



ÍNDICE

EDITORIAL	2
NOTICIÁRIO SPQ	4
CARTAS AO EDITOR	7
ARTIGOS	
Química de Coordenação e Biologia: Controlo da Actividade Enzimática por Alteração da Coordenação de Centros Metálicos Catalíticos	9
<i>Luisa B. Maia, Sofia R. Pauleta e José J. G. Moura</i>	
Iões Metálicos em Medicina: Do Diagnóstico à Terapia	23
<i>M. Amélia Santos</i>	
Imagem Molecular: A Importância dos Metais	33
<i>M. Isabel Prata</i>	
Hidratos de Carbono Radiofluorados para Imagiologia Nuclear	41
<i>Letícia A. Quental, Goreti Ribeiro Morais, Cristina Oliveira, António Paulo, Isabel Santos</i>	
A Pré-Química na Escola de Rafael Sanzio	47
<i>Raquel Gonçalves Maia</i>	
QUÍMICA E ENSINO	
Química, Tablets e Telemóveis Inteligentes: Prémios Nobel da Química 1901-2011 em Código QR	59
<i>Vasco D. B. Bonifácio</i>	
QUÍMICA PARA OS MAIS NOVOS	61
<i>Marta C. Corvo</i>	
DESTAQUES	65
AGENDA	68



Em 2014 faz cem anos que o Prémio Nobel da Física foi entregue a Max von Laue (1879-1960) pela descoberta da difracção dos raios X por cristais. Assinalando a efeméride, 2014 foi declarado pela UNESCO *Ano Internacional da Cristalografia*. Assim, três anos após o Ano Internacional da Química, os químicos em todo o mundo voltam a ter a oportunidade de celebrar os avanços e contributos da Química para o bem-estar da humanidade. Recorde-se que em mais de um século de Prémio Nobel, várias foram as ocasiões em que a Química foi distinguida pela via da Cristalografia ou associada a esta (Peter Debye (1936), Linus Pauling (1954), Max Perutz e John Kendrew (1962), Dorothy Hodgkin (1964), Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz e Ada Yonath (2009), Dan Shechtman (2011), só para citar alguns). A Química, nesta comemoração de 2014, não está, naturalmente, só: juntam-se a ela a Física e as ciências biológicas e as dos materiais.

Na página oficial da União Internacional de Cristalografia (<http://www.iucr.org/people/nobel-prize>) pode encontrar-se uma listagem completa dos vários Prémios Nobel em áreas relacionadas com a Cristalografia. Nesta ocasião é igualmente apropriado e mais do que justo recordar Rosalind Franklin (1920-1958) e o seu contributo essencial para o conhecimento da dupla hélice do DNA.

Esta edição do QUÍMICA é dedicada aos iões metálicos em sistemas biológicos e em Medicina. No que diz respeito a agentes para imagem médica, para além dos metais faz-se também uma incursão pelos hidratos de carbono fluorados. Destaque ainda para o tema da pré-química patente na pintura de Rafael e para o uso de telemóveis na sala de aula (sem repreensão do professor!).

Registo com agrado o regresso, nesta edição, das “cartas ao editor” e desafio os nossos leitores para manterem activo este canal de expressão.

João Paulo André

BOLETIM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA

Propriedade de

Sociedade Portuguesa de Química
ISSN 0870 – 1180
Registo na ERC n.º 125 525
Depósito Legal n.º 51 420/91
Publicação Trimestral
N.º 132, Janeiro – Março 2014

Redacção e Administração

Av. da República, 45 - 3.º Esq. - 1050-187 Lisboa
Tel.: 217 934 637 ▪ Fax: 217 952 349
bquimica@quimica.uminho.pt
www.spq.pt

Editor

João Paulo André

Editores-Adjuntos

Ana Paula Esteves, António Mendonça,
Carlos Baleizão, Paulo Mendes

Comissão Editorial

A. Nunes dos Santos, Ana Lobo, Helder Gomes,
Hugh Burrows, Joaquim L. Faria,
Jorge Morgado, M. N. Berberan e Santos

Publicidade

Leonardo Mendes
Tel.: 217 934 637 ▪ Fax: 217 952 349
leonardo.mendes@spq.pt

Design Gráfico e Paginação

Paula Martins

Impressão e Acabamento

Tipografia Lousanense
Rua Júlio Ribeiro dos Santos - Apartado 6
3200-901 Lousã - Portugal
Tel.: 239 990 260 ▪ Fax: 239 990 279
geral@tipografialousanense.pt

Tiragem

1 655 exemplares

Preço avulso

€ 5,00
Assinatura anual – quatro números
€ 18,00
(Continente, Açores e Madeira)
Distribuição gratuita aos sócios da SPQ

As colaborações assinadas são da exclusiva responsabilidade dos seus autores, não vinculando de forma alguma a SPQ, nem a Direcção do QUÍMICA.

São autorizadas e estimuladas todas as citações e transcrições, desde que seja indicada a fonte, sem prejuízo da necessária autorização por parte do(s) autor(es) quando se trate de colaborações assinadas.

A Orientação Editorial e as Normas de Colaboração podem ser encontradas no fascículo de Outubro-Dezembro de cada ano e no sítio *web* da SPQ.

Publicação subsidiada pela

FCT Fundação para a Ciência e a Tecnologia
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR

Apoio do Programa Operacional Ciência,
Tecnologia, Inovação do Quadro Comunitário de Apoio III



Moinho Criogénico
(... , análises DNA/RNA)



Nano-moagem

Análise Granulométrica



Moinho de Anéis
Gama completa para preparação de amostras Raio-x.

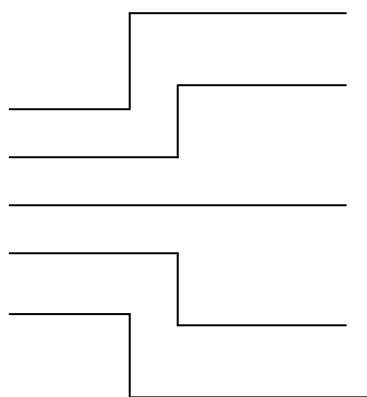


Agitadores Peneiros



Analizador Partículas Automático
(1µm a 30mm)

Outros equipamentos:



Estufas Ventiladas; CO₂, Vazio, C. climáticas
Incubadoras



Espectrómetros Emissão (Raio-x / Faísca)



Ensaios de Materiais



Equipamento Geral Laboratório



Balanças Laboratório / Viscosímetros

Distribuidor:



Equipamentos para Laboratório

Lisboa

Rua Fernando Palha, 52
1950-132 Lisboa
Tel. 212 041 524
comercial@gravimeta.pt

Porto

Rua da Vilarinha, 1235
4100-517 Porto
Tel. 226 184 232

ELEIÇÃO DOS PRESIDENTES DAS DELEGAÇÕES REGIONAIS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA



Foram eleitos os Presidentes das Delegações Regionais da Sociedade Portuguesa de Química para o triénio 2014-2016.

De acordo com os estatutos da SPQ, os Presidentes de cada Delegação foram eleitos em Assembleia Geral Regional, convocada expressamente para o efeito pelo Presidente da Mesa da Assembleia Geral da SPQ.

Das reuniões realizadas em Aveiro (no dia 21 de Novembro de 2013 no Departamento de Química da Universidade de Aveiro), Braga (no dia 21 de Novembro de 2013 no Departamento de Química da Universidade do Minho), Coimbra (no dia 21 de Novembro de 2013 no Departamento de Química da Universidade de Coimbra), Lisboa (no dia 22 de Janeiro de 2014 na sede da SPQ) e Porto (no dia 3 de Dezembro de 2013 na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto) foram conhecidos os responsáveis da SPQ em cada uma destas regiões e que terão a tarefa de coordenar o desenvolvimento, à escala regional, das actividades decorrentes da realização dos fins da Sociedade. Recorde-se ainda que, de acordo com os estatutos da SPQ, os Presidentes das Delegações Regionais fazem parte do Conselho Directivo da Sociedade.

Aveiro

Maria Clara Ferreira Magalhães
Departamento de Química
Universidade de Aveiro
Email: mclara@dq.ua.pt

Braga

João Paulo Rodrigues Fernandes André
Departamento de Química
Universidade do Minho
Email: jandre@quimica.uminho.pt

Coimbra

Maria Miguens Pereira – Mariette M. Pereira
Departamento de Química
Universidade de Coimbra
Email: mmpereira@qui.uc.pt

Lisboa

Pedro Miguel Pimenta Góis
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Email: pedrogois@ff.ul.pt

Porto

Joaquim Luís Bernardes Martins de Faria
Departamento de Engenharia Química
Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto
Email: jlffaria@fe.up.pt

RESULTADOS DO CONCURSO DA FCT



A SPQ, uma sociedade científica centenária, possui desde a sua génese uma identidade muito própria que versa divulgar e colocar a química como área fundamental no desenvolvimento da sociedade. Talvez devido ao seu papel central, a química é hoje uma das áreas científicas portuguesas de maior projecção internacional – confirmado por qualquer indicador de produção ou produtividade – e com áreas específicas reconhecidas internacionalmente. Várias universidades portuguesas possuem a área da química no top 1% mundial. Nenhuma outra área apresenta tão grande avanço. Porém apesar do enorme reconhecimento da ciência portuguesa, no qual a química se integra, a sua base de sustentação ainda é frágil, necessitando de uma continuidade nas políticas de apoio. Por isso é com grande preocupação que a SPQ verifica que os últimos concursos para financiamento de investigadores, bolsiros de doutoramento ou pós-doutoramento se cifraram numa taxa de aprovação de ~10%. Interrogamo-nos sobre o destino reservado aos outros 90% de investigadores não aprovados. Não deixa de ser surpreendente o facto de os principais responsáveis justificarem esta política de quase razia com um paralelismo com países anglo-saxónicos onde a taxa de aprovação pode até ser de 5%, mas onde as fontes de financiamento, e portanto as alternativas para os mais dotados, são muito mais diversificadas. O investimento em ciência em Portugal e nos seus jovens mais brilhantes merece certamente uma visão diferente da que atualmente é professada pelos nossos decisores.

A SPQ manifesta assim a sua solidariedade com os seus químicos mais jovens e com toda a ciência portuguesa.

21 de janeiro de 2014
A Direção da SPQ

ANO INTERNACIONAL DA CRISTALOGRAFIA 2014



Nos dias 20 e 21 de Janeiro teve lugar na UNESCO, em Paris, França, a cerimónia de lançamento do *Ano Internacional da Cristalografia 2014 (IYCr2014)*.

O **IYCr2014** foi declarado por decisão da Assembleia Geral das Nações Unidas em Julho de 2012 para comemorar o centenário da difracção de raios X por cristais, descoberta levada a cabo por Max von Laue e que lhe valeu o Prémio Nobel da Física em 1914. Esta descoberta permitiu obter, pela primeira vez, informações sobre a estrutura da matéria a nível atómico.

O **IYCr2014** visa destacar a importância contínua da cristalografia para a compreensão da natureza e para o seu impacto no mundo de hoje. Refira-se que já foram atribuídos quase três dezenas de Prémios Nobel da Física, Química,

Fisiologia ou Medicina por trabalhos envolvendo directa, ou indirectamente, a cristalografia.

A União Internacional de Cristalografia (IUCr) é parceira da UNESCO para a implementação e coordenação das actividades no âmbito das comemorações ao longo deste ano.

Em Portugal, de acordo com a informação disponível até à data do fecho desta edição, associaram-se às celebrações do **IYCr2014** os Departamentos de Química e de Ciência dos Materiais da FCT-UNL, organizando uma série de eventos que decorrerão de Abril a Dezembro de 2014. Esta série de eventos contempla um programa de palestras regulares, já com vários oradores confirmados. A escolha dos oradores convidados visa promover uma melhor compreensão do papel da Cristalografia nas nossas vidas e no nosso futuro.

Mais informações podem ser obtidas em:

www.iycr2014.org/

<http://xtal.dq.fct.unl.pt/iycr2014>

REUNIÃO ANUAL DO BUREAU DA IUPAC EM COIMBRA



IUPAC

INTERNATIONAL UNION OF
PURE AND APPLIED CHEMISTRY

A reunião anual do *Bureau* da IUPAC terá lugar este ano em Coimbra de 11 a 13 de Abril de 2014, a convite da Sociedade Portuguesa de Química.

A IUPAC, a União Internacional de Química Pura e Aplicada, é uma associação de organizações ligadas às Ciências Químicas, nomeadamente as sociedades de Química nacionais, que representam os químicos daqueles países, e foi fundada em 1919. O Ano Internacional da Química, em 2011, foi coordenado pela IUPAC e pela UNESCO. A IUPAC debruça-se sobre as questões globais das Ciências Químicas da actualidade. A IUPAC é reconhecida como a autoridade mundial em nomenclatura química, terminologia, métodos estandarizados para medição, massas atómicas e outros dados criticamente avaliados. Além disso, patrocina congressos internacionais em diferentes áreas da Química e fomenta projectos em áreas de interesse mundial.

O *Bureau da IUPAC* é o órgão executivo da IUPAC eleito pelo Conselho (assembleia de organizações associadas) para aprovar as actividades das Divisões e outras comissões e propor a estratégia futura. O Presidente da IUPAC é actualmente o Dr. Mark Cesa, dos Estados Unidos da América. Além da Direcção, o *Bureau da IUPAC* tem oito membros eleitos pelo Conselho e os presidentes das oito Divisões e dos *Standing Committees*, perfazendo um total de 32 membros.

Mais informações em <http://www.iupac.org>

**Christopher Brett, Universidade de Coimbra,
Membro Eleito do Bureau da IUPAC**
(cbrett@ci.uc.pt)



4.^{as} JORNADAS IBÉRICAS DE FOTOQUÍMICA (4'JIF)

O Grupo de Fotoquímica tem o prazer de convidar todos os sócios da SPQ para as 4.^{as} Jornadas Ibéricas de Fotoquímica (4'JIF) organizadas pela Sociedade Portuguesa de Química e pela Real Sociedade Espanhola de Química, que irão decorrer em Lisboa, no Hotel Sana Malhoa, de 29 de Junho a 2 de Julho de 2014.

Organizadas no espírito das edições anteriores (Santiago de Compostela em 2003, Faro em 2007 e Granada em 2011), as 4'JIF terão como tema central a Fotoquímica, abordando no entanto as áreas de interface com a Fotofísica, Fotobiologia, Síntese, Química Analítica e Materiais. Devido ao seu carácter multidisciplinar e elevada qualidade científica, esperamos que as 4'JIF tenham um grande número de participantes, promovendo um forte intercâmbio que certamente irá aprofundar os laços na nossa comunidade científica.

Para esta edição estamos a preparar um programa muito atractivo com várias conferências plenárias e convidadas. Entre os plenaristas, podemos já confirmar o Prof. Hugh Burrows (Universidade de Coimbra), a Prof.^a Júlia Perez-Prieto (Universidade de Valencia) e a Prof.^a Luísa De Cola (Universidade de Strasbourg). Iremos ainda contar com um largo conjunto de orais seleccionadas dos resumos submetidos.

Contamos com a presença e envolvimento de toda a comunidade química portuguesa neste evento e solicitamos a sua divulgação e promoção activa junto das vossas instituições, colaboradores e colegas.

Toda a informação relativa a este encontro está disponível na página *web* das 4'JIF em <http://4jif.eventos.chemistry.pt>

Contamos com a vossa presença.

A Comissão Organizadora
José Paulo Farinha
Carlos Baleizão

CHEMULISBOA: NOVOS DESAFIOS DA QUÍMICA NA ULISBOA

Caros Colegas,

Vimos por este meio convidar-vos a juntarem-se a nós nos dias 14 de Abril (FCUL), 2 de Junho (IST) e 18 de Julho (FFUL) na Universidade de Lisboa, onde decorrerão três *workshops* no âmbito do projecto "ChemULisboa: novos

desafios da Química na ULisboa” financiado através do programa de “Apoio a Atividades dos docentes, investigadores e pessoal não docente da Universidade de Lisboa (ULisboa)”.

O objectivo principal da ChemULisboa é tentar congrega a comunidade científica ligada à investigação em Química e áreas relacionadas, de forma a potenciar novas colaborações e a criação de projectos científicos que envolvam equipas multidisciplinares e complementares.

Contamos com a vossa presença neste fórum.

Mais informação pode ser encontrada em: <http://chemulisboa.weebly.com/>

A Comissão Organizadora

Carla D. Nunes (FCUL), Carlos Baleizão (IST) e Maria M. M. Santos (FFUL)

ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

POLÍMERO COM ACÇÃO LUBRIFICANTE DAS CARTILAGENS ARTICULARES HUMANAS

Uma equipa de investigadores americanos da Universidade de Boston desenvolveu um polímero com características que o tornam potencialmente aplicável como lubrificante de substituição para a cartilagem articular em pessoas com artrite. O estudo foi desenvolvido em conjunto com uma equipa da *Harvard Medical School*, em Boston.

O polímero, poli(7-oxanorborneno-2-carboxilato), de elevada massa molecular, foi obtido através de uma reacção de polimerização por metátese de abertura de anel. O polímero possui grupos carboxilato laterais, sendo portanto quimicamente semelhante ao ácido hialurónico, que é um biopolímero constituinte do líquido sinovial e que ajuda a lubrificar as cartilagens das articulações, como nos joelhos.

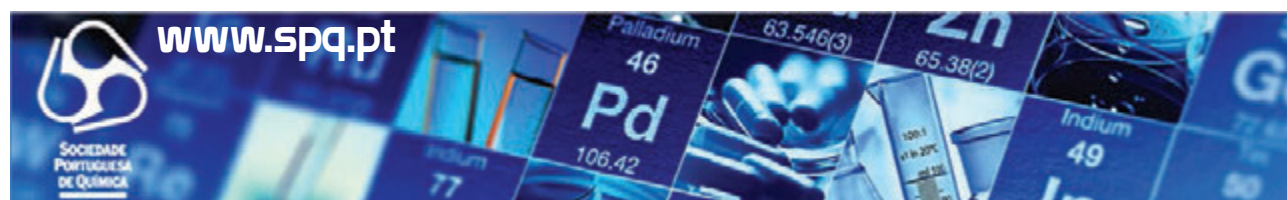
Quando em solução aquosa e aplicado à superfície da cartilagem humana, o polímero reduziu o atrito na interface e actuou como um lubrificante. A equipa de investigadores mostrou que o seu desempenho é semelhante ao do fluido sinovial e superior à do sal sódico do ácido hialurónico que é o princípio activo de alguns fármacos injectáveis utilizados no tratamento da dor associada à osteoartrite do joelho. O fármaco testado foi o *Synvisc*^{®1}. Em estudos realizados *in vitro*, o polímero mostrou não ser degradado facilmente pela hialuronidase (nome genérico de três enzimas que favorecem a hidrólise do ácido hialurónico tornando-o, assim, menos viscoso) nem por citotóxicos de condrócitos humanos (células presentes no tecido cartilaginoso).

O estudo mostrou que este polímero tem potencialidade para ser usado na viscosuplementação (processo em que os estados fisiológico e reológico das articulações são restaurados, mediante a injeção de um biolubrificante), estando previstos mais estudos *ex vivo* e *in vivo* para uma melhor avaliação da sua *performance*. Estes resultados, sendo promissores, irão promover a investigação em diferentes composições e estruturas poliméricas com vista à obtenção de biolubrificantes sintéticos de elevada eficácia. A Dr^a Philippa Cann, do *Imperial College* em Londres, considerou este estudo “uma abordagem interessante”, não deixando, contudo, de revelar algum criticismo devido ao facto das conclusões serem essencialmente baseadas em estudos reológicos. Referiu que “estes polímeros precisam de ser testados em condições fisiologicamente mais relevantes”. Com efeito, a equipa responsável pelo estudo realizou algumas experiências usando o polímero em cartilagem humana retirada de cadáveres. Quanto a esta abordagem, Cann referiu que há uma diferença significativa entre esta situação e a injeção do polímero numa articulação onde está presente líquido sinovial e a cartilagem possa estar danificada. Completou a sua avaliação dizendo que é importante compreender que tipo de interações o polímero poderá ter com os constituintes presentes na articulação.

(adaptado de <http://www.rsc.org/chemistryworld/2013/04/polymer-lubricant-stops-knee-replacement-surgery> e de M. Wathier *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 4930-4933)

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)

¹ O *Synvisc*[®] é uma marca da Sanofi. Actualmente existe também no mercado o *Synvisc-One*[®] da mesma farmacêutica que tem a vantagem de se administrar apenas uma injeção por tratamento em vez das três necessárias com o *Synvisc*[®].



MÁS PRÁTICAS LABORATORIAIS

Caro Editor,

Fizemos, recentemente, parte do júri de apreciação de uma série de vídeos produzidos por alunos do ensino secundário de várias escolas, integrados no concurso *ChemRus*. Na análise que efectuámos desses vídeos, assinalámos as qualidades e deficiências de cada um, mas parece-nos que essa análise não foi enviada aos respectivos autores.

Em alguns dos vídeos verificámos que os alunos, para medir volumes de líquidos com uma proveta, se ajoelhavam no chão para ficar com os olhos ao nível da proveta, ficando em óptima posição para que o derrame de líquidos os atingisse no rosto!

Se se pretendia evitar erros de paralaxe (o que neste caso não era grave) deviam, antes levantar a proveta ou baixarem um pouco a cabeça, mas nunca ajoelharem-se no chão.

Verificámos, também, que utilizavam as garrafas de esguicho para transferir volumes apreciáveis de água para copos e matrizes amassando com esforço a pobre garrafa até ao limite, em vez de retirarem a rolha e tubo de saída para efectuar a transferência.

Dado que estes vídeos foram realizados com o apoio dos professores, é necessário chamar a atenção, destes e de outros professores, para estas deficiências no trabalho laboratorial de algumas escolas.

Carlos Corrêa

Departamento de Química e Bioquímica
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto
(ccorrea@fc.up.pt)

IGUALDADE DE GÉNERO E NOMENCLATURA QUÍMICA

Caro Editor,

Terá a igualdade de género alguma coisa a ver com a nomenclatura química?

Esta interrogação surgiu-me quando li no jornal *Público* um artigo¹ em que se relata que o *V Plano para a Igualdade de Género, Cidadania, e Não-discriminação*, ao ser publicado no *Diário da República*, comete a incoerência de não usar a «linguagem inclusiva» que esse plano recomenda. Nessa linguagem deve-se usar barras, como por exemplo em «conselheiro/a» e não parênteses como em «conselheiro(a)». A Secretaria de Estado dos Assuntos Parlamentares e da Igualdade ter-se-ia desculpado, explicando que, na versão original enviada à Imprensa Nacional, estavam as barras, mas que o respeito pelas «regras de legística», que ditam como se fazem e escrevem leis em Portugal, obrigou à citada alteração da escrita.

Mas o que é que isto terá a ver com a nomenclatura química? Vejamos que sim: Os nomes sistemáticos de subs-

¹ Andreia Sanches, «O género feminino aparece entre parênteses no Plano para a Igualdade», *Público*, 2014-01-22, 24/8685, 8-9.

tâncias químicas têm de obedecer às regras da IUPAC para serem reconhecíveis internacionalmente. Essas regras são publicadas pela IUPAC em inglês. Para serem usadas em documentos oficiais de países com línguas oficiais diferentes, por exemplo em português, essas regras têm de ser traduzidas e os nomes adaptados à língua portuguesa. Essa adaptação não pode ser feita à toa. Tem de obedecer a critérios transparentes. A SPQ tem publicado algumas traduções portuguesas de livros de nomenclatura IUPAC nas variantes europeia e brasileira². Na elaboração dessas traduções aparecem inúmeros nomes aos quais não se podem aplicar cegamente as regras, nem do novo Acordo Ortográfico, nem as mais antigas. Basta um exemplo tão simples como o nome do PVC baseado na fonte (*source based* em inglês): O nome inglês *poly(vinyl chloride)* obviamente só pode ser traduzido como poli(cloreto de vinilo). Nem ousa imaginar o que os revisores da Imprensa Nacional farão a algo que só poderão considerar como uma monstruosidade ortográfica. Confesso que desconheço as «regras de legística», mas pela amostra do *Plano para a Igualdade*, receio o pior. Onde é que uma pessoa, sem conhecimentos especializados em Química, alguma vez viu uma palavra contendo entre parênteses três palavras separadas por espaços? A reacção mais provável dum revisor será a abolição dos parênteses. Terá os conhecimentos suficientes para perceber que o PVC não é um policloreto de coisa nenhuma, mas um polímero obtido por polimerização do cloreto de vinilo?

Não vale a pena desenvolver nesta carta os inúmeros exemplos em que a aplicação cega de regras ortográficas a nomes sistemáticos de substâncias químicas conduziria a «correções» dos nomes que os tornariam irreconhecíveis, destituídos da lógica que preside à construção de nomes sistemáticos e, pior que isso, ambíguos.

Evitar nomes ambíguos é talvez a função mais importante da nomenclatura sistemática. De cada nome sistemático só se deve poder derivar uma única estrutura molecular. Tendo em conta que presentemente já se conhecem mais de oitenta milhões de substâncias químicas³, a grande maioria das quais já tem um nome sistemático em inglês, é absolutamente essencial que a aplicação das regras de nomenclatura conduza a nomes dos quais se pode derivar uma

² *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*, tradução portuguesa nas variantes europeia e brasileira de *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Recommendations 1993*. Tradução portuguesa de A.C. Fernandes, B. Herold, H. Maia, A.P. Rauter, J.A.R. Rodrigues. Lidel, Lisboa, 2002, reimpressão 2010.

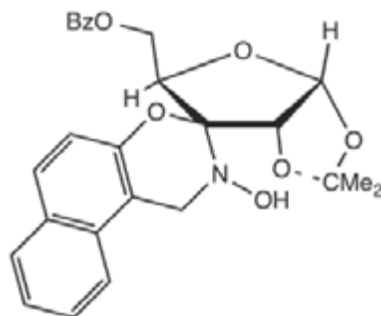
Nomenclatura de Hidratos de Carbono, tradução portuguesa nas variantes europeia e brasileira de *Nomenclature of Carbohydrates, Recommendations 1996*. Tradução portuguesa de A.P. Rauter, B.J. Herold, A. Moreira-da-Silva, A. Relva, J.A. Figueiredo, J.A. Rosário-Rodrigues, L. Bento, M. Caldeira, M.A. Coimbra, M.I. Ismael. Lisboa, Lidel 2010.

³ Mais exactamente 80 416 736 às 13:11:49 de 2014-01-22. Consulta realizada a esta hora do sítio www.cas.org.

só estrutura molecular. Para conseguir isso, os documentos sobre nomenclatura publicados pela IUPAC são trabalhos muito complexos (já houve quem os designasse por «de filigrana») que resultam numa colaboração internacional de pessoas muito especializadas nessa área. As suas adaptações à língua portuguesa têm de ser elaboradas por equipas às quais se exige também uma elevada competência. Os riscos de um nome poder ser interpretado como correspondendo a uma estrutura diferente daquela que se tem em mente, podem até incluir a morte. Tem havido, efectivamente, notícias de falecimentos noutros países que resultaram indirectamente de traduções defeituosas de bulas de especialidades farmacêuticas. A escrita de nomes de substâncias químicas em documentos oficiais não pode por isso ficar sujeita às consequências duma aplicação cega de «regras de legística».

Uma boa defesa contra a aplicação cega de tais regras seria passar a considerar-se que as regras de ortografia só se aplicam a palavras e que o nome de uma substância não constitui necessariamente uma palavra, mas uma combinação de palavras, de acordo com uma «gramática» especial, com prefixos, afixos e sufixos, com símbolos tais como sinais gráficos de inserção (colchetes, chavetas e parênteses curvos), hífenes, sinais mais ou menos, travessões, barras, pontos, dois pontos, vírgulas, pontos e vírgulas, espaços, elisões, números árabes, números romanos, caracteres em itálico, letras maiúsculas ou minúsculas de vários alfabetos (incluindo o grego), asteriscos e plicas. As palavras usadas podem derivar das raízes dos nomes dos elementos ou de outras substâncias («compostos parentais») e serem combinadas com prefixos multiplicadores (de raiz latina ou grega, conforme os casos), prefixos indicando substituintes ou ligandos, sufixos indicando cargas eléctricas ou grupos substituintes característicos, infixos, localizadores, descritores (estruturais, geométricos, espaciais, etc.). Alterações aos nomes, por exemplo, a substituição de caracteres itá-

licos por românicos, minúsculas por maiúsculas ou vice-versa, maiúsculas pequenas (em inglês *small caps*) por maiúsculas normais, colcheias por parênteses, omissões ou inserções de hífenes ou de espaços, são erros capazes de introduzir ambiguidades com possíveis consequências graves. Nada obriga, na minha opinião, um revisor a fazer essas alterações se tiver em conta que no nome sistemático duma substância só é necessário respeitar a ortografia de cada palavra que o compõe e não do conjunto.



Considero, por exemplo, absurdo considerar o seguinte nome do composto acima representado, citado na *Nomenclatura de Hidratos de Carbono*, pg. 127 como sendo uma palavra: (3*S*)-5-*O*-benzoi-1',2'-di-hidro-1,2-*O*-isopropilideno-espiro[3-desoxi- α -*D*-*eritro*-pentofuranose-3,3'-nafto[1,2-*e*][1,3]oxazin]-2'-ol.

Mas qual é afinal a relação entre nomenclatura química e a igualdade de género? É que em qualquer dos casos, é muito grave substituir barras por parênteses (na nomenclatura química com possíveis consequências letais).

Bernardo J. Herold

Professor Catedrático Jubilado
Instituto Superior Técnico
(herold@ist.utl.pt)

ACONTECE

ESCREVER ARTIGOS DE ELEVADO IMPACTO É AFINAL MAIS FÁCIL DO QUE PENSA!

Na *ChemistryViews*, a revista *online* da *ChemPubSoc Europe* (associação de dezasseis sociedades europeias de Química em que se inclui a SPQ), pode encontrar o *webinar* “How to Write High-impact Research Papers”, uma apresentação que lhe mostra passo a passo como estruturar um manuscrito excitante e intelectualmente provocador que impressione os editores, revisores e leitores, independentemente do tipo de investigação que faça.

Toda a informação está disponível em:

http://www.chemistryviews.org/details/webinar/5251921/How_to_Write_High-impact_Research_Papers_____.html



Sociedade Portuguesa de Química - Avenida da República, n.º 45 - 3.º Esq. - 1050-187 Lisboa

Telefone: 21 793 4637 * Fax: 21 795 2349 * E-mail: sede@spq.pt * URL: www.spq.pt

Horário: 10:00 às 13:00 e das 14:30 às 18:00

QUÍMICA DE COORDENAÇÃO E BIOLOGIA: CONTROLO DA ACTIVIDADE ENZIMÁTICA POR ALTERAÇÃO DA COORDENAÇÃO DE CENTROS METÁLICOS CATALÍTICOS

Luisa B. Maia, Sofia R. Pauleta e José J. G. Moura*

REQUIMTE, Centro de Química Fina e Biotecnologia
Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia
Universidade Nova de Lisboa
jose.moura@fct.unl.pt

Os metais de transição, essenciais à vida, formam complexos muito estáveis com as cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos que compõem as proteínas, definindo centros metálicos com geometrias definidas. Complexos com esferas de coordenação totalmente preenchidas não são propensos à interacção com substratos, pelo que, na maioria destes casos, é antecipada a função de transferência electrónica (centros de transferência electrónica). Contudo, em alguns casos, estes complexos constituem centros catalíticos inactivos. Complexos com esferas de coordenação incompletas, ou contendo grupos lábeis, podem formar centros catalíticos activos, que poderão coordenar substratos e activar reacções conducentes à formação de produtos. Desta forma, a actividade enzimática pode ser controlada por alterações da esfera de coordenação do centro metálico catalítico. A conversão de formas inactivas em formas activas pode ser despoletada pela alteração do número de coordenação, acompanhada por alterações conformacionais, criando posições de coordenação disponíveis para os substratos.

Serão discutidos exemplos que demonstram claramente que a esfera de coordenação do metal controla a actividade enzimática e, mais ainda, que mostram a dinâmica da transformação das espécies inactivas com consequentes rearranjos estruturais. Um tema comum será delineado onde ligandos e electrões controlam a actividade de metaloproteínas usando conceitos da Química de Coordenação.

Abreviaturas

ccNIR, nitrito redutase (penta-hémica)

CCP, peroxidase bacteriana (di-hémica)

cd₁NIR, nitrito redutase (contendo hemo *c* e *d*₁)

aminoácidos: asp, aspartato; cis, cisteína; gli, glicina; glu, glutamato; his, histidina; lis, lisina; met, metionina; tir, tirosina

1. INTRODUÇÃO

Os seres vivos desenvolveram mecanismos enzimáticos e percursos metabólicos para obterem energia e assimilarem moléculas de importância vital (assimilação e dissimilação) em resposta a variações ambientais. Muitas das soluções encontradas têm pontos comuns, reflectindo estratégias optimizadas conducentes à adaptação dos centros biológicos catalíticos para a captura de substratos. Neste artigo pretende-se ilustrar de que modo os metais que se encontram em centros catalíticos de metaloenzimas podem promover a activação e a inactivação pelo simples controlo/alteração da esfera de coordenação. O reconhecimento destes padrões de coordenação pode ser usado para prever a ocorrência de reacções biológicas.

A esfera de coordenação do metal controla a actividade enzimática [1]. Os enzimas são isolados em formas *activas*, capazes de interactuarem com os substratos e de acelerarem a formação de produtos diminuindo a energia de activação da reacção, ou em formas *inactivas*, que não reagem com os substratos e que por isso requerem etapas de activação. O processo de activação envolve muitas vezes mudança do estado de oxidação do metal, interacção com doadores/aceitadores de electrões e/ou com substratos,

requerendo, em alguns casos, a presença de iões externos (*e.g.*, cálcio). Muitos destes processos alteram o número de coordenação, que em alguns casos é acompanhada de alterações conformacionais, gerando formas activas a partir de formas inactivas. A remoção de ligandos da esfera de coordenação resulta numa diminuição do número de coordenação e promove a formação de posições livres para a coordenação de substratos (Figura 1). Do mesmo modo, a presença de ligandos muito fracos (*e.g.*, uma molécula de água) pode facilitar a competição do substrato para a coordenação ao centro catalítico.

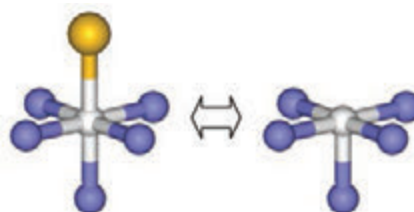


Figura 1 – Esquema de um centro metálico catalítico no estado inactivo e activo

O estado hexacoordenado representa um forma inactiva na reacção com um substrato (esfera de coordenação completa) e a forma pentacoordenada uma forma activa, com uma posição vaga de coordenação, com capacidade para ligar um substrato. A conversão activo/inactivo pode resultar de uma alteração de número de coordenação.

Neste contexto, este artigo apresenta alguns exemplos de processos que ocorrem em proteínas hémicas e tem como objectivo exemplificar como as metaloproteínas controlam a actividade enzimática alterando as características do centro metálico onde ocorre a catálise. Os casos a discutir serão:

- uma proteína hémica isolada no estado activo, cujo centro activo apresenta uma esfera de coordenação não completamente preenchida - a nitrito redutase (ccNIR) de *Desulfovibrio desulfuricans* (ponto 4.1.);
- duas proteínas hémicas que requerem activação para atingir o estado activo - a nitrito redutase (cd₁NIR) de *Paracoccus denitrificans* e a peroxidase bacteriana (CCP) de *Marinobacter hydrocarbonoclasticus* (pontos 4.2.).

Serão também descritos citocromos com esferas de coordenação completamente preenchidas, onde não pode ocorrer catálise e que estão otimizados para efectuem transferência electrónica.

Muitos dos argumentos apresentados podem ser aplicados a outras situações, sendo estes conceitos gerais observados em metaloenzimas contendo centros de (i) ferro não hémico (*e.g.*, superóxido redutases dependentes de ferro e hidrogenases dependentes de níquel e ferro); (ii) cobre (*e.g.*, nitrito redutases dependentes de cobre e óxido nitroso redutase) e (iii) molibdénio/tungsténio (*e.g.*, nitrato redutase e formato desidrogenase), entre outras.

Na parte final, será feita uma breve referência a alguns destes casos (várias referências são indicadas para os leitores interessados).

2. METAIS DE TRANSIÇÃO, LIGANDOS, ESFERAS E NÚMEROS DE COORDENAÇÃO

Determinadas metaloproteínas têm como função a catálise de reacções biológicas e os metais de transição (oligoelementos) nelas contidos têm funções específicas. Metal e proteína desenvolveram uma interacção sinérgica, estabelecendo controlo estrutural das propriedades do metal pela estrutura proteica (relações estrutura/função). Alguns metais são activadores de enzimas, mas a maior relevância é em catálise, onde o centro metálico coordenado leva prioritariamente a cabo reacções redox (mas também reacções ácido-base).

A Tabela 1 lista, de modo não exaustivo, o papel dos metais na activação e catálise enzimática e no transporte de moléculas/iões, dando relevo ao vasto uso de metais de transição e à gama variada de reacções que são catalisadas.

Os centros catalíticos das metaloproteínas são formados por interacção directa de átomos coordenantes de cadeias laterais de aminoácidos, que formam ligações dativas com o metal. Em geral, os átomos coordenantes são de oxigénio,

azoto e enxofre e os aminoácidos que são mais frequentemente encontrados em centros activos a coordenar metais de transição são o ácido glutâmico (glu), ácido aspártico (asp), tirosina (tir), histidina (his), lisina (lis), cisteína (cis) e metionina (met) (Figura 2, Tabela 2).

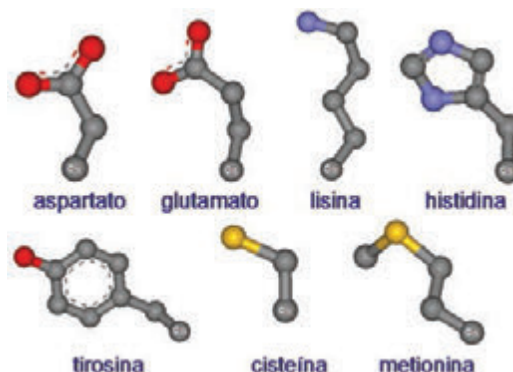


Figura 2 – Cadeias laterais de aminoácidos relevantes em coordenação de metaloproteínas

Representação da estrutura das cadeias laterais de aminoácidos e átomos coordenantes mais frequentemente envolvidos na interacção de proteínas com metais: aspartato, glutamato, histidina, tirosina, cisteína e metionina. A lisina, não frequentemente observada, é um ligando do hemo catalítico da ccNIR. Átomos coordenantes: oxigénio (vermelho), azoto (azul) e enxofre (amarelo). As imagens foram criadas com o programa Accelrys DS Visualizer v2.0 (Accelrys Software Inc.).

