

## Cobre (Cu): Reatividade, compostos de coordenação e atuação biológica

Copper (Cu): Reactivity, coordination compounds and biological action

Cobre (Cu): Reactividad, compuestos de coordinación y acción biológica

Recebido: 05/03/2024 | Revisado: 12/03/2024 | Aceitado: 12/03/2024 | Publicado: 16/03/2024

### Leonardo Marmo Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-1741>  
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil  
E-mail: [leonardomarmo@gmail.com](mailto:leonardomarmo@gmail.com)

### Alexandre de Oliveira Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8700-9611>  
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil  
E-mail: [alexandre\\_teixeira@ufsj.edu.br](mailto:alexandre_teixeira@ufsj.edu.br)

### Juliana Pereira Lyon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-8311>  
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil  
E-mail: [julianalyon@ufsj.edu.br](mailto:julianalyon@ufsj.edu.br)

### Resumo

O cobre (Cu) é um dos metais mais utilizados pelo ser humano e seu emprego, nas mais diversas aplicações, remonta a priscas eras. Apresentando uma versatilidade redox relativamente alta (mais do que três (3) estados de oxidação possíveis com significativa estabilidade: Cu(I); Cu(II); Cu(III); e Cu(IV)), é encontrado, principalmente, nos estados de oxidação +1 (íon cuproso, Cu(I)) e +2 (íon cúprico, Cu(II)). O cobre (Cu) apresenta uma química de coordenação extremamente rica e variada, a começar pelas significativas diferenças encontradas nas geometrias possíveis para os seus respectivos complexos metálicos. Cu(I) apresenta uma configuração eletrônica  $d^{10}$ , enquanto Cu(II) possui uma configuração  $d^9$  e Cu(III) constitui uma configuração  $d^8$ . Estas três (3) configurações eletrônicas distintas representam predisposições a geometrias de complexos metálicos diferenciadas (tetraédrica, octaédrica distorcida e quadrática planar, respectivamente). Destaca-se, igualmente, por ser um dos principais metais de transição no meio biológico, com especial atuação em sítios ativos de altamente relevantes metaloproteínas, tais como as hemocianinas e as proteínas azuis de cobre (Cu). O objetivo deste trabalho é apresentar um estudo introdutório à química do cobre (Cu), como especial atenção à sua química bioinorgânica, sobretudo a relação estrutura-função das metaloproteínas de cobre (Cu), através de “Revisão Narrativa de Literatura”. Assim sendo, este artigo apresenta a química do cobre (Cu), partindo das propriedades fundamentais deste elemento, passando pelas características do Cu como centro de coordenação e culminando com relevantes exemplos da atuação do Cu no meio biológico, em especial, atuando como sítio ativo de proteínas.

**Palavras-chave:** Complexos metálicos; Hemocianinas; Metais; Proteínas azuis de cobre.

### Abstract

Copper (Cu) is one of the metals most used by human beings and its use, in the most diverse applications, goes back ancient times. Presenting a relatively high redox versatility (more than three (3) possible oxidation states with significant stability: Cu(I); Cu(II); Cu(III); and Cu(IV)), it is found mainly in oxidation states +1 (cuprous ion, Cu(I)) and +2 (cupric ion, Cu(II)). Copper (Cu) presents an extremely rich and varied coordination chemistry, starting with the significant differences found in the possible geometries for its respective metallic complexes. Cu(I) has a  $d^{10}$  electronic configuration, while Cu(II) has a  $d^9$  configuration and Cu(III) constitutes a  $d^8$  configuration. These three (3) distinct electronic configurations represent predispositions to different metal complex geometries (tetrahedral, distorted octahedral and planar quadratic, respectively). It also stands out for being one of the main transition metals in the biological environment, with special action in active sites of highly relevant metalloproteins, such as hemocyanins and blue copper proteins (Cu). The aim of this work is to present an introductory study on the chemistry of copper (Cu), with special attention to its bioinorganic chemistry, especially the structure-function relationship of copper metalloproteins (Cu), through "Narrative Literature Review". In this way this article presents the chemistry of Copper (Cu), initiating from the fundamental properties of this element, commenting the copper (Cu) characteristics as coordination center, and finalizing with relevant examples of the copper (Cu) action in the biological medium, especially acting as active site of proteins.

