

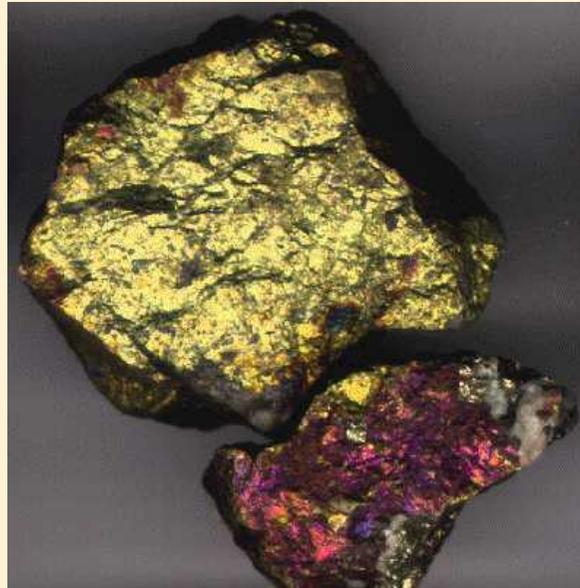
QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL COBRE

CARACTERÍSTICAS GENERALES

- ESENCIAL
 - SERES SUPERIORES
 - SERES INFERIORES
- CATIONES
 - Cu(I) d^{10} Cu(II) d^9
 - CASI NEUTROS
 - COMBINACIONES CON LIGANDOS BIOLÓGICOS
- PAPEL BIOLÓGICO REDOX
 - $\text{Cu}^{2+} + 1e^- \rightarrow \text{Cu}^+ \quad E^\circ = +0,77\text{V}$
- FORMACIÓN COMPLEJOS
 - INDICE COORDINACIÓN 4
 - INDICE COORDINACIÓN 6
 - CU(I) ÁCIDO BLANDO (UNIÓN -S)
 - Cu(II) INTERMEDIO (UNIONES -S,-N)

BIODISPONIBILIDAD Y BIOMOVILIZACIÓN

- RELATIVAMENTE ABUNDANTE
 - 4 ppm
- DESIGUALMENTE REPARTIDO
- MINERAL MAS IMPORTANTE CuFeS_2 (Calcopirita)

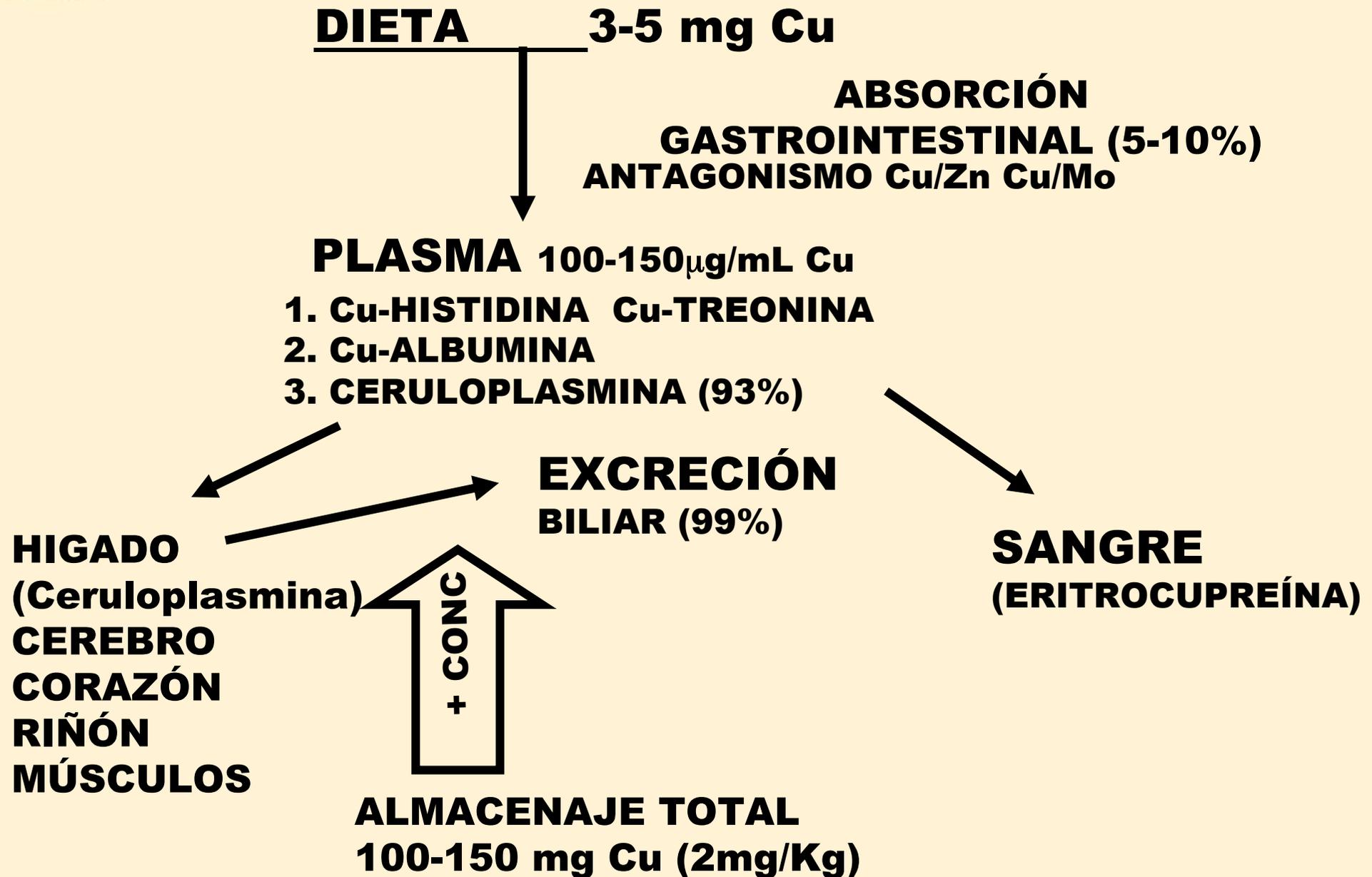


- FÁCILMENTE MOVILIZABLE
- $\text{CuS} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CuSO}_4$ SOLUBLE

ESENCIALIDAD

- **SU DÉFICIT PRODUCE ENFERMEDAD CARENCIAL**
 - **ANEMIA EN EL HOMBRE**
 - **ANEMIA EN EL GANADO POR FALTA DE COBRE EN LOS PASTOS**
 - **DEBIDA A QUE EL COBRE ES UN FACTOR DE ASIMILACIÓN DEL HIERRO**

METABOLISMO



EXCESOS Y DEFICIT

- DEFICIT DE COBRE
 - SÍNDROME DE MENKES
 - DE ORIGEN GENÉTICO
 - DEGENERACIÓN CEREBRAL
 - ANORMALIDADES ÓSEAS
 - TRASTORNOS PELO
 - » SE ENROLLAN EN ESPIRAL
 - » CAMBIA PIGMENTACIÓN
 - NIVELES BAJOS DE Cu EN PLASMA, CERULOPLASMINA Y EN HÍGADO Y CEREBRO
- EXCESO DE COBRE
 - ENFERMEDAD DE WILSON
 - DE ORIGEN GENÉTICO
 - CIRROSIS HEPÁTICA
 - DAÑOS CEREBRALES Y RENALES
 - NIVEL SÉRICO BAJO DE CERULOPLASMINA
 - NIVEL ALTO DE Cu EN HÍGADO

TRATAMIENTOS

- DEFICIT DE COBRE
 - ADMINISTRACIÓN I.V. o I.M. DE:
 - SULFATO O ACETATO DE Cu
 - COMPLEJOS DE Cu CON
 - HISTIDINA
 - ALBUMINA
 - EDTA
- EXCESO DE COBRE
 - PENICILAMINA

METALOPROTEINAS

FUNCIONES BIOLÓGICAS

- FIJACIÓN TRANSPORTE ACTIVACIÓN Y ALMACENAJE DE OXÍGENO
- FUNCIÓN OXIDASA
- FUNCIÓN OXIGENASA
- FUNCIÓN DISMUTASA
- TRANSFERENCIA ELECTRONES

CENTROS DE LAS PROTEINAS DE COBRE(II)

- TIPO 1 O AZUL
 - IC 4
 - PSEUDOTETRAÉDRICOS
 - $\lambda \approx 600$ nm (AZUL)
 - PARAMAGNÉTICOS
- TIPO 2 O NO AZUL
 - IC 6 (NORMALMENTE)
 - OCTAÉDRICOS
 - PARAMAGNÉTICOS
- TIPO 3 O ACOPLADO
 - IC 6
 - OCTAÉDRICO
 - $\lambda = 320$ nm (UV)
 - DÍMEROS
 - DIAMAGNÉTICO
 - PUEDEN SER AZULES

CLASIFICACIÓN POR FUNCIÓN

- OXIDASAS
 - AZULES
 - CERULOPLASMINA. LACASA. ASCORBATO OXIDASA
 - OXIDACIÓN SUSTRATOS. FORMACIÓN H₂O
 - NO AZULES
 - GALACTOSA, MONOAMINO, DIAMINO OXIDASAS
 - OXIDACIÓN DE SUSTRATOS. FORMACIÓN H₂O₂
 - CITOCROMO c OXIDASA
 - OXIDACIÓN TERMINAL CADENAS RESPIRATORIAS
- OXIGENASAS
 - TIROSINASA. DOPAMINO β MONOOXIGENASA (HIDROLASA)
 - OXIDACIÓN SUSTRATO INTRODUCIENDO O₂
- DISMUTASAS
 - SUPERÓXIDO DISMUTASA
 - ELIMINACIÓN ANIÓN SUPEROXO

CLASIFICACIÓN POR FUNCIÓN

- PROTEÍNAS AZULES DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA
 - AZURINA. PLASTOCIANINA. RUSTICIANINA. ESTELLOCIANINA
 - TRANSFERENCIA ELECTRONES
- FIJACIÓN TRANSPORTE Y ACTIVACIÓN O₂
 - HEMOCIANINA
 - PIGMENTO RESPIRATORIO

PROTEINAS DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES

CARACTERÍSTICAS

- TIENEN 1 Cu(II) TIPO 1
- SON AZULES
- ENTORNO TETRAÉDRICO APLASTADO

PROTEINA	AISLADA	PM	E⁰mV
AZURINA	Pseudomonas aureoginosa	16.600	300
ESTELLOCIANINA	Rhus vernícifera	20.000	184
PLASTOCIANINA	Phaseolus vulgaris	10.700	350
RUSTICIANINA	Thiobacillus vulgaris	16.500	680

ESPECTROS ELECTRÓNICOS

$\nu \text{ cm}^{-1}$

13000

PLASTOCIANINA

16700

21800

12200

AZURINA

16000

21400

11800

ESTELLOCIANINA

16600

22300

MÁXIMOS TÍPICOS DE Cu(II) TIPO 1 (EL MÁXIMO A 21400-22300 cm^{-1} LAS DA EL COLOR AZUL)

RESONANCIA DE PROTÓN ELECTRÓN (RPE)

g_{\parallel}	g_{\perp}	$A_{\parallel} * 10^4 \text{ cm}^{-1}$	
2,22	2,053	63	PLASTOCIANINA
2,26	2,052	60	AZURINA

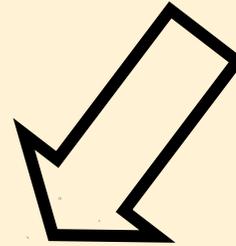
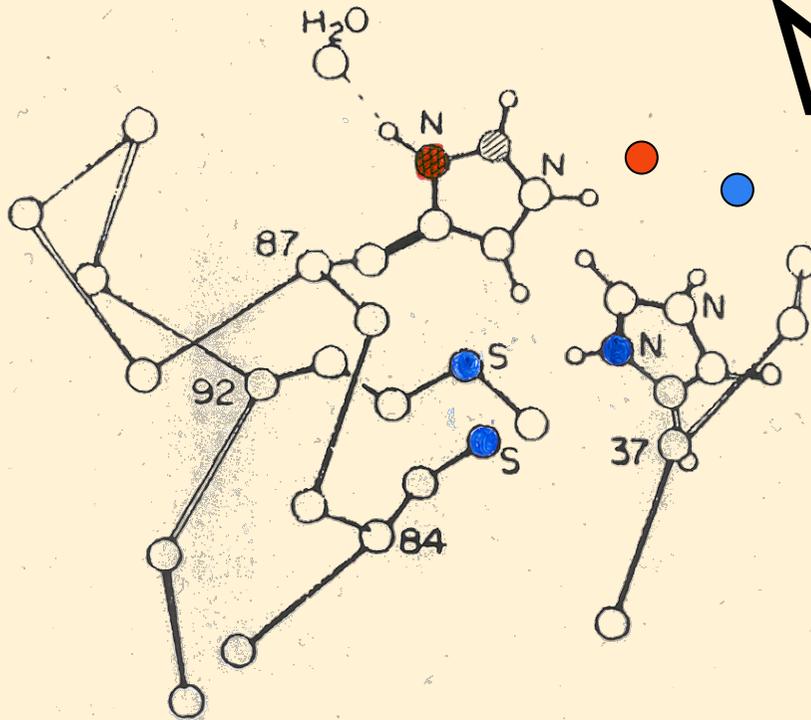
Valores típicos de los centros de Cu(II)
tipo 1

