

Coleção Química no Cotidiano

Ano Internacional da Tabela Periódica dos Elementos Químicos
Volume 13

Lídia Moreira Lima
Eliezer J. Barreiro

Enxofre: **do elemento às** **moléculas sulfuradas bioativas**

Coleção Química no Cotidiano

Volume 13

Enxofre: do elemento às moléculas sulfuradas bioativas

Lídia Moreira Lima

Eliezer J. Barreiro



United Nations
Educational, Scientific and
Cultural Organization



International Year
of the Periodic Table
of Chemical Elements

1ª edição

São Paulo | Sociedade Brasileira de Química | 2019

© Sociedade Brasileira de Química

Coleção Química no Cotidiano

Ano Internacional da Tabela Periódica dos Elementos Químicos (IYPT2019)

Volume 13

Coordenadoras do projeto

Claudia Moraes de Rezende e Rossimiriam Pereira de Freitas

Editora-chefe

Claudia Moraes de Rezende

Revisores

Claudia Moraes de Rezende e Rossimiriam Pereira de Freitas

Arte gráfica e editoração

Cabeça de Papel Projetos e Design LTDA (www.cabecadepapel.com)

Ficha Catalográfica

Wanda Coelho e Silva (CRB/7 46)

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

L53q Lima, Lídia Moreira.

Enxofre: do elemento às moléculas sulfuradas bioativas. / Lídia Moreira Lima, Eliezer J. Barreiro – São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2019.
49p. - (Coleção Química no Cotidiano, v. 13)

ISBN 978-85-64099-28-9

1. Química - Enxofre. 2. Elementos Químicos. I. Lima, Lídia Moreira. II. Barreiro, Eliezer J. III. Título. IV. Série.

CDD 547.7

CDU 547.9

Todos os direitos reservados – É proibida a reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por outro meio. A violação dos direitos de autor (Lei nº 5.988/73) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Sobre os autores



A autora é Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). É farmacêutica com título de Mestre e Doutor em Química pela UFRJ e possui Pós-Doutorado em Química Medicinal pela Universidade de Navarra (Espanha). É coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal do ICB-UFRJ.



O autor é Professor Titular do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). É farmacêutico, com título de Mestre pela UFRJ e *Docteur d'État des Sciences, Chimie Médicale* na *Université Scientifique et Médicale* de Grenoble, França. É Membro Titular da Academia Brasileira de Ciências, Oficial Grã-Cruz da Ordem Nacional do Mérito Científico da Presidência da República do Brasil e Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos (INCT-INOVAR).

Prefácio

O livro “Enxofre: do elemento às moléculas sulfuradas bioativas” é parte integrante das atividades organizadas pela Sociedade Brasileira de Química (SBQ) com objetivo de celebrar o Ano Internacional da Tabela Periódica dos Elementos Químicos.

Esse extraordinário mosaico de elementos químicos completa, em 2019, cento e cinquenta anos de sua primeira publicação. Desde então, novos elementos foram incorporados à tabela periódica e seu papel na natureza e em diferentes áreas do conhecimento foi estudado e revelado.

Na área da saúde são vários os elementos químicos que se destacam por propiciar equilíbrio homeostático ao organismo humano, assegurando seu bom funcionamento.

Retratar o papel de cada um destes elementos foge do escopo do livro, que tem como objetivo descortinar o elemento enxofre como personagem principal de uma trama biológica que tem a saúde como narrativa.

O livro decola com a conceituação de saúde e sua relação com os principais elementos que compõem o grupo dos sais minerais, essenciais a vida humana.

Em pleno voo apresenta o enxofre, suas fontes e propriedades biológicas, historia sua aplicação para fins medicinais e a relevância dos

aminoácidos sulfurados como blocos essenciais à biossíntese de moléculas bioativas.

Rumo à chegada, revela a enormidade de grupos funcionais sulfurados e sua presença na estrutura de vários fármacos que compõem o arsenal terapêutico contemporâneo.

Aterrissa apresentando os principais elementos da tabela periódica que são frequentemente combinados, gerando arcabouços estruturais únicos presentes nas estruturas dos fármacos.

Desejamos aos leitores uma viagem agradável ao reino do enxofre e das moléculas sulfuradas bioativas.

Índice

Prefácio.....	4
Índice.....	6
1 - Introdução.....	7
2 - Sais minerais.....	9
3 – Enxofre.....	13
4 - Fontes de enxofre.....	15
5 - Propriedades antimicrobianas, larvicidas e inseticidas do enxofre.....	16
6 - Aplicações do enxofre na medicina.....	18
7 - Aminoácidos contendo enxofre.....	21
8 - Glutathiona (GSH) e seus efeitos biológicos.....	29
9 - 3'-Fosfoadenosina 5'-fosfosulfato (PAPS) e reações de sulfatação.....	32
10 - S-adenosilmetionina(SAM) e seus efeitos biológicos.....	34
11 - Insulina: uma macromolécula sulfurada.....	37
12 - Grupos funcionais sulfurados.....	40
13 - Heterociclos sulfurados.....	44
14 - Fármacos organossulfurados.....	48
15 - Elementos da tabela periódica em medicina.....	53
Referências Bibliográficas.....	57

1 - Introdução

Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social. Este conceito, definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1948, entende a saúde como um processo complexo que transcende uma situação de ausência de doença. Desta forma, ao longo de nossa existência, viveremos condições de saúde/doença, de acordo com nossos hábitos, condições de vida e relações com o meio físico, social e cultural.

Portanto, a condição de saúde sofre influência de fatores biológicos – como idade, sexo e herança genética – de condicionantes do meio físico – tais como características geográficas, acesso a água potável, condições de habitação e qualidade dos alimentos – passando por fatores socioeconômicos e culturais – a exemplo do acesso à educação, ocupação e renda, relacionamentos interpessoais e acessibilidade a medidas de promoção e recuperação da saúde.

Desta forma, a saúde é condição vital para o crescimento e desenvolvimento do ser humano e constitui fator indissociável do bem-estar social.

Segundo a Constituição Brasileira de 1988, a saúde é um direito de todos e dever do estado, garantido mediante medidas políticas, sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de agravos e ao acesso

universal e igualitário às ações e serviços para a sua promoção, proteção e recuperação.

Em celebração ao ano internacional da Tabela Periódica, este livro pretende mencionar os elementos químicos com propriedades biológicas relevantes para o bom funcionamento do organismo humano, com foco no enxofre e suas aplicações biológicas e a combinação destes elementos na estrutura dos fármacos – princípios ativos dos medicamentos, os quais constituem ferramentas essenciais no controle sintomático, corretivo e curativo de diferentes doenças, que acometem os seres humanos, colocando em xeque seu estado pleno de saúde.

2 - Sais minerais

O adequado funcionamento do corpo humano depende do trabalho harmônico e coordenado dos diferentes órgãos que constituem os sistemas nervoso, respiratório, cardiovascular, digestório, endócrino, excretor e reprodutor. Estes sistemas desempenham diversas funções vitais e trabalham de forma sincronizada, visando manter a homeostase, isto é, o estado de equilíbrio do meio interno, independente das alterações que acontecem no meio externo. A condição de homeostase é atributo de boa saúde física. O funcionamento e a intercomunicação entre os diferentes órgãos do corpo humano são orquestrados por processos bioquímicos que ocorrem ao nível celular, mediados por substâncias químicas tais como os neurotransmissores, hormônios, autacoides, etc.

Todo esse processo depende do aporte adequado de nutrientes energéticos, como carboidratos e lipídeos, nutrientes construtores e reguladores, como as proteínas e vitaminas, respectivamente, além dos sais minerais. Diferentemente dos demais nutrientes, os sais minerais são substâncias inorgânicas que não podem ser produzidas pelos seres vivos. Portanto, são nutrientes essenciais obtidos exclusivamente a partir da dieta ou por suplementação alimentar. O sódio (Na), potássio (K), magnésio (Mg), cálcio (Ca), cromo (Cr), manganês (Mn), ferro (Fe), zinco (Zn), flúor (F),

fósforo (P), selênio (Se) e iodo (I) são exemplos de sais minerais indispensáveis a vida. Estes elementos da tabela periódica possuem funções biológicas diversas, exemplificadas na **Figura 1**, que incluem: ação na transmissão de impulsos nervosos, controle da pressão arterial, fortalecimento do sistema imunológico, muscular e ósseo, assim como a presença em metaloenzimas e hemeproteínas com função de transporte de oxigênio, oxidação, etc.

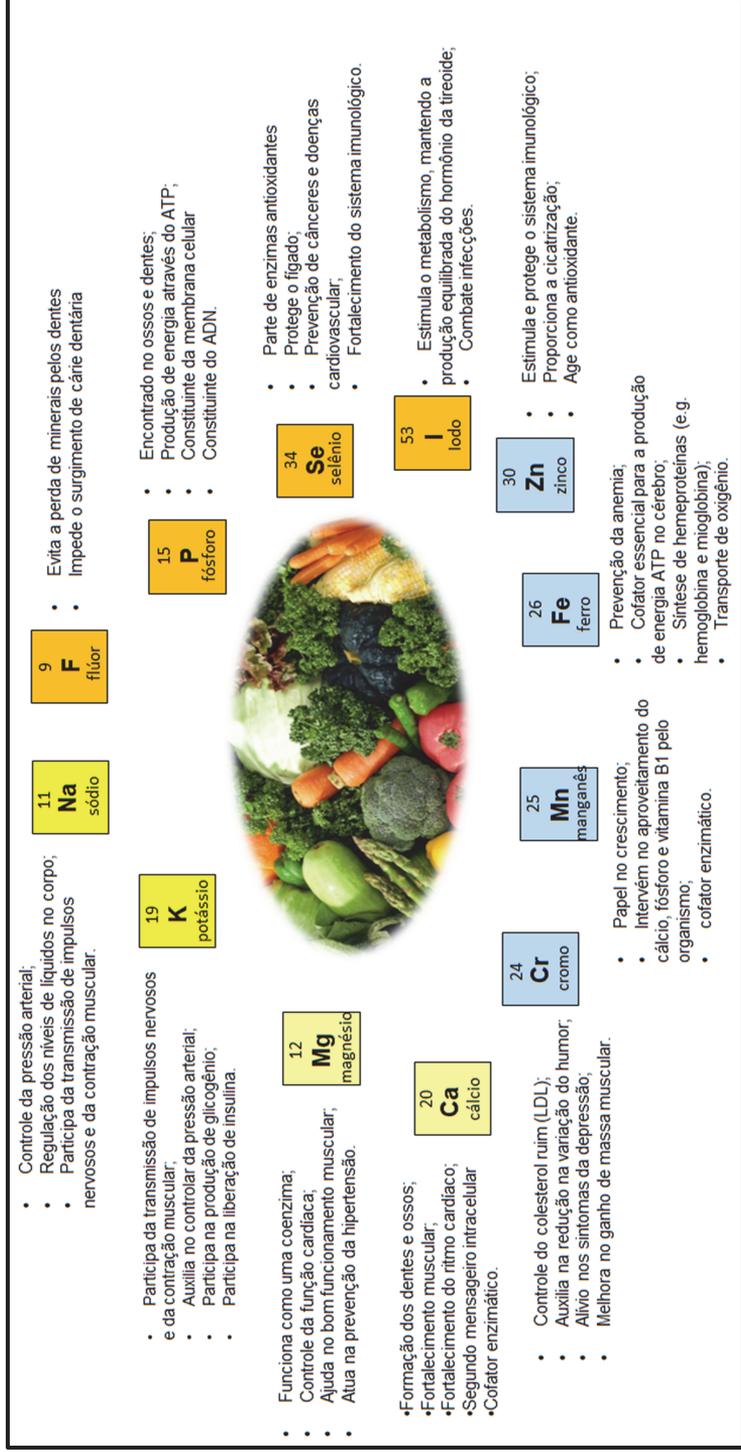
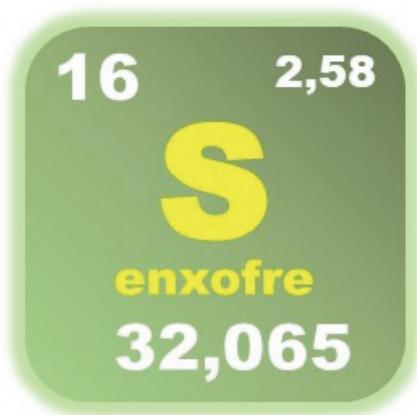


Figura 1: Elementos da tabela periódica que constituem sais minerais essenciais a vida e suas principais funções biológicas.

