

# QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL

---

# ZINC

# CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

- **ESTADO DE OXIDACIÓN**
  - ♦ **ÚNICO: Zn(II)**
    - **NO INTERVIENE EN REACCIONES REDOX**
  - ♦ **pK<sub>a</sub>=9,6 NEUTRO**
    - **PUEDE EXISTIR LIBRE EN EL PLASMA HUMANO (pH=7,4)**
    - **GENERALMENTE ESTÁ HIDRATADO O FORMANDO COMPLEJOS**
- **PODER POLARIZANTE**
  - ♦ **DA REACCIONES HIDROLÍTICAS**
- **CONFIGURACIÓN COMPLETA d<sup>10</sup>**
  - ♦ **DIAMAGNÉTICO**
  - ♦ **SIN BANDAS EN ZONA VISIBLE**
- **FORMACIÓN COMPLEJOS**
  - ♦ **ESTRUCTURAS TETRAÉDRICAS MUY DISTORSIONADAS**
  - ♦ **ACEPTOR CLASE B**
    - **UNIÓN a O y N.**

# **FUNCIONES BIOLÓGICAS**

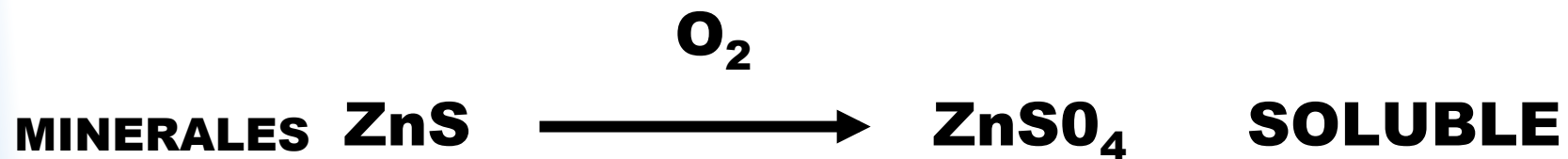
- **ACTIVADOR ENZIMÁTICO**
  - ♦ Ej: **OXALACÉTICO DESCARBOXILASA**
- **ESTABILIZADOR ESTRUCTURAS PROTÉICAS**
  - ♦ Ej: **INSULINA**
- **ESTIMULADOR HORMONAS**
  - ♦ **HORMONAS DEL CRECIMIENTO**
  - ♦ **HORMONAS SEXUALES**
- **FORMA METALOENZIMAS**
  - ♦ Ej: **ALCOHOL DESHIDROGENASA**

# **FUNCIONES EN METALOPROTEÍNAS**

- **FORMA PARTE DEL SITIO ACTIVO**
- **EL SUSTRATO SE UNE AL Zn**
- **MANTIENE LA ESTRUCTURA PROTÉICA**

# ESTADO NATURAL

- **ABUNDANTE**
  - ♦ 5 ppm
- **UNIFORMEMENTE DISTRIBUIDO**
- **BIODISPONIBILIDAD BUENA**
  - ♦ **BASTANTE MOVILIZABLE**



# **METABOLISMO DEL ZINC**

- **ABSORCIÓN**
  - ♦ **GASTROINTESTINAL**
  - ♦ **ESCASA**
- **DISTRIBUCIÓN**
  - ♦ **PLASMÁTICA**
    - **UNIÓN A LIGANDOS BIOLÓGICOS**
- **ALMACENAJE**
  - ♦ **ÓRGANOS**
    - **RIÑÓN HIGADO OJO PRÓSTATA PELO**
- **ELIMINACIÓN**
  - ♦ **RENAL**

# ESENCIALIDAD DEL Zn

---

# CAUSAS DE UN DEFICIT DE ZINC

- **ESTADOS FISIOLÓGICOS**
  - ◆ **EMBARAZO O LACTANCIA**
- **FALTA DE Zn EN LA DIETA**
  - ◆ **TIPO DE DIETA: LECHE, PESCADO (poco Zn)**
  - ◆ **FORMACIÓN DE SALES INSOLUBLES: FOSFATOS**
  - ◆ **ANTAGONISMOS: CADMIO**
  - ◆ **DEFECTOS GENÉTICOS: ACRODERMATITIS ENTEROHEPÁTICA ADQUIRIDA (dermatitis con pústulas e inflamación de la piel)**
- **IATROGÉNICAS**
  - ◆ **TRATAMIENTO CON PENICILAMINA**
- **NUTRICIÓN PARENTERAL**
- **ALCOHOLISMO**
  - ◆ **HIPERCINCURIA**



# **EFFECTOS BIOQUÍMICOS DE UN DEFICIT DE Zn**

- **DISMINUCIÓN DE:**
  - ◆ **ACTIVIDAD HORMONAS CRECIMIENTO**
    - **RETRASO CRECIMIENTO**
  - ◆ **ACTIVIDAD HORMONAS SEXUALES**
    - **ATROFIA SEXUAL**
  - ◆ **CRECIMIENTO Y PROLIFERACIÓN CELULAR**
  - ◆ **ACTIVIDAD METALOPROTEÍNAS DE ZINC**
  - ◆ **SÍNTESIS ARN**
    - **FALLO ARN POLIMERASA ADN DEPENDIENTE**
  - ◆ **ACTIVIDAD INSULINA**
    - **DIABETES**
  - ◆ **ACTIVIDAD ADRENOCORTISONA**
    - **FALLO SÍNTESIS CORTICOSTEROIDES**

# **EFFECTOS CLÍNICOS DEL DEFICIT DE Zn**

- **DÉFICIT AGUDO**
  - ◆ **ALOPECIA**
  - ◆ **LESIONES EN LA VISTA**
  - ◆ **LESIONES EN LA PIEL**
  
- **DÉFICIT CRÓNICO**
  - ◆ **RETRASO EN EL CRECIMIENTO**
  - ◆ **ATROFIA SEXUAL**
  - ◆ **LETARGO MENTAL**
  - ◆ **LESIONES EN LA PIEL**

# RELACIÓN DEFICIT DE Zn y ALTERACIONES FISIOLÓGICAS

- **HIGADO**
  - ◆ **CIRROSIS**
- **PANCREAS**
  - ◆ **DIABETES**
- **PIEL**
  - ◆ **SORIASIS**
- **ESPERMATOZOIDES**
  - ◆ **ATROFIA SEXUAL**

# RELACIÓN NIVELES PLASMÁTICOS DE Zn y CÁNCER

NIVEL PLASMÁTICO	CONC
------------------	------

$\mu\text{g}/100\text{mL}$

NORMAL	100-120
--------	---------

LEUCEMIA	79
----------	----

MIELOMA MÚLTIPLE	91
------------------	----

CARCINOMA BRONQUIAL	72
---------------------	----

OSTEOSARCOMA	88
--------------	----

# OBTENCIÓN DATOS CLÍNICOS

- **DETECCIÓN**
  - ◆ **PLASMA**
  - ◆ **ERITROCITOS**
    - **ACTIVIDAD ANHIDRASA CARBÓNICA**
  - ◆ **ORINA**
  - ◆ **PELO**

# PROTEÍNAS DE Zn

---

# CLASIFICACIÓN

- **HIDROLASAS**
  - ◆ **METALOPROTEÍNAS**
    - **ACCIÓN HIDROLÍTICA**
- **DESHIDROGENASAS**
  - ◆ **ACTIVADOR ENZIMÁTICO**
    - **ACCIÓN REDOX DE LA PROTEÍNA**

# METALOENZIMAS

---



# CLASIFICACIÓN

- CATALIZADORES ÁCIDOS
  - ◆ El Zn cataliza la reacción enzimática en un factor de  $10^6$  veces
- FACTORES NAD DEPENDIENTES
  - ◆ Es necesario como cofactor el NAD

# CATALIZADORES ÁCIDOS

<b>ENZIMA</b>	<b>Zn</b>	<b>PROCEDENCIA</b>
<b>ANHIDRASA CARBÓNICA</b>	1	ERITROCITO MAMÍFEROS
<b>CARBOXIPEPTIDASA</b>	1	PÁNCREAS MAMÍFEROS
<b>FOSFATASA ALCALINA</b>	4	ESCHERICHIA COLI
<b>ALDOLASA</b>	1	ASPERGILLUS NIGER
<b>TERMOLISINA</b>	1	BACILLUS THERMOPROTELYTICUS
<b>AMINOPEPTIDASA</b>	4-6	RIÑÓN CERDO
<b>DIPEPTIDASA</b>	1	RIÑÓN CERDO

# FACTORES NAD DEPENDIENTES

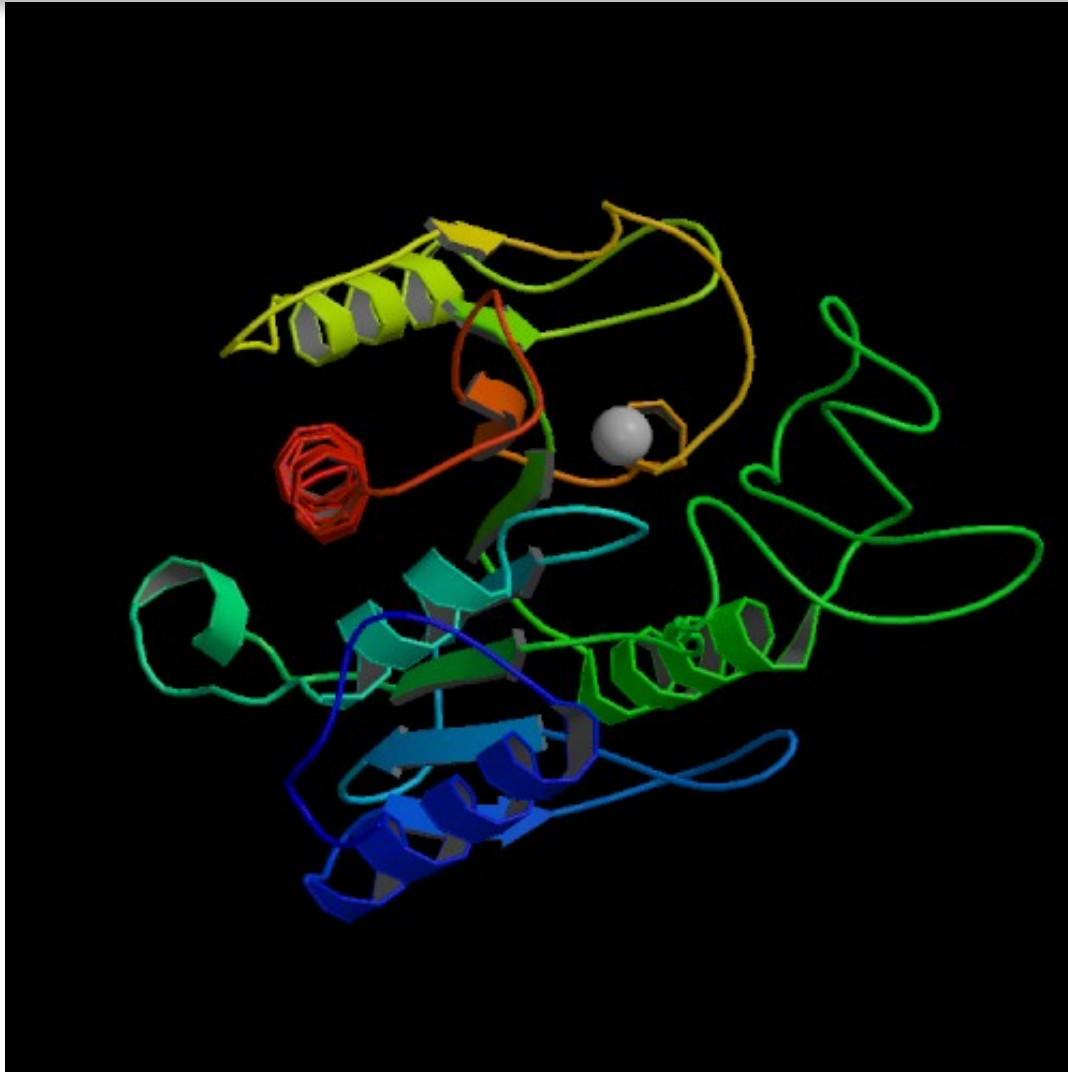
<b>ENZIMA</b>	<b>Zn</b>	<b>PROCEDENCIA</b>
<b>ALCOHOL DESHIDROGENASA</b>	4	HIGADO EQUINO
<b>ALCOHOL DESHIDROGENASA</b>	2	HIGADO HUMANO
<b>GLUTAMATO DESHIDROGEN.</b>	2-6	HIGADO BOVINO
<b>GLICERALDEHIDO 3-FOSFATO</b>	2-3	MUSCULO BOVINO/CERDO
<b>LACTATO DESHIDROGENASA</b>	1	CORAZÓN BOVINO
<b>MALATO DESHIDROGENASA</b>	1	CORAZÓN BOVINO

# CATALIZADORES ÁCIDOS

---

CARBOXIPEPTIDASA A

# ESTRUCTURA

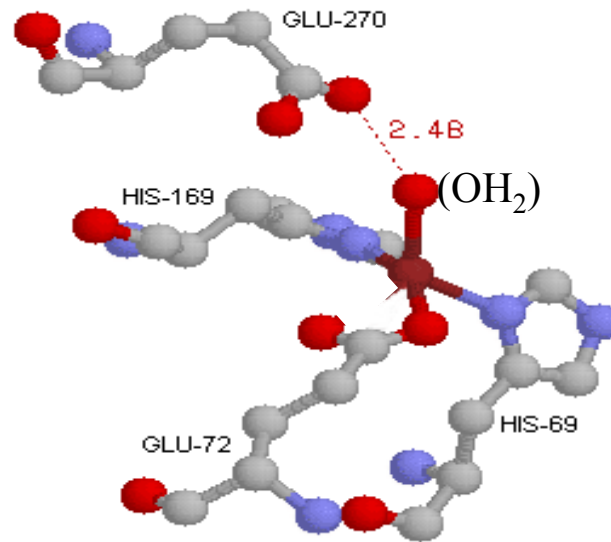


Es un polipéptido de acción hidrolasa, de PM 34.453 Da. Tiene 307 residuos. Es un única cadena enzimática con 1 puente S-S.

