

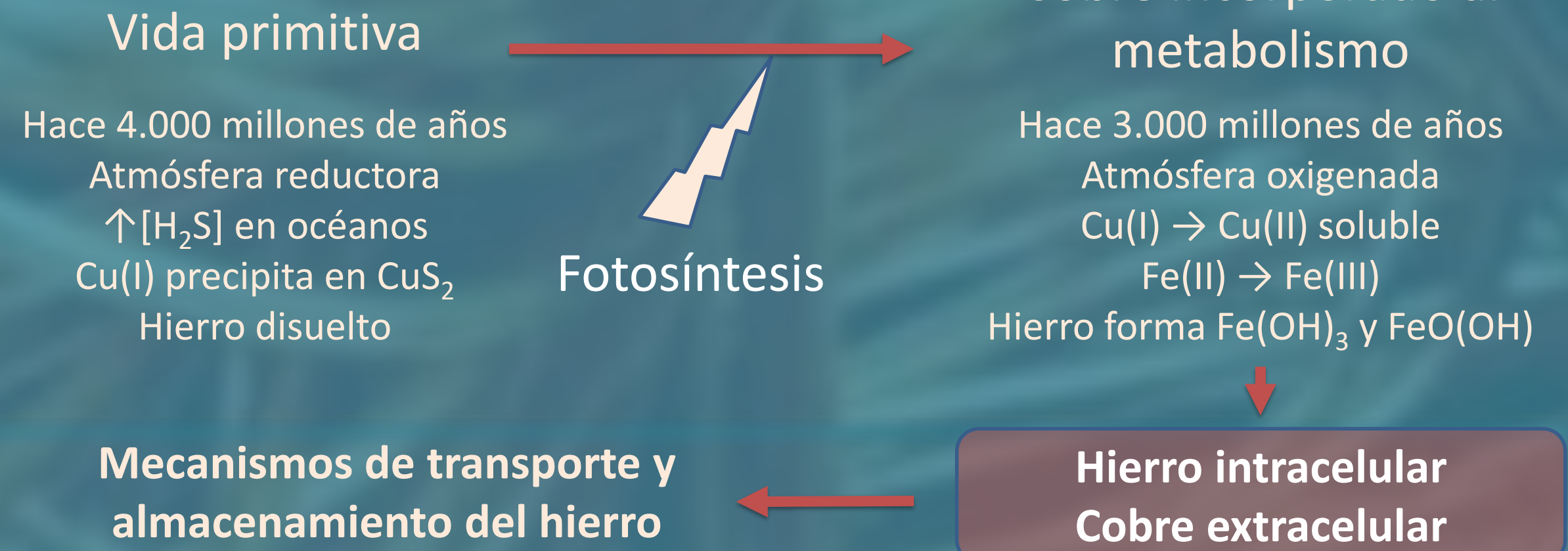
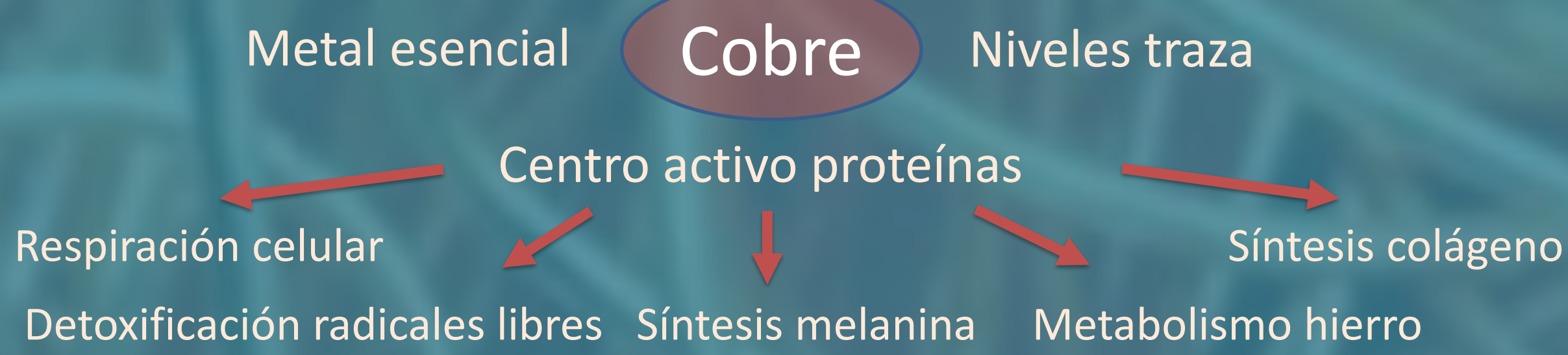


# FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL COBRE (CUPROPROTEÍNAS). ENFERMEDAD DE WILSON Y ENFERMEDAD DE MENKES.

Autora: Laura Carrillo Gómez

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

## Introducción



## Objetivos

1. Revisión del papel del cobre en los seres vivos y su implicación en distintas enzimas.
2. Estudio de enfermedades relacionadas con el metabolismo del cobre.

## Material y métodos

Revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible, incluyendo libros especializados y artículos científicos de interés.

## Resultados y discusión

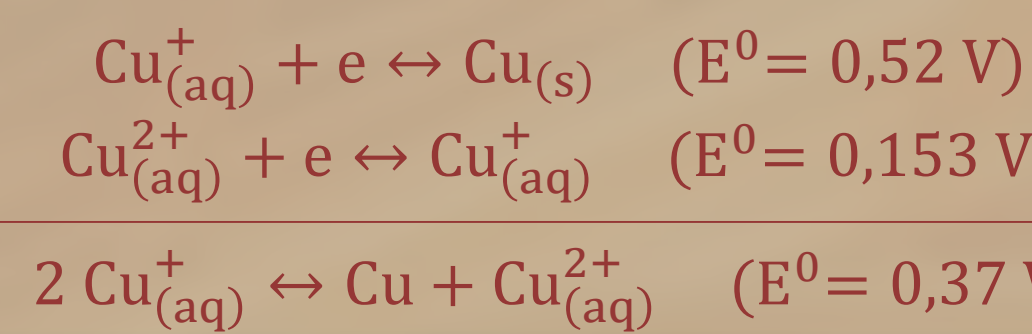
### Algunos datos del cobre...

- 68 ppm de la corteza terrestre
- El 50% de los depósitos en forma de CuFeS<sub>2</sub>
- Grupo 11 del S.P. → [Ar] 3d<sup>10</sup>4s<sup>1</sup>
- Estados de oxidación mayoritarios Cu(I) y Cu(II)



Cu (I)	vs	Cu (II)
Ácido blando		Ácido débil
Sistema d <sup>10</sup>		Sistema d <sup>9</sup>
Complejos incoloros y diamagnéticos		Complejos azules o verdes y paramagnéticos
Geometría tetraédrica		Geometría irregular

