

Aluminioaren Toxizitatea I. Aluminio (III) Katioa eta Azido Aspartiko Aminoazidoaren Arteko Elkarrekintzak

(Toxicity of aluminium I. Interactions between the aluminium cation (III) and the aspartic aminoacid)

Ugalde, Jesus M.; Mercero, José M.; Fowler, Joseph E.;
Elorza, José M.
Euskal Herriko Unib.
Kimika Fak.
1072 Posta Kutxa
20080 Donostia

BIBLID [1137-4411 (1999), 5; 197-209]

Lan honetan, aluminio (III) katioaren toxizitatea ulertzeko aurrerapauso bat eman dugu. Horretarako, Ab-Initio metodoa erabili dugu, dentsitate funtzionalaren teoria hain zuzen ere. Arazoa errazago aztertzeko, bere oinarrietan zen -tratu gara, azido aspartiko aminoazido kate azidoaren eta aluminioaren arteko interakzioak aztertuz. Lehenengo, kate azidoa bere talde funtzional ximpleenara murriztu dugu: karboxilato anioia. Ondoren, karboxilato anioiari metil talde bat gehitu diogu kate azidoaren simulazio zehatzagoa izan zedin. Azkenik, lortutako datuak, toxikoa ez den magnesio (II) katioarekin konparatu ditugu.

Giltz-Hitzak: Aluminioa. Magnesio. Azido Aspartikoa. Toxizitatea. Metalak. Aminoazidoak. Ab-Initio. Elkarrekintzak.

En este trabajo hemos intentado comprender mejor la toxicidad que puede tener el catión de aluminio (III) en el organismo. Para ello, hemos utilizado los métodos Ab-Initio, y más concretamente la teoría del funcional de la densidad. Para centrar el problema a su punto crucial, hemos estudiado las interacciones entre el catión de aluminio (III) y la cadena ácida del aminoácido ácido aspártico. Primero hemos reducido esta cadena a su grupo funcional más pequeño, el anión carboxilato. A continuación, hemos introducido un grupo metilo para representar de una manera más exacta la cadena ácida del aminoácido ácido aspártico. Finalmente, hemos comparado todo ello con otro catión no tóxico, el magnesio (II).

Palabras Clave: Aluminio. Magnesio. Acido Aspártico. Toxicidad. Metales. Aminoácidos. Ab-Initio. Interacciones.

Dans ce travail, on a essayé de mieux comprendre la toxicité de l'aluminium (III) dans l'organisme. Pour cela, on a utilisé des méthodes Ab-Initio, en somme, la théorie de la densité fonctionnelle. En voulant analyser le problème a son origine, on a étudié les interactions entre le cation aluminium (III) et la chaîne acide de l'acide aspartique. D'abord, on a réduit cette chaîne au groupement fonctionnel le plus petit, c'est-à-dire l'anion carboxylate. Après, on a introduit un groupement méthylique pour représenter d'une manière plus précise la chaîne acide de l'acide aspartique. Pour finir, on a comparé tous les résultats aux ceux obtenus avec un cation non-toxique, le magnésium (II).

Mots Clés: Aluminium. Magnésium. Acide Aspartique. Toxicité. Métaux. Aminoacides. Ab-Initio. Interactions.

I. SARRERA

Azken urteotan zehar, aluminio metala eragile biologiko kaltegarri bat dela adierazi dute zenbait zientzilariek^{1,2}. Orduzkerok, metal honenganako ardura gero eta handiagoa izan da biokimika arloan. Lan hauek, aluminioaren toxizitateaz ohartarazi gaituzte. Aluminio metalaren toxizitatea, orokorki, zenbait proteina eta entzimek lotzeko garaian beste metal batzuekin daukan lehiaketan datza.³ Aluminio (III) katioiak zentru aktiboan lotzen den metal aktibatzailea ordezkatzeko duen heinean, proteinaren funtzioa aldatzen du. Horren ondorioz zelularen metabolismoa aztoratzen da,³ eta organismoarengan eragin bortitzak dakarzki. Aluminio (III) katioiak beste edozein metal baino gehiago magnesio (II) katioia ordezkatzeko zuela ikusi zuten MacDonald eta Martin-ek.⁴ Aluminioa lurrean dagoen elementu ugarienetakoa da. Metal hau ur azidoetan disolbagarria da hidroxido edo hidrato bezala,⁵ eta honen bidez organismoan sartzen da. Ur azidoetan, aluminioak arraien zakatzak kaltetzen ditu,⁶ bete behar dituzten funtzioen galera ekarriz. Lur azidoetan hazi diren landareek, berriz, aluminioaren eragin kaltegarria jasaten dute ere. Aluminioak kaltzio (II) katioia ordezkatzeko du eta sustraien funtsezko funtzioen galera eragiten du.⁷

Aluminioaren eragin toxikoa ordea, ez dago bakarrik landare eta animalia txikiak eragiten, gizakiok ere aluminioaren kaltea jasaten ari gara. Badirudi gehienbat nerbio sistema dela aluminio (III) katioiaren eragin toxikoa jasaten duena.⁸ “*Alzheimer gaixotasuna*”, “*enzefalopati dialisia*” eta “*Parkinson dementzia Guan konplexua*” dira aluminioarekin erlazionatu diren zenbait gaitz. Dena den, Alzheimer gaixotasunaren eragilea zein den ez badago oraindik argi ere, data esperimental ugari dago aluminioak paper garrantzitsua jokatzeko duela erakusten dutenak. Alzheimer gaixotasuna daukaten gizakien burmuinean azaltzen diren neurofilamendu jalkin (NFT) eta A β -amiloide jalkinetan, aluminio (III) katioia osagai bat dela aurkitu da.⁹⁻¹¹