PLASTOCIANINA

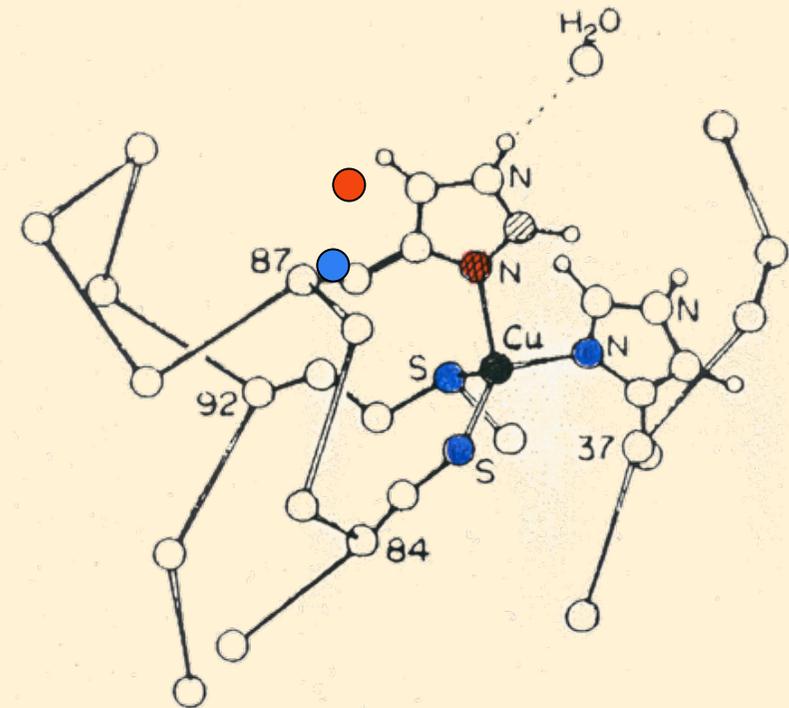
APOPLASTOCIANINA Y PLASTOCIANINA

SUFRE CAMBIOS CONFORMACIONALES PARA ADAPTARSE AL COBRE EN EL N DE LA HISTIDINA 87

APOPLASTOCIANINA

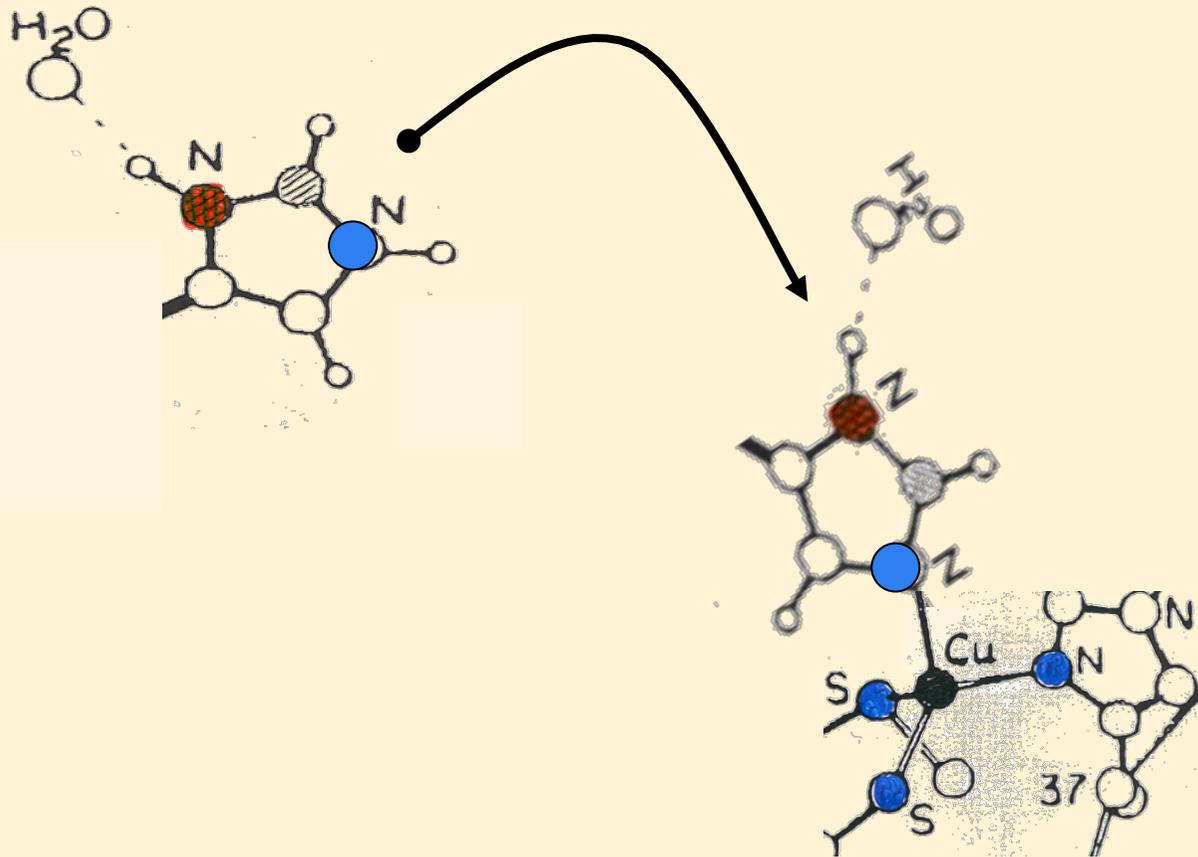


PLASTOCIANINA



PLASTOCIANINA

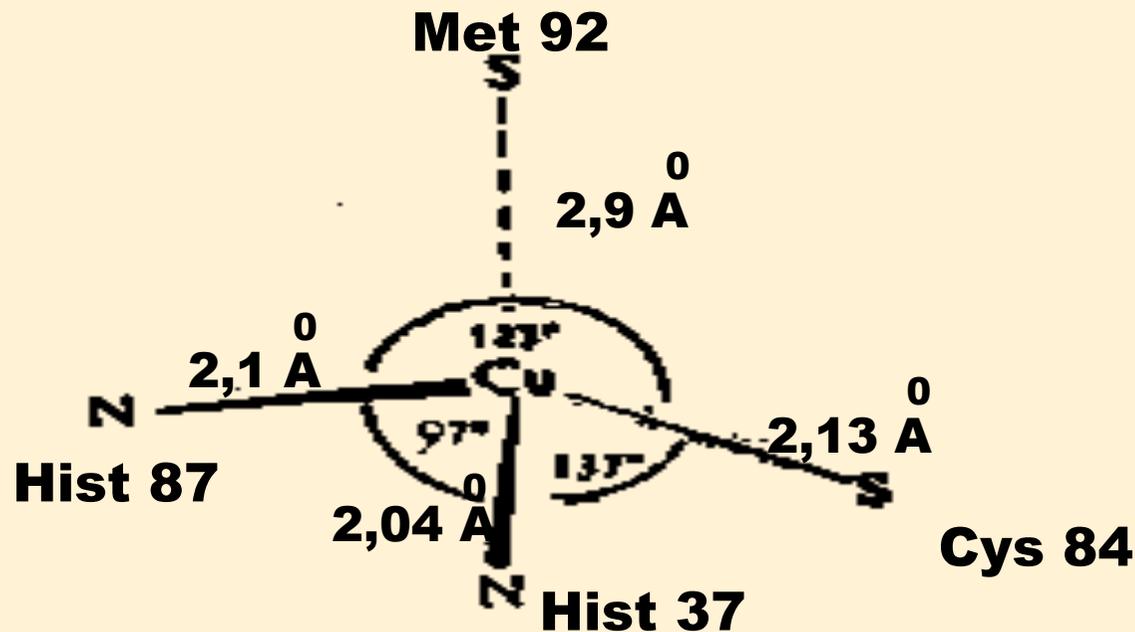
CAMBIO CONFORMACIONAL N HIST 87



SITIO ACTIVO PLASTOCIANINA

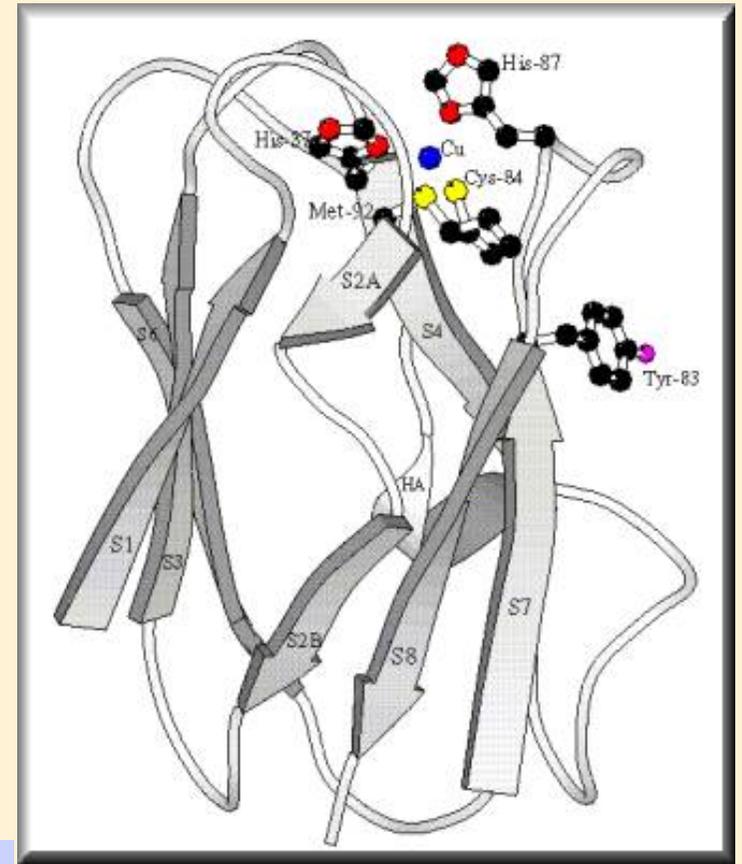
- En común con la Azurina (con distintas posiciones de los aminoácidos)

FORMA OXIDADA Cu(II)



FORMA REDUCIDA Cu(I)

UNIONES S-Met (2,74 Å) N-His97 (2,4) Å



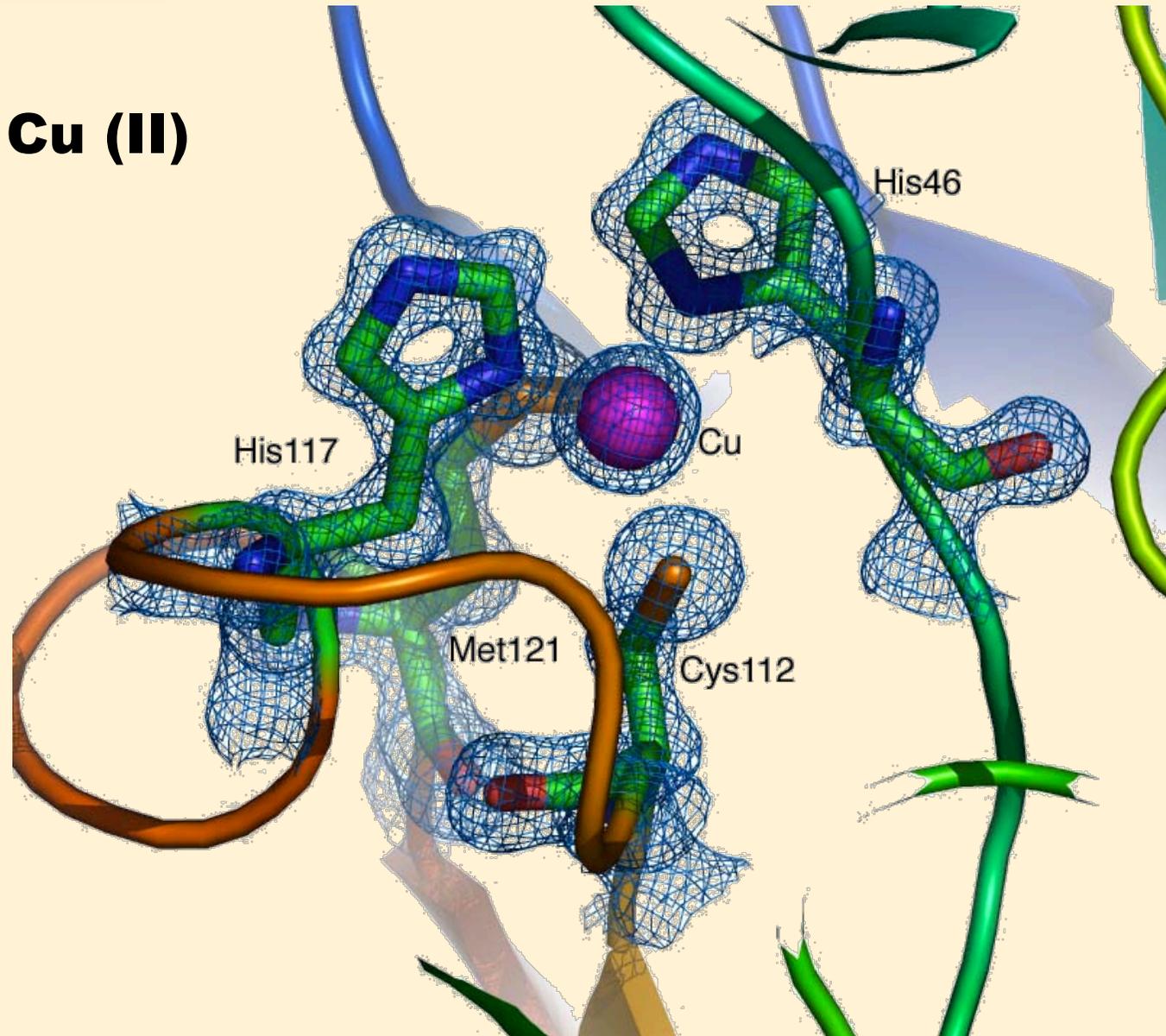
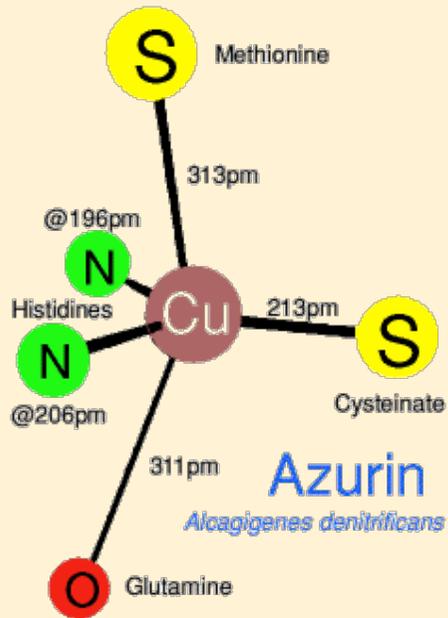
FUNCIÓN

- TRANSFERENCIA DE ELECTRONES EN EL FOTOSISTEMA I DE LA CADENA FOTOSINTÉTICA

AZURINA

SITIO ACTIVO AZURINA

CENTRO DE Cu (II)



FUNCIÓN

- ACEPTOR DE ELECTRONES EN BACTERIAS
- ACTÚA ENTRE LA CITOCROMO C OXIDASA Y EL CITOCROMO C

OXIDASAS AZULES

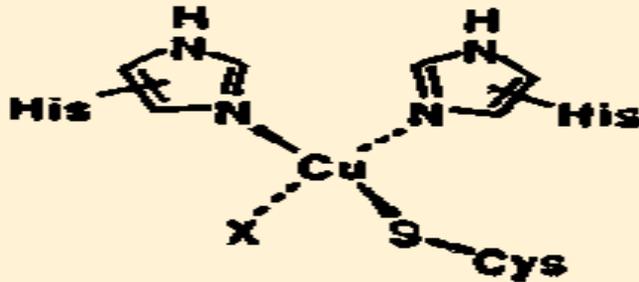
TIPOS

- LACASA
 - PRESENTE EN PLANTAS Y MICROORGANISMOS
 - CATALIZA LA OXIDACIÓN DIFENOLES-QUINONAS
- ASCORBATO OXIDASA
 - EN PLANTAS
 - OXIDA AL ÁCIDO ASCÓRBICO
- CERULOPLASMINA
 - PRESENTE EN EL SUERO HUMANO
 - INCORPORA EL Fe A LA TRANSFERRINA
 - ES UNA PROTEINA DE BIOMOVILIZACIÓN DEL Cu

