

Íons metálicos em sistemas biológicos

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

Na bioquímica

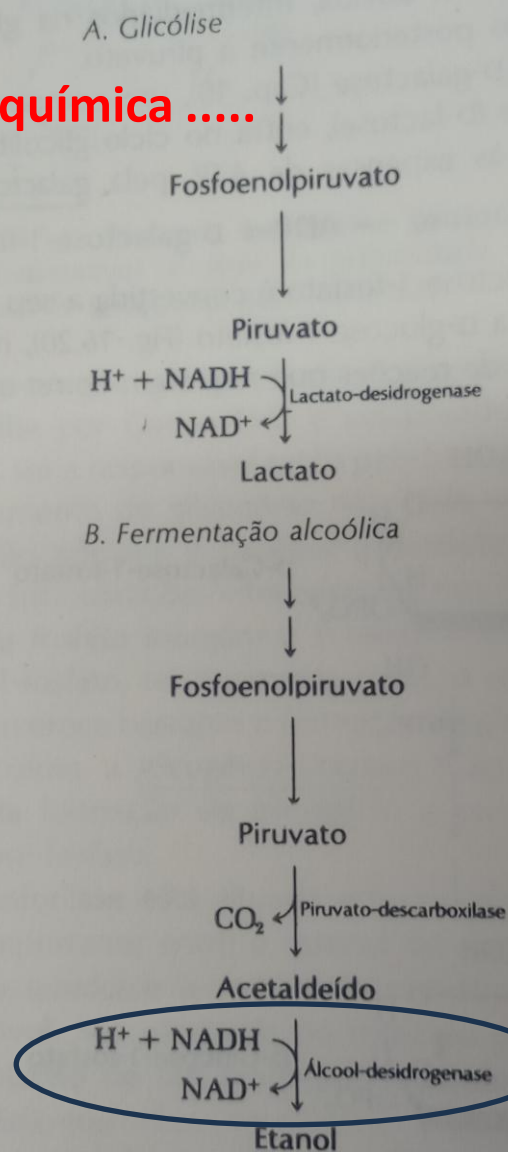
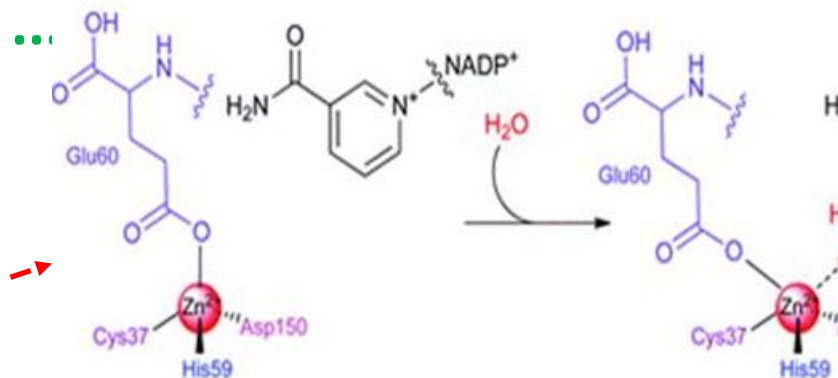


FIGURA 16.21 Comparação das etapas conclusivas na glicólise (A) e na fermentação alcoólica (B)

Na bio-inorgânica

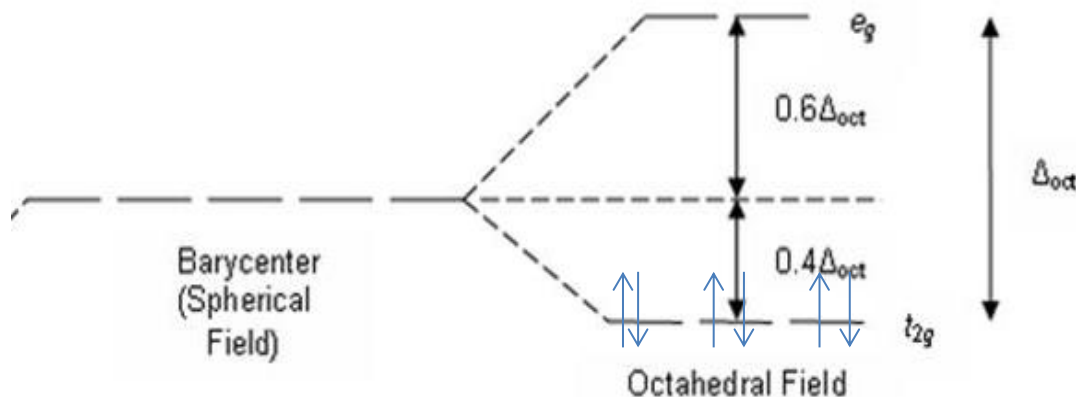
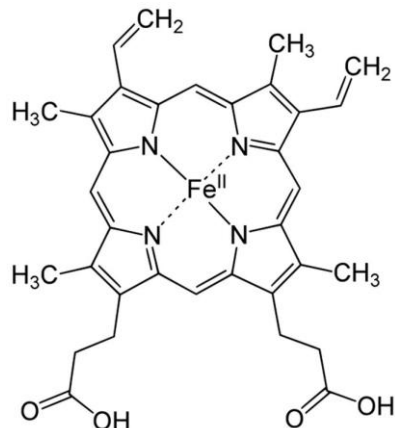
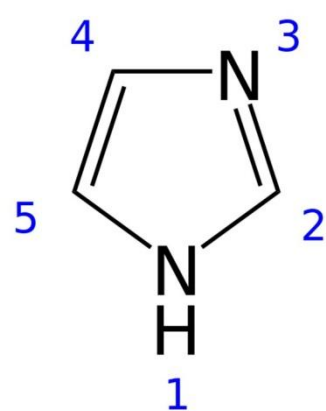


Sistemas biológicos envolvidos no transporte de íons Ferro

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} ↑

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.

