

6 Ús de bases de dades com a eina de treball: Cambridge Structural Database i Protein Data Bank	195
6.1 Descripció de les bases de dades emprades	196
6.1.1 Cambridge Structural Database	196
6.1.2 Protein Data Bank	202
6.2 La seva aplicació a la comparació entre tiolats metàl·lics i els agregats presents en les metal·lotioneïnes de Cd i Zn	207
6.2.1 Resultats de la cerca de metal·lotioneïnes en la PDB.....	207
6.2.2 Resultats de la cerca de tiolats metàl·lics possibles models del domini β en la CSD.....	215
6.2.3 Resultats de la cerca de tiolats metàl·lics possibles models del domini α en la CSD	223
6.3 Avaluació de la conveniència de la substitució isomòrfica de Cu ^I per Ag ^I en MTs: estudi dels corresponents tiolats metàl·lics.....	229
6.3.1 Cerca de complexos homolèptics d'Ag ^I amb lligands de tipus tiolat	230
6.3.2 Cerca de complexos homolèptics de Cu ^I amb lligands de tipus tiolat	236
6.3.3 Comparació entre Cu ^I i Ag ^I i conclusions finals.....	241
6.4 Bibliografia.....	245
Fig. 7-1 Evolució del nombre d'estructures presents a la CSD (extret de ref. 5)	197
Fig. 7-2 Previsió de creixement del nombre de registres de la CSD en el període 2001-2010 (extret de ref. 5)	197
Fig. 7-3 Creixement del nombre de registres a la PDB (extret de: ref. 13)	203
Fig. 7-4 Fragments de l'arxiu pdb de la 4MT2	205
Fig. 7-5 Estructura de la metal·lotioneïna 4MT2	208
Fig. 7-6 Estructura de l'agregat metàl·lic del domini β de la 4MT2	209
Fig. 7-7 Estructura de l'agregat metàl·lic del domini α de la 4MT2	209
Fig. 7-8 Possibles conformacions ideals d'un anell de sis membres, amb el valor dels seus corresponents angles de torsió (extret de ref. 36)	211
Fig. 7-9 Representació de l'agregat metàl·lic M₃(S-Cys)₉ del domini β de la 4MT2 (a) i dels seus angles de torsió (b), on es pot apreciar la conformació de nau distorsionada.	212
Fig. 7-10 Representació de l'agregat metàl·lic M₄(S-Cys)₁₁ del domini α de la 4MT2 (a) i dels seus corresponents angles de torsió (b), on es poden observar les conformacions dels dos anells fusionats: a l'esquerra, la conformació de nau torçada i a la dreta, la de sofà	213
Fig. 7-11 Equació de cerca 1 per a buscar complexos d'estructura comparable al domini β de les MT's	215

Fig. 7-12 Representació del complex $[\text{Zn}_3\text{L}_3](\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (a) i dels angles de torsió de l'anell Zn_3S_3 (b)	216
Fig. 7-13 $[\text{Zn}_3(\text{Me-BIMS})(\text{SPh})_6]$ (a) i esquema dels angles de torsió dels dos anells Zn_3S_3 (b)	217
Fig. 7-14 Representació del complex $[\text{Zn}_6(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_8](\text{ClO}_4)_4(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (a) i dels angles de torsió dels anells Zn_3S_3 equivalents (b)	218
Fig. 7-15 Representació del complex $[\text{Zn}_8(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)_{16}]$ (a) i dels angles de torsió dels anells Zn_3S_3 equivalents (b)	218
Fig. 7-16 Estructura del complex $[\text{Zn}_8(\text{S}^i\text{Pr})_8(\text{CH}_3)_8]$ (extreta de la ref. 38)	219
Fig. 7-17 $[\text{Zn}_{10}(\text{SEt})_{10}(\text{Et})_{10}]$ (a) i esquema dels angles de torsió d'alguns anells Zn_3S_3 (b)	219
Fig. 7-18 Representació del complex $[\text{Cd}_3(\text{SPh}^i\text{Pr})_3]_7(\text{NMe}_4)$	220
Fig. 7-19 Representació del complex $[\text{Zn}_4(\text{SPh})_8\text{Cl}_2](\text{NMe}_4)_2$	221
Fig. 7-20 Representació del complex $[\text{Cd}_{17}(\text{SPh})_{28}\text{S}_4](\text{NMe}_4)_2$	221
Fig. 7-21 Equació de cerca 2 per a trobar els complexos estructuralment comparables al domini α de les MT's	223
Fig. 7-22 Representació de l'estructura d'adamantà (a) i del domini α de la 4MT2 (b)	225
Fig. 7-23 Equació de cerca 3, ampliada per a buscar d'altres complexos comparables al domini α de les MT's	226
Fig. 7-24 Representació de l'esquelet del complex $[\text{Cd}_8\text{Cl}\{\text{SCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{H})\text{Me}\}_{16}]^{15+}$, on es mostra, en color blau, una parella d'anells fusionats amb conformacions de nau distorsionada.	228
Fig. 7-25 Representació de CEPKIR a la CSD (Mode: <i>Diagram</i> , dues dimensions)	231
Fig. 7-26 Equacions de cerca alternatives a l'emprada finalment	231
Fig. 7-27 Representació dels complexos $[\text{Cu}_{12}(\text{SPhSiMe}_3)_{12}]$ (a) i $[\{\text{Ag}_4(\text{SPhSiMe}_3)_4\}_2]$ (b)	242
Fig. 7-28 Visions lateral i en la direcció de l'eix $\text{M}_{\text{trig}}-\text{M}_{\text{trig}}$ corresponents al nucli central dels complexos $[\text{Ag}_5\{\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NHMe}_2\}_3\{\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2\}_3](\text{ClO}_4)_2$ (a), $(\text{Et}_4\text{N})[\text{Cu}_5(\mu\text{-S}^t\text{Bu})_6]$ (b) i $(\text{Et}_4\text{N})[\text{Cu}_5(\text{S-adamantil})_6]$ (c)	243

6 Ús de bases de dades com a eina de treball: **Cambridge Structural Database i Protein Data** **Bank**

Un bon coneixement de les bases de dades i les seves possibilitats actuals poden permetre l'optimització del seu ús així com augmentar la capacitat de realitzar estudis sobre les dades experimentals amb la intenció d'extreure conclusions en un determinat àmbit de treball, tot provant de respondre a necessitats informatives actuals i futures.

En concret, en aquest capítol es durà a terme un estudi de les possibilitats que ofereixen *Cambridge Structural Database* (CSD d'ara en endavant) i *Protein Data Bank* (PDB, d'ara en endavant) amb la intenció de respondre posteriorment a dues preguntes quines conclusions poden ser importants a l'hora de començar tasques d'investigació o cercar paral·lelismes entre el món de la Química Bioinorgànica i els Complexos de Coordinació.

Entre aquestes dues bases de dades hi ha trets en comú com són les dades numèriques que ofereixen, sobretot cristal·logràfiques, però el tipus d'entitat que agrupa una i altra i els usuaris potencials les diferencia. Així mateix, la filosofia i la forma de distribució són a la vegada prou diferents per a justificar un estudi més profund com el que es farà en l'inici d'aquest capítol. Cal destacar que ambdues són pioneres en el seu camp, varen sorgir als anys 70 i continuen tenint una vigència important, tot i que tant l'una com l'altra han hagut d'adaptar-se a la nova era pel que fa a les noves tecnologies de transmissió de la informació, millorant els processos de difusió i recuperació.

D'alguna manera, aquest capítol pot considerar-se també el nexa d'unió entre la primera part de la tesi, fonamentalment experimental, amb la segona on aquest aprofundiment en les fonts d'informació esdevé l'objectiu primordial.

6.1 Descripció de les bases de dades emprades

6.1.1 *Cambridge Structural Database*

Aquesta base de dades, produïda pel Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), ha esdevingut de fet una de les bases de dades comercials més importants i útils per a aquells grups de recerca en Química Inorgànica¹, Química Orgànica², Cristal·lografia i camps afins, com ara la Bioquímica³, que en les seves línies de treball empren la difracció de raigs X de monocristall com a un dels mètodes més definitius de determinació estructural.

El CCDC va ser creat pel Departament de Química de la Universitat de Cambridge l'any 1965, per tal de recopilar dades cristal·logràfiques de molècules quina estructura cristal·lina hagués estat resolta per difracció de raigs X o de neutrons i que, a més a més, haguessin aparegut prèviament publicades a les revistes científiques⁴. En concret, recopila molècules orgàniques, compostos organometàl·lics i compostos de coordinació en general que continguin, exceptuant l'hidrogen, 500 àtoms com a màxim⁵.

La CSD⁶ és una base de dades de pagament que es difon via CD-ROM, cosa que fa que no es pugui actualitzar fins a rebre el nou lliurament. L'actualització és ara de tipus semestral, essent la darrera versió rebuda en el moment de l'escriptura d'aquest treball, la corresponent al novembre del 2002. Quant a la forma d'accés, només es pot instal·lar en un nombre concret d'ordinadors (els especificats en la llicència), atès que es necessita una validació via Internet feta directament al CCDC.

Pel que fa al nombre de registres que conté, l'octubre del 2001 va arribar a l'estructura número 250.000 de la base de dades⁵. La seva evolució pot observar-se a la Fig. 6-1.

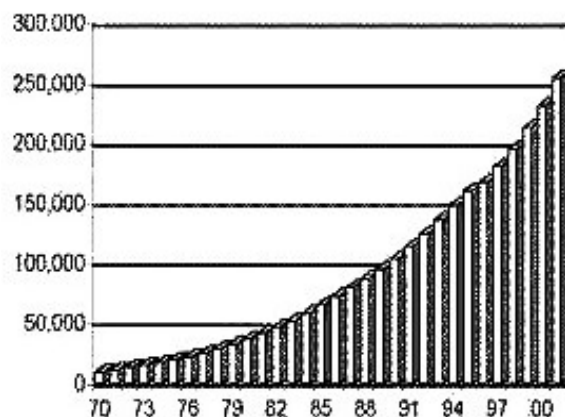


Fig. 6-1 Evolució del nombre d'estructures presents a la CSD (extret de ref. 5)

Les darreres xifres de març del 2003 parlaven de més de 272.000 registres⁷. La previsió de creixement del nombre de registres que el mateix CCDC ha fet es pot veure a la Fig. 6-2, on s'estima que a l'any 2010 s'haurà superat el mig milió d'estructures introduïdes.

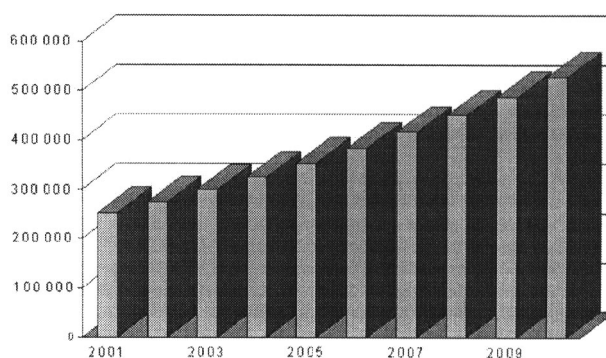


Fig. 6-2 Previsió de creixement del nombre de registres de la CSD en el període 2001-2010 (extret de ref. 5)

En aquest punt cal considerar un aspecte important: a cada nova estructura li correspon un codi unívoc de sis lletres, l'anomenat codi de referència (*Refcode* o *Entry ID*). Així, a cada complex de coordinació resolt amb diferents contraions li correspon un codi de referència diferent, fins i tot en cas de tenir igual fórmula, estequiometria i estructura. De vegades es poden trobar codis de sis lletres que a continuació presenten dues xifres complementàries. Aquestes poden significar, un refinament posterior, determinacions addicionals de la mateixa estructura, estudis de diferents científics, estudis sota altres condicions experimentals, etc. Aquest seria el cas, per exemple, del complex $[\text{Cd}_4(\text{S-p-toliltiolat})_8]_n$, segurament publicat primer en forma de comunicació⁸ (se

li assignà el registre FOTPIN) i posteriorment en forma d'article més llarg⁹ (se li assignà el registre FOTPIN10).

Allen⁵, en un article recent, explica la forma en què les dades són adquirides pel CCDC. Cal tenir present que aquesta adquisició s'ha vist de fet molt afavorida per la creació d'un estàndard pel que fa al format electrònic de les dades cristal·logràfiques, el cif (Crystallographic Information File), que adoptat per la International Union of Crystallography¹⁰ (IUCr, d'ara en endavant), fou també ràpidament incorporat pels creadors de paquets de programari cristal·logràfic més importants. L'any 2001 el CCDC havia esdevingut el dipòsit oficial de dades cristal·logràfiques de 51 revistes científiques internacionals⁵. Actualment en són 58¹¹. Aquestes revistes demanen normalment l'enviament previ dels arxius en format cif al CCDC, el qual assigna un número de dipòsit que es recomana afegir a l'article a mode de nota al final. Posteriorment l'estructura rebrà un codi de referència definitiu en ser publicada, el qual apareixerà en la següent actualització de la CSD. Aquest aspecte es compararà en el següent apartat d'aquest capítol, el referent a la PDB, atès que aquest darrer funciona de manera diferent. A part d'això, en la CSD s'hi recullen dades d'un total de 966 revistes científiques⁵.

Tanmateix, cal ressaltar la possibilitat que des del 1976 tenen els científics d'efectuar Comunicacions Personals, sense caldre que les estructures s'hagin publicat mai, però amb el compromís de no fer-ho en el futur; l'any 2002 hi havia més de 1100 estructures d'aquest tipus introduïdes.

La CSD pot considerar-se des de diferents punts de vista. Evidentment, es tracta d'una base de dades de tipus font (amb dades numèriques, diferent de les de tipus bibliogràfic, que recullen únicament referències bibliogràfiques), tracta d'estructures moleculars resoltes, i a més a més dóna majoritàriament la referència de l'article on foren publicades. Per tant, permet cercar l'article si les dades no són suficients, o si pot caldre la síntesi d'aquestes molècules.

La informació estructural és, però, el veritable valor afegit d'aquesta base de dades, atès que a partir de la seva consulta i mitjançant els programaris complementaris de cerca i visualització permet l'obtenció de distàncies, angles, angles de torsió, i fins i tot possibles contactes inter- i intramoleculars, com ara enllaços d'hidrogen, interaccions secundàries, etc., així com el seu posterior tractament en forma de gràfiques o dades estadístiques.

Les possibilitats de cerca que ofereix CSD són força àmplies, tal com es pot veure en la Taula 6-1. Aquestes cerques, en la versió Windows, i a diferència de l'altra versió per a Unix on s'usa el programa *Quest*, es duen a terme actualment amb el programa *Conquest* (versió 1.5, novembre 2002)¹².

Taula 6-1 Possibilitats de cerca de la CSD via *Conquest*

Possibilitats de cerca de la CSD	
1.	Cerca subestructural en dues dimensions (amb possibilitat d'acotar múltiples característiques dels àtoms, com ara càrrega, nombre i tipus d'enllaços o àtoms enllaçats, etc.)
2.	Cerca subestructural en dues dimensions amb possibilitat afegida d'imposar restriccions tridimensionals
3.	Cerca per autor (amb possibilitat de fer un truncament ^a del cognom de l'autor)
4.	Cerca per localització de l'article (revista, volum, número, pàgina inicial)
5.	Cerca per codi de referència (<i>Refcode</i>)
6.	Cerca per fitxer lineal (possibilitat d'anar cercant registre per registre, podent-se afegir en qualsevol moment el nom del codi de referència)
7.	Cerca per fórmula molecular, podent-se restringir el nombre d'àtoms mitjançant intervals o valors més grans o petits que un d'especificat
8.	Cerca per grup puntual

A més de totes aquestes possibilitats, també es poden dur a terme les operacions més tradicionals de l'àlgebra de Boole, com són la suma, la resta i la intersecció, amb una pantalla molt amigable^b que permet simplement arrossegar amb el cursor les diferents estratègies de cerca cap a les caselles dels operadors, sense haver d'escriure complexes equacions de cerca.

En la seva darrera versió (1.5), el programa *Conquest* inclou una opció que no apareixia anteriorment, la capacitat de combinar o bé equacions de cerca, o bé conjunts de resultats, que el programa anomena *hitlists*. Segons el nostre parer, aquesta nova capacitat representa un valor afegit encara més gran, atès que permet fer operadors booleans sobre conjunts de resultats (en

^a Operador present en bases de dades i motors de cerca per a buscar tots els termes que continguin una mateixa arrel semàntica.

^b Traducció acceptada pel Termcat del terme *friendly*, entenent com a tal la capacitat d'una interfície d'usuari per tal de resultar comprensible i de fàcil interacció amb l'ordinador.

els quals l'usuari ja pot haver eliminat el possible soroll documental^c que podia tenir en fer una cerca). Aquesta opció, a més a més, pot permetre la intersecció entre resultats de versions anteriors i les noves cerques fetes en rebre la nova versió de la base de dades, podent esbrinar així els nous complexos que apareixen.

Quant a les opcions de sortida de resultats, permet la creació d'un fitxer en format pdf^d amb els resultats totals d'una cerca o únicament els seleccionats per l'usuari. Ofereix també la possibilitat de concretar el nombre d'estructures per pàgina, les dades que es vol que apareguin i s'hi inclou la data i l'estratègia de cerca emprada.

Paral·lelament, es poden tractar els resultats (només els seleccionats o tot el subconjunt de la cerca efectuada) amb el programa de visualització *Mercury* (darrera versió 1.1.2), un altre producte del CCDC¹², que permet emprar un bon nombre de modes de visualització i de càlculs, que es presenten esquemàticament a la Taula 6-2.