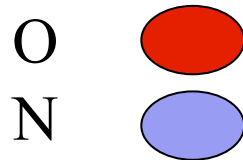
Es una proteína tipo  $\alpha$ (cadenas con vueltas)-contiene 9- y  $\beta$  (cadena estirada)- también 9- con secuencia de hojas  $\beta$  paralelas. Las hojas  $\beta$ , existen como residuos hidrofílicos en el interior de las  $\alpha$ .

Se sintetiza en el páncreas y es secretada en el intestino.

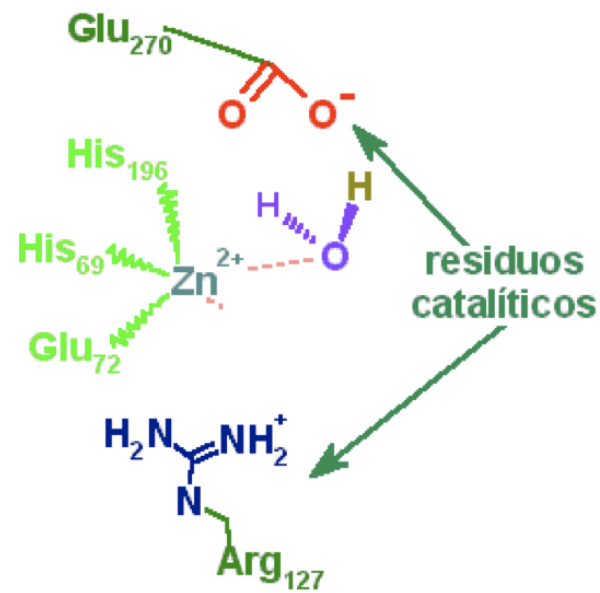
# SITIO ACTIVO



SITIO ACTIVO (Coordinación tetraédrica del Zn)



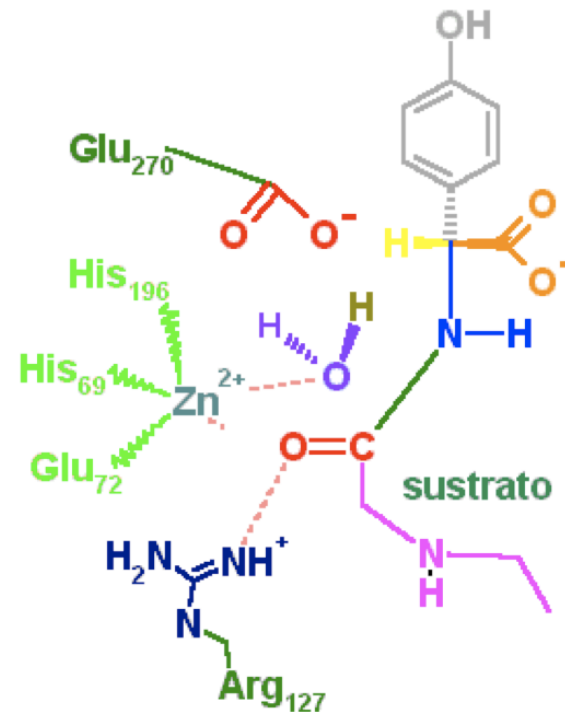
# MECANISMO DE ACCIÓN I



# MECANISMO DE ACCIÓN I

Entra el sustrato de Glicil Tirosina.

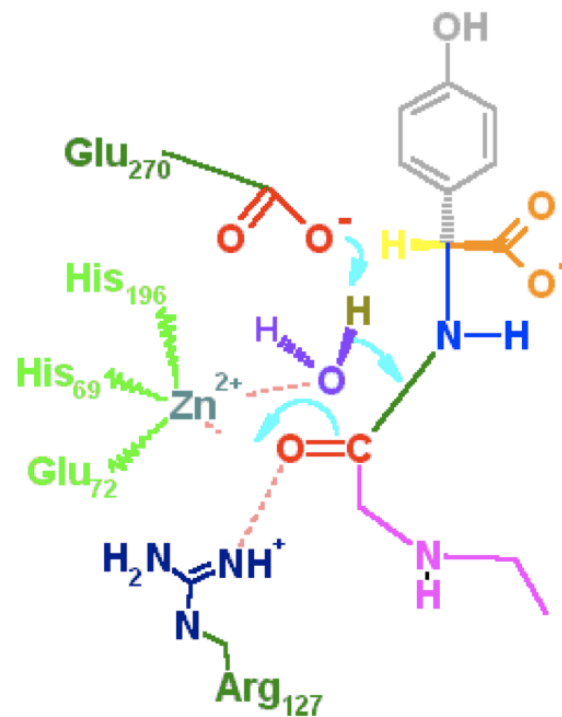
Se une el CO del enlace peptídico con el NH de la Arginina por enlace de H





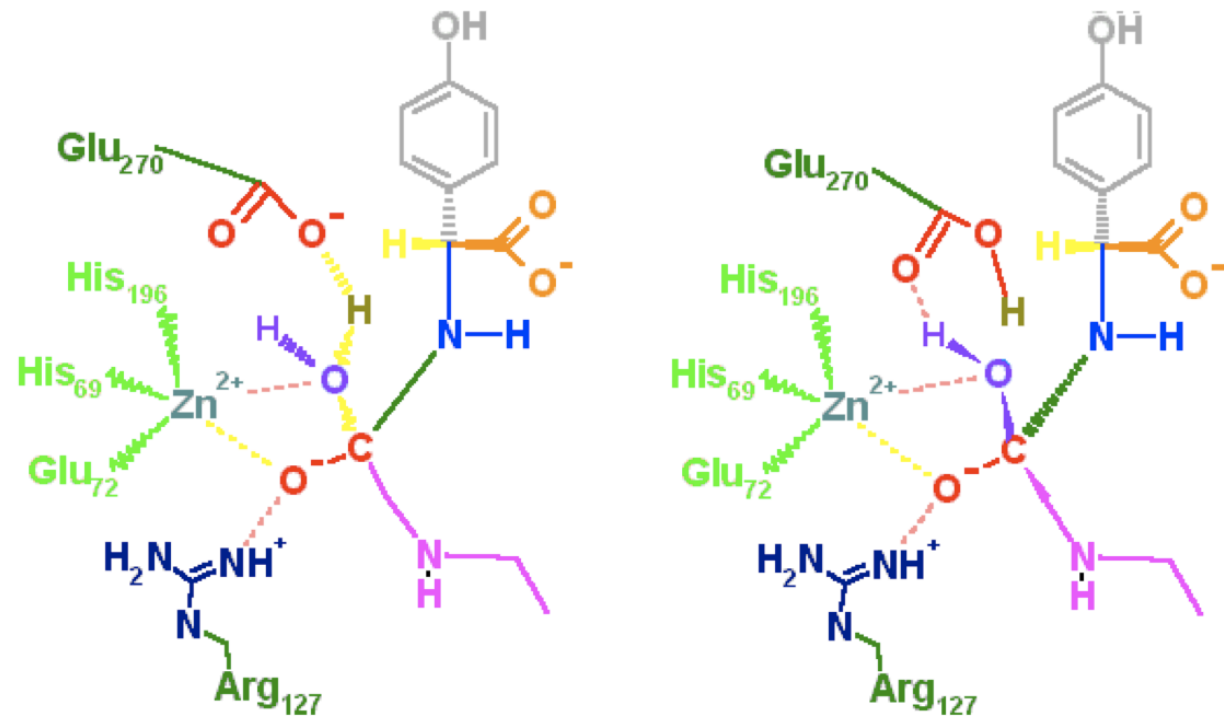
# MECANISMO DE ACCIÓN I

Se produce una cesión de 1 e<sup>-</sup> Desde el CO del Glu270 al enlace peptídico, mediado por H<sub>2</sub>O, que finalmente se transfiere al CO.



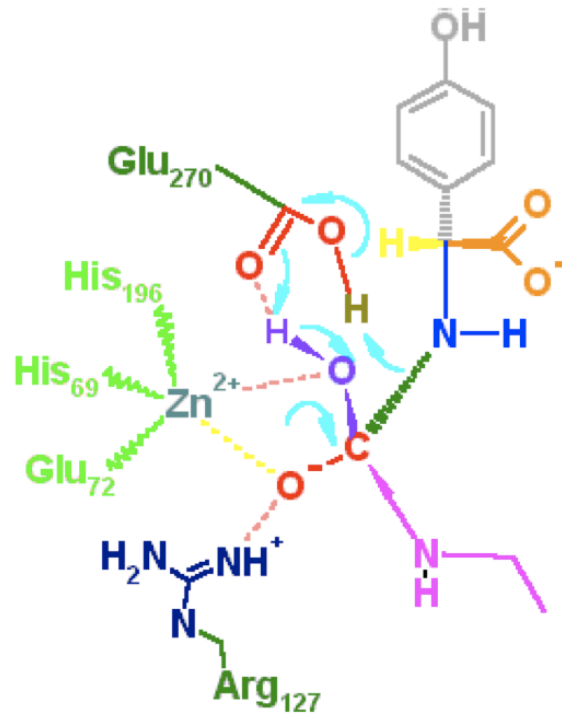
# MECANISMO DE ACCIÓN I

La ruta del e<sup>-</sup> hace que se debilite el enlace peptídico y se establezcan nuevos enlaces de H, uniéndose 2O al Zn mediante enlaces coordinativos. El O de la molécula de H<sub>2</sub>O que ha perdido un H, se une al C del enlace peptídico.



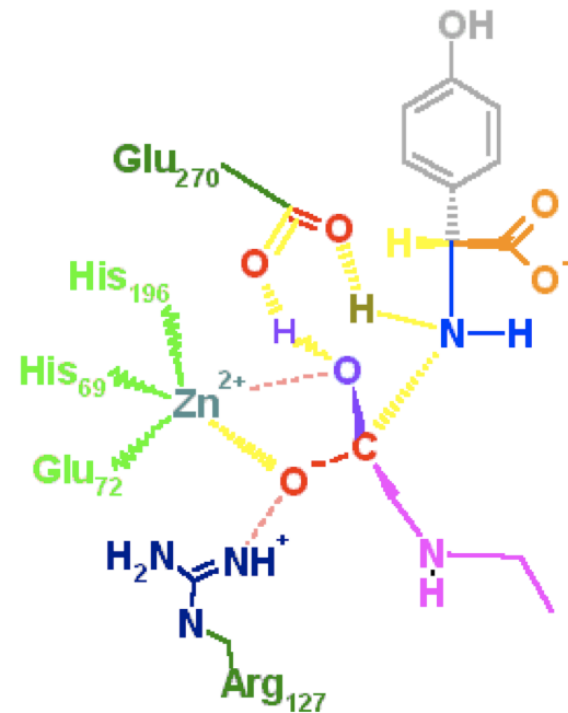
# MECANISMO DE ACCIÓN I

Se produce una cesión de 1 e<sup>-</sup> desde el CO del enlace peptídico, mediado por Glu270, que finalmente se transfiere al O del enlace COH peptídico.



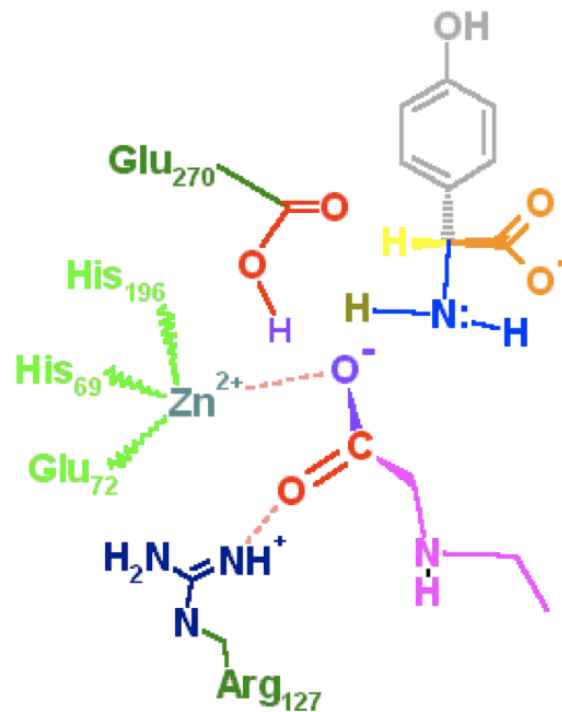
# MECANISMO DE ACCIÓN I

Se establecen nuevos enlaces de H.