Aluminioa NFT-ean detektatu izanak, metalak Neurofilamentu (NF) proteinarekin interakzioa dezakela adierazten du, helize bikoitz egitura disolbagaitzaren sorrera erraztu dezakeelarik.¹² Modu bereko eragina izango luke aluminioak amiloide jalkinen sorreran.¹³ NF-aren agregazioari buruzko mekanismo bi proposatu ditu Fasman-en taldeak azkenaldi honetan:¹⁴ a) *kateberekonplexazioa*: Aluminioak hiru karboxilato erresiduorekin interakzionatzen du NF proteinaren C-terminus-ean eta b) *kate desberdinen arteko konplexazioa*: bertan aluminioak NF-aren bi talde fosforilaturekin interakzionatu dezakeela diote, fosfato taldeen bitartez disolbagaitza den β -konformazioko agregatu bat sortuz. Bestalde, aluminioak A β -amiloide jalkinen sorreran zerikusia eduki dezake eta bide desberdinak proposatu dira ere, prozesu hori azaltzen dutenak.^{15,16}

Magnesio (II) katioia berriz, guztiz beharrezkoa da zenbait prozesu biologiko laguntzeko, zenbait proteinen egitura finkatzeko eta beste zenbait biomolekularen arteko loturetan parte hartzen du. Magnesioaren lotura-toki askok karboxilato erresiduoa ageri dute; karboxilato hauek dira ere aluminioaren kimika finkatzeko dutenak.⁴

Magnesio (II) eta aluminio (III) katioien arteko lehiaketa agertzen denean, magnesioaren menpeko entzimen inhibizio bat behatzen da. Lai eta Blas-ek aluminio (III) katioiak hexokinosa zitosolikoa eta mitokondrialak inhibitzen zituela ikusi zuten.¹⁷ Bestalde, Al-mikrotubuloren arteko agregazio-konstantea magnesioarena baino 3×10^7 aldiz handiagoa da eta GTP-aren hidrolisia inhibitzen du.¹⁸

Burdina (III)¹⁹ eta kaltzio (II)²⁰⁻²² katioiak ere aluminio (III)-arekin lehiatzeko proposatu dira. Tamainaren antzekotasuna karga desberdintasuna baino garrantzitsuagoa baita da hemen.^{5,23} Beraz, magnesio (II), kaltzio (II) edo burdina (III) katioiak aluminio (III) katioiak

ordezkatzea posiblea da baldintza fisiologikoetan. Magnesio (II) katioia da aluminioarekin lehiatzen duen metalik sinpleena, honengatik, gure lanean aluminio (III) eta magnesio (II) katioien arteko lehiaketaz arduratuko gara.

Zenbait metal eta biologikoki garrantzitsuak diren ligando modeloen arteko elkarrekintzak aztertuak izan dira *ab-initio* metodoen bidez. Magnesio (II), kaltzio (II), kadmio (II) eta zink (II) katioiak esate baterako.²⁴⁻²⁶ Lan hauetan, aminoazido osoak aztertu beharrean beraien talde funtzionalak hartu, eta hauek katioiekin sortzen dituzten egiturak aztertu dituzte: adibidez: HCOO⁻ taldea azido glutamiko eta aspartikoaren aminoazido osoaren ordeztuz, CH₃O⁻ serinarenekin ordeztuz, CH₃SH taldea zisteinaren ordeztuz etb. Magnesio (II) metal ioia, proteina modelo ingurune batean aztertua izan da bioligando desberdinekin, hauek aminoazidoen funtsezko taldeak zirelarik.²⁷

Aluminio (III) katioiak NF eta βA-amiloidearekin eratutako konplexuen elkarrekintzak hobeto ulertzeko, lehenik garrantzitsua da aluminioa eta aminoazido desberdinen, hau da, talde funtzionalen arteko loturak ulertzea. Lan honetan, aluminio (III) eta magnesio (II) katioiek azido aspartiko aminoazidoaren kate azidoarekin eratzen dituzten lotura ezaugarriak aztertzen ditugu. Lehenik, azido aspartikoa bere talde funtzionalera murriztu dugu, hau da, karboxilato taldeara. Ondoren, metilo talde bat gehitu dugu, aminoazido honen kate azidoa ahalik eta modu zehatzenean aztertzeko. Aminoazidoaren katea azidoa anioi moduan landu dugu, bere P_k, pH fisiologikoa baino txikiagoa delako.

II. METODOAK

Lan honetako kalkulu guztiak GAUSSIAN94²⁸ programa multzoarekin eginak izan dira IBM-RS6000 ordenagailuak erabiliaz. Dentsitate funtzionalak emaitz onak lortu dituzte aztertutako sistema gehienetan,²⁹ emaitza hauek koerlazio elektronikoa sartzen duten beste metodoekin aldaratu daitezkeelarik. Dena den, lotura disoziazio prozesuetan, normalean lotura energia gainestimatzeko dute.³⁰ Oztopo hori gainditzeko, HF eta DFT teorioren hibridoak erabiltzen dira, lotura disoziazio balore hobeak ematen baitituzte Johnson-en taldeak³¹ frogatu zuen bezala. Becke-k proposatu zuen hibridoak,³² (B3) erabilia izan da lan honetan, Lee, Yang eta Parr-ek³³ (LYP) landutako koerlazio funtzioekin konbinatuz.

6-31G *split-valence* oinarri funtzio taldea erabili dugu magnesioa eta aluminioa deskribatzeko. Karbono eta oxigenoarentzat berriz, Stevens-en taldeak³⁴ garatutako oinarri funtzio pseudopotenzialak erabili ditugu, *core* elektroiak potentzial batez adierazten dituelarik. Oinarri hauek 31G *split*-oinarria daukate balentzi elektroientzat. Oinarri honi, *sp*-oinarri funtzio difuso bat gehitu genion eta azkenik, *d*-polarizazio oinarri bat. Hidrogeno atomoarentzat 6-31G delakoa erabili dugu, polarizazio eta funtzio difuso bat gehituz.

III. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Gure lehenengo pausoa, aminoazidoaren talde funtzionalaren modurik sinpleena aurkeratzea eta berorrek aluminio (III) eta magnesio (II) katioiekin eratzen dituzten elkarrekintzak aztertzea izan da. Lan honetan aztertzen den aminoazidoaren talde funtzionalaren modurik sinpleena karboxilato anioia da. Beraz, lehenengo metal katioiek eta karboxilato anioiak osatutako sistemak aztertuko ditugu. Ondoren, metilo taldea gehitu dugu, azido aspartikoaren katea funtzional osoa zehatzago simulatzeko. Ondoren azaltzen diren ezaugarri geometriko-

ak, karga banaketak eta bigarren ordeneko elkarrekintzak 1, 2, 3 eta 4 tauletan laburbilduta azaltzen dira.

A. X-HCOO⁻ Konplexuak

Lan honetan erabilitako B3LYP teori maila eta lehenago azaldu dugun oinarriaren arabera, karboxilato anioiak C_{2v} simetria dauka, 1.270 Å-etako C-O lotura luzerarekin eta 130,3°-ko OCO lotura angeluarekin. OCO lotura angeluak 723 cm⁻¹-ko toleste-bibrazio modua dauka eta C-O loturaren tentsio simetriko eta asimetriko moduak 1325 eta 1657 cm⁻¹-koak. NBO³⁵-ak ematen digun karga kokapenari begiratuz, oxigeno atomoek -0.844 e⁻-eko karga daukate eta karbonoek +0.702 e⁻-ekoa.

Metalarekin interakzionatzeko garaian, bi oxigenoak metalari lotzen zaizkio C_{2v} simetri-dun ziklo bat osatuz. Aluminioarentzat, Al-O lotura luzera 1.810 Å-ekoa da. HCOO⁻-puskan, aldaketa nabarmenak daude metalarekin interakzionatu ondoren. C-O lotura 0.041 Å luzeago egiten da lotura luzera berria 1.311 Å-ekoa delarik. Angelua berriz, 15.5° zorrotzago egiten da, 114.8°-tako balioa hartzen duelarik.

Karboxilato anioiaren aldaketak nabarmenak dira ere bibrazio harmonikoak aztertzean. C-O tentsio bibrazio modu biak nabarmenki txikitzen dira. Modu asimetrikoa 319 cm⁻¹ txikiago egiten den bitartean, asimetrikoa 58 cm⁻¹ besterik ez da txikitzen, frekuentzi modu berriak 1338 eta 1267 cm⁻¹ direlarik. OCO lotura-angeluaren toleste modua azkoz ere oztopatuago dago, frekuentzia berria 913 cm⁻¹ delarik. Al-O loturaren bibrazio-tentsio moduak 532 cm⁻¹-tan, simetrikoa, eta 597 cm⁻¹-tan, asimetrikoa, azaltzen dira.

Magnesio konplexuan metal-oxigeno loturak azkoz ere ahulagoak direnaren seinale ugari daude. Mg-O lotura luzera, 1.963 Å-ekoa da, Al-O lotura baino 0.154 Å luzeagoa, eta konplexazioak C-O lotura luzeran daukan eragina txikiagoa da ere. C-O lotura 0.029 Å besterik ez da luzatzen. OCO angelua magnesioak eragiten duen aldaketa aluminioak sortzen duena baino txikiagoa da ere, azkeneko balioa 119.3°koa dela rik.

Magnesioaren konplexatzearen ondorioz suertatutako frekuentzi aldaketak aluminioarentzat aipatutakoak baino askoz txikiagoak dira. C-O loturaren tentsio modu asimetrikoa 19 cm⁻¹-etan aldatzen da bakarrik espektroaren alde urdinerantz. Mg-O loturan berriz, tentsio modu simetriko eta asimetrikoak 526 eta 442 cm⁻¹-eko balioak daukate, aluminioarekin aldaratuz, batzaz beste, 81 cm⁻¹ txikiagoak. Aluminioa magnesioa baino elementu astunagoa bada ere, antzeko potentzial putzu batean, magnesioak frekuentzi altuagoarekin bibratuko du.

Metalak anioia lotzean gertatzen den NBO karga berrantolaketa begiratuz ere, magnesioak karboxilatoa, aluminioak baino ahulago lotzen duela ikus dezakegu. Lehenago aipatu dugun bezala, oxigenoak karboxilato anioian daukan karga -0.702 e⁻-ekoa da. Aluminioa konplexatzean, +2.349 e⁻-eko kargarekin geratzen da, oxigenoaren karga -0.734 eta karbonoaren +0.776 e⁻-etara aldatzen direlarik. Magnesio (II) katioiak kanplexatu ondoren, 0.233 e⁻ eskuratzen ditu anioitik, aluminioaren kasua ikusitakoaren herena gutxi gora behera (Ikus 2. taula). Azkenik, HCOOMg⁺ konplexuan, aipatzekoa da ere, oxigeno atomoak karga negatiboa hartzen duela, aldaketa oso txikia bada ere (-0.847 e⁻-ekoa izanik, eta karbono atomoko karga positiboa berriz, +0.721 e⁻-etara igotzen da).

Sistema hauen orbital molekularrak aztertzerakoan, karboxilato eta metalaren arteko elkarrekintza garrantzitsuena karboxilatoaren *homo* orbitalean sortzen dela ikusi dugu (Ikus A irudia). Orbital hau oxigenoaren planuko *lone-pair*-etako bat da. Orbital molekular honetatik metal katioaren s-orbitalera gertatzen da dentsitate elektronikoaren donazioa. Aurreko hau

argi ikusten da, B eta D irudiak aztertu ondoren. Bi metalen eta karboxilatoaren arteko elkarrekintzen indar desberdintasuna ere nabaria da marrazki hauetan. Aluminioari dagokion irudian (B irudia) metalaren partehartzea magnesioarena (D irudia) baino askoz ere handiagoa dela argi ikusi daiteke.

