(III) es solamente estable a un pH inferior a 2, por lo que una H⁺ATP-asa se encarga de introducir protones a dichas células (Ochiai, 2008). Se cree que la función del vanadio en estos animales es la de intervenir en la síntesis de la túnica, la cual actúa como repelente de los posibles predadores, ya que cataliza la polimerización de las fibras de la túnica (Rehder, 1999).

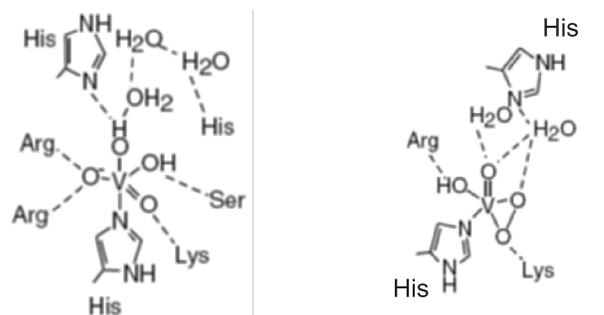


Figura 3. Centro de vanadio en una haloperoxidasa en su forma inactiva (izquierda: geometría BPT) y activa (derecha: geometría PC) (modificado de Messerschmidt, 1996 y 1997).

El vanadio en las enzimas: haloperoxidasas

Existen enzimas cuyo centro activo está compuesto por vanadio. La geometría que presenta el centro activo de estas enzimas es de pirámide de base cuadrada; cuando la enzima está inactiva dicha geometría cambia a una bipirámide trigonal (figura 3).

El vanadio(V) es el grupo prostético de las vanadio-haloperoxidasas (VHPO, por sus siglas en inglés) en algas, algunos hongos terrestres (filum Hifomicetes, clase Deuteromycetes) y líquenes (Vilter, 1984; Rehder, 2012). Hans Vilter (1984) fue el primero en demostrar la participación del vanadio en las vanadio-haloperoxidasas. Mostró que la bromoperoxidasa aislada de *Ascophyllum nodosum* era inactiva a pH 3.8 en un amortiguador de fosfato (Vilter, 1984), lo cual fue explicado después al conocer que el vanadato era el grupo prostético de la bromoperoxidasa y que debido a que el ion fosfato es isoestructural e isoelectrónico al vanadato (figura 2) puede reemplazarlo en la enzima, inactivándola (Wever, 1985; De Boer, 1986a y b). Las vanadio-cloroperoxidasas fueron detectadas años después en una familia de hongos terrestres (Van Schijndel, 1993; Vollenbroek, 1995). El estado de oxidación del vanadio en la forma nativa de las haloperoxidasas es V⁵⁺, que al reducirse conduce al estado V⁴⁺, catalíticamente inactivo.

Las haloperoxidasas catalizan la oxidación de los halogenuros Cl⁻, Br⁻ y I⁻ por el H₂O₂ a los ácidos hipocloroso, hipobromoso e hipoyodoso, respectivamente. Estos ácidos (HOX) son liberados del sitio activo y pueden actuar sobre una variedad de compuestos orgánicos (R-H) que son susceptibles a ataques electrofílicos, conllevando a la formación de una gran diversidad de compuestos halogenados (figura 4).

El nombre que reciben las haloperoxidasas está basado en el haluro más electronegativo que puede ser oxidado por estas enzimas, por lo que las cloroperoxidasas catalizan la

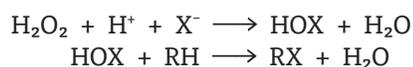


Figura 4. Reacciones primaria y secundaria llevadas a cabo por la actividad de las haloperoxidasas (Michibata, 2012).

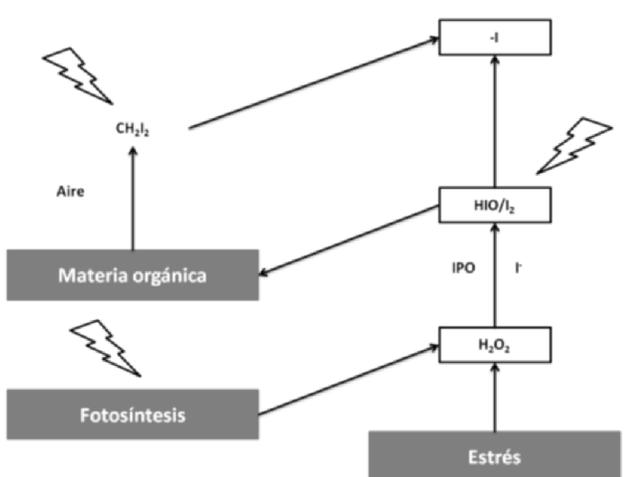


Figura 5. Acción reguladora del ozono por los compuestos halogenados generados por las bromo y yodoperoxidasas (modificado de Michibata, 2012).

oxidación de Cl^- , Br^- y I^- ; las bromoperoxidasas, la oxidación de Br^- y I^- y las yodoperoxidasas son específicas para la oxidación del I^- (Colin, 2003).

Las yodo y bromoperoxidasas han sido encontradas en algas rojas y cafés, las cuales al ser expuestas a condiciones de estrés como ataques de patógenos o luz UV generan H_2O_2 , que es convertido rápidamente en HOX y en X_2 o reacciona directamente con la materia orgánica en el agua de mar. Los compuestos halogenados ventilados a la atmósfera experimentan fotólisis debido a la luz UV y se generan radicales X^\cdot (figura 5); por esto es que desempeñan naturalmente un papel en la regulación de ozono; sin embargo, la función fisiológica de la producción de estos compuestos (HOX) aún no es clara (Palmer, 2005).