Taula 6-2 Possibilitats de visualització i de càlculs del programa *Mercury*

Possibilitats de visualització i de càlculs del programa <i>Mercury</i>
1. Visualització de l'estructura en quatre possibles estils: carcassa de barres primes, de barres gruixudes, de boles i barres, estructura en volum
2. Capacitat de gravar l'estructura en format propi (mry) o d'altres (pdb, mol, bmp)
3. Visualització en la direcció dels eixos o en direcció perpendicular
4. Visualització de determinats àtoms, tria dels àtoms que es vulguin incloure o amagar (com ara els hidrògens, per exemple)
5. Visualització de la cel·la
6. Capacitat de gir entorn de qualsevol dels eixos
7. Capacitat d'augmentar i reduir la imatge
8. Càlcul de distàncies, angles i angles de torsió entre àtoms
9. Càlcul de possibles enllaços d'hidrogen

^c En Documentació, s'anomena soroll documental als documents o registres recuperats en una cerca que no són pertinents al tema cercat. És l'invers del silenci documental.

^d *Portable Document Format*, que tot i ser un format propietat de l'Adobe Acrobat, ha esdevingut un format quasi estàndard per a la visualització de documents a la xarxa, tal com es veurà més profundament en el capítol IX, que tracta de les revistes científiques electròniques a la xarxa.

Possibilitats de visualització i de càlculs del programa Mercury

10. Càlcul de possibles interaccions (contactes, calculat a partir de distàncies inferiors a la suma de radis de van der Waals dels corresponents àtoms)
--

La darrera possibilitat de visualització de resultats és l'exportació de resultats numèrics (tant les dades cristal·logràfiques habituals, com ara els valors d'a, b, c i els valors d' α , β , γ , com els valors dels paràmetres cercats i acotats en el moment de definir l'estratègia de cerca) al programa *MS Excel*, amb el qual es poden fer posteriorment histogrames o altres tipus de gràfiques, cosa molt útil per a l'extracció de dades estadístiques.

Finalment i com a conclusió d'aquesta descripció, esmentarem els punts forts i febles que segons el nostre parer té la CSD:

Punts forts

- ✓ La seva cobertura, per la gran quantitat de registres existents
- ✓ El control de duplicats
- ✓ El gran nombre de tipus de cerca i combinacions de cerca possibles per a l'extracció eficient de resultats, cosa que permet la realització d'estudis exhaustius i de revisió,^e.
- ✓ La seva amigabilitat
- ✓ La possibilitat de dur a terme càlculs sobre els resultats
- ✓ L'exportabilitat dels resultats a arxius en format pdf o d'Excel

Punts febles

- ✗ El nombre de registres, més aviat antics, dels quals no es pot visualitzar l'estructura tridimensional
- ✗ La cerca pel nom del compost dóna força problemes

^e Amb aquesta afirmació es pretén fer èmfasi en el fet que una base de dades amb bones opcions d'extracció de dades pot ser el tipus de recurs més proper a la Minería de Dades, terme acceptat com a traducció de Data Mining, que és la tècnica informàtica que consisteix a analitzar un gran volum d'informació emmagatzemada en diferents bases de dades a fi de deduir patrons de coneixement que puguin generar aplicacions pràctiques.

✘ La no inclusió en els camps del registre del CAS Registry Number, atesa la seva importància en d'altres bases de dades i la seva capacitat unívoca d'identificar molècules.

✘ La representació, en algunes molècules polimèriques, dels enllaços que permeten la propagació de les cadenes, mitjançant una zig-zaga, impedeix tot sovint tant la cerca subestructural com la cerca d'alguns paràmetres, per exemple els angles de torsió.

✘ De vegades cal recórrer a cerques que incloguin més resultats dels que voldríem (soroll documental), atès que l'efecte contrari, el silenci documental^f, pot resultar més greu.

✘ Hi ha alguns registres amb errors, de vegades causats pel document primari de publicació de l'estructura, de vegades per la transcripció a la base de dades.

✘ Pot haver-hi errors en les cerques segons com s'hagi definit el tipus d'enllaç. Així, per exemple, els enllaços dels anells aromàtics s'han dibuixat de vegades com a fixos i d'altres, deslocalitzats. Aleshores, a fi d'evitar problemes de silenci documental, es recomana emprar l'opció 'Any' per a definir pròpiament un enllaç.

✘ L'actualització no és tan ràpida com fora desitjable

✘ L'acotació de càrrega dels àtoms metàl·lics resulta tot sovint inoperant.

6.1.2 Protein Data Bank

Aquesta base de dades fou creada pel Brookhaven National Laboratory (BNL) l'any 1971 com a arxiu per a estructures cristal·lines de macromolècules biològiques. D'ençà l'any 1998, la gestió de la PDB passà a dependre del Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB), un consorci en què hi participen Rutgers: the State University of New Jersey, San Diego Supercomputer Center (SDSC), i el Center for Advanced Research in Biotechnology (CARB). Es pot considerar una de les primeres recopilacions de

^f En Documentació, s'anomena silenci documental als documents o registres no recuperats en una cerca, però que són pertinents al tema cercat. És l'invers del soroll documental.

dades biològiques engegades per la comunitat científica¹³. Tot i que en els seus orígens el format de distribució era únicament mitjançant suports magnètics, ja fa uns quants anys que es pot consultar gratuïtament en línia a través d'Internet¹⁴. També pot consultar-se a partir d'altres rèpliques⁹, com ara la del lloc web del mateix CCDC. Actualment és una de les fonts d'informació de referència per als científics que treballen en el camp de les proteïnes^{15,16}.

Tot i que en el moment de la seva creació només contenia set estructures, actualment n'hi ha 20.486 (25 de març del 2003). En la Fig. 6-3 es pot observar el seu creixement exponencial.

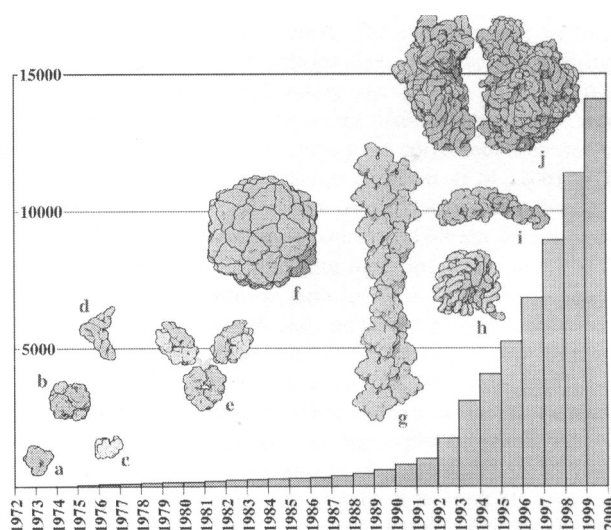


Fig. 6-3 Creixement del nombre de registres a la PDB (extret de: ref. 13)

A la Taula 6-3 es pot comprovar que tot i les diverses tècniques experimentals emprades per a resoldre l'estructura cristal·lina, la difracció de raigs X i la Resonància Magnètica Nuclear són les més habitualment utilitzades.

⁹ Traducció acceptada pel Termcat del terme *mirror*, entenent com a tal el conjunt de fitxers situats en un servidor que conté una còpia exacta de llocs web o parts de llocs web d'altres servidors, a fi de facilitar-hi l'accés o d'agilitar-ne la consulta.

Taula 6-3 Nombre de registres presents a la PDB en funció de la tècnica de resolució

Tècnica experimental	Nombre de registres a la PDB (març 2003)
Difracció de raigs X convencional	17238
RMN	3139
Microscòpia electrònica	40
Difracció raigs X via Sincrotró	26
Difracció de fibra	20
Difracció de neutrons	12
Difracció d'electrons	10
Transferència de fluorescència	1
Total	20486

A diferència del codi de la CSD, en el cas de la PDB el codi que s'assigna a cada nova estructura resolta és el següent: quatre dígit, el primer, un número de l'1 al 9, i els tres dígit restants, tres lletres; a diferència de la CSD de vegades té una certa relació amb la molècula (així, 1MHU és un fragment de la metal·lotioneïna humana, 1MRB, de la metal·lotioneïna de conill i 1MRT de la de rata).

Des de principis dels anys 90, la majoria de revistes de l'àrea de coneixement exigeixen haver introduït les dades en la PDB prèviament a la publicació de l'article¹⁷. També a diferència de la CSD, els gestors de la PDB donen directament el coi final que tindrà en la base de dades. La diferència rau en què fins que l'article no sigui publicat (en versió electrònica o en paper), no es pot accedir a les dades de l'estructura tot i que el registre estigui creat i puguin visualitzar-se parcialment algunes dades bibliogràfiques.

La PDB usa dos tipus de format: el format pdb creat per ells mateixos i el format mmCIF (*Macromolecular Crystallographic Information File*), amb els quals els usuaris poden sotmetre les dades directament a la PDB, mitjançant la interfície ADIT¹⁸. De fet, com d'altres formats cristal·logràfics, aquest tipus d'arxius no contenen altra cosa que les dades escrites en un arxiu de text classificades en uns camps concrets (com ara ATOM, CONNECT), i en una posició concreta (posició 66 dins la línia, per exemple), per tal que els programes de visualització capaços de llegir-los reconeguin cada una de les

característiques que defineixen una molècula, tal com es pot veure a la Fig. 6-4.

Fig. 6-4 Fragments de l'arxiu pdb de la 4MT2

HEADER	METALLOTHIONEIN	26-FEB-93	4MT2		4MT2	2	
COMPND	METALLOTHIONEIN ISOFORM II				4MT2	3	
SOURCE	RAT (RATTUS \$RATTUS) LIVER				4MT2	4	
AUTHOR	A.H.ROBBINS,C.D.STOUT				4MT2	5	
REVDAT	2 15-OCT-94	4MT2A	1	HET FORMUL	4MT2A	1	
REVDAT	1 15-JUL-93	4MT2	0		4MT2	6	
REMARK	1				4MT2	7	
REMARK	1 REFERENCE 1				4MT2	8	
REMARK	1 AUTH W.BRAUN,M.VASAK,A.H.ROBBINS,C.D.STOUT,G.WAGNER,				4MT2	9	
...							
ATOM	401 O ALA 61	12.481	-0.601	23.469	1.00	33.76	4MT2 525
ATOM	402 CB ALA 61	13.533	0.509	20.148	1.00	0.00	4MT2 526
TER	404 ALA 61						4MT2 528
HETATM	405 CD CD 62	9.359	6.197	25.038	1.00	26.01	4MT2 529
HETATM	406 CD CD 63	12.457	9.107	29.380	1.00	19.66	4MT2 530
...							
CONECT	40 39 409						4MT2 606
CONECT	52 51 409 411						4MT2 607

Les possibilitats de cerca de la PDB foren també analitzades per Berman¹³, havent-se recollit a la Taula 6-4 les considerades principals per nosaltres. El primer que cal destacar és que l'entorn, tot i ser en format web, no té l'amigabilitat de la CSD, ni permet fer cerques subestructurals des de cap interfície de dibuix.

Taula 6-4 Possibilitats de cerca i anàlisi de resultats més destacades de la PDB

Possibilitats de cerca i anàlisi de resultats
1. <i>SearchLite</i> : cerca per paraules clau en tota la base de dades PDB
2. <i>SearchFields</i> : cerca per camps concrets, com ara l'identificador de la PDB, autors, seqüència, paràmetres, grup espacial, tipus de proteïna, tècnica experimental, etc.
3. <i>SearchStatus</i> : cerca de registres parcials, és a dir, de proteïnes que estan a l'espera de ser publicades per a poder aparèixer completament en la PDB
4. Visió del sumari del registre
5. Visió de l'estructura mitjançant diferents programes, com ara Rasmol, VRML, Chime, QuickPDB, etc.
6. Descàrrega de l'arxiu de l'estructura en format pdb o mmCIF
7. Informació sobre els cristalls

Finalment i com a conclusió d'aquesta descripció, esmentarem els punts forts i febles que segons el nostre parer té la PDB:

Punts forts

- ✓ La seva cobertura, per la gran quantitat de registres existents. Tot i essent menor que la de la CSD, el camp de treball al qual fa referència fa menys anys que s'ha desenvolupat
- ✓ La possibilitat de confegir informes dels resultats
- ✓ La seva gratuïtat, per la qual cosa ha calgut treballar per a conscienciar els científics dels profits de la compartició de dades
- ✓ La gran capacitat de tipus de cerca possibles, tant senzilles com combinades
- ✓ Per la manera d'assignació del codi, l'usuari acostuma a consultar primerament l'article, on a continuació tan sols ha de localitzar el registre concret. Així s'escurça la durada del procés de cerca
- ✓ La gran quantitat de manuals d'ajuda existents
- ✓ Actualització gairebé diària

Punts febles

- ✗ La seva millorable amigabilitat
- ✗ Els càlculs que es vulguin dur a terme s'han de fer mitjançant d'altres programes, dels quals n'hi ha, no obstant, un gran nombre de disponibles a la xarxa i que, a més a més, són de franc.
- ✗ La dificultat que té de vegades per a fer cerques. Així com la localització i l'obtenció del registre d'una molècula concreta s'ha esmentat anteriorment com un punt fort, en el cas de cerques més àmplies (per exemple, una família de proteïnes), cal ser un usuari força més experimentat per a poder extreure els registres sense soroll ni silenci documentals
- ✗ Nul·la capacitat de cerca mitjançant interfícies de dibuix.

6.2 La seva aplicació a la comparació entre tiolats metàl·lics i els agregats presents en les metal·lotioneïnes de Cd i Zn

Les metal·lotioneïnes són proteïnes que es caracteritzen per tenir un baix pes molecular (3-10 kD), estabilitat tèrmica i un alt contingut en residus de Cisteïna (Cys, d'ara en endavant), aproximadament el 30% del total, la qual cosa les confereix una elevada capacitat per a enllaçar metalls pesants a través dels seus àtoms de sofre^{19,20}. En absència de metalls (l'anomenada forma *apo*-MT) presenten una estructura desordenada (*random coil*²¹), mentre que en la seva presència (forma *holo*-MT) formen agregats metall-tiolat polinuclears. Algun d'aquests agregats han estat resolts per difracció de raigs X²² o bé per Ressonància Magnètica Nuclear²³⁻³⁴.

En la majoria de metal·lotioneïnes resoltes són Cd i Zn els metalls coordinats, llevat de les MT's 1AQO^h i 1AQR, on ho són Ag^{32,33} i Cu³².

Els objectius d'aquest apartat foren:

- provar d'establir algun tipus de correlació entre els agregats de les metal·lotioneïnes que contenen Cd i/o Zn i els tiolats de Cd i Zn.
- comprovar si les estructures que presenten en el món bioquímic són comparables a les presents en el món inorgànic.
- establir quins compostos de coordinació poden ser considerats com a millors models per a l'estudi de les metal·lotioneïnes.

Per tal de fer-ho s'empraren les dues bases de dades abans descrites, CSD⁶ i PDB¹⁴, la primera per a cercar els complexos metàl·lics i la segona per a localitzar les metal·lotioneïnes.

6.2.1 Resultats de la cerca de metal·lotioneïnes en la PDB

Abans d'exposar els resultats es descriurà l'estructura de l'única MT resolta per difracció de raigs X, la 4MT2, l'estructura global de la qual es presenta a la Fig. 6-5.

^h Per a simplificar la nomenclatura anomenarem cadascun dels fragments resolts de metal·lotioneïnes mitjançant el seu codi identificador en la PDB.

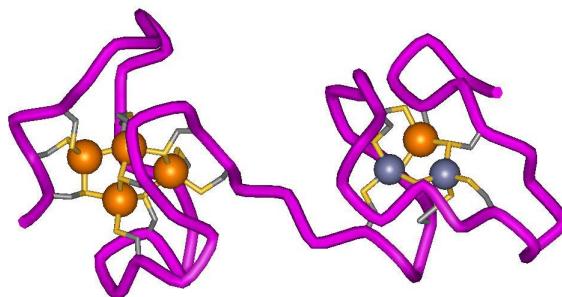


Fig. 6-5 Estructura de la metal·lotioneïna 4MT2

Aquesta proteïna, com totes les MT's de mamífer, conté dos dominis: β i α . Cada domini engloba generalment un agregat metàl·lic de composició diferent. Així, el domini β conté un agregat d'estequiometria $M_3(S-Cys)_9$, mentre el domini α un agregat $M_4(S-Cys)_{11}$. En canvi, en lloc de tenir-ne dos de diferents, MT's d'alguns crustacis o invertebrats contenen dos dominis β , és a dir, dos agregats metàl·lics $M_3(S-Cys)_9$. Això fa que de vegades es trobin dos registres de dominis β a la PDB, un de referit a la part C-terminal i l'altre, a la part N-terminal. Tanmateix, també ens hi podem referir com a fragment $\beta\beta$ (significant agregat $M_3(S-Cys)_9$ on el contenen les MT's de mamífer) o fragment $\alpha\beta$ (significant agregat $M_3(S-Cys)_9$ allà on les MT's de mamífer hi tenen un agregat $M_4(S-Cys)_{11}$).

La PDB acostuma (llevat del cas de la 4MT2, que correspon a l'estructura sencera) a assignar un registre per a cada un dels dominis, tot i que en fer les cerques apareixen en parelles els registres dels dos fragments. Per simplificar, treballarem amb cada registre de la PDB per separat. En la Taula 6-5 es presenten tots els registres trobats i l'ésser viu de procedència.

El domini β de la 4MT2 conté un agregat trinuclear $Zn_2Cd(S-Cys)_9$ representat a la Fig. 6-6, format per un anell M_3S_3 on els àtoms metàl·lics, en coordinació tetraèdrica, s'enllacen a 2 residus de cisteïna terminals i 2 residus de cisteïna de tipus pont.

