

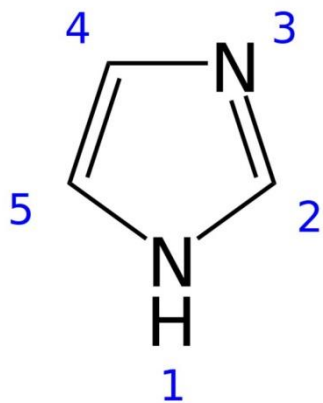
Íons metálicos em sistemas biológicos

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

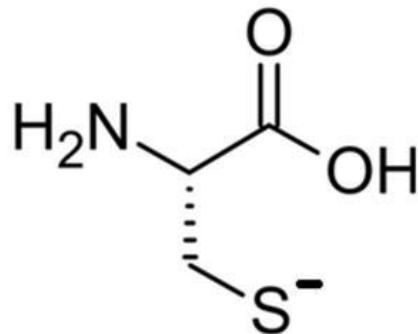
Concentração aproximada de alguns elementos (na forma de íons metálicos) no exterior e interior das células

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} ↑

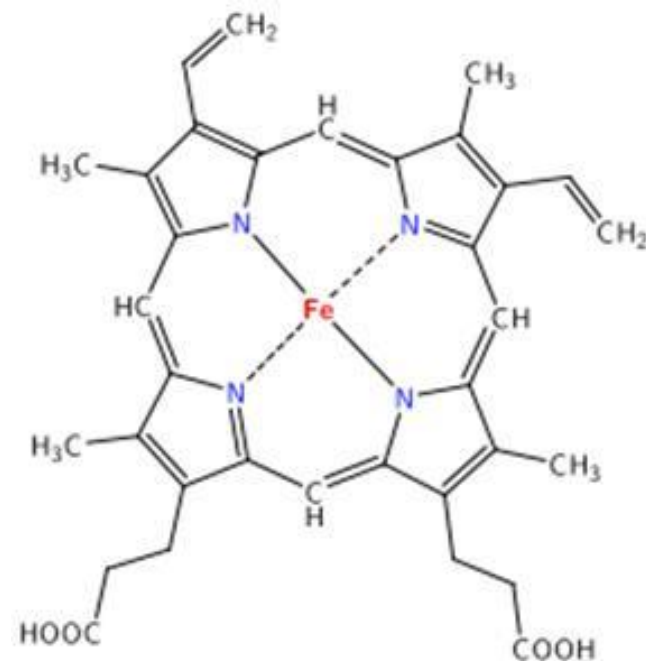
Sítios biológicos de coordenação de íons metálicos (alguns exemplos)



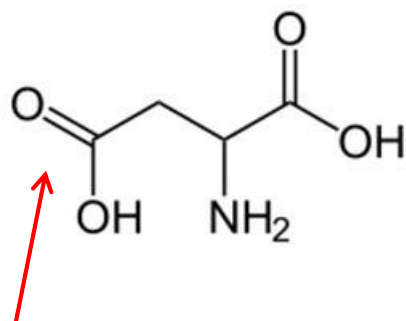
Imidazol (no AA Histidina)
*comumente formando
complexos com Cobre*



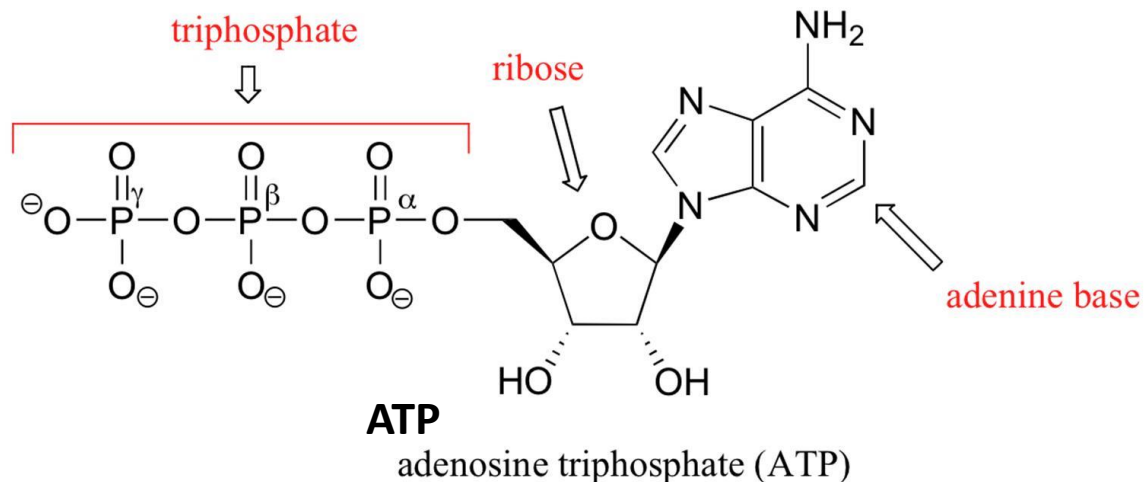
Cisteína

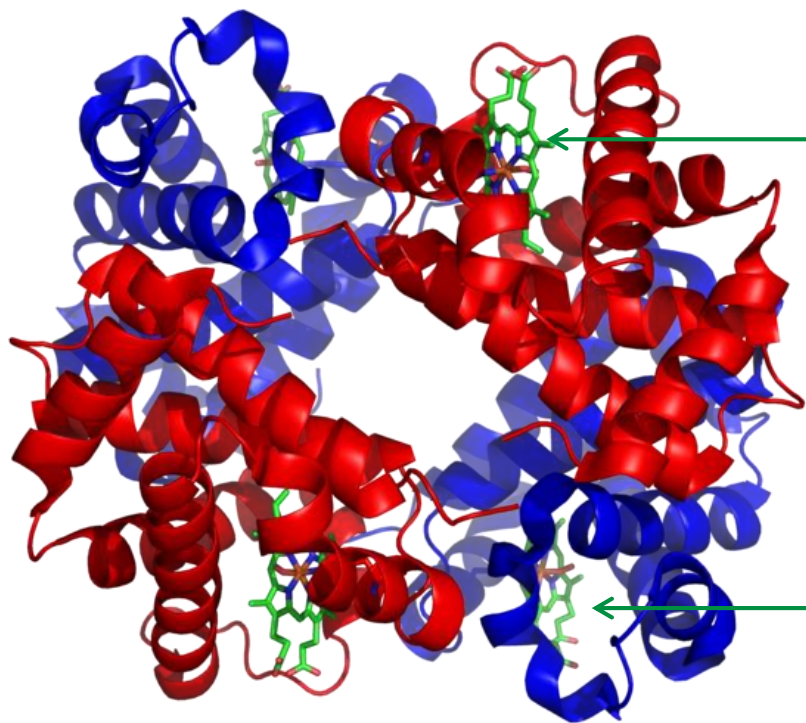


Porfirina



Amino ácidos
(função carboxila livre)

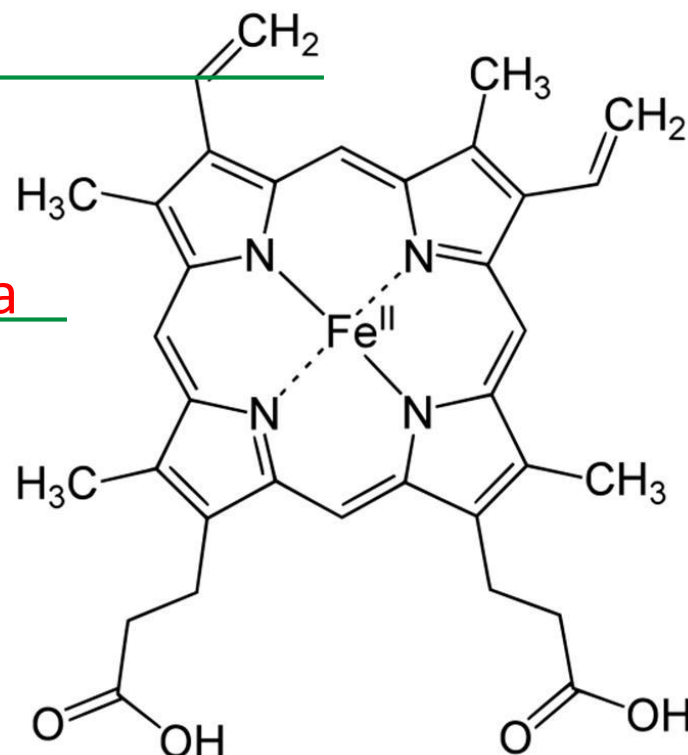




Pense: porque o íon Fe^{2+} forma estruturas octaédricas em grande parte dos complexos??

