

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Metales que mueven al cuerpo

AyP · Monday, March 5th, 2018

Categorías: [Ciencias Exactas](#), [Zona Abierta](#)

Cuando pensamos en metales, imaginamos joyería de oro y plata, ollas de acero inoxidable en la cocina, tuberías de cobre o en la grabación de “fierro viejo que venda”. Pero pocos se imaginan que en nuestro cuerpo tenemos metales como cobre, hierro, zinc y manganeso con importantes funciones.

La diferencia entre el cobre en nuestro cuerpo y aquel de las tuberías de agua o de los jarrones de Santa Clara del Cobre en Michoacán, es el número de electrones que tienen. El de los jarrones y tuberías tiene el mismo número de protones y electrones: 29 según indica la tabla periódica; a este elemento le llamamos cobre metálico y decimos que está en estado de oxidación cero; es decir, su carga total es cero. Pero el cobre en nuestro cuerpo tiene uno o dos electrones menos, y decimos que puede encontrarse en estados de oxidación +1 o +2, y nos referimos a estas especies como iones de cobre.

Cuando el cobre está como ion Cu^+ o Cu^{2+} puede unirse a proteínas. De hecho, en nuestro cuerpo hay toda una maquinaria de ellas que ayudan a absorber el cobre de nuestra dieta diaria y de transportarlo a los diferentes órganos. No hay célula alguna que no requiera metales como cobre, hierro, zinc y manganeso. ¿Por qué?, debido a que estos metales son esenciales en catalizar reacciones importantes para la vida.

Esta reacción sucede todos los días en las mitocondrias de nuestras células y es parte del proceso respiratorio. Una de las enzimas que participan en la cadena respiratoria es la citocromo c oxidasa, la cual requiere de cobre y de hierro para su función. Estos metales se encuentran en el sitio activo de la enzima para ayudar a activar y romper el doble enlace que hay en la molécula de oxígeno, reduciéndolo (donándole electrones) y formando dos moléculas de agua. Además, durante esta reacción se genera un gradiente de protones en la membrana mitocondrial, el cual es necesario para la síntesis de adenosin-trifosfato (ATP), una molécula que es como la unidad de “energía” en la célula para muchas reacciones metabólicas en nuestro cuerpo. Podríamos pensar que la mitocondria es como la “pila” de nuestras células donde se lleva a cabo el proceso de respiración y la síntesis de ATP, procesos fundamentales para la vida. Y los metales son esenciales para la función de esta “pila”.

Otra reacción para la cual los metales son importantes es la dismutación de superóxido, que se refiere cuando una molécula reactiva de oxígeno que puede dañar a las células, y por tanto, sus

niveles deben estar muy controlados. Las superóxido dismutasas son enzimas que catalizan esta reacción y requieren metales como cofactores. El superóxido se puede producir durante la cadena respiratoria en la mitocondria, donde tienen superóxido dismutasa de manganeso, un metal esencial. El citosol también produce superóxido que tiene cobre y zinc en su sitio activo. Así pues, resulta que los metales cobre, zinc y manganeso son esenciales para la actividad superóxido dismutasa y el control del estrés oxidativo en las células.

Al igual que la citocromo c oxidasa y las superóxido dismutasas, existen muchísimas otras enzimas en nuestro cuerpo que requieren metales para catalizar reacciones importantes. De hecho, aproximadamente un tercio de las proteínas que han sido caracterizadas estructuralmente son metalo-proteínas o metalo-enzimas. ¿Cómo llegan estos metales a los sitios activos de las enzimas? Los metales esenciales son adquiridos en la dieta y absorbidos en el intestino, donde hay varias proteínas transportadoras que controlan su absorción. En algunos casos, los metales pueden competir por su transporte; por ejemplo, el hierro y el manganeso usan la misma proteína transportadora en el intestino (llamada transportador de metales divalentes), y por tanto, en pacientes con anemia (deficiencia de hierro) la absorción de manganeso puede verse incrementada en forma significativa. Eventualmente, los metales llegan al torrente sanguíneo, donde por lo general están unidos a péptidos y proteínas o se encuentran contenidos en metalo-enzimas. El cobre, por ejemplo, es un cofactor de la ceruloplasmina, una metalo-enzima en el plasma sanguíneo que tiene seis iones cobre en sus sitios activos, cataliza la reducción de oxígeno a agua y es importante en el metabolismo de hierro.

La albúmina sérica es otra proteína en el torrente sanguíneo que une y transporta cobre, aunque en este caso, no se trata de una enzima. De hecho, la albúmina sérica es la proteína más abundante en nuestra sangre, y no sólo transporta metales, sino también aminoácidos, ácidos grasos y fármacos. En uno de sus extremos, la albúmina sérica humana tiene un sitio de unión a cobre que comprende los primeros tres aminoácidos de su secuencia: Aspartato-Alanina-Histidina; este último es el aminoácido favorito de los iones cobre y es el sitio de anclaje de este metal en muchas proteínas. Un dato curioso es que la albúmina sérica del perro no tiene histidina en esta posición, lo que hace que esta proteína una al cobre muy débilmente en comparación con la albúmina sérica de humanos. Dado que la unión de cobre a la albúmina sérica es un evento importante para el transporte de este metal, los perros son animales más susceptibles que los humanos a la intoxicación por cobre.

