

# *A Química da Saúde*



U.S. DEPARTMENT OF  
HEALTH AND HUMAN SERVICES  
National Institutes of Health  
National Institute of General Medical Sciences



Traduzido e Adaptado  
[www.casadasciencias.org](http://www.casadasciencias.org)  
Dezembro de 2011

## O que é o NIGMS?

*O National Institute of General Medical Sciences*

(NIGMS) promove a investigação biomédica básica ao nível de genes, proteínas e células. Também financia estudos de processos fundamentais, designadamente associados à comunicação entre células, à utilização de energia pelos nossos organismos e ao modo como reagimos a medicamentos. Os resultados deste tipo de investigação incrementam a nossa compreensão da vida e servem de base ao diagnóstico, ao tratamento e à prevenção de doenças. Os programas de formação em investigação do Instituto preparam a próxima geração de cientistas biomédicos e o NIGMS tem programas que visam estimular minorias sub-representadas nas ciências biomédicas e comportamentais a seguir carreiras de investigação. O NIGMS subsidiou a investigação da maioria dos cientistas mencionados neste caderno.



# *A Química da Saúde*

U.S. DEPARTMENT OF  
HEALTH AND HUMAN SERVICES  
National Institutes of Health  
National Institute of General Medical Sciences

Publicação do NIH No. 06-4121  
Reimpresso em Agosto de 2006  
<http://www.nigms.nih.gov>

Escrito por Alison Davis, Ph.D.  
contratos 263-MD-205019 e 263-MD-212730

Produzido pelo Office of Communications and Public Liaison  
National Institute of General Medical Sciences  
National Institutes of Health  
U.S. Department of Health and Human Services



# Conteúdo

PREFÁCIO	<b>IV</b>
OS PERCURSOS DA VIDA	<b>VI</b>
CAPÍTULO 1: AÇÕES E REAÇÕES	<b>2</b>
É um Gás!	4
Bioquímica em Ação: Conhecem – NO	5
O Ácido Fólico salva o Dia	6
Unidades estruturais	8
Dos ratinhos às... Bactérias	10
Bioquímica em Ação: A Química em Missão de Socorro	11
Caixa de Questões: Laboratórios de Informática	12
CAPÍTULO 2: CONTROLANDO A MAGIA DA BIOLOGIA	<b>14</b>
É Biologia, É Química... É Engenharia!	14
Infinitas Possibilidades	16
Química para um Mundo mais Verde!	17
Minúsculos auxiliares	18
Os Metais Podem Fazer-te Bem...	19
...ou os Metais Podem Fazer-te Mal	20
Metais na Saúde e na Doença	20
Caixa de Questões: Fábricas do Futuro	21
CAPÍTULO 3: AÇÚCARES E GORDURAS: SOMOS AQUILO QUE COMEMOS?	<b>22</b>
Forma e Função	23
Gorduras que Protegem Bactérias Podem Prejudicar os Humanos	25
Proteínas Revestidas com Açúcar	26
Bioquímica em Ação: Aderência Celular	27
Uma Receita Complicada	28
Síntese de Açúcares	31
Caixa de Questões: Organizando as Coisas	32
CAPÍTULO 4: A CAIXA DE FERRAMENTAS DE UM QUÍMICO	<b>34</b>
Uma célula Modelo	35
Isto é Química Orgânica?	36
Um Quarto Sem Grande Vista	38
Laboratório-num-chip	39
As Muitas Caras do DNA	41
Caixa de Questões: A Vida no Limite	44
CAPÍTULO 5: O PODER CURATIVO DA QUÍMICA	<b>46</b>
Explorando o Mar	47
Fazer medicamentos	50
Bioquímica em Ação: A Pesquisa em Bibliotecas Compensa	51
À Esquerda ou À Direita?	52
Perdendo Medicamentos	55
Bioquímica em Ação: A Forma do Que Está Para Vir	56
Aperfeiçoando Medicamentos	57
Caixa de Questões: Ferramentas para novos medicamentos	58
QUÍMICA PARA O FUTURO	<b>60</b>
GLOSSÁRIO	<b>61</b>

# Prefácio

Como conseguiria alguém compilar em 66 páginas tudo acerca de química? Duvidas que tal possa possibilidade de realizar um feito ser feito, e com muita razão.

A *Química da Saúde* não pode pretender abordar uma área científica tão vasta em tão poucas páginas.

Nem sequer quereríamos tentar.

Alternativamente, este caderno de educação em ciência tem como objetivo dar um exemplo de como a investigação básica em química e bioquímica pode contribuir para uma melhor compreensão da saúde humana. Também queremos que testemunhes o fascínio da investigação que fervilha nos atuais laboratórios de química.

A Química é tudo menos inerte ou estática. Inúmeras reações químicas ocorrem incessantemente no teu organismo, permitindo-te pensar, respirar e comer. O **Capítulo 1, “Ações e Reações”** pretende transmitir a noção essencial e espantosa de que a química no teu organismo nunca para. Cascatas de percursos bioquímicos que se repetem mantêm os teus sistemas de órgãos a funcionar suavemente e eficientemente. As fábricas metabólicas do teu organismo degradam os alimentos que ingeres e reciclam os seus componentes até às unidades estruturais básicas a partir dos quais os teus tecidos e órgãos são construídos.

Os cientistas anseiam por informação, uma vez que, tal como muitos outros indivíduos, são pessoas curiosas. Mas um fator chave que explica o facto de os cientistas na área das ciências biológicas aplicarem os seus esforços a tentar compreender o modo como os sistemas vivos funcionam, consiste na possibilidade de reconstruir os circuitos metabólicos interrompidos que contribuem para muitas doenças. Os químicos, tal como muitos biólogos, querem compreender de que forma organismos primitivos, como bactérias e fungos, podem ser mais eficientemente aplicados não só à investigação acerca de questões biológicas fundamentais, mas também à produção de recursos valiosos, que designamos de medicamentos. O **Capítulo 2, “Controlando a Magia da Biologia”**, explora o modo como a biotecnologia disponibiliza um importante potencial para o melhoramento da saúde humana.

Talvez um dos mais impressionantes triunfos do corpo humano seja o facto de que aquilo que realmente precisas de fazer para assegurar o funcionamento do teu organismo é comer e dormir. O resto parece resolver-se por si. É evidente que há bioquímica muito sofisticada a desenrolar-se nos bastidores, enquanto o teu organismo obtém

eficazmente energia a partir dos açúcares, gorduras e proteínas que ingeres diariamente. O **Capítulo 3, “Açúcares e Gorduras: Somos Aquilo Que Comemos?”**

descreve o modo como os hidratos de carbono e os lípidos (designações científicas dos açúcares e das gorduras, respetivamente) providenciam grande parte da fundamentação estrutural de células, órgãos e tecidos. Este capítulo também destaca uma nova fronteira na investigação química – de que forma os açúcares presentes na superfície das células influenciam o modo como estas se deslocam no organismo. Trata-se de conhecimento muito promissor que poderá auxiliar os investigadores a desenvolver métodos de prevenção de doenças como cancro e de condições como a inflamação, que se baseiam no movimento celular.

Com os rápidos avanços tecnológicos, as ferramentas dos cientistas evoluem, tornando-se cada vez mais pequenas e mais eficientes. Os primeiros computadores a ser fabricados eram tão grandes que quase ocupavam uma sala inteira. Hoje em dia, a maioria dos computadores pessoais cabem perfeitamente no canto de uma secretária. Alguns dos computadores do futuro poderão caber numa palma da mão, ou até ser tão pequenos que nem se vêem! Os químicos são mestres dos materiais e um número crescente deles está a analisar a caixa de ferramentas da natureza para criar minúsculas sondas biológicas e instrumentos. Os cientistas podem, atualmente, espiar o movimento de moléculas individuais e criar aparelhos miniaturais, tais como robots e computadores, que utilizam ingredientes tradicionalmente “biológicos”, como

as unidades estruturais de DNA. O **Capítulo 4, “A Caixa de Ferramentas de um Químico”**, permite vislumbrar o prodígio tecnológico que impele a química do presente e do futuro.

Finalmente, o **Capítulo 5, “O Poder Curativo da Química”** visita alguns espaços pouco usuais que podem albergar futuros medicamentos. Os investigadores em química farmacêutica procuram nos mais diversos locais moléculas passíveis de ser usadas como drogas úteis no tratamento de doenças. Os cientistas analisam cuidadosamente as batalhas químicas travadas por criaturas da terra e do mar. Por exemplo, moléculas produzidas por microrganismos como defesa contra outros organismos podem ser úteis para o desenvolvimento de antibióticos poderosos para tratar infeções em seres humanos.

Muita da ciência descrita nas páginas seguintes foi financiada através do investimento de verbas provenientes de contribuições fiscais norte-americanas em projetos de investigação biomédica desenvolvidos em universidades. O *National Institute of General Medical Sciences* (NIGMS), que financiou muitos destes projectos de investigação, é único entre os constituintes dos *National Institutes of Health* (NIH), na medida em que o seu objetivo primordial consiste na promoção de investigação biomédica básica que, à partida, pode não estar associada a uma determinada parte do corpo ou a uma doença específica. Com o passar do tempo, contudo, estes estudos científicos acerca dos mais fundamentais processos vitais – aquilo que se passa dentro e entre as células – pode ser muito elucidativo em relação a importantes aspetos da saúde, nomeadamente no que diz respeito às causas associadas a determinadas doenças e a como as tratar de forma segura e eficaz.

## Os Percursos da Vida

### “Pergunte ao Doutor”:

Após um recente exame médico anual fui informado que tenho “teor elevado de enzimas mas hepáticas”. Agora a minha médica diz que tenho que voltar para fazer mais exames. O que é que isto tudo significa? É perigoso?

J. Baralhado  
Anytown, EUA

Será que o Sr. Baralhado está em perigo? Pode estar, mas muito provavelmente, não está. Para esclarecer situações como esta, os médicos fazem muitas perguntas aos pacientes.

“Como se sente?”

“Comeu alguma coisa fora do normal, ultimamente?”

“Está a tomar medicamentos novos?”

E, frequentemente, os médicos realizam mais testes, perscrutando o organismo do paciente de forma a obter uma pista sobre o que há de errado – alguma ideia que permita perceber porque é que um equilíbrio químico natural que é tão cuidadosamente mantido se perdeu.

Tal como o Sr. Baralhado, a maioria já se deparou com bioquímica sem sequer se aperceber.

Na saúde e na doença, os nossos organismos funcionam como laboratórios bioquímicos fervilhando de atividade, onde moléculas são constantemente sintetizadas, utilizadas, degradadas e recicladas. O que é que é responsável pela maior parte deste trabalho? Moléculas indispensáveis denominadas enzimas.

Por exemplo, quando análises de rotina ao sangue revelam níveis anormalmente elevados de enzimas hepáticas, existem muitas causas potenciais, atendendo a qual a enzima que exhibe teores elevados e ao grau de alteração desses teores. O fator responsável pode ser tão grave como alcoolismo ou infeção por um dos vírus de hepatite, sendo que ambos podem incapacitar o fígado ao longo do tempo. Por outro lado, a causa pode ser tão irrelevante como ter tomado determinado medicamento ou ter abusado do álcool numa festa.

Muitas das enzimas do organismo são intracelulares. Se as células forem danificadas, podem sofrer rutura e libertar os seus conteúdos em fluidos corporais próximos, como por exemplo o sangue. A presença de níveis anormalmente elevados de enzimas no sangue pode traduzir perturbações nos tecidos ou órgãos aos quais essas células normalmente pertencem. Mas, por vezes, resultados laboratoriais alterados não têm qualquer significado. Níveis enzimáticos elevados, provocados pelo processamento de “toxinas” – incluindo substâncias como químicos ambientais, medicamentos prescritos, ou álcool – normalmente voltam ao normal, uma vez na ausência na substância estranha.



O fígado não é o único local onde se encontram enzimas. Todas as células em todos os órgãos – desde o fígado ao coração e à pele – estão atestadas de enzimas. De forma alguma espectadores inocentes, as enzimas são a razão pela qual as células constituem atarefados centros de atividade.

As enzimas estão na base da nossa capacidade de locomoção, de pensar e de sentir o nosso mundo. As enzimas ajudam-nos a piscar um olho, a saborear um gelado e a apanhar aquele bocadinho que derreteu e está quase a cair. As enzimas, e os seus associados celulares essenciais – outras proteínas, nucleotídeos, açúcares e gorduras – permitem que um dedo do pé arranhado cicatrize e possibilitam o desenvolvimento de um feto no interior do corpo de uma mulher. Mas quando não funcionam adequadamente, as enzimas

podem provocar doenças. Cancro pode ocorrer quando as enzimas que intervêm na cópia de DNA falham, levando ao aparecimento de um gene alterado cuja expressão resulta em défice proteico, ou mesmo na ausência total da proteína. Se essa proteína específica for responsável pela regulação da multiplicação celular de um dado conjunto de células, a sua ausência pode ter consequências devastadoras. Apesar de um cientista poder estudar isoladamente algumas enzimas em laboratório, as enzimas no organismo nunca estão sós. Elas associam-se originando redes e vias impressionantes. O estudo de vias e redes bioquímicas, e do modo como estas se integram e influenciam mutuamente, é a ciência da vida e a química da saúde.



## Sob Controlo

Parece que acontece sempre do mesmo modo: vais ao médico para um check-up, e passado dois ou três dias, acabas com uma constipação. A tua conclusão: Estar sentado na sala de espera fez-te ficar doente. Acredites ou não, esta situação quotidiana assemelha-se a cenários com que os cientistas se deparam constantemente nos seus laboratórios. O desafio eterno de um cientista é avaliar causas e efeitos e, posteriormente, tirar conclusões. A utilização de “controles” pelos investigadores é um fator chave neste processo. Um ou uma cientista apenas pode ter a certeza que **A** determina **B** se ele ou ela souber que, durante a experiência, a presença de **A** foi necessária para que o efeito **B** se verificasse. Isto é – **A** não determina também **C**, **D**, **E** e **F**. Ou, que **B** não ocorreu por si só, sem intervenção de **A**.

No caso do exemplo da sala de espera, por exemplo, é admissível considerar que ir ao médico te predispõe a adoecer, uma vez que, na sala de espera, estás mais exposto a agentes infecciosos do que habitualmente.

Mas talvez não haja qualquer relação – só por coincidência, comesas a ficar com sintomas de constipação próximo da altura em que costumavas realizar o teu check-up anual. Será que é sempre na Primavera, quando o pólen se torna mais abundante? Os cientistas têm que ser meticolosos ao planificar as experiências, de forma a poderem prever a influência do maior número possível de variáveis que conseguirem imaginar. Normalmente, os investigadores fazem isto através da comparação do grupo experimental com um controlo, ou grupo sem tratamento. As suas experiências só poderão “funcionar” nessa altura.



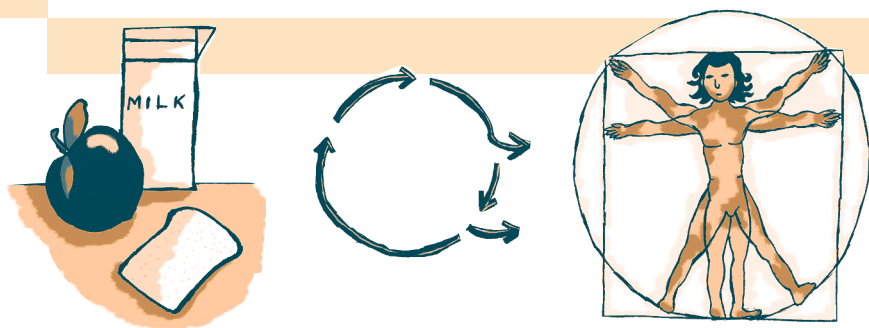
## Ações e Reações

**A** pesar de, provavelmente, estares sentado enquanto lês isto, o teu organismo não está, de forma alguma, estático. Milhares de enzimas no teu organismo trabalham incessantemente a cada segundo de cada dia, convertendo os componentes dos alimentos que ingeres em energia para processos vitais essenciais. Visão, movimentos, memória – o que quiseres, há enzimas a trabalhar nos bastidores.

As enzimas funcionam de modo a permitir a ocorrência de reacções químicas no teu organismo. Ainda que possa parecer insignificante, é preciso ter em consideração o facto de que sem a existência de enzimas, a conversão de nutrientes e minerais em moléculas biológicas utilizáveis, tais como proteínas e ácidos nucleicos, poderia prolongar-se por semanas, ou mesmo anos. As enzimas podem fazer com que isto se processe em minutos e, por vezes, mesmo segundos.

Como é que elas fazem tudo isto, e tão bem? As enzimas atuam como o pedal acelerador de um carro. Mas também desempenham o papel de “casamenteiro”, juntando matérias-primas (designadas por *substratos*) e convertendo-as em produtos finais

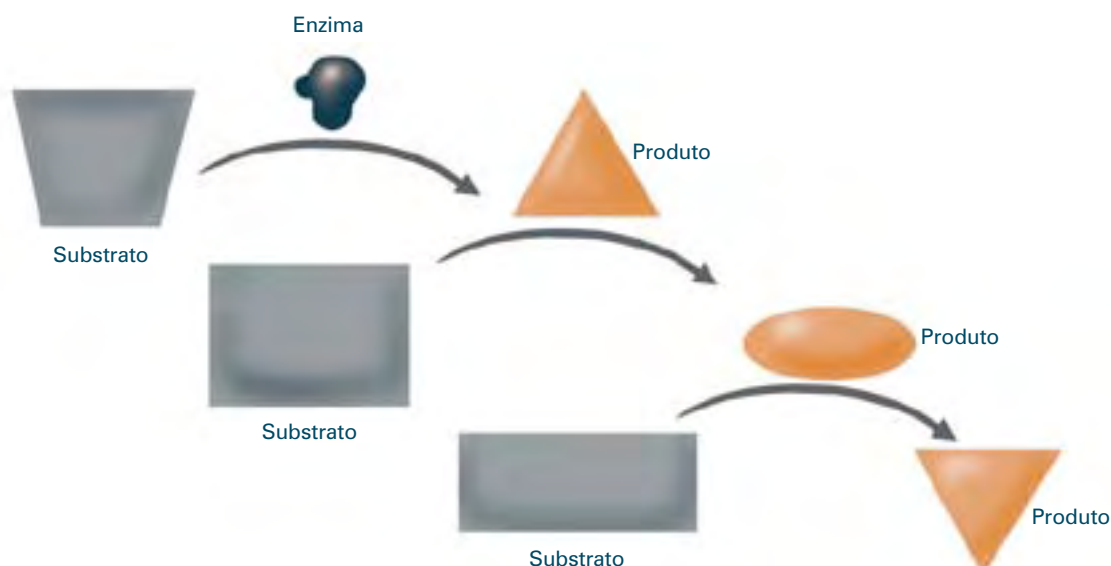
(designados por *produtos de reacção*). Um dos segredos do sucesso das enzimas nesta tarefa reside na sua forma. A forma da enzima permite-lhe abraçar firmemente o seu substrato. Este abraço molecular desencadeia alterações químicas, modificando forças de atracção químicas, designadas por ligações e produzindo novas moléculas. Apenas aquelas enzimas que são específicas para os seus substratos são eficientes na catalisação de reacções químicas. Mas isto não se fica por aqui: as reacções não são eventos isolados. Elas ocorrem incessantemente. As enzimas são as protagonistas, estabelecendo ligações entre as reacções em cadeia dos acontecimentos químicos que culminam na nossa fisiologia. Tal como uma fila de peças de dominó, o produto de uma reacção química torna-se no substrato de outra. As enzimas constituem a essência destas vias ordenadas, as quais são, por sua vez, a base do metabolismo. Num sentido geral, é através do metabolismo que qualquer organismo obtém energia a partir do ambiente e a utiliza para o seu desenvolvimento. O funcionamento adequado de pequenas e grandes porções do corpo radica na comunicação eficaz intra e inter vias metabólicas.