**Keywords:** Metallic complexes; Hemocyanins; Metals; Blue copper proteins.

### Resumen

El cobre (Cu) es uno de los metales más utilizados por el ser humano y su uso, en las más diversas aplicaciones, se remonta a la antigüedad. Al presentar una versatilidad redox relativamente alta (más de tres (3) posibles estados de

oxidación con estabilidad significativa: Cu(I); Cu(II); Cu(III); y Cu(IV)), se encuentra principalmente en estados de oxidación + 1 (ion cuproso, Cu(I)) y +2 (ion cúprico, Cu(II)). El cobre (Cu) presenta una química de coordinación extremadamente rica y variada, comenzando por las diferencias significativas encontradas en las posibles geometrías de sus respectivos complejos metálicos. El Cu(I) tiene una configuración electrónica  $d^{10}$ , mientras que el Cu(II) tiene una configuración  $d^9$  y el Cu(III) constituye una configuración  $d^8$ . Estas tres (3) configuraciones electrónicas distintas representan predisposiciones a diferentes geometrías complejas de metales (tetraédrica, octaédrica distorsionada y cuadrática plana, respectivamente). Destaca también por ser uno de los principales metales de transición en el medio biológico, con especial acción en sitios activos de metaloproteínas de gran relevancia, como las hemocianinas y las proteínas azules de cobre (Cu). El objetivo de este trabajo es presentar un estudio introductorio a la química del cobre (Cu), con especial atención a su química bioinorgánica, especialmente a la relación estructura-función de las metaloproteínas del cobre (Cu), a través de "Narrative Literature Review". Por lo tanto, este artículo presenta la química del cobre (Cu), partiendo de las propiedades fundamentales de este elemento, pasando por las características del Cu como centro de coordinación y culminando con ejemplos relevantes del papel del Cu en el medio biológico, en particular, actuando como sitio activo de proteínas.

**Palabras clave:** Complejos metálicos; Hemocianinas; Rieles; Proteínas de cobre azul.

## 1. Introdução

O cobre (Cu) é um dos metais mais conhecidos e efetivamente empregados há mais tempo pela humanidade. De fato, o cobre (Cu) tem sido manipulado com diferentes aplicações desde a antiguidade.

O cobre é o terceiro metal mais comercializado no mundo, destacando-se por sua elevada condutibilidade elétrica e térmica, além de sua ductibilidade e resistência mecânica. Encontrado com elevada pureza na natureza, normalmente associa-se com outros elementos, na constituição de ligas, visando a uma maior viabilidade econômica em função de apresentar, nessas associações, uma qualidade maior, tendo-se em vista as demandas relacionadas a várias aplicações.

De fato, um dos empregos mais conhecidos para o cobre (Cu) é a sua aplicação na constituição de ligas metálicas. Entre as ligas metálicas mais empregadas, duas (2) fazem uso de cobre, a saber: o latão e o bronze. Ligas metálicas são associações feitas a partir de dois ou mais elementos químicos, sendo que um deles, necessariamente, trata-se de um elemento metálico.

O latão consiste em uma liga com 55% a 95% de cobre (Cu) associado a zinco (Zn) (entre 45% e 5% de participação do zinco (Zn)).

Já o bronze é uma liga formada por cerca de 67% de cobre (Cu) e aproximadamente 33% de estanho (Sn). Ademais, outros elementos como Zinco (Zn), chumbo (Pb) e fósforo (P). podem participar da constituição do bronze em bem menores concentrações percentuais.

Classificado como um metal de transição, pertence à chamada "primeira série de transição", tais como manganês (Mn, Z=25) (Moreira, 2024), ferro (Fe, Z=26) (Stadler, 1988; Walker, 1999; Sima, 1997; Moreira, 2023b), cobalto (Co, Z=27) (Moreira, 2023a) e níquel (Ni, Z=28). Apresentando número atômico 29 (Z=29) e massa atômica 63,54, possui configuração eletrônica  $[Ar] 3d^{10}4s^1$ . O cobre (Cu) pertence ao grupo 11, ao quarto período (primeira série de transição) e ao bloco *d*.

O cobre (Cu) pertence ao grupo ou família 11 (também conhecido como grupo ou família do cobre (Cu)). Além do cobre (Cu), compõem este grupo a prata (Ag) e o Ouro (Au). Todos os elementos do grupo onze (11) apresentam um elétron *s* externo, além de um nível *d* completo. Interessantemente, os elementos deste grupo tendem a apresentar mais diferenças do que semelhanças. De qualquer maneira, todos eles tendem a ser bons condutores de eletricidade e de calor e também tendem a ser pouco reativos (Lee, 1993).