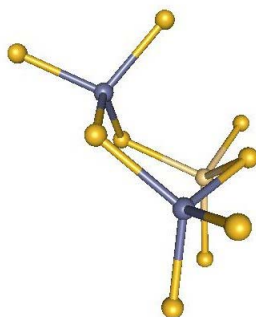


Fig. 6-6 Estructura de l'agregat metàl·lic del domini β de la 4MT2

Per la seva banda, el domini α conté un agregat tetranuclear $\text{Cd}_4(\text{S-Cys})_{11}$ que es mostra en la Fig. 6-7, format per dos anells M_3S_3 fusionats de manera que comparteixen tres dels seus membres, dos àtoms de Cd i un de sofre.

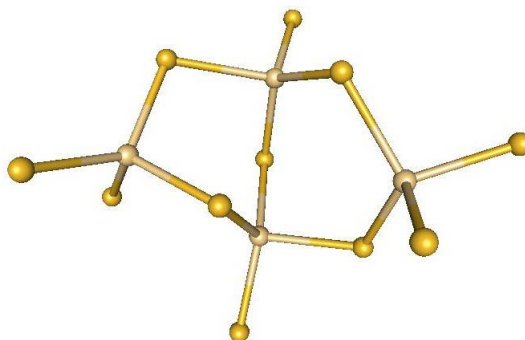


Fig. 6-7 Estructura de l'agregat metàl·lic del domini α de la 4MT2

Es van emprar els termes de cerca més amplis possible, atès que la nostra intenció era evitar silenci documental que pogués aparèixer tot provocant l'omissió d'alguna metal·lotioneïna de les que ens interessaven.

Així, a la pàgina inicialⁱ de la base de dades de la PDB vam introduir a la cerca per paraula clau (*keyword*) el terme Metallothionein, recuperant 29 resultats. D'aquests, només ens en van interessar 19, registres corresponents a metal·lotioneïnes que contenen àtoms de Zn o Cd. Els resultats es presenten a la Taula 6-5.

ⁱ Traducció, segons el Termcat, del concepte de *Home Page*, pàgina de presentació d'un lloc web, que serveix com a punt de partida per a navegar-hi.

Taula 6-5 Metal·lotioneïnes amb Cd i/o Zn trobades en la cerca a la PDB.

Metal·lotioneïna	Tècnica experimental de resolució	Ésser viu	Tipus de domini	Referència
4MT2	Difracció de raigs X	<i>Rattus rattus</i> (rata)	α i β	22
2MRT	RMN	<i>Rattus rattus</i> (rata)	β	33
2MRB	RMN	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (conill)	β	26
2MHU	RMN	<i>Homo Sapiens</i>	β	25
1QJK	RMN, estructura representativa	<i>Strongylocentrotus Purpuratus</i> (Eriçó de mar)	α	30
1QJL	RMN, estructura representativa	<i>Strongylocentrotus Purpuratus</i> (Eriçó de mar)	β	30
1MRT	RMN	<i>Rattus rattus</i> (rata)	α	33
1MRB	RMN	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (conill)	α	26
1MHU	RMN	<i>Homo Sapiens</i>	α	25
1JI9	RMN, estructura mitjana	<i>Mus musculus</i> (ratolí)	α	23
1JJD	RMN, estructura mitjana	<i>Synechococcus</i>	α	31
1J5L (antic codi: 1HZQ)	RMN	<i>Homarus Americanus</i> Llamàntol americà	α β	28
1J5M (antic codi: 1HZR)	RMN	<i>Homarus Americanus</i> Llamàntol americà	β β	28
1DMC	RMN, estructura mitjana	<i>Callinectes sapidus</i> (cranc blau)	α β	27
1DMD	RMN, 18 estructures	<i>Callinectes sapidus</i> (cranc blau)	α β	27
1DME	RMN, estructura mitjana	<i>Callinectes sapidus</i> (cranc blau)	β β	27

Metal·lotioneïna	Tècnica experimental de resolució	Ésser viu	Tipus de domini	Referència
1DMF	RMN, 18 estructures	<i>Callinectes sapidus</i> (cranc blau)	$\beta \beta$	27
1DFS	RMN	<i>Mus musculus</i> (ratolí)	α	24
1DFT	RMN	<i>Mus musculus</i> (ratolí)	β	24

Els registres (1DMC, 1DMD) i (1DME, 1DMF) corresponen a parelles d'un mateix domini resoltes amb la mateixa tècnica experimental (RMN) però amb diferent nivell de processament, en un cas proposant una estructura mitjana optimitzada i en l'altre, 18 possibles estructures. En l'estudi subsegüent tan sols es va considerar el primer registre, el corresponent a l'estructura mitjana. Convé destacar que tot i que la metal·lotioneïna en qüestió tingui dos dominis, ambdós contenen agregats metàl·lics $M_3(S-Cys)_9$, per la qual cosa ambdós seran considerats en comparar les conformacions de dominis β .

Atès que el nostre interès era esbrinar si hi ha una correlació estructural directa amb els corresponents tiolats metàl·lics, a més de la nuclearitat es van analitzar també les conformacions dels respectius anells M_3S_3 . Entre diferents paràmetres possibles es trià el concepte clàssic dels angles de torsió, definits per quatre àtoms consecutius d'un anell, àmpliament estudiats en el cas dels ciclohexans orgànics substituïts^{35,36}.

Com es pot veure a la Fig. 6-8, segons el nivell de proximitat als valors dels angles de torsió ideals es pot assignar una conformació als anells M_3S_3 de sis membres. De vegades, segons els valors només es pot assignar una situació intermèdia entre dues conformacions determinades, o bé una conformació concreta però distorsionada.



Fig. 6-8 Possibles conformacions ideals d'un anell de sis membres, amb el valor dels seus corresponents angles de torsió (extret de ref. 36)

Per a clarificar la nomenclatura emprada en català, al terme anglès *boat* l'anomenarem nau, sofà serà el mateix terme, al terme *chair* l'anomenarem cadira, a *half-chair* mitja cadira, a *twist boat* l'anomenarem nau torçada, mentre *distorted boat* correspondrà a una nau distorsionada.

Comentem primer l'estudi realitzat en els dominis α i β de la 4MT2 (resolució cristal·logràfica), mentre la resta de resultats corresponents a agregats metàl·lics $M_3(S-Cys)_9$ es presenta a la Taula 6-6 i, a la Taula 6-7, els resultats corresponents als agregats metàl·lics $M_4(S-Cys)_{11}$.

Tal com pot observar-se a la Fig. 6-9, l'anell M_3S_3 del domini β de la 4MT2 s'aproxima més (d'acord amb els angles de torsió^j) a una conformació de nau, no pas ideal sinó distorsionada.

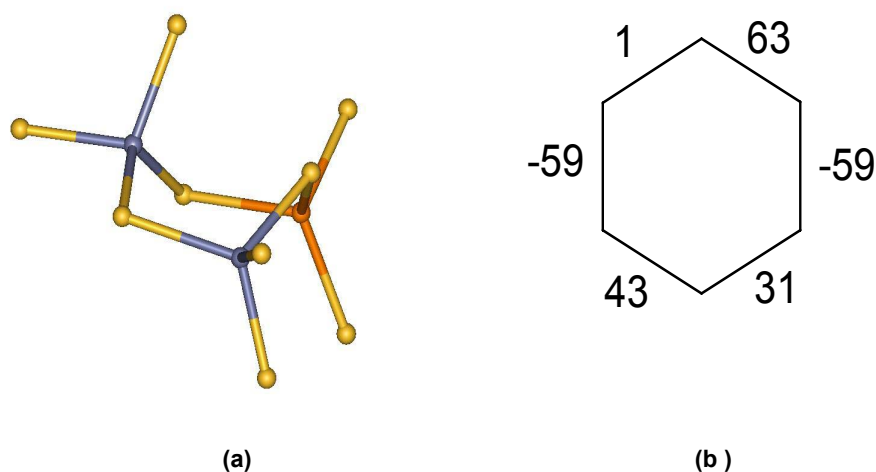


Fig. 6-9 Representació de l'agregat metàl·lic $M_3(S-Cys)_9$ del domini β de la 4MT2 (a) i dels seus angles de torsió (b), on es pot apreciar la conformació de nau distorsionada.

Una representació dels dos anells M_3S_3 fusionats que configuren el domini α de la 4MT2 i, al seu costat, un diagrama amb el valor dels seus angles de torsió es presenten a la Fig. 6-10. Segons aquestes dades es pot concloure que les conformacions són de nau torçada i sofà, respectivament.

^j Els valors dels angles de torsió foren calculats mitjançant el programa de visualització *Mercury* dissenyat pel CCDC

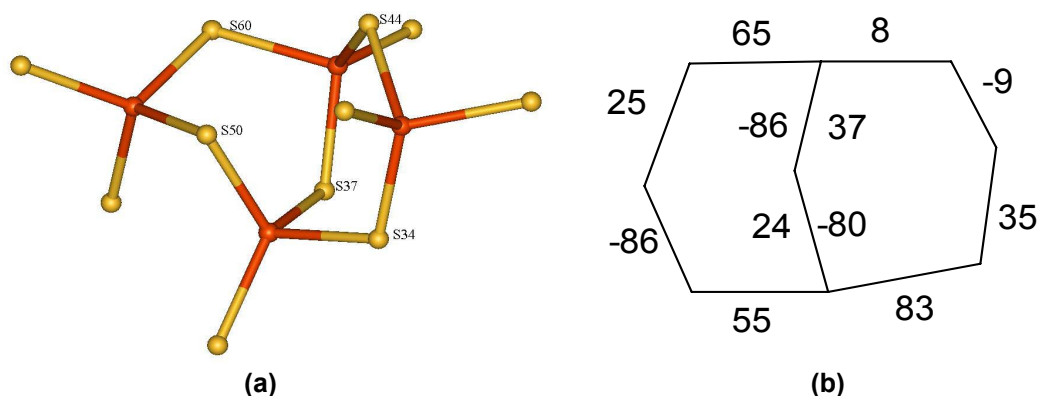


Fig. 6-10 Representació de l'agregat metàl·lic $M_4(S-Cys)_{11}$ del domini α de la 4MT2 (a) i dels seus corresponents angles de torsió (b), on es poden observar les conformacions dels dos anells fusionats: a l'esquerra, la conformació de *nau torçada* i a la dreta, la de *sofà*

Taula 6-6 Conformacions dels agregats metàl·lics $M_3(S-Cys)_9$ presents en les metal·lotioneïnes de Cd i/o Zn descrites

Metal·lotioneïna	Tipus de domini	Conformació	Valor angles torsió	Referència
4MT2	β	Nau distorsionada	(1, 63, -81, 30, 43, -59)	²²
2MRT	β	Nau distorsionada	(17, 58, -80, 21, 48, -72)	³³
2MRB	β	Nau distorsionada	(1, -65, 90, -32, -44, 32)	²⁶
2MHU	β	Nau distorsionada	(9, -71, 53, 100, -40, -38)	²⁵
1QJL	β	Nau distorsionada	(-10, -37, 25, 31, -75, 65)	³⁰
1J5L (antic codi: 1HZQ)	$\alpha \beta$	<i>Nau torçada</i>	(79, -34, -33, 67, -23, -45)	²⁸
1J5M (antic codi: 1HZR)	$\beta \beta$	Sofà	(71, -86, 39, 15, -28, -15)	²⁸
1DMC	$\alpha \beta$	<i>Nau torçada</i>	(87, -33, -54, 88, -22, -43)	²⁷
1DME	$\beta \beta$	No ha estat possible de calcular		²⁷
1DFT	β	Nau distorsionada	(8, 37, -31, -17, 71, -65)	²⁴

Taula 6-7 Conformació dels agregats metàl·lics $M_4(S-Cys)_{11}$ presents en les metal·lotioneïnes de Cd i/o Zn descrites

Metal·lotioneïna	Tipus de domini	Parella de conformacions	Valor angles torsió	Referència
4MT2	α	<i>Nau torçada – sofà</i>	(-86, 24, 55, -86, 25, 65) (8, -9, 35, 83, -80, 37)	22
1MRT	α	<i>Nau torçada – sofà</i>	(-97, 59, 19, -66, 26, 43) (0, 2, -50, 93, -70, 37)	33
1MRB	α	<i>Nau torçada – sofà</i>	(-84, 17, 56, -94, 33, 53) (11, 33, -20, -35, 84, -64)	26
1MHU	α	<i>Nau torçada – sofà</i>	(-93, 45, 21, -55, 12.5, 63) (0, 13, 23, -63, 90, -55)	25
1QJK	α	<i>Nau – Cadira</i>	(-4, -47, 55, -13, -42, 49) (80, -71, 56, -54, 58, -70)	30
1DFS	α	<i>Nau torçada – sofà</i>	(-87, 38, 29, -63, 16, 54) (-2.4, -3.4, 54, -72, 35, 6.35)	24
1JI9	α	<i>Nau torçada – sofà</i>	(-99, 45, 26, -88, 45, 45) (-1.12, -23, -7.64, 69, -90, 48)	23
1JJD	α	<i>Nau torçada – nau</i>	(-68, 25, 38, -65, 26, 43) (7, -78, 68, 11, -76, 65)	31

Com a conclusions d'aquest apartat podríem destacar les següents:

- No hi ha cap exemple de cadira entre les conformacions dels dominis β de les MT's descrites. Les estructures presents apunten més aviat cap a nau, tot i que distorsionades. De tota manera, un dels dominis del cranc blau (1DMC, fragment α) i un dels de llamàntol americà (1J5L, α β), contenen una nau torçada prou regular, mentre en el fragment restant de llamàntol americà (1J5M, β β) la conformació és propera a sofà.
- Quant al domini α , podríem generalitzar que les metal·lotioneïnes de mamífer (4MT", 1MHU, 1MRT, 1JI9, 1DFS), tenen com a característica una parella de conformacions nau torçada - sofà, més distorsionades en el cas de la 1MRB que en els anteriors. Com a casos diferents hi ha dues metal·lotioneïnes que tenen en comú una nau, acompanyada en un cas per una nau torçada, en l'altre per una cadira (1JJD; *Synechococcus* i 1QJK; Eriçó de mar, respectivament).

6.2.2 Resultats de la cerca de tiolats metàl·lics possibles models del domini β en la CSD

Es va enfocar aquest estudi comparatiu en dues direccions: cercar primer tiolats que continguessin un anell com el del domini β , més petit, i posteriorment, dos anells fusionats com en l'agregat del domini α . El primer pas, prou important, fou acotar la cerca que volíem dur a terme.

Atès que es tractava d'una cerca subestructural, es va optar per una equació de cerca que acotés al màxim, però prou inconcreta per a evitar el silenci documental. Les restriccions que es van triar foren:

- El fragment hauria de tenir sis membres, alternant-se S i un metall, o bé Zn o bé Cd, fins a formar l'anell M_3S_3 .
- El S hauria de formar part d'un enllaç simple (S-C), filtrant-se així sulfurs o bé altres lligands, com per exemple els que incloguessin el grup tioamida.
- El metall hauria d'estar coordinat a quatre àtoms en disposició tetraèdrica, per força no pas tots de tipus tiolat.

L'equació de cerca resultant es representa a la Fig. 6-11.

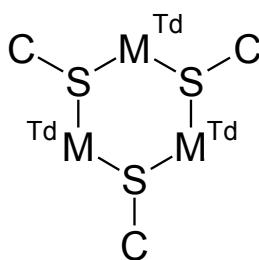


Fig. 6-11 Equació de cerca 1 per a buscar complexos d'estructura comparable al domini β de les MT's

Es trobaren 43 registres a la CSD (38 en la versió 5.22, octubre 2001). D'aquests, 10 corresponien a estructures repetides, que havien estat refinades o publicades a la vegada per altres autors (recordem que aquestes duen el mateix codi de sis lletres seguit però dels termes 10 o 01)^k. Atès que en alguns

^k En la descripció que es farà continuació s'indicarà la fórmula del complex i, entre parèntesi, el codi assignat al registre a la CSD.

d'aquests casos el primer dels registres (el més antic) no contenia totes les dades, en aquest estudi es van considerar únicament els registres amb la numeració afegida¹.

Així doncs, ens restaren 33 registres, és a dir, 33 complexos que contenen la nostra equació de cerca.

Un primer estudi d'aquests compostos mostrà les primeres conclusions següents:

- No es coneix cap complex heterometàl·lic de Zn i Cd que contingui anells M_3S_3 .
- Només s'han trobat dos complexos homometàl·lics trinuclears cap dels quals es correspon exactament amb el domini β , és a dir, $M_3(S-cys)_9$ amb l'únic anell M_3S_3 en conformació de nau.

Aquests dos casos heteronuclears són els següents:

- **$[Zn_3L_3](ClO_4)_3 \cdot CH_3OH$, on $L = 2\text{-}\{2\text{-}(2\text{-piridil})\text{etil}\}\text{amino}\}$ etantiolat (BITNOH³⁷)**

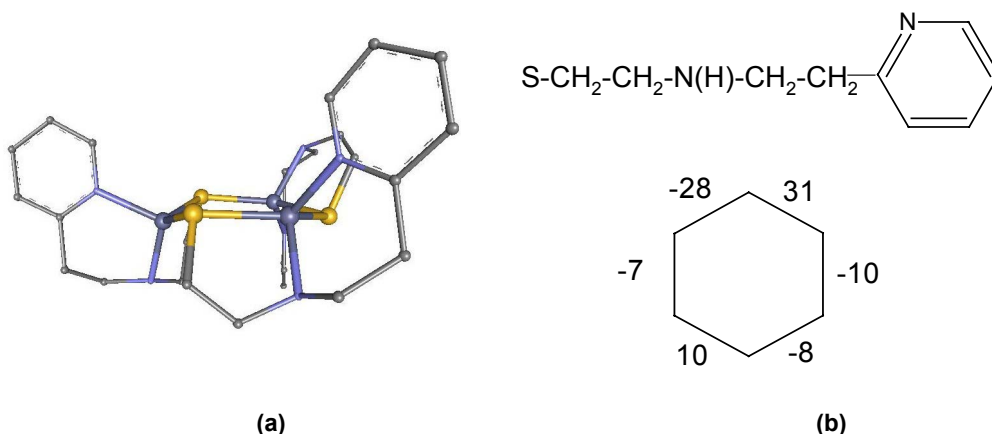


Fig. 6-12 Representació del complex $[Zn_3L_3](ClO_4)_3 \cdot CH_3OH$ (a) i dels angles de torsió de l'anell Zn_3S_3 (b)

Es tracta d'un lligand tridentat-(S,N,N). El complex presenta un únic anell M_3S_3 amb una conformació que, com es pot intuir a partir de la Fig. 6-12a i d'acord amb els valors dels corresponents angles de torsió, es pot interpretar

¹ Els valors dels angles de torsió foren calculats directament amb el programa *Mercury*, que permet aquest càlcul tan sols seleccionant els quatre àtoms que els defineixen.

com de sofà. La múltiple formació d'anells quelats sembla ser un dels factors que determinen que s'adopti aquesta conformació.

