



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Rua Vinte, 1600. Bairro Tupã. CEP 38304-402, Ituiutaba-MG

EDUARDA CANEVAROLO LAURINDO

**TEORIA DE PEARSON ÁCIDO E BASES DUROS E MOLES (HSAB) E SUAS
IMPLICAÇÕES ENTRE ÍONS METÁLICOS ESSENCIAIS E BIOMOLÉCULAS**

ITUIUTABA

2020

EDUARDA CANEVAROLO LAURINDO

**TEORIA DE PEARSON ÁCIDO E BASES DUROS E MOLES (HSAB) E SUAS
IMPLICAÇÕES ENTRE ÍONS METÁLICOS ESSENCIAIS E BIOMOLÉCULAS**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada à Comissão Avaliadora como parte das exigências do Curso de Graduação em Química: Bacharelado do Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia. Orientador: Profa. Dra. Renata Galvão de Lima

ITUIUTABA

2020

EDUARDA CANEVAROLO LAURINDO

**TEORIA DE PEARSON ÁCIDO E BASES DUROS E MOLES (HSAB) E SUAS
IMPLICAÇÕES ENTRE ÍONS METÁLICOS ESSENCIAIS E BIOMOLÉCULAS**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada à Comissão Avaliadora como parte das exigências do Curso de Graduação em Química: Bacharelado do Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia.

COMISSÃO AVALIADORA:

Prof. Dr. Fábio Gorzoni Doro

Ms. Diele Aparecida Gouveia Araújo

**Profa. Dra. Renata Galvão de Lima
(orientadora)**

Dedico esse trabalho aos meus pais, Edner e Silvana, em especial a minha mãe.

Dedico também ao meu irmão, Pedro.

Obrigada por estarem comigo durante esses anos em qualquer situação! Eu amo vocês!!

Ào meu namorado, Renan, que me apresentou essa Universidade a qual sou muito grata por tudo que me proporcionou. Obrigada por todos esses anos ao meu lado, amo compartilhar meus dias com você!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus dom da vida e pela oportunidade de concluir o curso apesar de todas as dificuldades.

A meus avós paternos, Claudiney e Elisabete, pelo apoio financeiro. Ao meu avô materno Osvaldo, obrigada por todos os ensinamentos deixados e por ter acreditado sempre em mim, apesar de toda a saudade, sou muito feliz e grata por ter tido o privilégio de conviver com você! A você o meu eterno amor e gratidão. A minha avó materna Elena, por todo amor e apoio dado durante todos esses anos. Aos meus tios, tias, primos e primas. Obrigada pelo apoio de cada um! Eu amo vocês!

A todas as minhas amizades construídas ao longo desses 4 anos, Camila, Kátia, Lais, Naiad, Rafaela, Gabriela e João Vitor. Obrigada por estarem sempre juntos comigo e serem meu apoio em todas as situações! Eu amo vocês!

A minhas amigas de Olímpia, Letícia e Ana Julia, obrigada pela amizade de sempre e que apesar de todos os quilômetros que nos separam, a amizade permanece a mesma. Eu amo vocês!

Ao meu primeiro orientador, Prof. Dr. Luís Rogério Dinelli, obrigada por me aceitar e acreditar no meu potencial durante os anos de pesquisa que estivemos juntos!

A minha orientadora Profa. Dra. Renata Galvão de Lima, com quem eu sempre tive um carinho muito grande e aceitou esse desafio de me ajudar durante esses meses! A você a minha eterna gratidão, obrigada por fazer acontecer.

A todos os meus professores, desde o ensino básico até o ensino superior, em especial aos professores do curso de química! Obrigada pela paciência de sempre, por todos os ensinamentos, dentro e fora da sala de aula! A vocês a minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Fábio Gorzoni Doro e a Ms. Diele A. G. Araújo. Obrigada por aceitarem participar deste importante momento em minha vida. É uma honra tê-los na banca examinadora deste TCC.

Aos servidores da Universidade Federal de Uberlândia, do Campus Pontal.

“O que prevemos raramente ocorre; o que menos esperamos geralmente acontece.”

- Benjamin Disraeli

RESUMO

Na área da Química Inorgânica, há uma sub área denominada Bioinorgânica, a qual dedica-se aos estudos das funções e aplicações de íons e complexos inorgânicos associados a atividade biológica. Sabe-se que os metais como elementos inorgânicos, estão presentes e são necessários para diversas funções biológicas, isso porque os íons hidratados são solúveis em fluídos biológicos e devido a isso promovem a interação com as biomoléculas, como por exemplo o DNA e a albumina humana (HSA). Esses metais são chamados de metais essenciais, porém deve-se saber que esses metais devem estar presentes na quantidade ideal, pois quando estão acima ou abaixo do necessário podem resultar em algumas anormalidades graves de desenvolvimento, doenças crônicas e até a morte. Os metais essenciais foram descobertos na década de 1970, e entre eles os elementos de transição como ferro, o zinco, manganês e o cobre. A importância em saber a preferência do ligante (biomoléculas) para o íon metálico está relacionado com a sua natureza ácido-base duro-mole (teoria HSAB de Pearson), onde na maioria dos casos o ácido (íon metálico) duro forma com um composto mais estável com um base (biomolécula) dura, enquanto que um ácido mole forma um composto mais estável com um base mole. Desse modo, pesquisas relacionadas ao entendimento químico das interações de íons metálicos e biomoléculas é de suma importância para o melhor entendimento o efeito da adição de metais essenciais aos sistemas vivos e determinação da estrutura e função de metaloproteínas. Em vista disso, realizou-se uma revisão bibliográfica a fim de uma melhor compreensão da temática de íons metálicos e biomoléculas.

Palavras chave: Biomoléculas; Metais essenciais; Teoria de Pearson (HSAB)

ABSTRACT

In the Inorganic Chemistry area, there is a sub-area called Bioinorganic, which is dedicated to the study of the functions and applications of ions and inorganic complexes associated with biological activity. It is known that metals as inorganic elements are present and are necessary for several biological functions, because hydrated ions are soluble in biological fluids and because of this they promote interaction with biomolecules, such as DNA and human serum albumin (HSA). These metals are called essential metals, however it must be known that these metals must be present in the ideal amount, because when they are above or below what is necessary, they can result in some serious development chronic diseases and even death. Essential metals were discovered in the 1970s, including transition elements such as iron, zinc, manganese and copper. The importance of knowing the preference of the ligand (biomolecules) for the metal ion is related to its hard-soft acid-base nature (Pearson's HSAB theory), where in most cases the hard acid (metal ion) forms with a compound more stable with a hard base (biomolecule), while a soft acid forms a more stable compound with a soft base. Thus, research related to the chemical understanding of the interactions of metal ions and biomolecules is of paramount importance for better understanding the effect of adding essential metals to living systems and determining the structure and function of metalloproteins. In view of this, a bibliographic revision was carried out in order to better understand about interaction between metal ions and biomolecules.

Keywords: Biomolecules; Essential metals; Pearson's theory (HSAB)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Foto de Paul Ehrlich (A), estrutura química asfenamina (B), imagem do medicamento Salvarsan (C).....	13
Figura 2 – Foto de Barnett Rosenberg (A), estrutura química da cisplatina (B) imagem do fármaco cisplatina (C)	14
Figura 3 – Esquema de uma reação de complexação entre metal e biomoléculas. .	21
Figura 4 – Representação de uma proteína genérica com a ligação peptídica destacada em vermelho.	22
Figura 5 – Estrutura química do carboidrato D-eritrose.....	23
Figura 6 – Estrutura química do lipídio ácido esteárico (saturado).....	24
Figura 7 – Estrutura química na Desoxirribose presente no ácido nucleico (DNA) e Ribose presente no ácido ribonucleico (RNA).....	24
Figura 8 – Bases nitrogenadas presentes no DNA: Adenina (A); Citosina (B); guanina (C); Timina (D).....	25
Figura 9 – A molécula de DNA.	26
Figura 10 – Representação tridimensional das estruturas BSA e HSA.	27
Figura 11 – Representação gráfica entre íons metálicos de carga M^{2+} duros e macios.	29
Figura 12 – Ciclo de reação da anidrase carbônica.	32
Figura 13 – Estrutura da hemoglobina (A); Estrutura do complexo ferro-protoporfirina (B).	33
Figura 14 – Os isômeros cis-diaminodicloridoplatina(II) (A) e trans-diaminodicloridoplatina(II) (B).....	34
Figura 15 – Mecanismo de ação da cisplatina e sua interação com o DNA.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Abundância dos metais de transição na crosta terrestre.	16
Tabela 2 – Quantidade dos elementos essenciais no corpo humano.	18
Tabela 3 – Concentrações dos íons do bloco “s” em vários tipos de células.	20
Tabela 4 – Classificação de ácidos duros, intermediários e moles.	30
Tabela 5 – Classificação de bases duras, intermediárias e moles.	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
3. ESTADO DA ARTE	15
3.1. A Química dos Metais	15
3.2. Estruturas Químicas de Biomoléculas.....	22
3.3. A Teoria de Pearson (HSAB) e a Interação entre Biomoléculas e Metais.....	27
4. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

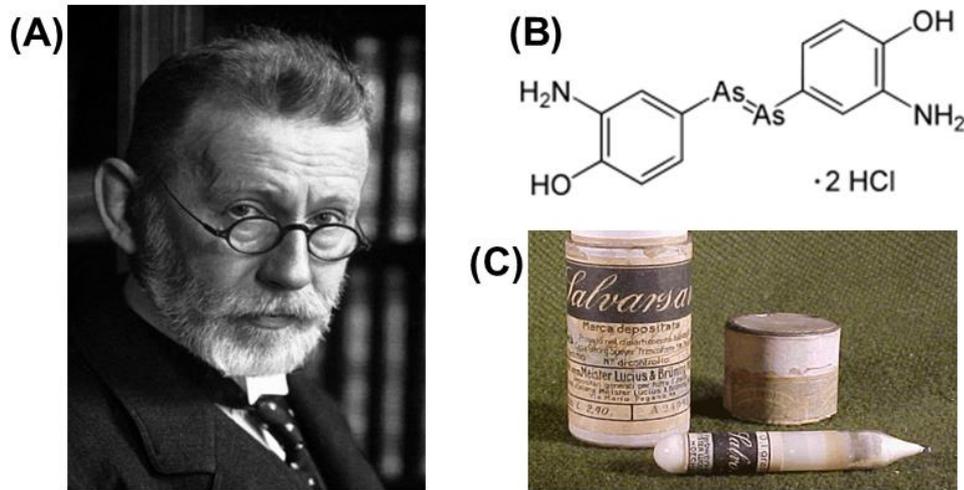
A Química Inorgânica é considerada a química de todos os elementos da Tabela Periódica, com exceção do carbono, pois o mesmo possui uma química específica para ele, a chamada Química Orgânica (HOUSECROFT, et al., 2005).