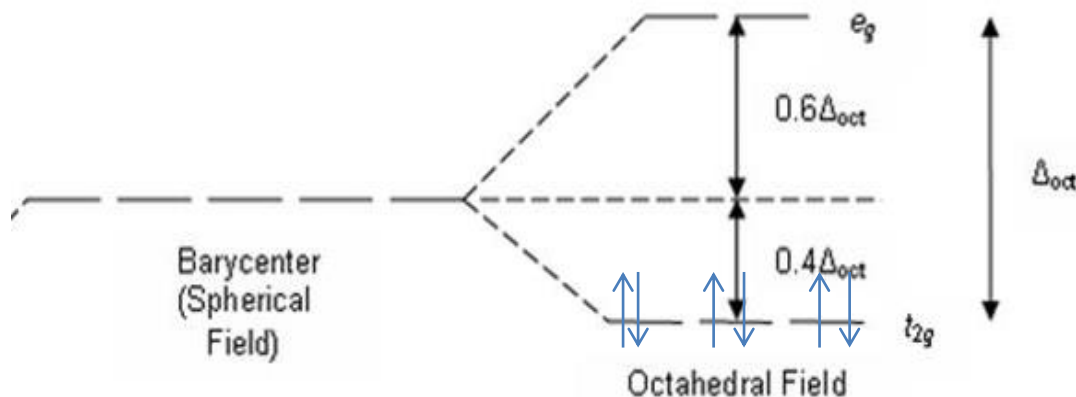
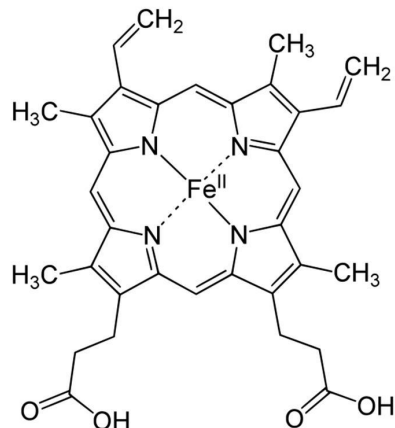
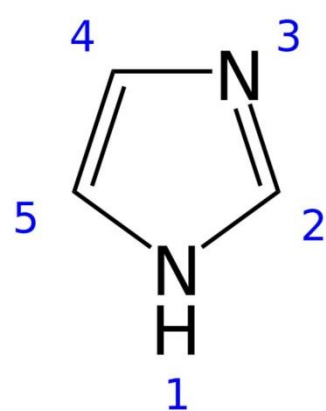
Por exemplo, na hemoglobina, a estrutura octaédrica do cátion Fe é determinante para o transporte de O_2 em muitos organismos

Além dos 4 N porfirínicos, a molécula contém o ferro ligado à histidina proteica e a H_2O ou O_2



Relembre a série espectroquímica

$I^- < Br^- < S^{2-} < SCN^- < Cl^- < NO_2^- < N_3^- < F^- < OH^- < C_2O_4^{2-} < H_2O < NCS^- < CH_3CN < py < NH_3 < en < bipy < phen < NO^- < PPh_3 < CN^- < CO$



O metal Fe (Ferro) $\gg$ $Fe^{2+} = d^6 4s^0$

Fe	$\gg$	26 elétrons
$1s^2$		
$2s^2$	$2p^6$	
$3s^2$	$3p^6$	$3d^6$
$4s^2$	$4p^0$	

Os ligantes usuais em sistemas biológicos induzem Δ_{oct} relativamente grandes, pois são organo-nitrogenados ou água.

Com isso a estrutura octaédrica permite a estabilização de $6 \times \Delta_{oct}$, visto que são 6 elétrons d no Fe^{2+}

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} ↓ (Fe³⁺)	10^{-16} (Fe³⁺)	10^{-2} ↑ (Fe²⁺)
Zn	10^{-8} ↑	10^{-9}	10^{-11} ↓
Cu	10^{-10} (Cu ²⁺)	10^{-12}	$< 10^{-15}$ ↓ (Cu ²⁺)
Mn	10^{-9} ↓		10^{-6} ↑

Distribuição de elétrons no Fe; Fe²⁺ e Fe³⁺

Fe (26 elétrons):

1s²

2s² 2p⁶

3s² 3p⁶ 3d⁶

4s²

Em solução aquosa, os dois íons geram
estruturas octaédricas

*I⁻ < Br⁻ < S⁻² < SCN⁻ < Cl⁻ < NO₂⁻ < N₃⁻ < F⁻ < OH⁻ < C₂O₄⁻² < **H₂O**
< NCS⁻ < CH₃CN < py < NH₃ < en < bipy < phen < NO⁻² <
PPh₃ < CN⁻ < CO*

Fe²⁺ (24 elétrons):

1s²

2s² 2p⁶

3s² 3p⁶ 3d⁶

4s⁰

[Fe(H₂O)₆]²⁺

(t_{2g})⁴(e_g)²

Fe³⁺ (23 elétrons):

1s²

2s² 2p⁶

3s² 3p⁶ 3d⁵

4s⁰

[Fe(H₂O)₆]³⁺

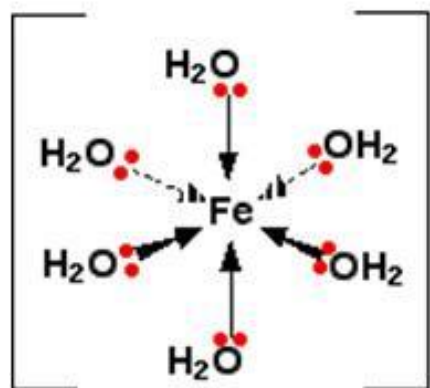
(t_{2g})³(e_g)²

Em solução aquosa, os dois íons geram **estruturas octaédricas**

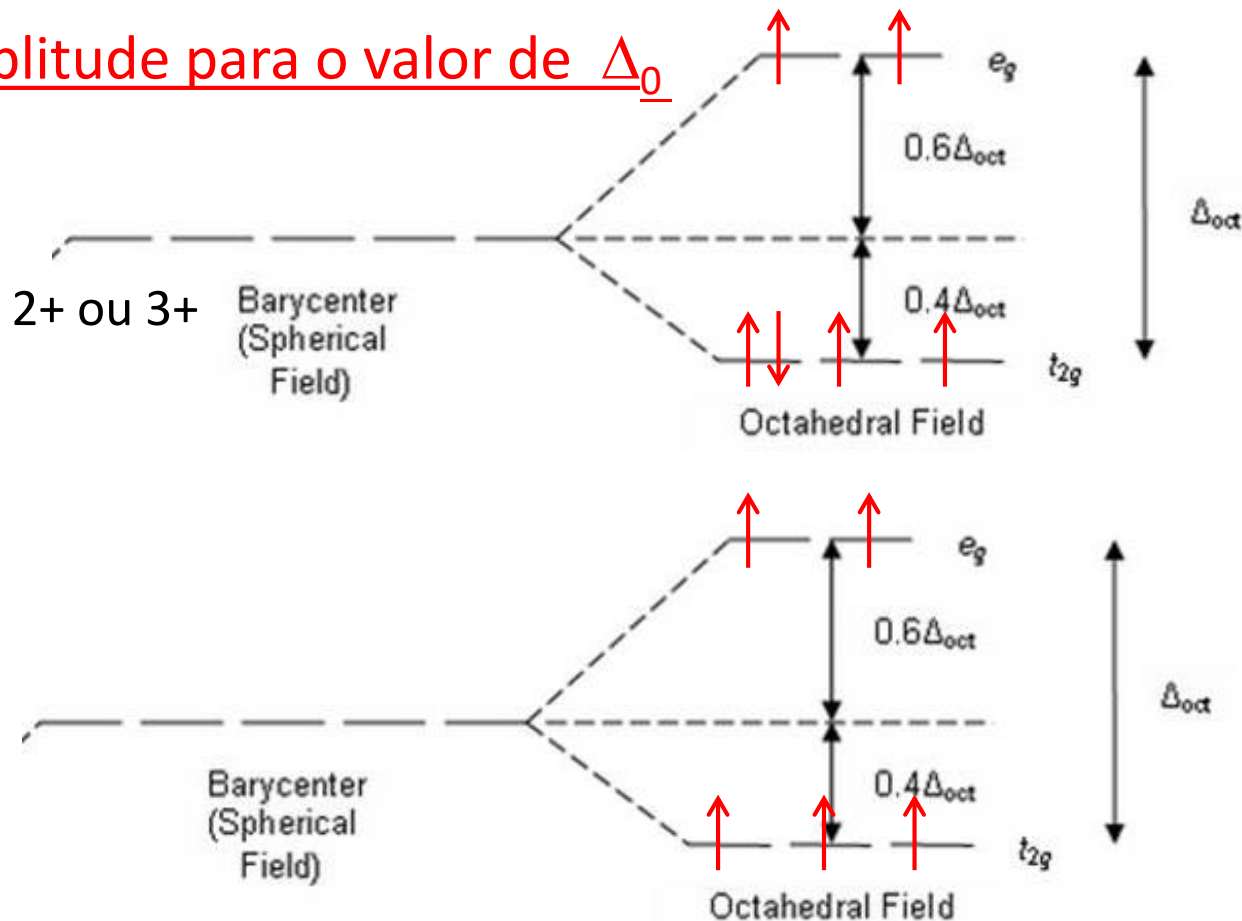
$I^- < Br^- < S^{2-} < SCN^- < Cl^- < NO_2^- < N_3^- < F^- < OH^- < C_2O_4^{2-} < \textcolor{red}{H_2O}$
 $< NCS^- < CH_3CN < py < NH_3 < en < bipy < phen < NO_2^- <$
 $PPh_3 < CN^- < CO$

