

3 LIGANTES

Serão descritos os principais aspectos químicos e biológicos dos ligantes estudados neste trabalho. A importância desse capítulo fundamenta-se no fato de que os aminoácidos são as unidades básicas das proteínas, e estas por sua vez são constituintes importantes dos organismos. Desse modo, o estudo de formação de complexos estáveis entre aminoácidos e íons metálicos, essenciais ou tóxicos, é fundamental para compreender o envolvimento desses complexos nos sistemas biológicos.

3.1 Aspectos biológicos

Os aminoácidos são as unidades básicas das proteínas, sendo que um α -aminoácido é constituído de um grupamento amino, uma carboxila, um átomo de hidrogênio e um grupamento R diferenciado, todos eles ligados a um átomo de carbono, denominado carbono α . A atividade ótica dos aminoácidos deve-se ao arranjo tetraédrico dos quatro grupamentos diferentes ao redor do C- α . As duas formas especulares se conhecem como os isômeros L (levo) e D (destro), sendo que somente os aminoácidos L são constituintes das proteínas [3.1].

No estado sólido e em solução, os aminoácidos podem coordenar através dos átomos doadores nitrogênio e oxigênio, respectivamente, dos grupos amino e carboxilato. Os grupamentos R de alguns aminoácidos também podem ser coordenantes.

Uma pequena quantidade de aminoácidos numa dieta equilibrada já é o suficiente para suprir as necessidades do organismo em suas mais diversas atividades. As necessidades de aminoácidos são geralmente muito específicas, visto suas limitações genéticas na capacidade de sintetizar essas moléculas.

Estudos demonstram que o número de reações enzimáticas que são processadas na biosíntese dos aminoácidos essenciais é relativamente elevado [3.2]. Os aminoácidos não essenciais possuem poucas etapas reacionais em sua

via metabólica principal, em contraste com os aminoácidos essenciais (como a treonina e a arginina) que precisam de seis ou sete etapas na sua biosíntese enzimática.

A glicina, além de participar na biosíntese de vários compostos, é um transmissor inibitório principalmente na medula espinhal, agindo no seu próprio receptor que funcionalmente lembra o receptor GABA (ácido gama-aminobutírico). A síntese da glicina, demonstrada na figura 3.1, inicia-se a partir do 3-D-fosfoglicerato, intermediário da via glicolítica, o qual, através de compostos fosforilados (fosfodroxipiruvato e fosfoserina) dá lugar à serina e à glicina. De forma análoga aos demais aminoácidos neurotransmissores, a glicina e o GABA se encontram presentes em concentrações elevadas, o que provavelmente explica a sua participação dentro do metabolismo geral de forma muito ativa, como na biosíntese de compostos como o grupo heme, as purinas, as proteínas, os nucleotídeos e os ácidos nucléicos [3.3].