A área da Química Inorgânica, existe uma sub área denominada Bioinorgânica, que é o ramo da Química Inorgânica que estuda o metabolismo, funções e aplicações de íons e complexos inorgânicos associados a atividade biológica (BENITE, et al., 2007a). Durante as últimas décadas, a Bioinorgânica tem sido responsável por várias contribuições no âmbito da Química Medicinal (PAIXÃO, 2013).

A Bioinorgânica é dividida em duas principais linhas de pesquisa: o estudo de elementos inorgânicos de ocorrência natural em sistemas biológicos e a introdução de metais em sistemas biológicos. A última linha de pesquisa citada é a mais importante atualmente, pois a partir dos metais introduzidos no sistema biológico por meio dos chamados compostos de coordenação, surgiram grandes pesquisas científicas. Na área da Bioinorgânica ainda há estudos na área de investigações de elementos inorgânicos em nutrição (PAIXÃO, 2013; BENITE, et al., 2007a).

Historicamente, a notoriedade da Química Inorgânica na área da Medicina ocorrera devido os trabalhos de Paul Ehrlich, prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia em 1908 (BERALDO, 2005). Paul Ehrlich representado pela Figura 1, na primeira década do século 20, contribuiu no desenvolvimento do composto inorgânico arsfenamina, também conhecida como Salvarsan ou Ehrlich 606 também apresentado na Figura 1, no tratamento para sífilis (ORVIG e ABRAMS, 1999).

Figura 1 - Foto de Paul Ehrlich (A), estrutura química asfenamina (B), imagem do medicamento Salvarsan (C)

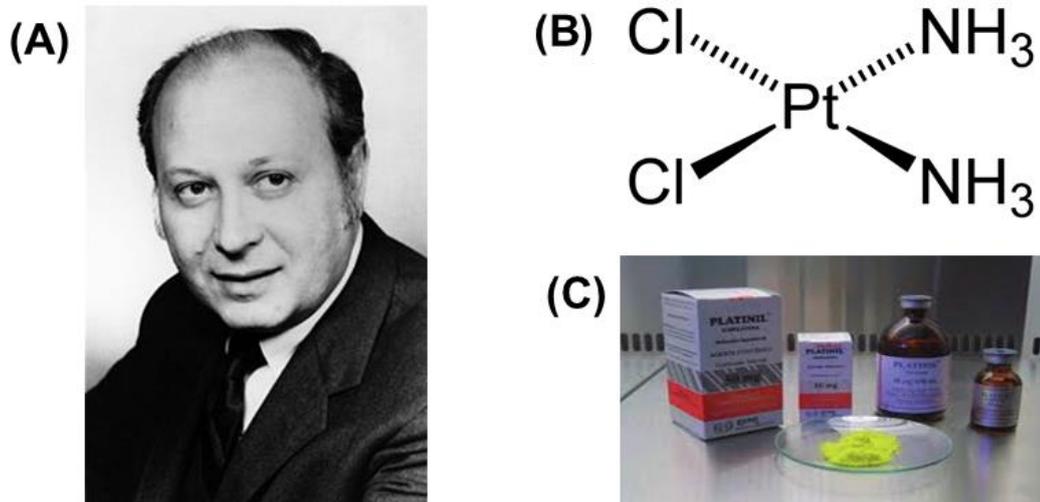


Fonte: Retirado de Beraldo 2005 e Google, disponível em <<https://brunokoyama.wordpress.com/2012/06/06/penicilina/>>.

Mesmo com a importância científica das descobertas de Erlich, os pesquisadores da área de Química Medicinal ainda se dedicavam principalmente ao estudo de compostos orgânicos e produtos naturais. Em 1965, o físico Barnett Rosenberg apresentado pela Figura 2, realizando estudos de corrente elétrica em cultura de bactéria bacilar *Escherichia coli*, verificou que uma substância formada durante o experimento induzia a efeitos citostáticos na cultura de bactéria. Após esses resultados, e o empenho investigativo, descobriu-se que o complexo de coordenação, *cis*-diaminodicloridoplatina(II), *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] também apresentado pela Figura 2, promovia o efeito citostático em culturas de *Escherichia coli* (BERALDO, 2005; FONTES, et al., 2005).

Iniciou-se então, estudos da “cisplatina” em culturas celulares tumorais sendo o maior sucesso da Química Inorgânica Medicinal, uma vez que a partir do uso clínico do composto, em 1978, o número de mortes de homens por tumor de testículo diminuiu cerca de 80% (BERALDO, 2005).

Figura 2 – Foto de Barnett Rosenberg (A), estrutura química da cisplatina (B) imagem do fármaco cisplatina (C)



Fonte: Retirado de Beraldo 2005 e Fontes, et al., 2005.

A descoberta da eficácia da “cisplatina” como fármaco antitumoral, levou ao desenvolvimento científico em pesquisas que buscam potenciais medicamentos inorgânicos. Esses números crescem exponencialmente. Somente, nos últimos 10 anos 1.350 trabalhos foram publicados em revistas internacionais com a palavra “bioinorganic chemistry” conforme pesquisa na Web of Science.

Além das pesquisas que envolvem o desenvolvimento de novos potenciais medicamentos inorgânicos, o campo da Bioinorgânica contempla a aplicação da química inorgânica a problemas de biologia e bioquímica.

A Química Bioinorgânica, portanto, é um campo multidisciplinar que se baseia nas experiências da bioquímica, química, cristalografia, genética, medicina e microbiologia e o entendimento do transporte de metal no organismo, armazenamento, homeostase, transferência de elétrons, ligação e ativação de substrato, propriedades dos metais na química biológica, metais na medicina, bioenergia e biociclo dos elementos.

2. OBJETIVOS

Revisão dos conhecimentos disponíveis nos livros de graduação e artigos científicos sobre teoria de Pearson ácido e bases duros e moles (HSAB) no entendimento das interações entre íons metálicos essenciais e biomoléculas.

3. ESTADO DA ARTE

3.1. A QUÍMICA DOS METAIS

A Tabela Periódica é composta em sua maioria por metais, sendo eles divididos em três tipos: elementos do Grupo 1 elementos do Grupo 2 e metais de transição. A divisão ocorre de acordo com as suas propriedades físicas e químicas (KOTZ e TREICHEL, 2008).

Os metais do Grupo 1 são sólidos e reativos em meio aquoso ou na presença de oxigênio, apresentam baixas temperaturas de fusão e ebulição e baixos valores de densidade. Já os metais do Grupo 2 possuem características físicas semelhantes aos metais do Grupo 1, com a exceção da sua menor reatividade em meio aquoso. O elemento rádio (Ra) é um elemento radioativo e devido a isso é utilizado no tratamento de alguns tipos de câncer (KOTZ e TREICHEL, 2008).

Os metais de transição compreendem metais que estão entre os 30 elementos mais abundantes na crosta terrestre (Tabela 1). Os elementos de transição, subdividem-se em duas classes: os **metais de transição externa** (constituindo o bloco d) e a dos **metais de transição interna** (constituindo o bloco f) (KOTZ e TREICHEL, 2008).

Tabela 1 – Abundância dos metais de transição na crosta terrestre.

Posição	Elemento	Abundância (ppm)
4º	Ferro	41.000
9º	Titânio	5.600
12º	Manganês	950
18º	Vanádio	160
21º	Cromo	100
24º	Zinco	75
25º	Cério	68
26º	Cobre	50
27º	Neodímio	38
28º	Ítrio	30

Fonte: KOTZ e TREICHEL, 2008.

Grande parte dos metais de transição ocorrem de forma natural em combinação com outros elementos, mas existem algumas exceções, como a prata (Ag), o ouro (Au) e a platina (Pt), que possuem uma menor reatividade química e acabam ocorrendo na natureza na forma elementar. Além disso, os elementos de transição, possuem elevadas temperaturas de fusão e ebulição, maiores valores de densidades quando comparados aos elementos dos Grupos 1 e 2 (KOTZ e TREICHEL, 2008; ORVIG e ABRAMS, 1999).

Em comparação aos íons dos Grupos 1 e 2, os íons de transição formam compostos de coordenação a partir da reação ácido e base de Lewis. Diferentemente, dos os metais dos Grupos 1 e 2, os metais de transição possuem o subnível d incompleto. Sendo assim, os orbitais d dos metais de transição estarão disponíveis para aceitar pares de elétrons, considerados bons ácidos de Lewis (KOTZ e TREICHEL, 2008).

A maioria dos metais de transição possuem uso comercial, podendo ser usados como materiais estruturais (cobre, ferro, cromo, titânio); em moedas (zinco, níquel, cobre); em pinturas (cromo, titânio) e em baterias (mercúrio, níquel, cádmio, manganês). Além dessas funções, eles também possuem funções biológicas de grande importância. O ferro por exemplo é o principal elemento na química da hemoglobina, ele é responsável pelo transporte de oxigênio (O₂) no corpo. Além do ferro, metais como o cobalto, cálcio, cobre e zinco também são necessários para

funções biológicas básicas do corpo humano (KOTZ e TREICHEL, 2008; ORVIG e ABRAMS, 1999).

