



# BIOINORGÂNICA: SISTEMAS BIOLÓGICOS

Profa. Sílvia Dias

# BIBLIOGRAFIA

- 1) Shriver, D. F., Atkins, P. W.; “Química Inorgânica”, Bookman, São Paulo, 2008.
- 2) Huheey, J. E., Keiter, E. A., Keiter, R. L.; “Inorganic Chemistry”, 4th edition, Harper Collins College Publishers, 1993.
- 3) Toma, H.E. Química Bioinorgânica e Ambiental, Blucher 2015.
- 4) Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A. *Bioinorganic Chemistry — Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide*, Wiley, 2013.

# FONTES DE ENERGIA PARA A VIDA

A bioquímica não é meramente uma elaboração da química orgânica. A química da vida envolve, de forma essencial e indispensável, pelo menos **25 elementos químicos, inclusive metais**. A importância do **Na, Ca, Fe**, é reconhecida há muito tempo; muitos outros, no entanto, são necessários à vida – **O, Cu, Zn, Mn, Mo e Co**.

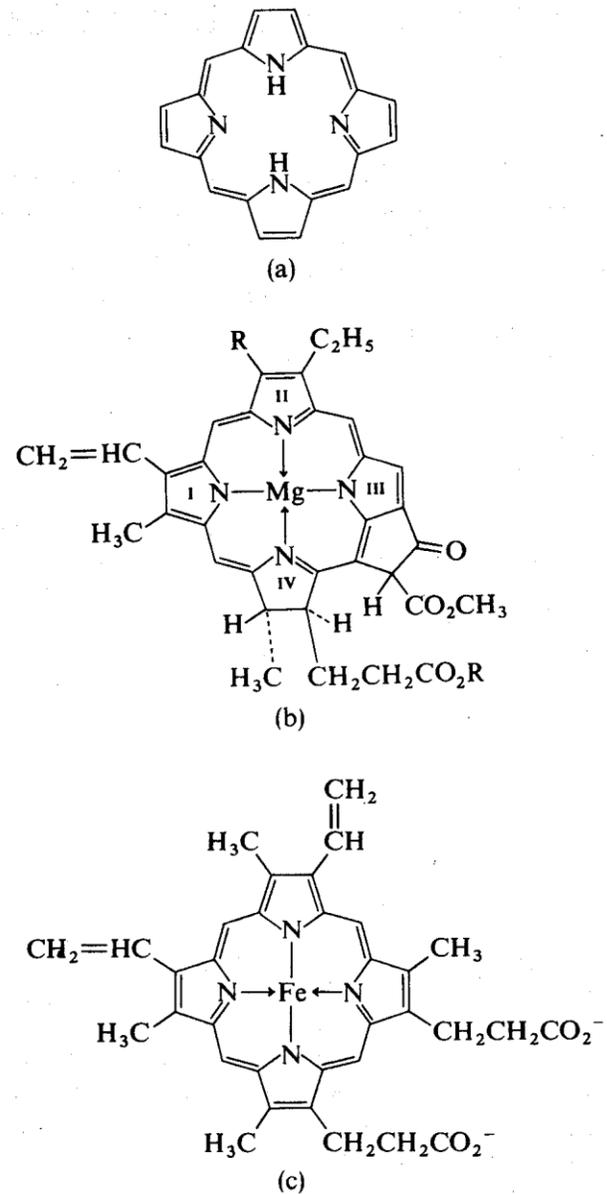
As reações para a obtenção de energia para sistemas vivos são mediadas e feitas por complexos sistemas.

# METALOPORFIRINAS

Neste ponto, vamos apreciar os aspectos principais do papel dos metais nos sistemas biológicos; o que é denominado, às vezes, **Química Bioinorgânica**.

Uma das mais importantes formas em que os íons metálicos participam dos processos biológicos é em complexos com um tipo de ligante macrocíclico com duplas conjugadas e vários grupos ligados no perímetro, a **porfirina**.

O interesse reside nas interações estruturais e dinâmicas e nas propriedades que são conferidas aos organismos vivos.



Os substituintes apresentam grande variedade em **habilidades elétrons doadoras eceptoras**, permitindo ao sistema ajustar os orbitais moleculares deslocalizados.

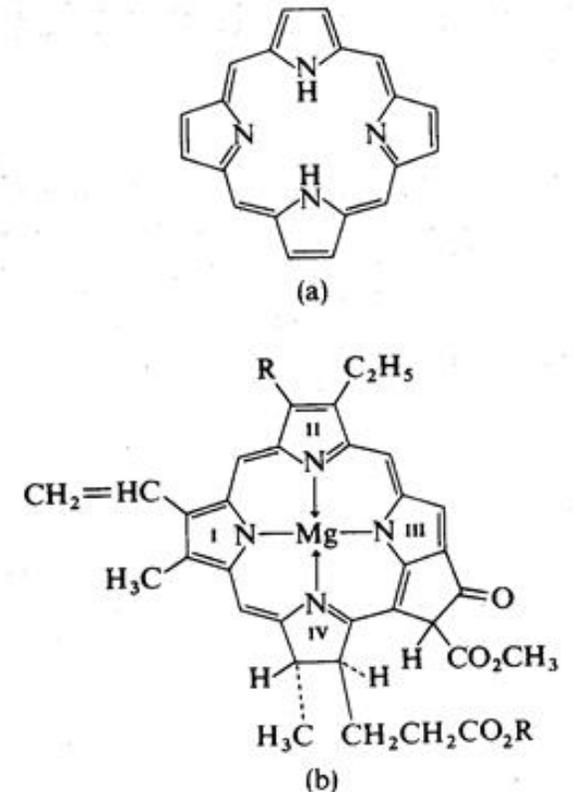
O tamanho do “**buraco**” no centro do anel porfirínico é ideal para acomodar metais de transição da primeira série.

A **rigidez do anel** deriva da **deslocalização dos elétrons π** do anel pirol.

**Figura 31-1** (a) O protótipo da molécula de porfina. (b) Uma das moléculas de clorofila. (c) O grupo heme.

# CLOROFILA

Existem diversas moléculas muito semelhantes, mas não idênticas à clorofila. As plantas verdes contêm dois tipos delas e várias algas contêm outros. Observe, na figura anterior, que o sistema básico da porfirina foi modificado de duas maneiras. No anel do **pirrol IV**, um dos laços duplos foi hidrogenado em trans e o anel da ciclopentanona fundiu-se com o lado do anel de **pirrol III**. As propriedades fundamentais da porfirina, no entanto, foram mantidas.



A fotossíntese é uma sequência complexa de processos em que a **energia solar** é, inicialmente, **absorvida** e, em última análise – depois de uma série de reações redox, algumas das quais no escuro – utilizada para impulsionar um **processo global endotérmico** de combinação da H<sub>2</sub>O com o CO<sub>2</sub> para dar glicose; o oxigênio molecular é simultaneamente, libertado:



A função das moléculas da clorofila, no cloroplasto, é a de absorver fótons na parte **vermelha do espectro** (nas vizinhanças de **700 nm**), e ceder essa energia de excitação a outras espécies, numa reação em cadeia.

A capacidade de absorver luz é devida, basicamente, à estrutura conjugada de polieno do sistema anular da porfirina. O papel do íon Mg é pelo menos, duplo:

(1) ajuda a fazer a molécula rígida, de modo que a energia não é perdida com facilidade sob a forma térmica, isto é, não se degrada em vibrações moleculares;

(2) aumenta a taxa de transformação do singleto, de curta existência ( $10^{-8}$  s) e formado, inicialmente, pela absorção do fóton, no tripleto (estados eletrônicos de diferentes multiplicidade de spins) que tem vida mais longa e pode, por isso, transferir a sua energia de excitação à cadeia redox.

Num estágio inicial da sequência de transferências de elétrons que leva, no final, à liberação do  $O_2$ , um complexo de Mn (diversos átomos de Mn e O), sofre reações redox reversíveis.

Em outros estágios, substâncias contendo Fe, chamadas citocromos e ferredoxinas, e uma substância contendo Cu, a plastocianina, também participam. Assim, a fotossíntese exige a participação de complexos de pelo menos quatro elementos metálicos.

# AS FUNÇÕES BIOLÓGICAS DOS ÍONS METÁLICOS

Os principais elementos biológicos são O, H, C, N, P, S, Na, Mg, Ca, K e Cl e os elementos mais abundantes são Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Mo e I.

A tabela a seguir é um resumo das biomoléculas que utilizam íons metálicos; muitas dessas moléculas são proteínas.

Cerca de 30% das enzimas possuem um metal no sítio ativo.