São encontrados dois isótopos estáveis para o cobre (Cu) na natureza. Trata-se de  $^{63}\text{Cu}$ , que é o mais abundante (quase 70%), e o  $^{65}\text{Cu}$ . Ademais, entre os metais de transição da primeira série de transição, o cobre (Cu) destaca-se pela razoável estabilidade do estado de oxidação +1.

São raros os metais que apresentam mais de três (3) estados de oxidação relativamente estáveis. Nesse contexto, o manganês (Mn) é um metal que se notabiliza pela excepcional versatilidade redox (Moreira, 2024). Além do manganês (Mn), é

digna de nota a significativa ocorrência de, pelo menos, quatro (4) estados de oxidação razoavelmente estáveis para o cobre (Cu). De fato, apesar da maior estabilidade e ocorrência dos estados de oxidação Cu(I) e Cu(II), este metal de transição também apresenta os estados de oxidação Cu(III) e Cu(IV).

A química de coordenação do cobre (Cu) é muito ampla, abrangendo vários estados de oxidação viáveis para o centro de coordenação de cobre (Cu), dependendo das características dos respectivos ligantes de cada complexo. Vale registrar que os complexos de cobre (Cu) possuem um leque especialmente variado de geometrias possíveis, pois o seu número de coordenação (na linguagem de Alfred Werner, a “valência secundária”) pode variar substancialmente, a depender da configuração eletrônica dos subníveis *d*. Realmente, configurações  $d^7$  e  $d^9$  tendem a apresentar geometrias octaédricas distorcidas, devido ao chamado “Efeito Jahn-Teller” (distorção tetragonal), enquanto a configuração  $d^8$  tem predisposição a apresentar a geometria quadrática planar, com número de coordenação quatro (4), pois ocorreria a condição extrema da distorção tetragonal, que inviabilizaria a coordenação dos chamados “ligantes axiais” (ligantes presentes no denominado eixo z, isto é, em contato direto com o orbital  $dz^2$ ). Por outro lado, a configuração eletrônica  $d^{10}$  geraria uma situação bem menos previsível em termos de números de coordenação, os quais irão depender diretamente dos ligantes envolvidos e do ambiente químico circunvizinho ao referido composto.

O cobre (Cu) possui uma altíssima relevância no meio biológico, sendo encontrado em metaloproteínas carregadoras de oxigênio, tais como as hemocianinas, e também atuando na enzima superóxido-dismutase (SOD), entre outras ocorrências.

Um capítulo à parte dentro da química biológica do cobre (Cu) trata-se da sua atuação como centro de coordenação de um complexo binuclear, o qual se encontra inserto no sítio ativo de uma proteína responsável pelo carregamento de oxigênio em um vasto grupo de seres vivos, abrangendo moluscos e artrópodes. As metaloproteínas em questão são conhecidas como hemocianinas e representam para a hemolinfa dessas espécies animais o que a hemoglobina representa para a espécie humana, entre outras espécies.

O objetivo deste trabalho é apresentar um estudo introdutório à química do cobre (Cu), como especial atenção à sua química bionorgânica, sobretudo no que concerne à relação estrutura-função das metaloproteínas de cobre (Cu). Assim sendo, o presente artigo apresenta a química do cobre (Cu), partindo das propriedades fundamentais deste elemento, passando pelas características do Cu como centro de coordenação e culminando com relevantes exemplos da atuação do Cu no meio biológico, em especial, atuando como centro metálico e/ou sítio ativo de diversas metaloproteínas.

## 2. Metodologia

O presente manuscrito representa um artigo de revisão de literatura (“Revisão Narrativa de Literatura” (Pereira, 2018)), o qual foi elaborado por meio de uma avaliação de importantes publicações relacionadas ao tema central. De fato, esse estudo foi desenvolvido com uma atenção voltada a referências clássicas e artigos representativos das subáreas da química e ciências correlacionadas, abordadas direta e/ou indiretamente neste trabalho. Tais referências foram consideradas e organizadas, no presente texto, de maneira multidisciplinar e acessível. As palavras-chaves do presente artigo assim como os termos integrantes do título do manuscrito foram priorizadas nas estratégias de busca virtual em várias bases de dados, tais como “Web of Science”; “Scopus”; “Google Scholar”, entre outras.

