

Concentração aproximada de alguns elementos (na forma de íons metálicos) no exterior e interior das células -

sistemas de transporte de íons metálicos

Elemento	água do mar	plasma sanguíneo	citoplasma
Na	$> 10^{-1}$ ↑	10^{-1}	$< 10^{-2}$ ↓
K	10^{-2} ↓	10^{-3}	$< 10^{-1}$ ↑
Mg	$> 10^{-2}$	10^{-3}	10^{-3}
Ca	$> 10^{-3}$ ↑	10^{-3}	10^{-7} ↓
Fe	10^{-17} ↓ (Fe^{3+})	10^{-16} (Fe^{3+})	10^{-2} ↑ (Fe^{2+})
Zn	10^{-8} ↑	10^{-9}	10^{-11} ↓
Cu	10^{-10} (Cu^{2+})	10^{-12}	$< 10^{-15}$ ↓ (Cu^{2+})
Mn	10^{-9} ↓		10^{-6} ↑

Íons metálicos em sistemas biológicos

Shriver & Atikins , pag 733-790 (Capítulo 26)

No interior de uma célula as concentrações de íons metálicos são significativamente diferentes daquelas observadas no meio externo aonde a célula está inserida

Também a concentração de alguns ânions são diferentes nos ambientes internos e externos. Em alguns casos, por exemplo, íons fosfato (PO_4^{3-}), a concentração interna na célula é relativamente elevada (da ordem de 10^{-3} mol/L).

Pense: o que ocorreria se íons Ca^{2+} (muito abundantes no meio extracelular, da ordem de 10^{-3} mol/L) ocorressem nas mesmas concentrações dentro da célula ?? (de fato, Ca^{2+} no interior da célula é da ordem de 10^{-7} mol/L)

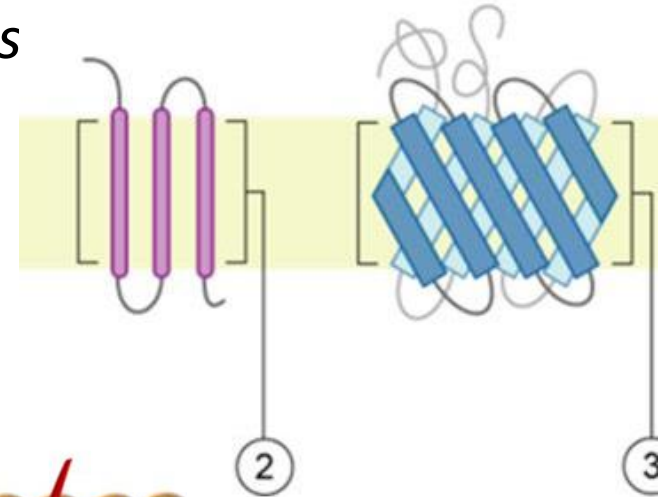
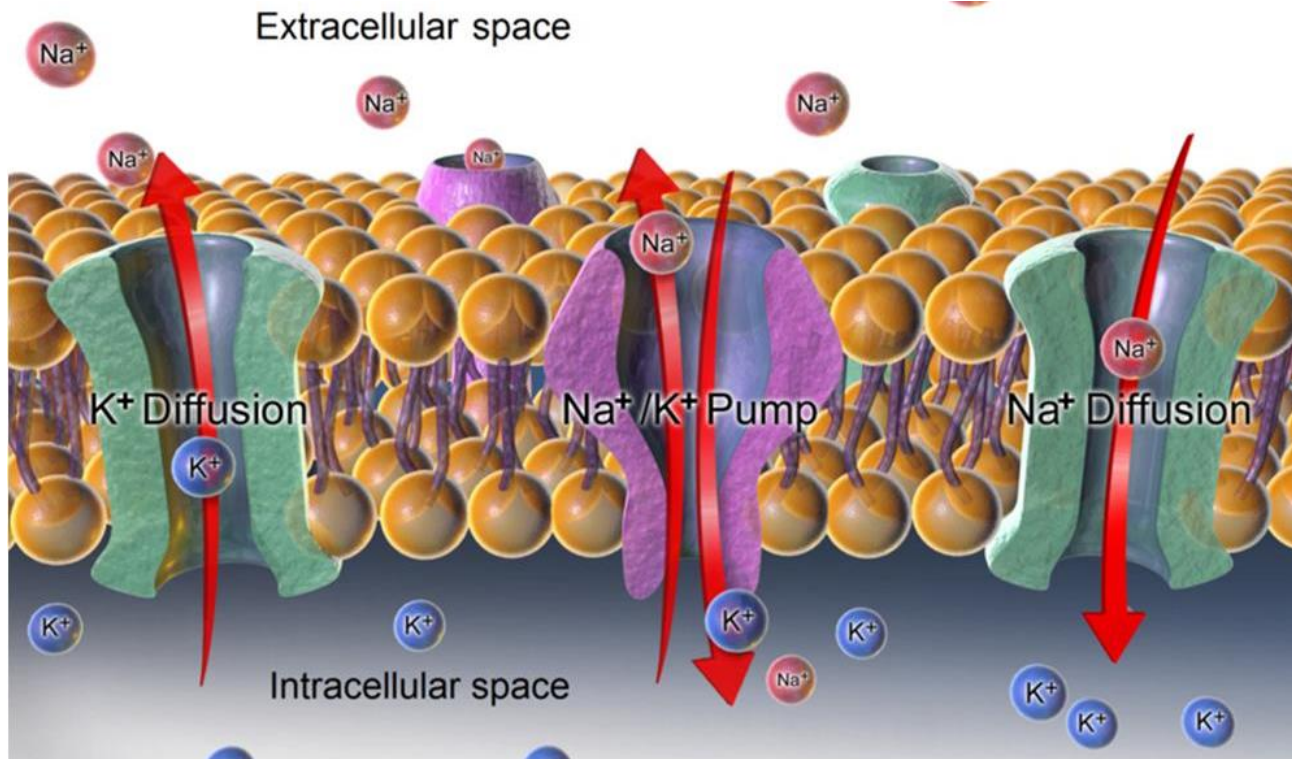
Kps do $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 = 2,1 \times 10^{-33}$