Por una banda de absorción entre los 600 y los 900 nm



En medio acuoso encontramos principalmente Cu<sup>2+</sup>

Cobre + aminoácidos específicos → Centro catalíticamente activo  
Cuproproteínas

### Clasificación según centro activo

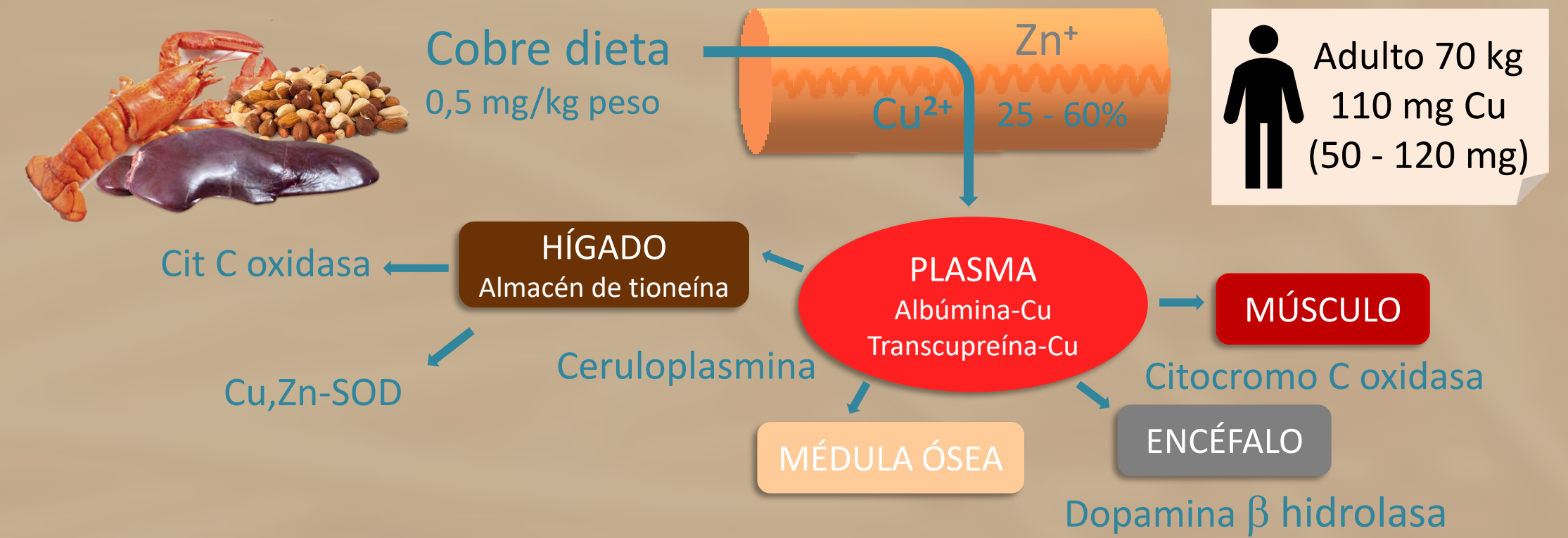
Tipo de Cu	Función (ejemplo)	Entorno Cu	Espectros
<b>Tipo 1 o cobre azul</b>	Transporte de electrones (plastocianina)		UV-V absorción intensa 600 nm (azul) ERP con A <sub>II</sub>
<b>Tipo 2 o cobre normal</b>	Catálisis, redox (Cu,Zn-SOD)		UV-V no se detecta ERP típico de Cu(II)
<b>Tipo 3 o centro binuclear</b>	Transporte de O <sub>2</sub> (hemocianina)		UV-V absorción intensa 330 nm ERP silente
<b>Tipo (2+3) o cobre trinuclear</b>	Activación de O <sub>2</sub> (ascorbato oxidasa)		UV-V absorción intensa 330 nm ERP típico de Cu(II)
<b>Tipo Cu<sub>A</sub> o cobre púrpura</b>	Transporte de electrones (citocromo c oxidasa)		IR cercano absorbe ERP con A <sub>II</sub> pequeñas
<b>Tipo Cu<sub>Z</sub> o cobre multinuclear</b>	Regulación, almacenamiento, transporte (óxido nítrico reductasa)		No tiene forma oxidada

