

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

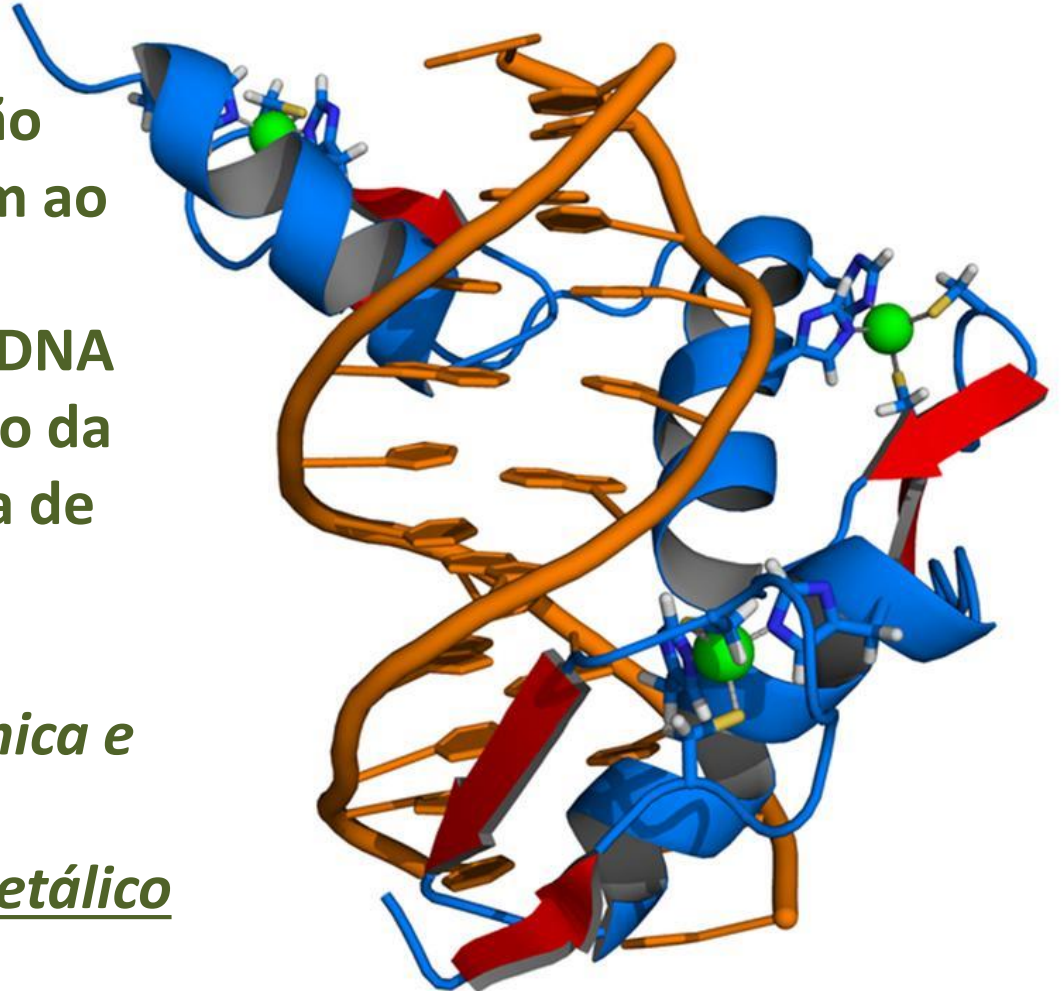
Elemento	água do mar	plasma sanguíneo	citoplasma
Na	$> 10^{-1}$ ↑	10^{-1}	$< 10^{-2}$ ↓
K	10^{-2} ↓	10^{-3}	$< 10^{-1}$ ↑
Mg	$> 10^{-2}$	10^{-3}	10^{-3}
Ca	$> 10^{-3}$ ↑	10^{-3}	10^{-7} ↓
Fe	10^{-17} ↓ (Fe^{3+})	10^{-16} (Fe^{3+})	10^{-2} ↑ (Fe^{2+})
Zn	10^{-8} ↑	10^{-9}	10^{-11} ↓
Cu	10^{-10} (Cu^{2+})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

O **Zn²⁺** em proteínas que controlam o início da transcrição (DNA>>RNA)

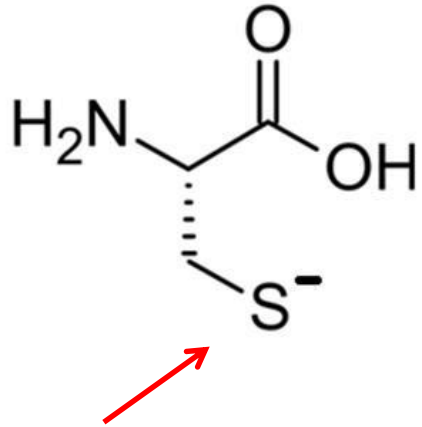
Função biológica: definição estrutural em proteínas
- Fatores de transcrição

Os fatores de transcrição são proteínas que, ao se ligarem ao DNA, controlam o início do processo de "abertura" do DNA para culminar na transcrição da fita em uma nova molécula de RNA