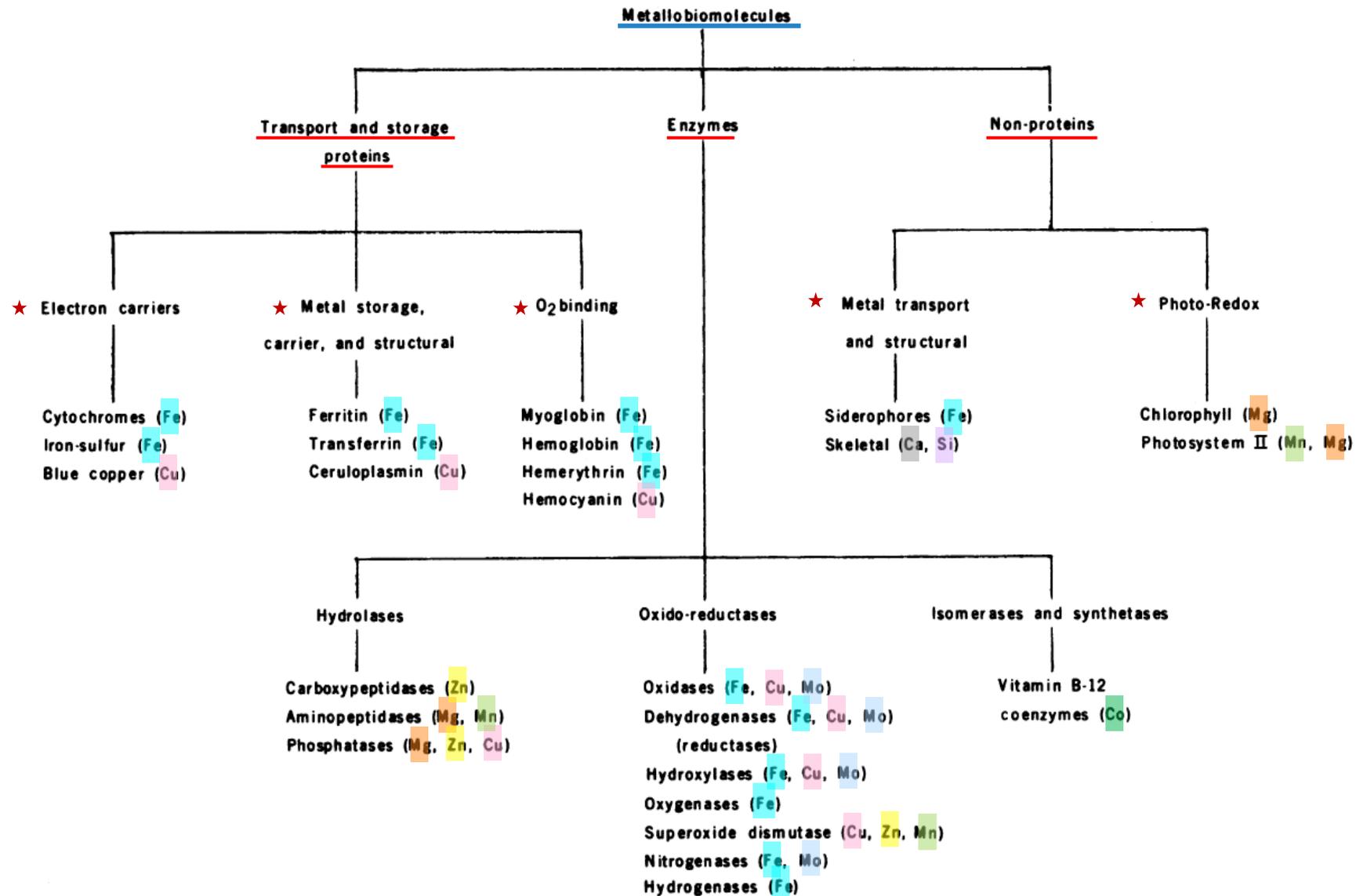
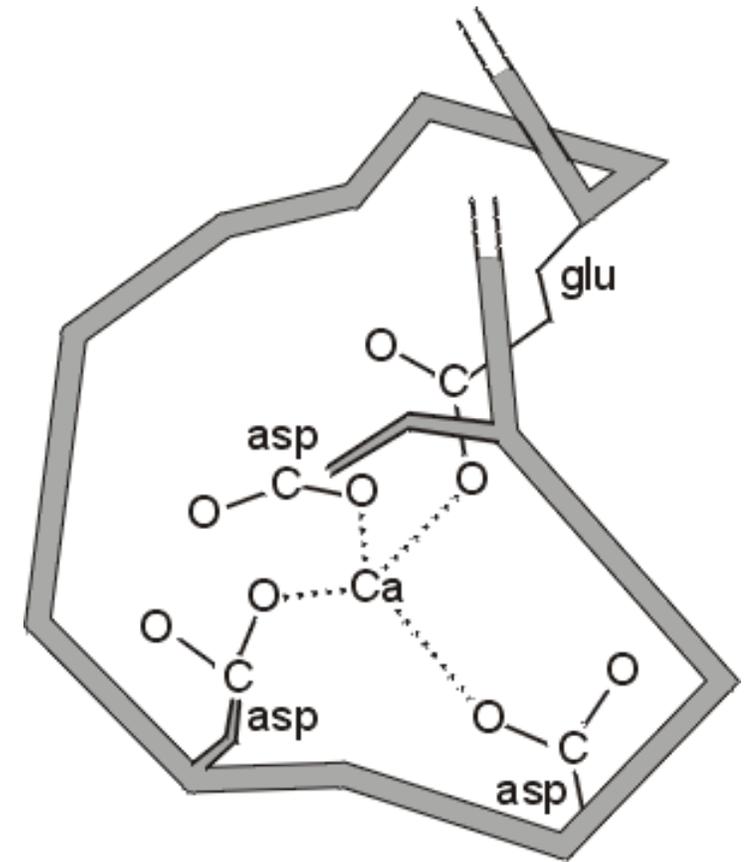


Fig. 1. Partial classification of metallobiomolecules in terms of biological function. Examples rather than complete tabulations for each class are given.

Essas metaloenzimas facilitam uma variedade de reações, que incluem a hidrólise catalisada por ácido (realizada pelas hidrolases), reações redox (oxidase e oxigenases) e o rearranjo de ligações carbono-carbono (sintases e isomerases).

Os íons metálicos também apresentam funções estruturais. Por exemplo, os íons  $\text{Ca}^{2+}$  estão envolvidos no enovelamento da proteína, alterando sua conformação como uma etapa de sinalização celular (transferência de informação entre as células e dentro delas. Tais proteínas são conhecidas como proteínas ativadas por íon metálico.

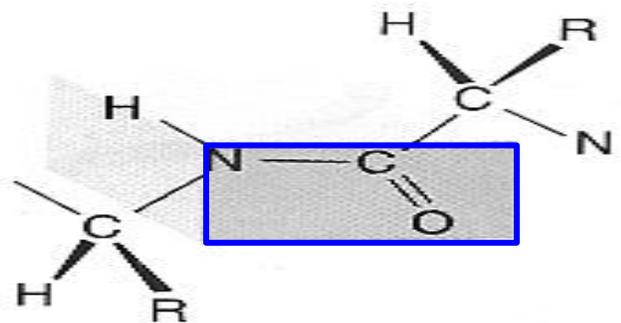
A capacidade do  $\text{Ca}^{2+}$  de ter um número de coordenação elevado e a sua preferência por doadores duros fazem com que certas proteínas que se ligam ao  $\text{Ca}^{2+}$  também contenham os aminoácidos pouco comuns  $\gamma$ -carboxiglutamato e hidroxiaspartato, que fornecem funcionalidades adicionais para fortalecer a ligação.



Os íons metálicos exercem um efeito indutivo pela coordenação ao sítio de reação, e servem como sítios redox para a transferência de elétrons ou átomos. A seletividade é atingida pelo desenvolvimento de íons que possuem o tamanho apropriado, preferência estereoquímica, caráter duro-mole, ou potencial de redução para executar uma determinada tarefa.

Uma grande parte deste assunto lidará como polipeptídeos. Essas macromoléculas são formadas a partir de  $\alpha$ -aminoácidos unidos pelas ligações peptídicas.

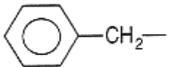
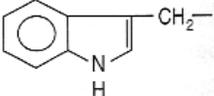
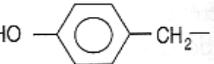
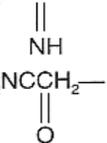
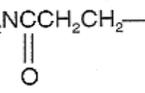
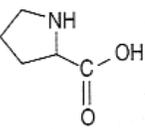
Algumas vezes, usaremos o termo “resíduo de peptídeo”, que simboliza o componente de um aminoácido que permanece na cadeia uma vez que a união de peptídeo tenha se formado pela eliminação de  $H_2O$ .