Tabela 2 – Iões metálicos em Biologia: ligandos preferidos e geometrias mais frequentes

ião metálico	ligandos preferidos
Na ⁺ , K ⁺	ligandos oxigenados neutros ou com carga -1
Mg ²⁺ , Mn ²⁺	carboxilatos, fosfato e dadores azotados (porfirinas)
Ca ²⁺	carboxilatos e fosfato
Fe ²⁺	grupos -S ⁻ e >NH (imidazol, porfirinas)
Fe ³⁺ , Co ³⁺	fenóis (tirosina), carboxilatos, porfirinas
Cu ⁺	grupos -S ⁻ (cisteína) e aminas aromáticas
Cu ²⁺	aminas, imidazol, grupos >N-
Zn ²⁺	aminas, imidazol, grupos -S ⁻
Ag ⁺ , Hg ²⁺ , Cd ²⁺	grupos -S ⁻ e aminas
Pb ²⁺	carboxilatos e grupos -S ⁻
ião metálico	geometrias mais frequentes
Cu ²⁺	tetragonal > coordenação 5 > tetraédrica
Ni ²⁺	octaédrica > outras
Co ²⁺	octaédrica > tetraédrica > outras
Zn ²⁺	tetraédrica > octaédrica
Mn ²⁺	octaédrica > outras
Fe ³⁺	octaédrica > tetraédrica

Tabela 1 – Funções biológicas desempenhadas por íons metálicos

proteína	reação	função
catálise enzimática / transporte de moléculas, íons		
Ferro hémico		
citocromo <i>c</i> oxidase	redução do O ₂	fosforilação oxidativa
catalase	dismutação do H ₂ O ₂	defesa antioxidante
ciclooxigenase	peroxidação ácido araquidónico	metabolismo de prostanoides
citocromo <i>c</i>	transferência de electrões	vários processos metabólicos
hemoglobina	ligação de O ₂	transporte de O ₂ no sangue
Ferro não hémico		
aconitase	isomerização do citrato	ciclo de Krebs
ferredoxina	transferência de electrões	vários processos metabólicos
superóxido dismutase / Fe ^a	dismutação do O ₂ ^{•-}	defesa antioxidante
lipooxigenase	peroxidação de ácidos gordos	metabolismo ácidos gordos
transferrina	ligação de Fe	transporte, homeostase do Fe
Cobre		
citocromo <i>c</i> oxidase	redução do O ₂	fosforilação oxidativa
lacase	oxidação de fenois e derivados	metabolismo da lignina
ascorbato oxidase	oxidação do ascorbato	metabolismo do ascorbato
superóxido dismutase / Cu,Zn ^a	dismutação do O ₂ ^{•-}	defesa antioxidante
dopamina hidroxilase	hidroxilação da dopamina	metabolismo das catecolaminas
plastocianina	transferência de electrões	vários processos metabólicos
ceruloplasmina	ligação de Cu	transporte, homeostase do Cu
hemocianina	ligação de O ₂	transporte de O ₂
Molibdénio		
xantina oxidase	hidroxilação da xantina	catabolismo das purinas, <i>etc</i>
nitrato redutase	redução do NO ₃ ⁻	desnitrificação, assimilação, <i>etc</i>
formato desidrogenase	redução CO ₂ /oxidação HCO ₂ ⁻	vias produtoras de energia
nitrogenase / Mo, Fe ^b	redução de N ₂ a NH ₄ ⁺	fixação de azoto
Manganês		
piruvato oxidase	oxidação do piruvato	metabolismo do piruvato
fosfoenolpiruvato carboxicinase	descarboxilação do oxaloacetato	gluconeogénese
superóxido dismutase / Mn ^a	dismutação do O ₂ ^{•-}	defesa antioxidante
arginase	conversão da arginina em ureia	ciclo da ureia
Cobalto		
carboxitransfosforilase	transferência do grupo fosfato	vários processos metabólicos

- continua -

- continuação -

nitrilo hidratase	hidratação de nitrilos a amidas	assimilação N e C
metionina aminopeptidase	hidrólise do resíduo metionina	metabolismo das proteínas
metiltransferase	transferência -CH ₃	metabolismo de aminoácidos
Níquel		
urease	hidrólise da ureia a NH ₄ ⁺	catabolismo da ureia
hidrogenase / Ni,Fe ^c	oxidação de H ₂ / redução de H ⁺	vias produtoras de energia, etc
CO desidrogenase	oxidação CO / redução de CO ₂	vias prod. energia, fonte de C
glioalase I	isomerização	metabolismo do metilglioal
Zinco		
anidrase carbónica	hidratação do CO ₂	transporte CO ₂ , controlo pH, etc
carboxipeptidase	hidrólise de péptidos	catabolismo de péptidos
superóxido dismutase / Cu,Zn ^a	dismutação do O ₂ ^{·-}	defesa antioxidante
álcool desidrogenase	oxidação de álcoois a aldeídos	metabolismo dos álcoois
fosfatase alcalina	desfosforilação	vários processos metabólicos
activação de enzimas e proteínas		
Magnésio		
enolase	desidratação fosfoenolpiruvato	glicólise
piruvato carboxilase	carboxilação do piruvato	gluconeogénese
ATPases	síntese/hidrólise de ATP	produção de ATP, transporte de solutos através de membranas
Cálcio		
calmodulina	ligação de Ca ²⁺	mensageiro metabolismo do Ca
ATPases	síntese/hidrólise de ATP	produção de ATP, transporte de solutos através de membranas

^a Existem diferentes tipos de superóxido dismutases: enzimas dependentes de cobre e zinco, presentes em eucariontes, enzimas dependentes de manganês, presentes em procariontes e na mitocôndria de eucariontes, e enzimas dependentes de ferro, presentes em procariontes.

^b Nitrogenase dependente de molibdénio e ferro.

^c Hidrogenase dependente de níquel e ferro.

As geometrias frequentemente encontradas em Biologia não diferem muito das observadas nos compostos inorgânicos análogos, sendo frequentes arranjos octaédricos e tetraédricos, que podem apresentar distorções (Figura 3, Tabela 2).

Uma compreensão e discussão da utilização (escolha) da estrutura e da reactividade de iões metálicos como constituintes de centros catalíticos de enzimas pode ser feita com base em muitos dos conceitos da Química Inorgânica sobre coordenação e geometria de metais inseridos em compostos de coordenação. A constante de associação de metais em metaloproteínas e a facilidade de alteração de estado de oxidação são determinantes no comportamento dos centros metálicos descritos. A série dos metais de transição utilizada pela Biologia oferece uma enorme versatilidade de configurações electrónicas (d^1 a d^{10}), estados de oxidação e estados de spin (0 a 5/2, para centros monometálicos, podendo ser detectados estados de spin mais elevados em

agregados multimetálicos) (Tabela 3) [2-4]. Como se pode ver na Tabela 2, a escolha dos ligandos preferidos pelos diversos iões metálicos em sistemas biológicos, segue a previsão descrita na classificação dos metais de Arhland, Chatt e Davies [2-5].

3. PROTEÍNAS HÉMICAS – HEMO, UMA ESTRUTURA VERSÁTIL

O ferro é dos metais de transição o mais frequentemente utilizado pelos sistemas biológicos e pode ser encontrado em *estruturas hémicas* ou em *centros contendo ferro não hémico* (centros de ferro-enxofre e outros). A estrutura hémica (Figura 4-A) é uma das estruturas biológicas mais versáteis. O anel da porfirina, que disponibiliza quatro átomos de azoto para coordenar o ferro no plano equatorial, pode apresentar diferentes tipos de saturação (*e.g.*, hemo *c*, hemo *b*, hemo d_1 e *sirohemo* (Figura 4-B)), podendo estar ou não ligado covalentemente à cadeia polipeptídica (citocromos *c* ou citocromos de outros tipos, respectivamente

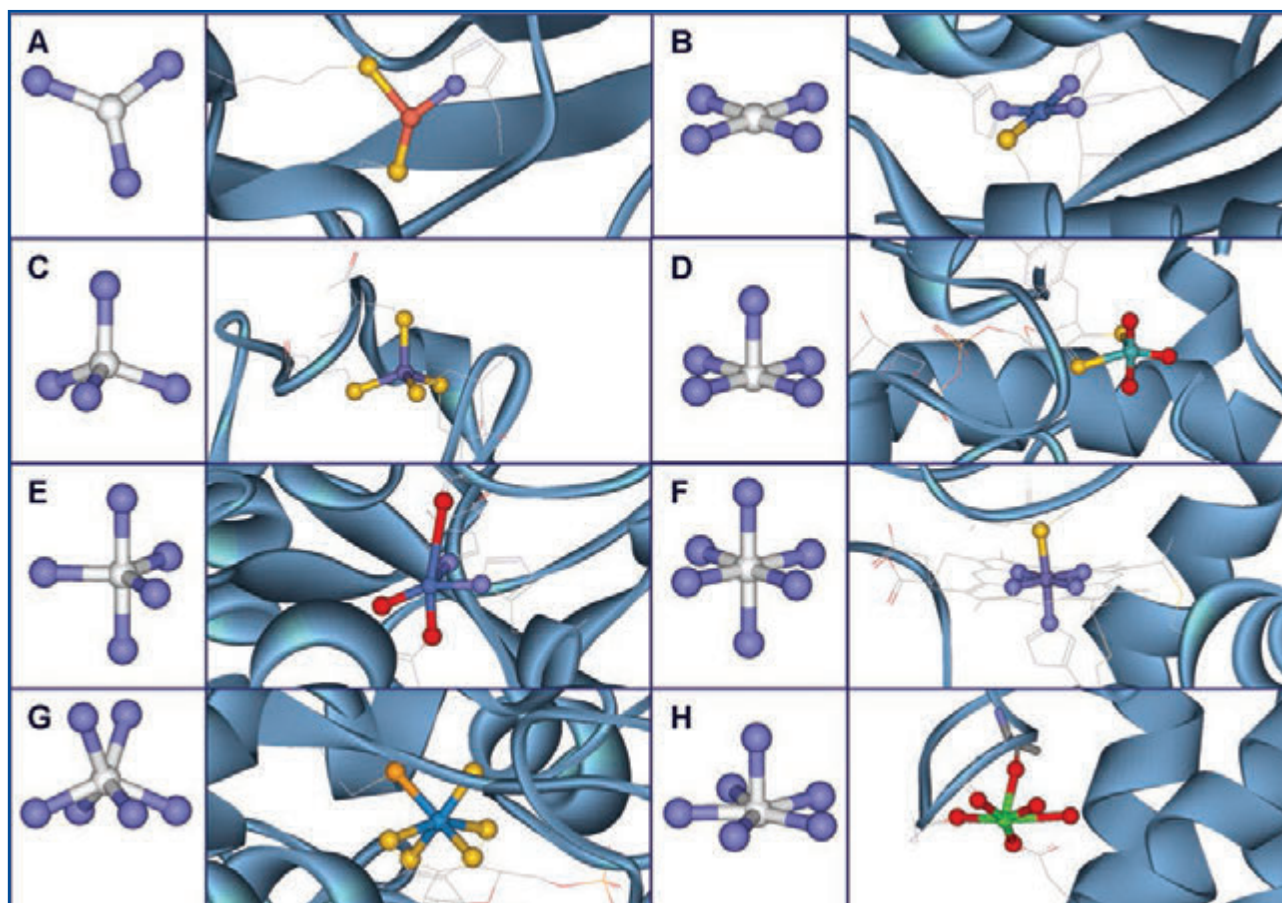


Figura 3 – Geometrias de coordenação mais frequentes em Biologia

Exemplos escolhidos mostrando o paralelismo entre as geometrias propostas pela Química Inorgânica e arranjos estruturais encontrados em metaloproteínas. (A) Trigonal plano – plastocianina (Cu coordenado por S(met), S(cis), N(his)). (B) Quadrangular plano – factor de transcrição dependente níquel (Ni coordenado por 3 N(his), S(cis)). (C) Tetraedro – rubredoxina (Fe coordenado por 4 S(cis)). (D) Pirâmide quadrada – aldeído oxidoreductase (Mo coordenado por 2 S(pterina), 3O(oxo)). (E) Bipirâmide triangular – urease (Ni coordenado por 2 N(his), O(gli), O(oxo), O(lis modif)). (F) Octaedro – citocromo *c* (Fe coordenado por 4 N(porfirina IX), N(his), S(met)). (G) Trigonal prismática – formato desidrogenase (W coordenado por 4 S(pterina), S(cis), Se(Se-cis)). (H) Pirâmide pentagonal – fosfolipase A2 (Ca coordenado por O(asp), 2 O(gli), O(tir), 2 O(oxo)). As imagens foram criadas com o programa Accelrys DS Visualizer v2.0 (Accelrys Software Inc.), com base nos ficheiros PDB 1BXV (plastocianina do choupo), 2Y3Y (factor de transcrição dependente de níquel de *Helicobacter pylori*), 2DSX (rubredoxina de *Desulfovibrio gigas*), 1VLB (aldeído oxidoreductase de *Desulfovibrio gigas*), 2KAU (urease de *Klebsiella aerogenes*), 3ZCF (citocromo *c* humano), 1H0H (formato desidrogenase de *Desulfovibrio gigas*), 1KVW (fosfolipase A2 bovina); representam-se os átomos coordenantes como esferas e restantes átomos do centro metálico como linhas.

Tabela 3 – Estados de spin em metais de transição

ião metálico	ocupação das orbitais <i>d</i>	estado de spin
Mo ⁵⁺	4d ¹	S = 1/2
Fe ³⁺	3d ⁵	S = 1/2, spin baixo
Mn ²⁺	3d ⁵	S = 5/2, spin alto
Fe ²⁺	3d ⁶	S = 2, spin alto
	3d ⁶	S = 0, spin baixo
Co ²⁺	3d ⁷	S = 3/2, spin alto
	3d ⁷	S = 1/2, spin baixo
Cu ²⁺	3d ⁹	S = 1/2
Cu ⁺	3d ¹⁰	S = 0

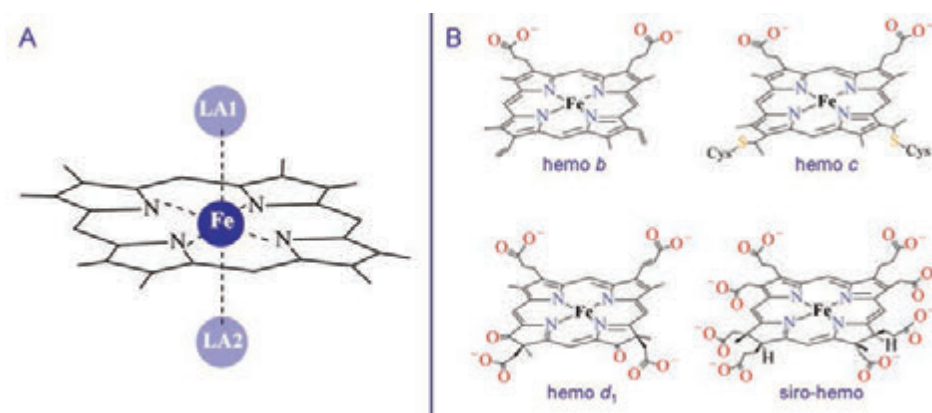


Figura 4 – Versatilidade de coordenação em estruturas hémicas

Variabilidade no tipo de porfirina (N-ligandos no plano equatorial) e ligandos axiais. (A) Estrutura base de um hemo: anel de porfirina e dois ligandos axiais (LA1 e LA2) coordenam um átomo de ferro. (B) Estruturas de diferentes hemos, mais frequentemente usados em biologia, hemos *b*, *c*, *d*₁ e siro-hemo. As imagens foram criadas com o programa Accelrys Draw 4.0 (Accelrys Software Inc.).

te). A versatilidade da estrutura hémica é ainda conseguida através da variabilidade de coordenação nas posições axiais (*e.g.*, resíduos de metionina, histidina, cisteína, lisina, tirosina). Mais ainda, muitas destas propriedades podem ser moduladas pela exposição do hemo ao solvente, pela carga e constante dielétrica da vizinhança. É de salientar que as proteínas hémicas, assim como outros grupos de metaloproteínas, são um exemplo claro de Química Supramolecular: a introdução do ferro na estrutura da porfirina e posterior inserção do hemo assim formado na cadeia polipeptídica, a qual vai fornecer os ligandos axiais e locais de ligação covalente do hemo, resulta na formação concertada de um catalisador biológico cujas capacidades ultrapassam a de cada uma das partes individuais.

A porfirina e os ligandos axiais formam um centro hémico sujeito a um campo de ligandos, que, dependendo do tipo de átomos presentes nas posições axiais, pode ser fraco ou forte [3,4]. A biologia encontrou uma solução estrutural de grande versatilidade, como referimos, e usando dois dos estados de

oxidação mais frequentes em biologia (Fe^{2+} , d^6 , e Fe^{3+} , d^5) e diferentes desdobramentos energéticos das orbitais *d* do metal (campo forte e campo fraco) obtêm-se quatro estados de spin, que podem ser atingidos só por modulação da vizinhança do átomo de ferro (Figura 5, Tabela 3). A riqueza estrutural e electrónica destes centros hémicos é ainda maior, pois os estados redox Fe^{4+} , d^4 , e Fe^{5+} , d^3 , também são detectados em Biologia e existe ainda a possibilidade de se observarem estados de spin intermédios (equilíbrios de spin) [6,7].

Com base no tipo de porfirina, ligandos axiais presentes e covalência (ou não) estabelecida com a cadeia polipeptídica, foram reunidos, na Figura 6, seis casos paradigmáticos que contemplam estas questões (outros exemplos foram sistematizados na Tabela 4): (i) e (ii) Ferro hexacoordenado num hemo *c*, *i.e.*, ferro com a esfera de coordenação completa num hemo ligado covalentemente à proteína: citocromo *c* (coordenado por his, met) e citocromo *c*₇ (his, his), os quais exercem exclusivamente a função de transferência electrónica (Figura 6-A e 6-B); (iii) e (iv) Ferro hexacoordenado num

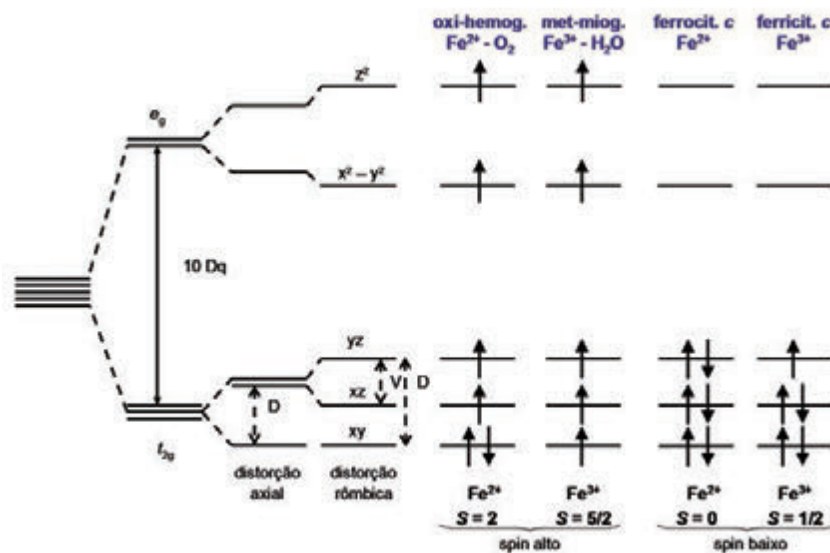


Figura 5 – Orbitais *d*, hemos / estados de oxidação e de spin

Energia das orbitais *d* de hemo (porfirina IX-ferro) na presença de campo de ligandos fraco e forte, para dois estados de oxidação do metal. Oxi-hemog., oxi-hemoglobina ($\text{Fe}^{2+}\text{-O}_2$); met-miog., meta-mioglobina ($\text{Fe}^{3+}\text{-H}_2\text{O}$); ferrocit. *c*, ferrocitocromo (Fe^{2+}); ferricit. *c*, ferricitocromo (Fe^{3+}).

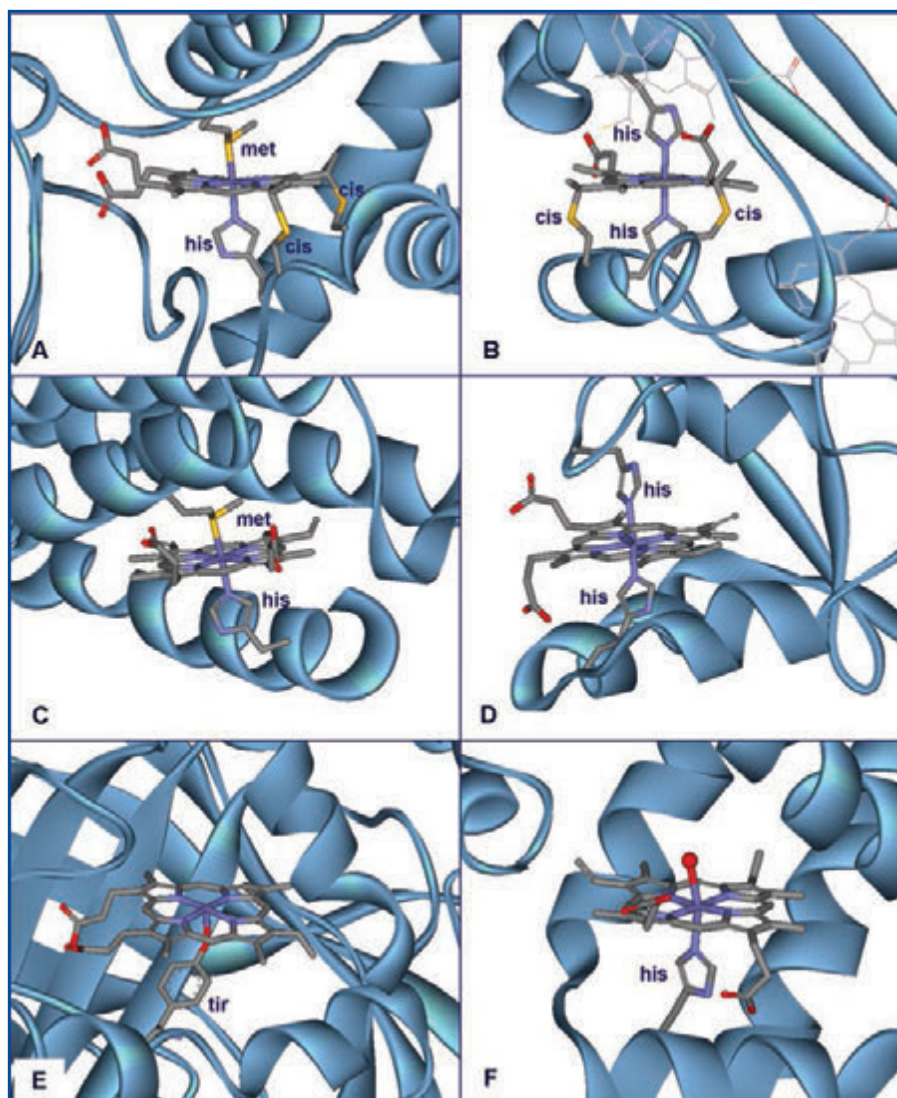


Figura 6 – Estruturas paradigmáticas do centro metálico de proteínas hémicas demonstrando a versatilidade de coordenação e funções biológicas

(A) Citocromo *c*, hemo *c* (coordenado por his,met), ligado covalentemente à proteína, envolvido na transferência electrónica. (B) Citocromo *c*₇ (tri-hémico), hemo *c* (his,his), ligado covalentemente, envolvido na transferência electrónica. (C) Citocromo *b*₅₆₂, hemo *b* (his,met), ligado não covalentemente, envolvido na transferência electrónica. (D) Citocromo *b*₅, hemo *b* (his,his), ligado não covalentemente, envolvido na transferência electrónica. (E) Catalase, hemo *b* (tir, H₂O), catalíse. (F) Mioglobina, hemo *b* (his, H₂O), ligado não covalentemente, envolvido no transporte de oxigénio. As imagens foram criadas com o programa Accelrys DS Visualizer v2.0 (Accelrys Software Inc.), com base nos ficheiros PDB 3ZCF (citocromo *c* humano), 1HH5 (citocromo *c*₇ de *Desulfuromonas acetoxidans*; os restantes dois hemos estão representados com linhas), 256B (citocromo *b*₅₆₂ de *Escherichia coli*), 3NER (citocromo *b*₅ humano), 1QQW (catalase do eritrócito humano), 1YMB (mioglobina de coração de cavalo).

hemo *b*, *i.e.*, ferro com a esfera de coordenação completa num hemo ligado não covalentemente: citocromo *b* e *b*₅₆₂ (his, met e his, his), que exercem exclusivamente a função de transferência electrónica (Figura 6-C e 6-D); (v) e (vi) Ferro pentacoordenado e/ou coordenado por um sexto ligando lábil, num hemo *b*, *i.e.*, esfera de coordenação incompleta num hemo ligado não covalentemente: catalase (tir, H₂O₂/H₂O) e mioglobina (his, O₂), as quais têm capacidade catalítica (dismutação do H₂O₂ a O₂ e H₂O) e funções específicas no transporte de oxigénio, respectivamente (Figura 6-E e 6-F). As proteínas hémicas com actividade catalítica serão discutidas em mais detalhe no ponto seguinte.

4. PROTEÍNAS HÉMICAS QUE SÃO ENZIMAS

4.1. ENZIMAS HÉMICAS ISOLADAS EM ESTADOS NATIVOS ACTIVOS – A NITRITO REDUTASE DE *DESULFOVIBRIO DESULFURICANS*

A redução de nitrito a amónio (processo biológico de amonificação dissimilativa) ocorre numa etapa única que envolve seis electrões (eq. 1) e é catalisada por uma proteína penta-hémica, a ccNIR [8].



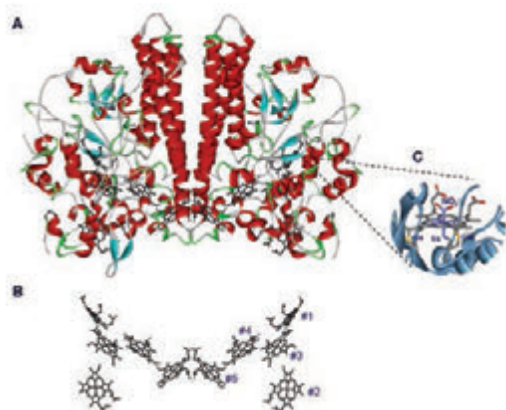
A ccNIR de *Desulfovibrio desulfuricans* (oligómero com 2 subunidades, num arranjo $\alpha_4\beta_2$) contém cinco hemos tipo *c* (na subunidade α), que estão ligados de modo covalente à cadeia polipeptídica por ligações tioéter a resíduos de cisteína [9,10] (Figura 7). O hemo catalítico encontra-se na subunidade α e é o único hemo pentacoordenado, apresentando um só ligando proteico axial, um resíduo de lisina (identificado como hemo 1 (Figura 7)). Os outros quatro hemos da subunidade α são coordenados por duas histidinas, numa geometria octaédrica completa, sendo-lhes atribuídas funções de transferência de electrões do parceiro fisiológico para o centro activo. Assim, a análise estrutural indica que o hemo 1 é o único hemo com capacidade catalítica (interacção com substrato). A sexta posição deste hemo é ocupada por uma molécula de água na estrutura cristalina. Este é um exemplo de uma proteína hémica isolada numa forma activa [7,9].

4.2. ENZIMAS HÉMICAS ISOLADAS EM FORMAS INACTIVAS E QUE REQUEREM ACTIVAÇÃO

As enzimas hémicas que são discutidas nesta secção são normalmente isoladas em estados inactivos, mas podem ser activadas através de um passo que envolve alterações conformacionais importantes, que resultam na formação de um centro catalítico competente, que pode interactuar com

Tabela 4 – Proteínas hêmicas: ligandos axiais, reacções mediadas e funções biológicas

proteína	ligandos axiais	função reacção
citocromo <i>b</i> (hemo <i>b</i>)	his, his	transferência de electrões (cit. <i>b</i>) $\text{Fe}^{3+} + 1\text{e}^- \rightleftharpoons (\text{cit. } b) \text{Fe}^{2+}$
citocromo <i>c</i> (hemo <i>c</i>)	his, met	transferência de electrões (cit. <i>c</i>) $\text{Fe}^{3+} + 1\text{e}^- \rightleftharpoons (\text{cit. } c) \text{Fe}^{2+}$
citocromo c_{550} (hemo <i>c</i>)	his, met	transferência de electrões (cit. <i>c</i>) $\text{Fe}^{3+} + 1\text{e}^- \rightleftharpoons (\text{cit. } c) \text{Fe}^{2+}$
citocromo c_{552} (hemo <i>c</i>)	his, met	transferência de electrões (cit. <i>c</i>) $\text{Fe}^{3+} + 1\text{e}^- \rightleftharpoons (\text{cit. } c) \text{Fe}^{2+}$
hemoglobina (hemo <i>b</i>)	his, $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$	transporte de oxigénio
peroxidase (hemo <i>b</i>)	his, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$	remoção do H_2O_2 $\text{A-H}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{A} + 2 \text{H}_2\text{O}$
cloroperoxidase (hemo <i>b</i>)	cis, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$	remoção do H_2O_2 $\text{A-H} + \text{X}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{A-X} + \text{H}_2\text{O}$
catalase (hemo <i>b</i>)	tir, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$	remoção do H_2O_2 $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
óxido nítrico sintase (hemo <i>b</i>)	cis, arginina/ H_2O	síntese de óxido nítrico arginina + $2\text{O}_2 + 3/2\text{NADPH} \rightarrow$ citrulina + $\cdot\text{NO} + 2\text{H}_2\text{O} + 3/2\text{NADP}^+$
sistema microsossomal P_{450} (hemo <i>b</i>)	cis, $\text{RH}/\text{H}_2\text{O}$	metabolismo de xenobióticos, etc $\text{RH} + \text{O}_2 + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$
nitrito redutase (hemo <i>c</i>)	lis, $\text{NO}_2^-/\text{H}_2\text{O}$	redução dissimilativa de nitrito $\text{NO}_2^- + 6\text{e}^- + 8\text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+ + 2\text{H}_2\text{O}$
nitrito redutase (hemo d_1)	his, $\text{NO}_2^-/\text{H}_2\text{O}$	redução dissimilativa de nitrito $\text{NO}_2^- + 1\text{e}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \cdot\text{NO} + \text{H}_2\text{O}$
hidroxilamina oxidoreductase (hemo P_{460})	his, $\text{NH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$	nitrificação $\text{NH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NO}_2^- + 4\text{e}^- + 5\text{H}^+$
nitrito redutase e sulfito redutase (siro-hemo)	cis, $\text{NO}_2^-/\text{H}_2\text{O}$	redução assimilativa de nitrito $\text{NO}_2^- + 6\text{e}^- + 8\text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+ + 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{SO}_3^{2-} + 6\text{e}^- + 6\text{H}^+ \rightarrow \text{S}^{2-} + 3\text{H}_2\text{O}$

Figura 7 – Estrutura da subunidade α da ccNIR de *Desulfovibrio desulfuricans*

(A) A estrutura do dímero é colorida pelos elementos de estrutura secundária. Os hemos são visualizados a preto. (B) Representação dos hemos na mesma orientação do painel A. Os hemos numerados de 2 a 5 têm coordenação axial (his,his) e o hemo 1 é coordenado por (lis, H_2O). (C) Detalhe da coordenação do centro catalítico activo (hemo 1). Figuras obtidas usando o DS Visualizer v2.0. (Accelrys Software Inc.), com base no ficheiro PDB 1OAH.

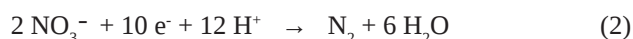
o substrato. O processo de activação é complexo e a esfera de coordenação do ferro hémico tem de ser controlada de modo a que a reacção só ocorra na presença de poder redutor suficiente (controlo estrutural e redox).

Os dois exemplos escolhidos têm pontos em comum. A estrutura terciária é desenhada de modo a conter um centro de transferência electrónica e um centro catalítico inactivo quando isolado, mas competente após activação. Neste caso, os processos de transferência electrónica são complexos e pode ocorrer um processo intermolecular entre a enzima e o doador/aceitador electrónico e outro intramolecular entre os dois hemos presentes na mesma subunidade enzimática. Nestes exemplos, a forma inactiva da enzima apresenta uma esfera de coordenação completa, mas a remoção de um ligando origina formas de menor número de coordenação que podem ligar substratos.

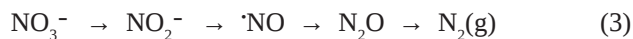
4.2.1. A NITRITO REDUTASE DE *PARACOCCLUS DENITRIFICANS*

A redução do nitrito tem um lugar importante no biociclo do azoto, participando em várias vias metabólicas [11].

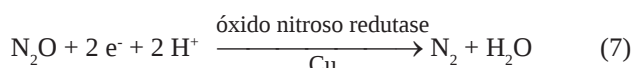
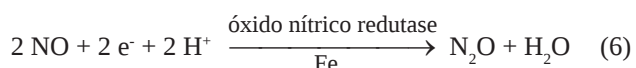
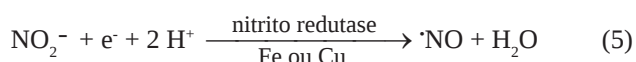
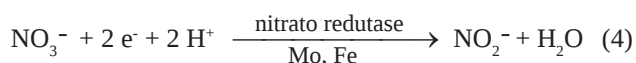
Uma dessas vias, de enorme importância ambiental e industrial, é a desnitrificação através da qual o nitrato é reduzido a azoto (eq. 2) [12-16].



A reacção global (eq. 3) compreende quatro etapas sucessivas,



sendo conhecidas estruturalmente todas as metaloenzimas envolvidas (eq. 4 a 7).

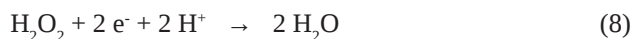


Em *Paracoccus denitrificans*, a redução de nitrito a óxido nítrico (eq. 5) é levada a cabo pela cd_1NIR . Esta é uma proteína hémica dimérica e cada monómero é constituído por dois domínios diferentes (Figura 8) [16]. Um dos domínios liga de modo covalente um hemo c e o outro contém um hemo d_1 ligado de forma não covalente. O hemo c apresenta o átomo de ferro hexacoordenado e tem um papel na transferência de electrões do parceiro fisiológico para o centro activo (como antecipado pela coordenação octaédrica). O hemo d_1 é o centro catalítico.

A cd_1NIR de *Paracoccus denitrificans* é isolada numa forma inactiva. Após a redução do hemo c ocorrem alterações estruturais importantes em toda a proteína, as quais conduzem à activação da enzima. (i) Na forma oxidada, a esfera de coordenação do ferro do hemo d_1 está completamente ocupada por uma tirosina e uma histidina como ligandos axiais, o que explica a inactivação da enzima [17,18]. (ii) Após a redução, a cadeia lateral da tirosina é deslocada e o hemo d_1 , agora pentacoordenado, está pronto para interactuar com o substrato (a molécula de nitrito coordenada pelo átomo de azoto pode ser visualizada na estrutura cristalina, assim como o produto, o óxido nítrico (Figura 8)) [17]. (iii) O hemo c , embora se mantenha hexacoordenado, sofre igualmente uma alteração na coordenação axial: enquanto que na forma oxidada o ferro se encontra coordenado por duas histidinas, na forma reduzida a coordenação passa a ser feita por uma histidina e uma metionina. Esta alteração conformacional é concertada com a alteração do número de coordenação do hemo d_1 [17,19-21].

4.2.2. A PEROXIDASE BACTERIANA (DI-HÉMICA) DE *MARINOBACTER HYDROCARBONOCLASTICUS*

As CCP isoladas de bactérias são proteínas diméricas que catalisam a redução de peróxido de hidrogénio a água (eq. 8) [22].



Cada monómero contém dois hemos c com funções distintas: transferência electrónica e catálise (Figura 9) [23-25]. Na maioria dos casos, esta enzima é isolada numa forma inactiva, em que ambos os hemos são hexacoordenados: o hemo de transferência electrónica tem como ligandos axiais um resíduo de metionina e outro de histidina e o hemo peroxidático dois resíduos de histidina. O processo de activação requer poder redutor e a presença de iões cálcio [22].

A redução do hemo de transferência electrónica é acoplada a uma alteração conformacional muito relevante na proximidade do hemo peroxidático: este centro perde um dos ligandos histidinilo e torna-se pentacoordenado e com capacidade de ligar o substrato [26,27].

Na ausência de iões cálcio, a conversão do hemo peroxidático a pentacoordenado não ocorre e a enzima permanece inactiva.

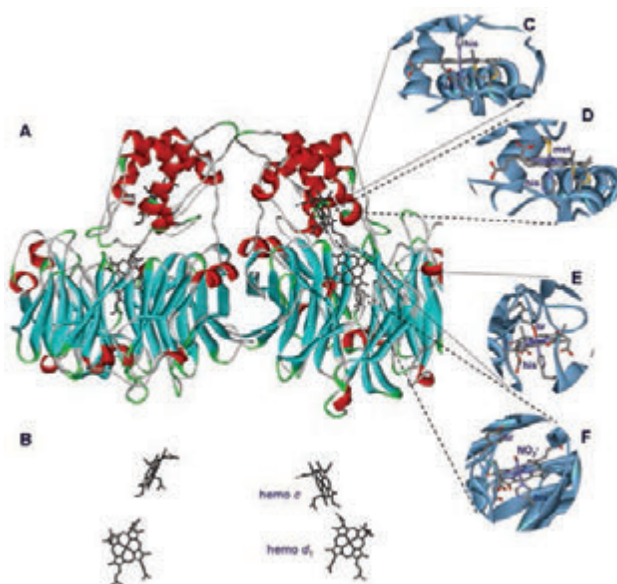


Figura 8 – Estrutura da cd_1NIR de *Paracoccus denitrificans*

(A) Estrutura do dímero da cd_1NIR na forma inactiva, oxidada; a estrutura está colorida de acordo com os de estrutura secundária. Os hemos são visualizados a preto. (B) Representação dos hemos na mesma orientação do painel A. (C) Detalhe da coordenação do hemo c na forma inactiva, oxidada (his,his). (D) Detalhe da coordenação do hemo c na forma activa, reduzida (his,met). (E) Detalhe da coordenação do hemo d_1 na forma inactiva, oxidada (his,tir). (F) Detalhe da coordenação do hemo d_1 na forma activa, reduzida (his, NO_2^-), com evidente remoção da tir da esfera de coordenação, criando uma posição vaga de coordenação, potencial local de interacção com o substrato. Figuras obtidas usando o DS Visualizer v2.0. (Accelrys Software Inc.), com base nos ficheiros PDB 1QKS (painéis A, B, C e E) e 1AOF (painéis D e F).

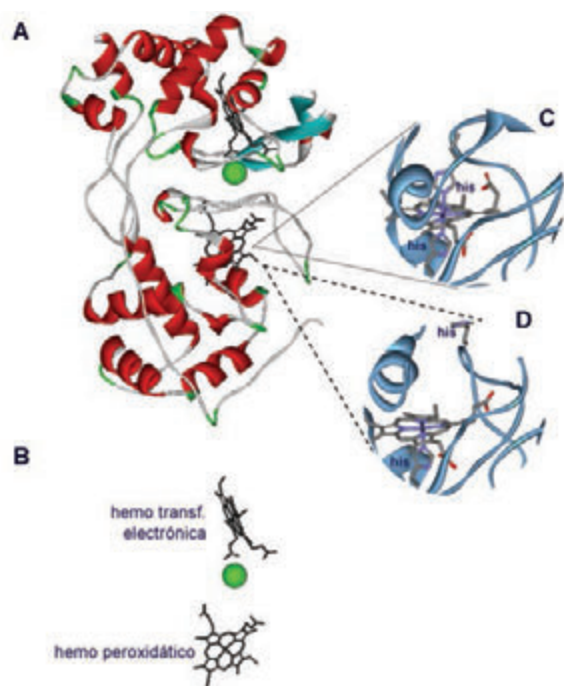


Figura 9 – Estrutura do monómero da CCP de *Marinobacter hydrocarbonoclasticus*

(A) Estrutura do monómero da CCP na forma activa; a estrutura é colorida pelos elementos de estrutura secundária. Os hemos são visualizados a preto e o átomo de cálcio a verde. (B) Representação dos hemos e do cálcio na mesma orientação do painel A. (C) Detalhe da coordenação do hemo peroxidático na forma inactiva (his, his). (D) Detalhe da coordenação do hemo peroxidático na forma activa (his, H₂O); a ligação do cálcio induz uma alteração conformacional que conduz à transformação do hemo inactivo em activo através da remoção da his. Figuras obtidas usando o DS Visualizer v2.0. (Accelrys Software Inc.), com base nos ficheiros PDB 1RZ6 (painéis A, B e C) e 1RZ5 (painel D).

5. CONCLUSÕES

Os exemplos discutidos demonstram que os sistemas hémicos têm grande diversidade e versatilidade: usando uma estrutura básica comum que adaptou variações subtis (conforme mostrado na utilização do hemo *c*, hemo *b* e hemo *d*), o hemo pode estar ligado, ou não, de modo covalente à cadeia polipeptídica, pode incorporar uma variedade de ligandos em posições axiais e alterar o número de coordenação, os estados de oxidação e spin. Outras variações desta estrutura básica são exploradas pela Biologia e podem incorporar níquel (coenzima F₄₃₀ da metil-coenzima M redutase envolvido na oxidação anaeróbia de metano) [28], cobalto (corrina na vitamina B₁₂) e magnésio (clorina nas clorofilas) [5].

Estas estruturas modulares são muitas vezes usadas em Biologia, como blocos construtores de centros activos, resultado de processos evolutivos e de conservação/optimização de energia metabólica. Um outro caso paradigmático é o dos centros de ferro-enzofre, onde estruturas tetraédricas básicas de Fe(S)₄ permitem uma grande variabilidade estrutural de agregados e de nuclearidade [29].

O nosso objectivo neste artigo foi demonstrar que a esfera de coordenação “desenhada” pelos ligandos em torno do

metal nos centros catalíticos de enzimas controla a actividade enzimática. Grande parte das metaloproteínas são isoladas em estados inactivos e para promoverem a catálise requerem uma etapa de activação. Para gerar um sítio catalítico é necessário poder redutor, alterações de estado de oxidação e spin, incubação com substratos e algumas vezes a presença de iões externos. Estes processos conduzem a importantes alterações conformacionais que levam ao *design* de um centro catalítico competente. Os exemplos indicados, demonstram claramente o controlo da esfera de coordenação do metal na actividade enzimática e, mais ainda, a dinâmica da transformação de espécies inactivas com consequentes rearranjos estruturais.