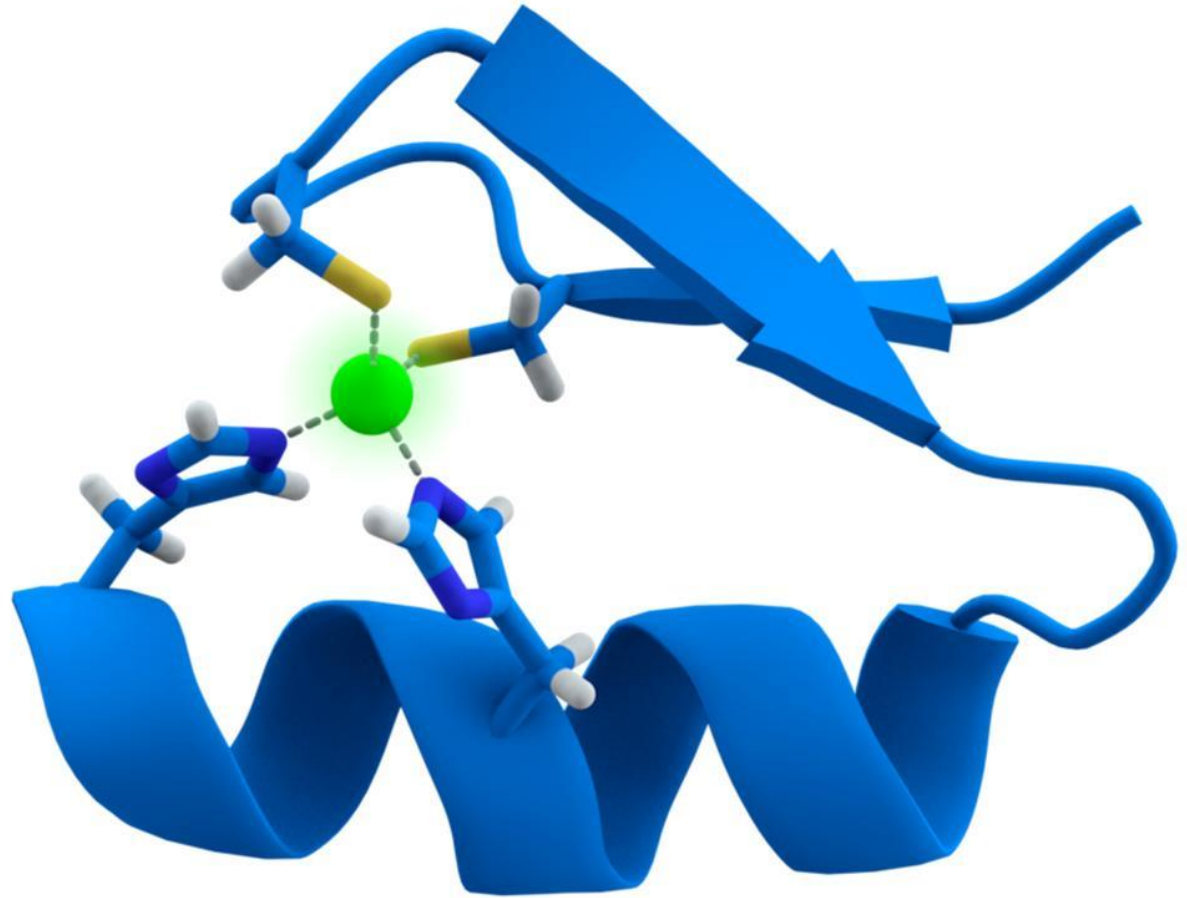
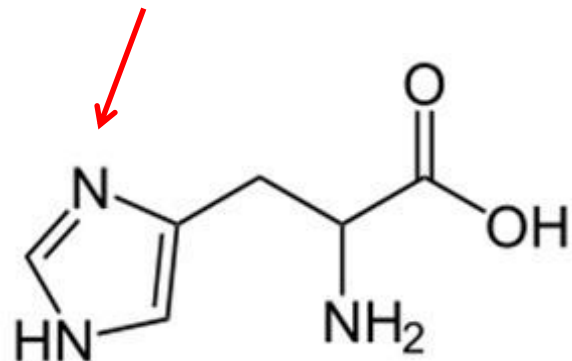
Mais sobre isso em bioquímica e biologia molecular
Nosso foco agora é o íon metálico



Um "dedo de zinco" típico apresenta o íon Zn^{2+} envolto por 4 aminoácidos ligantes: 2 Histidinas e 2 Cisteínas



Centros ligantes
(elétrons doadores)
do Zn^{2+}



Pense: Porque o Zn^{2+} está numa estrutura tetraédrica?

O metal Zn

Zn >> 30 elétrons

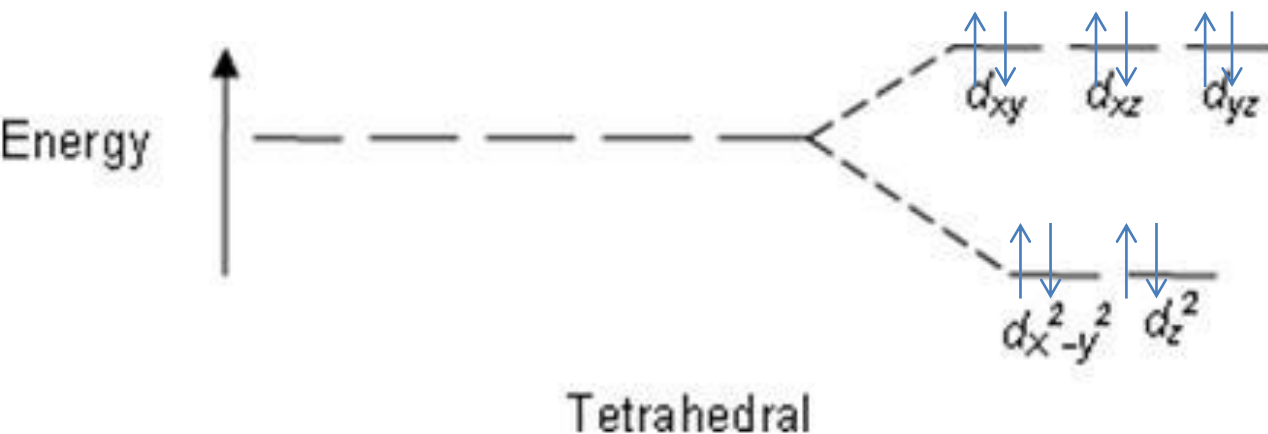
1s²

2s² 2p⁶

3s² 3p⁶ 3d¹⁰

4s² 4p⁰

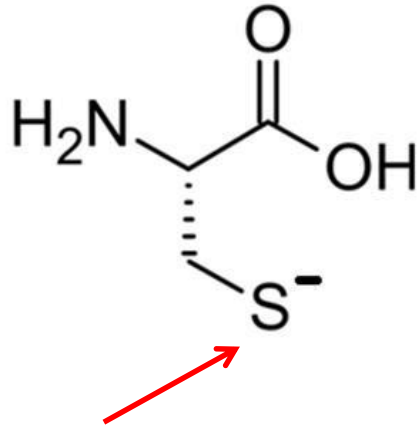
No Zn²⁺ >> 3d¹⁰ 4s⁰



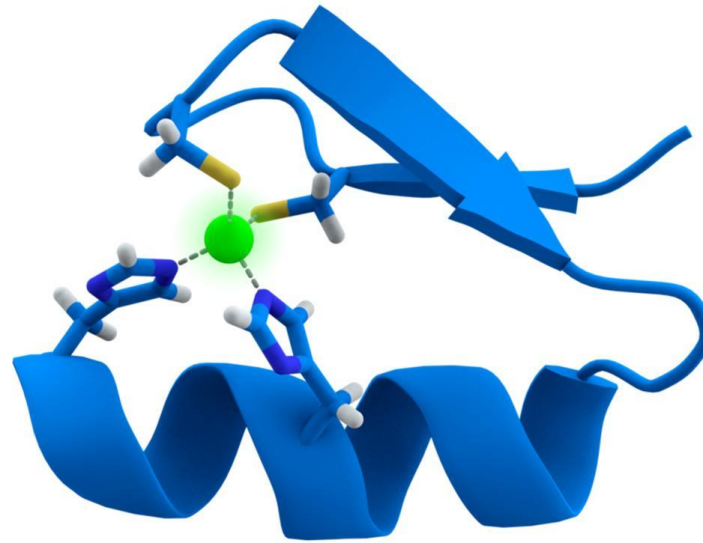
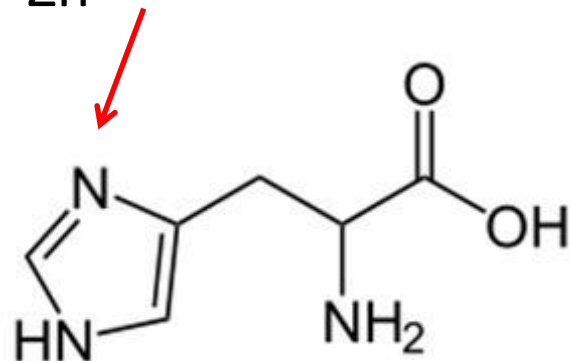
Não há energia de estabilização pelo desdobramento de orbitais "d"