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

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

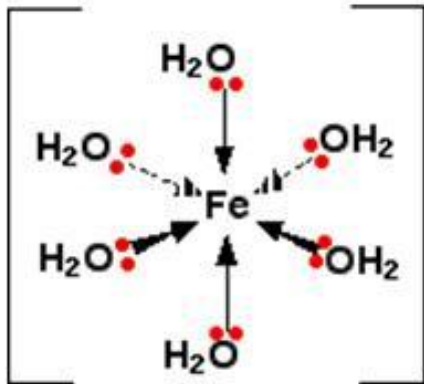
Em solução aquosa, os dois íons geram **estruturas octaédricas**

existe confirmação experimental

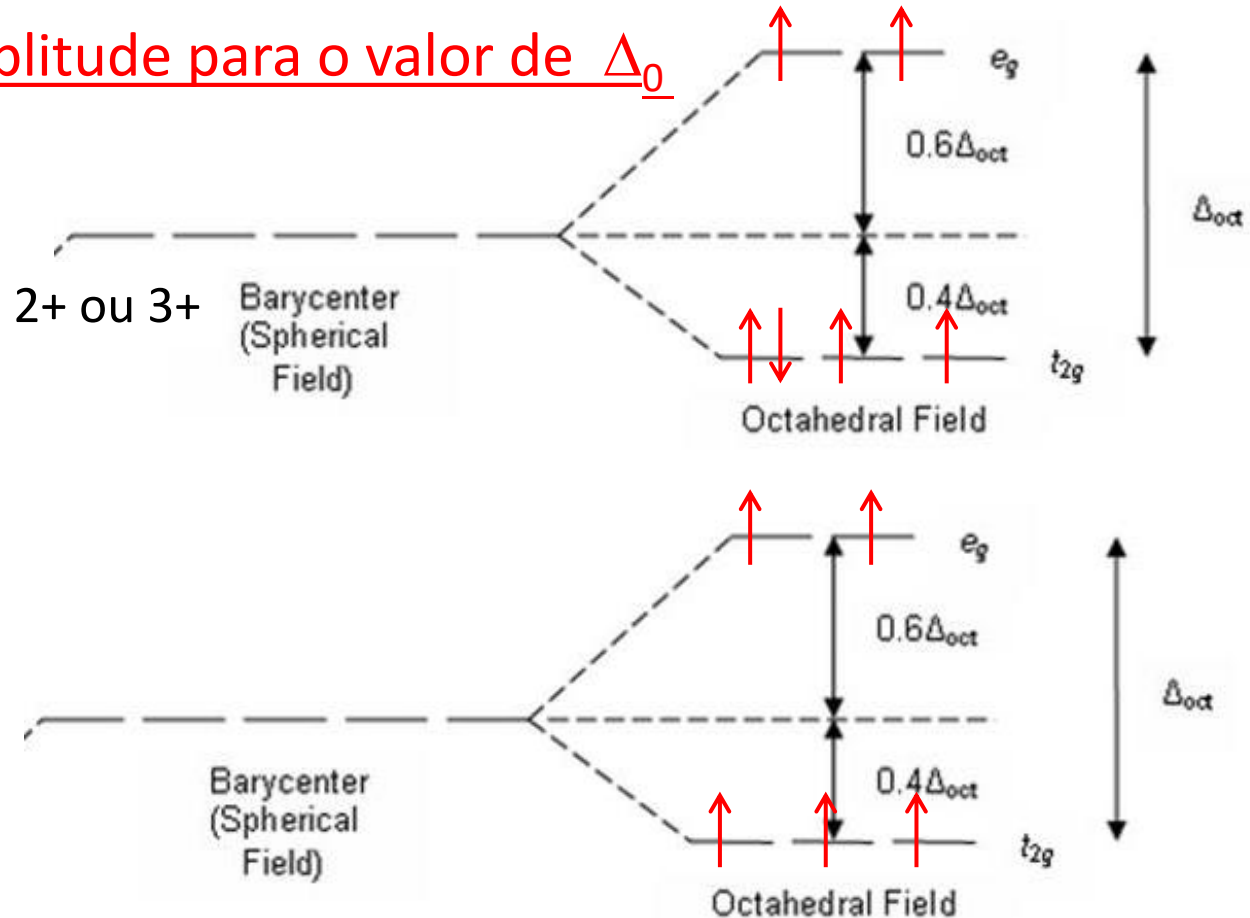
$I^- < Br^- < S^{2-} < SCN^- < Cl^- < NO_2^- < N_3^- < F^- < OH^- < C_2O_4^{2-} < H_2O$
 $< NCS^- < CH_3CN < py < NH_3 < en < bipy < phen < NO_2^- < PPh_3 < CN^- < CO$

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

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

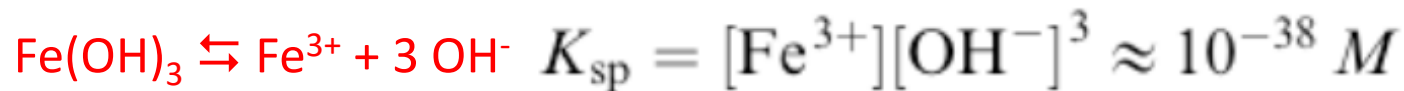
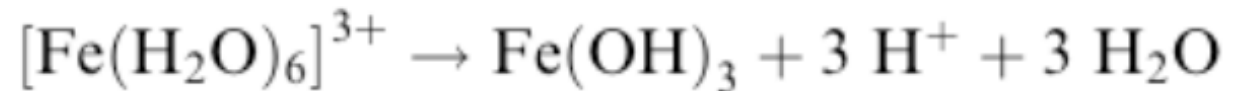