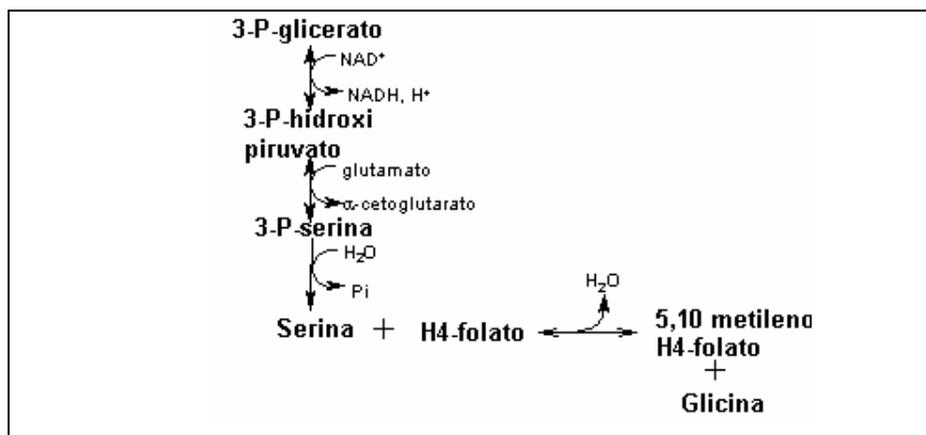


Figura 3.1 Esquema de síntese do aminoácido glicina

O aminoácido ácido guanidoacético é sintetizado principalmente nos rins a partir da glicina e da arginina pela ação da enzima glicina amidinotransferase (transaminase), [3.4, 3.5]. Posteriormente, é transportado para o fígado onde é metilado para a formação da creatina, catalisada pela enzima guanidinometiltransferase, sendo por isso considerado um precursor da creatinina atuando como um substrato essencial para o metabolismo da energia muscular [3.6, 3.7]. A figura 3.2 mostra um esquema das reações enzimáticas que resultam na formação da creatinina e a participação do ácido guanidoacético.

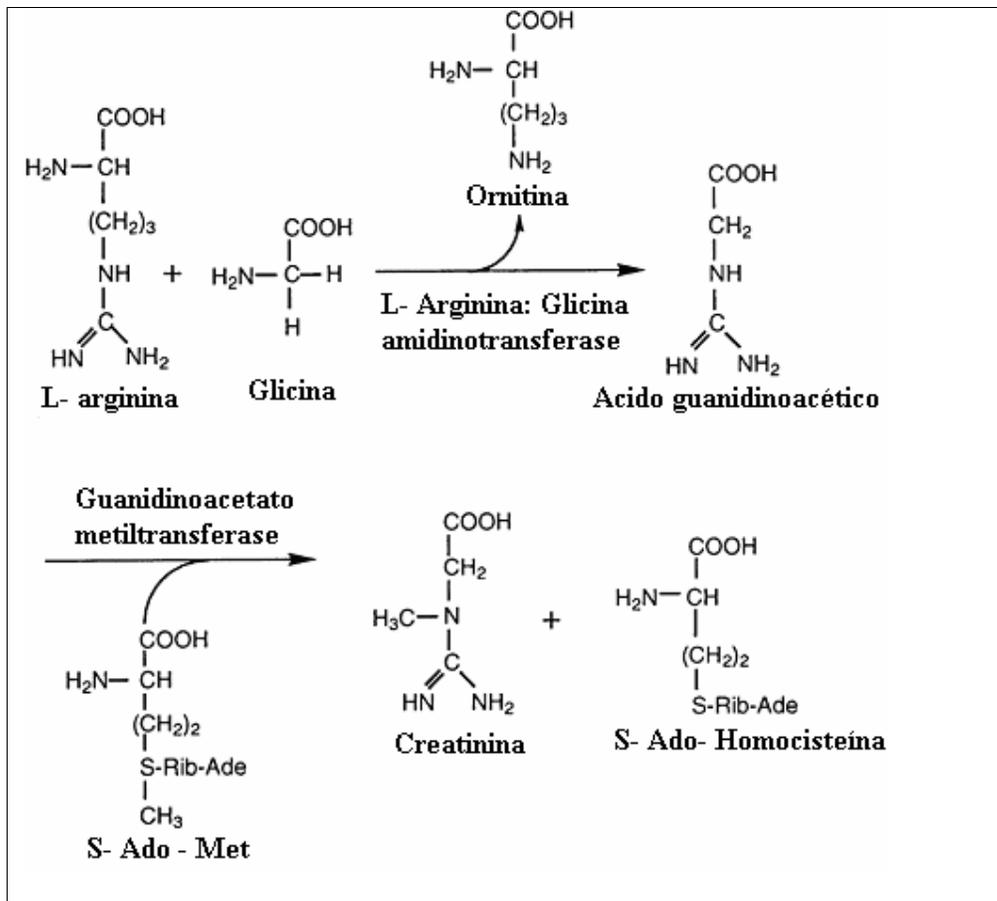


Figura 3.2 Esquema das reações enzimáticas resultando na formação da creatinina e participação do ácido guanidinoacético.