Foi identificada uma estratégia comum e unificadora: esferas de coordenação completas não podem catalisar reacções e formas activas podem ser obtidas por alteração do número de coordenação, e demonstrado que ligandos e electrões podem modular a actividade de metaloproteínas e que muitas das noções da Química de Coordenação são aplicáveis à Bioquímica. Os exemplos descritos representam casos elucidativos. Proteínas de baixa massa molecular, que actuam em processos de transferência electrónica, não alteram a esfera de coordenação do seu centro activo. O seu hemo altera o estado de oxidação sem alterar o número de coordenação. Em condições fisiológicas, o número de coordenação não é alterado e a porfirina e os ligandos axiais têm um papel determinante no potencial redox operacional. Foi descrito também que existem casos que não requerem activação, pois a esfera de coordenação tem disponibilidade para coordenar o(s) substrato(s) (ccNIR de *Desulfovibrio desulfuricans*). Outras proteínas são isoladas em estados inactivos onde o centro reaccional apresenta uma esfera de coordenação completa. A remoção de um ligando crucial dá origem a um local para a ligação do substrato. Na maioria dos casos estas alterações de coordenação são acompanhadas de modificações estruturais drásticas.

Estas noções são reforçadas pelos exemplos listados na Tabela 4, onde, para diferentes proteínas hémicas, se podem correlacionar tipos de coordenação/ligandos axiais com tipos de reacção (transferência electrónica ou actividade enzimática) e funções biológicas.

Muitos dos argumentos apresentados podem ser aplicados ao desempenho de outros metais de transição utilizados por sistemas biológicos. A Tabela 5 recolhe informação sobre estados activos e inactivos de metaloenzimas, onde a alteração do número de coordenação é evidente, usando os conceitos gerais observados em proteínas hémicas. O mesmo tipo de aproximação é aplicável na interpretação de correlações estrutura/actividade de muitas enzimas e agora explícito em (i) proteínas contendo ferro não hémico, como as superóxido redutases e hidrogenases dependentes de níquel e ferro, (ii) proteínas contendo cobre, nitrito redutases e óxido nítrico redutase, e (iii) enzimas contendo centros mononucleares de molibdénio e tungsténio.

As enzimas contendo molibdénio e tungsténio apresentam possibilidades de esferas de coordenação flexíveis (em ge-

Tabela 5 – Estados activos e inactivos em metaloenzimas: evidência para alteração do número de coordenação

ião metálico enzima	mecanismo de activação	forma inactiva	forma activa
Fe superóxido redutase [51-61]	saída de ligando axial em equilíbrio		
Ni e Fe hidrogenase [35-47]	redução do centro activo		
Cu nitrito redutase [48-50]	--- (isolada na forma activa)	---	
Cu óxido nitroso redutase [65-69]	redução do centro activo		
Mo nitrito redutase [30-34]	saída de um ligando ("sulfur shift")		

ral com ligandos pterínicos), elevados números de coordenação, que estabilizam vários estados de oxidação, e elevada afinidade para átomos de oxigénio e enxofre. Esferas de coordenação incompletas introduzem flexibilidade na interacção com substratos e proporcionam a estas enzimas um modo expedito para inserir ou abstrair átomos, na maioria dos casos de oxigénio, conforme se pode observar nas propostas mecanísticas das molibdoenzimas aldeído oxidoreductase e xantina oxidase, nitrito redutase, CO desidrogenase e sulfito oxidase [30-34]. Do mesmo modo, é claro que a activação em hidrogenases dependentes de níquel e ferro requer a remoção de ligandos do centro catalítico, isolado em geral numa forma inactiva [35-47]. A redução do nitrito levada a cabo em etapas desnitrificantes por enzimas contendo cobre (eq. 5) revela, após a análise estrutural, que o centro catalítico (coordenado por três ligandos proteicos (his) e uma molécula de água (grupo lábil)) se encontra num estado activo e não requer activação [48-50].

No caso das superóxido redutases, é bem evidente uma regulação fina conduzida por um grupo “axial”. O centro catalítico contendo ferro não hémico está coordenado por quatro átomos de azoto (his) localizados num “plano equatorial”; uma cisteína e um glutamato completam a esfera de coordenação. O ligar/desligar do resíduo de glutamato regula a actividade e pode ser um interruptor sensível ao pH do meio reaccional [51-61].

Mais ainda, o controlo exercido pela esfera de coordenação do metal, aqui demonstrado, no controlo de estados de activação de metaloproteínas (activo *versus* inactivo), tem maior generalidade, proporcionando mecanismos que permitem à célula alterar a actividade/função de uma proteína. A participação do citocromo *c* na apoptose constitui um dos exemplos mais bem documentado deste mecanismo [62-64]: através de alteração da esfera de coordenação, de hexa para pentacoordenada, desencadeada por interacções

com lípidos aniônicos, o citocromo *c* mitocondrial altera a sua função de transferência eletrônica para catálise (peroxidase). Este mecanismo de regulação da função de biomoléculas aumenta e amplifica ainda mais a importância da Química de Coordenação na compreensão de processos bioquímicos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro concedido pela Fundação para a Ciência e Tecnologia/MEC (PTDC/QUI-BIQ/100366/2008, PTDC/BIA-PRO/109796/2009, PTDC/QUI-BIQ/116481/2010, e PEst-C/EQB/ LA0006/2013).

REFERÊNCIAS

- [1] I. Moura, S.R. Pauleta, J.J.G. Moura, *J. Biol. Inorg. Chem.* **13** (2008) 1185-1195
- [2] J.J.R. Fraústo da Silva, R.J.P. Williams, "The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life", Oxford University Press, Oxford, 2001
- [3] N.N. Greenwood, A. Earnshaw, "Chemistry of the Elements", Pergamon Press Ltda, Oxford, 1984
- [4] K.F. Purcell, J.C. Kotz, "Inorganic chemistry", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1977
- [5] I. Bertini, H.B. Gray, E. Stiefel, J. Valentine, "Biological Inorganic Chemistry: Structure and Reactivity", University Science Books, Los Angeles, 2007
- [6] G. Palmer, *Biochem. Soc. Trans.* **13** (1985) 548-560
- [7] G.R. Moore, G.W. Pettigrew, "Cytochromes *c* - Evolutionary, structural and physicochemical aspects", Springer, Berlin, 1990
- [8] B. Burlat, J.D. Gwyer, S. Poock, T. Clarke, J.A. Cole, A.M. Hemmings, M.R. Cheesman, J.N. Butt, D.J. Richardson, *Biochem. Soc. Trans.* **33** (2005) 137-140
- [9] M.G. Almeida, S. Macieira, L. Gonçalves, R. Huber, C.A. Cunha, M.J. Romão, C. Costa, J. Lampreia, J.J.G. Moura, I. Moura, *Eur. J. Biochem.* **207** (2003) 3904-3915
- [10] C.A. Cunha, S. Macieira, J.M. Dias, G. Almeida, L.L. Gonçalves, C. Costa, J. Lampreia, R. Huber, J.J.G. Moura, I. Moura, M.J. Romão, *J. Biol. Chem.* **278** (2003) 17455-17465
- [11] R.M. Martínez-Espinosa, J.A. Cole, D.J. Richardson, N.J. Watmough, *Biochem. Soc. Trans.* **39** (2011) 175-178
- [12] M. Kobayashi, Y. Matsuo, A. Takimoto, S. Suzuki, F. Maruo, H. Shoun *J. Biol. Chem.* **271** (1996) 16263-16267
- [13] W.G. Zumft, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **61** (1997), 533-616
- [14] I. Moura, J.J.G. Moura, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **5** (2001) 168-175
- [15] O. Einsle, P.M. Kroneck, *Biol. Chem.* **385** (2004) 875-900
- [16] W.G. Zumft, P.M. Kroneck, *Adv. Microb. Physiol.* **52** (2007) 107-227
- [17] V. Fulop, J.W. Moir, S.J. Ferguson, J. Hajdu, *Cell* **81** (1995) 369-377
- [18] P.A. Williams, V. Fulop, E.F. Garman, N.F. Saunders, S.J. Ferguson, J. Hajdu, *Nature* **389** (1997) 406-412
- [19] D. Nurizzo, M.C. Silvestrini, M. Mathieu, F. Cutruzzola, D. Bourgeois, V. Fülöp, J. Hajdu, M. Brunori, M. Tegoni, C. Cambillau, *Structure* **5** (1997) 1157-1171
- [20] J.W.A. Allen, M.R. Cheesman, C.W. Higham, S.J. Ferguson, N.J. Watmough, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **279** (2000) 674-677
- [21] T. Sjogren, J. Hajdu, *J. Biol. Chem.* **276** (2001) 29450-29455
- [22] G.W. Pettigrew, A. Echalié, S.R. Pauleta, *J. Inorg. Biochem.* **100** (2006) 551-567
- [23] R. Gilmour, C.F. Goodhew, G.W. Pettigrew, S. Prazeres, J.J.G. Moura, I. Moura, *Biochem. J.* **300** (1994) 907-914
- [24] T. Alves, S. Besson, L.C. Duarte, G.W. Pettigrew, F.M. Girio, B. Devreese, I. Vandenberghe, J. Van Beeumen, G. Fauque, I. Moura, *Biochim. Biophys. Acta* **1434** (1999) 248-259
- [25] S.R. Pauleta, F. Guerlesquin, C.F. Goodhew, B. Devreese, J. Van Beeumen, A.S. Pereira, I. Moura, G.W. Pettigrew, *Biochemistry* **43** (2004) 11214-11225
- [26] A. Echalié, C.F. Goodhew, G.W. Pettigrew, V. Fulop, *Structure* **14** (2006) 107-117
- [27] A. Echalié, T. Brittain, J. Wright, S. Boycheva, G.B. Mortuza, V. Fulop, N.J. Watmough, *Biochemistry* **47** (2008) 1947-1956
- [28] J.L. Boer, B.S. Mulrooney, R.P. Hausinger, *Arch. Biochem. Biophys.* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2013.09.002>
- [29] J.J.G. Moura, A.L. Macedo, P.N. Palma, *Methods Enzymol.* **243** (1994) 165-188
- [30] C.D. Brondino, M.J. Romão, I. Moura, J.J.G. Moura, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **10** (2006) 109-114
- [31] S. Najmudin, P.J. González, J. Trincão, C. Coelho, A. Mukhopadhyay, N.M. Cerqueira, C.C. Romão, I. Moura, J.J.G. Moura, C.D. Brondino, M.J. Romão, *J. Biol. Inorg. Chem.* **13** (2008) 737-753
- [32] N.M. Cerqueira, P.J. Gonzalez, C.D. Brondino, M.J. Romão, C.C. Romão, I. Moura, J.J.G. Moura, *J. Comput. Chem.* **30** (2009) 2466-2484
- [33] C.S. Mota, M. G. Rivas, C.D. Brondino, I. Moura, J.J.G. Moura, P. J. González, N.M. Cerqueira, *J. Biol. Inorg. Chem.* **16** (2011) 1255-1268
- [34] N.M. Cerqueira, P.A. Fernandes, P.J. Gonzalez, J.J.G. Moura, M.J. Ramos, *Inorg. Chem.* **52** (2013) 10766-10772
- [35] S.P. Albracht, E.G. Graf, R.K. Thauer, *FEBS Lett.* **140** (1982) 311-313
- [36] J.J.G. Moura, I. Moura, B.H. Huynh, H.J. Kruger, M. Teixeira, R.C. DuVarney, D.V. DerVartanian, A.V. Xavier, H.D. Peck Jr., J. LeGall, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **108** (1982) 1388-1393
- [37] V.M. Fernandez, E.C. Hatchikian, R. Camack *Biochim. Biophys. Acta* **832** (1985) 69-79

- [38] M. Teixeira, I. Moura, A.V. Xavier, B.H. Huynh, D.V. DerVartanian, H.D. Peck Jr., J. LeGall, J.J.G. Moura, *J. Biol. Chem.* **260** (1985) 8942-8950
- [39] V.M. Fernandez, E.C. Hatchikian, D.S. Patil, R. Camack, *Biochim. Biophys. Acta* **883** (1986) 145-154
- [40] M. Teixeira, I. Moura, A.V. Xavier, J.J.G. Moura, J. LeGall, D.V. DerVartanian, H.D. Peck Jr., B.H. Huynh, *J. Biol. Chem.* **264** (1989) 16435-16450
- [41] A. Volbeda, M.H. Charon, C. Piras, E.C. Hatchikian, M. Frey, J.C. Fontecilla-Camps, *Nature* **373** (1995) 580-587
- [42] E. Garcin, X. Vernede, E.C. Hatchikian, A. Volbeda, M. Frey, J.C. Fontecilla-Camps, *Structure* **7** (1999) 557-566
- [43] M. Carepo, D.L. Tierney, C.D. Brondino, T.C. Yang, A. Pamplona, J. Telser, I. Moura, J.J.G. Moura, B.M. Hoffman *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 281-286
- [44] A. Volbeda, L. Martin, C. Cavazza, M. Matho, B.W. Faber, W. Roseboom, S.P. Albracht, E. Garcin, M. Rousset, J.C. Fontecilla-Camps, *J. Biol. Inorg. Chem.* **10** (2005) 239-249
- [45] A.L. De Lacey, V.M. Fernandez, M. Rousset, R. Cammack, *Chem. Rev.* **107** (2007) 4304-4330
- [46] J.C. Fontecilla-Camps, A. Volbeda, C. Cavazza, Y. Nicolet, *Chem. Rev.* **107** (2007) 4273-4303
- [47] P.M. Vignais, B. Billoud, *Chem. Rev.* **107** (2007) 4206-4272
- [48] M.E. Murphy, S. Turley, E.T. Adman, *J. Biol. Chem.* **272** (1997) 28455-28460
- [49] F.E. Dodd, J. Van Beeumen, R.R. Eady, S.S. Hasnain, *J. Mol. Biol.* **282** (1998) 369-382
- [50] I.S. MacPherson, M.E. Murphy, *Cell Mol. Life Sci.* **64** (2007) 2887-2899
- [51] C. Ascenso, F. Rusnak, I. Cabrito, M.J. Lima, S. Naylor, I. Moura, J.J.G. Moura, *J. Biol. Inorg. Chem.* **5** (2000) 720-729
- [52] T. Jovanovic, C. Ascenso, K.R. Hazlett, R. Sikkink, C. Krebs, R. Litwiller, L.M. Benson, I. Moura, J.J.G. Moura, J.D. Radolf, B.H. Huynh, S. Naylor, F. Rusnak, *J. Biol. Chem.* **275** (2000) 28439-28448
- [53] A.P. Yeh, Y. Hu, F.E. Jenney Jr., M.W. Adams, D.C. Rees, *Biochemistry* **39** (2000) 2499-2508
- [54] M. Lombard, C. Houee-Levin, D. Touati, M. Fontecave, V. Niviere, *Biochemistry* **40** (2001) 5032-5040
- [55] M.W. Adams, F.E. Jenney Jr., M.D. Clay, M.K. Johnson, *J. Biol. Inorg. Chem.* **7** (2002) 647-645
- [56] F. Rusnak, C. Ascenso, I. Moura, J.J.G. Moura, *Methods Enzymol.* **349** (2002) 243-258
- [57] M.D. Clay, F.E. Jenney Jr., P.L. Hagedoorn, G.N. George, M.W. Adams, M.K. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 788-805
- [58] V. Adam, A. Royant, V. Niviere, F.P. Molina-Heredia, D. Bourgeois, *Structure* **12** (2004) 1729-1740
- [59] V. Niviere, M. Asso, C.O. Weill, M. Lombard, B. Guigliarelli, V. Favaudon, C. Houee-Levin, *Biochemistry* **43** (2004) 808-818
- [60] V.W. Huang, J.P. Emerson, D.M. Kurtz Jr., *Biochemistry* **46** (2007) 11342-11351
- [61] J.V. Rodrigues, B.L. Victor, H. Huber, L.M. Saraiva, C.M. Soares, D.E. Cabelli, M. Teixeira, *J. Biol. Inorg. Chem.* **13** (2008) 219-228
- [62] V.E. Kagan, V.A. Tyurin, J.Jiang, Y.Y. Tyurina, V.B. Ritov, A.A. Amoscato, A.N. Osipov, N.A. Belikova, A.A. Kapralov, V. Kini, I.I. Vlasova, Q. Zhao, M. Zou, P. Di, D.A. Svistunencko, I.V. Kurnikov, G.G. Borisenko, *Nat. Chem. Biol.* **1** (2005) 223-232
- [63] N.A. Belikova, Y.A. Vladimirov, A.N. Osipov, A.A. Kapralov, V.A. Tyurin, M.V. Potapovich, L.V. Basova, J. Peterson, I.V. Kurnikov, V.E. Kagan, *Biochemistry* **45** (2006) 4998-5009
- [64] A.A. Kapralov, I.V. Kurnikov, I.I. Vlasova, N.A. Belikova, V.A. Tyurin, L.V. Basova, Q. Zhao, Y.Y. Tyurina, J.F. Jiang, H. Bayir, Y.A. Vladimirov, V.E. Kagan, *Biochemistry* **46** (2007) 14232-14239
- [65] J.A. Farrar, A.J. Thomson, M.R. Cheesman, D.M. Dooley, W.G. Zumft, *FEBS Lett.* **294** (1991) 11
- [66] K. Brown, M. Tegoni, M. Prudêncio, A.S. Pereira, S. Besson, J.J. Moura, I. Moura, C. Cambillau, *Nat. Struct. Biol.* **7** (2000) 7
- [67] K. Brown, K. Djinovic-Carugo, T. Haltia, I. Cabrito, M. Saraste, J.J. Moura, I. Moura, M. Tegoni, C. Cambillau, *J. Biol. Chem.* **275** (2000) 41133
- [68] A. Pomowski, W.G. Zumft, P.M. Kroneck, O. Einsle, *Nature* **477** (2011) 234
- [69] E.M. Johnston, S. Dell'Acqua, S. Ramos, S.R. Pauleta, I. Moura, E.I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* (2014) doi 10.1021/ja411500p.



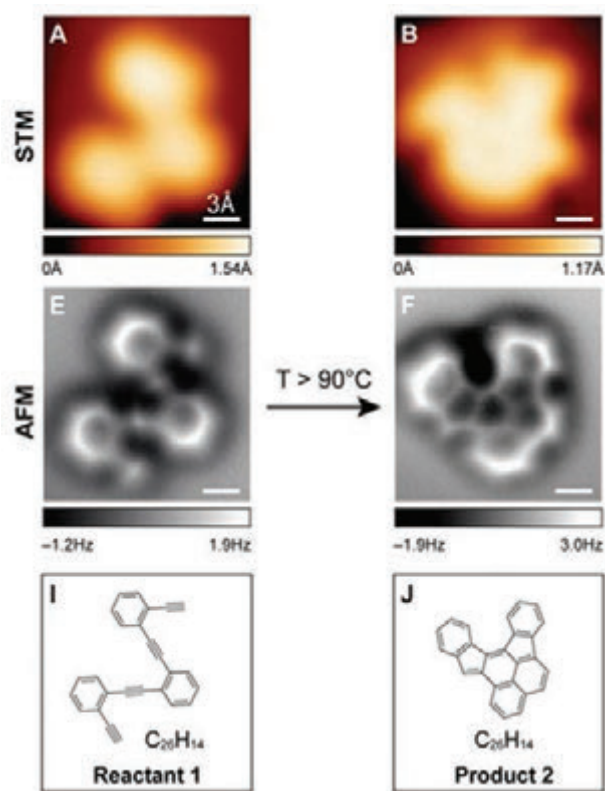
Torne-se Sócio da Sociedade Portuguesa de Química e beneficie de:

- Pertencer a uma comunidade científica dinâmica;
- Receber o boletim "QUÍMICA";
- Descontos nos Encontros promovidos pela SPQ;
- Descontos nas publicações da SPQ;
- Protocolos assinados entre a SPQ e outras entidades;
- Participar na promoção da Química;
- Apoiar uma Sociedade Científica.

Visite o nosso novo site
em www.spq.pt

PRIMEIRA MOLÉCULA A REAGIR VISTA AO MICROSCÓPIO

A observação da transformação química de uma molécula individualizada à medida que sofre uma reacção há muito que é um desafio em termos de imagem molecular. Finalmente este sonho químico de podermos ver as moléculas a reagir tornou-se realidade graças a um grupo de químicos



As imagens de microscopia de força atómica (AFM) modo não-contacto de uma molécula, antes e depois da reacção (centro), revelam um muito maior grau de resolução que as imagens obtidas por microscopia de efeito de túnel (STM). É notável o grau de semelhança com a representação que se faz das moléculas há mais de um século (parte inferior).

e físicos da Universidade da Califórnia em Berkeley, do *Lawrence Berkeley National Laboratory* e do Centro Internacional de Física de Donostia e da Universidade do País Basco, que recorreu à microscopia de força atómica (AFM) modo não-contacto. Os investigadores obtiveram as primeiras fotos de alta resolução que mostram os átomos de uma molécula da família dos [oligo-(fenileno-1,2-etinilenos)] e as ligações covalentes entre eles. Conseguiram igualmente obter as imagens dos produtos formados por degradação térmica desta molécula. Assinale-se que até ao momento só tinha sido possível inferir este tipo de informação a partir de dados de análise espectroscópica.

A possibilidade de visualizar as reacções químicas por esta técnica poderá não só ser útil aos estudantes de Química como também poderá indicar aos químicos qual o ajuste fino necessário para obter das suas reacções os produtos desejados.

A equipa liderada pelos professores Felix Fischer e Michael Crommie, de Berkeley, obteve estas imagens com o objectivo inicial de construir novas nanoestruturas de grafeno, uma área de pesquisa das ciências de materiais com grande impacto na actualidade pelas possíveis aplicações em futuras gerações de computadores. O uso deste tipo de imagem molecular, todavia, poderá ser ainda alargado a outras áreas como, por exemplo, a catálise heterogénea.

(adaptado de <http://newscenter.berkeley.edu/2013/05/30/scientists-capture-first-images-of-molecules-before-and-after-reaction/> e de <http://www.sciencemag.org/content/340/6139/1434.abstract>)

João Paulo André
(jandre@quimica.uminho.pt)

NOVOS SAIS DESAFIAM FUNDAMENTOS DA QUÍMICA

Uma equipa de investigadores da *State University of New York*, EUA, encontrou estequiometrias inesperadas para o cloreto de sódio, mas correspondendo a formas estáveis deste composto. A equipa desenvolveu um código computacional que prevê estruturas cristalinas em condições de pressão e temperatura específicas a partir de uma determinada composição química. Ao usá-lo, a equipa descobriu que podem ser obtidas novas estequiometrias para o cloreto de sódio a pressões elevadas. Compostos tais como NaCl_3 , Na_2Cl , Na_3Cl_2 , Na_3Cl e NaCl_7 , com ligações químicas e propriedades electrónicas pouco comuns, são teoricamente estáveis até 250 GPa. No entanto, para estas pressões, o NaCl também é estável. Os investigadores descobriram igualmente que para a obtenção das novas estruturas é necessário uma temperatura elevada e um excesso de Na ou

de Cl. Para testar esta previsão, obtiveram experimentalmente duas formas cristalinas de NaCl_3 , uma acima de 18 GPa e outra acima de 54 GPa, na presença de um excesso de Cl. O aquecimento na presença de um excesso de Na produziu Na_3Cl , estável acima de 20 GPa.

(adaptado de <http://www.rsc.org/chemistryworld/2013/12/new-sodium-chlorides-assault-chemical-rules>; <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/12/131219142138.htm> e de W. Zhang *et al.*, *Science*, 2013, DOI: 10.1126/science.1244989)

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)

IÕES METÁLICOS EM MEDICINA: DO DIAGNÓSTICO À TERAPIA

M. Amélia Santos

Centro de Química Estrutural, Instituto Superior Técnico,
Universidade de Lisboa
masantos@ist.utl.pt

Assim como a natureza usa metais em sistemas biológicos, também os químicos se aliaram à Medicina na descoberta de medicamentos cujo mecanismo de acção está associado a uma interacção (coordenação) com iões metálicos, de que resultou a Química Inorgânica Medicinal. As suas aplicações dividem-se em duas classes principais: a dos fármacos como compostos orgânicos (ligandos) cuja acção resulta da sua coordenação com iões metálicos existentes no organismo, não ligados ou ligados a proteínas; a dos fármacos como complexos de metais (metalofármacos), cuja resposta clínica depende intrinsecamente do metal, e que são usados na terapia ou no diagnóstico de doenças. Serão aqui apresentados exemplos representativos destas duas classes de fármacos em uso clínico, seguido de uma referência genérica às suas propriedades mais relevantes. Por fim apresenta-se uma selecção de exemplos de resultados recentes em desenvolvimento.

1. INTRODUÇÃO

A Química Inorgânica Medicinal é uma área recente da Química Medicinal que tem dado uma importante contribuição no *design* e desenvolvimento de novos fármacos para uso na terapia e no diagnóstico de doenças. Com efeito, muitos iões metálicos têm um papel crucial em processos biológicos e biomédicos, devido à sua interacção com proteínas e com o DNA. Assim, a actividade farmacológica de muitos compostos orgânicos resulta da sua coordenação com iões metálicos existentes em sistemas biológicos, nomeadamente como inibidores de metaloenzimas, enquanto outros podem interferir em metabolismos patológicos associados a iões metálicos no organismo e corrigir distorções homeostáticas localizadas ou genéricas, provocadas por factores genéticos ou ambientais. Por outro lado, mimetizando a natureza que usa metais em sistemas biológicos, o Homem também tem usado iões metálicos essenciais como nutrientes (ex. ferro como Ferrochel®, bisglicinato de Fe(II)), muito embora a selecção do meio transportador e o controlo rigoroso da dosagem sejam muito importantes pois o limite entre a essencialidade e a toxicidade (o *bom* e o *mau*) pode ser muito estreito. Contudo, verifica-se que, desde

há cerca de um século, a maior aplicação dos compostos inorgânicos em Medicina, tem estado associada ao seu uso como componentes de agentes de diagnóstico e de terapia (metalofármacos) para estudar e tratar uma variedade de doenças e desordens metabólicas. Nestes casos, uma vez que a maior parte dos metais neles envolvidos não são essenciais e podem ser tóxicos, o papel do químico no *design* destes metalofármacos é fundamental para “embrulhar” ou “dar asas” ao metal de modo a garantir o melhor balanço possível entre o impacto positivo da sua acção de terapia ou diagnóstico de doenças e a sua potencial toxicidade.

Na Figura 1 estão esquematicamente representados alguns exemplos de áreas de aplicação da química inorgânica medicinal, sendo subsequentemente descritos, nas respectivas secções, alguns exemplos representativos dessas aplicações.

2. CORRECÇÃO DE METAIS ESSENCIAIS OU INTRUSOS - AGENTES DE QUELAÇÃO

Muito embora o corpo humano contenha cerca de 50 elementos, apenas cerca de metade destes são essenciais ou



Figura 1 – Metais em Medicina: diagnóstico, terapia e alvo (adaptado da ref. [1])

benéficos para a vida, enquanto a outra parte é introduzida por meios exteriores (intencional ou acidentalmente). Os que existem em quantidades vestigiais são de particular importância, muito embora tanto a sua deficiência como o seu excesso possam conduzir a situações patológicas graves (Tabela 1).

Na verdade, vestígios de metais não essenciais podem atingir níveis de elevada toxicidade, ou por competirem com outros metais essenciais por certos centros ligantes biológicos (Hg, Al), ou ainda por serem radioactivos (Pu) e/ou genotóxicos (Cr(VI)). Por outro lado, o excesso e a acumulação de certos metais essenciais no organismo podem derivar de alterações genéticas (Fe, Cu). No caso do ferro, a sua sobrecarga pode dever-se à hemocromatose ou à hemossiderose (sobrecarga de Fe decorrente do tratamento da sua deficiência hereditária, β -talassemia); o excesso de cobre pode estar associado à doença de Wilson. Estes iões metálicos são redox-activos e, quando na sua forma livre (não ligados a biomoléculas), podem gerar espécies reactivas de oxigénio (stress oxidativo), pelo que a sua acumulação em certos órgãos pode gerar processos inflamatórios e degenerativos e levar à falência de órgãos vitais (ex. fígado, coração e cérebro).

Para solucionar problemas de acumulação sistémica de iões metálicos ou de desregulação da sua homeostase em certos órgãos, recorre-se normalmente ao uso de fármacos para actuar em terapias de quelação. Este tipo de compostos (quelantes) deverá ter elevada afinidade e especificidade para certos iões metálicos, actuando no nosso corpo como aves de rapina com as suas garras, possibilitando assim a sua sequestração e remoção do organismo.

O chumbo (Pb) foi um dos primeiros metais a serem removidos de organismos intoxicados por tratamento clínico

com agentes de quelação. Muito embora o mais antigo e mais comum tratamento se tenha baseado na administração de EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético) ou respectivos sais, a falta de especificidade deste ligando para o Pb tem limitado a sua aplicabilidade, levando assim à pesquisa e desenvolvimento de novos ligandos com vista a melhoramento desta e de outras propriedades importantes dos fármacos, nomeadamente da razão benefício/toxicidade.

2.1. AGENTES QUELANTES DE FERRO

Como exemplo representativo de iões metálicos essenciais que podem atingir níveis descontrolados de concentração no corpo humano e com necessidade de intervenção médica, o ferro assume um papel relevante. De facto, apesar de ser um elemento essencial para um funcionamento adequado das células vivas, o ferro tem de ser mantido dentro de um certo nível (200-1500 mg) no corpo humano, pois quando em excesso torna-se muito tóxico. Excessos de ferro podem ocorrer sistemicamente (principalmente em órgãos parenquimatosos) ou localmente (ex. tecidos isquémicos, cérebros de pacientes com doenças neurodegenerativas). As doenças associadas à desregulação sistémica do ferro no corpo humano são maioritariamente de origem genética, podendo revelar-se como uma sobrecarga (hemocromatose) ou uma deficiência (β -talassemia) [3]. Contudo, ironicamente, o tratamento desta deficiência, envolvendo normalmente transfusões intensivas de sangue, resulta frequentemente num excesso de ferro (hemossiderose). Assim, ambas estas desordens sistémicas de Fe têm como consequência situações de sobrecarga de ferro, por ausência de mecanismos eficientes para a sua excreção. Como na sua forma livre (não ligado a proteínas) o Fe é extremamente tóxico, podendo gerar espécies reactivas de oxigénio, a sua acumulação em certos órgãos pode promover processos inflamatórios e degenerativos, levando à falência de órgãos

Tabela 1 – Importância da homeostase de metais essenciais (exemplos)

Metal	Doença ou Perturbação	
	deficiência	excesso
Ca	Enfraquecimento de ossos	Calcificação de cartilagens; cálculos renais
Co	Anemia; anorexia; degenerescência medular	Cardiomiopatia; anorexia
Cu	Anemia; pigmentação deficiente	Doença de Wilson; cirrose hepática
Cr	Alteração do metabolismo da glucose; diabetes	Carcinogénico no estado de oxidação VI
Fe	Anemia; β -talassemia	Hemocromatose; hemossiderose; falhas cardíacas
Mg	Hiperirritabilidade neuromuscular	Diarreia; depressão do SNC e Periférico
Ni	Mortalidade perinatal	Dermites de contacto; carcinoma de pulmão
Se*	Esterilidade; artrite crónica; queda cabelo	Problemas de visão; cambaleio cego
Si*	Deformações ósseas; defeitos cartilagens	Silicose
Zn	Anorexia; raquitismo; alopecia; não cicatrização	Febre dos fumos metálicos

Adaptado da ref. [2]; * elemento não metálico

vitais (ex. fígado, coração e cérebro). O tratamento clínico de sobrecarga crônica de ferro requer terapia de quelação, recorrendo a fármacos disponíveis comercialmente. Estes agentes de quelação são compostos orgânicos (ligandos) contendo entre um e três grupos quelantes (“garras”) com elevada capacidade para se ligarem ao íão metálico e o sequestrarem (ver Figura 2). Desferral® (DFO) foi o primeiro agente de terapia de quelação do ferro e tem sido usado extensamente em hematologia há mais de 40 anos. O facto deste ligando apresentar hexadenticidade, fornecida por três grupos quelantes hidroxamato (-CONHOH), justifica a sua elevada capacidade para complexar e sequestrar o ferro. Contudo, a sua inatividade oral e problemas colaterais (ex. difícil administração, elevado preço e baixa biodisponibilidade) levaram à subsequente necessidade de descoberta de outros agentes quelantes, nomeadamente a Desferiprona (DFP, ligando bidentado com um grupo quelante hidroxipirirona, aprovado em 1999) e o Desferasirox (ICL670, ligando tridentado com dois grupos quelantes adjacentes pirazol-bisfenolato, aprovado em 2005) [4]. Na Figura 2-B estão representadas a estrutura e estequiometria dos complexos (FeL_n) que cada um destes agentes quelantes forma com o íão Fe^{3+} . O número (n) de moléculas de ligando necessárias, para assegurar uma eficiente complexação e sequestração do íão metálico (número de coordenação 6), varia ($n = 1-3$) de acordo com número de grupos quelantes (“garras”) que cada ligando possui (3-1, respectivamente). Apesar destes agentes terapêuticos de quelação serem maioritariamente administrados em protocolos simples (mono-fármaco), mais recentemente, eles têm também sido usados em combinação (poli-fármacos) para aumentar a acessibilidade a diferentes compartimentos celulares [5].

Contudo, é de realçar o facto dos novos agentes de terapia de quelação de ferro também não estarem isentos de problemas colaterais, como os associados à exigência de elevadas dosagens para compensar efeitos de diluição (DFP) ou à toxicidade hepatobiliar (ICL670). Assim, temos assis-

tido a uma contínuo interesse na pesquisa de novos agentes quelantes para tratamento de doenças de sobredosagem crônica de ferro no sangue [6].

De referir que alguns quelantes de ferro, incluindo DFO, DFP e derivados análogos, têm também sido usados como fármacos (antídotos) na depuração de excesso de outros metais, com analogias químicas ao ferro (ex. Al, actínidos) que, devido a uma contaminação externa (ambiental) se podem acumular no organismo e produzir situações graves de neuro- e geno-toxicidade) [7]. Por outro lado, agentes quelantes de ferro e de outros metais têm ainda sido usados para a passivação ou neutralização de metabolismos que envolvem o ferro ou outros biometais, promovendo assim a desactivação de desordens patológicos em que eles estão envolvidos (*vide infra* Figura 7) [8,9].

3. INIBIDORES DE METALENZIMAS

Existem vários tipos de metaloenzimas contendo um íão metálico (ex.: Zn, Fe, Ni, Mo) no centro catalítico, as quais podem interferir em diversos processos fisiológicos ou patológicos. O Zn^{2+} é um dos íões mais comuns em cofactores enzimáticos, nomeadamente nas metaloproteínas matriciais (MMP) e nas anidrases carbónicas (CA), as quais são, respectivamente, responsáveis pela degradação de tecido conjuntivo e pela regulação do pH no nosso organismo, podendo actuar no mesmo processo patológico como no desenvolvimento de tumores cancerígenos que proliferam em meio ácido e hipóxico [10]. Em condições normais, essas metaloenzimas podem ser responsáveis por processos fisiológicos importantes, sendo a sua actividade regulada e controlada por inibidores endógenos. Contudo, em condições anormais, poderá existir um descontrolo e hiper-produção destas enzimas, que assumem um papel decisivo no desenvolvimento e progressão de processos patológicos e inflamatórios graves (ex. cancro, artrites, periodontites, glaucoma). O uso de um composto

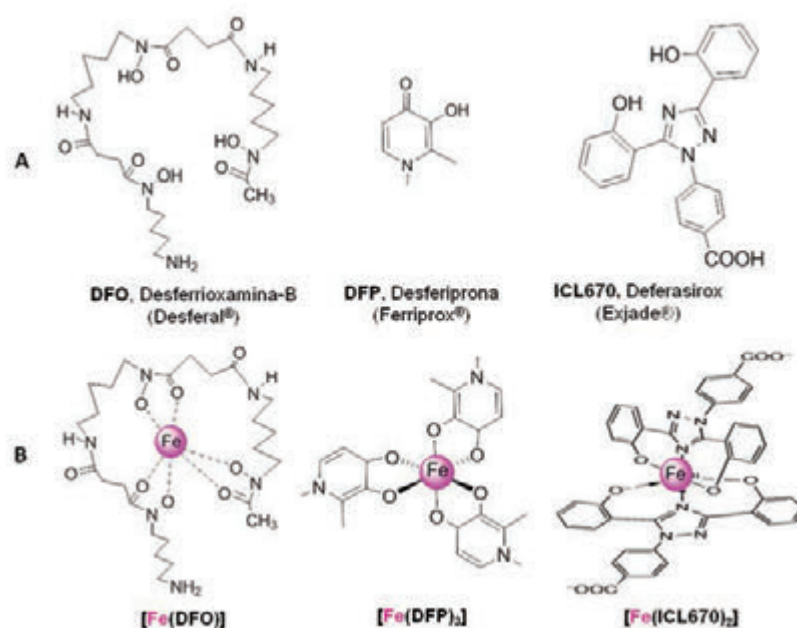
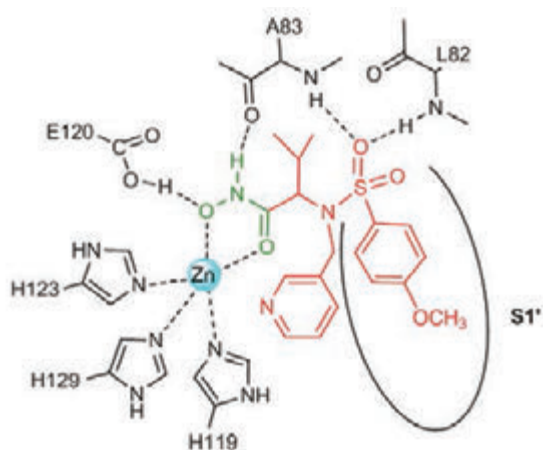


Figura 2 – Estrutura de agentes quelantes de ferro em uso clínico (nome comum e comercial) (A); estrutura dos correspondente complexos de Fe(III) (B)

orgânico capaz de interagir com uma enzima específica de um substrato e diminuir a sua actividade nefasta pode, portanto, originar uma resposta clínica. A actividade destes fármacos (ligandos) envolve a sua coordenação ao íon metálico do cofactor enzimático, pelo que os inibidores de metaloenzimas são também considerados alvos importantes no desenvolvimento de fármacos em Química Inorgânica Medicinal. Neste caso, para além do fármaco conter um grupo quelante, é igualmente importante que ele inclua outros grupos funcionais capazes de, dentro da cavidade/subcavidades do centro activo, estabelecer interações ligantes com este, nomeadamente através de ligações por ponte de H ou interações hidrofóbicas com resíduos de aminoácidos. Um exemplo representativo deste tipo de fármacos está ilustrado na Figura 3 com um inibidor (CGS27023A) de MMP-12.



Na terapia anti-carcinogénica são também muito importantes os metalofármacos com radioisótopos de íons metálicos emissores de radiação não-penetrante (β , α) e de vida-média curta. Como dois exemplos representativos, refiram-se o complexo metálico de ^{90}Y (ítrio) com DTPA (RP762:Y(SQ169)) conjugado com um peptídeo cíclico, usado em radioterapia vectorizada para o receptor vitronectina (Figura 5 C) e o complexo de ^{153}Sm (samário) com um ligando diaminofosfonato (^{153}Sm -EDTM, *Lexidronam*), usado em lesões ósseas metastáticas.

Como exemplos de outros metalofármacos com acção antiartrítica, refiram-se os complexos de ouro (Au), *Aurofina*, ou, ainda mais eficazes para pequenas articulações com artrite reumatoide, os complexos com radioisótopos com emissão de radiação com penetração terapêutica curta

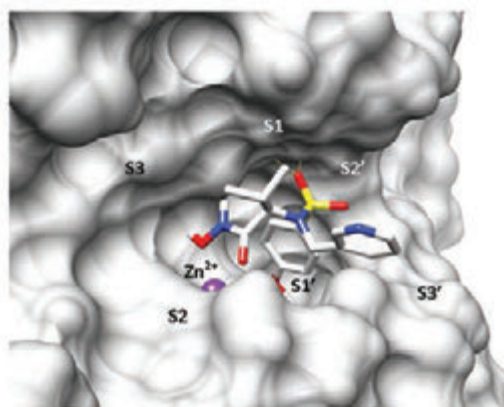


Figura 3 – Exemplo de um inibidor de metaloproteinasas matriciais (MMP-12) CGS27023A (a vermelho e verde) e sua interacção com o centro activo da enzima (resíduos e modelo com topografia superficial). Estrutura cristalográfica 1JIZ do RCSB Protein Data Bank

Neste caso, o grupo quelante usado para a interacção com o cofactor de zinco da enzima é também o grupo hidroxamato, (-CONHOH), responsável pela coordenação do fármaco DFO ao ferro (Figura 2). Apesar de este ser um dos grupos quelantes mais usado e mais eficaz na inibição de MMPs, efeitos colaterais justificam que outras classes de quelantes tenham sido objecto de intensos estudos, incluindo análogos de hidroxamatos e hidroxipiridinonas (*vide infra*) [9,11,12].

