

Las versátiles proteínas zinc fingers

Cybele C. García

Laboratorio de Virología. Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.
Universidad de Buenos Aires. Ciudad Universitaria. Pabellón

2. Piso

4. C1428EGA.Capital Federal. Argentina.

Recibido:

Recibido en: 21/03/2006

| Aceptado:

Aceptado en: 27/03/2006

Contacto: Cybele C. García - cygarcia@qb.fcen.uba.ar

El zinc, un metal más que esencial

La concentración intracelular de iones metálicos, así como su distribución en los distintos compartimientos celulares, está estrictamente controlada. Estos iones juegan un papel crucial en la mayoría de los procesos bioquímicos, por lo que un balance equilibrado y apropiado de los mismos es absolutamente necesario para un fenotipo celular saludable.

En particular, el ión zinc es el segundo ión metálico encontrado en organismos vivientes luego del hierro, y en contraste con otros iones metálicos, el zinc (II) no sufre reacciones de óxido-reducción gracias a que su orbital d se encuentra completo, lo que lo hace sumamente estable, teniendo dos funciones esenciales posibles en la naturaleza: catalítica o estructural.

figzn%20copy.jpg

En el plano estructural, la secuencia de residuos aminoácidos en una proteína está dividida en distintas subsecuencias, las cuales constituyen una región, estructura o componente independiente. Estos son los llamados “motivos o dominios”. El ión zinc es el componente principal de uno de los motivos más comúnmente hallados en las proteínas: los dedos de zinc o motivos *zinc fingers*.

garciafig1%20copy.jpg

Fig.1 Una proteína interactúa con el DNA a través de su motivo zinc finger.

El término *zinc finger* se aplica a un diverso grupo de motivos proteicos que poseen en común la propiedad de unir átomos de zinc con el fin de estabilizar su estructura. Estos motivos fueron caracterizados por primera vez en el laboratorio de Aaron Klug en 1985, hace más de dos décadas, cuando el descubrimiento de estos mini-dominios en el factor transcripcional IIIA de *Xenopus laevis*, revolucionó la biología celular estructural.

Hoy se sabe que los *zinc fingers* son uno de los motivos estructurales más encontrados en las proteínas, y esto es de gran relevancia ya que Casi todos los procesos biológicos involucran interacciones específicas entre los dominios estructurales presentes en las distintas macromoléculas (proteínas y ácidos nucleicos).

Los motivos *zinc fingers* son muy abundantes

Los *zinc fingers* constituyen el segundo motivo estructural encontrado en proteínas humanas. Es el más común hallado en las proteínas de las moscas, y es relativamente muy común en muchos otros organismos. De los aproximadamente 30.000 genes humanos, cerca de 3.000 codifican para proteínas que contienen motivos *zinc fingers*, lo que representa más de 15.000 de estos motivos recorriendo nuestro cuerpo en todo momento. Además, existen proteínas que contienen, a lo largo de su secuencia, hasta 37 *zinc fingers* individuales.

En un primer momento, las proteínas *zinc finger* fueron observadas como posibles factores de transcripción, ya que son capaces de interactuar en forma específica con el DNA, por lo cual son llamadas también “proteínas que unen DNA” o “*DNA binding proteins*” (Fig.1). Ya en los 80, fue posible evidenciar cómo ciertas estructuras cristalográficas de proteínas regulatorias se unían a sus secuencias DNA blanco; sin embargo, ya hace unos años se sabe que las proteínas *zinc fingers* llevan a cabo varias funciones en los distintos procesos celulares, como traducción, metabolismo, señalización, uniéndose también a RNA u otras proteínas que presentan estos motivos.

¿Cómo reconocer una proteína *zinc finger*?

Las proteínas *zinc fingers* se encuentran dentro del grupo de las llamadas metaloproteínas, debido a que necesitan unir uno o varios iones metálicos, en este caso zinc, para llevar a cabo sus funciones biológicas, regular sus actividades o estabilizar sus estructuras terciarias o cuaternarias.