- **[Zn₃(Me-BIMS)(SPh)₆], (NUGNOS³⁸)**

Complex heterolèptic, l'estructura del qual (Fig. 6-13) incorpora un lligand bidentat-(N,N) i sis benzotiolats. Es pot considerar com la fusió de dos anells M₃S₃ que comparteixen cinc membres, de manera que el nucli central comú és un conjunt M₃S₄. Els dos tiolats restants són terminals, així com el lligand bidentat Me-BIMS, molt voluminós.

Pel que fa l'estereoquímica dels dos anells M₃S₃, els valors dels corresponents angles de torsió indiquen que també es tracta de conformacions de sofà en ambdós anells.

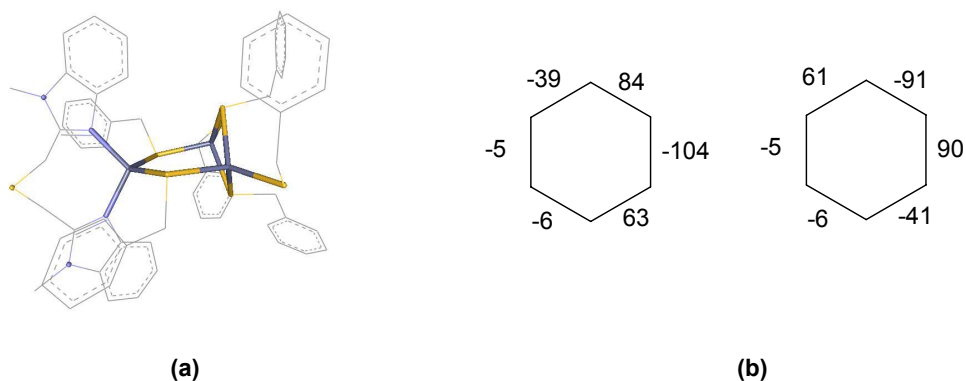


Fig. 6-13 [Zn₃(Me-BIMS)(SPh)₆] (a) i esquema dels angles de torsió dels dos anells Zn₃S₃ (b)

Quant als compostos amb nuclearitat més elevada, s'han trobat estructures més complexes on els anells M₃S₃ adopten conformacions de nau amb diferents graus de distorsió. No obstant, factors característics dels lligands, com ara la formació d'anells quelats, o la mateixa naturalesa polinuclear dels complexos (presència de més de tres nuclis metàl·lics a l'estructura) poden haver influït significativament en l'adopció de conformacions de tipus nau.

- **[Zn₆(SCH₂CH₂NH₂)₈](ClO₄)₄(CH₃CN)₂ (SUZFUO³⁹)**

Complex centrosimètric, tot els lligands del qual formen anells quelats-(S,N) (Fig. 6-14). Està format per dos anells Zn₃S₃ equivalents i una parella addicional de lligands que mitjançant els dos àtoms de sofre formen pont entre els primers i defineixen alhora un cicle de vuit membres Zn₄S₄. La conformació

dels anells Zn_3S_3 , de nau torçada, només s'ha trobat en aquest complex i podria ser comparable a la conformació que presenten els dominis β 1DMC (cranc blau) i 1J5L (llamàntol americà).

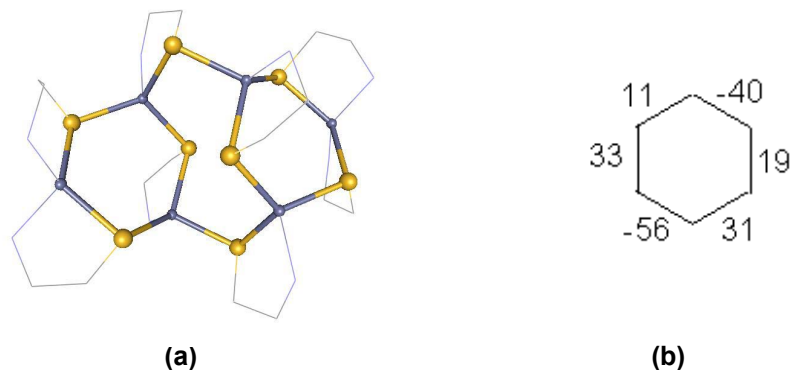


Fig. 6-14 Representació del complex $[Zn_6(SCH_2CH_2NH_2)_8](ClO_4)_4(CH_3CN)_2$ (a) i dels angles de torsió dels anells Zn_3S_3 equivalents (b)

- $[Zn_8(SCH_2CH_2CH_2NMe_2)_{16}]$ (KIRSOT⁴⁰)

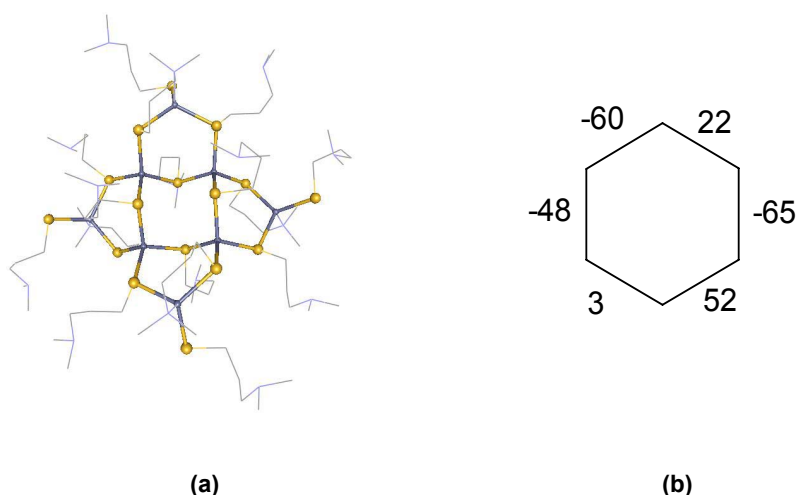


Fig. 6-15 Representació del complex $[Zn_8(SCH_2CH_2CH_2NMe_2)_{16}]$ (a) i dels angles de torsió dels anells Zn_3S_3 equivalents (b)

Aquesta estructura es pot interpretar com un conjunt de quatre anells Zn_3S_3 equivalents en conformació (d'acord amb els valors dels angles de torsió) molt propera a una nau, cadascun dels quals comparteix dos àtoms de zinc donant lloc a un anell interior de vuit membres Zn_4S_4 (Fig. 6-15). El fet que els anells Zn_3S_3 tinguin en comú l'anell de vuit membres, així com l'anell quelat al voltant de cada àtom de zinc no compartit, són probablement factors condicionants de l'adopció de la conformació de nau per part dels cicles Zn_3S_3 .

- **[Zn₈(SⁱPr)₈(CH₃)₈] (MEZNPS⁴¹)**

L'estructura d'aquest complex consisteix en un agregat Zn₈(SR)₈ que, com es pot comprovar a la Fig. 6-16, presenta parelles d'anells M₃S₃ dels quals no s'han pogut calcular els angles de torsió, atès que es tracta d'un dels registres de la CDB que no té a l'abast les coordenades tridimensionals. Per inspecció visual del dibuix es poden considerar anells en conformació de tipus nau. Tot i que no hi ha formació d'anells quelats en aquest cas, l'estereoquímica adoptada seria probablement conseqüència de com s'empaqueten els vuit centres metàl·lics en la mateixa molècula.

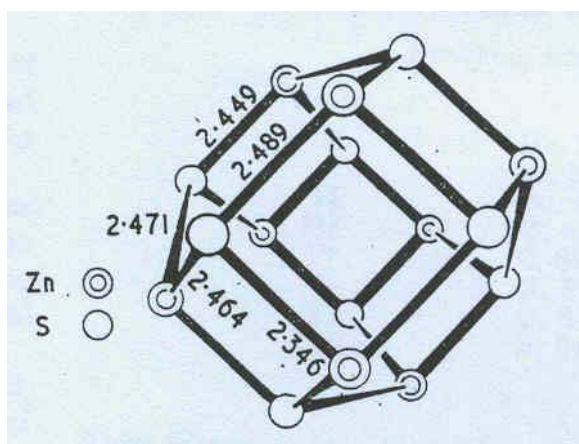


Fig. 6-16 Estructura del complex [Zn₈(SⁱPr)₈(CH₃)₈] (extreta de la ref. 38)

- **[Zn₁₀(SEt)₁₀(Et)₁₀] (YENBAU⁴²)**

L'estructura d'aquest complex conté un agregat Zn₁₀(SR)₁₀ on es poden considerar nou anells M₃S₃ en diferents conformacions, tres de nau, tres de nau distorsionada i tres de cadira, tal com es pot veure a la Fig. 6-17. Com en el cas anterior, no hi ha imposicions estereoquímiques per formació d'anells quelats, però sí pel gran nombre d'àtoms de Zn i S en relació a un anell Zn₃S₃ senzill.

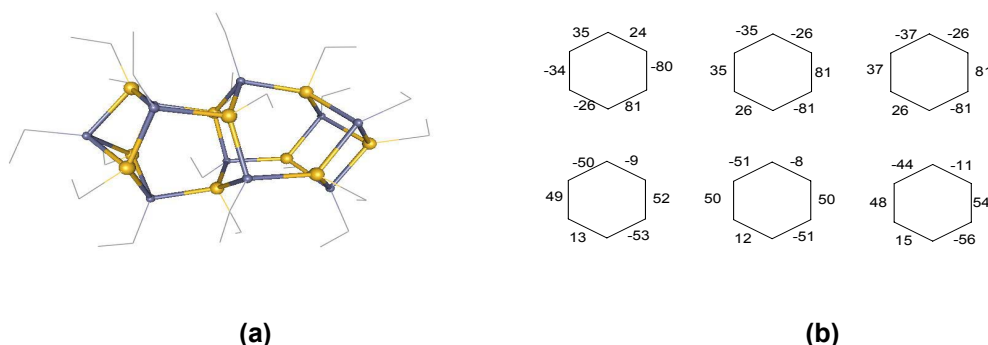


Fig. 6-17 [Zn₁₀(SEt)₁₀(Et)₁₀] (a) i esquema dels angles de torsió d'alguns anells Zn₃S₃ (b)

Una família de nuclearitat baixa però de fet no comparable amb l'agregat metàl·lic $M_3(S-Cys)_9$ dels dominis β seria la família de complexos tiolat amb estructures de tipus cubà o relacionades. S'han trobat 4 exemples d'aquest tipus d'agregat, dos amb tres nuclis metàl·lics, **[Cd₃(SCPh₃)₃(C₆F₅)₃(OH)]** (**GEPRUO**⁴³) i **[Cd₃(SPh(ⁱPr)₃)₇](NMe₄)** (**VOLNAL10**⁴⁴; Fig. 6-18), i d'altres dos amb quatre, **[Cd₄(S^tBu)₄(C₆F₅)₄]** (**WEHKID**⁴⁵), i cinc, **[Zn₅(S^tBu)₅(CH₃)₅]** (**MZNBUS10**⁴⁶) metalls. Fins i tot en el cas dels complexos trinuclears, que a priori podrien ser més semblants al domini β , es pot considerar que l'estructura de cubà, amb almenys un sofre pont triple, es manté essencialment tot i mancar-li un centre metàl·lic en el vuitè vèrtex, cosa que deixa l'estructura més oberta. Així, tant en els complexos tetra- com trinuclears, es fa difícil explicar l'estructura a partir d'anells M_3S_3 en conformacions de nau o cadira, atesa la gran rigidesa estructural i el fet que els angles dièdrics considerats siguin propers a 90°.

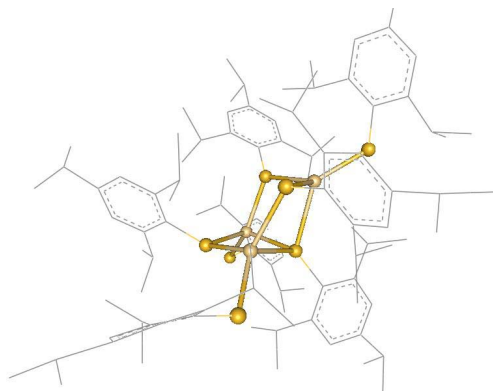


Fig. 6-18 Representació del complex **[Cd₃(SPh(ⁱPr)₃)₇](NMe₄)**

Finalment, la gran majoria de complexos trobats, però, corresponen a la família dels adamantans, els quals es caracteritzen per tenir una estructura que resulta de la fusió de quatre anells de sis membres. Així, dels 33 exemples trobats, 15 són adamantans de fórmula $[M_4(SR)_{10-x}Y_x]^{2-}$ (**BACBIQ**⁴⁷, **BEVHOZ10**⁴⁸, **FIRXAF**⁴⁹, **GIJHOW**⁴⁸, **KUNVOE**⁵⁰, **PIBLER03**⁵¹, **PIVZEZ**⁵², **PUHTAN**⁵³, **PUHTER**⁵³, **PUHTIN**⁵³, **UDOLUU**⁵⁴, **UDOMAB**⁵⁴, **UDOMEF**⁵⁴, **YEZCEL**⁵⁵, **ZEGHEY10**⁵⁶), com ara el cas de, per exemple, **[Zn₄(SPh)₈Cl₂](NMe₄)₂** (**BACBIQ**⁴⁷; Fig. 6-19). En aquests complexos tiolat, els quatre anells M_3S_3 originen un nucli central comú M_4S_6 , on els quatre lligands

restants s'enllacen de manera terminal un a cada àtom metàl·lic en entorns $M(\mu-S)_3(S,Y)_t$ tetraèdrics.

Tanmateix, els esmentats anells M_3S_3 no són comparables al del domini β , atès que aquest complexos presenten gairebé exclusivament conformació de cadira. Els restants 8 complexos trobats s'interpreten a la bibliografia com a adamantans fusionats que formen, o bé estructures discretes (GEYFEV⁵⁷, TIMKOP⁵⁸) com ara $[Cd_{17}(SPh)_{28}S_4](NMe_4)_2$ (GEYFEV⁵⁷; Fig. 6-20), o bé espècies polimèriques (BTHTZN⁵⁹, DOFREVI¹⁰, EFETOY⁵⁸, FOTPEJ⁸, FOTPIN¹⁰, FOTPOT⁸), com ara $[Zn_4(SPh)_8]_n$ (BTHTZN⁵⁹), on tots els anells M_3S_3 de les seves estructures presenten conformacions de cadira.

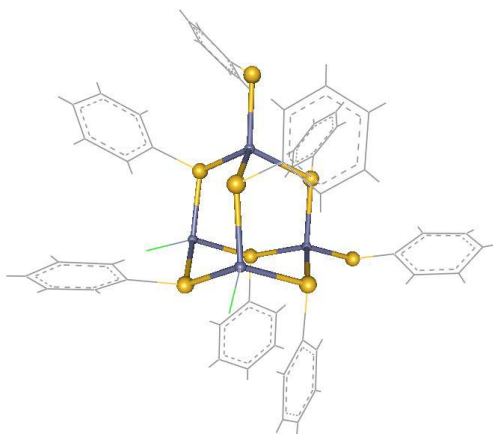


Fig. 6-19 Representació del complex $[Zn_4(SPh)_8Cl_2](NMe_4)_2$

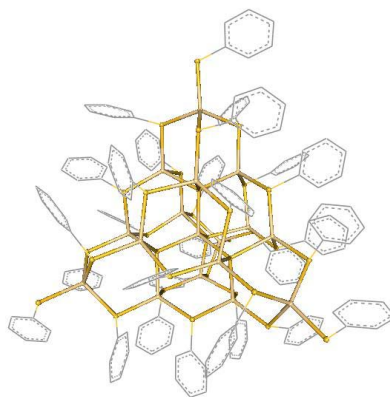


Fig. 6-20 Representació del complex $[Cd_{17}(SPh)_{28}S_4](NMe_4)_2$

En la Taula 6-8 s'ha aplegat un resum sistemàtic de l'estudi elaborat.