Dena den, beste zenbait elkarrekintza garrantzitsu gertatzen dira bi puska hauen artean. E eta G irudiek π -sistemaren donazioa erakusten digute, donazio hau metalaren hutsik dagoen p -orbital batera dihoalarik. Azken bi irudi hauek OCO planotik kanpo dauden orbitalei dagozkie, eta argi ikusten da ere aluminioak magnesioak baino dentsitate elektroniko gehiago eskuratzen duela. Aluminioaren konplexuan, beste elkarrekintza bat ere aipatuko dugu: planuan dagoen bigarren oxigeno *lone-pair*-a aluminioaren planuko p -orbitalei dentsitate elektronikoa emanez egonkortzen da. Azken donazio hau magnesioaren kasuan ikus badaiteke ere, beronen eragina mesprezagarria da.

NBO³⁵ azterketa ados dator orain arte deskribatutakoarekin. Aluminio eta karboxilatoaren oxigeno bakoitzaren artean lotura bat dagoela adierazten digu. Lotura hauek, aluminioaren planuko sp -orbital hibridoen eta oxigenoaren planuko p -orbitalen artean eratuak daude. Orbital hauek oxigeno aldean kokatuta daude gehienbat. Hala ere, aluminioak %11.75-arekin parte hartzen du, lotura bat eratzeko nahikoa dena NBO analisiaren arabera. Bigarren ordenako elkarrekintzak begiratzerakoan, garrantzitsuenak Al-O loturaren eta aurkako anti-lotura orbitalen artean gertatzen dira. Bigarren ordenako elkarrekintza hauetako bakoitzak 13.75 kcal/mol-eko energia daukate.

NBO azterketak π -sistema, *lone-pair* bat O₁-ean eta π -lotura bat C-O₂-n, lokalizatzen du. Lokalizatutako orbital hauen eta planutik kanpo dauden aluminioaren p -orbitalen arteko donazioek 8.21 eta 7.73 kcal/mol-eko energia daukate. Hemendik, B irudiko $\pi \rightarrow p$ -orbital donazioarentzat balore bat ateratzen dugu. Bukatzeko, planuko oxigenoaren bi p -*lone-pair*-orbitalek aluminioaren planuko p -orbital hutsekin interakzionatzen dute 3.27 kcal/mol-eko energiarekin.

Magnesio-karboxilato konplexuarentzat NBO azterketak ez du inongo Mg-O loturarik adierazten, NBO-aren arabera, bigarren ordenako elkarrekintzak dira katioa eta ligandoa elkartuta mantentzen dituztenak. Elkarrekintza hauek lehenago deskribatutako orbital molekularrekin ados datoz. Elkarrekintza garrantzitsuenak oxigenoaren planuko p -*lone-pair*-en donazioak dira magnesioaren 3s-orbitalari egindakoak, 20.92 kcal/mol-eko kontribuzio energetikorekin. Bigarren ordenako elkarrekintza hauek, aluminioaren kasuan gertatzen zirenen parekoak dira, desberdintasun nabarmen batekin: magnesioaren kontribuzioa ez dela lotura bat eratzeko ainakoa. C-O₂ π -loturaren magnesioaren p -orbital hutsera gertatzen den donazioa ere aluminioan gertatzen zena baino ahulagoa da, 2.22 kcal/mol-ekoa besterik ez eta O₁ planotik kanpo dagoen *lone-pair*-ak 2.31 kcal/mol-eko energiarekin laguntzen du. Oxigenoaren planuko p -*lone-pair*-aren eta magnesioaren planuko p -orbitalaren arteko elkarrekintza 2.71 kcal/mol-ekoa da. Elkarrekintza guzti hauek aluminioaren pareko elkarrekintzak baino txikiagoak dira, beraz magnesio-ligando elkarrekintzak, aluminioarenak baino askoz ahulagoak direla esan dezakegu.

NBO azterketak eta orbital molekularrek ematen diguten irudia ikusita, argi ulertzen da aluminio karboxilato elkarrekintza askoz ere sendoagoa dela. Magnesio-karboxilato lotura-energia -364.37 kcal/mol-ekoa den bitartean, aluminioarena honen bikoitza da ia, 710.21 kcal/mol-ekoa.

B. CH_3COO^- -X Konplexuak

Metil talde bat sartzea izan da lan honetan egindako hurrengo pausoa azido aspartikoaren katea azido osoa simulatzeko.

Ligandoari dagokionez, bi isomero aurkitu ditugu erabilitako teori mailari dagokion potentzial gainazal honetan. Bi isomero hauek C_s simetridunak dira. Batek, egitura eklipsatua azaltzen du, oxigenoaren eta metilo taldeko hidrogeno baten artean. Besteak izar moduko egitura dauka, metil taldeko hidrogeno eta oxigenoen artean eratutakoa. Bi egitura hauek energiaren aldetik, degeneratuak dira. Halaber, izar-erako isomeroak $-32i \text{ cm}^{-1}$ -eko frekuentzia negatibo bat dauka, metil taldearen errotazioari dagokiona. Honen arabera, metil taldea, *free rotor* delakoa litzateke.

Bi isomero hauen ezaugarri geometrikoak ere oso antzekoak dira (Ikus lehenengo taula). Gure kasuan, aurreko atalean aztertutakoarekin aldaraketa errazago egiteko, izar-moduko isomeroan zentratuko gara, azido muturrak C_{2v} simetria gordetzen duelako, ez ordea egitura eklipsatua. C-O lotura-luzera 1.272 \AA -ekoa da eta OCO lotura angelua 128.9° -koa. Lotura angelu honi dagokion toleste bibrazio moduan 616 cm^{-1} -ekoa da eta C-O loturaren modu simetrikoki eta asimetrikoak 1345 cm^{-1} eta 1645 cm^{-1} .

NBO kargak, berriz, HCOO^- ligandoaren antzekoak dira, oxigenoek $-0.842 e^-$ -eko karga daukate eta karbonoak $+0.841$, azken hau $+0.139 e^-$ handiagoa delarik.

