

Processos catalíticos mediados por enzimas que contém metais

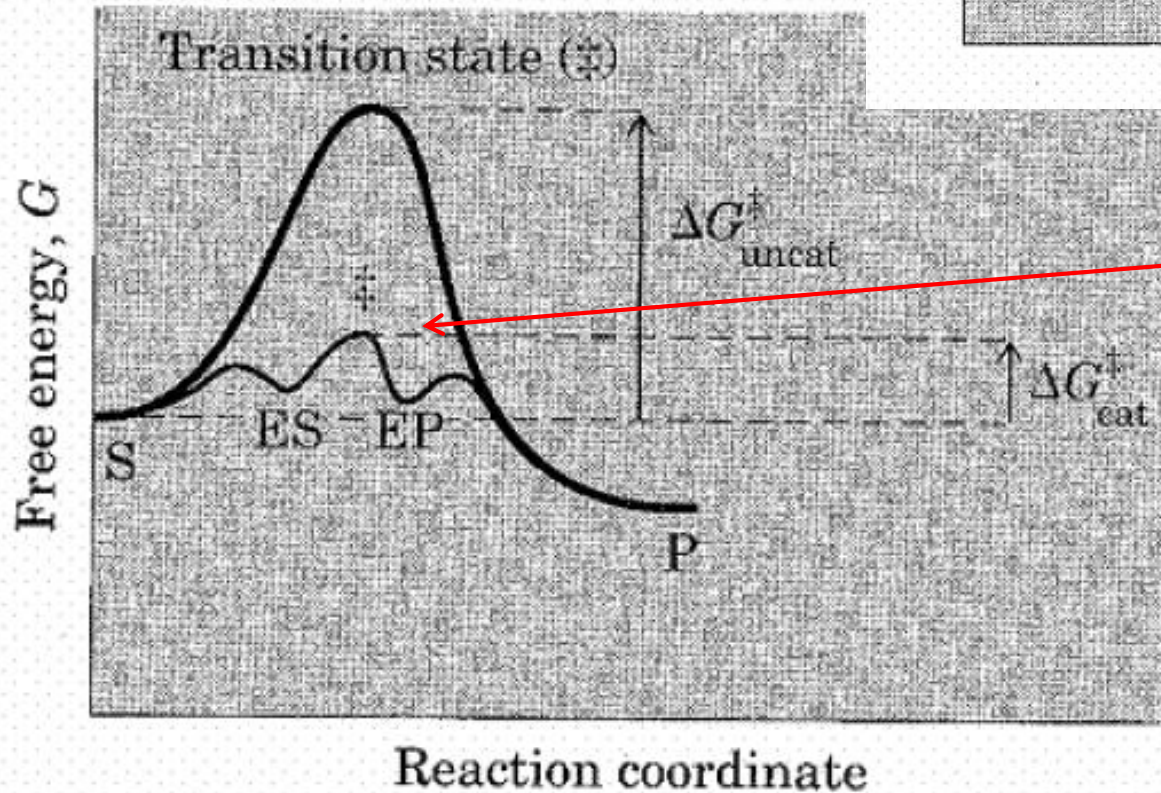
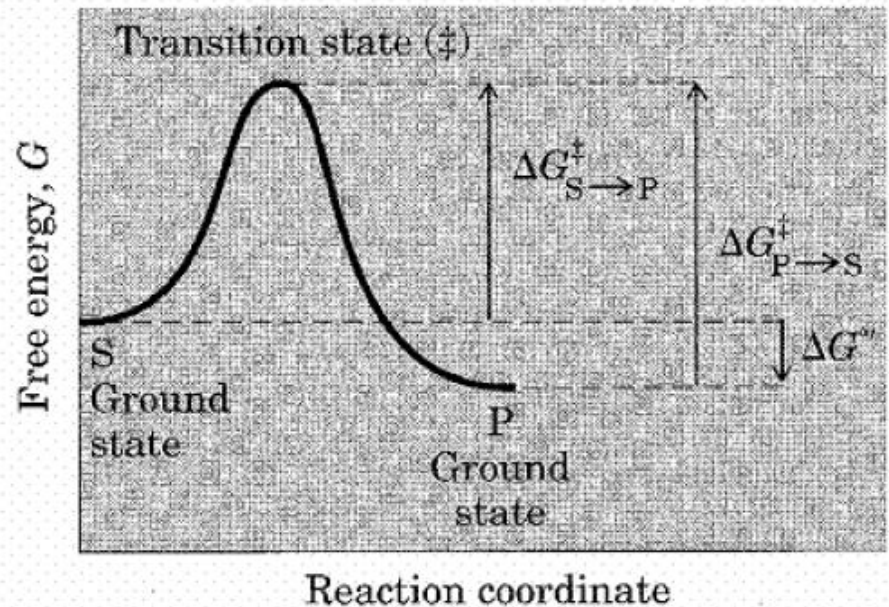
Shriver e Atkins, cap 26

Catálise ácido-base

Pense: muitas reações catalisadas por ácidos ou bases requerem concentrações de H^+ ou de OH^- da ordem de 0,1 mol/L, ou maiores. Seria possível para as células empregar estes catalisadores convencionais em suas reações?