## 3. As Propriedades Redox do Cobre (Cu)

Para um metal de transição, sobretudo da primeira série, é digno de nota o fato de que o cobre (Cu) apresenta o estado de oxidação +1 estável. Realmente, metais como manganês (Mn) podem apresentar o estado de oxidação +1 somente sob condições específicas. No caso de Mn(I), é usual a ligação de vários ligantes ácidos- $\pi$  (ligantes  $\pi$ -receptores), de maneira que, estimulando uma significativa retrodoação- $\pi$  do metal para o ligante, o estado de oxidação +1 (associado a uma configuração

eletrônica  $d^9$ ) possa ser minimamente estabilizado em determinados complexos metálicos (Moreira, 2024). Outros metais, tais como o Ferro (Fe,) têm no estado de oxidação +1 um número de oxidação (NOX) ainda mais inusual (muito embora possível).

O estado de oxidação +1 fornece ao cobre (Cu) características “moles” (ou “macias”), em concordância com o conceito ácido-base de Pearson (conceito de ácidos e bases “duros” e “moles”, o qual é baseado, por sua vez, no próprio conceito ácido-base de Lewis) (Farias, 2005). Portanto, o chamado íon cuproso (Cu(I)) apresenta maior tendência a interagir com bases “moles” ou “macias”.

No que se refere ao íon cúprico (Cu(II)), significativas diferenças são observadas. Obviamente, a relação carga/raio é substancialmente alterada em relação ao cátion cuproso (Cu(I)). Cu(II) apresentaria bem menor polarizabilidade em relação a Cu(I), caracterizando-se por ser um ácido de Lewis “intermediário” (ou “borderline”), na classificação de Pearson.

Além disso, Cu(II) seria um estado de oxidação bem mais estável do ponto de vista redox, sendo observado em um maior leque de ambientações químicas (Lee, 1993).

Os estados de oxidação Cu(III) e Cu(IV) já são considerados significativamente oxidantes, e ocorreriam somente em determinadas condições especiais. Vale, igualmente, acrescentar, que tanto Cu(III) como Cu(IV) seriam classificados pelo conceito de Pearson como ácidos “duros”, fazendo com que os mesmos apresentassem uma maior afinidade química por bases igualmente “duras”.

#### 4. A Química de Coordenação do Cobre (Cu)

Complexos de Cu(II) com número de coordenação quatro (4) tendem a apresentar a geometria quadrática planar, enquanto complexos de Cu(I), que possuam esse mesmo número de coordenação (4), tendem a apresentar a geometria tetraédrica (Farias, 2005). Isto ocorre pois Cu(II) apresenta a configuração eletrônica  $d^9$ , com uma muito intensa distorção tetragonal (“Efeito Jahn-Teller”), a qual, neste caso, estabiliza uma geometria típica de centros metálicos com configuração eletrônica  $d^8$ .

Por outro lado, Cu(I) apresenta configuração eletrônica  $d^{10}$ , isto é, apresenta o subnível de energia  $d$  completo. Esta configuração eletrônica de “camada fechada”, como é conhecida popularmente, tende a favorecer mais notadamente o arranjo espacial tetraédrico.

Vale comentar que complexos de Cu(I) tricoordenados, muito embora significativamente menos numerosos que os complexos de Cu(I) tetracoordenados, são razoavelmente estáveis e bem descritos na literatura (Haddad, 2001).

É digno de nota, igualmente, que complexos macrocíclicos de cobre (Cu) têm sido utilizados como estrutura central de complexos metálicos multinucleares, naquilo que se convencionou denominar de “química supramolecular” (Matsumoto, 2009; Toma, 2000). De fato, porfirinas (tais como porfirinas e ftalocianinas de cobre (Cu)) podem ser empregadas como centro de um mais amplo arranjo supramolecular, o qual envolve, frequentemente, um número considerável de complexos metálicos periféricos, tais como complexos de rutênio (Ru) ou ferro (Fe), entre outros metais de transição (Matsumoto, 2009; Toma, 2000).

#### 5. A Química Biológica do Cobre (Cu)

O cobre (Cu) é um metal que possui grande relevância biológica, possuindo uma participação marcante em vários processos metabólicos. De fato, ao lado de ferro (Fe), zinco (Zn), entre outros, é um dos metais de maior destaque no meio biológico (Nakagaki, 2006). No entanto, ao contrário do ferro (Fe), o cobre (Cu), em princípio, teria se tornado importante somente a partir do oxigênio ( $O_2$ ) ter se estabelecido na atmosfera de nosso planeta, passando a ser disponível como sais de Cu(II) solúveis (Schriver, 2008).

O cobre (Cu) é encontrado em diversas enzimas do grupo das oxidases; em transportadores de oxigênio ( $O_2$ ) em

invertebrados; e no sistema fotossintético (Lee, 1993).

Também é digno de nota que, no caso específico do ser humano, o cobre (Cu) atua no mecanismo de fixação de ferro (Fe) na hemoglobina humana (HbH).