**Bio + química =**  
a química dos organismos vivos

### O que é a Bioquímica?

Simplificando, bioquímica é vida. Na prática, a bioquímica é a nossa vida: o que somos e como vivemos. Os nossos organismos são fábricas muito atarefadas, obtendo energia a partir dos alimentos que ingerimos, construindo células e tecidos e orquestrando tudo numa unidade funcional, utilizando ferramentas moleculares designadas por enzimas. Criaturas tão distintas como bactérias, girafas e pessoas utilizam muitos dos mesmos conjuntos de ferramentas bioquímicas para sobreviver, alimentar-se, deslocar-se e interagir com os seus respetivos ambientes. A bioquímica subjaz à nossa saúde.



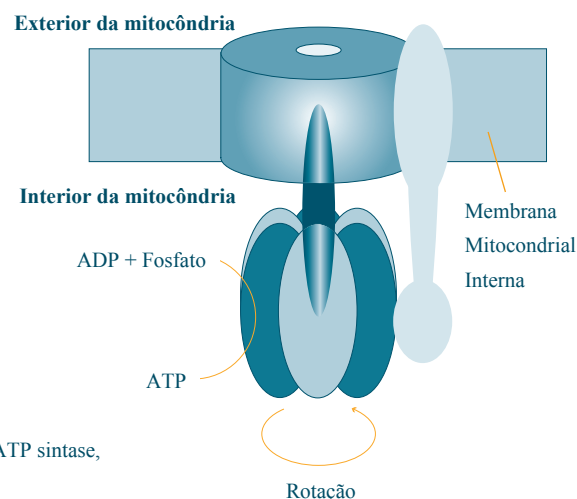
Isto inclui tudo, desde pequenas porções de DNA que se organizam em todos os nossos genes até um órgão complexo constituído por muitas células, como o coração. Através da compreensão do funcionamento dos sistemas de comunicação fisiológicos, os cientistas podem desenvolver métodos que lhes permitam completar os circuitos quando estes são interrompidos, no caso de doenças e patologias.

▲ Cascatas de reações químicas constituem o metabolismo

## A Atividade da Vida

Os peixes nadam, as aves voam, os bebés gatinham. As enzimas também nunca param. O motor mais pequeno do mundo é, na realidade, uma enzima que se localiza na central energética da célula (a mitocôndria), que produz energia sob a forma de uma molécula denominada adenosina trifosfato, ou ATP. Frequentemente apelidado de “moeda” de troca energética da vida, o ATP viaja entre células e é transacionado durante reações químicas. Estas transações moleculares conduzem as reações para a obtenção de um produto. Várias décadas de trabalho mereceram a três cientistas – Paul Boyer da *University of California*, Los Angeles, John Walker do *Medical Research Council*, Reino Unido, e Jens Skou da *University of Aarhus*, Dinamarca – o Prémio Nobel, por desvendarem como o motor,

uma molécula denominada APT sintase, funciona como um conjunto de alavancas moleculares, engrenagens e grampos. Outros motores moleculares incluem máquinas proteicas que transportam cromossomas ou proteínas através da célula. Também, a enzima que copia o DNA aumenta a sua processividade com a ajuda de um motor molecular. A fonte de energia para este e todos os outros processos mediados por motores moleculares é o ATP.



► O motor mais pequeno do mundo, ATP sintase, produz energia para a célula.

## É um Gás!

Entediadas e longas viagens de carro incentivam jogos de palavras, como o “20 perguntas”, no qual os jogadores se revezam a pensar num objecto secreto e são interrogados pelos seus adversários, que vão colocando questões progressivamente mais detalhadas, de modo a conseguirem identificá-lo. Neste jogo, a primeira questão é sempre “Animal, Vegetal ou Mineral?”. Virtualmente, tudo o que possamos imaginar pode ser incluído numa destas três categorias.

Os químicos podem jogar um jogo semelhante a este, em que o objecto mistério é uma molécula – qualquer molécula. Neste jogo, a primeira questão seria sempre “Sólido, Líquido ou Gasoso?” Olhando pela janela, é fácil pensar em itens para cada categoria: as pedras são sólidas, as gotas de orvalho são líquidas e a atmosfera é uma mistura de vários gases. Mas há uma rasteira: teoricamente, qualquer molécula poderia, efetivamente, ser sólida, líquida ou gasosa, dadas as condições ideais. Na sua forma pura, o facto de uma molécula ser sólida, líquida ou gasosa, depende do ambiente em que se encontra, nomeadamente no que se refere à temperatura ambiente e à pressão atmosférica.

A água é um exemplo simples. Todos sabemos que abaixo de 0°C a água é sólida e acima de 0°C a água é líquida. Põe uma chaleira ao lume e podes observá-la a tornar-se num gás. Os nossos corpos também contêm uma diversidade de sólidos, líquidos e gases. Mas destes três estados físicos, aos quais os químicos se referem por fases, o líquido é aquele que está mais representado nos organismos vivos – a água é o solvente universal da vida. As unhas, os cabelos e os ossos são, de facto sólidos, mas apenas nos componentes mortos. As células vivas do osso e da medula óssea desenvolvem-se num ambiente aquoso. Também é possível encontrar gases através do corpo; alguns exemplos incluem o oxigénio que inspiramos e o dióxido de carbono que expiramos. Mas, mesmo no corpo, estes gases estão dissolvidos em líquidos – principalmente no sangue, o qual é maioritariamente constituído por água.

## Encurralado?

A imagem estereotípica do cientista como uma bata branca sem rosto curvada sobre um microscópio no canto de um laboratório nunca foi muito acertada, mas atualmente está, ainda, mais incorreta. Apesar de muitos cientistas passarem muito tempo nos seus locais de trabalho, eles dependem consideravelmente da interação com outros cientistas no sentido de partilhar ideias e validar conceitos – em conferências científicas, junto à máquina de café ou através de e-mail. Apesar de um cientista poder passar anos no seu laboratório a tentar desvendar uma pequena peça de um grande puzzle – por exemplo, o modo de funcionamento de uma determinada enzima – passa também muito tempo a comunicar com outros cientistas com o objetivo de aprofundar a compreensão de segredos moleculares.





## Bioquímica em Ação

Um gás, o óxido nítrico (cujo símbolo químico é NO), desempenha várias e úteis funções no organismo. Os cientistas ficaram relativamente surpreendidos há poucos anos quando descobriram que o NO é um mensageiro químico. Pequeno e difícil de estudar em laboratório, o NO iludiu os cientistas durante muitos anos. Outros mensageiros moleculares – tais como neurotransmissores e proteínas de maiores dimensões – podem ser extraídos dos fluidos corporais com relativa facilidade e estudados em tubos de ensaio, onde podem ficar intactos durante minutos, ou mesmo horas, a temperaturas corporais. O NO, por outro lado, desaparece em segundos. Ainda que esta propriedade dificulte imenso o seu estudo, esta volatilidade converte o NO numa molécula extraordinariamente versátil. Muito sumariamente, o NO pode dilatar vasos sanguíneos, auxiliar à transmissão nervosa de sinais eléctricos, ou combater infeções.

No entanto, para além de ser um amigo, o NO também pode ser um inimigo – uma quantidade muito elevada ou muito reduzida deste gás pode ser prejudicial. Vasos sanguíneos que tenham sido muito dilatados podem levar a choque hemorrágico potencialmente letal, uma situação na qual a pressão sanguínea desce para níveis tão reduzidos que órgãos vitais são privados de sangue em quantidades necessárias à sua sobrevivência. Uma resposta imunitária excessiva – desencadeada por NO – pode provocar uma síndrome dolorosa denominada doença inflamatória intestinal. Com tudo isto em jogo, o organismo trabalha minuciosamente para controlar a produção deste poderoso gás.



TL. POULOS, H. LI, C.S. RAMAN

▲ Cristais proteicos de NO sintase revelaram a sua estrutura tridimensional

### Conhecem-NO?

A molécula que produz o NO é uma enzima denominada óxido nítrico-sintase (NOS). Em concordância com as múltiplas funções do óxido nítrico no organismo, existem três versões diferentes de NOS, especializadas para os sistemas cardiovascular, imunitário e nervoso. Recentemente, os cientistas alcançaram uma importante vitória ao começar a perceber o funcionamento da NOS.

Thomas Poulos da *University of California*, Irvine, determinou a

estrutura, ou forma tridimensional, de uma das formas da NOS. Uma vez que as associações específicas entre uma enzima e o seu substrato dependem de um encaixe específico, perscrutar a estrutura tridimensional de uma enzima ou de outra proteína pode permitir aos cientistas começar a compreender o modo de funcionamento da proteína, prever outras moléculas às quais se pode ligar e desenvolver medicamentos para estimular ou inibir a sua atividade. A partir de uma amostra de NOS proveniente do laboratório de Bettie Sue Masters da *University of Texas Health Science Center*, San António, Poulos obteve uma ideia da forma da NOS, bombardeando uma pequena estrutura cristalina da proteína com raios-X e definindo a sua forma a partir das direcções de dispersão da energia através do cristal. Este trabalho, que se prolongou durante dois anos, concebe a estrutura da NOS como consistindo em duas unidades idênticas. Numa célula, as duas unidades de NOS associam-se topo a topo, originando um novo cenário a partir do qual substratos e moléculas auxiliares se reúnem para completar a tarefa em causa: produzir óxido nítrico a partir do aminoácido arginina. No caso da NOS, as auxiliares incluem ferro e uma pequena molécula designada por cofator. Enzimas como a NOS estão perdidas sem estas auxiliares.



## O Ácido Fólico Salva O Dia

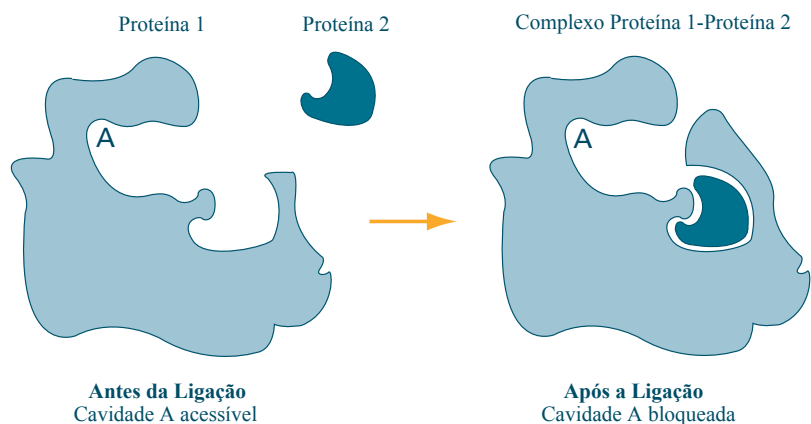
Na culinária, alguns ingredientes não são, de forma alguma, opcionais – sem fermento não há queques. Tal como o fermento é essencial para algumas receitas, as moléculas auxiliares designadas por cofatores são ingredientes indispensáveis para muitas reacções bioquímicas. É o caso do ácido fólico (uma das vitaminas B), por exemplo. Os cientistas sabem há décadas que o ácido fólico pode conferir alguma protecção contra certos defeitos congénitos – como por exemplo spina bífida – que ocorrem durante as primeiras semanas após a fecundação. Por este motivo a FDA (*Food and Drug Administration*, entidade norte-americana para a segurança alimentar e farmacêutica) recomenda que cada mulher em idade reprodutiva suplemente a sua dieta com 400 microgramas desta vitamina. Os cientistas descobriram que o ácido fólico desempenha as suas funções através da redução dos níveis de um composto potencialmente nocivo, denominado homocisteína, que também pode estar envolvido em enfartes do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais. Ao que parece, o ácido

fólico acelera a conversão de homocisteína em metionina, um aminoácido não tóxico indispensável ao organismo.

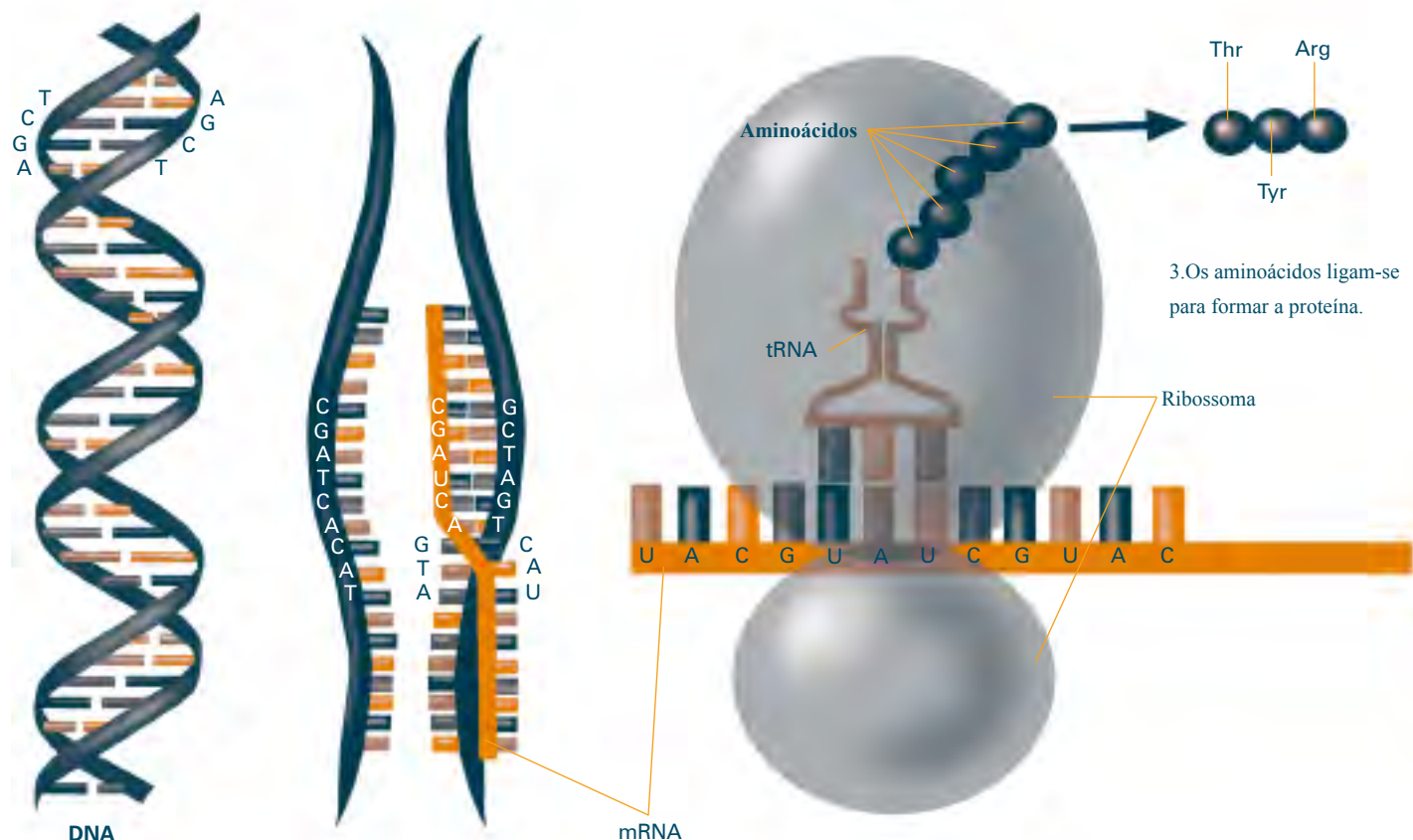
O ácido fólico intervém melhorando a afinidade da ligação entre a enzima e o seu cofator. A enzima, neste caso, é designada, abreviadamente, por MTHFR e o seu cofator, uma molécula denominada FAD, é também derivado de uma vitamina (da vitamina B12) e é essencial para a conversão de homocisteína em metionina. Martha Ludwing e Rowena Mathews, ambas da *University of Michigan Medical School*, Ann Arbor, determinaram que, ao ligar o FAD à MTHFR, o ácido fólico desempenha esta função protectora no organismo.

## Atracando à Doca

Tal como um navio a encostar à doca, muitas proteínas necessitam da ajuda de uma ou mais proteínas diferentes para desempenhar as suas funções adequadamente.



Contudo, ao contrário dos navios, as proteínas que encaixam, modificam frequentemente a sua configuração como consequência deste encontro. A proteína com a nova configuração passa a ser especificamente capaz de se ligar a um substrato e levar a cabo uma reacção química. De modo semelhante à reorganização das cadeiras numa sala, para acomodar mais convidados, as modificações estruturais de proteínas (designadas por modificações conformacionais) podem aumentar o espaço acessível a substratos e produtos. Estas modificações conformacionais alteram também a carga elétrica no interior da enzima, originando porções da molécula diferencialmente carregadas, que podem ter um impacto considerável em interações moleculares.