Pense: se a catálise ácido-base convencional não é possível nos sistemas biológicos, qual a outra alternativa para se acelerar uma determinada reação?

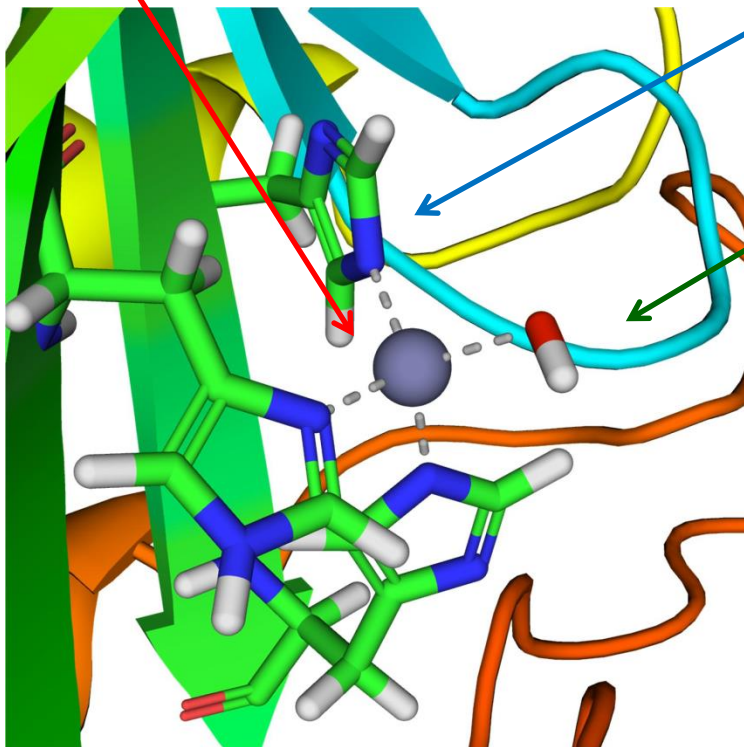
Reverendo energia de ativação e as reações catalisadas



Ao diminuir a energia de ativação, os catalisadores permitem que a reação ocorra com maior facilidade (mais vezes em um espaço de tempo definido)

Enzimas que contém Zinco e a catálise ácido-base

Na maioria das enzimas que contém zinco (e apresentam capacidade de catálise ácido-base), o Zn está na forma **Zn^{2+}** e se coordena com **3 ligantes nitrogenados da proteína** (normalmente **histidinas**) e **água**



Pense: Porque o Zn^{2+} aparece frequentemente em proteínas na estrutura com 4 ligantes (usualmente tetraédrico) e não octaédrico como os íons Fe^{2+} e Fe^{3+} ?