(equilíbrio químico é muito importante em sistemas biológicos)

Pense: Como as células podem controlar a concentração de íons em seu interior ?

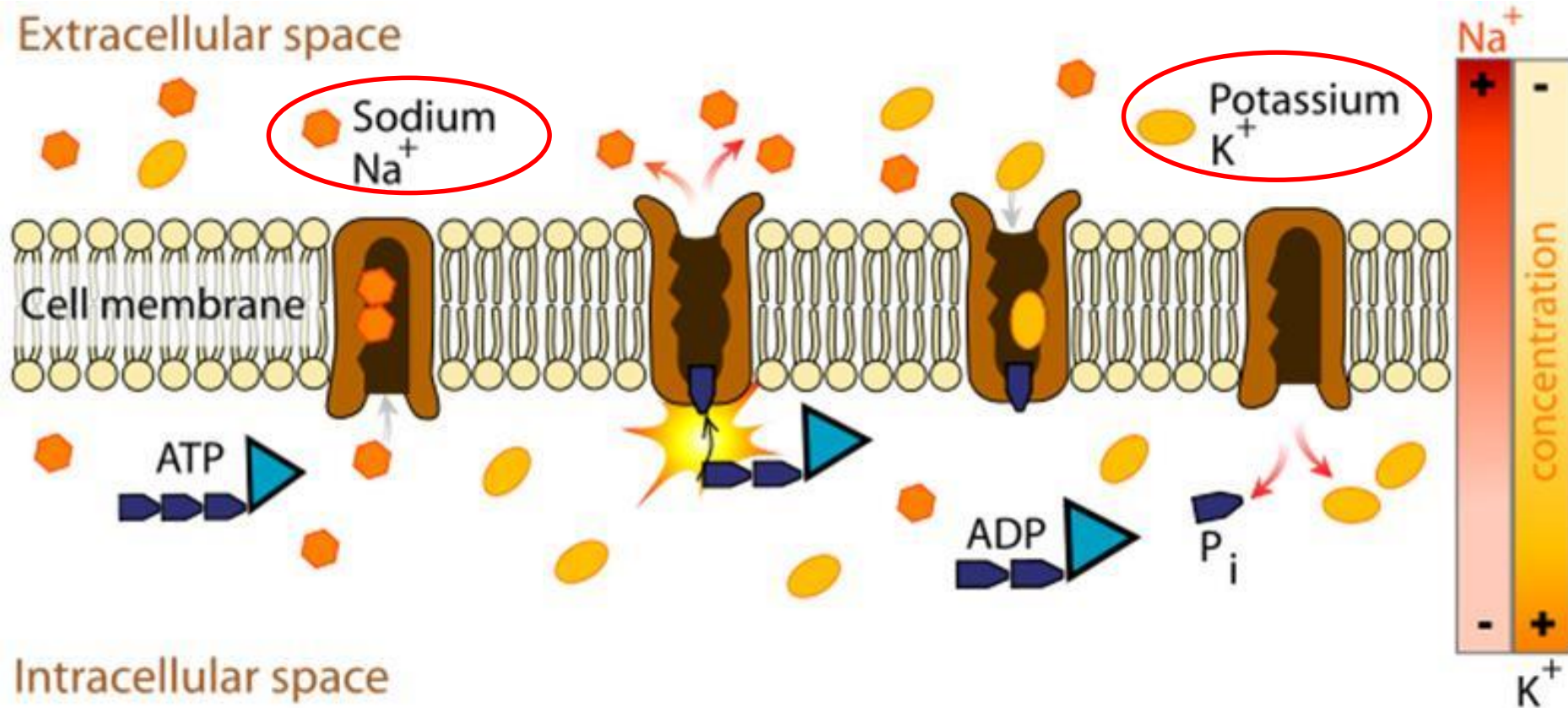
As membranas celulares (ou membranas de organelas) apresentam a capacidade de "selecionar" íons metálicos