$[Fe(H_2O)_6]^{3+}$



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

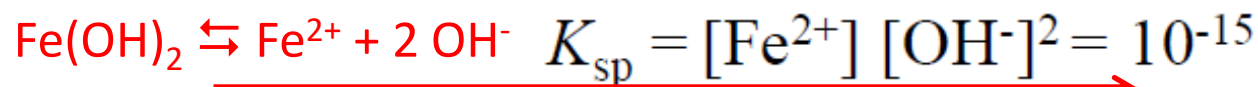
Fe^{2+} is much more soluble than Fe^{3+} in water at pH 7



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

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

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

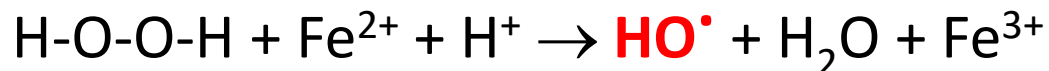
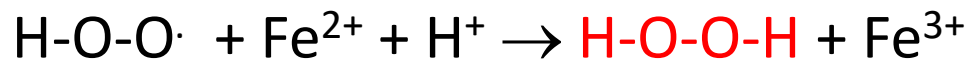
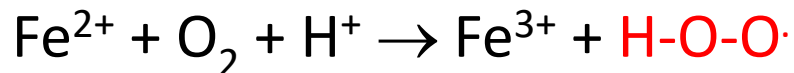


$$\text{At pH 7.0, } [\text{Fe}^{2+}] = 0.08 \text{ M}$$

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

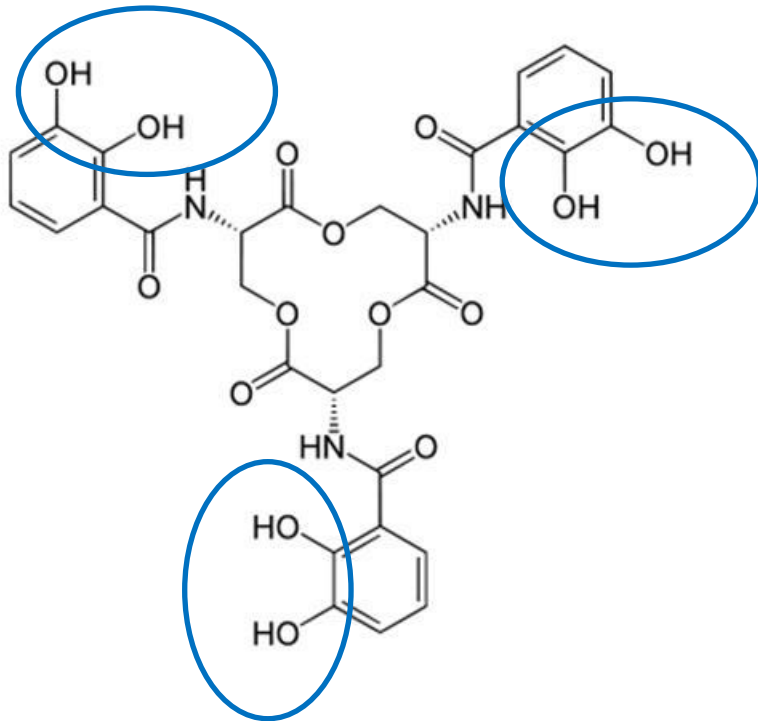


Sideróforos >> Quelantes eficientes de íons Fe^{3+}

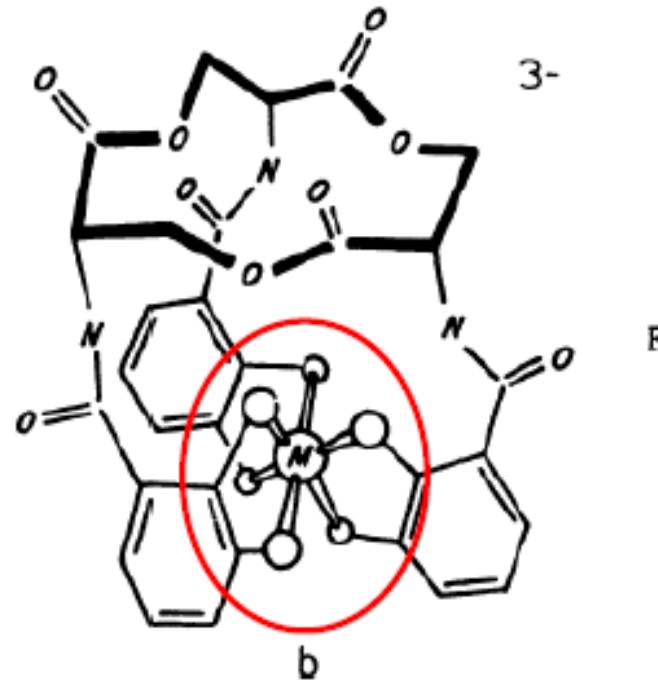
Associe informações



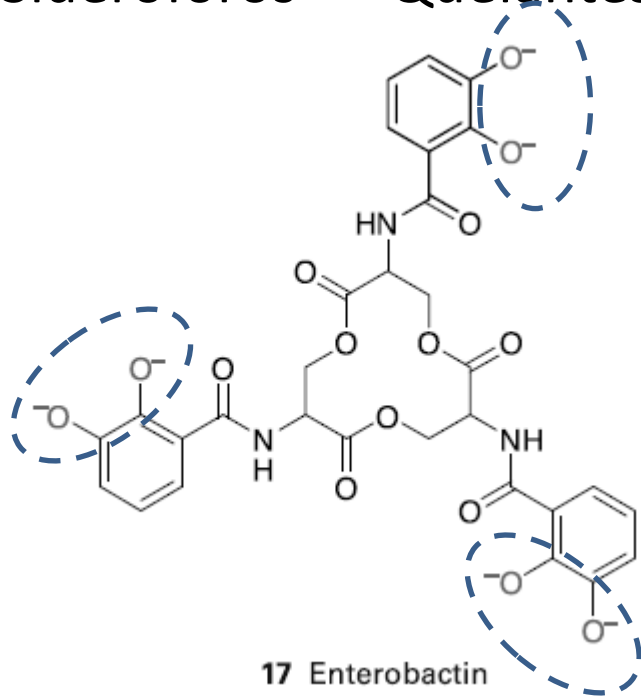
$$K_{\text{ps}} \text{ aprox} = 1 \times 10^{-38}$$