En la estructura de las vanadio-haloperoxidasas, el V^{5+} es el centro de una bipirámide trigonal con tres ligantes oxo en la posición ecuatorial, un oxígeno en la posición axial y un enlace covalente coordinado con un nitrógeno del aminoácido histidina. Aminoácidos positivamente cargados (Lys, Arg) forman una especie de capa alrededor de la bipirámide trigonal que compensa la carga negativa de los átomos de oxígeno en el plano ecuatorial; adicionalmente, en las bromo y cloroperoxidasas hay puentes de hidrógeno con los aminoácidos glicina y serina. Aun cuando no se ha determinado la estructura de las yodoperoxidasas, algunos estudios han revelado que su diferencia con las bromoperoxidasas es el aminoácido alanina en lugar del aminoácido serina (figura 6).

El mecanismo de acción propuesto para estas enzimas es que primero reaccionan con el peróxido de hidrógeno para formar un intermediario peroxxo con geometría de pirámide de base cuadrada, después el halógeno reacciona nucleofílicamente debido al efecto de un puente de hidrógeno entre una lisina y el centro activo, el cual polariza el enlace oxígeno-oxígeno resultando en la formación de un intermediario enzima-HOX (figura 7).

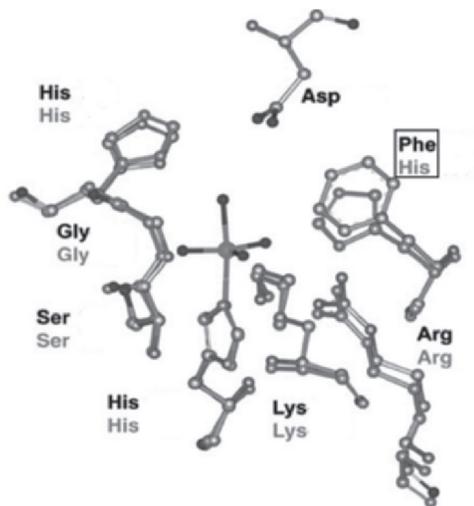


Figura 6. Sitio activo de las cloroperoxidasas (en negro) y bromoperoxidasas (en gris). En las primeras se encuentra una fenilalanina en lugar de una histidina (modificado de Pooransingh-Margolis, 2006).

Aplicaciones de las haloperoxidasas (Hansen, 2000)

Los productos metabólicos del cuerpo, principalmente aquellos que contienen nitrógeno o azufre, son degradados por enzimas producidas por bacterias como la *Escherichia coli*, *Enterococcus spp* y *Proteus spp*, causando olores desagradables. Por ejemplo, las bacterias *Proteus spp* producen la enzima ureasa, capaz de convertir la urea de la orina en amoníaco, el cual tiene un olor desagradable.

Considerando que la orina está conformada en un 95 % por agua y el 5 % restante por cloruros, fosfatos, sulfatos y sustancias ricas en nitrógeno como urea, ácido úrico, ácido hipúrico y creatinina, una patente propone el uso de las haloperoxidasas con el fin de reducir y eliminar los malos olores provocados por sustancias volátiles que contengan azufre, nitrógeno y algunos ácidos grasos de cadena corta. En esta propuesta, una cloroperoxidasa, en presencia de pe-

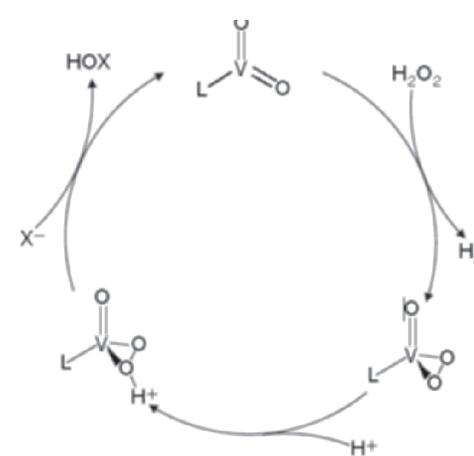


Figura 7. Ciclo catalítico basado en modelos sintéticos de haloperoxidasas (modificado de Michibata, 2012).

róxido de hidrógeno, puede oxidar a los iones cloruro de la orina y formar *in-situ* al ácido hipocloroso (HClO) que reacciona con una amplia variedad de biomoléculas, incluyendo al ADN y al ARN, ácidos grasos insaturados, colesterol, proteínas; etc. Principalmente, el HClO reacciona con los grupos tiol y amino presentes en las enzimas y proteínas de la membrana bacteriana. Mientras que con los grupos tiol se forman enlaces disulfuro que originan la reticulación de las proteínas, con los grupos amino se producen cloroaminas proteicas que al ser altamente reactivas, pueden reaccionar consigo mismas, proporcionando al HClO propiedades desinfectantes y desodorantes.

El vanadio en *Amanita muscaria*. Un complejo octacoordinado

La amavadina es un compuesto de coordinación de vanadio presente en los hongos *Amanita muscaria* (Bayer, 1972). El nombre muscaria proviene del latín musca que significa mosca, y se debe a que este hongo es usado como un insecticida para las moscas. Comúnmente es un simbiote con los pinos y puede serlo con árboles perennes y otras coníferas (Geml, 2008). Este hongo puede llegar a presentar un contenido de vanadio 400 veces mayor con respecto a otras especies (Bertrand, 1943); otros hongos del mismo género también presentan esta característica (Meisch, 1979; Matoso, 1998; Koch, 1987).