TIENEN LOS TRES CENTROS DE COBRE 1, 2 Y 3

CENTROS ACTIVOS

Cu(II) TIPO 1

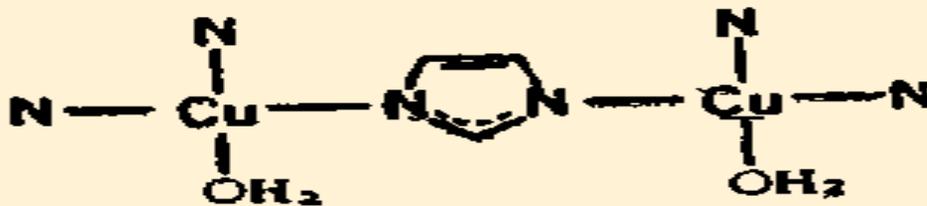


- PSEUDOTETRAÉDRICO
- PARECIDO PLASTOCIANINA
- CENTRO ACEPTACIÓN e⁻
- COLOR AZUL

Cu(II) TIPO 2

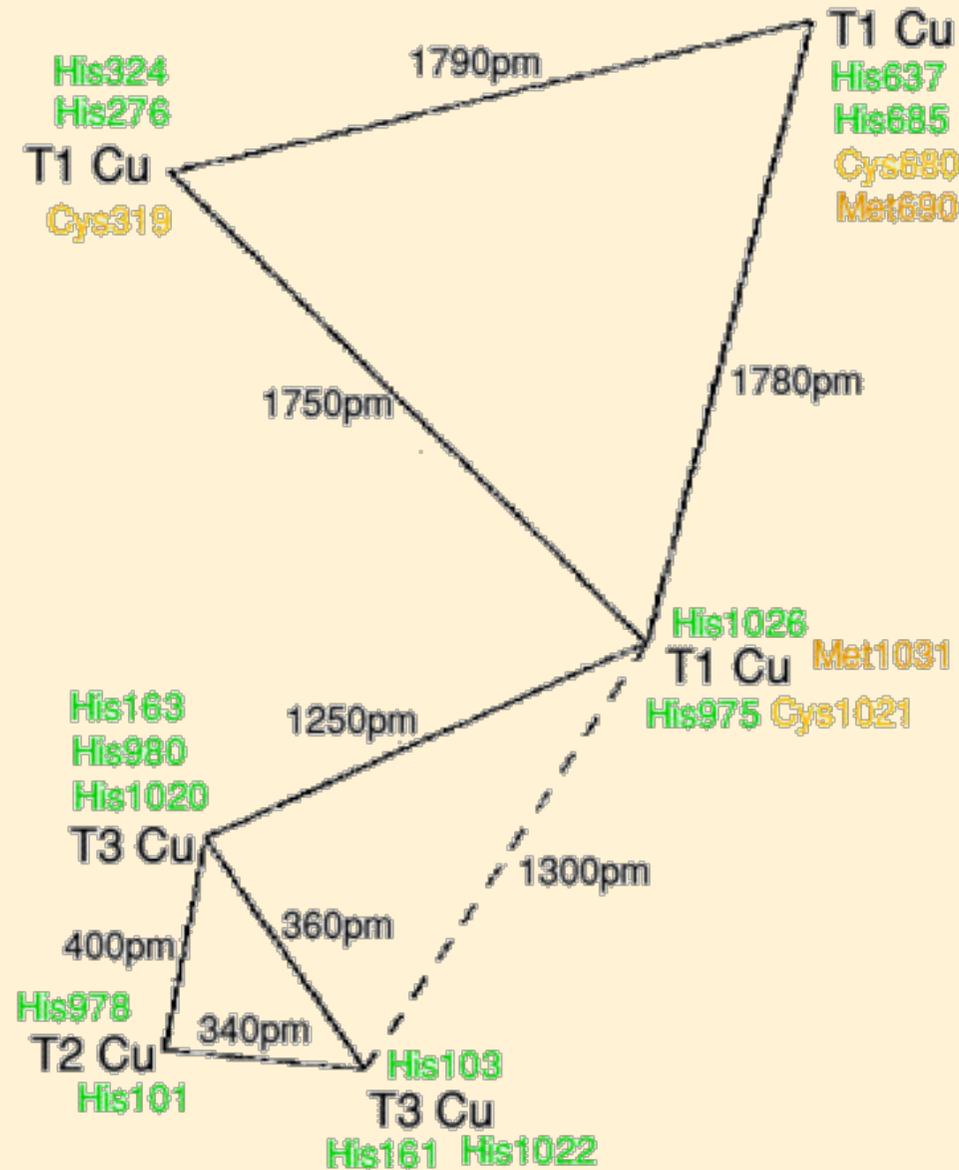
- POCO CONOCIDO
- CUADRADO PLANO CON 4N EQUIVALENTES
- CENTRO DE UNIÓN AL SUSTRATO

Cu(II) TIPO 3



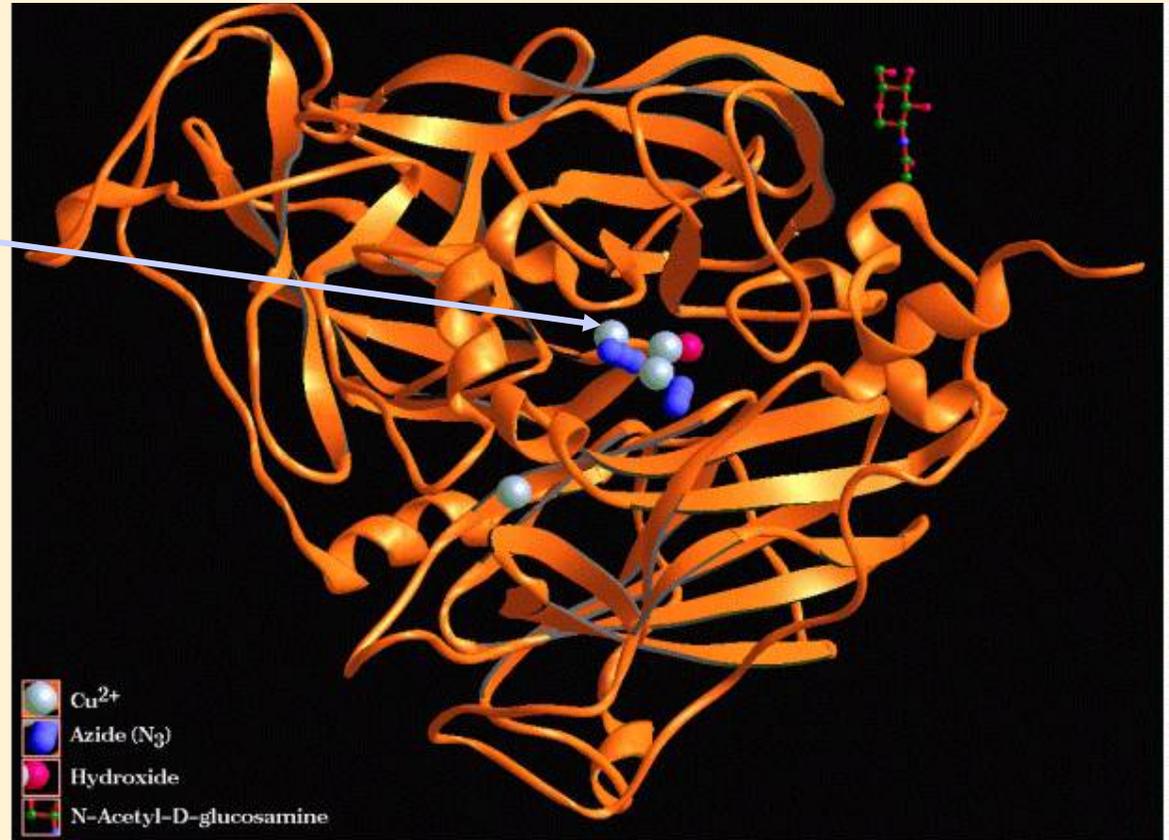
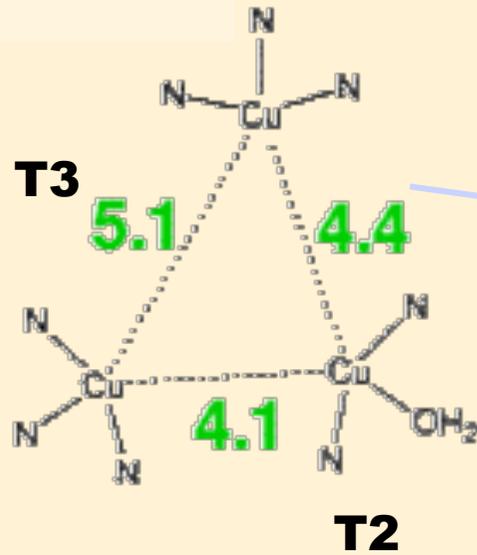
- DIAMAGNÉTICO
- CENTRO REDUCTOR OXÍGENO
- UNIÓN A 3N y H₂O
- INTERCAMBIABLE A O₂

CERULOPLASMINA



Observe los triángulos que forman los trímeros de Cu (II)

ASCORBATO OXIDASA



ESPECTROS ELECTRÓNICOS Y RPE

ESPECTROS ELECTRÓNICOS

ν cm⁻¹

13900

16400

22800

30200

CENTRO TIPO 1

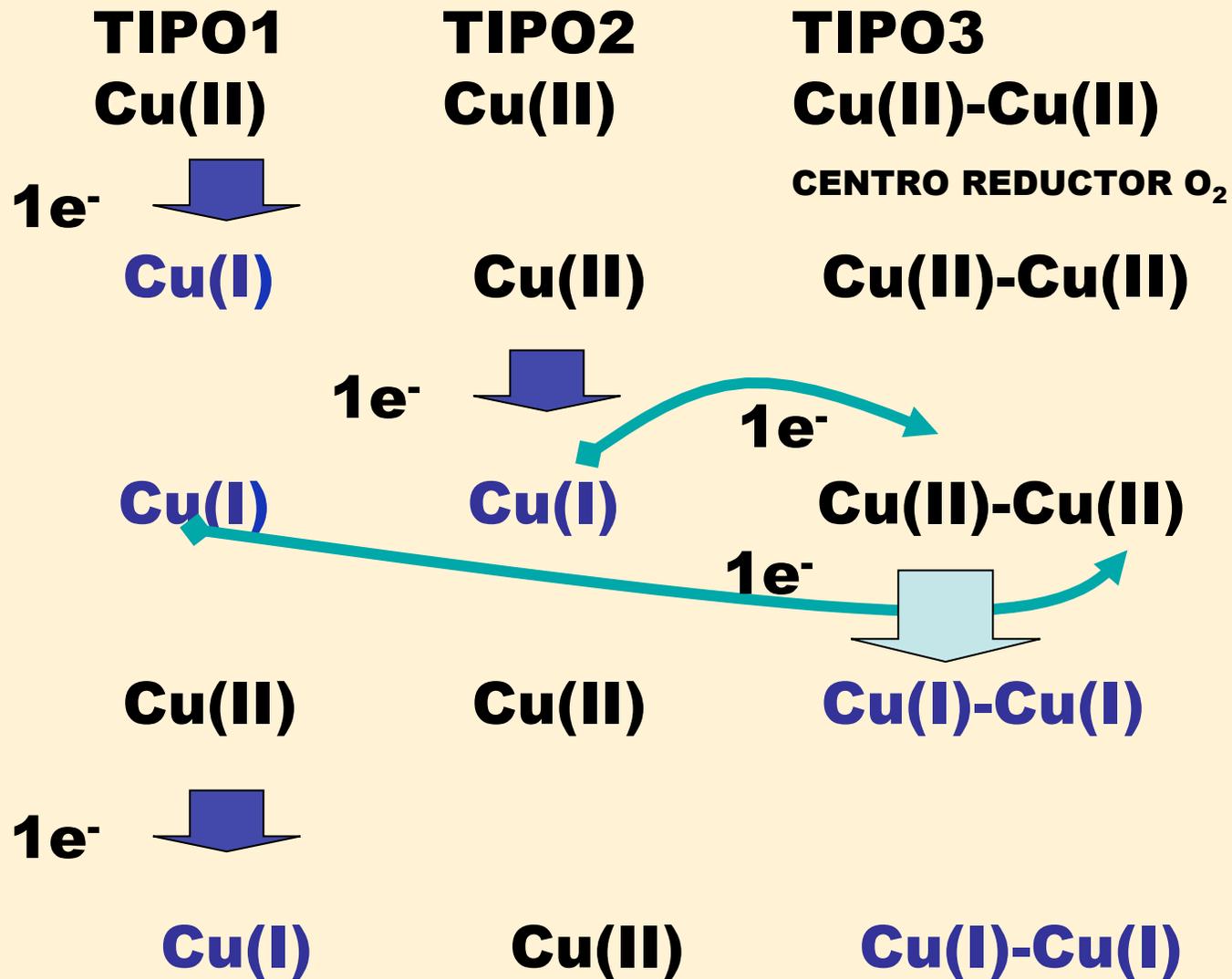
CENTRO TIPO 3

EL CENTRO Cu TIPO 2 ESTÁ ENMASCARADO POR
EL Cu TIPO 1

RPE

$g_{ }$	g_{\perp}	$A_{ } * 10^4$ cm ⁻¹	
2,19	2,05	90	tipo1
2,24	2,05	194	<u>tipo2</u>

MECANISMO GENERAL



75% ENZIMA REDUCIDA

MECANISMO GENERAL

75% ENZIMA REDUCIDA: ACTIVACIÓN CENTRO TIPO 3

Cu(I)

Cu(II)

Cu(I)-Cu(I)

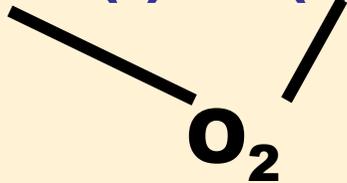
ENTRADA O₂ 

Cu(I)

Cu(II)

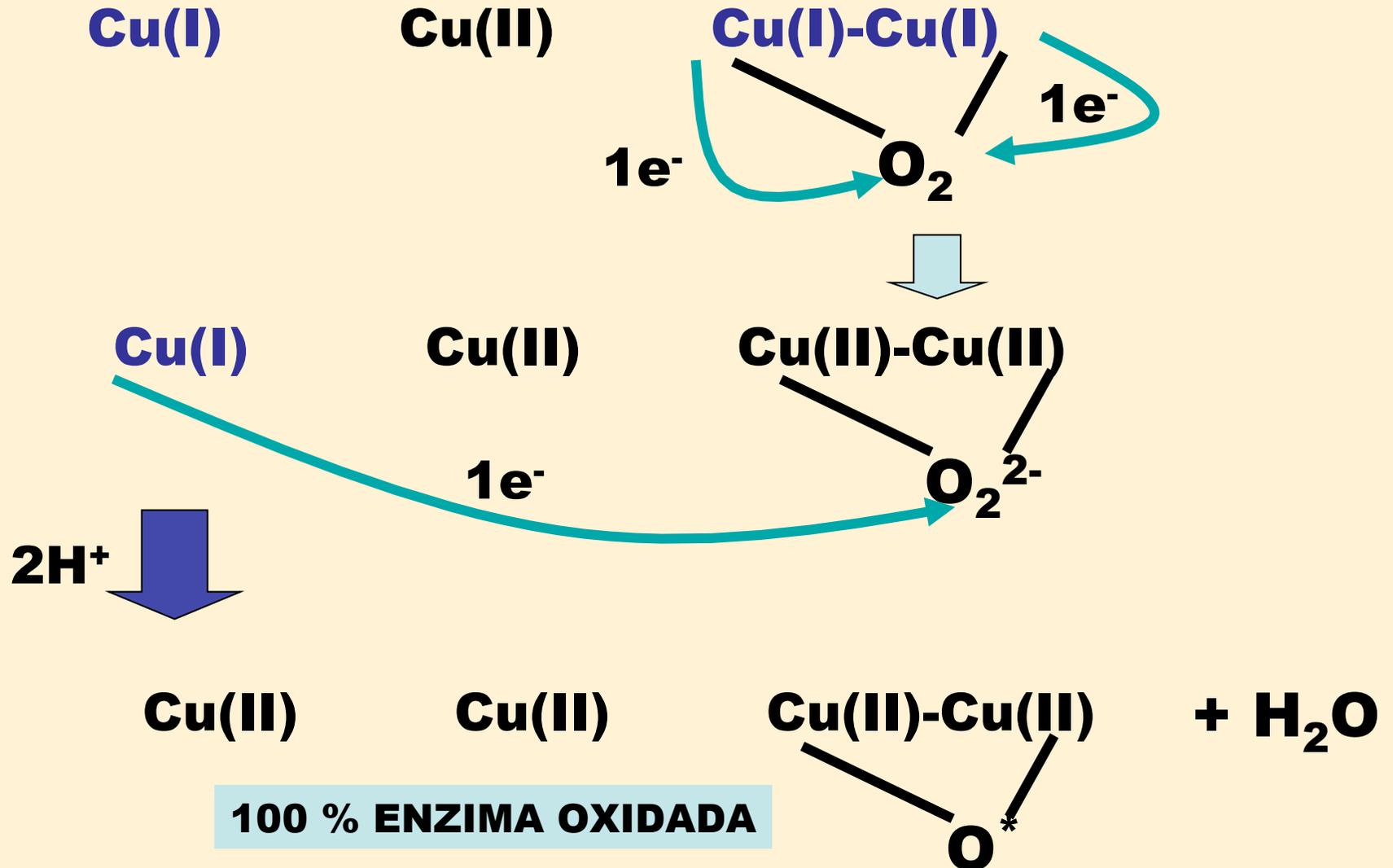
Cu(I)-Cu(I)

