

## Estudo em solução de complexos ternários de Cu(II) com os ácidos aspártico, glutâmico, metionina, cisteína e homocisteína

Pedro A. L. Puppini<sup>1\*</sup> (PG) [pedropuppini@hotmail.com](mailto:pedropuppini@hotmail.com), Judith Felcman<sup>1</sup> (PQ), Vanessa Mothé Behring (IC).

<sup>1</sup> Departamento de Química – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)

Palavras Chave: complexos ternários, Cu(II).

### Introdução

Os aminoácidos estudados; ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu), metionina (Met), cisteína (Cis) e homocisteína (hCis) estão envolvidos em muitos processos bioquímicos, são encontrados no cérebro e fazem parte de muitas proteínas que, por sua vez, são bons agentes complexantes de cátions metálicos. Existem algumas proteínas bem específicas associadas às doenças neurodegenerativas que apesar de apresentam sintomas patológicos diferentes, têm em comum a formação de radicais livres, estresse oxidativo e neurotoxicidade, que termina em morte neural. A proteína A $\beta$ -amiloide, é composta por 42 aminoácidos<sup>1</sup>, incluindo alguns ligantes estudados, e está associada à doença de Alzheimer. Estudos recentes indicam que a metionina interfere no estresse oxidativo<sup>2,3</sup>, apresentando papel anti-oxidante assim como a cisteína. O cátion metálico estudado foi o Cu(II), presente em algumas enzimas necessárias para a saúde dos nervos e dos tecidos conectivos<sup>4</sup>. Complexos polinucleares de cobre têm chamado atenção devido às suas propriedades magnéticas e sua relevância para o centro ativo de diversas metaloenzimas, como cobre oxidases, que oxidam polifenóis e proteínas transportadoras de oxigênio<sup>5</sup>. O estudo em solução das interações entre Cu(II) e os ligantes é de grande interesse científico, uma vez que representam modelos simplificados dos processos bioinorgânicos *in vivo*.

### Resultados e Discussão

Foram realizadas titulações potenciométricas dos diversos sistemas binários e ternários. Os dados obtidos permitiram a determinação das constantes de interação entre os ligantes e as constantes de formação das várias espécies propostas, utilizando o programa HYPERQUAD (tabela 1). As diferentes espécies estudadas são bastante estáveis. Com as constantes determinadas, utilizou-se outro programa, HYSS, para a obtenção da distribuição de espécies em função do pH, para cada sistema. As constantes de formação das espécies no sistema binário inédito Cu-hCis (1:1) foram determinadas, apresentando valores semelhantes as do sistema contendo cisteína. Verificou-se que nos sistemas ternários Cu-Asp-Met e Cu-Glu-Met, as espécies ternárias predominam em pH biológico.

Nos sistemas ternários contendo cisteína e homocisteína, a espécie ternária está presente, mas já existe parte do complexo binário hidrolisado, coexistindo com as demais espécies até o final da titulação.

**Tabela 1.** Logaritmo das constantes de interação e de formação das espécies ternárias (log  $\beta$ ).

Espécies	Asp-Met	Glu-Met	Asp-Cis	Glu-Cis
L <sub>1</sub> L <sub>2</sub>	2,75(0,01)	1,93(0,01)	7,44(0,02)	9,56(0,01)
H(L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	14,20(0,03)	12,84(0,03)	14,28(0,02)	20,35(0,01)
H <sub>2</sub> (L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	19,55(0,06)	21,93(0,03)	23,79(0,03)	25,21
Cu(L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	16,27(0,01)	15,60(0,01)	20,79(0,02)	20,50(0,01)
CuH(L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	20,99(0,01)	20,52(0,01)	25,06(0,02)	24,99(0,01)
CuH <sub>1</sub> (L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	4,25	3,13(0,03)	10,56(0,08)	10,27(0,04)
Espécies	Asp-hCis	Glu-hCis	Met-Cis	Met-hCis
L <sub>1</sub> L <sub>2</sub>	8,97(0,01)	11,72(0,03)	7,32(0,03)	9,29(0,03)
H(L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	18,94(0,01)	21,37(0,02)	19,72(0,04)	18,89(0,02)
H <sub>2</sub> (L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	24,28(0,01)	24,98(0,02)	23,79(0,03)	22,24(0,04)
Cu(L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	20,29(0,02)	19,94(0,01)	20,29(0,01)	20,00(0,03)
CuH(L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	24,28(0,05)	22,05(0,01)	24,46(0,01)	23,44(0,03)
CuH <sub>1</sub> (L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> )	10,81(0,02)	10,73(0,01)	10,22	11,20(0,02)

### Conclusões

A partir dos dados obtidos pode-se concluir que os aminoácidos interagem bastante entre si formando compostos estáveis e os complexos binários e ternários contendo cisteína e homocisteína apresentam maiores interações – alta afinidade do grupo tiol com o Cu(II).

### Agradecimentos

À CAPES pela bolsa de doutorado (PALP) e ao CNPq pela bolsa de produtividade em pesquisa (JF).

<sup>1</sup> M.Citron, D.Westaway, W.Xia, G.Carlson, T.Diehl, G.Levesque, K.Johnson-Wood, M.Lee, P.Suebert, A.Davis, D.Kholodenko, R.Motter, R.Sherrington, B.Perry, H.Yao, R.Strome, I.Lieberburg, J.Rommens, S.Kim, D.Shen, P.Fraser, P. St George Hyslop, D.J. Selkoe, "Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue  $\beta$ -protein in both transfected cells and transgenic mice"; *Nat Med*, 3, 1997, 67-72.

<sup>2</sup> R.Pamplona e G.Barja; "Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: The protein and methionine connection"; *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1757 (5-6), 496-508.

<sup>3</sup> A.Chowdhury, A. Santra, K.Bhattacharjee, S.Ghatak, D.R.Saha e G.K.Dhali; "Mitochondrial oxidative stress and permeability transition in Isoniazid and Rifampicin induced liver injury in mice"; *J Hepatol*, 2006, 45 (1), 117-26.

<sup>4</sup> Atkins, Peter; *Princípios de Química*. 3ª edição – ed Bookman, 2006, 705-706.

<sup>5</sup> Spiccia, L. et al.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; 1997, 4089.