O metal Zn

Fe >> 30 elétrons

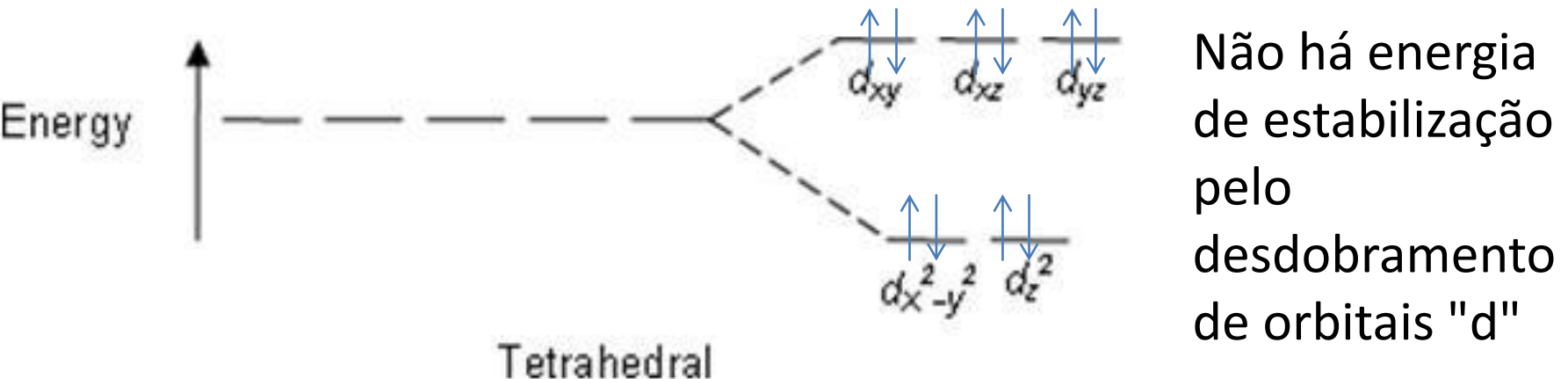
$1s^2$

$2s^2$ $2p^6$

$3s^2$ $3p^6$ $3d^{10}$

$4s^2$ $4p^0$

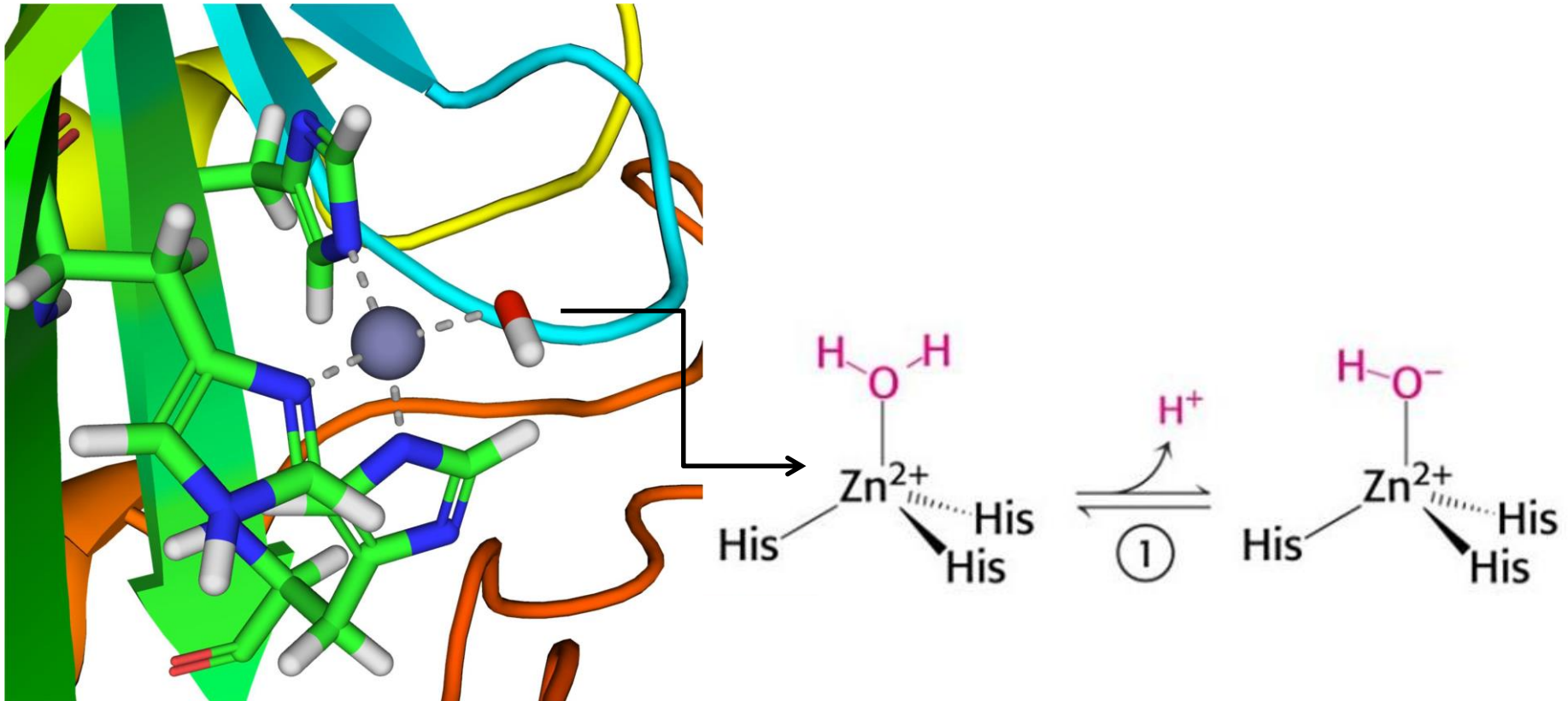
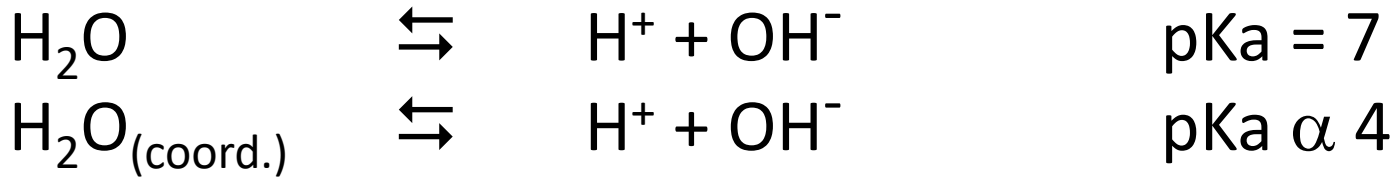
No Zn^{2+} >> $3d^{10}$ $4s^0$



