

3 ÁCIDO GUANIDOACÉTICO

3.1. Propriedades Químicas

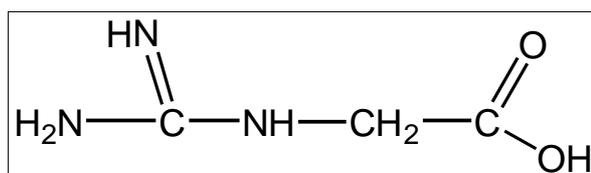


Figura 3-1 Estrutura do Ácido Guanidoacético

O N-amino-imino-metil-glicina, conhecido como ácido guanidoacético (Gaa) (Figura 3-1), é também chamado de N-amino-imino-aminoácido ou glicociamina. É um aminoácido pertencente à classe dos compostos guanidinos que são caracterizados pela presença do grupo básico guanidino $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{-NH-}$.

Fórmula molecular	$\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$
Massa molecular	117,11 daltons
Temperatura de fusão	278-300 ⁰ C.
Solubilidade em água	Moderada
Solubilidade em outros solventes polares	Moderada
Solubilidade em solventes apolares	Insolúvel

Este aminoácido apresenta-se na forma de um sólido branco e cristalino que dissolvido em água apresenta um pH entre 5-6.

Tem dois prótons ionizáveis compatíveis com o pH biológico, sendo seu primeiro proveniente do grupo carboxilato ($\text{pK}_1 = 2,56\text{-}2,90$) e o segundo próton ionizável do grupo α -amino ($\text{pK}_2 = 10,85$), além do grupo guanidino. Ele é

comumente representado como H_2Gaa na sua forma neutra, $HGaa^-$ e Gaa^{2-} quando perde um ou dois prótons, respectivamente. Como o grupo guanidino é fracamente ácido apresenta em seus compostos uma faixa de pK que varia entre 11,5 e 15,0.

3.2. Síntese e função metabólica do Gaa

O ácido guanidoacético, já foi quantificado em diferentes tecidos de mamíferos como rins, cérebro fígado e músculo^{1,3}, o que explica a diversidade de rotas metabólicas que ele apresenta. Foi primeiramente isolado na urina de mamíferos em 1935.

É um precursor da creatina^{1,6}, e por isso, atua como um substrato essencial para o metabolismo da energia muscular e está envolvido também em vários outros processos metabólicos importantes, como o metabolismo renal^{1,7,1.8} e a produção de colesterol^{3,0}. Níveis de Gaa são alterados durante crises epiléticas^{3,1} e em casos de encefalopatia hepática^{3,2}, evidenciando sua ligação também à atividade cerebral. Além disso, desempenha importante papel na regulação da insulina^{1,8}, disfunções tireoideanas^{3,3} e outras funções metabólicas fundamentais.

O Gaa é sintetizado principalmente nos rins^{1,4} que é considerado seu sítio primário, onde é obtido principalmente a partir da arginina e glicina^{1,5}.

É produzido também em outros órgãos como pâncreas, mas nos túbulos epiteliais no rim, é onde ocorre maior parte da síntese de todo o Gaa produzido no organismo, como resultado da transamidinação da glicina via arginina catalisada pela enzima glicina-amidinotransferase^{1,5,3,4}.

O Gaa após ser sintetizado nos rins, é transportado para o fígado, lá é metilado através da S-adenosilmetionina, catalisado pela guanidinometiltransferase, dando origem à creatina^{1,6}.

Parte da creatina obtida pode dar origem a fosfocreatina após ser fosforilada. Sob a forma de fosfocreatina ela se torna fundamental para diversos processos metabólicos, pois funciona como reservatório energético.

A creatina que não foi fosforilada pode ser transformada em creatinina, formar a uréia e ser excretada. De maneira análoga, toda quantidade restante de

Gaa que não foi para o fígado, onde seria metabolicamente aproveitada, é também excretada na urina.

3.3.