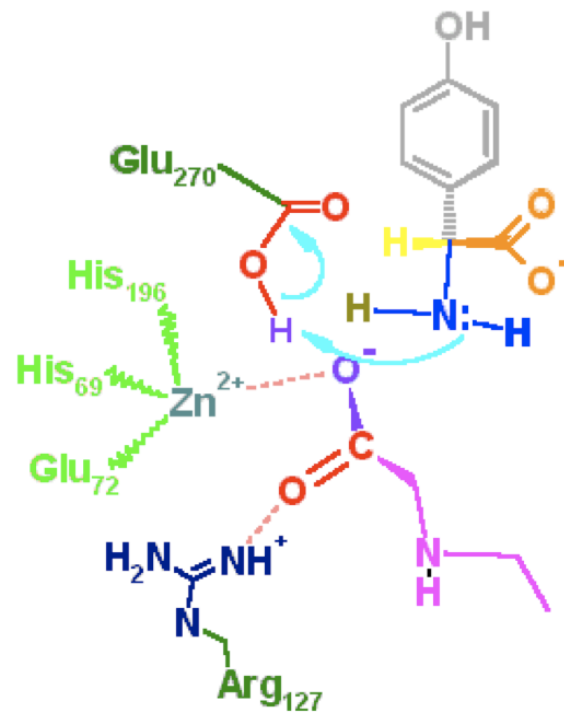
# MECANISMO DE ACCIÓN I

Se recomponen los enlaces.  
Se rompe el enlace  
peptídico.  
El Zn queda unido a un solo  
O del enlace COO de la  
glicina.



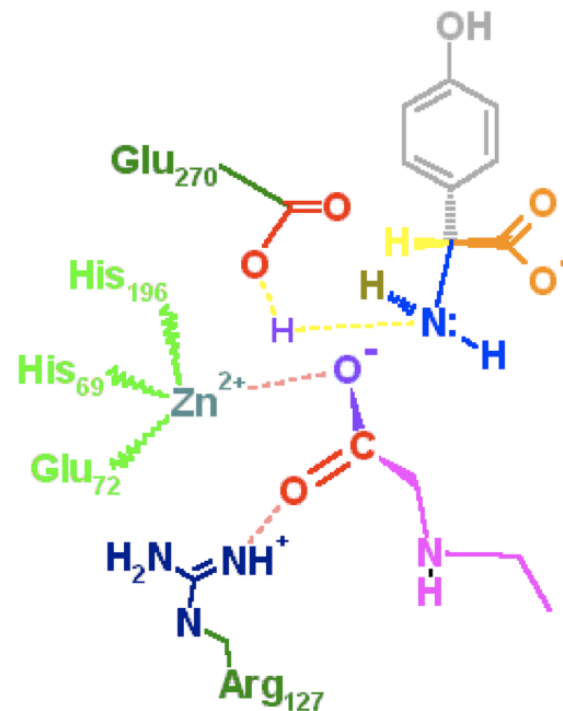
# MECANISMO DE ACCIÓN I

Se produce una cesión de 1 e<sup>-</sup> desde el N de la tirosina al H del Glu270, que finalmente se transfiere al enlace CO.



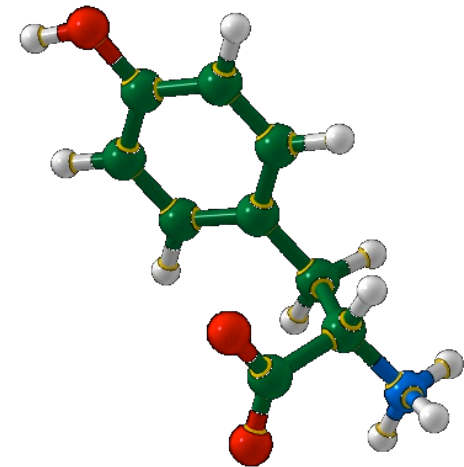
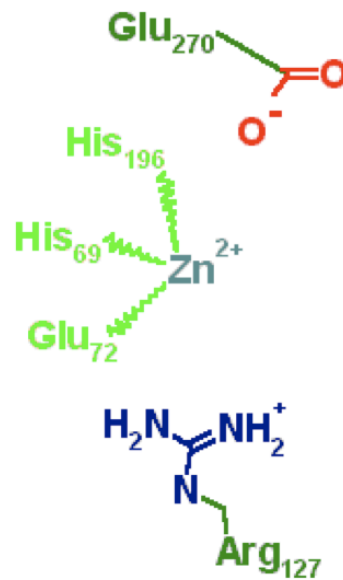
# MECANISMO DE ACCIÓN I

Se establecen enlaces de H entre la tirosina y el Glu270.



# MECANISMO DE ACCIÓN I

Se rompen los enlaces de H con la glicina y se recupera la carga negativa del Glu270, separándose los 2 aminoácidos de la proteína.



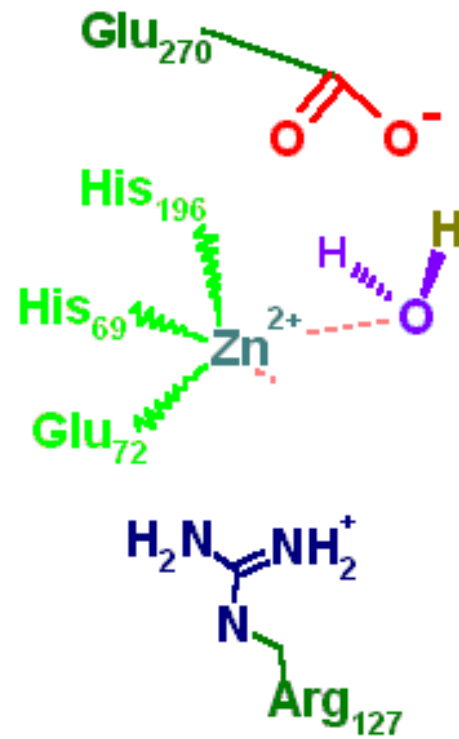


# MECANISMO DE ACCIÓN I

Se recupera la enzima.