1. Enzimas copiam o DNA para produzir RNA mensageiro (mRNA)

2. Nos ribossomas, o RNA de transferência (tRNA) ajuda a traduzir mRNA em proteína

3. Os aminoácidos ligam-se para formar a proteína.

## Fazer uma Proteína a Partir do Nada

Escondidas nas sequências de DNA de todos os teus genes estão as instruções para produzir um indivíduo único. A nossa identidade genética está “codificada”, na medida em que quatro unidades estruturais, denominados nucleotídeos, se associam formando uma mensagem bioquímica – as instruções para sintetizar uma proteína. Os quatro nucleotídeos do DNA, abreviadamente A, T, G e C, ligam-se especificamente aos pares: A liga-se a T e G liga-se a C. Naquele processo de síntese, um intermediário, designado por mRNA (ácido ribonucleico mensageiro), é produzido a partir do molde de DNA e serve como elo de ligação a máquinas moleculares denominadas ribossomas.

Dentro de cada célula, os ribossomas lêem as sequências de mRNA e juntam unidades estruturais das proteínas denominados aminoácidos na ordem determinada pelo código. Cada grupo de três nucleotídeos no mRNA codificam cada um dos 20 aminoácidos. Moléculas de ligação, designadas por tRNA (RNA de transferência) auxiliam neste processo. Finalmente, a cadeia de aminoácidos dobra-se sobre si mesma, adquirindo a forma única que constitui a assinatura de uma determinada proteína.

## Unidades estruturais

A questão fundamental é que as enzimas, e todas as proteínas, são extremamente importantes no organismo. De onde veem estas importantes moléculas? Será que duram para sempre?

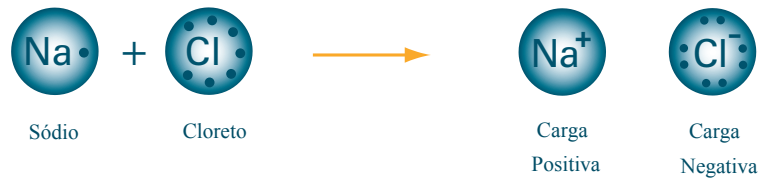
As proteínas são produzidas continuamente ao longo da vida. Baterias de proteínas não são transferidas através de gerações, mas os seus manuais de instruções moleculares – o nosso material genético, o DNA – são. Depois de lerem a informação no DNA dos nossos genes, máquinas moleculares especializadas (grupos de enzimas a funcionar em conjunto na célula) copiam o DNA. De seguida, outras máquinas utilizam este molde genético para produzir proteínas. Para fazer isto, as enzimas associam um conjunto de 20 aminoácidos diferentes, as unidades estruturais com que se edificam as proteínas. Ligando estes aminoácidos, o organismo produz milhões de tipos distintos de proteínas. Teoricamente, milhões de proteínas podem ser sintetizadas a partir de todas as possíveis ligações entre aminoácidos. Como tal, não é surpreendente que cada um destes aminoácidos tenha que estar sempre disponível para a síntese proteica.

A falta ou o excesso de um ou mais destes aminoácidos pode ter consequências devastadoras. Por exemplo, uma doença genética denominada Fenilcetonúria (PKU-PhenylKetonUria) é provocada pela incapacidade de o organismo eliminar o excesso de fenilalanina, um aminoácido cuja abreviatura é Phe. A PKU é uma doença autossómica recessiva, o que significa que depende da transmissão simultânea do gene associado à doença através do pai e da mãe. Se o gene associado à PKU só estiver presente num dos progenitores, a sua descendência não irá desenvolver a doença. As crianças com PKU nascem sem a enzima responsável pela degradação do aminoácido fenilalanina. Deste modo, ocorre a acumulação de níveis muito elevados de fenilalanina, que se tornam muito tóxicos, principalmente para o cérebro.

Consequentemente, a PKU provoca atrasos mentais. No entanto, a fenilalanina é um aminoácido essencial – indispensável para o organismo. A PKU depende de factores genéticos, bem como de aspectos relacionados com a alimentação e, como tal, qualquer medida que controle o fornecimento de fenilalanina ao organismo pode prevenir a doença.

Um aspeto não tão negativo associado a esta doença baseia-se no facto de o seu diagnóstico ser relativamente simples – na realidade, desde a década de 60, foram averiguados os níveis da enzima que degrada a fenilalanina em quase todos os recém-nascidos nos Estados Unidos a partir da recolha de uma gota de sangue ao nível do calcanhar. A deteção precoce e o tratamento durante o primeiro ano de vida são condições que podem permitir controlar a PKU. Em 150 milhões de crianças examinadas desde o início dos anos 70, foram detetados e tratados 10000 casos de PKU. Atualmente, os médicos tratam as crianças com esta doença através da prescrição de uma dieta restritiva que deve ser mantida para toda a vida: alguns alimentos, nomeadamente o leite e refrigerantes que contêm aspartamo (NutraSweet®), são fontes de fenilalanina. A dieta é rígida, obrigando as crianças a evitar estes e muitos outros alimentos, tais como carne ou peixe, laticínios, pão, amendoim e mesmo alguns vegetais. Consequentemente, os indivíduos diagnosticados com PKU têm que tomar um suplemento vitamínico e mineral sem fenilalanina, de modo a garantir que recebem quantidades adequadas dos outros aminoácidos essenciais que abundam nesses alimentos. Acreditava-se que quando uma criança com PKU atingisse a adolescência, poderia abandonar a dieta, a qual pode ser muito dispendiosa devido à necessidade de incluir o suplemento. Contudo, as atuais políticas recomendam que os indivíduos com PKU mantenham a dieta restritiva durante toda a sua vida.

## Ligação Iônica (Cloreto de Sódio – Sal de cozinha)

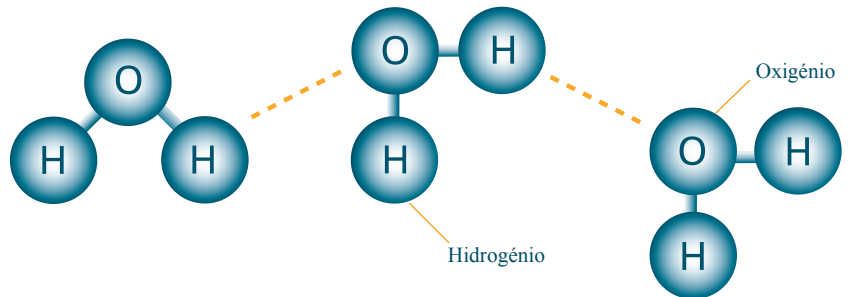


Uma solução potencialmente melhor para contornar a dificuldade e inconveniência em manter uma dieta restritiva suplementada durante toda a vida, poderia passar por fornecer a enzima que degrada a fenilalanina ao organismo das pessoas com PKU. No entanto, apesar de parecer relativamente simples fornecer a enzima que degrada a fenilalanina (abreviadamente “PAH”) quando esta está ausente, isso não é assim tão fácil. A enzima PAH tem muitos constituintes e cofatores. Para além disso, o fornecimento da enzima implica um transplante hepático, um procedimento que, por si só, acarreta riscos consideráveis. Uma abordagem alternativa consistiria em disponibilizar às pessoas com PKU uma enzima capaz de eliminar a fenilalanina e que pudesse ser facilmente administrada por via oral. Uma enzima com estas características, denominada “PAL”, é bastante abundante na natureza – está presente em plantas, fungos e numa variedade de outros organismos, e pode ser produzida pelos cientistas em laboratório através de técnicas de engenharia genética. Recentemente, os investigadores conseguiram tratar uma estirpe de ratinho que desenvolve uma síndrome semelhante à PKU com uma enzima PAL fabricada em laboratório. Testes

## Ligação Covalente (Gás de Cloro)



## Ligação de Hidrogénio (Moléculas de Água)



- ▲ Três tipos de forças de atração ligam os átomos de modo a formar moléculas. Os pontos representam eletrões que participam nas ligações químicas.

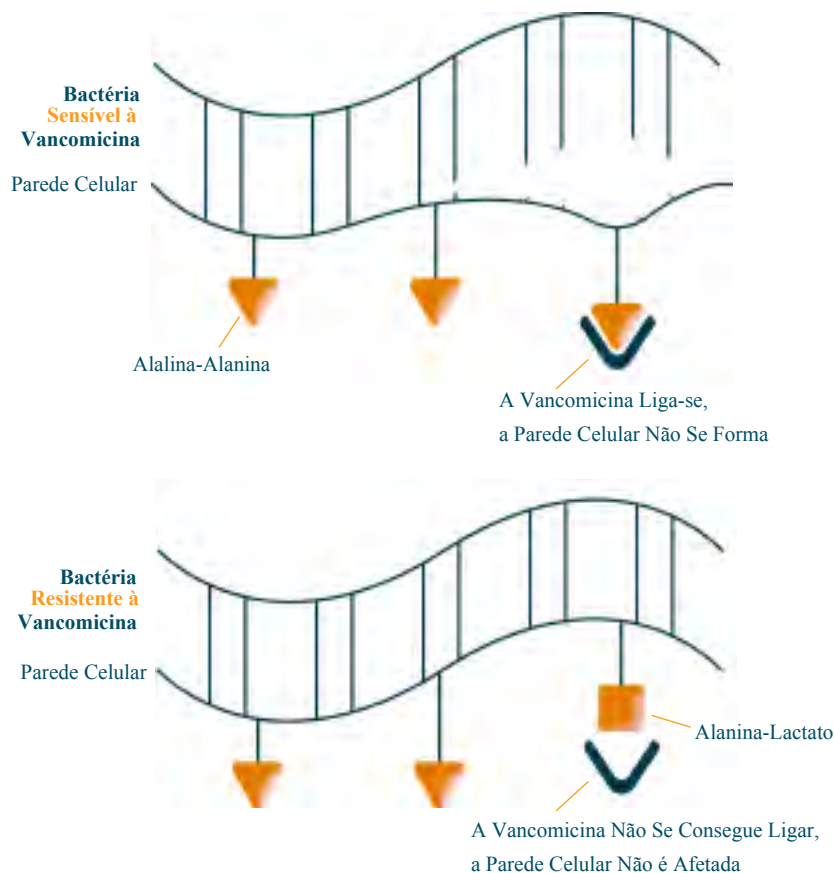
clínicos em humanos irão determinar, com certeza, se esta estratégia pode trazer esperança aos indivíduos com a doença.

## Uma Ligação Especial

Podes surpreender-te por saber que no coração de um químico está física – o estudo de forças de atração e repulsão que estabelecem ligações entre as unidades estruturais da vida. As ligações químicas são aquelas forças físicas que mantêm os átomos juntos e apresentam alguma diversidade (ver a figura acima). As ligações iónicas, nas quais átomos carregados positivamente se ligam a átomos carregados negativamente são as mais fortes. As ligações covalentes são mais subtis e ocorrem quando átomos próximos (por exemplo, o hidrogénio) partilham eletrões

das suas órbitas. Os químicos referem-se às ligações iónicas e covalentes como forças “intramoleculares”. Outras forças importantes são as “intermoleculares” – as quais ligam moléculas entre si. Estes tipos de forças estão na base de líquidos e sólidos, os quais não são mais do que coleções de moléculas organizadas segundo um padrão espacial específico. As forças intermoleculares são também designadas por forças de van der Waals, nome do físico holandês que as descreveu pela primeira vez. As ligações de hidrogénio são um tipo de forças de van der Waals e representam uma ligação importante na bioquímica.





- ▲ Bactérias sensíveis a antibióticos morrem quando a vancomicina se liga a uma cadeia Alanina-Alanina da parede celular da bactéria durante a sua formação (em cima), impedindo que esta se chegue a formar. A vancomicina não se consegue ligar a uma cadeia ligeiramente diferente de Alanina-Lactato da bactéria resistente a antibiótico (em baixo). Assim, a bactéria resistente é capaz de produzir a sua robusta parede celular e sobreviver na presença do antibiótico.

## De ratos a... Bactérias?

O rato de laboratório é uma ferramenta experimental favorita de muitos cientistas e que pode ser “personalizada” de acordo com as características relevantes para o estudo de uma determinada questão em investigação. Apesar de os roedores diferirem dos humanos em aspetos importantes e óbvios, acredites ou não, ratinhos e ratos têm muitos genes em comum com os humanos. Em alguns casos, pode haver uma correspondência de até cerca de 80% de semelhança entre os nucleotídeos de um gene de ratinho e um gene semelhante – o seu “homólogo” – em humanos. A Natureza é económica: genes muito importantes (por exemplo, aqueles que codificam enzimas metabólicas chave) são conservados no decurso da evolução, variando pouco entre espécies. Para os investigadores, isso é um aspeto positivo. Os ratinhos e uma variedade de outros denominados organismos modelo – como bactérias, leveduras e mesmo plantas – são as “cobaías” de muitos laboratórios bioquímicos. Mas, para além destas frequentemente espantosas semelhanças, há também diferenças significativas na bioquímica destes organismos modelo, especialmente nas espécies mais primitivas, como as bactérias. Os cientistas podem explorar estas diferenças para combater doenças, a partir de enzimas ou outros constituintes moleculares que são comuns entre microrganismos, mas que estão ausentes do teu organismo.

## A Estratégia de um Assassino

Um tipo de bactéria designado por enterococos possui enzimas que atuam organizadamente na síntese de cadeias glicoproteicas, produzindo uma parede celular muito robusta – a principal barreira de defesa da bactéria em relação ao exterior. O antibiótico vancomicina interfere com a produção da parede celular (ver figura acima). Isto resulta na morte da bactéria, o que interrompe a infecção. Algumas bactérias tornam-se resistentes à

vancomicina e sobrevivem na presença deste antibiótico. A parede celular em formação nas bactérias resistentes à vancomicina possui uma composição ligeiramente diferente, que a molécula de antibiótico não consegue reconhecer. Genes de resistência especializados dotam as bactérias resistentes com a capacidade de reprogramar a composição da parede celular.

## Bioquímica

### em Ação

#### A Química em Missão de Socorro

É largamente aceite que os avanços médicos mais importantes deste século estão relacionados com o desenvolvimento de poderosos antibióticos e vacinas aplicados ao tratamento e profilaxia de doenças infecciosas provocadas por bactérias, vírus e parasitas. Mas estas descobertas têm um preço – os microrganismos conseguem ripostar. A utilização incorreta de antibióticos – estes medicamentos são excessivamente prescritos pelos médicos e os pacientes tendem a não levar os tratamentos até ao fim – é a principal causa do crescente número de casos de resistência a antibióticos.

Quando tomas um antibiótico, o medicamento ataca a infeção através da eliminação de centenas de estirpes de bactérias “sensíveis” presentes no teu organismo. Mas também deixa ficar uma quantidade razoável de estirpes “resistentes” – versões ligeiramente alteradas das variedades sensíveis. Estes microrganismos resistentes, sem nada que os impeça, multiplicam-se rapidamente. Para piorar a situação, estes indivíduos resistentes não permanecem apenas no teu organismo, mas são capazes de se dispersar para os teus familiares e amigos – agravando o problema para todos.

As bactérias não são inerentemente nocivas. No organismo humano, muitos e variados tipos de bactérias residem no intestino grosso, onde desempenham funções essenciais ao nível da digestão. Biliões de microrganismos decompõem hidratos de carbono não digeridos, que são componentes comuns de vegetais e de outros alimentos, como o feijão. Porém, uma vez no local errado, estas bactérias normalmente inócuas – denominadas enterococos – podem ser muito prejudiciais para o organismo. Em situações de doença, estes microrganismos podem abandonar o seu ambiente normal no intestino e invadir outras regiões do corpo, como por exemplo pele queimada, o coração, ou o trato urinário. Uma vez nesses locais, as bactérias podem multiplicar-se

rapidamente, especialmente quando o sistema imunitário está já debilitado. Os enterococos são persistentemente resistentes à maioria dos antibióticos. Até há relativamente pouco tempo, um antibiótico denominado vancomicina era consideravelmente eficiente no controlo de infeções por enterococos. No entanto, ultimamente tem-se assistido a um aumento substancial dos casos de resistência de enterococos à vancomicina.

Felizmente, os químicos estão atentos aos enterococos. Christopher T. Walsh e Daniel Kahne da *Harvard Medical School*, Boston, Massachusetts, associaram a resistência à vancomicina a um único e errante elo químico. A vancomicina normalmente mata os enterococos ao interferir com a sua produção de parede celular. A vancomicina impede que as unidades estruturais a partir das quais esta parede se edifica sejam ligadas umas às outras, tornando a bactéria suscetível ao ambiente que a rodeia e à ação destrutiva das enzimas das células do organismo hospedeiro. Walsh, Kahne e colaboradores, identificaram um conjunto de apenas cinco genes que permitem aos enterococos escapar à ação da vancomicina através da utilização de um método ligeiramente distinto de produzir a parede celular. A pesquisa dos investigadores mostrou caminhos promissores para o desenvolvimento futuro de antibióticos, com base na estratégia de inibir enzimas que reorganizam os precursores da parede celular.



## Laboratórios de Informática

O bioengenheiro Christopher Schilling trabalha com computadores e trabalha num laboratório. Mas o seu não é um vulgar laboratório de computadores. Schilling, que fez o seu doutoramento em bioengenharia pela *University of California*, San Diego, estuda células bacterianas – e os milhares de reações enzimáticas que ocorrem no seu interior – sem nunca colocar um par de luvas ou plaquear meio de cultura. A pesquisa de Schilling *in silico* (literalmente, “em silício”, um componente de hardware de computadores) baseia-se na utilização de computadores para estudar a forma como as vias enzimáticas se integram e influenciam. Porém, apesar de a técnica poder ser poderosa na previsão do desempenho celular num diversificado conjunto de condições, Schilling admite que estaria desempregado se os bioquímicos de laboratório não se empenhassem em desvendar o papel das enzimas nas células. A *Química da Saúde* interrogou Schilling acerca do potencial de mapeamento celular, utilizando computadores.



**QS:** O que é que ainda não sabemos acerca do que se passa no interior das células vivas?

**Schilling:** Os biólogos são agora obrigados a confrontar-se com a questão da complexidade na célula – como uma pequena alteração num componente pode afetar centenas de coisas. O desafio que se coloca à próxima geração de cientistas consiste na compreensão das células como sistemas... como todos os componentes interagem e como as interações definem funções celulares.