En experimentos separados, Bayer (1987) y Carrondo (1988) determinaron, mediante difracción de rayos X, que la amavadina es un compuesto de coordinación de V^{4+} unido a dos moléculas del ácido *N*-hidroxiimino-2,2'-diisopropiónico completamente desprotonado. Dicho ligante se comporta de forma tetradentada, uniéndose al vanadio a través del nitrógeno central y los oxígenos de los grupos hidroxilo, dando origen a un compuesto octacoordinado con geometría de dodecaedro trigonal distorsionado (figura 8).

Aunque aún no se ha determinado el papel que desempeña la amavadina en el hongo *A. muscaria*, se ha planteado que podría ser utilizado para la síntesis de un transportador

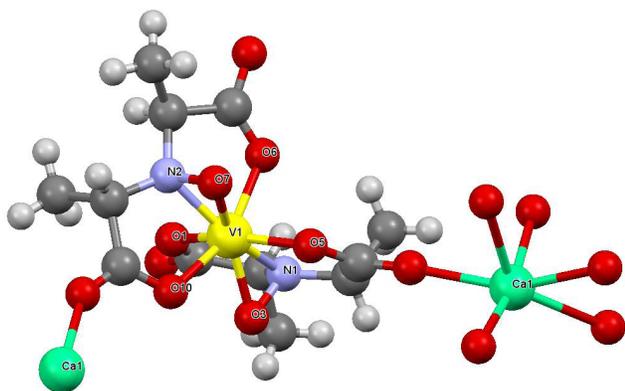


Figura 8. Estructura cristalina de la amavadina. Los iones de calcio se utilizaron para obtener cristales de mejor calidad (modificado de Berry, 1999).

de sales minerales y metabolitos al árbol huésped. Esta hipótesis se sustenta en el hecho de que además de que la parte con mayor concentración del complejo se encuentra en la base, la parte más cerca del compañero simbiótico (Fraústo Da Silva, 1989; Falandysz, 2007; Da Silva, 2013). Además, la amavadina es un complejo muy estable, lo cual permite obtener vanadio incluso en ambientes escasos de este metal (Carrondo, 1992).

La reactividad de la amavadina en presencia de H_2O_2 sugiere que puede actuar en el hongo como (Matoso, 1998; Guedes, 1996):

1. Medidor en las reacciones de oxidación de tioles para formar puentes disulfuro. Esta función es equivalente a la de las peroxidases, las cuales pueden formar uniones entre grupos tiol de proteínas vegetales como una estrategia defensiva en autoregeneración de tejidos dañados, proveyendo una protección suplementaria contra patógenos microbianos externos (figura 9a).
2. Como reductor de H_2O_2 y oxidante de H_2O . El peróxido de hidrógeno es un residuo del metabolismo celular en muchos organismos vivos y tiene, entre otras funciones, la de protegerlos contra microorganismos patógenos, dada su toxicidad debe transformarse rápidamente en compuestos menos peligrosos a través de la acción de las catalasas (figura 9b).

Ambas propuestas se basan en los niveles relativamente bajos de hierro en el hongo (Borovicka, 2007), metal usual en catalasas y peroxidases (Fraústo da Silva, 2001), aunque hasta la fecha no se descarta la posibilidad de que sea solo una coincidencia. Debido a que la *A. muscaria* tiene un tiempo de vida relativamente mayor al de otras especies de hongos (Molina, 1982) y una mayor concentración de vanadio en su láminas, donde está presente el material genético del hongo (Bertrand, 1950; Watkinson, 1964; Meisch, 1978), aún sigue en investigación si la causa de ésta u otras características es la amavadina.

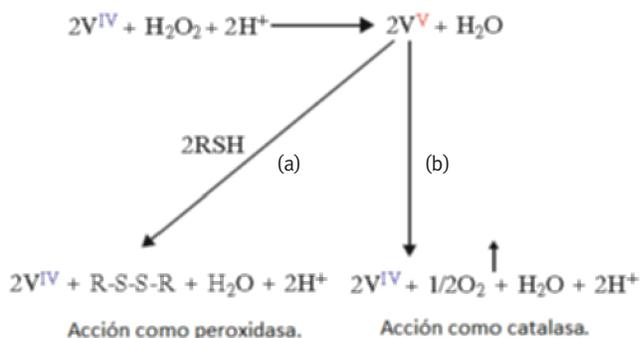


Figura 9. Actividad de la amavadina como peroxidasa y catalasa: a) En presencia de grupos tiol; b) En ausencia de grupos tiol (adaptado de Matoso, 1998).

Actividad antiobesidad de los compuestos de vanadio

La obesidad y la diabetes, padecimientos considerados de salud pública a nivel mundial y particularmente a nivel nacional, se encuentran estrechamente relacionadas entre sí. Debido al éxito que han demostrado compuestos de vanadio en el tratamiento de esta última, descritos ampliamente en la literatura (Aguilar 2012; Mukherjee, 2004; Rehder, 2012), se ha estudiado también el efecto que puedan tener los compuestos de vanadio para tratar la obesidad.