Taula 6-8 Resum de l'estudi estructural dels complexos trobats amb l'equació de cerca 1

Referència CSD	Nuclearitat	Família	Conformació anells
BITNOH	3	-	Sofà quasi pla
NUGNOS	3	-	2 sofàs fusionats
SUZFUO	6	-	Nau torçada
KIRSOT	8	-	Nau
MEZNPZ	8	-	Nau
YENBAU	10	-	3 Naus 3 Naus distorsionades 3 cadires
GEPRUO VOLNAL10	3	Cubans incomplets	
WEKHID	4	Cubà	
MZNBUS	5	Cubà sobrepassat	
15 ENTRADES	4	Adamantans	Cadira
8 ENTRADES	Elevada	Adamantans fusionats	Cadira

A continuació es descriuen les principals conclusions d'aquest apartat:

- Cercant similituds del domini β en el món inorgànic, la gran majoria d'exemples (23 de 33) són adamantans i, per tant, amb anells en conformació de cadira. En els complexos BITNOH i NUGNOS la conformació és de sofà, però la presència d'anells quelats en el primer i d'un nucli central Zn_3S_4 en el segon, semblen ser factors responsables de què adopti la configuració esmentada. En d'altres tres complexos es poden considerar anells Zn_3S_3 en conformacions de nau o de nau distorsionada, les quals també semblen imposades pel fet que la nuclearitat de l'agregat sigui superior a tres.
- Així doncs, no es coneix cap compost sintètic que, sense imposicions estereoquímiques derivades de la naturalesa dels lligands o de la seva mateixa composició, contingui un anell M_3S_3 en conformació de nau distorsionada com la present en l'agregat

metàl·lic $M_3(S-Cys)_9$ de la majoria de dominis β de les MT's. Per tant, no s'ha pogut preparar cap complex que pugui ser considerat com a model estructural de l'esmentat agregat.

- Únicament els anells Zn_3S_3 presents en el complex $[Zn_6(SCH_2CH_2NH_2)_8](ClO_4)_4(CH_3CN)_2$ (SUZFUO³⁹), amb conformació de nau torçada, poden ser considerats models estructurals dels dominis β 1DMC i 15JL, tot i que també la presència d'anells quelats influiria favorablement en l'adopció d'aquesta configuració.

6.2.3 Resultats de la cerca de tiolats metàl·lics possibles models del domini α en la CSD

En aquest cas, les restriccions que es triaren per a definir la cerca foren les següents:

- Els complexos haurien de contenir un anell de vuit membres, quatre metalls (Zn o Cd) i quatre sofres de tipus tiolat.
- Entre dos metalls no veïns hi hauria d'haver un altre lligand tiolat fent pont entre ells i donant lloc als dos anells de sis membres M_3S_3 del domini α .
- Els metalls haurien d'estar enllaçats a quatre àtoms en coordinació tetraèdrica.
- Els sofres haurien de formar un enllaç senzill amb un àtom de carboni, filtrant-se així tiones i/o sulfurs.

Així doncs, l'equació de cerca que s'emprà inicialment fou la mostrada a la Fig. 6-21:

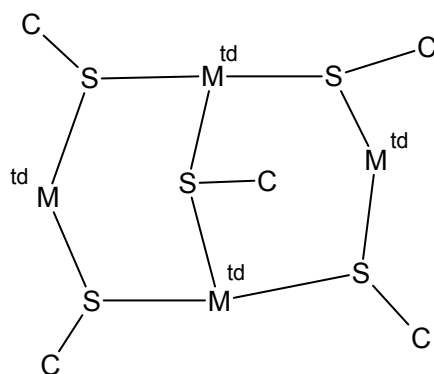


Fig. 6-21 Equació de cerca 2 per a trobar els complexos estructuralment comparables al domini α de les MT's

El resultat fou de 29 entrades. D'aquestes, se'n van eliminar 7, corresponents a diferents registres del CDB que eren repeticions o refinaments estructurals d'altres complexos ja descrits. Amb els 22 resultats restants es va procedir a fer l'anàlisi estructural que es presenta tot seguit.

Les primeres conclusions que es van poder obtenir foren:

- No es coneix cap complex homo- o heterometàl·lic que es correspongui exactament amb el domini α , és a dir, d'estequiometria $M_4(SR)_{11}$.
- No aparegué cap complex que no hagués estat ja trobat en la cerca del domini β . Això es comprovà definint un operador booleà de resta entre els resultats corresponents al domini β i els ara trobats, del qual se'n va derivar un total de 0 registres.
- Dels 22 resultats trobats, 20 corresponen a estructures de tipus adamantà, 15 de discretes (BACBIQ⁴⁷, BEVHOZ10⁴⁸, FIRXAF⁴⁹, GIJHOW⁴⁸, KUNVOE⁵⁰, PIBLER03⁵¹, PIVZEZ⁵², PUHTAN⁵³, PUHTER⁵³, PUHTIV⁵³, UDOLUU⁵⁴, UDOMAB⁵⁴, UDOMEF⁵⁴, YEZCEL⁵⁵, ZEGHEY10⁵⁶) i 5 de fusionades (BTHTZN⁵⁹, DOFREVE10⁹, FOTPEJ⁸, FOTPIN10⁹, FOTPUT⁸).
- Estequiomètricament, el tipus d'estructura més propera al domini α seria la de tipus adamantà.

Aquest resultat ens portà a provar d'establir alguna correlació estructural entre l'adamantà i l'agregat metàl·lic del domini α . Cal recordar que l'estructura del domini α és del tipus $Cd_4(\mu-S-Cys)_5(S-Cys)_6$ i que la d'un adamantà discret homolèptic, $M_4(\mu-SR)_6(SR)_4$. En la Fig. 6-22 es pot observar una visió comparativa de les dues estructures.

Així doncs, en un adamantà es pot considerar que un conjunt M-S-M és compartit per dos anells M_3S_3 del nucli intern $M_4(\mu-SR)_6$, cosa que de fet és també característica de cadascun dels sis àtoms de sofre pont. En canvi, en el domini α hi ha un únic conjunt M-S-M que és comú als dos anells M_3S_3 . D'altra banda, un adamantà ideal pertany al grup de simetria T_d , per la qual cosa els quatre anells M_3S_3 són equivalents i adopten una mateixa disposició espacial,

conformació de cadira, pel fet de tenir el nucli $M_4(\mu-SR)_6$ una estructura tancada. En el domini α no hi ha cap imposició de simetria, de manera que els dos anells M_3S_3 poden adoptar una mateixa o diferent conformació, la qual pot ésser qualsevol de les associades a un anell de sis membres M_3S_3 . Evidentment, el nombre de tiolats terminals del domini α és més gran que en un agregat de tipus adamantà, en tenir el primer menor nombre de tiolats pont.

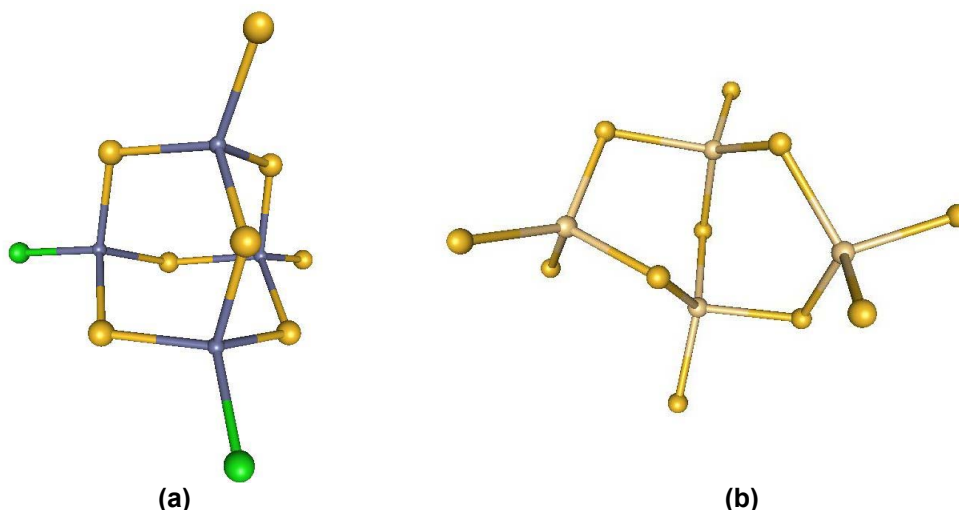


Fig. 6-22 Representació de l'estructura d'adamantà (a) i del domini α de la 4MT2 (b)

Dels dos complexos restants que contenen la subestructura cercada, un és l'octanuclear $[Zn_8(S^iPr)_8(CH_3)_8]$ (MEZNPS⁴¹; Fig. 6-16), l'estructura global del qual imposa unes conformacions concretes i aparentment no comparables al domini α (tot i que no pogueren ser calculades en no estar introduïdes les dades cristal·logràfiques a la CSD).

L'altre complex és $[Zn_{10}(SEt)_{10}(Et)_{10}]$ (YENBAU⁴²; Fig. 6-17), amb un nucli intern $Zn_{10}(SR)_{10}$ que conté anells M_3S_3 fusionats, però amb parelles de conformacions cadira-nau distorsionada, tot englobat dins d'una estructura més complexa. Tampoc no sembla comparable al domini α . La Taula 6-9 resumeix tots aquests resultats

Taula 6-9 Resum de l'estudi estructural dels complexos trobats amb l'equació de cerca 2

Família	Estequiometria	Estructura	Conformacions anells M_3S_3
MEZNPS	$[Zn_8(S^iPr)_8(CH_3)_8]$	Agregat Zn_8S_8	
YENBAU	$[Zn_{10}(SEt)_{10}(Et)_{10}]$	Agregat $Zn_{10}S_{10}$	Nau distorsionada - Cadira
5 entrades		Adamantans fusionats	Cadira – Cadira
15 entrades:	$[M_4(SR)_{10}]^{2-}$	Adamantà discret	Cadira – Cadira

Arribat aquest punt, ens vam plantejar un altre cas d'estudi. Atesa la diversitat dels complexos de coordinació i el fet d'haver-se obtingut en el nostre mateix grup d'investigació⁶⁰ complexos heterolèptics amb anells M_3S_3 fusionats on el lligand pont comú als dos anells no era de tipus tiolat, es va decidir ampliar l'equació de cerca permetent que l'àtom central Z de l'interior de l'agregat pogués ser qualsevol monoanió no metàl·lic (sulfur, halogenur, etc.). La nova equació de cerca es mostra en la Fig. 6-23.

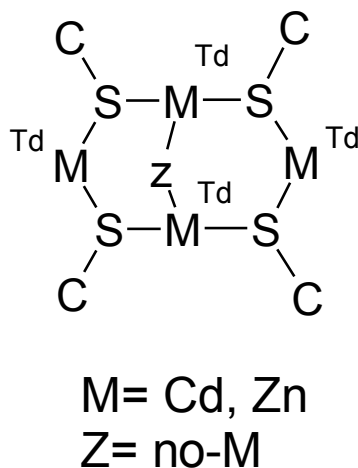


Fig. 6-23 Equació de cerca 3, ampliada per a buscar d'altres complexos comparables al domini α de les MT's

Un cop restats els tiolats ja trobats anteriorment dels resultats ara obtinguts, s'observà que hi havia 7 nous registres. Descomptant-ne un que era una estructura millorada d'un d'anterior, representen 6 noves entrades.

Aquestes noves entrades corresponen a una mateixa estequiometria i estructura similar, formada per dos anells de vuit membres M_4S_4 connectats mitjançant un àtom central Z, el qual fa de pont quàdruple entre dos metalls d'un dels anells i dos metalls més de l'altre anell. L'estequiometria es pot generalitzar com $[M_8Z(SR)_{16-x}Y_x]$, essent Z clorur o sulfur, $x = 0$ o 4 , i Y, clorurs de tipus terminal.

Coexisteixen en aquesta estructura sis possibles parells d'anells M_3S_2Z corresponents a l'equació de cerca 3. Tot i que alguns dels parells són equivalents per simetria, cal determinar els angles de torsió en tots els casos. Es decidí emprar l'opció de la CSD de calcular paràmetres geomètrics alhora que es duu a terme la cerca, perquè el mateix programa és capaç de reconèixer els fragments i calcular-ne els valors. Aquesta possibilitat s'aplicà

als 6 nous resultats, restant de l'equació de cerca 3 l'equació de cerca 2 per a eliminar els complexos de tipus adamantà o aquells que ja s'havien rebutjat com a models del domini α . En la Fig. 6-10 s'apleguen les conclusions d'aquests resultats.

Taula 6-10 Resum de l'estudi estructural dels complexos trobats amb l'equació de cerca 3 modificada per a calcular simultàniament els valors dels angles de torsió

Referència CSD	Tipus de lligand i àtom central	Anells M_4S_4Z independents	Parella de conformacions M_3S_2Z	Referència bibliogràfica
NIFMEU	4MP (abreviatures inici)			60
	Àtom central: Cl	1	<i>Nau torçada – nau torçada</i>	
		2	Nau - Nau	
		3	Nau distorsionada – Nau distorsionada	
		4	Nau distorsionada – Nau distorsionada	
DAMZOG	S-CH ₂ -Ph			61
	Àtom central: S	1',2',3',4',5',6'	<i>Nau torçada – nau torçada</i>	
NUGNUY	S-CH ₂ -Ph			38
	Àtom central: S	1'',2'',3'',4'',5'',6''	Nau - Nau	
ZETFUZ	S-Ph			62
	Àtom central: S	1	<i>Nau torçada – nau torçada</i>	
ZETFOT	S-Ph			
	Àtom central: S	1',2',3'	<i>Nau torçada – nau torçada</i>	
BZTHZN10	S-Ph			63
	Àtom central: Cl	1'',2'',3'',4''	<i>Nau torçada – nau torçada</i>	

A continuació es descriuen les principals conclusions d'aquest apartat:

- Pel que fa a les similituds amb el domini α , 17 dels 25 complexos trobats formen part de la família dels adamantans, senzills o fusionats, la conformació dels quals és de cadira-cadira. En d'altres sis complexos s'han trobat dues estructures amb fragments de tipus nau - nau (NIFMEU, NUGNUY), dues de nau distorsionada - nau distorsionada (NIFMEU; Fig. 6-24) i cinc fragments més amb conformació de nau torçada - nau torçada. En cap cas apareix l'estructura de sofà i sembla que hi hagi la tendència, afavorida per la presència d'eixos C_2 reals o virtuals en els complexos, de què els anells fusionats adoptin conformacions molt semblants.
- Quant a l'estructura específica del domini α de la 1QJK (Eriçó de mar), amb una parella de conformacions nau - cadira, només s'ha trobat en fragments d'un complex de nuclearitat molt més elevada (YENBAU), la complicada estructura global del qual afavoreix la formació de parelles nau - cadira.

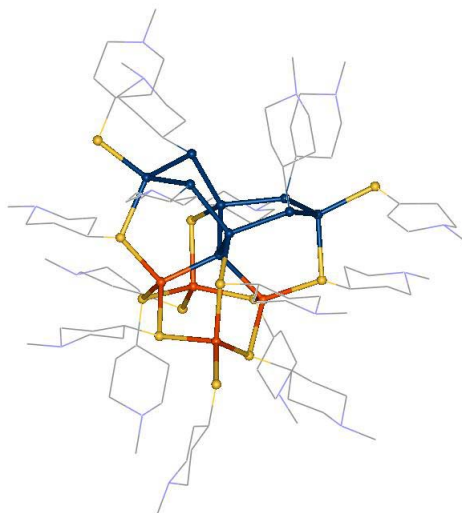


Fig. 6-24 Representació de l'esquelet del complex $[Cd_8Cl\{SCH(CH_2CH_2)_2N(H)Me\}_{16}]^{15+}$, on es mostra, en color blau, una parella d'anells fusionats amb conformacions de nau distorsionada.

Finalment, el fet que de moment no s'hagin pogut sintetitzar complexos que es puguin considerar com a bons models estructurals dels agregats metàl·lics $M_3(\text{S-Cys})_9$ i $M_4(\text{S-Cys})_{11}$ dels dominis β i α de les MTs, permet constatar que l'estereoquímica que adopten aquests agregats *in vivo* depèn, no solament de la seva naturalesa química i composició, sinó que esdevé especialment condicionada per l'estructura secundària de les cadenes peptídiques.

6.3 Avaluació de la conveniència de la substitució isomòrfica de Cu^I per Ag^I en MTs: estudi dels corresponents tiolats metàl·lics

Diferents MTs han estat estudiades pel que fa a la seva coordinació amb Cu^I i Ag^I ^{32,33}. Tot i que el Cu^I és un metall essencial, s'ha fet ús d' Ag^I com a sonda en l'estudi de MT que contenen Cu^I . Un dels factors seria la poca sensibilitat del Cu^I en RMN, mentre en canvi els dos isòtops d' Ag , ^{107}Ag i ^{109}Ag (ambdós $I=1/2$), podrien ajudar mitjançant aquesta tècnica en una millor determinació dels entorns coordinants. Tot i així, diversos treballs qüestionen darrerament aquesta substitució^{32,64}.

En aquest apartat del present capítol ens vam proposar dur a terme un estudi dels tiolats de Cu^I i Ag^I per a comprovar una eventual correlació entre les estequiometries i les estructures dels complexos d'aquest tipus publicats en la literatura científica. Una revisió de la bibliografia⁶⁵⁻⁶⁷ ja indica algunes conclusions, però la nostra intenció era verificar-la i actualitzar-la, si s'esqueia, afegint-hi els complexos nous resolts posteriorment a la publicació d'aquests documents.

Per a dur a terme aquesta tasca ens vam basar en la CSD, atesa la seva gran capacitat demostrada en anteriors apartats. El primer objectiu fou la creació d'una equació de cerca prou concreta per a trobar únicament els resultats desitjats, tot evitant el soroll i, sobretot, el silenci documental.

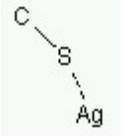
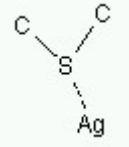
Calia tenir clar els complexos que ens interessaven. Decidírem fer la cerca de tiolats de Ag^I i de Cu^I per separat, atès que tenen unes especificitats que s'esmentaran posteriorment. Si la intenció era una possible comparació amb els agregats metàl·lics que formen les MT's, el primer criteri que calia

seguir era que els complexos fossin homolèptics. Des del nostre punt de vista, aquest era un dels punts crítics, atès que aquesta necessitat fàcilment formalitzable en paraules és força complexa de traslladar directament a l'estratègia de cerca, perquè no hi ha cap camp en el registre de la CDS on es pugui especificar i fer-ne un bon filtre.