3 - Enxofre



O enxofre é um elemento químico abundante, pertencente à família dos calcogênios (*i.e.* família VI A, grupo 16 da tabela periódica). Seu símbolo químico (**S**) deriva da palavra latina *sulphur*. Trata-se de um elemento de massa atômica 32,065 u, número atômico 16 e eletronegatividade 2,58. De característica não metálica, o enxofre é um sólido de cor amarela à temperatura ambiente e possui ponto de fusão 388,36 K (115,21 °C) (**Figura 2**).

Devido a sua característica alotrópica, *i.e.*, propriedade química que permite a formação de uma ou mais substâncias diferentes a partir de um mesmo elemento químico, o enxofre pode ser encontrado em formas estruturais diferentes.

O alotropo S₈ é o mais prevalente na natureza e sua estrutura molecular é mostrada na **Figura 2**. O S₂ é um gás diatômico, representando a espécie predominante nos vapores decorrentes do aquecimento do enxofre a altas temperaturas (e.x., 720 °C ou 530 °C a 1mmHg). A coloração azul observada durante a queima de enxofre decorre da emissão de luz pela molécula de S₂ produzida na chama. Na terra, o enxofre é encontrado como mistura de quatro isótopos estáveis, sendo a espécie ³²S a mais abundante (ca. 95%). Seu estado de oxidação varia de +6 (e.x., SO₄⁻², íon sulfato) a -2 (e.x., S²⁻, ânion sulfeto).

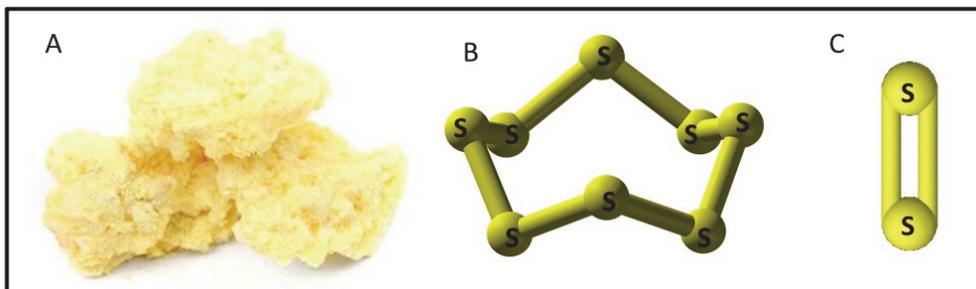


Figura 2: Enxofre (S). A) sólido de cor amarela; B) estrutura molecular do alotropo S₈; C) estrutura molecular do alotropo S₂.

4 - Fontes de enxofre

O enxofre é o terceiro mineral mais abundante no organismo humano, perdendo apenas para o cálcio e fósforo. Sua principal fonte advém da dieta, especificamente de aminoácidos sulfurados, presentes nas proteínas de origem animal e vegetal. Também é encontrado em alimentos como o brócolis, espinafre, aspargos, cebola e alho. Esta abundância é vital para o organismo, uma vez que as células requerem sulfato inorgânico (SO_4^{-2}) para o desempenho normal de suas funções. Embora amplamente distribuído pelos diferentes tecidos do corpo, é encontrado em maior concentração na queratina da pele, cabelo e unhas. O sulfato (SO_4^{-2}) representa o quarto ânion mais abundante no plasma, e devido as suas propriedades hidrofílicas, requer proteínas transportadoras de influxo e efluxo para o controle de sua concentração intracelular.

5 - Propriedades antimicrobianas, larvicidas e inseticidas do enxofre

As propriedades antimicrobianas do enxofre são conhecidas há séculos. Embora não se possa precisar sua primeira utilização para fins de desinfecção, atribui-se a Homero - poeta épico da Grécia Antiga - o registro da prática em sua obra literária Odisseia, datada de 800 a.C.

O poder desinfetante da queima do enxofre foi posteriormente registrado por Susruta - cirurgião da antiga Índia - em seu livro Susruta-tantrano, século 4 d.C.

Na Europa medieval, durante a epidemia de Peste Bubônica ou Peste Negra (século 14), o enxofre foi utilizado em rituais de desinfecção de instalações e objetos contaminados. Quatro séculos depois, a fumigação com enxofre foi empregada para contenção da Peste bovina.

O princípio da prática milenar de fumigação de enxofre se baseia na reação química entre o enxofre e o oxigênio molecular (O_2), resultando na formação de dióxido de enxofre (SO_2), o qual reage com moléculas de água (H_2O), decorrentes da umidade atmosférica, gerando ácido sulfuroso (H_2SO_3) (**Figura 3A**). De natureza gasosa, o dióxido de enxofre (SO_2) possui propriedades antimicrobianas, larvicidas e inseticidas (**Figura 3B**). Entretanto, por se tratar de um gás altamente solúvel nas mucosas do trato aéreo superior, o SO_2 pode provocar irritação,

aumento na produção de muco, desconforto respiratório e agravamento de problemas cardiorrespiratórios em humanos e animais. Razão pela qual a prática de fumigação com enxofre encontra-se em desuso.

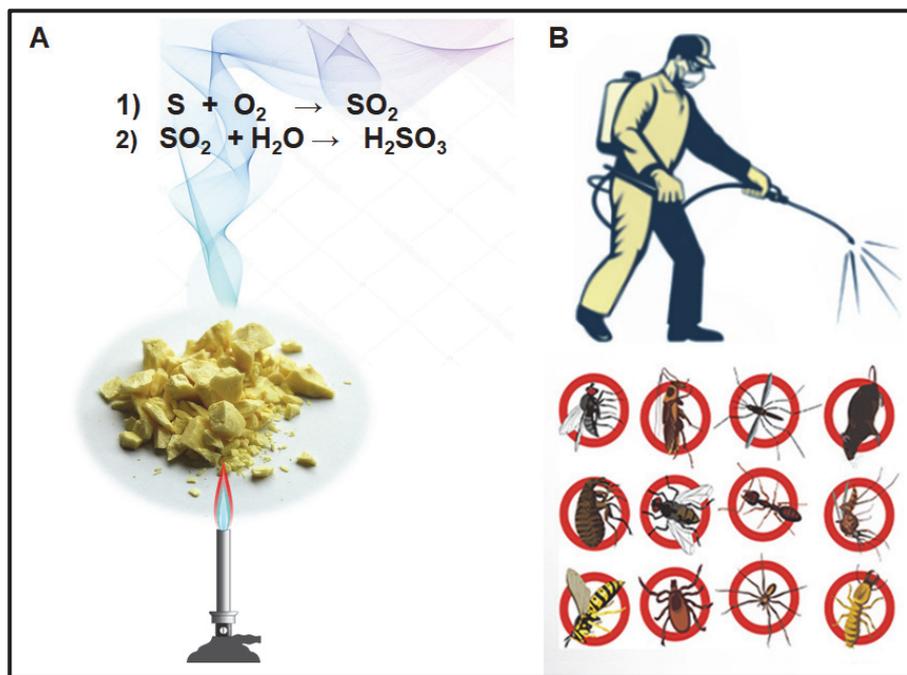


Figura 3: A) Combustão do enxofre (S) com formação de dióxido de enxofre (SO_2). A combinação de SO_2 com moléculas de água (H_2O) resulta na formação de ácido sulfuroso (H_2SO_3); B) Ilustração esquemática da fumigação de enxofre, explorando as propriedades antimicrobianas, larvicidas e inseticidas do SO_2 .

6 - Aplicações do enxofre na medicina

Os primeiros relatos do uso de enxofre para fins medicinais foram registrados no tratado médico mais importante do Egito antigo, o Papiro de Ebers, datado de aproximadamente 1550 a.C.

Na Roma do século IV, o uso medicinal do enxofre constituía prática conhecida. Seu uso tópico para o tratamento de infecções bacterianas da pele, como a erisipela e impetigo, teve em Theodorus Priscianus (médico romano) seu maior incentivador e prescritor.

Ao longo da Idade Média, a aplicação do enxofre para o tratamento de dermatoses infecciosas se popularizou, a partir do sucesso demonstrado na utilização de pomada de enxofre para o tratamento da escabiose, doença infecciosa causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*, conhecida popularmente por sarna.

Os séculos seguintes presenciaram a difusão do uso tópico do enxofre para o tratamento de diferentes desordens dermatológicas, tais como acne vulgar, rosácea, dermatite seborreica, caspa, pitiríase versicolor, etc (**Figura 4**).

A combinação do enxofre com agentes terapêuticos, tais como a sulfacetamida de sódio, o ácido salicílico e o peróxido de benzoíla, constitui

uma prática contemporânea comum, que visa aumentar a eficácia antifúngica, antibacteriana e queratolítica da associação, quando comparada à monoterapia com enxofre.

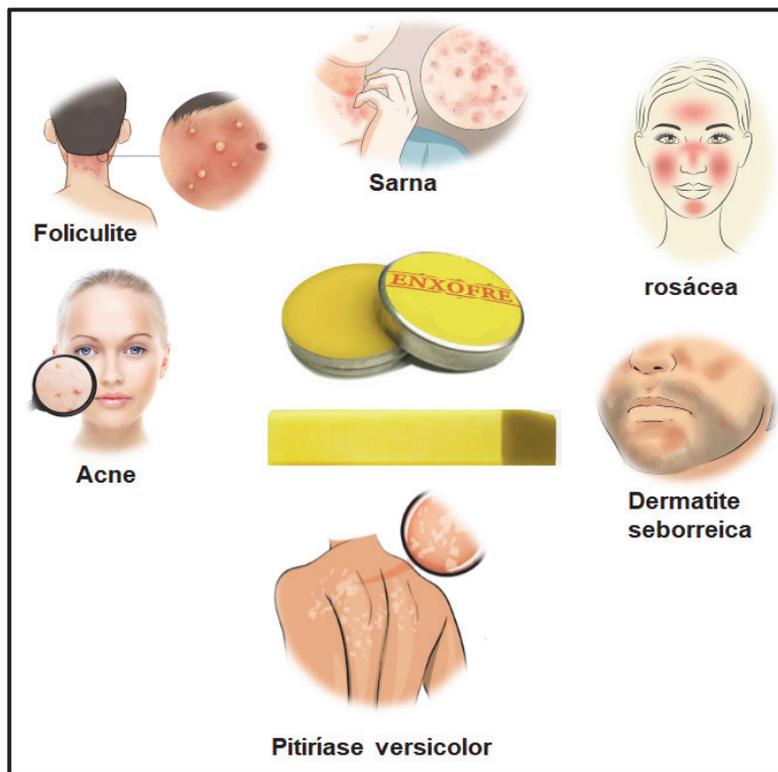


Figura 4: Exemplos do uso tópico de enxofre para o tratamento de desordens dermatológicas.

7 - Aminoácidos contendo enxofre

O enxofre é o terceiro elemento mineral encontrado em maior abundância em nosso corpo. Trata-se de um elemento essencial suprido a partir da dieta, especificamente a partir da ingestão de proteínas (animal e vegetal) contendo aminoácidos sulfurados ou através da suplementação destes aminoácidos.

Os aminoácidos são blocos essenciais na construção das proteínas – macromoléculas compostas de uma ou mais cadeias polipeptídicas, que desempenham papel capital tanto para a construção como para a manutenção de todos os órgãos e tecidos do corpo humano (**Figura 5**).