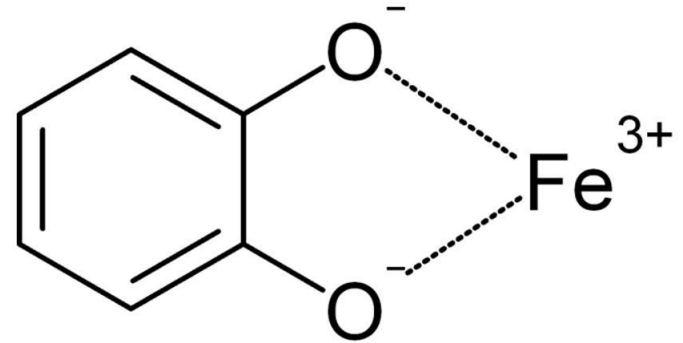
Enterobactina (EntBac)



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



Enterobactina



Sideróforo do tipo catecolato:

Os prótons fenólicos estão ionizados e os catecolatos formam uma estrutura Octaédrica



Pense: Considerando o íon Fe^{3+} , qual seria a posição relativa da enterobactina na série espectroquímica? qual a explicação?

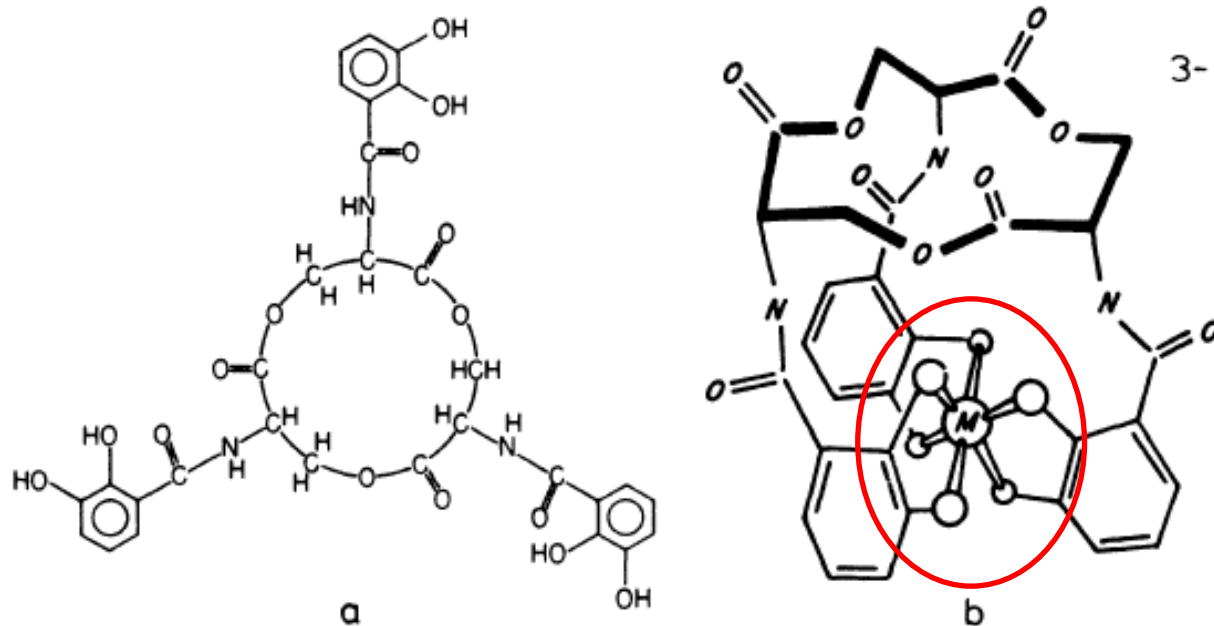
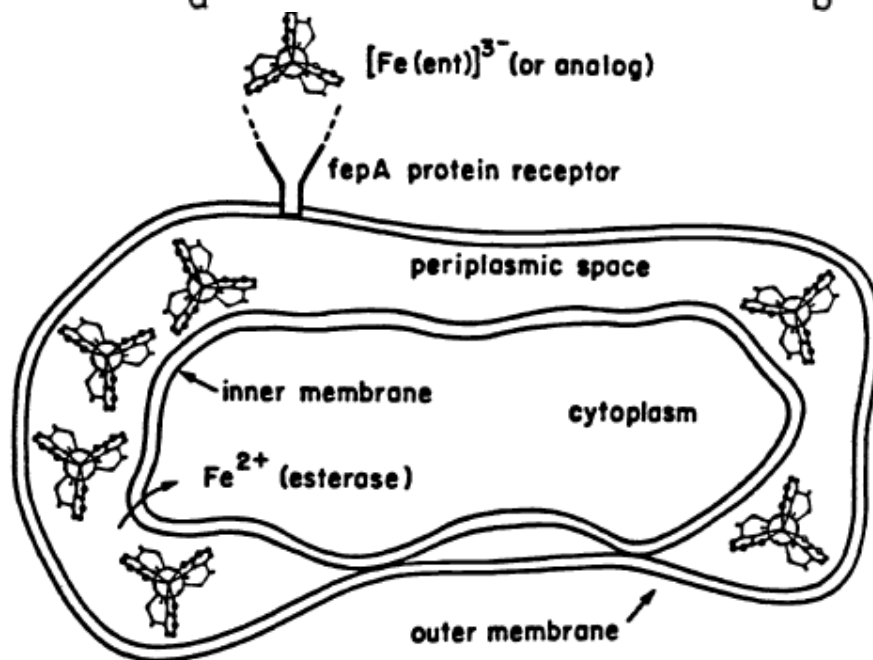


Fig. 1. Structures of
a) enterobactin and
b) ferric enterobactin.