**QS:** É preciso um computador muito potente para realizar experiências *in silico*?

**Schilling:** Não, eu uso apenas o meu computador portátil – mas agora estou a trabalhar em problemas relativamente simples utilizando álgebra linear básica. No futuro, à medida que tentarmos construir modelos de organismos mais complexos – como os humanos – e aplicar abordagens matemáticas mais intensas, pode ser necessário um super-computador.

De momento não estamos limitados pelo nosso poder computacional, mas antes pela nossa falta de conhecimento biológico e pela escassez de adequadas abordagens de modelação.

**QS:** Que ingredientes são necessários para realizar uma experiência de metabolismo *in silico*?

**Schilling:** Eu começo com uma lista de genes, depois procuro em manuais e em artigos científicos as reações que eles catalizam e aquilo que se sabe sobre eles – isto serve como um tipo de catálogo de componentes. Depois, aplico simples leis da física e princípios matemáticos – basicamente, descrevendo redes de enzimas interatuantes como um conjunto de equações matemáticas. Disto resulta uma previsão do tipo de produtos que a célula é capaz de sintetizar em diversas condições ambientais e genéticas.





No futuro,

os modelos informáticos vão ser utilizados

para desenvolver programas experimentais

para a investigação e para a indústria...

**QS:** Os computadores vão substituir os gobelés e as placas de petri?

**Schilling:** Não! Muito do nosso conhecimento do metabolismo bacteriano provém da investigação bioquímica nos anos 60 – eu baseio-me consideravelmente nesta informação. No futuro, os modelos informáticos vão ser utilizados para desenvolver programas experimentais para a investigação e para a indústria – contudo, simultaneamente, os resultados experimentais vão ser necessários para o aperfeiçoamento dos modelos informáticos. Por isso, pode-se dizer que se trata de uma parceria.

**QS:** Como atrairia os jovens para o estudo do metabolismo?

**Schilling:** Penso que se tem que ter indivíduos que são interdisciplinares – pessoas capazes de se interessar por todos os aspetos do problema. Não resultará com equipas de diferentes especia-

listas a trabalhar juntos, mas cada um nos seus próprios subprojetos, em genética, bioquímica, ou biologia informática.

**QS:** Como se interessou pela investigação em metabolismo e bioengenharia?

**Schilling:** No meu primeiro ano na *Duke University*, eu era um estudante de engenharia biomédica e de engenharia elétrica e assisti a uma palestra sobre a sequenciação automatizada e DNA por Leroy Hood, um investigador em genética na *University of Washington*. Foi a primeira vez que vi estratégias de engenharia de qualquer tipo aplicadas a um problema molecular. No dia seguinte, anulei engenharia eléctrica e inscrevi-me em genética.

## Compreendeste?

Descreve uma forma pela qual as bactérias podem desenvolver resistência a antibióticos.

O que é que os motores biológicos utilizam como combustível?

Como é que uma enzima acelera uma reação bioquímica?

Quais são as três fases da matéria?

Dentro de 20 anos, achas que os cientistas ainda vão estudar biologia num laboratório – ou farão tudo através de um computador?  
Justifica a tua resposta.

## Controlando a Magia da Biologia

**O**s cientistas que estudam as Ciências da Vida anseiam por compreender o mundo natural. Persistentemente, eles tentam desvendar os mistérios da biologia, porque estes mistérios são inerentemente intrigantes. Mas, mais urgentemente, os cientistas querem compreender como funcionam os sistemas biológicos, para conseguir controlá-los. Este controlo traz inúmeros e importantes benefícios para a saúde e para a economia humana. O controlo da magia da biologia tem subjacente a extraordinária promessa da biotecnologia.

### É Biologia, É Química... É Engenharia!

Isto é, engenharia *metabólica*. Nesta área entusiasmante, a biologia e a química andam de mãos dadas. O objetivo consiste em utilizar as ferramentas da biologia para produzir compostos químicos que, em muitos casos, nunca existiram na natureza: produtos naturais “não naturais”. Os engenheiros metabólicos utilizam sistemas vivos para transformar açúcares simples e outras pequenas moléculas em novos e promissores antibióticos – mesmo produtos agrícolas veterinários.

Alguns engenheiros metabólicos não são sequer engenheiros, mas sim biólogos que desenvolveram o necessário conhecimento de química, ou químicos que aprenderam a biologia de que precisavam. Muitos engenheiros metabólicos são, na realidade, engenheiros pela prática. Seja qual for a sua formação, todos os engenheiros metabólicos olham para o metabolismo de uma forma pouco convencional. Estes cientistas vêm as vias

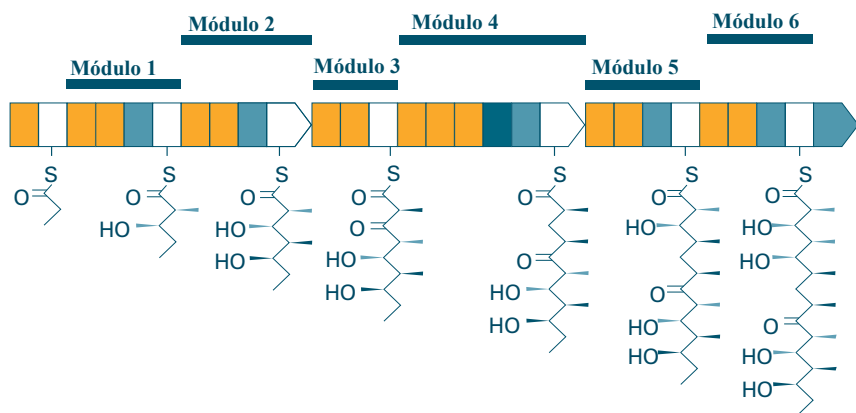
### As Fábricas Metabólicas Fazem Muito a Partir de Muito Pouco

Determinados tipos de bactérias do solo produzem o antibiótico eritromicina – uma estrutura química complexa que contém 37 átomos de carbono, 13

átomos de oxigénio, 67 átomos de hidrogénio e um único átomo de azoto – unicamente a partir de algumas matérias-primas pequenas e simples. As bactérias produzem este antibiótico, amplamente utilizado, através de uma via que consiste numa série de “módulos” enzimáticos, ou mini-fábricas, cada um dos quais é, por sua vez, constituído por, pelo menos, três enzimas distintas. No caso da produção de eritromicina, a função de cada módulo consiste na adição progressiva de dois átomos de carbono à cadeia de átomos em formação que dará origem à eritromicina.

A eritromicina é produzida através de módulos enzimáticos, cada um dos quais adiciona dois átomos de carbono à cadeia de átomos em formação.

Adaptado com autorização de Kosan Biosciences



metabólicas como mini laboratórios de química, capazes de empreender reações químicas múltiplas num único recipiente – a célula – dispensando demorados e trabalhosos procedimentos de separação e purificação.

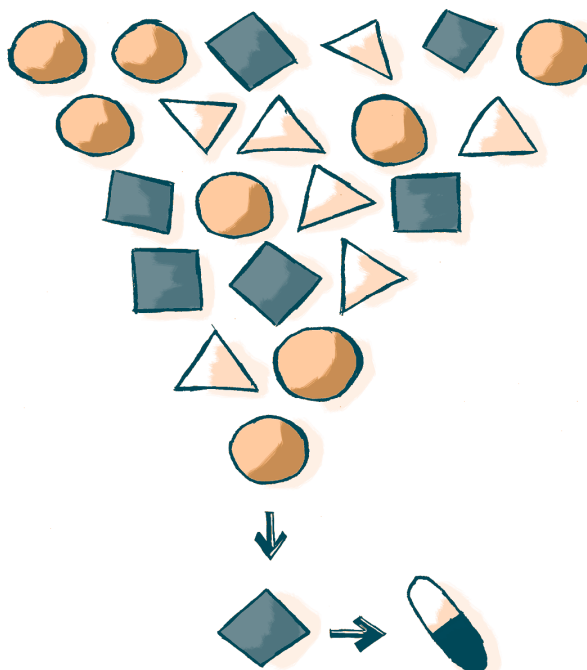
Os engenheiros metabólicos fazem os seus passes de magia alterando o metabolismo de uma célula bacteriana, vegetal ou animal. Para alcançar este objetivo, os investigadores têm que isolar primeiro as vias bioquímicas que estes organismos normalmente usam para degradar alimentos, produzindo energia (o que se designa por vias catabólicas), assim como aquelas vias que reutilizam as unidades estruturais para produzir moléculas de maiores dimensões (o que se designa por vias anabólicas). As vias metabólicas são as que estão envolvidas na síntese ou na degradação de moléculas apropriadamente designadas por metabolitos.

Atualmente, mais de uma centena de metabolitos estão na base de medicamentos para humanos, assim como para animais. Os antibióticos eritromicina e tetraciclina, um medicamento para baixar o colesterol denominado lovastatina (Mevacor®) e um desparasitante antipulgas denominado avermectina são todos policetídeos, uma classe de metabolitos que as bactérias do solo produzem natural e abundantemente. Uma vez que os policetídeos são produzidos em reações em cadeia envolvendo muitas enzimas, os engenheiros metabólicos realizam experiências em que se combinam e reorganizam os genes que codificam estas enzimas para, intencionalmente, alterar o produto final da sequência de reações. Deste modo, podem obter moléculas totalmente novas. Nesta perspetiva, constituíram-se

empresas que exploram a natureza em busca dos segredos escondidos que possam permitir aos microrganismos produzir medicamentos mais poderosos e com menos efeitos secundários do que os que estão atualmente

## Combinações, Combinações

As companhias farmacêuticas, pequenas ou grandes, dedicam-se à pesquisa de novos compostos, denominados princípios ativos, a fim de testar a sua utilidade no tratamento de doenças. De uma maneira geral, o processo de descoberta de um medicamento envolve dois procedimentos sequenciais: descoberta do princípio ativo e otimização do princípio ativo. Uma metodologia a que as companhias farmacêuticas frequentemente recorrem para descobrir potenciais medicamentos é a química combinatória, um processo em que os químicos criam e de seguida selecionam coleções imensas de compostos (“bibliotecas”). Estas bibliotecas consistem numa compilação diversificada e aleatória de milhares de moléculas distintas, elaboradas a partir de algumas unidades estruturais químicas. Ainda que estas abordagens possam criar um número espantoso de possibilidades, as moléculas constituintes do princípio ativo que são identificadas, através de uma estratégia deste tipo podem necessitar de extenso aperfeiçoamento laboratorial, de modo a transformá-las em moléculas não nocivas para o organismo e que funcionam bem como medicamentos.



em uso. Dado que estes métodos dependem profundamente da biologia, são em muitos casos, consideravelmente menos tóxicos do que os métodos tradicionais de produção comercial, que frequentemente requerem a utilização de químicos potencialmente nocivos para otimizar compostos sintéticos.

### Infinitas Possibilidades

Um grande desafio na pesquisa de novos medicamentos é a procura por entre resmas de possibilidades – encontrar uma agulha num palheiro. Um grande número de novas moléculas pode ser produzido por diversos métodos, mas a dificuldade reside em encontrar os adequados. Uma abordagem promissora adotada pelos químicos para o desenvolvimento de potenciais novos medicamentos é a química combinatória,

uma técnica do tipo “encontra a agulha”, com a qual os químicos criam números de cortar a respiração (milhões) de compostos, a cada um dos quais ligam uma minúscula esfera de plástico. O resultado é uma coleção extensa, ou uma biblioteca, de muitas esferas, cada uma ligada a uma molécula específica. Assim, cada esfera está associada a um medicamento potencialmente bom – uma agulha num enorme palheiro de possibilidades. Os cientistas têm que ser criativos em encontrar meios que permitam distinguir moléculas que, embora semelhantes podem atuar de formas muito diferentes. Por isso os químicos recorrem frequentemente a um código de cores – a melhor molécula mostra-se ao tornar-se, por exemplo, vermelha ou azul, quando analisada através de um sistema químico de deteção do medicamento marcado.

## Os Microrganismos Ficam Azuis

Absorto no seu laboratório de microbiologia a estudar como é que a bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*, um microrganismo muito comum) degrada substâncias químicas designadas hidrocarbonetos, David Gibson (*University of Texas at Austin*) verificou algo surpreendente: algumas das colónias bacterianas na sua placa de petri tinham desenvolvido uma coloração azul brilhante. Analisando os seus registos, Gibson percebeu que aqueles indivíduos em particular eram precisamente os que ele tinha transformado com um novo gene – que codificava a enzima tolueno dioxigenase. Analisou cuidadosamente o pigmento azul produzido pela nova estirpe bacteriana e deduziu que a coloração foi produzida quando a enzima converteu um simples nutriente denominado indol em índigo, o corante mais vendido mundialmente e que serve para tingir de azul as calças de ganga. Por coincidência, estava-se em 1983, exatamente 100 anos após os químicos do século XIX terem desenvolvido um método de sintetizar quimicamente

o corante, mas que se baseia na utilização de matérias-primas nocivas (por exemplo, cianeto) e que também produz subprodutos tóxicos. Cientistas da *Amgen*, uma empresa em Thousand Oaks, California descobriram que uma enzima muito semelhante, designada por naftaleno dioxigenase, também converte indol em índigo. A *Genecor International of Palo Alto*, California tentou introduzir o método biológico no mercado índigo de 200 milhões de dólares, mas deparou-se com problemas. Apesar de a produção de índigo por bactérias ser uma inovação biotecnológica amiga do meio ambiente, a síntese química daquele corante é aparentemente muito menos dispendiosa, o que inviabiliza os esquemas comerciais de produção biológica de índigo.



## Química Para Um Mundo Mais Verde

Para além das estratégias de engenharia metabólica, bastante promissoras no que respeita à criação de novos medicamentos, outras áreas da química pretendem fazer a limpeza da Terra, melhorando a saúde humana através da eliminação da poluição do ar e das águas.

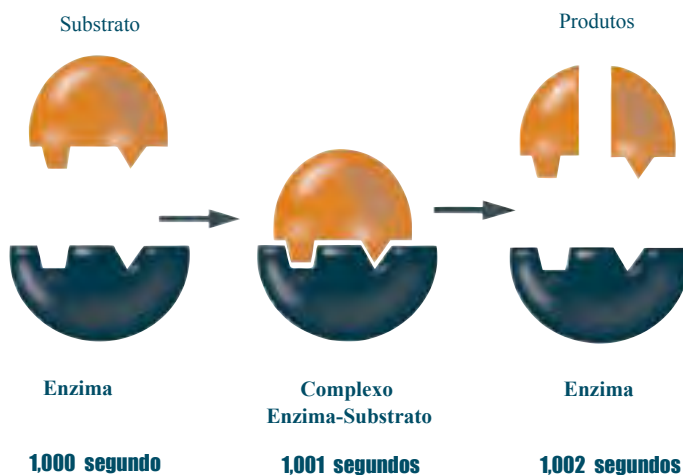
Terrence Collins (*Carnegie Mellon University*, Pittsburgh), desenvolveu uma classe de moléculas, denominada catalisadores de oxidação, que diminuem a quantidade de cloro necessário a processos de branqueamento industrial. Os catalisadores, obtidos a partir de componentes não tóxicos, podem ser utilizados nas indústrias de papel e de lavandaria e também poderão, um dia, ser utilizados no tratamento de água potável, no que se refere à eliminação de parasitas. Os catalisadores de Collins funcionam induzindo um agente branqueador natural (peróxido de hidrogénio) que ou está presente, ou pode ser facilmente adicionado, a soluções aquosas. Uma vantagem adicional destes catalisadores verdes decorre da possibilidade de pré-determinar o seu prazo de validade. Esta característica, a que Collins chama “marcar-um-tempo-de-vida”, permite aos cientistas controlar a durabilidade do catalisador até à sua autodestruição.

Estratégias químicas inovadoras podem ajudar a reduzir a poluição resultante de processos de fabrico, mas também podem auxiliar na resolução de alguns problemas ambientais que já ocorreram. Para os químicos, a degradação de moléculas pequenas, persistentes e inertes como o metano – um único átomo de carbono rodeado por quatro átomos de hidrogénio – é um desafio técnico. Mas, para uma determinada variedade de bactérias que colonizam fontes termais em Bath, na Inglaterra, a eliminação de metano é muito simples. Como estagiários em miniatura, as bactérias das fontes termais podem oferecer um valioso serviço aos cientistas que trabalham para eliminar o metano do ar,

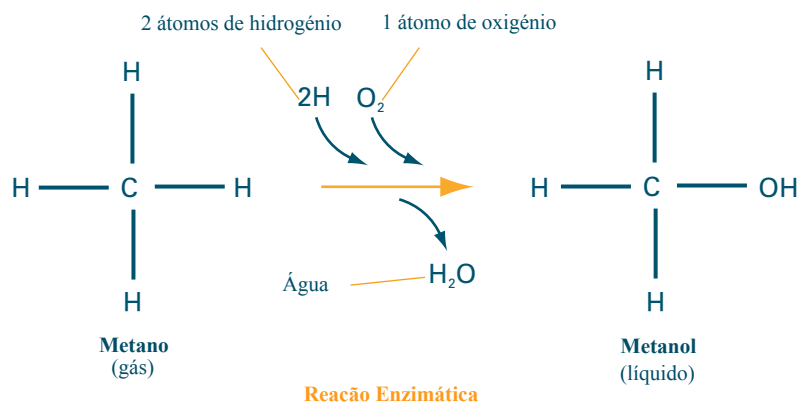
que é o segundo maior contribuinte, a seguir ao dióxido de carbono, para o “efeito de estufa”, que tem sido identificado como uma causa do aquecimento global. Nos Estados Unidos, as fontes mais importantes de metano são os aterros e o estrume produzido pelo gado.

## Acelerando

Todas as reações químicas envolvem a conversão de matérias-primas (designadas por substratos) em produtos. Os catalisadores são moléculas que permitem que a reação ocorra mais rapidamente do que ocorreria na sua ausência. Por definição, os catalisadores são facilitadores – não são gastos na reação e podem ser reutilizados. Nas reações industriais – por exemplo, na produção de amónia – os catalisadores podem ser uma mistura de moléculas simples, como o ferro, o potássio, o oxigénio e o alumínio. Os catalisadores do teu organismo são enzimas. Algumas enzimas fazem com que as reações no teu organismo ocorram um bilião de vezes mais rápido do que ocorreriam sem a sua intervenção. As enzimas são, por isso, essenciais à vida, uma vez que o teu organismo não pode esperar dias, semanas, ou anos para receber os importantes produtos das reações bioquímicas.