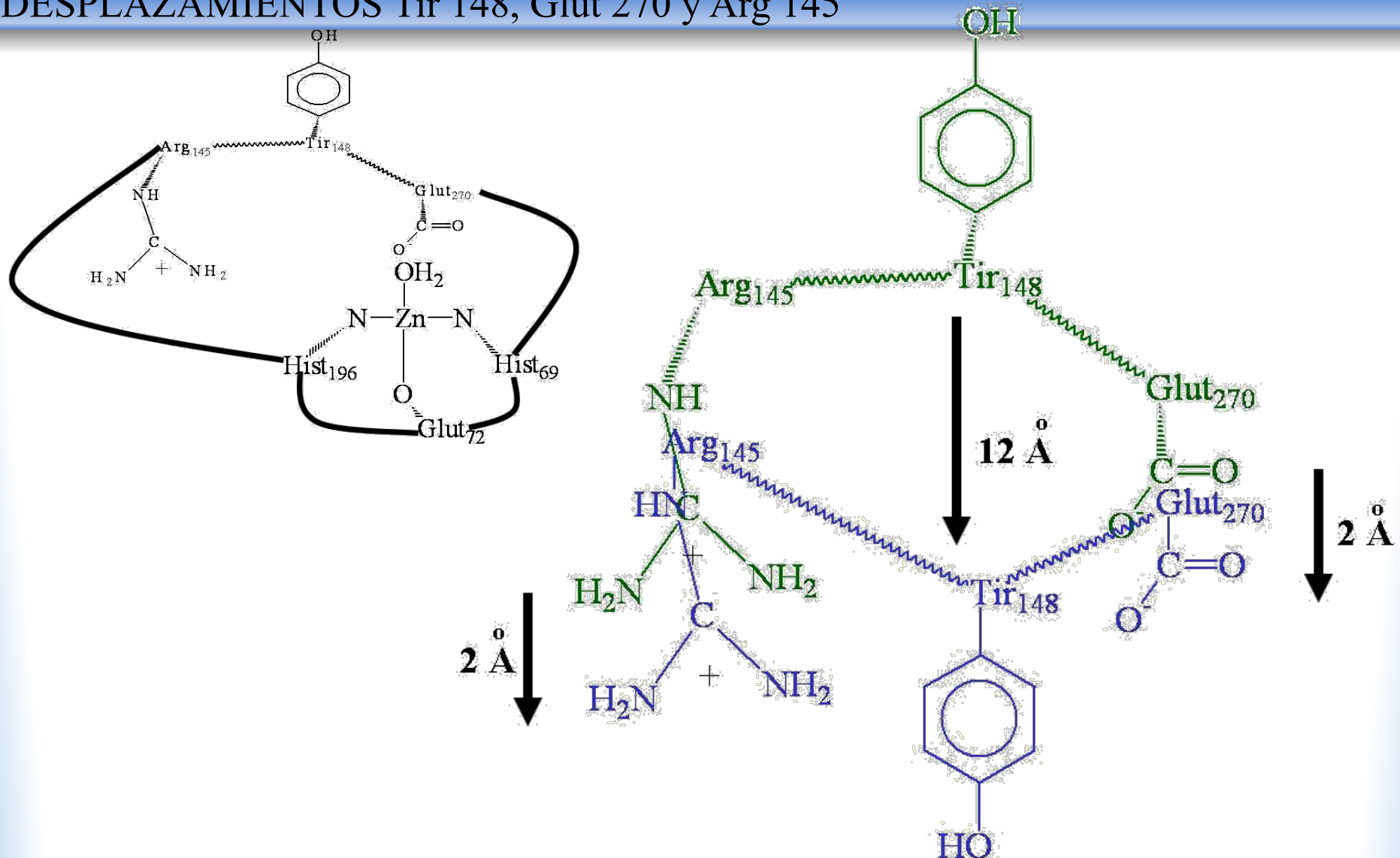


# MECANISMO DE ACCIÓN I



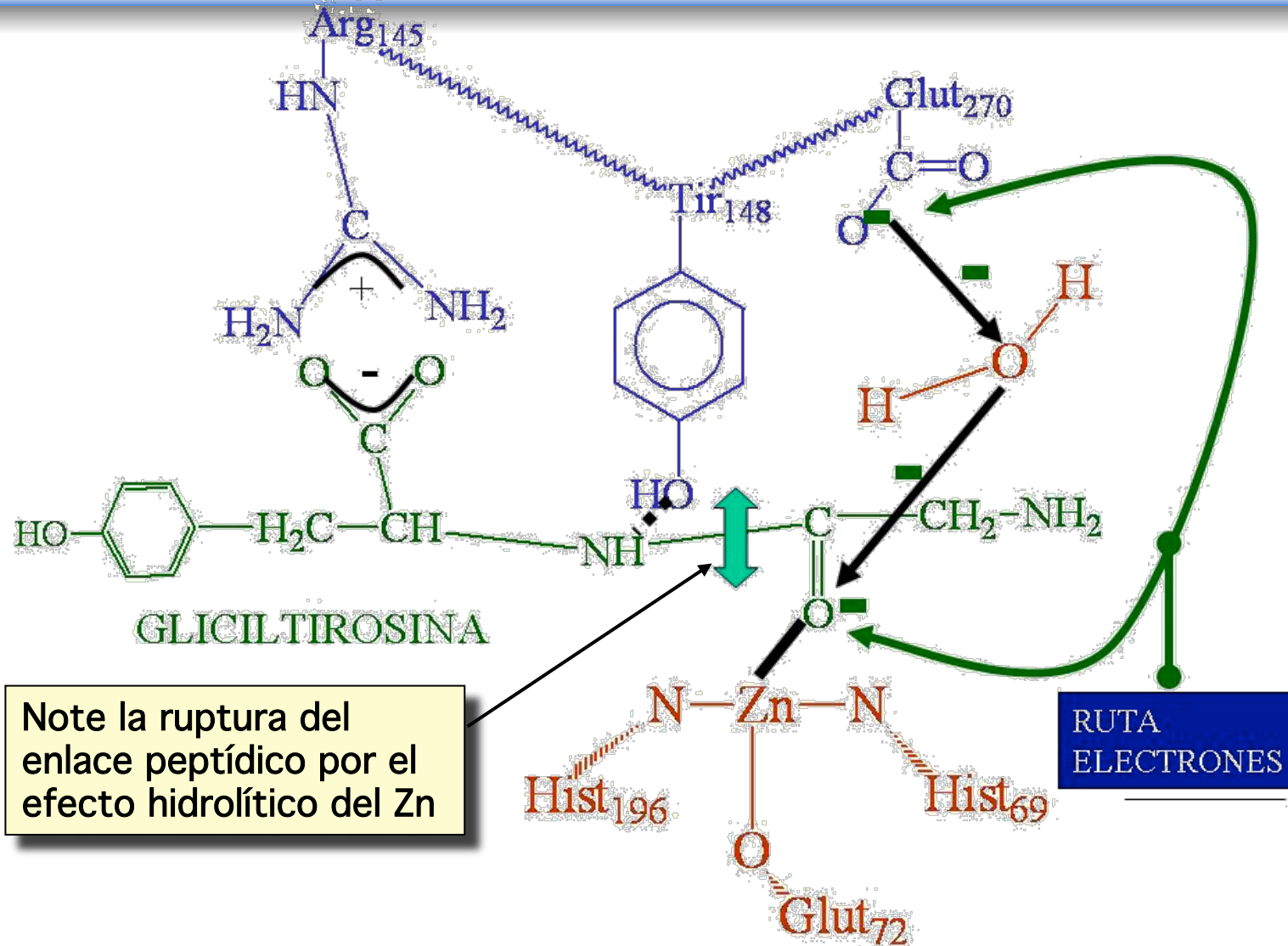
# MECANISMO DE ACCIÓN II

DESPLAZAMIENTOS Tir 148, Glut 270 y Arg 145



# MECANISMO DE ACCIÓN II

## ENTRADA DEL SUSTRATO Y RUTA DE ELECTRONES



# CATALIZADORES ÁCIDOS

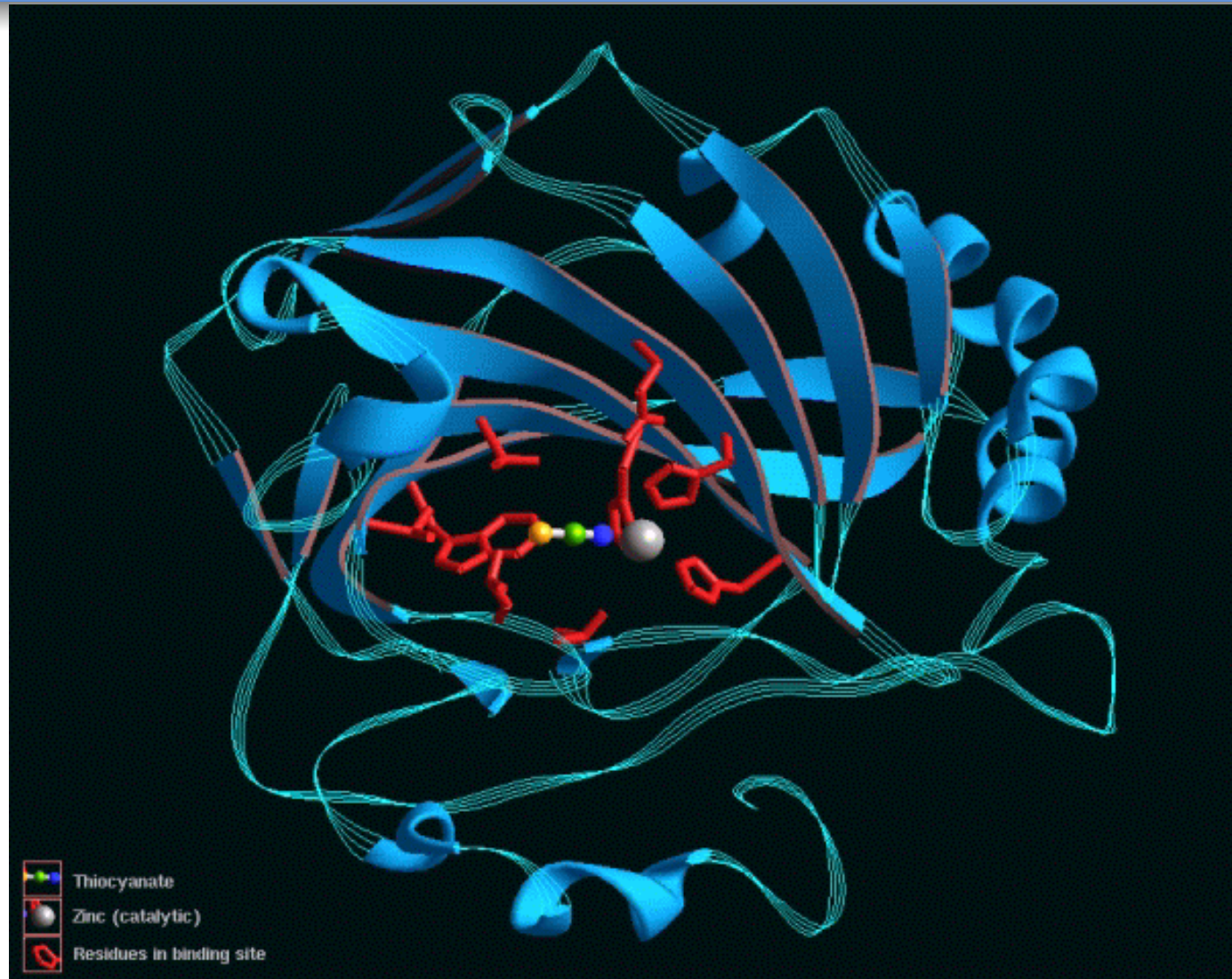
---

ANHIDRASA CARBÓNICA

# CARACTERÍSTICAS

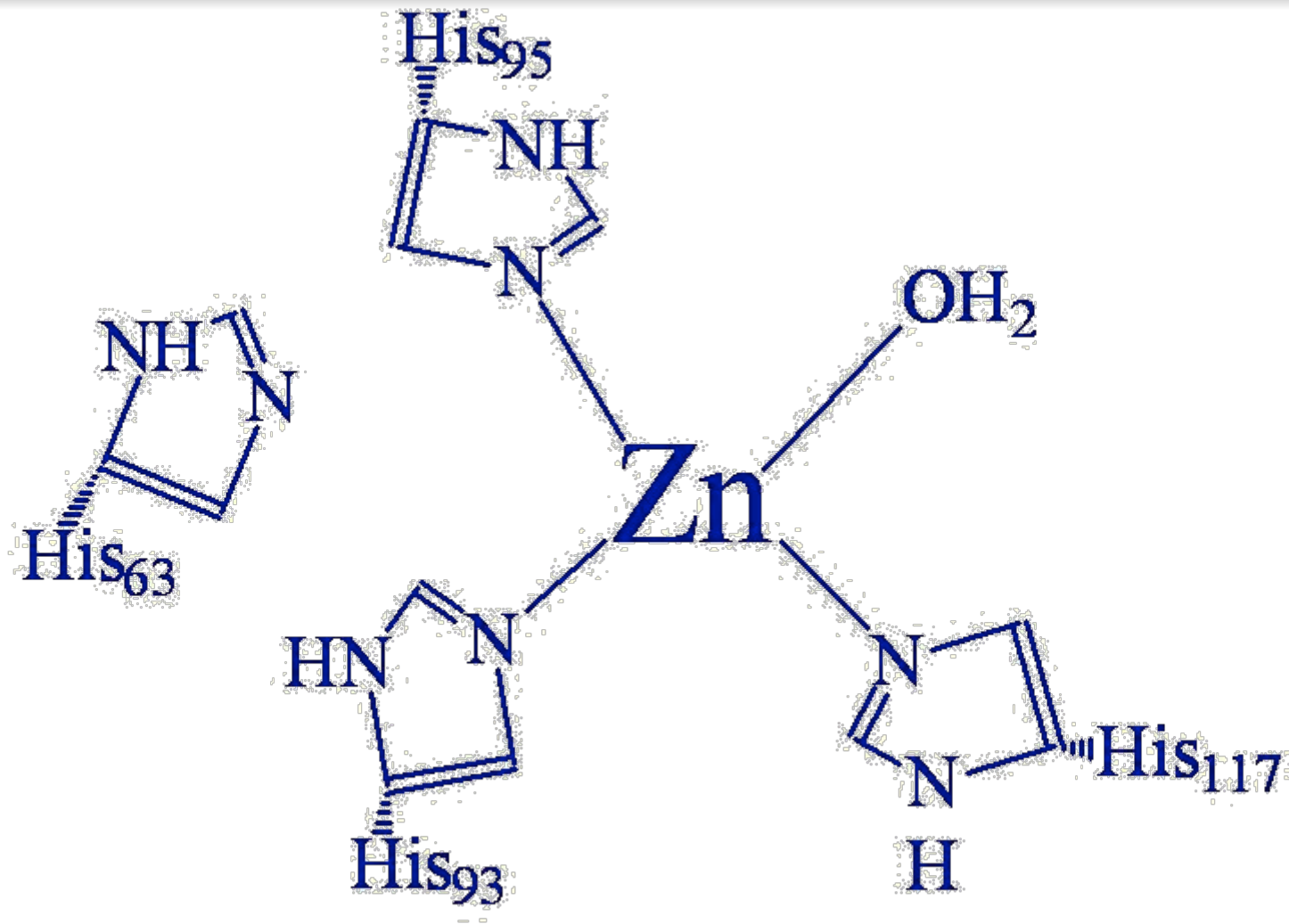
- **CATALIZA LA HIDRATACIÓN REVERSIBLE DEL CO<sub>2</sub>**
  - ◆ **AUMENTA LA VELOCIDAD DE REACCIÓN (Factor 10<sup>6</sup>)**
  - ◆ **CONSTITUYE LA RESERVA ALCALINA**
- **PARTICIPA EN PROCESOS DE:**
  - ◆ **FIJACIÓN CO<sub>2</sub> FOTOSÍNTESIS**
  - ◆ **ELIMINACIÓN CO<sub>2</sub> RESPIRACIÓN**
  - ◆ **CALCI Y DESCALCIFICACIÓN**
- **BAJO PESO MOLECULAR (30.000 Da)**
- **1 SITIO ACTIVO CON 1 Zn**
- **SE INACTIVA SIN Zn**
- **ESTRUCTURA TETRAÉDRICA MUY DISTORSIONADA**