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

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

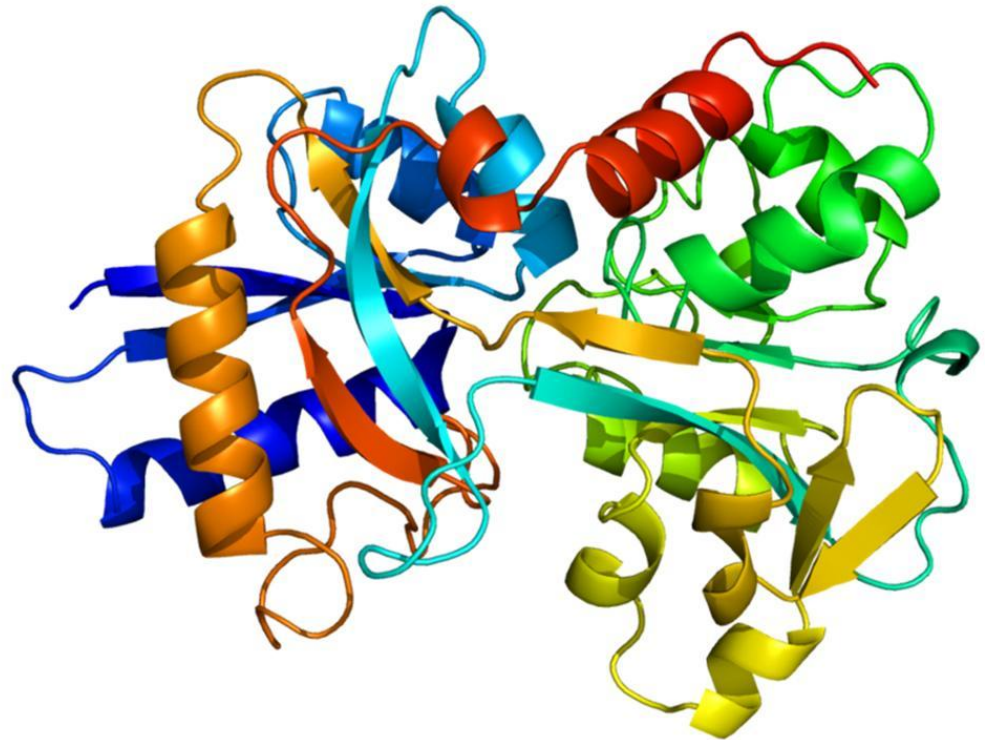
Proteínas transportadoras de Fe^{3+}

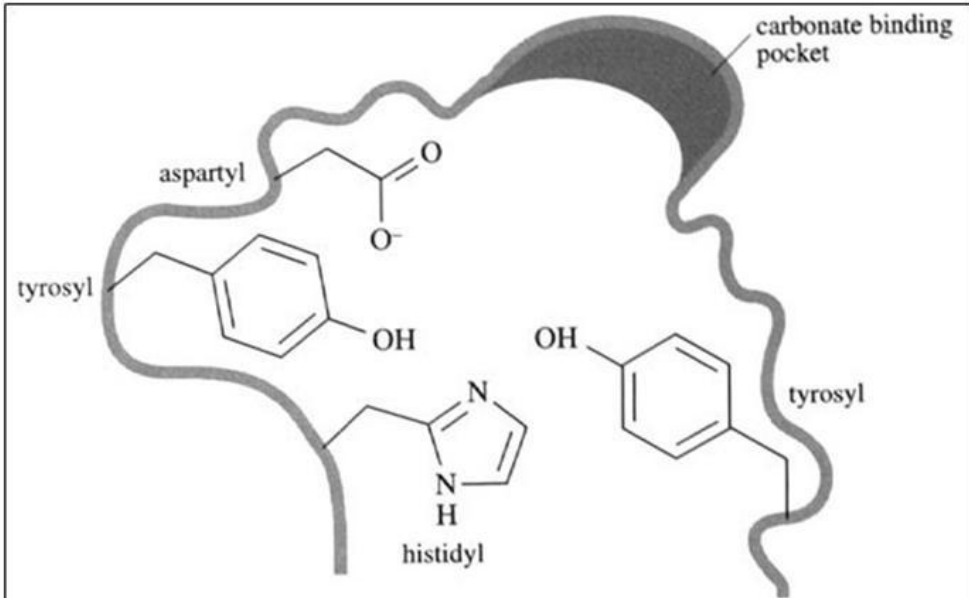
Várias proteínas que são estruturalmente similares: **Transferrinas**

Sorotransferrina (soro sanguíneo)

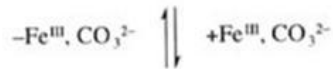
Ovotransferrina (clara do ovo)

Lactotransferrina (leite)