Metal-ligando konplexuak aztertzean, hemen ere bi isomero-kideak aurkitu ditugu, hau da, isomero eklipsatua eta izar-erakoa. Aluminioaren konplexazioan, isomero eklipsatua da frekuentzia irudikaria ageri diguna, baina berriz ere energetikoki bi egoera degeneraturen aurrean gaude, eta ligandoaren kasuan bezalaxe, hemen ere metil taldea C-C ardatzaren inguruan biraka dabil. Magnesio konplexuetan berriz, bi isomeroak egitura egonkorak bezala agertzen zaizkigu, energi aldetik ere bi egoerak degeneratuak direlarik. Hemen ere, izar-erako isomeroan arituko gara, lehen aipatu bezala, gure azterketan garrantzi handiagoa baitauka. Dena den, isomero guzti hauen ezaugarri geometrikoak lehenengo taulan ageri dira.

Metil taldearen eragin nabarmena katioiaren eta ligandoaren arteko loturaren sendotzea da. Aluminioaren lotura energia 741.91 kcal/mol -ekoa da eta magnesioarena berriz 375.25 kcal/mol , aurreko ligandoarekin zeukatena baino 30 eta 10 kcal/mol sendoagoa. Lotura hauen sendotzearen ondorioak X-O loturen laburtzea da, Al-O luzera 0.009 \AA motzagoa, eta Mg-O luzera 0.019 \AA laburragoa. Era berean, C-O lotura luzatu egiten da, 0.021 \AA aluminioaren konplexuan eta 0.012 \AA magnesioarenen. Azkenik, OCO angelua bi gradu inguru zabaltzen da bi metalen konplexuetan. NBO kargen berrantolaketa bat ere gertatzen da, nahiz eta berau oso handia ez izan. 2. Taulan ikusi daitekeen bezala, bi metal konplexuetan pareko jokaera nabari da. Aldaketa handiena karbono atomoan gertatzen da, bataz beste $+0.160 e^-$ -eko karga irabazten duelarik. Bibrazio moduei dagokienez, aldaketa batzuk gertatzen dira ere.

Bibrazio moduei dagokienez, X-O bibrazio moduetan nolabaiteko inbertsioa gertatzen da. Aurreko ataleko metal konplexuetan modu asimetrikoak bibratzen zuen modu baxugoenarekin, orain berriz, simetrikoa da bibrazio modu txikiena daukana. Al-O eta Mg-O loturen bibrazio modu simetrikoki eta asimetrikoak, 519 eta 604 cm^{-1} dira lehenengoarentzat eta 487 eta 530 cm^{-1} bigarrenarentzat. Angeluaren toleste modua berriz, espektroaren alde urdinerantz desplazatzen da 59 cm^{-1} aluminioaren kasuan (962 cm^{-1}) eta 100 cm^{-1} inguru magnesioaren konplexuan, 950 cm^{-1} -eko balorearekin.

NBO analisiak, lehenago egin duen bezala, bakarrik aluminio (III) eta ligandoaren artean kokatzen du lotura, eta ez magnesio (II)-arekin. NBO-ak deskribatzen digun Al-O loturak oxi-

genoaren partaidetza adierazten du gehienbat; dena den, aluminioaren partaidetza % 12.19-koa da, hau da, aurrekoa atalean zeukana baino altuxeagoa. Berriz ere, bigarren ordenako elkarrekintzak garrantzitsuak dira (Ikus 1. Taula), aluminioaren eta ligandoaren elkarrekintza sendoagoa izan dadin egiten dutenak. Elkarrekintza sendoena $\sigma_{\text{Al-O}_1} \rightarrow \sigma^*_{\text{Al-O}_2}$ orbitalen artean gertatzen dena da 13 kcal/mol inguruko energi balorea duena (eta alderantziz noski). Lehenago esan dugun bezala, NBO-ak π -sistema deskonposatzen du, baina orohar, π -sistemak 16.45 kcal/mol-eko energiarekin egonkortuko luke aluminio konplexu hau. Ikus daitekeen bezala, Al-OOCH⁺² sistemari zegokiona baino handixeagoa da. C-C loturak ere sistemaren egonkortzean parte hartzen du. Orokorrean berarekin eta bere anti-loturarekin erlazionatutako elkarrekintza guztiak batuz, 27 kcal/mol-eko energiarekin laguntzen du. Al-OOCH⁺² sisteman ere C-H loturan antzeko eragina antzeman dugu baina azkoz ere energi kontribuzio txikiagoarekin.

Magnesio konplexuan, X-O lotura kenduta, aluminio konplexuaren antzeko jokaera ikusten da. Magnesioaren s-orbitala ez da ligandoarekin lotura bat eratzekeko gai, beraz, bigarren ordenako elkarrekintzetan partehartzen (Ikus 4. Taula) du elektroi dentsitate hartzaila bezala, oxigenoen *p-lone-pair*-etatik hain zuzen ere. Elkarrekintza horien energi balioa 40 kcal/mol ingurukoa da, aurreko kasuan 42 kcal/mol-ekoa zelarik. Elkarrekintza hau da nagusia eta 4. Taulan ikusi daitekeen bezala, beste guztiak askoz ere txikiagoak dira. Eta argi ikusten da ere interakzio hauek aluminioarenak baino askoz txikiagoak direla.

Azkenik, aipatu behar lan honetan aztertutako elkarrekintzak metal katioia eta karboxilato taldearen bi oxigenoen artekoak izan direla. Ez dugu aurkitu inolako egoera egonkorrik non metal katioia, oxigeno bakar bati lotuta dagoena.