# ESTRUCTURA



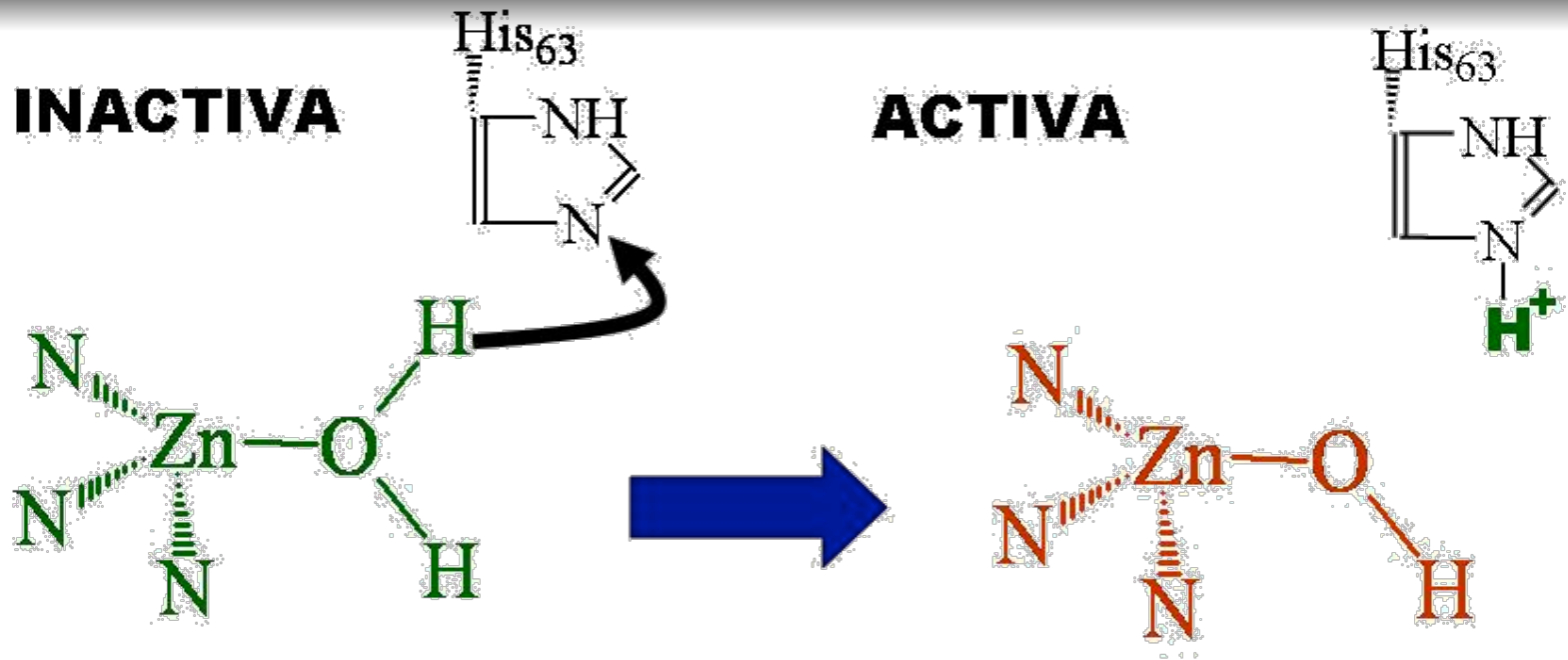


# SITIO ACTIVO

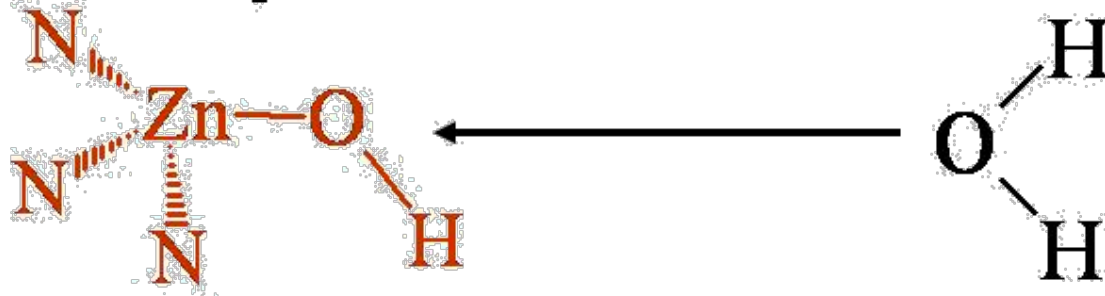




# MECANISMO DE ACCIÓN



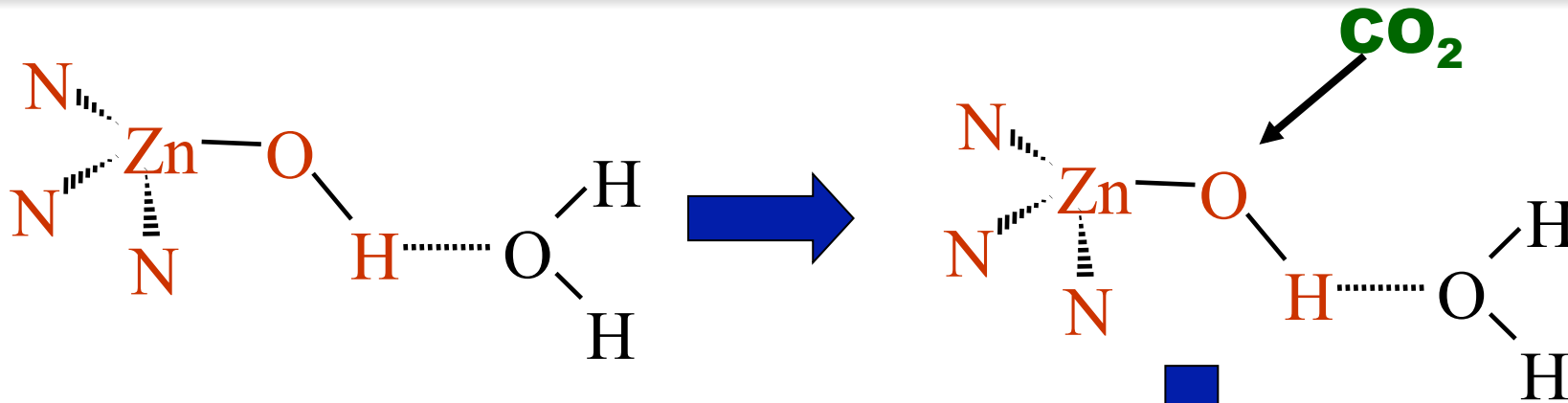
**A)** UNIÓN H<sub>2</sub>O POR ENLACE DE HIDRÓGENO



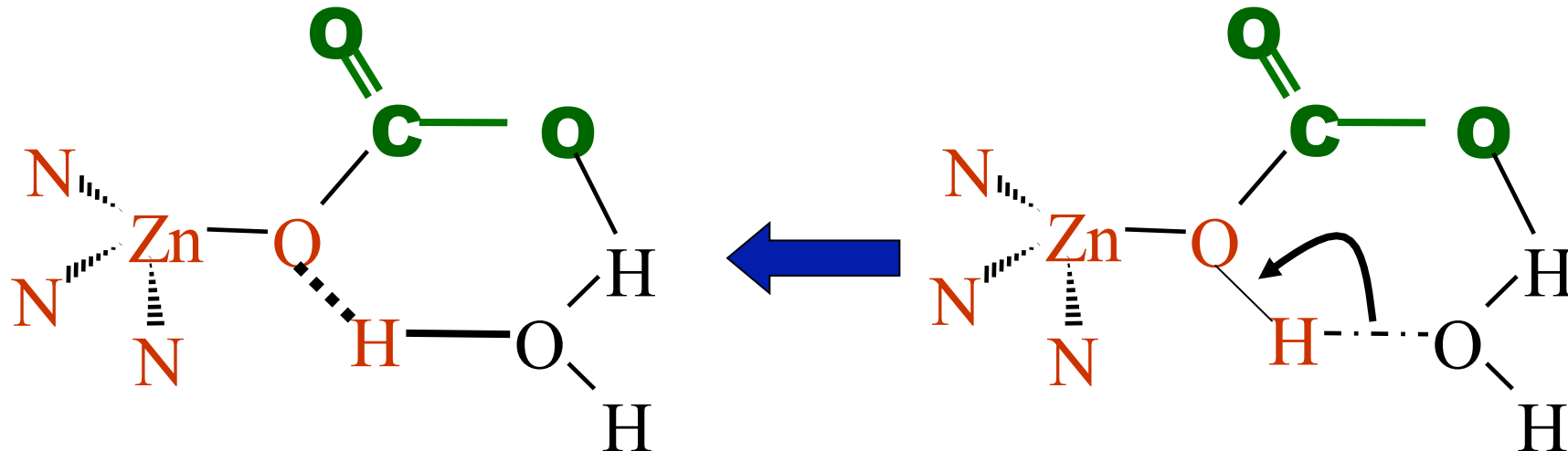
# MECANISMO DE ACCIÓN

## A) ENLACE DE HIDRÓGENO

## B) INTRODUCCIÓN DEL SUSTRATO



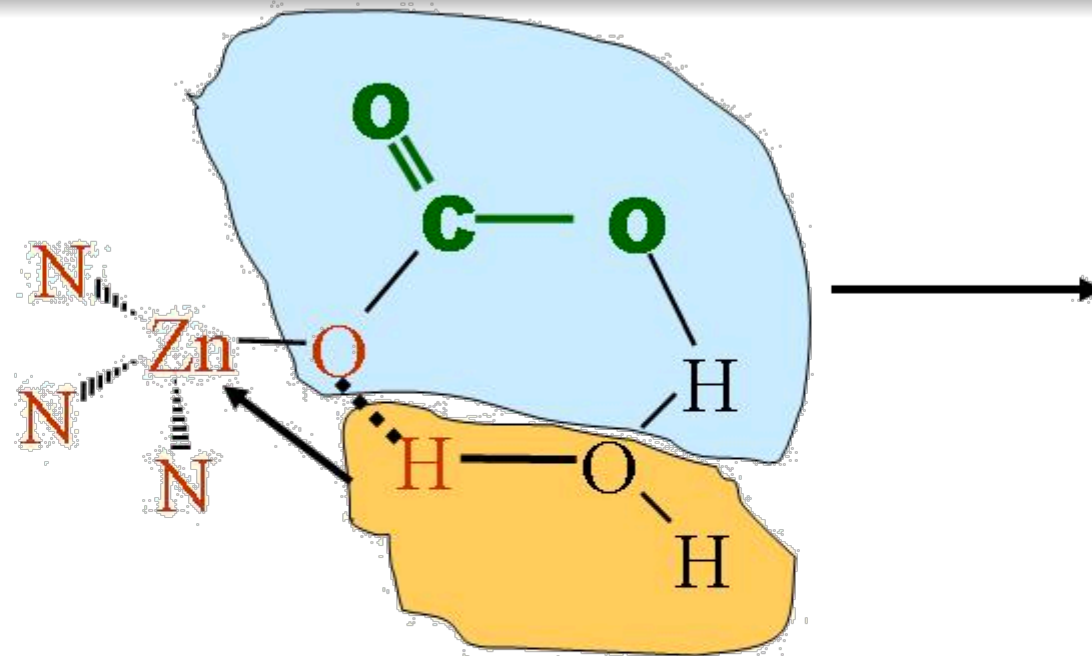
## RECONVERSIÓN ENLACE DE HIDRÓGENO



# MECANISMO DE ACCIÓN

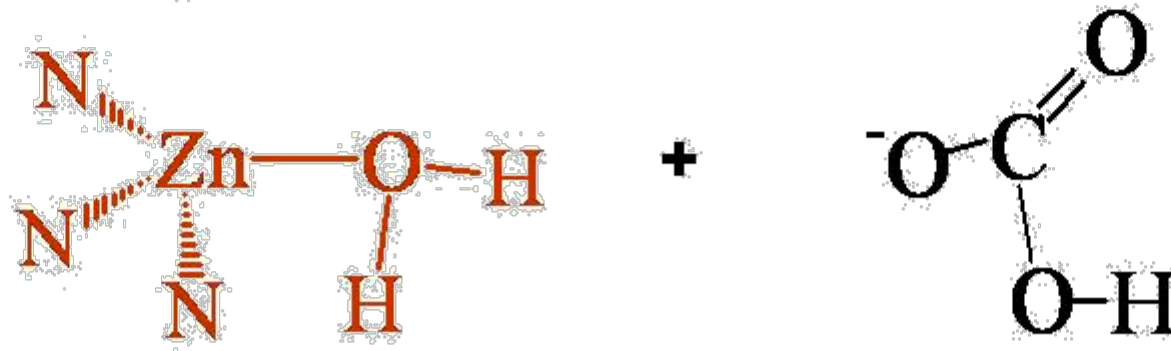
C)

RUPTURA ENLACES



D)