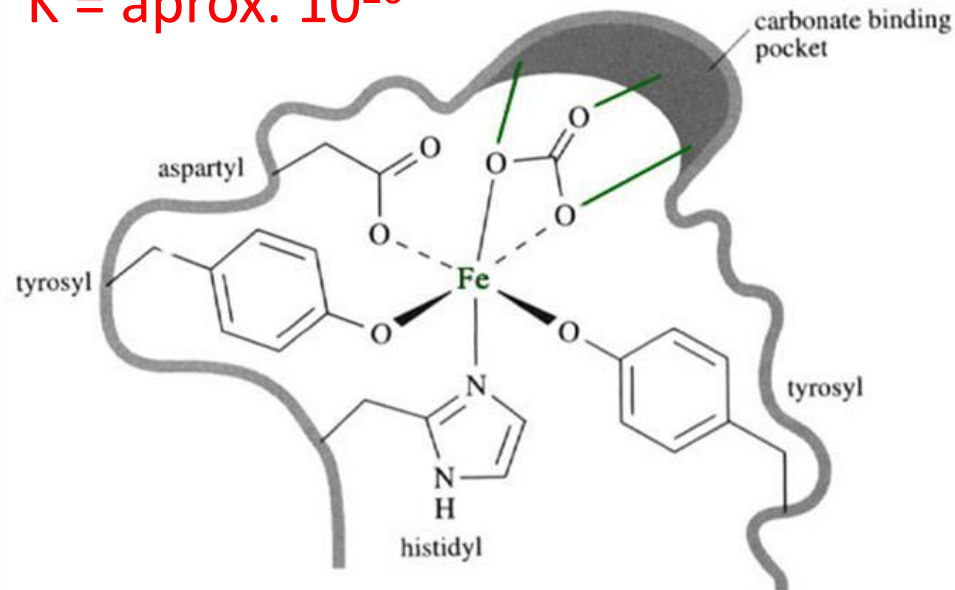




(a)



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



(b)

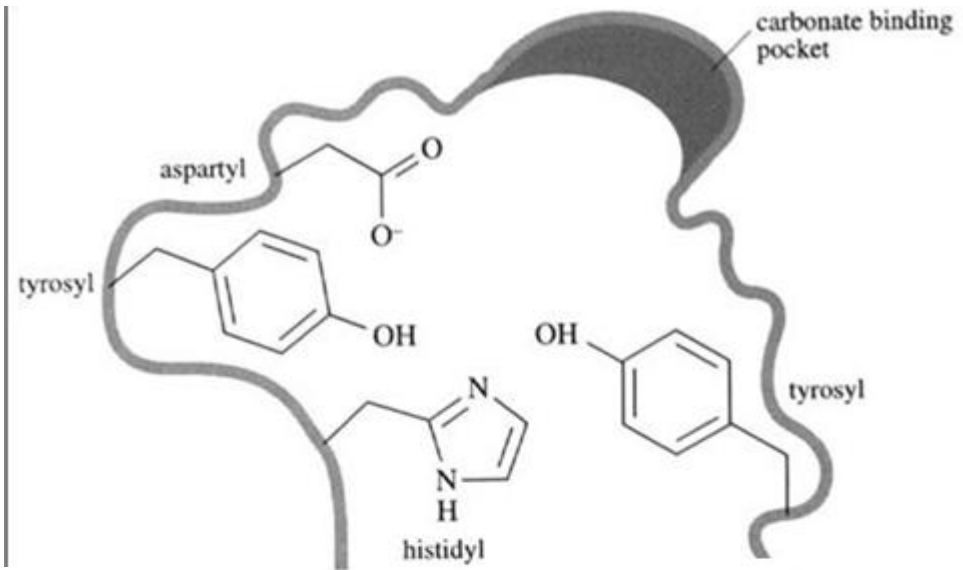
Associe informações



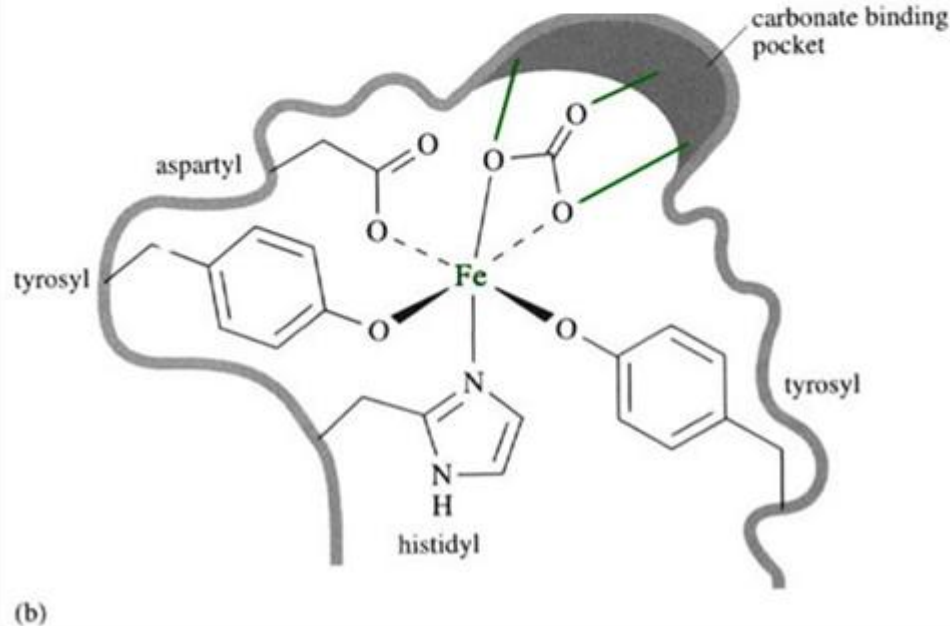
$K_{\text{ps}} \text{ aprox} = 1 \times 10^{-38}$