Atua no metabolismo renal devido à sua síntese nos rins a partir da arginina, onde está concentrado; apresenta capacidade de diminuir o nível total de colesterol no plasma por ser um bom acceptor metila, assim como a cianocobalamina [3.8, 3.9]. O principal sítio de síntese de ácido guanidinoacético está sendo usado também como um marcador sensível da integridade dos túbulos renais, sinalizando muitas falências renais crônicas.

3.2 Aspectos químicos

3.2.1 Glicina

Conhecido também como ácido aminoacético e ácido 2- amino-etanóico, é um aminoácido apolar, não essencial e que apresenta uma massa molecular de 75,07 daltons. Por ser o aminoácido mais simples, auxilia significativamente no estudo da química desses grupamentos. Apresenta fórmula geral $C_2H_5NO_2$. O ponto isoelétrico da glicina ou pH isoelétrico, está centrado entre o pK de seus dois grupos ionizáveis, do grupo amino e do grupo ácido carboxílico.

A glicina é um aminoácido que tem somente um átomo de hidrogênio em sua cadeia lateral, e é também o único aminoácido que não é opticamente ativo. A estrutura da glicina é ilustrada na figura 3.3.

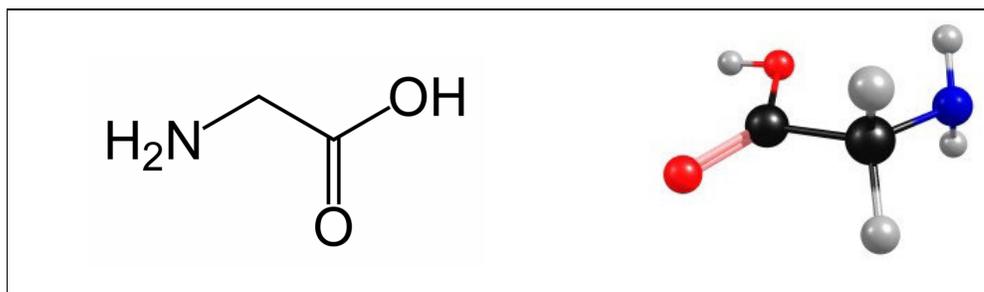


Figura 3.3 Estrutura do aminoácido glicina.

3.2.2 Serina

Apresenta uma massa molecular de 105,09 daltons, sendo também denominado ácido 2-amino-3-hidroxiopropanóico, hidroxilamina e ácido amino-hidroxiopropiônico.

A serina é classificada como um aminoácido polar neutro, de fórmula geral $C_3H_7NO_3$. A serina é diferenciada do aminoácido alanina pela substituição de um dos hidrogênios metílicos por um grupo hidroxílico. Isto lhe permite formar

ligações de hidrogênio pelo grupo hidroxila. A estrutura da serina é ilustrada na figura 3.4.

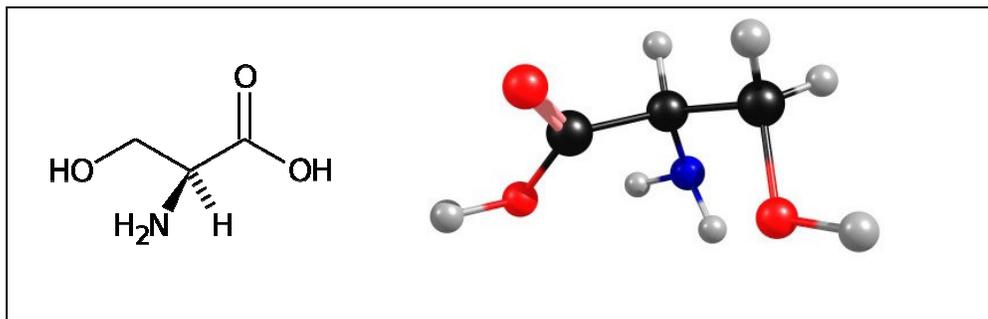


Figura 3.4 Estrutura do aminoácido serina.