4 ligantes (tetraédrico) são melhor acomodados do que 6 (octaédrico), devido a menor repulsão elétron-elétron entre os ligantes

Um "dedo de zinco" típico apresenta o íon Zn^{2+} envolto por 4 aminoácidos ligantes: 2 Histidinas e 2 Cisteínas



Centros ligantes
(elétrons
doadores) para o
 Zn^{2+}

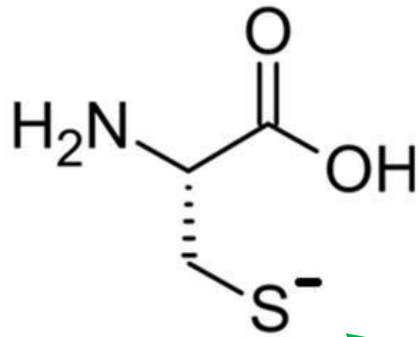


Pense: Recupere os conceitos sobre ácido e base e preveja o que aconteceria com um fator de transcrição do tipo $\text{Cys}_2\text{His}_2\text{Zn}$ se o pH for: 7, 6 e 3?

O que precisamos saber??

O que acontece com um fator de transcrição do tipo Cys₂His₂Zn se o pH for: 7, 6 e 3?

pH	Cisteína	Histidina
7,0	Cis-S ⁻	His-N:

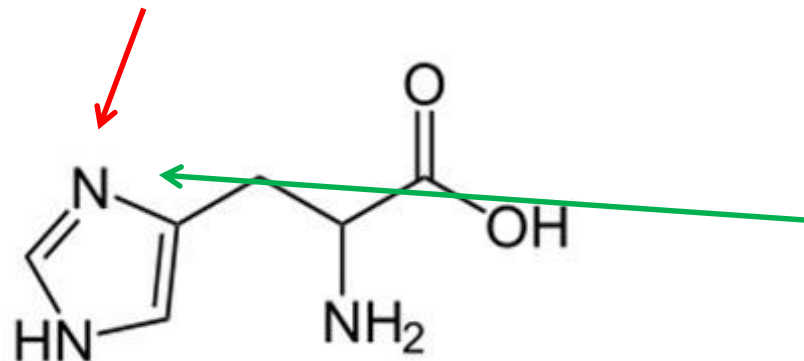


Centros ligantes
(elétron
doadores) do Zn²⁺

pKa aprox. 5.5

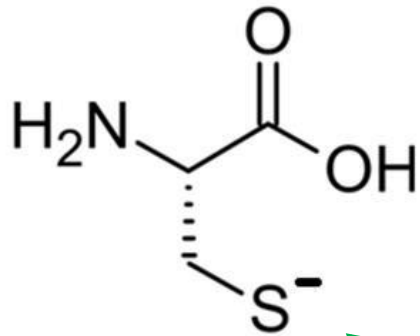
Pense: Recupere os conceitos sobre ácido e base e preveja o que aconteceria com um fator de transcrição do tipo Cys₂His₂Zn se o pH for: 7, 6 e 3?

pKa aprox. 6.1



O que acontece com um fator de transcrição do tipo Cys₂His₂Zn se o pH for: 7, 6 e 3?

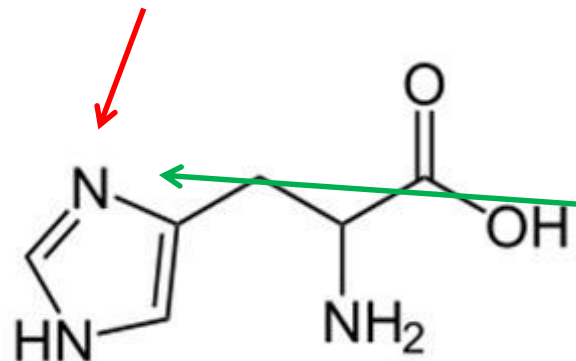
pH	Cisteína	Histidina
7,0	Cis-S ⁻	His-N:
6,0	Cis-S ⁻	His-N:



Centros ligantes
(elétron
doadores) do Zn²⁺

pKa aprox. 5.5

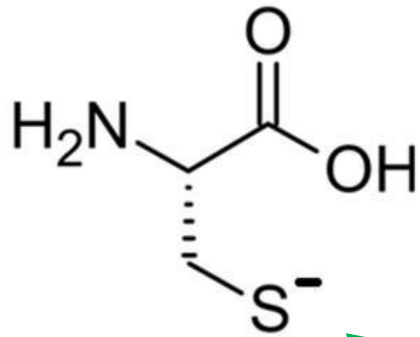
Pense: Recupere os conceitos sobre ácido e base e preveja o que aconteceria com um fator de transcrição do tipo Cys₂His₂Zn se o pH for: 7, 6 e 3?



pKa aprox. 6.1

O que acontece com um fator de transcrição do tipo Cys₂His₂Zn se o pH for: 7, 6 e 3?

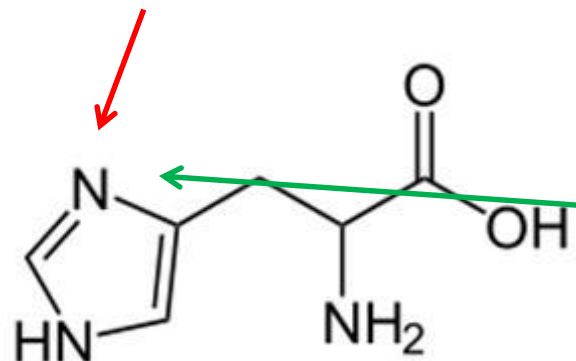
pH	Cisteína	Histidina
7,0	Cis-S ⁻	His-N:
6,0	Cis-S ⁻	His-N:
3,0	Cis-SH	His-NH ⁺



Centros ligantes
(elétrons
doadores) do Zn²⁺

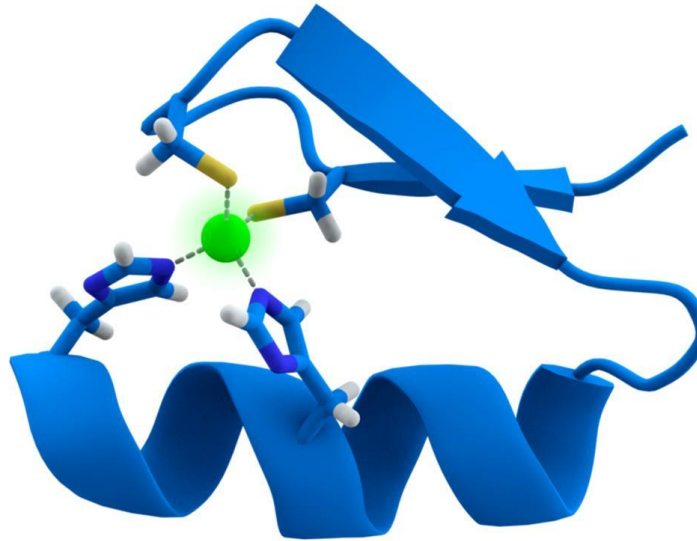
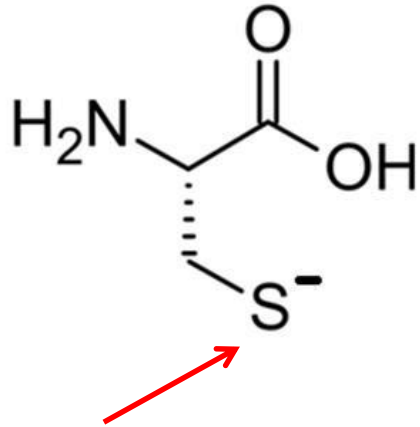
pKa aprox. 5.5

Pense: Recupere os conceitos sobre ácido e base e preveja o que aconteceria com um fator de transcrição do tipo Cys₂His₂Zn se o pH for: 7, 6 e 3?