As funções biológicas do cobre (Cu), principalmente associado a sítios ativos de proteínas e/ou enzimas, abrangem transferência eletrônica, transporte de oxigênio, oxigenação, oxidação, redução, e reações de desproporcionamento (Mukerjee, 2003).

O cobre (Cu) é um elemento traço essencial para os seres vivos, mas também possui uma significativa toxicidade potencial, sobretudo em função da sua predisposição a sofrer alterações em seu estado de oxidação, quando na forma de íon livre. Assim, para que as proteínas cobre-dependentes desempenhem as suas funções de maneira adequada, faz-se necessário que o respectivo íon de cobre (Cu) esteja especificamente compartimentalizado em concentrações apropriadas, tanto no meio intracelular como no ambiente extracelular (Koury, 2007).

Vale registrar, igualmente, a ampla utilização de complexos de cobre (Cu), sobretudo Cu(II), em medicina (Iakovidis, 2011; Hussain, 2019). De fato, complexos de cobre(II) têm sido empregados como agentes antivirais e antibacterianos (Iakovidis, 2011) assim como têm sido aplicados como potenciais agentes anticâncer e anti-inflamatórios (Hussain, 2019).

## 6. O Papel Nutricional do Cobre (Cu) em Diferentes Espécies

Vários trabalhos têm evidenciado que ruminantes em pastejo são susceptíveis de sofrer deficiência de cobre (Cu) e/ou excesso de Molibdênio (Mo), enquanto em espécies monogástricas mantidas à base de grãos, observa-se o inverso. De fato, a relação cobre-molibdênio (Cu-Mo) vem sendo significativamente demonstrada em vários estudos nutricionais (McDowell, 1992).

A partir do trabalho de Hart, em 1928, ficou evidente a participação do cobre (Cu) na produção de hemoglobina e no crescimento de ratos. Subsequentemente, ficou cada vez mais claro que uma série de enfermidades frequentes em animais de criação estariam associadas à deficiência deste nutriente. Realmente, após constatar-se o papel do cobre (Cu) na hematopoiese, ficou evidente a participação de cobre (Cu) em algumas enzimas em atuações oxidativas, tais como a tirosinase, a aminooxidase e o ácido ascórbico oxidase (McDowell, 1992).

## 7. Proteínas Azuis de Cobre (Cu)

Entre os mais importantes sistemas redox encontrados em química bioinorgânica (também chamada “bioquímica inorgânica”), é possível citar: a) o sistema tetraédrico alto-spin Fe(II)/Fe(III) em rubredoxinas, ferredoxinas etc.; b) o sistema octaédrico baixo-spin Fe(II)/Fe(III) em citocromos; e c) o sistema pseudotetraédrico Cu(I)/Cu(II) nas proteínas azuis de cobre, tais como estelacianina, plastocianina e azurina (Huheey, 1993). Huheey comenta, baseado em Gray, que tais centros redox seriam adaptados à troca eletrônica sem mudança no estado de spin, implicando que pouco ou nenhum movimento dos ligantes seriam ocasionados (vide “Princípio de Franck-Condon”) (Huheey, 1993; Gray, 1986).

## 8. Hemocianinas

Hemocianinas (HCs) são metaloproteínas de elevada massa molecular encontradas na hemolinfa de dois filos, Arthropoda e Mollusca (Bonaventura, 1979), e, eventualmente, até mesmo em outros grupos, como, por exemplo, nos próprios insetos (Hagner-Holler, 2004).

A massa molecular total da estrutura supramolecular envolvendo todas as subunidades protéicas (todas as cadeias polipeptídicas) é tão elevada, que, em alguns casos, tais proteínas são chamadas de “mega-hemocianina” (neste caso

específico, uma hemocianina (HCs) de molusco) (Lieb, 2010). De fato, já é conhecido há algum tempo que as massas moleculares de HCs de moluscos especificamente são extraordinariamente elevadas (Makino, 1972).

A estrutura fundamental de algumas hemocianinas (HCs) envolveriam um hexâmero de subunidades polipeptídicas semelhantes ou diferentes, e dois íons de cobre (Cu) que constituiriam sítios de ligação do oxigênio (Cu(A) e Cu(B)), cada um destes íons de cobre ligados a três (3) resíduos de histidina). Algumas hemocianinas (HCs) existiriam como múltiplos hexâmeros, constituindo estruturas supramoleculares de agregação maiores, como, por exemplo, perfazendo um dodecâmero ou até mesmo um arranjo com 24 hexâmeros (Jiewkok, 2015).

