

Hidrólise como mecanismo de decomposição de S-nitrosoglutationa.

Gabriela F. P. de Souza¹ (PG)*, Jaqueline P. Denadai (IC), Marcelo G. de Oliveira¹ (PQ).

¹ Universidade Estadual Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP, Brasil

*gfsouza@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: S-nitrosotiol, hidrólise.

Introdução

Os S-nitrosotióis (RSNOs) possuem diversas vantagens como doadores de óxido nítrico (NO) para uso farmacológico em relação a outras classes de moléculas: são potentes agentes anti-agregantes plaquetários, são capazes de transnitrosar resíduos de outras proteínas e alguns nitrosotióis são encontrados endogenamente. Entretanto, os S-nitrosotióis são considerados instáveis em solução, sendo que a meia vida varia de segundos a horas¹, o que limita sua aplicação farmacológica. Para que o uso farmacológico dos RSNOs se torne uma alternativa viável, os fatores que influenciam a estabilidade dessas moléculas devem ser estudados e os mecanismos de decomposição elucidados. No presente estudo, as cinéticas de decomposição da S-nitrosoglutationa (GSNO) foram acompanhadas em função do pH e um mecanismo de hidrólise foi proposto.

Resultados e Discussão

O efeito dos íons H⁺ e OH⁻ foi estudado avaliando-se a decomposição da GSNO em função do pH do meio. Os dados são apresentados na Figura 1.

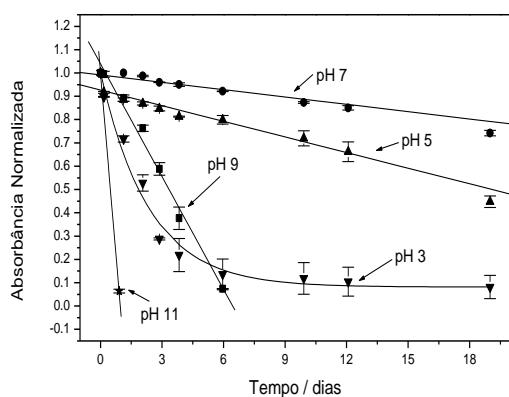
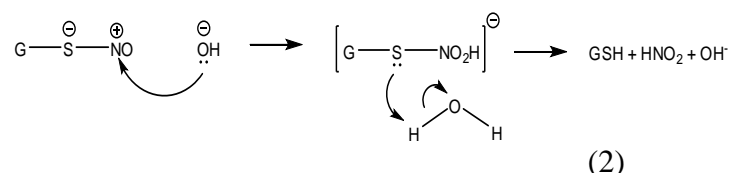
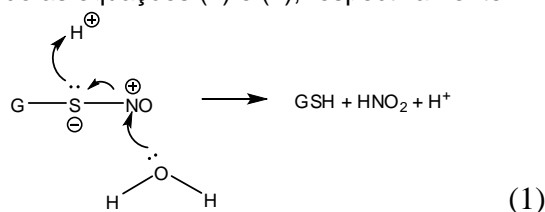


Figura 1. Curvas cinéticas de decomposição de soluções de GSNO (1 mmol L⁻¹, 25 °C, no escuro, em presença de EDTA 0.1%) em função do pH, monitoradas em 336 nm.

Foi observada uma tendência de diminuição da velocidade de decomposição conforme o pH se aproxima de pH 7, sendo que meios ácidos ou básicos aceleram a decomposição da GSNO. Essa tendência foi interpretada como a indicação de um

mecanismo de hidrólise ácida ou básica catalisada, segundo as equações (1) e (2), respectivamente:



Para confirmarmos essa hipótese, os produtos de decomposição da GSNO foram identificados por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Se a decomposição da GSNO ocorresse pela quebra homolítica espontânea da ligação S-NO, com conseqüente liberação de NO, o produto seria o dímero da glutathiona (GSSG), enquanto que na decomposição por hidrólise ácida ou básica o produto de decomposição é a glutathiona reduzida (GSH). Os resultados obtidos mostraram que a GSH é o produto de decomposição das soluções, corroborando o mecanismo de hidrólise em detrimento do mecanismo de quebra homolítica, proposto na literatura.

Conclusões

Os dados obtidos revelaram que o pH exerce grande influência sobre a velocidade de decomposição da GSNO e mostram que o mecanismo predominante de decomposição é a hidrólise ácida ou básica. A estabilidade relativamente alta da solução de GSNO em pH 7, mostra que este é o pH mais apropriado para o armazenamento de soluções de GSNO para uso farmacológico.

Agradecimentos

GFPS recebeu bolsa Fapesp, Proc. 07/55877-3

¹ Mathews, W.R. e Kerr, S.W. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **1993**, 267,1529.