Problemas por distúrbios na concentração de Gaa no organismo

3.3.1.

Ação enzimática

Em 3.2, foi destacado o amplo papel do Gaa em diversas funções metabólicas por se tratar de um precursor da creatina.

Devido à grande importância da creatina é fundamental, que não haja falha em nenhuma das seqüências de sínteses biológicas que levam à sua obtenção, pois elas funcionam em cadeia, dependentes do produto gerado anteriormente. Patologias são observadas se anomalias nas rotas sintéticas biológicas levam à deficiência ou excesso do precursor Gaa.

A presença de algumas enzimas específicas é essencial para que ocorram as diversas conversões metabólicas e as rotas sintéticas sejam concluídas. Sem a ação enzimática catalisando as biossínteses, todo o processo fica comprometido.

Dois exemplos importantes dentro da rota de obtenção da creatina são as enzimas glicina-amidino transferase e guanidinometiltransferase.

Glicina-amidino transferase:

Para a obtenção do Gaa, é fundamental a ação da enzima glicina-amidino transferase^{1,5,3,4}, pois é ela quem catalisa a transaminação da glicina via arginina dando origem ao ácido guanidoacético.

Guanidinometiltransferase:

Foi constatado experimentalmente com o uso de marcação isotópica^{3,5} que o grupo metila transferido para o Gaa dando origem a creatina, é derivado da adenosilmetionina.

Em outro estudo^{3,6}, *in vitro*, onde foram utilizadas amostras de fígado de porco, os resultados obtidos também mostraram a adenosilmetionina como sendo a origem do grupo metila.

Para que a transferência do grupo metil aconteça, é fundamental a ação enzimática da guanidinometiltransferase. Esta enzima ao se ligar a S-adenosilmetionina, leva a uma conformação que consegue gerar um sítio ativo de ligação no Gaa. Ela então consegue catalisar a transferência de um grupo metil da S-adenosilmetionina para o Gaa, levando à obtenção da creatina^{1,6,3,4} e de adenosilhomocisteína.

Pesquisadores apontam para a guanidinometiltransferase como sendo a enzima mais importante envolvida na conversão metabólica da S-adenosilmetionina em adenosilhomocisteína no fígado de mamíferos^{3,7}.

3.3.2.

Conseqüências patológicas causadas por acúmulo de Gaa

O ácido guanidoacético é uma substância endógena encontrada nos tecidos dos mamíferos^{3,8}. Estudos realizados na década de 90 revelaram que a primeira falha na síntese da creatina nos seres humanos era decorrente da deficiência da enzima guanidinometiltransferase^{3,9}. Em função da deficiência desta enzima a biossíntese da creatina é afetada ocorrendo um acúmulo de Gaa, que funciona como substrato para a enzima defeituosa^{3,9} e como consequência tem-se uma queda na quantidade de creatina produzida no organismo.

Esta desordem leva a altas concentrações de Gaa que tem consequências patológicas. Altas taxas de Gaa provocam distúrbios neurológicos com sintomas semelhantes aos observados em pacientes com epilepsia^{3,1}. O Gaa e outros compostos que possuem o grupo guanidino são considerados convulsantes endógenos e durante ataques epiléticos, o nível deste aminoácido é alterado, encontrando-se concentrações bem acima das normais.

Em experiências realizadas com roedores^{3,10}, 5 mg de Gaa ministrado, foi suficiente para induzir descargas epiléticas e convulsões. Entretanto, não se sabe ainda como Gaa está ligado a estes ataques epiléticos e nem como funciona seu mecanismo de ação.

Estudos realizados com portadores de distúrbio nos níveis de Gaa constataram que a causa desta anomalia era realmente a deficiência da enzima guanidinometiltransferase^{3,9}. Foram descritos os sintomas clínicos da doença^{3,11}, suas características moleculares e os resultados positivos obtidos após tratamento realizado com suplementação de creatina.