Los motivos *zinc fingers* forman estructuras únicas muy sólidas, sostenidas en la mayoría de los casos por residuos aminoácidos de cisteínas (C) e histidinas (H). Estudios experimentales revelan que cuando el zinc es

removido del núcleo de estas estructuras, los residuos aminoácidos interaccionan entre sí formando grandes complejos de proteínas que pierden su funcionalidad, por lo que la asociación coordinada entre la unión del zinc y el correcto plegamiento de la proteína tiene muchísimas consecuencias tanto químicas como biológicas. El estudio de estas asociaciones es de gran importancia para el entendimiento de las funciones de las proteínas que contienen estos motivos, ya que han sido localizadas tanto en el núcleo como en el citoplasma y a través de sus motivos participan en distintos tipos de interacciones esenciales para el adecuado funcionamiento celular.

Hoy en día, los distintos proyectos genómicos han revelado un inmenso número de secuencias primarias proteicas, y pese a que ya hay disponible distintas herramientas bioinformáticas para el análisis proteico, que permiten el alineamiento de miles de secuencias buscando homologías y patrones distinguibles, las propiedades de unión a iones metálicos continúan siendo difíciles de predecir o evidenciar experimentalmente. Uno de los problemas típicos en la determinación y detección de la asociación de una metaloproteína no caracterizada al ión metálico, es que durante su purificación la misma generalmente pierde el metal o se une a otros metales espurios.

Siendo el zinc uno de los metales más comunes de nuestra dieta, podemos suponer que fue algo totalmente fortuito que las proteínas lo incorporaran como parte de su estructura, quizás no sea el zinc el metal natural, quizás sea cadmio, cobalto, hierro...nosotros en realidad no sabemos si el 95 % de las proteínas *zinc fingers* en verdad poseen el zinc en su estructura, sólo suponemos que poseen zinc basándonos en su secuencias.

Cabe destacar que existen también proteínas que contienen zinc (incluyendo muchas enzimas) que no son consideradas proteínas *zinc fingers*, debido a que la región que se une al DNA constituye sólo una pequeña parte de un gran dominio estructural, y no son un módulo autónomo discreto, por lo que no constituyen un dominio estructural independiente.

garciafig2%20copy.jpg

La estructura de cada motivo *zinc finger* individual es sumamente conservada y consiste en aproximadamente entre 30 a 60 residuos, constituídos todos por plegamientos ??? (2 láminas β antiparalelas y una β -hélice), sostenidos y ensamblados por el átomo de zinc.

Las láminas β se encuentran en la región N-terminal, mientras que la β -hélice se encuentra en la C-terminal del motivo. En medio de las cisteínas e histidinas se encuentran los residuos que forman el dedo (*finger*) que une al DNA.

Hay por lo menos quince clases diferentes de motivos *zinc fingers* (Fig.3), de acuerdo a como se diferencian en su naturaleza y rearrreglo de los residuos que unen los átomos de zinc. Algunos de los más importantes son:

garciafig3%20copy.jpg

Fig. 3. Esquemas de distintos motivos *zinc fingers*.

C_2H_2 : las proteínas que portan el clásico motivo *zinc finger* C_2H_2 comprenden probablemente la mayor familia de proteínas regulatorias en los mamíferos. El *zinc finger* C_2H_2 contiene aproximadamente entre 25-30 residuos aminoácidos.

A pesar de que la mayoría de las proteínas que contienen los *zinc fingers* C2H2 interaccionan con el DNA, otras, sin embargo, también unen RNA o proteínas. Las diferencias en la composición de las secuencias de los dedos y el número y espaciado de los mismos, pueden formar un variado número de distintas secuencias específicas que se unen a diferentes sitios, es decir, es la parte reactiva de la molécula que directamente participa en la combinación específica (DNA, RNA, proteína).

El siguiente patrón describe el motivo:

-X-C-X(1-5)-C-X3--X5-X2-H-X(3-6)-H-

donde X es cualquier aminoácido, y los números indican cuántos residuos hay entre ellos, la posición en que se encuentre el motivo es importante para que se de un plegamiento correcto y estable del motivo zinc de la proteína que lo presenta. Algunas de las proteínas caracterizadas que presentan este motivo son: el factor de transcripción TFIIA de *X. laevis*, el factor de transcripción humano asociado a RNA polimerasa I, Sp1, y el factor de transcripción murino, Zif268.

garciafig4%20copy.jpg

C₂HC: a través de este motivo las proteínas interaccionan con RNA y otras proteínas. Uno de los ejemplos más estudiados es el motivo que presenta la proteína de la nucleocápside NCp7 de los retrovirus. Esta proteína está involucrada en funciones esenciales para la replicación de estos virus como el empaquetamiento del RNA viral.