En 2001 se realizaron estudios con el complejo bis-(maltolato)oxovanadio(IV) (BMOV) $[\text{VO}(\text{maltol})_2]$, el cual se suministró vía oral a un grupo de ratas en dosis de 3 mg/día y se comprobó que disminuye el apetito, así como el peso corporal. Dicho efecto se debe a la disminución de expresiones de los neuropéptidos hipotalámicos (Wang, 2001). Este hallazgo lo ha colocado como un posible fármaco antiobesidad; sin embargo, un exceso en la dosis de este compuesto genera un descenso en la absorción de selenio en el cuerpo, lo cual puede provocar envejecimiento prematuro, falta de elasticidad, alteraciones cardiovasculares y mayor propensión a infecciones (Mukherjee, 2004).

Seale y colaboradores han demostrado que algunos compuestos de vanadio incrementan la segregación de adiponectina, una hormona relacionada directamente con la obesidad y la diabetes. Además, los mismos compuestos de vanadio tienen como efecto incrementar la producción de insulina, y ésta a su vez también afecta positivamente la segregación de adiponectina (Seale, 2006). Este estudio ha sido complementado con los hallazgos de Shukla (2008) sobre los efectos lipogénicos y adipogénicos del sulfato de vanadilo (figura 12).

Adicionalmente, se ha comprobado que que la ingesta de agua con un alto contenido de vanadio tiene un efecto antiobesidad (Park, 2013), así como potenciador de la secreción de insulina en ratones (Kato, 2004).

Actividad anticancerígena de los compuestos de vanadio

En la actualidad, el cáncer es considerado como un problema de salud pública, lo que ha provocado un interés de la comunidad científica por desarrollar nuevos medicamentos que puedan ser usados en su tratamiento. Estudios llevados a cabo en las últimas tres décadas sugieren que el vanadio podría ser empleado como metalofármaco, ya que se ha encontrado que el mecanismo de acción de dichos compuestos es la inducción de la apoptosis (Bishayee, 2010; Sakurai, 2008; Shechter, 2003). El compuesto bis(4,7-dimetil-1,10-fenantrolina) sulfatoxovanadio(IV) "Metvan" es uno de los más prometedores en esta área debido a que es efectivo contra diversos tipos de cáncer, como leucemia, cáncer de próstata y cáncer de ovario, entre otros, además de tener una buena farmacodinámica y ningún efecto adverso detectado (D'Cruz, 2002).

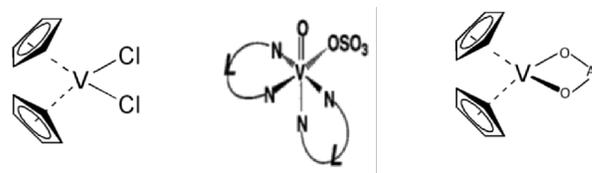


Figura 10. Estructuras del diclorovanadoceno (izquierda), el Metvan (centro) y del tipo VDacac (derecha) (adaptado de Narla, 2000).

a) Cáncer de mama

Köpf-Maier (1981) junto con su equipo de investigadores establecieron que el diclorovanadoceno, a bajas concentraciones, es capaz de causar una significativa reducción de la proliferación de las células Ehrlich Ascites Tumor (EAT). D'Cruz (2002), empleó Metvan en el tratamiento de ratones con xenoinjertos de cáncer de mama y glioblastoma, y se encontró que retrasa el desarrollo del tumor (figura 10). En otro estudio realizado por Navara (2001), se observó que el acetilacetatovanadoceno (VDacac) y el diclorovanadoceno (VCl_2) son terapéuticos efectivos en contra de la proliferación de las células de cáncer de mama y del glioblastoma.

b) Cáncer de hígado

En 1995, Shaver y su grupo mostraron que algunos compuestos bisperoxovanadio como $[\text{bpv}(\text{Me}_2\text{fen})]$ y $[\text{bpv}(\text{OHpic})]$ (figura 11) se comportan inhibidores efectivos de la Proteína Tirosina Fosfatasa (PTPasa) (Shaver, 1995). Esto es relevante ya que algunas proteínas fosfatasas han mostrado ser oncogénicas.

También en 1995, Bishayee y Chatterjee dieron un suplemento de vanadio (vanadato de amonio) vía oral a un grupo de ratas macho con cáncer de hígado, inducido por dietilnitrosamina, con el fin de evaluar el poder anticarcinogénico del vanadio. Se encontró que este grupo de ratas tenía menor incidencia, número y multiplicidad de nódulos hepáticos (Bishayee, 1995).

c) Cáncer de próstata

Holko (2008) junto con su equipo han tenido resultados satisfactorios del Metvan y el sulfato de vanadilo como anticancerígenos (figura 12); se sugiere que inhiben a las PTPasas.

Perspectivas a futuro

Actualmente diversos grupos de investigación realizan estu-

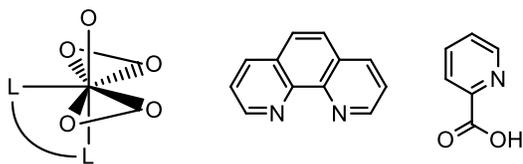


Figura 11. De izquierda a derecha: estructura tipo bisperoxovanadio (Me_2fen), fenantrolina (fen) y picolinato (OHpic) (modificado de Thompson, 1999).

