

FUNDAMENTOS TEÓRICOS PARA DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS EM HEME-PROTEÍNAS POR MEIO DE SUAS PROPRIEDADES MAGNÉTICAS

THEORETICAL FOUNDATIONS FOR DETECTING STRUCTURAL CHANGES IN HEME-PROTEINS THROUGH THEIR MAGNETIC PROPERTIES

Emanuel Nicolás Dias Pereira¹, Enayle Soares Vieira¹, Larissa Mirelle de Oliveira Pereira²

1 Acadêmico do curso de medicina da Afya Centro Universitário de São João del-Rei. 2 Professora do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de São João del-Rei. Contato: Larissa.pereira@afya.com.br.

1 INTRODUÇÃO

O infarto do miocárdio permanece como uma das principais causas de mortalidade global, sendo o tempo para diagnóstico preciso fator crítico para o prognóstico do paciente. A mioglobina, marcador bioquímico liberado precocemente na circulação durante a lesão do tecido muscular cardíaco, constitui alvo molecular promissor para estratégias de detecção precoce. Entretanto, a confiabilidade dos métodos atuais de dosagem pode ser comprometida por diversos fatores, o que evidencia a necessidade de explorar novas abordagens diagnósticas (Lehninger, 1982).

Nesse contexto, propriedades físicas de biomoléculas, ainda pouco exploradas na prática clínica, emergem como fronteira inovadora. Particularmente, as propriedades magnéticas de complexos metálicos em sistemas biológicos, como o íon ferro presente no grupo heme da mioglobina, têm despertado interesse científico. Estudos fundamentais em bioquímica estabeleceram o papel central do heme nos processos de transporte de oxigênio e transferência de elétrons (Collman; Boulatov; Sunderland, 2003).

Pesquisas recentes avançaram na compreensão de como o estado de spin do ferro no centro do heme influencia diretamente a estrutura eletrônica da molécula e suas propriedades macroscópicas (Deo *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2014). Demonstrou-se que diferentes estados de spin podem ser acessíveis ao heme, dependendo do ambiente molecular e da ligação com ligantes, como o oxigênio, levando a misturas de estados de spin dependentes da temperatura (Wilson *et al.*, 2013; Kitagawa; Obata; Oda, 2016). Essa sensibilidade do estado de spin a alterações no ambiente bioquímico constitui princípio fundamental potencialmente explorável para fins diagnósticos.

A viabilidade de investigação magnética em sistemas biológicos já foi comprovada em outras aplicações. Técnicas como a magnetoforese foram desenvolvidas para separar células sanguíneas com base na susceptibilidade magnética do conteúdo de heme, demonstrando que diferentes estados da hemoglobina (oxigenada versus desoxigenada) respondem de maneira distinta a campos magnéticos aplicados (Zborowski *et al.*, 2003; Norina; Shalygin, 2014). Essa capacidade também foi explorada na separação de eritrócitos infectados pelo parasita da malária, que acumulam hemozoína, cristal de heme com propriedades magnéticas específicas (Kuter *et al.*, 2012; Mitamura; Okamoto, 2015).

Do ponto de vista teórico, a relação entre estrutura eletrônica e propriedades magnéticas é amplamente estabelecida. O modelo de Stoner descreve como a energia de troca entre elétrons desemparelhados influencia a formação de momentos magnéticos e, consequentemente, a susceptibilidade magnética de um material (Stoner, 1939; Buschow; De Boer, 2003). Além disso, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) constitui ferramenta computacional consolidada para investigar propriedades eletrônicas e estados de spin em sistemas complexos, permitindo prever comportamentos magnéticos a partir de princípios fundamentais (Kohn; Becke; Parr, 1996; Neese, 2012).

Diante disso, a literatura científica oferece embasamento consistente para a hipótese de que alterações conformacionais na mioglobina, induzidas por evento isquêmico, possam modificar o estado de spin do ferro em seu grupo heme, resultando em variação mensurável de sua susceptibilidade magnética. O objetivo desta revisão é sintetizar os fundamentos teóricos que sustentam a correlação entre estrutura do heme, estados de spin e propriedades magnéticas, justificando a investigação dessa relação como base para novo método diagnóstico.

2 MÉTODO

Esta revisão da literatura foi conduzida com base em lista predefinida de referências fundamentais fornecida pela equipe do projeto, abrangendo as áreas de bioquímica, biofísica, química quântica e magnetismo.

