

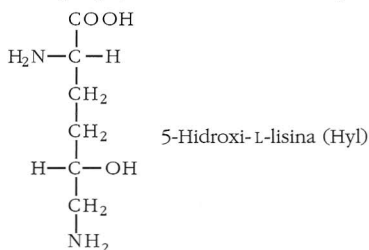
Outros exemplos de reacções de hidroxilação de grande importância biológica são a conversão da fenilalanina em tirosina, numa reacção catalisada pela fenilalanina 4-mono-oxigenase, a conversão da tirosina em di-hidroxifenilalanina, catalisada pela tirosina 3-H. ou tirosina 3-mono-oxigenase (EC 1.14.16.2) e a conversão da dopamina em norepinefrina, catalisada pela dopamina β -H.

As mono-oxigenases, conjuntamente com as di-oxigenases, são extensivamente utilizadas pelas bactérias na degradação de compostos aromáticos, assumindo, por isso, uma importância fundamental no ciclo do carbono da biosfera.

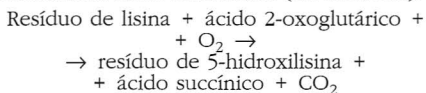
R. BOAVIDA FERREIRA

hidroxilisina — BIOQ. Abreviatura: Hyl.

É um γ aminoácido raro das proteínas, sendo, por isso, sintetizada por modificação covalente, pós-tradução, de resíduos de γ lisina numa cadeia polipeptídica. Por outras palavras, este hidroxiaminoácido não é incorporado directamente no polipéptido durante a síntese proteica.



Os resíduos de 5-hidroxilisina são sintetizados por hidroxilação do peptidil-lisil-tRNA, numa reacção que requer ácido ascórbico (vitamina C), ferro, ácido 2-oxoglúterico e oxigénio molecular, catalisada pela enzima procologénio-lisina, 2-oxoglúterato 5-dioxigenase, também denominada lisina hidroxilase (EC 1.14.11.4):

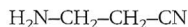


Por este motivo, se for fornecido, a um rato, 5-hidroxilisina marcada com ^{14}C , o colagénio sintetizado não fica radioactivo. No entanto, esta proteína ficará radioactiva se for administrada ^{14}C -lisina ao animal. A lisina hidroxilase catalisa uma reacção que depende da sequência de resíduos de aminoácidos no polipéptido: catalisa apenas a hidroxilação do resíduo Y na sequência Gly-X-Y.

A hidroxilação dos resíduos de lisina é um passo crucial na biossíntese do colagénio, embora o teor em H. varie com o tipo de colagénio considerado. Assim, p. ex., o colagénio bovino do tipo $\alpha 1$ (I) contém 5 resíduos de H. por cada 1000 resíduos de aminoácidos; aquele número é de 11 para o colagénio do tipo $\alpha 2$, de 23 para o $\alpha 1$ (II), de 7 para o $\alpha 1$ (III) e de 49 para o $\alpha 1$ (IV). Os resíduos de H. são importantes pelo grande número de ligações cruzadas que estabelecem entre moléculas de colagénio diferentes. Por outro lado, a glicosilação do colagénio é devida à ligação covalente de cadeias oligossacáridicas com

o grupo oxidrido do carbono 5 dos resíduos de H. Os indivíduos que sofrem do síndrome de Ehlers-Danlos, tipo VI, uma doença hereditária rara no homem, apresentam uma deficiência de lisina hidroxilase; consequentemente, o colagénio produzido apresenta baixos teores de H. e de hidratos de carbono, o que induz a perturbações nas propriedades mecânicas da pele e dos ligamentos.

Alguns resíduos de Hyl das cadeias polipeptídicas do colagénio são oxidados pela lisil oxidase, uma enzima contendo cobre que converte os grupos ϵ -amina em grupos aldeído, de que resulta a formação de resíduos de H. Estes resíduos podem reagir subsequentemente entre si, por condensação aldólica ou com formação de bases de Schiff, permitindo o estabelecimento de ligações cruzadas entre as cadeias do colagénio. A ingestão de sementes da leguminosa *Lathyrus odoratus* conduz ao aparecimento do latirismo. Esta doença é caracterizada por um desenvolvimento deficiente do esqueleto e pela excreção urinária de quantidades anormalmente elevadas de péptidos contendo hidroxiprolina. O princípio activo de *L. odoratus* é o β -aminopropionitrilo,



um inibidor irreversível da lisil oxidase. A ingestão daquelas sementes impede, pois, a oxidação dos grupos ϵ -amina dos resíduos de H. a aldeído. Os indivíduos que sofrem da síndrome de Ehlers-Danlos, tipo V, outra doença hereditária rara no homem, apresentam uma deficiência de lisil oxidase; consequentemente, as suas moléculas de colagénio apresentam menos ligações cruzadas e uma solubilidade anormalmente elevada.

A H. entra também na composição do peptidoglicano ou mureína, uma macromolécula constituinte das paredes celulares das bactérias, bem como da proteína C1q do complemento e da proteína do esmalte dos dentes. A proteína C1q do complemento é composta por 18 cadeias polipeptídicas apresentando uma estrutura de nível quaternário do tipo $\text{A}_6\text{B}_6\text{C}_6$. Os c. 80 resíduos de aminoácidos da extremidade N de cada cadeia contêm repetições da sequência Gly-X-Y característica do colagénio, em que o resíduo X é frequentemente a prolina e o Y a 4-hidroxiprolina ou a 5-hidroxilisina. Derivados hidroxilados da lisina têm também sido encontrados, na forma livre, nalgumas plantas. É o caso, p. ex., da 4-hidroxilisina, detectada em *Salvia officinalis*, e da 5-hidroxilisina, presente em *Medicago sativa*. (γ Hidroxiprolina.)

R. BOAVIDA FERREIRA

hidroxilupanina — γ Lupanina.

hidroximicina — BIOQ. É uma paromomicina, antibiótico aminoglicósido de estrutura química semelhante à da estreptomocina. Tem uma acção antibacteriana também idêntica à da estreptomocina, o mesmo comportamento farmacológico e tendência para provocar danos nos órgãos auditivos e nos rins. Actua sobre a síntese proteica de forma idêntica à da estreptomocina.

C. PINTO RICARDO