A difusão não é "livre" através das membranas



Enzima
Na⁺/K⁺ ATPase

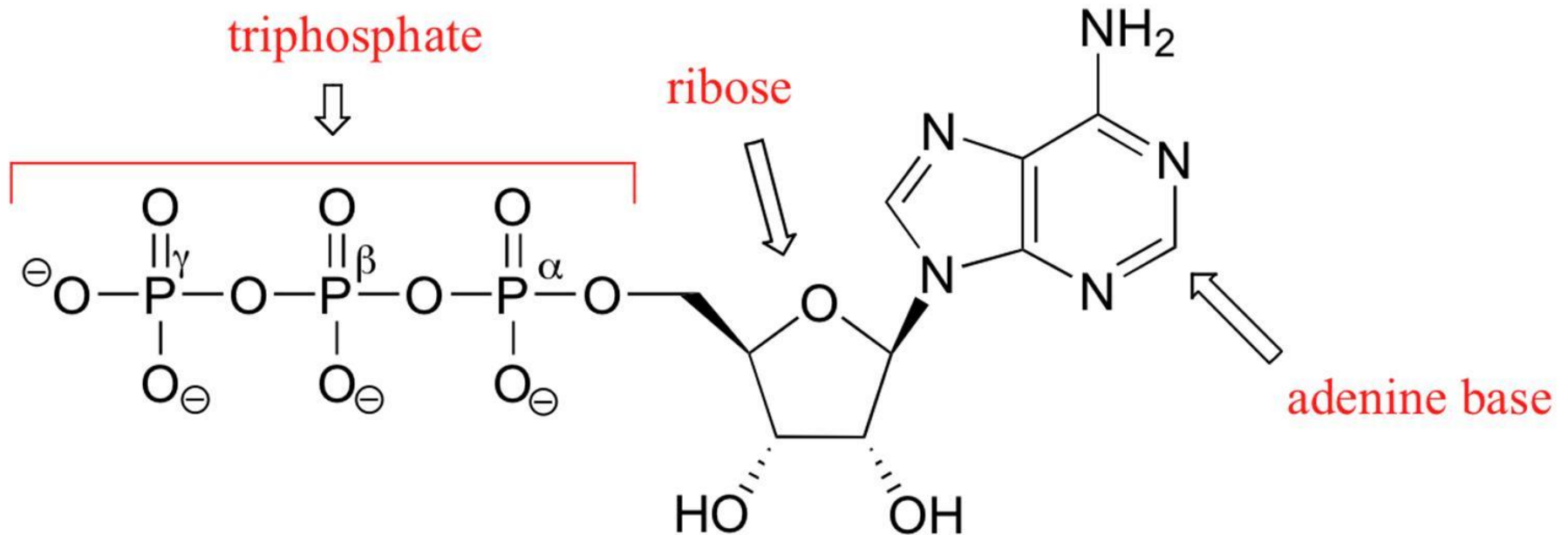
Exemplo: Enzima Na^+/K^+ ATPase, uma proteína de membrana que permite o intercâmbio seletivo de Na^+ e K^+ . A membrana celular atua **contra um gradiente de concentração**



Qual o mecanismo químico envolvido ??