O₂



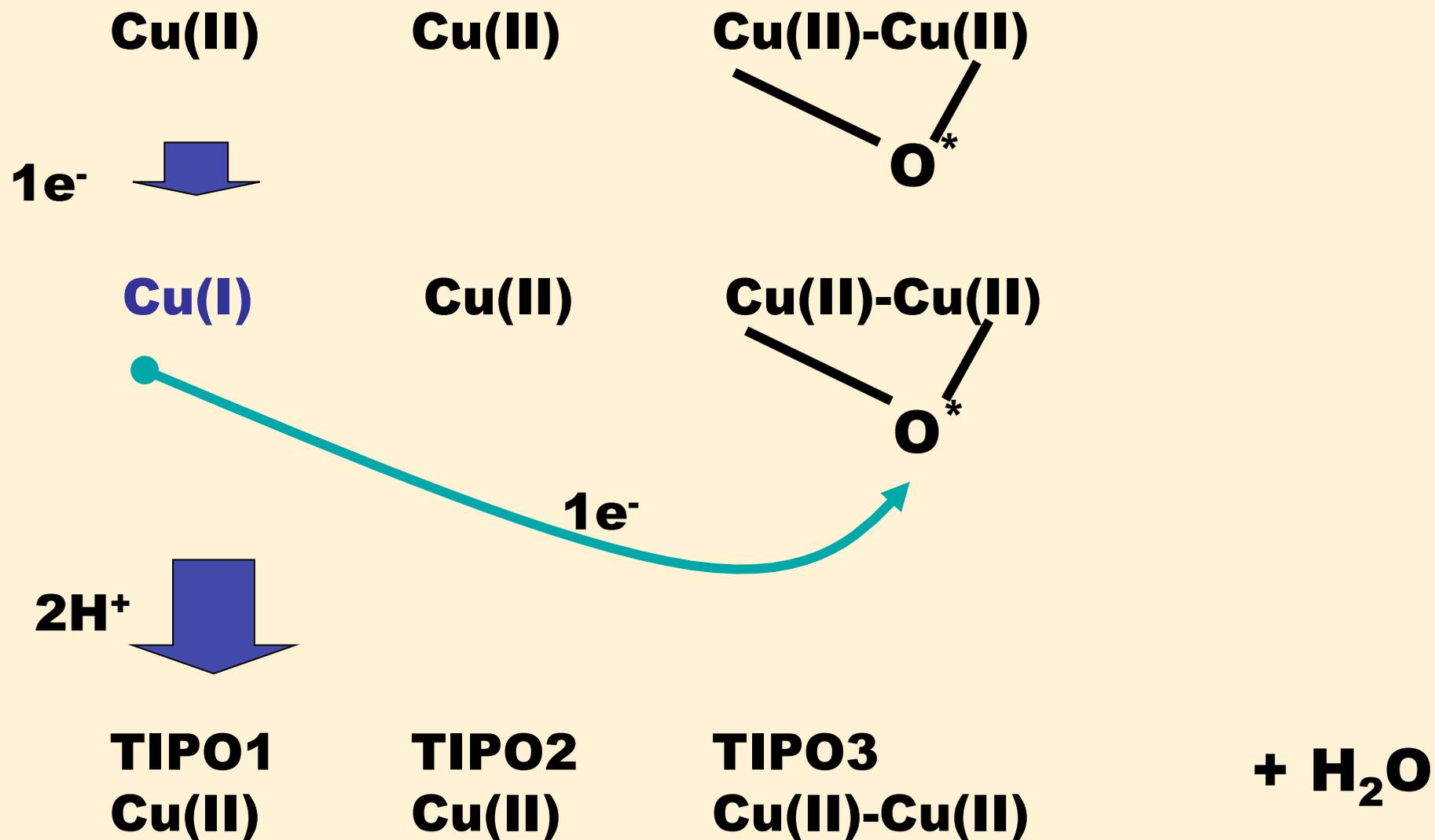
MECANISMO GENERAL

TRANSFERENCIA INTERNA DE ELECTRONES



MECANISMO GENERAL

100 % ENZIMA OXIDADA

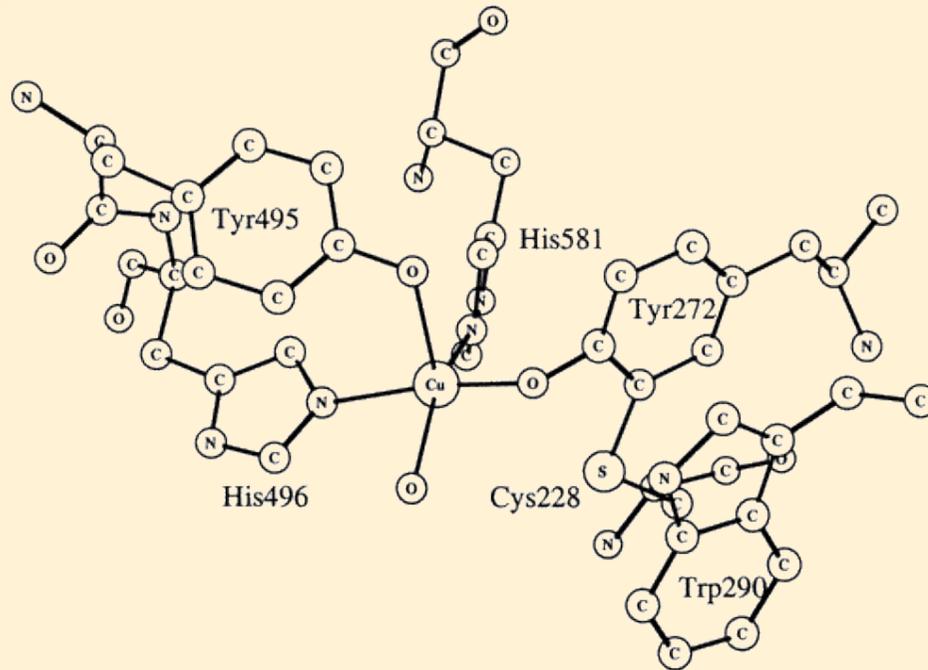


OXIDASAS NO AZULES

TIPOS Y FUNCIÓN

- CU(II) TIPO 2 NO AZUL
- PROTEINAS:
 - GALACTOSA OXIDASA
 - URATO OXIDASA
 - DIAMINO OXIDASA
 - MONOAMINO OXIDASA
- FUNCIÓN
 - CATALIZAN LA REDUCCIÓN DE O_2 a H_2O_2

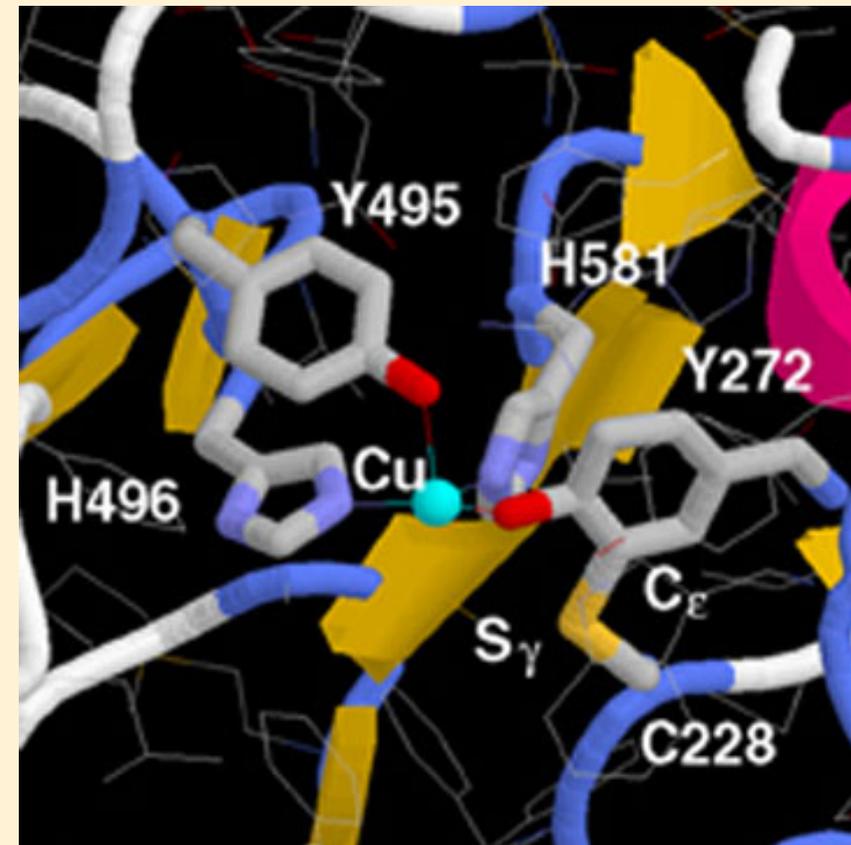
GALACTOSA OXIDASA



Y= Tirosina C= Cisteina H= Histidina

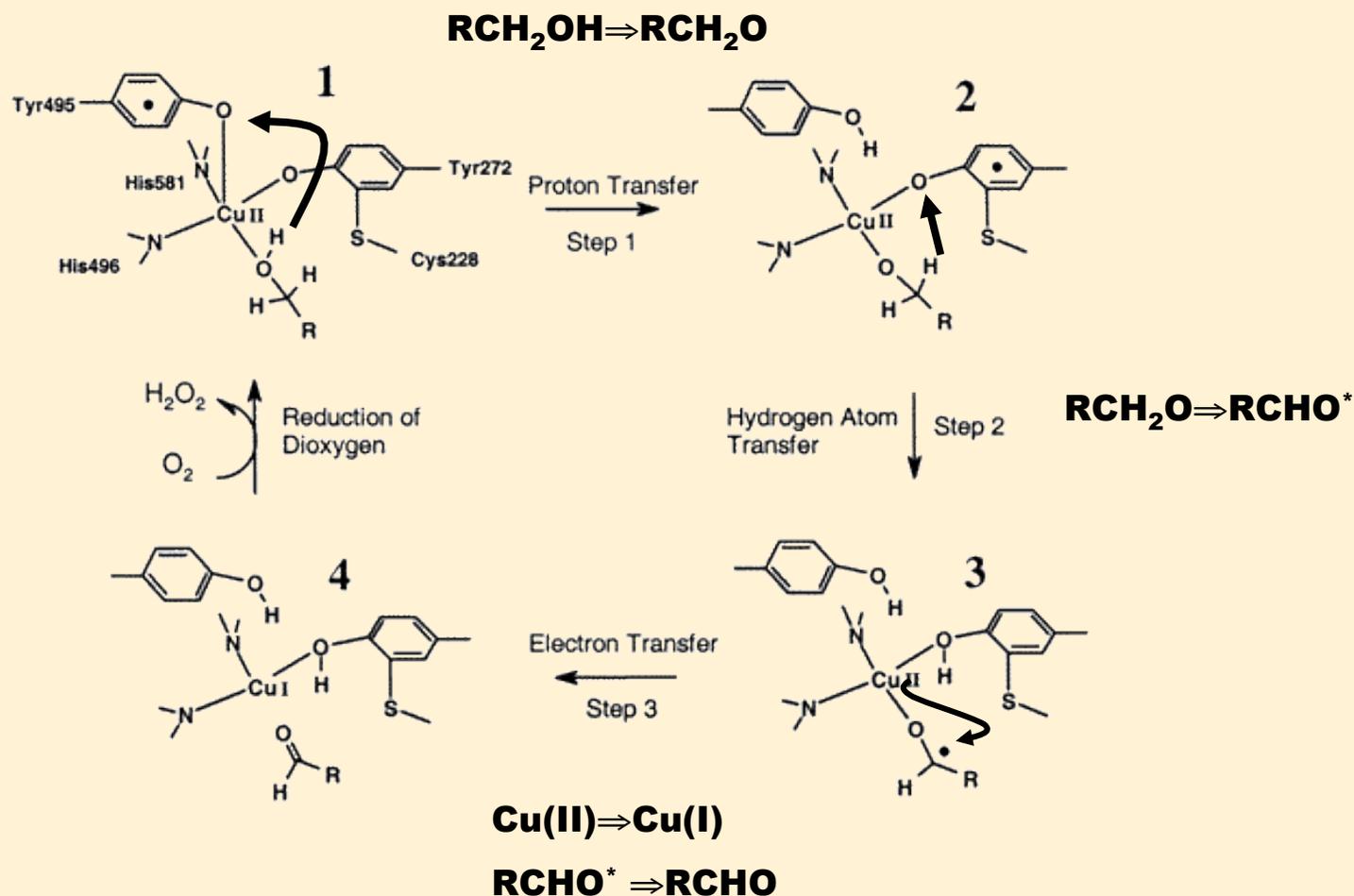
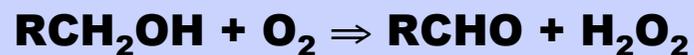
SITIO ACTIVO:

Cu(II) T2 pentacoordinado con estructura de pirámide cuadrada, con un O axial de H₂O o Acetato, que es sustituido por el sustrato



