

7 COBRE(II)

7.1. Papel Biológico

O íon Cu(II) é o mais importante para o cobre e predomina na maioria de seus compostos^{7.0}.

Os processos redox referentes aos pares Cu(I)/Cu(II) e Fe(II)/Fe(III) ocorrem facilmente e apresentam propriedades semelhantes. Assim, de maneira análoga ao ferro, que é utilizado por muitas enzimas, uma grande variedade de enzimas e proteínas que contêm cobre estão amplamente distribuídas nos animais e plantas, onde desempenham funções centrais em vários processos biológicos^{7.1}.

Todo organismo vivo precisa de cobre como co-fator para catalisar processos biológicos tais como respiração, transporte de ferro, proteção contra o stress oxidativo, produção de hormônios peptídicos, coagulação do sangue e crescimento normal das células. Ele é fundamental para o metabolismo humano, estando presente em diversas enzimas envolvidas na constituição nervosa, e é necessário nos processos oxidativos, controlando algumas etapas da síntese dos tecidos cognitivos^{7.2}.

Complexos polinucleares de cobre têm chamado a atenção devido às suas propriedades magnéticas e sua relevância para o centro ativo de diversas metaloenzimas, tais como as polifenóis oxidases, que oxidam polifenóis, e proteínas transportadoras de oxigênio^{7.3}.

O cobre se une às proteínas exclusivamente por meio dos substituintes ligantes dos resíduos de aminoácidos, como ocorre com algumas proteínas de ferro não-heme^{7.4} e sua função bioquímica do cobre é determinada pelo modo como ele se coordena^{7.5, 7.6}.

O cobre também é essencial para algumas enzimas que têm papel central no metabolismo cerebral, tais como a CuZn superóxido dismutase, a citocromo oxidase, a tirosinase e a dopamina β-hidroxilase^{7.7}. Altas concentrações dos radicais superóxido são geradas durante várias reações enzimáticas, sendo a superóxido dismutase essencial na proteção da célula contra o efeito dos radicais gerados^{7.8, 7.9}. Concentrações anormais da CuZn superóxido dismutase, de maneira contrária à sua função protetora, estão

correlacionadas com a morte de neurônios. Foi estudada a possibilidade de se utilizar proteínas da família das dissulfeto isomerases como terapia para evitar as agregações provocadas pela CuZn superóxido dismutase^{7.10}.

Outro exemplo é a citocromo oxidase, que é uma enzima essencial no metabolismo celular. Contém uma molécula heme, um átomo de ferro e um de cobre^{7.11}. A diminuição da concentração desta enzima leva a severas deficiências de cobre^{7.12, 7.13, 7.14}.

O desequilíbrio de cobre em humanos leva a sérias doenças como a Síndrome de Menkes e a Doença de Wilson, caracterizadas pela alteração da distribuição de cobre nas células e tecidos^{7.15}. O cobre está envolvido em reações redox, que geram radicais livres, via reações de Fenton e Haber-Weiss, provocando grandes danos aos lipídios, proteínas e DNA^{7.16}.

Nos estudos de complexos de Cu^{2+} , em meio contendo peróxido de hidrogênio e DNA, a estrutura geométrica dos complexos que interagem com o ácido nucléico é uma propriedade muito importante, que ajuda a identificar a extensão da lesão no DNA^{7.17, 7.18}. Uma ligação forte entre o complexo de Cu^{2+} e o DNA (dupla fita) garante uma proximidade maior dos radicais a serem formados e, conseqüentemente, a probabilidade de lesar mais acentuadamente a biomolécula.

7.2. Cobre(II) associado à Doença de Alzheimer

Recentemente, várias desordens neurodegenerativas têm sido associadas a íons metálicos como Zn^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} e evidências crescentes apontam estes íons de metais de transição como contribuintes para a formação das placas amilóides associadas ao Alzheimer.

Várias doenças neurodegenerativas estão sendo associadas a alterações nos níveis de cobre^{7.19} e a mudanças no metabolismo deste metal. Estas mudanças são caracterizadas por alterações na homeostase do metal, que contribuem de forma direta ou indireta para o aumento do stress oxidativo, que é um importante fator na toxicidade neural.

Estudos mostram que, especificamente, o íon Cu(II) forma complexos com a β -amilóide e que estes complexos induzem a formação das fibras amilóides^{7.20, 7.21, 7.22}.

Elevadas concentrações íons cobre têm sido encontradas no fluido biológico de pacientes com Alzheimer^{7.23, 7.24} e este íon metálico tem sido apontado como responsável por potencializar a formação dos depósitos do peptídeo β -amilóide associados à patologia do Alzheimer. Estudos de RMN revelam que o cobre liga-se de maneira anômala à placa A β -amilóide da DA^{7.25}.