1 Ligação peptídica

Os 20 aminoácidos diferentes que ocorrem naturalmente nas proteínas estão listados na tabela a seguir:

Tabela 19.3 Classificação dos aminoácidos NH<sub>2</sub>CHR<sub>1</sub>COOH

Tipo	Nome	Abreviatura	R-	
R hidrofóbico	Glicina	gly	G	H—
	Alanina	ala	A	CH <sub>3</sub> —
	Valina	val	V	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—
	Leucina	leu	L	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> —
	Isoleucina	ile	I	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )—
	Fenilalanina	phe	F	
R heteroátomo inerte	Triptofano	trp	W	
R hidroxílico	Serina	ser	S	HOCH <sub>2</sub> —
	Treonina	thr	T	HOCH(CH <sub>3</sub> )—
	Tirosina	tyr	Y	
R carboxílico	Ácido aspártico	asp	D	HOOCCH <sub>2</sub> —
	Ácido glutâmico	glu	E	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
R amina	Lisina	lys	K	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
	Arginina	arg	R	H <sub>2</sub> N—C(=NH)—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
R amida	Asparagina	asn	W	
	Glutamina	gln	Q	
R imidazol	Histidina	his	H	
R contendo enxofre	Cisteína	cys	C	HSCH <sub>2</sub> —
	Metionina	met	M	CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
Outros	Prolina	pro	P	

As cadeias laterais nestes aminoácidos possuem diversos grupos funcionais:

O grupo **alquila** confere caráter **hidrofóbico**;

Grupos **mais polares**: caráter **hidrofílico** em grau variado. A

maioria destes **grupos polares** serve como ácidos ou bases de

**Bronsted**, ou como bases de **Lewis** em sua complexação com

íons metálicos.

Os íons metálicos na forma de minerais cristalinos ou de sólidos amorfos são importantes como materiais estruturais em muitos organismos.

**Tabela 19.4** Minerais em materiais estruturais biológicos

Mineral	Fórmula	Organismo	Localização
Calcita	$\text{CaCO}_3$	Pássaros	Cascas de ovo
Aragonita	$\text{CaCO}_3$	Moluscos	Concha
Hidroxiapatita	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	Vertebrados	Osso
		Mamíferos	
Dióxido de silício	$\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Diatomáceas	Parede de célula
		Moluscos gastrópodes	Dentes
		Plantas	Folhas

# A BIOQUÍMICA DO CÁLCIO

Funções bioquímicas do cálcio:

- ❖ Mensageiro para a ação de hormônio;
- ❖ Gatilho para contração de músculo;
- ❖ Início da coagulação do sangue;
- ❖ Estabilização de estruturas de proteínas.

As muitas funções do íon  $\text{Ca}^{2+}$  parecem surgir de sua afinidade pelo ligante duro oxigênio em conjunção com a labilidade intermediária de seus complexos, que fica entre os metais alcalinos e os metais *d*, e os íons menos lábeis de seus congêneres mais leves no grupo 2 ( $\text{Be}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ). As diferenças entre  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  estão se esclarecendo e podem ser determinadas por estes fatores:

1) como consequência de sua seletividade baixa, o  $\text{Ca}^{2+}$  pode se ligar a ligantes doadores de oxigênio neutro (carbonilas e álcoois) em competição com a água.

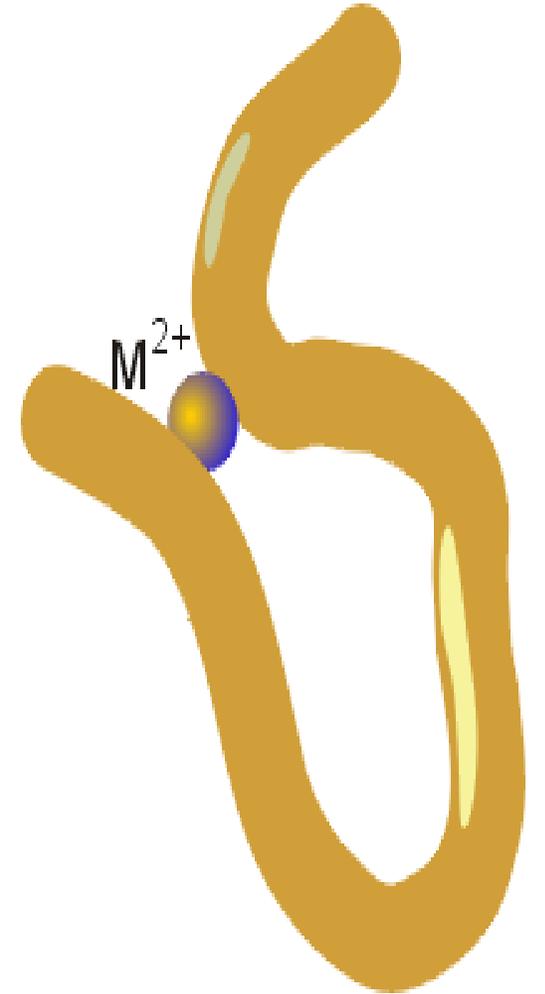
2) O  $\text{Ca}^{2+}$  se assemelha ao  $\text{Na}^+$  e ao  $\text{K}^+$  favorecendo números de coordenação elevados e uma geometria irregular.

3) As velocidades de ligação e de dissociação são altas: a velocidade de ligação é limitada por difusão e a velocidade de dissociação se correlaciona com a estabilidade.

Normalmente o íon  $\text{Ca}^{2+}$  funciona como ponte entre segmentos de proteínas diferentes, ligando-se aos grupos laterais aniônicos de diferentes aminoácidos ou até mesmo grupos carbonilas.

A utilização dessa propriedade para o controle de dobra de cadeia está ilustrada a seguir, onde a cadeia de peptídeo se dobra para permitir que 4  $\text{CO}_2^-$  se coordenem ao  $\text{Ca}^{2+}$ .

As **mudanças nas dobras de proteína** controlam a estrutura e a função da célula, como a **velocidade de crescimento da célula** e o **metabolismo de energia**.



# TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO DE OXIGÊNIO

O oxigênio que é importante tanto para a respiração como sua produção na fotossíntese fornece exemplos de uma gama de reações:

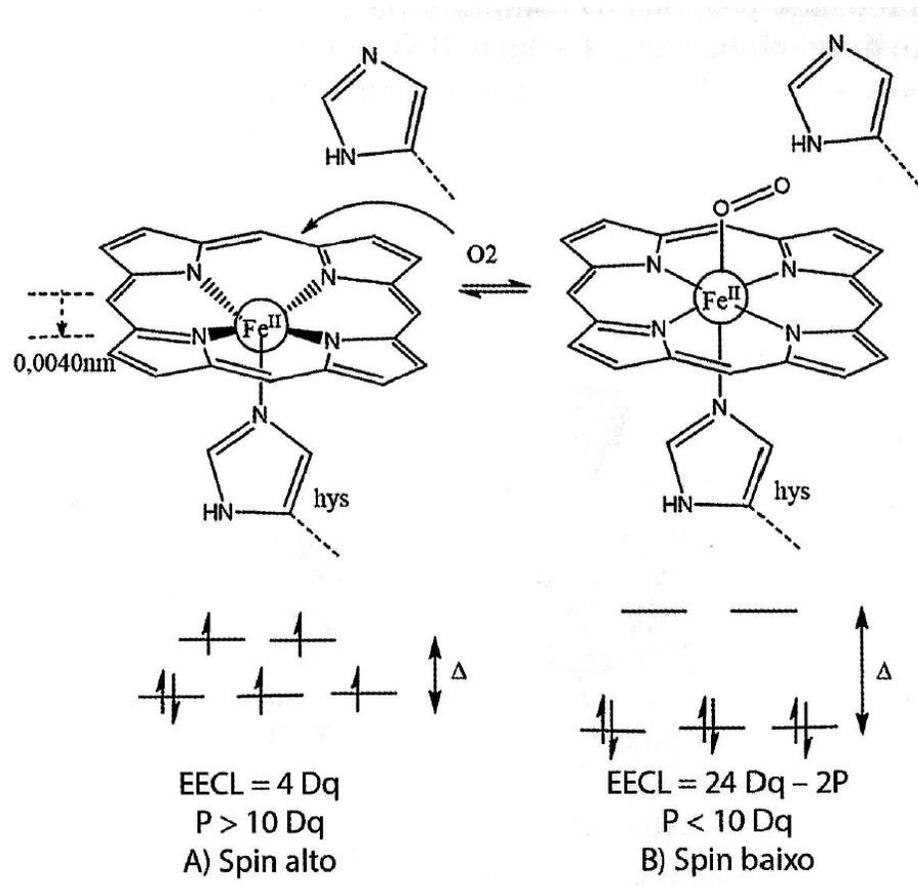
- ❖ Redox;
- ❖ Transferência de elétrons;
- ❖ Transferência de átomos;
- ❖ Processos fotoquímicos.