Com relação aos sistemas biológicos, os metais podem ser classificados ainda em essenciais e não essenciais. Os metais e elementos essenciais possuem grande importância no metabolismo humano, pois quando estão presentes em quantidades acima do necessário, ou então, a deficiência pode resultar em algumas anormalidades graves de desenvolvimento, doenças crônicas e até a morte. Os elementos essenciais (Tabela 2) estão presentes em todos os sistemas biológicos. Nos seres humanos, 18 elementos essenciais compreendem 99,1% do total de átomos presentes no organismo, dos quais 96% estão compreendidos em oxigênio, nitrogênio, hidrogênio e carbono.

Os elementos essenciais foram descobertos na década de 1970 devido a um trabalho desenvolvido por Klaus Schwarz, seguindo alguns critérios sequencialmente mencionados, pois nenhum outro elemento pode substituir um elemento essencial (KOTZ e TREICHEL, 2008; MALONE, 2002; LIPPARD, 2006):

- Uma deficiência fisiológica surge quando o elemento é eliminado da dieta;
- A deficiência é avaliada pela adição desse elemento à dieta;
- Uma função biológica específica está associada ao elemento.

Tabela 2 – Quantidade dos elementos essenciais no corpo humano.

Elemento	Porcentagem em massa (%)
Oxigênio	65
Carbono	18
Hidrogênio	10
Nitrogênio	3
Cálcio	1,5
Fósforo	1,2
Potássio, enxofre, cloro	0,2
Sódio	0,1
Magnésio	0,05
Ferro, cobalto, cobre, zinco, iodo	< 0,05
Selênio, flúor	< 0,01

Fonte: KOTZ e TREICHEL, 2008.

Existem diversos exemplos que podem ser citados de doenças causadas pela deficiência de metais essenciais, como a anemia, fadiga, inflamações na boca que são resultado da deficiência de ferro; o retardo de crescimento, perda de apetite, alterações na pele são causados pela deficiência de zinco; doenças cardíacas em bebês, perda de saúde do cabelo, danos ao sistema imunológico que são causados pela falta de cobre (KOTZ e TREICHEL, 2008; LIPPARD, 2006). Além das doenças causadas pela deficiência existem também as doenças causadas pelo excesso. O excesso pode ser classificado de duas maneiras (LIPPARD, 2006):

- pela ingestão acidental do metal ou até mesmo por algum distúrbio metabólico que ocasiona a incapacitação dos mecanismos bioquímicos que controlam a absorção dos metais;
- através da alimentação, absorção pela pele ou pela respiração.

Os elementos essenciais podem ser encontrados em alguns alimentos para consumo, como por exemplo o ferro é encontrado em alimentos como peixes e ovos; o zinco é encontrado em castanha-do-pará e frango; o cobre é encontrado em ostras e castanha-do-pará; o cálcio é encontrado em espinafre, leite integral e brócolis (KOTZ e TREICHEL, 2008).

Sabe-se que o uso dos metais no âmbito medicinal ocorre desde muitos anos atrás, há cerca de 5000 anos. Podemos citar como exemplo os egípcios que utilizavam

cobre para esterilizar a água, fármacos a base de ferro e o zinco que ajudavam na cura de feridas (BENITE, et al., 2007a; ORVIG e ABRAMS, 1999).

Os primeiros indícios da utilização do ouro como agente terapêutico aconteceram na medicina chinesa e árabe a 3000 a.C. porém somente anos depois, no final do século XIX, Robert Koch demonstrou nitidamente os efeitos citotóxicos *in vitro* de sais de ouro ($K[Au(CN)_2]$) contra o bacilo da tuberculose. Depois disso, vários sais de ouro foram utilizados para o tratamento da tuberculose até 1930 e hoje em dia na inflamação. (ORVIG e ABRAMS, 1999; BENITE, et al., 2007a)

Os metais do Grupo 1 e 2, em relação aos outros elementos da Tabela Periódica, apresentam menores valores de entalpia de ionização, sendo assim formam facilmente íons catiônicos. Além disso, considerando-se a relação carga/raio, íons do Grupo 1 e 2 apresentam elevados valores de entalpia de hidratação e consequentemente, encontram-se em sua forma hidratada em fluidos biológicos. As principais funções biológicas, se devem as interações eletrostáticas entre biomoléculas como as proteínas ricas em elétrons e os íons catiônicos (ORVIG e ABRAMS, 1999; BENITE, et al., 2007b).

Os íons do Grupo 1 e 2 apresentam pouca tendência em formar complexos de coordenação com os diferentes ligantes biológicos. Isso porque, grande parte dos ligantes biológicos é estabilizada por íons metálicos que apresentam capacidade em receber e doar densidade eletrônica e os íons do bloco s não têm essa capacidade, pois seu subnível com carga muito alta que dificulta a doação de densidade eletrônica para o ligante (HOUSECROFT e SHARPE, 2013).

Um exemplo da importância dos íons do Grupo 1 e 2 em funções biológicas refere-se ao controle concentração osmótica de íons nas células. Na Tabela 3 tem-se os valores das concentrações dos cátions dos elementos do bloco s, nos meios intracelular e extracelular. Na verdade, há uma faixa para as referidas concentrações: para o potássio têm-se como valores de referências de 3,5 a 4,8 mmol L⁻¹ no plasma e 140 mmol L⁻¹ no citoplasma; para o sódio tem-se os valores de 135-145 mmol L⁻¹ no meio extracelular e 12 mmol L⁻¹ no meio intracelular (HOUSECROFT e SHARPE, 2013).

Tabela 3 – Concentrações em mmol L⁻¹ dos íons do bloco “s” em vários tipos de células.

Cátions	Citoplasma	Extracelular	Razão $[M^{n+}]_d / [M^{n+}]_f$
[K ⁺]	0,14	0,004	35
[Na ⁺]	0,012	0,14	0,1
[Ca ²⁺]	0,001	0,005	0,001
[Mg ²⁺]	-	-	100

Fonte: HOUSECROFT e SHARPE, 2013.

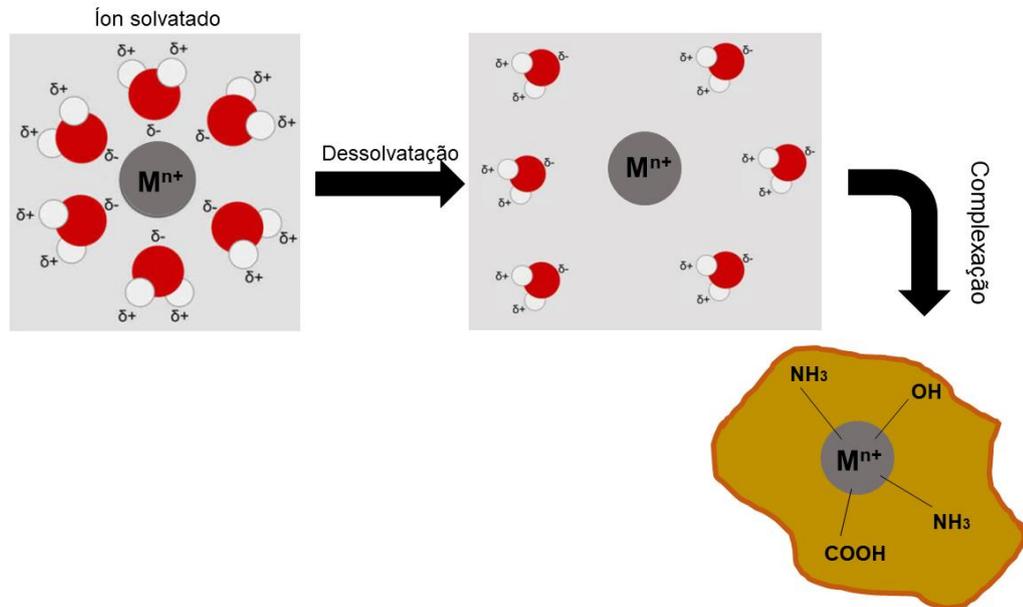
Os mecanismos de transporte dos íons catiônicos do bloco s podem ocorrer por mecanismo passivo (difusão) e ativo. No mecanismo de difusão, canais específicos para os íons Na⁺ e K⁺ encontram-se na membrana celular facilitando o transporte de íons sem gasto de energia da célula. O transporte ativo, conhecido como bomba de sódio–potássio–ATPase, ocorre contra o gradiente de concentração; deste modo o Na⁺(aq) é transportado do meio intracelular para o extracelular e o K⁺(aq) do meio extracelular para o intracelular (HOUSECROFT e SHARPE, 2013).

No transporte ativo, a enzima Na⁺-K⁺-ATPase é seletiva aos íons no meio intracelular e extracelular pelos íons do bloco s (Na⁺(aq) e K⁺(aq)). A seletividade depende do raio iônico dos íons Na⁺(aq) e K⁺(aq) hidratados e a conformação da enzima (HOUSECROFT e SHARPE, 2013).

Outros tipos de interação entre íons metálicos e biomoléculas se deve a reação de complexação (metal + biomoléculas). Os íons de metais de transição atuam como ácidos de Lewis e podem coordenar-se com as bases de Lewis, através de átomos doadores como O (oxigênio) e N (nitrogênio) terminais de proteínas (JOSEYPHUS e NAIR, 2010).

O mecanismo da reação de complexação, envolve primeiro a dessolvatação do íon metálico e das biomoléculas, em seguida o processo de complexação e por fim, a solvatação do complexo formado (Figura 3). Efeitos eletrônicos, estéreos, entrópicos e de solvatação influenciam na estabilidade do complexo formado (BENITE, et al., 2007b).

Figura 3 – Esquema de uma reação de complexação entre metal e biomoléculas.



Fonte: Autora

A avaliação termodinâmica da coordenação dos íons metálicos e biomoléculas dependem de variação de energia estéreas e de ligação (Equação 1):

$$\Delta G^{\circ}_c = (\Delta H^{\circ}_{ML} + \Delta U_{tensão}) - T \Delta S^{\circ}_c \quad (1)$$

Quando a entalpia estérea ($\Delta U_{tensão}$) é compensada pela entalpia da ligação (ΔH°_{ML}), resulta na espontaneidade da formação da ligação átomo doador de par de elétrons da biomolécula com o íon metálico (BENITE, et al., 2007b).