C₄ (lazo o cinta): las proteínas que contienen este motivo son en su mayoría enzimas involucradas en la replicación y transcripción del DNA, como las primasas de los fagos T4 y T7 que presentan motivos C4 reconociendo específicamente tres pares de nucleótidos (5' GTC 3') de una hebra simple de DNA. Por otro lado, los factores TFIIS y TFIIB interactúan tanto con DNA simple cadena, como con DNA doble cadena y RNA. La mutación de este motivo pareciera ser suficiente para bloquear el reconocimiento, sin embargo el motivo pudiera no ser el único determinante para la especificidad de estas interacciones.

C₄ (familia GATA): la familia GATA incluye factores de transcripción que regulan la expresión de genes en diversos tejidos durante el desarrollo celular. El factor GATA-1 está involucrado en la regulación del desarrollo de los glóbulos rojos y presenta dos *zinc fingers* del tipo C4.

garciafig5%20copy.jpg

El *zinc finger* del extremo C terminal reconoce y se une a la secuencia (A/T)GATA(A/G) del DNA, mientras que el *zinc finger* que se encuentra en el N terminal no se une al DNA, aunque parece modular la unión del C terminal mediante la interacción con otros factores transcripcionales. Los factores GATA-2 y 3 tienen una gran capacidad de unión a la secuencia GATC del DNA mediante sus motivos C4 y juegan papeles importantísimos en la hematopoiesis.

C₆: la proteína más estudiada que presenta este motivo es la GAL4 de las levaduras; esta proteína activa la transcripción de genes involucrados en la utilización de la galactosa y la melibiosa, y es un monómero en ausencia de DNA, sin embargo se une a una secuencia de 17 pares de bases del DNA en forma de dímero.

garciafig6%20copy.jpg

Fig. 6. Organización del dominio C6 de Gal4. Como muchos otros factores de transcripción Gal4 forma un dímero para interactuar con el DNA. En cada Gal4, 6 residuos de cisteínas unen 2 átomos de zinc.

C₈ : este motivo está presente en varios receptores intracelulares proteicos como el estrógeno, glucocorticoides, y receptores retinoicos. Los residuos que conforman el motivo se unen a dos secuencias de DNA de 6 pares de bases que constituyen el elemento de respuesta hormonal. La unión al DNA requiere la dimerización del motivo C₈.

garciafig7%20copy.jpg

Fig. 7. Organización estructural del dominio C₈ del receptor proteico de estrógeno (ER). Se puede observar cómo se forma un dímero del receptor para así unirse al DNA. Cada ER está unido a 2 átomos de zinc. La mayoría de los receptores de hormonas esteroideas poseen la misma estructura C₈.

RING fingers (C₃HC₄ - C₃H₂C₃): el motivo RING finger es un *zinc finger* particular que reúne dos subtipos denominados C₃HC₄ (RING-HC) y C₃H₂C₃ (RING-H₂). Un análisis fino adicional fue llevado a cabo y el patrón que se observó fue:

C-x(2)-C-x(9-39)-C-x(1-3)-H-x(2-3)-C/H-x(2)-C-x(4-48)-C-x(2)-C

El motivo *RING* está presente en numerosas proteínas animales y vegetales. Son ocho los residuos que unen los dos átomos de zinc en este motivo particular, y curiosamente las secuencias que contiene este motivo se encuentran superpuestas, siendo el primer, segundo, quinto y sexto residuo el que coordina un átomo de zinc, mientras que el tercer, cuarto, séptimo y octavo residuo, unen el segundo átomo de zinc. En este grupo se encuentran proteínas de diversos orígenes como: Rad5, involucrada en la reparación del DNA de levaduras, la proteína humana RAG1, esencial para el rearreglo en las inmunoglobulinas, el péptido del gen 63 del virus herpes equino tipo 1, la proteína Z de los arnavirus y la proteína humana de la leucemia promielocítica PML.

H₂C₂ finger: el dominio H₂C₂ se encuentra altamente conservado en las integrasas de los retrovirus y los retrotransposones. La comparación de varias integrasas sugiere que este dominio constituye un nuevo grupo de motivos *zinc fingers*. Estos dominios al unirse a su molécula blanco, cambian la conformación de la proteína.