Para assegurar o fornecimento de  $O_2$ , desenvolveram-se três tipos de proteínas que ligam e transportam oxigênio.

Cada uma dessas proteínas faz uso de um átomo ou par de átomos metálicos em proteínas que servem a um tipo específico de organismo.

O transportador mais familiar e distribuído mas amplamente, a hemoglobina, está presente nas células vermelhas do sangue e é utilizada pelos vertebrados para transportar oxigênio dos pulmões ou brônquios para os tecidos, onde existe outra proteína captadora, a mioglobina em que o  $O_2$  será usado e no processo reduzido ao  $CO_2$ .

A **estrutura** do grupamento **Fe-O<sub>2</sub>** na ligação do oxigênio com a **hemoglobina** pode ser três formas: **linear**, **lateral** ou **angular**.

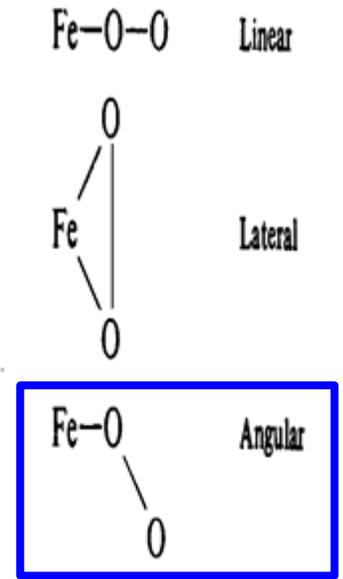


paramagnético

diamagnético

**Figura 4.14**

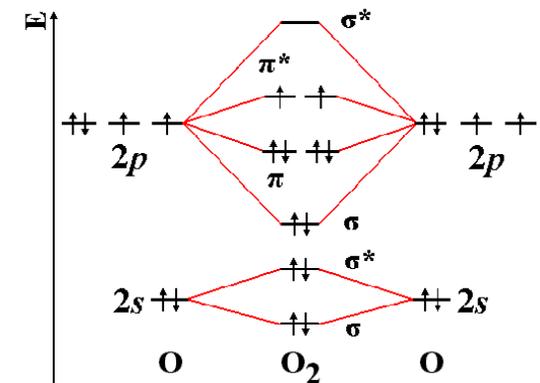
Grupo heme na desoxi-hemoglobina (spin alto) com o íon de ferro deslocado do plano e mudança de configuração com a entrada do oxigênio e planarização da estrutura, em virtude do emparelhamento de spin. Abaixo estão representadas as configurações de spin alto e spin baixo, com as devidas energias de estabilização de campo ligante, EECL.



A mioglobina tem maior afinidade com o  $O_2$  (sensível ao pH), e por isso atua como uma espécie armazenadora, principalmente na região muscular.

Na hemoglobina e na mioglobina, o  $O_2$  se liga ao grupo heme, interagindo diretamente com os íons  $Fe^{2+}$  (spin alto, com 4 elétrons desemparelhados, paramagnético). Nessa configuração, o diâmetro do  $Fe^{2+}$  é de 0,092 nm e não consegue se encaixar na cavidade do anel, ficando este deslocado 0,040 nm do plano do anel.

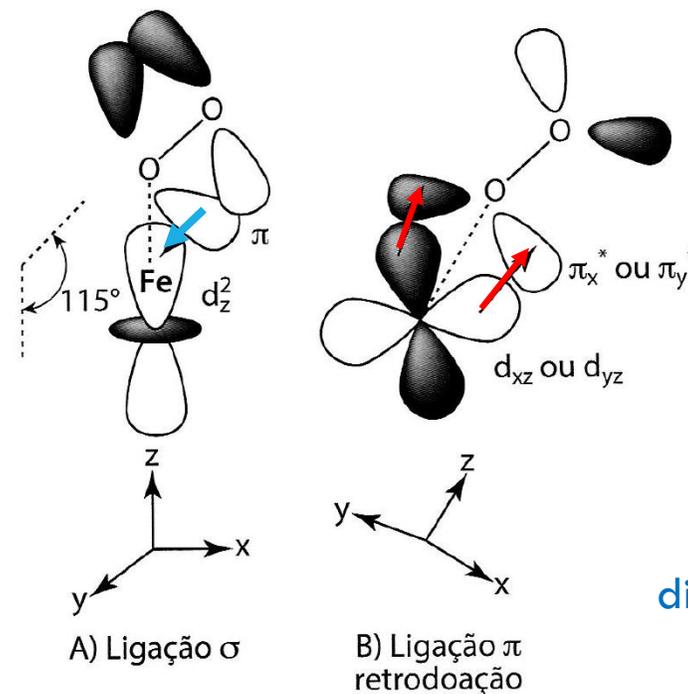
$O_2$  (estado fundamental): triplete, 2 elétrons desemparelhados ( $\pi^*$ ).



Os dois orbitais moleculares  $\pi$  do  $O_2$  encontram-se **preenchidos** com elétrons e, ao se posicionarem angularmente sobre o íon  $Fe^{2+}$ , podem formar uma ligação  $\sigma$  combinando-se com o orbital  $d_z^2$  do  $Fe^{2+}$ . Esse posicionamento permite a interação do orbital  $d_{xz}$  preenchido do  $Fe^{2+}$  com o orbital  $\pi^*$  antiligante do  $O_2$  (**retrodoação  $\pi$** ). Essa interação estabiliza os orbitais  $t_{2g}$  ( $d_\pi$ ) do  $Fe^{2+}$  provocando um aumento da força do campo ligante,  $\Delta = 10 D_q$ , e **gerando uma configuração de baixo spin (campo forte)**.

Figura 4.15

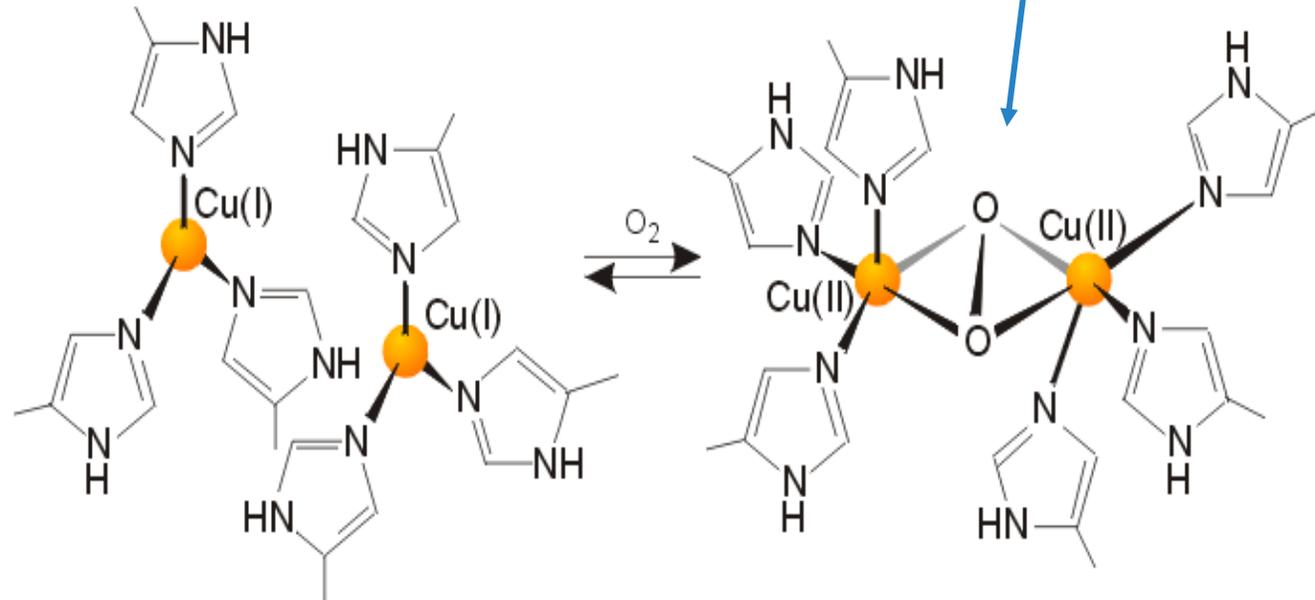
Ligação  $Fe^{II}-O_2$  na oxi-hemoglobina: A) ligação  $\sigma$ , formada pela combinação do orbital  $d_z^2$  (Fe, vazio) e o orbital  $\pi$  (preenchido) do  $O_2$ ; (B) vista angular da ligação retrodoadora envolvendo a combinação do orbital  $d_{xz}$  (Fe, preenchido) e o orbital  $\pi_x^*$  (vazio) do  $O_2$ ; semelhante à ligação formada com o orbital  $d_{yz}$  combinando-se com  $\pi_y^*$ .



