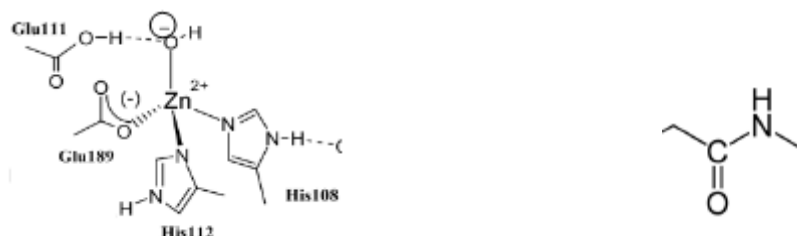


## RESOLUÇÃO - Exercício 7

### Química Bio-Inorgânica 2022

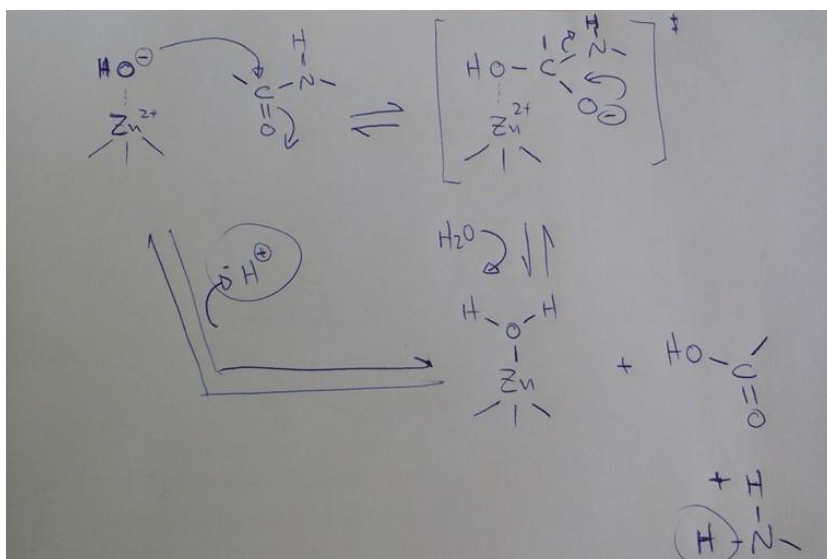
A insulina é uma peptídeo-hormônio produzido por muitos mamíferos. Uma das formas de regular a concentração deste peptídeo na circulação envolve a ação de uma “enzima degradadora de insulina” que corresponde a uma Zinco-peptidase. A estrutura do sítio ativo da Zinco-peptidase encontrada em humanos é mostrada na figura a abaixo. Trata-se de uma enzima que tem como princípio de atuação a alteração do pKa da água, gerando um íon hidróxido *in situ* que pode degradar ligações peptídicas, conforme indicado abaixo.



Sítio ativo da “enzima degradadora de insulina”

ligação peptídica encontrada na insulina

a) Indique um mecanismo que explique a ação da “enzima degradadora de insulina” hidrolisando a ligação peptídica. Use setas para indicar o fluxo correto de elétrons. Note que inúmeras moléculas de água estão presentes e não são indicadas.



R:

b) O sítio catalítico da enzima em estudo é muito interessante, pois depende de dois ácidos glutâmicos (Glu) que apresentam pKas distintos devido a posição em que se encontram na proteína. Suponha que o **Glu-189** apresenta **pKa = 6,0**. Já o **Glu-111** apresentaria **pKa mais elevado, igual a 7,0**. Monte uma curva prevista para a atividade da enzima em função do pH da reação. Considere pHs de 4,0; 5,0; 6,0; 6,5; 7,0 e 8,0. O gráfico apresentado deve estar em escala de atividade entre 0 e 100% e os valores de pH entre 4,0 e 8,0. Para justificar sua resposta Monte uma tabela para identificar as estruturas importantes e se haveria ou não atividade.

R: Para a enzima ativa é necessário que **Glu-189** esteja como carboxilato ( $-\text{COO}^-$ ) e **Glu-111** esteja como ácido carboxílico ( $-\text{COOH}$ ). Considerando os pKas informados, teremos

| pH  | Glu 189 | Glu 111 | Atividade aprox. |
|-----|---------|---------|------------------|
| 4,0 | COOH    | COOH    | 0%               |

|     |                                    |                                  |      |
|-----|------------------------------------|----------------------------------|------|
| 5,0 | COOH                               | COOH                             | 0%   |
| 6,0 | 50% COO <sup>-</sup><br>50% COOH   | COOH                             | ≈50% |
| 6,5 | ≈90% COO <sup>-</sup><br>≈10% COOH | COOH                             | ≈90% |
| 7,0 | COO <sup>-</sup>                   | 50% COO <sup>-</sup><br>50% COOH | ≈50% |
| 8,0 | COO <sup>-</sup>                   | COO <sup>-</sup>                 | 0%   |

| pH  | Glu 189                            | Glu 111                          | Atividade aprox. |
|-----|------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| 4,0 | COOH                               | COOH                             | 0%               |
| 5,0 | COOH                               | COOH                             | 0%               |
| 6,0 | 50% COO <sup>-</sup><br>50% COOH   | COOH                             | ≈50%             |
| 6,5 | ≈90% COO <sup>-</sup><br>≈10% COOH | COOH                             | ≈90%             |
| 7,0 | COO <sup>-</sup>                   | 50% COO <sup>-</sup><br>50% COOH | ≈50%             |
| 8,0 | COO <sup>-</sup>                   | COO <sup>-</sup>                 | 0%               |