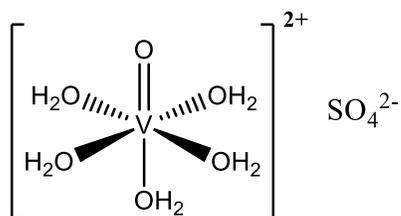


Figura 12. Sulfato de vanadilo (modificado de Willsky, 2001).

dios enfocados en la actividad antifúngica y antibacterial de algunos complejos de vanadio. A continuación se mencionan algunos de los resultados de dichos grupos, que basan su investigación en que la actividad de los ligantes bioactivos, la cual se incrementa cuando éstos se coordinan con metales de transición (Nakajima, 1990). Algunos de estos ligantes son pirimidinas, fenilfenoles o 2, 4-dinitrofenoles, con los cuales se han logrado sintetizar compuestos como el clorobis(2, 4-dinitrofenoxo)monooxovanadio(V) (Sharma, 2010a y 2011), el cual presenta actividad contra los hongos *Aspergillus niger*, responsable del moho negro en los vegetales, y *Byssachlamys fulva* que afecta a las frutas enlatadas (figura 13).

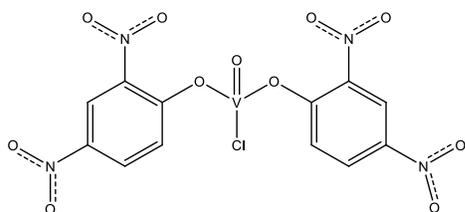


Figura 13. Clorobis(2,4-dinitrofenoxo)monooxovanadio(V) (modificado de Sharma, 2011).

Por otra parte, complejos bis(benzoilacetato)vanadio (IV) de fenilfenoles (Sharma, 2010b y c) presentan actividad contra los hongos *Aspergillus niger*, *Candida albicans* y las bacterias *Escherichia coli* (figura 14) y complejos 5-fenilazo-6-aminouracil-vanadilo (Gaballa, 2011) presentan actividad antibacterial contra *Bacillus subtilis* (figura 15).

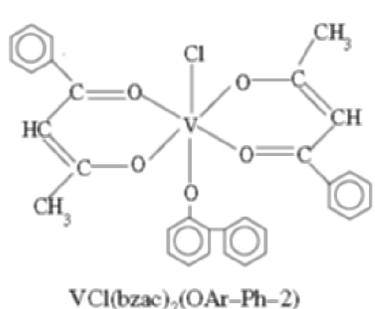


Figura 14. Ejemplo de los complejos de tipo bis(benzoilacetato)clorovanadio(IV) de fenilfenoles (Sharma, 2010c).

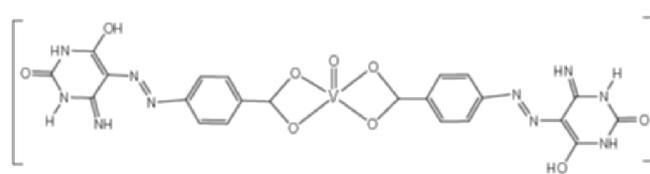


Figura 15. Ejemplo de los complejos del tipo 5-fenilazo-6-aminouracil-vanadilo. Este compuesto en particular no es selectivo y puede afectar a otras células por lo que a pesar de su eficacia no tiene aplicación terapéutica (Gaballa, 2011).

Conclusiones

Los complejos de vanadio poseen una amplia gama de características que les permiten ser desde micronutrientes esenciales hasta agentes tóxicos. El descubrimiento de seres vivos con grandes cantidades de vanadio (como los tunicados o el hongo *Amanita muscaria*) han fomentado el interés por conocer el papel que este elemento desempeña en dichos organismos. También se han llevado a cabo estudios para determinar su actividad biológica, encontrando así propiedades anticancerígenas, antiobesidad, antimicrobiales, insulino-miméticas (que imiten la función de la insulina), etc., que podrían ser empleados en el tratamiento de diversos padecimientos. Actualmente se siguen investigando nuevos compuestos de vanadio que en un futuro permitirán nuevas aplicaciones.

Cabe destacar que sus propiedades dependen, entre otras cosas, de la naturaleza de los ligantes a los que se encuentre coordinado el vanadio, el estado de oxidación y la concentración a la cual esté presente.

Referencias

- Aguilar-Cuevas, O., Castro-Ramírez, R., Sánchez-García, Jessica J., López-Sandoval H., Barba-Behrens, Norah, *Química Inorgánica Medicinal: vanadio, platino, oro*, *Educación Química*, **23**(1), 33-40, 2012.
- Batinic-Haberle, I., Birus, M., Pribanic, M., *Siderophore Chemistry of Vanadium. Kinetics and Equilibrium of Interaction Between Vanadium(IV) and Desferrioxamine B in Aqueous Acidic Solutions*, *Inorganic Chemistry*, **30**, 4882-4887, 1991.
- Bayer, E., Kneifel, H., Isolation of amavadin, a vanadium compound occurring in *Amanita muscaria*, *Zeitschrift für Naturforschung B*, **27**, 207, 1972.
- Bayer, E., Koch, E., Andereg, G., Amavadin, an example for selective binding of vanadium in nature: studies of its complexation chemistry and a new structural proposal, *Angewandte Chemie International Edition*, **26**, 545-546, 1987.
- Berry, R. E., Armstrong, E. M., Beddoes, R. L., Collinson, D., Ertok, S. N., Helliwell, M., Garner, C. D., The structural characterization of Amavadin, *Angewandte Chemie International Edition*, **38**(6), 795-797, 1999.
- Bertrand, D., Le vanadium chez les champignons et plus spécialement chez les amanite, *Bulletin de la Société de*