$H_2O \gg$ baixa amplitude para o valor de Δ_0

$[Fe(H_2O)_6]^{2+}$



$[Fe(H_2O)_6]^{3+}$



Pense: O que é mais estável (Fe^{3+} ou Fe^{2+}) em um ambiente com O_2 abundante - Potencias padrão de redução



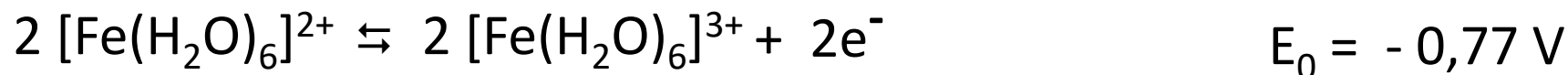
LEMBRE>> E_0 se refere ao potencial padrão de redução (em relação ao H_2)



PENSE>> O íon Fe^{2+} é estável em um ambiente que possui O_2 (dissolvido ou no ar) ?



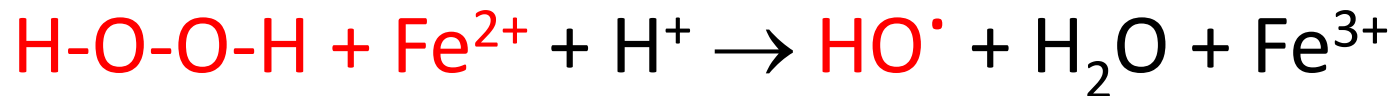
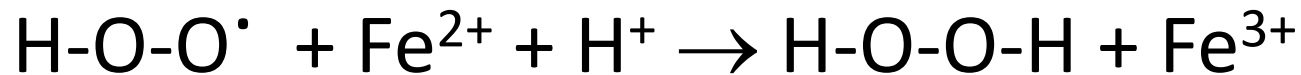
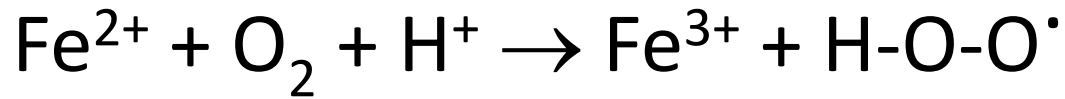
>> A oxidação do Fe^{2+} é espontânea:



$$\Delta E = + 0,46 \text{ V}$$

Lembre, a redução do O_2 ocorre facilmente, pois o O_2 , com 2 elétrons desemparelhados está apto a receber 2 novos elétrons

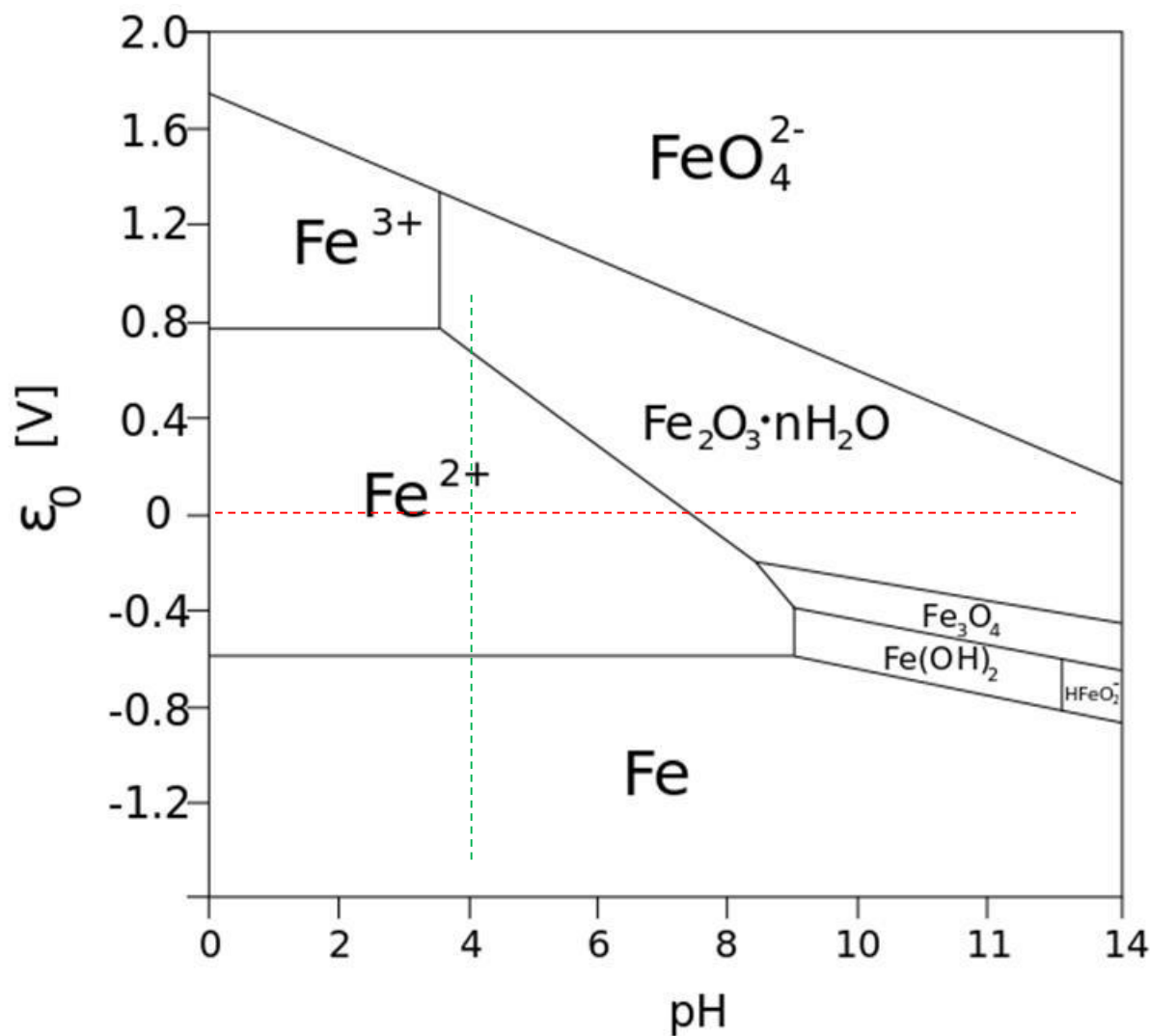
Durante a oxidação de Fe^{2+} em meio aquoso, ocorre a formação de vários intermediários que são muito importantes em sistemas biológicos



Na prática, a oxidação em meio ácido é lenta, mas se o pH é elevado, há um momento em que o Fe_2O_3 hidratado precipita (note que se trata de Fe^{3+}) e a redução ocorre mais rapidamente

$\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O} \gg$ mais *simplificadamente podemos pensar que se forma $\text{Fe}(\text{OH})_3$*