Este é o tema dentro da disciplina química bio-inorgânica

A molécula de ATP

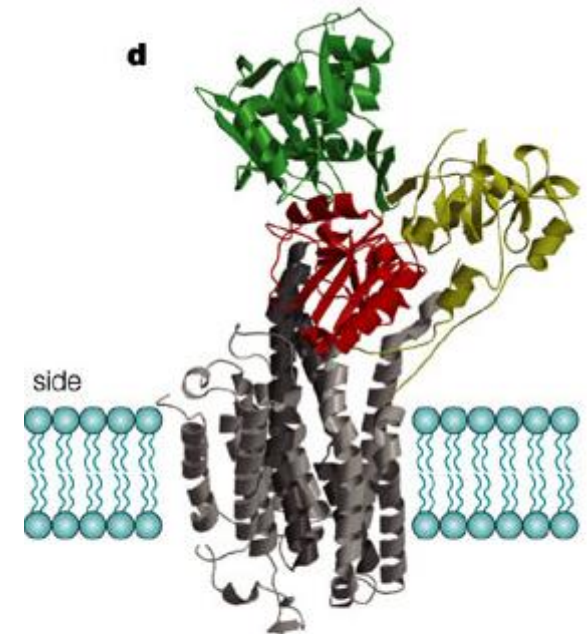
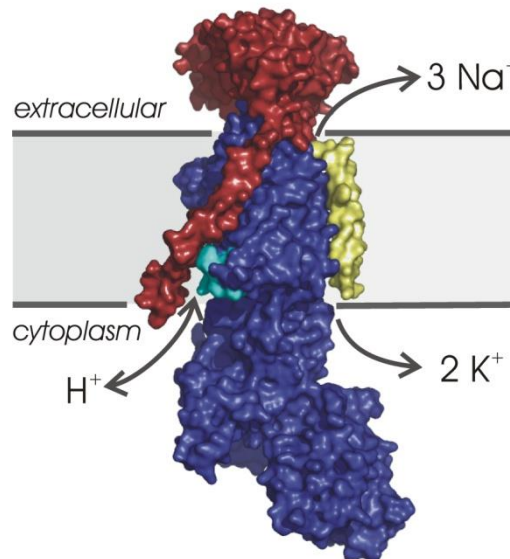
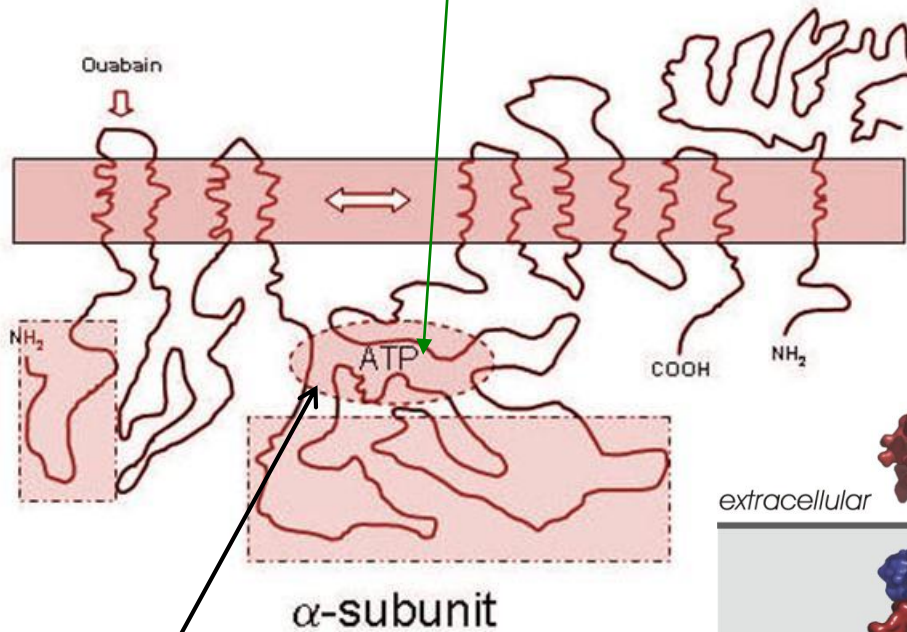
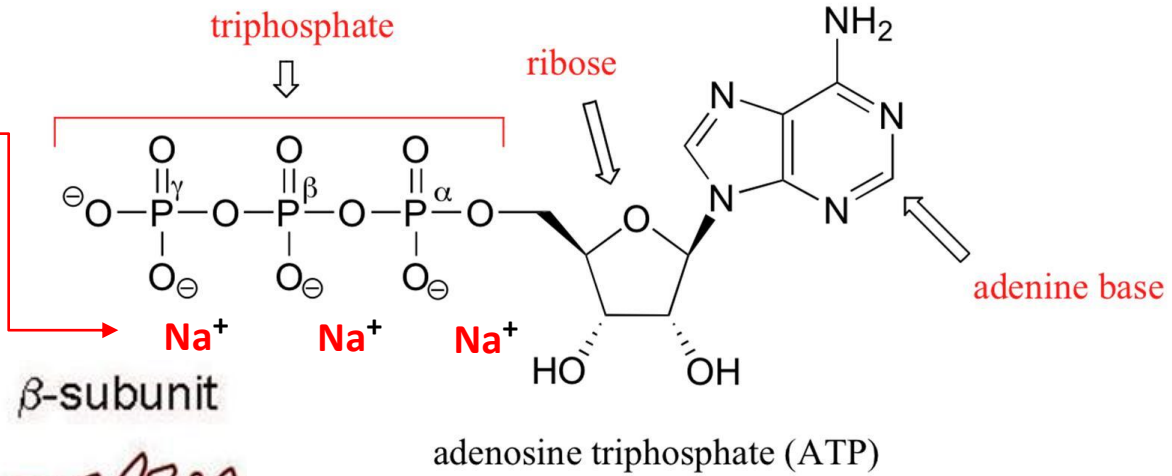


adenosine triphosphate (ATP)

Em pH próximo ao neutro, o ATP ocorre na forma desprotonada, ou seja, **ATP⁴⁻**

Portanto, **pode se associar fortemente a cátions**

1) ATP, se liga a 3 Na⁺ intracelulares e então "entra" no **sítio ativo** da Na⁺/K⁺ ATPase