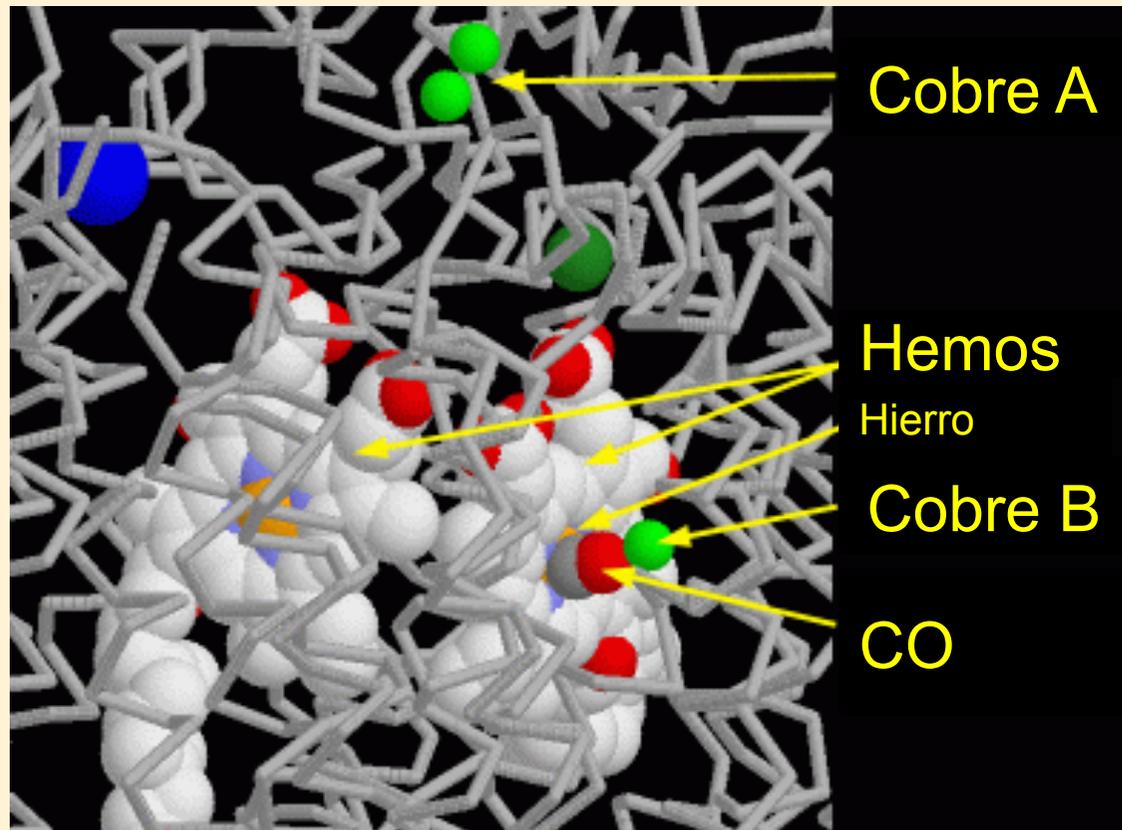
MECANISMO DE REACCIÓN

SUSTRATOS: Alcoholes



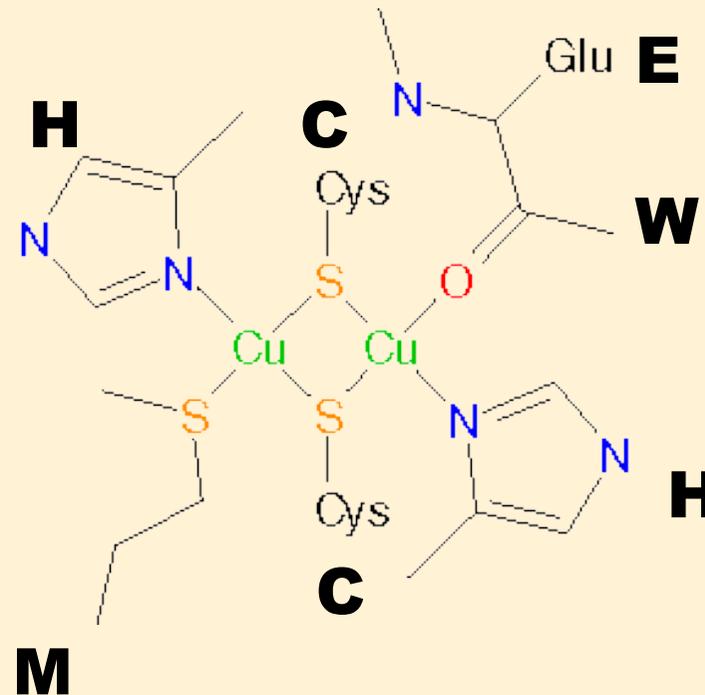
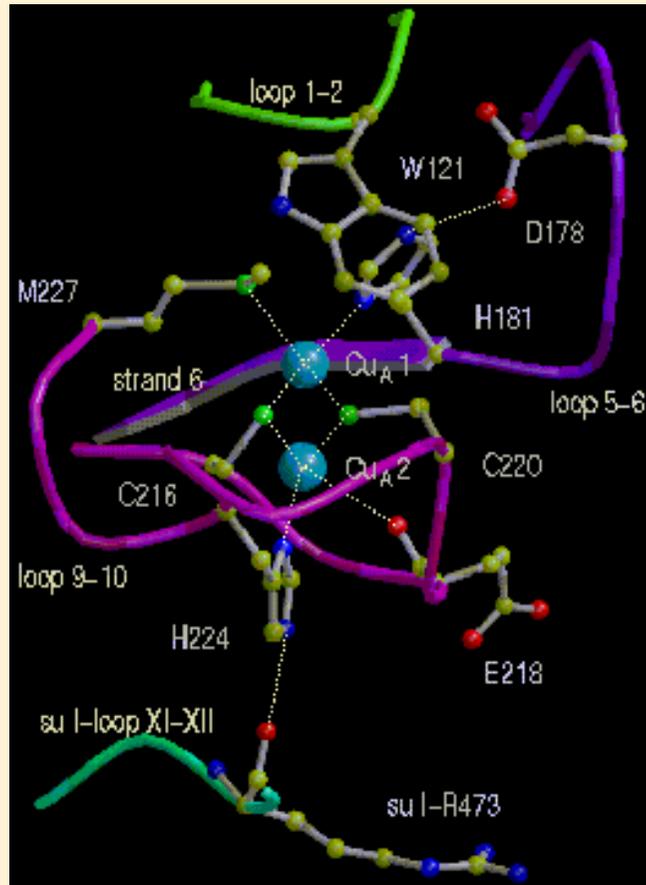
CITOCROMO c OXIDASA

2 CENTROS DE Fe(III): CITOCROMO a y CITOCROMO a₃. Total 2 Fe³⁺
CENTROS DE Cu(II): T 2 (2 Cu A) y T 3 (Cu B-Fe cit a₃). Total 3Cu²⁺



CENTROS DE COBRE

Cu A₁ y A₂



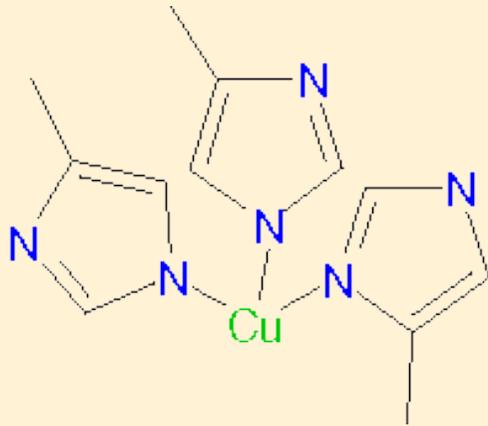
Es probable un acoplamiento de espines

C= Cisteina H= Histidina W=Triptofano

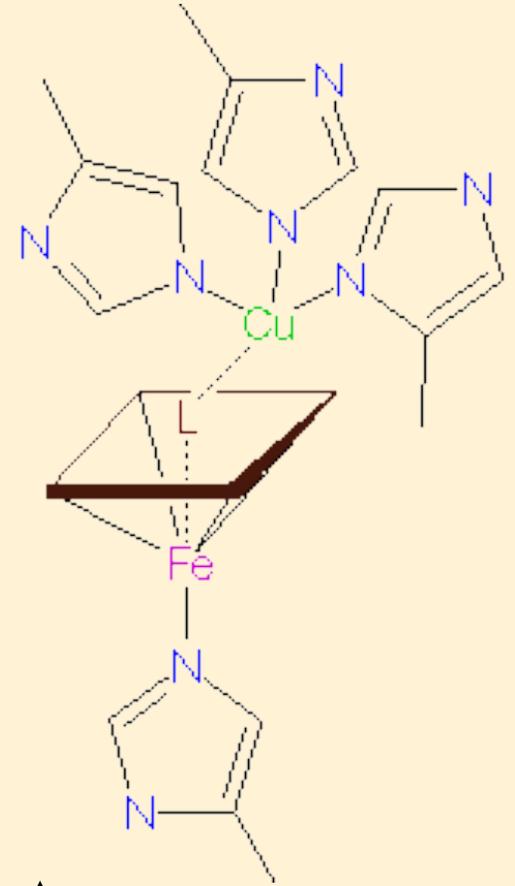
E= Ácido Glutámico M= Metionina

CENTROS DE COBRE

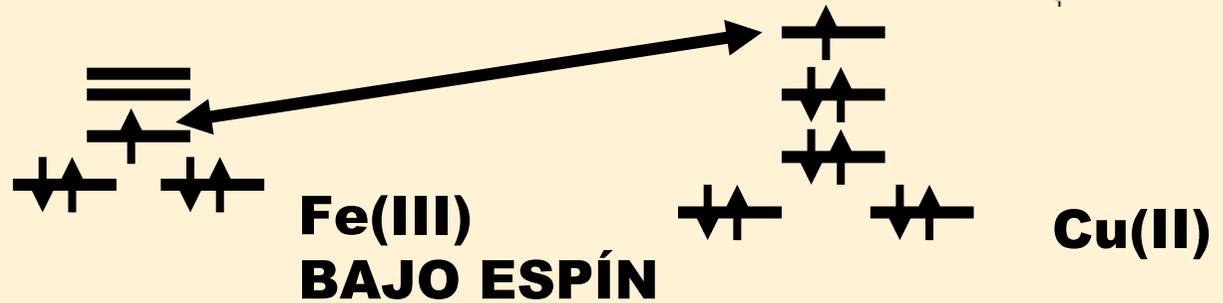
Cu B



Cu B-CIT a3

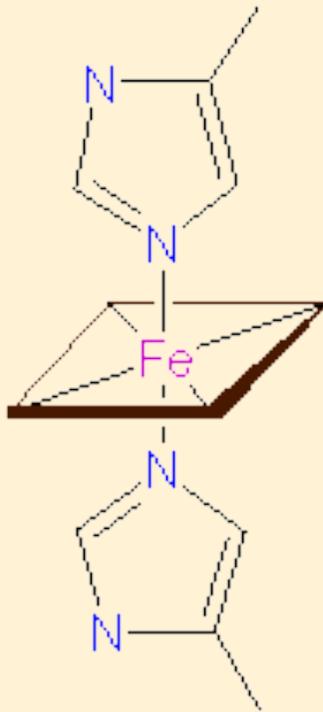


**ACOPLAMIENTO
ANTIFERROMAGNÉTICO**

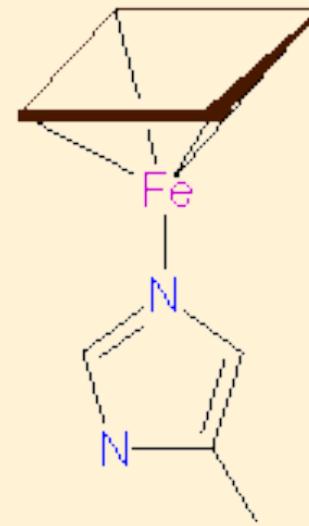


CENTROS HEMOS DE Fe

CITOCROMO a



CITOCROMO a₃



Fe (III)

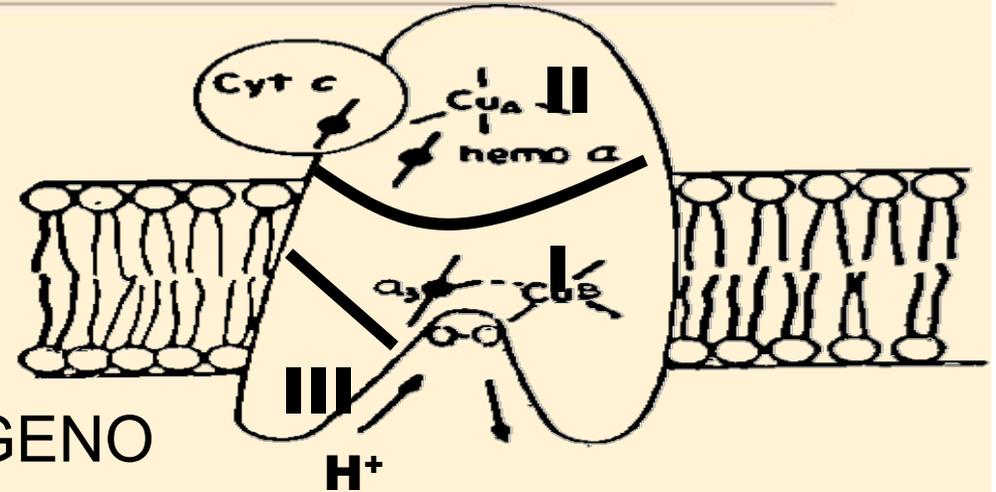
BAJO ESPÍN

FUNCIÓN

- ESTÁ EN ANIMALES Y PLANTAS
- FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES
 - FINAL DE LA CADENA RESPIRATORIA
 - OXIDA AL CITOCROMO c
 - REDUCE UNA MOLÉCULA DE O_2 a H_2O

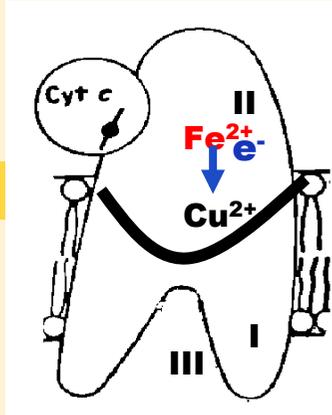
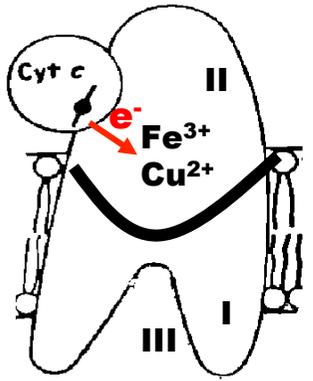
TIPOS DE SUBUNIDADES

- SUBUNIDAD I
 - INCLUIDA EN MEMBRANA
 - CITOCROMO a_3
 - Cu(II) TIPO 3
 - SITIO DE UNIÓN AL OXÍGENO
- SUBUNIDAD II
 - ORIENTADA AL CITOSOL
 - CITOCROMO a
 - Cu(II) TIPO 2
 - UNIÓN AL CITOCROMO c
 - SITIO DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES
- SUBUNIDAD III
 - TRASLOCACIÓN DE PROTONES

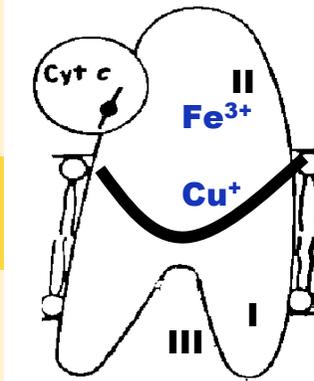


MECANISMO DE REACCIÓN

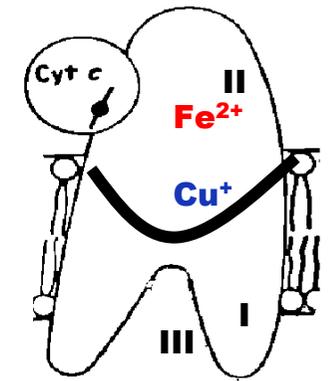
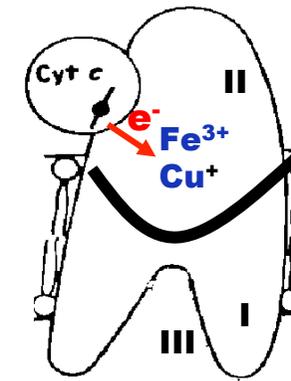
I. Transferencia 1e⁻ Cit c al Cit a



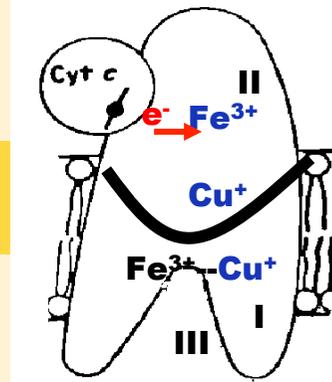
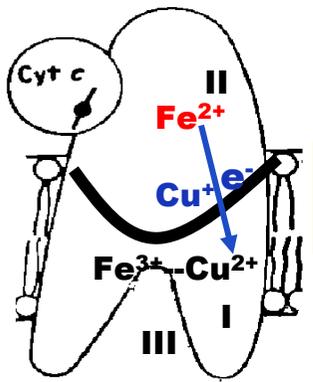
II. Transferencia interna 1e⁻