▲ As enzimas convertem muito rapidamente substratos em produtos



▲ A enzima metano monooxigenase converte metano em metanol, produzindo água como subproduto

Investigadores em biotecnologia adorariam ser capazes de utilizar catalisadores biológicos inofensivos para o ambiente para converter metano em metanol. O químico Stephen Lippard do *Massachusetts Institute of Technology*, Cambridge, contribuiu com importantes avanços nesta área ao estudar intensivamente as bactérias de fontes termais com a finalidade de identificar o ingrediente mágico – uma enzima – que elas utilizam para eliminar o metano.

Lippard e os seus colaboradores descobriram a estrutura desta enzima, denominada metano monooxigenase (MMO), e o seu modo de funcionamento. Ao que parece, a MMO é uma máquina molecular curiosamente complexa constituída por três componentes distintos. Juntos, os três componentes são capazes de transformar a pequena molécula de metano em metanol, numa reação com oxigénio que substitui um átomo de hidrogénio do metano por um átomo de oxigénio e um de hidrogénio. Esta reação química produz metanol, com água como subproduto (ver figura acima). O facto de uma enzima bacteriana ter esta capacidade é importante. Enquanto que a degradação do metano em laboratório é bastante difícil, o seu primo químico metanol pode ser processado com relativa facilidade. Para além disso, o metanol (um líquido) pode ser transportado muito mais facilmente do que o metano, que é um gás mais difícil de conter.

## Minúsculos Auxiliares

Muitos outros cientistas estão a descobrir maneiras de poder utilizar a mão-de-obra bacteriana. Alguns químicos estão a usar enzimas de bactérias para degradar agentes biologicamente nocivos. O mortífero gás Sarin libertado pela seita Aum Shinrikyo em 1995 no sistema de metro de Tóquio, é um exemplo. Incluído numa classe de moléculas designadas por organofosfatos, o gás Sarin atua nos circuitos nervosos vitais dos organismos de humanos e animais; a exposição a quantidades muito reduzidas pode matar uma vítima em tão pouco tempo como 5 minutos.

Contudo, felizmente certos tipos de bactérias produzem uma enzima designada por fosfotriesterase (PTE), que inativa o gás Sarin e outras moléculas de organofosfatos semelhantes, algumas das quais estão presentes em inseticidas, mas são centenas de vezes menos tóxicas para humanos. Certos organofosfatos, como o inseticida malationa, matam insetos porque estes não possuem uma enzima que degrada este químico. Desde há muitos anos que Frank Raushel da *Texas A&M University*, College Station, se dedica ao estudo da enzima PTE. Recentemente, ele e a sua colega Hazel Holden da *University of Wisconsin-Madison* superaram um importante obstáculo: identificaram a estrutura tridimensional – uma “foto molecular” – desta enzima. Esta informação ajudará os cientistas a compreender como funciona a enzima – e pode revelar como criar uma que funcione ainda melhor.



## Os Metais Podem Fazer-te Bem...

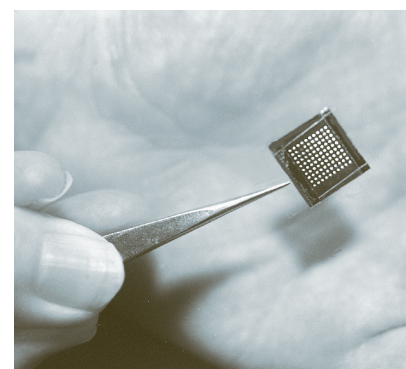
Enzimas como a PTE dependem de um tipo especial de assistência molecular para desempenhar as suas funções de um modo eficiente. Metais, como o ferro, o zinco e o cobre desempenham papéis fundamentais em algumas das reações enzimáticas que mantêm o metabolismo do organismo. O ferro, por exemplo, ajuda a proteína hemoglobina a transportar oxigénio para os órgãos. Muitos metais atuam estabilizando as formas das enzimas. Mas a reação do organismo aos metais – alguns dos quais podem ser altamente tóxicos quando em excesso – é um assunto complicado. Em alguns casos, as células exercem um controlo particularmente firme, garantido que apenas um ou dois átomos do metal estejam presentes no interior de uma célula.

O cobre é um desses casos. Caranguejo e lagosta, mais do que um petisco de Verão, são também uma boa fonte dietária deste metal. Sim, os constituintes das moedas são cruciais à vida – o cobre é um importante auxiliar de muitas enzimas celulares, incluindo uma denominada superóxido dismutase (SOD), que elimina perigosos “radicais livres”, que se acumulam no interior das células. Problemas com a SOD foram associados a algumas formas hereditárias de esclerose lateral amiotrófica (ELA), também designada por doença de Lou Gehrig. Apesar de o cobre ser indispensável à vida, é uma substância potencialmente tóxica que – quando no local errado da célula – pode danificar outras moléculas e, em alguns casos, causar mesmo doença. Uma equipa de cientistas, incluindo Valeria Culotta da *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*, Baltimore, e Thomas O’Halloran e Amy Rosenzweig da *Northwestern University*, Evanston, Illinois, decifram a estrutura tridimensional de uma proteína de levedura que atua como “chaperone molecular” do cobre. Esta

proteína transporta o cobre até à enzima SOD e protege o metal de interações celulares indesejáveis ao longo do percurso. Na ELA, os investigadores suspeitam que SOD alterada – quando associada ao cobre de que necessita para ficar ativa – fica fora de controlo e provoca danos celulares. Conhecer mais sobre o funcionamento do conjunto SOD-chaperone do cobre, irá permitir aos designers de medicamentos vislumbrar uma forma de interferir com esta interação molecular em pacientes com a doença de Lou Gehrig.

## Uma Língua Electrónica

Embora bastante afastada da verdadeira, uma nova língua artificial promete fazer muito mais do que saborear hambúrgueres e lamber selos. O químico Eric Anslyn da *Texas University at Austin* e os seus colegas desenvolveram um protótipo de “língua”, que é um biossensor aplicado à análise de líquidos; uma pequenina placa de silício com esferas de deteção embutidas que adquirem coloração na presença de químicos específicos. A língua eletrónica original de Anslyn era apenas capaz de diferenciar entre ácidos, açúcares simples e determinadas moléculas carregadas eletricamente. Contudo, em teoria, podem ser adicionados ao chip muitos mais micro-detetores químicos, permitindo ao aparelho distinguir diversos componentes de uma solução. De facto, uma língua eletrónica pode ser algo realmente útil, se se considerar que pode ser utilizada para “provar” soluções como sangue, urina e água poluída, por exemplo. Claro que o sistema também pode ser usado para assegurar controlo de qualidade em substâncias muito mais palatáveis, como refrigerantes.



MARISA MILLER

▲ Uma língua artificial pode ser usada para “saborear” substâncias químicas.

## ...ou Os Metais Podem Fazer-te Mal

Apesar de ser evidente que o organismo não funcionaria adequadamente sem uma determinada quantidade de um conjunto específico de metais, alguns podem ser efetivamente tóxicos para o organismo. Mesmo os metais que são necessários podem trazer problemas quando estão em quantidades excessivas. Uma vez que os metais são elementos (as unidades estruturais de todos os compostos químicos), como compostos básicos terrestres, não podem ser degradados (como são, por exemplo, as proteínas e gorduras). Por isso, o nosso organismo é muito cuidadoso na condução destes materiais potencialmente tóxicos até aos seus destinos no interior das células. Tal como acontece com o cobre, muitos outros metais são “acompanhados” por moléculas protetoras tipo chaperone.

Alguns metais tóxicos, pelo contrário, não são bons independentemente da sua quantidade. Podem afetar enzimas importantes, comprometendo as suas funções. Por exemplo, chumbo de origem ambiental pode interferir com a síntese de um componente vital da hemoglobina, designado por grupo *heme*, impedindo o transporte de oxigénio pelo sangue. Alguns metais podem ficar contidos no interior de compartimentos celulares denominados organelos e impossibilitar o normal funcionamento celular. Algumas formas de mercúrio podem ser mortíferas, provocando danos irreversíveis no cérebro. Os cientistas acreditam que alguns metais altamente tóxicos, tal como o arsénico, podem também causar cancro a nível da pele e dos pulmões.

## METAIS NA SAÚDE E NA DOENÇA

Metal (Símbolo Químico)	Onde está?	O que faz?	Como é que o obtenho?
<b>Metais “Saudáveis”</b>			
Ferro (Fe)	Liga-se a enzimas por todo o organismo (ex: hemoglobina, óxido nítrico sintase)	Auxilia no transporte de oxigénio e de certos mensageiros químicos	Carnes (mais elevado em carne de vaca e de porco e em fígado), feijão, melão, espinafre
Cobre (Cu)	Liga-se a enzimas por todo o organismo (ex: superóxido dismutase)	Protege o organismo de danos provocados por radicais livres	Marisco (caranguejo, lagosta), feijão seco, noz
Zinco (Zn)	Liga-se a enzimas por todo o organismo, ao DNA e a algumas hormonas	Intervém na maturação sexual e na regulação hormonal; ajuda algumas proteínas a ligar-se ao DNA	Marisco (ostras), grão-de-bico, feijão cozido, cereais integrais, nozes
Sódio (Na) Potássio (K)	Por todo o organismo (Na no exterior das células, K no interior das células)	Auxilia na transmissão de sinais elétricos ao longo dos nervos e no coração	Na: sal de cozinha e bicarbonato de sódio K: banana, laranja, abacate
Cálcio (Ca)	Ossos, músculos	Intervém em funções musculares e nervosas e na coagulação	Laticínios, bróculos, figos, sardinhas
Cobalto (Co)	É o componente central da vitamina B12	Indispensável à formação de glóbulos vermelhos	Carnes, laticínios, hortaliças
<b>Metais “Não Saudáveis”</b>			
Arsénico (Ar)	Rochas, solo	Pode ser cancerígeno e provocar a morte	Tóxico
Chumbo (Pb)	Tintas antigas (antes de 1973)	Pode provocar cancro, danos neurológicos e morte	Tóxico
Mercúrio (Hg)	Peixe contaminado	Liga-se a moléculas com enxofre nos organelos; pode provocar danos neurológicos e morte	Tóxico



# Fábricas do Futuro

A Química da Saúde perguntou a Mary Lidstrom, Professora de Engenharia Química e Microbiologia na *University of Washington*, Seattle “Quais são as novidades para si no horizonte da biotecnologia?”. A biorremediação não é necessariamente o interesse mais imediato, diz Lidstrom, explicando que os engenheiros nas empresas estão prestes a conseguir que determinadas bactérias – especialmente do tipo das que ela estuda – limpem o ambiente. Para ela, o verdadeiro interesse reside em conseguir

que as bactérias produzam novos materiais de uma forma mais económica e eficiente, utilizando matérias-primas não tóxicas e não produzindo resíduos tóxicos. No seu próprio laboratório, Lidstrom passa grande parte do seu tempo a tentar convencer as bactérias a fazerem coisas que não era suposto fazerem.



E as bactérias -  
elas têm um metabolismo  
tão espantoso.  
São capazes de quase tudo.

**QS:** O que é que o futuro reserva para o tipo de biotecnologia em que está a trabalhar?

**Lidstrom:** O maior desafio consiste no afastamento da indústria química da petroquímica. O nosso objetivo é transformar bactérias em fábricas químicas.

**QS:** Em que é que isso iria ajudar?

**Lidstrom:** Poder-se-ia utilizar açúcares simples, como a glicose, ou outros recursos potencialmente renováveis – como o metanol – como matérias-primas.

**QS:** Quais são os desafios que se colocam aos cientistas a trabalhar nesta área?

**Lidstrom:** O problema é que, presentemente, isto não é economicamente viável – o desafio consiste em como alterar estas bactérias. A natureza não as fez para fazerem isto.

**QS:** O que é que a atraiu para a ciência?

**Lidstrom:** Eu cresci numa quinta de produção de gado em Oregon, onde estava sempre próxima da biologia. Sempre fiquei fascinada com o modo como as coisas funcionam e o porquê – como é que a luz que incide numa folha a faz abrir-se? E tive excelentes professores de ciências a alimentar os meus interesses.

**QS:** Porquê microbiologia?

**Lidstrom:** Não há sangue! E as bactérias – elas têm um metabolismo tão espantoso. São capazes de quase tudo.

## Compreendeste?

Quais são os substratos utilizados pela enzima metano monooxygenase? Quais são os produtos criados por esta enzima?

Quais são as vantagens da química combinatória relativamente aos métodos mais tradicionais na pesquisa de novos medicamentos?

Refere um antibiótico produzido por bactérias do solo.

Descreve dois processos em que o teu organismo utiliza metais para funcionar adequadamente.

Comenta as vantagens da utilização de organismos vivos para a produção de medicamentos ou outros produtos de consumo.



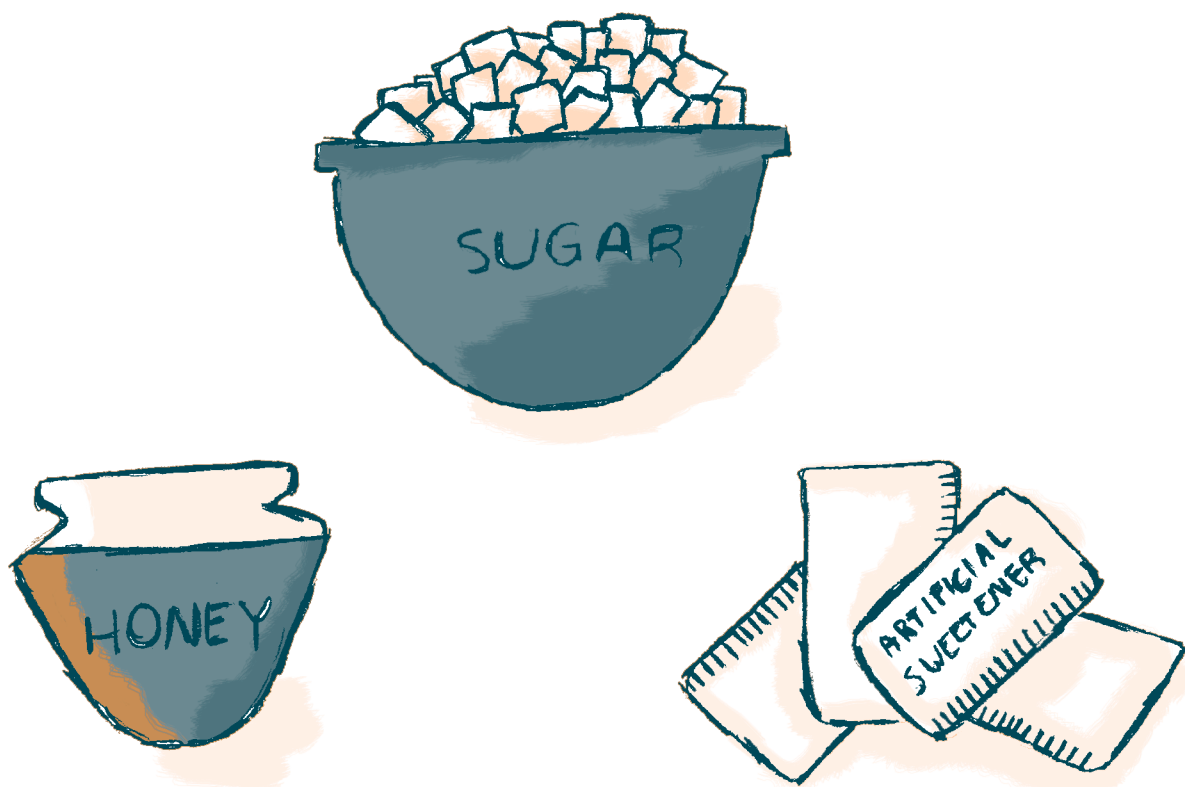
## Açúcares e Gorduras: Somos Aquilo Que Comemos?

**A**té um certo ponto, o velho ditado é verdade: Somos o que comemos. As nossas dietas – tudo desde brócolos a manteiga, até pão (uma mistura de proteínas, gorduras e açúcares) – contêm os ingredientes bioquímicos para a vida. Em último grau, os açúcares (designados por hidratos de carbono) e as gorduras (designadas por lípidos) são as principais fontes de combustível do teu organismo.

Mas espera – rebuçados, doces, pastéis ou gelados com chantili não são exatamente do que os cientistas estão a falar quando se referem a açúcares e gorduras. As proteínas, gorduras e açúcares que tu ingeres contêm, na realidade, várias misturas destes três tipos de moléculas e, ainda, água.

O teu aparelho digestivo desfaz uma taça de gelado de iogurte, por exemplo, nos “biopolímeros” que o constituem (proteínas, lípidos e hidratos de carbono). Estes biopolímeros são ainda digeridos em

frações mais pequenas: as proteínas em aminoácidos; os hidratos de carbono em açúcares mais pequenos, denominados açúcares simples (como a glicose); e as gorduras a dois produtos, denominados glicerol e ácidos gordos. Posteriormente, o teu organismo transforma a maioria destes produtos de digestão num pequeno conjunto de intermediários bioquímicos comuns. Estas são as moléculas simples que abastecem os motores metabólicos que produzem a energia que precisas para te alimentares e respirares.



