

2 Natureza dos ligantes

A designação de ácidos poliaminocarboxílicos representa uma classe de compostos contendo grupos amino e carboxilato, dispostos de tal forma na molécula que permitem a formação de quelatos estáveis quando se coordenam com os íons metálicos [4]. Os aminoácidos possuem pelo menos um grupamento carboxílico e um amino.

Os aminoácidos são classificados em essenciais e não-essenciais. Os essenciais, ou indispensáveis, são aqueles que o organismo humano não consegue sintetizar. Desse modo, eles devem ser obrigatoriamente ingeridos através de alimentos, pois caso contrário ocorre à desnutrição. Assim, a alimentação deve ser a mais variada possível para que o organismo se satisfaça com o maior número desses aminoácidos. As principais fontes desses aminoácidos são a carne, o leite e o ovo.

As proteínas são compostos orgânicos de estrutura complexa e massa molecular elevada (entre 15.000 e 20.000.000) e são sintetizadas pelos organismos vivos através da condensação de um número grande de moléculas de aminoácidos, através de ligações denominadas ligações peptídicas. As proteínas são substâncias sólidas, incolores, insolúveis em solventes orgânicos, algumas são solúveis em água, enquanto outras são solúveis ou em soluções aquosas diluídas de sais, ou em soluções aquosas de ácidos, ou em soluções aquosas de bases, produzindo sempre colóides. Elas são essenciais para o funcionamento das células vivas e, juntamente com os glicídios e lipídios, constituem a alimentação básica dos animais.

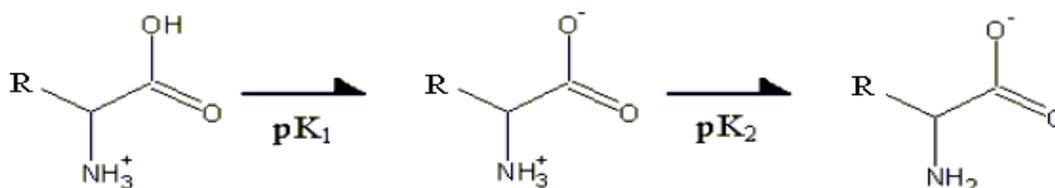
No organismo humano, durante a digestão, elas se hidrolisam cataliticamente no estômago sob a ação da *pepsina* (suco gástrico) e da *tripsina* (suco pancreático) e no intestino (duodeno) sob a ação da *erepsina*. São muitas as fontes de proteínas e o número desses polipeptídios existentes na natureza é praticamente infinito, embora o número de aminoácidos seja de apenas cerca de 25.

Como as proteínas apresentam os mesmos tipos de grupos doadores dos aminoácidos, o estudo das interações metal-aminoácido tem grande interesse, visto que estas representam modelos simplificados para a análise das mudanças provocadas nas propriedades das proteínas, quando estas se ligam aos íons metálicos. O estudo da complexação dos ácidos poliaminocarboxílicos pode então fornecer subsídios para que tal análise seja realizada [4].

Os ligantes neste trabalho são os aminoácidos: glicina, serina, ácido aspártico e ácido guanidoacético, que apresentam respectivamente dois grupamentos doadores de par eletrônico (carboxilato e amino), três grupamentos doadores de par eletrônico (carboxilato, amino e hidroxila), três grupamentos doadores de par eletrônico (dois carboxilatos e amino) e três grupamentos doadores de par eletrônico (carboxilato, amino e grupo guanidino) [6].

Todos os quatro aminoácidos estudados se comportam normalmente como ligantes bidentados com a maioria dos metais de transição. Portanto, o Gaa fica com o grupo guanidino sem complexar e os aminoácidos Ser e Asp com seus grupamentos -OH e -COO^- , respectivamente. Assim pode-se neste estudo comparar interações do grupo guanidino com a hidroxila e com o carboxilato. A glicina é usada como comparação, pois quando complexada ao metal, a mesma passa a não ter nenhum destes grupamentos livres.

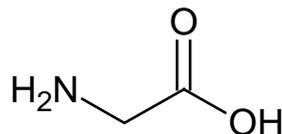
Todos os ácidos poliaminocarboxílicos apresentam, pelo menos, duas etapas de dissociação, em faixas de pH distintas [7]:



A primeira dissociação dos aminoácidos está relacionada ao grupo carboxílico, que geralmente ocorre em valores de pH ácido (entre 2 e 3), enquanto que a segunda dissociação se refere ao grupo amina e ocorre em pH básico (entre 9 e 10).