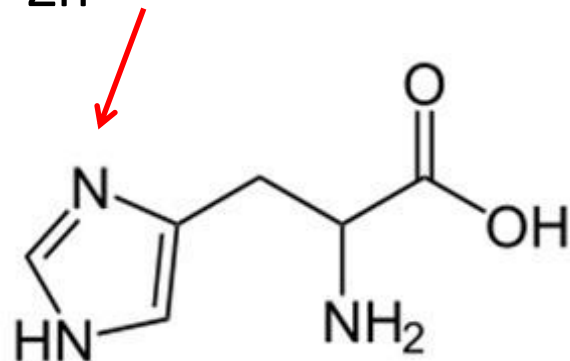


pKa aprox. 6.1

Um "dedo de zinco" típico apresenta o íon Zn^{2+} envolto por 4 aminoácidos ligantes: 2 Histidinas e 2 Cisteínas



Centros ligantes
(elétron
doadores) para o
 Zn^{2+}



pH	Cisteína	Histidina	Quelante ???
7,0	Cis-S ⁻	His-N:	sim, sim
6,0	Cis-S ⁻	His-N:	sim, sim
3,0	Cis-SH	His-NH ⁺	não, não

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 externa** 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**)

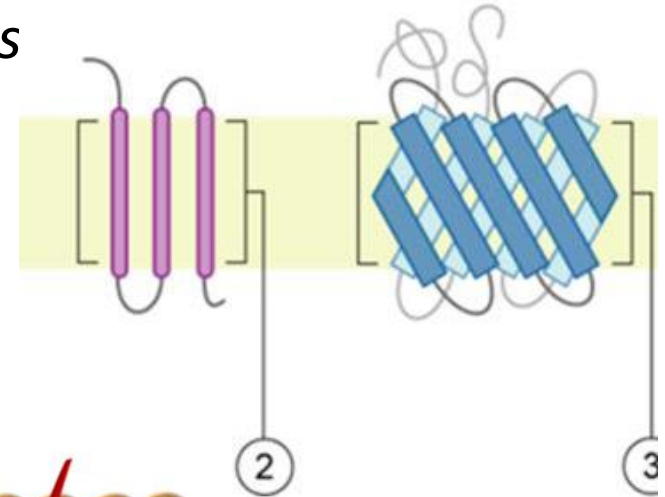
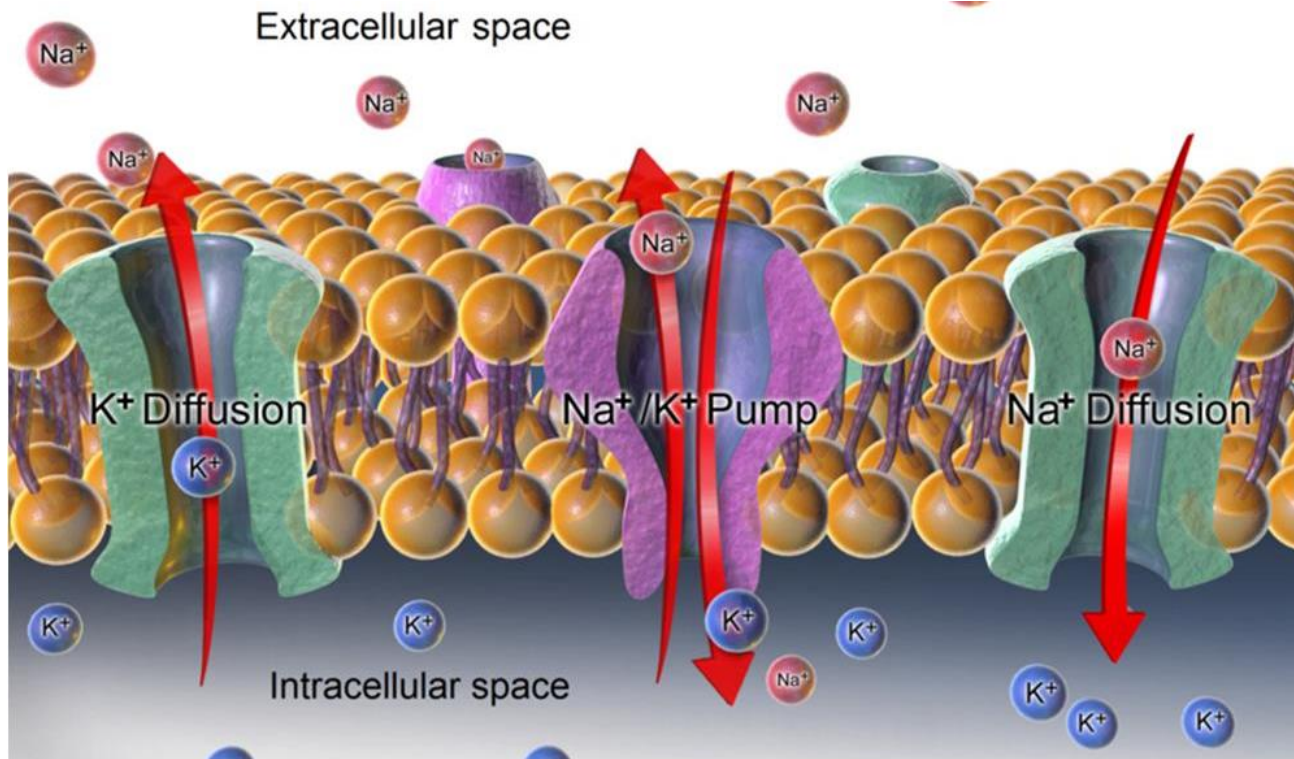
Kps do $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 = 2,1 \times 10^{-33}$

(equilíbrio químico é muito importante em sistemas biológicos)