Diagrama de Pourbaix (Diferentes espécies de Fe em função do pH da solução aquosa e do **potencial padrão de redução**)

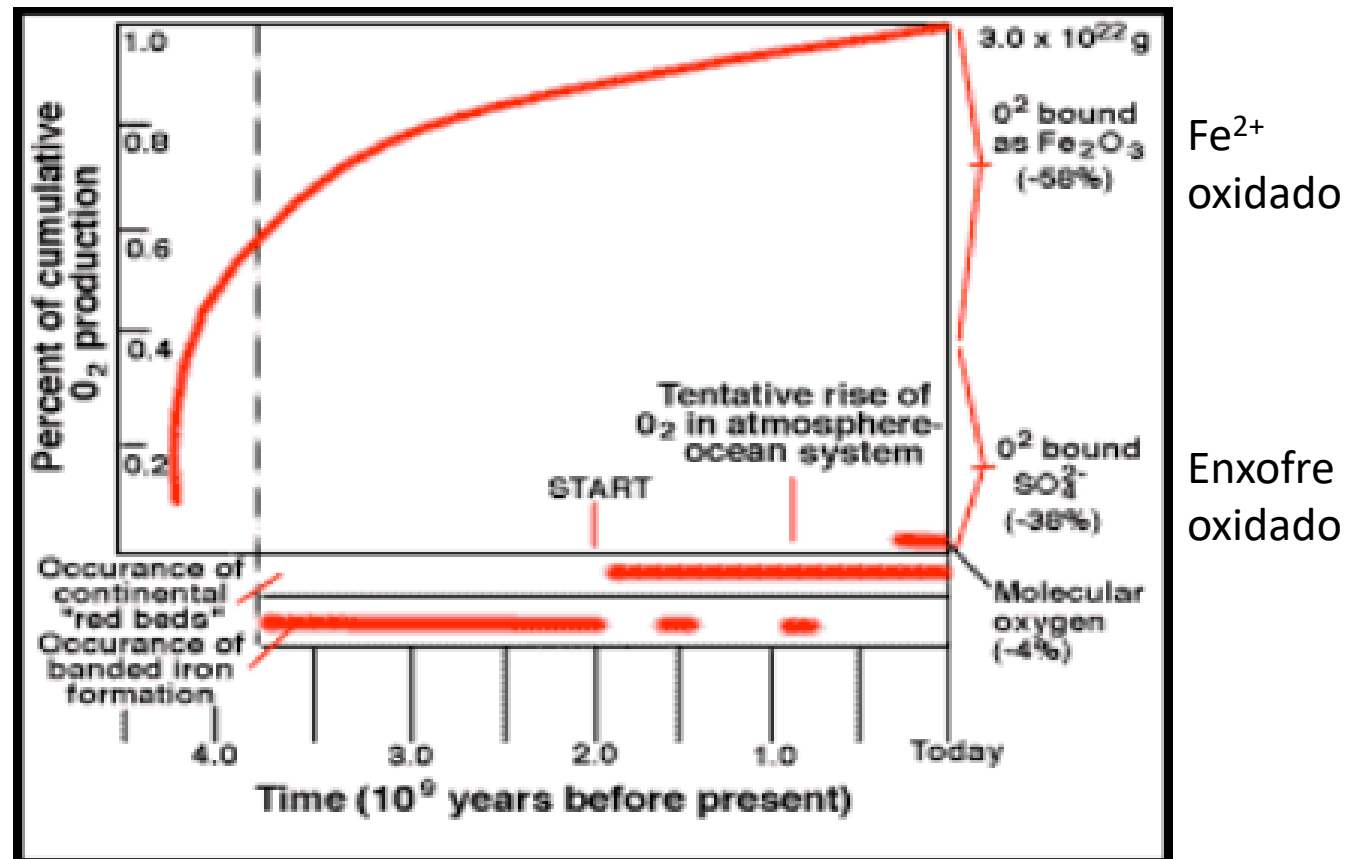


Há muito tempo não havia O_2 abundante na atmosfera

A maioria do Ferro estava disponível como Fe^{2+} que é relativamente solúvel em pH 7,0

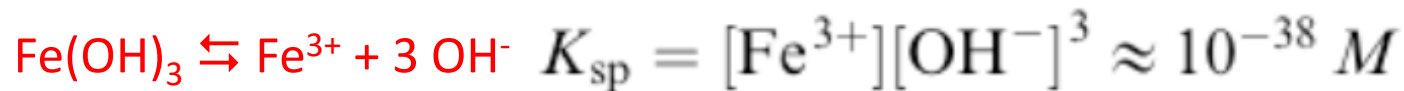
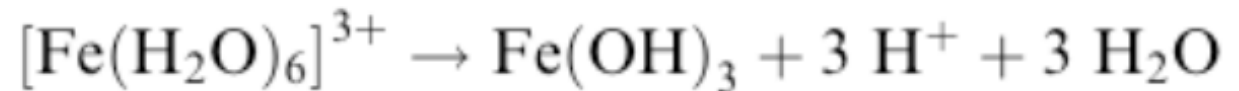
Cianobactérias fizeram fotossíntese, levando ao acúmulo de O_2 na atmosfera e o Fe^{2+} disponível foi sendo progressivamente oxidado

Evolução da
disponibilidade
de O_2 no
planeta Terra



Hoje, um grande **problema dos seres vivos é obter íons Ferro** para suas vias metabólicas, devido a baixa solubilidade do Fe^{3+} em pH 7,0

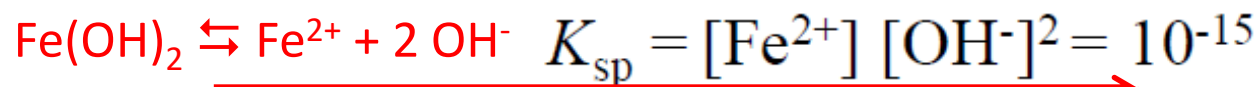
Fe^{2+} is much more soluble than Fe^{3+} in water at pH 7



$$[\text{Fe}^{3+}] = 10^{-38} / [\text{OH}^-]^3$$

$$\text{At pH 7.0, } [\text{Fe}^{3+}] = 10^{-38} / (10^{-7})^3 = 10^{-17} \text{ M}$$

By contrast, for $\text{Fe}(\text{OH})_2$:



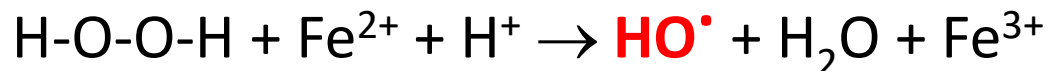
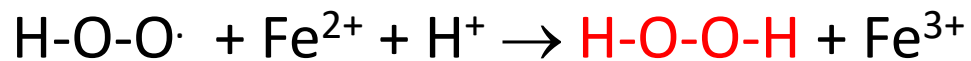
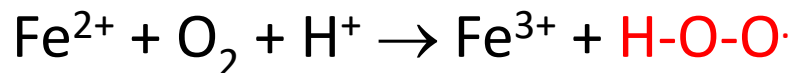
$$\text{At pH 7.0, } [\text{Fe}^{2+}] = 0.08 \text{ M}$$

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} ↓ (Fe³⁺)	10^{-16} (Fe³⁺)	10^{-2} ↑ (Fe²⁺)
Zn	10^{-8} ↑	10^{-9}	10^{-11} ↓
Cu	10^{-10} (Cu ²⁺)	10^{-12}	$< 10^{-15}$ ↓ (Cu ²⁺)
Mn	10^{-9} ↓		10^{-6} ↑

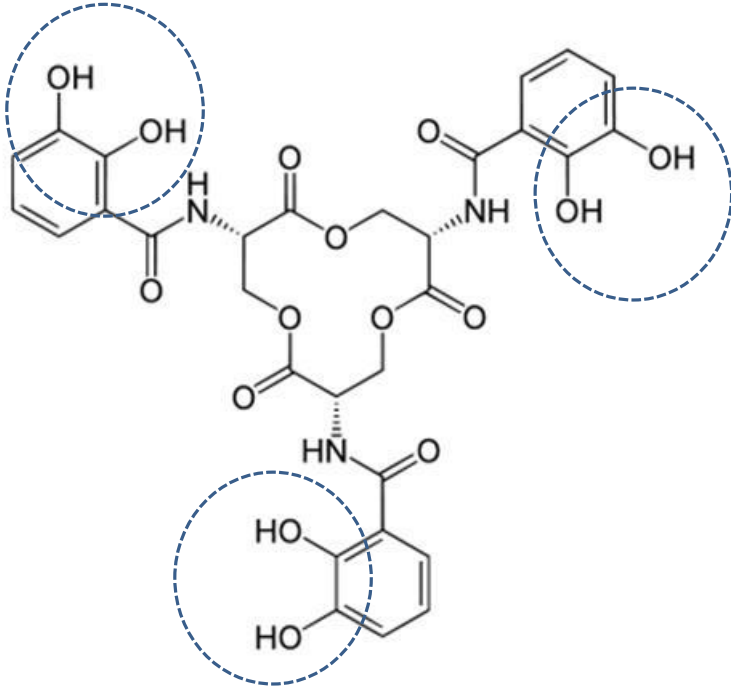
Algumas questões importantes sobre os íons Ferro em sistemas biológicos