El torrente sanguíneo distribuye los metales a los diferentes órganos del cuerpo. Uno de los que más metales necesita es nuestro cerebro, pues también es el que más oxígeno consume, y por tanto, requiere de metalo-enzimas para reducirlo. No sólo eso, hay regiones del cerebro que requieren más de un metal que otro, y esto se debe a que hay metalo-enzimas especializadas en catalizar reacciones que son importantes en el metabolismo de neurotransmisores específicos. Por ejemplo, la dopamina hidroxilasa es una enzima dependiente de cobre que cataliza la hidroxilación de la dopamina, un neurotransmisor muy importante en una región específica del cerebro, llamada sustancia nigra. De hecho, la enfermedad de Parkinson se asocia a una deficiencia de dopamina en esta región cerebral, donde interesantemente también se ha encontrado una reducción en la concentración total de cobre, así como un incremento de hierro, con respecto a personas sanas (Davies et al. 2014; Wang et al. 2016).

Pero ¿cómo es que llegan los metales al cerebro? Primero deben cruzar la barrera hematoencefálica, un “muro” de células que controla finamente qué moléculas pueden entrar a nuestro cerebro. Aquí también, el tráfico de metales al cerebro depende de una maquinaria de proteínas transportadoras que en algunos casos son compartidas por más de un metal.

Desafortunadamente, estos mecanismos de control de transporte de metales al cerebro pueden fallar en el envejecimiento y en enfermedades neurodegenerativas (Garza-Lombo et al. 2018). Se ha demostrado que en pacientes con Alzheimer, la concentración total de cobre en el cerebro está disminuida, mientras que los niveles de cobre en plasma sanguínea están incrementados. Más aún, del cobre presente en plasma, hay una menor proporción unido a proteínas, lo cual seguramente está relacionado con una alteración en el transporte de ese metal al cerebro (Squitti et al. 2014).

Estos mismos elementos, que son esenciales para la vida, se han visto implicados en procesos de agregación de proteínas en enfermedades neurodegenerativas (Garza-Lombo et al. 2018). Por ejemplo, una de las características principales de la enfermedad de Parkinson es la formación de placas amiloides o cuerpos de Lewy en la sustancia nigra; estas placas están compuestas principalmente de una proteína llamada alfa-sinucleína. Se ha encontrado que la unión de cobre a esta proteína impacta y acelera su agregación amiloide (Binolfi et al. 2012).

Por otro lado, en la enfermedad de Alzheimer se forman placas amiloides compuestas de un péptido llamado beta-amiloide, que también es capaz de unir metales como cobre, hierro y zinc, según demuestran estudios de fluorescencia de rayos X (Wang et al. 2012). Diversos grupos de investigación en el mundo están centrando sus esfuerzos en estudiar estas interacciones metal-proteína para entender a nivel molecular cómo es que el metal impacta los procesos de agregación. Aunque aún no entendemos cuál es el papel que juegan los metales esenciales en estas enfermedades neurodegenerativas que afectan a la población de edad mayor, claramente el estudio de estas interacciones metal-proteína pueden darnos pistas sobre dicho papel, pistas que podrían ser utilizadas en el diseño de estrategias terapéuticas.

Por ahora, esperamos que el lector se vaya convencido de que los metales, como cobre, hierro, zinc y manganeso, son muy esenciales, ya que sin ellos no habría vida como la conocemos. Por otro lado, entender cómo se mueven o transportan en nuestro cuerpo, además de reconocer que sufren afectaciones durante el envejecimiento nos dará pistas sobre el papel que juegan en enfermedades crónico-degenerativas.

Referencias:

Binolfi, A., Quintanar, L., Bertocini, C., Griesinger, C., & Fernández, C. (2012). Bioinorganic chemistry of copper coordination to alpha-synuclein: Relevance to Parkinson's disease. *Coordination Chemistry Reviews*, 256(19-20), 2188-2201.

Davies, K., Bohic, S., Carmona, A., Ortega, R., Cottam, V., & Hare, D. et al. (2014). Copper pathology in vulnerable brain regions in Parkinson's disease. *Neurobiology Of Aging*, 35(4), 858-866.

Garza-Lombo, C., Posadas, Y., Quintanar, L., Gonsebatt, M., & Franco, R. (2018). Neurotoxicity linked to dysfunctional metal ion homeostasis and xenobiotic metal exposure: Redox signaling and oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*.

Wang, H., Wang, M., Wang, B., Li, M., Chen, H., & Yu, X. et al. (2012). Immunogold labeling and X-ray fluorescence microscopy reveal enrichment ratios of Cu and Zn, metabolism of APP and amyloid- β plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Metallomics*, 4(10), 1113.

Wang, J., Zhuang, Q., Zhu, L., Zhu, H., Li, T., & Li, R. et al. (2016). Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson's disease patients determined by postmortem and MRI measurements. *Scientific Reports*, 6(1).

Ver artículo completo [aquí](#).

Liliana Quintanar Vera

This entry was posted on Monday, March 5th, 2018 at 5:00 pm and is filed under [Ciencias Exactas](#), [Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.