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

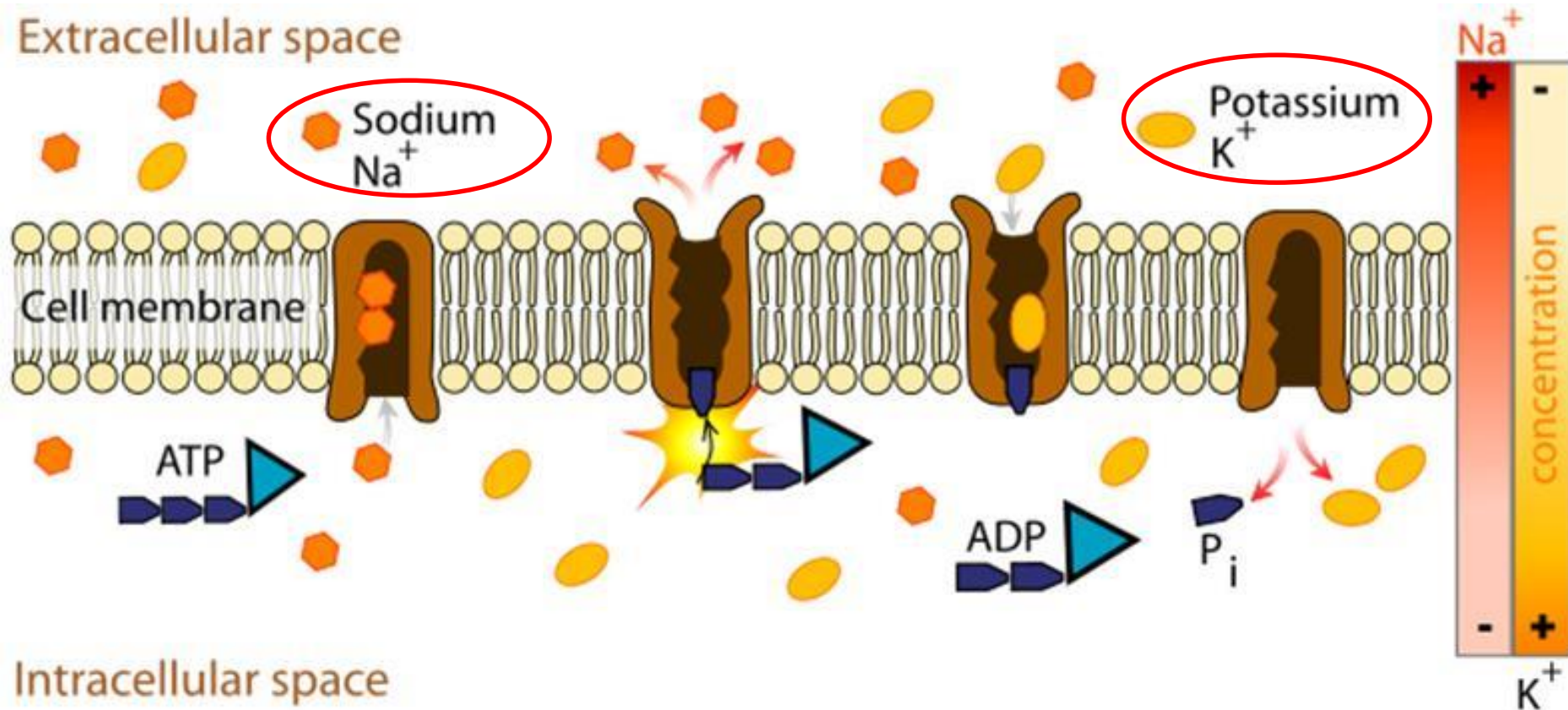
As membranas celulares (ou membranas de organelas) apresentam a capacidade de "selecionar" íons metálicos

A difusão não é "livre" através das membranas



Enzima
Na⁺/K⁺ ATPase

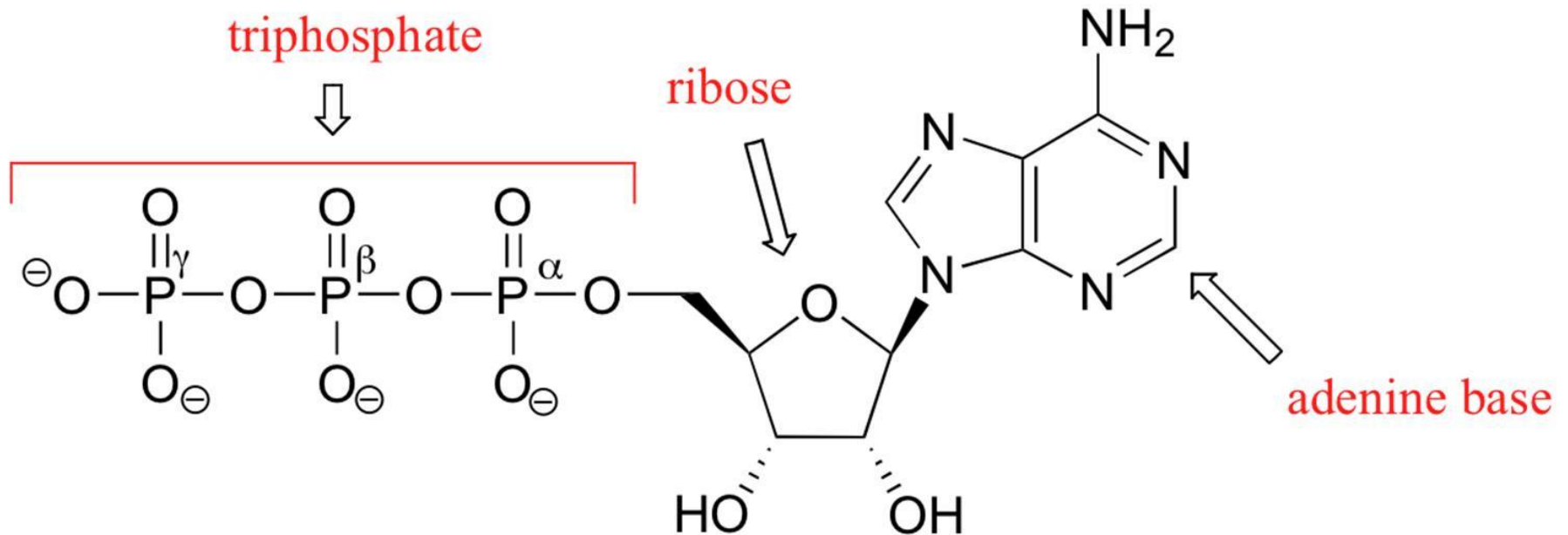
Exemplo: Enzima Na^+/K^+ ATPase, uma proteína de membrana que permite o intercâmbio seletivo de Na^+ e K^+ . A membrana celular atua **contra um gradiente de concentração**



Qual o mecanismo químico envolvido ??