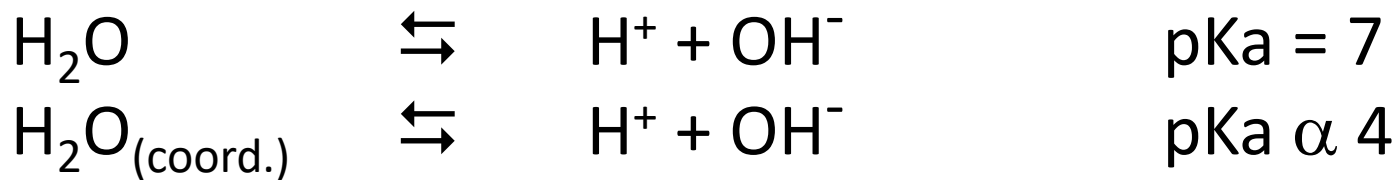
4 ligantes (tetraédrico) são melhor acomodados do que 6 (octaédrico) devido a ausência de estabilização de orbitais "d" e menor repulsão elétron-elétron entre as bases

Mecanismo de ação "Zn-hidróxido"

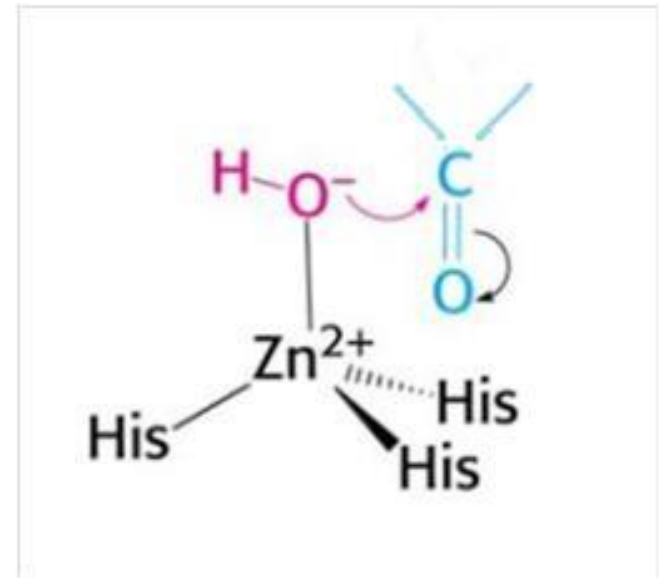
Neste caso, a molécula de água complexada com o íon Zn^{2+} tem seu pKa alterado em cerca de 3 unidades a menos



A alteração no pKa da água significa, na prática, que ocorre a formação de íon hidróxido no sítio ativo da enzima. O íon **OH⁻** é um **nucleófilo forte (base de Lewis eficiente para transferir elétrons)**, ou seja, um bom doador de elétrons e pode atacar, por exemplo, grupos carbonílicos



Mecanismo de ação "Zn-hidróxido"



Exemplo: Anidrase carbônica - enzima presente nas células vermelhas do sangue >>> fundamental para o transporte de CO_2 (baixa solubilidade) na forma de HCO_3^- (elevada solubilidade)

Em pH 7,0:

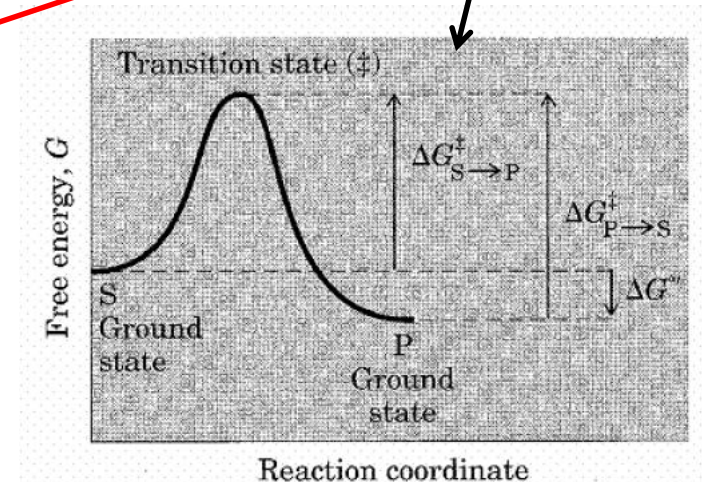
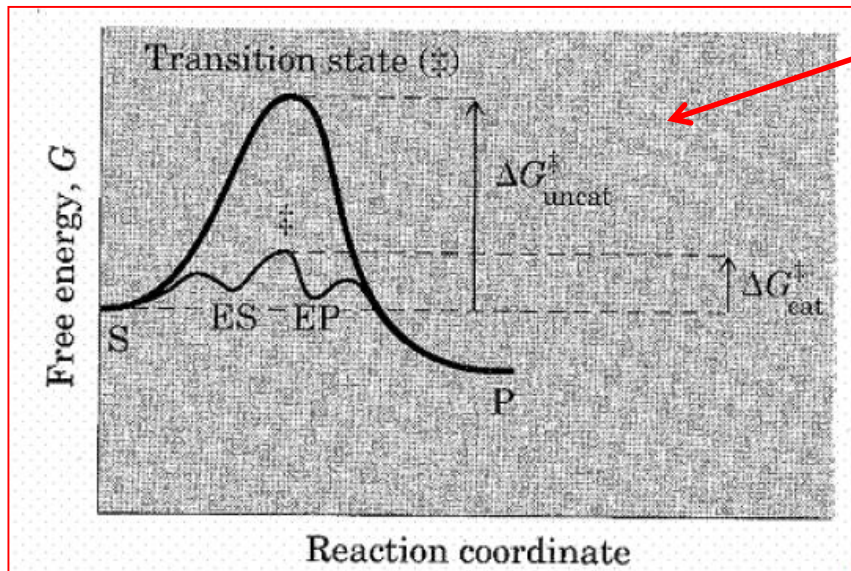