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



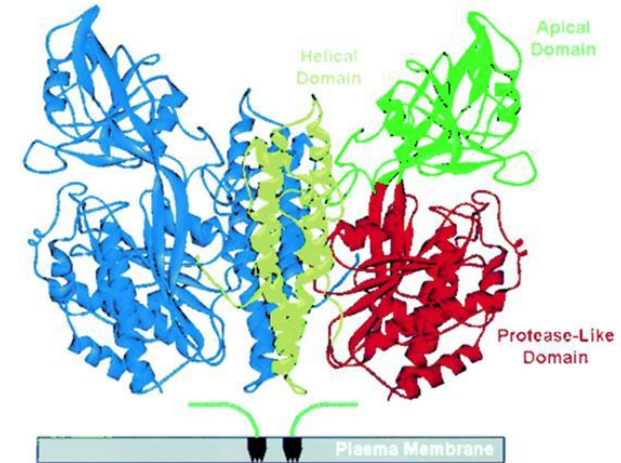
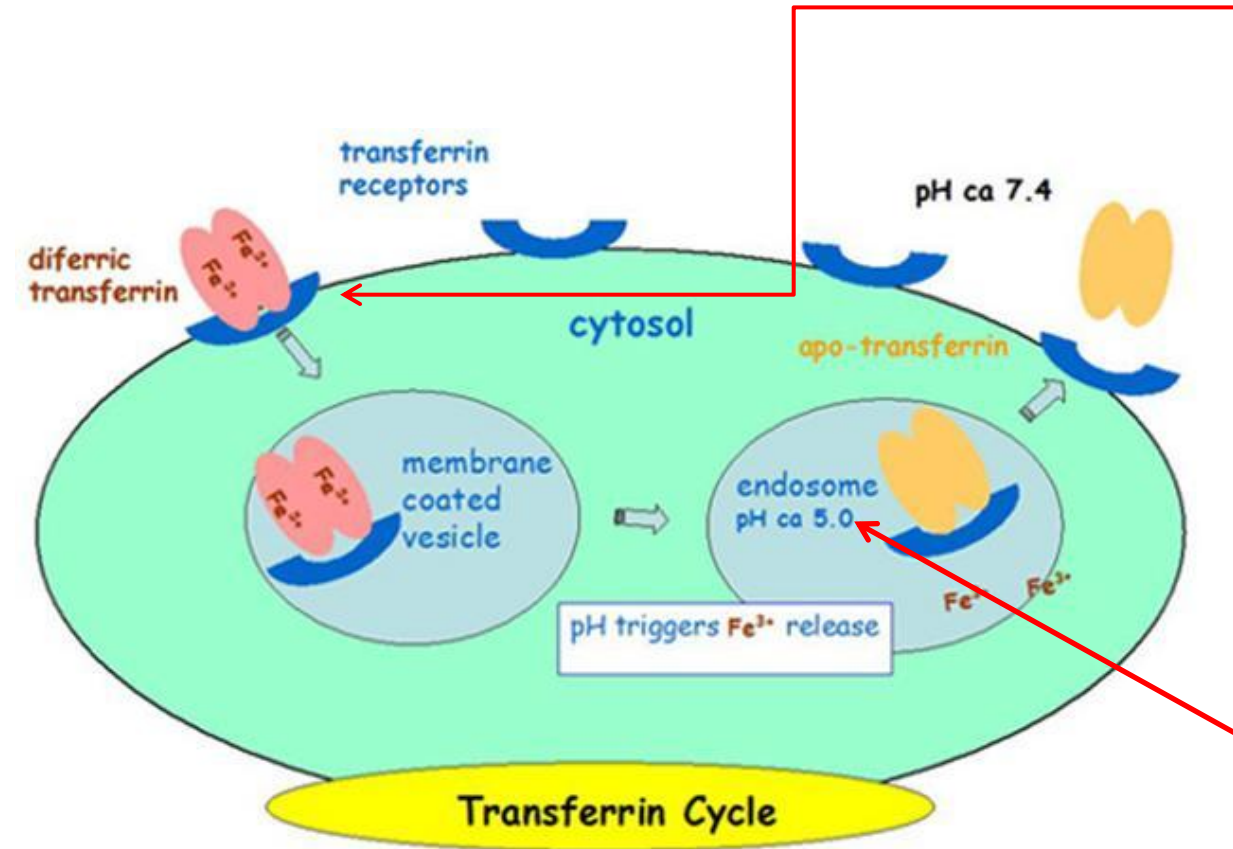
$K = \text{aprox. } 10^{20}$