IV. ONDORIOAK

Lan honetan, aluminio eta magnesioak, azido aspartiko aminoazido katea azidoarekin sortutako elkarrekintzak aztertu ditugu. Lehenengo, katearen talde funtzionala (karboxilato taldea) eta katioien arteko elkarrekintzak ikertu ditugu eta azkenik, katea azidoa modu zehatzago batez adieraztearren, metilo talde bat gehitu diogu karboxilato anioari. Metilo taldea sarztean, talde hau C-C ardatzaren inguruan biraka aske dabilela ikusi dugu. Metil talde honek, bi katioien konplexuak egonkortzen ditu, aluminioa magnesioa baino gehiago egonkortzen duelarik. Aurkitutako egiturei, NBO azterketa aplikatu diogu elkarrekintza hauen funtza ulertzeko.

Aluminioak ligandoa magnesioak baino modu sendoago batetan lotzen duela ikusi dugu, hare gehiago, aluminioa da, NBO teoriaren arabera, aztertutako bi ligandoekin lotura kimikoa osatzen duen katioi bakarra. Bigarren ordeneko elkarrekintzak, aluminioaren konplexuetan magnesioarenetan baino askoz ere garrantzitsuagoak dira ere. Hemen egon liteke aluminioaren toxizitatearen gakoa. Magnesioak elkarrekintza ahulak eratzen ditu ligandoarekin, eta beraz, interakzionatu ondoren, erraz aska daiteke lotura kimikorik eratu ez duelako. Aluminioak berriz, lotura eratzen duenez (NBO analisiaren arabera), askatze prozesua zaila izango da. Beraz, aluminio (III) katioia peptido batetara lotuta egoteak, askatze prozesua zaila denez, peptidoaren funtzioaren galera ekarriko du.

V. ACKNOWLEDGMENTS

J.M.M.-k Araiz eskertzen du bere laguntza eta frantsesezko laburpenagatik.

REFERENCES

1. F. COTTON and G. WILKINSON, *Advanced Inorganic Chemistry* (Oxford University Press, New York, 1989).
2. J. F. DA SILVA and R. WILLIAMS, *The Biological Chemistry of Elements* (Clarendon Press, ADDRESS, 1991).
3. J. BIRCHALL, *Aluminum in Chemistry Biology and Medicine*, 1992.
4. T. L. MACDONALD and R. B. MARTIN, *Trends Biochem. Sci.* 13, 15 (1988).
5. R. MARTIN, *Clin. Chem.* 32, 1797 (1986)
6. J. BICHALL, C. EXLEY, J. CHAPELL, and M. PHILIPS, *Nature (London)* 338, 1989 (146-148).
7. R. WILLIAMS, *Coor. Chem. Rev.* 149, 1 (1996).
8. H. MEIRI, E. BANIN, R. MICAL, and A. ROSSEU, *Progress in Neurobiology* 44, 89 (1993).
9. D. PEARL, *Environ. Health Perspect.* 63, 149 (1985).
10. R. BERTHOLF, *CRF Critt. Rev. Clin. Lab. Sci.* 25, 195 (1987).
11. P. GOOD. D. PERL. L. BIERER, and J. SCHMEIDLER, *Ann. Neurol.* 31, 286 (1992).
12. D. PERL and W. PENDLEBURY, *Can. J. Neurol. Sci.* 13, 441 (1986).
13. J. CANDY *et al.*, *Lancet* 2, 354 (1986).
14. M. HOLLOSZY, Z. SHEN, A. PERZEL, and G. FASMAN, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 4902 (1994).
15. M. KAWAHARA, K. MURUMOTO, K. KOBAYAI, and M. KORUDA, *Biochem. Biophys. Res. Comun.* 198, 531 (1994).
16. M. CLAUBERG and J. JOSHI, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1009 (1993).
17. J. C. K. LAI and J. P. BLASS, *J. Neurochem* 42, 438 (1984).
18. T. L. MACDONALD, W. G. HUMPHREYS, and R. B. MARTIN, *Science* 236, 183 (1987).
19. G. BATTISTUZZI, L. CALZOLAI, L. MESSORI, and M. SOLA, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 206, 161 (1995).
20. D. A. NACHSHEN, *J. Gen. Physiol.* 83, 941 (1984).
21. M. L. KOENING and R. S. JOPE, *J. Neurochem.* 49, 316 (1987).
22. H. MEIRI and Y. SHIMONI, *Br. J. Pharmacol.* 102, 483 (1991).
23. P. O. GANROT, *Envir. Hth. Period* 65, 363 (1986).
24. D. R. GARMER and N. GRESH, *J. Am. Chem. Soc.* 116, 3556 (1994).
25. N. GRESH, W. J. STEVENS, and M. KRAUSS, *J. Comp. Chem.* 16, 843 (1995).
26. N. GRESH and D. R. GARMER, *J. Comp. Chem.* 17, 1481 (1996).
27. D. W. D. III *et al.*, *Proteins* 34, 5054 (1995).
28. M. J. FRISCH *et al.*, *GAUSSIAN94 B.2*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.
29. J. LABANOWSKY and J. ANDELZELM, *Density Functional Methods in Chemistru* (Springer-Verlag, New York, 1991).
30. V. TSCHINKE and T. ZIEGLER, *Theor. Chim. Acta* 81, 651 (1991).

31. B. JOHNSON, P. GILL, and J. POPLE, J. Chem. Phys. 98, 5612 (1993).
 32. A. BECKE, J. Chem. Phys. 98, 5648 (1993).
 33. C. LEE, W. YANG, and R. PARR, Phys. Rev. B 37, 785 (1988).
 34. W. STEVENS, M. KRAUSS, H. BASCH, and P. JASIEN, Can. J. Chem. 70, 612 (1992).
 35. E. D. GLENDENING, A. E. REDD, J. E. CARPENTER, and F. WEINHOLD, NBO Version 3.1.

TABLES

1. Taula. Aluminio eta Magnesio konplexuen ezaugarri geometrikoak. O_h Hidrogenoarekin eklipsatua dagoen O delarik. Lotura distantzia Å-etan eta angeluak gradutan.