$$K = 10^{-3} \text{ s}^{-1}$$

ANIDRASE CARBÔNICA

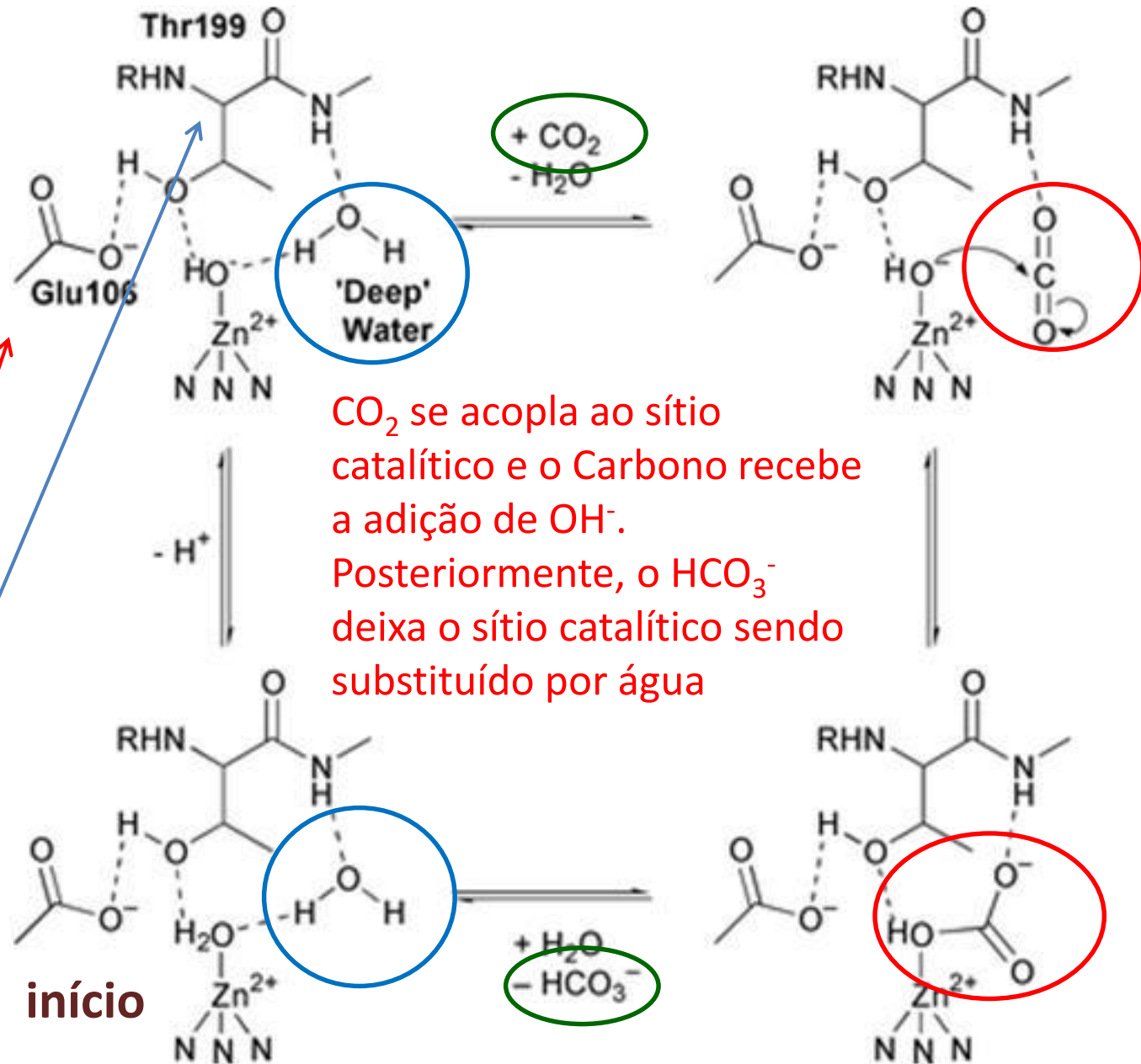


$$K = 10^6 \text{ s}^{-1}$$



Sítio catalítico da
Anidrase carbônica
- enzima
fundamental para
o transporte de
 CO_2 na forma de
 HCO_3^-

Note que há a
participação dos
ácidos glutâmico
e do triptofano
no sítio catalítico