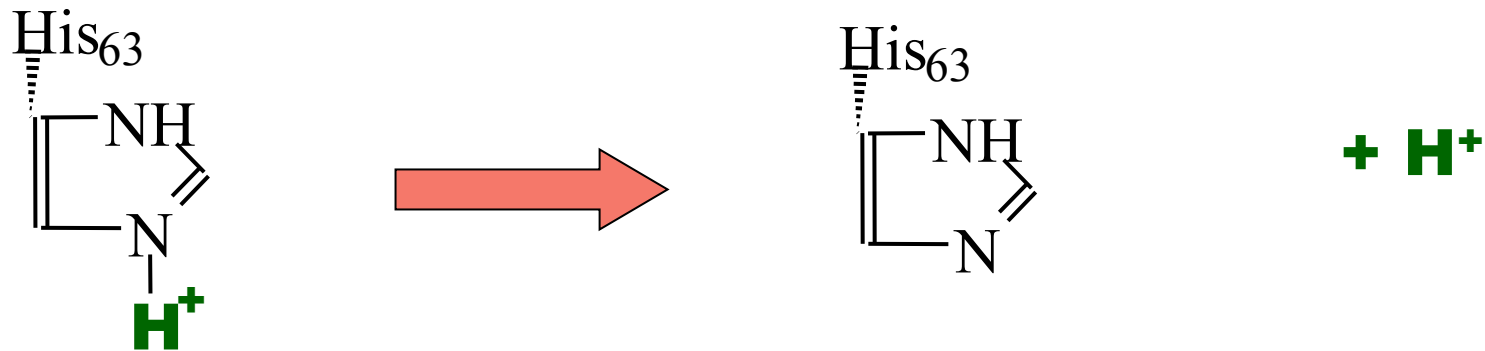
UNIÓN H<sub>2</sub>O AL Zn



# MECANISMO DE ACCIÓN

**E**

**DESPRENDIMIENTO DEL H<sup>+</sup> DE LA HISTIDINA**



**REACCIÓN TOTAL:**

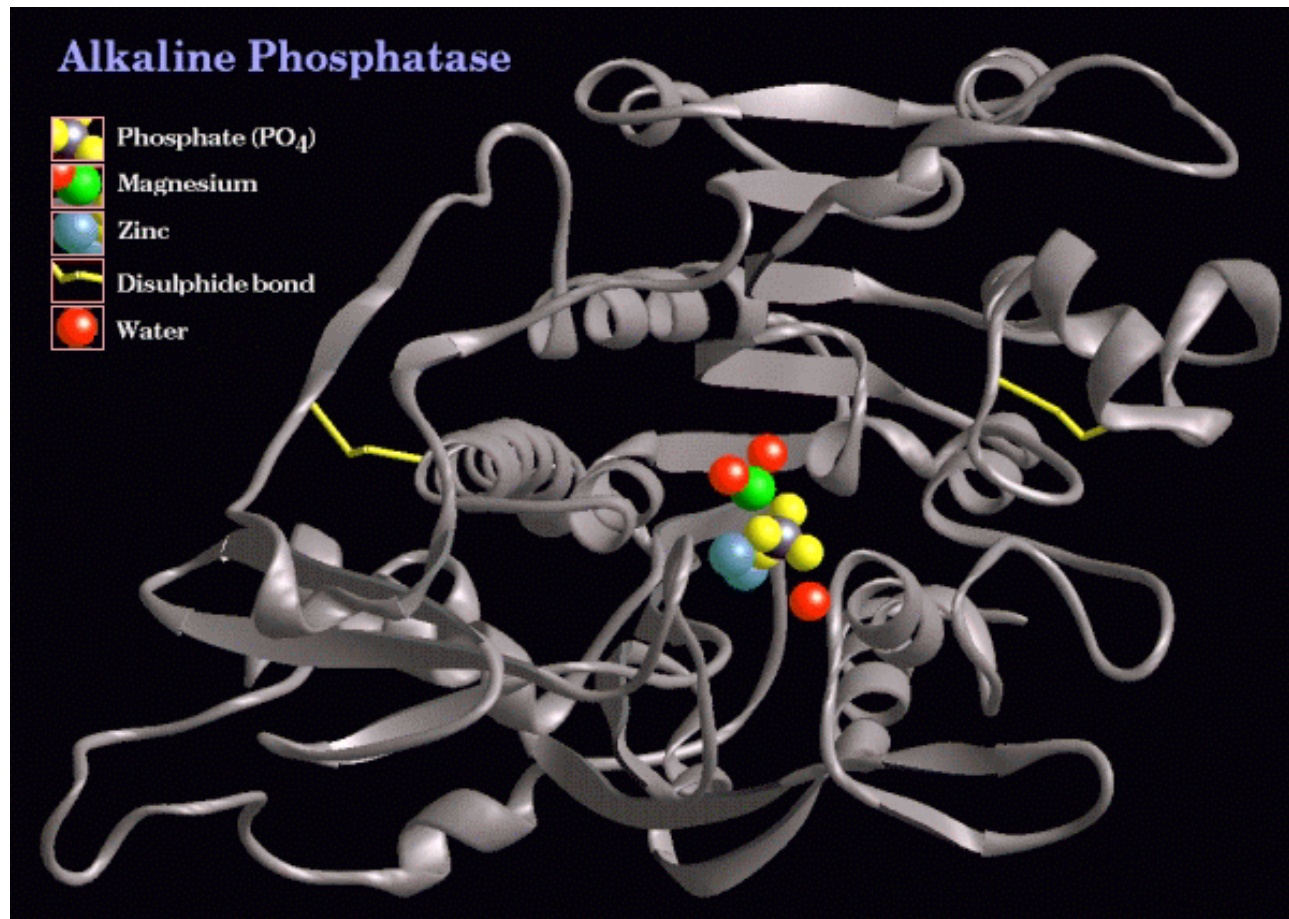


# CATALIZADORES ÁCIDOS

---

FOSFATASA ALCALINA

# ESTRUCTURA



No tiene  
sustrato  
específico.

Es necesario  
para su  
actividad el Zn  
y Mg.

# **NAD DEPENDIENTES**

---

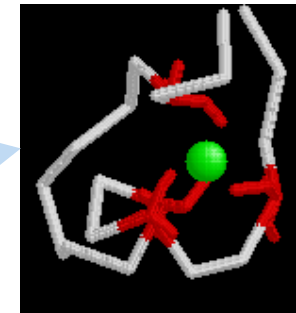
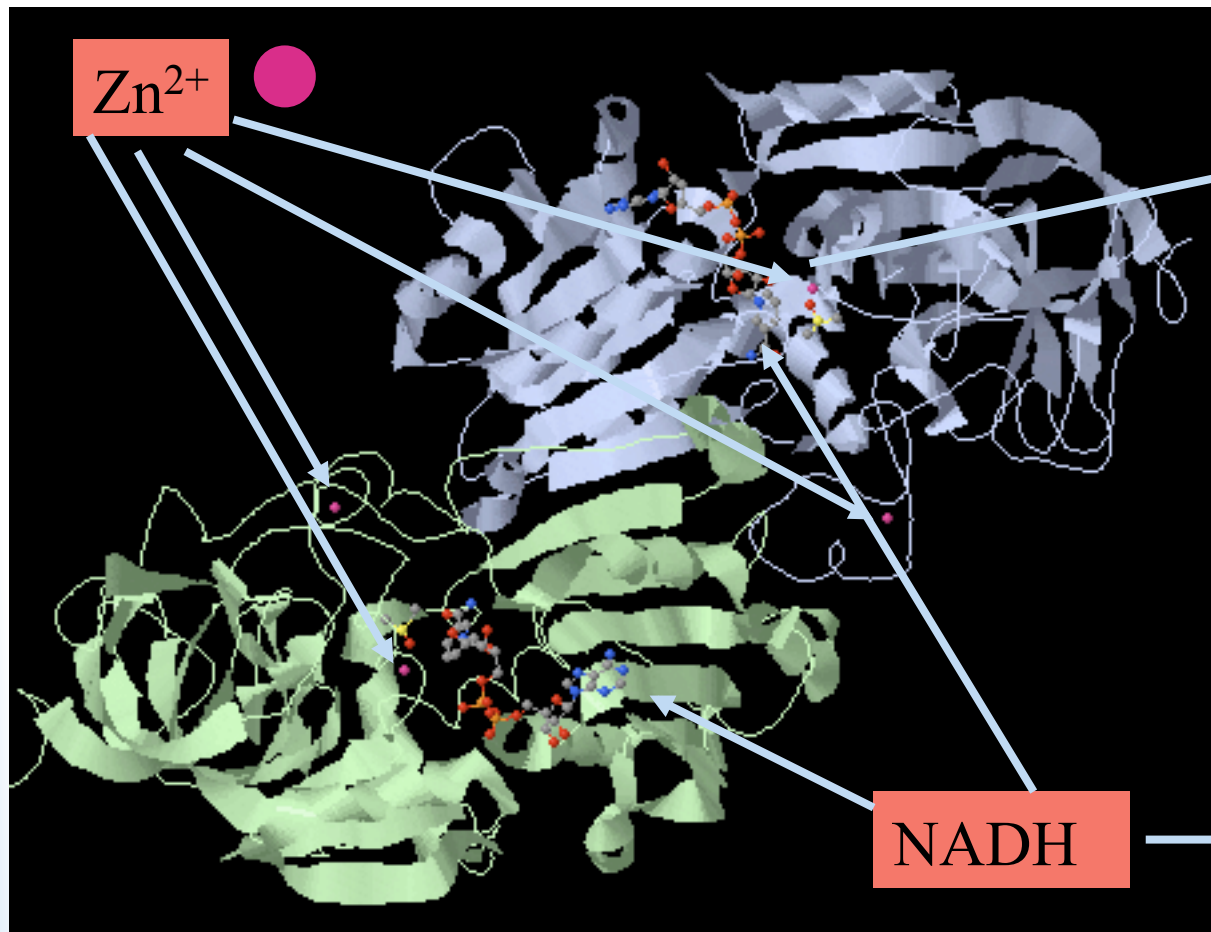
**ALCOHOL DESHIDROGENASA**

# CARACTERÍSTICAS

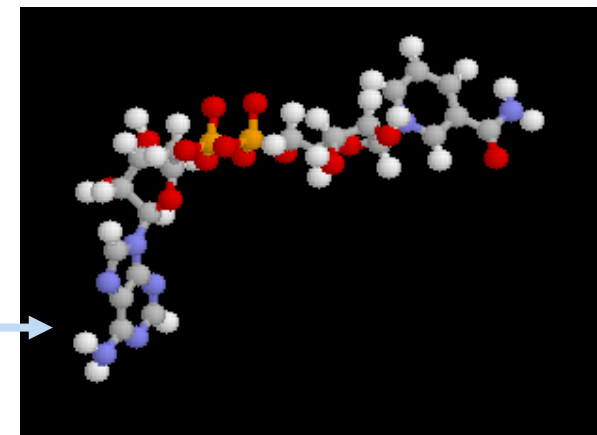
- **LA MAS ESTUDIADA ES LA DE CABALLO:**
  - ◆ **2 SUBUNIDADES**
  - ◆ **BAJO PESO MOLECULAR (39873)**
  - ◆ **1 SITIO ACTIVO DE Zn POR SUBUNIDAD**
  - ◆ **2 Zn PUENTES (1 POR SUBUNIDAD) NO ACTIVOS**
  - ◆ **TOTAL 4 Zn<sup>2+</sup>**
  - ◆ **COENZIMA NADH**
- **ESTRUCTURA DEL DÍMERO**
- **2 CANALES ENTRADA**
  - ◆ **SUSTRATO**
  - ◆ **ADENOSIN P RIBOSA**
- **SITIO UNIÓN SUSTRATO-ENZIMA**



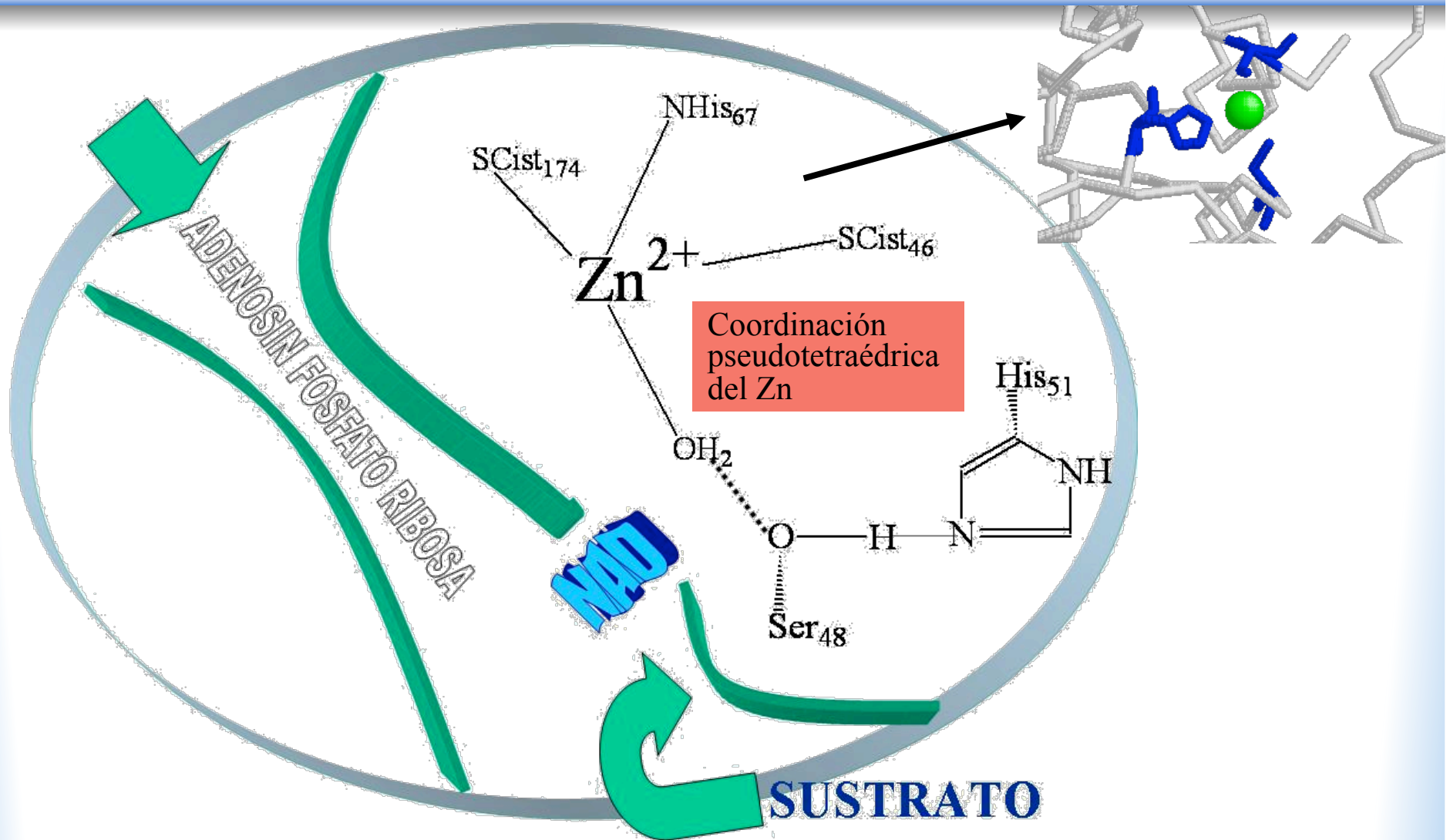
# ALCOHOL DESHIDROGENASA DE CABALLO (DÍMERO)