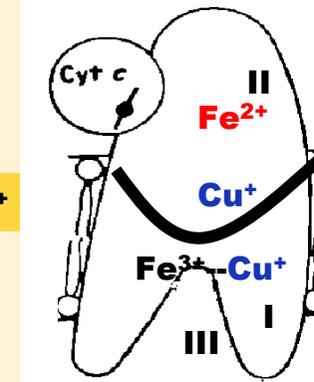
III. Transferencia 2ºe⁻ Cit c



IV. Transferencia interna 1e⁻ al CuB (subunidad I)



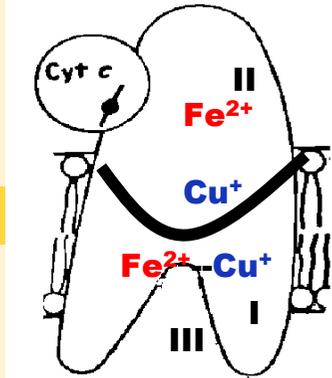
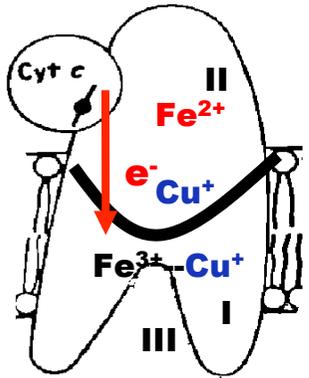
V. Transferencia 3er e⁻ Cit c



AL LLEGAR AL 75% DE FORMA REDUCIDA SE PRODUCE UN CAMBIO CONFORMACIONAL NECESARIO PARA QUE SE PUEDA TRANSFERIR EL CUARTO ELECTRÓN A LA SUBUNIDAD I

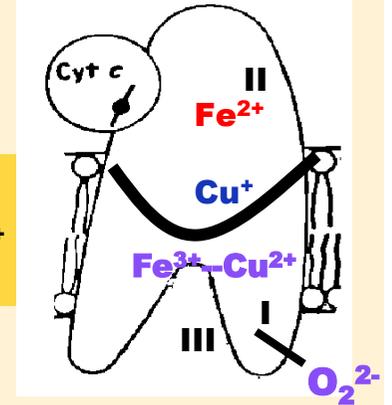
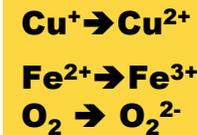
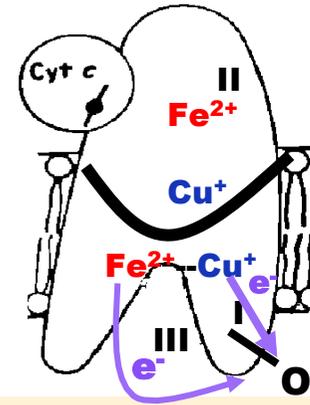
MECANISMO DE REACCIÓN

VI. Transferencia 4°e⁻ Cit c al Cit a₃

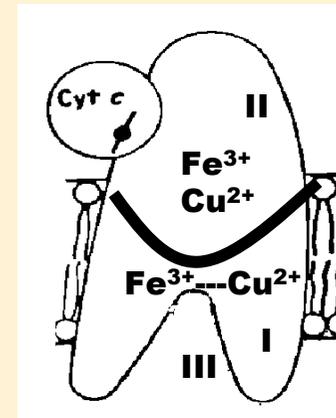
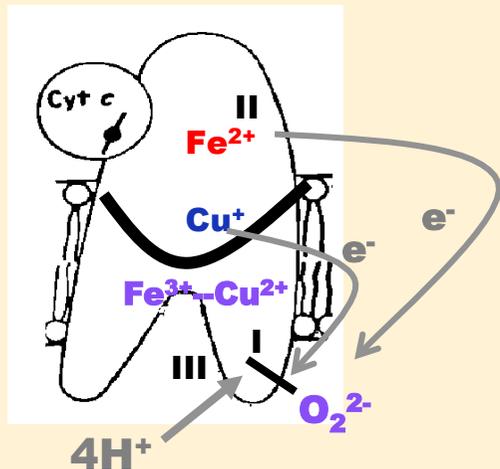


AL LLEGAR
AL 100% DE
ENZIMA
REDUCIDA
SE
INTRODUCE
EL O₂

VII. Transferencia interna 2e⁻ al O₂



VIII. Transferencia interna 2e⁻ (subunidad II) al O₂ y 4 H⁺ (subunidad III)



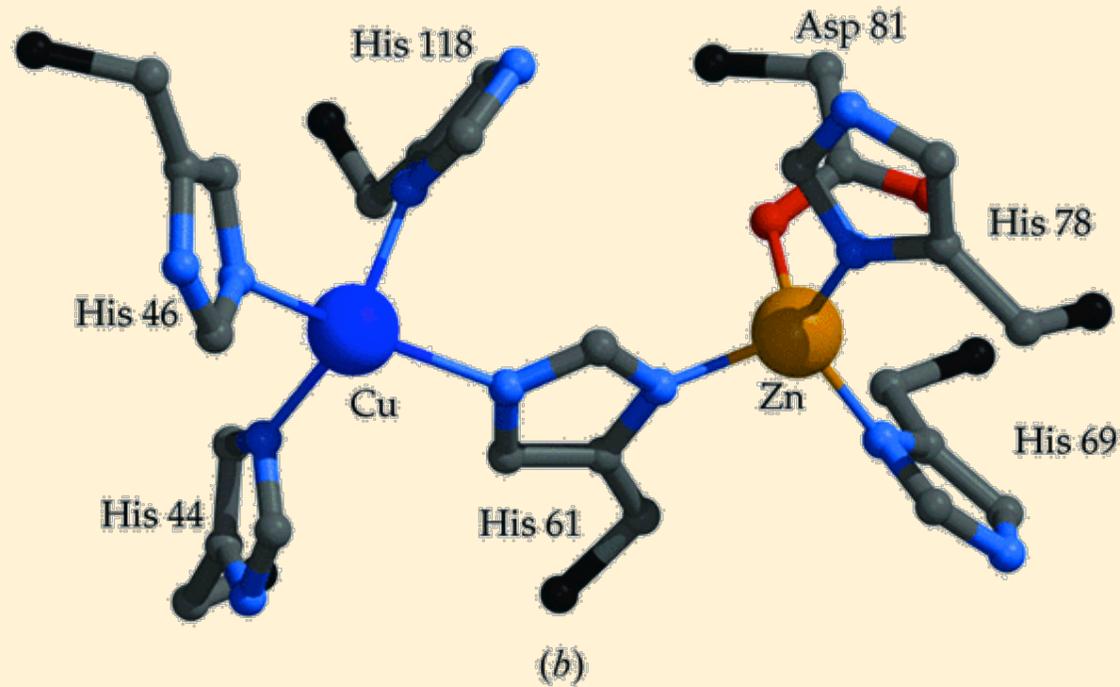
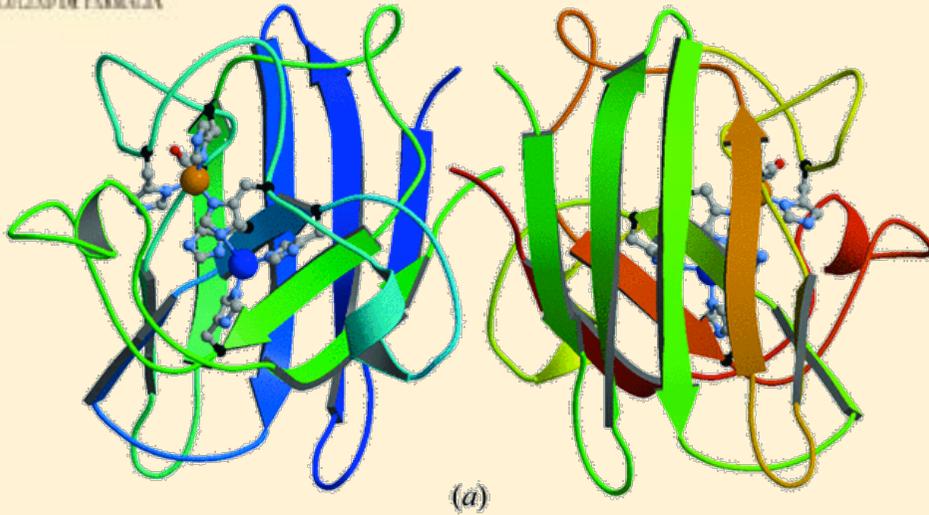
**Enzima
recuperada**

SUPERÓXIDODISMUTASA

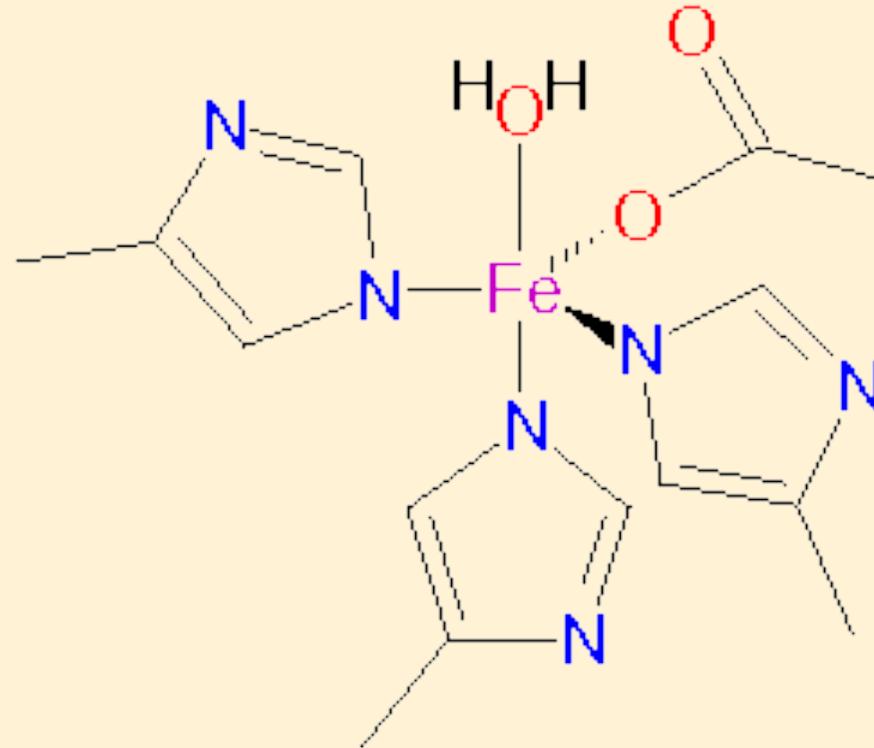
- TIPOS:
 - Cu/Zn
 - SERES SUPERIORES
 - PLANTAS
 - Cu T2
 - Fe
 - BACTERIAS
 - ORGANISMOS FOTOSINTÉTICOS
 - Mn
 - BACTERIAS
 - ORGANISMOS FOTOSINTÉTICOS

SUPERÓXIDODISMUTASA DE Cu y Zn

FACULTAD DE FARMACIA

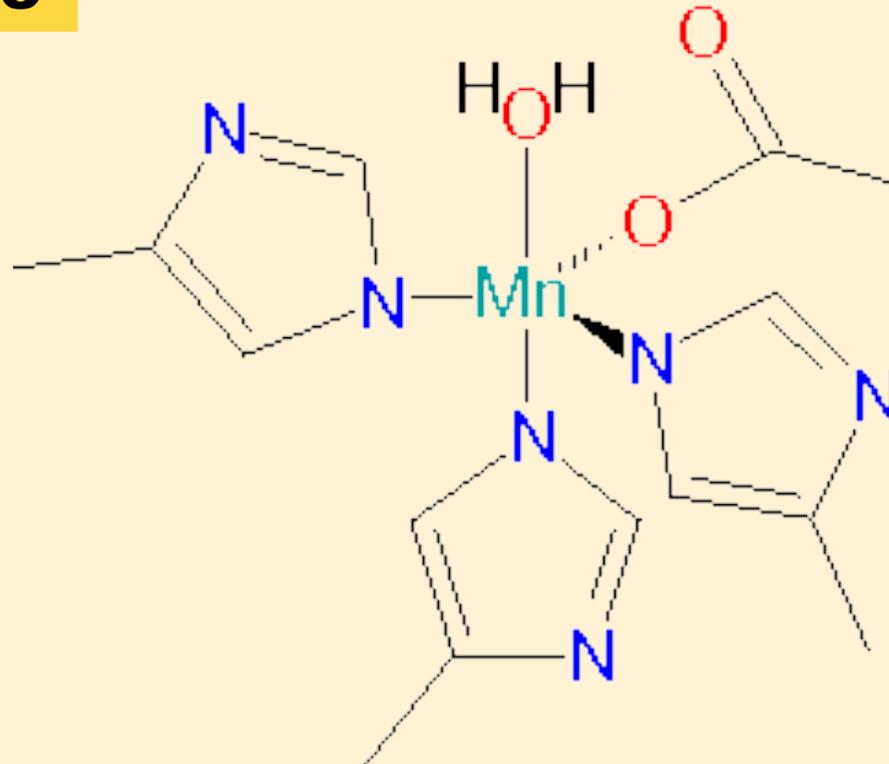


SUPERÓXIDODISMUTASA DE Fe



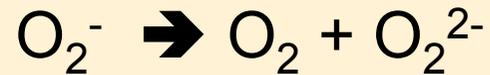
SUPERÓXIDODISMUTASA DE Mn

Igual a la de Fe



FUNCIÓN

- ACCIÓN DISMUTASA SOBRE EL SUPEROXO



REACCIÓN "in vitro"