1. Como os íons abundantes Fe^{3+} que ocorrem na forma insolúvel são transportados para o interior das células? >> Quelantes eficientes: por exemplo >> SIDERÓFOROS
2. Controle dos estados de oxidação ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$) >> muitos sistemas celulares apresentam ação redox
3. Acidificação pode solucionar parte do problema de solubilidade de Fe^{3+} , pois Fe^{3+} é significativamente mais solúvel em pH baixo
>> produção de ácidos orgânicos como cítrico e oxálico

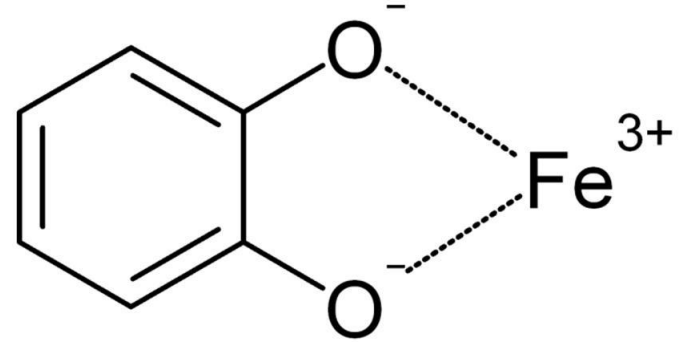
Lembre>> Fe^{2+} pode ser muito tóxico para as células



Sideróforos >> Quelantes eficientes de íons Fe^{3+}



Enterobactina



Sideróforo do tipo catecolato:

Os prótons fenólicos estão ionizados e formam uma estrutura Octaédrica



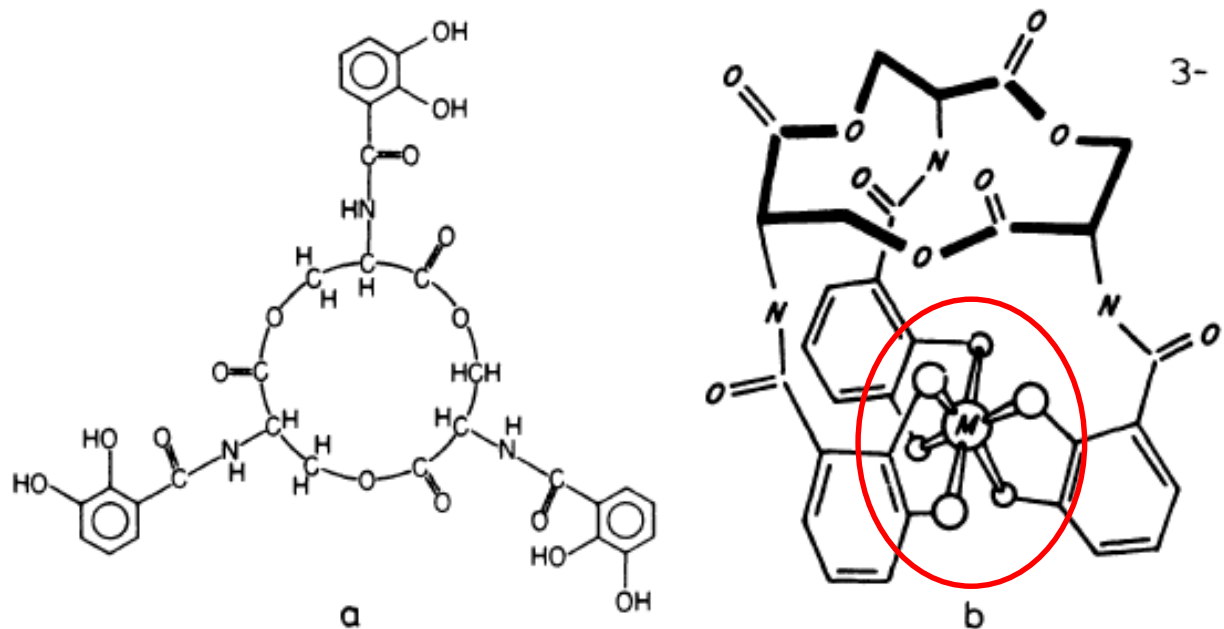
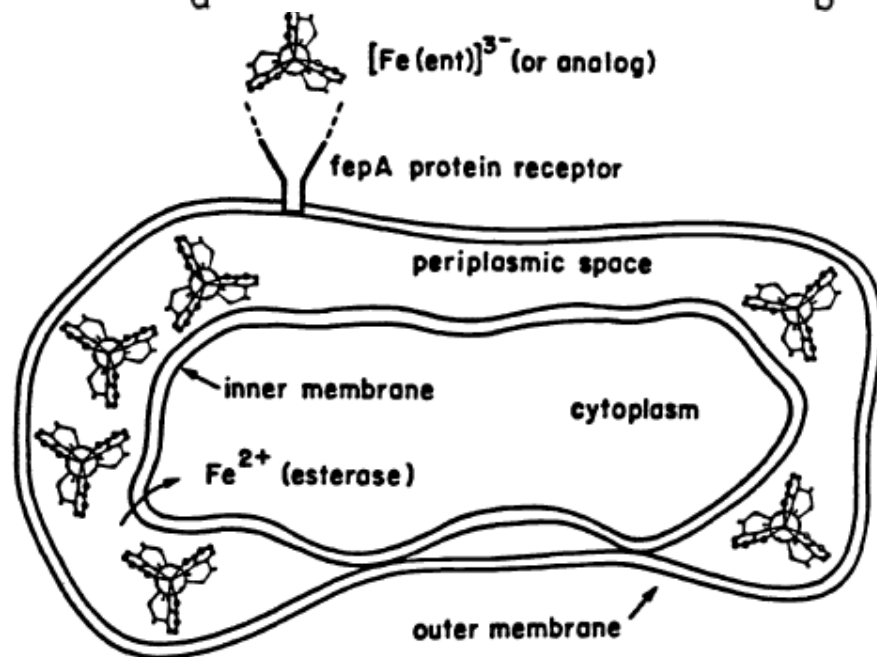


Fig. 1. Structures of
a) enterobactin and
b) ferric enterobactin.