4. METALOFÁRMACOS

O desenvolvimento e a aplicação de compostos contendo íons metálicos (metalofármacos) em actos clínicos terapêuticos admite-se ter começado com a descoberta ocasional (R. Rosenberg, 1960) da *Cisplatina* [*cis*-diaminodicloroplatina(II)], a qual ainda hoje é usada como agente antitumoral (testículo, ovários), sendo a sua acção maioritariamente atribuída à interacção com o DNA. Outros complexos análogos estão também em uso clínico, como a *Carboplatina*, com menor eficiência mas menor toxicidade, assim como metalofármacos com platinoides e outros metais [13], nomeadamente o ruténio, como no *KP1019* em testes clínicos para quimioterapia tumoral [14] (Figuras 4 e 5 A).

(1 mm) e muito curta (0,3 mm), nomeadamente soluções coloidais de citrato de ^{186}Re (rénio) e de ^{169}Er (érbio), respectivamente [15].

O uso de metalofármacos como agentes de contraste em métodos de diagnóstico de doenças, principalmente para a detecção de tumores ou processos inflamatórios, reveste-se também de uma enorme relevância, especialmente os métodos de ressonância magnética (MR) e os métodos de Medicina Nuclear de emissão de radiação. No caso dos métodos imagiológicos com ressonância magnética (MRI), usam-se agentes de contraste baseados em complexos com íons metálicos paramagnéticos, maioritariamente complexos de Gd(III) com ligandos do tipo poliazapoliacetato (DTPA ou DOTA), muito embora complexos com outros metais, como Mn(II) com DPDP (Figura 5B) também estejam em uso clínico. De realçar que, recentemente tem-se assistido a um grande impulso na pesquisa de novos agentes de contraste de MRI, especialmente dirigida para aumentar a intensidade da imagem e a sua especificidade para órgãos e tecidos, através da bifuncionalização (*vide infra*), ou ainda da nanoestruturação de fármacos com possibilidade de imagiologia bimodal [16].

Nos metalofármacos para radiodiagnóstico têm sido maioritariamente usados complexos com radionuclídeos com

emissão de radiação gama (γ) ou com emissão de positrões. No primeiro caso inclui-se a cintigrafia ou tomografia SPECT, com os seguintes exemplos: ^{99m}Tc (tecnécio), *Cardiolite*, complexo [^{99m}Tc -(MIBI) $_6$] (MIBI = metoxi-isobutilisonitrilo) usado na imagiologia do miocárdio; ^{111}In (índio), *Octreoscan*, complexo ^{111}In -DTPA-octreótido, usado na cintigrafia de cancro do pulmão (receptores de somatostatina); complexo ^{67}Ga -bis(citrato) (para imagiologia e estadiamento de alguns tumores). Na tomografia por emissão de positrões (PET), um dos métodos com maior sensibilidade na diferenciação de metástases, os metalofármacos que têm sido mais explorados são complexos de ^{68}Ga com ligandos do tipo poliazapoliacetato (DTPA ou DOTA) ou análogos bifuncionalizados [1,17-19] (Figuras 4, 5B e 5C)).

Em resumo: a larga variedade e as propriedades dos metalofármacos dependem do tipo de metal usado e do correspondente agente quelante (*envelope*), assim como da biomolécula alvo com a qual ele interaccionará. Enquanto alguns complexos, como a *Cisplatina* e outros análogos que actuam por intercalação com o DNA, podem ter alguma labilidade, no caso dos radiofármacos, cuja acção se baseia no efeito de radiações emitidas pelos metais sobre proteínas ou tecidos, os respectivos complexos devem ser inertes. Esse conhecimento permite ao Químico Medicinal seleccionar o ligando mais adequado para o complexo metálico (ver Fig 5), de modo a optimizar a razão eficácia/toxicidade.

Finalmente, convém ainda recordar que a grande expansão verificada no desenvolvimento de novos metalofármacos

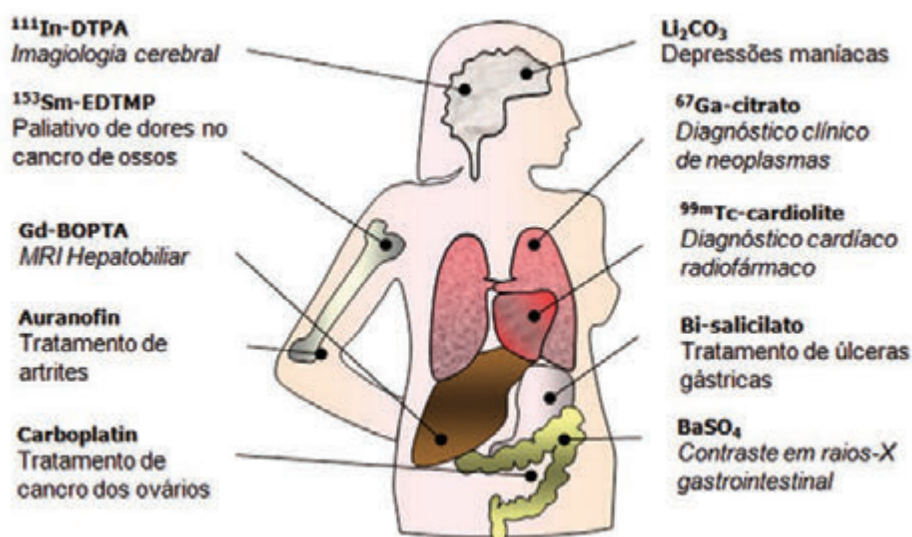


Figura 4 – Exemplos de aplicações de iões metálicos em Medicina: diagnóstico e terapia (adaptado da ref. [19])

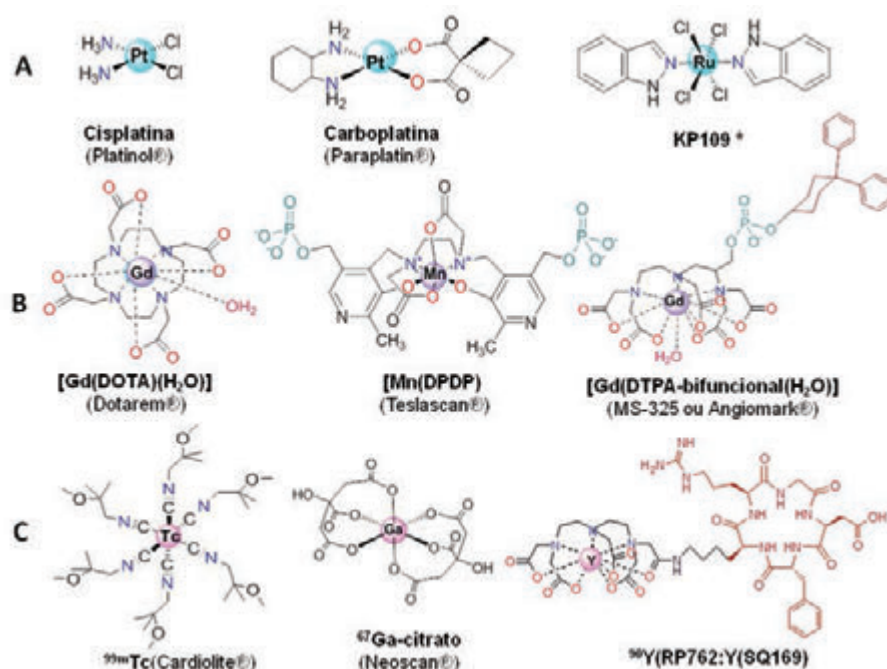


Figura 5 – Alguns complexos metálicos utilizados na prática médica (*ou em testes clínicos) e correspondentes designações comerciais: (A), complexos de platina, Pt(II), e de rutênio, Ru(III), como agentes anti-tumorais; (B), complexos de gadolínio, Gd(III), e de manganês, Mn(II), como agentes de contraste em imagiologia de ressonância magnética (MRI); (C), complexos com radionuclídeos: tecnécio (^{99m}Tc) e gálio (^{67}Ga) como agentes de radiodiagnóstico e estadiamento de tumores; irídio (^{90}Y) como agentes de radioterapia do cancro [1,17-19]

surgiu há menos de duas décadas com a emergência dos supercomputadores e supercondutores, levando à consequente enorme evolução de equipamentos e meios de diagnóstico e terapia ou ainda, mais recentemente, da sua combinação (teranóstico).

5. QUÍMICA E MODULAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FÁRMACOS RELACIONADOS COM METAIS

A Química Inorgânica Medicinal é uma área multidisciplinar que combina Química Orgânica, Inorgânica, Farmacologia e Bioquímica, para além da importante contribuição da Química Computacional e da Análise Química. O desenvolvimento de novos fármacos na área da *medicina de coordenação* inclui, em primeiro lugar o seu *design* (com base em conhecimentos prévios e modelação molecular) seguido da síntese de ligandos, estudos em solução da capacidade de complexação do metal e de outras propriedades físico-químicas como a lipoflicidade e o potencial de oxi-redução. Inclui também estudos *in vitro* com enzimas ou outras proteínas e, subseqüentemente, com células específicas para avaliação da actividade biológica e de efeitos tóxicos; para os compostos mais promissores, são ainda efectuados estudos *in vivo* em modelos animais para avaliar os perfis de biodistribuição e de excreção bem como a toxicidade. No caso dos metalofármacos (complexos metálicos), convém recordar que, muito embora a sua actividade biológica e acção clínica sejam determinadas pelo próprio metal, estas dependem muito do seu estado de oxidação, do tipo e número de ligandos coordenados, da força da ligação, da geometria do complexo, do potencial redox e da velocidade de permuta de ligando (labilidade do complexo).

5.1. PARÂMETROS RELEVANTES NA ESTRATÉGIA DE DESIGN. EXEMPLOS

A primeira opção para o *design* de um fármaco relacionado com metais consiste na eleição do ião metálico objectivo e, em função das suas características electrónicas/iónicas, definir o tipo de grupos quelantes ou grupos doadores de electrões (ex. $-RS^-$, $-NH$, $-COO^-$ e $-O^-$) que deverão ser incluídos numa determinada unidade molecular, resultando assim um agente quelante (ou ligando) com um ou vários grupos quelantes (ex., $[(C=O)-NO^-]$; $[(C=O)-CO^-]$) (Figura. 3). O número de grupos quelantes necessários no ligando depende do tipo de ião, normalmente aumentando com o raio iónico, carga e grau de toxicidade deste, de modo a garantir estabilidade termodinâmica e cinética do complexo metálico nas condições fisiológicas. Existem ainda outros factores a considerar, nomeadamente relacionados com o facto de, *in vivo*, o fármaco administrado ter uma interacção directa metal-biomolécula, quer como ligando (ex. agentes quelação, inibidor enzimático) quer como complexo (ex. metalofármacos como intercaladores de DNA).

Para os metalofármacos com o ião paramagnético Gd^{3+} , usados em MRI, o complexo metálico também deverá ser muito estável para garantir a sua excreção sob a forma de

complexo intacto e impedir processos de transmetalção com ligandos biológicos. Contudo, a coordenação ao metal não deverá ser completa, deixando pelo menos uma posição de coordenação vaga para que pelo menos uma molécula de água se possa também ligar directamente ao ião metálico, contribuindo assim para um aumento da relaxividade do complexo e consequentemente do contraste da imagem (MRI). A Figura 5B ilustra a estrutura dos complexos de $Gd(III)$ com DOTA e DPTA, contendo uma molécula de água coordenada, e o complexo de manganês [$Mn(II)$ -DPDP], também usado em clínica (imagiologia de cancro do fígado), sem coordenação a moléculas de água, e cujo contraste de imagem obtido é inferior ao dos complexos de $Gd(III)$ com coordenação a H_2O [1]. Contudo, outras estratégias têm sido recentemente seguidas em pesquisas para aumentar a intensidade do sinal do contraste de MR, nomeadamente, usando outros ligandos que permitem um maior número de moléculas de água coordenadas ao metal, como as tris-hidroxi-piridinonas [20,21], ou promovendo a formação de agregados moleculares, como micelas [22].

Para metalofármacos que incluem um ião metálico de elevada toxicidade, como os isótopos nucleares que são usados em radioterapia ou radiodiagnóstico, independentemente da energia/intensidade da radiação emitida e do tempo-médio de vida, deve-se sempre garantir que ele fique fortemente sequestrado. Para tal, devem-se usar grupos quelantes mais “fortes” e/ou em número suficiente para assegurar que o metal seja excretado na forma do complexo e não fique retido no corpo devido à permuta de ligandos e a complexação do ião metálico com ligandos biológicos existentes *in vivo*. Em alguns casos opta-se por ligandos do tipo macrocíclico que poderão possuir grupos quelantes menos fortes, mas que conseguem encapsular o ião metálico, aumentando assim a inércia química do complexo (ver Dotarem®, Figura 5-B).

Como segundo passo na estratégia de *design* de novos fármacos é necessário ter em conta que a sua utilidade como medicamento depende da possibilidade deste ser transportado para um determinado local de acção (órgão/tecido) numa concentração suficiente para provocar uma resposta farmacológica. Essa capacidade depende de vários factores, nomeadamente a absorção, a biodistribuição, a excreção e ainda a metabolização do fármaco, sendo os três primeiros factores bastante dependentes das características do fármaco e da sua capacidade para atravessar membranas celulares. Por outro lado, se eles têm que interactuar com biomoléculas específicas, como enzimas ou receptores biológicos, que são expressados em tumores ou locais de inflamação, é conveniente que a unidade quelante do metal (M) seja bifuncionalizada, através do seu acoplamento um outro segmento molecular que favoreça essa interacção extra (Figura 3, com inibidor de metaloenzimas). Este tipo de grupos extra-funcionais (*extra-funções*), poderão ainda desempenhar o papel de vectores moleculares para direccionar o fármaco para um receptor molecular específico, tecido ou órgão, aumentando assim a sua concentração junto ao local de acção (Figura 6).



Figura 6 – Esquema da estrutura integrante de um complexo metal-ligando com grupo extra-funcional (vector molecular)

Alguns exemplos de metalofármacos bifuncionalizados estão ilustrados na Figura 5 (B e C), nomeadamente o radiofármaco ^{90}Y -RP762 (agente anti-tumoral) e MS-325 (agente de contraste em angiografia de RM), cujas unidades quelantes (DPTA) estão extra-funcionalizadas com, respectivamente, um ciclopeptídeo como vector molecular para um receptor sobreexpresso por certo tipo de tumores, ou um grupo (difencilciclo-hexilo) capaz de se ligar à albumina do soro humano [18]. De realçar que a bifuncionalização de fármacos de diagnóstico pode ainda providenciar propriedades terapêuticas, e vice-versa, resultando daí os designados agentes “teranósticos”, com perspectivas futuras muito promissoras [23].

Uma vez identificados e definidos estes parâmetros principais, antes do início de processos experimentais dispendiosos (síntese e avaliação de propriedades físico-químicas e biológicas), poderá ainda ser importante fazer um ajuste na estrutura dos compostos a desenvolver, através de selecção de grupos substituintes ou de ligação entre os vários segmentos moleculares. Para tal, normalmente, faz-se um *screening* virtual, através de programas de simulação computacional (métodos de Monte Carlo, semiempíricos *QM/MD*, *DFT* e *docking*), para antecipar a estabilidade do complexo metálico e/ou a actividade do fármaco baseada na sua capacidade de interacção com biomoléculas específicas. A antecipação de descritores moleculares, determinantes para as propriedades farmacocinéticas dos candidatos a fármaco, poderá também ser obtida por métodos computacionais. Concretamente, pode-se antecipar dados indicadores da biodisponibilidade oral de um potencial fármaco (evitando violações às regras de Lipinsky) assim como da sua capacidade de atravessar certo tipo de membranas biológicas e de ser transportada para locais específicos de acção.

6. DESENVOLVIMENTOS RECENTES EM CANDIDATOS A FÁRMACOS RELACIONADOS COM METAIS. EXEMPLOS

Nesta secção apresentaremos alguns exemplos recentes de novos desenvolvimentos que têm sido feitos pelo nosso e outros grupos de investigação na área da Química Inorgânica Medicinal, cuja potencial acção farmacológica resulta ou dos próprios ligandos (que interagem ou sequestram íões metálicos de organismos ou do ambiente) ou dos correspondentes complexos (metalofármacos). Apesar de no nosso grupo terem sido recentemente desenvolvidos inúmeros compostos contendo diferentes grupos quelantes (ex. hidroxamato, hidroxipiridinona, hidroxipirona, hidroxipirimidinona), nos exemplos seleccionados, e a seguir brevemente descritos, optou-se por incluir apenas alguns desenvolvimentos feitos com ligandos/complexos contendo grupos quelantes do tipo hidroxipiridinona, análogos da desferriprona (DFP) (Figura 2).

No desenvolvimento de novos compostos reconhecem-se certas classes de moléculas que, por serem fáceis de obter (funcionalizar e manipular) a partir de compostos existentes na natureza, e por serem muito estáveis e não degradáveis, para além de existirem já em vários fármacos, podem ser consideradas como estruturas “privilegiadas” para o *design* racional de fármacos [9]. Tal é o caso dos derivados do tipo hidroxipiridinona (HP), heterociclos com grupos quelantes α -hidroxicarbonilo, em especial a classe das 3-hidroxi-4-piridinonas (3,4-HP) a que pertence a desferriprona (DFP). A sua potencial utilização tem sido direccionada não só para sequestração e terapia de sobrecarga de Fe(III) (ex DFP, Figura 2) e outros íões metálicos duros (ex: Al(III), Pu(IV)), mas também para o tratamento de outros processos patológicos cuja privação do ferro é determinante na cura, como as doenças neurodegenerativas (doenças de Alzheimer e de Parkinson), certos tipos de cancro e ainda infecções microbiológicas (antibacteriana e antimalária). Este tipo de ligandos tem também sido envolvido numa nova geração de metalofármacos (Figura 7) que ainda se encontra em fase de ensaios pré-clínicos (modelos com animais).

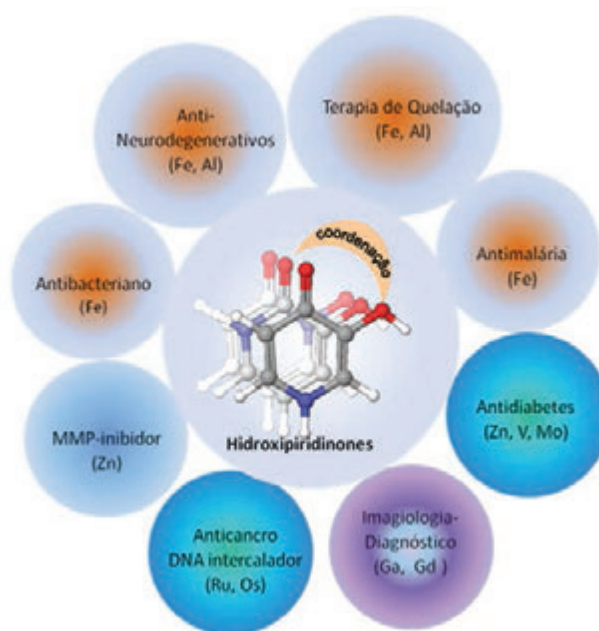


Figura 7 – Exemplos de aplicações de hidroxipiridinonas como estruturas “privilegiadas” no design de fármacos com quelantes (adaptado da ref. [9])

6.1. 3,4-HPs COMO AGENTES QUELANTES OU INIBIDORES DE METALOENZIMAS

No *design* e exploração deste tipo de compostos como potenciais fármacos usaram-se normalmente três tipos de estratégias básicas a seguir sumarizadas:

A) A poli-quelação, em que cada entidade molecular inclui dois ou três grupos quelantes (3,4-HP), ou ainda vários destes grupos “agrafados” a matrizes sólidas, com vista a assegurar uma forte sequestração para uso como depuradores de certos íões metálicos (ex. Fe, Al, actínídeos) do corpo humano ou fluidos corporais [5,7,24,25], ou ainda como agentes anti-microbianos (Fe) [26].

B) A extra-funcionalização da unidade quelante que, no caso da terapia de quelação, pode ter em vista uma diferenciação na biodistribuição do agente quelante, conforme os órgãos em situação patológica de excesso de metal; alternativamente, a bifuncionalização tem em vista o estabelecimento de interações com outros resíduos nas cavidades dos centros activos de enzimas de zinco (ex. MMP, HDAC), melhorando assim a actividade inibitória dos compostos [11,12,27].

C) A bifuncionalização da unidade quelante pode ainda permitir atingir outros alvos terapêuticos em doenças complexas. Com efeito, em cérebros de pacientes com doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (AD) e a doença de Parkinson (PD), além da necessidade de correcção da des-homeostase do ferro, responsável pelo elevado stresse oxidativo, outros alvos terapêuticos importantes podem também ser modulados, como a inibição das enzimas AChE e MAO-B, responsáveis pela destruição de neurotransmissores importantes como a acetilcolina e a dopamina, respectivamente. Há ainda a considerar a inibi-

ção de formação da placa amiloide em pacientes com AD e o combate do stresse oxidativo (anti-oxidação) por sequestração de radicais livres [27-29]. Com esta estratégia espera-se obter fármacos multi-funcionais com reconhecidas vantagens sobre o uso de protocolos complexos com administração de vários fármacos mono-funcionais [31].

6.2. 3,4-HPs COMO POTENCIAIS METALOFÁRMACOS

Como exemplo representativo de novos potenciais candidatos a metalofármacos, contendo unidades quelantes do tipo HP, refira-se um complexo de zinco(II) com duas unidades quelantes, análogos tio-carbonilo de HP (TioHP, X = S)). Este complexo, embora por um mecanismo ainda não estabelecido, pensa-se que consegue simular a acção da insulina, promovendo a resposta de receptores da membrana celular que permitem a abertura de canais para a entrada da glucose nas células, através de um efeito designado de insulino-mimético [32] (Figura 8). Existem estudos idênticos de outros análogos oxo-derivados com Zn(II) e outros iões metálicos, mas com menor actividade.

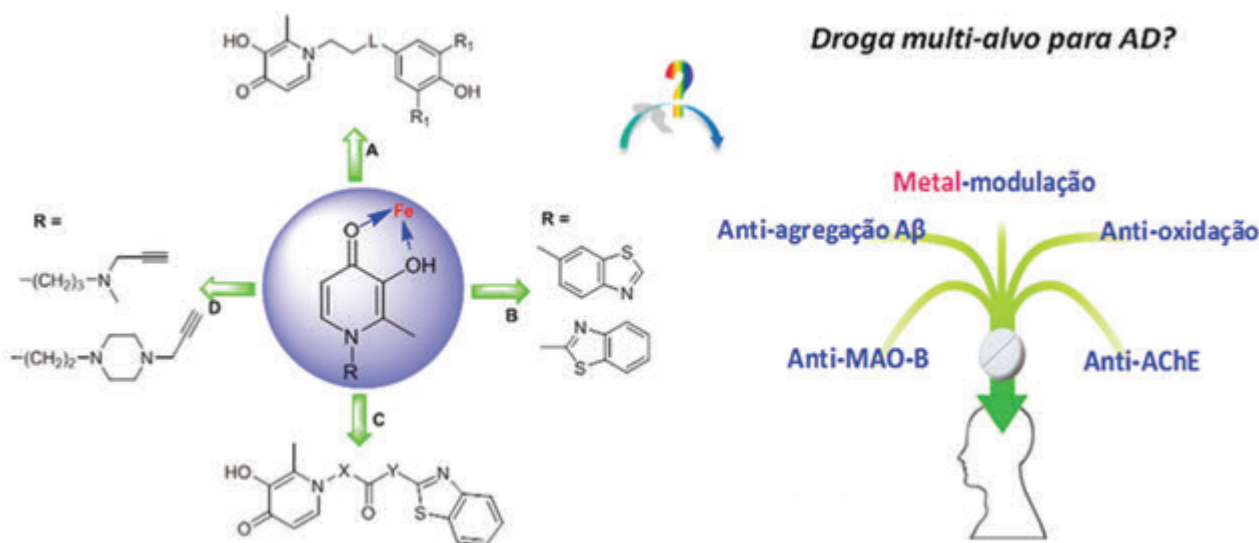
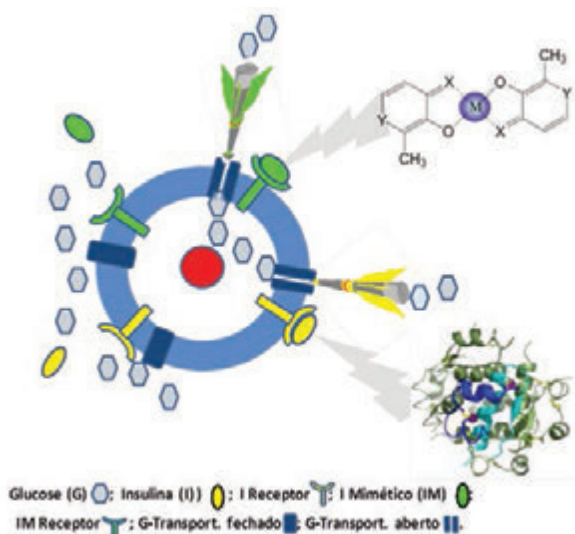


Figura 8 – Exemplos de compostos híbridos ou polifuncionais, em que uma unidade quelante (3,4-HP) é conjugada com outros grupos funcionais com propriedades anti-neurodegenerativas: anti-oxidação (A); anti-agregação da β -amiloide (B); anti-AChE e anti-agregação da β -amiloide (C); anti-MAO-B (D)



Um segundo exemplo de um potencial metalofármaco com unidades quelantes do tipo HP está representado na Figura 10. Esta inclui o modelo da estrutura de um complexo de gálio com um agente quelante tripodal com três “garras” ligadas a um átomo “âncora” central (Tris-HP). A elevada estabilidade termodinâmica do complexo garante que o ião metálico não se dissocia do ligando [33]. Este facto é muito importante tendo em vista a aplicação potencial como agente de imagem nuclear (PET) com o radionuclídeo ^{68}Ga . Nesta figura estão ainda representados o perfil de biodistribuição e a imagem cintigráfica dum rato ao qual foi administrado um complexo com ^{67}Ga , evidenciando que o potencial radiofármaco deverá ter um perfil de excreção rápida por via renal.

Figura 9 – Estrutura de um potencial metalofármaco $[\text{Zn}-(\text{TioHP})_2]$ (X = S, Y = O) e acção insulino-mimética proposta

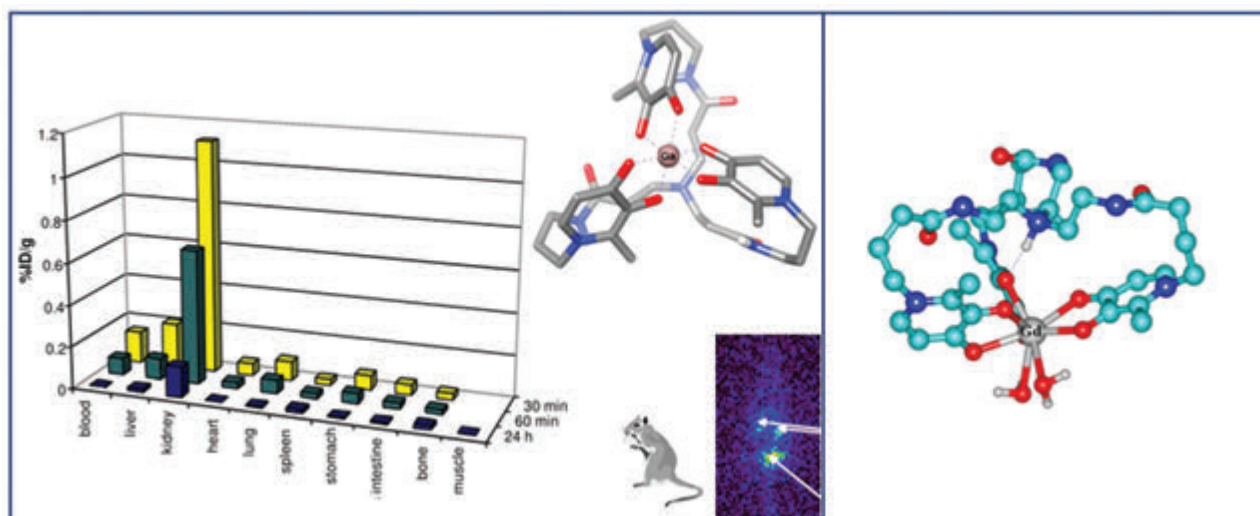


Figura 10 – A) Modelo da estrutura do complexo [Ga-(Tris-HP)]. Perfil de biodistribuição e cintigrafia do ratinho após administração do correspondente complexo de ^{67}Ga (adaptado da ref [33]). B) Modelo de complexo [Gd-Tris(HP(H₂O)₂)]

O complexo análogo de Gd(III) (Figura 10 B) evidenciou elevada estabilidade, apesar de conter duas moléculas de água coordenadas, com perfis de RM (relaxividade) muito promissores [21]. Os estudos em curso de bifuncionalização deste tipo de complexos poderão permitir ajustar a especificidade da biodistribuição, com vista à potencial aplicação desta família de compostos em imagiologia com PET ou MRI.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

A aplicação da Química Inorgânica à Biologia e à Medicina permite melhorar a nossa compreensão sobre aspectos moleculares associados a certas doenças e obter novas ideias e estratégias para o *design* de novos agentes de terapia ou de diagnóstico. Existem muitos fármacos cuja acção está relacionada com metais essenciais e não essenciais existentes na Tabela Periódica de elementos, para além de inúmeros radioisótopos com aplicação em Medicina Nuclear. A química e a bioquímica das interações destes iões metálicos com ligandos e com potenciais biomoléculas objectivo, tais como o DNA e certas proteínas, constitui uma base determinante para o desenvolvimento racional de novos metalofármacos mais eficazes e com maior capacidade de atingir alvos preferenciais, como órgãos, tecidos e biomoléculas associados a um processo patológico. Na projecção desta perspectiva no futuro é muito importante a contribuição de ramos da ciência mais recentes como a bioinformática, para antecipar a acção do fármaco a nível molecular/funcional e farmacocinético. Por outro lado, sendo a optimização de mecanismos de transporte e de controlo da acção do fármaco fundamental para a sua eficácia, neste campo, as novas nanotecnologias têm e terão um papel fundamental em futuros desenvolvimentos.

É de realçar que qualquer composto candidato a fármaco tem ainda um caminho bastante longo a percorrer, começando por testes *in vivo* (animais) para avaliar a biodistribuição, a absorção oral, a metabolização e efeitos tóxicos laterais. Muito embora os perfis do fármaco em animais sejam muitas vezes semelhantes, aos observados no Homem,

têm ainda de ser efectuados testes com voluntários humanos antes de se passar à fase clínica.

REFERÊNCIAS

- [1] Z. Guo, P.J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **38** (1999) 1512-1531
- [2] a) J.J.R. Fraústo da Silva, R.J.P. Williams, “The Biological Chemistry of the Elements”, Oxford University Press, Oxford, 1991; b) J. J. R. Fraústo da Silva, “Introdução à Química da Vida”, UNL, 1985
- [3] A. Pitrangelo, *New Engl. J. Med. Chem.* **350** (2004) 2383-2397
- [4] G. Crisponi, M. Remelli, *Coord. Chem. Rev.* **252** (2008) 1225-1240
- [5] M.A. Santos, *Coord. Chem. Rev.* **252** (2008) 1213-1224
- [6] Y. Ma, T. Zhou, X. Kong, R.C. Hider, *Curr. Med. Chem.* **19** (2012) 2816-2827
- [7] M.A. Santos, M.A. Esteves, S. Chaves, *Curr. Med. Chem.* **19** (2012) 2773-2793
- [8] L.E. Scott, C. Orvig, *Chem. Rev.* **109** (2009) 4885-4910
- [9] M.A. Santos, S.M. Marques, S. Chaves, *Coord. Chem. Rev.* **256** (2012) 240-259
- [10] a) S.M. Marques, E. Nuti, A. Rossello, C.T. Supuran, T. Tuccinardi, A. Martinelli, M.A. Santos, *J. Med. Chem.* **51** (2008) 7968-7979; b) C.T. Supuran, *Drug Devel. Res.* **69** (2008) 297-303
- [11] A. Agrawal, D. Romero-Perez, J.A. Jacobsen, F.J. Villarreal, S.M. Cohen, *ChemMedChem* **3** (2008) 812-820
- [12] S.M. Marques, T. Tuccinardi, A. Martinelli, S. Santamaria, E. Nuti, A. Rossello, V. André, M.A. Santos., *J. Med.Chem.* **54** (2011) 8289-8298
- [13] M.J. Clarke, F. Zhu, D.R. Frasca, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2511-2534
- [14] C.G. Hartinger, M.A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessl, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P.J. Dyson, B. K. Keppler, *Chem. Biodivers.* **5** (2008) 2140-2155

- [15] J. Coya-Vina, M. Main-Ferrer, L.M. Matin-Curto, "Radioactive Isotopes for Radiosynoviorthesis", Chap 11, pag. 68-71, em *The Haemophilic Joints*, Edit E.C. Rodriguez-Merchan, Blackwell Publ. Ltd (2003)
- [16] S.L.C. Pinho, H. Faneca, C.F.G.C. Galdes, J. Rocha, L.D. Carlos, M.-H. Delville, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2012) 2828-2837
- [17] F. Roesch, P.J. Riss, *Curr. Top. Med. Chem.* **10** (2010) 1633-1668
- [18] a) S. Liu, D.S. Edwards, *Bioconjugate Chem.* **12** (2001) 7-34; b) H.R. Maecke, J.C. Reubi, *J. Nucl. Chem.* **52** (2011) 841-844
- [19] K. Thompson, C. Orvig, *Science* **300** (2003) 936-939
- [20] E.J. Werner, A. Datta, C.J. Jocher, K.N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 8568-8580
- [21] A.C. Mendonça, A.F. Martins, A. Melchior, S.M. Marques, S. Chaves, S. Villette, S. Petoud, P.L. Zanonato, M. Tolazzi, C.S. Bonnet, É. Tóth, P. Di Bernardo, C.F.G.C. Galdes, M.A. Santos, *Dalton Trans.* **42** (2013) 6046-6057
- [22] A. Sá, C.S. Bonnet, C.F.G.C. Galdes, É. Tóth, P.M.T. Ferreira, J.P. André, *Dalton Trans.* **42** (2013) 4522-4532
- [23] a) H.-K. Kim, M.-K. Kang, K.-H. Jung, S.-H. Kang, Y.-H. Kim, J.-C. Jung, G. H. Lee, Y. Chang, T.-J. Kim, *J. Med. Chem.* **56** (2013) 8104-8111; b) D. Can, B. Spinger, P. Schmutz, F. Mendes, P. Raposinho, C. Fernandes, F. Carta, A. Innocenti, I. Santos, C.T. Supuran, R. Alberto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012) 3354-3357
- [24] S. Chaves, S.M. Marques, A.M.F. Matos, A. Nunes, L. Gano, T. Tuccinardo, A. Martinelli, M.A. Santos; *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 10535-10545
- [25] R. Grazina, M.A. Santos, *J. Hazard. Mat.* **186** (2011) 1902-1908
- [26] S.S. Fernandes, A. Nunes, A.R. Gomes, B. de Castro, R.C. Hider, M. Rangel, R. Appelberg, M.S. Gomes, *Microbes and Infection* **12** (2010) 287-294
- [27] M.A. Santos, M. Gil, L. Gano, S. Chaves, *J. Biol. Inorg. Chem.* **10** (2005) 564-580
- [28] D. Arduíno, D. Silva, S.M. Cardoso, S. Chaves, C.R. Oliveira, M.A. Santos, *Frontiers in Bioscience* **13** (2008) 6763-6774
- [29] A. Nunes, S.M. Marques, C. Quintanova, D.F. Silva, S.M. Cardoso, S. Chaves, M.A. Santos, *Dalton Trans.* **42** (2013) 6058-6073
- [30] C. Rodríguez-Rodríguez, M. Telpoukhovskaia, C. Orvig, *Coord. Chem. Rev.* **256** (2012) 2308-2332
- [31] R. Morphy, R. Rankovic, *Curr. Pharm. Des.* **15** (2009) 587-600
- [32] S. Chaves, R. Jelic, A.C. Mendonça, M. Carrasco, Y. Yoshikawa, H. Sakurai, M.A. Santos, *Metallomics* **2** (2010) 220-227
- [33] S. Chaves, A.C. Mendonca, S.M. Marques, M.I. Prata, A.C. Santos, A.F. Martins, C.F.G.C. Galdes, M.A. Santos, *J. Inorg. Biochem.* **105** (2011) 31-38

ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

NOVOS MATERIAIS COM POTENCIAL APLICAÇÃO EM BIOMEDICINA

Os bisfosfonatos são um grupo de compostos utilizados como fármacos para o tratamento de doenças ósseas como a osteoporose. Alanne *et al.* (2013) apresentaram um estudo sobre uma nova aplicação de bisfosfonatos: a sua capacidade de formar géis em água.

Este estudo permitiu um melhor conhecimento dos factores que afectam os processos que conduzem à gelificação, podendo dar origem a novos materiais para aplicações inovadoras em biomedicina. Estes materiais podem, por exemplo, ser úteis como substitutos na recuperação, manutenção e/ou melhoria da função do tecido ósseo. Além disso podem actuar como plataformas para mimetizar a matriz extracelular e fornecer suporte para a adesão, migração e proliferação celular.

Os hidrogéis tradicionais consistem em polímeros naturais e sintéticos, contudo, a capacidade de *self-assembling* dos bisfosfonatos (moléculas de baixo peso molecular, MBPM), originando géis supramoleculares, despertou o interesse por estes compostos. Estes géis são reversíveis e biodegradáveis o que os torna adequados para aplicações biológicas.

A formação de géis supramoleculares de MBPM é devida a interações não covalentes, tais como ligações de hidrogénio, interações de van der Waals, de empilhamento π - π e efeitos solvofóbicos.

Os géis supramoleculares diferem dos géis poliméricos tradicionais irreversíveis, porque quando submetidos a um estímulo, por exemplo aquecimento, respondem alterando a sua forma e após o termo do estímulo retomam a forma inicial.

Os géis supramoleculares apresentam várias aplicações em química de materiais e optoelectrónica. Além disso, os biomateriais baseados nestes géis podem também ser usados como agentes de biodistribuição específica de fármacos e em medicina regenerativa.

(adaptado de <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/11/131121111802.htm>, acessado em 20-02-2014, e de A.L. Alanne *et al.*, *J. Mater. Chem. B.* **1** (2013) 6201-6212)

António Mendonça
(mendonca@ubi.pt)

IMAGEM MOLECULAR: A IMPORTÂNCIA DOS METAIS

M. Isabel Prata

ICNAS e IBILI - Universidade de Coimbra
mimprata@uc.pt

As técnicas de imagem molecular, nomeadamente as técnicas de Medicina Nuclear, têm vindo a adquirir importância crescente quer no diagnóstico médico quer no seguimento da terapêutica, abrindo caminho à denominada “medicina personalizada”. Em Medicina Nuclear utilizam-se muitas vezes, como sondas radioactivas, moléculas que contêm radioisótopos metálicos e é destes isótopos e das moléculas que os transportam, desde moléculas de baixo peso molecular aos grandes anticorpos, que trata este artigo.

1. INTRODUÇÃO

A imagem molecular pretende visualizar moléculas e eventos moleculares que ocorrem ao nível celular, com o objectivo último de detectar anomalias a esse nível antes que essas anomalias se traduzam em sintomas clínicos.

Para atingir esse objectivo usam-se sondas moleculares específicas para cada um desses eventos. Muitas dessas sondas contêm iões metálicos radioactivos e é deles que iremos tratar ao longo deste artigo. Uma das maiores diferenças entre a química “clássica” dos iões metálicos e a química dos radioisótopos metálicos é que em radioquímica trabalhamos em condições de extrema diluição, normalmente em concentrações que vão do nano ao picomolar.

Quando falamos de imagem molecular em Medicina Nuclear estamos essencialmente a referir dois paradigmas diferentes de obtenção de imagem: tomografia a partir de isótopos emissores de fóton simples – SPECT (da designação inglesa, *single photon emission computed tomography*) ou de emissores de positrões – PET (da designação inglesa *positron emission tomography*).

Ambas as técnicas possuem uma muito elevada sensibilidade. Uma molécula marcada com um radionuclídeo emissor de positrões ou de fótons gama é, tipicamente, injectada no paciente e transportada para o local de interesse através da corrente sanguínea. O paciente é colocado no tomógrafo PET ou SPECT e um conjunto de cintiladores externos, constituídos por cristais (*e.g.* de NaI(Tl) para SPECT; de oxiorrossilicato de lutécio (LSO) para PET) detecta os fótons emitidos directamente pelo radionuclídeo (SPECT) ou os pares de fótons resultantes da aniquilação do positrão (PET).

O conjunto destes eventos detectados é tratado utilizando algoritmos de reconstrução e correcção de imagem dando

origem a mapas de distribuição do radiofármaco no corpo do paciente [1].

A escolha do radionuclídeo a utilizar depende em primeiro lugar da aplicação pretendida (SPECT, PET, terapêutica) e em seguida da sua química de incorporação no composto seleccionado. Uma vez estabelecida a aplicação e a química, a escolha do radionuclídeo depende, para além do seu custo e facilidade de obtenção, de características que lhe são intrínsecas tais como, período de semi-desintegração, esquema de decaimento e energias dos fótons ou partículas emitidas.