Este é o tema dentro da disciplina química bio-inorgânica

A molécula de ATP

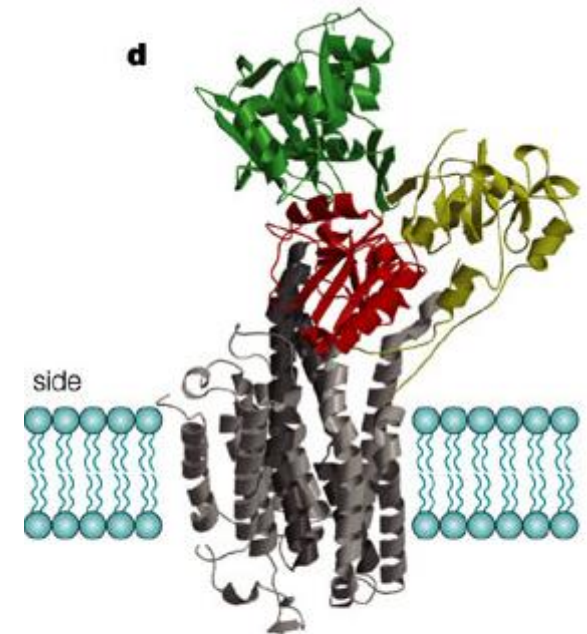
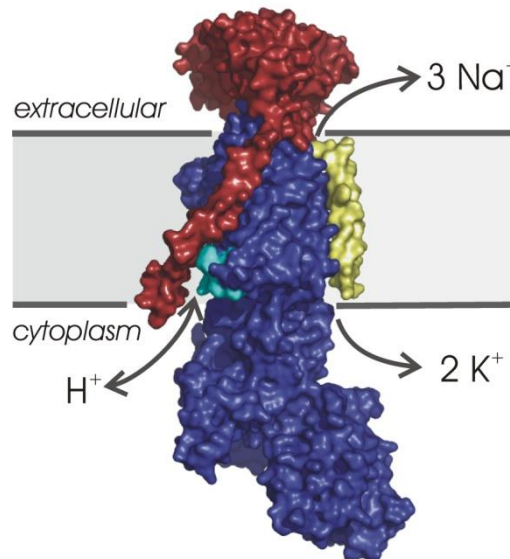
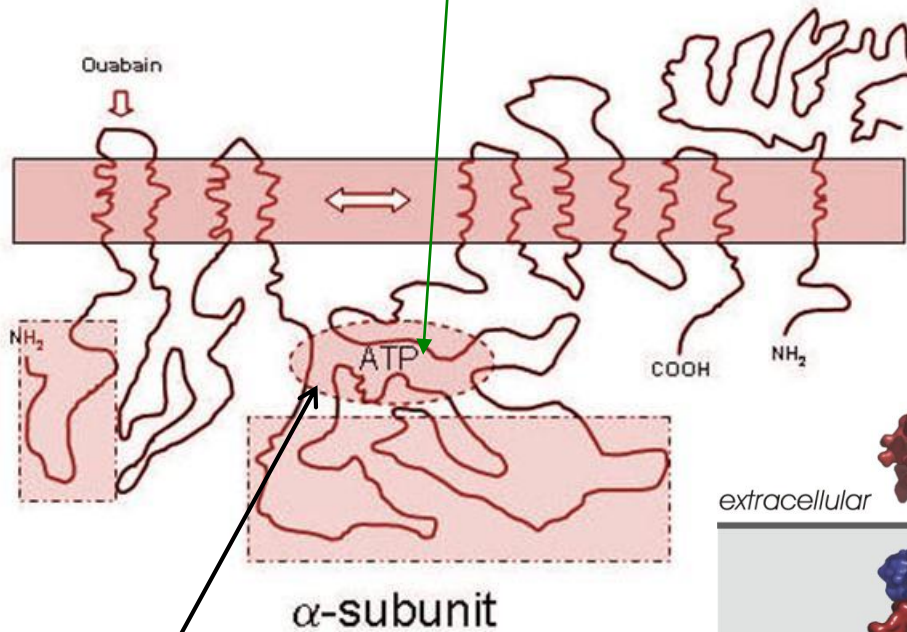
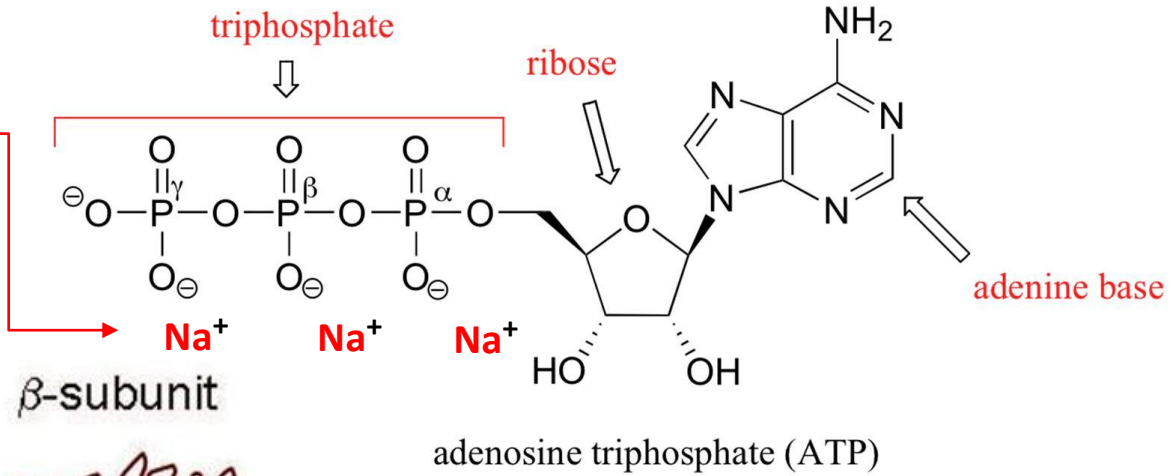


adenosine triphosphate (ATP)