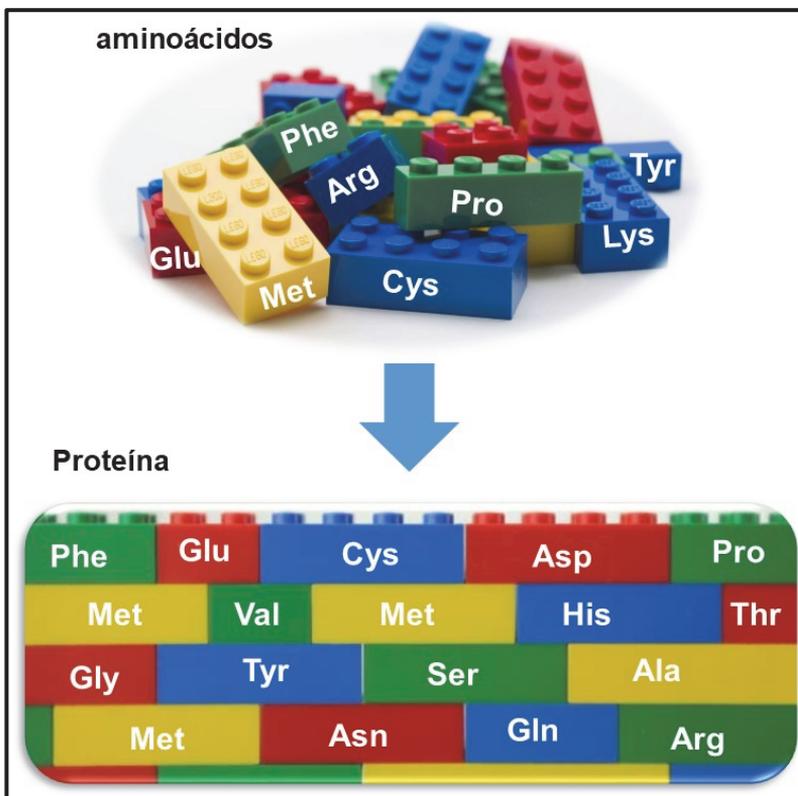


Figura 5: Representação esquemática da construção de proteínas a partir de aminoácidos como blocos estruturais.

Abreviações: Gly=Glicina; Ala=Alanina; Leu=Leucina; Val=Valina; Ile=Isoleucina; Pro=Prolina; Phe=Fenilalanina; Ser=Serina; Thr=Treonina; Cys=Cisteína; Tyr=Tirosina; Asn=Asparagina; Gln=Glutamina; Asp=Aspartato; Glu=Glutamato; Arg=Arginina; Lys=Lisina; His=Histidina; Trp=Triptofano; Met=Metionina.

Dentre os diferentes aminoácidos, quatro contêm em sua estrutura química o átomo de enxofre. São eles: a cisteína (Cys), metionina (Met), homocisteína e taurina (**Figura 6**). Destes, apenas os dois primeiros são utilizados como matéria-prima para a síntese de proteínas.

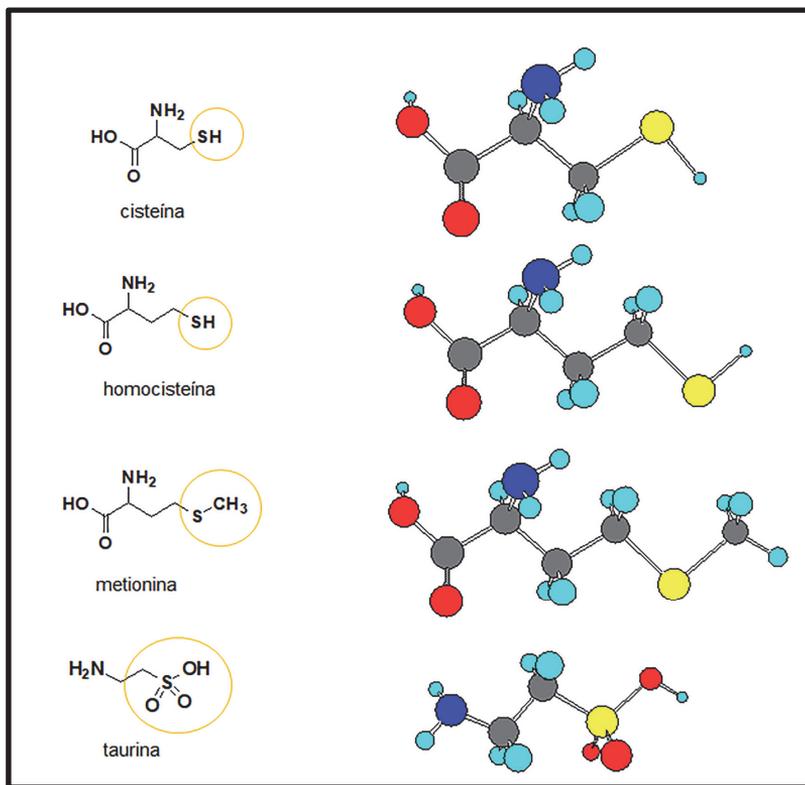


Figura 6: Estruturas bi- e tridimensionais dos aminoácidos contendo enxofre: cisteína, homocisteína, metionina e taurina.

Os aminoácidos contendo enxofre contribuem para a manutenção e integridade dos sistemas celulares, influenciando o estado redox das células e sua capacidade de detoxificar xenobióticos, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e radicais livres. Estas ações estão frequentemente relacionadas ao papel da metionina e cisteína como blocos integrantes da síntese de glutatona (GSH) – um tripeptídeo contendo o grupo tiol (SH), reconhecido por suas propriedades antioxidantes e nucleofílicas. Dada a incapacidade de nosso organismo em armazenar os aminoácidos cisteína e metionina, um excesso eventual no suprimento destes aminoácidos resulta em sua rápida oxidação, gerando íons sulfato (SO_4^-), utilizados na biossíntese de 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato (PAPS)– cofator essencial em reações de sulfatação ou sulfoconjugação – e/ou rápida a conversão em glutatona (**Figura 7**).

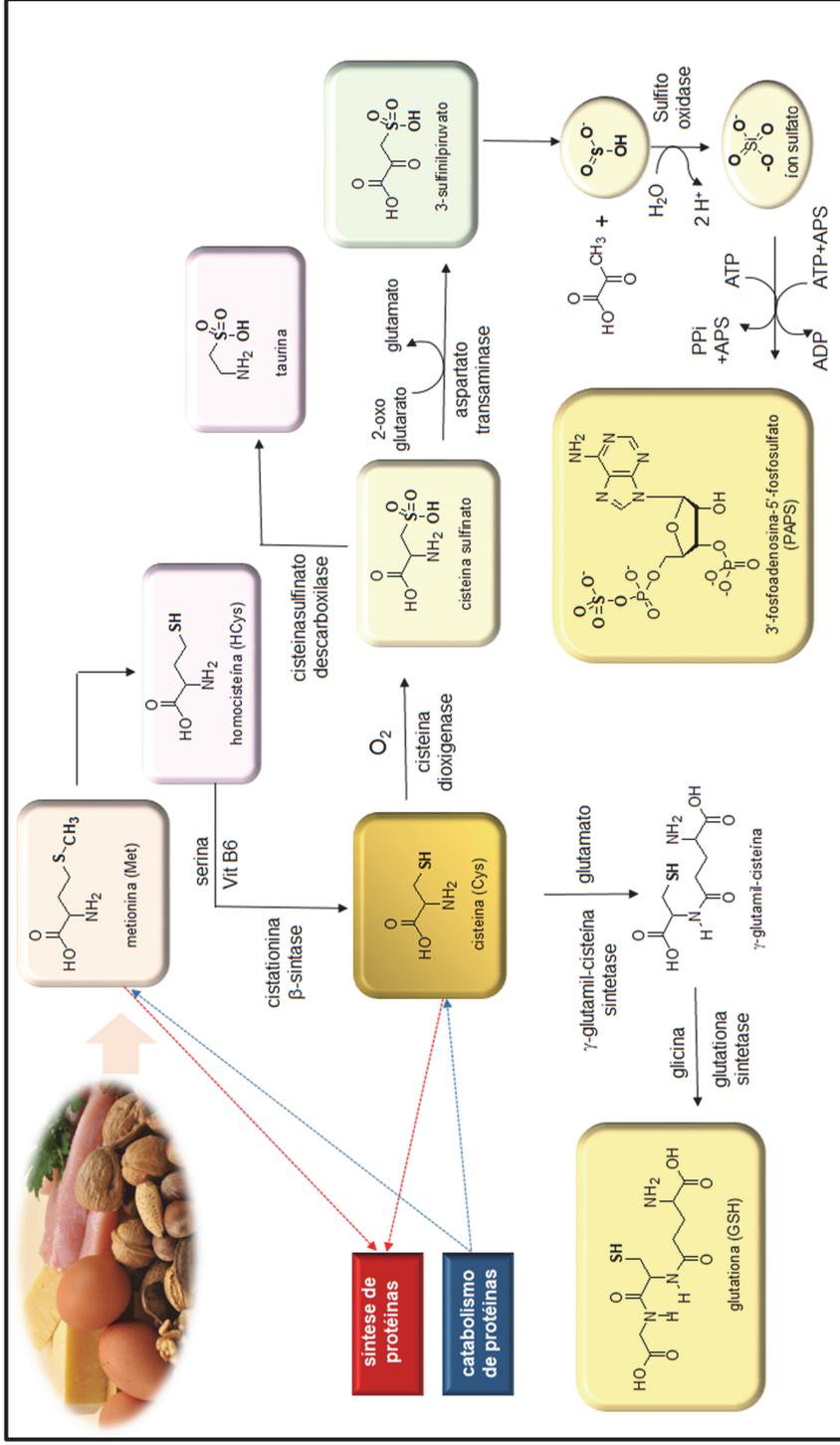


Figura 7: Papel do aminoácido essencial metionina na biossíntese de proteínas, homocisteína, cisteína e taurina. Biossíntese de glutatona e 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato a partir do aminoácido cisteína.

Abreviações: ADP=adenosina trifosfato; ATP=adenosina trifosfato; APS=fosfoadenosina 5'-fosfosulfato; PPI=pirofosfato; H₂O=água; H⁺=próton; O₂=oxigênio molecular; Vit B6=vitamina B6.

A homocisteína e a taurina são considerados aminoácidos não proteinogênicos e não essenciais, ou seja, não são usados como matéria-prima para síntese de proteínas e o organismo é capaz de sintetizá-los, dispensando a necessidade de adquiri-los através da dieta.

Curiosamente, embora mencionada na literatura como um aminoácido, a taurina não possui a estrutura química clássica de um aminoácido (**Figura 6**). Trata-se de um ácido sulfônico, mais especificamente o ácido 2-aminoetanossulfônico, representando um exemplo único de ácido sulfônico produzido por meios naturais. Sua biossíntese no fígado e cérebro usa como precursora metionina ou cisteína, inicialmente através de uma etapa de oxidação catalisada pela enzima cisteínadioxigenase. Posteriormente, o intermediário biossintético (i.e., cisteína-sulfinato) é descarboxilado por ação da cisteínasulfinato descarboxilase, conduzindo à formação de taurina (**Figura 7**).

A taurina é um osmólito orgânico envolvido na regulação do volume celular. Constitui uma das matérias primas naturais para a biossíntese de sais biliares e modula a concentração de cálcio livre intracelular. Seu papel como neurotransmissor é ainda controverso, mas se baseia na semelhança estrutural entre a taurina e o ácido γ -aminobutírico (GABA). É um dos aminoácidos não-essenciais mais abundantes do nosso organismo, especialmente no sistema nervoso central, no músculo esquelético, no coração e no cérebro, bem como nos intestinos e ossos.

A homocisteína é outro aminoácido não essencial biossintetizado a partir da metionina, envolvendo etapa de perda de metilação. Uma vez formada,

pode ser metilada regenerando a metionina, etapa que depende da ação catalítica da metionina sintase, da vitamina B₁₂ e do ácido fólico como cofatores. Pode ainda ser substrato para biossíntese de cisteína, envolvendo uma reação conhecida por transsulfuração. Nesta etapa, a homocisteína é convertida em cistationina por catálise da enzima cistationina β-sintase (CBS), envolvendo como co-substrato a serina e a vitamina B6 como co-fator. O intermediário cistationina é então clivado por ação da cistationina-γ-liase em cisteína e α-cetobutirato (**Figura 8**). Atribui-se à homocisteína o papel fisiológico no metabolismo do ácido desoxirribonucleico (ADN ou DNA), com consequente impacto no crescimento e proliferação de células e tecidos.