Uma pessoa saudável possui aproximadamente 110 mg de cobre, sendo 9 mg no cérebro^{7.26}. Em excesso ou na forma livre dentro da célula ($\text{Cu}_{\text{aq}}^{1+}$, $\text{Cu}_{\text{aq}}^{2+}$ ou espécies equivalentes com ligantes lábeis) o cobre é tóxico porque se coordena facilmente a diferentes grupos funcionais e tem a habilidade de promover a formação de espécies reativas de oxigênio como H_2O_2 , O_2^- e $\text{OH}\cdot$ via reações de Haber-Weiss e Fenton^{7.21}.

Diversos estudos mostram que espécies reativas de oxigênio, são formadas muito provavelmente como consequência da coordenação do peptídeo β -amilóide (A β 1-42) com íons cobre^{7.27, 7.28}. Quando o cobre se liga ao A β 1-42, o peptídeo consegue reduzir o íon Cu(II) a Cu(I), e estudos mostram os complexos formados por A β -Cu(I) responsáveis por reduzir cataliticamente O_2 a H_2O_2 neurotóxico^{7.29-7.32}. A formação destas espécies reativas de oxigênio é um dos fatores que levaram o cobre a ser considerado como potencializador da toxicidade da placa amilóide.

Além disso, como os fragmentos amilóides possuem alta afinidade por íons Cu(II), vários agregados de fibrilas de A β morfologicamente alterados^{7.33} podem ser formados contribuindo ainda mais para a formação dos depósitos insolúveis que impedem as sinapses e causam a morte neural. Este é um outro fator que contribui para a associação do cobre com a potencialização da toxicidade da proteína A β .

Resultados de estudos experimentais e teóricos indicam que His13 e His14 (da A β 1-42) são os dois ligantes mais firmemente encontrados na esfera de coordenação do Cu(II) ligado à A β ^{7.27}.

Outros ainda mostram que espectros de EPR revelam um modelo monomérico e mononuclear de Cu(II)-(N-His)₃(O-Tyr) como sendo a espécie predominante na interação com a A β 1-40 solúvel. Quanto aos agregados peptídicos, estes estudos mostram um modelo binuclear de Cu(II), que tem sido apontado como o principal componente das placas Cu-A β 1-42 tóxicas em meios de cultura contendo neurônios corticais primários. Isto está de acordo com o aumento dos níveis de peroxidação de lipídios e ditirosina, indicadores de stress oxidativo^{7.20}.

Vários pesquisadores têm se dedicado a estudar a forma como íons metálicos podem se ligar ao peptídeo A β e os sítios de ligação do cobre com a β -amilóide já foram amplamente investigados^{7.22, 7.34}.

Um grupo de pesquisadores liderados pela Emory University dos EUA conseguiram identificar que apenas uma forma de ligação entre Cu(II) e o peptídeo β -amilóide parece ser neurotóxica^{7.22, 7.34}. Este grupo já vinha realizando vários estudos associados a amilóides. Desenvolveram várias pesquisas para determinar a forma de crescimento em várias dimensões^{7.35} e evolução conformacional^{7.36} dos amilóides associados a diversas doenças neurodegenerativas, até mesmo os agregados amilóides associados às doenças priônicas^{7.37}. Realizaram também estudos teóricos que desenvolveram considerações importantes sobre os agregados fibrosos de amilóides^{7.38}.

As fibras amilóides associadas ao Alzheimer foram amplamente investigadas por este grupo através de estudos envolvendo modelos peptídicos e métodos físico-químicos^{7.39}, investigações moleculares^{7.40} e estruturais^{7.41, 7.42}, e eles conseguiram determinar como os agregados fibrilares da A β se encontram espacialmente formados dando origem às placas insolúveis associadas ao Alzheimer.

Em estudos recentes, eles focaram na menor unidade individual de aminoácido que forma as fibrilas de amilóides para determinar como se ligam aos íons cobre^{7.22, 7.34}. Pela determinação das propriedades químicas e físicas de uma única unidade quando ligada ao metal, puderam determinar a atividade que governa o agregado e a toxicidade do total de fibrilas sobre as células cerebrais. Eles descobriram que embora íons metálicos, mais especificamente o cobre, possam se ligar ao amilóide de várias maneiras específicas, apenas uma maneira parece ser tóxica. Os estudos também sugerem que a maneira como o amilóide se liga aos íons de cobre afeta a disposição estrutural das fibras, a taxa de propagação e seu efeito nos neurônios que as cercam. Os pesquisadores também descobriram que vários tipos distintos de estruturas poderiam ser formados a partir de unidades individuais de aminoácidos, e não apenas fibras.

Compostos com a habilidade de reduzir os níveis de cobre no cérebro ou afetar a sua distribuição podem ter efeito neuroprotetor.