Sítio de complexação da transferrina

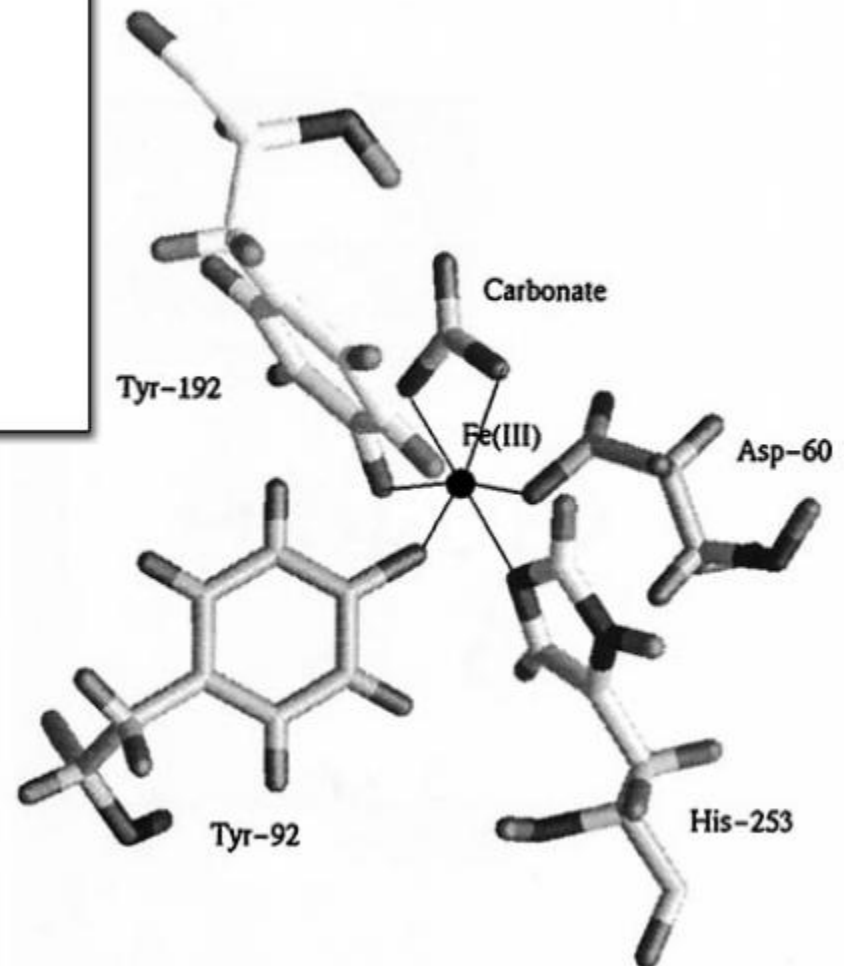
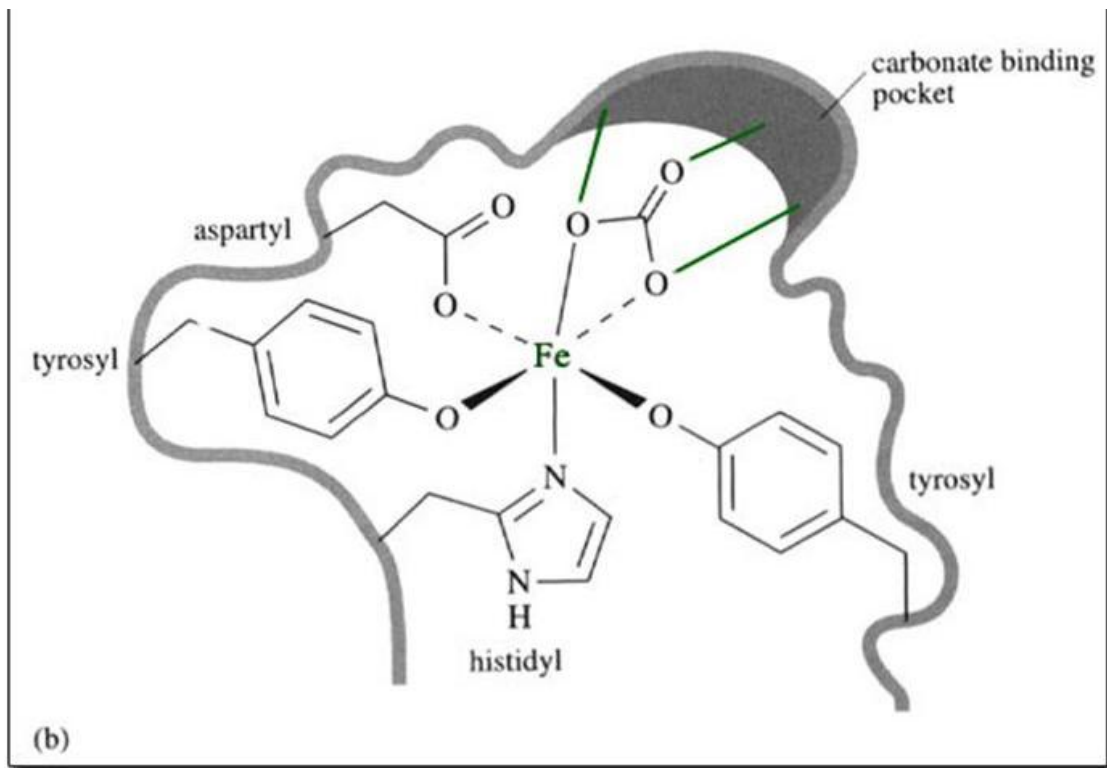
Note que a proteína depende da inclusão de um Carbonato externo, mas há um sítio de ligação específico para isso

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 = 7.2

Asp 60 = 6.3

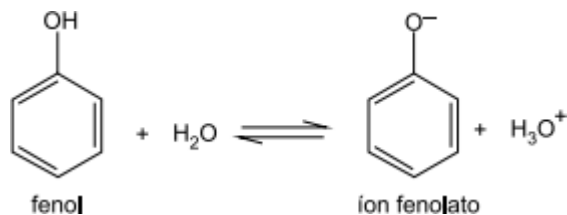
Hist 253 = 6.7

CO_3^{2-} acoplado = 7.2 e 6.0

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

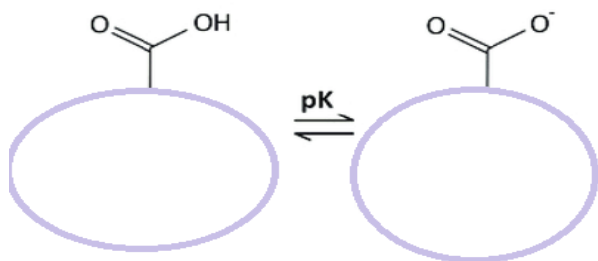
Equilíbrios envolvidos

tirosinas



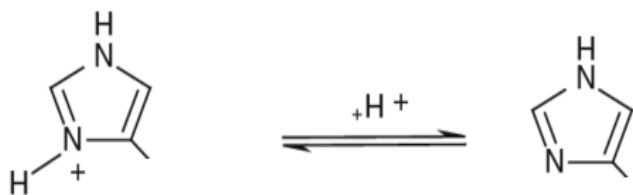
pKa = 7.2

ácido aspártico



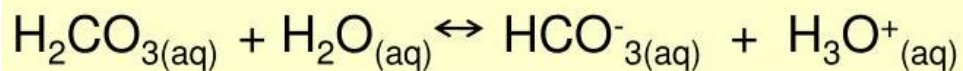
pKa = 6.3

histidina

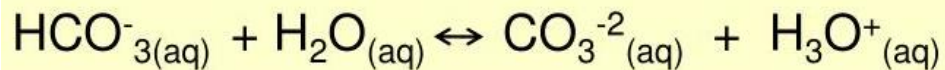


pKa = 6.7

Carbonato acoplado na proteína



pKa = 6.0



pKa = 7.2

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 7.2, 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 da proteína 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