Associando conhecimentos

Anidrase carbônica “dissolve” CO_2 na forma de HCO_3^-

ANIDRASE CARBÔNICA

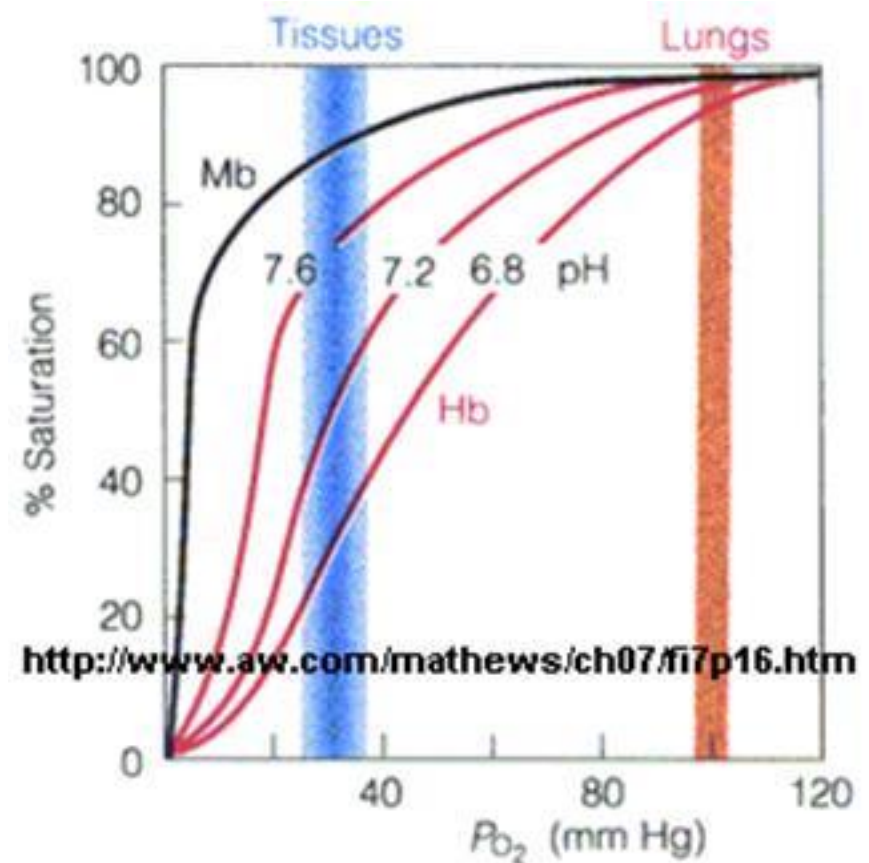


Além do HCO_3^- , qual é o outro produto da reação?

O que acontece com o pH?

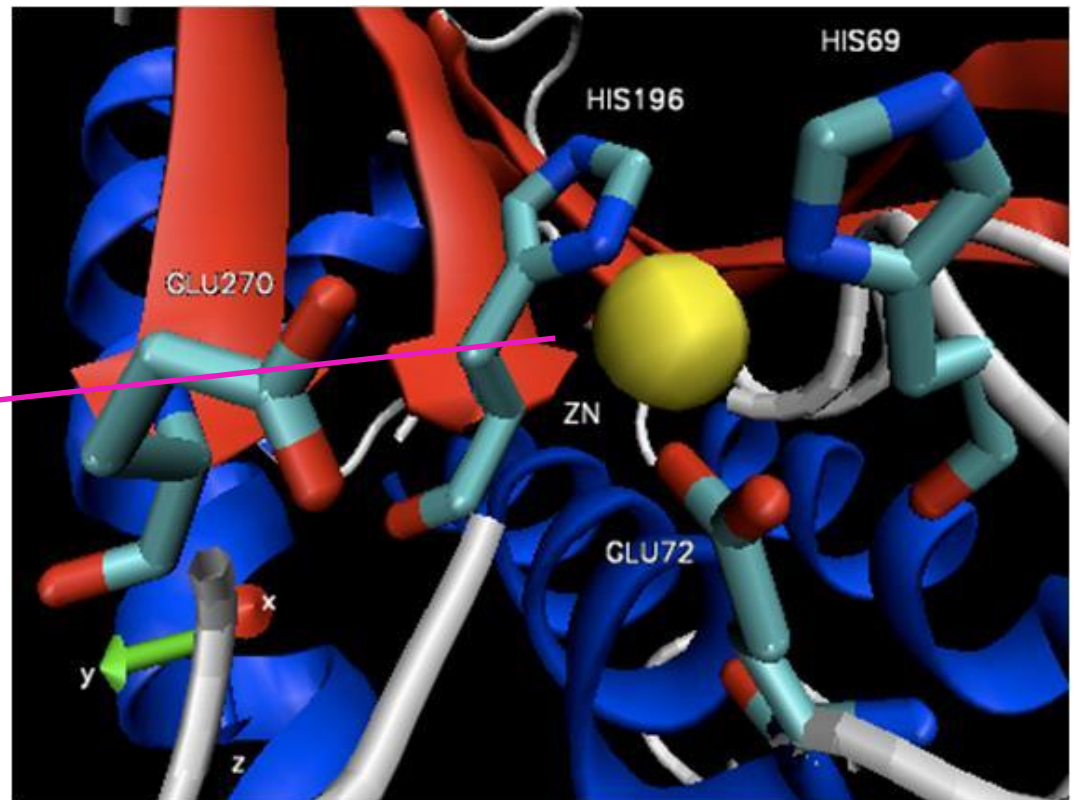
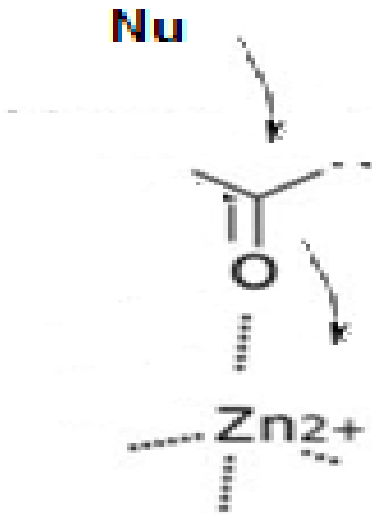
Onde isso ocorre >> músculo