O período de semi-desintegração de um radionuclídeo deve ser suficientemente longo de modo a permitir a produção do radiofármaco e obtenção da imagem, mas não tão longo que torne a sua dosimetria desfavorável para o doente.

A energia deve ser adequada ao sistema de detecção a ser utilizado: no caso das câmaras de SPECT os raios γ devem ter valores de energia entre 100 e 250 keV. Fora desta gama de energia as imagens são de fraca qualidade e/ou apresentam uma dosimetria desfavorável para o paciente.

O esquema de decaimento dos radionuclídeos é também muito importante. Assim, se no caso dos radiofármacos destinados à terapêutica a emissão β^- ou α é necessária, já no que diz respeito a moléculas para diagnóstico a presença de emissão de partículas é fortemente desfavorável, pois contribui para a dose de radiação no paciente sem representar qualquer utilidade na formação da imagem.

Embora o ^{99m}Tc continue a ser o radioisótopo mais utilizado em Medicina Nuclear [2], um grande número de radioisótopos metálicos tem encontrado aplicação quer em diagnóstico quer em terapêutica [3-6]. A Tabela 1 apresenta as propriedades nucleares de um conjunto de radioisótopos metálicos utilizados em clínica [3].

Tabela 1 – Propriedades de alguns isótopos radioactivos metálicos utilizados em imagem ou terapêutica [3] (IT – transição isomérica, EC- captura electrónica)

Isótopo	$t_{1/2}$	Modo de decaimento	Energia (keV)	Método de Produção	Utilização
^{99m}Tc	6,01 h	IT(89%)	γ 141	Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	SPECT
^{67}Ga	78,2 h	EC(100%)	γ 93,184,300	Ciclotrão $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$	SPECT
^{68}Ga	67,71 min	β^+ (90%) EC(10%)	β^+ 1880	Gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	PET
^{111}In	67,2 h	EC(100%)	γ 93,184,300	Ciclotrão $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$	SPECT
^{64}Cu	12,7 h	β^+ (19%) EC(41%) β^- (40%)	β^+ 656	Ciclotrão $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	PET
^{44}Sc	3,9 h	β^+ (94%) EC(6%)	β^+ 1474	Gerador $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	PET
^{82}Rb	1,27 m	β^+ (96%)	β^+ 1168,1535	Gerador $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$	PET
^{89}Zr	78,5 h	β^+ (25%) EC(77%)	β^+ 897	Ciclotrão $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$	PET
^{90}Y	64,1 h	$\beta^-(100\%)$	β^- 2280	Reactor $^{90}\text{Zr}(n,p)^{90}\text{Y}$	terapêutica
^{177}Lu	159,4 h	$\beta^-(100\%)$	β^- 177,385,498	Reactor $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$	terapêutica

2. QUELATOS EM MEDICINA NUCLEAR

Um dos critérios fundamentais na introdução de um radioisótopo num traçador PET ou SPECT é que este não produza alterações significativas nas propriedades físico-químicas da molécula, o que se verifica com os isótopos emissores de positrões ^{11}C , ^{13}N e ^{15}O e, em menor medida, com o ^{18}F utilizados em traçadores PET. No entanto, o período de semi-desintegração relativamente curto destes radioisótopos, aliado à necessidade de uma química mais laboriosa, comprometem o número de moléculas que, efectivamente, podem ser assim marcadas. Daí a necessidade de se recorrer a quelatos de iões metálicos emissores de positrão ou de fóton simples. O ligando é utilizado para coordenar eficazmente o metal não permitindo a sua libertação nem a sua hidrólise. Estes quelatos de radioisótopos podem ser introduzidos directamente na corrente sanguínea, sendo a sua localização e distribuição determinada pelas suas propriedades físico-químicas, tais como o grau de hidrofiliidade, peso molecular, capacidade de ligação a proteínas plasmáticas, entre outras. Ou podem servir para marcar moléculas biológicas que interagem com estruturas celulares. Neste último caso, designam-se por quelatos bifuncionais. Os quelatos bifuncionais (Figura 1) consistem em ligandos polidentados capazes de formar complexos de elevada estabilidade termodinâmica e cinética com o metal escolhido e, através de grupos funcionais tais como amina ($-\text{NH}_2$), carboxilato ($-\text{CO}_2\text{H}$) ou isotiocianato ($-\text{NCS}$), podem ser covalentemente ligados a moléculas biologicamente activas (*e.g.* peptídeos, anticorpos) [7].

Convém realçar que mesmo integrado numa molécula maior (peptídeo, nucleotídeo, anticorpo), que interaja com estruturas celulares, a escolha do quelante a utilizar tem enorme importância já que pode modificar a biodis-

tribuição do bioconjugado. Foi verificado que, no caso de peptídeos, mantendo toda a molécula igual mas variando o quelante, a sua biodistribuição pode ser drasticamente diferente [8].

3. TECNÉCIO-99m: PRODUÇÃO, QUÍMICA E RADIOFÁRMACOS

Na tabela periódica o tecnécio (Tc) é o elemento 43, um metal de transição. O seu nome vem do grego *technetos* que significa artificial. Todos os isótopos do tecnécio são radioactivos. O tecnécio tem uma química completamente diferente da dos demais radioisótopos metálicos que aqui serão tratados [9] e, normalmente, surge na literatura em publica-

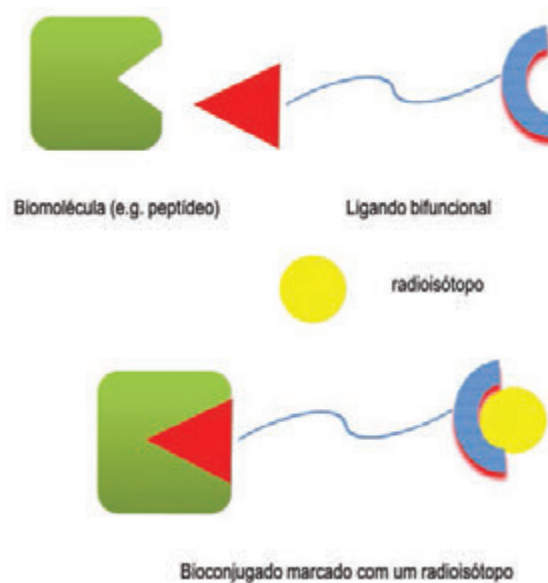


Figura 1 – Esquema dos quelatos bifuncionais: um ligando polidentado que coordena o metal permite também a ligação covalente a moléculas biologicamente activas (*e.g.* peptídeos, anticorpos, etc.)

ções independentes. No entanto, por se tratar de um metal, e pela sua importância em Medicina Nuclear, entendeu-se fazer aqui uma, ainda que breve, referência à química do tecnécio e aos seus radiofármacos. Para mais informação sobre radiofármacos contendo ^{99m}Tc e/ou sobre a química do tecnécio, dispõe o leitor de excelentes artigos de revisão [9,10].

O ^{99m}Tc é o radioisótopo mais utilizado em Medicina Nuclear e isso deve-se às suas excelentes propriedades nucleares: emite radiação γ de 140 keV numa abundância de 89%, características quase ideais, quer do ponto de vista da qualidade da imagem, quer do ponto de vista da dose de radiação para o paciente e tem um período de 6,01 h, o que facilita a preparação e controlo de qualidade dos seus radiofármacos, e subsequente aquisição de imagem, mesmo que em protocolos mais complexos. A grande popularidade do ^{99m}Tc deve-se também ao facto de poder ser produzido diariamente *in situ* através de um gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Os geradores de radionuclídeos, aos quais se irá voltar ao longo deste artigo, baseiam-se na existência de um radionuclídeo “pai” de período longo que decai para um radionuclídeo “filho” com um período curto. Neste caso o “pai” é o ^{99}Mo ($t_{1/2} = 66$ dias) e o radionuclídeo “filho” o ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6,01$ h). Para que este sistema “pai/filho” possa ser utilizado é necessário que se conheça um método expedito de separar os dois radionuclídeos.

Os geradores comerciais $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ contêm molibdato (de sódio) radioactivo adsorvido numa coluna de óxido de alumínio. O ^{99m}Tc que se vai formando continuamente na coluna não tem a mesma afinidade química para a alumina que o molibdato, pelo que pode ser extraído, na forma de pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) por eluição com soro fisiológico. A obtenção de radiofármacos de ^{99m}Tc é ainda facilitada pela existência de *kits* comerciais liofilizados contendo a formulação adequada à rápida formação dos complexos por adição de ^{99m}Tc na forma de pertecnetato. No entanto, o ^{99m}Tc eluído do gerador nessa forma, possui número de oxidação + 7, e não complexa com a maioria dos ligandos, necessitando

de ser reduzido através da reacção com um agente redutor. Com esse fim são vulgarmente utilizados como redutores o cloreto de estanho(II) ou o ácido clorídrico. Após a redução, e na presença dos ligandos adequados, o ^{99m}Tc passa a ter estados de oxidação que vão de -1 a +6, dependendo das características do redutor, das condições de reacção e do(s) ligando(s) que coordenam o metal. Se, por um lado, a possibilidade de o ^{99m}Tc poder existir em todos estes estados de oxidação dificulta o controlo das reacções e aumenta a labilidade dos complexos formados, por outro oferece mais oportunidades de modificação da estrutura e propriedades dos complexos através da escolha dos ligandos apropriados [11]. Outra característica importante dos compostos de tecnécio é a possibilidade de nestes existirem estruturas isoméricas. A presença de isómeros pode ter importante impacto nas propriedades biológicas dos radiofármacos, já que estes isómeros apresentam frequentemente diferenças aos níveis da lipofilicidade e da biodistribuição [9].

Resumindo, o ^{99m}Tc origina complexos muito diversos do ponto de vista estrutural, com diferentes estados de oxidação, com números de coordenação que variam de 4 a 7, o que permite uma química muito rica com imensas possibilidades de síntese de novos compostos. Ao longo das últimas décadas foram muitos os radiofármacos de ^{99m}Tc desenvolvidos e aprovados para utilização clínica, e um número elevado de novos compostos deste radioisótopo encontra-se actualmente em fase pré-clínica. Virtualmente não existirá nenhuma função ou processo patológico, da imagem de neuroreceptores à oncologia, que não possa ser visualizado com recurso a compostos de ^{99m}Tc .

Tais como os outros radiofármacos também os radiofármacos de ^{99m}Tc podem ser classificados em duas grandes categorias: aqueles cuja biodistribuição só depende das suas propriedades físico-químicas, como carga, peso molecular, e um exemplo é o [^{99m}Tc]HMPAO (Figura 2), utilizado em estudos de perfusão cerebral [12] e aqueles cuja biodis-

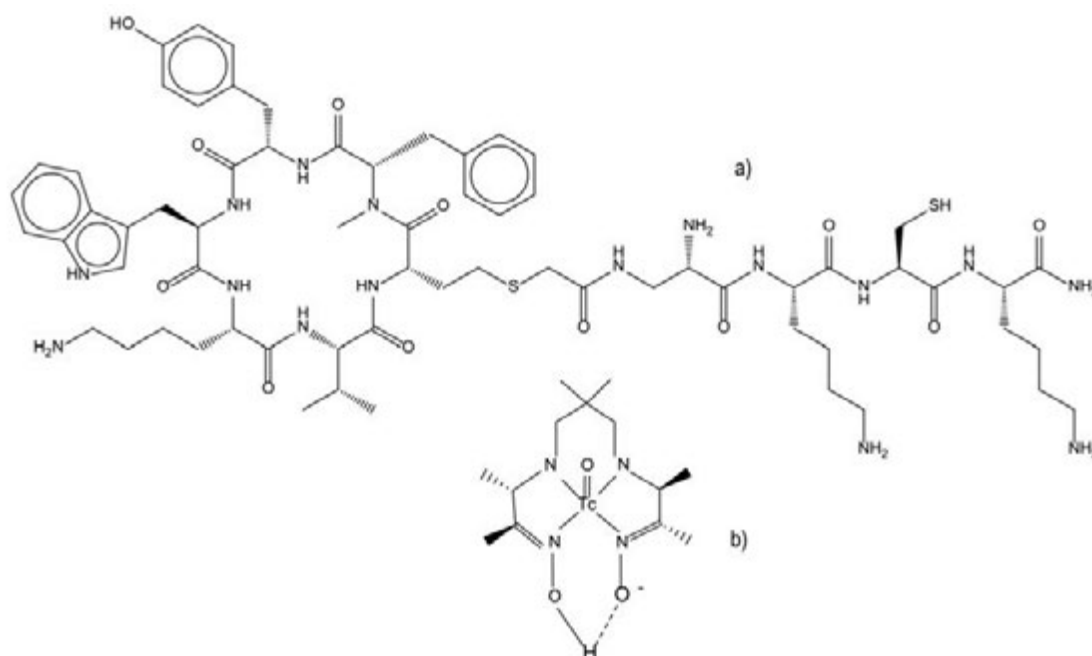


Figura 2 – Estrutura a) do ligando bioconjugado depreótido e b) do [^{99m}Tc]D,L-HMPAO

tribuição depende, por exemplo, da ligação a receptores, como é o caso do [^{99m}Tc]depreótido (Figura 2), em que um quelato de ^{99m}Tc é conjugado a um peptídeo que possui elevada afinidade para receptores da somatostatina sobre-expressos nalguns tipos de tumores [13] (este assunto será tratado mais à frente neste artigo).

Para terminar esta breve abordagem aos radiofármacos de ^{99m}Tc convém frisar que a facilidade com que os hospitais podem dispor de geradores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ está estritamente dependente da existência e produção de ^{99}Mo , um produto da fissão do urânio. Nos últimos anos a comunidade internacional de Medicina Nuclear tem seguido com preocupação a diminuição de ^{99}Mo disponível, já que este apenas é produzido em muito poucos ciclotrões a nível mundial (apenas um na Europa) e estas ultra-sofisticadas e dispendiosas plataformas nucleares começaram a acusar problemas de envelhecimento, originando uma crise de ^{99m}Tc “shortage”.

4. RADIOISÓTOPOS E QUÍMICA DE COORDENAÇÃO DO GÁLIO E DO ÍNDIO

Existem três radionuclídeos de gálio (^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga) e dois radionuclídeos de índio (^{111}In e ^{113}In) com características físicas apropriadas à sua utilização em Medicina Nuclear [14]. Apesar do Ga^{3+} ou do In^{3+} apresentarem diferentes radioisótopos, a química dos diversos isótopos de um mesmo elemento é exactamente a mesma e, por isso, podemos marcar uma molécula com, por exemplo, ^{67}Ga ou ^{68}Ga sem que as propriedades químicas dos quelatos obtidos sejam distintas.

O ^{67}Ga ($t_{1/2}=78,1\text{h}$) é produzido num ciclotrão a partir do ^{68}Zn enriquecido e depois separado por extracção por solventes ou por troca iónica. O ^{66}Ga , emissor de positrões ($t_{1/2}=9,45\text{h}$) é também produzido em ciclotrão a partir do ^{66}Zn . Existem muito poucos exemplos da utilização deste último radioisótopo. O ^{68}Ga , emissor de positrões, é produzido num gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. O longo período do ^{68}Ge ($t_{1/2}=280$ dias) permite a obtenção de ^{68}Ga *in situ*, sem necessidade de se recorrer a um ciclotrão. O ^{68}Ga tem um período de 67,7 minutos, compatível com a biocinética de muitos radiofármacos de peso molecular baixo ou intermédio, tais como peptídeos ou oligonucleotídeos [15]. As propriedades químicas do ^{68}Ge e do ^{68}Ga são bastante diferentes e permitem uma eficiente separação dos dois radionuclídeos. Estão descritas na literatura duas estratégias principais de separação do ^{68}Ga do ^{68}Ge :

- 1 - Utilizando matrizes orgânicas contendo grupos fenólicos com os quais o $^{68}\text{Ge}^{4+}$ estabelece ligações bastante fortes e que permitem a eluição do $^{68}\text{Ga}^{3+}$ com uma solução de HCl [16];
- 2 - Utilizando matrizes de óxidos inorgânicos tais como Al_2O_3 , SnO_2 , Sb_2O_5 , ZrO_2 , e TiO_2 e como eluentes soluções de HCl ou de EDTA [17].

No entanto, independentemente do gerador seleccionado, há problemas a resolver para uma eficiente obtenção de ra-

diofármacos de ^{68}Ga : a contaminação do eluato com ^{68}Ge (o mesmo se aplica aos geradores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, em que é necessário reduzir ao mínimo a quantidade de ^{99}Mo no eluato), o volume do eluato, a lenta cinética de complexação, e ainda a potencial presença de impurezas metálicas tais como Zn^{2+} , Ti^{4+} , e Fe^{3+} , que podem competir com $^{68}\text{Ga}^{3+}$ para o ligando, dificultando a complexação deste último. Este assunto tem sido muito estudado e têm sido apresentadas várias estratégias para superar estes inconvenientes: desde a utilização de colunas de troca iónica para eliminar as impurezas metálicas (não esquecer a extrema diluição em que se trabalha que faz com que as impurezas possam estar mais concentradas que o próprio $^{68}\text{Ga}^{3+}$) e reduzir o volume do eluato, até à utilização de micro-ondas para aumentar o rendimento e a velocidade de complexação [18-19].

Foram recentemente introduzidos no mercado dois tipos diferentes de geradores, um em que a separação $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ é realizada numa coluna de TiO_2 utilizando como eluente uma solução de HCl 0,1 M e um outro utilizando uma coluna de SnO_2 e como eluente uma solução de HCl 0,6 M [20].

O radioisótopo mais comum do In é o ^{111}In ($t_{1/2}=67,2\text{h}$); é produzido num ciclotrão a partir do ^{111}Cd , e a separação do ^{111}In do ^{111}Cd faz-se pelos mesmos processos utilizados para isolar o ^{67}Ga . A química de coordenação do gálio e do índio tem merecido grande interesse [14,19,21]. O gálio e o índio são metais do grupo 13 da Tabela Periódica e, em condições fisiológicas, existem apenas no estado de oxidação +3. Este facto é determinante no que respeita à síntese de radiofármacos. Estes dois metais são classificados como “ácidos duros” e formam preferencialmente ligações com bases de Lewis iónicas e não polarizáveis tais como ligandos com átomos coordenadores de azoto e oxigénio (grupos amina, carboxilato, fosfonato e fenolato). A química de coordenação do Ga^{3+} é muito semelhante à do Fe^{3+} , o que tem importantes implicações no que respeita à sua utilização na preparação de radiofármacos. O In^{3+} , devido ao seu maior raio iónico, tem uma química de coordenação comparável à do Y^{3+} e dos lantanídeos.

Em solução aquosa os catiões hidratados Ga^{3+} e In^{3+} são apenas estáveis em condições ácidas, ocorrendo hidrólise por elevação do pH, com formação dos hidróxidos insolúveis $\text{Ga}(\text{OH})_3$ e $\text{In}(\text{OH})_3$ que dificultam a preparação de radiofármacos. Por essa razão utilizam-se usualmente, nas reacções de complexação destes dois catiões, soluções tampão com valores de pH relativamente baixos [22].

4.1. LIGANDOS PARA GÁLIO E ÍNDIO

De acordo com as suas características estruturais os ligandos utilizados para coordenar os iões metálicos com interesse biomédico podem dividir-se em dois grandes grupos: os ligandos de cadeia linear e os ligandos macrocíclicos. Muitos ligandos possuem, para além dos locais de ligação ao metal, grupos funcionais ($-\text{NH}_2$ ou $-\text{COOH}$) que permitem a ligação a uma macromolécula. O DTPA, ácido dietilenotriaminapentaacético, é um exemplo de ligando de cadeia linear que tem tido ampla utilização em

radiofarmácia, nomeadamente na marcação de anticorpos com radiometais (ver secção anticorpos e peptídeos). A conjugação a aminoácidos faz-se normalmente através do derivado bis-anidrido cíclico do DTPA (cDTPA) (Figura 3) [23]. Este método tem como inconveniente o sacrifício de um dos grupos carboxilato do DTPA para formar uma ligação amida com o resíduo do aminoácido da cadeia lateral do anticorpo ou do peptídeo diminuindo a estabilidade termodinâmica do quelato.

Ligandos macrocíclicos são, por definição, ligandos polidentados cíclicos contendo os átomos dadores incorporados no anel e/ou em grupos ligados ao esqueleto do anel. Formam complexos de elevada estabilidade e apresentam maior especificidade e selectividade para os catiões, bem como uma cinética mais lenta de formação e dissociação dos complexos em relação aos seus congéneres lineares. A estabilidade destes quelatos depende da relação entre o tamanho da cavidade do macrociclo e o raio iónico do metal, da rigidez do ligando e da natureza dos grupos coordenadores. Em particular, o ligando 1,4,7-triazaciclono-nano-1,4,7-triacetato (NOTA) (Figura 3) forma quelatos de elevada estabilidade com o Ga^{3+} [24].

No entanto, mais do que a estabilidade termodinâmica importa, para a utilização *in vivo*, a estabilidade cinética do complexo, protegendo o metal de ligandos competidores. Com efeito, o gálio(III) e o ferro(III) têm uma química muito semelhante: carga, raio iónico (62 pm e 65 pm, respectivamente) e preferência pelo número de coordenação seis. Na transferrina, uma proteína que transporta ferro e que existe em concentrações elevadas no plasma ($2,5 \times 10^{-3}$ M) existem dois locais de ligação para este ião que também têm elevada afinidade para o Ga^{3+} (constante de ligação do gálio à transferrina $\log K(\text{Ga-tf}) = 20,3$ [25]). Assim, quando se injecta $^{67}\text{Ga}^{3+}$ na forma de complexos pouco estáveis, mais de 90 % deste metal é complexado pela transferrina.

Nos radiofarmacos de $^{111}\text{In}^{3+}$, devido ao maior raio iónico deste metal (81 pm) e também ao maior número de co-

ordenação, sete, preferem-se derivados do macrociclo octadentado DOTA (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacetato) (Figura 3), por formarem complexos mais estáveis com este metal [26].

4.2. RADIOFÁRMACOS DE GÁLIO E ÍNDIO

O $^{67}\text{Ga}^{3+}$, na forma de citrato de gálio, foi durante muitos anos utilizado na detecção de processos inflamatórios, mas foi ultrapassado pelo aparecimento de radiofarmacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e de outros para PET com a mesma aplicação. O mesmo se diz dos radiofarmacos de $^{111}\text{In}^{3+}$: trata-se de um radionuclídeo que foi muito utilizado na marcação de peptídeos (vide infra) mas a proliferação de centros PET fez com que fosse substituído com grande vantagem pelo ^{68}Ga .

Com o aumento do número de centros PET e com o reconhecimento da importância que o ^{68}Ga poderá vir a assumir em imagem molecular ressurgiu o interesse em novos ligandos para gálio, nomeadamente quelatos bifuncionais, como se verá quando se tratar da utilização de peptídeos em imagem molecular.

5. RADIOISÓTOPOS E QUÍMICA DE COORDENAÇÃO DO COBRE

Existem vários radioisótopos de cobre com potencial interesse quer em diagnóstico quer em radioterapia: ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{61}Cu , ^{60}Cu . Estes radioisótopos possuem propriedades nucleares muito diversas, períodos que vão desde os 9,6 minutos (^{62}Cu) às 62 h (^{67}Cu), decaindo por emissão de positrões e/ou por emissão β^- . Enquanto o ^{67}Cu é utilizado exclusivamente em terapia, do ponto de vista do diagnóstico por imagem o isótopo mais interessante é o ^{64}Cu usado em PET. Devido ao seu período relativamente longo (12,8 h) o ^{64}Cu tem sido utilizado na marcação de biomoléculas que apresentam períodos biológicos prolongados, nomeadamente anticorpos e peptídeos usados em imagem tumoral [5]. O radioisótopo ^{64}Cu pode ser produzido num reactor nuclear através da reacção $^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$ ou num ciclotrão, seguindo, por exemplo, o mecanismo $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$.

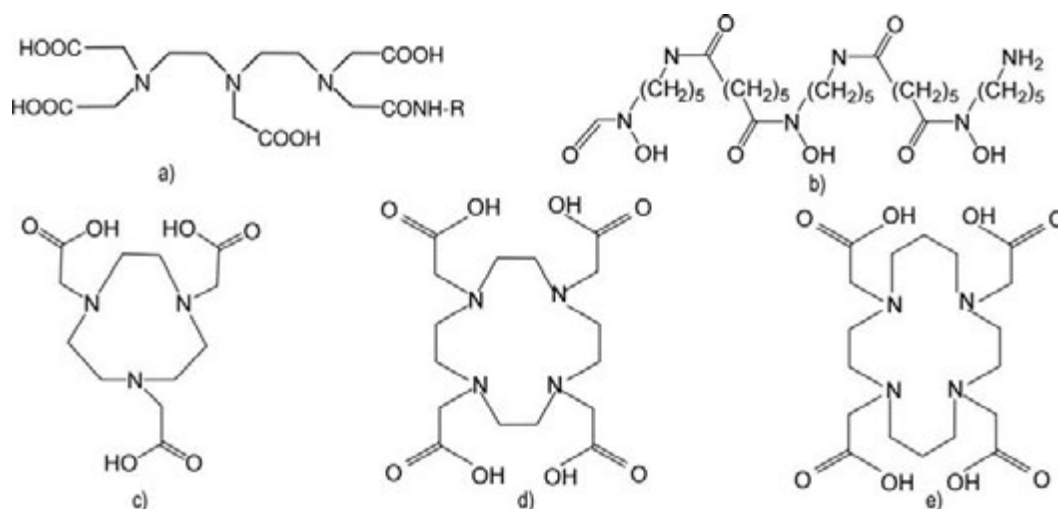


Figura 3 – Ligandos lineares: cDTPA (a) e desferroxamina B (DFO-B) (b); ligandos macrocíclicos: NOTA (1,4,7-triazaciclono-nano-1,4,7-triacetato) (c), DOTA (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato) (d) e TETA (1,4,8,11-tetraazaciclodecane-1,4,8,11-tetraacetato) (e)

O cobre apresenta apenas dois estados de oxidação (I e II). O cobre(II), mais utilizado na produção de radiofármacos, prefere nas suas ligações compostos de coordenação contendo átomos de azoto (aminas, bases de Schiff, piridinas) ou de enxofre. Os agentes quelatantes mais utilizados para complexar o cobre, nomeadamente na forma de compostos bifuncionais, são macrociclos e incluem o ácido 4-[(1,4,8,11-tetraazaciclotetradec-1-il)metil]benzóico (CPTA), 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-tetraacetato (TETA) e 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato (DOTA) (Figura 3) [5,14].

Uma abordagem mais recente à obtenção de radiofármacos de cobre utiliza a denominada química *click* para incorporar o radioisótopo quer em grupos prostéticos de biomoléculas, quer em quelatos [27]. Estas reacções apresentam elevada estereosseletividade e muito bons rendimentos dando origem a produtos muito puros [27]. Têm a desvantagem de utilizar condições de reacção bastante drásticas, que nem sempre são compatíveis com a estabilidade de biomoléculas mais sensíveis.

6. OUTROS RADIONUCLÍDEOS METÁLICOS: ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{44}Sc

Muitos outros radionuclídeos metálicos encontram-se em diferentes fases de investigação e/ou aplicação clínica [7]. No entanto, realçamos aqui o rubídio-88, o zircónio-89 e o escândio-44 por serem mais abundantes na literatura as referências a estes radioisótopos. O ^{82}Rb é um emissor de positrões e é produzido por um gerador $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, o que facilita a sua obtenção. O $^{82}\text{Rb}^+$ mimetiza, *in vivo*, o comportamento do ião potássio, K^+ , constituindo uma alternativa mais económica ao $^{13}\text{N}]\text{NH}_3$, o traçador PET de perfusão cardíaca [28].

Como muitos processos biológicos possuem semi-vidas relativamente longas, há necessidade de introduzir nos seus traçadores isótopos com maiores períodos de semi-desintegração, como é o caso do ^{44}Sc ($t_{1/2}=3,97$ h) e do ^{89}Zr ($t_{1/2}=78,41$ h). O ^{44}Sc é também produzido num gerador, $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. A química do Sc^{3+} é similar à dos lantanídeos mas, devido ao seu pequeno raio iónico, assemelha-se também quimicamente ao Ga^{3+} , sendo o DOTA um bom ligando para o ^{44}Sc [29]. Pelo seu lado, o ^{89}Zr tem sido muito utilizado na marcação de anti-corpos. Pode ser produzido em ciclotrões de baixa energia a partir de ítrio metálico através da reacção $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$ e o seu período de semi-desintegração corresponde ao período de tempo necessário à biodistribuição de anticorpos intactos (com uma massa aproximada de 150 kDa). Na conjugação ao anti-corpo utiliza-se normalmente o ligando desferrioxamina B (DFO-B) (Figura 3) [30].

7. ANTICORPOS E PEPTÍDEOS MARCADOS COM RADIOISÓTOPOS METÁLICOS EM IMAGEM MOLECULAR

Tal como já foi referido, quelatos bifuncionais são moléculas que possuem uma porção capaz de se ligar a uma molécula bioactiva que por sua vez se liga com elevada afinidade e especificidade a um receptor ou a outra estrutura

celular. Os peptídeos e os anticorpos são as moléculas mais utilizadas na vectorização de quelatos bifuncionais e são utilizados não só em diagnóstico como em terapêutica e também em sistemas de transporte de drogas com elevada especificidade.

Anticorpos monoclonais (mAbs) são proteínas com pesos moleculares médios de 160 kDa. A marcação destes anticorpos com radioisótopos data do início dos anos 70 do século XX [31]. A maioria dos anticorpos monoclonais utilizados na marcação de tumores pertence à família das imunoglobulinas, IgG. Os anticorpos monoclonais, apesar de apresentarem elevada afinidade e especificidade para um determinado tecido têm, entre outras desvantagens, um desaparecimento lento da corrente sanguínea e lenta fixação no local de interesse, além de uma modesta razão entre a actividade no tecido alvo molecular e a actividade de fundo. Fruto do elevado peso molecular que limita a sua biocinética são necessários grandes intervalos de tempo entre a administração e a obtenção da imagem. Para diminuir estas desvantagens produziram-se fragmentos de mAbs com pesos moleculares de 10 a 100 kDa que conservam as mesmas propriedades biológicas dos precursores intactos e que são habitualmente designados por Fab [32]. Mas estes fragmentos apresentam menor captação tumoral que os seus congéneres intactos. Por essas razões, e porque são extremamente dispendiosos, apenas três desses anticorpos monoclonais têm aprovação para estudos clínicos [33].

A utilização de peptídeos biologicamente activos veio colmatar muitas das desvantagens dos anticorpos e estas moléculas têm merecido um crescente interesse em diagnóstico e terapêutica, especialmente em oncologia [34]. Com efeito, quando comparados com os anti-corpos, os peptídeos, devido ao seu menor tamanho, permitem uma rápida eliminação sanguínea e elevada relação tumor/fundo, são economicamente acessíveis, e não produzem reacções imunológicas. Muitos tumores expressam elevado número de receptores para diferentes peptídeos, e muitos desses receptores medeiam processos de crescimento. Alguns tipos de tumores respondem também a um efeito inibitório induzido *in vivo* por peptídeos [7], o que se revelou numa importante aproximação clínica ao tratamento de tumores no Homem.

Um obstáculo à utilização de pequenos peptídeos em imagem é a sua rápida degradação plasmática devido à presença de peptidases e proteases endógenas. Por essa razão os peptídeos são modificados de modo a diminuir o seu reconhecimento enzimático, nomeadamente através da introdução de D-aminoácidos ou da introdução de aminoácidos não-usuais [35].

A maioria dos peptídeos com utilização clínica em imagem molecular são análogos da somatostatina. Existem receptores da somatostatina em vários órgãos e tecidos, já que este neuropeptídeo apresenta múltiplas funções fisiológicas. Têm sido utilizados com sucesso em diagnóstico análogos da somatostatina, mas também na terapia (quando marcados com os emissores β^- , ^{90}Y ou ^{174}Lu) [7] de tumores neu-

roendócrinos e das suas metástases. O [^{68}Ga]DOTATOC e o [^{68}Ga]DOTANOC (Figura 4), dois análogos da somatostatina marcados com ^{68}Ga , têm grande importância no diagnóstico destes tumores a nível mundial [20,36,37] e, como exemplo nacional, no ICNAS (Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde – Universidade de Coimbra) são realizados cerca de 200 exames/ano utilizando [^{68}Ga]DOTANOC.

Têm também sido alvo de investigação outros peptídeos regulatórios para os quais é sabido existirem receptores em vários tipos de tumores, visando a obtenção de novos radiopeptídeos: a hormona estimuladora do melanócito α (α MSH), peptídeo vasoactivo intestinal (VIP), substância P, colecistoquinina-B (CCK-B), gastrina, neurotensina (NT), bombesina (BN) [31] e mais recentemente uma classe de peptídeos que são marcadores da angiogénese, um processo muito importante em oncologia, os RGDs (a designação vem do facto de o local de ligação ao receptor conter arginina, glicina e ácido aspártico) [38].

As técnicas de marcação de pequenos peptídeos e de anticorpos com radioisótopos metálicos são bastante semelhantes [19,32,36]. Na coordenação são utilizados preferencialmente macrociclos por produzirem quelatos de maior estabilidade cinética e termodinâmica. A exigência de estabilidade é especialmente importante no caso dos anticorpos, já que o seu tempo de permanência no corpo humano é longo. Por outro lado, no caso de peptídeos, moléculas muito mais pequenas do que os anticorpos, a introdução de um macrociclo pode modificar a biodistribuição

e, principalmente, a afinidade para o receptor. Por isso se utilizam *spacers* como mecanismo de diminuir a interacção do quelato metálico com o local de ligação, de modo a existir o mínimo de interferência estereoquímica ou electrónica na ligação específica ao receptor. Mesmo que em quase todos os peptídeos naturais os locais de reconhecimento molecular se encontrem restritos a áreas específicas, o que permite a modificação de outras regiões do peptídeo para marcação com o radioisótopo. Além disso, e já que anticorpos e peptídeos podem produzir efeitos farmacológicos, mesmo quando utilizados em muito baixas concentrações, é fundamental que estas moléculas possuam elevada actividade específica (radioactividade por picomole), de modo a garantir que o radiofármaco não vai produzir actividade biológica. Daí que seja fundamental a optimização da eficiência da marcação com o radioisótopo.

8. CONCLUSÃO

A imagem molecular tende a ser, cada vez mais, a imagem da expressão génica e proteica [39]. É hoje possível, utilizando a tecnologia e os traçadores correctos, saber quando é que um produto da expressão de um gene, tal como um receptor ou uma enzima, está ou não activo. As técnicas de imagem molecular serão cada vez mais uma preciosa ferramenta quer no diagnóstico, quer na avaliação da resposta à terapia e, certamente, alguns dos radioisótopos hoje em uso, nomeadamente os emissores de positrões ^{68}Ga e ^{64}Cu , ganharão ainda maior importância no futuro. Mas outros radioisótopos surgirão, desde que a sua química de coordenação e de conjugação com o vector biológico permita

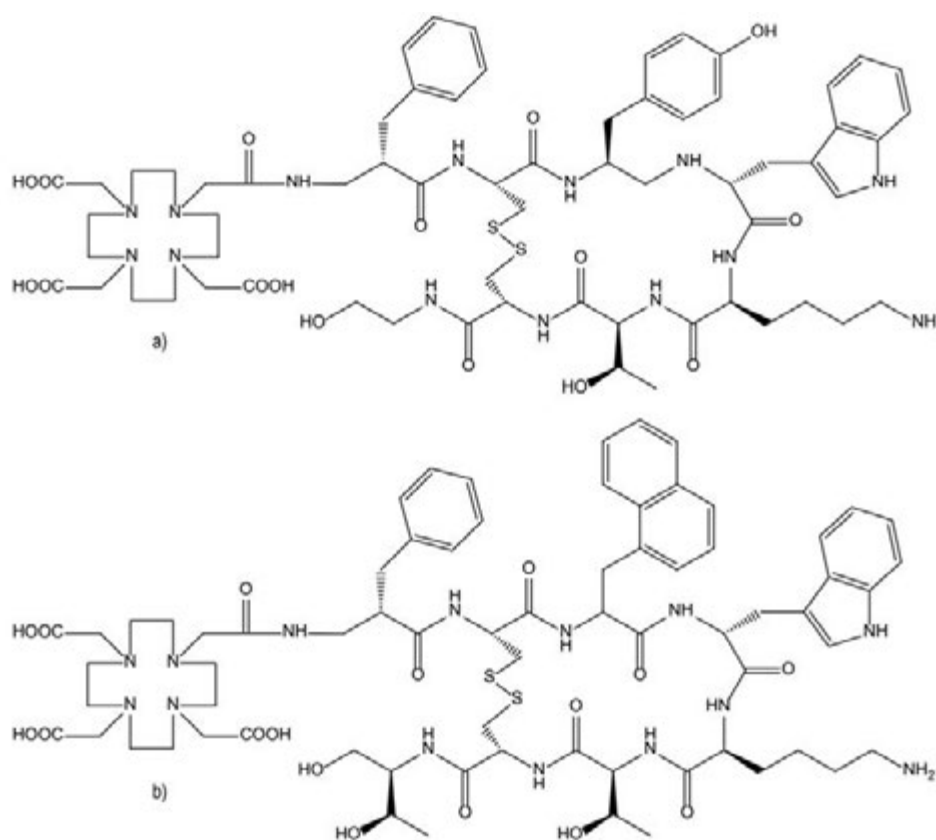
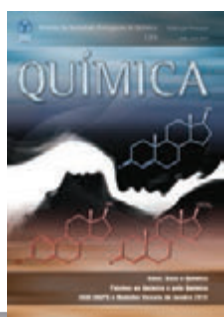
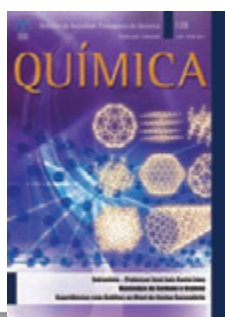


Figura 4 – Estrutura dos peptídeos DOTATOC (a) e DOTANOC (b)

construir bioconjugados específicos e seguros: cinética e termodinamicamente estáveis em condições biológicas.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.W. Townsend, *Ann. Acad. Med.* **33** (2004) 133-145
- [2] S. Jurisson, J.D. Lydon, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2206-2218
- [3] E.W. Price, C. Orvig, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 260-290
- [4] J.P. Holland, M.J. Williamson, J.S. Lewis, *Mol. Imaging* **9** (2010) 1-20
- [5] Z. Cai, C.J. Anderson, *J. Labelled. Comp. Radiopharm.* (2013) DOI: 10.1002/jlcr.3165.
- [6] W.A. Volkert, T.J. Hoffman, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2269-2292
- [7] A. Hepeller, S. Froidevaux, A.N. Eberle, H.R. Maecke, *Curr. Med. Chem.* **7** (2000) 971-994
- [8] M. Li, M. Welch, S. Lapi, *Mol. Imaging. Biol.* **1** (2013) 1-8
- [9] M.D. Bartholoma, A.S. Louie, J.F. Valliant, J. Zubieta, *Chem. Rev.* **110** (2010) 2903-2920
- [10] M.A. Mendez-Rojas, B.I. Kharisov, A.Y. Tsvades, *J. Coord. Chem.* **59** (2006) 1-63
- [11] S. Liu, D.E. Scott, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2235-2268
- [12] S.F. Sharpp, H.G. Gemmill, D. Lyall, N.T.S. Evans, D. Gvozdanovic, D. Davidson, D.A. Tyrrell, R.D. Picket, R.D. Neirinck, *J. Nucl. Med.* **27** (1986)171-177
- [13] J.E. Cyr, D.A. Pearson, C.A. Nelson, B.A. Lyons, Y. Zheng, J. Bartis, J. He, M.V. Cantorias, R.C. Howell, L.C. Francesconi, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 4295-4303
- [14] C.J. Anderson, M.J. Welch, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2219-2234
- [15] M.I.M. Prata, *Curr. Radiopharm.* **1** (2012) 142-149
- [16] M. Nakayama, M. Haratake, T. Koiso, O. Ishibashi, K. Harada, H. Nakayama, A. Suggii, S. Yahara and Y. Arano, *Anal. Chim. Acta* **453** (2002) 135-141
- [17] W.A.P. Breeman, A.M. Verbruggen, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **34** (2007) 978-981.
- [18] I. Velikyan, G.J. Beyer, B. Langstrom, *Bioconj. Chem.* **15** (2004) 554-560
- [19] H.R. Maecke, J.P. André, *Ernst Schering Res. Found Workshop* **62** (2007) 215-242
- [20] V.H. Alves, M.I.M. Prata, A.J. Abrunhosa, M. Castelo-Branco, *J. Nucl. Med.* **54** (2013) Suppl 2, 1005
- [21] M.A. Green, M.J. Welch, *Nucl. Med. Biol.* **16** (1989) 435-448
- [22] A.F. Martins, M.I.M. Prata, S.P.J. Rodrigues, C.F.G.C. Geraldés, P.J. Riss, A. A. Coarasa, C. Burchardt, C. Kroll, F. Roesche, *Contrast Media & Mol. Imag.* **8** (2013) 265-273
- [23] D.J. Hnatowich, K.L. Childs, D. Lanteigne, A. Najafi, *J. Immun. Meth.* **65** (1983) 147-157
- [24] E.T. Clarke, A.E. Martell, *Inorg. Chim. Acta* **181** (1991) 273-280
- [25] W.R. Harris, V.L. Pecoraro, *Biochemistry* **22** (1983) 292-299
- [26] J.P. Broan, L. Cox, A.S. Craig, R. Katakay, D. Parker, A. Harrison, M. Randall, G. Ferguson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1991) 87-99
- [27] T.L. Mindt, H. Struthers, L. Brans, T. Anguelov, C. Schweinsberg, V. Maes, D. Tourwé, R. Schibli, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 15096-15097
- [28] Y. Yano, P. Chu, T.F. Budinger, A.E. Ogard, J.W. Barnes, H.A. O'Brien Jr, B. Hoop, *J. Nucl. Med.* **18** (1977) 46-50
- [29] E. Koumariou, D. Pawlak, A. Korsak, R. Mikolajczak, *Nucl. Med. Rev.* **14** (2011) 85-89
- [30] I. Verel, G.W.M. Visser, R. Boellaard, M. S. Walsum, G. B. Snow, G. A.M.S van Dongen, *J. Nucl. Med.* **44** (2003)1271-1281
- [31] D. Pressman, *Cancer Res.* **40** (1980) 2960-2964
- [32] K.O. Webber, R.J. Kreitman, I. Pastan, *Cancer. Res.* **55** (1995) 318-323
- [33] T.E. Witzig, C.A. White, G.A. Wiseman, L.I. Gordon, C. Emmanouilides, A. Raubitschek, N. Janakiraman, J. Gutheil, R.J. Schilder, S. Spies, D.H. Silverman, E. Parker, A.J. Grillo-López, *J. Clin. Oncol.* **17**(1999) 3793-3803
- [34] A. Signore, A. Annovazzi, M. Chianelli, F. Corsetti, C. Wiele, R.N. Watherhouse, F. Scopinaro, *Eur. J. Nucl. Med.* **28** (2001) 1555-1565
- [35] J.C. Reubi, *J. Nucl. Med.* **36** (1995) 1846-1853
- [36] W.A. P. Breeman, M. de Jong, E. de Blois, B.F. Bernard, K. Konijnenberg, E.P. Krenning, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **32** (2005) 478-485
- [37] D. Wild, H.R. Maecke, B. Waser, J.C. Reubi, M. Ginj, H. Rasch, J. Mueller-Brand, M. Hofmann *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **32** (2005) 724-729
- [38] A. de Sá, A.A. Matias, M.I.M. Prata, C.F.G.C. Geraldés, P.M.T. Ferreira, J.P. André, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **20** (2010) 7345-7348
- [39] R. Weissleder, U. Mahmood, *Radiology* **219** (2001) 316-333



HIDRATOS DE CARBONO RADIOFLUORADOS PARA IMAGIOLOGIA NUCLEAR

Letícia A. Quental, Goreti Ribeiro Morais*, Cristina Oliveira, António Paulo, Isabel Santos

Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares, Campos Tecnológico e Nuclear
Instituto Superior Técnico
gmorais@ctn.ist.utl.pt

Os hidratos de carbono têm um papel essencial em diversos processos celulares, razão pela qual a visualização *in vivo* do seu transporte e metabolismo é tão relevante. A 2-[^{18}F]-2-desoxi-glucose (^{18}F -FDG), desenvolvida por Ido e colaboradores, tem sido usada para determinar a captação celular da glucose, sendo o radiofármaco mais usado em PET, sobretudo no contexto oncológico. Actualmente, o método mais usado para a preparação da ^{18}F -FDG envolve reacções de substituição nucleofílica entre um precursor não radioactivo (triflato de manose) e fluoreto radioactivo (^{18}F), produzido em ciclotrão. Mais recentemente, a ^{18}F -FDG e derivados têm sido usados como grupo prostético para a radiofluoracção de outras moléculas biologicamente activas, tais como péptidos e proteínas.