- Chimie Biologique*, **25**, 194–197, 1943.
- Bertrand, D., The biochemistry of vanadium. *Bulletin of the American Museum of Natural History*, **94**, 403–456, 1950.
- Bishayee, A., Chatterjee, M., Inhibitory effect of vanadium on rat liver carcinogenesis initiated with diethylnitrosamine and promoted by phenobarbital, *British Journal of Cancer*, **71**(6), 1214–1220, 1995.
- Bishayee, A., Waghray, A., Patel, M. A., Chatterjee, M., Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: the in vivo evidence, *Cancer Letters*, **294**(1), 1–12, 2010.
- Borovicka, J., Randa, Z., Distribution of iron, cobalt, zinc and selenium in macrofungi, *Mycological Progress*, **6**, 249–259, 2007.
- Butler, A., Acquisition and utilization of transition metal ions by marine organisms, *Science*, **281**, 207–210, 1998.
- Carrondo, M., Duarte, M., Costa Pessoa, J., da Silva, J. A. L., Fraústo da Silva, J. J. R., Vaz M., Vilas-Boas L. F., Bis-(N-hydroxy-iminodiacetate)vanadate(IV), a synthetic model of “amavadin”, *Journal of the Chemical Society Chemical Communications*, **17**, 1158–1159, 1988.
- Carrondo, M., Duarte, M., da Silva, J. A. L., Fraústo da Silva, J. J. R., An X-ray study of the complex anion bis(N-hydroxy-iminodiacetate) vanadate(IV) – a model for vanadium containing biological compound. *Structural Chemistry*, **3**, 113–119, 1992.
- Colin, C., Leblanc, C., Wagner, E., Delage, L., Leize-Wagner, E., van Dorselaer, A., Kloareg, B., Potin, P., The brown algal kelp *Laminaria digitata* features distinct bromoperoxidase and iodoperoxidase activities, *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 23545–23552, 2003.
- Crans, D. C., Smee, J. J., Gaidamauskas, E., Yang, L., The chemistry and biochemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium compounds, *Chemical Reviews*, **104**(2), 849–902, 2004.
- D’Cruz, O. J., Uckun, F. M., Metvan: a novel oxovanadium(IV) complex with broad spectrum anticancer activity, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **11**(12), 1829–1836, 2002.
- Da Silva, J. A. L., Fraústo da Silva, J. J. R., Pombeiro, A. J. L., Amavadin, a vanadium natural complex: its role and applications, *Coordination Chemistry Reviews*, **257**, 2388–2400, 2013.
- De Boer, E., van Kooy, Y., Tromp, M. G. M., Plat, H., Wever, R., Bromoperoxidase from *Ascophyllum nodosum*: a novel class of enzymes containing vanadium as a prosthetic group, *Biochimica et Biophysica Acta*, **869**, 48–53, 1986a.
- De Boer, E., Tromp M. G. M., Plat, H., Krenn, G. E., Wever, R., Vanadium (V) as an essential element for haloperoxidase activity in marine brown algae: purification and characterization of a vanadium (V)-containing bromoperoxidase from *Laminaria saccharina*, *Biochimica et Biophysica Acta*, **872**, 104–115, 1986b.
- Evangelou, A. M., Vanadium in cancer treatment, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **42**(3), 249–265, 2002.
- Falandysz, J., Kunito, T., Kubota, R., Lipka, K., Mazur, A., Falandysz, J. J., Tanabe, S., Selected elements in fly agaric *Amanita muscaria*, *Journal of Environmental Sciences and Health Part A*, **42**, 1615–1623, 2007.
- Fraústo da Silva, J. J. R., Vanadium in biology – the case of the *Amanita* toadstools, *Chemical Speciation and Bioavailability*, **1**, 139–150, 1989.
- Fraústo da Silva J. J. R., Williams R. J. P., *The biological chemistry of the elements – the inorganic chemistry of life*, Oxford, UK: Oxford University Press, 2001.
- Gaballa, A. S., Tebeb, S. M., Asker, M. S., Yalçın, E., and Seferoğlu, Z., Synthesis, spectroscopic properties, and antimicrobial activity of some new 5-phenylazo-6-aminouracil-vanadyl complexes, *Journal of Coordination Chemistry*, **64**(24), 4225–4243, 2011.
- Gambino, D., Potentially of vanadium compounds as antiparasitic agents, *Coordination Chemistry Reviews*, **255**, 2193–2203, 2011.
- Geml, J., Tulloss, R. E., Laursen, G. A., Sazanova, N. A., Taylor, D. L. Evidence for strong inter- and intracontinental phylogeographic structure in *Amanita muscaria*, a wind-dispersed ectomycorrhizal basidiomycete, *Molecular Phylogenetics and Evolution*, **48**, 694–701, 2008.
- Goodno, C. C., Inhibition of myosin ATPase by vanadate ion, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **76**(6), 2620–2624, 1979.
- Guedes da Silva, M. F. C., da Silva, J. A. L., Fraústo da Silva, J. J. R., Pombeiro, A. J. L., Amatore, C., Verpeaux J-N, Evidence for a Michaelis-Menten type mechanism in the electrocatalytic oxidation of mercaptopropionic acid by an amavadin model, *Journal of the American Chemical Society*, **118**, 7568–7573, 1996.
- Guil, A., *Tratado de Nutrición*, Panamericana (pp. 727–728). Madrid, España, 2010.
- Hansen, T. T., Johansen, C., Kirk, O., US Patent 6025186 A., 2000.
- Henze, M., Untersuchungen über das Blut der Ascidien, I. Mitteilung: Die Vanadiumverbindung der Blutkörperchen, *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, **72**, 494–501, 1911.
- Holko, P., Ligeza, J., Kisiełowska, J., Kordowiak, A. M., Klein, A., The effect of vanadyl sulfate (VOSO₄) on autocrine growth of human epithelial cancer cell lines, *Polish Journal of Pathology*, **59**(1), 3–8, 2008.
- Kato, K., Yamada, S., Ohmori, Y., Oki, T., Kawamoto, E., Shirama, K., Watanabe, Y., Natural vanadium-containing Mt. Fuji ground water improves hypo-activity of liver insulin receptor in Goto-Kakisaki rats, *Molecular and Cellular Biochemistry*, **267**(1–2), 203–207, 2004.
- Koch, E., Kneifel, H., Bayer, E., Occurrence of amavadin in mushrooms of the genus *Amanita*, *Zeitschrift für Naturforschung C*, **42**, 873–878, 1987.
- Köpf-Maier, P., Wagner, W., Liss, E., Cytokinetic behavior of Ehrlich ascites tumor after in vivo treatment with cis-diamminedichloroplatinum(II) and metallocene dichlorides, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **102**(2), 21–30, 1981.