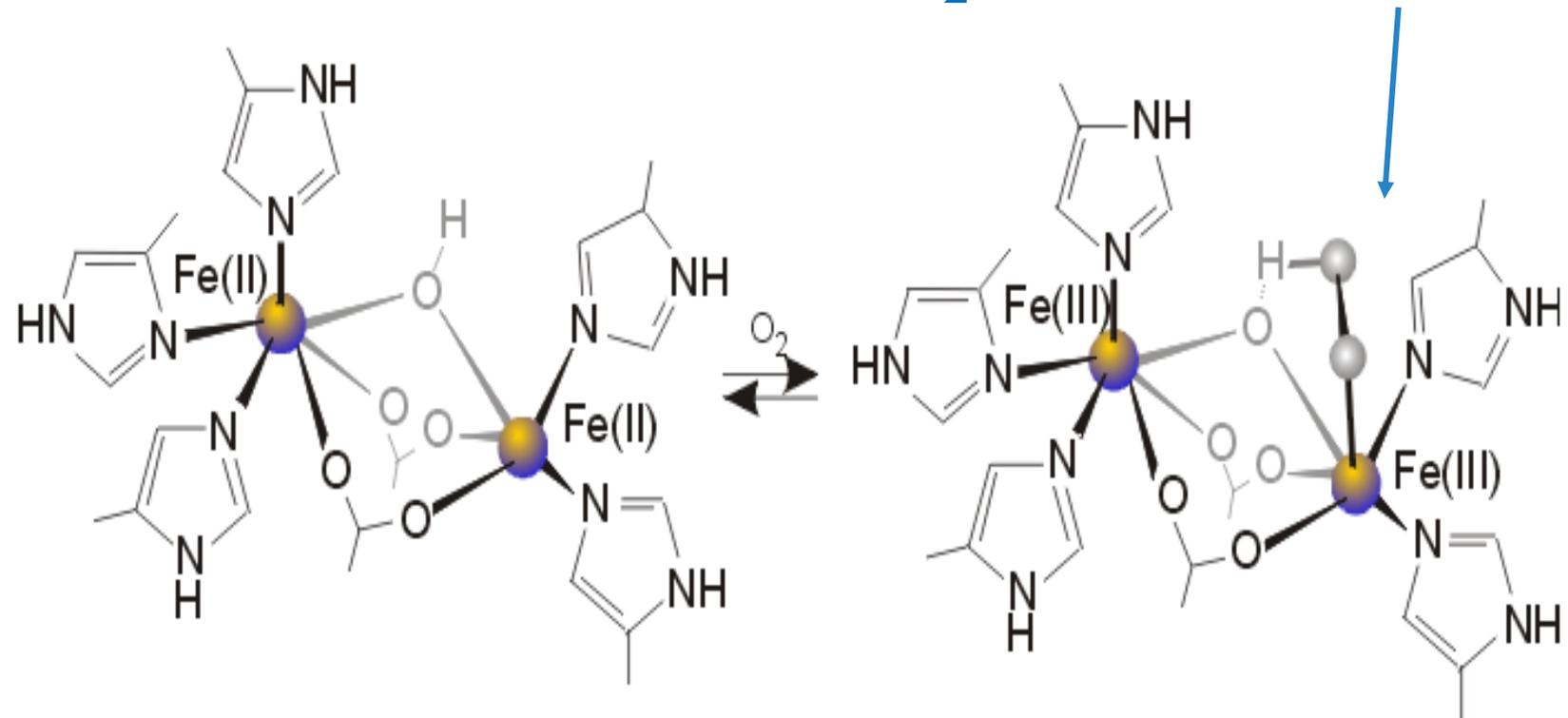
diamagnético

Um segundo tipo de transportador de oxigênio, a **hemocianina**, é encontrada em caracóis (moluscos) e caracangueijos (artrópodos). O sítio de ligação de  $O_2$  contém **dois átomos de  $Cu^+$**  presos diretamente à proteína.

A **interação com  $O_2$**  leva os **íons metálicos** a se tornarem  $Cu^{2+}$  e o oxigênio é reduzido a  $O_2^{2-}$ .



O terceiro transportador de oxigênio, a **hemeritina**, é encontrada em uma gama limitada de minhocas do mar. O sítio de ligação do oxigênio na hemeritina consiste em **dois íons de  $Fe^{2+}$**  próximos: eles estão ligados diretamente à proteína, e não ao anel macrocíclico. O  $O_2$  está ligado na forma terminal como **hidroperóxido ( $HO_2^-$ )** a **um** dos átomos de **ferro**.



De forma não usual, alguns dos organismos que usam a hemeritina como transportador de  $O_2$  empregam a mioglobina (de estrutura totalmente diferente) para armazenar  $O_2$ .

O  $O_2$  liga-se a uma porfirina de ferro na hemoglobina e na mioglobina, a um par de átomos de cobre na hemocianina e a um dos dois átomos de ferro na hemeritina.

O grupo heme tem uma coloração vermelha característica devida ao anel porfirínico, com sua forte deslocalização eletrônica envolvendo os orbitais de simetria  $\pi$ .

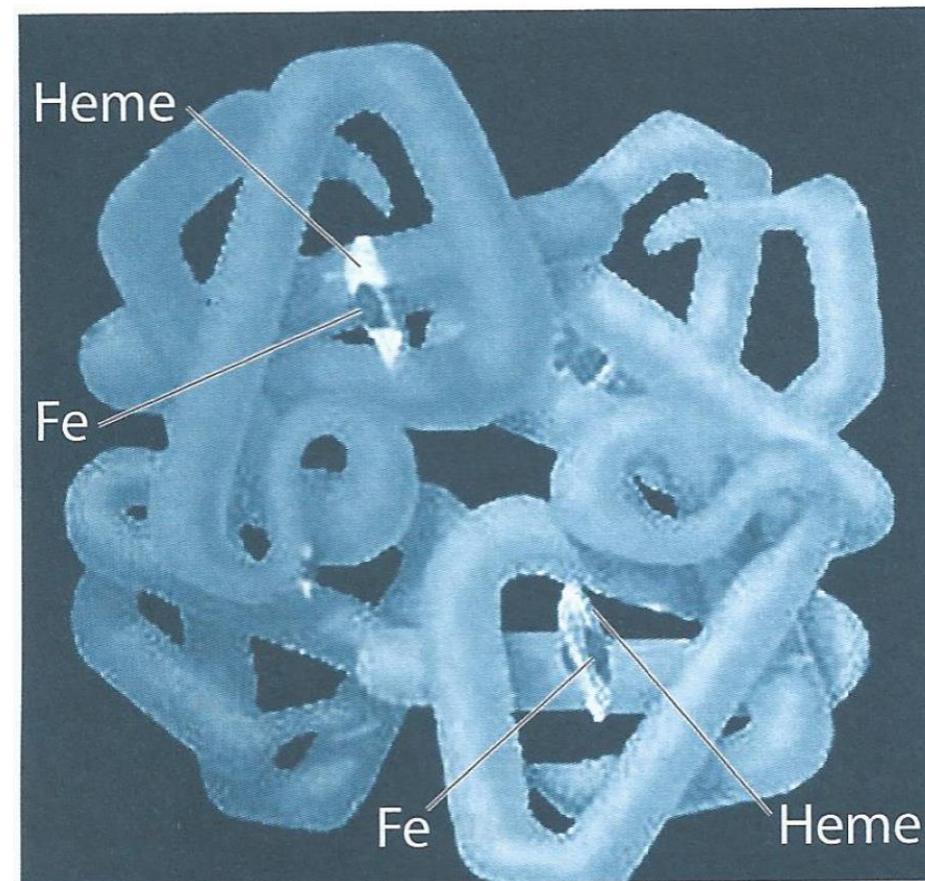
# HEMOGLOBINA E MIOGLOBINA

A proteína helicoidal na **hemoglobina** (Hb) apresenta uma **função reguladora** interessante no transporte de oxigênio.

Os **espirais** nesta proteína atuam como **molas** que podem **responder à tensão gerada** quando o **oxigênio se liga** a um sítio de ferro-porfirina e a proteína carrega aquela tensão para os outros sítios. O efeito líquido dessas interações é **aumentar a afinidade de  $O_2$  ao segundo sítio**. Esse fenômeno é chamado de **cooperatividade**, e permite que a hemoglobina se ligue ao  $O_2$  e o libere mais efetivamente.

A fixação de  $O_2$  é uma combinação de complexação no sítio de metal e da alteração do ambiente da proteína. A quantidade de Fe necessária a essas finalidades é tão grande que existe um sistema químico para armazená-lo e transportá-lo.

A **hemoglobina** tem a massa molecular 64500 e consiste de **quatro subunidades**, cada qual contendo **um grupo heme**.



Toma, H.E. *Química Bioinorgânica e Ambiental*, Blucher 2015.