Qual o efeito sobre a afinidade do O_2 com a hemoglobina?

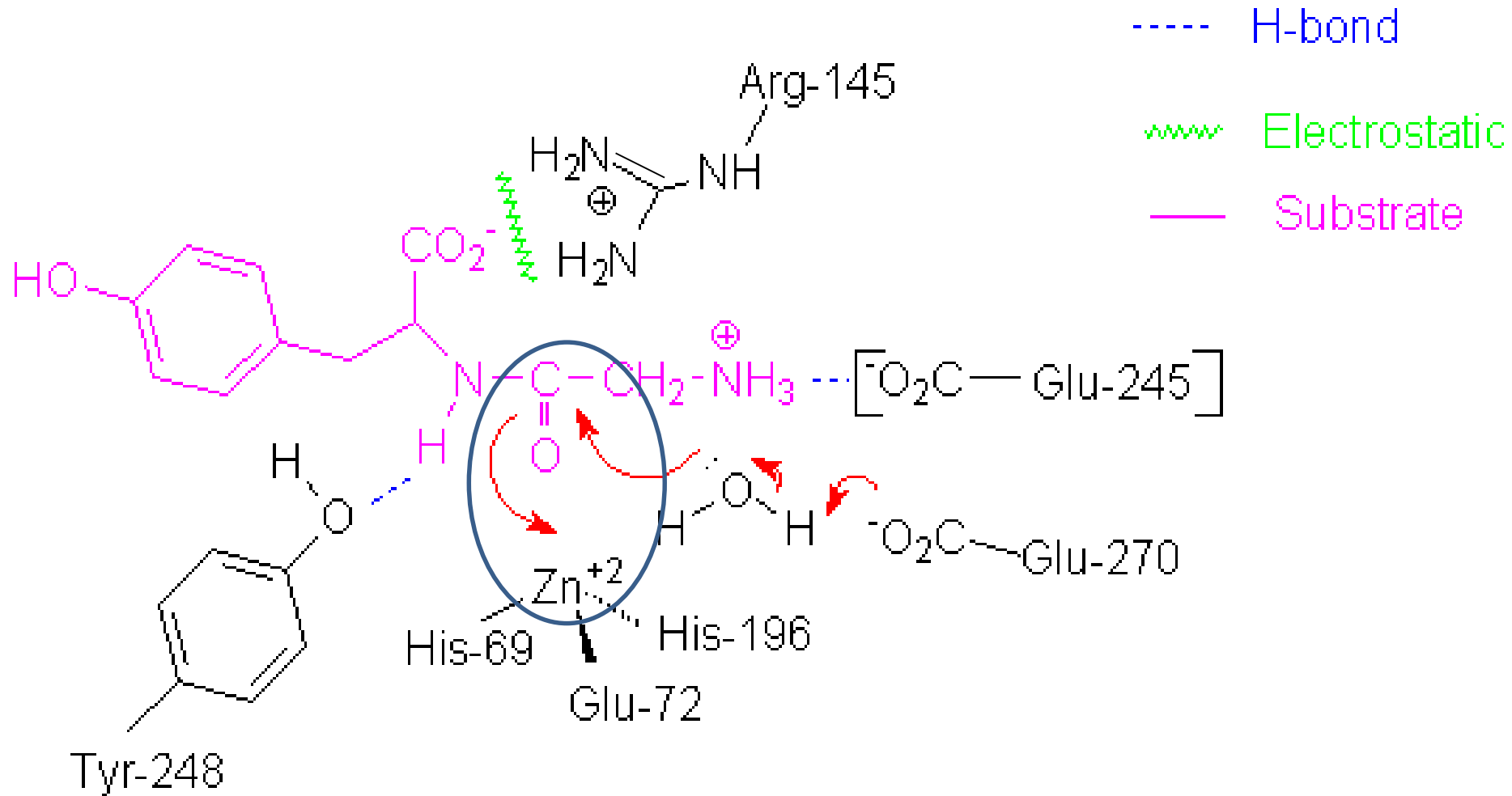


Mecanismo de ação "Zn-carbonila"