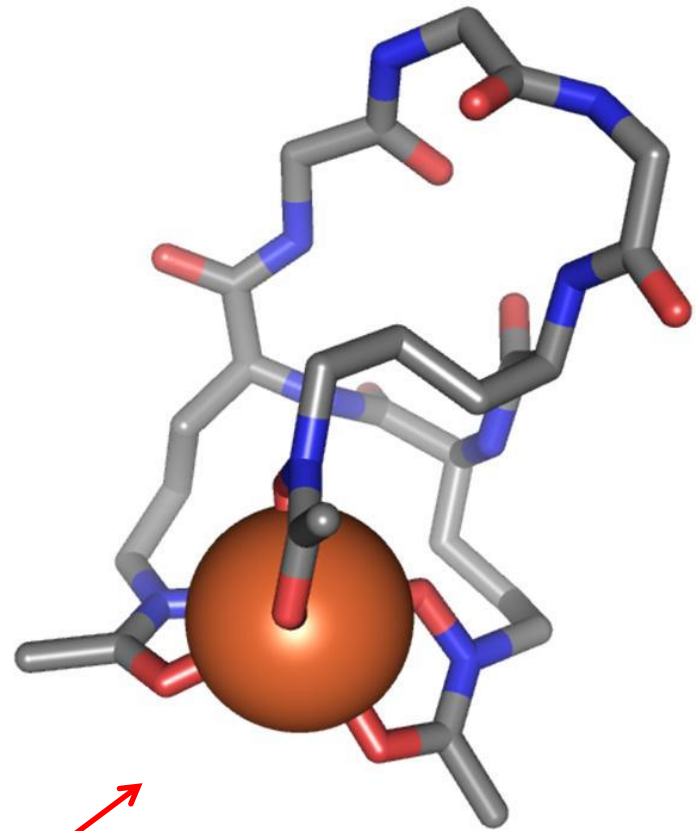
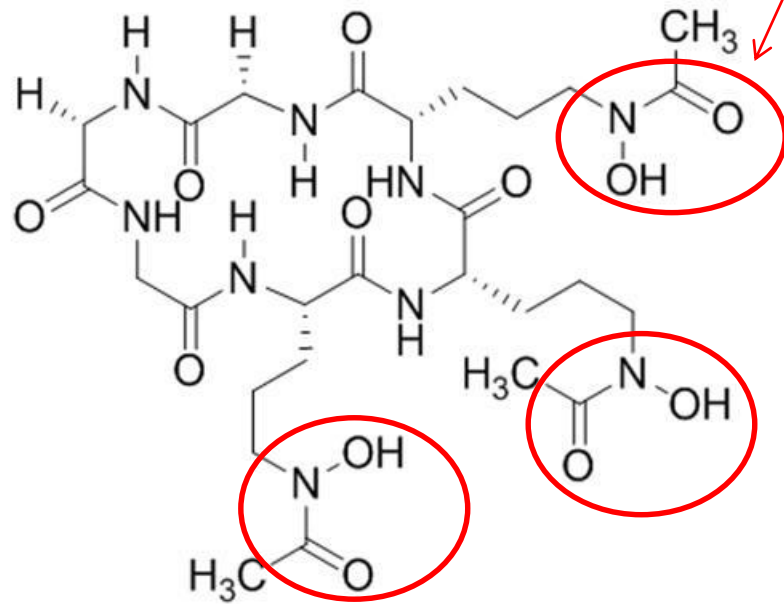


No interior da célula, o Fe^{3+} pode ser reduzido (ação de redutases) e a afinidade de Fe^{2+} pela enterobactina é muito menor, além de Fe^{2+} ser mais solúvel em sistemas aquosos

Fig. 2. Schematic representation of iron uptake in *E. coli*.

Sideróforos do tipo **hidroxamato**

Ferrichrome



Íon Fe³⁺ complexado na forma octaédrica

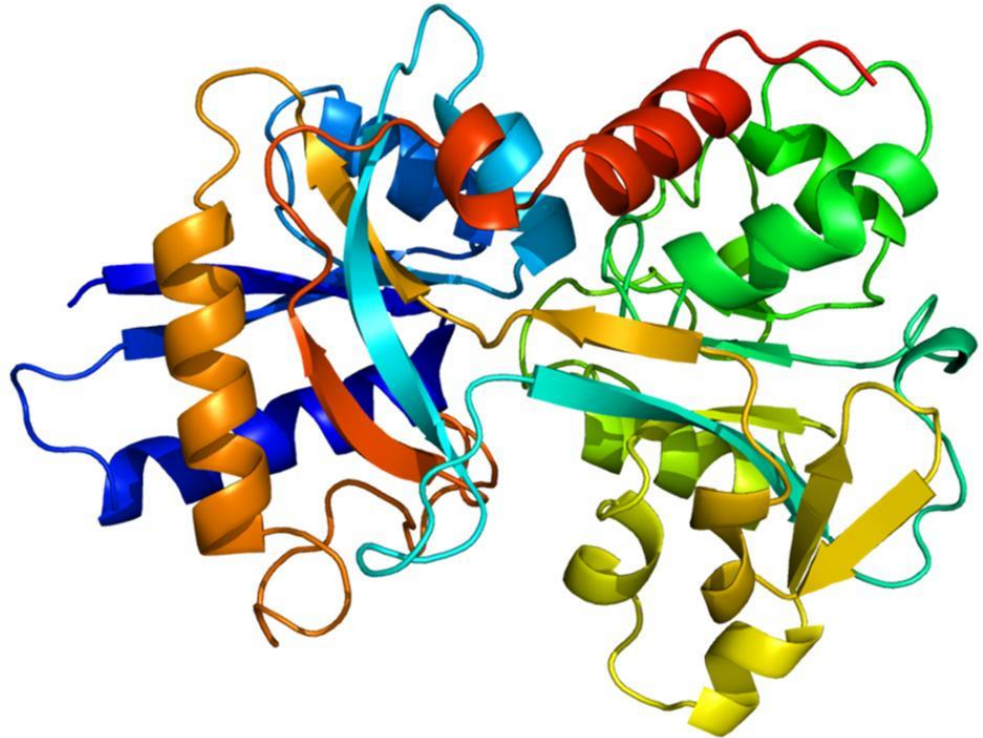
Proteínas transportadoras de Fe^{3+}

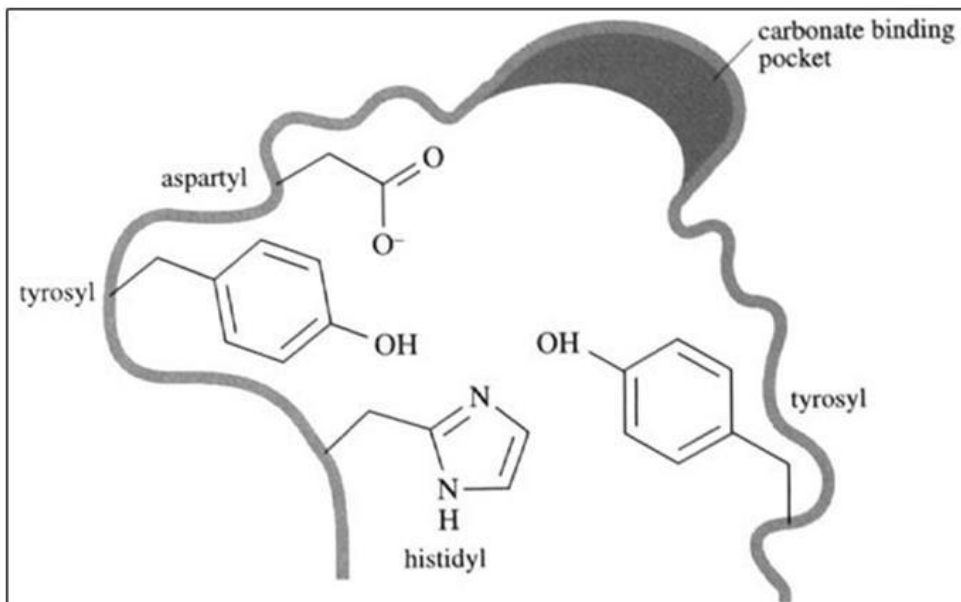
Várias proteínas que são estruturalmente similares: **Transferrinas**

Sorotransferrina (soro sanguíneo)

Ovotransferrina (clara do ovo)

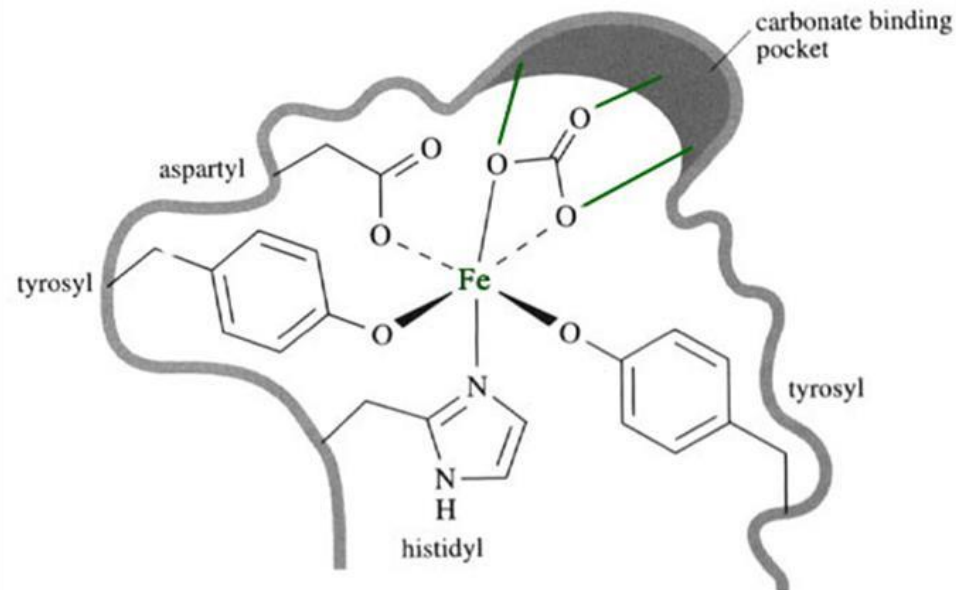
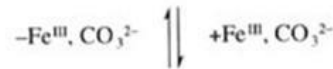
Lactotransferrina (leite)