El dominio LIM: constituye un motivo *zinc finger* “doble”, y se lo encuentra en una gran variedad de proteínas como factores transcripcionales, quinasas y proteínas involucradas en la organización del citoesqueleto, desarrollo de órganos y linaje celular.

Proteínas *zinc fingers* a medida

Como ya se mencionó anteriormente, lo más importante de las pequeñas estructuras *zinc fingers* es que son sumamente estables con una conformación tridimensional sólida.

Teniendo en cuenta las características de estas estructuras, y la variedad de funciones que cumplen, muchos grupos de investigación se dedican hoy a utilizar estos motivos para estudiar interacciones entre macromoléculas o como herramientas para realizar experimentos que uno desee.

Desde ya hace unos años, los investigadores diseñan sus propios dominios *zinc fingers*, creando nuevos motivos de forma tal que interactúen con algo que uno quiera, y no lo hagan con los que la naturaleza ha diseñado para interactuar. Se diseñan así, *zinc fingers* para interactuar con una proteína, una secuencia de DNA, o incluso una secuencia de RNA específica, es decir, cualquier blanco que pueda ser útil para la medicina, o tal vez sólo para estudiar y probar la función de una proteína encontrada en un determinado organismo.

Podemos pensar, por ejemplo, en tomar una estructura *zinc finger* como modelo, que sea pequeña, estable, compacta, y pasarla por una serie de modelados. Podemos diseñarle a la proteína una nueva superficie, con estos nuevos aminoácidos en la superficie, será capaz de interactuar con nuevas proteínas, proteínas que poseen

determinadas funciones, que uno quiera interferir o intensificar, pero... ¿se puede hacer esto?

Esto no es un nuevo concepto, ya que básicamente los anticuerpos han estado haciendo esto desde hace ya un largo tiempo. Cuando uno piensa en una estructura típica de un anticuerpo, es básicamente un esqueleto que no hace verdaderamente mucho, más que estar “ahí”, y cambiar su conformación para poder interactuar con su blanco. Tenemos cientos de miles de anticuerpos distintos recorriendo nuestro cuerpo. Son sólo unos pocos aminoácidos diferentes entre los distintos anticuerpos los que permiten los distintos reconocimientos de los diferentes blancos. En este momento hay muchísimos anticuerpos que están siendo probados en la clínica como agentes terapéuticos. El problema de usar los anticuerpos como drogas es que son muy buenos para bloquear o interactuar con blancos en la superficie celular, pero no son buenos para actuar con blancos dentro de la célula, ya que contienen puentes disulfuros, los cuáles no son estables dentro de la célula, y además por su gran tamaño, y no es fácil introducirlos a través de la membrana celular.

Por el contrario, los motivos *zinc fingers*, son muchísimo más pequeños, y son muy estables dentro de las células, ya que más de 15.000 se encuentran en proteínas intracelulares. Estas propiedades hacen que los *zinc fingers* puedan ser vistos como potenciales drogas.

Las proteínas *zinc fingers* pueden ser diseñadas por ingeniería genética para unir, eventualmente, cualquier secuencia de DNA y cumplir distintas funciones.

garciafig8%20copy.jpg

Los dominios pueden contener 3, 4 ó 6 *zinc fingers*, y reconocer 9, 12 ó 18 pares de bases de DNA, respectivamente. Estos factores de transcripción artificiales conteniendo múltiples motivos *zinc fingers* o *polydactyl zinc fingers* (PZF) pueden unir la secuencia de DNA que uno desee, y si estos motivos están a su vez fusionados con un dominio activador o represor, o con secuencias correspondientes a metilasas o nucleasas, se transforman en increíbles herramientas para ser utilizadas en biología molecular. Es así como es posible regular cualquier gen, en cualquier tipo de organismo, para el cual su secuencia genómica ya haya sido obtenida. Los dominios PZF son construídos generalmente usando módulos de motivos *zinc fingers* de tipo C2H2.

***Zinc fingers* patogénicos**

Muchas de las proteínas que presentan motivos *zinc fingers* en sus secuencias pertenecen a las bacterias, hongos y virus más peligrosos para la salud humana, patógenos para los cuales no existe todavía ningún tipo de tratamiento efectivo.