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

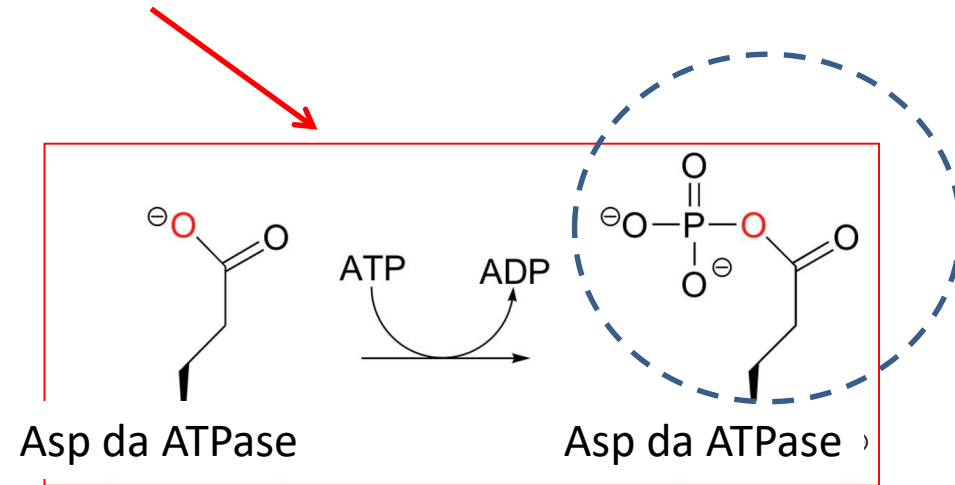
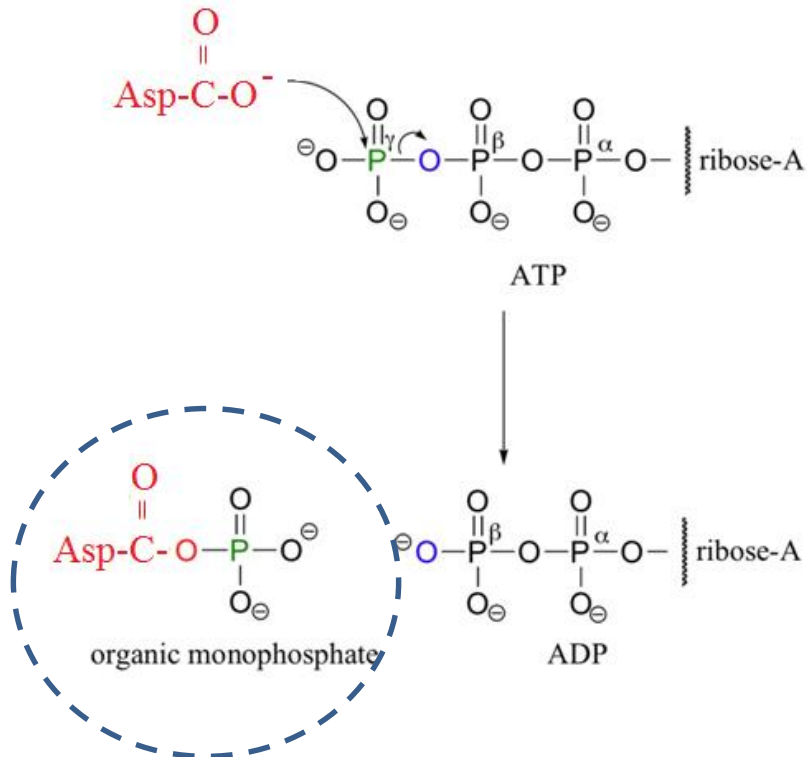
Massa molar aprox.: 135 kDa

ATP no interior da proteína

2) ATP é hidrolisado, **fosforilando um Aspartato da enzima**

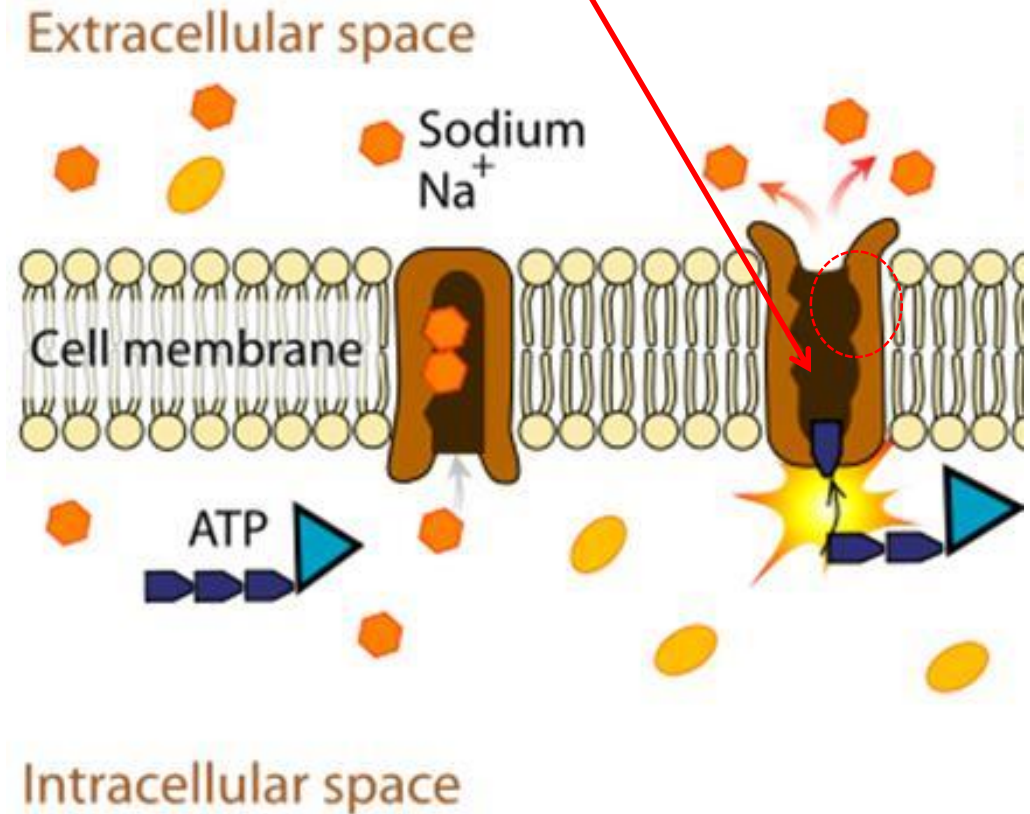
Exemplo da reação de hidrólise do ATP

Pense: Quem é o grupo ácido e qual é a base de Lewis??