A hemoglobina tem duas funções:

(1) Liga as moléculas de  $O_2$  aos seus átomos de  $Fe^{2+}$  e as transporta dos pulmões para os músculos, onde são cedidas para as moléculas de mioglobina. Nestas, fica o oxigênio armazenado até ser necessário à ação metabólica.

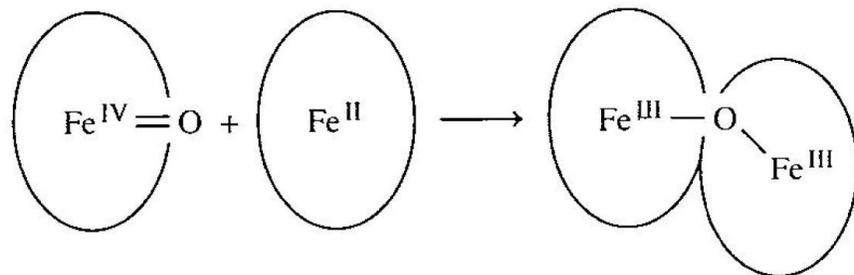
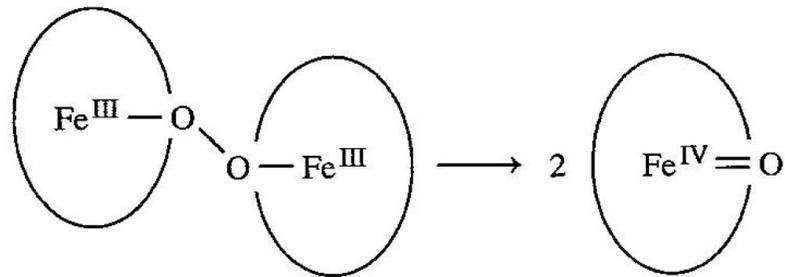
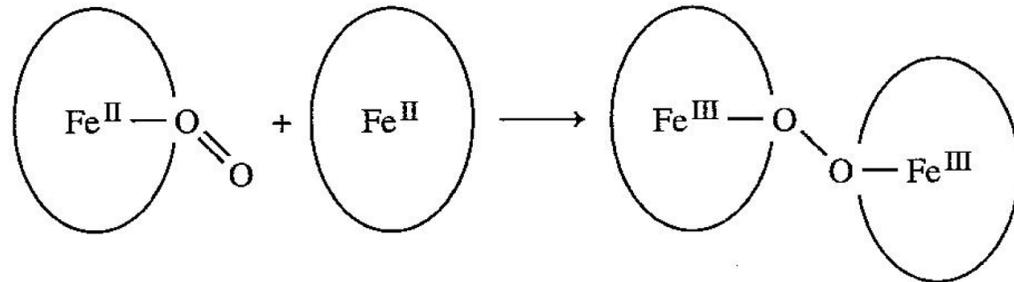
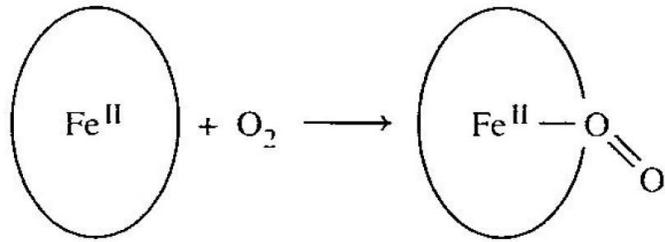
(2) A hemoglobina usa, então, certos grupos amino para fixar o  $CO_2$  e levá-lo de volta aos pulmões.

A molécula de  $O_2$  serve como receptor  $\pi$  poderoso em sua interação com um centro de  $Fe^{2+}$ , assim não seria uma surpresa que outros ligantes receptores fossem capazes de ligar-se ao ferro na hemoglobina e na mioglobina.

Os complexos com  $\text{NO}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{RNC}$ ,  $\text{N}_3^-$  e  $\text{SCN}^-$  têm sido estudados. Esses ligantes fortemente ligados podem bloquear completamente a função da hemoglobina com resultados fatais.

O polipeptídeo na hemoglobina apresenta uma função importante. O “heme” desprotegido, o complexo Fe-porfirina sem o acompanhamento do polipeptídeo, é oxidado irreversivelmente a  $\text{Fe}^{3+}$  pelo  $\text{O}_2$ , dando um produto estável  $\mu\text{-O}_2$  que não pode funcionar como transportador de  $\text{O}_2$ .

## Grupo heme

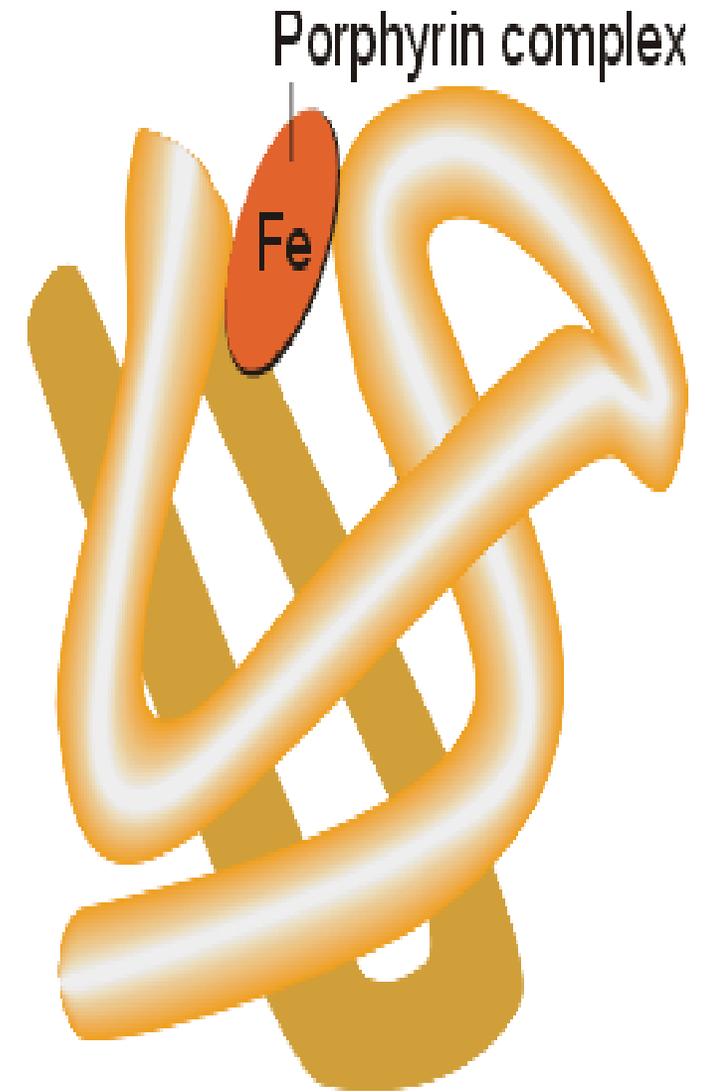


## Oxidação irreversível

- 1) Coordenação de um grupo heme livre em solução aquosa a  $\text{O}_2$ .
- 2) Segunda coordenação formando um complexo  $\mu$ -peroxo  $\text{Fe}^{3+}$ .
- 3) Clivagem do complexo peroxo formando duas moléculas de um ferril complexo de  $\text{Fe}^{4+}$ .
- 4) Ataque do ferril complexo a outro grupo heme, formando a hematina (dímero  $\mu$ -oxo).

O sítio ativo da porfirina da desoximioglobina fica entrelaçado na cadeia de polipeptídeo. A bolsa de proteína em que o heme é transportado é formado de resíduos de aminoácidos com grupos laterais apolares hidrofóbico. Esses mesmos grupos bloqueiam o acesso de moléculas maiores ao átomo de Fe da vizinhança e assim previne a formação de espécies Fe-O<sub>2</sub>-Fe ligadas.

Os grupos hidrofóbicos também detêm a solvatação dos íons produzidos na oxidação do complexo de heme. O resultado é que o complexo de Fe(II) pode sobreviver o suficiente para ligar e liberar O<sub>2</sub>.