Estos microorganismos dependen absolutamente de estas proteínas *zinc fingers* para llevar a cabo su proliferación. Una mutación en los motivos *zinc fingers* lleva a la desestabilización de la estructura proteica que lo contiene, por lo que la conservación de los mismos es esencial para la supervivencia del agente patógeno. Se ha observado que el riguroso consenso de los motivos *zinc fingers* se extiende a las distintas cepas de un mismo patógeno, por lo que ha convertido a estos motivos estructurales en el blanco preferido de los investigadores que intentan combatir los agentes biológicos más amenazantes.

Compuestos reactivos contra motivos *zinc fingers*: ¿futuros antivirales?

En el campo antiviral, en los últimos años se han descripto péptidos antivirales que compiten con el motivo *zinc finger* de la proteína M1 del virus Influenza, y se han reportado numerosos estudios con diversos agentes químicos reactivos contra motivos *zinc fingers* que inhiben la replicación del HIV, actuando sobre el motivo C2H2 de la proteína de la nucleocápside retroviral p7.

Estos agentes, que incluyen compuestos con diversos grupos químicos funcionales, modifican covalentemente las interacciones entre los átomos de zinc y las cisteínas tioladas de los motivos *zinc fingers*, provocando la eyección del átomo de zinc, la consecuente pérdida de la estructura nativa de la proteína y finalmente la interrupción de la replicación viral.

En los arenavirus se ha demostrado que hay dos proteínas con capacidad de unir zinc: la proteína NP y la proteína Z. La NP tiene un dominio *zinc finger* CHC2 en su extremo C-terminal, a través del cual se asociaría íntimamente al RNA viral, mientras que la proteína Z posee un dominio *RING* del tipo C3HC4.

En nuestro laboratorio hemos estado utilizando compuestos sintéticos que interaccionan con motivos *zinc fingers*, en este caso para bloquear la proteína Z de los arenavirus. Los resultados demuestran que sólo pocos de cientos de compuestos interaccionan específicamente con el motivo *RING* de esta proteína. Sin embargo, las drogas seleccionadas establecen interacciones muy estables que hace que sean herramientas útiles para estudiar la función de esta proteína dentro del ciclo de replicación viral, además de ser promisorios compuestos de potencial uso terapéutico en humanos, ya que no existen hasta el momento antivirales disponibles para contrarrestar la fiebre hemorrágica causada por los arenavirus.

El poderoso antiviral murino ZAP

El factor antiviral ZAP (*zinc finger antiviral protein*) es una proteína celular murina recientemente aislada que presenta actividad natural antiviral contra algunos virus como el retrovirus Moloney de la leucemia murina, Sindbis, Semliki Forest, Ross River, herpes zoster y el virus de la encefalitis equina venezolana. Se ha demostrado que células que expresan la proteína ZAP son resistentes a la infección por estos virus. Se ha observado que el poder antiviral de esta proteína radica en su extremo N terminal donde se encuentran cuatro motivos *zinc fingers*, ya que mutaciones en el extremo N terminal de esta proteína llevan a la pérdida de su efecto antiviral. En particular, se sabe que su motivo C3H, es el responsable de unir específicamente el RNA viral, bloqueando su acumulación en el citoplasma celular e impidiendo los sucesivos ciclos virales de replicación viral.

Este descubrimiento reciente es de gran relevancia en el campo antiviral, y demuestra la importancia de la interacción de proteínas celulares con estructuras virales, en este caso RNA, para contrarrestar la eventual infección de diversos patógenos. Sin embargo la acción de ZAP no es de amplio espectro ya que se ha observado que el virus herpes simplex tipo1, el virus polio, el virus de la estomatitis vesicular y el virus de la fiebre amarilla replican normalmente en células que sobre expresan este factor antiviral, por lo que quedan aún muchas preguntas sin respuestas con respecto a la acción de ZAP.

Conclusiones

La importancia de los motivos *zinc fingers* es indiscutida. Los motivos *zinc fingers* incluyen diversos tipos de estructuras con un denominador común: el requerimiento de zinc para su estabilización. Estos motivos estructurales están involucrados en un amplio rango de actividades biológicas que van desde la unión al DNA (simple y doble cadena), reconocimiento del RNA y hasta la coordinación de interacciones proteína-proteína. Desde su descubrimiento en los años 80 al presente, pasaron de ser simples motivos estructurales a ser poderosas herramientas y blancos de acción tanto en la biología molecular como en la medicina, y seguramente la relevancia de estos pequeños motivos seguirá creciendo a medida que descubramos todas sus innumerables funciones.