Em resumo, os compostos endógenos sulfurados desempenham papel fundamental na resposta imune e nas respostas celulares aos agentes tóxicos e oxidantes. Indivíduos com alterações genéticas, que comprometem ou interferem no ciclo da metionina e/ou de enzimas envolvidas com as reações de transsulfuração, desenvolvem distúrbios fisiopatológicos graves associados a hipermetioninemia e homocistinúria ou cistationinúria.

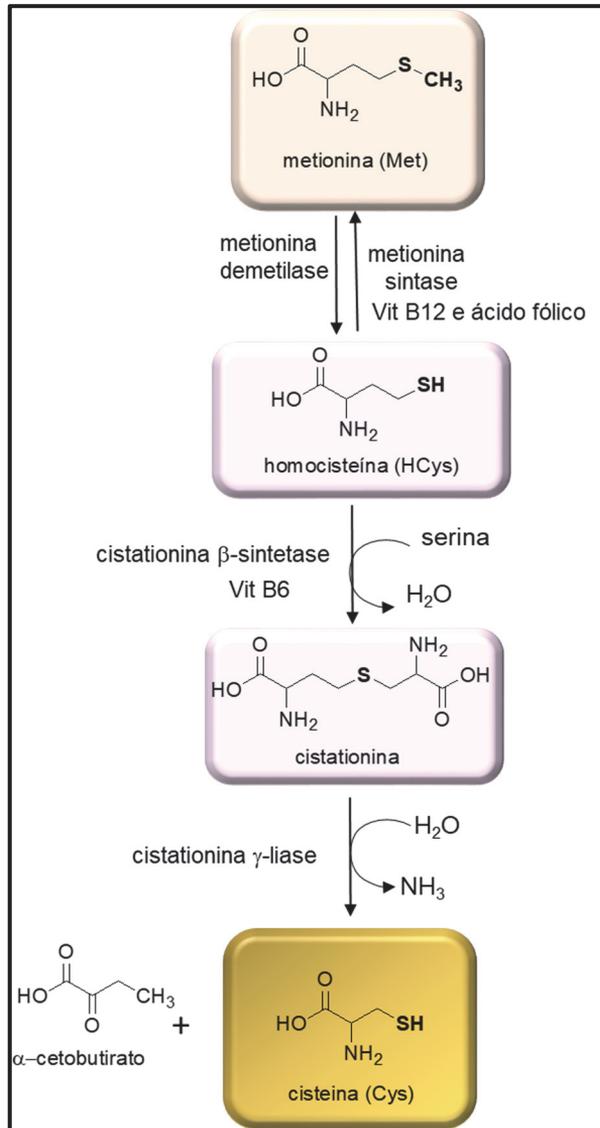


Figura 8: Etapas biossintéticas para obtenção de cisteína a partir de homocisteína e seu precursor metionina.

8 - Glutathiona (GSH) e seus efeitos biológicos

A glutathiona (GSH) é inquestionavelmente uma das mais importantes moléculas organossulfuradas de ocorrência natural. Trata-se de um tripeptídeo (*L*- γ -glutamil-*L*-cisteinilglicina) que exerce múltiplas funções nos organismos vivos, as quais estão diretamente relacionadas a presença e disponibilidade do grupo tiol ou sulfidril (R-SH).

Sua propriedade biológica mais marcante é a antioxidante, a qual é fruto da capacidade do grupo tiol ou sulfidril (SH) em sofrer oxidações ao interagir com espécies reativas de oxigênio (ROS) ou espécies reativas de nitrogênio (RNS), gerando sua forma oxidada, conhecida por GSSG (Figura 9). Adicionalmente, a glutathiona funciona como antioxidante indireto, atuando como cofator de enzimas oxi-redutivas, a exemplo das peroxidases. De fato, o balanço entre as formas reduzidas (GSH) e oxidadas da glutathiona (GSSG) contribuem na regulação do status redox das células (**Figura 9**).

Outra característica singular da GSH é sua capacidade de formar ligações covalentes com eletrófilos, endógenos ou exógenos, constituindo num mecanismo importante de detoxificação, que protege células, tecidos e órgãos dos danos promovidos por espécies reativas.

São atribuídas a GSH outras funções biológicas, tais como: (i) fonte de reserva de cisteína, (ii) armazenamento e transporte de óxido nítrico, (iii) participação no metabolismo de estrógenos e eicosanoides, (iv) redução de ribonucleotídeos a desoxirribonucleotídeos, (v) metabolismo de xenobióticos, etc.

Dada sua importância fisiológica, a glutathiona (GSH) é encontrada em elevadas concentrações no citosol das células, aproximadamente 1-2 mM, enquanto no fígado sua concentração pode atingir 10 mM. Sua biossíntese, mostrada na **Figura 7**, requer a combinação dos aminoácidos cisteína e glutamato, catalisada pela enzima glutamatocisteíniligase, também conhecida por γ -glutamilcisteínasintetase, gerando o intermediário γ -glutamilcisteína. Em seguida, por ação da glutathionasintetase, o aminoácido glicina é incorporado a estrutura do dipeptídeo.

Seu catabolismo é considerado estratégico para reposição dos níveis plasmáticos de cisteína e requer a participação de duas enzimas chaves: a γ -glutamiltranspeptidase, que transfere o glutamato para outros aminoácidos, liberando cisteinilglicina, e dipeptidases, que clivam o dipeptídeo em glicina e cisteína.

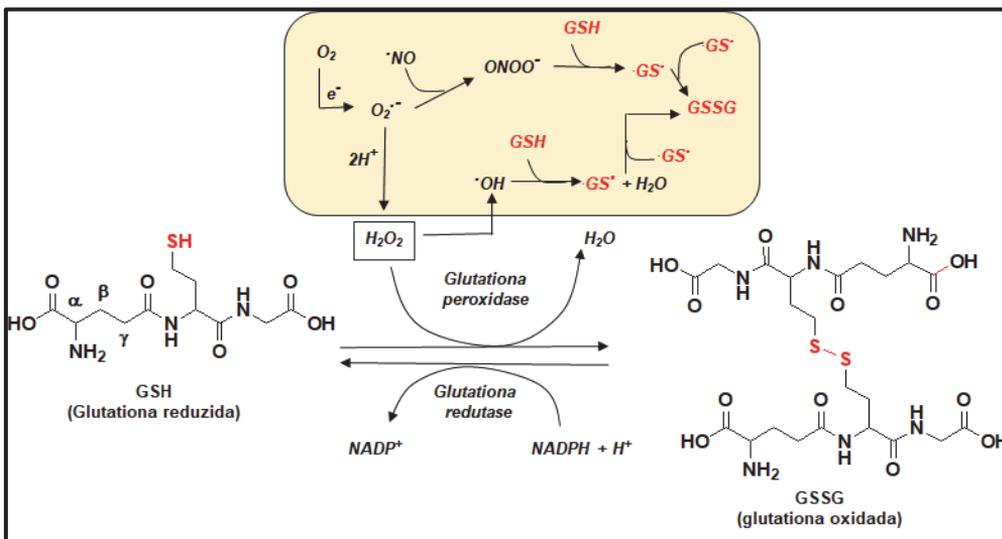


Figura 9: Oxidação da glutathione através da interação de sua forma reduzida (GSH) com espécies reativas de oxigênio e/ou espécies reativas de nitrogênio, formando GSSG. A reversibilidade do processo é catalisada pela enzima glutathioneredutase.

Abreviações: H_2O_2 =peróxido de hidrogênio; H_2O =água; $NADP^+$ =nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidado; $NADPH$ =nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido;

O_2 =oxigênio molecular; $O_2^{\cdot-}$ = ânion-radical superóxido; $\cdot OH$ =radical hidroxila; $ONOO^{\cdot}$ =peroxinitrito; $\cdot NO$ =óxido nítrico; GSH = glutathione; $GSSG$ =glutathione oxidada; GS^{\cdot} = glutathione radical; e^- =elétron.

9 - 3'-Fosfoadenosina 5'-fosfosulfato (PAPS) e reações de sulfatação

As reações de sulfatação ou sulfoconjugação em eucariotos propiciam a transferência de um grupo SO_3^- para substratos endógenos e/ou exógenos contendo fragmentos hidroxilados ou aminados. Estas reações são estritamente dependentes de um co-substrato conhecido por 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato (PAPS) e catalisada por enzimas citosólicas denominadas sulfotransferases.

O PAPS é biossintetizado em duas etapas. A primeira proveniente do acoplamento entre a adenosina trifosfato (ATP) e íons sulfato (SO_4^{2-}), gerando adenosina-5'-fosfosulfato (APS) e pirofosfato (PPi), sob catálise da enzima ATP-sulfurilase. A segunda catalisada pela APS-cinase, na presença de íons Mg^{2+} , promovendo a reação do APS com uma segunda molécula de ATP para gerar 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato (PAPS) e adenosina difosfato (ADP) (**Figura 10**).

As reações de sulfoconjugação são consideradas estratégicas para o metabolismo de xenobióticos, hormônios, neurotransmissores e para a sulfatação de macromoléculas como proteínas e carboidratos.

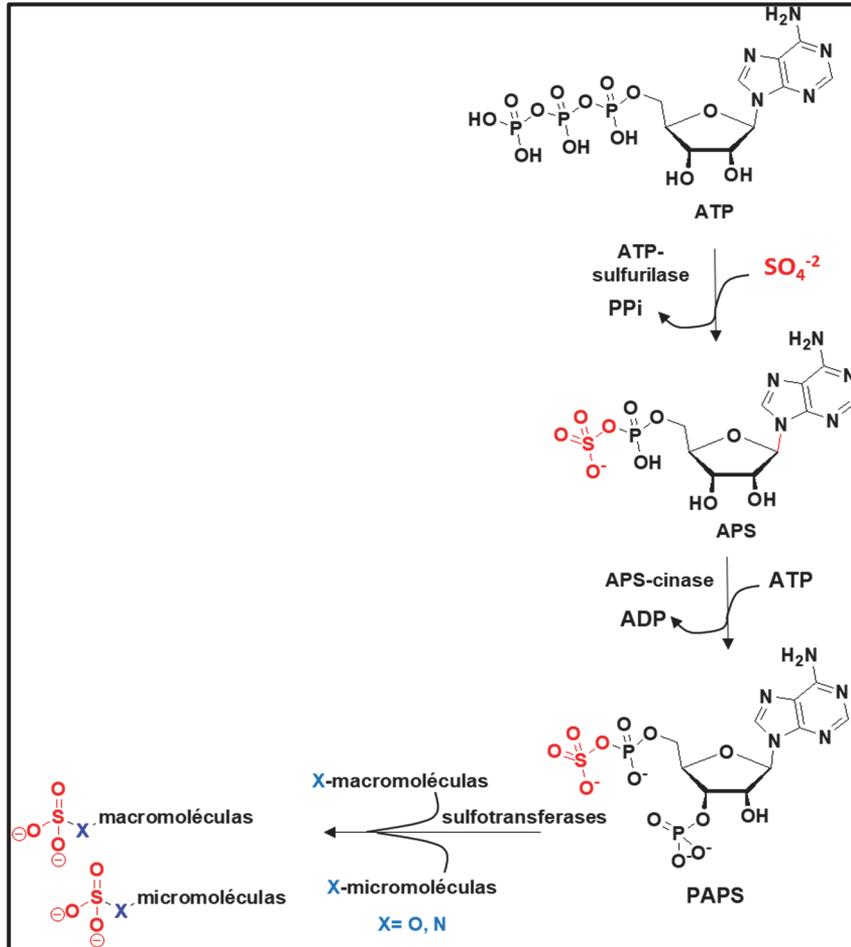


Figura 10: Biossíntese da 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato e seu papel como co-substrato e doador de íons SO_3^- para reações de sulfoconjugação com micro- e macromoléculas.