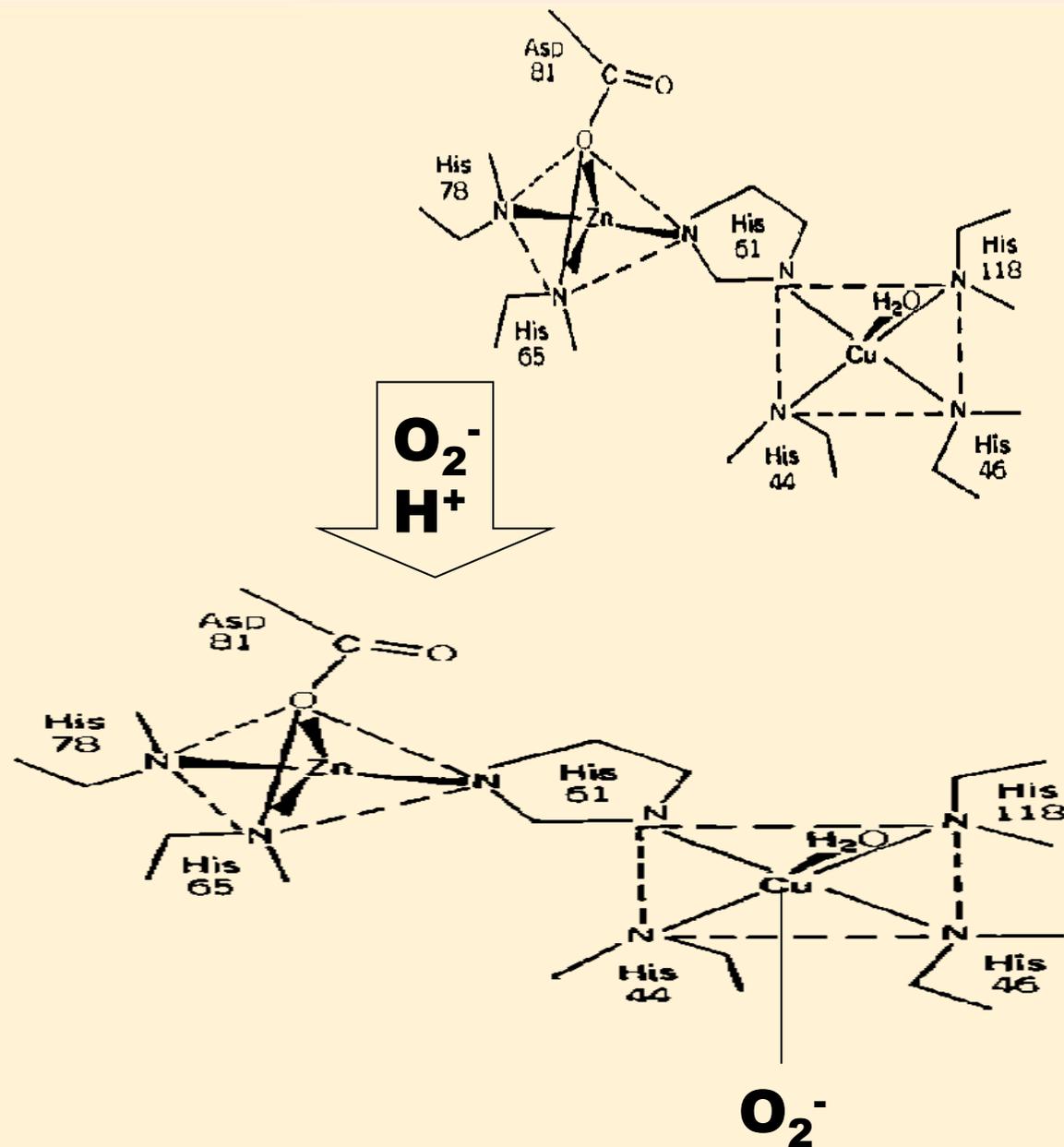
MEDIO BIOLÓGICO



**SUPERÓXIDO
DISMUTASA**

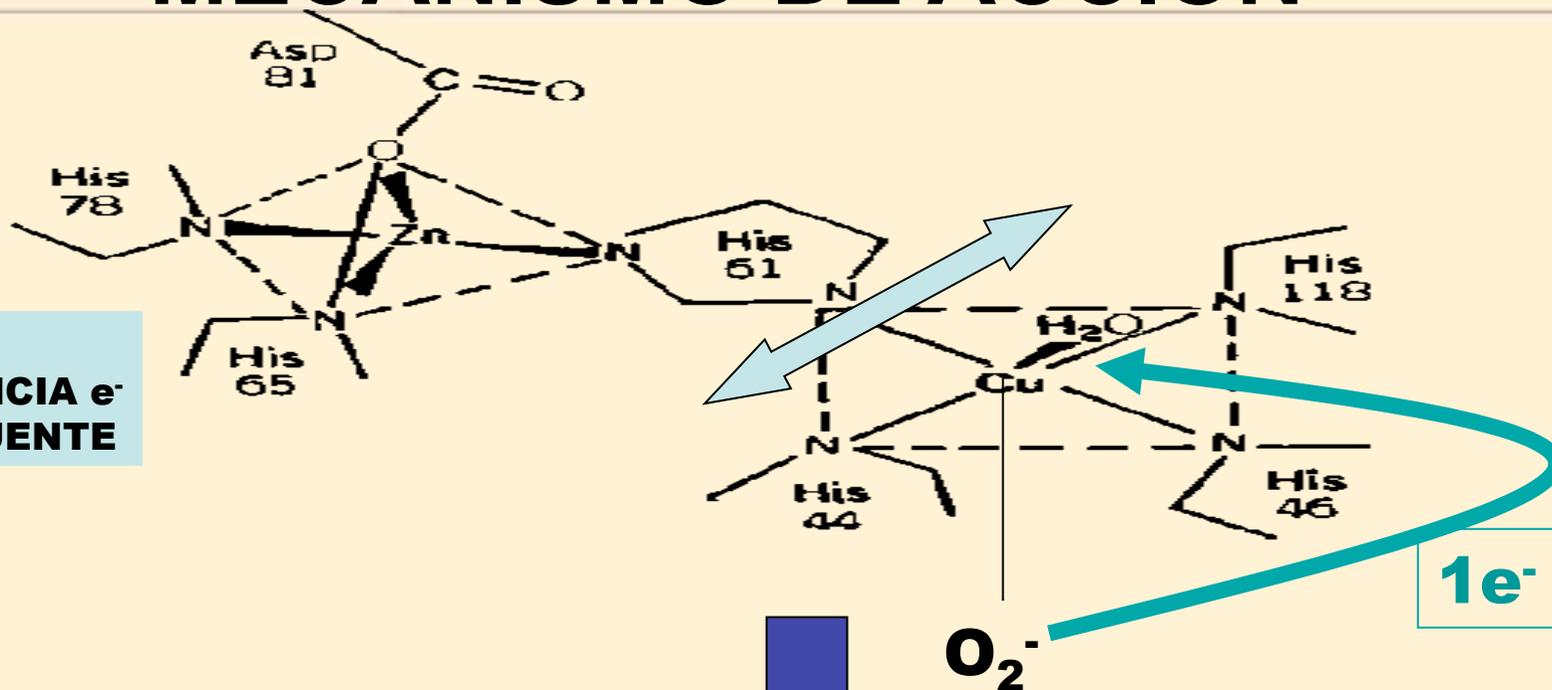


MECANISMO DE ACCIÓN

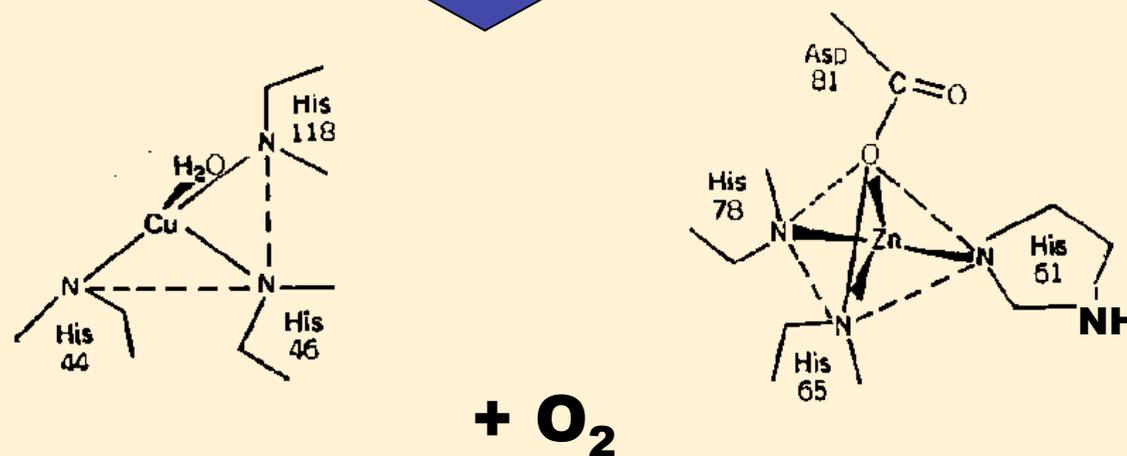


MECANISMO DE ACCIÓN

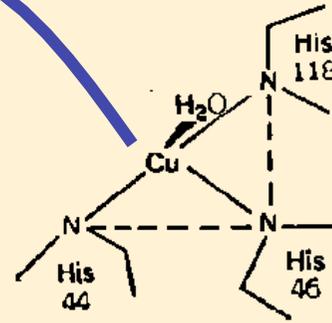
II
TRANSFERENCIA e⁻
RUPTURA PUENTE



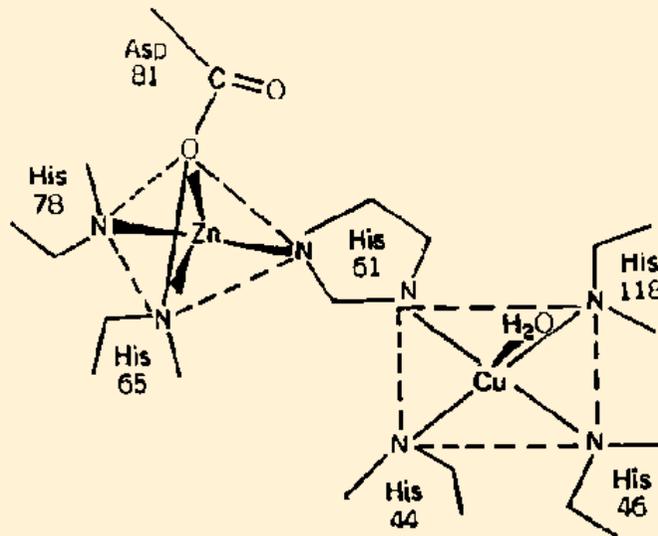
III
REDUCCIÓN Cu(II) a
Cu(I) Y OXIDACIÓN CON
REACCIÓN DE O₂⁻ a O₂



MECANISMO DE ACCIÓN



IV
REACCIÓN CON OTRO O_2^-
TRANSFERENCIA e^- INTERNA
OXIDACIÓN Cu(I) a (II)
RECUPERACIÓN DEL PUENTE
REDUCCIÓN O_2^- a O_2^{2-}

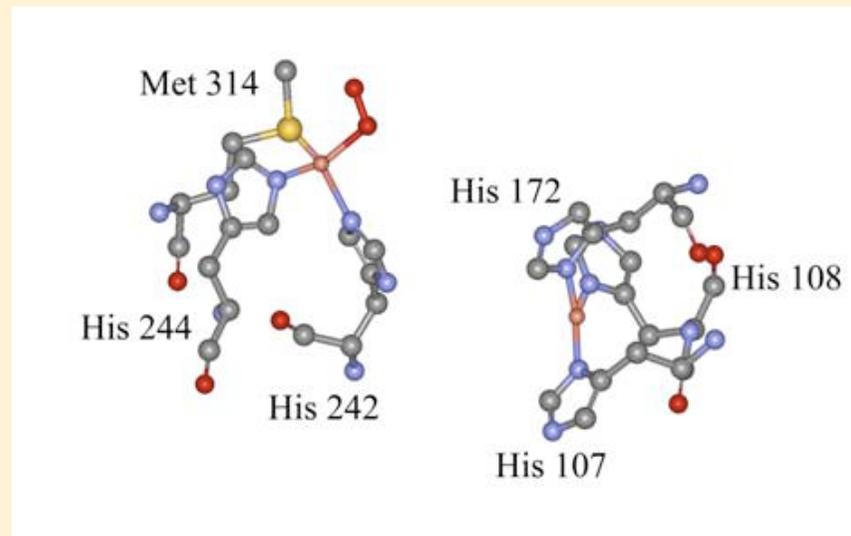
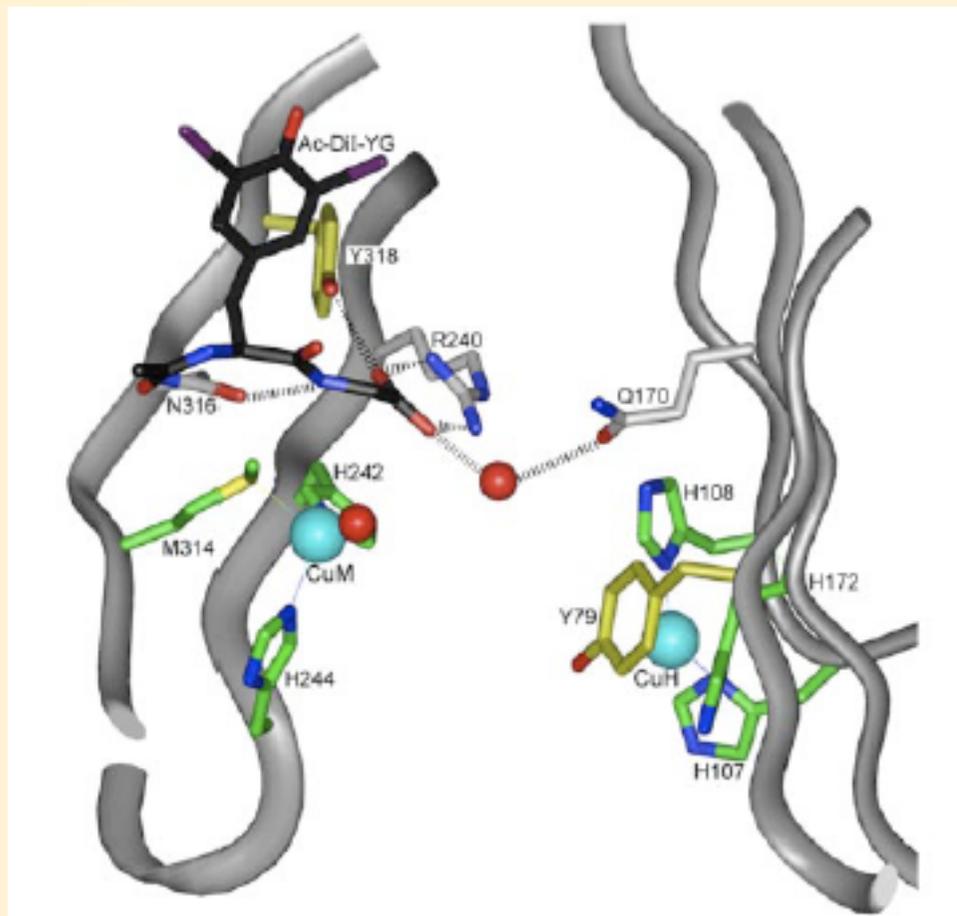


OXIGENASAS

DOPAMINO β MONOOXIGENASA

- GLICOPROTEÍNA
- PM 290.000 CON 4 SUBUNIDADES
- Cu(II) MONÓMERO TIPO 2 NO AZUL
- PARAMAGNÉTICO
 - $g_{||}=2,28$ $g_{\perp}=2,056$ $A_{||}=170 \cdot 10^4 \text{cm}^{-1}$
- INACTIVACIÓN POR SUSTITUCIÓN DEL COBRE
- SITIO ACTIVO MUY ACCESIBLE
- SU ESTRUCTURA NO ES CONOCIDA, PERO SI LO ES LA DE LA PHM QUE ES DE LA MISMA FAMILIA