1. INTRODUÇÃO

Os hidratos de carbono participam em importantes processos celulares, tais como reconhecimento molecular, transporte e adesão celular, sendo de destacar o seu importante papel na produção de energia na forma de trifosfato de adenosina (ATP). Nas células, os hidratos de carbono existem em diferentes formas, nomeadamente monossacarídeos, peptídeo- e proteoglicanos, glicoproteínas, glicolípidos e lipopolissacarídeos. Entre os diversos hidratos de carbono, a glucose tem um papel predominante, uma vez que o ATP é produzido como resultado do seu metabolismo na mitocôndria. Para ser utilizada para a produção de energia, a glucose atravessa a membrana celular através de proteínas membranares específicas, os transportadores de glucose (GluT), ou pelo mecanismo de co-transporte dependente de sódio (SGLT). A expressão dos vários tipos de GluT varia consoante os diferentes tecidos/orgãos e está alterada em patologias metabólicas, tais como diabetes tipo 2, cancro ou isquemia do miocárdio [1].

Assim, a visualização *in vivo* do transporte e metabolismo dos hidratos de carbono que desempenham um papel crucial em diferentes processos moleculares tem grande potencial para fins de diagnóstico. Dos processos moleculares relacionados com hidratos de carbono, os que se relacionam com a expressão dos GluT e da enzima hexoquinase são os que têm despertado maior interesse em imagiologia molecular. A tomografia de emissão de positrões (PET), inicialmente usada como uma ferramenta de investigação, tem tido um papel crucial em Medicina Nuclear na aquisição de exames do foro oncológico, em cardiologia ou neurologia. O flúor-18 (^{18}F) é o radioisótopo mais usado em PET. De todas as sondas moleculares que já foram avaliadas para imagiologia, a ^{18}F -2-fluoro-2-desoxi-D-glucose (^{18}F -FDG) é a que mais de destacou (Figura 1) e continua a ser o radiofármaco mais usado em PET [1].

2. TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE POSITRÕES (PET)

A imagiologia molecular permite a visualização, caracterização e quantificação dos processos biológicos que ocor-

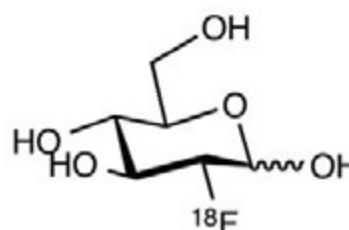


Figura 1 – 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucose

rem no organismo, através do uso de agentes específicos e instrumentação apropriada. Desta forma, é possível detectar precocemente e monitorizar em “tempo real” diferentes estados patológicos, bem como investigar a eficácia de novas modalidades terapêuticas. De entre as diferentes técnicas de imagiologia médica, apenas algumas delas (ver Fig. 2) apresentam características adequadas para aplicações no âmbito da imagiologia molecular.

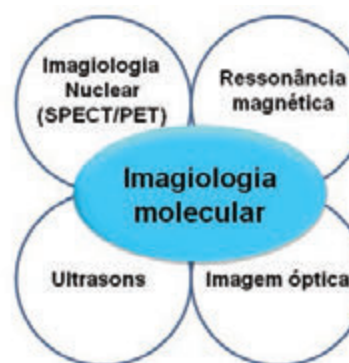


Figura 2 – Técnicas de imagiologia molecular

A ressonância magnética (MRI) é uma técnica imagiológica que é caracterizada por uma elevada resolução espacial e que, por essa razão, é particularmente adequada para obter informação anatómica. Por sua vez, as técnicas de imagiologia nuclear - tomografia de emissão de positrões (PET) e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) - têm a capacidade de detectar alterações funcionais, metabólicas e bioquímicas no organismo humano através da visualização *in vivo* da biodistribuição de

radiofármacos. Os radiofármacos são fármacos que contêm na sua composição um radionuclídeo e são utilizados para fins de diagnóstico ou terapêutico em Medicina Nuclear, apresentando em geral especificidade para um determinado evento nos órgãos/tecidos alvo. A PET e a SPECT são consideradas as técnicas de imagiologia molecular mais sensíveis e não invasivas, porque os radiofármacos são usados em concentrações na ordem do picomolar e, por isso, não interferem com os processos fisiológicos a visualizar. Inicialmente, a PET foi utilizada principalmente como uma ferramenta de investigação, em especial no estudo de processos bioquímicos em neurobiologia. No entanto, tem vindo a adquirir uma importância clínica crescente, sendo usada actualmente em diferentes exames de diagnóstico nas áreas da oncologia, cardiologia e neurologia. A PET tem também grande interesse para estudos pré-clínicos, nomeadamente no apoio ao desenvolvimento de novos fármacos. As técnicas nucleares podem ser usadas em combinação com a Tomografia Computorizada (CT), o que permite o co-registo de informação anatómica e funcional. Por essa razão, a SPECT/CT e a PET/CT revolucionaram a imagiologia clínica. Actualmente, a modalidade bimodal PET/MRI está em fase de desenvolvimento [1].

No caso da PET, o radioisótopo emite partículas carregadas positivamente, os positrões. Depois de emitido, o positrão percorre uma curta distância até encontrar um electrão do meio e sofrer uma reacção de aniquilação. Nesta colisão são produzidos dois fotões gama de energia 511 keV que são emitidos simultaneamente em direcções opostas e, em seguida, são detectados por uma matriz de detectores adjacentes (Figura 3) [2].

Na tabela 1 estão listados exemplos de radioisótopos com interesse para PET. De entre esses isótopos, o flúor-18 é o mais utilizado na concepção e desenvolvimento de sondas radioactivas para PET. Apresenta propriedades físicas favoráveis, incluindo um tempo de meia-vida de 110 minutos, um decaimento que ocorre quase exclusivamente por

emissão de positrão (97%) e uma energia máxima dos positrões relativamente baixa (0,6335 MeV). O seu tempo de meia-vida é adequado para a execução das manipulações químicas envolvidas na síntese, purificação e controle de qualidade dos radiofármacos, permitindo ainda a distribuição/fornecimento dos radiofármacos de ^{18}F a utilizadores que se encontrem localizados a distâncias não demasiadamente elevadas (da ordem das centenas de km) do centro produtor. Para além disso, o raio de van der Waals do átomo de flúor é comparável ao do hidrogénio, podendo substituir o hidrogénio em muitas estruturas moleculares sem introduzir grandes alterações na sua actividade biológica e, nalguns casos, mesmo com melhoria dessa actividade.

Um dos principais desafios para os químicos/radioquímicos é o desenvolvimento de métodos sintéticos rápidos para introduzir os isótopos emissores de positrões de vida curta na molécula de interesse. A sonda marcada tem de ser sintetizada, purificada, analisada e formulada num período de tempo relativamente curto, de forma a assegurar que existe radioactividade suficiente para administrar a um indivíduo submetido ao exame de PET. Idealmente, o período de síntese e purificação não deve exceder duas a

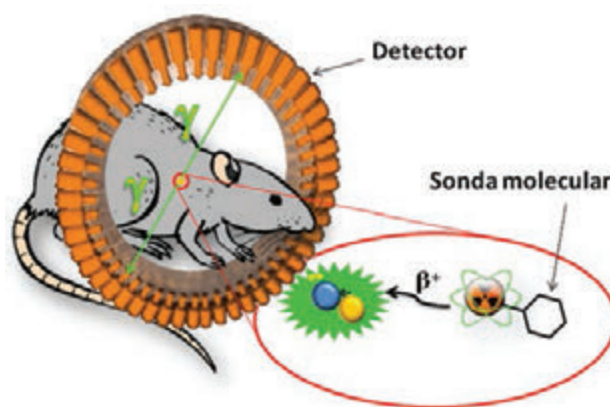


Figura 3 – Processo de aniquilação do positrão pelo electrão e emissão de dois fotões gama de 511 keV em direcções opostas

Tabela 1 – Radioisótopos relevantes em PET

Radioisótopo	Semi-vida	Modo de decaimento (%)	Produção
Carbono-11	20,3 min	β^+ (100)	Ciclotrão
Oxigénio-15	2,03 min	β^+ (100)	Ciclotrão
Nitrogénio-13	9,96 min	β^+ (100)	Ciclotrão
Flúor-18	109,8 min	β^+ (100)	Ciclotrão
Iodo-124	4,18 dias	CE [#] (74,4), β^+ (25,6)	Ciclotrão
Gálio-68	3,27 dias	CE (10), β^+ (90)	Gerador
Cobre-64	12,7 h	CE (43), β^+ (17,8), β^- (22,7)	Ciclotrão
Rubídio-82	1,25 min	β^+ (100)	Gerador
Zircónio-89	3,27 dias	CE (77), β^+ (22,7)	Ciclotrão

CE: captura electrónica

três vezes o tempo de meia-vida física do radionuclídeo em causa e as estratégias de marcação radioactiva devem ser concebidas de maneira a que o radionuclídeo seja introduzido nas últimas etapas da sequência sintética. No caso de radionuclídeos com tempos de meia vida extremamente curtos (ex. ^{11}C ou ^{13}N) as sondas têm de ser sintetizadas em instalações anexas aos centros de PET de forma a serem utilizadas quase imediatamente após a sua síntese. Em instalações modernas o ciclotrão está próximo dos laboratórios de radio-síntese e das câmaras de PET para permitir uma produção eficiente e transporte das sondas de PET de semi-vida curta do laboratório para o tomógrafo de PET. Todos os radiofármacos de PET devem ter uma pureza radioquímica elevada (> 95 %), a qual é conseguida frequentemente mediante purificação por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) ou por extracção em fase sólida.

Apesar de ser uma tecnologia relativamente recente, os fundamentos da PET já eram conhecidos há mais de meio século e relacionam-se com a construção do primeiro ciclotrão por Ernest O. Lawrence (Universidade de Berkeley, Califórnia, EUA), um investigador laureado com o Nobel da Física em 1929. Posteriormente foram desenvolvidos ciclotrões maiores e mais eficientes, capazes de produzir alguns dos radioisótopos de vida curta, tais como o ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{18}F (Tabela 1), vulgarmente usados na síntese de radiofármacos para PET. O desenvolvimento por Gordon Brownell (MIT, 1952) de um detector capaz de detectar os fótons de aniquilação abriu o caminho para a criação da primeira câmara de PET por Michael Ter-Pogossian e Michael Phelps (Universidade de Washington, 1975) [3]. Para além de estar envolvido no desenvolvimento da câmara PET para humanos, Michael Phelps teve um papel fundamental no desenvolvimento dos primeiros radiofármacos, nomeadamente na validação do uso da ^{18}F -FDG (Figura 1) como traçador metabólico em PET.

3. 2-[^{18}F]FLUORO-2-DESOXI-D-GLUCOSE

A 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucose (^{18}F -FDG) (Figura 1) é um análogo da glucose em que o hidroxilo na posição 2 foi substituído por um átomo de flúor. É o radiofármaco mais usado em PET e a sua captação celular reflecte o metabolismo da glucose que normalmente está aumentado em tumores malignos devido à rápida divisão e crescimento celular. Para além disso, devido ao efeito de Warburg, as células cancerosas produzem energia através de uma alta taxa de glicólise seguida pela fermentação do ácido láctico e, portanto, um maior número de moléculas de glucose são consumidas para produzir energia. No entanto, a ^{18}F -FDG não é um agente específico para o cancro e é também usada em especialidades tais como neurologia e cardiologia [4]. Tal como a glucose, a ^{18}F -FDG é transportada para dentro da célula através do transportador de glucose GluT1. Uma vez dentro da célula, a ^{18}F -FDG é convertida em 6-fosfato de ^{18}F -FDG pela hexoquinase (HK). No entanto, esta molécula já não é metabolizada em 6-fosfato de frutose, pela fosfoglucose isomerase, devido à presença do átomo de flúor na posição 2. Como consequência, a 6-fosfato de ^{18}F -FDG é retida nas células com níveis metabólicos eleva-

dos (Figura 4). Em tecidos metabolicamente activos como o coração e cérebro, ou em situações patológicas como a inflamação e tumores (Figura 5), a captação celular da ^{18}F -FDG apresenta-se aumentada. Por outro lado, o metabolismo da glucose e a captação de ^{18}F -FDG encontram-se diminuídos em casos de isquemia e enfarte do miocárdio e de doenças neurodegenerativas (Figura 6).

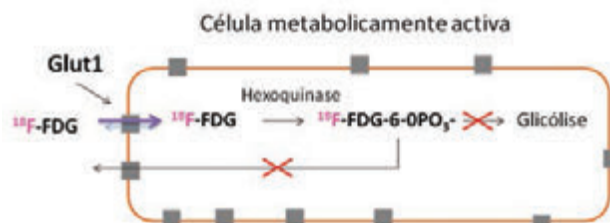


Figura 4 – Metabolismo celular da ^{18}F -FDG

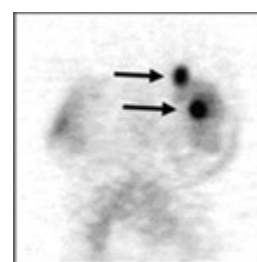


Figura 5 – Imagem de paciente com cancro de mama localmente avançado obtida com ^{18}F -FDG PET [5]. (Imagem cedida pela *Radiological Society of North America*)

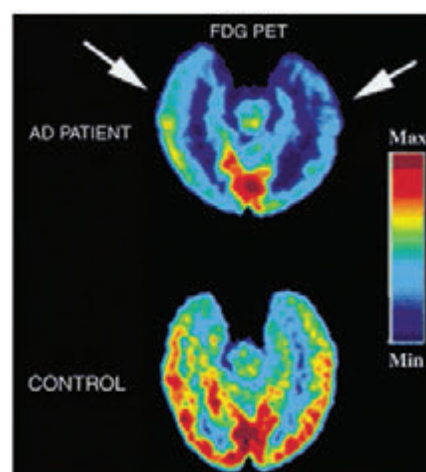


Figura 6 – Imagens PET que evidenciam a diferença de captação da ^{18}F -FDG num doente com doença de Alzheimer (AD) e num indivíduo saudável. No doente a captação da ^{18}F -FDG no lobo temporal está diminuída (setas) comparativamente ao indivíduo saudável [6]. (Imagem cedida pela *Radiological Society of North America*)

4. PREPARAÇÃO DA ^{18}F -FDG

A primeira síntese de ^{18}F -FDG, descrita em 1976 como resultado de uma colaboração entre investigadores do *Brookhaven National Laboratory* (Figura 7) e das Universidades da Califórnia e da Pensilvânia, foi realizada por radiofluoração electrofílica (Figura 8). Esta síntese envolveu a adição de flúor radioactivo na forma gasosa ($^{18}\text{F}[\text{F}_2]$) à dupla ligação do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**1**) [7]. Apesar do baixo rendimento radioquímico (8%), do tempo

de radio-síntese longo e da falta de estereosseletividade deste método, obteve-se quantidade de ^{18}F -FDG suficiente para realizar o primeiro ensaio clínico em humanos. O uso de reagentes radiofluorados electrofílicos menos reactivos, tais como ^{18}F -hipofluorito de acetilo (^{18}F - $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$), permitiu obter ^{18}F -FDG em rendimentos superiores e melhorar a estereosseletividade [8]. No entanto, com a radiofluoracção electrofílica apenas 50% dos átomos de ^{18}F são incorporados nos precursores não radioactivos e a actividade específica da ^{18}F -FDG, ou de outros radiofármacos preparados utilizando flúor electrofílico, é afectada pela necessidade de usar flúor não radioactivo como arrastador.



Figura 7 – Fotografia dos investigadores T. Ido, C. Wan e A.P. Wolf (Brookhaven National Laboratory) responsáveis pela primeira síntese da ^{18}F -FDG por radiofluoracção electrofílica

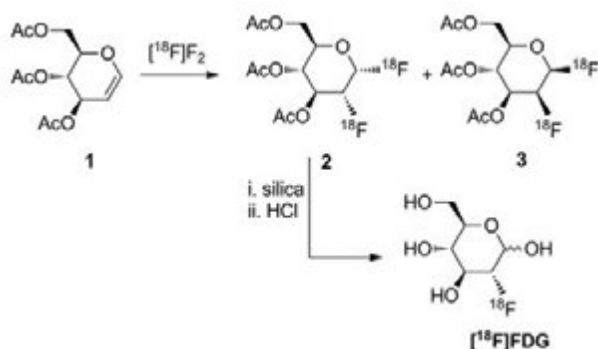


Figura 8 – Síntese original da ^{18}F -FDG através de radiofluoracção electrofílica

Um marco importante na preparação da ^{18}F -FDG, bem como da maioria dos compostos radiofluorados, foi a possibilidade de usar ^{18}F -fluoreto ($^{18}\text{F}[\text{F}]$) em reacções de substituição nucleofílica. Apesar de ser menos reactivo que o $^{18}\text{F}[\text{F}_2]$, o ^{18}F -fluoreto é mais selectivo e conduz a compostos radiofluorados que são obtidos com melhor rendimento, maior pureza radioquímica e maior actividade específica. Foram realizadas várias tentativas para desenvolver a síntese da ^{18}F -FDG por substituição nucleofílica usando fluoreto radioactivo na forma de ^{18}F -CsF, ^{18}F - Et_4NF , ou ^{18}F -KF. Das diferentes abordagens estudadas, o método desenvolvido por Hamacher e colaboradores em 1986 provou ser a mais eficiente. Neste método os investigadores usaram um catalisador (*Kryptofix* 222 ($\text{K}_{2,2,2}$)) (Figura 9a) em combinação com o ^{18}F -KF, o que permitiu aumentar drasticamente o rendimento de ^{18}F -FDG - até 60% - e reduzir o tempo de reacção para 50 minutos. O $\text{K}_{2,2,2}$ é um poliéter cíclico inerte que complexa os iões potássio, aumentando a solubilidade e nucleofilia do fluoreto radioactivo.

Após produção do ^{18}F -fluoreto no ciclotrão, por irradiação de água enriquecida com oxigénio-18 de acordo com a re-

acção $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$, é necessário purificá-lo a partir da solução aquosa em que é obtido. O procedimento mais conveniente para essa purificação é através do uso de uma coluna *Sepack* QMA. Esta é uma coluna de troca iónica de amónio quaternário que retém os iões ^{18}F -fluoreto e permite a eluição da água enriquecida (^{18}O - H_2O). O ^{18}F -fluoreto retido é posteriormente eluído para o vaso reaccional com uma solução de $\text{K}_{2,2,2}$ e carbonato de potássio em acetonitrilo (Figura 9b). Como em meio aquoso os iões fluoreto apresentam um elevado grau de solvatação e são nucleófilos fracos, é necessário eliminar as moléculas de água. A vantagem de se utilizar acetonitrilo como solvente de eluição é que este forma uma mistura azeotrópica com a água, facilitando a sua exclusão do vaso reaccional por aquecimento e sob uma corrente de azoto.

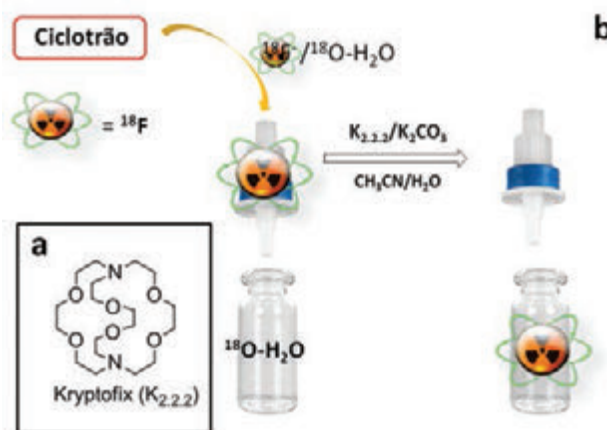


Figura 9 – a) Estrutura do $\text{K}_{2,2,2}$; b) Representação da retenção do ^{18}F -fluoreto na *Sepack* QMA e eluição do mesmo com solução de $\text{K}_{2,2,2}$ em acetonitrilo/água

A síntese da ^{18}F -FDG a partir de ^{18}F nucleofílico envolve um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) com inversão da estereoquímica na posição da substituição (Figura 10), em que é utilizado como precursor um epímero da glucose com o grupo triflato em C-2 (1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-*O*-triflato de manose (4)). Actualmente, encontram-se disponíveis comercialmente diferentes módulos automáticos (Figura 11) para síntese da ^{18}F -FDG com base no uso de $^{18}\text{F}[\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{2,2,2}$ como agente nucleofílico. Independentemente do módulo utilizado, a síntese da ^{18}F -FDG consiste numa sequência de dois passos: i) a fluoracção propriamente dita; ii) remoção dos grupos acetilo das posições 1, 3, 4, e 6. Inicialmente, esta desprotecção era conduzida em condições ácidas (HCl) o que levava à formação de 2-cloro-2-desoxi-glucose que, apesar de se formar em quantidades residuais, afectava a pureza química com que se obtinha a ^{18}F -FDG [9]. Este problema foi ultrapassado pelo uso de hidróxido de sódio (hidrólise básica), sob rigoroso controlo da temperatura e tempo de reacção de forma a impedir a potencial epimerização no C-2 [10].

Após a radio-síntese da ^{18}F -FDG é necessário proceder à sua purificação. Este processo é normalmente realizado por extracção em fase sólida usando uma série de três *Sepacks*: coluna de permuta aniónica, coluna C-18 de fase reversa e coluna de alumina (Figura 12). A coluna de troca iónica usa-se para remover o $\text{K}_{2,2,2}$, enquanto que a coluna de

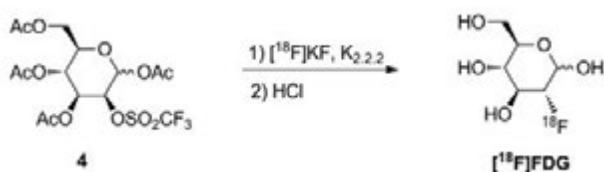


Figura 10 – Síntese da ^{18}F -FDG por substituição nucleofílica



Figura 11 – A) Hot cell adequada para a produção de radiofármacos; B) Módulo automático de síntese da ^{18}F -FDG da GE Healthcare

C-18 retém os intermediários cujos grupos acetilo não foram hidrolisados. Por fim, a coluna de alumina retém o ião ^{18}F -fluoreto que não reagiu. A seguir a este processo de purificação, a ^{18}F -FDG tem de ser reformulada num solução adequado para injeção intravenosa em humanos. Podem ser utilizadas várias formulações, nomeadamente solução hipertónica de NaCl (ou bicarbonato), tampão citrato, tampão ascorbato, água esterilizada para injeção ou solução salina [11].

Mistura da radiofluoracção

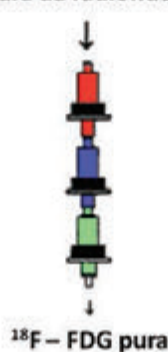


Figura 12 – Representação do sistema das três SePacks diferentes usadas para purificar a ^{18}F -FDG por extracção em fase sólida

Em alternativa ao método de Hamacher, a ^{18}F -FDG foi também preparada eficientemente utilizando fluoreto de tetrabutylamónio (^{18}F -TBAF) como fonte nucleofílica de flúor radioactivo. O tetrabutylamónio é um catião bastante volumoso que actua também como catalisador de transferência de fase e aumenta a reactividade do flúor, e tem sido muito usado como alternativa ao $\text{K}_{2.2.2}$ nas radiofluorações nucleofílicas. No entanto, tal como com o $\text{K}_{2.2.2}$, a sua remoção implica a realização de vários passos de purificação.

Foram ainda investigadas tecnologias alternativas para a síntese da ^{18}F -FDG, nomeadamente processos em fase sólida nos quais o fluoreto radioactivo é captado e activado por sais quaternários derivados do 4-aminopiridínio (5)

ou tris(*n*-butil)fosfónio (6) conjugados com uma resina de poliestireno (Figura 13) [12]. Esta tecnologia permite realizar de uma forma convergente a captação do ^{18}F -fluoreto a partir da água irradiada (H_2^{18}O) que vem do ciclotrão, a secagem azeotrópica com acetonitrilo seco, a reacção de substituição nucleofílica e, por fim, a eliminação do catalisador por filtração. Consequentemente, os processos de radiofluoracção e de eliminação do catalisador são facilitados. Para além disso, a síntese em fase sólida pode ser automatizada, permitindo produzir ^{18}F -FDG eficientemente em larga escala para distribuição aos centros de PET. Outros métodos mais recentes para a síntese de ^{18}F -FDG incluem a realização da radiofluoracção sob aquecimento com microondas ou com recurso a líquidos iónicos. O uso de líquidos iónicos evita a secagem azeotrópica para remoção da água residual e, desta forma, o tempo total da radiofluoracção é significativamente menor. Recentemente, a síntese da ^{18}F -FDG em micro-reactores tem sido alvo de grande atenção. De acordo com esta tecnologia, um sistema de aparelhos microfluídicos integrados permite realizar os passos de ^{18}F -fluoracção e de desprotecção em dois micro-reactores colocados sequencialmente. Esta tecnologia mostrou potencial para ser explorada de modo automático, podendo dessa forma produzir as elevadas quantidades ^{18}F -FDG necessárias para a sua utilização clínica por diferentes centros de PET.

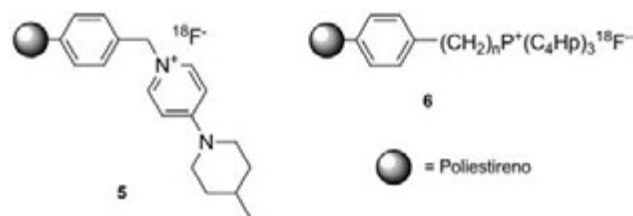


Figura 13 – Exemplos de ^{18}F -fluoreto adsorvido em suportes de fase sólida

Para além da ^{18}F -FDG, outros 2-desoxi monossacarídeos (ex. galactose, manose, talose), dissacarídeos (ex. lactose, sucrose), hexoaminases (ex. ^{18}F -acetil-D-glucosamina), ácidos ulosónicos (ex. ácido siálico) foram também marcados com flúor-18. No entanto, nenhum destes 2-desoxi monossacarídeos radiofluorados avançou para uso clínico em imagiologia por PET.

5. DERIVADOS DA ^{18}F -FDG COMO GRUPOS PROSTÉTICOS

Para além do uso clínico da ^{18}F -FDG enquanto radiofármaco PET, esta tem sido também produzida para posterior derivatização em C-1 [12]. Os derivados resultantes (Figura 14), bem como a própria ^{18}F -FDG, têm sido explorados na marcação de péptidos e proteínas, os quais apresentam um interesse crescente como sondas moleculares em Medicina Nuclear.

A introdução directa de ^{18}F em compostos peptídicos é difícil uma vez que requer condições experimentais (uso de solventes orgânicos, temperaturas elevadas, meio básico) que são incompatíveis com este tipo de substratos. Para além disso, os prótons ácidos destas biomoléculas neutralizam o ^{18}F -fluoreto. Desta forma, a marcação de pépti-

dos ou proteínas com ^{18}F faz-se através da conjugação de pequenas moléculas previamente radiofluoradas (grupos prostéticos).

Para a conjugação de grupos prostéticos radiofluorados introduzem-se grupos funcionais específicos no péptido precursor, tais como grupos amina, aminoxilo, hidrazina, alcino ou azida. Contudo, a síntese e purificação destes grupos prostéticos envolve diversos passos, sendo ainda importante desenvolver métodos mais rápidos para marcação de péptidos com ^{18}F .

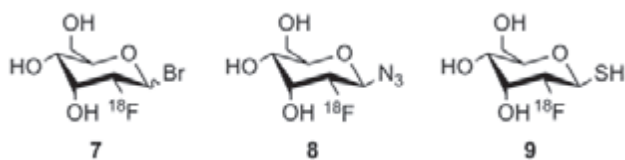


Figura 14 – Exemplos de derivados da ^{18}F -FDG usados como grupos prostéticos [13]

O uso de ^{18}F -FDG ou seus derivados como grupos prostéticos apresenta a vantagem de a ^{18}F -FDG ser facilmente acessível. Para além disso, normalmente, a glicosilação dos péptidos melhora o seu perfil farmacocinético e biodisponibilidade. Um exemplo típico é o caso do ^{18}F -galacto-RGD (Figura 15). O péptido cíclico cRGD (ciclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)) foi desenvolvido para detecção *in vivo* da expressão do receptor de integrinas $\alpha_v\beta_3$ que está envolvido na angiogénese e metastização tumoral. Com a conjugação de um derivado radiofluorado da galactose ao péptido cíclico cRGD verificou-se uma maior hidrofília e uma menor captação hepática, com aumento considerável da relação da captação do glicopéptido entre o tumor e os órgãos não alvo [14].

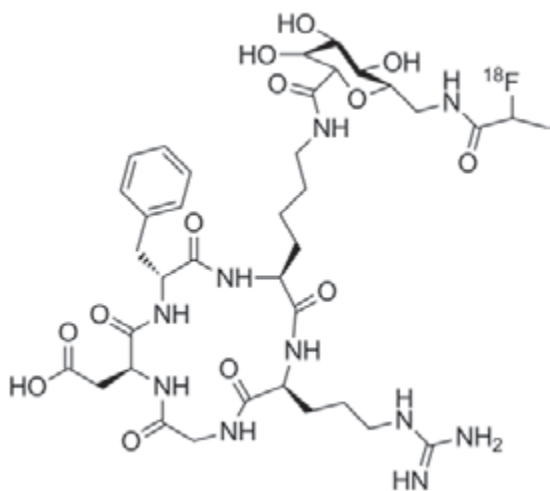


Figura 15 – Glicopéptido radiofluorado ^{18}F -galacto-RGD

6. CONCLUSÕES

Neste artigo abordámos a importância da ^{18}F -FDG no diagnóstico de doenças por PET. A importância clínica da ^{18}F -FDG motivou uma intensa investigação de modo a otimizar a sua síntese, tendo ainda conduzido ao desenvolvimento de outros hidratos de carbono ou análogos de glucose marcados com ^{18}F ou com outros radioisótopos para imagiologia por PET e SPECT.

A radiofluoração representa a melhor estratégia para a obtenção de hidratos de carbono marcados para imagiologia nuclear, uma vez que o ^{18}F pode ser directamente introduzido no anel do açúcar sem comprometer a sua actividade biológica. Outra vantagem dos hidratos de carbono radiofluorados é poderem ser explorados como grupos prostéticos para radiofluoração de outras moléculas clinicamente relevantes, uma área de investigação bastante activa e com importância crescente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] L. Mansi, A. Ciarmiello, V. Cuccurullo, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **39** (2012) 1519-1524
- [2] C.S. Levin, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **32** (2005) S325-S345
- [3] D.A. Rich, *J. Nucl. Med. Technol.* **25** (1997) 4-11
- [4] L. Pace, E. Nicolai, M. Klain, M. Salvatore, *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **53** (2009) 503-512
- [5] E.L. Rosen, W.B. Eubank, D.A. Mankoff, *Radiographics* **27** (2007) S215-S229
- [6] J.R. Petrella, R.E. Coleman, P.M. Doraiswamy, *Radiology* **226** (2003) 315-336
- [7] B.M. Gallagher, A. Ansari, H. Atkins, V. Casella, D.R. Christman, J.S. Fowler, T. Ido, R.R. Macgregor, P. Som, C.N. Wan, A.P. Wolf, D.E. Kuhl, M. Reivich, *J. Nucl. Med.* **18** (1977) 990-996
- [8] M.J. Adam, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1982) 730-731
- [9] D.L. Alexoff, R. Casati, J.S. Fowler, A.P. Wolf, C. Shea, D.J. Schlyer, C.Y. Shiue, *Appl. Radiat. Isotopes* **43** (1992) 1313-1322
- [10] F. Fuchtnner, J. Steinbach, P. Mading, B. Johannsen, *App. Radiat. Isotopes* **47** (1996) 61-66
- [11] S. Yu, *Biomed. Imaging Interv. J.* **2** (2006) e57
- [12] G.R. Morais, R.A. Falconer, I. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **8** (2013) 1401-1414
- [13] S. Maschauer, T. Kuwert, O. Prante, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **49** (2006) 101-108
- [14] A.J. Beer, A.L. Grosu, J. Carlsen, A. Kolk, M. Sarbia, I. Stangier, P. Watzlowik, H-J. Wester, R. Haubner, M. Schwaiger, *Clin. Cancer Res.* **13** (2007) 6610-6616

Faça-se sócio da SPQ, receba o Boletim QUÍMICA e tenha acesso:

Às últimas notícias do mundo da Química ■ A artigos de relevo sobre a Química ■ A entrevistas com membros ilustres da Química ■ A uma agenda dos mais importantes eventos sobre Química aqui e além fronteiras.

A PRÉ-QUÍMICA NA ESCOLA DE RAFAEL SANZIO

Raquel Gonçalves Maia*

Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa
rmcgonc@gmail.com

Estamos no Palácio do Vaticano, na mais soberba das “salas” de Rafael Sanzio. Em todo o seu esplendor, descendo a vertical da Filosofia, o fresco “A Escola de Atenas” deslumbra-nos com os seus filósofos e cientistas da Antiguidade Clássica e mesmo, porventura, dos Períodos Medieval e Renascentista. Quem é quem, nesta composição grandiosa (7,7 m de comprimento por 5,5 m de altura), de cenário imponente e cromaticamente soberba? Será que, para além daqueles que Rafael cuidadosamente identificou – colocando o célebre livro *Timeu* nas mãos de... Platão e o não menos célebre *Ética* nas mãos de... Aristóteles – cada corpo é indiferente a uma denominação? A nosso ver, Rafael representou, em “sala” aberta, uma comunidade composta por grandes pensadores, essencialmente filósofos e cientistas de diferentes épocas, desde o século VII a.C. até ao século XVI d.C.. A Pré-Química lá está representada, através de figuras eminentes da Escola Jónica, da Escola da Pluralidade e do Liceu. Os “elementos primordiais”, os “átomos” e as suas ligações de amor e ódio são o encantamento da História da Química.

1. INTRODUÇÃO

Nascera há pouco o século XVI quando a história da humanidade juntou um papa guerreiro e um jovem e talentoso pintor. Foi em Roma, mais propriamente no Vaticano, corria o inverno de 1508, que o Papa Júlio II se viu face a face com Rafael de Urbino. Este encontro, marcado pelo desejo de reflexo do poder papal pela via da Arte, foi determinante para a ascensão do moço pintor. Em consequência, nasceu um dos maiores expoentes da Renascença italiana, o fresco por todos denominado “A Escola de Atenas”.

O Papa Júlio II, Giuliano della Rovere de seu nome, homem poderoso, em muito devia a sua fulgurante carreira eclesiástica à influência do tio, o Papa Sixto IV (Francesco della Rovere). A história recorda-o predominantemente pelas actuações políticas e bélicas que desenvolveu. Todavia, Júlio II bem merece ser recordado como patrono das Artes. Durante a década que durou o seu pontificado iniciou-se a construção da nova Basílica de São Pedro (1508).

O projecto fora encomendado ao arquitecto Donato Bramante, natural dos arredores de Urbino. Miguel Ângelo, considerado o maior artista vivo no seu tempo, pinta o tecto da Capela Sistina entre 1508 e 1512. O jovem Rafael (Raffaello) Sanzio, convidado por Júlio II por sugestão do Duque de Urbino, seu sobrinho, e o apoio de Bramante, pinta os frescos das famosas *Stanze di Raffaello*: *Stanza della Segnatura* (Figuras 1 e 2), *Sala di Costantino*, *Stanza di Eliodoro* e *Stanza dell’Incendio del Borgo*, a partir de 1509.

Nesta obra, o Sumo Pontífice pretende incorporar, e mesmo interligar, a filosofia pagã da Antiguidade Clássica e a



Figura 1 – Stanza della Segnatura (1), “Jurisprudência” e “A Discussão do Sacramento Divino”, Museu do Vaticano



Figura 2 – Stanza della Segnatura (2), “Parnassus” e “A Escola de Atenas”, Museu do Vaticano

tradição cristã, a obra de Deus e as obras do Homem; sem contradição, nem conflito [1-6].

* Professora Catedrática aposentada

2. “A ESCOLA DE ATENAS”

Júlio II gostou de Rafael Sanzio. Tudo jogava a favor do pintor: era “discreto, gentil e jovem” [7], tinha devoção e estima ancestral pela família do Papa e, ao contrário do que acontecia com o indomável Miguel Ângelo, era “moldável” aos desejos do Papa; e, evidentemente, tinha muito talento, talento apostado a uma graciosidade inextinguível. Primeiro uma parede e depois muitas de vários compartimentos aguardavam agora a mestria dos pincéis de Rafael.

O segundo fresco que Rafael Sanzio realizou foi “A Escola de Atenas”, na longa parede em face de “A Disputa” [8]. O conhecimento adquirido e racionalizado pelos homens não devia ser encarado como oposto à doutrina cristã. Este era o pensamento de Júlio II que Rafael deveria artisticamente concretizar. Paralelas que se encontram no infinito...