Abreviações: PAPS=3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato; APS=adenosina 5'-fosfosulfato;

ATP=adenosina trifosfato; ADP=adenosina difosfato; PPi=pirofosfato;

macromoléculas=proteínas, lipídeos, carboidratos, etc; micromoléculas=fármacos,

hormônios, neurotransmissores, etc.

10 - **S-adenosilmetionina(SAM) e seus efeitos biológicos**

De estrutura química peculiar, contendo íon sulfônico quiral altamente energético, a *S*-adenosilmetionina (SAM) é o principal doador de grupo metila em organismos vivos. Seu diastereoisômero *S,S* é a forma biologicamente ativa, embora quantidades minoritárias do isômero *R,S* sejam observadas *in vivo*.

As vias bioquímicas nas quais aSAM é substrato envolve três tipos principais de reações: transmetilação, transsulfuração e metilação.

A transmetilação é responsável pela transferência do grupo metila, a partir da *S*-adenosilmetionina, para subunidade nucleofílica (também chamada subunidade aceptor) presente na estrutura de proteínas, fosfolipídios, catecolaminas, hormônios e ácidos nucleicos, gerando como subproduto a *S*-adenosil-homocisteína (SAH). Dada a reatividade do íon sulfônico, além dos produtos de *S*-, *N*- e *O*-metilação, são observados a formação de produtos *C*-alquilados, a exemplo da metilação do DNA.

A SAH é um forte inibidor competitivo de metiltransferases SAM-dependentes. Desta forma, as reações de transmetilação, catalisada por estas enzimas, são controladas pela concentração do subproduto (*i.e.*,SAH), que pode ser hidrolisado em homocisteína e adenosina. Entretanto, dada a reversibilidade

do processo, o acúmulo de homocisteína leva ao aumento da concentração de SAH, uma vez que o equilíbrio dinâmico favorece sua formação, o que torna a homocisteína um elemento chave do processo. Por esta razão, os organismos vivos possuem mecanismo específico para controle da concentração de homocisteína, que se baseia em sua conversão irreversível a cisteína e GSH, envolvendo reação de transsulfuração. A homocisteína pode ainda ser convertida a metionina através de remetilação, catalisada pela metionina sintase dependente de vitamina-B12, que utiliza o 5-metiltetraidrofolato como co-substrato (**Figura 11**).

Esta intrincada via bioquímica, esquematizada na **Figura 11**, tem a *S*-adenosilmetionina (SAM) como elemento central. Quando sua concentração está baixa, a síntese de metionina e SAM é preservada através do desvio do metabolismo da homocisteína, favorecendo as reações de remetilação em detrimento da transsulfuração. Em contrapartida, quando a concentração fisiológica de SAM está alta, as reações de transsulfuração predominam.

Desta forma, a *S*-adenosilmetionina (SAM) não é meramente um intermediário do catabolismo de metionina. Ela exerce importante controle intracelular, inibindo ou regulando a expressão das enzimas envolvidas em sua biossíntese, em resposta às alterações fisiológicas ou fisiopatológicas. O mal funcionamento desta via contribui para doenças neurodegenerativas, interfere com o controle epigenético da expressão gênica e altera a homeostasia redox das células.

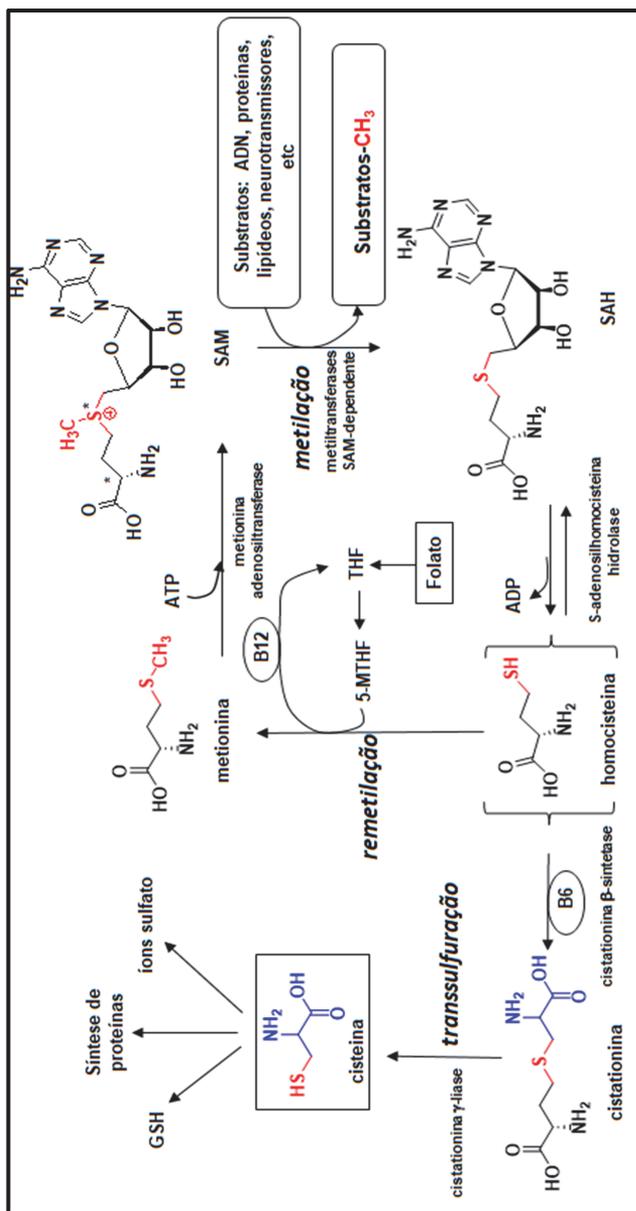


Figura 11: Reações bioquímicas de metilação, transsulfuração e remetilação, envolvendo a participação S-adenosilmetonina e aminoácidos sulfurados.

Abreviações: SAM=S-adenosilmetonina; SAH=S-adenosilhomocisteína; ADP=adenosinomonofosfato; Folato=ácido fólico (ácido pteroil-L-glutâmico) ou Vitamina B9; THF=tetraidrofolato, 5-MTHF=5-metiltetraidrofolato, GSH=glutationa, B12=vitamina B12, B6=vitamina B6.

11 - Insulina: uma macromolécula sulfurada

A insulina é um polipeptídeo sintetizado em humanos pelas células- β das ilhotas de Langerhans do pâncreas, a partir do precursor preproinsulina. Estruturalmente, é composta por duas cadeias peptídicas. A cadeia A, com 21 resíduos de aminoácidos, e a cadeia B, contendo 30 resíduos, totalizando 51 aminoácidos e massa molecular de aproximadamente 5808 daltons. As cadeias mantêm-se unidas através de duas pontes dissulfeto (-S-S-) intermoleculares, envolvendo os resíduos de cisteína das cadeias A e B (**Figura 12**). Esta macromolécula sulfurada, de ocorrência natural, é um hormônio vital para o metabolismo de glicose e produção de energia pelo corpo. A incapacidade das células- β pancreáticas produzirem insulina ou a resistência dos tecidos periféricos a este hormônio levam ao surgimento do Diabetes Mellitus tipo I e tipo 2, respectivamente.

A descoberta da insulina e sua aplicação no tratamento do Diabetes são consideradas um marco importante, com reconhecimento pela premiação Nobel de Medicina e Fisiologia em 1923, concedido a Frederick Grant Banting.

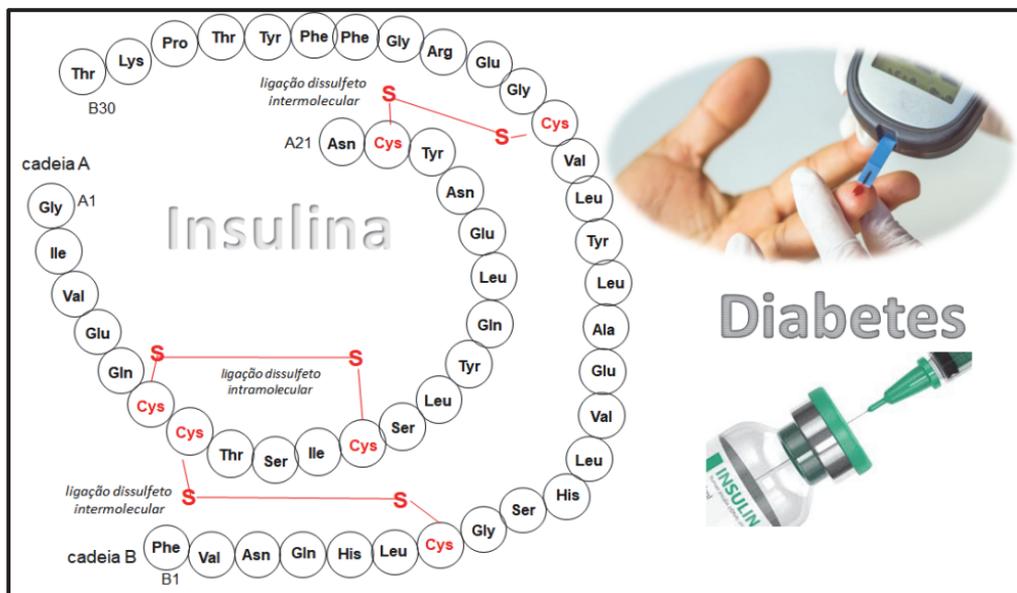


Figura 12: Estrutura 2D do hormônio insulina, com as respectivas ligações dissulfeto intermoleculares e intramoleculares, e seu uso para o tratamento do Diabetes.

Abreviações: Gly=Glicina; Ala=Alanina; Leu=Leucina; Val=Valina; Ile=Isoleucina; Pro=Prolina; Phe=Fenilalanina; Ser=Serina; Thr=Treonina; Cys=Cisteína; Tyr=Tirosina; Asn=Asparagina; Gln=Glutamina; Asp=Aspartato; Glu=Glutamato; Arg=Arginina; Lys=Lisina; His=Histidina; Trp=Triptofano; Met =Metionina.

12 - Grupos funcionais sulfurados

O enxofre é um elemento químico versátil e devido à variação de seu estado de oxidação (+6 a -2), diversos grupos funcionais podem ser formados a partir dele. A **Figura 13** exemplifica os grupos funcionais sulfurados encontrados em estruturas de fármacos e compostos bioativos, tais como os tióis, tioéteres, dissulfetos, tioésteres, tioamidas, tioureias, ditiocarbamatos, tiocarbamatos, tiosemicarbazidas e tiosemicarbazonas, que exploram o caráter bivalente do enxofre. Os sulfóxidos e as sulfonas, por sua vez, são grupos que exploram a capacidade do enxofre de realizar ligações coordenadas de 2 e 4 elétrons, respectivamente. A variação dos substituintes das ligações simples do grupo sulfona conduz a uma miríade de grupos funcionais de alta prevalência em fármacos, metabólitos e moléculas de atividade biológica, a exemplo das sulfonamidas, ácidos sulfônicos, sulfamatos, sulfatos, sulfonatos, ácidos sulfâmicos, sulfamidas, sulfonilidrazidas, sulfonilidrazonas, sulfonilureias, vinilsulfonas e acilsulfonamidas.

A troca de um dos átomos de oxigênio do grupo sulfona (RSO_2R_1) pelo grupo NH dá origem as sulfoximinas, cuja variação no substituinte R pode levar a criação dos grupos sulfurados conhecidos por sulfonimidamida, sulfonimidoil-hidrazida, sulfonimidoil-hidroxiâmina, ditiofosfatos e tiofosfatos (**Figura 14**). Embora raros, estes grupos funcionais sulfurados podem ser encontrados na estrutura de pesticidas e inseticidas de origem sintética, a exemplo do sulfoxaflor, suloxifen, malathion, paraoxon, etc.