Foram quantificados em diversos fluidos biológicos de pacientes com a deficiência enzimática, os níveis de ácido guanidoacético, creatina e creatinina, todos compostos guanidínicos^{3,11}.

Os níveis normais para o Gaa no fluido cérebro espinhal são sempre bem menores que os encontrados no plasma sanguíneo, pois após a passagem do Gaa pela barreira corrente sanguínea-cérebro^{3,11} ele é imediatamente metabolizado. Com isso os níveis de Gaa no fluido cérebro espinhal, se mantêm sempre bem menores que os encontrados no plasma.

Nos pacientes com deficiência da guanidinometiltransferase a concentração encontrada para o Gaa no fluido cérebro espinhal foi aproximadamente 200% maior que os níveis normais, chegando bem próximo à concentração encontrada no plasma^{3,11}. Isto serviu como um indicativo de que o Gaa ao ultrapassar a barreira corrente sanguínea-cérebro não estava sendo metabolizado.

Com o resultado das pesquisas, constatou-se que o acúmulo de Gaa é extremamente específico em relação à deficiência de guanidinometiltransferase, sendo a avaliação de sua concentração usada para o acompanhamento clínico desta disfunção, procedimento este que pode ser feito através de exames rotineiros.

Uma grande preocupação associada a esta disfunção é que o ácido guanidoacético em altas concentrações se torna neurotóxico. Este agravante foi observado nos pacientes tratados. Os estudos constataram grandes melhoras no quadro clínico com a suplementação oral de creatina, entretanto não houve reversibilidade total dos sintomas neurológicos^{3,9} o que foi atribuído exatamente acúmulo do Gaa.

3.4.

Gaa como medidor de disfunção renal

Como descrito em 3.2, o Gaa tem seu principal sítio de síntese localizado nos rins^{1,4}, que é onde se encontra em maior concentração e sua metilação dá origem à creatina^{1,6}, que está envolvida em muitos processos biológicos. Todo Gaa que não for metabolicamente aproveitado é excretado na urina.

Como nos rins, a biossíntese deste aminoácido acontece nos túbulos epiteliais, pode-se verificar a integridade destes túbulos renais através dos níveis de Gaa que são ali sintetizados. O Gaa compete pelo substrato com a síntese e patogênese da uréia.

Sendo o rim fonte de síntese e também via de eliminação direta de Gaa não aproveitado, alterações nos níveis de Gaa urinário poderiam ser um grande indício de algum tipo de nefropatia. Com isso, pesquisadores começaram a perceber que a interação do Gaa com o ciclo da uréia e metabolismo renal poderia servir como um parâmetro para indicação de disfunções renais.

Diferentes grupos de pesquisadores a partir da segunda metade da década de 70 desenvolveram trabalhos utilizando o decréscimo ou desaparecimento do Gaa urinário como um sinalizador para detectar as disfunções renais crônicas^{1,8}.

Estudos mostram a razão Gaa urinário/creatina urinária medida em pacientes com problemas renais^{1,11}. Analizando a correlação dos níveis de Gaa/creatina encontrados em todos os pacientes, constatou-se que, quando no plasma havia maior concentração de creatina, sua reabsorção nos túbulos renais acabava sendo menor e a creatina excedente estava sendo eliminada através dos rins. Paralelo a isso, níveis elevados de creatina no plasma, levam até a glicinoamidinotransferase, enzima que catalisa a síntese do Gaa, um “feedback” negativo^{1,11}, com a finalidade de diminuir a produção de Gaa nas células renais parenquimais, que são responsáveis pelo controle da concentração de creatina no plasma. Desta maneira, danos parenquimais podem ser diagnosticados precocemente, observando-se as concentrações de Gaa presentes na urina corrigidos pela concentração de creatina no plasma^{1,11}.