(a)

$K = \text{aprox. } 10^{20}$

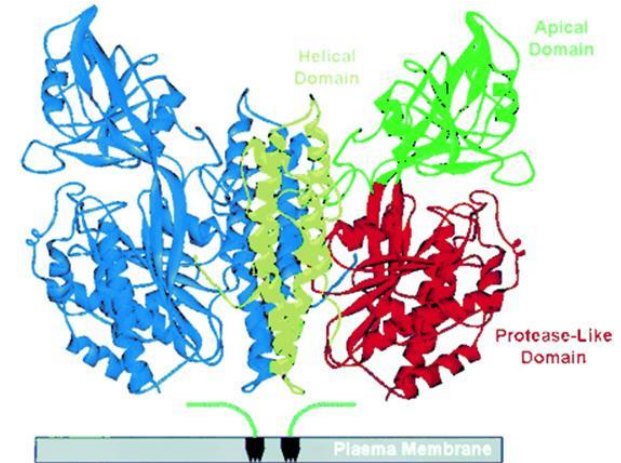
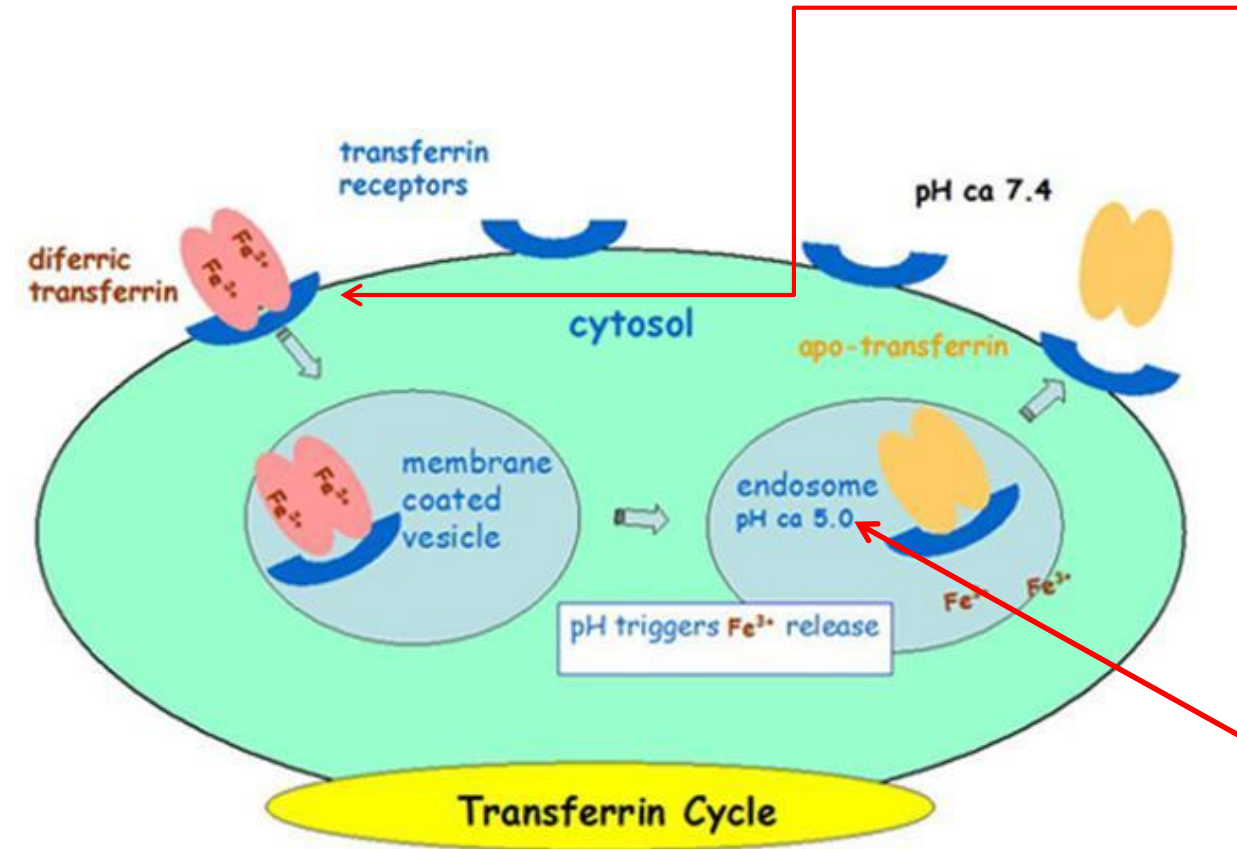


(b)

Sítio de complexação da transferrina

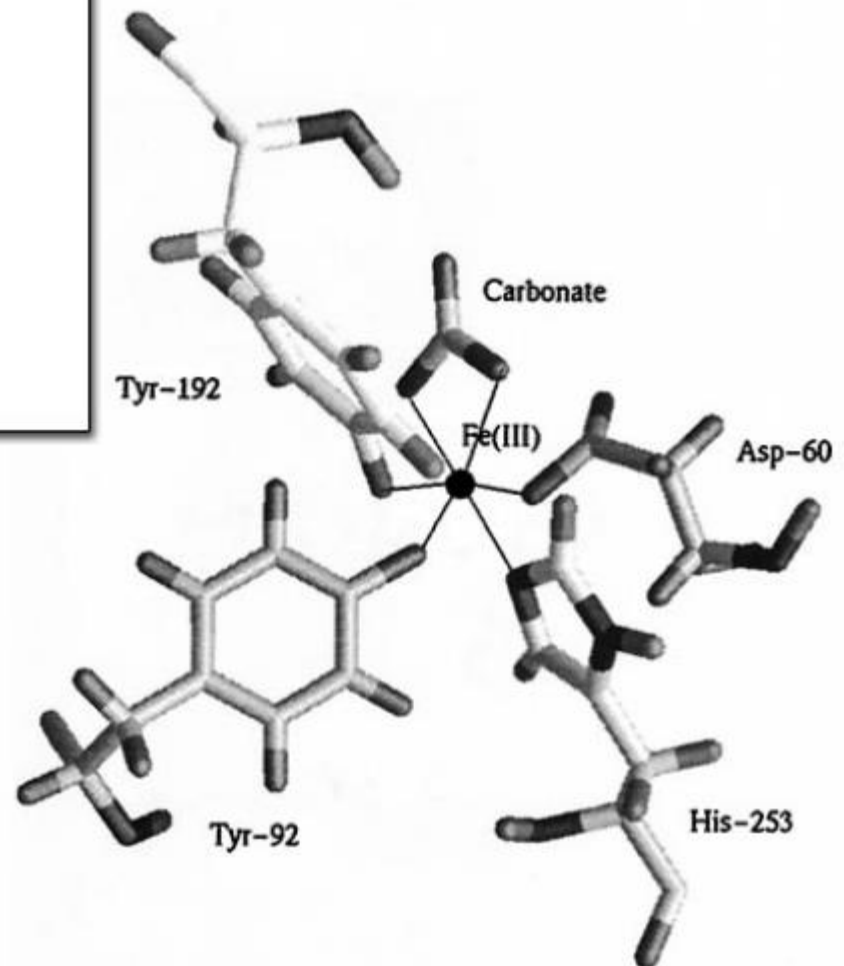
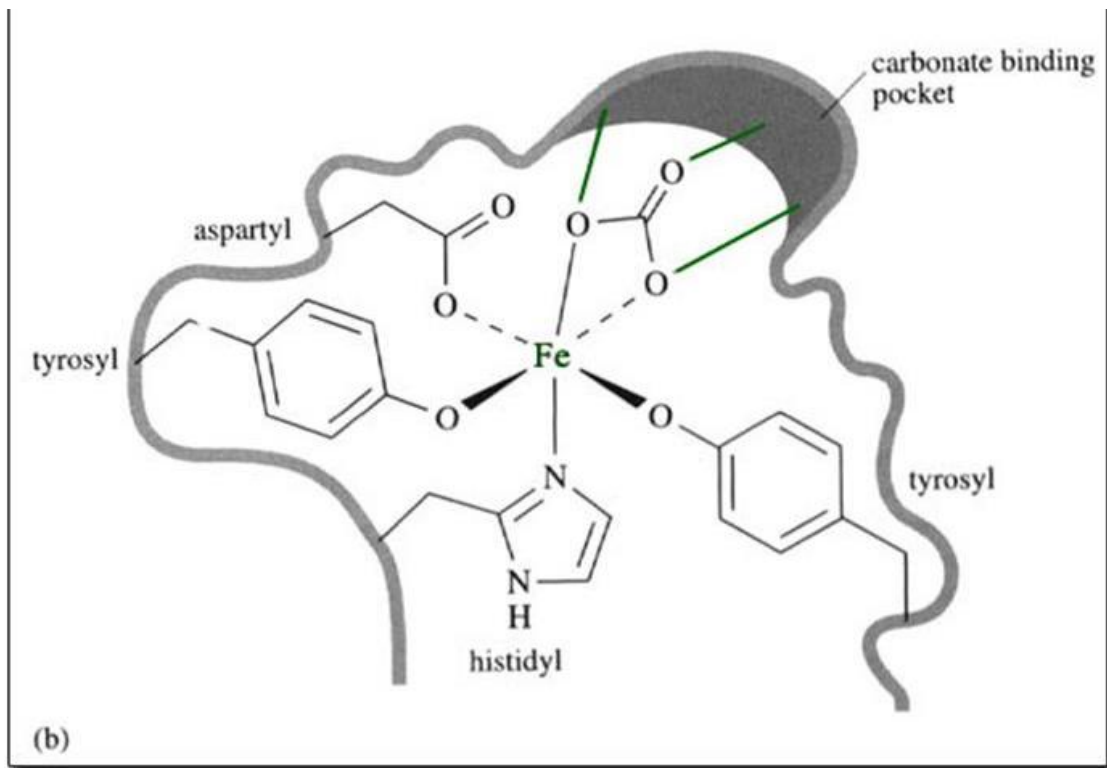
Note que a proteína depende da inclusão de um Carbonato externo, mas há um sítio de ligação específico para isso