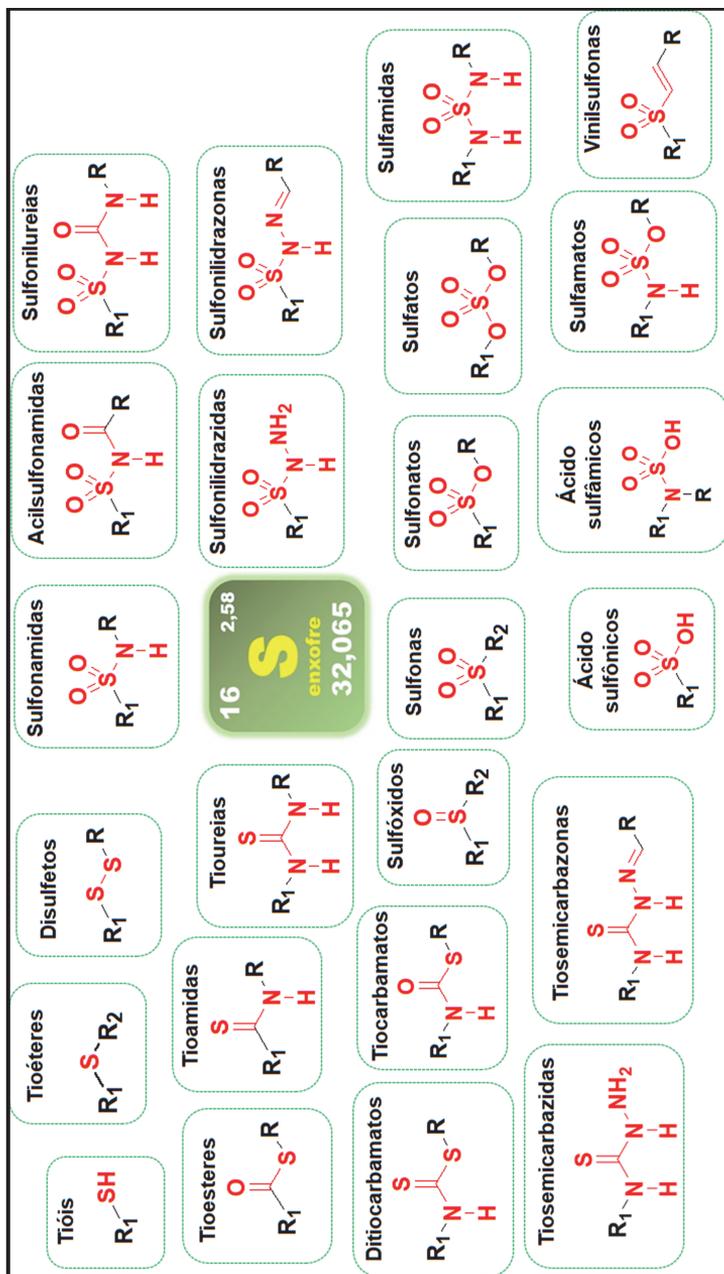


Figura 13: Exemplos de grupos funcionais sulfurados presentes na estrutura de fármacos e compostos bioativos.

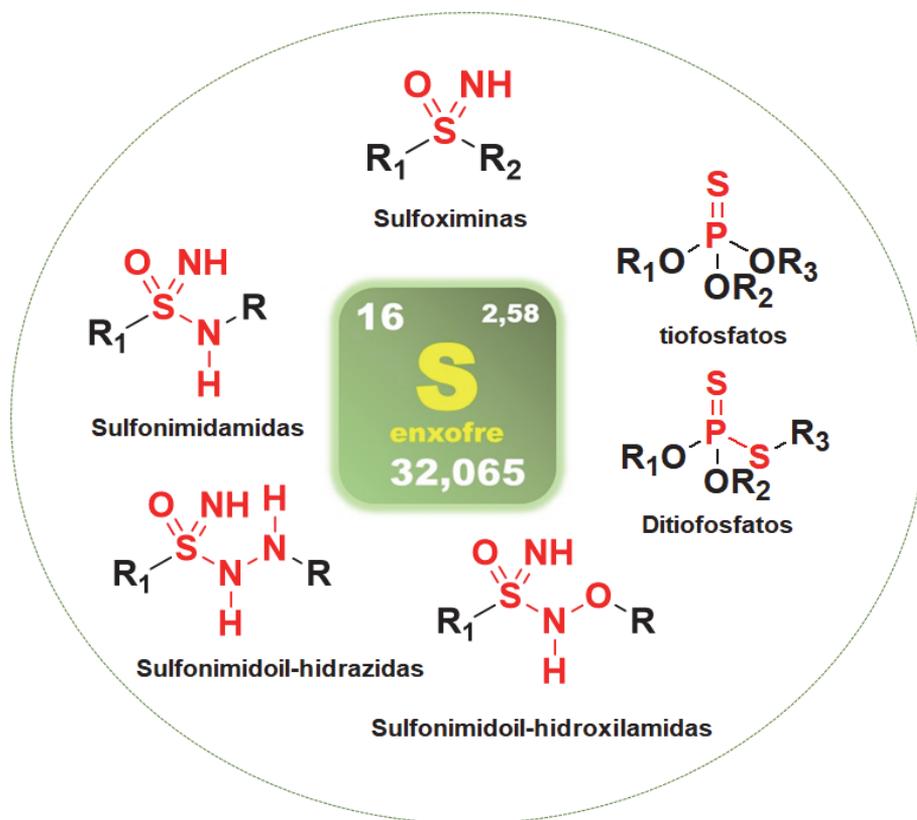


Figura 14: Exemplos de grupos funcionais sulfurados raros encontrados na estrutura de pesticidas e inseticidas

13 - Heterociclos sulfurados

A presença de enxofre em heterociclos é um atributo da diversidade molecular e reatividade diferenciada, permitindo explorá-los para a obtenção de compostos com propriedades biológicas diversas.

Dentre os anéis sulfurados não aromáticos, a tiazolidinediona é o mais comum sendo encontrada, por exemplo, no arranjo molecular do fármaco rosiglitazona, aprovado para o tratamento do Diabetes tipo-2. (**Figura 15**)

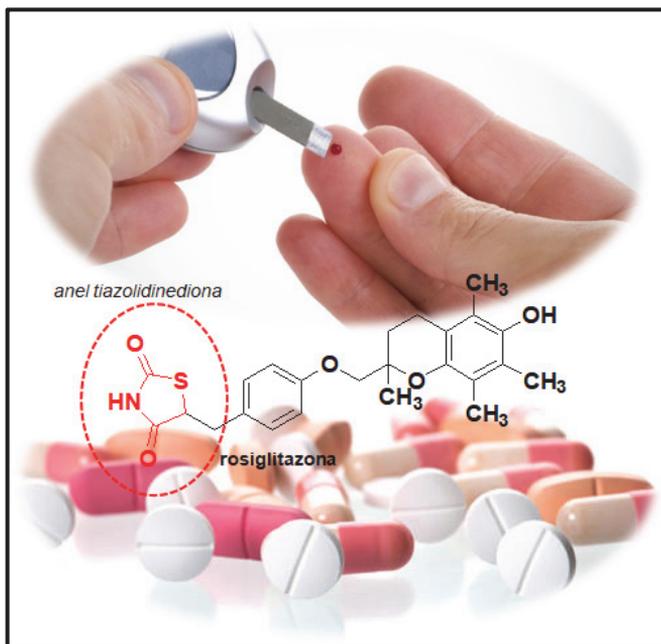


Figura15: Presença do anel tiazolidinediona na estrutura do fármaco rosiglitazona, aprovado para o tratamento do Diabetes tipo-2.

Três outros importantes sistemas heterocíclicos sulfurados merecem destaque, a saber: fenotiazina, benzotiazina e benzotiadiazina (**Figura 16A**). O primeiro é amplamente usado como arcabouço molecular, como na descoberta de fármacos anti-histamínicos, a exemplo da prometazina (**Figura 16B**). Os dois outros, em sua versão oxidada, foram amplamente usados para obtenção de fármacos anti-inflamatórios e diuréticos, como o piroxicam e a clorotiazida, respectivamente (**Figura 16 C e D**).

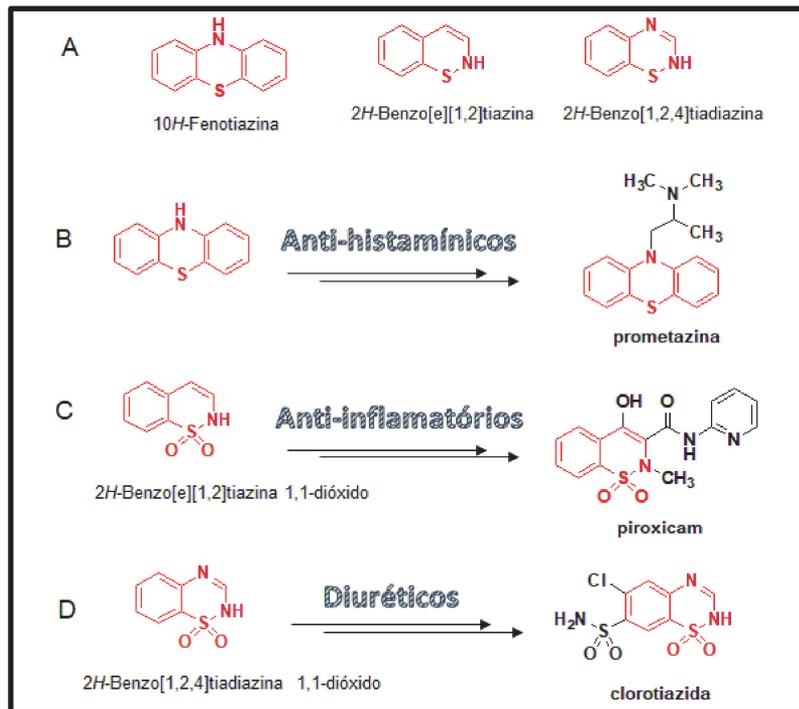


Figura 16: Exemplos de sistema bicíclico sulfurado e sua presença na estrutura de fármacos disponíveis na clínica médica.

Os anéis aromáticos sulfurados contendo seis elétrons- π , mono- ou bifuncionalizados, a exemplo do tiofeno, isotiazola, [1,2,5]tiadiazola, [1,2,4]tiadiazola e tiazola, são recorrentes nas estruturas de fármacos, conforme demonstram a duloxetina, nizatidina, timolol e ceftarolina (**Figura 17**). A combinação destes anéis com o benzeno origina sistemas bicíclicos aromáticos de dez elétrons- π , representados pelo benzotiofeno, benzotiazola e benzo[1,2,5]tiadiazola. À semelhança dos aromáticos sulfurados simples (*i.e.*, monocíclico), são encontrados no arcabouço molecular de estruturas mais complexas detentoras de diferentes propriedades biológicas, tais como a raloxifeno, riluzol e tizanidina (**Figura 18**).

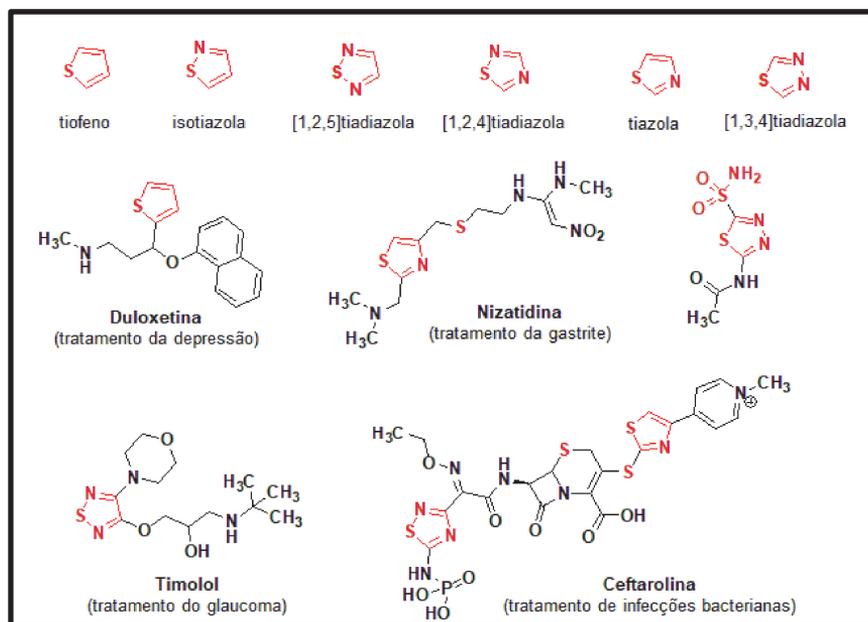


Figura 17: Anéis aromáticos sulfurados de 6 elétrons- π e sua presença na estrutura de fármacos disponíveis na clínica médica.

