

Danos bioquímicos e neuronais promovidos por diferentes espécies de Mn(III)

Tatiana Araujo Pereira^{1*} (PG); Raul Bonne Hernandez² (PQ); Breno Pannia Espósito (PQ)¹.

¹ Instituto de Química – USP; ² Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas – UNIFESP. tatiana.pereira@usp.br

Palavras Chave: manganês, tirosina, neurônio, toxicidade, redox.

Introdução

Manganês é um elemento-traço essencial, porém, exposição a elevadas doses desse metal provoca danos neurológicos cujos sintomas se assemelham aos da doença de Parkinson¹. A toxicidade do Mn depende também de sua especiação, e, de acordo com a literatura, Mn(III) é acumulado em maior quantidade no cérebro². Nesse sentido, este trabalho descreve resultados de danos oxidativos ao aminoácido tirosina (Tyr) e a toxicidade neuronal provocados por citrato, pirofosfato e salicilenodiamina de Mn(III) (respectivamente, MnCit, MnPPi e EUK8).

Resultados e Discussão

Testou-se a oxidação da Tyr pelos complexos, em presença e ausência de H₂O₂, em proporção 1:1. O produto, a ditirosina(diTyr), foi detectado através de seu espectro de fluorescência, com $\lambda_{\text{máx}} \sim 400 \text{ nm}^3$ (Figura 1). Quando em meio ácido, a Tyr não emite fluorescência significativa ao ser excitada em 284 nm, ao contrário da diTyr. Por isso, todas as soluções foram analisadas nessas condições.

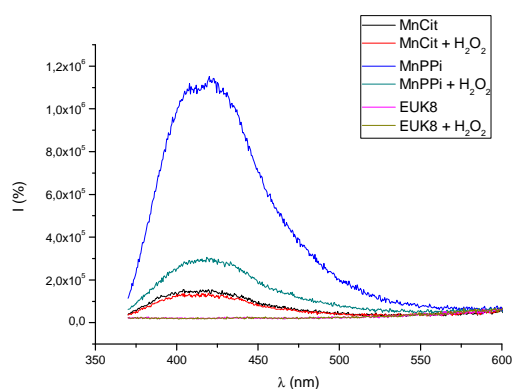


Figura 1. Formação de ditirosina induzida pelos complexos.

Para estudo de neurotoxicidade do Mn, foram preparadas culturas de células neuronais granulares cerebelares de filhotes de camundongos sete dias após o nascimento. A viabilidade celular foi avaliada por meio de ensaios com MTT (Tabela 1).

Tabela 1. EC50 (μM) dos complexos estudados.

Complexo	MnCit	MnPPi	EUK 8
EC50	22,4±2,7	32,2±11,3	35,6±2,4

Observa-se o MnPPi como o complexo mais oxidante da Tyr, seguido pelo MnCit. A presença de H₂O₂ não favoreceu a formação da diTyr, possivelmente pela oxidação preferencial do peróxido. Os efeitos dos complexos sobre aminoácidos em meio aquoso não necessariamente refletem sua toxicidade biológica, mas é interessante notar que as espécies mais pró-oxidantes da Tyr apresentam uma tendência a maiores toxicidades (Tabela 1). Outros substratos biologicamente relevantes (albumina, dopamina, metionina) estão sendo investigados.

Embora EUK8 seja mais estável que o MnCit em pH fisiológico, ele apresentou menor neurotoxicidade e baixa formação de ditirosina, sugerindo que diferentes espécies podem ter acesso a diferentes alvos biológicos⁴, e que a modulação das propriedades redox do metal pelos ligantes desempenha papel crucial na sua toxicidade, evidenciando a importância do conhecimento da especiação na metaloquímica da neurodegeneração.

Conclusões

Diferentes espécies de Mn(III) induzem diferentes danos em biomoléculas essenciais ao metabolismo neuronal, o que se traduz, ao menos em parte, nas distintas toxicidades em neurônios cerebelares.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio da CNPQ e FAPESP.

¹ Santos, Ana Paula Marreilha dos, Milatovic, Dejan, Au, Catherine, Yin, Zhaobao, Batoreu, Maria Camila C., Aschner, Michael, *Brain Research* **2010**, 1326,152-161.

² Aschner, M., Guilarte, T. R., Schneider, J. S., Zheng, W., *Toxicology and Applied Pharmacology* **2007**, 221 (2), 131-147.

³ Lee, Dong-Ik, Hwang, Sangpill, Choi, Jee Yun, Ahn, Ik-Sung, Lee, Chang-Há, *Process Biochemistry* **2008**, 43 (9), 999-1003.

⁴ Hernández, R.B, *Manganês: o papel do fracionamento químico e da especiação como determinants de seu comportamento geoquímico e neurotóxico nos organismos em desenvolvimento. Tese de doutorado, IQ-USP, 2009.*