	Y=H			Y=CH ₃							
				Izar			Ekl.				
	X-O	C-O	OCO	X-O	C-O	OCO	X-O	X-O _h	C-O	C-O _h	
X=	-	1.270	130.0	-	1.272	128.8	-	-	1.273	1.273	
X=Al	1.809	1.311	114.8	1.788	1.332	112.2	1.786	1.790	1.334	1.330	
X=Mg	1.963	1.292	119.3	1.944	1.304	117.2	1.943	1.946	1.305	1.303	

2. Taula. X-COO zikloko NBO kargak e⁻ unitateetan. O_h Hidrogenoarekin eklipsatua dagoen O delarik.

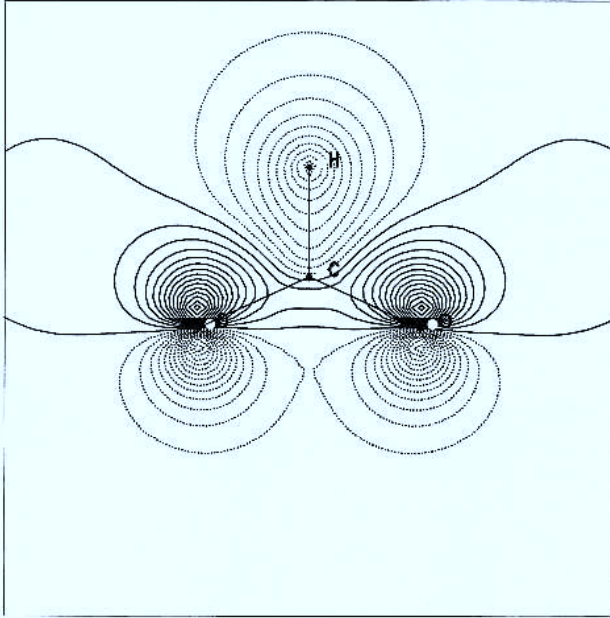
	Y=H			Y=CH ₃							
				Izar			Ekl.				
	X	O	C	X	O	C	X	O	O _h	C	
X=	-	-0.844	0.702	-	0.842	0.841	-	-0.846	-0.837	0.841	
X=Al	2.349	-0.734	0.776	2.295	-0.766	0.933	2.296	-0.771	0.762	0.933	
X=Mg	1.767	-0.847	0.721	1.758	-0.870	0.890	1.758	-0.874	-0.866	-0.891	

3. Taula. Al-OOCY⁺² konplexuen 2. ordeneko elkarrekintzak, Y=H eta CH₃ denean.
O_h Hidrogenoarekin eklipsatua dagoen O da.

Elkarekintzak	Y=H	Y=CH ₃	
	Izar	Ekl.	
$\sigma_{Al-O} \rightarrow \sigma^*_{Al-O_h}$	13.75	12.78	12.70
$\sigma_{Al-O_h} \rightarrow \sigma^*_{Al-O}$	13.75	12.78	12.85
$\sigma_{Al-O} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$	8.52	11.52	10.77
$\sigma_{Al-O_h} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$	8.52	11.52	12.32
$\pi_{C-O_h} \rightarrow Al P^*_{Planutik-kanpoko}$	7.73	7.86	7.69
$O P_{Planutik-kanpoko_{LP}} \rightarrow Al P^*_{Planutik-kanpoko}$	8.21	8.63	8.85
$\sigma_{Al-O} \rightarrow \sigma^*_{C-O_h}$	5.32	4.73	4.63
$\sigma_{Al-O_h} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	5.32	4.73	4.89
$\sigma_{C-Y} \rightarrow \sigma^*_{Al-O_h}$	3.37	3.65	3.66
$\sigma_{C-Y} \rightarrow \sigma^*_{Al-O}$	3.37	3.65	3.64
$O P_{In-Plane_{LP}} \rightarrow Al P^*_{Planuko}$	3.27	2.24	2.23
$O_h P_{In-Plane_{LP}} \rightarrow Al P^*_{Planuko}$	3.27	2.24	2.258

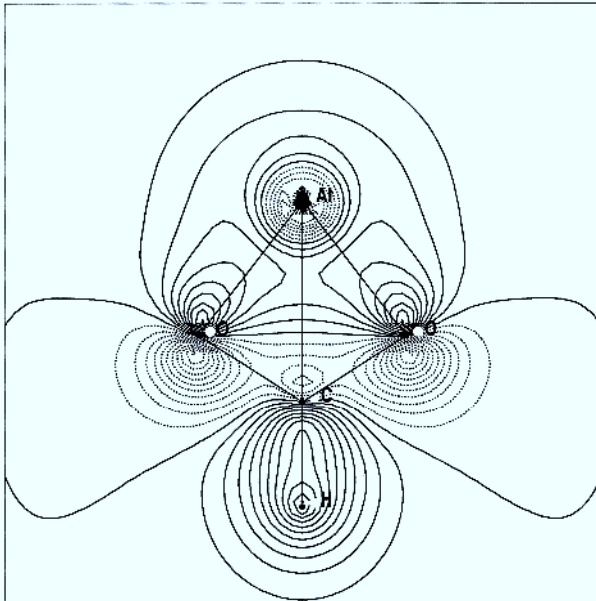
4. Taula. Mg-OOCY⁺² konplexuaren 2. ordeneko elkarrekintzak, Y=H eta CH₃ delarik.
O_h Hidrogenoarekin eklipsatua dagoen O da.