Grande parte das pesquisas relacionadas aos metais, tem foco nos metais de transição, mais precisamente nos complexos formados por eles, já que eles possuem diversas aplicações. Sabe-se que os íons metálicos dos complexos podem acelerar a ação e eficácia de fármacos (COLAK, et al., 2010).

Além disso, é de grande importância saber que a preferência do ligante (biomoléculas) para o metal está relacionado com a sua natureza ácido-base duro-mole (teoria HSAB de Pearson), onde na maioria dos casos o ligante duro forma um composto mais estável com um metal duro, enquanto que um ligante mole forma um composto mais estável com um metal mole (MALONE, 2002).

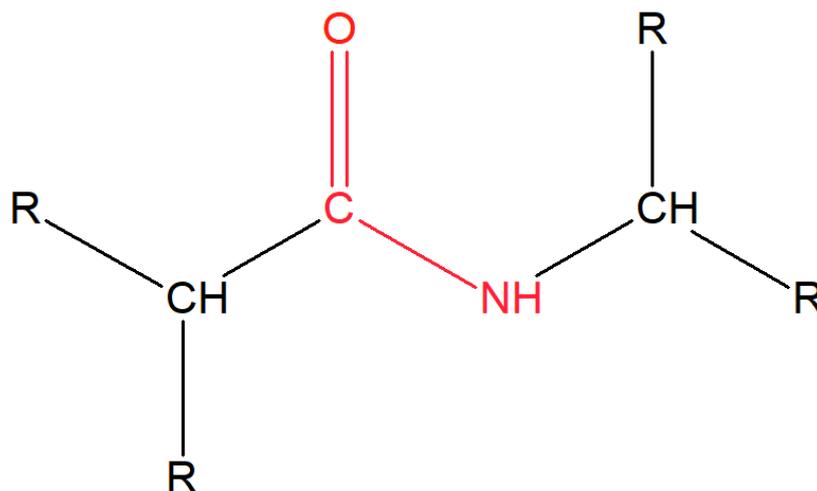
Antes de iniciarmos a discussão em relação a teoria de HSAB de Pearson, consideraremos uma breve discussão quanto as estruturas químicas de biomoléculas afim de facilitar o entendimento seguinte.

3.2. ESTRUTURAS QUÍMICAS DE BIOMOLÉCULAS

As biomoléculas são moléculas que estão presentes nas células dos seres vivos. As principais biomoléculas são as proteínas, os carboidratos, os ácidos nucleicos e lipídios.

As proteínas, representadas pela Figura 4, são macromoléculas que constituem cerca de 50% do peso seco do corpo humano, sendo elas distribuídas em aproximadamente 100 mil tipos diferentes. Elas estão presentes em todas as células, podendo ser estruturais (músculos, colágeno), catalisadoras (enzimas), reguladoras (hormônios) e também transportadoras de materiais (hemoglobina). As proteínas são formadas através do conjunto de blocos de 20 aminoácidos diferentes. (KOTZ e TREICHEL, 2008; NELSON e COX, 2017). As ligações químicas envolvidas entre os aminoácidos acontecem entre os grupos amino (NH_2) e ácido carboxílico (COOH) e recebem o nome de ligações peptídicas, apresentadas na Figura 4 em vermelho. Essa ligação ocorre por meio da desidratação do grupo α -carboxila de um aminoácido do grupo α -amino do outro. As outras ligações presentes são as ligações covalentes e ligações de hidrogênio (NELSON e COX, 2017).

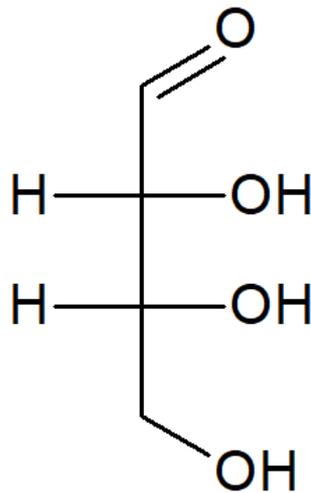
Figura 4 – Representação de uma proteína genérica com a ligação peptídica destacada em vermelho.



Fonte: Autora

Os carboidratos são popularmente chamados de açúcares. Os monossacarídeos são o tipo mais simples de carboidratos, podendo possuir o grupo funcional cetona ou aldeído e então a depender disso acabam sendo chamados de aldoses ou cetoses. O corpo humano necessita da ingestão de 50 – 100 g de carboidratos por dia, a fim de que o metabolismo funcione corretamente. A falta dele ou então, o excesso, pode ocasionar a hipoglicemia ou então a hiperglicemia respectivamente (MARZZOCO e TORRES, 2007). A Figura 5 representa um exemplo de um carboidrato.

Figura 5 – Estrutura química do carboidrato D-eritrose.

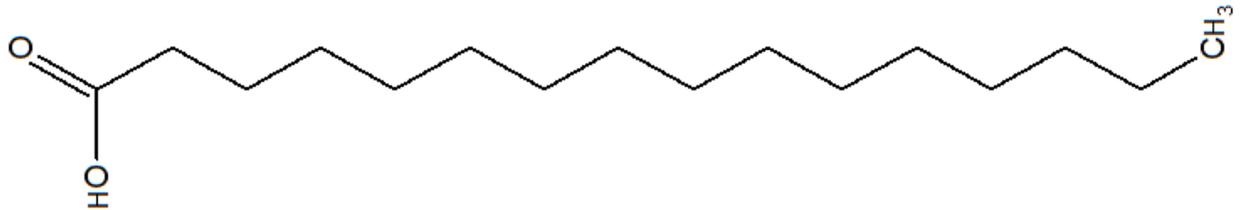


Fonte: Autora.

Os lipídios comumente conhecidos como gorduras são moléculas anfifílicas que possuem uma grande solubilidade em solventes orgânicos e são praticamente insolúveis em água. Eles desempenham algumas funções biológicas como por exemplo a reserva de energia e isolamento térmico do corpo (MARZZOCO e TORRES, 2007). Os lipídios podem possuir ácidos graxos ou não em sua estrutura, e conseqüentemente isso afeta a sua função e a sua saponificação. Lipídios que possuem ácidos graxos são saponificáveis e em quase todos os casos possuem estrutura linear, onde essa estrutura pode ser insaturada ou saturada. Suas funções são energéticas e estruturais. Já os lipídios que não possuem ácidos graxos em sua estrutura não são saponificáveis e energéticos. Suas funções são estruturais ou

especializadas (hormônios, vitaminas) (NELSON e COX, 2017). A Figura 6 representa um exemplo de lipídio.

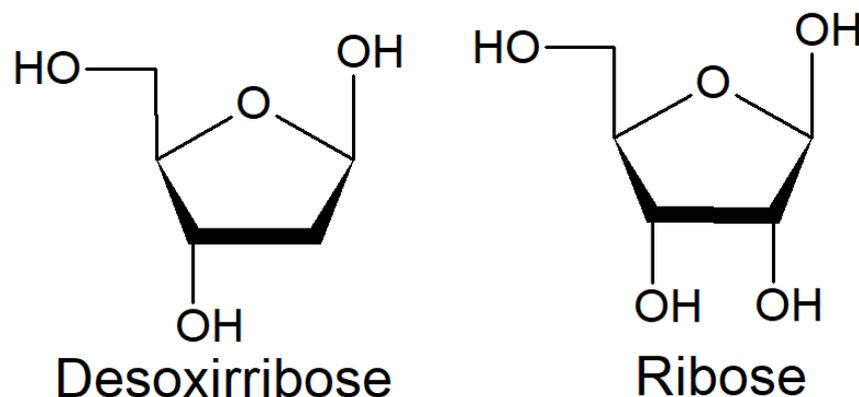
Figura 6 – Estrutura química do lipídio ácido esteárico (saturado).



Fonte: Autora.

Os ácidos nucleicos existentes são o ácido desoxirribonucléico (DNA) e o ácido ribonucléico (RNA). Por meio deles, todas as proteínas do corpo humano podem ser sintetizadas. Eles também são responsáveis por armazenar, transportar e transcrever informações genéticas (NELSON e COX, 2017.). A diferença entre eles está na no fato da presença ou não da base nitrogenada timina (T). Enquanto no DNA estão presentes as bases nitrogenadas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T), no RNA estão presentes apenas a A, G e C, onde no lugar da T encontra-se a uracila (U) (LIEBERMAN e PEET, 2018). A Figura 7 apresenta duas moléculas presentes nos ácidos nucleicos (DNA) e ribonucleico (RNA).

Figura 7 – Estrutura química na Desoxirribose presente no ácido nucleico (DNA) e Ribose presente no ácido ribonucleico (RNA).



Fonte: Autora.