2.1. Glicina (Gly)

Conhecido também como; ácido aminoacético, ácido aminoetanóico, *glycocol*, *Gly-hydralin* e *glycosthene*. Apresenta fórmula molecular $C_2H_5NO_2$, cuja massa molar é de aproximadamente $75,07 \text{ g mol}^{-1}$. As porcentagens dos elementos são: C (32,00 %), H (6,71 %), N (18,66 %) e O (42,63 %).



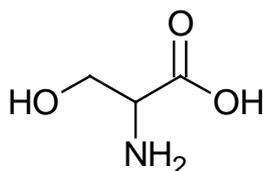
Este aminoácido é classificado como não essencial para o desenvolvimento humano. Único aminoácido que não possui carbono assimétrico e é o mais simples de todos. É polar, acíclico, alifático e de estrutura pequena. Apresenta característica doce, forma prismas monoclinicos, começa a se decompor em $233 \text{ }^\circ\text{C}$ e sua densidade é de aproximadamente $1,1607 \text{ g cm}^{-3}$. Em solução aquosa, apresenta $\text{pK}_1 = 2,34$ e $\text{pK}_2 = 9,60$. A sua solubilidade varia com a temperatura, onde em 100 mL de água, podemos dissolver; 25,0 g ($25 \text{ }^\circ\text{C}$), 39,1 g ($50 \text{ }^\circ\text{C}$), 54,4 g ($75 \text{ }^\circ\text{C}$) e 67,2 g ($100 \text{ }^\circ\text{C}$) [6].

A glicina apresenta muita semelhança com o principal inibidor neurotransmissor no cérebro que é o ácido γ -aminobutírico (GABA). GABA é derivado do ácido glutâmico, que é decarboxilado pela enzima glutamato decarboxilase. Após a interação com os receptores, GABA é bombeado ativamente para trás nos terminais do nervo e metabolizado. Análogo ao GABA, a glicina age principalmente nos interneurônios da corda espinhal. A glicina é provavelmente metabolizada em serina. (*The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*; cap. 166, seção 14)

A glicina é um dos aminoácidos presentes no colágeno, juntamente com a prolina e a hidroxiprolina [8]. O colágeno é o principal componente fibroso da pele, osso, tendão, cartilagem e dentes. Essa proteína extracelular contém cadeias peptídicas helicoidais, cada uma com aproximadamente 1000 aminoácidos de comprimento. A seqüência do colágeno é notavelmente regular – a glicina aparece quase sempre de três em três aminoácidos.

2.2. Serina (Ser)

Conhecido também como; ácido 2-amino-3-hidroxiopropanóico, β -hidroxilamina, ácido (S)-2-amino-3-hidroxiopropanóico e ácido α -amino- β -hidroxipropanóico. Apresenta fórmula molecular $C_3H_7NO_3$, cuja massa molar é de aproximadamente $105,09 \text{ g mol}^{-1}$. As porcentagens dos elementos são: C (34,29 %), H (6,71 %), N (13,33 %) e O (45,67 %).



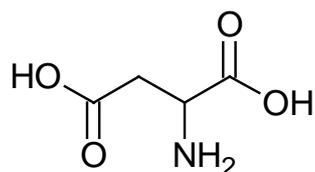
Este aminoácido é classificado como não essencial para o desenvolvimento humano. É considerado polar, acíclico e de estrutura pequena. Principal fonte intracelular na síntese de purina. Apresenta característica doce, forma prismas hexagonais, começa a se decompor em $228 \text{ }^\circ\text{C}$ e sua densidade é de aproximadamente $1,537 \text{ g cm}^{-3}$. Sublima a $150 \text{ }^\circ\text{C}$ (10^{-4} mmHg) e apresenta baixa solubilidade em solventes neutros (apolares). Em solução aquosa, apresenta $pK_1 = 2,21$ e $pK_2 = 9,15$. A sua solubilidade com a água (g L^{-1}) varia com a temperatura, onde podemos dissolver; 22,0 ($0 \text{ }^\circ\text{C}$), 50,2 ($25 \text{ }^\circ\text{C}$), 103,0 ($50 \text{ }^\circ\text{C}$), 192,0 ($75 \text{ }^\circ\text{C}$) e 322,0 ($100 \text{ }^\circ\text{C}$) [6].