Neste caso, a molécula de um substrato que contém um grupo carbonila se liga ao sítio catalítico com o íon Zn^{2+} , tornando a ligação $\text{C}=\text{O}$ ainda mais polarizada e susceptível ao ataque de um nucleófilo fraco, como a água, por exemplo



Exemplo: a enzima **carboxipeptidase** - uma **protease**, pois catalisa a hidrólise de uma ligação peptídica (função amida)



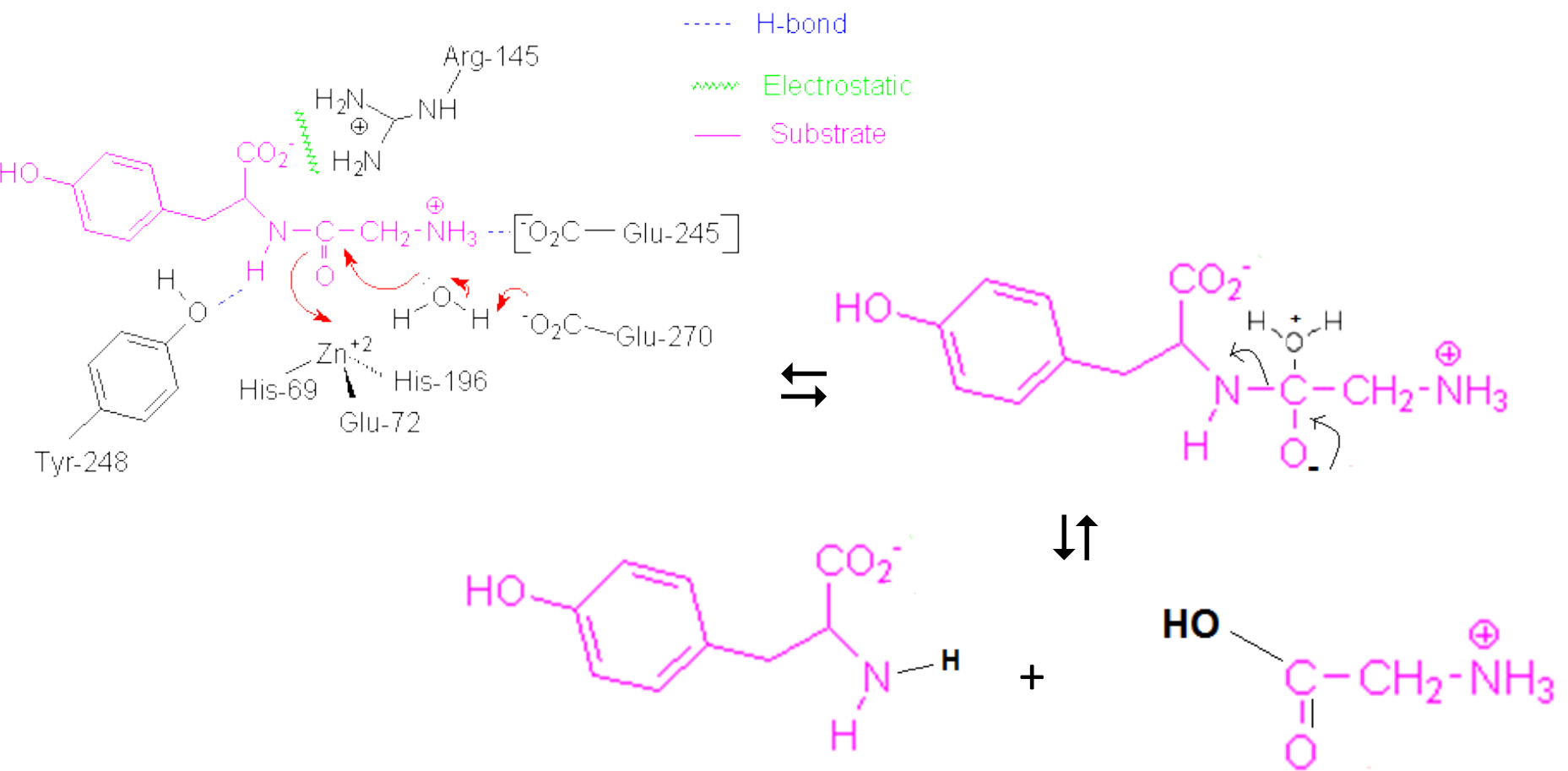
Algumas proteases são encontradas em venenos de cobra. Muitas outras são usadas em detergentes. Nem todas possuem Zn^{2+} no sítio catalítico



Pense:

Porque a reação ocorre à temperatura de 30-40 °C e em pHs próximos ao neutro quando na presença da enzima que contém Zn^{2+} e exige temperatura elevada e concentração elevada de ácido sem a presença da enzima?

Mostre um mecanismo que pudesse explicar a continuidade da reação catalisada pela enzima que contém Zn^{2+} .



Pense: Como seria a correspondente hidrólise de uma ligação peptídica catalisada por ácidos e não por enzimas. Consulte um livro de química orgânica se necessário. Faça um contraponto entre os dois tipos de reação

Hidrólise alcalina de proteínas 6 mol/L e 120°C: Porque a reação só ocorre em condições severas