A hemolinfa destes respectivos filos representaria o correspondente ao sangue dos seres humanos, com a diferença de que a hemocianina, e não a hemoglobina, corresponderia à metaloproteína transportadora de oxigênio (O<sub>2</sub>). De fato, hemolinfa e fluido coelômico corresponderiam aos equivalentes invertebrados do sangue (Coates, 2017).

A hemocianina, além de sua função de transporte e estocagem de oxigênio molecular (O<sub>2</sub>), apresenta outras relevantes funções metabólico-fisiológicas, tais como regulação osmótica, formação do exoesqueleto, síntese de melanina, esclerotização cutícula, “muda de peles”, atividades oxidativas, transporte de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) etc. (Kong, 2016; Weber, 1981; Jiewkok, 2015).

A cor apresentada pela hemolinfa hemocianínica seria azul quando oxigenada e incolor quando desoxigenada. Vale registrar que as hemocianinas, assim como as próprias hemeritrinas, são potentes efetores da resposta imunológica (imunidade inata), sob determinadas condições fisiológicas (Coates, 2017).

O sítio de ligação do oxigênio (O<sub>2</sub>) é constituído por dois íons de cobre (Cu) e a forma oxigenada consiste em um centro binuclear de Cu(II) em que os dois (2) íons de cobre (Cu) estão ligados por uma ponte di-hapto (Schriver, 2008). Cada íon de cobre (Cu) seria mantido dentro da estrutura proteica através de ligações a três (3) resíduos de histidina (Beltramini, 1995).

Em verdade, em ambos os filos (Arthropoda e Mollusca), o sítio de ligação do oxigênio (O<sub>2</sub>) abrange um par de íons de cobre (Cu), os quais estão, ambos, no estado de oxidação Cu(I) para a forma “desoxi” (ou “deoxi”). Portanto, a desoxi-hemocianina apresenta dois (2) íons cuprosos (Cu(I)), que representa um estado de oxidação menos usual, o qual deve ser mantido estável em função da ambiência química característica do bolsão do respectivo sítio ativo.

A partir do processo de ligação à molécula de oxigênio (O<sub>2</sub>), os íons de cobre (Cu) mudam seus estados de oxidação para Cu(II) (passam, portanto, a ser dois (2) íons cúpricos), ao passo que o oxigênio molecular passa a se apresentar como ânion peróxido (O<sub>2</sub><sup>2-</sup>) (Van Holde, 2001).

A hemocianina é um oligômero, sendo que cada monômero contém um par de íons de cobre (Cu) muito próximos (Schriver, 2008), os quais serão os responsáveis diretos pela ligação ao oxigênio molecular (O<sub>2</sub>). Ao contrário da hemoglobina humana (HBh), a hemocianina (HC) é extracelular, o que é comum para metaloproteínas de cobre.

Determinadas hemocianinas possuem a maior cooperatividade encontrada na natureza, com coeficientes de Hill acima de nove (9) (Van Holde, 2001; Loewe, 1978). Além disso, tem sido considerado um referencial paradigmático para o estudo de hemocianinas o conceito que estabelece que a afinidade por oxigênio (O<sub>2</sub>) e a cooperatividade da respectiva estrutura supramolecular é otimizada para uma certa faixa de temperatura. Assim sendo, condições ambientais que envolvem variações mais drásticas de temperatura poderiam, em princípio, afetar de maneira bastante pronunciada a relação estrutura-função destas estruturas macromoleculares (Decker, 2007).

De fato, no caso dos animais pecilotérmicos, o impacto de variações de temperatura ambiental poderia causar modificações estruturais e físico-químicas muito interessantes, sobretudo em se tratando de metaloproteínas com tão ampla gama de funções.

## 9. Considerações Finais

A química do cobre (Cu) apresenta uma amplitude de aplicações das mais vastas entre os metais de transição. De fato, o Cu é encontrado em diferentes setores econômicos, apresentando importantes papéis na química metalúrgica e na química de materiais. O Cu apresenta um numeroso volume de compostos de coordenação, os quais são buscados na natureza por meio da síntese laboratorial a fim de prover os mais distintos objetivos aplicativos. No que se refere à química biológica do cobre (Cu), podemos afirmar que tal subárea constitui um capítulo à parte no estudo deste metal da primeira série de transição, devido tanto à sua relevância propriamente dietética, isto é, seu papel nutricional para diversas espécies animais (com requisições nutricionais muito variadas de uma espécie para outra), assim como para o estudo da sua atuação intrínseca ao meio biológico, sobretudo associado à fixação de ferro e mais especialmente no que se refere às metaloproteínas de cobre.