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

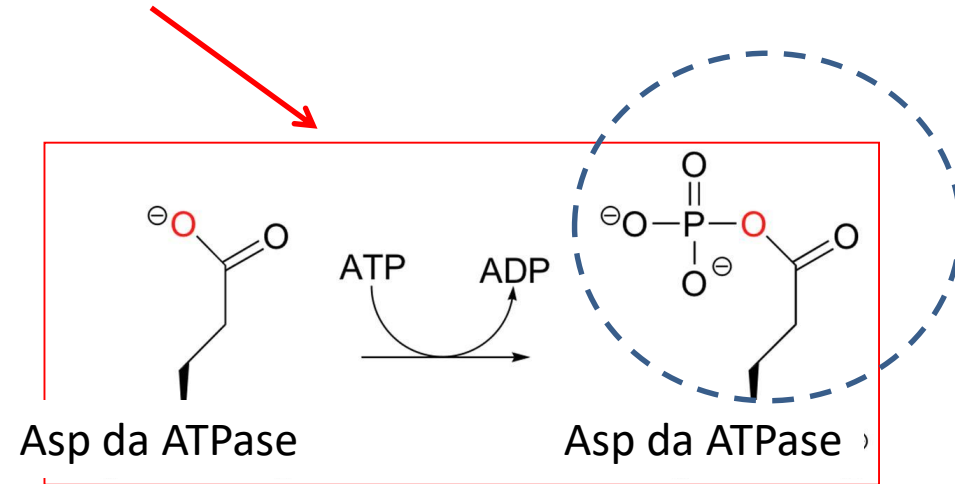
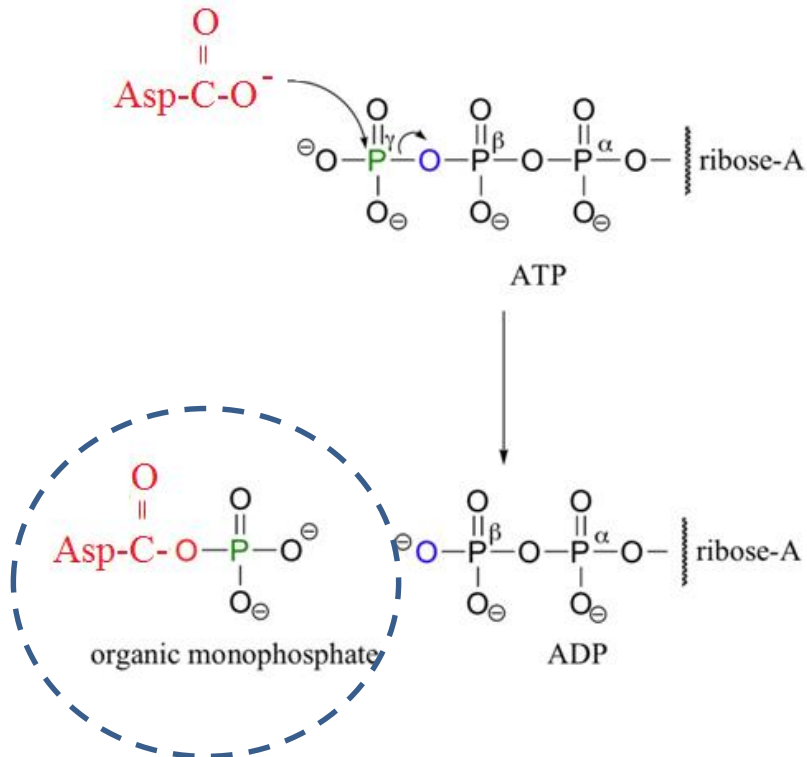
Massa molar aprox.: 135 kDa

ATP no interior da proteína

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

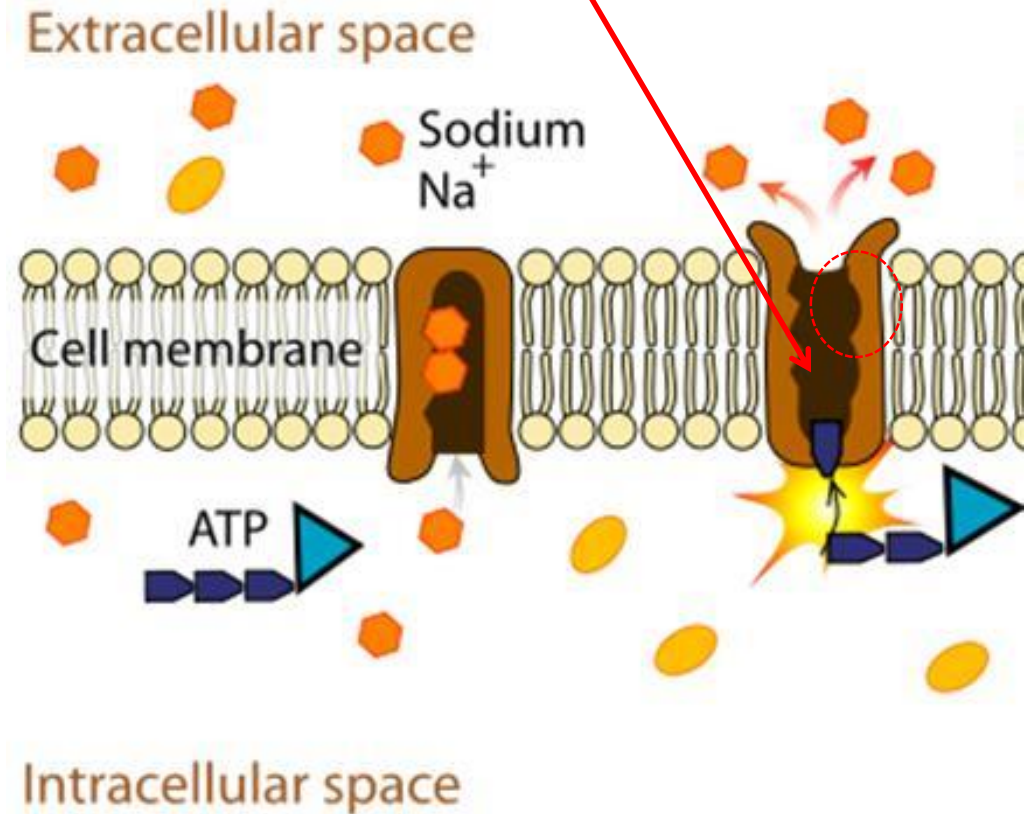
Exemplo da reação de hidrólise do ATP

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

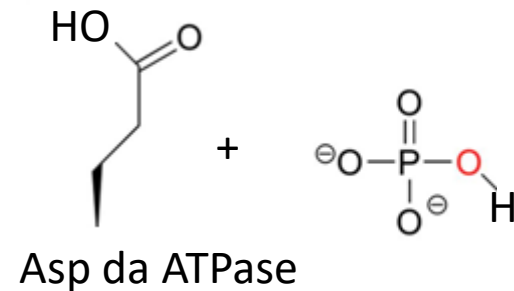
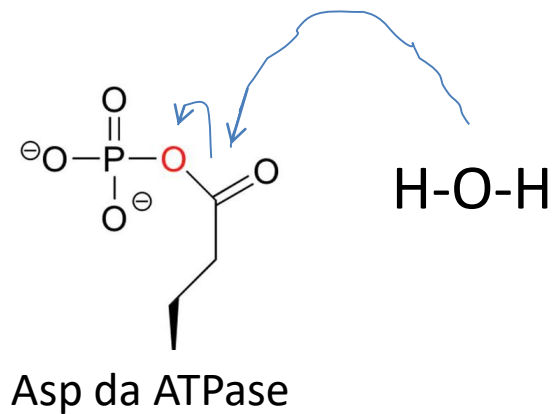
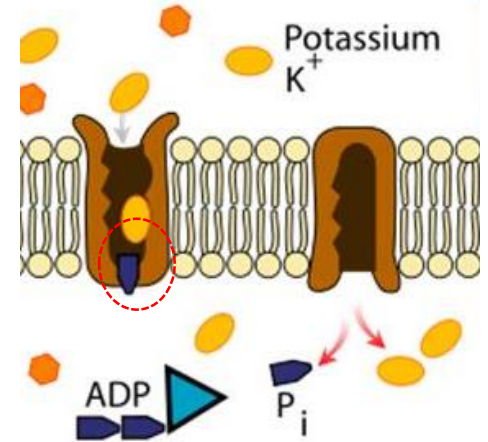


A **base de Lewis** nesta reação é o grupo **carboxilato do amino ácido Ác. aspártico (Asp)** da enzima Na⁺/K⁺ ATPase