3.2.3 Metionina

A metionina (abreviada como Met ou M) é um α -aminoácido com fórmula química $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$. Este aminoácido é classificado como não polar. Junto com a cisteína, a metionina é um dos aminoácidos proteínogênicos que contêm um átomo de enxofre. Seu derivado, a S-adenosil metionina (SAM) serve como um doador de metil. A metionina é um intermediário na biosíntese de cisteína, carnitina e taurina, lecitina, fosfatidilcolina e outros fosfolipídeos. A conversão imprópria da metionina pode ocasionar aterosclerose.

A metionina como um aminoácido essencial não é sintetizada nos humanos, logo se recomenda a sua ingestão ou dos derivados protéicos que a contém. Nas plantas e microorganismos, a metionina é sintetizada por uma via que usa o ácido aspártico e a cisteína. A estrutura da metionina é ilustrada na figura 3.5.

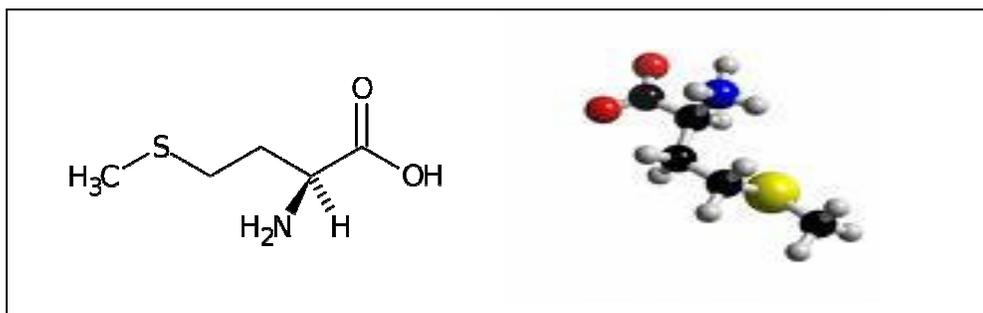


Figura 3.5 Estrutura do aminoácido metionina.

3.2.4 Cisteína

A cisteína é um dos aminoácidos codificados pelo código genético, sendo portanto um dos componentes das proteínas dos seres vivos. É conhecida como ácido 3-tiol-2-amino-propanóico, um aminoácido polar neutro.

A cisteína possui um grupo tiol na sua cadeia lateral e é principalmente encontrada em proteínas e no tripeptídeo glutatona. Quando exposto ao ar, e sob determinadas condições fisiológicas (incluindo no interior de proteínas), a cisteína oxida-se formando cistina, composta por duas cisteínas unidas por uma ligação dissulfeto.

O grupo tiol possui carácter nucleofílico. Como o pK_a deste grupo é por volta de 8 e a sua atividade química pode ser regulada pelo ambiente em que se enquadra. A estrutura da cisteína é ilustrada na figura 3.6.

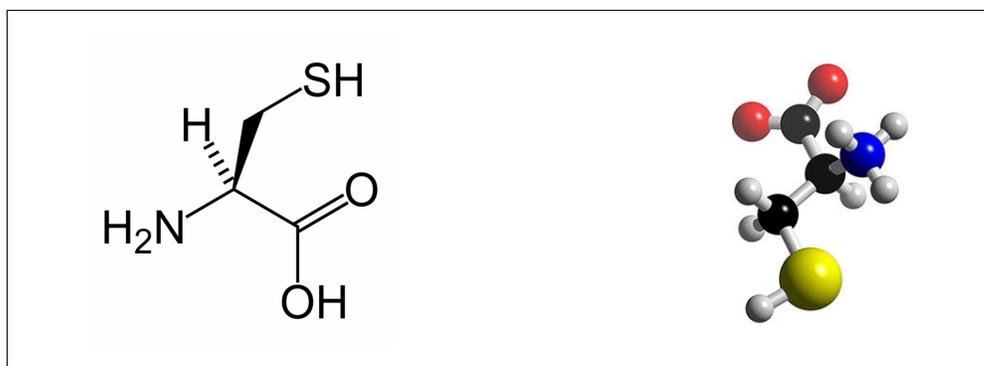


Figura 3.6 Estrutura do aminoácido cisteína.