- Martins, T., *Interação de oligómeros de vanadato com miosina de músculo esquelético*. Relatório de estágio de Licenciatura em Bioquímica, Universidade do Algarve, 2000.
- Matoso, C. M. M., Pombeiro, A. J. L., Fraústo da Silva J. J. R., da Silva, J. A. L., Baptista-Ferreira J. L., Pinho-Almeida, F. A possible role for amavadine in some *Amanita* fungi. In: Tracey A. S., Crans, D. C (eds.), *Vanadium compounds-chemistry, biochemistry and therapeutic applications* (pp. 241-247). Washington, DC, EUA, American Chemical Society, 1998.
- Meisch, H-U., Schmitt, J. A., Reinle, W., Heavy-metals in higher fungi. 3. Vanadium and molybdenum, *Zeitschrift für Naturforschung C*, **33**, 1-6, 1978.
- Meisch, H-U., Reinle, W., Schmitt, J. A., High vanadium content in mushrooms is not restricted to the fly agaric (*Amanita muscaria*), *Zeitschrift für Naturforschung*, **66**, 620-621, 1979.
- Messerschmidt, A., Wever, R., X-ray structure of a vanadium-containing enzyme: chloroperoxidase from the fungus *Curvularia inaequalis*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **93**, 392-396, 1996.
- Messerschmidt, A., Prade, L., Wever, R., Implications for the catalytic mechanisms of the vanadium-containing enzyme chloroperoxidase from the fungus *Curvularia inaequalis* by X-ray structures of the native and peroxide form, *Biological Chemistry*, **378**, 309-315, 1997.
- Michibata, H., *Vanadium: Biochemical and Molecular Biological Approaches*. Dordrecht: Springer, 2012; 228 p.
- Michibata H, Yamaguchi, N., Uyama, T., Ueki, T., Molecular biological approaches to the accumulation and reduction of vanadium by ascidians, *Coordination Chemistry Reviews*, **237**(1-2), 41-51, 2003.
- Molina, R., Trappe, J. M., Patterns of ectomycorrhizal host specificity and potential among pacific northwest conifers and fungi, *Forestal Science*, **28**, 423-458, 1982.
- Mukherjee, B., Patra, B., Mahapatra, S., Banerjee, P., Tiwari, A., Chatterjee, M., Vanadium- an element of atypical biological significance, *Toxicology Letters*, **150**(2), 135-143, 2004.
- Navara, C. S., Benyumov, A., Vassilev, A., Narla, R. K., Ghosh, P., Uckun, F. M., Vanadocenes as potent anti-proliferative agents disrupting mitotic spindle formation in cancer cells, *Anti-cancer Drugs*, **12**(4), 369-376, 2001.
- Narla, R. K., Dong, Y., D'Cruz, O., Bis(4,7-dimethyl-1,10-phenantroline)Sulfoxovanadium(IV) as a Novel Apoptosis-inducing Anticancer Agent, *Clinical Cancer Research*, **6**, 1546-1556, 2000.
- Nakajima, K., Kojima, K., Kojima, M., Aojama, T., Fujita, J., Preparation and characterization of of Optically Active Schiff Base-Oxovanadium(IV) and -Oxovanadium(V) Complexes and Catalytic Properties of These Complexes on Asymmetric Oxidation of Sulfides into Sulfoxides with Organic Hydroperoxides, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **63**, 2620-2630, 1990.
- Ochiai, E., *Bioinorganic chemistry*. Oxford, England: Elsevier, 2008.
- Pacheco Calderón, J., Salas Fernández, P., Galli Rigo-Righi, C., Actividad insulino-mimética del vanadio, *Revista de Química*, **20**(1-2), 3-10, 2006.
- Palmer, C. J. T., Anders, L., Carpenter, L. J., Küpper, F. C., McFiggans, G., Iodine and halocarbon response of *Laminaria digitata* to oxidative stress and links to atmospheric new particle production, *Environmental Chemistry*, **2**, 282-290, 2005.
- Park, S. J., Youn, C. K., Hyun, J. W., You, H. J., The anti-obesity effect of natural vanadium-containing Jeju ground water, *Biological Trace Element Research*, **151**, 294-300, 2013.
- Pooransingh-Margolis, N., Renirie, R., Hasan, Z., Wever, R., Vega, A.J., Polenova, T., 51V Solid-state magic angle spinning NMR spectroscopy of vanadium chloroperoxidase, *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 5190-5208, 2006.
- Rehder, D., The coordination chemistry of vanadium as related to its biological functions, *Coordination Chemistry Reviews*, **182**, 297-322, 1999.
- Rehder, D., The potentiality of vanadium in medicinal applications, *Future Medicinal Chemistry*, **4**(14), 1823-1837, 2012.
- Sakurai, H., Yoshikawa, Y., Yasui, H., Current state for the development of metallopharmaceutics as anti-diabetic metal complexes, *Chemical Society Reviews*, **37**, 2383-2392, 2008.
- Seale, A. P., de Jesús, L. A., Park, M. C., Kim, Y. S., Vanadium and insulin increase adiponectin production in 3T3-L1 adipocytes, *Pharmacological Research*, **54**(1), 30-38, 2006.
- Sharma, N., Sharma, R., Synthesis, characterization, reactivity, and antifungal activity of chlorobis(2,4-dinitrophenoxo) monooxovanadium(V), *Journal of Coordination Chemistry*, **64**, 3205-3214, 2011.
- Sharma, N., Thakur, M., Chaudhry, S. C., Monooxovanadium(V)-2-phenylphenoxides: synthesis, characterization, and antimicrobial potential, *Journal of Coordination Chemistry*, **63**, 1071-1079, 2010a.
- Sharma, N., Thakur, M., Chaudhry, S. C., Synthesis, characterization, electrochemical study, and antimicrobial activity of bis(benzoylacetato) vanadium(IV) complexes of biphenylphenols, *Journal of Coordination Chemistry*, **63**, 1228-1238, 2010b.
- Sharma, N., Kumari, M., Kumar, V., Chaudhry, S. C., Kanwar, S. S., Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of oxovanadium(IV)hydroxamate complexes, *Journal of Coordination Chemistry*, **63**, 1940-1950, 2010c.
- Shaver, A., Hall, D. A., Ng, J. B., Lebus, A. M., Hynes, R. C., Posner, B. I., Bisperoxovanadium compounds: synthesis and reactivity of some insulin mimetic complexes, *Inorganica Chimica Acta*, **229**, 253-160, 1995.
- Shukla, R., Bhonde, R. R., Adipogenic action of vanadium: a new dimension in treating diabetes, *Biometals*, **21**, 205-210, 2008.
- Shechter, Y., Goldwasser, I., Mironchik, M., Fridkin, M.,