### Clasificación según función

Función y proteína	Reacción básica	Masa molecular (kDa)
<b>Transferencia electrónica:</b>		
Plastocianinas	$\text{Cu}_{(aq)}^{2+} + e \leftrightarrow \text{Cu}_{(aq)}^+$	10,5
Azurinas		15
Otras		10 - 22
<b>Oxidazas azules:</b>		
Lacasas	$\text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4e^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$	60 - 140
Ceruloplasmina		130
Ascorbato oxidasa		2 x 75
<b>Oxidazas no azules:</b>		
Galactosa oxidasa	$\text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4e^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$	68
Amino oxidasa		2 x 80
<b>Monooxigenasas:</b>		
Tirosinasa	$\text{O}_2 + \text{Sustrato} - \text{H} + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{Sustrato} - \text{OH}$	42
Dopamina β hidrolasa		4 x 70
<b>Dioxigenasa:</b>		
Quercetinasas	$\text{O}_2 + 2 \text{Sustratos} \rightarrow 2 \text{Sustratos} - \text{O}$	110
<b>Oxidasa terminal:</b>		
Citocromo c oxidasa	$\text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4e^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$	> 100
<b>Superóxido dismutasas:</b>		
Cu,Zn-SOD	$2\text{O}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{O}_2^{2-}$	2 x 16
Otras		
<b>Transporte de oxígeno:</b>		
Hemocianina	$\text{Hemocianina} + \text{O}_2 \leftrightarrow [\text{Hc} - \text{O}_2]$	n x 50 (moluscos) n x 75 (artrópodos)
<b>Ciclo del nitrógeno:</b>		
Nitrito reductasa	$\text{NO}_2^- + 2\text{H}^+ + e^- \rightarrow \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$	3 x 36
Óxido nítrico reductasa	$\text{N}_2\text{O} + 2\text{H}^+ + 2e^- \leftrightarrow \text{N}_2 + \text{H}_2\text{O}$	2 x 70

Química y Bioinorgánica

Metabolismo y homeostasis



Exceso	Defecto
Accidental, dosis tóxica elevada Vómitos verdes, sabor metálico, diarrea	Malabsorción, dieta, ↓ líquidos, diálisis, quemados
Leve: Ictericia, hepatoesplenomegalia	Anemia, neutropenia, desmineralización ósea
Grave: IR, insuficiencia hepática, coma	Despigmentación, palidez, diarrea, ↓ desarrollo
Cirrosis en exposición continuada	Grave: Hipotonía, retraso psicomotor, apnea [Cu] < 65 µg/100 ml; [Ceruloplasmina] < 20 mg/100 ml

### Enfermedad de Wilson

- Cambios conducta
- Déficit cognitivo
- Anillo Kayser-Fleischer
- Acidosis tubular
- Nefrolitiasis
- Síntomas neurológicos
- Hemólisis
- Osteoporosis
- Artralgias
- Hepatitis, esteatosis, cirrosis

### Enfermedad de Menkes

- Pelo ensortijado
- Retardo cognoscitivo
- Retardo crecimiento
- Micrognatia
- Paladar hendido
- Convulsiones
- Divertículos vejiga
- Osteopatías
- Hipercolesterolemia
- Síndrome extrapiramidal

Ceruloplasmina (ATP7B, cromosoma 13)	Mutación	Transportador ATP7A (ATP7A, cromosoma X)
1 de cada 30.000 - 100.000	Incidencia	1 de cada 40.000 - 360.000
Anillo Kayser-Fleischer [Ceruloplasmina] < 20 mg/dl [Cu] en orina > 100 µg/24 h [Cu] en tejido hepático > 250 µg/g tejido	Diagnóstico	Sospecha clínica con manifestaciones [Ceruloplasmina] ↓ ↓ ↓ [Cu] ↓ ↓ ↓ [Lactato] en LCR ↑
Penicilamina, trientina, zinc, dieta	Tratamiento	Cobre-histidina, fosfonatos/pamidronato
Buena con tratamiento	Pronóstico	3 años sin tratamiento; 4,6 con tratamiento
Neurológica, hepática	Variantes	EM clásica, leve, síndrome cuerno occipital

## Conclusiones

El cobre, desde su incorporación a los organismos vivos, ha supuesto un papel esencial por la función que ejerce en multitud de enzimas. Cualquier alteración en el metabolismo del cobre o en el funcionamiento de las cuproproteínas supone graves consecuencias en el organismo, que a día de hoy no tienen cura, pero sí tratamiento.

## Bibliografía

Escaneando este código QR con tu smartphone podrás acceder a la bibliografía completa y a algunos enlaces de interés acerca de la Enfermedad de Wilson y Enfermedad de Menkes.



Cuproproteínas