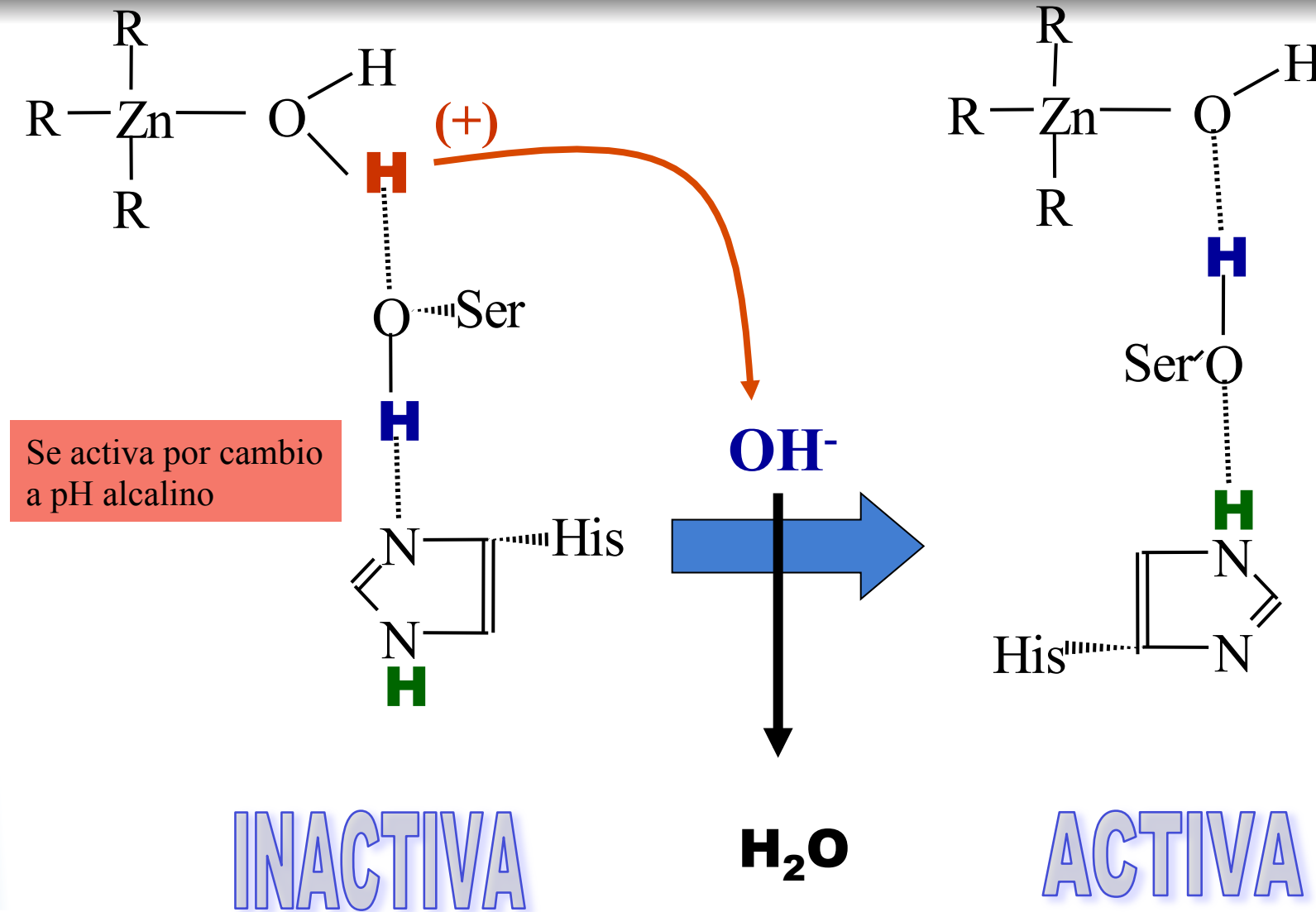
Sitio activo de Zn  
(sin  $H_2O$ )  $Zn^{2+}$  en  
verde