## Forma e Função

Os açúcares e as gorduras são também componentes estruturais fundamentais das células. É verdade que a gordura ganhou alguma notoriedade, como consequência de demasiadas batatas fritas que acabam em quilos a mais. Mas as gorduras são ingredientes essenciais que estão constantemente a ser produzidos, reciclados e incorporados em estruturas cruciais, tais como o revestimento e barreira de proteção celulares, a membrana plasmática. A gordura é uma substância dela derivada, denominada colesterol, constituem componentes estruturais importantes da membrana plasmática – um invólucro gorduroso de lípidos e açúcares com proteínas embutidas – que reveste e protege a célula e a miríade de proteínas estruturais e de sinalização que se alojam no seu interior. Porém a membrana plasmática não é uma simples barreira; pelo contrário, a construção desta bainha interativa é um verdadeiro feito da engenharia celular, orquestrado pela disposição organizada de moléculas em forma de stick denominadas glicolípidos (cadeias de lípidos adornadas por açúcares) e fosfolípidos (lípidos marcados com etiquetas celulares carregadas eletricamente, designadas por grupos fosfato). Quando alinhadas, estas criações moleculares que

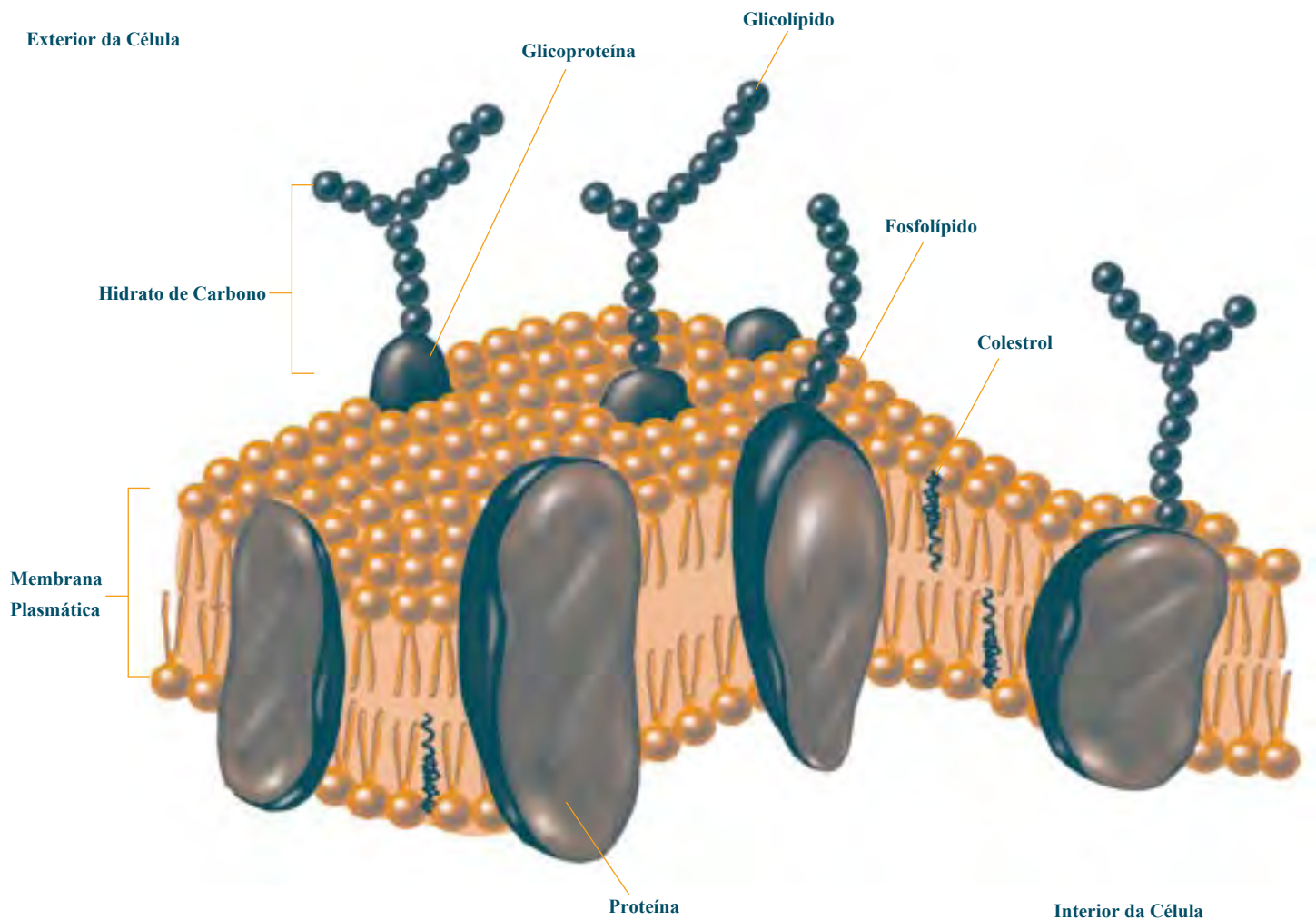
contêm gordura assemelham-se a uma dupla fila de sticks alinhados perfeitamente base com base. Os componentes podem alinhar-se de uma forma perfeita devido à simples regra química de que óleo e água não se misturam. Uma membrana plasmática de espessura dupla forma-se mais ou menos automaticamente quando a pega do stick (a porção lipídica) de cada glicolípido ou fosfolípido se orienta em direção ao óleo (outras porções lipídicas semelhantes de outros glicolípidos e fosfolípidos) e a cabeça do stick (a porção constituída por açúcar ou fosfato) se desloca naturalmente em direção ao ambiente aquoso típico do interior das células e entre as células. Quantidades variáveis de colesterol, outra molécula em forma de stick, determinam a fluidez, ou flexibilidade de uma dada membrana plasmática. Sticks de colesterol deslizam entre os fosfolípidos e glicolípidos e influenciam as interações entre eles – tornando a membrana mais líquida ou sólida, dependendo da localização e quantidade exata do colesterol presente.

Longas cadeias de lípidos insolúveis em água são construídas a partir de unidades estruturais designados por ácidos gordos, os quais estão também armazenados como fonte de energia nas células adiposas. As ligações químicas entre ácidos gordos nos glicolípidos e nos fosfolípidos determinam quão rígidas ou flexíveis as cadeias lipídicas vão ser. Isto, por sua vez, afeta a forma das estruturas celulares que constituem.

## De Doce a Dulcíssimo

As moléculas que as pessoas identificam como doces para são na sua maioria hidratos de carbono. Contudo, além do açúcar de mesa (sacarose), existem muitas outras moléculas doces. Certamente todos estamos familiarizados, por exemplo, com os pacotes de adoçantes artificiais que fazem companhia aos pacotes de açúcar em cima das mesas dos cafés. Os adoçantes contêm as substâncias químicas sacarina ou aspartame e são, aproximadamente, 200 vezes mais doces do que o açúcar de mesa. A sacarina, acredite ou não, é um químico derivado do petróleo. O aspartame é uma molécula muito pequena construída a partir de dois aminoácidos naturais no organismo, fenilalanina e aspartato. Contudo, inconvenientes como sabor residual e instabilidade térmica levaram os engenheiros alimentares a procurar alternativas. Entre estas, encontra-se a brazeína, uma proteína

extraída de um fruto originário de África. Até à data, os cientistas descobriram apenas sete proteínas – e não açúcares – que as nossas línguas interpretam como doces. Destes, a brazeína é mais pequena de entre as mais doces – mais de um milhar de vezes mais doce do que a sacarose. Investigadores da indústria alimentar dirigem a atenção para a brazeína, uma vez que esta proteína parece não deixar sabor residual desagradável e ser capaz de suportar temperaturas anormalmente elevadas. A molécula é extraordinariamente termoestável: Mantém a sua doçura mesmo após ser cozinhada durante 2 horas a temperaturas superiores a 90° C. Numa reviravolta surpreendente, os cientistas, que descobriram recentemente a estrutura tridimensional da molécula de brazeína, dizem que ela se assemelha a proteínas vegetais envolvidas nos processos de defesa contra microrganismos patogénicos e algumas toxinas de artrópodes, tais como as produzidas pelos escorpiões.



▲ A membrana plasmática é uma barreira protetora da célula

Em muitos casos, os lípidos são muito mais do que espetadores moleculares passivos – atuam como participantes ativos na função celular. Para além de influenciarem o estado físico – a fluidez, a forma e a estrutura – das membranas de todos os tipos de células, os lípidos desempenham outras tarefas celulares importantes, tais como o

transporte de mensagens. Etiquetas químicas de açúcares e fosfatos dirigem os glicolípidos e os fosfolípidos para uma viagem através do interior da célula, onde participam na transmissão de sinais celulares – incluindo aqueles que dizem a uma célula para crescer e se dividir.

## Gorduras que Protegem Bactérias Podem Prejudicar os Humanos

As superfícies externas das células de alguns tipos de bactérias, tais como *Escherichia coli* ou *Salmonella* spp., são revestidas por gorduras. Este escudo rico em lipídios, um componente comum a todas as bactérias de uma classe particular designada por bactérias Gram-negativas, desempenha a função de barreira e impede a saída de importantes enzimas bacterianas. Uma parte integrante desta barreira bacteriana é uma substância que contém lipídios e açúcares designada por lipopolissacarídeo (LPS). Um componente essencial do LPS é uma molécula denominada lípido A, que os cientistas também designam por endotoxina. Esta molécula pode ser muito tóxica para humanos que com ela entrem em contacto. Em infeções graves, grandes quantidades de lípido A libertadas por bactérias Gram-negativas desencadeiam uma hiper reação imunitária através da qual um exército de células imunitárias é chamado a combater. O resultante excesso de imunoquímicos produzidos pode danificar vasos sanguíneos e conduzir a um quadro clínico designado por choque séptico, na qual a pressão sanguínea atinge níveis perigosamente reduzidos, comprometendo a oxigenação de órgão vitais. Por motivos óbvios, o lípido A é um alvo importante para os cientistas interessados no desenvolvimento de antibióticos.

Os cientistas já determinaram que bactérias sem lípido A – quer por supressão da capacidade de síntese, quer pela sua eliminação através de um composto – morrem. O bioquímico Christian Raetz da Duke University, Durham, Carolina do Norte, estudou experimentalmente as vias que as bactérias usam para produzir lípido A. Ao longo deste processo, Raetz e os seus colegas identificaram determinados compostos que reprimem a produção de lípido A, alguns dos quais podem levar à descoberta de novos antibióticos. Curiosamente, Raetz encontrou alguns precursores da síntese do lípido A, bem como algumas moléculas semelhantes, que bloqueiam a inflamação produzida pelo lípido A, que conduz ao choque séptico. Um destes compostos está atualmente a ser analisado em testes clínicos de Fase II, a fase da avaliação do novo medicamento em que os investigadores determinam se o composto é eficaz. (Para chegarem à Fase II dos testes clínicos, os investigadores têm que provar primeiro, na Fase I, que a utilização do composto em humanos é segura.)



## Proteínas Revestidas com Açúcar

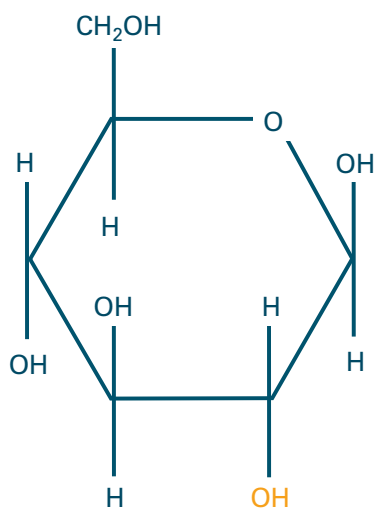
Açúcares ligados a proteínas (glicoproteínas) são outro ingrediente fundamental das membranas celulares. Os componentes constituídos por açúcares das glicoproteínas estão orientadas em direção ao aquoso meio extracelular tal como as porções compostas por açúcares dos glicolípidos. Projetando-se para o exterior da célula, estas “decorações” açucaradas desempenham um papel de identificação, como etiquetas de endereço celular. Moléculas de sinalização que se deslocam através dos fluidos corporais deparam-se com padrões de açúcares específicos, que lhes permitem a entrada ou lhes vedam o acesso. Deste modo, as

glicoproteínas funcionam como porteiros das células humanas. Através da marcação da superfície das células, as glicoproteínas também auxiliam na forma de tecidos e órgãos, determinando combinações de células. Os revestimentos de açúcares também ajudam na deslocação de células migrantes através dos vasos sanguíneos e de outras superfícies celulares do organismo, contribuindo para a adesão, através da sua capacidade de se associar aos recetores das superfícies celulares.

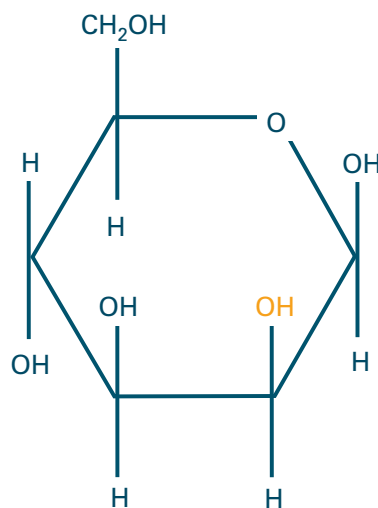
## Doce Terapia

Em estudos de investigação médica, o “comprimido de açúcar” é normalmente o placebo: um comprimido “simulado” que os cientistas administram a metade dos pacientes de um grupo experimental para avaliar a qualidade do tratamento real. Numa reviravolta interessante, o bioquímico Hudson Freeze do *Burnham Institute*, La Jolla, California, e os seus colegas, estão a utilizar

os próprios comprimidos de açúcar para combater uma doença infantil rara e hereditária. Devido às cruciais funções desempenhadas pelos açúcares no organismo, não é surpreendente que haja graves consequências quando o organismo não é capaz de os produzir adequadamente. Normalmente, doenças provocadas pela falta generalizada de proteínas que contêm hidratos de carbono, afetam o sistema nervoso central (frequentemente, o cérebro) e resultam em severos atrasos mentais. Mas outros sintomas muito graves, tais como problemas hemorrágicos provocados por deficiências a nível de proteínas sanguíneas, são também uma característica de deficiências ao nível de alguns hidratos de carbono. Através da análise das células de uma criança com CDG (um conjunto de doenças coletivamente designadas por Doenças Congénitas de Glicosilação), Freeze, que durante muitos anos estudou o metabolismo de açúcares num organismo primitivo denominado plasmódio (micetozoários), rapidamente detetou uma conspícua deficiência num açúcar em particular, denominado manose. Ele desenvolveu um plano para tentar suplementar a dieta da criança com o açúcar em falta. Como resultado deste barato tratamento, a criança – que não possui a enzima que converte outro açúcar, glicose, em manose – tem sido capaz de levar uma vida normal. Desde então, cerca de 20 crianças tiveram sucesso semelhante com este tratamento.



Glicose



Manose

▲ As estruturas químicas dos açúcares glicose e manose são muito semelhantes



### Aderência Celular

Uma classe de células do sistema imunitário denominadas glóbulos brancos é um exemplo ilustrativo. No exterior destas células há moléculas proteicas designadas por L-selectinas. Estas proteínas que se ligam a açúcares auxiliam os glóbulos brancos a desempenhar as suas funções, tal como deslocar-se até ao local de uma infeção iminente para afastar microrganismos. Contudo, o processo de recrutamento de células sanguíneas pelo organismo para combater uma agressão ou infeção, tem as suas próprias lacunas – no ato de resposta a crises deste tipo, as células imunitárias libertam os seus conteúdos tóxicos e danificam inevitavelmente as células normais. O resultado pode ser inflamação e dor.

O desenvolvimento de métodos que permitem eliminar a inflamação é, por isso, um importante objetivo e é, de facto, a finalidade de um esforço farmacêutico multimilionário, que está a ser conduzido atualmente. A investigadora Laura Kiessling da University of Wisconsin-Madison teve o palpite de que se obrigasse as moléculas de L-selectina nas células imunitárias a agruparem-se, daria um sinal às equipas de limpeza da célula para eliminarem as moléculas da superfície celular. Como resultado, as células perderiam locais de ligação específicos que, normalmente, lhes permitem ligar-se entre si – um passo chave no desenvolvimento de uma resposta inflamatória. O seu palpite estava correto: Alguns membros de uma nova classe de moléculas de açúcar sintéticas denominadas neoglicopolímeros, são capazes deste truque, fazendo com que as moléculas de L-selectina de células migrantes se aglomerem e de seguida se destaquem da superfície celular. Os neoglicopolímeros são fáceis de sintetizar e interrompem os processos inflamatórios de uma forma distinta da dos medicamentos anti-inflamatórios existentes, como a aspirina e o ibuprofeno. Enquanto estes medicamentos bloqueiam moléculas de sinalização no interior da célula, os neoglicopolímeros impedem, logo à partida, que as células se liguem entre si. A pesquisa de Kiessling está a contribuir de uma forma valiosa para a compreensão de processos

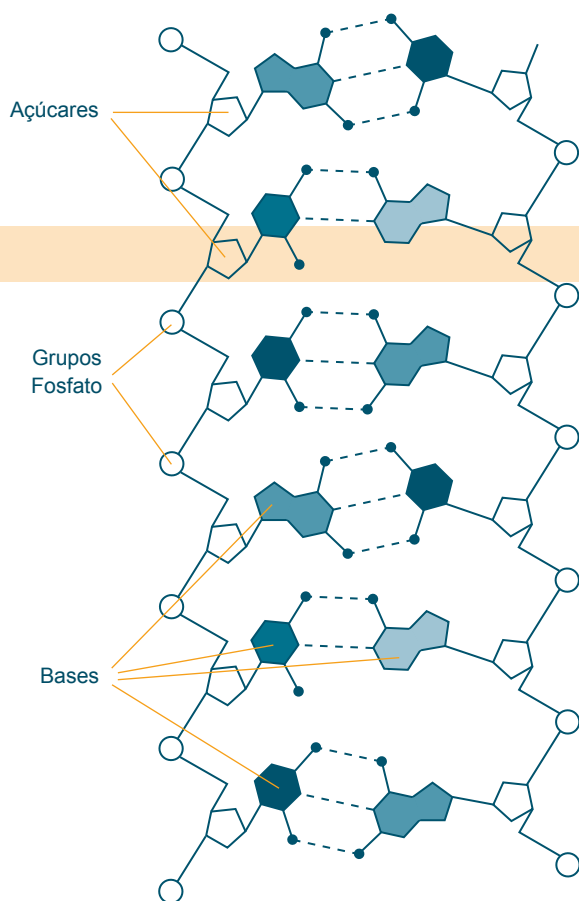
celulares que dependem da migração celular – não só a resposta inflamatória, mas também a metastização de cancro e, talvez até, o modo como as bactérias infetam os humanos.

Para além de bloquearem as interações “de aderência” que aproximam as superfícies celulares entre si, os cientistas estão também interessados em alterar a própria configuração celular. Com este propósito, Carolyn Bertozzi da *University of California, Berkeley*, envolveu-se na “remodelação” das superfícies celulares. Tal como Kiessling, Bertozzi está interessada em interceder processos biológicos subjacentes a doenças humanas, tais como a infeção, a inflamação e a dispersão de células cancerosas. Bertozzi atingiu o seu objetivo descobrindo um método de levar a própria maquinaria metabólica das próprias células a redecorar a sua superfície com moléculas não naturais – tais como as das células cancerígenas que podem ficar particularmente atrativas a agentes envolvidos na morte das células, ou as superfícies das células do coração que podem ser recetivas a materiais artificiais como *pacemakers* e outros implantes médicos. A arquitetura do método concebido por Bertozzi é maravilhosamente simples. As suas experiências demonstraram que fornecendo às células um novo açúcar sintético, que é apenas um pouco diferente do açúcar naturalmente presente na superfície celular, pode fazer com que as células sintetizem cadeias de açúcares semelhantes e as enviem para exposição na superfície. Bertozzi conseguiu persuadir diferentes tipos de células a incluir quantidades variáveis destes açúcares não naturais, dotando a célula de novas características superficiais. Em muitos casos, as células parecem nem sequer notar!