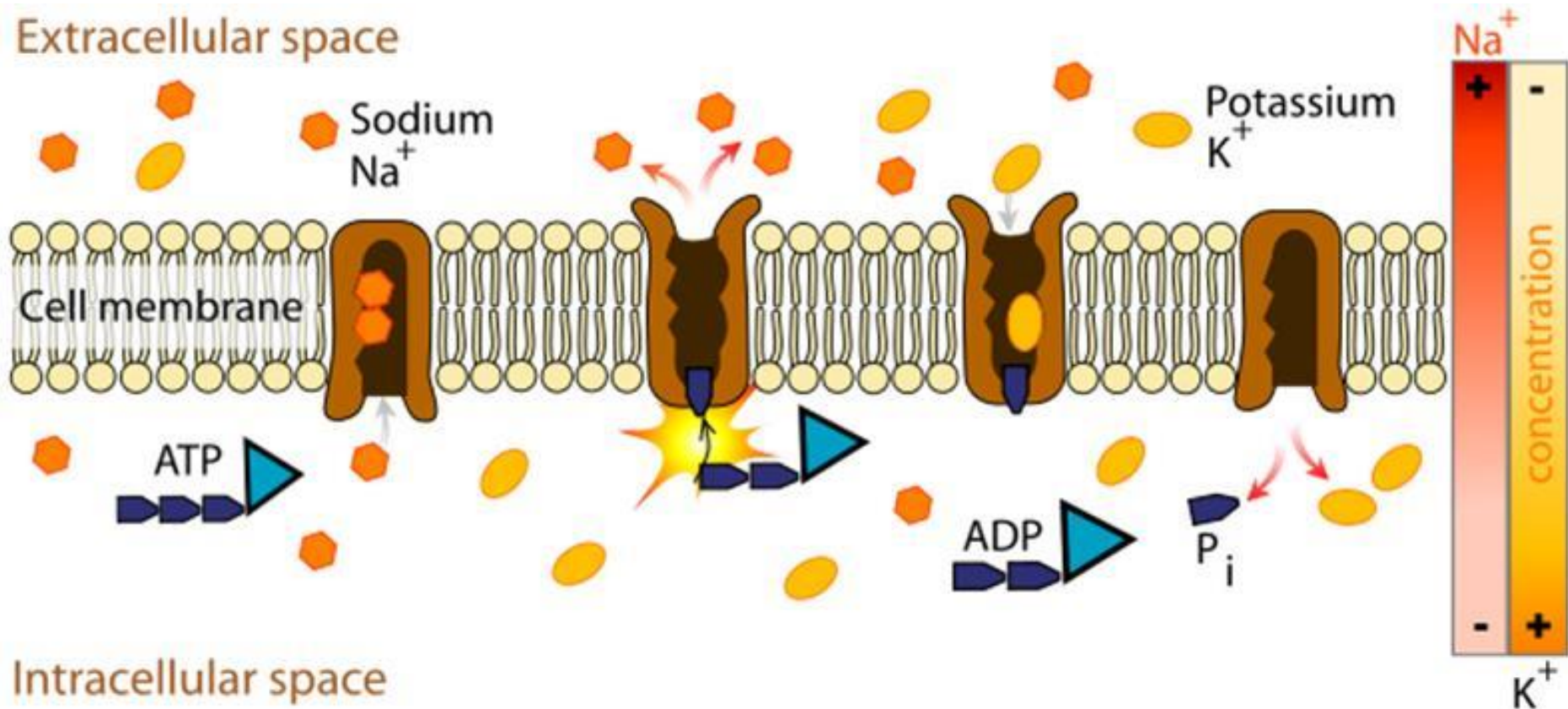
3) A **fosforilação altera a conformação da enzima** e diminui a afinidade do conjunto por Na^+ , o que causa a exposição e a liberação dos 3 íons Na^+ ao exterior da célula.



4) O conjunto se liga então a 2 íons K^+ extracelulares, o que causa a reversão da reação, desfosforilando a enzima (hidrólise), 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

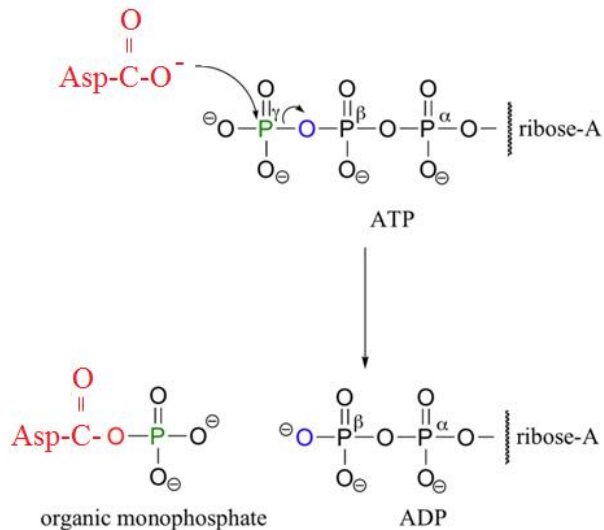
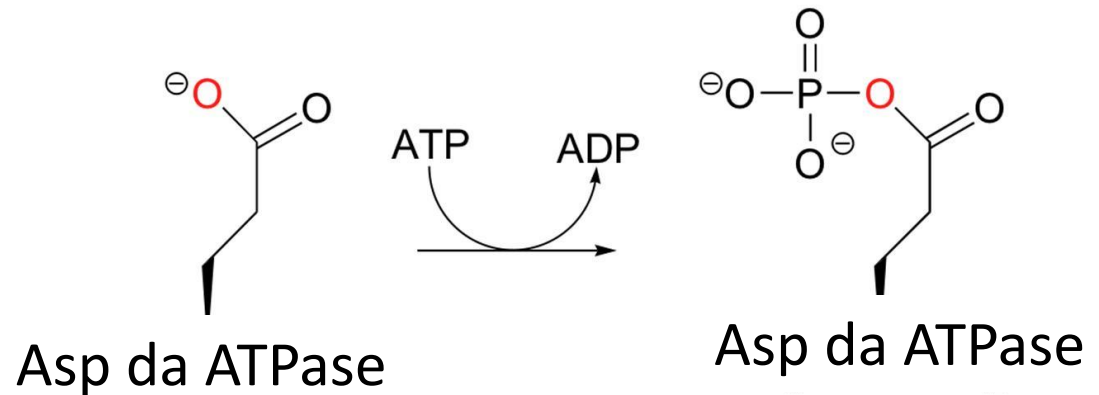


"ATP é hidrolisado, fosforilando um Aspartato da enzima"

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^+

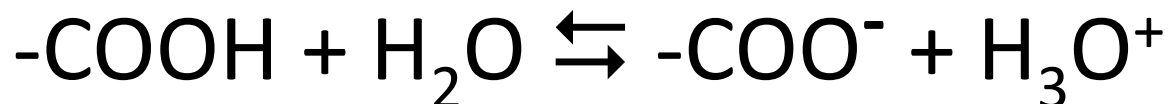


Pense um pouco mais na química: O que poderia ocorrer se o pH no qual a membrana celular está exposta se tornasse muito ácido??

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

EXERCÍCIO – próxima aula

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?