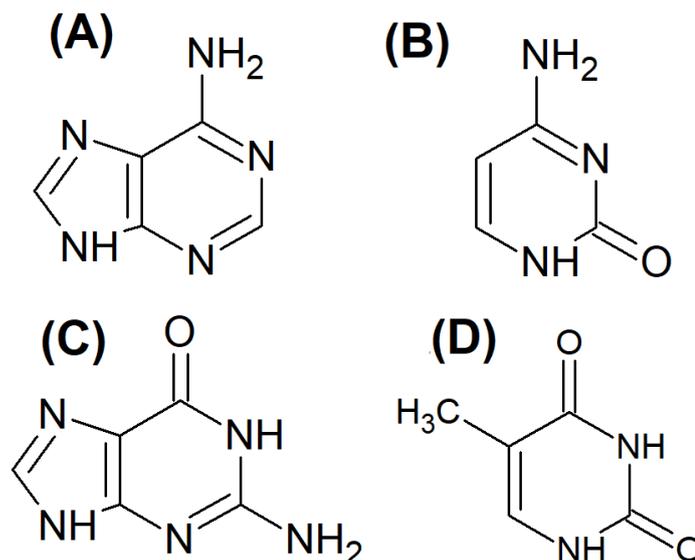
O DNA como dito anteriormente, é pertencente à família de moléculas dos ácidos nucleicos que são um tipo de polímero biológico, ou seja, o DNA é uma

macromolécula. Ele é formado por duas fitas paralelas em forma de espiral, compostas por uma sequência de nucleotídeos, que são constituídos por tipos distintos de moléculas: um açúcar (desoxirribose), um grupo fosfato (PO_4^{2-}) e uma base nitrogenada. As bases nitrogenadas, apresentadas na Figura 8 podem ser púricas ou pirimídicas, sendo respectivamente: adenina (A) e guanina (G), citosina (C) e timina (T). Os nucleotídeos presentes em diferentes fitas se unem formando pares por meio de ligações de hidrogênio da seguinte maneira: G e C com três ligações de hidrogênio; A e T com duas ligações de hidrogênio. Já os nucleotídeos de uma mesma fita, se unem através de ligação fosfodiéster. Na Figura 9, pode-se observar com detalhes a molécula de DNA (MALONE, 2002; LIERBEMAN e PEET, 2018).

No ano de 1950, Erwin Chargaff determinou uma fórmula empírica sobre a quantidade de todos os nucleotídeos presentes no DNA, que ficou conhecido como “Regra de Chargaff” (CRISAFULI, 2012; THIEMANN, 2003):

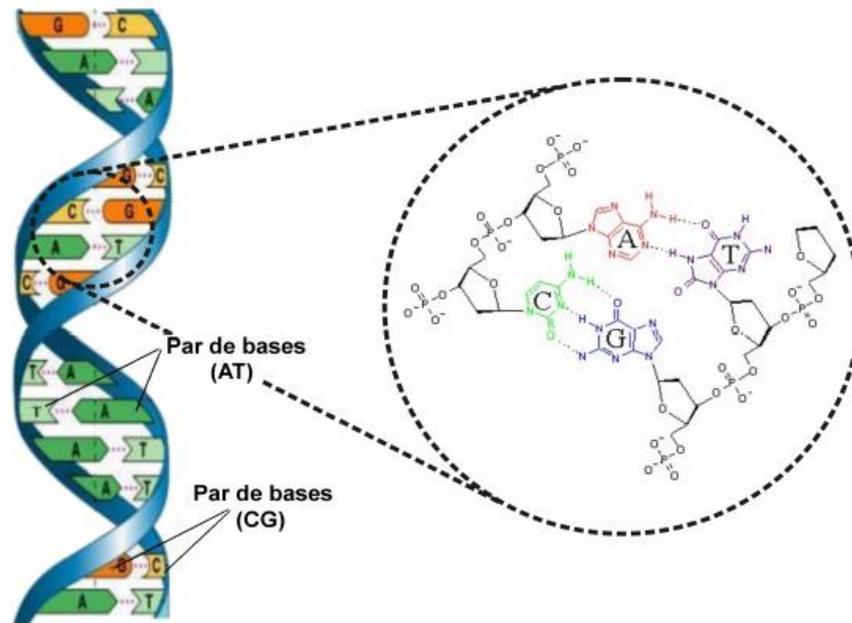
- A quantidade total de nucleotídeos pirimidínicos é igual à quantidade total de nucleotídeos purínicos.
- A quantidade de T é igual a quantidade de A, e a quantidade de C é igual a quantidade de G. Essa proporção pode variar com organismos distintos, mas é praticamente a mesma em células de tecidos diferentes no mesmo organismo.

Figura 8 – Bases nitrogenadas presentes no DNA: Adenina (A); Citosina (B); guanina (C); Timina (D).



Fonte: Autora

Figura 9 – A molécula de DNA.



Fonte: Retirada de Crisafuli, 2012.

Além da molécula de DNA, existem outras moléculas de grande importância no organismo humano, como a albumina, que é alvo de vários estudos biológicos.

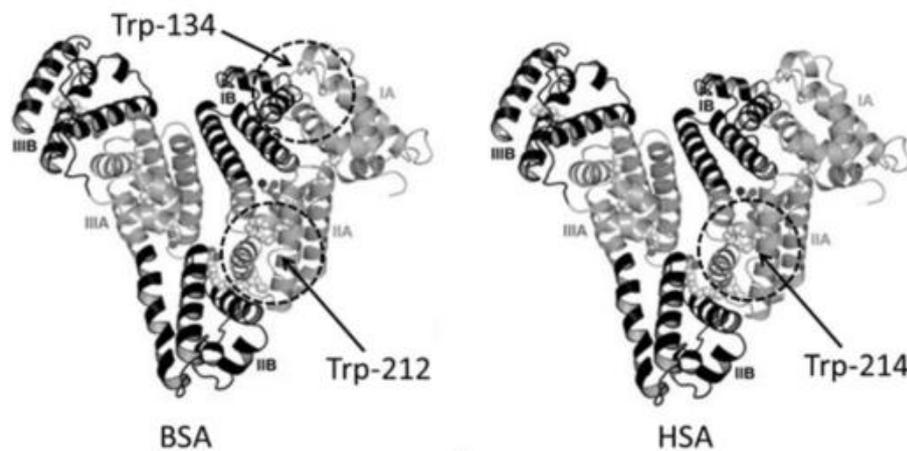
A albumina é uma biomolécula presente no organismo humano, sintetizada pelo fígado, sendo ela a proteína presente em maior quantidade no organismo humano, mais precisamente no plasma sanguíneo. Quando ela está presente em pessoas sem nenhum tipo de problema de saúde, ela possui uma concentração de aproximadamente 40 mg mL^{-1} . Ela é responsável por várias funções biológicas, como por exemplo: armazenamento, transporte, metabolismo e excreção de compostos exógenos e endógenos. A sua função primordial é a manutenção da pressão osmótica intravascular. Porém, ainda existem outras funções que estão sendo propostas a ela, como por exemplo a sua ação antioxidante (MOREIRA, et al., 2015; ESPÓSITO, 2000; de TOLEDO, 2014).

Os estudos acerca da albumina podem ser realizados não somente com a albumina humana, mas também com outras, como por exemplo a albumina bovina (BSA). A BSA possui bons parâmetros para estudos, como boa estabilidade, alta disponibilidade, baixo custo e principalmente por possuir uma grande semelhança estrutural com a albumina humana (HSA), sendo cerca de 76% de semelhança estrutural e 80% de sequência homóloga (MOREIRA, et al., 2015).

As estruturas e as regiões das BSA e HSA de ligações de fármacos, são caracterizadas e determinadas pela técnica de cristalografia. Tais regiões são classificadas em três domínios, chamados de I, II e III. Cada um dos três domínios possui dois subdomínios, nomeados A e B. As principais regiões de ligações preferenciais de fármacos estão localizadas nos subdomínios IIA e IIIA, mais comumente denominadas Sítios I e II de Sudlow (MOREIRA, et al., 2015; PETERS JR., 1995).

A HSA possui 585 aminoácidos, sendo 17 resíduos de tirosina (Tyr) e apenas um resíduo de triptofano (Trp), chamado Trp-214, estando localizado na posição 214, no subdomínio IIA do arcabouço proteico. A BSA possui 582 aminoácidos, sendo 20 grupos de Tyr e dois fragmentos de Trp, chamados Trp-134 e Trp-212, estando localizados nas posições 134 e 212, nos subdomínios IB e IIA, respectivamente. As estruturas do BSA e HSA estão representadas pela Figura 10 (MOREIRA, et al., 2015).

Figura 10 – Representação tridimensional das estruturas BSA e HSA.



Fonte: Retirado de MOREIRA, et al., 2015.

3.3. A TEORIA DE PEARSON (HSAB) E A INTERAÇÃO ENTRE BIOMOLÉCULAS E METAIS

Existem diversas técnicas analíticas, utilizadas para a obtenção de resultados que possam julgar a estabilidade dos complexos formados pelos metais e biomoléculas, como por exemplo: voltametria cíclica, ressonância magnética nuclear

(RMN), espectroscopia eletrônica na região UV-Vis e emissão de fluorescência, que visam mostrar a previsão dos potenciais redox, correlação entre potenciais redox e características eletrônicas das biomoléculas por exemplo. A teoria para explicar os resultados obtidos baseiam-se na HSAB (Hard Soft Acid Base) de Pearson. A teoria HSAB de Pearson (dureza e maciez de ácidos e bases) foi descrita no ano de 1963. (PAIXÃO 2013; BENITE, et al., 2007).

A partir da teoria de ácidos e bases de Lewis, que diz que ácido seria toda espécie química capaz de “receber” um par de elétrons e a base seria o contrário, ou seja, toda espécie capaz de “doar” um par de elétrons, Pearson descreveu a maciez e dureza dos ácidos e bases de Lewis (HOUSECROFT e SHARPE, 2005; SALDATOVIĆ 2020).

A proposta da teoria de Pearson foi pela primeira vez divulgada em 1960, sendo reconhecida como a principal teoria química para explicar propriedades físico químicas de compostos inorgânicos (AYERS, 2005).

A teoria HSAB de Pearson tem como princípio que ácidos e bases duras são espécies que possuem raios atômicos pequenos, baixa eletronegatividade, baixa polarizabilidade e são altamente carregados (PAIXÃO 2013; SALDATOVIĆ 2020). Já ácidos e bases moles possuem raios atômicos maiores, alta eletronegatividade, alta polarizabilidade e baixa densidade de carga (PAIXÃO 2013; SALDATOVIĆ 2020).