## Uma Receita Complicada

Muitos medicamentos que estão atualmente em processo de desenvolvimento são proteínas. A engenharia genética permitiu aos cientistas produzirem proteínas a partir de DNA em apenas alguns passos simples. Mas, com os açúcares, o processo não tem sido assim tão simples. Há muito tempo que os químicos se debatem com o problema de sintetizar moléculas de açúcar em laboratório, mas finalmente alguns cientistas estão a vislumbrar luz ao fundo do túnel. A possibilidade de produzir todos os tipos de açúcares quando necessário permitirá, indubitavelmente, explorar as inúmeras potencialidades que estas moléculas albergam – como medicamentos,

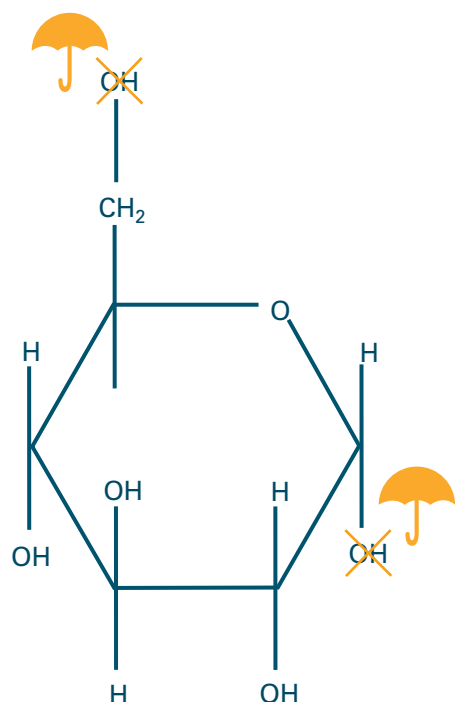
como “suportes” celulares para medicamentos e como ferramentas de pesquisa básica para explorar aspetos menos evidentes das células. Em termos práticos, a possibilidade de produzir açúcares e moléculas deles derivadas em laboratório permitirá aos químicos investir o seu tempo no estudo das inúmeras funções que estas complicadas moléculas desempenham no organismo e não perdê-lo tentando desesperadamente perceber como produzir esses açúcares.



▲ Os açúcares fazem parte da dupla hélice de DNA

## Um Papel de Suporte

Através do teu organismo, os açúcares ajudam a transmitir mensagens, atuando como códigos postais, que direcionam o correio para o seu destino correto. Os açúcares também desempenham importantes funções estruturais no interior e entre as células. Os açúcares constituem o suporte do alfabeto da vida, o DNA. As duas cadeias de DNA ligam-se com base num conceito bioquímico denominado complementaridade. As quatro letras do alfabeto de DNA – as bases A, T, G e C – determinam a sequência dos teus genes, quase como palavras. Devido ao formato de cada base, os G's só se ligam aos C's e os A's só se ligam aos T's. Como tal, a dupla hélice de DNA é uma consequência destas atrações químicas específicas entre bases. Um andaime de açúcares ligados entre si através de moléculas designadas por fosfatos, mantém as bases nos seus lugares. A função estrutural desempenhada pelos hidratos de carbono é fundamental nas plantas, nas bactérias, nos fungos e em alguns artrópodes. Os açúcares mantêm, literalmente, a célula inteira auxiliando a produzir e a manter uma forte parede celular.

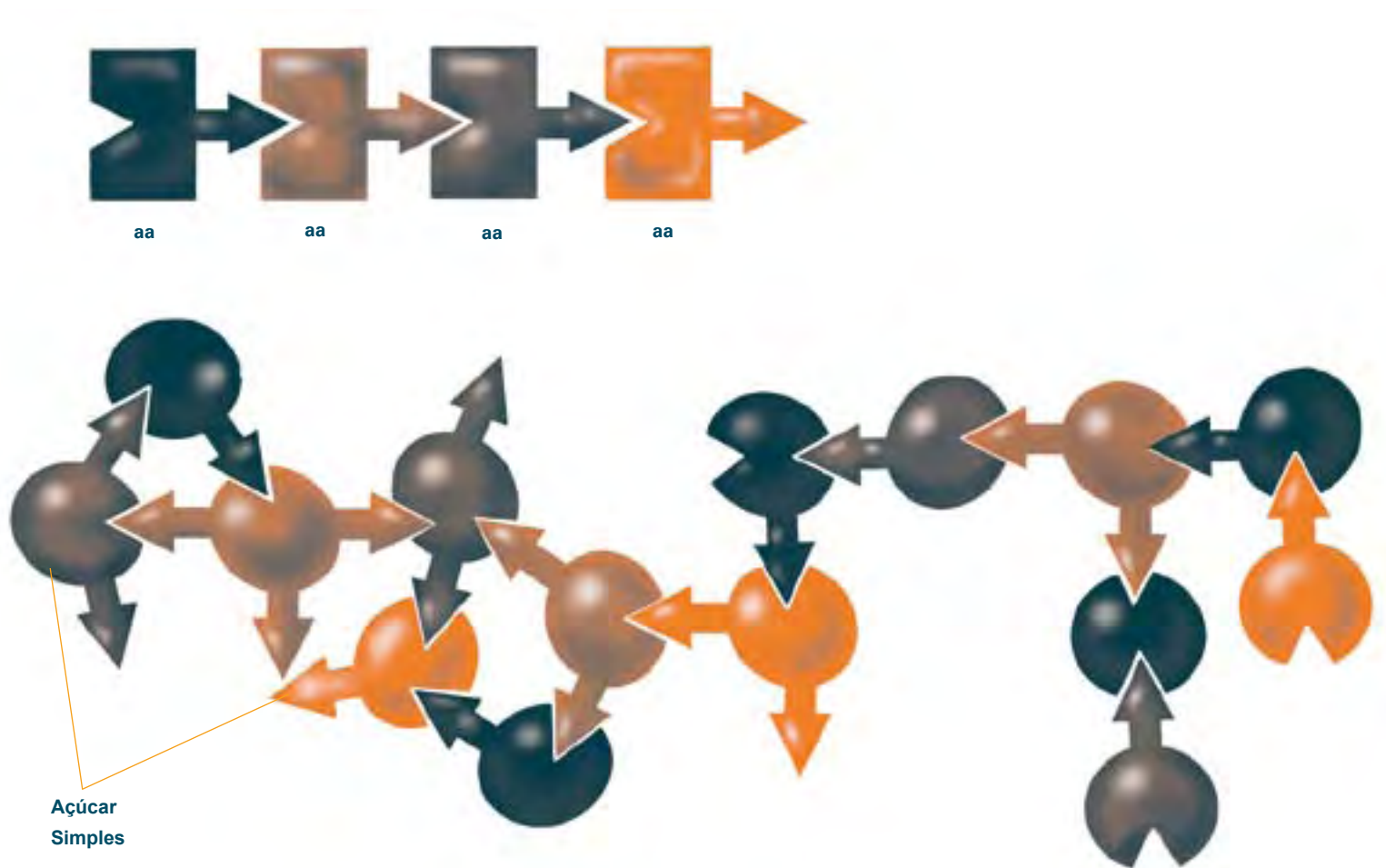


Os denominados “grupos protectores” (☂) ajudam os químicos a evitar reações químicas indesejadas.

Uma meta particularmente excitante para os cientistas é a possibilidade de serem capazes de fabricar vários açúcares que estão presentes nas superfícies de bactérias e vírus a partir de ingredientes simples. A capacidade de imitar este tipo de açúcares irá permitir aos cientistas o desenvolvimento de novas vacinas para controlar estes microrganismos patogénicos.

Porque é que é tão fácil fazer proteínas e tão difícil fazer açúcares? A resposta reside na estrutura fundamental de cada um dos tipos de moléculas (ver figura na página 30). As proteínas são cadeias de aminoácidos que só podem ligar-se de uma determinada forma: seguidos, quase como contas ao longo de um cordão. Por sua vez, os oligossacarídeos – cadeias longas e, frequentemente, ramificadas de açúcares – podem associar-se de muitas maneiras diferentes, e os químicos têm dificuldade em forçar a construção de uma forma em detrimento de outra.

Apenas com duas das unidades estruturais de uma cadeia de um oligossacarídeo é possível estabelecer dúzias de ligações químicas diferentes. Outro obstáculo resulta do facto de os químicos estarem, frequentemente, interessados em produzir estruturas ramificadas, e não lineares, como as “contas num cordão”. Normalmente, os químicos ligam bloqueadores químicos (grupos protectores) para evitar que as unidades estruturais constituídas por açúcares simples estabeleçam ligações indesejadas. Deste modo, bloqueando todos os potenciais locais de ligação, exceto um – aquele que se pretende – um químico pode assegurar que apenas uma dada ligação vai ser estabelecida. Posteriormente, os grupos protectores podem ser removidos, permanecendo apenas o açúcar. Este processo de separação cuidadosa de misturas químicas e de aplicação e remoção de grupos protectores pode ser muito demorado.



▲ (em cima) Os aminoácidos (aas) associam-se sequencialmente para produzir proteínas. (em baixo) Os açúcares simples ligam-se segundo muitas orientações para produzir oligossacarídeos.



## Síntese de Açúcares

Chi-Huey Wong do *Scripps Research Institute*, La Jolla, California, desenvolveu uma original estratégia para produzir alguns açúcares no seu laboratório – numa fração do tempo necessário pela maioria das outras abordagens. A receita de Wong para produzir oligossacarídeos requer pouco tempo, uma vez que tudo pode ser feito num único recipiente. Os ingredientes para a produção de oligossacarídeos numa única panela (como ele a refere) são unidades estruturais de açúcares com grupos protetores associados e um computador. Atualmente, o processo não é simples – é necessária uma preparação consideravelmente exaustiva para que o computador oriente a montagem de peças de açúcar numa sequência predefinida. Tal como a confeção de um prato requer que o cozinheiro corte todos os ingredientes antes de os cozinhar, antes de Wong adicionar componentes à panela ele teve que preparar todos os seus ingredientes químicos. Para isso, começou por realizar uma série de reações químicas, monitorizá-las por computador, organizá-las segundo a sua velocidade de ocorrência e registar todas as taxas de reação. De seguida, Wong programou o computador para seleccionar ligações que dão origem a cadeias individuais com base na sua rapidez ou reatividade. De momento, Wong tem apenas um número limitado de unidades estruturais e de reações, mas prevê que com a introdução de mais estruturas e reatividades no computador seja possível por fim automatizar completamente o processo por robots.

A estratégia de Wong é apenas uma entre muitas que procuram sintetizar açúcares a pedido. Outros químicos utilizam diversas técnicas – a maioria das quais recorre à utilização de grupos protetores (que não assentam na utilização de grupos protetores, utilizam enzimas unicamente capazes de seleccionar um, e apenas um, local de ligação.) Alguns químicos, tais como Daniel Kahne da *Harvard University*, estão a aperfeiçoar uma técnica para construir cadeias de açúcar inseridas num suporte sólido. A lógica desta abordagem prende-se com o facto de os açúcares, quando fixos a uma superfície, possuírem configurações e propriedades únicas comparativamente a quando se encontram livres em solução. O estudo de algumas dessas propriedades únicas é, obviamente, relevante para compreender o modo como os açúcares se comportam em células verdadeiras, em organismos verdadeiros, onde existem, sobretudo, em superfícies. Outra vantagem para produzir e estudar açúcares em superfície sólida decorre da eficiência do método e de facilmente permitira utilização de técnicas de química combinatória que podem criar aleatoriamente enormes coleções de conjuntos de açúcares ligados a superfícies, potencialmente úteis para o desenvolvimento de medicamentos.

# Organizando as Coisas

**R**am Sasisekharan, um bioquímico do *Massachusetts Institute of Technology*, vê-se constantemente em situações “pegajosas”. Na realidade, isso é mesmo uma escolha sua. Como um cientista que se dedica a avaliar os papéis dos açúcares nos sistemas fisiológicos, passa muito do seu tempo a pensar em formas de perceber como longas e complexas teias de hidratos de carbono se associam. Sasisekharan utiliza um pouco de química, física e matemática para determinar a sequência letra a letra de cadeias moleculares de açúcares designados por polissacarídeos. Segundo Sasisekharan, os biólogos têm tentado, historicamente, “ver-se livres dos açúcares” nas amostras de proteínas e DNA que analisam, uma vez que estes “interferiam e eram um incômodo”. Isto dificilmente é verdade, afirma ele, exaltando a virtude inerente ao estudo de moléculas de açúcar – nas suas palavras “as moléculas com mais informação que a Mãe Natureza produziu”. De acordo com Sasisekharan, os açúcares são mais complexos do que as proteínas ou os ácidos nucleicos, o que é uma razão provável para terem sido as moléculas abandonadas pelos cientistas. Com uma recente explosão de investigação acerca dos açúcares e das importantes funções que desempenham no organismo, essa situação não se deve manter durante muito tempo. A *Química da Saúde* pediu a Sasisekharan para revelar alguns pormenores excitantes.



**QS:** Quais são algumas das coisas que os açúcares fazem que tornam o seu estudo tão interessante?

**Sasisekharan:** Os açúcares são como roupas que as células usam. O revestimento de açúcar de uma célula – por exemplo, um casaco de lã ou uma T-shirt – influencia o modo como essa célula interpreta e responde ao seu meio ambiente. A sequência de uma cadeia de açúcar pode influenciar a função de uma célula. Espero que chegue o dia em que possamos dizer às células o que devem vestir – para que, fazendo com que as células vistam as roupas certas nas alturas adequadas, possamos influenciar aquilo que estas fazem!

**QS:** Recentemente descobriu uma maneira de decifrar a sequência de longas cadeias de açúcares – como é que o faz?

**Sasisekharan:** O método de sequenciação que desenvolvemos apoia-se verdadeiramente em dois princípios chave: codificação matemática e medições à escala atómica dos pesos dos açúcares. Primeiro, começamos com material celular que contém não só açúcares, mas também proteínas e muitas outras coisas. Estamos a começar com uma cadeia de

Eu vejo a matemática como uma forma de comunicação

que divide um problema em pedaços mais pequenos  
e mais fáceis de abordar,

para que se possa voltar a juntá-los

de um modo lógico e resolver o problema.

açúcar denominada glicosaminoglicano (abreviadamente, GAG). Sabemos que existem 32 unidades estruturais de açúcar subtilmente diferentes que podem ser usados para produzir este tipo particular de açúcar. De forma a ser possível distinguir as unidades estruturais – e todas as suas marcações químicas – entre si, e cada um tem que ser individualmente codificado por um computador.

De seguida, cortamos o açúcar de diversas formas, com enzimas e químicos, produzindo uma grande quantidade de peças sobreponíveis. Depois pesamos estas peças minúsculas com precisão atômica, através de uma tecnologia poderosa, designada por espectrometria de massa. Finalmente, introduzimos toda esta informação num computador e, utilizando a codificação matemática que desenvolvemos, o computador ajuda-nos a encontrar a solução. À semelhança do que acontece com um puzzle, só há uma maneira de este puzzle ser corretamente montado. Tivemos um momento verdadeiramente “uau” quando verificámos que o nosso programa de computador era capaz de criar uma base de dados de todos os materiais inseridos e simplesmente de deitar cá para fora uma resposta.

**QS:** Utilizar matemática parece ser muito importante para o tipo de investigação que faz – é verdade?

**Sasisekharan:** Sim. A matemática está por todo o lado – é apenas outro sistema de raciocínio que utilizamos para resolver problemas. Toda a gente pensa nos problemas de uma forma lógica – como deslocar-se da cozinha até à garagem,

por exemplo. Eu vejo a matemática como uma forma de comunicação que divide um problema em pedaços mais pequenos e mais fáceis de abordar, de modo a que se possa voltar a juntá-los de uma forma lógica e resolver o problema.

**QS:** Como vê os avanços na química dos hidratos de carbono traduzidos na saúde humana?

**Sasisekharan:** Penso que as maiores vantagens serão a nível do diagnóstico, no estabelecimento de correlações entre estados de doença. A possibilidade de estudar açúcares detalhadamente permitirá aos cientistas conhecer todas as configurações celulares possíveis e, possivelmente, aquilo que as altera. Simplificando – porque é que as células exibem revestimentos diferentes em alturas distintas? Identificar de uma forma exata e precisa os açúcares que aparecem na superfície das células constitui um aspeto fundamental na compreensão do desenvolvimento – os princípios fundamentais de como as células se posicionam para formar tecidos e órgãos.

**QS:** Porque é que considera excitante fazer investigação científica?

**Sasisekharan:** Para além da sobrevivência básica, penso que a curiosidade é um instinto fundamental humano. A inovação e a invenção têm sido fatores para a sobrevivência da humanidade... como Isaac Asimov disse, “Não há caminho, senão para a frente.”

## Compreendeste?

Porque é que é difícil para os químicos produzir hidratos de carbono a partir de ingredientes simples?

O colesterol tem uma função essencial em todas as células do teu organismo – qual é?

Descreve duas funções desempenhadas pelos hidratos de carbono no teu organismo.

Tens ideia de algumas vias ou direções na investigação sobre a química dos hidratos de carbono que possam contribuir para melhorar o tratamento de doenças?



## A Caixa de Ferramentas de um Químico

**P**ara muitos, a palavra químico invoca imagens de baforadas de vapor rodopiando através de balões de vidro de laboratório onde borbulham líquidos incandescentes, brilhantes e coloridos. Este cenário é, talvez, gráfico, mas uma imagem mais exata da caixa de ferramentas de um químico de hoje em dia poderia incluir equipamentos como computadores, microscópios e grandes recipientes com bactérias fermentadoras.