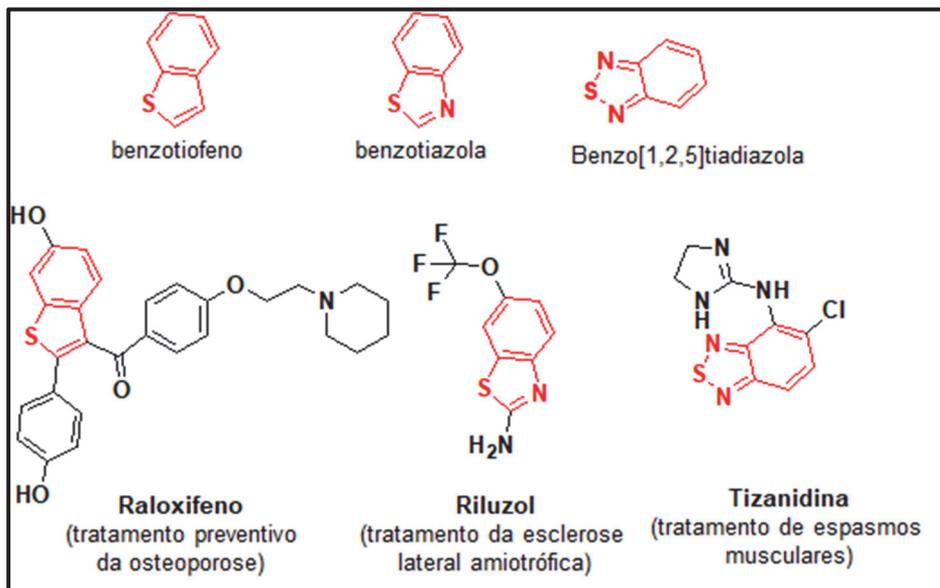


Figura 18: Anéis aromáticos sulfurados de 10 elétrons- π e sua presença na estrutura de fármacos disponíveis na clínica médica.

14 - Fármacos organossulfurados

O enxofre é um elemento químico bastante prevalente na estrutura de fármacos e compostos com propriedades biológicas. É encontrado sob a forma de composto organossulfurado, representativo de um ou mais grupos funcionais exemplificados na **Figura 13**. Frequentemente, os grupos funcionais sulfurados são considerados pontos farmacofóricos essenciais à interação do fármaco ao seu receptor biológico. Dentre os grupos mais prevalentes, as sulfonamidas (RSO_2NHR_1) têm um papel de destaque. Não somente pela diversidade de fármacos, de diferentes classes terapêuticas (e.x., diuréticos, anticonvulsivantes, hipoglicemiantes, anti-retrovirais, anti-inflamatórios, anti-tumorais, etc), que contém em sua estrutura esta subunidade, como também por razões históricas, haja vista que o primeiro antimicrobiano de origem sintética era um derivado sulfonamídico (*i.e.*, Prontosil). A descoberta do Prontosil inaugurou a era da antibiótico-terapia, conhecida à época por sulfaterapia (**Figura 19**). O reconhecimento a essa importante descoberta resultou na laureação com o prêmio Nobel de Medicina, em 1939, ao pesquisador alemão Gerhard Domagk, pioneiro em demonstrar as propriedades antibacterianas do Prontosil.

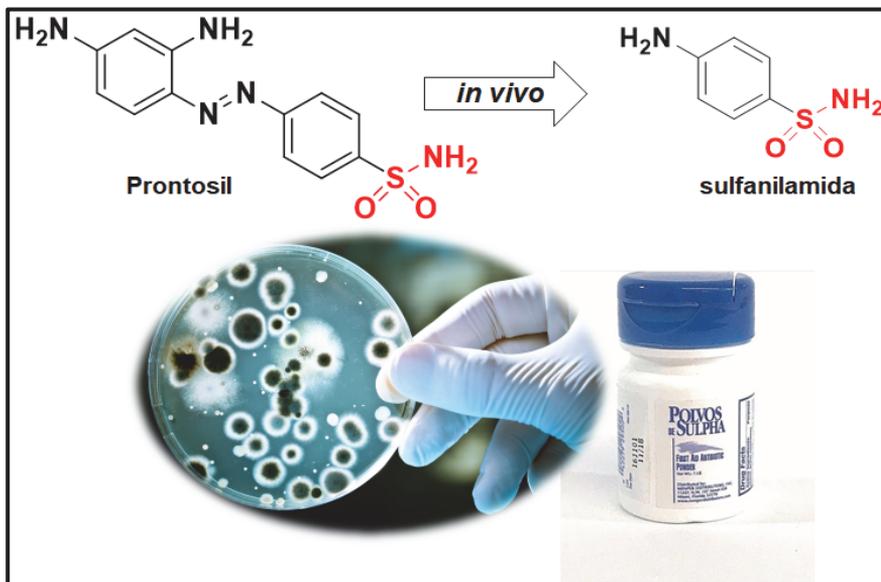


Figura 19: Prontosil e seu metabólito ativo (*i.e.*, sulfanilamida) de propriedade antibacteriana, exemplos de compostos organossulfurados contendo o grupo funcional sulfonamida.

A descoberta da penicilina G, pelo cientista escocês Alexander Fleming, é de forma irrefutável um marco de suma importância na descoberta de fármacos anti-infecciosos. De origem natural, a penicilina G foi comercializada para fins medicinais em 1942, rendendo a seu descobridor o Prêmio Nobel de Medicina, em 1945. Provida de efeito bactericida, a penicilina mostrou-se mais eficaz que as sulfas antimicrobianas, que detêm ações bacteriostáticas, sendo amplamente utilizada no tratamento de infecções promovidas por bactérias gram-positivas, a exemplo de pneumonias, faringite estreptocócica, sífilis, enterocolite, difteria, leptospirose, etc. À semelhança das sulfas, este fármaco, emblemático, também traz em sua estrutura o átomo de enxofre, desta vez na

forma de um tioéter cíclico - contido no anel penam (4-tia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptano)-7-ona), típico dos derivados penicilínicos (**Figura 20**). Estrutura semelhante é encontrada nos antibióticos da classe das cefalosporinas, que apresentam o átomo de enxofre contido no núcleo cefem (5-tia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-eno)-8-ona) (**Figura 20**).

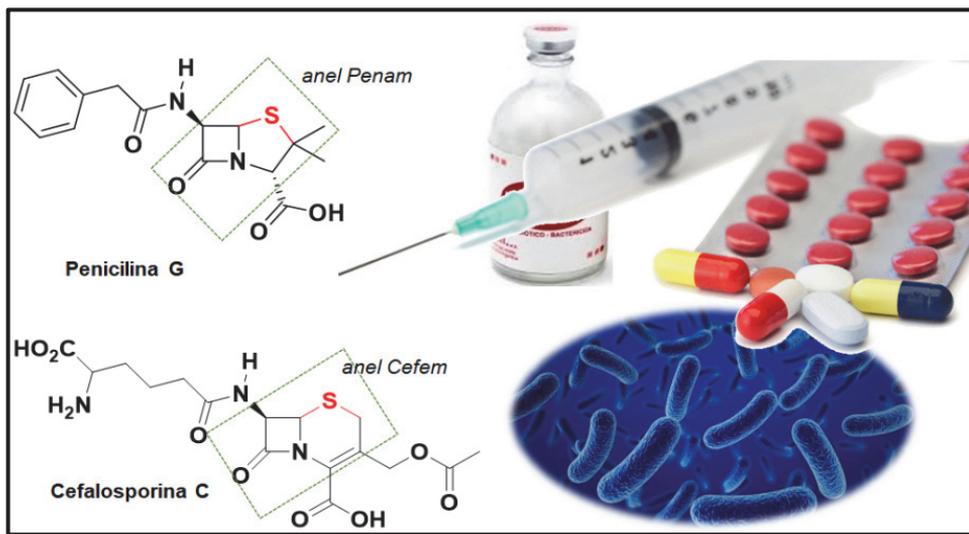


Figura 20: Penicilina G e cefalosporina C, antibióticos de origem natural, organossulfurados, providos de potente ação bactericida.

Vários outros fármacos organossulfurados constituíram inovações farmacêuticas importantes para o tratamento das mais diversas doenças, a exemplo da cimetidina e do omeprazol – para o tratamento da úlcera gástrica – dasildenafila – para tratamento da disfunção erétil – do zarfilukaste– para tratamento da asma brônquica – do aztreonam e tolnaftato – para tratamento

de infecções causadas por bactérias gram-negativas e fúngicas, respectivamente– do dissulfiram e acamprosato – para o tratamento do alcoolismo – do apremilast– para tratamento da artrite psoriásica ativa – do busulfan para o tratamento do câncer – do macitentano – para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar - do topiramato – para tratamento da epilepsia – do captopril – para tratamento da hipertensão arterial– da fluticasona – para o tratamento da rinite alérgica – da glimepirida – para o tratamento do diabetes – do metimazol – para tratamento do hipertireoidismo – da metisazona – usada como antiviral– da furosemida – usada como diurético – da etionamida – usada como agente antituberculose – a eptifibatida – usada como antiplaquetário – a dipirona – usada como analgésico – entre muitos outros **(Figura 21)**.

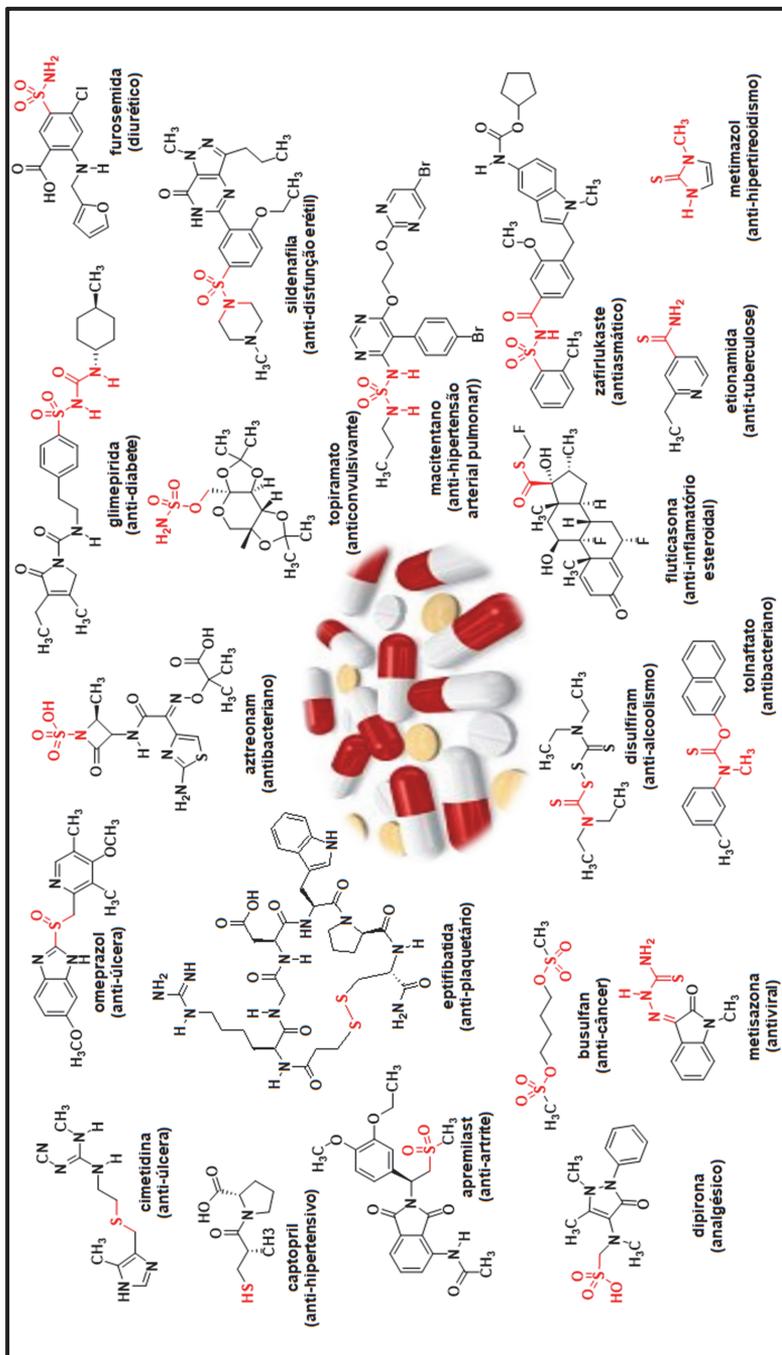


Figura 21: Exemplos de fármacos organossulfurados com diferentes aplicações terapêuticas.