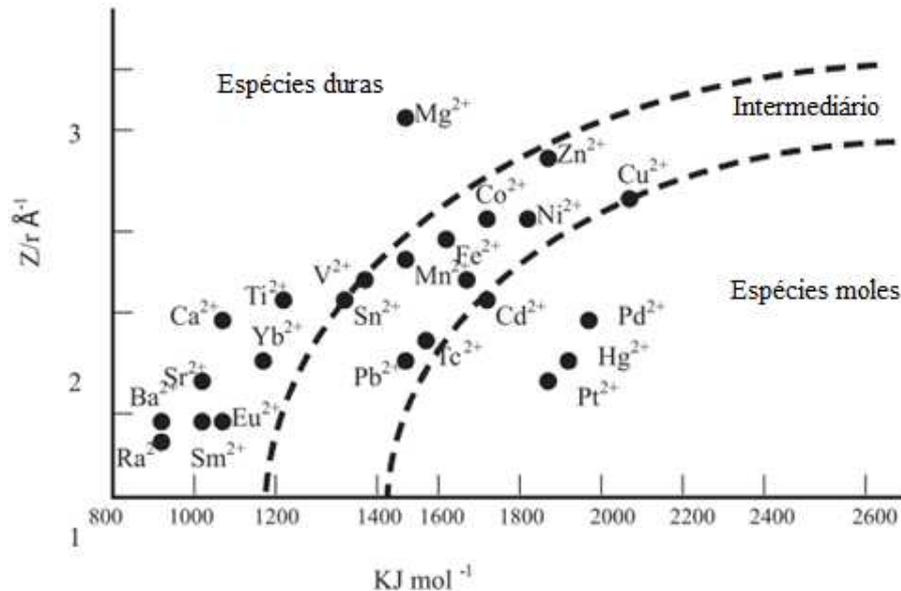
O princípio da teoria HSAB indica que os ácidos duros preferem ligação com bases duras formando ligações com caráter iônico, enquanto os ácidos moles preferem a ligação com bases moles formando ligações com caráter covalente (AYERS, 2005). Apesar de algumas exceções existe a regra geral de Pearson, que diz que ácidos duros se ligam com bases duras, e ácidos moles se ligam com bases moles (SALDATOVIĆ, 2020).

Essas exceções derivam-se da fácil interpretação, os quais somos levados ao simples, mas conceitualmente importante conclusão de que o princípio HSAB envolve o efeito de transferência de elétron. Omitindo-se outros efeitos como: polarizabilidade das moléculas moles, a forma e o tamanho dos orbitais moleculares envolvidos na ligação, efeitos de solvatação, correlação eletrônica ou qualquer uma das outras racionalizações propostas anteriormente para o princípio HSAB (AYERS, 2005).

A estabilidade dos complexos cresce à medida em que a dureza do metal e do ligante diminui. A partir da Figura 11, pode-se observar a dureza e maciez de alguns

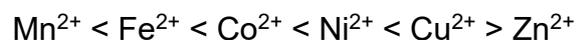
metais com carga M^{2+} . A Figura 12 também fornece qualitativamente a série de Irving-Williams (BENITE, et al., 2007; SALDATOVIĆ, 2020).

Figura 11 – Representação gráfica entre íons metálicos de carga M^{2+} duros e macios.



Fonte: Adaptado de Benite et al., 2007.

A série de Irving-Williams apresenta as estabilidades relativas dos complexos formados com íons bivalentes (M^{2+}) e reflete uma combinação dos efeitos eletrostáticos e de energia de estabilização do campo ligante (EEL). A estabilidade aumenta à medida em que o raio iônico vai diminuindo, conforme a série a seguir (HOUSECROFT e SHARPE, 2005):



O Cu^{2+} forma um dos complexos mais estáveis segundo a série de Irving-Williams. Além disso, o cobre possui um efeito de máximo já que ele pode ter o efeito Jahn-Teller, pois na sua distribuição eletrônica d^9 ele possui um elétron desemparelhado que pode provocar uma repulsão que ocasiona o desdobramento do campo cristalino. Essa ordem é relativamente insensível à escolha dos ligantes (HOUSECROFT e SHARPE, 2005).

Além dos íons presentes na Figura 11, existem outros exemplos de ácidos-bases duros-moles, mostrados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Classificação de ácidos duros, intermediários e moles.

Ácidos duros	Ácidos intermediários	Ácidos moles
Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , Be ²⁺ , Cr ³⁺ , Al ³⁺ , Sc ³⁺ , Ti ⁴⁺ , Zr ⁴⁺ , Fe ³⁺ , [VO] ²⁺ , In ³⁺ , Pu ⁴⁺ .	Os ²⁺ , Ru ³⁺ , Rh ³⁺ , Ir ²⁺ , Fe ²⁺ , Zn ²⁺	Tl ⁺ , Cu ⁺ , Ag ⁺ , [Hg ₂] ²⁺ , Ru ²⁺ , Tl ³⁺ , Au ⁺

Fonte: SALDATOVIĆ, 2020.

Tabela 5 – Classificação de bases duras, intermediárias e moles.

Bases duras	Bases intermediárias	Bases moles
F ⁻ , Cl ⁻ , OH ⁻ , H ₂ O, NH ₃ , CO ₃ ²⁻ , NO ₃ ⁻ , SO ₄ ²⁻ , PO ₄ ³⁻ , O ²⁻ , RNH ₂ , ROH.	Br ⁻ , [N ₃] ⁻ , py, [SCN] ⁻ (N- limite), ArNH ₂ , [NO ₂] ⁻ , [SO ₃] ²⁻ .	I ⁻ , H ⁻ , R ⁻ , [CN] ⁻ , RNC, RSH, R ₂ S, [SCN] ⁻ (S- limite), R ₃ P, CO.

Fonte: SALDATOVIĆ, 2020.

Existem alguns exemplos que podem ser citados para a melhor compreensão da teoria HSAB em relação as interações de íons metálicos e biomoléculas.

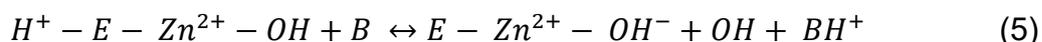
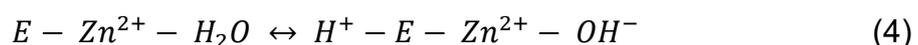
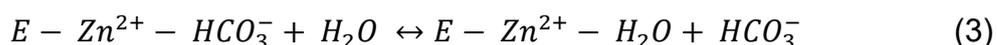
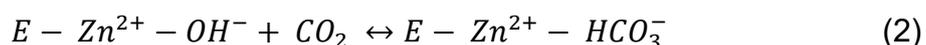
O zinco está presente em mais de 300 enzimas, que são responsáveis por desempenhar papéis catalíticos e estruturais. Um dos papéis fundamentais do zinco no nosso organismo se encontra envolvido na formação de um dos sistemas tampões, dióxido de carbono/hidrogenocarbonato, o qual auxilia na manutenção do pH fisiológico em 7,4 (NELSON, et al., 2017).

A enzima anidrase carbônica é um exemplo que podemos citar, no qual ela é responsável por catalisar a conversão do CO₂ em HCO₃⁻. A conversão de do dióxido de carbono em hidrogenocarbonato (CO₂ + H₂O → H₂CO₃ → **HCO₃⁻** + H⁺) em pH=7 apresenta constante cinética na ordem de 10⁻³ s⁻¹, já a conversão catalítica promovida pela enzima anidrase carbônica, aumenta a cinética de conversão expressivamente para ordem de 10⁶ s⁻¹. Além disso, a anidrase carbônica também é alvo de medicamentos, como por exemplo a acetazolamida, metazolamida e diclorfenamida, que são utilizados para o tratamento de glaucoma (PETUKH e ALEXOV, 2014; LINDSKOG, 1997).

O funcionamento da enzima anidrase carbônica depende do sítio catalítico que possui o íon Zn²⁺ ligado a três grupos imidazólicos de resíduos de histidinas, e

ocupando a quarta posição tem-se uma molécula de água. O íon Zn^{2+} é um ácido intermediário, por isso apresenta maior estabilidade na ligação com os grupos imidazólicos (bases intermediárias) em relação a H_2O (base dura). Geralmente, apresentam uma geometria tetraédrica distorcida. O grupo catalítico ativo é a água ligada a espécie $[Zn^{2+}(his)_3]$ que pode ser ionizada a um íon hidróxido (HOUSECROFT e SHARPE, 2013).

A reação do íon Zn^{2+} com H_2O , deixa a ligação O—H da H_2O coordenada mais polarizada do que a ligação O—H da água livre. Desse modo o $H^{\delta+}$ atrai o grupo NH_2 de uma das moléculas de histidina e, assim, tem-se uma estrutura da enzima que é ativa para catalisar a conversão do CO_2 em HCO_3^- . As equações a seguir representam o mecanismo do processo:



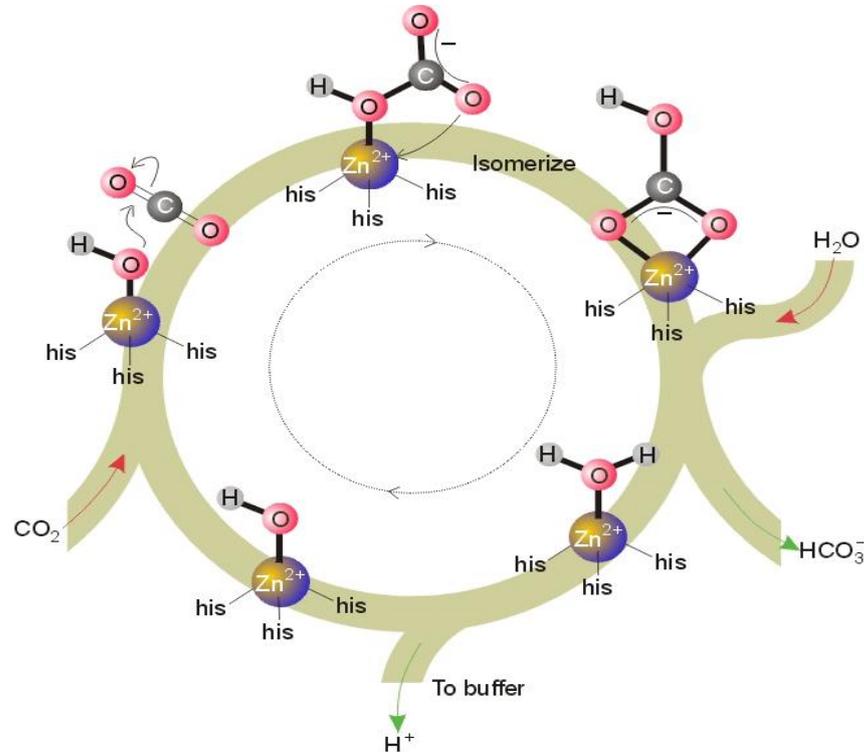
Onde E = resíduos de histidina

De acordo com as etapas propostas, a reação enzimática catalisada ocorre em duas etapas distintas. A primeira etapa é a interconversão entre CO_2 e HCO_3^- (Equações 2 e 3). A segunda etapa é a regeneração da forma ativa da enzima (Equações 4 e 5) (SMITH e FERRY, 2000; LINDSKOG, 1997).