- Gefel, D., Historic perspective and recent development on the insulin-like actions of vanadium; toward developing vanadium-based drugs for diabetes, *Coordination Chemistry Reviews*, **237**, 3-11, 2003.
- Smith, M. J., Vanadium biochemistry: the unknown role of vanadium-containing cells in ascidians (sea squirts), *Experientia*, **45**, 452-457, 1989.
- Taylor, S. W., Kammerer, B., Bayer, E., New perspectives in the chemistry and biochemistry of the tunichromes and related compounds, *Chemical Reviews*, **97**, 333-346, 1997.
- Thompson, K. H., McNeill, J. H., Orvig, C., Vanadium Compounds as Insulin Mimics, *Chemical Reviews*, **99**, 2561-2571, 1999.
- Tracey, A. S., Willsky, G. R., Takeuchi, E. S., *Vanadium Chemistry, Biochemistry Pharmacology and Practical Applications*. Boca Raton, EUA: Taylor and Francis Group, 2007.
- Van Schijndel, J. W. P. M., Vollenbroek, E. G. M., Wever, R., The chloroperoxidase from the fungus *Curvularia inaequalis*; a novel vanadium enzyme, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1161**, 249-256, 1993.
- Vilter, H., Peroxidases from phaeophyceae- a vanadium(V) dependent peroxidase from *Ascophyllum nodosum*, *Phytochemistry*, **23**, 1387-1390, 1984.
- Vollenbroek, E. G. M., Simons, L. H., van Schijndel, J., Barnett, P., Balzar, M., Dekker, H., van der Linden, C., Wever, R., Vanadium chloroperoxidases occur widely in nature, *Biochemical Society Transactions*, **23**, 267-271, 1995.
- Wang, J., Yuen, V. G., McNeil, J. H., Effect of vanadium on insulin sensitivity and appetite, *Metabolism*, **50**(6), 667-673, 2001.
- Watkinson, J. H., Selenium-accumulating plant of humid regions - *Amanita muscaria*, *Nature*, **202**, 1239-1240, 1964.
- Wever, R., Plat, H., DeBoer, E., Isolation procedure and some properties of the bromoperoxidase from the seaweed *Ascophyllum nodosum*, *Biochimica et Biophysica Acta*, **830**, 181-186, 1985.
- Willsky, G. R., Goldfine, A. B., Kostyniak, P. J., McNeil, J. H., Yang, L. Q., Khan, H. R., Crans, D. C., Effect of vanadium(IV) compounds in the treatment of diabetes: in vivo and in vitro studies with vanadyl sulfate and bis(maltolato)oxovanadium(IV), *Journal of Inorganic Biochemistry*, **85**(1), 33-42, 2001.