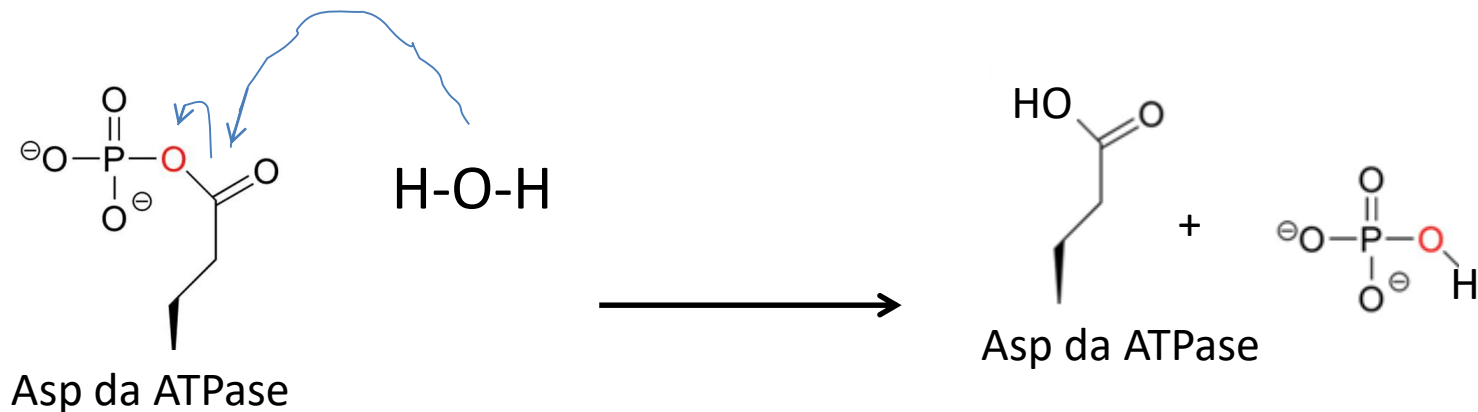
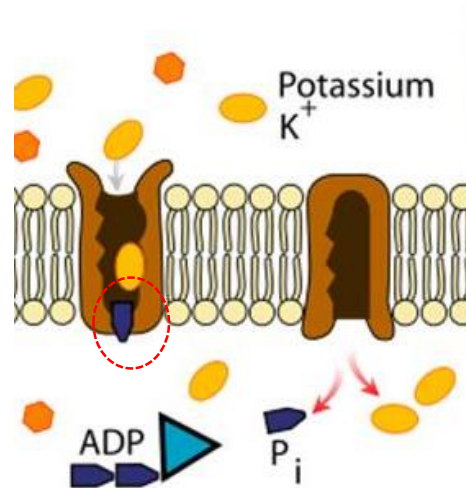


A **base de Lewis** nesta reação é o grupo **carboxilato do amino ácido Ác. aspártico (Asp)** da enzima Na^+/K^+ ATPase

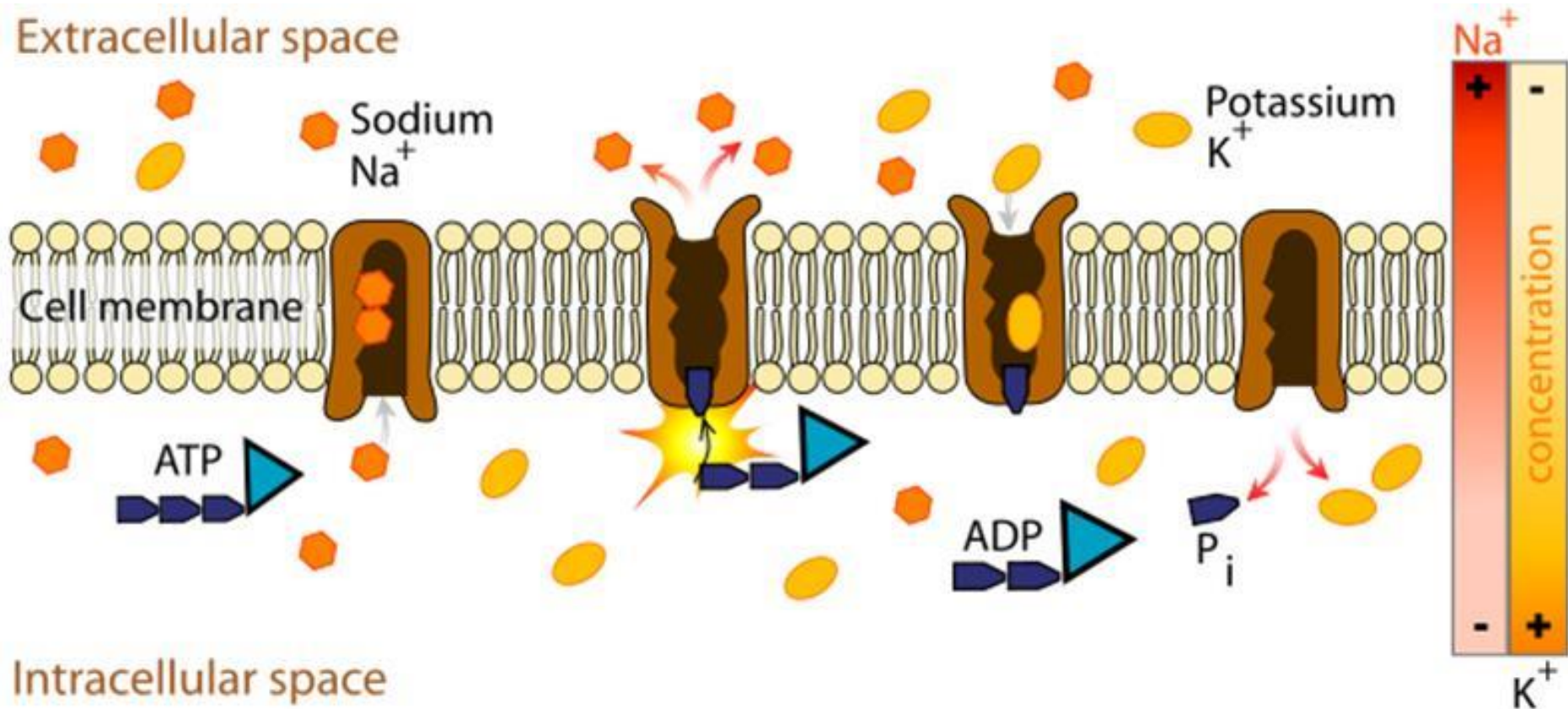
3) A **fosforilação altera a conformação da enzima** e diminui a afinidade do conjunto por Na^+ , o que causa a exposição e a liberação dos 3 íons Na^+ ao exterior da célula.