Outro mecanismo que é proposto para a conversão de CO_2 em HCO_3^- considera a conversão da H_2O coordenada ao Zn^{2+} em OH^- , baseado no aumento da velocidade de hidrólise à medida que o pH é aumentado. Portanto o OH^- atua como nucleófilo para o CO_2 . O ciclo apresentado na Figura 12 ilustra que na primeira etapa há formação da espécie ativa, na qual há OH^- coordenado ao centro metálico. Assim o CO_2 forma uma ligação com o OH^- (2ª etapa) seguido da formação de um intermediário, no qual o Zn^{2+} pentacoordenado forma duas ligações com o hidrogenocarbonato através dos átomos de oxigênio e 3 ligações com a histidina (3ª etapa). Após o rearranjo, o ligante HCO_3^- é deslocado pela molécula de água. A desprotonação da água coordenada ao Zn^{2+} regenera a espécie química

cataliticamente ativa, que pode reagir com outra molécula de CO_2 , propiciando a repetição do ciclo catalítico (SHIRVER e ATIKINS, 2003).

Figura 12 – Ciclo de reação da anidrase carbônica.



Fonte: SHIRVER e ATIKINS, 2003.

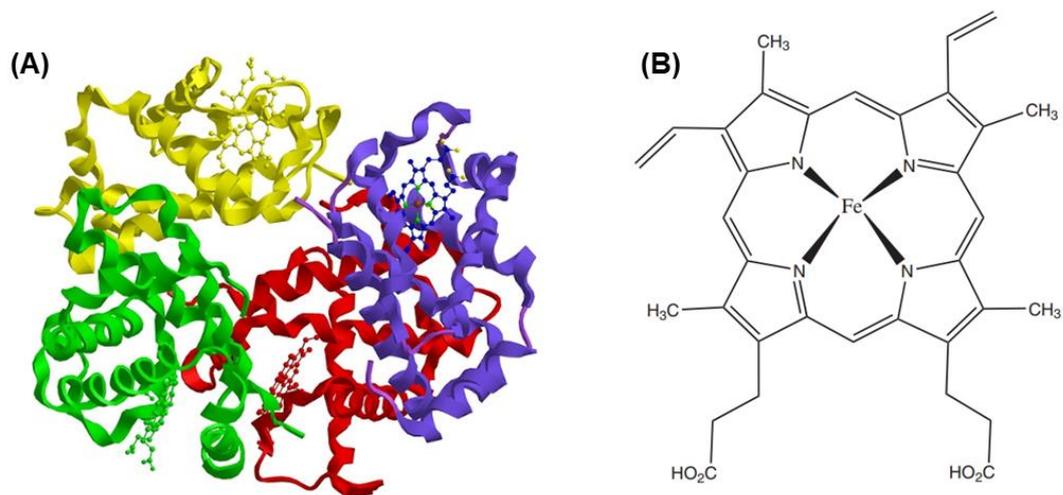
O oxigênio molecular por exemplo, é quase insolúvel em soluções aquosas. Na temperatura de $38\text{ }^\circ\text{C}$ que é a temperatura corporal normal, 1L de plasma sanguíneo dissolve apenas 2,3mL de O_2 e devido a isso, o oxigênio não pode ser transportado para os tecidos em quantidades suficientes (NELSON e COX, 2017; SILVA, et al., 2017). Além disso, a distribuição do oxigênio pelos tecidos também não é boa em distâncias maiores que alguns milímetros. Logo, a função de transportar o oxigênio é feita por alguns metais de transição: o ferro e o cobre, pois eles apresentam forte tendência em se ligarem ao oxigênio (NELSON e COX, 2017).

O ferro é o metal que mais exerce essa função, porém, o ferro na forma livre ocasiona a formação de espécies muito reativas, como por exemplo, as hidroxilas (OH^-) que podem danificar o DNA e também outras macromoléculas. Devido a isso, o ferro utilizado nas células para o transporte o oxigênio está ligado a formas que o tornam menos reativo. Em organismos multicelulares, é a hemoglobina a responsável por esse transporte, pois quando presente no volume de 1L de plasma sanguíneo, ela

consegue solubilizar cerca de 220 mL de O_2 . A hemoglobina possui uma estrutura quaternária que é formada por quatro sub unidades, onde cada sub unidade é formada por um grupo proteico denominado globina e por um grupo prostético, denominado heme. O grupo prostético heme é uma molécula de porfirina que possui um íon ferro no estado de oxidação Fe^{2+} . O íon Fe^{2+} fica no centro do grupo heme, onde faz quatro ligações com quatro nitrogênios e a cadeia polipeptídica e também a molécula de oxigênio (O_2). A Figura 13 apresenta a estrutura da hemoglobina e do grupo heme (NELSON e COX, 2017; SILVA, et al., 2017; MARZZOCO e TORRES, 2007).

O íon Fe^{2+} segundo a teoria de Pearson, é considerado um ácido de fronteira, isso explica o motivo da ligação com a molécula de O_2 que é considerada uma base dura. Quando a ligação entre a molécula de oxigênio e o íon Fe^{2+} ocorre, algumas propriedades eletrônicas do ferro são modificadas. Essas modificações levam a mudança da coloração do sangue. Antes da ligação o sangue está pobre de oxigênio, então possui a coloração marrom avermelhado, porém, após a ligação ocorrer, sua coloração muda para vermelho-brilhante, que é o sangue rico em oxigênio (NELSON e COX, 2017).

Figura 13 – Estrutura da hemoglobina (A); Estrutura do complexo ferro-protoporfirina (B).

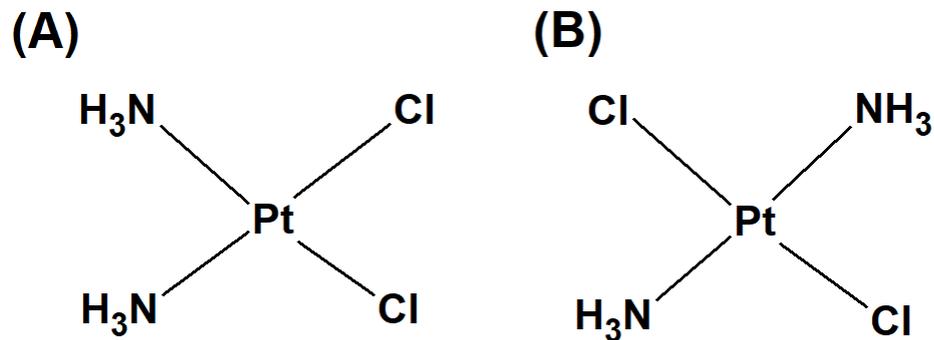


Fonte: Retirado de Biologia Net e Moreira, et al., 2010.

Outro exemplo que podemos citar de interação entre metais e biomoléculas é a platina, que é conhecida a muito tempo, porém, suas propriedades antitumorais de compostos que continham a platina demoraram mais de 100 anos para serem

descobertas. O complexo cisplatina foi descrito primeiramente por Reiset no ano de 1844 e em 1845 Peyrone apresentou um composto estruturalmente diferente mas com a mesma fórmula molecular, porém, apenas anos depois, em 1893 Werner sugeriu que esses dois compostos fossem isômeros (FONTES, et al., 2005; BERALDO, 2005). A Figura 14 apresenta os isômeros da $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$.

Figura 14 – Os isômeros cis-diaminodicloridoplatina(II) (A) e trans-diaminodicloridoplatina(II) (B).



Fonte: Autora.

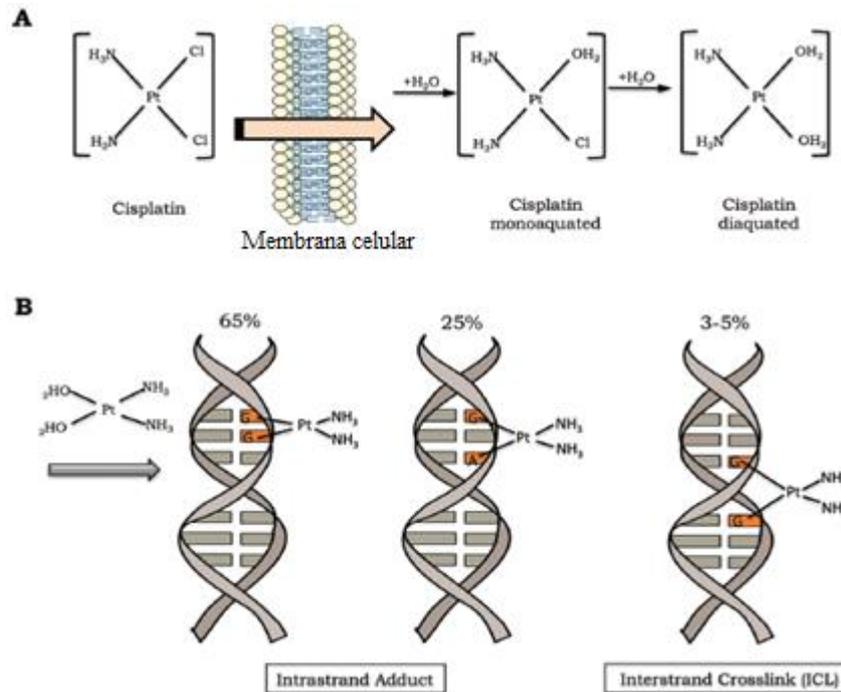
Inicialmente, foi observado que o isômero *cis* era ativo, porém, seu isômero *trans* era inativo, portanto, todas as pesquisas foram realizadas com base no isômero ativo, comumente chamado de cisplatina. Atualmente, existem algumas pesquisas realizadas para o isômero *trans* que relatam algumas atividades, porém, os complexos mais utilizados e sintetizados são do isômero *cis*. (FONTES, et al., 2005).