# SIDERÓFOROS

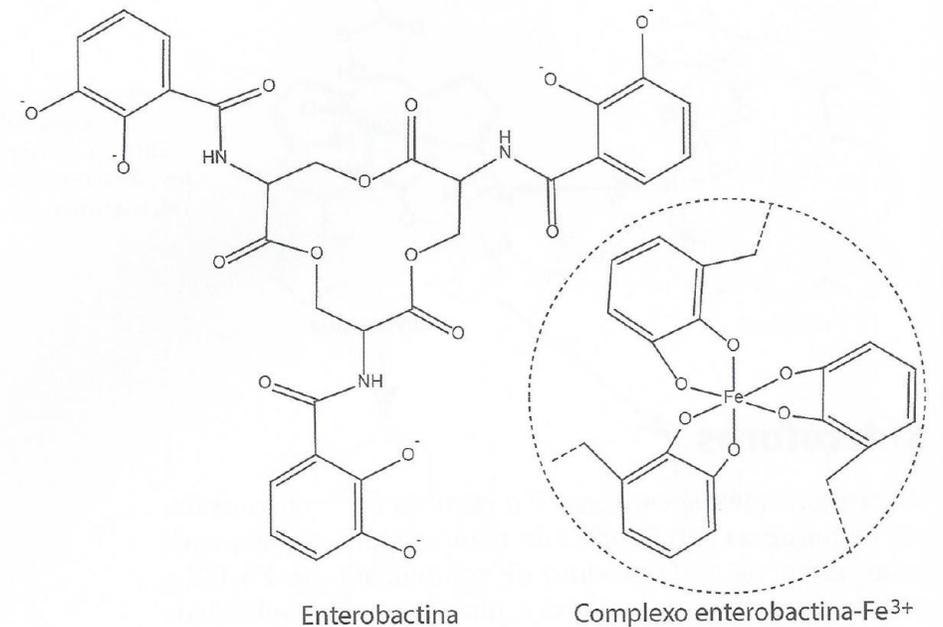
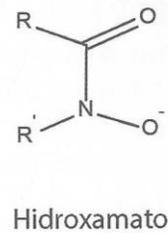
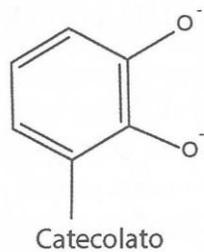
Muitos íons metálicos, como é o caso do  $\text{Fe}^{3+}$ , encontram-se na natureza sob a forma de **óxidos e hidróxidos** pouco solúveis em água.

O **produto de solubilidade** do  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  é igual a  $2 \times 10^{-39}$ , o que leva a uma **baixa disponibilidade** em meio aquoso, dificultando sua captura.

Por isso, **muitos organismos desenvolveram sistemas de captura de íons metálicos** bastante eficientes, conhecidos como **sideróforos** (transportador de ferro, em grego).

Esses sistemas são formados por agentes complexantes, com grupos catecolatos ou hidroxamatos. Exemplos típicos são a enterobactina e a ferricroma.

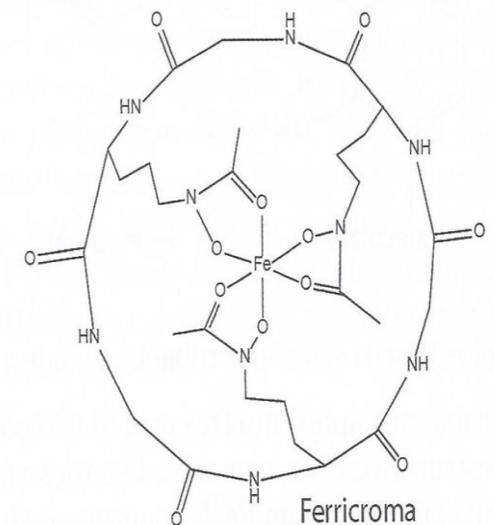
A enterobactina apresenta três grupos catecolatos ligados a uma estrutura cíclica, com uma disposição favorável à formação de complexos com  $\text{Fe}^{3+}$ :



A **constante de estabilidade** desse complexo é da ordem de  $10^{49}$ , bastante superior à do hidróxido de ferro (III),  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  ( $1/K_{ps} = 10^{39}$ ). Dessa forma, ela atua como excelente captador e transportador de íons  $\text{Fe}^{3+}$ .

A **ferricroma** apresenta grupos hidroxamatos coordenantes, ligados a uma cadeia cíclica. Em ambos os casos, a liberação dos íons ao nível celular é feita após a **endocitose da molécula pela membrana**, que, ao passar para dentro da célula, acaba **sofrendo decomposição ou redução para  $\text{Fe}^{2+}$** .

O íon reduzido acaba se soltando por ter menor afinidade com o ligante em relação ao  $\text{Fe}^{3+}$ .



# FORNECIMENTO E TRANSPORTE DO FERRO:

O ferro presente nos alimentos passa pelo processo digestivo, chegando até o trato gastrointestinal como  $\text{Fe}^{3+}$ . No intestino delgado ele é reduzido a  $\text{Fe}^{2+}$ , e só nessa forma ele consegue ser absorvido pelas células epiteliais da mucosa.

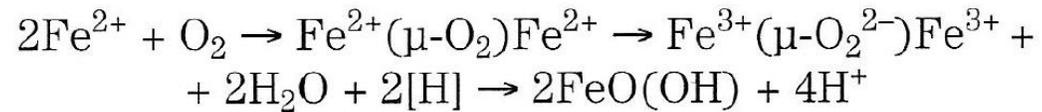
Para passar para a circulação, o ion de ferro deve ser novamente oxidado a  $\text{Fe}^{3+}$ , e isso é feito por meio de uma enzima de cobre, a ceruloplasmina.

O metabolismo do ferro exige o armazenamento e o transporte do ferro. No homem e em outros animais superiores, as substâncias de estocagem são a ferritina e a hemossiderina, que estão presentes no fígado, baço e medula espinhal.

Em nosso organismo, cerca de 40 mg de Fe são transportados diariamente pela transferrina até a medula espinhal para a síntese de hemoglobina, e cerca de 6 mg são armazenados nas ferritinas.

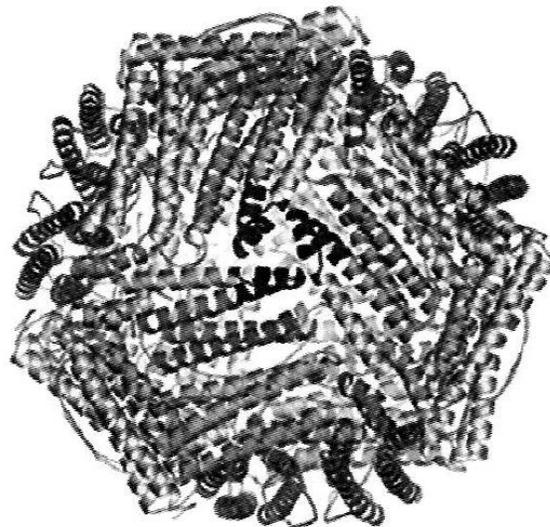
A ferritina é solúvel em água; é uma substância cristalina, constituída por uma membrana aproximadamente esférica de proteína, com diâmetro interno da ordem de 75 Å e um externo da ordem de 120 Å.

Dentro dessa membrana está uma miscela de  $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-H}_2\text{O}$ -fosfato coloidal. Até 23% do peso seco, pode ser atribuído ao ferro; a porção protéica, chamada apoferritina, é estável, cristaliza-se, e tem massa molecular da ordem de 450000.

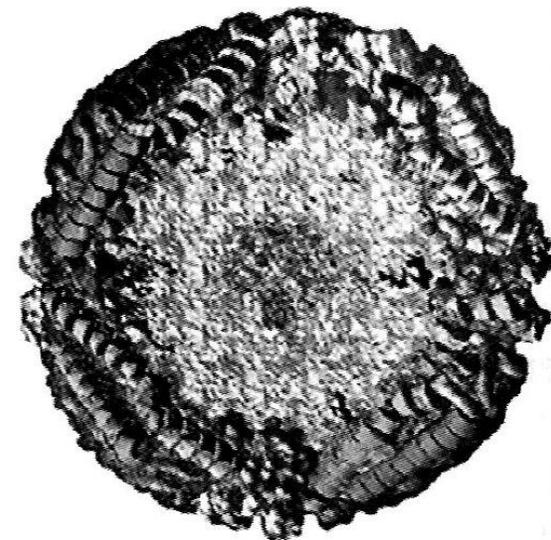


**Figura 3.9**

Visão pictórica da ferritina, e sua vista de corte, mostrando o interior formando por agregados de oxo (hidroxo) complexos de ferro (III), e os canais de passagem de íons.



Ferritina



Ferritina vista de corte

A superfície interna da capsula é rica em grupos carboxilatos, usados na coordenação do  $\text{Fe}^{3+}$ . Os vários centros de ferro são interligados por grupos oxo e hidroxilo, formando estruturas do tipo  $8\text{FeO}(\text{OH})\cdot\text{FeO}(\text{H}_2\text{PO}_4)$ , que podem envolver até 4.500 íons de  $\text{Fe}^{3+}$ .

No interior das ferritinas existem nanocanais que permitem a troca de íons de  $\text{Fe}^{3+}$  com o exterior. Entretanto, a captura está centrada no  $\text{Fe}^{2+}$ , que é oxidado no interior da ferritina, pelo oxigênio molecular, acompanhado por outros processos redox, até se estabilizar na forma de  $\text{Fe}^{\text{III}}\text{O}(\text{OH})$ .