O cenário arquitectónico de “A Escola de Atenas” é constituído essencialmente por uma sequência de arcos de pedra que delimitam o espaço, sem nunca o submergir. As aberturas que permitem vislumbrar o céu são essenciais para a respiração do fresco; uma tranquilidade luminosa, mas não solene, invade toda a cena. O cenário dir-se-ia grandioso e, no entanto, os arcos elevam-se pouco mais do que quatro vezes a altura das figuras. A imponência do conjunto é integralmente obra de sedução de Rafael.

A Filosofia/Ciência traduzida por “A Escola de Atenas” é a legitimação do conhecimento humano natural (da Natureza) pela igreja católica da época – como um canal de revelação do sobrenatural.

É preciso entender que, no Período da Alta Renascença, a Filosofia detinha um domínio que na sua generalidade, altamente abstrata e teórica, estudava o “ser enquanto ser”. De forma singularizada, contudo, a Filosofia preocupava-se com fenómenos ligados à observação, à experimentação e às técnicas, o que posteriormente veio a transferir-se para o domínio das Ciências; a queda dos graves, a classificação dos seres vivos, a identificação dos “elementos primordiais” e suas transformações ou a divisibilidade da matéria são disso exemplo. Muitos dos filósofos da Antiguidade Clássica e do Período Medieval são os cientistas da Antiguidade Clássica e do Período Medieval [9,10]. As distinções só começaram verdadeiramente a surgir no Período Renascentista, quantas vezes de forma incompreendida e mesmo violenta.

O conhecimento científico e as metodologias para o atingir evoluíram e diversificaram-se através dos tempos. Mas não nos iludamos tentando menorizar as descobertas de Pitágoras, Anaximandro, Heráclito, Aristóteles, Euclides ou Ptolomeu. Eles foram gigantes tanto na Filosofia quanto na Ciência, gigantes sobre os quais novos gigantes vieram a nascer. A História da Ciência e a História da Filosofia encontram-se em tempo finito.



Figura 3 – “A Escola de Atenas” (1510/11), por Rafael Sanzio

3. FILÓSOFOS E CIENTISTAS

Onde começa a História da Filosofia? Onde começa a História da Ciência? Os pré-socráticos da Escola Jónica, como Tales e Anaximandro de Mileto e, mesmo, Heráclito de Éfeso, da Escola Pitagórica (ou Itálica), como Pitágoras de Samos e Filolau de Crotona, da Escola Eleática, como Parménides e Zenão de Eleia, da Escola da Pluralidade, como Empédocles de Agrigento, Anaxágoras de Clazómenas e Leucipo e Demócrito de Abdera, e da Escola Eclética, como Diógenes de Apolónia e Arquélau de Atenas, pertencem à zona de transição do mito para o pensamento racional.

Certas exigências lendárias são forçosamente integradas numa nova lógica. O discurso, porém, é cada vez mais disciplinado e o universo da acção dos deuses substituído pelo universo da acção do homem. As narrativas que se vão suceder procuram descrever os acontecimentos com rigor analítico e repudiar as especulações onde a magia invade os fenómenos naturais.

Os “mistérios” abandonam-se ao jogo das perguntas e respostas com direito à interpretação que a observação sugere. A Natureza, no seu sentido amplo, constitui-se objecto de interrogação privilegiado. O estudo do “universo físico” pressupõe o desenvolvimento de uma metodologia científica. As qualidades tanto fazem parte do discurso filosófico quanto do científico; as quantidades materializam a cientificidade.

Em “A Escola de Atenas” estamos perante uma cena de teatro numa narrativa em movimento, onde os “actores” debitam o texto da peça. Quase podemos adivinhar os diálogos entre as personagens ou atinar com os pensamentos que afectam os homens isolados. A “Escola” de Rafael não é, não pode ser, a “Academia” de Platão, uma vez que as 56 figuras humanas que coabitam o mesmo recinto pictórico tiveram vivência diversificada no tempo e no espaço. Mas a ideia subjacente à construção do fresco tem uma importância excepcional. O legado da Grécia e de Roma para a cultura ocidental, filosófica e científica, bem merecia uma homenagem desta dimensão.

A “leitura” da magnífica obra de Rafael Sanzio é fascinante. Que importa que o século XIII espreite por sobre o ombro do século VI a.C., se aquele mais deseja aprender sobre a perfeição dos números melódicos? Nada de intrigante se uma acesa discussão, reveladora do Universo e da Terra, tenha lugar entre um mancebo do século VII a.C e outro do século II; e, para mais, atentamente escutada por pintores renascentistas...

E nem só de 56 “professores” e “alunos” vive a Escola: Platão veste a pele de Leonardo da Vinci, Euclides a de Bramante, Heráclito a de Miguel Ângelo. E mais são, sem dúvida, as duplicações...

A controvérsia é muita sobre a identificação da maior parte das figuras que neste fresco estudam, reflectem ou especulam sobre ideias, fenómenos e experiências de inegável relevância social. Salientaremos, porém, algumas convergências [1-3, 11,12].

Na parte central superior, Rafael colocou Platão (1) e o seu antigo discípulo Aristóteles (2). Na parte esquerda do fresco destacam-se pequenos agrupamentos. São socráticos, sofistas, órficos e pitagóricos. Sócrates (3) ilustra, pela expressão dos seus dedos, o silogismo, duas premissas e uma conclusão. Pitágoras (4) transcreve as relações numéricas que permitem os sons musicais. No nível inferior, mas em evidente destaque, surge Heráclito de Éfeso (5). É uma das figuras que não estava presente no esquema inicial de Rafael que se pode ver actualmente na Pinacoteca Ambrosiana.

Na parte direita de “A Escola de Atenas” encontramos um padrão semelhante de disposição dos intervenientes, ainda que sem ponta de repetição. O conjunto está bem mais adstrito à “filosofia natural”, ou, em versão mais moderna, à Ciência; mas não só. Euclides (6) debruça-se sobre uma ardósia pousada no chão e mede as dimensões de uma figura geométrica. O “pai da Geometria” rodeia-se de discípulos. Um pouco mais à direita, Zoroastro (7) discute os astros celestiais com o seu colega Ptolomeu (8). O diálogo é es-

cutado por dois “modestos” sábios renascentistas: Rafael Sanzio (9), que nos fita, e, eventualmente, Sodoma (10).

Na escadaria central Diógenes de Sinope (11), ideal cínico do desapego aos bens materiais, em quietude, espalha o seu velho corpo despojado pelos degraus e lê.

4. Os PRÉ-QUÍMICOS

Ordem, regularidade, leis da Natureza... Como é constituída a matéria? Haverá uma substância primordial, um só elemento? E como deduzir a partir dele todas as coisas? Ou existirão muitos elementos diferenciados? Quais as qualidades do corpo vivo em oposição ao corpo inanimado? Será a matéria divisível até ao infinito? Afinal, qual é a natureza última das coisas? Eis as primeiras interrogações em que a razão conduziu o homem [9, 14-17].

4.1. A ESCOLA JÓNICA

A Jónia, antigo nome por que era conhecida uma região na costa sudoeste da Ásia Menor, detém o privilégio de ter albergado a primeira civilização helénica conhecida. A tradição indica ter sido em Mileto que floresceu a primeira escola filosófica, que teve como principais representantes Tales, o seu fundador, Anaximandro e Anaxímenes.

Tales (≈624-547 a.C.) tinha uma postura “científica”, organizava as observações, reflectia sobre as causas dos fenómenos, previa efeitos sustentados, aplicava a informação. Tinha bons conhecimentos de Astronomia e de Matemática. Explicou o que seria um eclipse de Sol e imortalizado ficou pela atribuição que lhe é feita do teorema que detém o seu nome. Especulou sobre a origem da Terra e a sua evolução. Concluiu que a Água, e não qualquer desígnio sobrenatural, era o “elemento primordial”, a força geradora onde tudo se começa e tudo se continua.

A figura de Tales de Mileto não parece estar presente em “A Escola de Atenas”; pelo menos, nenhum estudioso fez



Figura 4 – Diagrama parcial de “A Escola de Atenas”

(1) Platão, (2) Aristóteles, (3) Sócrates; (4) Pitágoras; (5) Heráclito de Éfeso; (6) Euclides; (7) Zoroastro; (8) Ptolomeu; (9) Rafael Sanzio; (10) Sodoma; (11) Diógenes de Sinope; (12) Anaximandro; (13) Anaxágoras de Clazómenas; (14) Epicuro de Samos (ou Demócrito de Abdera)

semelhante atribuição. Pode parecer estranho que um tão grande símbolo da sabedoria não surja no fresco, mas que, pelo contrário, o seu pupilo Anaximandro (12) seja uma das figuras presentes [13]. Podemos avançar uma eventual explicação. Anaximandro (≈610-547 a.C.), ainda que adepto da visão naturalista de Tales, ficou muito mais próximo da divindade do que este. Renegando a Água como elemento primordial, uma vez que pode ter por oposto o seco, propõe uma “substância” infinita em quantidade e em qualidade, em extensão, no tempo e no espaço: o *Apeiron*, imortal e indestrutível, em permanente movimento e concepção. A partir do *Apeiron* ter-se-iam criado os pares antónimos calor e frio, seco e húmido. A ordem estabelece-se na Terra pela compensação cíclica dos opostos.

O rigor da investigação e da análise de dados, que nos faz assemelhar Tales a um homem moderno, perde-se um pouco com o seu discípulo. Anaximandro deixa-se levar pelas suas próprias especulações com uma forte componente de imprecisão; a sua prosa é poética, longe de uma escrita científica. Não é o *Apeiron*, oculto, uma forte aproximação ao mito, à divindade? O Papa Júlio II apreciaria, sem dúvida, esta explicação do Cosmos saído do Caos.

Anaxímenes (≈585-525 a.C.) foi aluno de Anaximandro e, após analisar as propostas dos seus antecessores no que respeita ao elemento primitivo da matéria, renegou ambas. A sua opção recaiu no Ar, “elemento” que assume as qualidades com o movimento: o Ar soprado com a boca aberta é quente, saído dela como um assobio é frio. Podemos rir, mas uma coisa é certa, o retorno à observação e à experiência aí está. O Ar de Anaximandro é vital.

O Fogo foi para Heráclito de Éfeso (≈550-480 a.C.) o primeiro elemento da Natureza. Desde a Pré-história, quando um raio cruzou os céus e uma fogueira acendeu, se sabia ser o Fogo um elemento transformador. As técnicas metalúrgicas e o sabor da carne assada eram demonstração suficiente!

Heráclito (5) tem lugar marcado, e marcante, na “Escola” de Rafael. Solitário, medita e escreve. Absorto nos seus pensamentos, renega os prazeres e o conforto que o mundo material lhe pode oferecer, no fresco tal como na sua vida real. É, provavelmente, o mais espantoso dos eruditos pré-socráticos – Rafael assim bem o entendeu. “Obscuro” e “Criador de enigmas” são alguns dos epítetos que indicam o seu nome.

Materialistas, racionais e, tendencialmente, ateus ou monoteístas, os pensadores da Escola Jónica preocupavam-se mais com o estudo da Natureza do que com a moral e a política. O mundo era dinâmico e as transformações dos elementos – Água, Ar, Fogo e depois Terra – o seu suporte. As inferências de carácter metafísico são refrescadas e os processos científicos e técnicos “explicados”. As chamas sobem e as pedras descem, tendências opostas e necessárias cuja tensão entre si ilustra a própria estrutura do Universo. O grande mérito que o naturalismo jónico trouxe para a química primitiva foi a tentativa de responder

de forma simples e concreta a questões fundamentais do quotidiano: De que é feito? Como é feito? Como funciona?

Podemos acrescentar que, hoje, muito pouco se aproveita em termos científicos do pensamento da Escola Jónica. Hoje, não se admite que um cientista seja puramente descritivo e se fique pelas qualidades. Mas foi um bom começo.

Deixemos de lado a nebulosidade mística pitagórica que envolveu números e quantidades, as expressões mais fundamentais da Matemática. Podemos conjecturar sobre o que é a Matemática, ciência das regularidades, dos padrões, das teorias, das demonstrações, da axiomática, da lógica formal... Certo é que, sem o conhecimento matemático aplicado não existiria Engenharia, Física, Química... Biologia, Medicina e Ciências Sociais.

4.2. A ESCOLA PLURALISTA

Uno e múltiplo... Enquanto que os eleatas pugnaram pelo primeiro, numa intransigência absoluta, os pluralistas defenderam o segundo. A doutrina eleática distingue-se pela utilização austera do princípio da não-contradição como regra fundamental de coerência intelectual. Teve o seu período áureo com Parménides (≈520-? a.C.), nascido em Eleia, cidade no sul de Itália. A sua doutrina, exposta em forma de poema épico, versa sobre o “ente” e os seus atributos, com sentimento religioso e discurso cintilante. A doutrina eleática criou debate e controvérsia. A Escola da Pluralidade ou Pluralista – Anaxágoras de Clazómenas (13), Empédocles de Agrigento e os atomistas Leucipo e Demócrito de Abdera – foi a sua principal adversária.



Figura 5 – “Heráclito e Demócrito” (1477), por Donato Bramante. Fresco do Palácio Panigarola, “Sala Del Baroni”, Pinacoteca di Brera, Milão

O que caracteriza a Escola Pluralista é o pensamento comum de que não existe um único princípio a partir do qual se pode explicar todo o Universo. Para Anaxágoras são as “sementes” em quantidade infinita, para Empédocles os quatro elementos como base constitutiva de toda a matéria, para Leucipo e o seu brilhante aluno Demócrito, os “átomos” e o “vazio” que tudo preenchem.

Anaxágoras (≈500-428 a.C.) deixou a Ásia Menor por Atenas. Acreditava na existência de uma quantidade

interminável de componentes da matéria e de qualidades sensíveis. Qualquer porção de matéria, dizia ele, era infinitamente divisível. Há aspectos nas suas doutrinas que se revestem de considerável importância na História da Química. O princípio da conservação da matéria, melhor se diria da matéria-energia, é atribuído a Antoine Lavoisier (século XVIII); todavia, por volta de 450 a.C., Anaxágoras afirmou que “nada nasce ou morre, mas apenas as coisas já existentes se recombinaem, para depois se separarem”. A conservação, a síntese e a análise...

Para o filósofo tudo estava misturado com tudo, embora em doses diferentes conforme o artefacto. Restava-lhe um problema: como explicar que se ingerisse carnes e vegetais e que, no entanto, os ossos e os nossos órgãos, em geral, fossem tão diferentes dos nutrientes? E, tal como acontece com os seres vivos, o mesmo sucedia com muitas transformações na Natureza. Será, a seu ver, a divisibilidade e a redistribuição de múltiplos elementos as responsáveis pelas alterações que os sentidos e as sensações detectam. É a proporção dos diversos componentes nos objetos que nos fazem perceber uns e não notar os outros.

Em termos cosmogónicos, propôs que, desde o início dos tempos, todas as coisas já tivessem existência sob a forma infinitesimal, espalhadas por todo o Universo. Este “caldo” de *spermata* conteria de forma indistinguível miniaturas de plantas, de animais e, mesmo, de rochas e de minerais. E depois? Como chegar às formas dos dias de hoje? Anaxágoras, alérgico à existência de um panteão de deuses, cria então uma inteligência suprema a que chamou *Nous*, que significa Mente. O trabalho de *Nous* e de *Movimento*, inicialmente em turbilhão, teria formado agregados. A Terra, por exemplo, ter-se-ia a seu tempo desagregado do “caldo”, assim como sementes dos seres vivos e dos seres inanimados nossos conhecidos e que na Terra vieram a “germinar”. Quem não vê nestas descrições as origens, filosóficas sem dúvida, ainda que fantasiosas, de uma teoria atómica científica, de uma Tabela Periódica de Elementos e de uma Panspermia, esta última tão amplamente defendida pelos químicos Jöns Berzelius (1779-1848), Hermann E. Richter (1808-1876), Hermann von Helmholtz (1821-1894), William Thomson (1824-1907; Lord Kelvin) e Svante Arrhenius (1859-1927; Prémio Nobel da Química em 1903) [18].

Anaxágoras, ao criar *Nous*, algo extremamente peculiar e influente, subtil agente possuidor de todo o conhecimento

e poder, não se livra de ser um “cristão”, antes de Cristo. Rafael Sanzio e o Papa Júlio II assim o devem ter entendido, colocado que foi este “conhecedor das causas” em “A Escola de Atenas”.

Empédocles (≈492-432 a.C.), aristocrata de Agrigento, na Sicília, é uma figura controversa e multifacetada. A política e a poesia atraíam-no, assim como a Medicina e a observação cuidada dos fenómenos na Natureza. Toda a sua actividade foi desenvolvida entre o místico e o racional. Em “A Escola de Atenas”, Empédocles tem sido identificado, embora sem unanimidade, com um ou outro dos mais interessados ouvintes de Pitágoras. Mas fez trabalho sério que chegou até nós. As “raízes”, de qualidade inalterável e homogênea, são, a seu ver, em número de quatro: o Fogo, o Ar, a Água e a Terra. O Fogo era o elemento de Heráclito, o Ar de Anaxímenes e a Água de Tales... Criação e recriação a que juntou a Terra. Os fenómenos não mais seriam do que processos que misturam e trocam raízes. Ah, falta o Movimento! O motor necessário ao seu encontro, e desencontro, propõe ele, é o Amor (*Philotés*) e o Ódio (*Neikos*).

Que devemos reter da obra de Empédocles? Desde logo as grandes linhas da “Teoria dos Quatro Elementos” que Aristóteles advogará e desenvolverá, teoria esta que permanecerá quase inviolável no espírito da Química até finais do século XVIII. Do mesmo modo, para além da Antiguidade Clássica, o Período Medieval e mesmo o Renascentista compreenderá a síntese e a análise químicas tendo por base as atracções e repulsões entre “elementos”, provocadas pelo amor e pelo ódio, respectivamente.

Pouco se sabe do pré-socrático Leucipo (séc. v a.C.), contemporâneo de Anaxágoras. O seu berço terá sido Mileto ou Abdera, onde fundou uma escola que se pode integrar na corrente filosófica geral da Pluralidade. É quase certo que a ele se deve a designação de “átomos” para nomear as partículas indivisíveis que propõe constituírem toda a matéria – átomos duros, densos e homogêneos, que ocupam espaço e têm forma e dimensão inalteráveis; indestrutíveis e em permanente movimento. São átomos filosóficos, sim, mas convém ter presente que nas teorias atómicas do filósofo e cientista francês Pierre Gassendi (1592-1655), do físico e matemático britânico Isaac Newton (1642-1727) e mesmo do químico e físico, igualmente britânico, John Dalton (1766-1844), mais de vinte séculos volvidos, os átomos científicos encontram quase a mesma definição!



Figura 6 – “Os Quatro Elementos” (1566), por Giuseppe Arcimboldo Ar, Terra, Fogo e Água

Com a existência de átomos e vazio, Leucipo responde a Tales: Qual é a natureza última das coisas? Vazio? Que horror! Leucipo, e depois Demócrito, devem ter estarecido os demais filósofos e não-filósofos do seu tempo para os quais o Universo era cheio – era uma questão de bom senso!

Os átomos e o vazio são complementares; onde existem uns não pode existir o outro e, no seu conjunto, compõem o Universo. Estes átomos são feitos da mesma essência, mas diferem no “ritmo”, no “contacto” e na “rotação”. O “ritmo” relaciona-se com a sua configuração e dimensão, o “contacto” com a formação de substâncias mais complexas, os objectos, e a “rotação” com a orientação que tomam no espaço. Tudo se explica por formas e movimentos; e um pouco de vazio para sedimentar o modelo.

O Atomismo manifesta uma renovação do naturalismo jónico, dando primazia à determinação de “construções” em relação à descrição de géneses, embora, em última análise, tente atingir estas por interpretação daquelas. O afastamento da realidade sensível, afim ao senso comum, e a busca de dados conclusivos extraídos da observação e da experimentação define um pensamento que se deseja claro e consistente. O êxito nem sempre foi garantido. Muito longe se estava ainda de conceber o quanto o senso científico se pode afastar do senso comum!

Demócrito (460-370 a.C.), de família abastada, escreveu muito e viajou muito. Acreditou piamente no Atomismo. A partir de átomos e vazio ele próprio veio a desenvolver a ideia de que combinações simples produziram a variedade das coisas até ao infinito. O movimento dos átomos criaria vórtices (remoinhos) no espaço e, em consequência desta centrifugação cósmica, os átomos maiores e/ou mais lentos ficariam no centro, enquanto que os mais leves e mais velozes seriam atirados para a periferia. Assim explicava a formação da Terra e da sua envolvente. E, para mais, confiava na existência de muitas Terras, muitos Sóis e muitas Luas concebidos de igual modo [18]. Não é surpreendente a estreita semelhança com os modelos correntes do Universo, de formação das estrelas e do seu séquito de planetas? Herança? Evidentemente, sim. Os átomos, as atracções, as repulsões, os vórtices, são conceptualizações qualitativas da matéria e da formação da matéria. Mostram como a imaginação é fértil, mas pode ser enganadora. A Ciência ensina-nos isso mesmo: não devemos renegar a imaginação intelectual; todavia, devemos submetê-la à reflexão, à prova, à objectivação. Nós somos os descendentes, indirectos, da Antiguidade Clássica.

Demócrito, empolgado, levou o seu modelo para além de limites razoáveis. Nem só os “objectos” passaram a ser formados por átomos e vazio. Também as sensações, os pensamentos e os sentimentos... E a morte? A morte vinha quando o equilíbrio dinâmico de troca de átomos com o exterior se desorganizava e os *minima* da alma se ausentavam, exteriorizando-se ao corpo.

Platão, o filósofo das ideias, manifestou hostilidade em relação a certos conceitos de Demócrito e ao seu embrião

de explicação do Mundo mecanicista. Multiplicidade, e não unicidade, de partículas invisíveis, onde apenas a diferenciação de forma seria suficiente para surtir efeito? Movimentos espontâneos, choques? Ausência de causalidade, de finalidade cósmica? E os números, onde estão? Que absurdo, terá pensado Platão, que nem uma só vez na sua obra mencionará Demócrito. Aristóteles também não gostou. Epicuro de Samos (341-270 a.C.), todavia, cerca de cem anos mais tarde, irá retomar nos seus escritos a doutrina do Atomismo como se sua fosse, e “ignorar” a existência de Leucipo.

Não é claro se Demócrito de Abdera está representado em “A Escola de Atenas”. Provavelmente não está e, pelo que atrás descrevemos, não é difícil justificar a sua ausência. No entanto, têm-se verificado certa recorrência de estudiosos para tentarem a sua identificação com várias figuras – a “disputa” mais frequente surge, inevitavelmente, com Epicuro de Samos (14).

4.3. ARISTÓTELES

Aristóteles (384-322 a.C.) nasceu em Estagira, na Trácia, colónia grega situada na costa do Mar Egeu. Estudou em Atenas, na Academia de Platão.

Em 335 a.C., Aristóteles criou a sua própria escola. Chamou-se “Liceu” ou “Escola Peripatética”, nome este derivado dos caminhos cobertos nas imediações. Aristóteles gostava de dar as suas aulas passeando ao longo dos peripatos. Tal como a Academia, o Liceu dispunha de salas para conferências (aulas), biblioteca e residências para alunos; mas o Liceu dispunha ainda de laboratórios. Aí se fazem experiências, obra nova em pré-Ciência química, física e biológica.

Aristóteles ainda ia mais longe do que Platão, não acreditava na existência de “átomos” e, muito menos ainda, que eles tivessem formas geométricas diferenciadas e que, entre eles, existisse “vazio”. O espaço aristotélico é cheio, contínuo e infinitamente divisível. O número quatro parece ter sido um número “mágico” para Aristóteles. A matéria seria formada a partir de quatro elementos primordiais – os elementos de Empédocles, o Fogo, o Ar, a Água e a Terra – embora assumisse que todos eles tinham um substrato único não isolável [19]. Aos quatro elementos correspondiam-se, duas a duas, quatro qualidades primárias: quente, frio, seco e húmido. Assim, por exemplo, o Fogo era quente e seco e a Água fria e húmida. Os elementos tinham “tendências naturais”. A Terra e a Água, se não encontrassem oposição, cairiam para o centro do Universo (o nosso planeta), enquanto que o Fogo e o Ar se elevavam para espaços superiores. A chuva desce e as chamas sobem... para os seus lugares naturais [20].

Observemos, de novo, o par central de “A Escola de Atenas”, Platão (1) e Aristóteles (2). Rafael Sanzio fez o que devia ser feito: mostrou como o igual pode ser tão diferente. A palma da mão de Aristóteles, de castanho-Terra e azul-Água vestido, virada para o chão, simboliza a visão

realista que o “Professor” tinha da Natureza. Platão, por seu lado, com a mão apontando o céu, simboliza a essência mística que ele atribuía ao Universo. O “Mestre” veste de Ar e Fogo, com a sua túnica violeta pálido e manto vermelho intenso. Não, Rafael não os coloriu apenas em função da sua arte, coloriu-os também em função de um signo de dicotomia que marcará os milénios seguintes na via do conhecimento das causas e dos princípios do mundo material [21].

REFERÊNCIAS

- [1] “Raphael’s School of Athens”, M. Hall (ed.), Cambridge University Press, Cambridge, 2000
- [2] “The Cambridge Companion to Raphael”, M.B. Hall (ed.), Cambridge University Press, Cambridge, 2005
- [3] M. Carminati, “Raphael – The School of Athens”, 24 ORE Cultura, Milão, 2012
- [4] C.L. Joost-Gaugier, “Raphael’s Stanza della Segnatura – Meaning and Invention”, Cambridge University Press, Cambridge, 2002
- [5] A.F. Forcellini, “Raphael – A Passionate Life”, Polity Press, Cambridge, 2013
- [6] G.I. Spadaro, “The Esoteric Meaning in Raphael’s Paintings”, Lindisfarne Books, Great Barrington, 2006
- [7] Palavras utilizadas por Giovanna della Rovere, cunhada do Papa Júlio II e mãe do futuro Duque de Urbino, Francesco Maria, numa carta de recomendação endereçada a Piero Soderini, a autoridade máxima do estado de Florença, em 1503
- [8] “A Disputa” é o nome comum atribuído ao primeiro fresco realizado por Rafael: “A Discussão do Sacramento Divino” ou “A Discussão do Santíssimo Sacramento”, obra dedicada ao debate de teólogos sobre princípios fundamentais da fé cristã, como sejam, o dogma da Santíssima Trindade e o mistério da transubstanciação.
- [9] *A Filosofia Pagã – Do séc VI a.C. ao séc. III d.C. in “História da Filosofia, Ideias, Doutrinas”, F. Châtelet (dir.), Publicações D. Quixote, Lisboa, 1983*
- [10] “The Greek World”, A. Powell (ed.), Routledge, Nova Iorque, 1995
- [11] G. Garrigues, *The Journal of Speculative Philosophy* 13 (1879) 406-420
<https://archive.org/details/jstor-25667781> (acedido em 14-02-14)
- [12] H.B. Gutman, *Journal of the History of Ideas* 2 (1941) 420-429
<http://www.jstor.org/discover/10.2307/2707020?uid=3738880&uid=2129&uid=2&uid=70&uid=4&sid=21103046795707> (acedido em 14-02-14)
- [13] Outra hipótese razoável de identificação do velho homem, indica-o como sendo Arquitas de Tarento (428-347 a.C.), matemático, filósofo e estadista da Escola Pitagórica, grande amigo de Platão.
- [14] J. Brun, “Os Pré-Socráticos”, Edições 70, Lisboa, 1991
- [15] “The Cambridge Companion to Early Greek Philosophy”, A.A. Long (ed.), Cambridge University Press, Cambridge, 1999
- [16] R. Gonçalves-Maia, “Ciência, Pós-Ciência, Metaciência – Tradição, Inovação e Renovação”, Editora Livraria da Física, São Paulo, 2011
- [17] R. Gonçalves-Maia, “O Legado de Prometeu – Uma Viagem na História das Ciências”, Escolar Editora, Lisboa, 2006
- [18] H.L.S. Maia, K.G. Orrell e I.V.R. Dias, “Origin of Life – Recent Contributions to a Scientific Model”, Internet Archive, 2010
<http://www.archive.org/details/OriginOfLife> (acedido em 14-02-14)
- [19] Aristóteles considerou ainda a existência de um quinto elemento, a quinta essência pura e divina, que entraria na composição das esferas celestes e dos corpos celestes, estrelas e planetas
- [20] C. Natali, “Aristotle – His Life and School”, Princeton University Press, Princeton, 2013
- [21] R. Gonçalves-Maia, “CAUSARUM COGNITIO – O Conhecimento das Causas. A Escola de Rafael Sanzio”, em preparação

ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

CÁLCULOS TEÓRICOS PREVÊEM A EXISTÊNCIA DE N₈

O nitrogénio pode formar um cristal molecular de fórmula N₈ a baixas temperaturas, de acordo com cálculos efectuados por investigadores da *Hebrew University of Jerusalem*, Israel, e da *University of Southern California*, EUA, usando a teoria do funcional da densidade. A estrutura cristalina hipotética, que foi descoberta acidentalmente, consiste em moléculas de N₈ contendo uma combinação de ligações simples, duplas e triplas.

Nos últimos anos tem-se pesquisado novas moléculas e iões poliatómicos de nitrogénio, tendo os estudos teóricos desempenhado um papel importante na exploração das condições de existência de diferentes espécies de nitrogénio metastáveis. A principal motivação para estes estudos reside no facto destas espécies poderem potencialmente libertar grandes quantidades de energia quando se decompõem em N₂, a sua forma mais estável.

(adaptado de <http://www.rsc.org/chemistryworld/2013/12/calculations-predict-stable-eight-nitrogen-molecule> e de B. Hirshberg *et al.*, *Nat. Chem.* 2013, DOI: 10.1038/nchem.1818)

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)



O Grupo de Fotoquímica convida todos os sócios da SPQ para as 4as Jornadas Ibéricas de Fotoquímica (4'JIF) organizadas pela Sociedade Portuguesa de Química e pela Real Sociedade Espanhola de Química.

No espírito das edições anteriores (Santiago de Compostela 2003, Faro 2007 e Granada 2011), as 4'JIF terão como tema central a fotoquímica, abordando no entanto as áreas de interface com a fotofísica, fotobiologia, síntese, química analítica, e materiais.

Plenárias confirmadas

Luisa de Cola

Universidade de Estrasburgo

Julia Pérez-Prieto

Universidade de Valencia

Hugh Burrows

Universidade de Coimbra

Orais Convidadas confirmadas

Ermelinda Maçõas, Instituto Superior Técnico

Uwe Pischel, Univ. de Huelva

Jorge Parola, Univ. Nova de Lisboa

Jordi Hernando, Univ. Autònoma de Barcelona

Carlos Serpa, Univ. de Coimbra

Eugenio Vásquez, Univ. Santiago de Compostela

Data Limite para a Submissão de Resumos: 15 de Abril

Orais a seleccionar dos resumos submetidos.

Data Limite para Registo: 25 de Maio



<http://4jif.eventos.chemistry.pt>
4jif@chemistry.pt

FAÇA-SE FOGO! – A INVENÇÃO DOS FÓSFOROS

OS FÓSFOROS MODERNOS



Os antepassados dos humanos terão conseguido o controlo do fogo há mais de 500 mil anos mas a capacidade da sua produção só a terão atingido centenas de milhares de anos mais tarde, no Neolítico. Para isso recorreram à fricção de pedaços de madeira e à percussão do sílex sobre a pirite (e mais tarde sobre o aço). O sílex e o aço, curiosamente, constituem ainda hoje a “pedra” dos isqueiros. Entre outros métodos arcaicos de fazer fogo destacam-se também o êmbolo de fogo asiático e, posteriormente, a concentração dos raios solares através de lentes [1,2].

Os fósforos modernos são constituídos por duas partes fundamentais: a cabeça (que inicia o processo de combustão) e um palito de madeira ou de cartão ao qual se propaga a chama inicial. Os palitos são previamente tratados com uma solução de fosfato de amónio ou bórax e uma das suas extremidades é mergulhada em parafina líquida, para aumentar a inflamabilidade, após o que é coberta com uma pasta constituída maioritariamente por cerca de 50% de clorato de potássio, 4% de enxofre, 1% de dicromato de potássio, 10% de gelatina, 10% de óxido de zinco e 15-20% de vidro moído. O clorato de potássio fornece o oxigénio necessário para a ignição e combustão; o enxofre é o principal material combustível; o dicromato de potássio actua como agente oxidante; o óxido de zinco ajuda a controlar a velocidade de propagação da chama e a gelatina é o agente ligante da mistura. O vidro moído actua como ligante dos componentes fundidos. O fosfato de amónio ou o bórax destinam-se a extinguir a incandescência do palito assim que o fósforo se apaga. As cabeças dos fósforos que acendem sobre qualquer superfície contêm ainda trissulfureto de tetrafósforo (P_4S_3) para aumentar a sensibilidade à ignição sobre uma superfície áspera. Os constituintes da “lixa” da caixa de fósforos são normalmente o fósforo vermelho, misturado com vidro moído, corantes e cola.

O calor desenvolvido pela fricção, no acto de riscar o fósforo, converte o fósforo vermelho contido na lixa no seu alótropo branco, o qual entra em ignição incendiando a cabeça. Trata-se de um conjunto complexo de processos físicos e químicos que começa com uma reacção no estado sólido, iniciada pelo calor da fricção, e que é propagada por uma série de reacções exotérmicas. A energia libertada depende sobretudo da composição química da cabeça do fósforo e da sua formulação. A temperatura da chama inicial varia entre 1350 e 1950 °C atingindo um valor constante de 1500 °C durante a combustão do fósforo [2].

A DESCOBERTA DO FÓSFORO

A descoberta do fósforo, em 1669, pelo alemão Hennig Brand, veio permitir ao Homem fazer fogo por outros meios que não os mecânicos. Brand, um mercador e alquimista de Hamburgo, após muitas noites de destilações sucessivas de centenas de litros de urina, obteve uma pequena quantidade de um material ceroso desconhecido que brilhava na escuridão. Chamou-lhe “fogo frio” [3]. Não era, todavia, o material que procurava; os seus esforços tinham sido acalentados pela esperança de obter um líquido que transmutasse a prata em ouro. Achou, apesar de tudo, que aquela substância nova seria interessante pois, para além da luminosidade que emitia, ardia vigorosamente quando era sujeita a ligeiro aquecimento ou fricção. Depois de várias peripécias, e de um pequeno punhado de dinheiro, Brand revelou o segredo da obtenção do seu “fogo frio”. Assim, o fósforo (que em grego significa “portador de luz”) tornou-se progressivamente conhecido, causando assombro e excitação um pouco por toda a Europa. Os seus preços eram elevadíssimos pois era obtido em quantidades ínfimas (eram necessários dois barris de urina – aproximadamente 500 L - para obter cerca de 30 g) [4].

Robert Boyle (Figura 1), que também obtivera fósforo a partir do aquecimento do fosfito de sódio, em 1680 aplicou-o em pequenas quantidades entre as pregas de um papel áspero, conseguindo que a chama obtida fizesse arder palitos de madeira com uma cabeça de enxofre [2,4]. Estes terão sido os primeiros verdadeiros fósforos mas na época não constituíram mais do que uma mera curiosidade por não serem práticos e o fósforo ser muito dispendioso.



Figura 1 – Robert Boyle (1627-1691)

Assim, após o furor inicial, o fósforo foi progressivamente caindo no esquecimento. A sua capacidade de gerar fogo só seria recuperada cerca de 150 anos mais tarde, com a sua inclusão nos fósforos de fricção. Na década de 80 do séc.

XVIII, contudo, foram desenvolvidos alguns dispositivos de obtenção de chama baseados neste elemento. Destes, destaca-se a “vela fosfórica” (ou “fósforo etéreo”) introduzida em França em 1781. Consistia num tubo de vidro de 10 cm, selado, contendo uma fina tira de papel encerado, com a extremidade em franjas, e fósforo no fundo. O tubo, que na extremidade superior tinha um círculo marcado a diamante, era colocado em água quente para fundir o fósforo, impregnando assim o papel. Sempre que era necessária uma chama abria-se o tubo pelo círculo da extremidade e retirava-se o papel que instantaneamente se inflamava [2,4].

DISPOSITIVOS GERADORES DE CHAMA

A arte de fazer fogo continuaria por muitos anos a ser um trabalho árduo apesar das múltiplas invenções que tentavam obviar o problema. São dignas de menção as técnicas que recorriam ao uso de materiais pirofóricos sem fósforo. Estes materiais, quando finamente divididos inflamam-se por exposição ao ar, razão por que têm de ser mantidos em ampolas de vidro. Sempre que se quisesse obter uma chama bastava quebrar o vidro. Das várias receitas complexas que nos chegaram citam-se as que referem a preparação de materiais pirofóricos recorrendo a compostos como o alúmen ou o azul da prússia [4]. Foram igualmente desenvolvidos vários tipos de bombas pneumáticas (“seringas de fogo” – Figura 2A), cuja compressão do ar fazia arder a mecha contida no seu interior [2].

Entre 1775 e 1830 foram inventadas várias lâmpadas electropneumáticas, baseadas no princípio da ignição de uma pequena corrente de hidrogénio por uma faísca oriunda de um pedaço de breu (resina residual da destilação da terebintina) electricamente carregado. Uma variante destes dispositivos foi a lâmpada de Volta (Figura 2B) [2].



Figura 2 – (A) “Seringa de fogo” do séc. XIX, em vidro, com um êmbolo ao qual se aplicava uma mecha de um material facilmente inflamável (normalmente fibras vegetais sujeitas a uma prévia combustão incompleta ou um material esponjoso obtido do fungo *Fomes fomentarius*). (B) Lâmpada de Volta (circa 1790)

A partir de 1780 as casas dos ricos puderam contar com uma variedade de palitos de ignição por via química. Um dos inventos mais práticos e úteis foi a “caixa de luz instantânea”, inventada pelo francês Jean Chancel em 1805.

Esta caixa metálica continha um pequeno frasco de ácido sulfúrico concentrado e palitos de madeira de cedro com uma cabeça constituída por uma mistura de clorato de potássio, açúcar e uma goma ligante. Para iniciar o fogo, mergulhava-se um palito no ácido que ao libertar HClO_3 oxidava exotermicamente o açúcar, uma reacção previamente descoberta por Claude Berthollet [4,5]. O aperfeiçoamento deste método veio a culminar em 1828 com a invenção do “fósforo Prometeu” pelo inglês Samuel Jones. Tratava-se de uma pequena cápsula de vidro hermeticamente selada, cheia de uma solução de ácido sulfúrico colorida com índigo, revestida exteriormente por uma mistura de clorato de potássio, açúcar e um material ligante. Esta cápsula encontrava-se no interior de um rolo de papel idêntico ao dos cigarros. Assim que se partia o vidro com recurso a um pequeno alicate (ou aos dentes do utilizador!) o papel começava a arder (Figura 3) [2,4].



Figura 3 – “Fósforos Prometeu”

A tentativa de obter algo que produzisse facilmente lume por fricção teve um momento alto em Inglaterra em 1826, pelas mãos do farmacêutico John Walker, que criou as “Luzes de fricção”, uns palitos antepassados dos modernos fósforos (apesar de não conterem fósforo), que se incendiavam quando esfregados entre dois pedaços de papel areado. Também na sua composição entrava o clorato de potássio (com sulfureto de antimónio, goma e amido). Nunca patenteou a sua invenção e, em 1830, Samuel Jones decidiu copiá-los e vendê-los, chamando-lhes “Luciferes”. Foram os primeiros “fósforos” a ser vendidos em pequenas caixas de cartão rectangulares. Tornaram-se tão populares que ainda hoje, em países como a Holanda e a Bélgica (Flamenga), “lucifer” significa fósforo de fricção [4].

A capacidade destes palitos para originar uma chama utilizável era todavia relativamente reduzida, o que levou a que o fósforo branco passasse finalmente a ser introduzido como componente activo. Tal ficou a dever-se ao francês Charles Marc Sauria, que em 1830 o adicionou a uma formulação idêntica à dos “Luciferes”. Estava assim inventado o verdadeiro fósforo de fricção [6]. Por volta de 1835 também os norte-americanos usavam já o fósforo no fabrico de fósforos de fricção encontrando-se os métodos anteriores em pleno declínio.

FÓSFOROS DE SEGURANÇA

Apesar do perigo associado à grande inflamabilidade do fósforo branco e à sua elevada toxicidade, este foi até meados do século XIX, porém, a única forma alotrópica disponível em quantidades compatíveis com a manufactura dos fósforos.

A partir de 1839 registaram-se múltiplos casos de funcionários da indústria fosforeira que desenvolviam osteonecrose da mandíbula devido à constante exposição ao fósforo branco [7,8]. Foram também várias as vítimas mortais da ingestão de cabeças de fósforos. Esta situação só cessaria na Europa a partir de 1906, quando a Convenção de Berna proibiu o fabrico e a comercialização de fósforos contendo fósforo branco. Os EUA restringiram a partir de 1913, pela via fiscal, a sua produção e importação [5].