A análise concentrou-se na extração e síntese de conceitos teóricos e evidências experimentais indiretas que sustentassem a viabilidade de detectar alterações na mioglobina por meio de suas propriedades magnéticas. Foram priorizados princípios físicos gerais, como

a relação entre estados de spin e susceptibilidade magnética em complexos de ferro, bem como a aplicação de cálculos baseados em DFT para previsão dessas propriedades, evitando-se a divulgação de dados quantitativos específicos ou detalhes metodológicos proprietários.

3 RESULTADOS

A análise das referências confirmou base teórica robusta para a proposta investigativa, destacando-se os seguintes pontos:

Centralidade do heme: o grupo heme, presente na mioglobina e na hemoglobina, constitui centro metálico biologicamente versátil cujo estado de spin do ferro (baixo, intermediário ou alto) é sensível ao microambiente molecular, incluindo ligação de oxigênio e alterações celulares (Collman; Boulatov; Sunderland, 2003; Wilson *et al.*, 2013; Kitagawa; Obata; Oda, 2016).

Correlação spin–propriedades magnéticas: sistemas com elétrons desemparelhados, como o ferro em estado de spin alto, apresentam paramagnetismo e susceptibilidade magnética superior à de sistemas diamagnéticos (Zborowski *et al.*, 2003; Stoner, 1939).

Sensibilidade do estado de spin: evidências experimentais e teóricas indicam que o estado de spin pode transicionar em resposta a mudanças no ligante axial, na geometria molecular ou no ambiente eletrostático (Deo *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2014; Reed *et al.*, 1980).

Capacidade preditiva da DFT: cálculos baseados em DFT são reconhecidos como ferramenta válida para determinação do estado fundamental de spin e análise de propriedades eletrônicas em complexos de heme (Kohn; Becke; Parr, 1996; Neese, 2012).

Precedente em aplicações biomédicas: a exploração diagnóstica de propriedades magnéticas já foi demonstrada na detecção de hemozoína na malária, comprovando que diferenças de susceptibilidade magnética podem ser exploradas em ambientes biológicos complexos (Kuter *et al.*, 2012; Mitamura; Okamoto, 2015).

4 CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica demonstra de forma *consistente* que alterações no estado de spin do ferro no grupo heme, decorrentes de modificações no ambiente molecular, resultam em variações mensuráveis de suas propriedades magnéticas.

Esse princípio físico-bioquímico, aliado à capacidade preditiva da DFT e ao precedente de aplicações magnéticas em sistemas biológicos, fornece fundamento teórico sólido para investigação de correlação entre eventos isquêmicos e alterações magnéticas na mioglobina, abrindo perspectivas para desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas.

REFERÊNCIAS

- BUSCHOW, K. H. J.; DE BOER, F. R. *Physics of magnetism and magnetic materials*. New York: Springer, 2003.
- COLLMAN, J. P.; BOULATOV, R.; SUNDERLAND, C. J. *The porphyrin handbook*. San Diego: Academic Press, 2003.
- DEO, V. *et al.* *Scientific Reports*, v. 5, p. 9487, 2015.
- KITAGAWA, N.; OBATA, M.; ODA, T. *Chemical Physics Letters*, v. 643, p. 119–123, 2016.
- KOHN, W.; BECKE, A. D.; PARR, R. G. Density functional theory of electronic structure. *Journal of Physical Chemistry*, v. 100, p. 12974–12974, 1996.
- KUTER, D. *et al.* *Inorganic Chemistry*, v. 51, p. 10233–10233, 2012.
- LEHNINGER, A. L. *Principles of biochemistry*. New York: Worth Publishers, 1982.
- MITAMURA, Y.; OKAMOTO, E. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 380, p. 54–54, 2015.
- NEESE, F. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, v. 2, p. 73–73, 2012.
- NORINA, S. B.; SHALYGIN, A. N. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 2, p. 1, 2014.
- REED, C. A. *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, v. 102, p. 2302–2302, 1980.
- STONER, E. C. Collective electron ferromagnetism. *Proceedings of the Royal Society of London A*, v. 169, p. 339–349, 1939.
- WEBER, C. *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 111, p. 5790–5794, 2014.
- WILSON, S. A. *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 110, p. 16333–16338, 2013.
- ZBOROWSKI, M. *et al.* *Biophysical Journal*, v. 84, p. 2638–2638, 2003.