A hemossiderina tem frações ainda maiores de “hidróxido de ferro”, mas a sua constituição é variável e pouco definida, em comparação com a ferritina.

Em microorganismos, o ferro é transportado pelas substâncias denominadas ferricromos e ferrioxaminas.

A importância desses compostos está na excepcional capacidade de quelar o Fe(III) e depois passar através das membranas celulares, transportando ferro de fontes inorgânicas, por exemplo,  $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , até o sítio onde as células o necessitam.

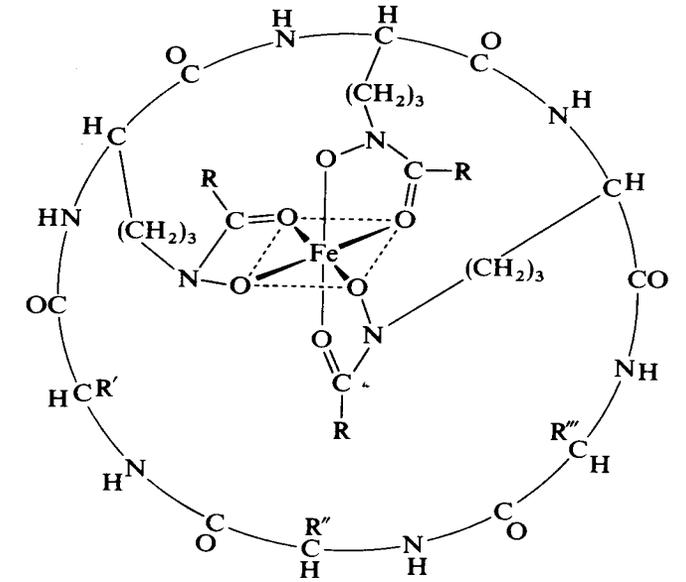


Figura 31-8a Estrutura esquemática de um ferricromo típico.

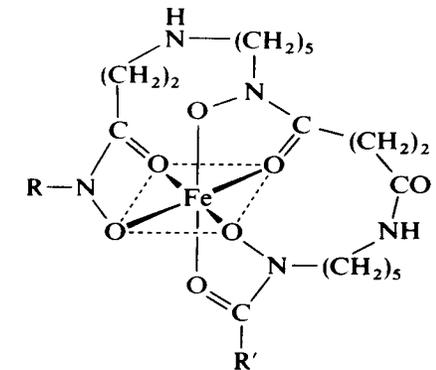


Figura 31-8b Estrutura típica de uma ferrioxamina acíclica.

# MODELO DE TRANSPORTADORES DE O<sub>2</sub> CONTENDO Fe

As primeiras tentativas para sintetizar modelos de ferroporfirinas transportando O<sub>2</sub> foram contrariadas pela formação de dímeros de porfirina oxidados, tendo uma ponte  $\mu$ -O entre os átomos de Fe.

Essa dificuldade conduziu à síntese de porfirinas substituídas que seriam resistentes à formação do dímero  $\mu$ -O e assim exibir coordenação de O<sub>2</sub> reversível.

Três abordagens foram bem sucedidas:

1) Introdução de grupos volumosos no anel da porfirina, o que previne a aproximação próxima necessária para a formação do  $\mu$ -O (como no próprio sistema biológico).

2) Uso de temperaturas baixas para reduzir a velocidade da reação de dimerização.

3) Ancoramento do complexo Fe-porfirina a uma superfície (e.g., sílica gel) de maneira a impedir a dimerização.

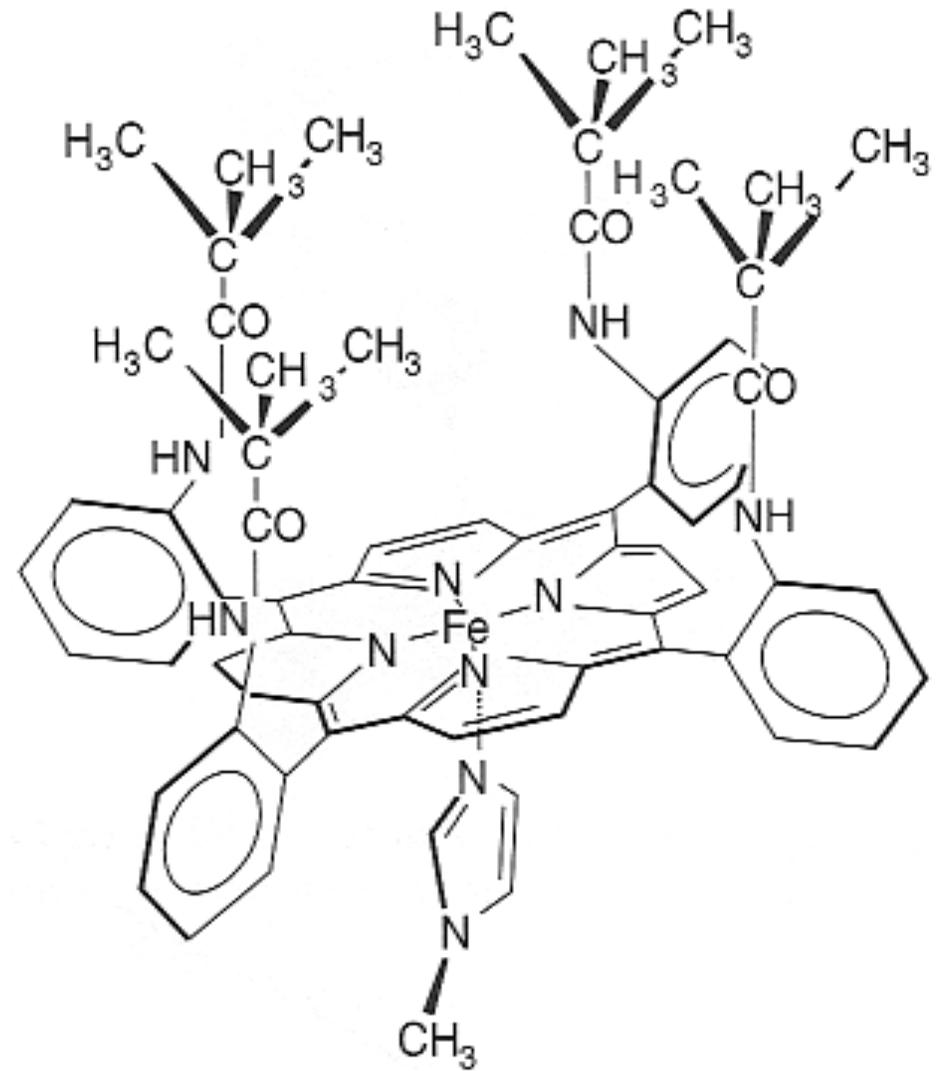
A primeira abordagem está mais relacionada ao comportamento da Mb e Hb.

O impedimento estérico da formação do dímero é alcançado com as chamadas porfirinas *picket-fence*, nas quais há grupos de substituintes bloqueadores projetando-se de um lado do anel planar.

A coordenação de um ligante volumosos, como um N-alquilimidazol, pode ocorrer somente no lado não impedido.

O imidazol (Im) é um doador  $\sigma$  efetivo que favorece a coordenação de um receptor  $\pi$  trans a ele próprio.

Ele fornece ao complexo uma afinidade para  $O_2$  similar àquela de Mb, e os substituintes bloqueadores criam uma barreira para  $O_2$  e previne a formação de  $[Fe(porph)(Im)_2]$ . Os piquetes também previnem a reação com um segundo centro Fe que daria as espécies  $\mu-O_2$  inativas.



# MODELOS DE LIGAÇÃO DE O<sub>2</sub> CONTENDO COBALTO

Muitas das investigações da interação de O<sub>2</sub> com os complexos metálicos ajudaram a entender a função dos transportadores de oxigênio.

Os resultados contribuíram não só para o desvendamento do problema biológico com também para o entendimento dos caminhos pelos quais o O<sub>2</sub> atua como agente oxidante. Igualmente aos complexos de Fe (II), os complexos de Co (II) reagem com O<sub>2</sub> pela transferência de elétron:



O produto é formalmente um complexo de Co(III) do íon superóxido,  $\text{O}_2^-$ .

Ele reage prontamente com um segundo complexo de Co (II) para dar um complexo unido por ponte do íon superóxido,  $\text{O}_2^-$ :



A estrutura do  $[(\text{NH}_3)_5\text{Co}-\text{O}_2-\text{Co}(\text{NH}_3)_5]$  foi determinada, e a distância de ligação O-O de  $1,47\text{\AA}$  é satisfatoriamente próxima a de um comprimento de ligação típico de peróxido de  $1,49\text{\AA}$ .