Entre as proteínas que apresentam cobre em seus respectivos sítios ativos, destacam-se as chamadas “proteínas azuis de cobre” e as hemocianinas, as quais apresentam uma estrutura verdadeiramente extraordinária, tanto no que diz respeito à estupenda massa molecular total de seu arranjo supramolecular (estrutura quaternária da proteína) como no que concerne à relação estrutura-função e às peculiaridades físico-químicas de suas diversas ações bioquímico-fisiológicas.

É possível propor, como sugestões para trabalhos futuros, um maior aprofundamento do estudo da relação estrutura-função das hemocianinas, que, sem favor, constitui um dos mais notáveis e complexos sistemas macromoleculares biológicos, com amplos desafios no que diz respeito ao entendimento de sua ação em diferentes tecidos biológicos de diferentes espécies bem como em relação a possíveis aplicações biotecnológicas, que poderiam ser testadas futuramente, tais como a avaliação de sua performance como protótipo de biossensor e também, no que se refere a complexos macrocíclicos de cobre(Cu), como estrutura central supramolecular em complexos metálicos multinucleares, com amplo leque de funções e aplicações (Matsumoto, 2009).

Ademais, ainda sobre sugestões para trabalhos futuros, é digno de nota a promissora aplicação de complexos de cobre, sobretudo Cobre(II), como agentes anti-inflamatórios e anticâncer (Hussain, 2019), e também como agentes antivirais e antimicrobianos (Iakovidis, 2011). Grandes perspectivas abrem-se para cada uma dessas supracitadas aplicações para complexos de cobre (Cu), as quais são, indiscutivelmente, de altíssima relevância para a sociedade.

## Referências

- Beltramini, M., Bubacco, L., Casella, L., Alzuet, G., Gullotti, M., & Salvato, B. (1995). The oxidation of hemocyanin – Kinetics, reaction mechanism and characterization of Met-hemocyanin product. *European Journal of Biochemistry*, 232, 98-05.
- Bonaventura, J., Brunori, M., Wilson, M. T., Martin, J. P., Garlick, R. L., & Davis, B. J. (1978). Propriedades das hemoglobinas isoladas de artrópodos e moluscos do rio Amazonas. *Acta Amazonica*, 8, (4), 337-45.
- Coates, C. J., & Decker, H. (2017). Immunological properties of oxygen-transport proteins: hemoglobin, hemocyanin and hemerythrin. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74, 293-17.
- Decker, H., Hellmann, N., Jaenicke, E., Lieb, B., Meissner, U., & Markl, J. (2007). Minireview: Recent progress in hemocyanin research. *Integrative and Comparative Biology*, 47, (4), 631-44.
- Farias, R. F. (org.). (2005). *Química de Coordenação – fundamentos e atualidades*. Editora Átomo. Campinas-SP. 316p.
- Gray, H. B. (1986). Long-range Electron-transfer in Blue Copper Proteins. *Chemical Society Reviews*, 15, 17-30.
- Haddad, P. S., Mauro, A. E., & Frem, R. C. G. (2001). Borohidreto Complexos de Cobre (I) contendo difosfinas. Caracterização espectroscópica e comportamento térmico. *Química Nova*, 24, (6), 786-89.
- Hagner-Holler, S., Schoen, A., Erker, W., Marden, J. H., Rupprecht, R., Decker, H., & Burmester, T. (2004). A respiratory hemocyanin from an insect. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 101, (3), 871-74.
- Huheey, J. E., Keiter, E. A., & Keiter, R. L. (1993). *Inorganic Chemistry – Principles of Structure and Reactivity*, (4a ed.), Harper Collins College Publishers.
- Hussain, A., AlAjmi, M. F., Rehman, M. T., Amir, S., Husain, F. M., Alsahme, A., Siddiqui, M. A., AlKhedhairi, A. A., & Khan, R. A. (2019). Copper(II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies. *Nature – Scientific Reports*, 9, 5237(17p.).