No ano de 1978 a cisplatina começou a ser utilizada inicialmente em pacientes terminais de câncer e posteriormente em alguns cânceres específicos, como o de testículo e ovário. No tratamento de câncer de testículo, houve uma diminuição de cerca de 80% no número de mortes. A partir disso, houve um aumento no interesse de complexos metálicos atuando como prováveis agentes terapêuticos. Hoje em dia, a cisplatina é utilizada para o tratamento de vários outros tipos de câncer, como por exemplo: linfomas, mama, estômago, melanoma, pulmão, cabeça, entre outros. (FONTES, et al., 2005; BERALDO, 2005)

O mecanismo de ação da cisplatina ainda não foi totalmente descrito, porém, estudos apontam que inicialmente ocorre um processo chamado de aquação, no qual inicialmente ocorre a substituição dos ligantes Cl^- por H_2O , e partir disso a molécula se torna ativa. Portanto, a cisplatina é um fármaco inerte que se torna ativo depois do

processo de aquação (NUSSBAUM, et al., 2008). A Figura 15 apresenta o mecanismo de ação da cisplatina.

Figura 15 – Mecanismo de ação da cisplatina e sua interação com o DNA.



Fonte: Adaptado de ROCHA, et al., 2018.

Além disso, sabe-se que a platina (II) é considerada um ácido mole de acordo com a teoria HSAB de Pearson, portanto sua ligação será mais estável com uma base mole, logo, ela possui uma alta afinidade com biomoléculas que contenham o átomo de S, e quando introduzida no organismo, após o processo de aquação, ela reage preferencialmente com átomos de S que estão presentes no plasma sanguíneo que rapidamente reage com a albumina e outras biomoléculas que possuem o átomo de enxofre (proteínas ou peptídeos). Portanto, a *cis*-platina reage primeiramente com os nucleófilos doadores de S, pois essa reação é cineticamente favorecida, e por fim, formam-se os compostos de Pt-DNA através da interação da cisplatina com o nitrogênio (N) que são termodinamicamente mais estáveis (SALDATOVIĆ, 2020). Essa ligação entre a cisplatina e o DNA ocasiona a indução do crescimento de filamentos em bactérias, indução de lise em bactérias lisogênicas mutagênese e inibição por exemplo. Existem dois principais adutos formados entre a cisplatina e o DNA: os monofuncionais e os bifuncionais (FONTES, et al., 2005; BERALDO, 2005; FONTES, et al., 1997):

- Monofuncionais: cada átomo de platina faz somente uma ligação com o DNA.
- Bifuncionais: cada átomo de platina se liga a duas posições do DNA. Este tipo de ligação pode acontecer de três maneiras: Intrafita: quando as duas ligações ocorrem na mesma fita do DNA; Interfitas: quando as ligações são feitas em fitas diferentes do DNA; Intermolecular: quando uma ligação da platina é feita com o DNA e outra com um aminoácido ou proteína.

O aduto intrafita é o tipo de aduto em maior quantidade, no qual envolve as bases guaninas adjacentes, conseqüentemente a criação deste aduto propõe que ele seja o maior responsável pela atividade anticancerígena (FONTES, et al., 2005).

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, procuramos apresentar uma breve descrição da Química Bioinorgânica, afim de correlacionar com íons metálicos essenciais a vida juntamente com a teoria de Pearson (HSAB). Podemos concluir que os estudos da área de Bioinorgânica juntamente com a teoria de Pearson são de suma importância para a compreensão da interação entre os íons metálicos e biomoléculas, determinação da estrutura e função de metaloproteínas e também para concepção de novos fármacos com interesse terapêutico, como a cisplatina.

REFERÊNCIAS

AYERS, P. W. **Na elementar derivation of the hard/soft-acid/base principle.** The Journal of Chemical Physics, ed. 122, v. 141102, 2005.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. **Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal.** Revista Eletrônica de Farmácia, v. 4 n. 2, p. 131-142, 2007a.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. **Uma visão da química bioinorgânica medicinal.** Química Nova, v. 30 n. 8, p. 2062-2067, 2007b.

BERALDO, H. **Contribuições da química inorgânica para a química medicinal.** Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, n. 6, p. 4-6, 2005.

BIOLOGIA NET. **HEMOGLOBINA.** Disponível em: <https://www.biologianet.com/biologia-celular/hemoglobina.htm>. Acesso em: 19 nov. 2020.

BRUNO KOYAMA. **O Primeiro medicamento que mudou o Mundo e o estagiário preguiçoso.** Disponível em: <https://brunokoyama.wordpress.com/2012/06/06/penicilina/>. Acesso em: 14 out. 2020.

COLAK, A.; TERZI, U.; COL, M.; KARAOGLU, S. A.; KARABOCEK, S.; KÜÇÜKDÜMLÜ, A.; AYAZ, F. A. **DNA binding, antioxidant and antimicrobial activities of homo- and heteronuclear copper(II) and nickel(II) complexes with new oxime-type ligands.** European Journal of Medicinal Chemistry, 45: p. 5169-5175, 2010.

CRISAFULI, F. A. de P. **Caracterização da interação DNA – cisplatina usando pinça óptica e videomicroscopia.** 2012. 98f. Dissertação para obtenção do título de Magister Scientiae, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2012.

ESPÓSITO, B, P. **Interações de complexos de ródio(II) com albumina humana**. 2000. 159f. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo – Instituto de Química, São Paulo. 2000.

FONTES, A. P. F.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. **A química inorgânica na terapia do câncer**. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, n.6, p. 13-18, 2005.

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Inorganic Chemistry**. 2. ed. England: Pearson Education Limited, 2005.

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Química Inorgânica**. 4. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 2.

JOSEYPHUS, R. S.; NAIR, M. S. **Synthesis, characterization and biological studies of some Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes derived from indole-3-carboxaldehyde and glycyglycine as Schiff base ligand**. Arabian Journal of Chemistry, 3: p. 195-204, 2010.

KOTZ, J. C.; JR TREICHEL, P. M. **Química Geral 1 e Reações Químicas**. 5. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2008. v. 1.

LIEBERMAN, M.; PEET, A. **Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach**. 5. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018.

LINDSKOG, S. **Structure and Mechanism of Carbonic Anhydrase**. Pharmacol. Ther. v. 74, n. 1, p. 1-20, 1997.

LIPPARD, S. J. **The Inorganic side of Chemical Biology: Nature Chemical Biology**. 2. ed. 2006. p. 505-509.

MALONE, R. **Bioinorganic Chemistry: A Short Course**. New Jersey: John Wiley & Sons Inc, 2002. p. 265-292.

MARZZOCO, A.; TORRES, B, B. **Bioquímica Básica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MOREIRA, M, B.; FRANCISCATO, D, S.; TOLEDO, K, C, F.; de SOUZA, J, R, B.; NAKATANI, H, S.; SOUZA, V, R. **Avaliação da supressão de fluorescência de soro albumina bovina e humana por complexo de rutênio**. Química Nova, v. 38, n. 2, p. 227- 232, 2015.

MOREIRA, L. M.; de MORARES, P. C.; de MENDONÇA, J. P. R. F.; GUIMARÃES, L.; LYON, J. P.; AIMBIRE, F.; POLI, A. L.; IMASATO, H. **Hemoglobina extracelular gigante de glossoscolex paulistus: um extraordinário sistema supramolecular hemoproteico**. Química Nova, v. XY, n. 00, p. 1-12, 2010.

NELSON, D. D.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed Editora LTDA, 2017.

NUSSBAUM, R. L.; MCINEES, R. R.; WILLARD, H. F. **Genética Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 525

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. **Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction**. Chemical Reviews, v. 99, n. 9, p. 2201-2203, 1999.

PAIXÃO, J.C.R. **Considerações sobre o papel da Química Bioinorgânica na Saúde**. 2013. 76f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa, Porto. 2013.

PETERS JR., T. **All About Albumin; Biochemistry, Genetics and Medical Applications**. Academic Press: San Diego, 1995.

PETUKH, M.; ALEXOV, E. **Ion binding to biological macromolecules**. HHS Public Access, v. 23, n. 5, p. 735-744, 2014.

ROCHA, R. R. C.; SILVA, M. M.; QUINET, A.; CABRAL-NETO, J. B.; MENCK, M. F. C. **DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship.** Clinics, v.73, p. 1-10, 2018.

SALDATOVIĆ, T. **Correlation between HSAB principle and substitution reactions in bioinorganic reactions.** IntechOpen, 2020.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica.** 3. ed. Santana: Bookman, 2003.

SILVA, L. A.; CARVALHO, L. S.; LOPES, W. A.; PEREIRA, P. A. P.; ANDRADE, J. B. **Solubilidade e reatividade de gases.** Química Nova, v. 40, n. 7, p. 824-832, 2017.

SMITH, K. S.; FERRY, J. G. **Prokaryotic carbonic anhydrases.** FEMS Microbiology Reviews, v. 24, p. 335-366, 2000.

THIEMANN, O. H. **A descoberta da estrutura do DNA: de Mendel a Watson e Crick.** Química Nova na Escola, n. 17, p. 13-19, 2003.

de TOLEDO, L, A, K. **Avaliação econômica do uso de albumina humana em pacientes com síndrome nefrótica em quatro hospitais públicos da cidade de Salvador-BA.** 2014. 127f. Dissertação (Mestrado em Assistência Farmacêutica), Universidade Federal da Bahia, Salvador. 2014.