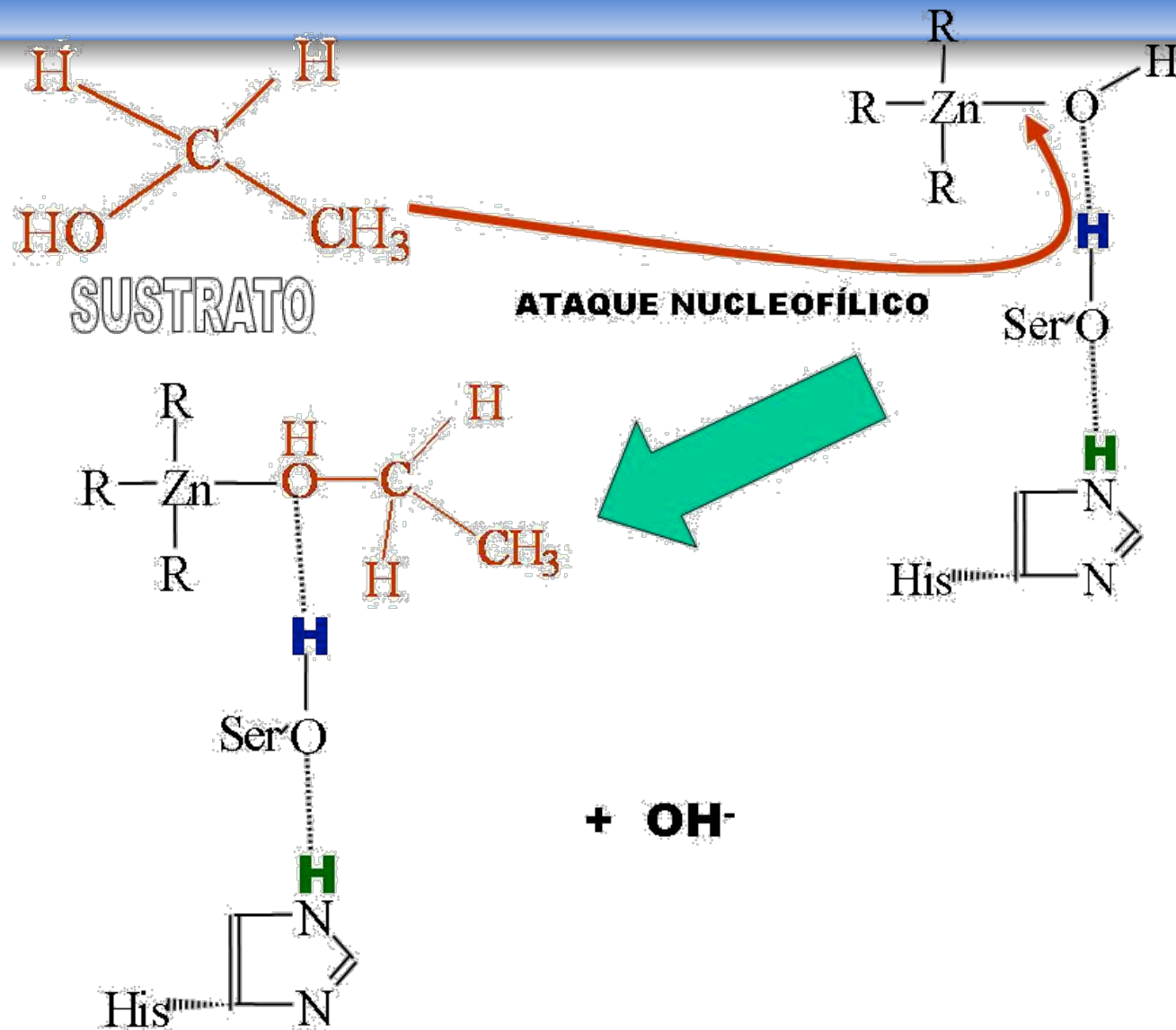
# SITIO ACTIVO



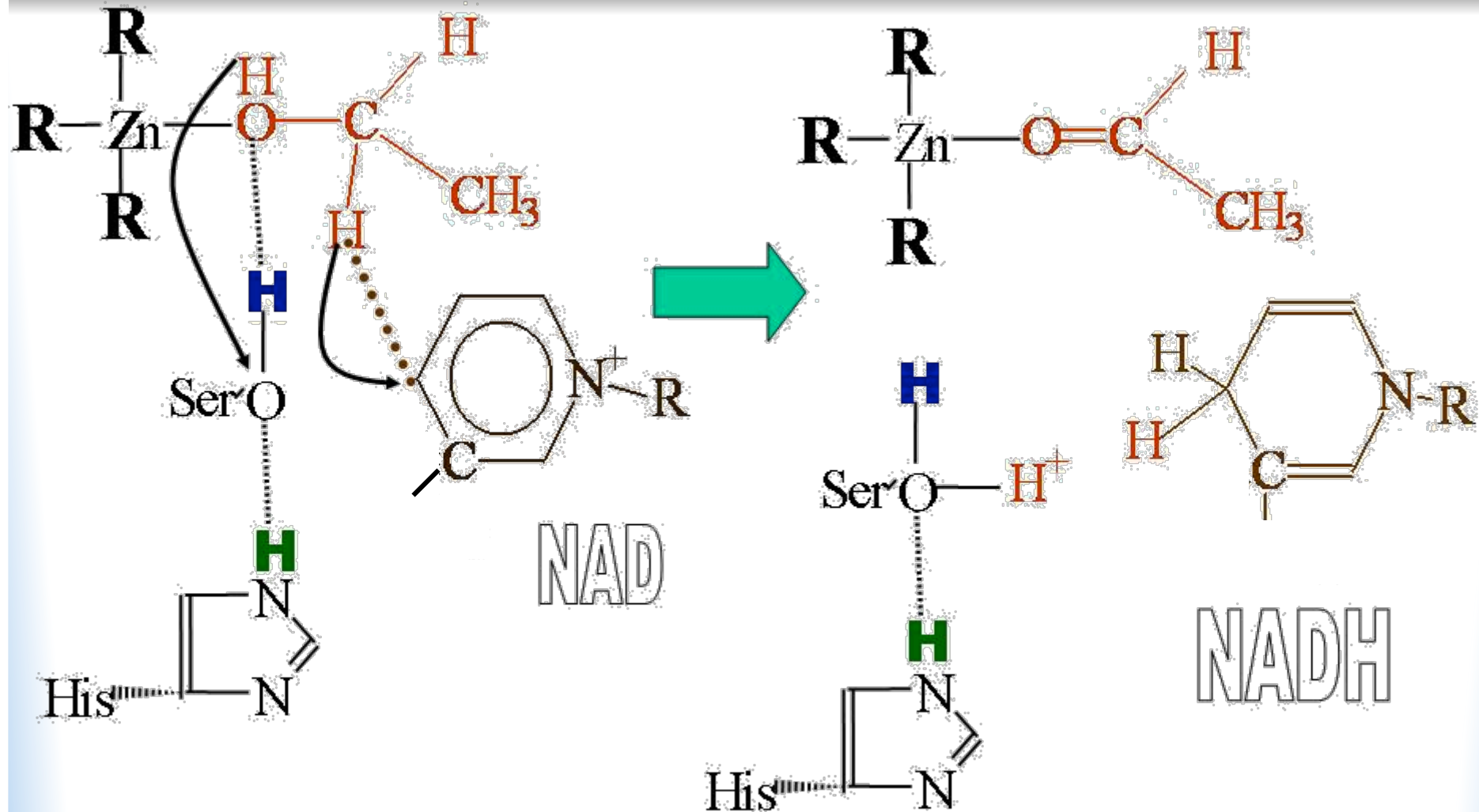
# MECANISMO DE ACCIÓN



# MECANISMO DE ACCIÓN

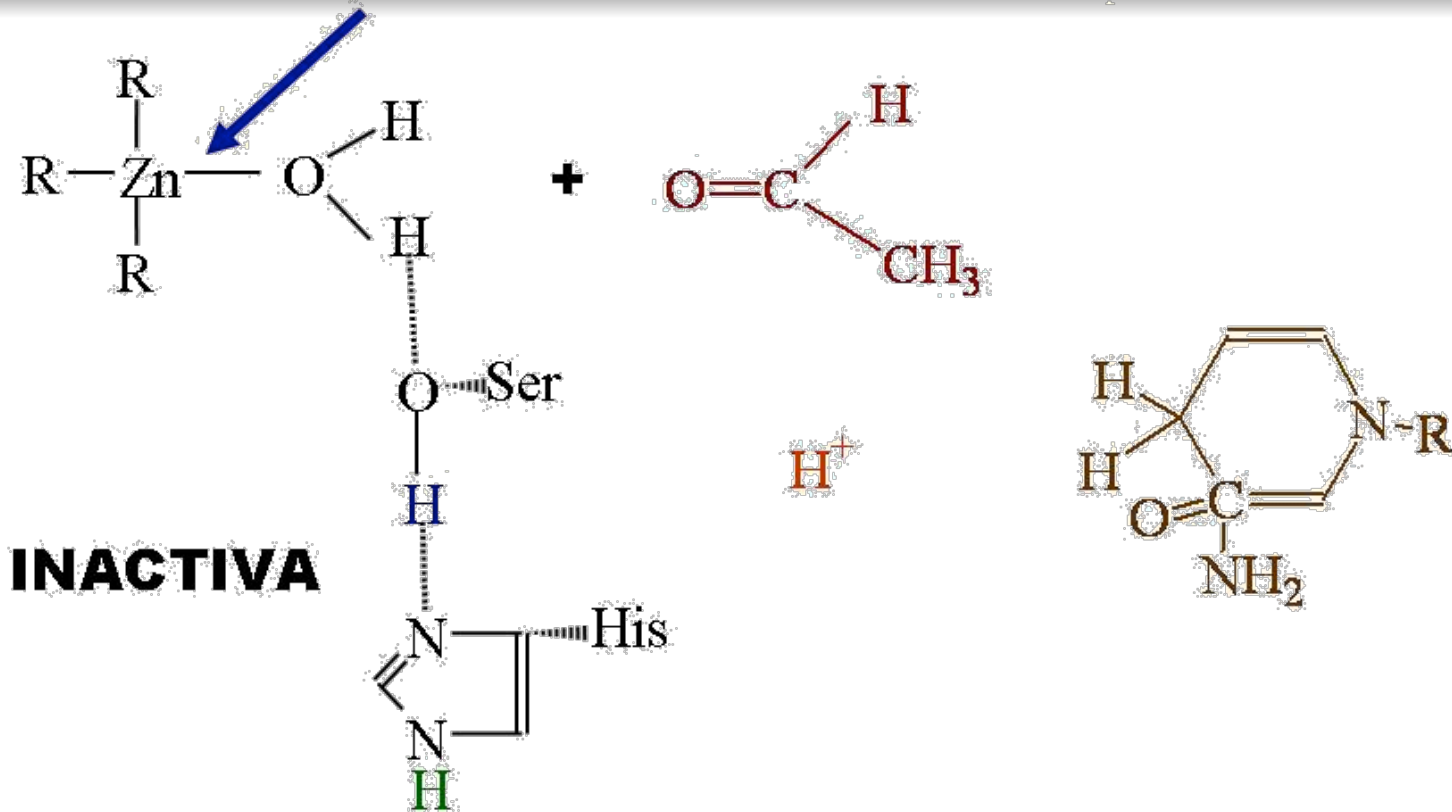


# MECANISMO DE ACCIÓN



# MECANISMO DE ACCIÓN

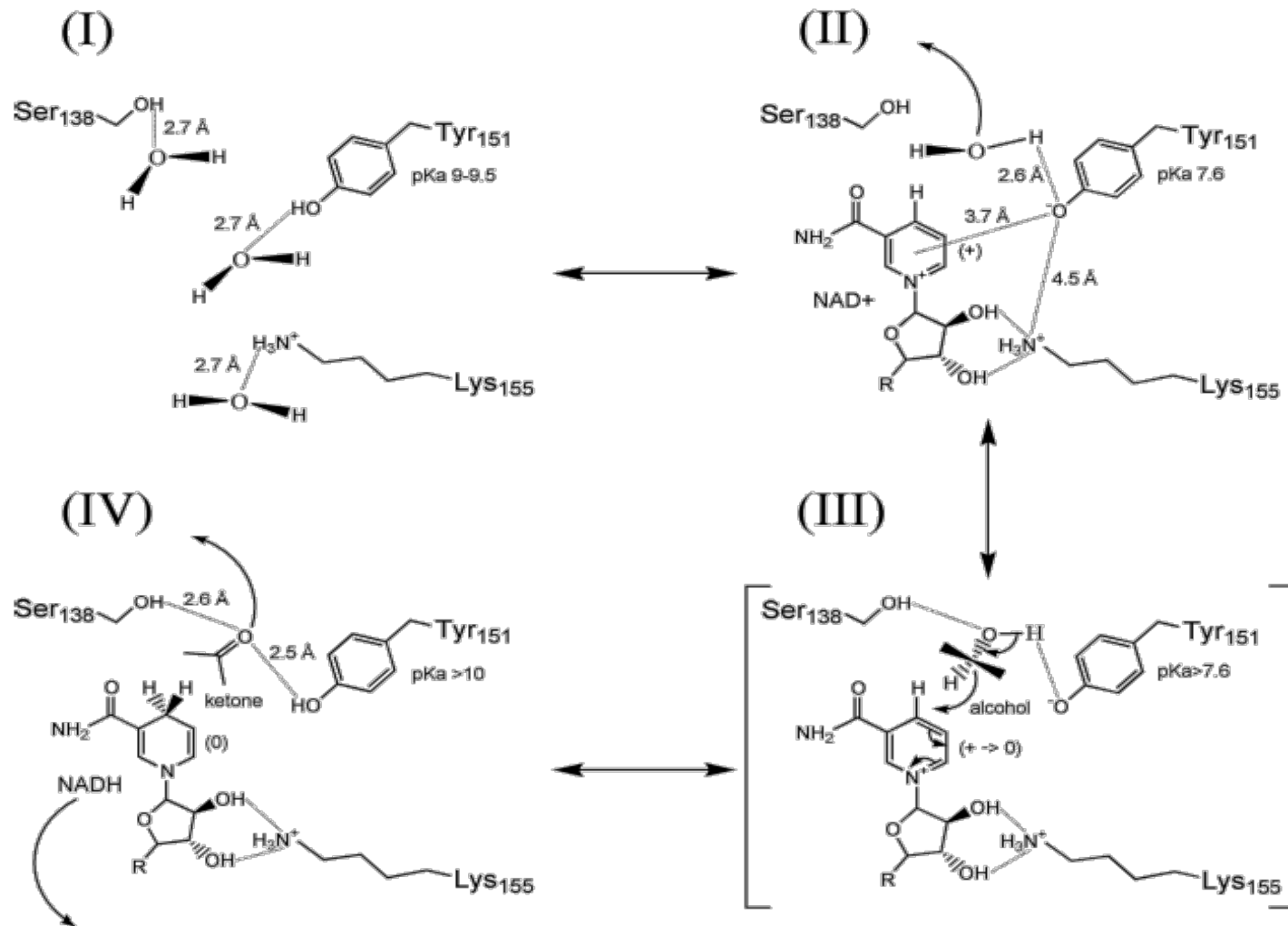
## ATAQUE NUCLEOFÍLICO H<sub>2</sub>O



### REACCIÓN TOTAL



# OTRO POSIBLE MECANISMO DE ACCIÓN



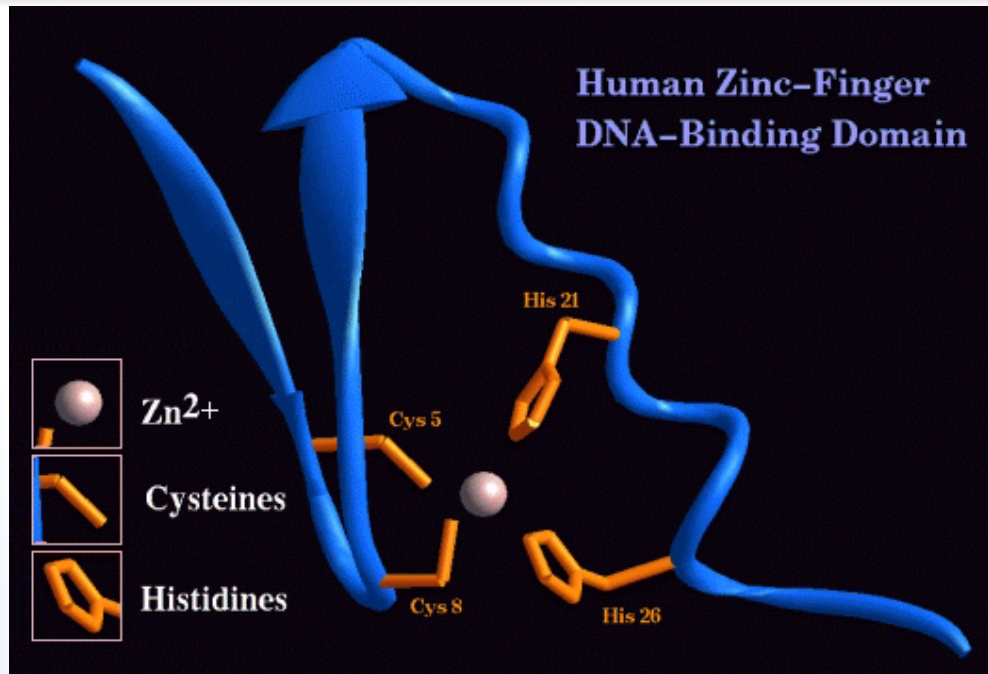
# PROTEINAS ADN DEPENDIENTES

---

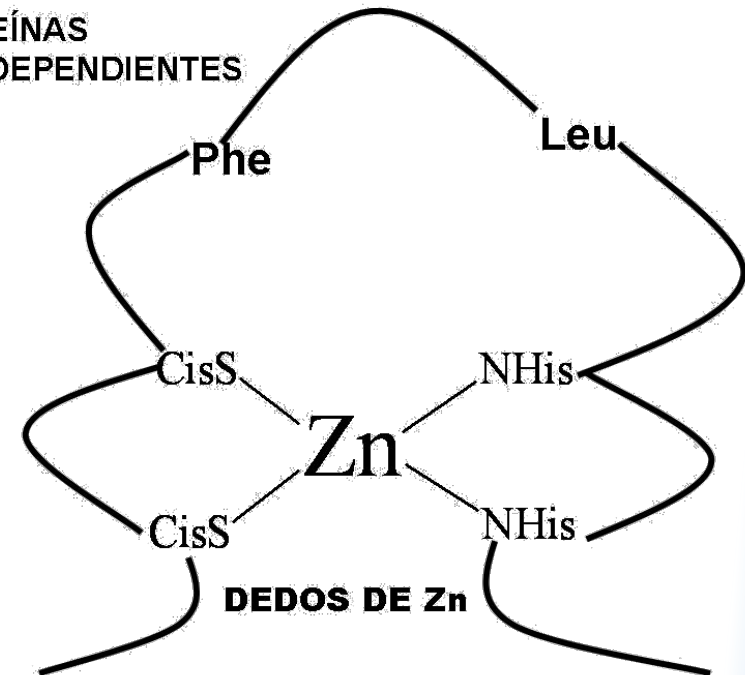
LOS DEDOS DE ZINC



# CARACTERÍSTICAS

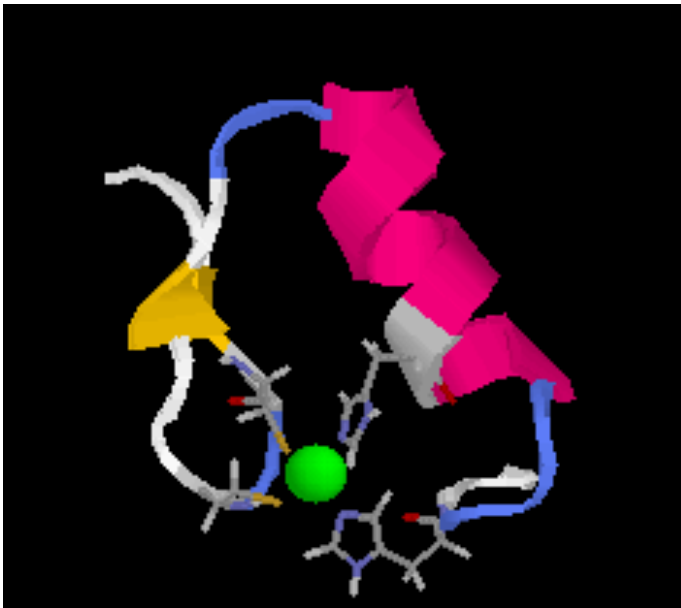


PROTEÍNAS  
DNA DEPENDIENTES



Estabiliza la estructura del ADN

# DEDOS DE ZINC



ALFA HÉLICE EN ROSA

BETA HÉLICES EN AMARILLO

SOLO SE REPRESENTAN LOS  
RESIDUOS DE HISTIDINA Y  
CISTEÍNA

# TOXICIDAD BIOQUÍMICA

## SUSTITUCIONES Zn EN SUS PROTEINAS

METAL	CARBOXIPEPTIDASA	ANHIDRASA CARBÓNICA	
	ACTIVIDAD PEPTIDASA %	ACTIVIDAD ESTEARÁSICA %	HIDRATACIÓN CO <sub>2</sub>
<b>Zn(II)</b>	<b>7,5</b>	<b>1,15</b>	<b>100</b>
<b>Co(II)</b>	<b>12</b>	<b>1,1</b>	<b>50</b>
<b>Ni(II)</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Cu(II)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Mn(II)</b>	<b>0,6</b>	<b>0,4</b>	<b>8</b>
<b>Hg(II)</b>	<b>0</b>	<b>1,34</b>	<b>0</b>
<b>Pb(II)</b>	<b>0</b>	<b>0,6</b>	<b>0</b>