4) O conjunto se liga então a 2 íon K^+ extracelulares o que causa a reversão da reação, desfosforilando a enzima, levando-a a seu estado conformacional original



5) Os íons K^+ são então liberados para o interior da células, pois a enzima desfosforilada tem maior afinidade por Na^+ do que por K^+ , o que causa nova troca e o reinício do ciclo

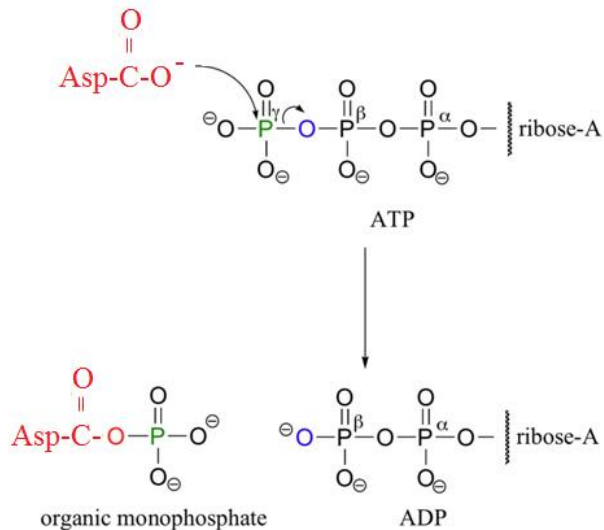
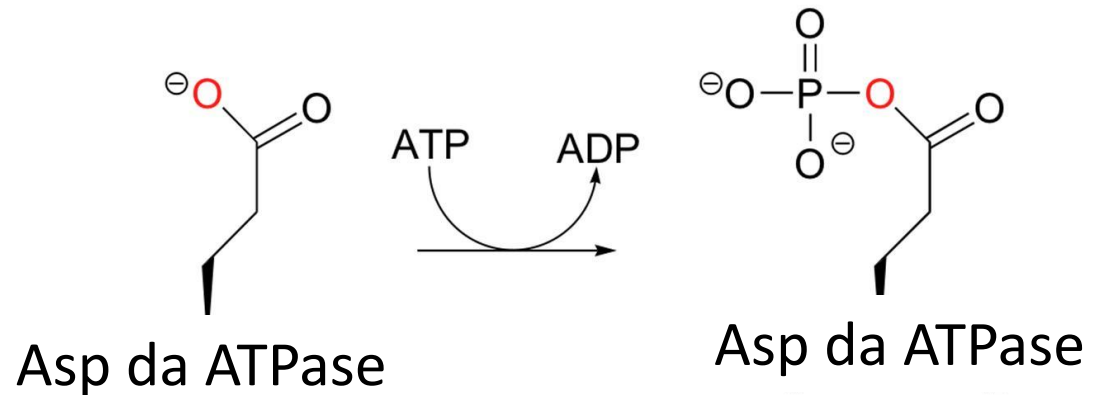


"ATP é hidrolisado, fosforilando um Aspartato da enzima"

Voltando à reação de hidrólise do ATP

Pense: Quem é o grupo ácido e qual é a base de Lewis??

Esta etapa é chave para a alteração conformacional da ATPase e consequentemente para o transporte de Na^+ e K^+

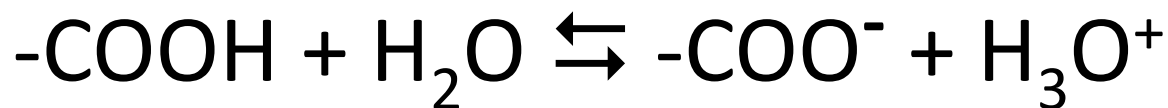


Pense um pouco mais na química: O que poderia ocorrer se o pH no qual a membrana celular está exposta se tornasse muito ácido??