Constatou-se nos pacientes renais^{1,11} que, à medida que a concentração de creatina no plasma ia crescendo, a reabsorção pelos túbulos renais era suprimida e

o excesso de creatina era secretado através dos rins. Em casos crônicos de nefropatia, era muito acentuado o decréscimo do guanidoacético urinário, chegando até mesmo a desaparecer. Com isso os estudos levaram à utilização do nível de Gaa urinário como um medidor para disfunções renais crônicas.

Estudos comprovaram também, que além de seu papel no monitoramento das doenças renais crônicas, os níveis de Gaa urinário (razão H_2Gaa urinário/creatina) podem ser usados como um sensor extra e funcionar como um indicador proveitoso dos estágios de nefropatia precoce^{1,11}, pois qualquer tipo de deficiência renal provoca queda nos níveis de Gaa encontrados na urina.

Em indivíduos sadios a razão Gaa-urinário/creatina-urinária se encontra na faixa de 8,1 a 9,7; enquanto que em pacientes com problema renais os valores encontrados são de 0,8 a 1,0. Demonstrando que esta relação pode ser usada também como índice sensitivo e prévio para a detecção inicial de nefropatias.

Com isso, o Gaa urinário, tem sido utilizado como um medidor de disfunções renais crônicas bem como para o diagnóstico precoce de doenças renais.

Além dos benefícios do diagnóstico precoce, outra grande vantagem da utilização da medida dos níveis de Gaa urinário é que estas concentrações são obtidas através de exames rotineiros de laboratório, permitindo o monitoramento regular e maior controle dos avanços do quadro clínico assegurando um tratamento mais eficaz.

3.5.

Estudos envolvendo complexação de metais com Gaa

Vários estudos sobre a complexação do Gaa com diferentes metais e sua interação com outros aminoácidos já foram realizados no Laboratório de Bioinorgânica do Departamento de Química da PUC-Rio, alguns desses estudos estão listados abaixo.

Estudos feitos em solução:

- Estudos potenciométricos envolvendo a complexação do ácido guanidoacético com os íons Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) e Pb(II)^{3.12}.
- Complexos ternários de ácido guanidoacético e ácido glutâmico com o íon Cobalto(II)^{3.13}.
- Complexos mistos entre o ácido guanidoacético, ácido glutâmico e ácido aspártico com os íons Cobre(II) e Zinco(II)^{3.14}.
- Interações entre os grupamentos carboxilato e guanidino com os íons cobre(II) e Zn(II) em complexos de importância biológica^{3.15, 3.16}.
- Complexos ternários de importância biológica de ácido guanidoacético e Co(II)^{3.17}.
- Estudo de complexos de Cr(III), Zn(II) e Ni(II) com ácido guanidoacético^{3.18}.
- Complexos mistos de Ni(II) e ácido guanidoacético com ácido glutâmico e ácido aspártico^{3.19}.
- Modelo de como o ácido guanidoacético se liga a enzima guanidinometiltransferase^{3.20}.
- Complexos mistos do íon vanadila com os ácidos guanidoacético, aspártico, glutâmico e glicina^{3.21}.
- Estudo da cinética de decomposição térmica de complexos ternários de cobre e cromo com os ácidos guanidoacético, glutâmico e aspártico^{3.22}.

Estudos feitos no estado sólido:

- Complexação entre Gaa com Cr(III), Co(II), Ni (II), Cu(II), e Zn(II)^{3.23}.
- Síntese e caracterização de complexos binários e ternários de Cobre(II) com o ácido guanidoacético e o ácido glutâmico^{3.24}.
- Síntese e análise de raio X de complexos diméricos entre Gaa e cobre(II)^{3.25}.
- A diversidade de coordenação do Gaa em dois diferentes complexos de cobre (II) através da análise de raio x e caracterização espectroscópica^{3.26}.
- Novos derivados guanidínicos durante a complexação de Gaa com Cobre(II)^{3.27}.

- Síntese, caracterização e decomposição térmica de complexos de cromo com Gaa e glicina^{3.28}.

- Síntese e caracterização de complexos entre Gaa, glicina e serina com cobre^{3.29}.