- Iakovidis, I., Delimaris, I., & Piperakis, S. M. (2011). Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach. *Molecular Biology International*, 2011, 1-13.
- Jiewkok, A., Tsukimura, B., & Utarabhand, P. (2015). Purification and molecular cloning of hemocyanin from *Fenneropenaeus merguensis* (De Man, 1888): Response to vibrio harveyi exposure. *Journal of Crustacean Biology*, 35, (5), 659-69.
- Kong, Y., Chen, L., Ding, Z., Qin, J., Sun, S., Wang, L., Ye, J. (2016). Molecular Cloning, Characterization, and mRNA Expression of Hemocyanin Subunit in Oriental River Prawn *Macrobrachium nipponense*. *International Journal of Genomics*, 6404817, 1-9.
- Koury, J. C., Oliveira, C. F., & Donangelo, C. M. (2007). Associação da concentração plasmática de cobre com metaloproteínas cobre-dependentes em atletas de elite. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 13, (4), 259-62.
- Lee, J. D. (2003). Química Inorgânica não tão Concisa [trad. Henrique E. Toma; Koiti Araki, Reginaldo C. Rocha]. Editora Edgar Blücher Ltda., São Paulo-SP, Primeira Edição (terceira reimpressão da 5aed inglesa).
- Lieb, B., Gebauer, W., Gatsogiannis, C., Depoix, F., Hellmann, N., Harasewych, M. G., Strong, E. E., Markl, J. (2010). Molluscan mega-hemocyanin: an ancient oxygen carrier tuned by a ~550kDa polypeptide. *Frontiers in Zoology*, 7, 1-14.
- Loewe, R. (1978). Hemocyanins in spiders. *Journal of Physiology B*, 128, 161-68.
- Makino, N. (1972). Hemocyanin from *Dolabella auricularia* IV. Dissociation by DEAE-Cellulose. *Journal of Biochemistry*, 72, 29-37.
- Matsumoto, M. Y., Toyama, M. M., Mayer, I., Winnischofer, H., Araki, K. & Toma, H. E. (2009). Electronic Conduction and Electrocatalysis by Supramolecular Tetra-ruthenated Copper Porphyrazine Films. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20, (4), 728-36.
- McDowell, L. R. (1992). Minerals in Animal and Human Nutrition. Academic Press. Florida. 1-25 e 396-06.
- Moreira, L. M., Lyon, J. P., Pereira, C., Silva, R. S., & Schultz, M. S. (2024). Manganês (Mn): Propriedades redox, química de coordenação e implicações biológicas. *Research, Society and Development*, 13, (2), 1-9.
- Moreira, L. M., Lyon, J. P., & Teixeira, A. O. (2023a). A relação estrutura-atividade da vitamina b12 e das cobalaminas e suas correlações nutricionais. *Research, Society and Development*, 12, (11), e05121143658.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2023b). A flexibilidade dos anéis macrocíclicos e as diferentes conformações espaciais de compostos macrocíclicos metalados e não-metalados. *Research, Society and Development*, 12, (10), e28121043407.
- Mukherjee, R. N. (2003). The bioinorganic chemistry of copper. *Indian Journal of Chemistry*, 42, (A), 2175-84.
- Nakagaki, S., Friedermann, G. R., & Caiut, J. M. A. (2006). Metil coenzima M redutase (MCR) e o fator 430 (F430). *Química Nova*, 29, (5), 1003-08.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [free e-book/repositório.ufsm.br]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM. [https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica\\_final.pdf](https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf)
- Shriver, D. F., Atkins, P. W., Overton, T. L., Rourke, J. P., Weller, M. T., & Armstrong, F. A. (2008). *Química Inorgânica* [Trad. Roberto B. Farias; Cristina M. P. dos Santos], 4ed. Artmed Editora S. A., Porto Alegre-RS.
- Sima, J., & Makanova, J. (1997). Photochemistry of iron(III) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 160, 161-89.
- Stadler, E. Estudos de Reatividade de Complexos Macrocíclicos de Ferro(II). São Paulo-SP, 143p. Tese (Doutorado) Instituto de Química, Universidade de São Paulo. Brasil. 1988.
- Toma, H. E. (2000). *Supramolecular Chemistry and Technology*. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 72, (1), 5-25.
- Van Holde, K. E., Miller, K. I., & Decker, H. (2001). Hemocyanins and Invertebrate Evolution. *The Journal of Biological Chemistry*, 276, (19), 15563-66.
- Walker, F. A. (1999). Magnetic spectroscopic (EPR, ESEEM, Mössbauer, MCD and NMR) studies of low-spin ferriheme centers and their corresponding heme proteins. *Coordination Chemistry Reviews*, 185-186, 471-34.
- Weber, R.E., Hagerman, L. (1981). Oxygen and carbon dioxide transpoting qualities of hemocyanin in the hemolymph of a natant decapod *Palaemon adspersus*. *Journal of comparative physiology*, 145, 21-27.