O equilíbrio químico ácido-base, correspondente às funções nitrogenadas, ácidos carboxílicos e álcoois, é fundamental para entender as faixas ideais de funcionamento de um sítio catalítico de uma enzima.

Equilíbrio ácido-base em grupos carboxílicos

(revendo com o sistema biológico em estudo):



O equilíbrio depende do pH.

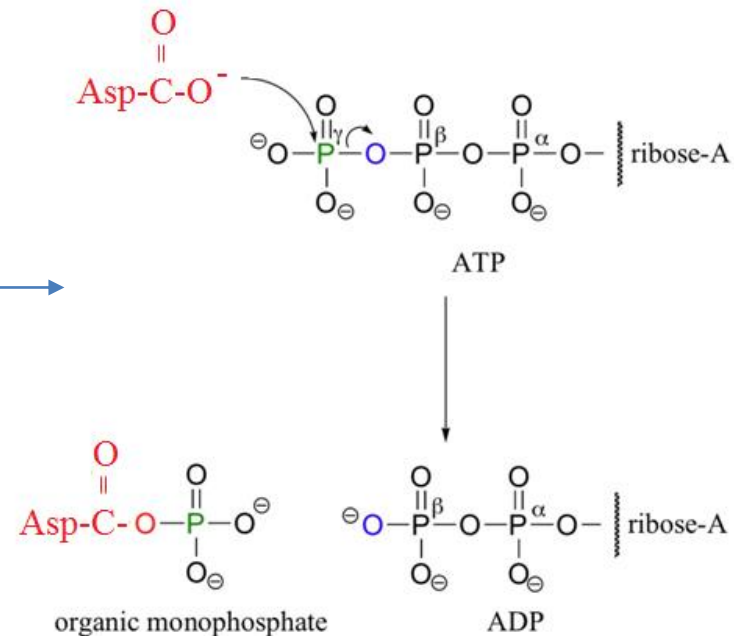
Ou seja, o equilíbrio será deslocado para um dos lados dependendo do pH da solução.

A população de cada espécie em água depende da constante de equilíbrio, ou do respectivo pKa

Considerando que o pKa da carboxila livre do Asp na ATPase é igual a 3,9, o que você esperaria para a atividade catalítica da ATPase estudada em pH 7, 5 e 3?

pKa da carboxila livre do Asp na ATPase é igual a 3,9

pH	Ác. Aspártico	Atividade
7,0	Asp-COO ⁻	OK
5,0	Asp-COO ⁻	OK
3,0	Asp-COOH	Não atua



Resolução >> um pouco mais de exatidão na visão do problema

$pK_a = 3,9$, qual é o K_a ?

$pK_a = \log 1/K_a \gg 10^{3,9} = 1/K_a$;

$K_a = 1,26 \times 10^{-4}$



$$K_a = 1,26 \times 10^{-4} = [\text{Asp-COO}^-][\text{H}^+] / [\text{Asp-COOH}]$$

$$\gg 1,26 \times 10^{-4} / [\text{H}^+] = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

Em pH = 7,0

$$\gg 1,26 \times 10^{-4} / 1 \times 10^{-7} = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

$$\gg \underline{1260} = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

Resolução - um pouco mais de exatidão na visão do problema



$$K_a = 1,26 \times 10^{-4} = [\text{Asp-COO}^-][\text{H}^+]/[\text{Asp-COOH}]$$

$$>> 1,26 \times 10^{-4} / [\text{H}^+] = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

Em pH = 5,0

$$>> 1,26 \times 10^{-4} / 1 \times 10^{-5} = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

$$>> \mathbf{12,60} = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

Resolução - um pouco mais de exatidão na visão do problema



$$K_a = 1,26 \times 10^{-4} = [\text{Asp-COO}^-][\text{H}^+]/[\text{Asp-COOH}]$$

$$>> 1,26 \times 10^{-4} / [\text{H}^+] = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

Em pH = 3,0

$$>> 1,26 \times 10^{-4} / 1 \times 10^{-3} = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

$$>> \mathbf{0,126} = [\text{Asp-COO}^-] / [\text{Asp-COOH}]$$

Se a **ATPase** depende do grupo **COO⁻**, em pH 3,0 haveria muito pouco COO⁻ e predominaria COOH

PORTANTO >> A base de Lewis não estaria disponível

A enzima não faria a catálise em questão

Próxima aula: Transporte e armazenagem seletiva de Ferro

Shriver & Atikins , cap. 26

Elemento	água do mar	plasma sanguíneo	citoplasma
Na	$> 10^{-1}$ ↑	10^{-1}	$< 10^{-2}$ ↓
K	10^{-2} ↓	10^{-3}	$< 10^{-1}$ ↑
Mg	$> 10^{-2}$	10^{-3}	10^{-3}
Ca	$> 10^{-3}$ ↑	10^{-3}	10^{-7} ↓
Fe	10^{-17} ↓ (Fe^{3+})	10^{-16} (Fe^{3+})	10^{-2} ↑ (Fe^{2+})
Zn	10^{-8} ↑	10^{-9}	10^{-11} ↓
Cu	10^{-10} (Cu^{2+})	10^{-12}	$< 10^{-15}$ ↓ (Cu^{2+})
Mn	10^{-9} ↓		10^{-6} ↑