PEPTIDILGLICINA α HIDROXILASA MONOOXIGENASA PHM

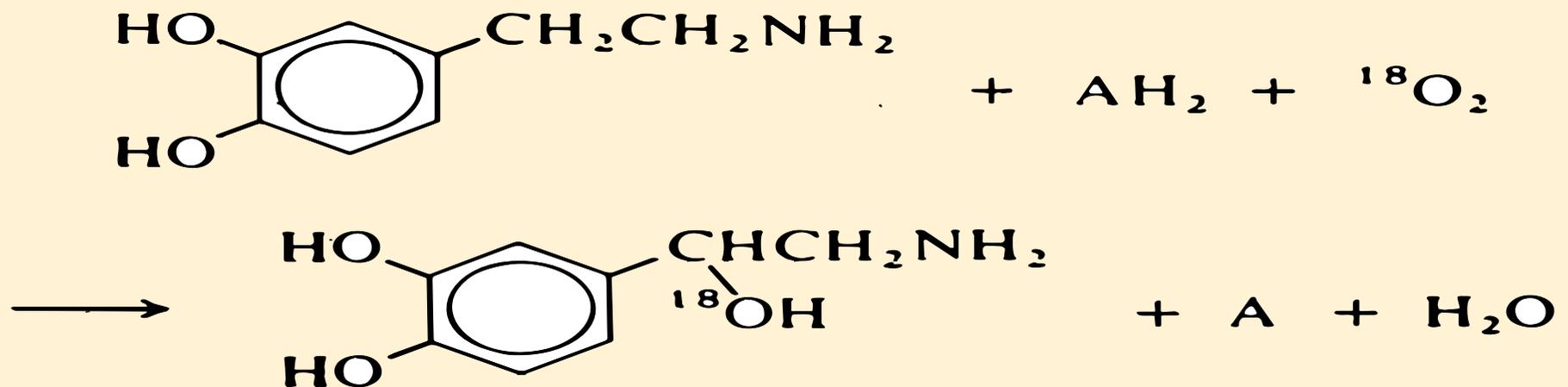


Sitio activo sin Cobre

DOPAMINO β MONOOXIGENASA

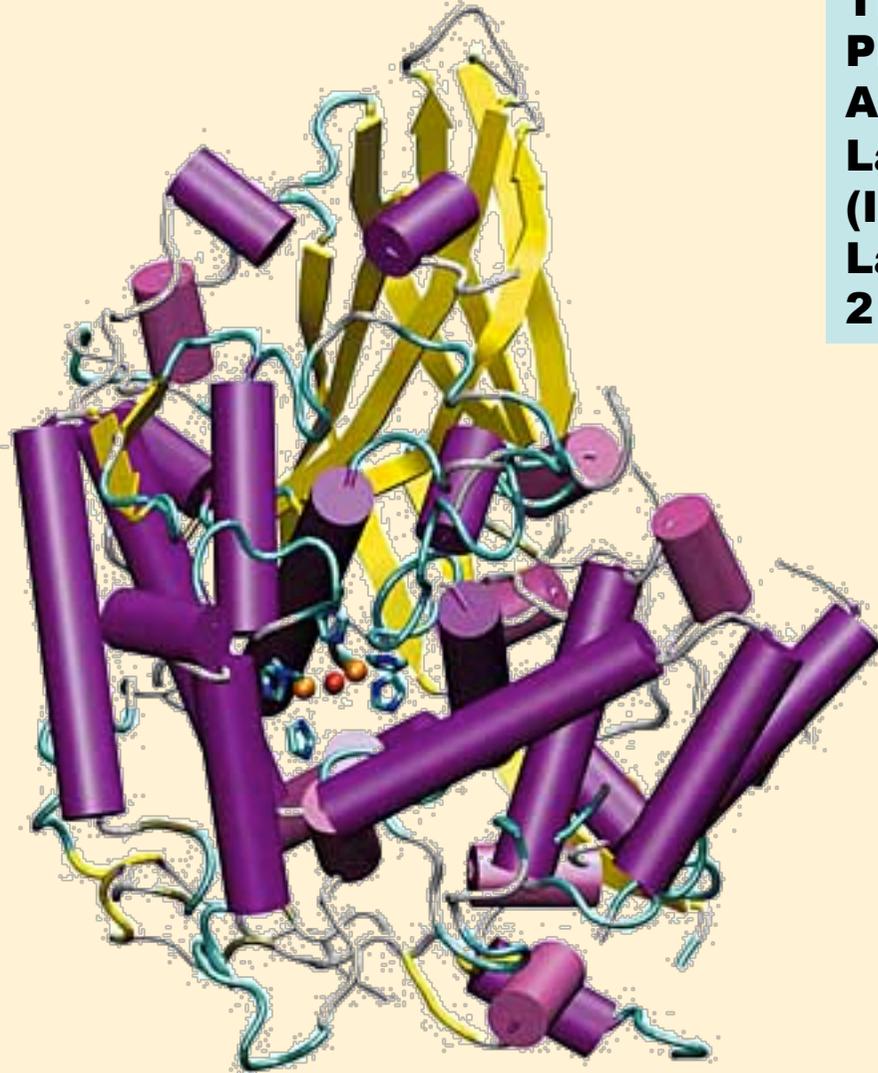
– CATALIZA LA REACCIÓN

• DOPAMINA \rightarrow NORADRENALINA



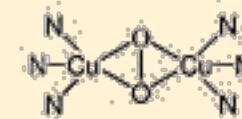
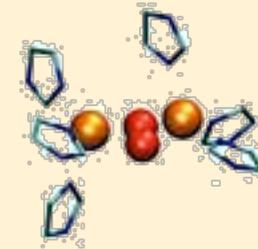
A = Ascorbato

OXITIRO SINASA Y TIROSINASA



**TETRÁMERO. PM= 128.000
PRESENTE EN MICROORGANISMOS,
ANIMALES Y PLANTAS.**

**La Oxitirosinasa es un dímero de Cu
(II) T3 con puente dioxo (es la activa)
La Tirosinasa o desoxitirosinasa tiene
2 Cu (I) sin puente dioxo**

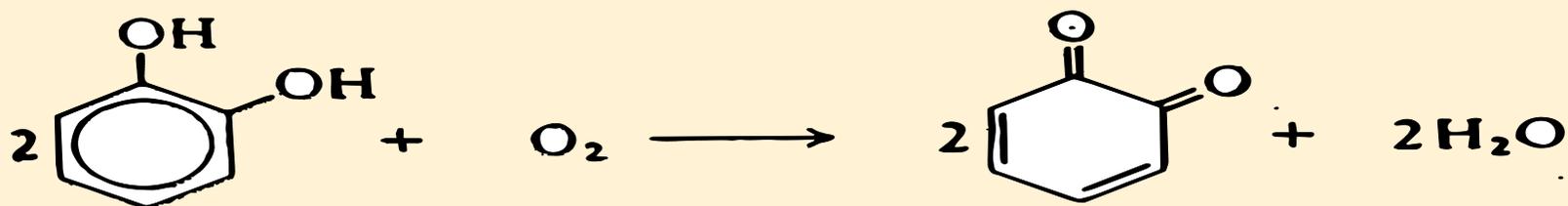


MECANISMO DE REACCIÓN

REACCIONES

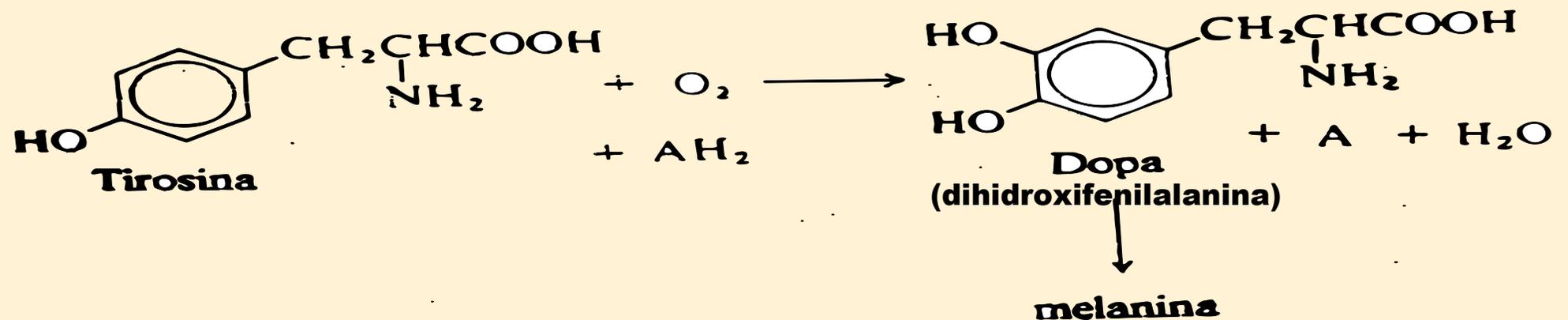
I.- ACCIÓN OXIDASA

A) OXIDACIÓN O-DIFENOLES



MECANISMO DE REACCIÓN

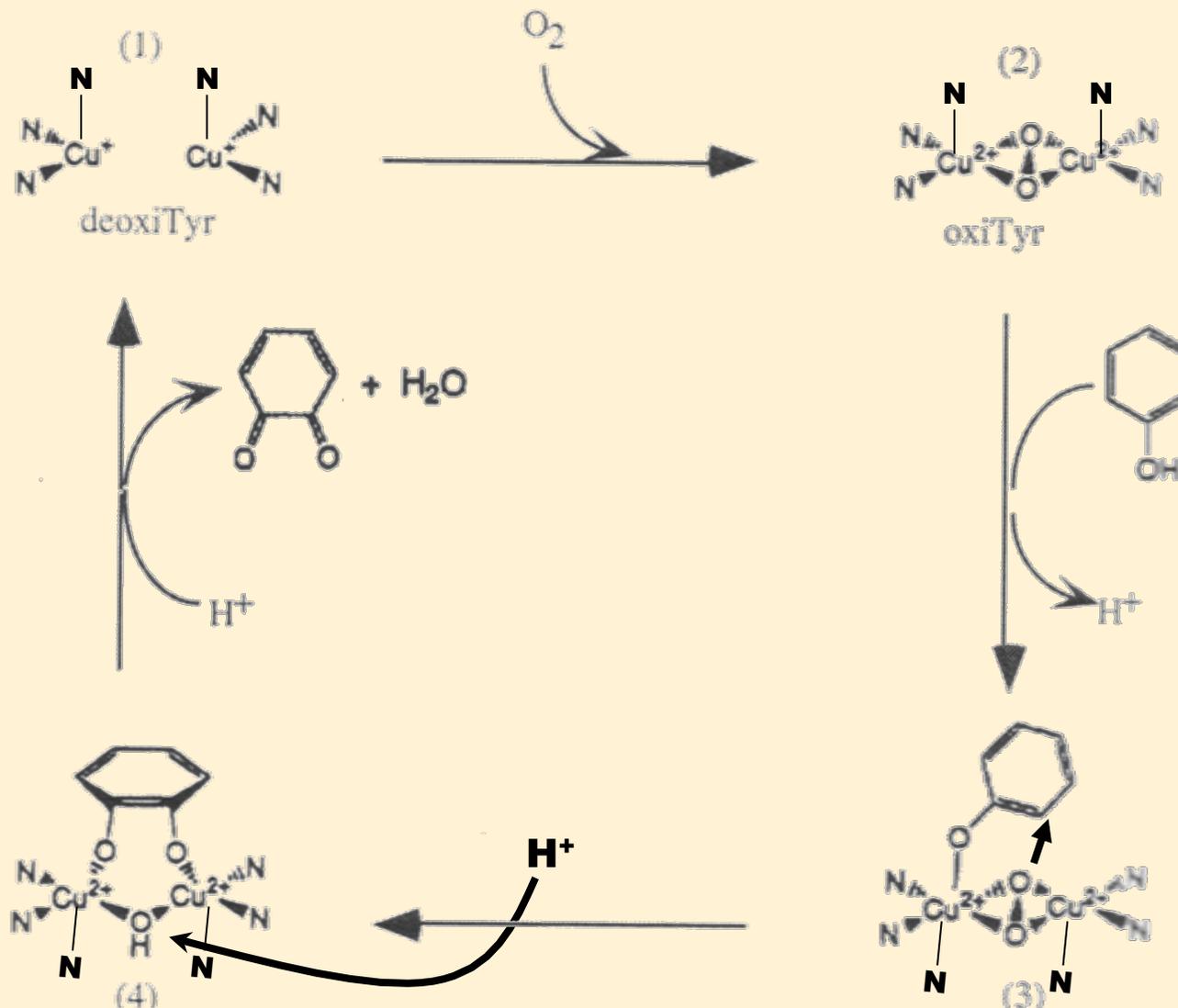
II.- ACCIÓN MONOOXIGENASA HIDROXILACIÓN MONOFENOLES



MECANISMO DE REACCIÓN

FACULTAD DE FARMACIA

Monooxigenación de monofenoles. MECANISMO DESARROLLADO



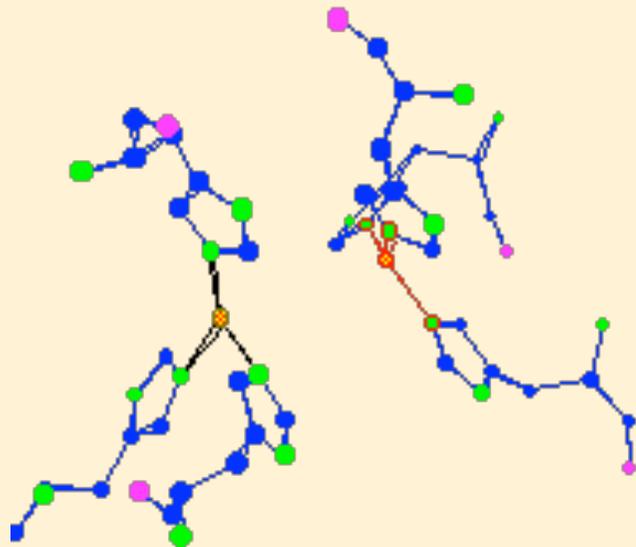
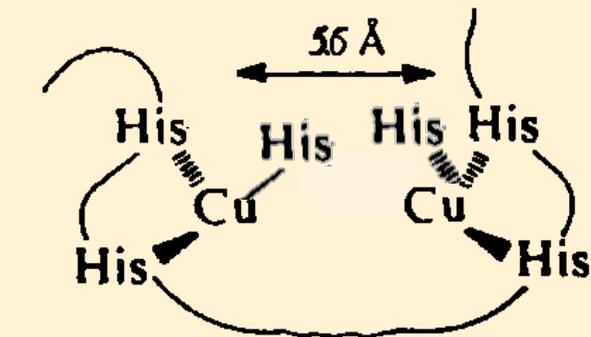
DE FIJACIÓN TRANSPORTE Y ACTIVACIÓN DE O₂

HEMOCIANINA

- TRANSPORTE OXÍGENO
 - MOLUSCOS
 - ARTRÓPODOS
- RELACIÓN Enz/Cu
 - 1:10-20
- DESOXIHEMOCIANINA
 - DIAMAGNÉTICA
 - 2Cu(I)
- OXIHEMOCIANINA
 - PROTEINA AZUL
 - DIAMAGNÉTICA
 - 2Cu(II) TIPO 3

ESTRUCTURAS

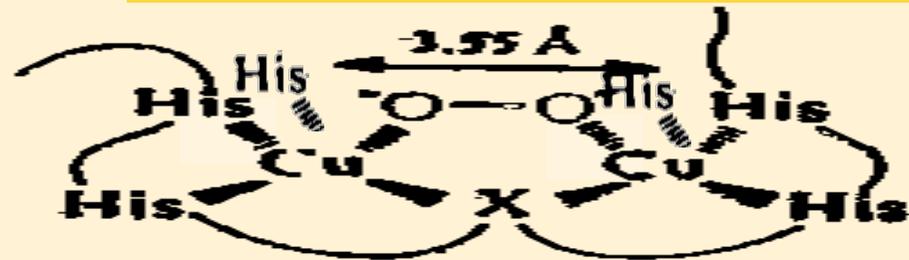
DESOXIHEMOCIANINA



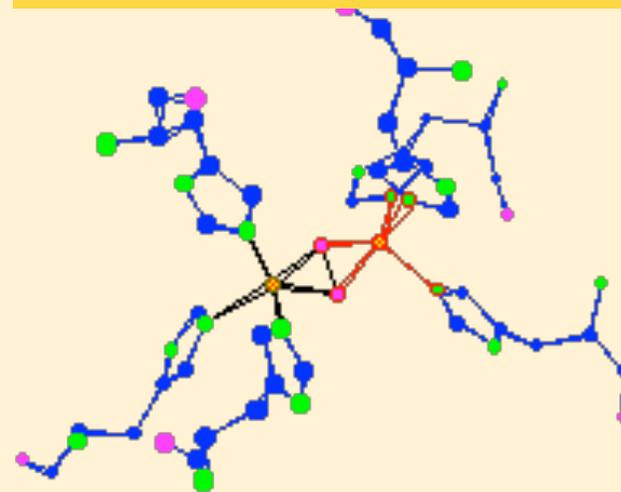
OXIHEMOCIANINA

2 Cu(II) ACOPLADOS DIAMAGNÉTICOS
O₂²⁻ DIAMAGNÉTICO

I.- CON LIGANDO X=OH PUENTE



II.- SIN LIGANDO PUENTE Y UNIÓN O-O



OXIHEMOCIANINA