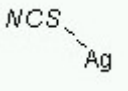
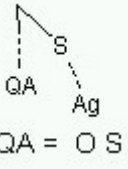
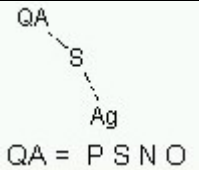
6.3.1 Cerca de complexos homolèptics d'Ag^I amb lligands de tipus tiolat

Per a fer aquesta cerca amb la màxima exhaustivitat es triaren com a criteris de cerca els presentats a la Taula 6-11. Es va decidir com a criteri inicial per a crear un subconjunt de resultats coherent l'equació de cerca 1, de prou simplicitat per a anar afegint progressivament aquells filtres que es consideressin més escaients. La mateixa Taula 6-11 conté el conjunt de filtres afegits i la justificació per a emprar-los, així com el nombre decreixent de registres que s'anaren trobant successivament.

Taula 6-11 Equacions de cerca emprades i nombre de registres trobats en cada cas^m.

Número de cerca	Equació de cerca	Justificació	Nombre de registres trobats
1		Cerca de complexos de Ag ^I amb lligands de tipus tiolat	445
2	1 NOT QA QA = 3R 1R 2B 8B 7B 6B 5B 4B 3B	Filtre de complexos heterometàl·lics, en restar qualsevol altres metalls	369
3	Ag-QC 2 NOT QC = 7A O N P C	Filtre de complexos heterolèptics	109
4	 3 NOT	Filtre de lligands de tipus tioèter	45

^m Els dibuixos de les equacions de cerca que apareixen en aquest capítol provenen de la mateixa presentació en pantalla de la CSD.

Número de cerca	Equació de cerca	Justificació	Nombre de registres trobats
5	 4 NOT	Filtre de complexos amb el lligand tiocianat	39
6	 5 NOT QA = O S	Filtre de tioacetats, tiocarbamats, xantats, tioxantats	27
7	 6 NOT QA = P S N O	Filtre de tiofosforils i altres lligands	25

Per a comprendre millor alguna de les equacions de cerca emprades i a la vegada com a pautes en el coneixement de la cerca a la CSD, cal afegir una sèrie de consideracions:

- L'enllaç entre el metall i el S s'ha marcat com a "Qualsevol" (Any), per a evitar perdre resultats com ara CEPKIR⁶⁸ (Fig. 6-25).

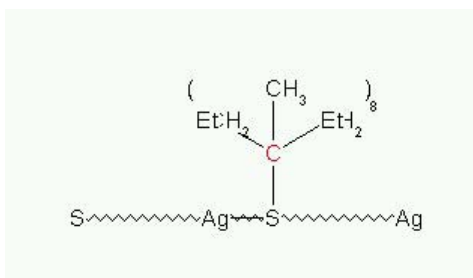


Fig. 6-25 Representació de CEPKIR a la CSD (Mode: *Diagram*, dues dimensions)

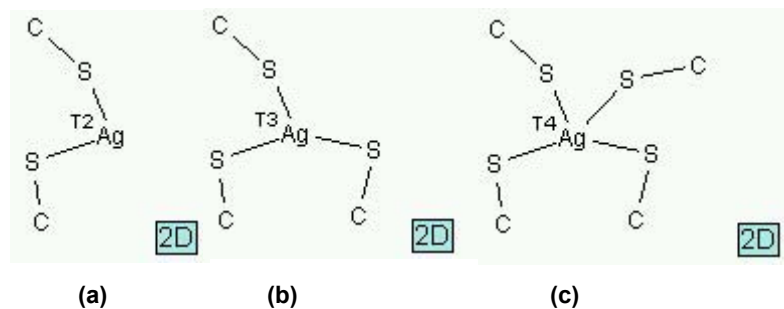


Fig. 6-26 Equacions de cerca alternatives a l'emprada finalment

- Inicialment es va pensar en utilitzar únicament les equacions de cerca de la Fig. 6-26 per a filtrar els complexos heterolèptics, tot imposant que els metalls havien d'estar enllaçats únicament a dos àtoms i que aquests fossin de tipus tiolat. El problema rau en què de vegades, tot i que els autors no ho hagin especificat en el seu article, si el programa troba distàncies metall-metall suposadament inferiors a la suma de radis covalents, ho reconeix com a enllaç (o bé contacte). Aleshores, el metall passaria a estar enllaçat a més àtoms dels especificats en l'estratègia de cerca i no la compliria, fent per tant que no fossin recuperats. Aquest seria un cas de silenci documental causat pel propi funcionament de la base de dades, conceptualment diferent dels possibles errors que pogués haver-hi en les equacions de cerca.
- El filtre afegit a l'equació 5 (veure Taula 6-11) es refereix exclusivament al lligand tiocianat-S, SCN, que no entrava dins els nostres objectius de cerca. No inclou totes les altres opcions possibles, és a dir lligands on un àtom de sofre resti unit a un de carboni que a la vegada estigui enllaçat a un àtom de nitrogen, tot i que com es veurà en els resultats finalment presentats, no s'obtenia cap registre amb lligands d'aquestes característiques que no hagués estat filtrat mitjançant alguna de les altres equacions.
- Mitjançant l'equació de cerca 3 es filtraren complexos on els àtoms d'Ag poguessin estar addicionalment enllaçats a àtoms com ara halògens, O, N, P, i C. Érem conscients que en aquest punt es filtrava tota la família de complexos amb lligands piridin-2-tiolat o pirimidin-2-tiolat més o menys impedits estèricament que, tot i formar part de la família dels tiolats no interessaven, atès que en desprotonar-se formen complexos quelats⁶⁹⁻⁷³. Si resten en forma neutra, actuen com a piridin-2-tiones, que tampoc són objecte d'aquest estudi. També s'eliminen tots aquells complexos heterolèptics amb lligands tiolat i fosfina, incorporats sovint aquests darrers per a evitar la polimerització via-S.⁷⁴⁻⁷⁷.

Un cop acabada la cerca, els registres finalment recuperats foren 25. D'aquests se'n van eliminar quatre: XEFPUT⁷⁸ (perquè el lligand és una tiourea i no pas un tiolat), QUCFID, QUCFOJ i QUCGAW⁷⁹ (perquè incorporen el lligand maleonitriloditiolat, que queda fora del nostre àmbit de treball).

Així doncs, es procedí classificar els 21 complexos recollits a la cerca en funció de l'estequiometria M/L, nuclearitat i estructura. El resultat es presenta a la Taula 6-12, on a més del codi identificador a la CSD, s'hi afegeix la fórmula molecular, la coordinació dels àtoms de Ag^I, el tipus de lligand i en alguns casos, informació rellevant, com ara si existeixen interaccions secundàries o si les estructures són polimèriques.

D'aquesta cerca podem extreure les següents dades:

- ✓ Dels 21 complexos recuperats:
 - 16 presenten tipus estructurals diferents, cosa que representa un percentatge molt elevat.
 - Es poden considerar 10 estequiometries M/L (x/y) diferents.
 - Hi ha 6 estequiometries diferents compreses entre $x=y$ i $2x=y$.
 - L'estequiometria $x=y$ és la que presenta el nombre més gran de complexos (7).
- ✓ Hi ha més complexos amb lligands alifàtics (12) que no pas aromàtics (9).
- ✓ Hi ha una majoria de complexos amb algun tipus d'impediment estèric, ja siguin grups alquilsilil o bé isopropil (14).
- ✓ 7 dels complexos són de naturalesa polimèrica.
- ✓ Quant a la coordinació de l'àtom metàl·lic:
 - 8 dels complexos tenen coordinació exclusivament digonal
 - 4 dels complexos tenen coordinació exclusivament trigonal.
 - No hi ha cap complex amb coordinació exclusivament tetraèdrica.
 - 16 complexos contenen com a mínim un àtom d'Ag^I amb coordinació digonal

- 12 complexos contenen com a mínim un àtom d'Ag^I amb coordinació trigonal
- 2 complexos contenen com a mínim un àtom d'Ag^I amb coordinació tetraèdrica
- ✓ No hi ha cap complex amb estequiometria M/L inferior a 1:3.
- ✓ Hi ha 4 complexos amb nuclearitat més gran de 8.
- ✓ Tots els complexos amb estequiometria x=y estan coordinats a lligands que presenten algun tipus d'impediment estèric.

Aquestes dades es poden resumir en tres conclusions:

- La diversitat estructural dels complexos de Ag^I amb lligands de tipus tiolat és ingentment elevada.
- Les coordinacions digonal i trigonal són majoritàries en aquesta família de complexos, sobretot, la primera.
- Els complexos de Ag^I tenen una tendència significativa a la participació en interaccions secundàries i a l'augment del grau d'associació polimèrica.

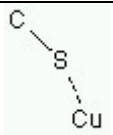
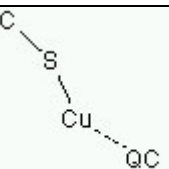
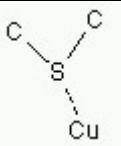

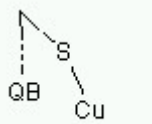
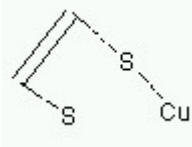
Caldrà dur tot seguit a terme el mateix estudi en relació als tiolats homolèptics de Cu^I, per a la posterior comparança entre ambdós ions metàl·lics.

Taula 6-12 Resultats de la cerca de complexos homolèptics d'Ag^I amb lligands de tipus tiolat

x=4, y=3	x=y	x=5, y=6	x=13, y=16	x=8, y=10	x=6, y=8	x=9, y=12	x=4, y=6	x=1, y=2	x=1, y=3
FIMGAJ ⁸⁹ [Ag ₄ (SCH ₂ SiMe ₃) ₃] ⁺ _n Digonal + Trigonal Llig. alif. impedit	FIMFIQ ⁸⁹ [Ag ₃ (SC(SiMe ₂ Ph) ₃) ₃] Digonal Llig. alif. impedit.	FOGLOC ⁸⁶ [Ag ₈ (MMA) ₃ (MMAH) ₃] ²⁺ Digonal + Trigonal Llig. alif. Prisma trigonal regular	JEYSUB ⁸⁷ [(Ag ₁₃ (4MP) ₇) ₆] ¹³⁺ _n Digonal + Trigonal + Tetraèdric Llig. alif.	XEBVAB ⁸⁶ [Ag ₈ (SPHCOO) ₁₀] ¹²⁻ Digonal, Trigonal Llig. arom.	BADLOH ⁸⁵ [(Ag ₆ (SPH) ₈) ₂] ²⁻ _n Trigonal + tetraèdric Llig. arom.	SAKTUT ⁸⁴ [Ag ₉ (eth) ₁₂] ³⁻ Digonal + Trigonal Llig. alif. bidentat	FILNUJ ⁸³ [Ag ₄ (SCH ₂ PhCH ₂ S) ₃] ²⁻ Clúster Ag ₄ S ₆ Trigonal Llig. alif. bidentat	CEPFAE ⁸¹ [Ag(TMTP) ₂] Digonal Llig. arom. impedit.	QUPXII ⁸⁰ [Ag(SC ₆ H ₄ -p-CI) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. arom. impedit.
	FIMFOW ⁸⁸ [Ag ₄ (SC(SiMe ₃) ₃) ₄] Digonal Llig. alif. impedit						QUPYAB ⁸⁰ [Ag ₄ (SC ₆ H ₄ -p-CI) ₃] ²⁻ Clúster Ag ₄ S ₆ Trigonal. Llig. arom.	HOBWIE ⁸² [Ag(S-adamantil) ₂] Digonal Llig. alif. impedit	QUPXOO ⁸⁰ [Ag(SC ₆ H ₄ -p-Br) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. arom. impedit.
	FIMFUC ⁸⁹ [Ag ₄ (SCH(SiMe ₃) ₂) ₄] ₂ Digonal Llig. alif. impedit 2 cicles de 4 amb interac. secund.						XINWIA [(Ag ₄ (DDCET) ₇) ₈] ²⁻ _n Digonal+ trigonal Llig. alif. impedit		
	VAMVEK ⁹⁰ [Ag ₄ (SPHSiMe ₃) ₄] ₂ Digonal + "Trigonal" Llig. arom. impedit 2 cicles de 4 amb interac. secund.								
	BAHCET ⁹¹ [Ag ₁₀ (TIPT) ₁₀] Digonal Llig. arom. impedit.								
	SEDHAK ⁹² [Ag ₄ (TIPT) ₄] _n polimer Digonal Llig. arom. impedit								
	CEPKIR ⁸⁸ [Ag ₈ (SC(Et) ₂ CH ₃) ₈] _n polimer Digonal Llig. alif. impedit								
	CHTOLS ^{93,94} [Ag ₁₂ (SC ₆ H ₁₁) ₁₂] _n polimer Digonal + Trigonal Llig. alif. impedit								

6.3.2 Cerca de complexos homolèptics de Cu^I amb lligands de tipus tiolat

Taula 6-13 Equacions de cerca emprades i nombre de registres trobats en cada cas

Número de cerca	Equació de cerca	Justificació	Nombre de registres trobats
1		Cerca de complexos de Cu ^I amb lligands de tipus tiolat	1160
2	1 NOT QB QB = 3R 2R 8B 2B 7B 6B 5B 4B 3B	Filtre de complexos heterometàl·lics, en restar tots els altres metalls	1052
3	 2 NOT QC = 7A O N P C	Filtre de complexos heterolèptics	200
4	 3 NOT	Filtre de lligands tioèter	140
5	 4 NOT	Filtre de complexos amb el lligand tiocianat	132
6	 5 NOT QB = O S N	Filtre de tioacetats, tiocarbamats, xantats, tioxantats	73
7	 6 NOT	Filtre de lligands α,β-ditiolat	53

De la mateixa manera que a l'apartat 6.3.1, el punt de partida fou una equació de cerca inicial prou àmplia que havien de complir els complexos, seguida d'una sèrie de filtres afegits o condicions restrictives que afectaven els

complexos a recuperar. Aquests filtres s'apleguen a la Taula 6-13, acompanyats per la justificació de l'ús de cadascun.

Així com els motius per a emprar les equacions 1-6 ja han estat justificats en l'apartat 6.3.2, l'equació de cerca 7 prové d'una de les mancances de la CSD. Hi ha tot un seguit de complexos de Cu^{II} amb lligands α,β -ditiolats⁹⁵⁻⁹⁹ que presenten una coordinació planoquadra. El problema rau en què a la CSD no es poden realitzar cerques a partir de la coordinació al voltant del metall, sinó tan sols acotar el nombre total d'enllaços M-L. Aquesta possibilitat, eliminació d'entorns planoquadrats típics de Cu^{II}, hagués estat de gran utilitat. Cal afegir que la cerca per càrrega del catió dona força problemes, atès que tot sovint no està inclosa, i si ho està, en algun cas és difícil d'assignar, com per exemple KODYAD i KODYEH¹⁰⁰, on al catió se'l pot considerar com a Cu^{III}.

Calia, doncs, estudiar els 53 resultats trobats per a esbrinar si hi havia algun complex que no interessés. Se'n varen eliminar 7, DOMVIK¹⁰¹, KODYAD i KODYEH¹⁰⁰ per ésser de Cu^{II}, DUFLEV¹⁰² per ésser un macrocicle amb un contraió no homolèptic, KOWROD¹⁰³ per tenir alguns entorns de Cu substituïts per In i finalment, SAXXAQ¹⁰⁴ i ZIMDAB01¹⁰⁵ per tractar-se de lligands tiofosfit. Dels 46 complexos restants s'eliminaren així mateix 6 registres que eren versions antigues o repetides de la mateixa estructura, quedant doncs els 40 complexos finals amb els quals vàrem treballar.

El resultat d'aquest estudi es reflecteix a la Taula 6-14, que conté el codi identificador de la CSD, la fórmula molecular, la coordinació dels àtoms de Cu^I, el tipus de lligand i en alguns casos, informació d'estructures polimèriques o de lligands amb impediment estèric.

D'aquesta cerca podem extreure les següents dades:

- ✓ Dels 40 complexos recuperats,
 - 12 presenten tipus estructurals diferents.
 - Hi ha 7 estequiometries M/L diferents.
 - Hi ha 4 estequiometries diferents compreses entre $x=y$ i $2x=y$.
 - L'estequiometria M_4L_6 és la més freqüent (14 complexos), cosa que representa un percentatge molt elevat.
- ✓ Hi ha un nombre semblant de complexos amb lligands aromàtics (19) que amb lligands alifàtics (21).
- ✓ El nombre de complexos amb lligands estèricament impeditos (13), ja sigui de grups alquilsilil o isopropil, és inferior al dels complexos restants (27).
- ✓ Només dos dels complexos són de naturalesa polimèrica.
- ✓ Quant a la coordinació de l'àtom metàl·lic,
 - 8 complexos tenen coordinació exclusivament digonal.
 - 23 complexos tenen coordinació exclusivament trigonal.
 - 15 complexos contenen com a mínim un àtom de Cu^I amb coordinació digonal.
 - 31 complexos, amb un mínim d'un àtom de Cu^I amb coordinació trigonal.
 - No hi ha cap complex que contingui almenys un àtom de sofre amb coordinació tetraèdrica.
- ✓ No hi ha cap complex amb estequiometria M/L inferior a 1:3.
 - Hi ha un únic complex amb nuclearitat més gran de 8.