Elkarekintzak	Y=H	Y=CH ₃	
	Izar	Ekl.	
$O_h P_{Planuko_{LP}} \rightarrow Mg 3S^*$	20.92	19.93	19.89
$O_h P_{Planuko_{LP}} \rightarrow Mg 3S^*$	20.92	19.93	19.96
$\pi_{C-O_h} \rightarrow Mg P^*_{Planutik-kanpoko}$	2.31	2.01	2.13
$O P_{Planutik-kanpoko_{LP}} \rightarrow Mg P^*_{Planutik-kanpoko}$	2.22	2.02	2.17
$O_{Planuko_{LP}} \rightarrow Mg 3S$	2.82	2.80	2.85
$O_h-Planuko_{LP} \rightarrow Mg 3S$	2.82	2.80	2.76
$\sigma_{C-Y} \rightarrow Mg 3S$	1.09	1.68	1.68
$Mg 2S_{LP} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$	0.52	1.42	1.42
$O SP_{Planuko(LP)} \rightarrow Mg P^*_{Planuko}$	2.71	2.54	2.61
$O_h SP_{Planuko(LP)} \rightarrow Mg P^*_{Planuko}$	2.71	2.54	2.28



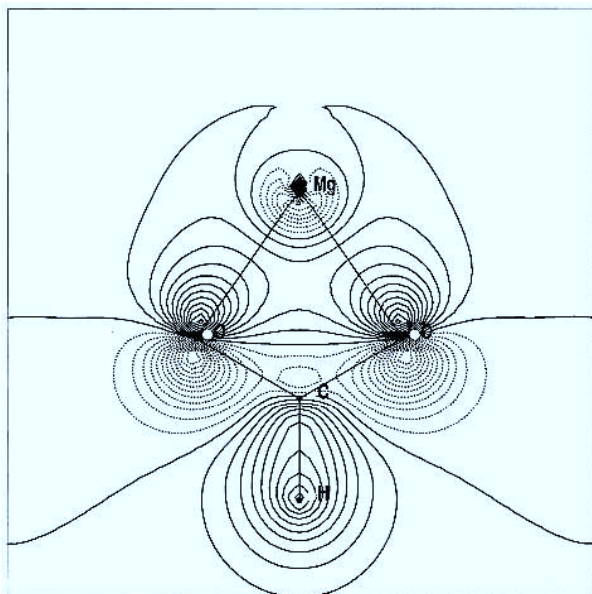
A. Irudia

HCOO anioiaren HOMO orbitala



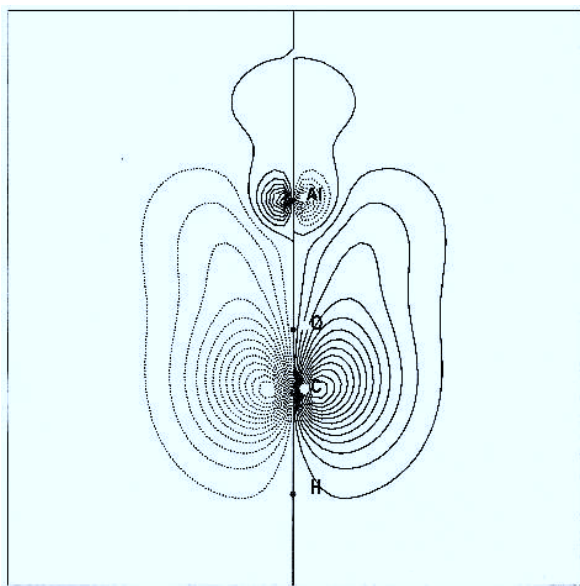
B. Irudia

Al-OOCH konplexuaren 12. orbitala.



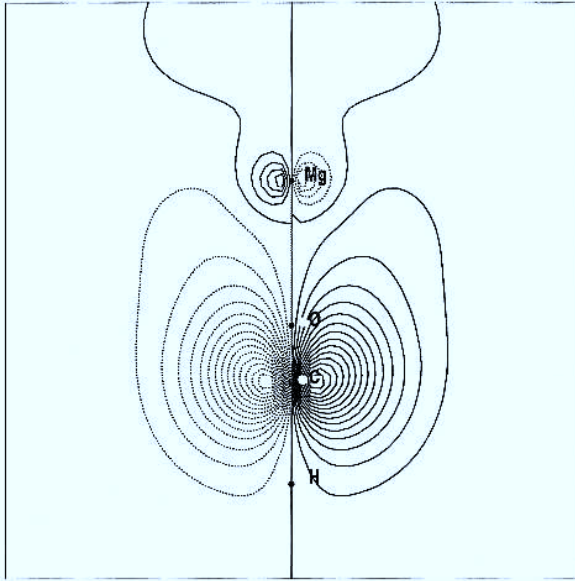
D. Irudia

Mg-OCH konplexuaren 12. orbitala.



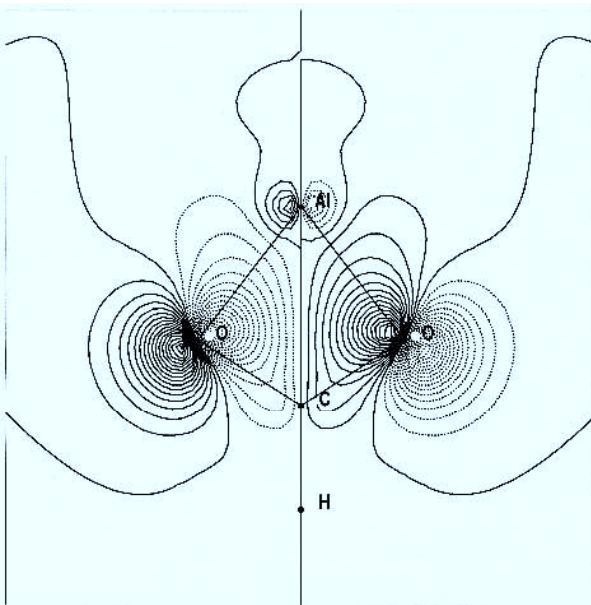
E. Irudia

OCO-planutik kanpo dagoen Al-OCH konplexuaren 11. orbitala



F. Irudia

OCO-planutik kanpo dagoen Mg-OOCH
konplexuaren 11.orbitala



G. Irudia

Al-OOCH-konplexuaren 13. orbitala.