15 - Elementos da tabela periódica em medicina

Os fármacos, princípios ativos dos medicamentos, são moléculas químicas. Em sua ampla maioria são compostos orgânicos de origem sintética ou de fontes naturais. Como tais, são compostos de carbono constituídos por múltiplas ligações covalentes do tipo carbono-carbono (C-C), carbono-hidrogênio (C-H), carbono-heteroátomo, envolvendo ligações simples, duplas e triplas (de menor prevalência).

Em linhas gerais, acompanhamos com os exemplos explicitados nas **Figuras 15 a 21** que, além da presença obrigatória dos elementos carbonos e hidrogênio, há uma elevada incidência de elementos não metálicos, provenientes dos grupos 5A, 6A e 7A da tabela periódica, na arquitetura molecular dos diversos fármacos que compõem o arsenal terapêutico contemporâneo.

De fato, a capacidade do carbono de realizar ligações múltiplas com os elementos da família dos calcogênios, halogênios e com o nitrogênio e fósforo, permite imaginar e construir várias possibilidades combinatórias, que levam ao desenho e obtenção de padrões estruturais diversos. Fato que beneficia a

criatividade molecular e auxilia a inovação em projetos de descoberta de novas moléculas bioativas.

Dentre a família dos calcogênios, o oxigênio (O) e o enxofre (S) são hegemônicos, embora, mais recentemente, o selênio (Se) seja explorado como elemento bivalente alternativo, estando presente na estrutura do aminoácido selenocisteína, da selenometionina e do protótipo anti-inflamatório e antioxidante ebselen (**Figura 22**).

Outro elemento de caráter hegemônico é o nitrogênio (N), que juntamente com o oxigênio (O), são frequentemente encontrados em número superior a um por molécula bioativa, conferindo pontos importantes para ligações de hidrogênio com receptores biológicos.

Junto à família dos halogênios, encontramos os próximos elementos preponderantes na estrutura de fármacos e compostos bioativos: o flúor (F) e o cloro (Cl).

Presente no ar, solo e águas, o flúor é o 13º elemento mais abundante na natureza. Conhecido e popularizado pelo seu efeito preventivo da cárie dentária, suas ações na medicina transcendem este efeito e incluem sua presença marcante na estrutura de anestésicos gerais e de inúmeros fármacos, onde, amiúde, exerce proteção metabólica e influência no balanço hidrolipídico das moléculas (**Figura 22**).

Embora possam exercer papel semelhante, os elementos bromo (Br) e iodo (I) são raros na estrutura de fármacos, fato atribuído ao seu potencial toxicofórico.

O cloro oferece alternativa à substituição do flúor, sempre que não haja comprometimento da interação fármaco-receptor por razões estéricas. Ademais, seu uso em moléculas bioativas explora a indução de efeitos conformacionais, contribuindo para ou desfavorecendo a estabilidade da conformação bioativa e a eventual seletividade por subtipos de receptores ou isoenzimas.

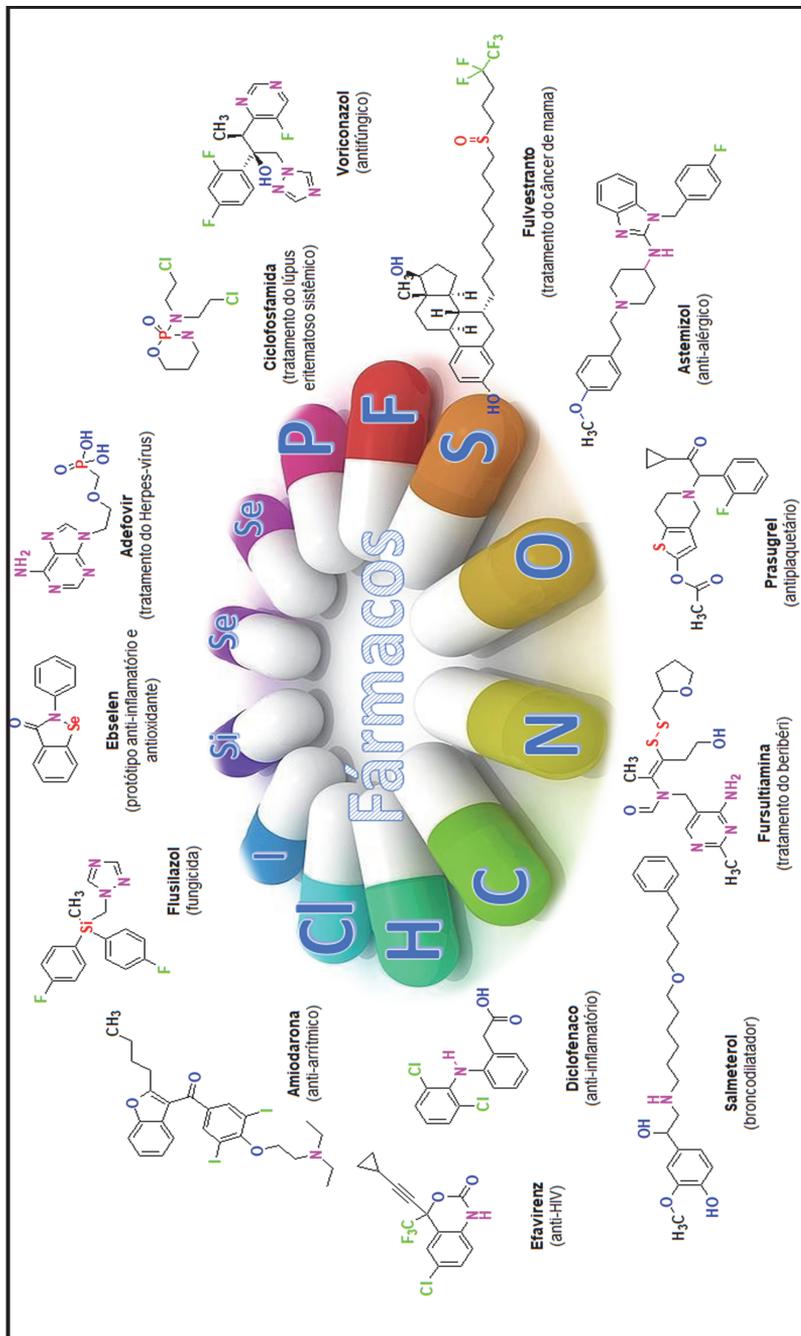


Figura 21: Elementos da tabela periódica encontrados na estrutura de fármacos.

Referências Bibliográficas

- 1- Ansari,R.; Mahta, A.; Mallack, E.; Luo, J. J. Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review. **Journal of Clinical Neurology**, 10, 281–288, 2014.
- 2- Blancou, J. History of disinfection from early times until the end of the 18th century. **Scientific and Technial Review of the Office International des Epizooties**, 14, 31-39, 1995.
- 3- Cavallaro, R. A.; Fuso, A.; d’Erme, M.; Miraglia, N.; Martire, S.; Scarpa S.; Mosca, L. Role of S-adenosylmethionine in the Modulation of Oxidative Stress-Related Neurodegeneration. **International Journal of Clinical Nutrition and Dietetics**, 1, 109,2016.
- 4- Čolović, M. B.; Vasić, V. M.; Djurić, D. M.; Krstić, D. J. Sulphur-containing Amino Acids: Protective Role Against Free Radicals and Heavy Metals. **Current Medicinal Chemistry**, 2, 324-335, 2018.
- 5- Forman, H. J.; Zhang, H.; Rinna, A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, andbiosynthesis. **Molecular Aspects of Medicine**, 30, 1–12, 2009.
- 6- Fröjdö S.; Vidal H.; Pirola L. Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: A review of the current evidence from humans. **Biochimica et Biophysica Acta**, 1792, 83–92, 2009.
- 7- Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, 58, 8315–8359, 2015.

- 8- Gupta, A. K.; Nicol K. The use of sulfur in dermatology. **Journal of Drugs Dermatology**, 3,427-431, 2004.
- 9- Isanbor, C.; O'Haga, D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents. **Journal of Fluorine Chemistry**, 127, 303–319, 2006.
- 10- Jiang X; Huang L-F; Zheng S-H; Chen S-L. Sulfur fumigation, a better or worse choice in preservation of Traditional Chinese Medicine? **Phytomedicine**, 20, 97-105, 2013.
- 11- Klaassen, C.D.; Boles, J. W. The importance of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) in the regulation of sulfation. **FASEBJ**, 11, 404-418, 1997.
- 12- Krishnana, H. B.; Jez, J. M. Review: The promise and limits for enhancing sulfur-containing amino acid content of soybean seed. **Plant Science**, 272, 14–21, 2018.
- 13- Leslie, K. S.; Millington, G. W. M.; Levell, N. J. Sulphur and skin: from Satan to Saddam! **Journal of Cosmetic Dermatology**, 3, 94 –98, 2004.
- 14- Lieber, C. S.; Packer, L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects - an introduction. **American Journal of Clinical Nutrition**, 76, 1148S–50S, 2002.
- 15- Lushchak, V. I. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. **Journal of Amino Acids**, 1-26, 2012.
- 16- Mato, J. M.; Alvarez, L.; Ortiz, P.; Pajares, M. A. S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. **Pharmacology Therapy**, 73,265-80, 2007.

- 17- Nimni, M. E.; Han, B.; Cordoba, F. Are we getting enough sulfur in our diet? **Nutrition & Metabolism**, 4, 24, 2007.
- 18- Parcell, S. Sulfur in Human Nutrition and Applications in Medicine. **Alternative Medicinal Review**, 7, 22-44, 2002.
- 19- Reich, H. J.; Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium. **ACS Chemical Biology**, 11, 821–841, 2016.
- 20- Ripps, H.; Shen, W. Review: Taurine: A “very essential” amino acid. **Molecular Vision**, 18, 2673-2686, 2012.
- 21- Selhub, J. Homocysteine metabolism. **Annual Review in Nutrition**, 19, 217-246, 1999.
Stipanuk, M. H. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. **Annual Review in Nutrition**, 24, 539-577, 2004.
- 22- Scott, K A.; Njardarson, J, T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. **Topics in Current Chemistry (Z)** 376,5, 2018.
- 23- Toohey, J. I.; Cooper, A. J. L. Thiosulfoxide (Sulfane) Sulfur: New Chemistry and New Regulatory Roles in Biology. **Molecules**, 19, 12789-12813, 2014.
- 34- Quianzon, C. C.; Cheikh, I. History of insulin. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, 2, 18701, 2012.
- 25- Wilcox, G. Insulin and Insulin Resistance. **Clinical and Biochemical Review**, 26, 19-39, 2005.



Uma produção SBQ - Sociedade Brasileira de Química

www.sbq.org.br