Agradecimientos:

A la Dra. Elsa B. Damonte, por su crítica revisión del manuscrito.

Referencias

- Alwin S, Gere MB, Guhl E, Effertz K, Barbas CF 3rd, Segal DJ, Weitzman MD, Cathomen T. (2005). Custom zinc-finger nucleases for use in human cells. *Mol Ther.* 12(4):610-7.
- Bick MJ, Carroll JW, Gao G, Goff SP, Rice CM, MacDonald MR. (2003). Expression of the zinc-finger antiviral protein inhibits alphavirus replication. *J Virol.*; 77 (21):11555-62.
- Blancafort P, Segal DJ, Barbas CF 3rd. (2004). Designing transcription factor architectures for drug discovery. *Mol Pharmacol.* 66(6):1361-71
- Dhanasekaran M, Negi S, Sugiura Y. (2006). Designer zinc finger proteins: tools for creating artificial DNA-binding functional proteins. *Acc. Chem. Res.*, 39, 45-52.
- Durai S, Mani M, Kandavelou K, Wu J, Porteus MH, Chandrasegaran S. (2005) Zinc finger nucleases: custom-designed molecular scissors for genome engineering of plant and mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 26;33(18):5978-90.
- Eberhardy SR, Goncalves J, Coelho S, Segal DJ, Berkhout B, Barbas CF 3rd. (2006). Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication with artificial transcription factors targeting the highly conserved primer-binding site. *J Virol.*;80(6):2873-83.
- Gao G, Guo X, Goff SP. (2002). Inhibition of retroviral RNA production by ZAP, a CCCH-type zinc finger protein. *Science*, 6;297(5587):1703-6.
- García, C.C., Candurra, N.A., Damonte, E.B., (2000). Antiviral and virucidal activities against arenaviruses of zinc-finger active compounds. *Antiviral Chem. Chemother.* 11, 231-238.
- García C. C., Djavani M., Topisirovic I., Borden K. L. B., Salvato M. S., Damonte E. B. (2006). Arenavirus Z protein as an antiviral target: virus inactivation and protein oligomerization by zinc finger-reactive compounds. *J Gen Virol* ; 87: 1217-1228
- Gommans WM, Haisma HJ, Rots MG. (2005). Engineering zinc finger protein transcription factors: the therapeutic relevance of switching endogenous gene expression on or off at command. *J Mol Biol.* 2;354(3):507-19.
- Guo X, Carroll JW, Macdonald MR, Goff SP, Gao G. (2004). The zinc finger antiviral protein directly binds to specific viral mRNAs through the CCCH zinc finger motifs. *J Virol.*; 78 (23):12781 - 7.
- Klug A. (2005). Towards therapeutic applications of engineered zinc finger proteins. *FEBS Lett.* 7;579(4):892-4.
- Klug A, Schwabe JW. (1995). Protein motifs 5. Zinc fingers. *FASEB J.* 9(8):597-604.
- Mani M, Kandavelou K, Dy FJ, Durai S, Chandrasegaran S. (2005). Design, engineering, and characterization of zinc finger nucleases. *Biochem Biophys Res Commun.* 23;335(2):447-57.
- Papworth M, Kolasinska P, Minczuk M. (2006). Designer zinc-finger proteins and their applications. *Gene* 17;366:27-38.

Rice, W.G., Baker, D.C., Schaeffer, C.A., Graham, L., Bu, M., Terpening, S., Clanton, D., Schultz, R., Bader, J.F., Buckheit Jr., R.W., Field, L., Singh, P.K., Turpin, J.A. (1997). Inhibition of multiple phases of human immunodeficiency virus type 1 replication by a dithiane compound that attacks the conserved zinc fingers of retroviral nucleocapsid proteins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 419-426.

Sugiura Y. (2001). Natural and artificial zinc finger proteins. *RIKEN Review No. 35: Focused on New Trends in Bio-Trace Elements Research.*

* Dra. Cybele C. García

Investigadora asistente de CONICET.

Jefe de Trabajos Prácticos. Área de Microbiología.

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UBA.

Química Viva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista Química Viva

Volumen 5, Número 1, Abril de 2006

ID artículo: F0032

DOI: no disponible

[Versión online](#)