3.2.5 Ácido aspártico

É conhecido como ácido 2-aminossuccínico ou ácido 2-amino-butanodióico, com fórmula química de $C_4H_7NO_4$. O ácido aspártico é o ácido correspondente ao aminoácido asparagina. Isto significa que os dois aminoácidos são estruturalmente semelhantes, diferindo na função química que termina a cadeia lateral de cada um.

A valores de pH próximos do fisiológico (cerca de 7,4) o grupo carboxilo do ácido aspártico encontra-se desprotonado. Por esta razão, usa-se frequentemente o termo "aspartato", pois normalmente tem-se o aminoácido na sua forma ionizada (aniônica). Isto deve-se ao fato de o ácido carboxílico da

cadeia lateral possuir um pK_a de 3,9, sendo os outros valores de pK_a iguais a 2,0 e 10,0. A estrutura do ácido aspártico é ilustrada na figura 3.7.

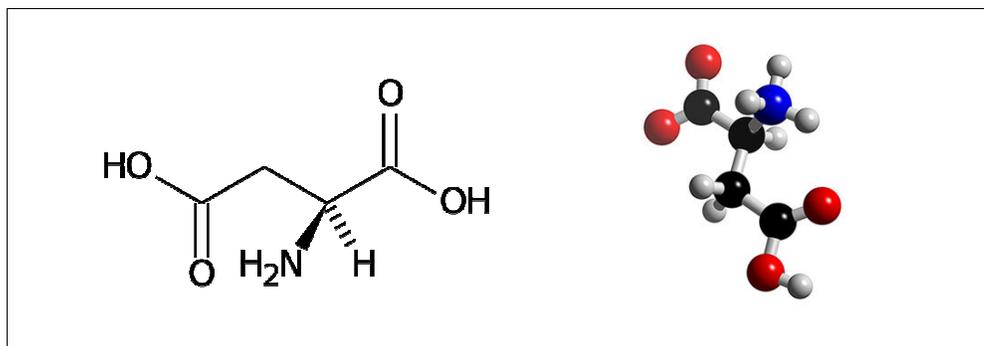


Figura 3.7 Estrutura do ácido aspártico.

3.2.6 Ácido guanidoacético

O ácido guanidoacético pertence à classe dos compostos guanidínicos, que são caracterizados pela presença de um grupo extremamente básico, o grupo guanidino, representado por $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{-NH}$.

Também conhecido como glicociamina e N-amidinoglicina, apresenta uma massa molecular de 117,11 daltons. Com uma composição elementar de: C = 30,77%, H = 6,03%, N = 35,88% e O = 27,33%, e com uma fórmula geral $\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$. Tem pouca solubilidade em água e em outros solventes orgânicos. A estrutura do ácido guanidoacético é ilustrada na figura 3.8.

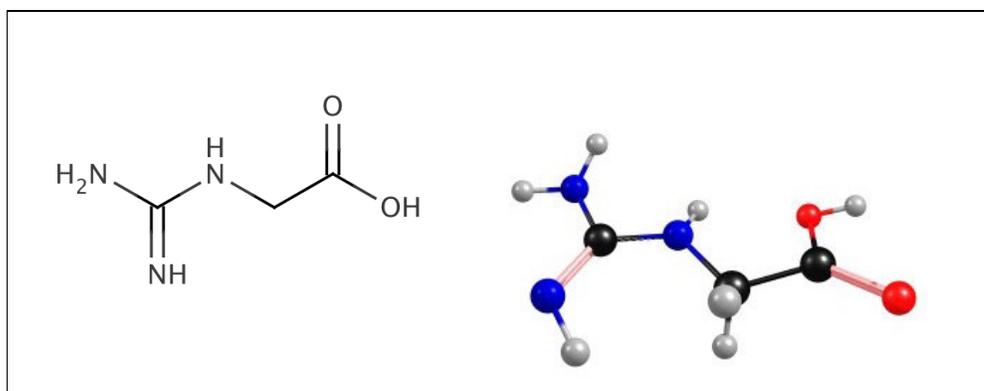


Figura 3.8 Estrutura do ácido guanidoacético.