Taula 6-14 Resultat de la cerca de complexos homolèptics de Cu^I amb lligands de tipus tiolat

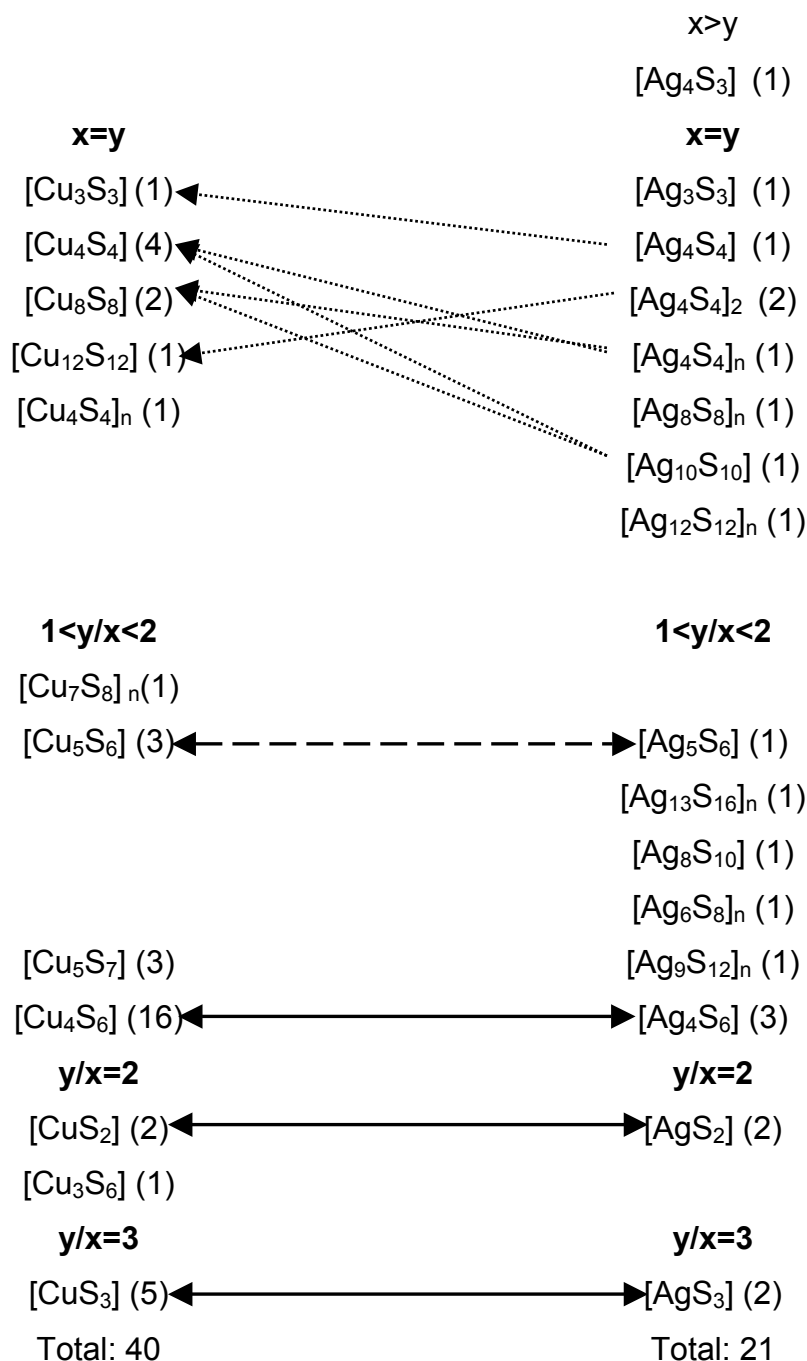
x=y	x=7, y=8	x=5, y=6	x=5, y=7	x=4, y=6		x=1, y=2	x=1, y=3
VAXCEC ¹²⁰ [Cu ₃ (SC(SiMe ₃) ₃) ₃] Digonal Llig. alif. impedit	KIHROU ¹¹⁵ [(Cu ₇ (SEt) ₈) _n] polimer Trigonal Llig. alif.	BUTHCU(10) ¹¹⁹ [Cu ₅ (S ^t Bu) ₆] Digonal + Trigonal Llig. alif. impedit Antiprisma trigonal	BZTHCU ¹¹⁸ [Cu ₅ (SPh) ₇] ²⁻ Digonal + Trigonal Llig. arom.	CBZTET(10) ¹¹⁴ [Cu ₄ (SPh) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. arom.	HARFOV ¹¹¹ [Cu ₄ (SMe) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. alif.	CEPDUW ⁹¹ [Cu(TMP) ₂] ⁻ Digonal Llig. arom. impedit	CIVREH ¹⁰⁶ [Cu(SPh) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. arom.
KELMET ¹²¹ [Cu ₄ (SPH(SiMe ₃) ₂) ₄] Digonal Llig. arom. impedit		CIRHEQ ¹¹⁹ [Cu ₅ (S ^t Bu) ₆] Digonal + Trigonal Llig. alif. impedit Antiprisma trigonal	FOPBUH ¹¹⁶ [Cu ₅ (SPh) ₇] ²⁻ Digonal + Trigonal Llig. arom.	CEDNOO ¹¹⁴ [Cu ₄ (SMe) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. alif.	SAKTON ⁹⁴ [Cu ₄ (edt) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. alif. bidentat	NELFIT ¹⁰⁹ [Cu(S-adamantil) ₂] Digonal Llig. alif. impedit	TPHCUA ¹⁰⁷ [Cu(SPh) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. arom.
CUPQEJ ¹²² [Cu ₄₋₄] Digonal Llig. arom. impedit		NELFOZ ¹⁰⁹ [Cu ₅ (S-adamantil) ₃] Digonal + Trigonal Llig. alif. impedit Antiprisma trigonal	HARFIP ¹¹¹ [Cu ₅ (SMe) ₇] ²⁻ Digonal + Trigonal Llig. alif.	CUBZTL(10) ¹¹⁴ [Cu ₅ (SPh) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. arom.	TENBUJ ¹¹² [Cu ₄ (SPh-Me) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. arom.	DUFYOS ¹¹⁰ [Cu ₅ (edt) ₃] Trigonal Llig. alif. bidentat	WEBSOL ¹⁰⁸ [Cu(SPhN(H)C(O) ^t Bu) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. arom. impedit
KIDSIZ ¹²³ [Cu ₄ (TIPT) ₄] Digonal Llig. arom. impedit				KIHROI ¹¹⁵ [Cu ₄ (SEt) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. alif.	YASXIZ ¹¹³ [Cu ₄ (edt) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. alif. bidentat		QUPXAA ⁹⁰ [Cu(SC ₆ H ₄ -p-Cl) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. arom.
FIRRED ¹²⁴ [Cu ₆ (TIPT) ₆] Digonal Llig. arom. impedit				SUMJUF ¹¹³ [Cu ₄ (edt) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. alif. bidentat	YASWUK ¹¹³ [Cu ₄ (pdt) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. alif. bidentat		QUPXEE ⁹⁰ [Cu(SC ₆ H ₄ -p-Br) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. arom.
KIDSOJ ¹²³ [Cu ₆ (TIPT) ₆] Digonal Llig. arom. impedit				SUMKAM ¹¹³ [Cu ₄ (pdt) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. alif. bidentat	YASXEV ¹¹³ [Cu ₄ (pdt) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. alif. bidentat		
GIJHEM(10) ⁹⁰ [Cu ₁₂ (SPhSiMe ₃) ₁₂] Digonal + Trigonal Llig. arom. impedit.				TPHCUB(01) ¹¹⁶ [Cu ₄ (SPh) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. arom.	YASXAR ¹¹³ [Cu ₄ (pdt) ₃] ²⁻ Trigonal Llig. alif. bidentat		
HARFEL ¹¹¹ [Cu ₄ (SMe) ₄] _n polimer Trigonal Llig. alif.				DAHUYG ¹¹⁷ [Cu ₄ (SCH ₂ PhCH ₂ S) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. alif. bidentat	QUPXUU ⁹⁰ [Ag ₄ (SC ₆ H ₄ -p-Cl) ₆] ²⁻ Trigonal Llig. arom.		
BUONIKO ¹²⁵ [Cu ₄ (SC(SiMe ₃) ₂) ₄] Digonal Llig. alif. impedit							

Les dades anteriors permeten una sèrie de conclusions finals:

- La diversitat estructural dels complexos de Cu^I amb lligands de tipus tiolat és menor que la dels corresponents complexos d' Ag^I .
- La coordinació trigonal és majoritària en aquesta família de complexos.
- Els complexos de Cu^I tenen poca tendència a la formació de polímers.
- L'estructura de tipus adamantà dels agregats $[\text{Cu}_4(\text{SR})_6]^{2-}$, formada per un tetràedre d'àtoms de Cu^I inscrit en un octàedre d'àtoms de sofre^{65,66,114}, és majoritària entre els complexos d'estequiometria compresa entre $y=x$ i $y=2x$.
- El Cu^I presenta poca tendència a la coordinació tetraèdrica en complexos homolèptics amb lligands tiolat.

6.3.3 Comparació entre Cu^I i Ag^I i conclusions finals

A l'Esquema 6-1 es pot observar la comparació entre estructures i fórmules dels complexos de Cu^I i Ag^I.



Esquema 6-1 Comparació entre els complexos homolèptics d'Ag^I i Cu^I amb lligands tiolat

De la comparació se'n poden destacar els següents aspectes:

- En els casos marcats amb una fletxa de punts discontinuats, complexos de Cu i Ag amb un mateix lligand, hi ha coincidència d'estequiometria, però no de fórmula ni d'estructura. Així, el lligand $\text{SC}(\text{SiMe}_3)_3^-$ forma un anell Cu_3S_3 (VAXCEC¹²⁰), però en canvi un anell Ag_4S_4 (FIMFOW⁸⁹). El mateix passa amb SPhSiMe_3^- , que forma el complex de Cu^I de la Fig. 6-27a (d'estructura anomenada *paddle-wheel*, GIJHEM10^{67,90}), mentre el corresponent complex d'Ag(I) consta de dos anells Ag_4S_4 units mitjançant interaccions secundàries segons l'autor, però que la CSD (VAMVEK⁹⁰) explicita com a enllaços forts (Fig. 6-27b).

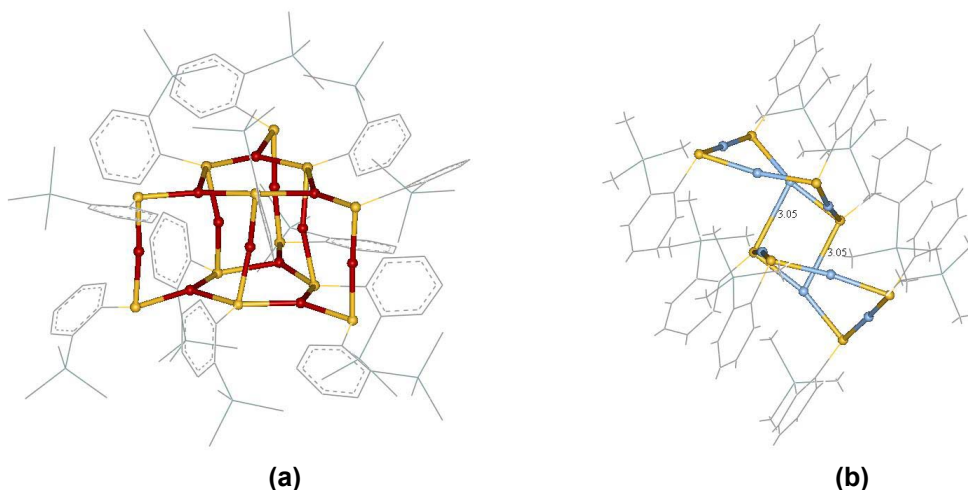


Fig. 6-27 Representació dels complexos $[\text{Cu}_{12}(\text{SPhSiMe}_3)_{12}]$ (a) i $[\{\text{Ag}_4(\text{SPhSiMe}_3)_4\}_2]$ (b)

- En el cas del lligand TIPT (2,4,6-TrilsopropilFenilTiolat), la diversitat estructural encara es fa més palesa, atesa la formació dels complexos $[\text{Ag}_4(\text{TIPT})_4]_n$ (SEDHAK⁹²) i $[\text{Ag}_{10}(\text{TIPT})_{10}]$ (BAHCET⁹¹), però en canvi dels complexos de $[\text{Cu}_4(\text{TIPT})_4]$ (KIDSIZ¹²³) i $[\text{Cu}_8(\text{TIPT})_8]$ (FIRRED¹²⁴, KIDSOF¹²³).
- Mitjançant la fletxa de ratlles discontinuats es mostra una altra diferència estructural entre els complexos d'estequiometria M/L 5:6. Mentre tots els complexos de Cu^I presenten una estructura d'antiprisma trigonal (BUTHCU10, CIRHEQ, NELFOZ), el complex corresponent d'Ag^I conforma un prisma trigonal, tal com es pot veure en la Fig. 6-28 .

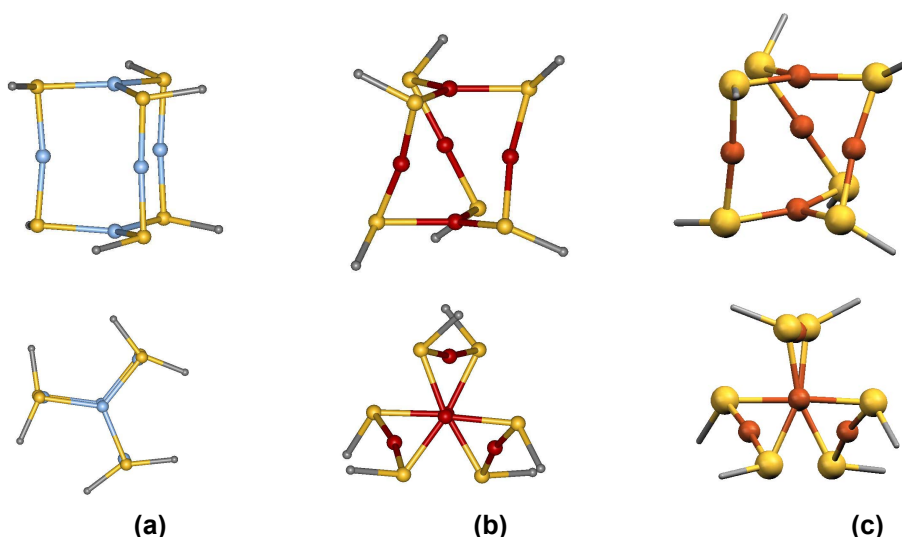


Fig. 6-28 Visions lateral i en la direcció de l'eix $M_{\text{trig}}-M_{\text{trig}}$ corresponents al nucli central dels complexos $[\text{Ag}_5\{\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NHMe}_2\}_3\{\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2\}_3](\text{ClO}_4)_2$ (a), $(\text{Et}_4\text{N})[\text{Cu}_5(\mu\text{-SBu}^t)_6]$ (b) i $(\text{Et}_4\text{N})[\text{Cu}_5(\text{S-adamantil})_6]$ (c)

- Els complexos marcats amb una fletxa contínua representen aquells casos on hi ha coincidència estructural plena i, per tant, d'estequiometria i fórmula entre Cu^{I} i Ag^{I} . Potser el cas més destacat seria el dels agregats $[\text{M}_4\text{L}_6]^{2-}$, atès que els altres són complexos mononuclears amb entorn digonal o trigonal.

Tornant a un dels nostres objectius inicials, establir una correlació entre els complexos homolèptics de Cu^{I} i Ag^{I} amb lligands tiolat, de cara a comprovar la versemblança de la seva comparació estructural, podem finalment concloure:

- ✓ Els complexos tiolat de Cu^{I} amb estructura resolta per difracció de raigs X són gairebé el doble que els d' Ag^{I} , cosa que està d'acord amb què els primers han estat més estudiats atès el seu interès bioinorgànic. És especialment destacable el gran nombre de complexos discrets $[\text{Cu}_4(\text{SR})_6]^{2-}$ d'estructura de tipus adamantà que han estat aïllats (16), en front de tan sols dos complexos isoestructurals de Ag.
- ✓ Els complexos d' Ag^{I} tenen més tendència a la polimerització i a l'associació via interaccions secundàries que els de Cu^{I} , la qual cosa fa d'alguna manera més difícil la cristal·lització dels primers, contribuint també a l'explicació de la constatació anterior. Així, es

coneixen 14 complexos de Cu^{I} i d'altres 14 d' Ag^{I} , tots amb tiolats estèricament impeditos. Dels 14 complexos d' Ag^{I} , 5 són encara de naturalesa polimèrica i se'n coneixen només d'altres 7 amb tiolats sense impediment estèric, dos d'aquests darrers també polimèrics. En canvi, els 14 complexos de Cu^{I} estèricament impeditos són tots de naturalesa discreta, i se'n coneixen altres 26 amb tiolats no impeditos, només dos dels quals són polimèrics.

- ✓ La geometria de coordinació al voltant del Cu^{I} és exclusivament trigonal en més dels 50% dels casos, i mai tetraèdrica, mentre en el cas dels complexos d' Ag^{I} ho és la digonal, havent-hi alguns casos de coexistència d'aquesta darrera amb les geometries trigonal i tetraèdrica.
- ✓ Complexos tiolat de Cu^{I} o Ag^{I} amb un mateix lligand i una mateixa estequiometria M/L poden tenir fórmules diferents i per tant estructures diferents.
- ✓ Complexos de Cu^{I} o Ag^{I} amb estequiometria i fórmula igual poden presentar estructures diferents.

Totes aquestes conclusions donarien suport a una incertesa en la substitució isomòrfica de Cu^{I} per Ag^{I} en els estudis de MT's, atès que s'ha pogut comprovar que no necessàriament dóna lloc a complexos isoestructurals.

Quant a les conclusions globals del capítol en relació a l'ús de la CSD i la PDB per a l'extracció d'informació, podríem afirmar que:

- ✓ Un coneixement més profund de les bases de dades permet un ús més òptim de les seves capacitats i possibilitats d'extracció de conclusions.
- ✓ La CSD constitueix una eina òptima i bàsica per a l'assoliment de conclusions teòriques a partir de treballs fets amb dades experimentals, cosa que la fa adequada i fins i tot imprescindible per a dur a terme estudis de revisió bibliogràfica de dades cristal·logràfiques i sobretot, com s'ha fet en aquest capítol, per a l'estudi i comparació estructural de complexos de coordinació.