Pense: Como a célula pode usar a transferrina como transportador de Fe^{3+} ? >> Note que o sítio de complexação possui vários ligantes com O^-



Receptor de transferrina preso à membrana plasmática

Qual seria o efeito da acidificação neste sítio de complexação?



Considere **pKas aproximados** para a espécie contendo Fe^{3+} como:

Tyr 192 e Tyr 92 = 7.4

Asp 60 = 6.3

Hist 253 = 6.7

CO_3^{2-} = 8.0 e 6.0

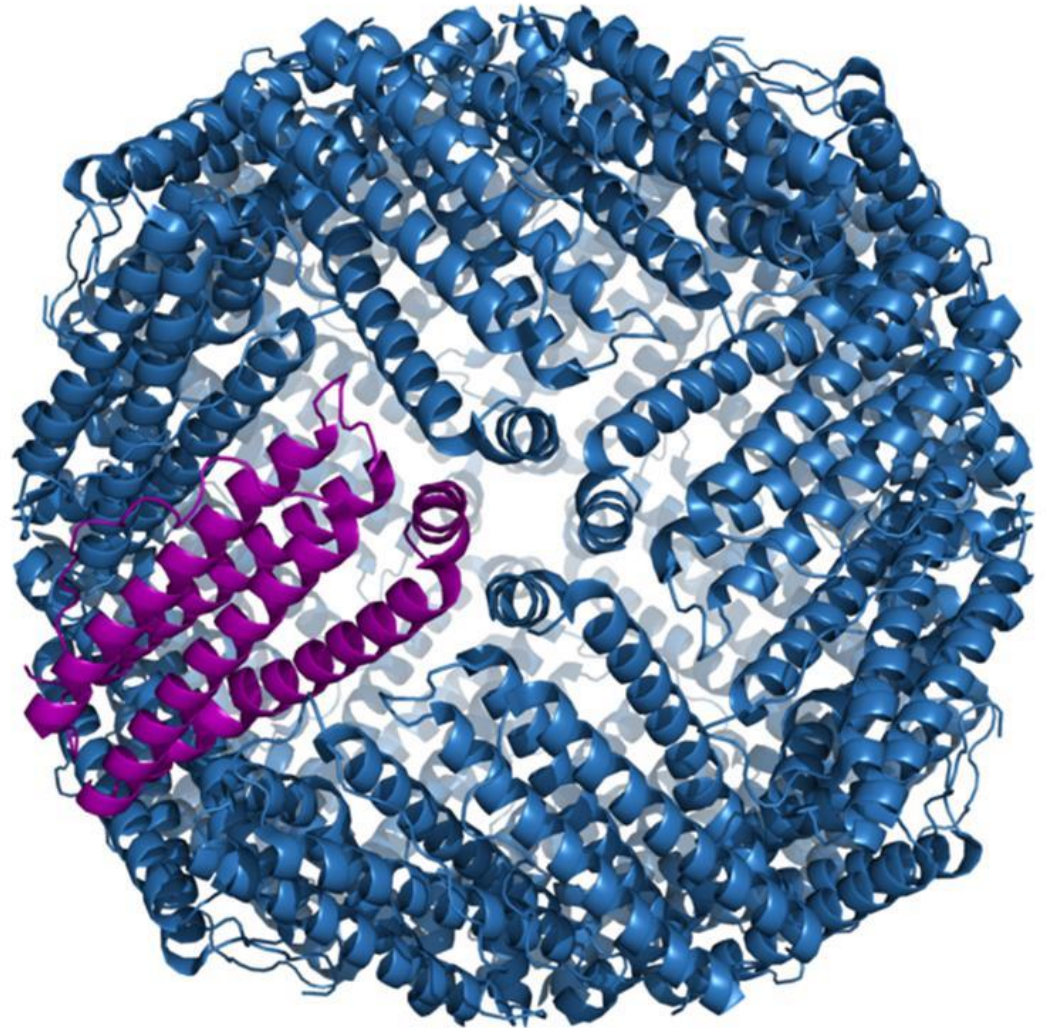
Qual seria a situação em pH 7,4 (extracelular) e 5,0 (interior do endossomo?)

Ferritina: uma proteína que armazena Ferro na célula

Íons Fe^{3+} na forma de óxido hidratado são envoltos pela molécula proteica:

- Até 4500 átomos de Ferro/molécula proteica, cuja massa molar da apoproteína (sem o Ferro) é de 460-550 kDa

Se supõe que o transporte para o interior envolva a redução à forma mais solúvel do Ferro (Fe^{2+})



Exercício de fixação (Transferrina como modelo de estudo)

- a) Existe a possibilidade, ao menos teórica, de o íon Fe^{3+} ser complexado diretamente pela proteína sem a incorporação do íon carbonato. Nesta hipótese seria formado um complexo com somente 4 ligantes (tetraédrico) que, no caso, são ligantes de campo forte. Como a teoria do campo cristalino pode explicar a formação preferencial de um complexo com 6 ligantes (octaédrico), exigindo a incorporação prévia do carbonato (outro ligante de campo forte) na proteína? Mostre cálculos da energia de estabilização do íon Fe^{3+} para explicar sua resposta.
- b) Os pKas dos dois oxigênios (ou grupos OH) do íon carbonato são afetados por toda a estrutura proteica e podem ser assumidos como 6 e 8, respectivamente. Se estes valores estão corretos, o que seria possível prever para a complexação de Fe^{3+} pela transferrina nos pHs 4, 6, 8 e 9? Para simplificar o exercício, considere que todos os demais aminoácidos estão na forma adequada em todos os pHs mencionados.
- c) Sabendo que o Kps do composto $\text{Fe}(\text{OH})_3$ é igual a 1×10^{-38} , o que você pode prever para o processo de transporte de Fe^{3+} em função do pH? Suponha os mesmos pHs mencionados no item “b” e calcule a concentração de Fe^{3+} disponível para quelação em cada caso.
- d) Com base no que foi verificado no item “c” qual seria o problema de pHs acima de 8 para o processo de transporte de íons Fe^{3+} pela transferrina?
- e) Sabendo que o íon carbonato, ao ser convertido em H_2CO_3 se decompõe em CO_2 e H_2O , você poderia sugerir uma forma de a transferrina liberar o íon Fe^{3+} complexado? Mostre equilíbrios envolvidos para justificar sua resposta