O aminoácido possui 2 prótons dissociáveis no intervalo de pH mensurável. Como o grupo hidroxila alcoólico é fracamente ácido ($pK > 14$), este não sofre dissociação e por isso, não faz parte da geometria de complexação em solução aquosa para a maioria dos metais.

A D-serina pode imitar o efeito da glicina, como ativador de receptores glutamato que apresentam papel importante na transmissão da informação nociceptiva espinhal, apresentando uma seletividade mais elevada que a da glicina. A D-serina um ligante endógeno. Normalmente, a ativação dos receptores tais como o N-metil-D-aspartato (NMDA) requer a ligação do glutamato e a co-ativação da glicina. A importância funcional do local NMDA-glicina foi demonstrada *in vivo* e *in vitro* [9].

2.3. Ácido Aspártico (Asp)

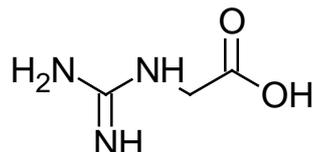
Conhecido também como; ácido aminosuccínico, ácido asparágico, ácido asparagínico, ácido (S)-aminobutanóico, 1-amino-1,2-carboxietano e *asparaginsäure* (alemão). Apresenta fórmula molecular $C_4H_7NO_4$, cuja massa molar é de aproximadamente $133,10 \text{ g mol}^{-1}$. As porcentagens dos elementos são: C (36,10 %), H (5,30 %), N (10,52 %) e O (48,08 %).



Este aminoácido é classificado como não essencial para o desenvolvimento humano. É polar, acíclico e de estrutura média. Identificado primeiramente pela hidrólise ácida da asparagina. Apresenta forma ortorrômbica como camadas de folhas ou hastes, começa a se fundir em $270 \text{ }^\circ\text{C}$ e sua densidade é de aproximadamente $1,661 \text{ g cm}^{-3}$. Apresenta baixa solubilidade em álcool e grande solubilidade em ácido, bases e na forma de sais. Em solução aquosa, apresenta $pK_1 = 1,88$, $pK_2 = 3,65$ e $pK_3 = 9,60$ [6].

2.4. Ácido Guanidoacético (Gaa)

Conhecido também como; N-aminoglicina, ácido guanidinoacético e *glycocyamine*. A fórmula molecular é $C_3H_7N_3O_2$, cuja massa molar é de aproximadamente $117,11 \text{ g mol}^{-1}$. As porcentagens dos elementos são: C (30,77 %), H (6,02 %), N (35,88 %) e O (27,32 %).



Apresenta estrutura média e forma cristais que começam a se decompor em 282°C . Apresenta baixa solubilidade em álcool e apreciável solubilidade em água morna (50°C) [6]. Em solução aquosa, apresenta $\text{pK}_1 = 2,80$ e $\text{pK}_2 = 10,65$.

O ácido guanidoacético (Gaa) é produzido no organismo, principalmente nos rins, através da reação da glicina com a arginina [10-11] catalisada pela glicina-amidino transferase. Embora o seu mecanismo de biossíntese ainda não esteja totalmente esclarecido, sabe-se que o Gaa ou o guanidoacetato é um intermediário na síntese da creatina. Esta síntese envolve várias etapas reacionais, nas quais ocorre a transferência do grupo amidino da arginina para a glicina, produzindo a ornitina e o guanidoacetato, sendo catalisada pela enzima glicina-amidino transferase. Em seguida, ocorre a transferência do grupo metil da S-adenosilmetionina para o grupo guanidino do guanidoacetato (realizado anaerobicamente na presença de ATP e Mg^{2+}), resultando na creatina que posteriormente, através da fosforilação reversível, forma a fosfocreatina [11-12].

Estudos constataram que a produção de Gaa diminui em casos de diabetes mellitus, ainda no período de funcionamento renal normal. Em estágios mais avançados de doenças renais, todavia, há forte indicio de que o Gaa seja sintetizado no pâncreas, sendo a insulina a reguladora direta desta síntese [4].