- ✓ En qualsevol departament de recerca caldria emfatitzar la vessant pedagògica de les bases de dades i estimular el seu aprenentatge de manera més intensiva a tots els nivells.

Finalment, caldria només afegir que part d'aquests resultats i algunes figures van servir de suport a la Dra. Pilar González en l'escriptura de la secció 8.9 (*Metallothioneins*) de la nova edició del *Comprehensive Coordination Chemistry* que està a punt de ser publicat¹²⁶.

6.4 **Bibliografia**

- ¹ Orpen, A. G. *Acta Cryst.*, 2002, vol. B58, p. 398-406.
- ² Allen, F.; Motherwell, W. D. S. *Acta Cryst.*, 2002, vol. B58, p. 407-22.
- ³ Taylor, R. *Acta Cryst.*, 2002, vol. D58, p. 879-88.
- ⁴ Redman, J.; et al. *J. Appl. Cryst.*, 2001, vol. 34, p. 375-80.
- ⁵ Allen, F. H. *Acta Cryst.*, 2002, vol. B58, p. 380-88.
- ⁶ Cambridge Crystallographic Data Centre. *Cambridge Structural Database* [CD-ROM]. [Cambridge]: CCDC, novembre 2002. [Consulta: abril 2003].
- ⁷ Cambridge Crystallographic Data Centre. *The Cambridge Structural Database System* [en línia]. <http://www.ccdc.cam.ac.uk/prods/csd/csd.html> [Consulta: març 2003].
- ⁸ Dance, I. G.; et al. *Chem. Commun.*, 1987, p. 1164-7
- ⁹ Dance, I. G.; et al. *Inorg Chem.*, 1987, vol. 26, p. 4057-64.
- ¹⁰ Hall, S. R.; et al. *Acta Cryst.* (1991), vol. A47, p. 655-85. Accessible paral·lelament a: International Union of Crystallography. (*IUCr*) *CIF: a New Standard Archive File for Crystallography*. <http://www.iucr.org/iucr-top/cif/standard/cifstd1.html> [Consulta: març 2003].
- ¹¹ Cambridge Crystallographic Data Centre. *Depositing Data with the CCDC* [en línia]. <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/depositing.html> [Consulta: març 2003].
- ¹² Brunno, I. J.; et al. *Acta Cryst.*, 2002, vol. B58, p. 389-97.
- ¹³ Berman, H. M.; et al. *Acta Cryst.*, 2002, vol. D58, p. 899-907.
- ¹⁴ Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. *The Protein Data Bank* [en línia]. <http://www.rcsb.org/pdb/> [Consulta: març 2003].

- ¹⁵ Weissig, H.; Bourne, P. E. *Acta Cryst.*, 2002, vol. D58, p. 908-15.
- ¹⁶ Westbrook, J.; et al. *Nucleic Acids Res.*, 2003, vol. 31, p. 489-91.
- ¹⁷ Berman, H. M.; et al. *Nucleic Acids Res.*, 2000, vol. 28, p. 235-42.
- ¹⁸ Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. *Auto Dep Input Tool* [en línia]. <http://deposit.pdb.org/adit/> [Consulta: març 2003].
- ¹⁹ Bofill, R. *El paper estructural del Zinc en el plegament de les metal·lotioneïnes de coure*. Directores: Pilar González Duarte, Mercè Capdevila Vidal. Tesi Doctoral. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química, 2001. Exemplar fotocopiat.
- ²⁰ Stillman, M. J. *Coordination Chemistry Reviews*, 1995, vol. 144, p. 461-511.
- ²¹ Vašák, M.; et al. *Biochemistry*, 1980, vol. 18, p. 416-25.
- ²² Robbins, A. H.; et al. *J. Mol. Biol.*, 1991, vol. 221, p. 1269-93.
- ²³ Öz, G.; Zangger, K.; Armitage, I. M. *Biochemistry*, 2001, vol. 40, p. 11433-41.
- ²⁴ Zangger, K.; et al. *Protein Sci.*, 1999, vol. 8, p. 2630-8
- ²⁵ Messerle, B. A.; et al. *J. Mol. Biol.*, 1990, vol. 214, p. 765-79.
- ²⁶ Arseniev, A.; et al. *J. Mol. Biol.*, 1988, vol. 201, p. 637-57.
- ²⁷ Narula, S. S.; et al. *Biochemistry*, 1994, vol. 34, p. 620-31.
- ²⁸ Muñoz, A.; et al. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2002, vol. 7, p. 713-24.
- ²⁹ Zhu, Z.; et al. *Biochemistry*, 1994, vol. 33, p. 8858-65.
- ³⁰ Riek, R.; et al. *J. Mol. Biol.*, 1999, vol. 291, p. 417-28.
- ³¹ Blindauer, C. A.; et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, p. 9593-8.
- ³² Bertini, I; et al. *Eur. J. Biochem*, 2000, vol. 267, p. 1008-18.
- ³³ Peterson, C. W.; Narula, S. S.; Armitage, I. M. *FEBS Lett*, 1996, vol. 379, p. 85-93.
- ³⁴ Schultze, P.; et al. *J. Mol. Biol.*, 1988, vol. 203, p. 251-68.
- ³⁵ Burkert, Ulrich. *Molecular Mechanics*. Washington, D. C.: American Chemical Society, 1982. (ACS monograph, 177). ISBN 0-8412-0584-1
- ³⁶ Dale, J. *Stereochemistry and conformational analysis*. Oslo: Universitetsforl. New York: Verlag Chemie, 1978. ISBN 0-8957-3101-0.
- ³⁷ Mikuriya, Masahiro; Jian, Xiao; Ikemi, Shin-ichiro; Kawahashi, Takako; Tsutsumi, Hideyuki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1998, vol. 71, p. 2161-8.
- ³⁸ Burth, R.; Gelinsky, M.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.*, 1998, vol. 37, p. 2833-36.

- ³⁹ Yamada, Y.; et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2001, vol. 74, p. 97-8.
- ⁴⁰ Casals, I.; Clegg, W.; González-Duarte, P. *Chem. Commun.*, 1991, p. 655-6.
- ⁴¹ Adamson, G. W.; Shearer, H.M.M. *J. Chem. Soc. D*, 1969, p. 897-8.
- ⁴² Zeng, D.; Hampden-Smith, M. J.; Duesler, E. N. *Inorg. Chem.* 1994, vol. 33, p. 5376-7.
- ⁴³ Duhme, A. K.; Strasdeit, H. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1998, p. 657-62.
- ⁴⁴ Tang, K.; Jin, X.; Li, A.; Li, Z. *J. Coord. Chem.*, 1994, vol. 31, p. 305-20.
- ⁴⁵ Duhme, A. K.; Strasdeit, H. *Z. Naturforsch., Teil B*, 1994, vol. 49, p. 119-27.
- ⁴⁶ Adamson, G. W.; Bell, N. A.; Shearer, H. M. M. *Acta Cryst.*, 1982, vol. B38, p. 462-5.
- ⁴⁷ Dance, I. G. *Inorg. Chem.*, 1981, vol. 20, p. 2155-60.
- ⁴⁸ Hencher, J. L.; et al. *Polyhedron*, 1985, vol. 4, p. 1263-7.
- ⁴⁹ Dean, P. A. W.; Vittal, J. J.; Payne, N. C. *Inorg. Chem.*, 1987, vol. 25, p. 1683-9.
- ⁵⁰ Dean, P. A. W.; Vittal, J. J.; Wu, Y. *Can. J. Chem.*, 1992 vol. 70, p. 779-91.
- ⁵¹ Dean P. A. W.; et al. *Inorg. Chem.*, 1993, vol. 32, p. 4632-9.
- ⁵² Huang, Z.; et al. *J. Inorg. Biochem.*, 1994, vol. 54, p. 147-55.
- ⁵³ Dean, P. A. W.; et al. *Polyhedron*, 1998, vol. 17, p. 2411-6.
- ⁵⁴ Anjali, K. S.; et al. *Main Group Metal Chemistry*, 2001, vol. 24, p. 229-33.
- ⁵⁵ Tang, K.; et al. *Polyhedron*, 1994, vol. 13, p. 3023-6.
- ⁵⁶ Hagen, K. S.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.*, 1983, vol. 22, p. 3171-4.
- ⁵⁷ Lee, G. S. H.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, vol. 110, p. 4863-4.
- ⁵⁸ Jin, X.; et al. *Polyhedron*, 1996, vol. 15, p. 2617-22.
- ⁵⁹ Dance, I. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, vol. 102, p. 3445-51.
- ⁶⁰ González-Duarte, P.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, vol. 120, p. 1260-66.
- ⁶¹ Guo, S.; Ding, E.; Chen, H. *Polyhedron*, 1999, vol. 18, p. 735-40.
- ⁶² Tang, K.; Jin, X.; Jia, S. *Jiegou Huaxue (Chin. J. Struct. Chem.)*, 1995, vol. 14, p. 399-404.
- ⁶³ Dance, I. G. *Aust. J. Chem.*, 1985, vol. 38, p. 1391-411.
- ⁶⁴ Palacios, O. *Noves aportacions a l'estudi de la capacitat coordinant de les metal·lotioneïnes: el catió Ag(I) com a substitut de Cu(I) en les Cu(I)-MT i l'espectrometria de masses (ESI-MS) com a tècnica essencial i complementària a l'espectroscòpia òptica*. Directores: Pilar González Duarte, Mercè Capdevila

Vidal. Tesi Doctoral. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química, 2003. Exemplar fotocopiat.

- ⁶⁵ Dance, I. G. *Polyhedron*, 1986, vol. 5, p. 1037-104.
- ⁶⁶ Blower, P. J.; Dilworth, J. R. *Coord. Chem. Rev.*, 1987, vol. 76, p. 121-85.
- ⁶⁷ Dilworth, J. R.; Hu, J. *Adv. Inorg. Chem.*, 1993, vol. 40, p. 411-59.
- ⁶⁸ Dance, I. G.; et al. *Inorg. Chem.*, 1983, vol. 22, p. 3785-8.
- ⁶⁹ Hong, M.; et al. *Inorg. Chem.*, 1999, vol. 38, p. 600-2.
- ⁷⁰ Perez-Lourido, P. A.; et al. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1996, p. 2047-54.
- ⁷¹ Su, W.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, 2002, vol. 331, p.8-15.
- ⁷² Su, W.; et al. *Inorg. Chem. Commun.*, 1999, vol. 2, p. 241-3.
- ⁷³ Block, E.; et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1988, vol. 27, p. 1342-44.
- ⁷⁴ Dance, I. G.; et al. *Inorg. Chem.*, 1989, vol. 28, p. 1853-61.
- ⁷⁵ Perez-Lourido, P. A.; et al. *Inorg. Chem.*, 1999, vol. 38, p. 538-44.
- ⁷⁶ Ahmed, L. S.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, 1998, vol. 278, p. 229-31.
- ⁷⁷ Jin, X.; et al. *Polyhedron*, 1996, vol. 15, p. 1207-11.
- ⁷⁸ Schroder, U.; Beyer, L.; Sieler, J. *Inorg. Chem. Commun.*, 2000, vol. 3, p. 630-3.
- ⁷⁹ McLauchlan, C. C.; Ibers, J. A. *Inorg. Chem.*, 2001, vol. 40, p. 1809-15.
- ⁸⁰ Fujisawa, K.; et al. *J. Inorg. Biochem.*, 2000, vol. 82, p. 229-238.
- ⁸¹ Koch, S. A.; et al. *Inorg. Chem.*, 1984, vol. 23, p. 121-2.
- ⁸² Fujisawa, K.; Imai, S.; Moro-Oka, Y. *Chem. Lett.*, 1998, p. 167-8.
- ⁸³ Henkel, G.; Betz, P.; Krebs, B. *Angew. Chem.*, 1987, vol. 99, p. 131-2.
- ⁸⁴ Henkel, G.; et al. *Angew. Chem.*, 1988, vol. 100, p.1373-5.
- ⁸⁵ Dance, I. G. *Inorg. Chem.*, 1981, vol. 20, p. 1487-92.
- ⁸⁶ Nomiya, K.; Noguchi, R.; Kato, C. *Chem. Lett.*, 2000, p. 162-3.
- ⁸⁷ Casals, I.; et al. *Polyhedron*, 1990, vol. 9, p. 769-71.
- ⁸⁸ González-Duarte, P.; et al. *Chem. Commun.*, 1987, p. 1641-2.
- ⁸⁹ Tang, K.; et al. *Inorg. Chem.*, 1987, vol. 26, p. 1488-97.
- ⁹⁰ Block, E.; et al. *Inorg. Chem.*, 1989, vol. 28, p. 1263-71.
- ⁹¹ Jin, X.; et al. *Chem. Commun.*, 2002, p. 600-1.
- ⁹² Tang, K.; et al. *J. Chem. Soc., Dalton.*, 1989, p. 2297-302.
- ⁹³ Hong, S. H.; Olin, A.; Hesse, R. *Acta Chem. Scand. A*, 1975, vol. 29, p. 583-9.

- ⁹⁴ Dance, I. G. *Inorg. Chim. Acta*, 1977, vol. 25, p. L17-8.
- ⁹⁵ Kuppusamy, P.; Manoharan, P. T. *J. Indian. Chem. Soc.*, 1986, vol. 63, p. 95-100.
- ⁹⁶ Snaathorst, D.; et al. *Inorg. Chem.*, 1981, vol. 20, p. 2526-32.
- ⁹⁷ Plumlee, K. W.; et al. *J. Chem. Phys.*, 1975, vol. 63, p. 1926-42.
- ⁹⁸ Kuppusamy, P.; Ramakrishna, B. L.; Manoharan, P. T. *Inorg. Chem.*, 1984, vol. 23, p. 3886-92.
- ⁹⁹ Ramakrishna, B. L.; Geiser, U.; Willett, R. D. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1985, vol. 125, p. 447-57.
- ¹⁰⁰ Hong, M.; et al. *Jiegou Huaxue (Chin. J. Struct. Chem.)*, 1991, vol. 10, p. 237-41.
- ¹⁰¹ Sawyer, D. T.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, vol. 108, p. 936-42.
- ¹⁰² Corazza, F.; Floriani, C.; Zehnder, M. *Chem. Commun.*, 1986, p. 1270-2.
- ¹⁰³ Hirpo, W.; Dhingra, S.; Kanatzidis, M. G. *Chem. Commun.*, 1992, p. 557-9.
- ¹⁰⁴ Jones, P. G.; et al. *Acta Cryst.*, 1998, vol. C54, p. 1842-44.
- ¹⁰⁵ Kataeva, O. N.; et al. *J. Mol. Struct.*, 2000, vol. 554, p. 127-40.
- ¹⁰⁶ Garner, C. D.; Nicholson, J. R.; Clegg, W. *Inorg. Chem.*, 1984, vol. 23, p. 2148-50.
- ¹⁰⁷ Coucouvanis, D.; Murphy, C. N.; Kanodia, S. K. *Inorg. Chem.*, 1980, vol. 19, p. 2993-8.
- ¹⁰⁸ Okamura, T.; et al. *Chem. Commun.*, 1993, p. 1658-60.
- ¹⁰⁹ Fujisawa, K.; et al. *Inorg. Chem.*, 1998, vol. 37, p. 168-9.
- ¹¹⁰ Rao, C. P.; Dorfman, J. R.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.*, 1986, vol. 25, p. 428-39.
- ¹¹¹ Baumgartner, M.; Schmalle, H.; [Baerlocher, C?]. *J. Solid State Chem.*, 1993, vol. 107, p. 63-75.
- ¹¹² Stange, A. F.; Kaim, W. Z. *Anorg. Allg. Chem.*, 1996, vol. 622, p. 1118-24.
- ¹¹³ Baumgartner, M.; Schmalle, H.; Dubler, E. *Inorg. Chim. Acta*, 1993, vol. 208, p. 135-43.
- ¹¹⁴ Dance, I. G.; et al. *Polyhedron*, 1983, vol. 2, p. 1031-43.
- ¹¹⁵ Baumgartner, M.; Schmalle, H.; Dubler, E. *Polyhedron*, 1990, vol. 9, p. 1155-64.
- ¹¹⁶ Baumgartner, M.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, 1987, vol. 136, p. 139-47.

- ¹¹⁷ Nicholson, J. R.; et al. *Inorg. Chem.*, 1985, vol. 24, p. 1092-6.
- ¹¹⁸ Dance, I. G. *Chem. Commun.*, 1976, p. 103-4.
- ¹¹⁹ Bowmaker, G. A.; et al. *Polyhedron*, 1984, vol. 3, p. 535-44.
- ¹²⁰ Tang, K.; et al. *Beijing Dax. Xue., Zir. Kex. (Acta Sci. Nat. Univ. Pek.)*, 1988, vol. 24, p. 398-403.
- ¹²¹ Block, E.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, 1990, vol. 167, p. 147-8.
- ¹²² Pichota, A.; et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2000, vol. 39, p. 153-6.
- ¹²³ Schroter-Schmid, I.; Strahle, J. *Z. Naturforsch., Teil B*, 1990, vol. 45, p. 1537-42. Nota: segons la CSD els cognoms són aquests, però en el Scifinder Scholar 2002 són Schroeter-Schmid i Stroehle.
- ¹²⁴ Yang, Q.; et al. *Chem. Commun.*, 1987, p. 1076-7.
- ¹²⁵ Hu, S. *Jiegou Huaxue (J. Struct. Chem.)*, 1999, vol. 18, p. 476-82.
- ¹²⁶ González-Duarte, P. "Metallothioneins". A: McCleverty, J (ed.); Meyer T. J. (ed.). *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Vol. 8, Secció 8.9, en premsa.