Em 1847 o austríaco Anton Schrötter von Kristelli (Figura 4) anunciou a obtenção do fósforo vermelho a partir da exposição do alótropo branco à luz solar sob atmosfera inerte e igualmente por aquecimento a 250° C. Na verdade, Jöns Jacob Berzelius já anteriormente tinha referido a existência de uma outra forma alotrópica do fósforo, obtida pela exposição do fósforo branco à luz. Por outro lado, alguns químicos consideravam que a forma vermelha se tratava de um óxido de fósforo [9].



Figura 4 – Anton Schrötter von Kristelli (1802-1875)

Ao estudar as propriedades do alótropo vermelho, Anton Schrötter verificou que este podia ser mantido exposto ao ar sem reagir com o oxigénio; era também menos higroscópico que a forma branca e quando misturado com clorato de potássio detonava produzindo luz embora a sua reactividade fosse menor. Todas estas características, a que se somava o facto de não ser tóxico, fizeram dele o candidato ideal para substituir o fósforo branco na indústria fosforeira.

Não tardou muito para que a indústria química se interessasse pelo método de Schrötter e, a partir de 1851, pelas mãos de Arthur Albright, a cidade de Birmingham dispôs de uma unidade industrial de produção de fósforo vermelho.

O primeiro “fósforo de segurança” foi patenteado em 1844 pelo sueco Gustaf Erik Pasch. De acordo com o método que preconizou o fósforo era colocado unicamente na superfície rugosa no exterior da caixa, diminuindo assim o risco da ignição espontânea. Adicionalmente usou o fósforo vermelho, o qual acreditava tratar-se de um óxido de fósforo. Este conceito foi posteriormente aperfeiçoado pelos dois irmãos suecos Johan Edvard e Carl Frans Lundström que, em 1855, apresentaram com grande sucesso os seus “fósforos de segurança” na Exposição Mundial de Paris [7].

Na segunda metade do século XIX apareceram diversos tipos de fósforos que se podiam acender sobre qualquer superfície mas um dos contributos mais importantes da história da indústria fosforeira deveu-se aos franceses Henri Sévène e Emile David Cahen: em 1898 introduziram o trissulfureto de tetrafósforo na composição dos fósforos. Este composto, preparado pela primeira vez pelo francês George Lemoine em 1864, para além de não ser tóxico, oferece resistência adicional à humidade. É ainda hoje o agente de ignição dos fósforos que se acendem ao serem riscados sobre qualquer superfície [8].

CURIOSIDADES

Charles Darwin referiu os “fósforos Prometeu” em *The Voyage of the Beagle* (Londres, 1839). A obra relata a segunda expedição de levantamento topográfico do navio HMS Beagle (1831-1836), que possibilitou a Darwin efectuar importantes investigações na área da biologia, geologia e antropologia.

A primeira máquina de produção de fósforos apareceu em Massachusetts (EUA) em 1851. Em 1863 os norte-americanos Anson e Ebenezer Beecher patentearam um processo de fabrico mecânico de fósforos em larga escala que esteve em uso até 1888, ano em que Ebenezer Beecher inventou uma máquina automática de produção em série (Figura 5) [10].

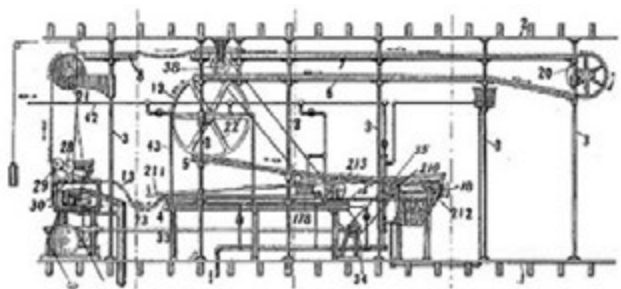


Figura 5 – Máquina automática de Ebenezer Beecher (1888) para a produção de fósforos em série

Em 1889 o norte-americano Joshua Pusey, um apreciador de charutos que achava demasiado volumosas as caixas de fósforos, principalmente se as tinha de transportar no bolso do *smoking*, inventou as bem conhecidas carteiras de fósforos de papel. Chamou-lhes “Flexíveis”; tinham a particularidade de poderem ser encontradas no escuro porque tinham uma marca pintada com tinta luminescente.

No entanto, a sua aceitação pelo público só se deu a partir de 1897, no seguimento de uma campanha publicitária le-

vada a cabo pela *Mendelson Opera Company*, que as utilizou para anunciar a abertura da temporada em Nova Iorque (Figura 6) [2]. Afinal de contas nada muito diferente do que fazem actualmente os restaurantes e bares.

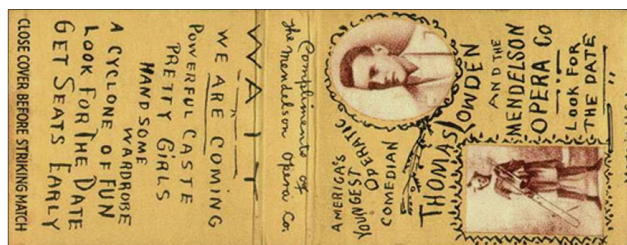


Figura 6 – Imagem de uma das primeiras carteiras de fósforos

REFERÊNCIAS

- [1] K.R. Williams, *J. Chem. Educ.* **79** (2002) 408-410
- [2] J. Wisniak, *Indian J. Chem. Technol.* **12** (2005) 369-380
- [3] M.E. Weeks, *J. Chem. Educ.* (1933) 302-306
- [4] M.F. Crass, *J. Chem. Educ.* **18** (1941) 116-120
- [5] K.R. Williams, *J. Chem. Educ.* **79** (2002) 540-542
- [6] M.F. Crass, *J. Chem. Educ.* **18** (1941) 277-282
- [7] M.F. Crass, *J. Chem. Educ.* **18** (1941) 316-319
- [8] M.F. Crass *J. Chem. Educ.* **18** (1941) 428-431
- [9] M. Kohn, *J. Chem. Educ.* **21** (1944) 522-524
- [10] M.F. Crass, *J. Chem. Educ.* **18** (1941) 380-389

João Paulo André
(jandre@quimica.uminho.pt)

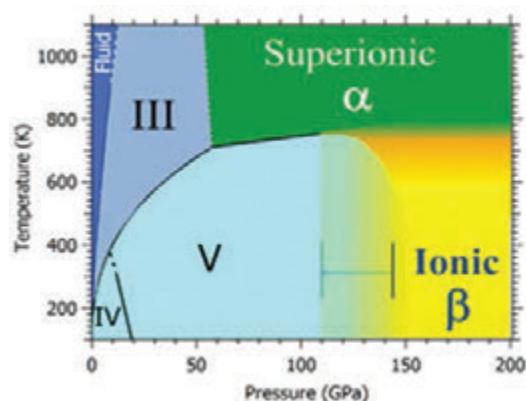
ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

FORMA CRISTALINA IÓNICA DO AMONÍACO

Um grupo de investigadores mostrou que quando o amoníaco é sujeito a uma pressão muito elevada forma um sólido iónico cristalino. Esta mudança foi prevista pela primeira vez em 2008 por cálculos teóricos, mas até agora nunca tinha sido demonstrada experimentalmente.

Uma equipa liderada por S. Ninet e F. Datchi do *Institut de Minéralogie et de Physique des Millieux Condensés*, em França, demonstrou recentemente que a temperaturas acima de 750 K e pressões superiores 60 GPa, as moléculas se dissociam para formar uma fase superiónica composta por NH_3 , NH_4^+ e NH_2^- que se comporta ao mesmo tempo como um sólido cristalino e um líquido. Em 2008, estudos teóricos já tinham previsto a existência, a baixas temperaturas e pressões elevadas, de uma fase contendo camadas alternadas de iões NH_4^+ e NH_2^- .

Agora, Ninet e Datchi descobriram fortes evidências experimentais que suportam esta teoria sujeitando NH_3 a pressões elevadas (194 GPa) à temperatura ambiente. Os resultados experimentais confirmaram a existência de amoníaco na forma iónica no estado sólido. Contudo, estes só são parcialmente concordantes com as estruturas cristalinas sugeridas no modelo estrutural previsto pelos estudos teóricos anteriores. Cálculos teóricos adicionais ajudaram a equipa a refinar o modelo e sugerem que a fase iónica a pressão elevada contém, de facto, duas formas cristalinas distintas. A forma cristalina iónica do amoníaco mostrou ser estável a baixas temperaturas,



o que contrasta com o comportamento, por exemplo da água, para a qual nenhuma fase cristalina iónica equivalente foi encontrada.

“É gratificante que a previsão tenha sido, pelo menos em parte, verificada pela experiência”, diz Artem Oganov da *State University of New York* nos EUA, cujo grupo também estuda materiais a pressão elevada. “A ionização espontânea parece ser um fenómeno bastante comum a pressão elevada”. Acrescentou ainda que estas descobertas podem ajudar a melhorar a compreensão das condições dentro de planetas gasosos gigantes que contém amoníaco, metano e água.

Ninet, Datchi e colaboradores planeiam agora refinar o diagrama de fases do amoníaco, explorando a fronteira entre as suas fases iónica e superiónica.

(adaptado de <http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/01/ammonia-freezes-under-pressure> e de S. Ninet *et al.*, arXiv:1401.1419v1)

Paulo Mendes
(pjpgm@uevora.pt)

QUÍMICA, TABLETS E TELEMÓVEIS INTELIGENTES: PRÉMIOS NOBEL DA QUÍMICA 1901-2011 EM CÓDIGO QR

Vasco D. B. Bonifácio

REQUIMTE, Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia,
Universidade Nova de Lisboa
vbb@fct.unl.pt

O Prémio Nobel é o prémio mais prestigioso do mundo. Usando ferramentas gratuitas e de fácil acesso é possível obter informação codificada sobre todos os Prémios Nobel da Química entre 1901 e 2011. Esta informação, compilada numa tabela cronológica sob a forma de códigos QR, permite a introdução desta temática na sala de aula usando um telemóvel inteligente ou um *tablet*.

O Prémio Nobel é sem dúvida o mais ambicionado prémio a nível mundial. Muitos são aqueles que trabalham e sonham com a possibilidade de um dia poderem vir a ser agraciados com tão elevada distinção. Instituído em 1901, por desejo de Alfred Nobel num testamento de 1895, este prémio tem hoje o valor monetário de 1 milhão de euros. Alfred Nobel foi sobretudo um inventor, e o seu interesse por Química e Engenharia levaram-no a fazer uma descoberta que modificou radicalmente o mundo que conhecemos. Foi ele que inventou a dinamite, um material explosivo feita à base de nitroglicerina (Figura 1), e o detonador. Esta descoberta e outras relacionadas com a indústria de tecnologia de explosivos conduziram-no à escrita de 355 patentes.

Os Prémios Nobel têm vindo a ser atribuídos regularmente desde 1901 nas áreas da Química, da Física, da Medicina, da Literatura, da Paz e, posteriormente (a partir de 1968), na área das Ciências Económicas. Contudo, devido a razões especiais, tais como as 1ª e 2ª Guerras Mundiais, não foram atribuídos nos anos de 1916, 1917, 1919, 1924, 1933, 1940, 1941 e 1942.



Figura 1 – Retrato do jovem Alfred Nobel e estrutura química da nitroglicerina, composto base da dinamite

No período de 1901 a 2011 (Ano Internacional da Química) o Prémio Nobel da Química foi atribuído a 160 cientistas. Na realidade o prémio foi atribuído 161 vezes, dado que Frederic Sanger (recentemente falecido, 13 Agosto 1918 – 19 Novembro 2013) recebeu o prémio duas vezes, em 1958 e em 1980.

Não deixa de ser curiosa a ausência quase total de mulheres distinguidas com este prémio. Apenas 4 mulheres (2,5%) foram até ao momento reconhecidas pelo seu trabalho inovador no domínio da Química, uma ciência onde as mulheres se encontram muito mais representadas que os homens [1-3]. As mulheres cientistas distinguidas com o Prémio Nobel da Química foram Marie Curie (1911, também Prémio Nobel da Física em 1903), a sua filha Irène Joliot-Curie (1935), Dorothy Hodgkin (1964) e mais recentemente Ada Yonath (2009).

A análise da distribuição do Prémio Nobel pelas diversas áreas da Química permite-nos concluir que a Química Orgânica (44 prémios, 27,3%) e a Bioquímica (43 prémios, 26,7%) são as mais contempladas, seguidas da Química-Física (30 prémios, 18,6%) e a Química Inorgânica e Nuclear (18 prémios, 11,2%).

A (r)evolução tecnológica a que temos vindo a assistir na última década mudou definitivamente o Ensino dito clássico. Na sala de aula, o quadro de ardósia e o pau de giz deram lugar a ecrãs multimédia e vibrantes apresentações em *powerpoint*.

Em muitos países os telemóveis inteligentes e os *tablets* são já parte integrante das novas metodologias de ensino baseadas em conteúdos electrónicos, tais como o *mobile-learning*. A estratégia do *m-learning* tem sido alvo de alguma polémica, contudo os resultados indicam que de facto é possível aumentar o interesse dos alunos pelas matérias leccionadas recorrendo a jogos educativos (*gamification*) usando informação codificada, em especial usando códigos QR [4]. Nos últimos anos têm vindo a ser desenvolvidas ferramentas educacionais recorrendo a estes códigos [5], em especial na área da Química [6-8].

Com o objectivo de enriquecer os educadores com ferramentas de *m-learning* no domínio da Química foi recentemente construído um *poster* contendo todos os Prémios Nobel da Química entre 1901 e 2011, ordenados de forma cronológica [9]. Os laureados estão associados a um código QR e a uma cor representativa da sua área de investigação.

As cores escolhidas foram o verde (Química Orgânica), o azul (Bioquímica), o laranja (Química-Física) e o rosa (Química Inorgânica e Nuclear). O *poster* contém igualmente um código QR que dirige os alunos para um questionário que testa os seus conhecimentos acerca de Alfred Nobel (Figura 2).

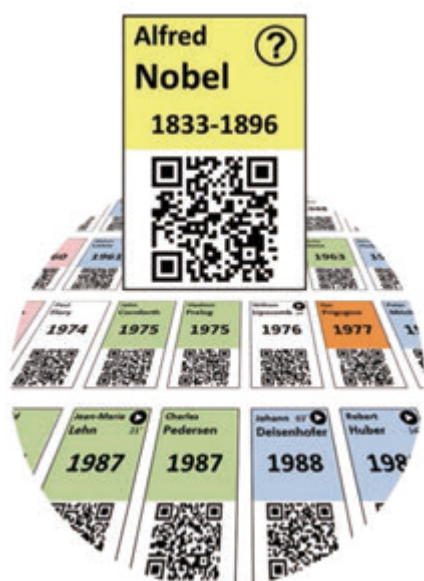


Figura 2 – Códigos QR no Ensino da Química. Tabela cronológica dos Prémios Nobel da Química e questionário sobre Alfred Nobel. A leitura dos códigos QR, usando um telemóvel inteligente ou um *tablet*, dirige automaticamente os alunos para a respectiva página na internet

Este *poster* foi desenvolvido para introduzir a temática dos Prémios Nobel na sala de aula, de forma interactiva. Após uma breve introdução sobre Alfred Nobel e o seu legado, o educador poderá dar início ao “jogo” usando o código QR apresentado no *poster* e que dirige os alunos para um questionário (em língua inglesa). Os alunos poderão também explorar aleatoriamente os códigos QR dos Prémios Nobel, usando o *poster* ou cartões distribuídos pelo educador, que os dirigem para a biografia e as descobertas científicas

dos laureados (disponibilizadas no site oficial dos Prémios Nobel). Este jogo, realizado em grupo ou individualmente, pode ser também usado em actividades extra-curriculares.

AGRADECIMENTOS

A elaboração do *poster* contendo os Prémios Nobel da Química 1901-2011 foi realizada com o suporte técnico da QRandGO®.

REFERÊNCIAS

- [1] M. Wutte, *Nature* **448** (2007) 101–102
- [2] K. Powell, *Nature* **448** (2007) 98–100
- [3] H. Hoag, *Nature* **459** (2009) 1021
- [4] A.J. Williams, H.E. Pence, *J. Chem. Educ.* **88** (2011) 683–686
- [5] G.M. Battle, G.O. Kyd, C. R. Groom, F. H. Allen, J. Day, T. Upson, *J. Chem. Educ.* **89** (2012) 1390–1394
- [6] V.D.B. Bonifácio, *J. Chem. Educ.* **89** (2012) 552–554
- [7] V.D.B. Bonifácio, *Química – Boletim da SPQ* **127** (2012) 71-72
- [8] L. Benedict, H.E. Pence, *J. Chem. Educ.* **89** (2012) 492–496
- [9] V.D.B. Bonifácio, *J. Chem. Educ.* **90** (2013) 1401-1402. O *poster* contendo os códigos QR com informação sobre os Prémios Nobel da Química entre 1901 e 2011 é disponibilizado de forma gratuita na informação suporte do artigo. (<http://bit.ly/NPchem>)

ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

CÉLULAS ARTIFICIAIS COM ORGANELOS ACTIVOS

No *Institute for Molecules and Materials da Radboud University Nijmegen* (Holanda), foi obtida a primeira célula artificial contendo organelos capazes de realizar reacções químicas. Numa célula viva, uma entidade pequena com vários “compartimentos”, ocorre um conjunto grande de reacções químicas complexas, de forma altamente eficiente. Embora seja difícil reproduzir em laboratório a química envolvida nas células vivas, os químicos tentam imitar a célula, esperando aprender mais sobre a origem da vida e a transição da química para a biologia.

Os investigadores envolvidos no projecto criaram uma célula artificial a partir de nano-reactores poliméricos contendo enzimas, encapsulados conjuntamente com enzimas livres e substratos num grande polimersoma, formando uma estrutura multicompartimentada que apresenta semelhança estrutural com uma célula e seus organelos. Estudos de fluorescência mostraram que a cascata de reacções observada correspondeu ao que tinha sido previsto. A criação de estruturas semelhantes a células é um tema actual na área da química, tendo sido testados vários métodos neste Instituto holandês. Os Professores Wilhelm Huck e Van Hest referem que “Grupos de investigação concorrentes estão a trabalhar na formação de células a partir de ácidos gordos, por exemplo. Nós gostaríamos de fazer o mesmo no futuro”. Referem ainda que “Outro passo seria a obtenção de células produtoras da sua própria energia. Também estamos a trabalhar em formas de controlar o movimento de substâncias químicas dentro da célula. Com estas simulações seremos capazes de entender melhor as células vivas e um dia iremos mesmo ser capazes de fazer algo que se pareça muito com a realidade...”.

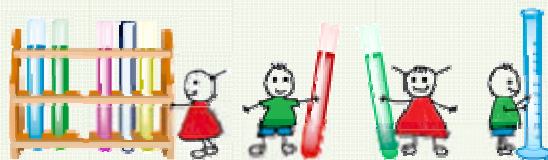
(adaptado de <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140114091707.htm>; <http://www.ru.nl/english/university/vm/news/@929865/first-plastic-cell/> e de J.R. Ruud *et al.*, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **53** (2014) 146 (DOI: 10.1002/anie.201308141) e R. Johnson, *Nature Chemistry* **6** (2013) 5 (DOI: 10.1038/nchem.1840))

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)

Química para os mais novos

Marta C. Corvo

Departamento de Química
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Universidade Nova de Lisboa
marta.corvo@fct.unl.pt



Introdução

A reciclagem vai ser o tema central da actividade proposta nesta edição. Iremos separar materiais de acordo com as suas propriedades, procurando sensibilizar para a necessidade desta separação em simultâneo com a observação das propriedades características de cada material. A *Química para os mais novos* vai aliar-se ao lema Reciclar, Reutilizar, Reduzir.

Central de reciclagem

Material:

- Palhinha de plástico
- Tesoura
- Régua
- Balão
- Folha de alumínio (10 x 10 cm)
- Folha de papel absorvente (10 x 10 cm)
- 5 clips de metal (3 cm)
- Pedaco de rede (20 x 45 cm)
- Tabuleiro (30 x 20 x 5 cm)
- Barra magnética
- Água



Procedimento:

1. Com a tesoura, cortar a palhinha em cinco secções (não é necessário serem idênticas).
2. Rasgar o papel de alumínio e a folha de papel em cinco secções (de qualquer tamanho).
3. Amachucar cada pedaco de papel para que fique como uma bola.

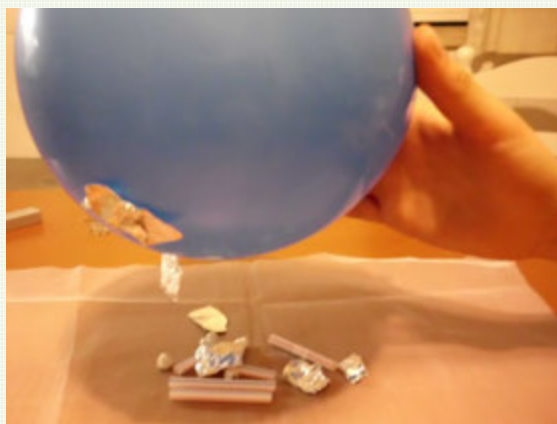
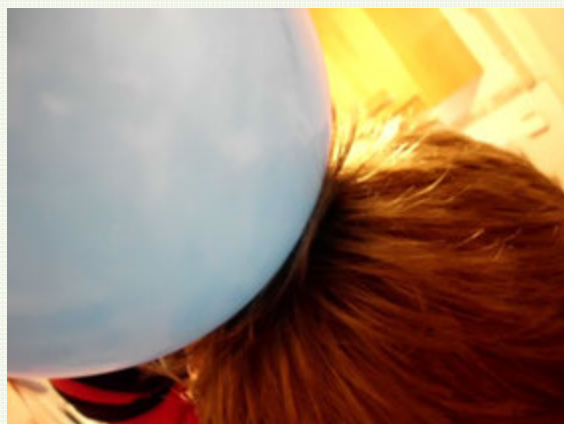
4. Colocar os pedaços de palhinha, alumínio e *clips* metálicos em monte por cima da rede. Este é o nosso monte de **recicláveis**.



5. Passar com a barra magnética por cima dos **recicláveis**. Colocar todos os objectos apanhados pela barra magnética numa pilha. Registar no quadro das observações.



6. Encher o balão e fechar a extremidade. Esfregar o balão no cabelo e de seguida passar com o balão por cima dos **recicláveis**. Colocar todos os objectos atraídos pelo balão numa segunda pilha. Registar no quadro das observações.



7. Encher a forma com água. Colocar a rede com os restantes objectos e mergulhar dentro de água, de modo a que a rede fique a tocar no fundo. Apanhar os objectos que estiverem a flutuar e colocá-los numa terceira pilha. Registrar no quadro das observações.



8. Por fim, levantar a rede e colocar os objectos remanescentes numa quarta pilha. Registrar no quadro das observações.



Observações

	Atraído p/ barra magnética	Atraído p/ balão	Flutua	Não flutua
Objecto				

Explicação:

Nesta actividade fizemos a separação de material reciclável. Os materiais têm diferentes qualidades, consoante aquilo de que são feitos. A estas qualidades podemos chamar propriedades físicas e químicas, das quais podemos tirar partido se os quisermos separar. Alguns metais são magnéticos, como tal são atraídos para outros metais magnéticos; foi assim que separámos os *clips*. Outros materiais são atraídos mutuamente por causa da electricidade estática que envolve cargas positivas e negativas, como o balão depois de esfregado e o alumínio. Os pedaços de palhinha flutuam na água porque o reduzido peso que possuem está espalhado pela sua forma, por isso ficaram por cima da “pele da água” (ver *QUÍMICA* nº129, pág. 65-68). Nas instalações industriais de reciclagem os materiais com propriedades semelhantes são separados, limpos e desfeitos para depois voltarem a fazer parte de novos produtos. Por vezes esta separação utiliza máquinas que fazem uso das mesmas propriedades que utilizámos nesta actividade, mas numa escala muito maior. A produção de novos materiais a partir de resíduos, além de consumir menos energia também tem a vantagem de poupar na utilização de novas matérias-primas, ou seja, ao reciclarmos os materiais reduzimos no gasto energético e no consumo de novas matérias-primas e evitamos a acumulação de resíduos. Os



Símbolo internacional da reciclagem (Fonte: Wikipédia).

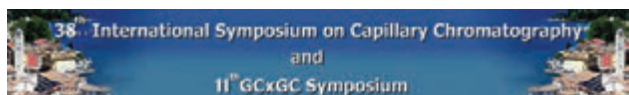
materiais recicláveis possuem normalmente uma indicação, um símbolo que nos alerta para os cuidados que deveremos ter na sua eliminação, de modo a que possam encontrar o seu caminho no percurso da reciclagem. Entre os materiais recicláveis encontram-se diversos tipos de vidro, papel, metal, plásticos, têxteis e produtos electrónicos. Para preservar os recursos do nosso planeta todos podemos contribuir, reduzindo o consumo de produtos descartáveis, reutilizando sempre que possível, dando novos usos aos produtos, e reciclando os resíduos que não conseguimos evitar, nunca esquecendo a respectiva separação nos ecopontos próprios para este efeito.



Ecopontos (Fonte: Sociedade Ponto Verde).

Bibliografia

- [1] Adaptado de *Celebrating Chemistry: Recycling – chemistry can!* 2008, American Chemical Society
- [2] <http://www.pontoverde.pt/> (acedido em 15/01/2014)
- [3] <http://pt.wikipedia.org/wiki/Reciclagem> (acedido em 15/01/2014)



38th International Symposium on Capillary Chromatography and 11th GCxGC Symposium

O 38th *International Symposium on Capillary Chromatography* (ISCC) and 11th *GCxGC Symposium* decorrerão sob os auspícios das EuCheMS e da Sociedade Italiana de Química, entre 18 e 23 de Maio de 2014 no Centro de Congressos em Riva del Garda, na Itália. É o 1^o encontro sobre separações em microcoluna conduzidas através de pressão ou electrocinética e técnicas afins. O programa incluirá conferências plenárias, palestras proferidas por jovens investigadores, comunicações em painel e uma exposição com as últimas inovações instrumentais. A comissão científica irá seleccionar contribuições para apresentação oral.

O 11th *GCxGC Symposium* será organizado em conjunto com a reunião ISCC para permitir que os participantes possam assistir a ambas as reuniões. O simpósio terá início com um curso de curta duração cobrindo os fundamentos e aplicações da GCxGC e contará com uma sessão plenária no dia 19 de Maio.

iscc@chromaleont.it
www.chromaleont.it/iscc



IUPAC World Polymer Congress – MACRO 2014

A *IUPAC World Congress Polymer*, MACRO, pertence à série de reuniões bienais da Divisão de Polímeros da IUPAC que existe há várias décadas. É a maior conferência multi-simpósio internacional dedicada a todos os aspectos da ciência e de engenharia de polímeros. Das diferentes áreas abordadas no MACRO, destacam-se: Desenvolvimentos recentes na polimerização controlada; Avanços recentes em polímeros funcionais; Física de polímeros; Avanços na caracterização de polímeros; Processamento de polímeros e compósitos; Montagem macromolecular e polímeros nanoestruturados; Polímeros para biotecnologia e aplicações biomédicas; Polímeros amigos do ambiente; Inovação na indústria de polímeros; Polímeros para tecnologias emergentes: energia, tecnologias de informação, óptica, electrónica e opto-electrónica; transportadores baseados em polímeros para aplicações cosméticas e médicas; Biopolímeros: avanços em materiais, biomedicina e saúde; Borracha natural: do básico às aplicações; Nanofabricação e microfabricação: desafios e inovação.

macro2014thailand@gmail.com
www.macro2014.com/



XXIII International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC - ISMC 2014)

O *XXIII International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMIC 2014)* é organizado pelo Grupo de Química Medicinal da Sociedade Portuguesa de Química, em nome da Federação Europeia de Química Medicinal. O simpósio terá lugar no Centro de Congressos de Lisboa, com início a 7 de Setembro de 2014. Este simpósio bienal atrai tradicionalmente entre 1200 e 1400 participantes da indústria e da academia sendo reconhecido mundialmente como uma das principais reuniões de Química Medicinal. As últimas reuniões decorreram na Dinamarca (Copenhaga/Malmö, 2004), Turquia (Istambul, 2006), Áustria (Viena, 2008), Bélgica (Bruxelas, 2010) e o mais recente na Alemanha (Berlim, 2012).

Nesta edição de 2014 serão abordados os avanços na descoberta de fármacos nas principais áreas terapêuticas, incluindo doenças negligenciadas, doenças do sistema nervoso central, inflamação, distúrbios metabólicos e oncologia. No EFMC-ISMIC 2014 serão apresentados os mais recentes avanços nos seguintes tópicos: Identificação de compostos líder; Estratégias de optimização; *Design* de fármacos; Tecnologias de *profiling*; O impacto de biomarcadores; A imagem nas interfaces entre a Química, a Biologia e a Medicina experimental. Um destaque especial será dado à divulgação em primeira mão de resultados recentes em Química Medicinal e síntese orgânica com forte impacto na Química Medicinal.

info@LDOrganisation.com
www.ldorganisation.com/products

22nd Conference on Isoprenoids

Prague, Czech Republic, September 7–10, 2014

22nd Conference on Isoprenoids

A *22nd Conference on Isoprenoids* corresponde ao renascimento da conferência sobre isoprenóides que foi criada originalmente como fórum checo-polaco de químicos de produtos naturais, pelos professores Marian Kocór, Vaclav Černý, Vlastimil Herout e seus colaboradores. A conferência é reconhecida pela EuCheMS, patrocinada pela IUPAC e organizada pela Sociedade Checa de Química. O tema principal é Isoprenóides: Química - Biologia - Aplicação. Esta conferência pretende fundir Química, Biologia e tecnologia (aplicação) de isoprenóides no seu sentido mais amplo.

De entre os assuntos abordados destacam-se os tópicos: A – Esteróides (Síntese, biossíntese e metabolismo de esteróides); Os esteróides em Química Supramolecular e Bioquímica Supramolecular; Aspectos forenses da Química e Biologia de esteróides; Compostos esteróides activos e não activos como hormonas); B – Terpenos (Síntese, biossíntese e metabolismo; Feromonas; Novos aspectos da activi-

dade biológica de terpenóides; Bioconjugados e estruturas supramoleculares, imagiologia em Química Medicinal); C – Isoprenóides em geral (novos isoprenóides e compostos relacionados, que ocorrem naturalmente e sua elucidação estrutural; Os isoprenóides em imunquímica e testes bioquímicos e imunológicos; Aspectos fisiológicos, ecológicos e ambientais de isoprenóides; ecologia química; fitoquímica; Interação de isoprenóides com receptores; Fitoestrogéneos; Os isoprenóides em alimentos, aditivos alimentares e de sabor, perfumes).

Pavel.Drasar@vscht.cz

www.vscht.cz/lam/isoprenoids/Isoprenoids.htm



XII Encontro de Química dos Alimentos

O *XII Encontro de Química dos Alimentos* realiza-se com uma periodicidade bianual, inserido nas actividades da Divisão de Química de Alimentos da Sociedade Portuguesa de Química. Depois do Encontro de Bragança em 2012, é a vez de Lisboa acolher este prestigiado evento, que se realizará no Instituto Superior de Agronomia, de 10 a 12 de Setembro de 2014. O mote para o XII encontro será: “Composição Química, Estrutura e Funcionalidade: a ponte entre alimentos novos e tradicionais”. Trata-se de uma temática transversal a diversas áreas da ciência e engenharia de alimentos e da nutrição, que pretende enquadrar os contributos dos investigadores nacionais e alcançar um significativo nível de internacionalização. O evento conta já com a confirmação de conferências plenárias de investigadores internacionais (Universidade de Cork, INRA e Universidade Politécnica de Valência), bem como com a apresentação de um conjunto alargado de *keynotes* proferidas por investigadores dos principais grupos que trabalham nesta área, a nível nacional.

Será dado um especial destaque à interacção com a Indústria, destinando-se a tarde do dia 11 à realização de um *workshop* prático, que incluirá uma sessão de *brokerage*. Será um momento privilegiado para estreitar relações entre a indústria e os investigadores, mas será também um espaço aberto à interacção dos estudantes com as principais empresas nacionais do sector alimentar que estarão presentes.

12eqa@chemistry.pt

www.12eqa.eventos.chemistry.pt

Artigos

Notícias

Química e Ensino

Agenda e Destaques



Livros
Entrevistas
Actualidades Científicas
Química para os + Novos

Dedicated to
High Quality Content

ChemPubSoc
Europe

Its journals:

*2013 Release of Journal Citation Reports®
Source: Thomson Reuters 2012 Citation Data

Its member societies:

www.chempubsoc.eu

LINALOOL – O PRINCIPAL COMPONENTE DO ÓLEO ESSENCIAL DE LAVANDA

O linalool, um monoterpénioide, é produzido por um número muito grande de plantas de todo o mundo sendo usado como ingrediente de perfumes desde há muitos anos. A sua utilização na perfumaria, como a conhecemos actualmente, terá começado com a criação do clássico *Jicky* (Guerlain, 1889), em combinação com a vanilina. Contudo, o perfume mais famoso à base de lavanda é provavelmente *Le Male* (1995) de Jean Paul Gaultier.



A lavanda (conhecida vulgarmente em Portugal por alfazema) tem um odor agradável devido a algumas das moléculas que contém, nomeadamente o linalool. A sua popularidade advém igualmente da facilidade de crescimento da planta, o que torna o seu óleo essencial muito mais barato do que outros óleos, como o de rosa ou o de jasmim.



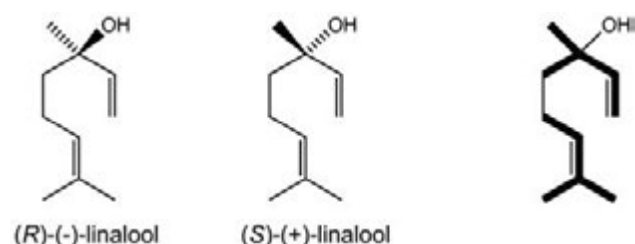
O linalool existe em duas formas estereoisoméricas (enantiómeros) que apresentam propriedades físicas e químicas idênticas. No entanto, têm odores diferentes que tanto o Homem como os insectos conseguem distinguir. O (S)-(+)-linalool, presente no óleo essencial do coentro e na laranja doce (*Citrus sinensis*), sendo também encontrado no tomate, tem um odor descrito como “lavanda doce com notas cítricas”. O (R)-(-)-linalool, presente nos óleos essenciais de rosa, lavanda, loureiro e manjerição, tem um odor a lavanda mas algo “amadeirado”.

O manjerição mediterrânico (*Ocimum basilicum*) é usado no molho *Pesto alla Genovese*, conjuntamente com queijo, azeite e pinhões. O cheiro característico deste molho resulta essencialmente da combinação de (R)-(-)-linalool com cinamato de metilo, eucaliptol e estragol.

A maior parte destes materiais naturais contém (quase) exclusivamente um dos enantiómeros do linalool, mas a síntese química dá origem, de modo geral, a uma mistura. O óleo de lavanda genuíno contém no mínimo 85% do enantiómero R; por sua vez o enantiómero S é o componente principal (94-96%) do óleo de laranja doce. Assim, a determinação da composição enantiomérica permite detectar qualquer adulteração do óleo de lavanda.

O linalool é um ingrediente importante do sumo de laranja e do aroma do lúpulo, sendo também encontrado no chá e no café. Está ainda presente em frutos como a goiaba, o pêsego, a ameixa, o ananás e o maracujá.

A molécula do linalool contém duas unidades de isopreno e um grupo funcional e a sua biossíntese pelas plantas inicia-se com a acetil-coenzima A, a qual gera ácido mevalónico mediante diversos processos enzimáticos. Este ácido origina pirofosfato de isopentenilo (IPP), cujo isómero mais estável, fosfato de dimetilalilo (DMAPP), dá origem a um carbocatião que reage com IPP formando pirofosfato de geranilo. Estas reacções são catalisadas por monoterpene sintases, uma das quais é a linalool sintase, responsável pela formação do linalool.



(adaptado de *Molecule Home Page da School of Chemistry da Universidade de Bristol*; “Molécula de Outubro” de 2013 por Simon Cotton, <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/linalool/linaloolh.htm>, acedido em 20-02-2014)

Ana Paula Esteves
(aesteves@quimica.uminho.pt)

Sociedade Portuguesa de Química

visite-nos
www.spq.pt

SOCIEDADE PRÉMIOS BOLETIM OMPAGAS CONGRESSOS NOTÍCIAS REVISTAS EUROPEIAS CONTATOS

AREA DE SÓCIO

ENTRAR REGISTAR ENTRAIR

INFORMAÇÃO RECUPERA SENHA

11 – 12 Abril 2014 na Costa da Caparica

10.^a Conferência de Química Inorgânica da SPQ
 conf.inorganica@chemistry.pt
 www.10cqi.eventos.chemistry.pt

13 – 16 Abril 2014 em Atenas, Grécia

EUROPT(R)ODE XII
 secretariat@europtrode2014.eu
 www.europtrode2014.eu

14 – 15 Abril 2014 em Coimbra

SPQ-Analítica 2014
 brett@ci.uc.pt
 www.analytical2014.eventos.chemistry.pt

29 Abril – 1 Maio 2014 em Coimbra

4.^º PYChem – 4th Portuguese Young Chemists Meeting
 4pychem@chemistry.pt
 www.4pychem.eventos.chemistry.pt/

18 – 23 Maio 2014 em Riva del Garda, Itália

38th International Symposium on Capillary Chromatography (ISCC) and 11th GCxGC Symposium
 iscc@chromaleont.it
 www.chromaleont.it/iscc

1 – 5 Junho 2014 em Noordwijkerhout, Holanda

10th International Conference on Chemical Structures & 10th German Conference on Chemoinformatics
 iccs@mcc-pr.de
 www.int-conf-chem-structures.org/

11 – 15 Junho 2014 em Malmö, Suécia

15th International Conference on Electroanalysis
 david@chemsoc.se
 www.esec2014.com

22 – 27 Junho 2014 em Coimbra

20th International Symposium on Surfactants in Solution (SIS)
 sis2014@qui.uc.pt
 www.uc.pt/fctuc/dquimica/sis2014

23 – 28 Junho 2014 em Upsala, Suécia

18th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence
 isbc2014@akademikonferens.uu.se
 www.conference.slu.se/isbc2014/

28 Junho – 7 de Julho 2014 em Cancun, México

Shechtman International Symposium on Sustainable Mining, Minerals, Metal and Materials Processing
 symposiums@flogen.org
 www.flogen.org/ShechtmanSymposium

29 Junho – 2 Julho 2014 em Lisboa

4.^{as} Jornadas Ibéricas de Fotoquímica
 4jif@chemistry.pt
 4jif.eventos.chemistry.pt/

6 – 11 Julho em Tallin, Estónia

EUCHEM 2014
 euchem2014@ttu.ee
 www.euchem2014.ttu.ee

6 – 11 Julho em Chiang Mai, Tailândia

2014 IUPAC World Polymer Congress (MACRO 2014)
 macro2014thailand@gmail.com
 www.macro2014.com/

13 – 18 Julho 2014 em Toronto, Canadá

23rd International Conference on Chemistry Education (ICCE-23)
 icce2014@chem.utoronto.ca
 www.icce2014.org

13 – 18 Julho 2014 em Sapporo, Japão

XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014)
 icomc2014@ec-pro.co.jp
 www.ec-pro.co.jp/icomc2014/

10 – 14 Agosto 2014 em S. Francisco, EUA

13th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry
 kracke@dow.com
 www.iupac2014.org

31 Agosto – 4 Setembro 2014 em Istambul, Turquia

5th EuCheMS Chemistry Congress
 tkd@turchemsoc.org
 www.euchems2014.org

31 Agosto – 5 Setembro 2014 em Lausana, Suíça

65th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry
 events@ise-online.org
 www.annual65.ise-online.org/

7 – 11 Setembro 2014 em Lisboa

EFMC-ISMC 2014 - 23rd International Symposium on Medicinal Chemistry
 info@LDOrganisation.com
 www.ldorganisation.com/v2/produits.php?langue=english&cle_menu=1238915495

10 – 12 Setembro 2014 em Lisboa

XII Encontro de Química dos Alimentos
 12eqa@chemistry.pt
 www.12eqa.eventos.chemistry.pt

10 – 12 Setembro 2014 no Porto

12th International Chemical and Biological Engineering Conference
 chempor2014@fe.up.pt
 chempor.ordemengenhaires.pt/pt/

14 – 17 Outubro 2014 em Lima, Perú

Congreso Latinoamericano de Química CLAQ-2014
 claq2014@gmail.com
 www.claq2014.blogspot.pt

2 – 5 Dezembro 2014 em Tsukuba, Japão

10th SPSJ International Polymer Conference (IPC2014)
 ipc2014@spsj.or.jp
 www.main.spsj.or.jp/ipc2014/