A química do passado apresenta apenas uma ténue semelhança com atividade atual. Na realidade, a demanda de conhecimento – compreender como e porque é que as moléculas se combinam e recombinaem de espantosas formas – mantém-se na mesma. Mas a química, a biologia, e mesmo a física são campos de estudo que estão a extravasar os seus limites. Os biólogos usam a magia dos lasers da física para observar o movimento das moléculas. Os físicos criam radioisótopos únicos que duram apenas minutos ou horas (ao contrário de muitos que se mantêm durante séculos) e que funcionam como ferramentas perfeitas para os investigadores seguirem moléculas nos organismos de animais e de humanos. Os biólogos e um número crescente de químicos usam organismos vivos – sistemas modelo, como bactérias e leveduras – para explorar os mistérios moleculares da saúde e da doença.

Cientistas na área da biomedicina – químicos, biólogos, bioquímicos e muitos outros – estudam problemas relacionados com a saúde que podem, em princípio, não ter uma ligação evidente com uma doença específica. Esboçar hipóteses e testá-las sucessivamente é muito trabalhoso. Muitas experiências “falham”, no sentido de que o palpite do cientista acaba por estar errado. Mas cada falha é, por si só, um sucesso: um pedacinho de informação essencial que permite orientar o olhar treinado do ou da cientista numa direção



▲ O equipamento tradicional de um laboratório de química consistia em frascos e balões de vidro, pinças e tubos.

um pouco diferente, em que ele ou ela podem voltar a testar uma ideia através de um conjunto de condições ligeiramente distintas. Para muitos cientistas, este processo contínuo é viciante!

Utilizando modelos, os investigadores podem realizar testes e novos testes com sistemas (como microrganismos, plantas, animais ou computadores) que possuem um conjunto de características definidas que não se modificam muito frequentemente de dia para dia, ou de experiência para experiência. Notavelmente, muitas criaturas que são menos evoluídas do que os humanos utilizam moléculas e vias semelhantes nas suas funções vitais. Um exemplo é a amilase, uma enzima na tua saliva que decompõe o amido em açúcares mais simples. No fabrico do pão, a amilase é “alimento” para leveduras, que utilizam esta enzima para as ajudar a produzir dióxido de carbono, o gás que faz a massa crescer. Em muitos casos, se uma determinada enzima ou via é muito semelhante em diversos organismos, há uma forte probabilidade de se tratar de uma molécula ou via metabólica importante – frequentemente indispensável à vida.



## Uma Célula Modelo

Uma barreira protetora denominada por membrana plasmática (ver página 24) é um dos locais de regulação mais importantes de uma célula, servindo como via de entrada e de saída a um conjunto de moléculas grandes e pequenas que são transportadas até à célula através da corrente sanguínea. Para funcionar adequadamente, as células necessitam de um constante aporte de nutrientes, eletrólitos e materiais estruturais. Enquanto alguns destes componentes indispensáveis são produzidos no interior da célula, muitos são obtidos a partir do exterior. A membrana plasmática é também um importante centro de comunicação, filtrando mensagens enviadas por outras células e pelo ambiente exterior. As membranas estão cravejadas de proteínas denominadas canais e poros que vão desde o exterior até ao interior da célula, e vice-versa. Os cientistas estudam frequentemente estas proteínas porque elas são um alvo importante para os medicamentos.

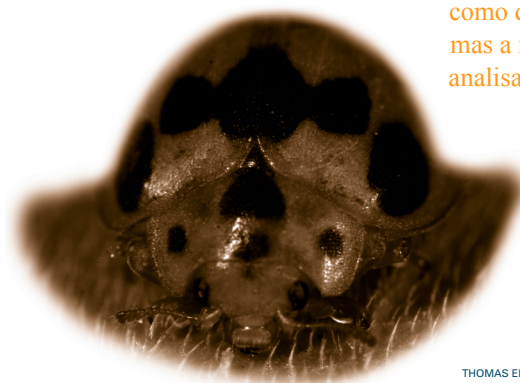
Os cientistas desenvolveram moléculas suficientemente “espertas” com auto-montagem em componentes celulares – tal como a membrana plasmática. E alguns investigadores estão a criar em laboratório pequenas estruturas.

M. Reza Ghadiri do *Scripps Research Institute* desenvolveu um método que permite que anéis e cordões de aminoácidos feitos em laboratório se organizem por si mesmos em canais tubulares e poros. Para criar os tubos, Ghadiri constrói anéis de oito a dez aminoácidos. Alterando um pouco as condições de reação, tal como o pH do líquido do tubo de ensaio, Ghadiri consegue que os anéis se empilhem uns em cima dos outros, formando um tubo. Estas versões artificiais de moléculas que existem naturalmente podem ser uma ferramenta extraordinariamente útil para os cientistas desenvolverem – e, em último grau, descarregarem – medicamentos no local exato do organismo.

## Insetos de Laboratório

No que se refere à utilização de organismos modelo, o químico Jerrold Meinwald da *Cornell University*, Ithaca, Nova Iorque, vai na dianteira de muitos cientistas: Ele seleciona criaturas que gerem os seus próprios laboratórios químicos. Os insetos comunicam – com outros insetos, com plantas e com o seu ambiente em geral – através de meios químicos, exsudando uma série de substâncias diferentes, tais como venenos tóxicos e atrativos sexuais. Meinwald e Thomas Eisner, colaborador em Cornell de longa data, descobriram que uma variedade de insetos, as joaninhas, produz de forma constante, uma grande variedade de compostos químicos – alguns com enormes anéis moleculares – apenas a partir de algumas unidades estruturais químicas. Ainda mais espantoso é o facto de estas secreções químicas – que aparecem sob a

forma de “gotículas defensivas” em minúsculos pelos na superfície da imatura e não móvel larva da joaninha – modificarem-se continuamente (através de ligeiras alterações de ligações ajustáveis entre átomos associados) de forma a criar ainda mais moléculas. Meinwald suspeita que muitos destes mecanismos feitos pelos insetos servem em geral como defesa contra predadores, mas a maioria não foi, ainda, analisada no laboratório.

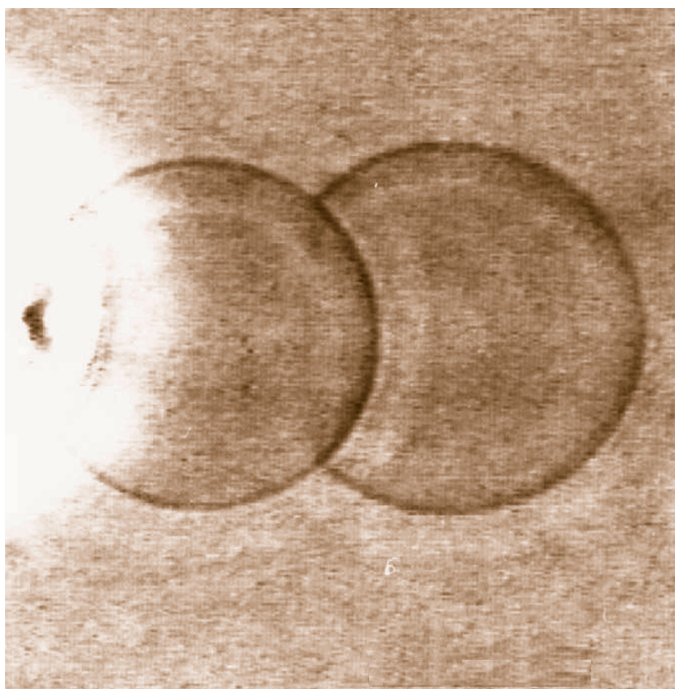


THOMAS EISNER

▲ As joaninhas são laboratórios químicos sofisticados.



Por exemplo, ajustando as dimensões das unidades das cadeias anelares de aminoácidos, Ghadiri consegue desenvolver canais para transportar substâncias de diversos tamanhos, desde moléculas de água com três átomos até moléculas de açúcares consideravelmente maiores, como a glicose. Aquelas moléculas também poderiam ser usadas como antibióticos, ao abrirem canais artificiais nas membranas bacterianas – tornando-as demasiadamente porosas para conservar o seu conteúdo.



▲ Duas vesículas gigantes prestes a fundir-se.

## Isto é Química Orgânica?

Uma abordagem semelhante, seguida por Frederic Menger da *Emory University*, Atlanta, consiste no desenvolvimento e produção de “vesículas gigantes”, que de certo modo se assemelham a células artificiais. Menger é capaz de fazer vesículas – basicamente, bolhas grandes revestidas por uma membrana – praticamente do mesmo tamanho de uma célula, e com propriedades celulares feitas à medida. O seu trabalho inovador é mais um exemplo de quão pouco nítidas se tornaram as linhas clássicas entre a química e a biologia. Antes de os alunos de doutoramento de Menger poderem começar a estudar a função celular – tradicionalmente uma finalidade biológica – têm que demonstrar ser peritos em química orgânica sintética. Menger assegura que esta capacidade – a mestria de utilizar química para produzir, a partir de unidades simples, uma multiplicidade de equivalentes biológicos – mostra-se muito útil para perceber processos celulares fundamentais.

Na maioria das suas experiências com vesículas, Menger coloca um material gorduroso (um lípido designado por DDAB, brometo de didodecildimetilamónio) em água. Quase instantaneamente, o líquido oleoso agrega-se, organizando-se em esferas. Apesar de muito pequenas, do ponto de vista de um químico elas são gigantes – quase do tamanho de uma célula (algo que é facilmente observável com um microscópio convencional). Se se vai utilizar as vesículas para colocar

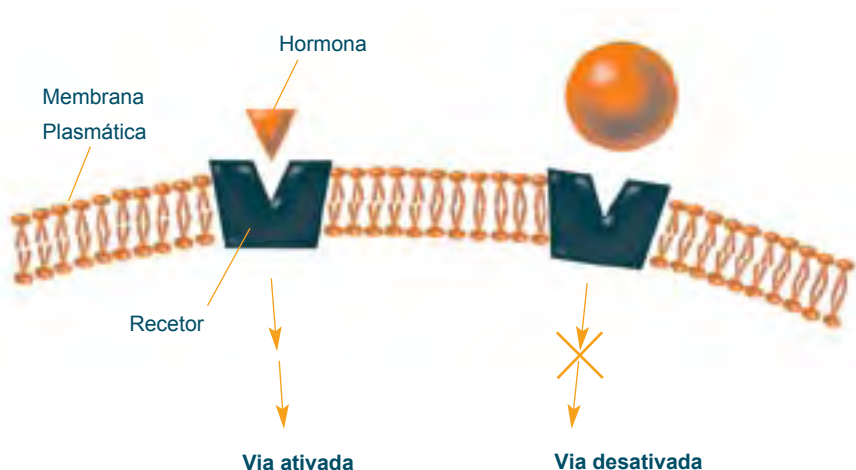
questões acerca de células, diz Menger, é essencial fazer as esferas com, aproximadamente, esse tamanho (para que o ângulo de curvatura da “membrana” se assemelhe o mais possível ao de uma célula). Mas a verdadeira vantagem de fazer as bolas de lípidos tão grandes é que Menger pode usar um microscópio e observar o que se passa com elas – em tempo real – à medida que lhes fornece outros químicos e hormonas ou as submete a rápidas alterações térmicas. Menger espera que estas experiências químicas pouco comuns contribuam para compreender problemas

biológicos, nomeadamente como as células de tumores se ligam entre si, como membranas gravemente danificadas (como no caso de queimaduras ou feridas) se reparam e mesmo como ocorre a fusão de gâmetas na fertilização. E, uma vez que as membranas celulares são o normal local de entrada para uma diversidade de medicamentos, o trabalho também pode conduzir a melhores mecanismos de direccionamento de medicamentos.

## Quem é o Anfitrião Desta Festa?

Milhões de anos de seleção natural criaram articulações perfeitas entre companheiros de equipa biológicos, como os recetores e as proteínas que estes reconhecem: enzimas e os seus substratos, por exemplo, ou duas cadeias de DNA complementares. Contudo, ao começar a partir do nada no laboratório, os químicos têm que trabalhar arduamente para criar um recetor apropriado para uma molécula conhecida ou para uma nova que nem sequer existe na natureza. Em química supramolecular, um campo de investigação de complexos químicos constituídos por moléculas que se reconhecem e encaixam pretende desenvolver métodos que permitam estudar – e mesmo criar – interações entre duas moléculas que encaixam, simulando ou bloqueando uma função que ocorra naturalmente. Frequentemente, os recetores são entidades biológicas conhecidas. Um exemplo pode ser o recetor de uma hormona. No teu organismo, estes recetores estão ligados a outros recetores através de vias bioquímicas, pelo que a ativação de um desencadeia uma imparável cascata de reações que resultam numa resposta fisiológica, tal como uma alteração

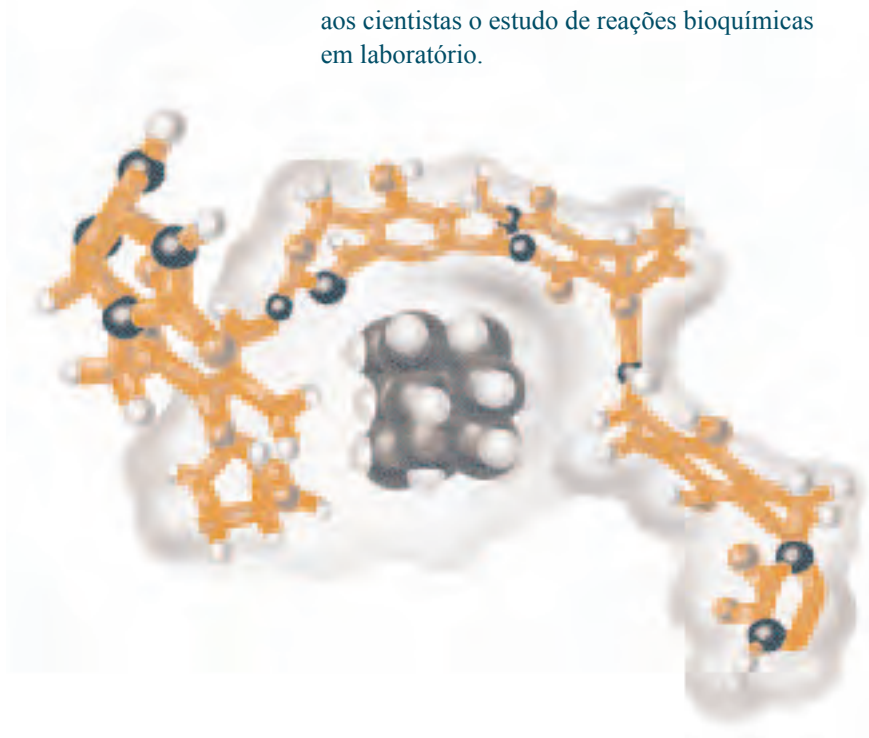
na tua pressão sanguínea. Para interromper estas vias – envolvidas, por exemplo, em doenças cardíacas ou em cancro – os cientistas estão a tentar desenvolver recetores/bloqueadores sintéticos que se conseguem ligar firmemente à sua molécula liganda, impedindo-a de comunicar com outras proteínas (os seus verdadeiros recetores). Uma estratégia deste tipo tem o potencial de alterar uma via de sinalização completa. Os químicos usam modelos em computador assim como todo o conhecimento específico disponível sobre o comportamento e as formas das moléculas para produzir à medida estes equivalentes.



## Um Quarto Sem Grande Vista

A imitação de constituintes celulares para estudar reações químicas em contextos biológicos é uma área importante da investigação química atual. Deste modo, os cientistas podem induzir alterações muito ténues que podem nem sequer existir na natureza e testar os resultados fisiológicos destas modificações. Para além da produção de componentes celulares, alguns químicos investiram na criação de espaços sub-microscópicos feitos à medida nos quais as reações podem ocorrer. Estes espaços não são muito amplos, mas fornecem exatamente o espaço suficiente para apenas um par de moléculas de uma forma definida. Julius Rebek do *Scripps Research Institute* é um perito na produção destas gaiolas moleculares, que, em alguns casos, poderiam facilitar aos cientistas o estudo de reações bioquímicas em laboratório.

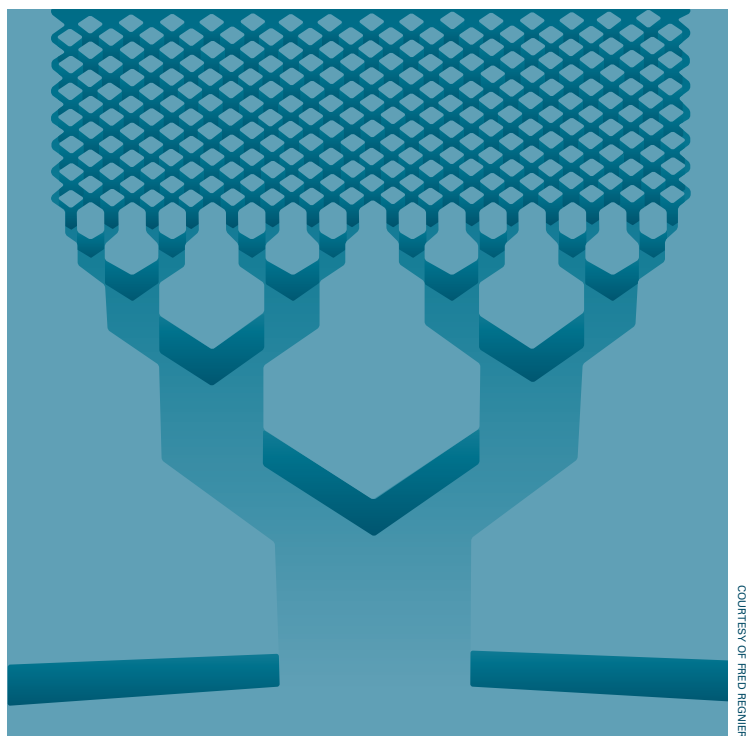
O mais interessante é que Rebek dedica pouco tempo a construir estas gaiolas moleculares – elas auto constroem-se. Rebek fornece as armações de átomos que podem ser preparadas a partir de receitas químicas relativamente simples. Depois, as forças químicas de atração colam as peças da gaiola umas às outras, de forma muito semelhante à união das costuras de uma bola de ténis. As gaiolas são centros de reação ideais. Rebek aprisiona outras substâncias químicas no interior das gaiolas, para que essas moléculas sejam forçadas a entrar em contacto umas com as outras e reagir. À medida que a reação prossegue, os produtos ficam também contidos, podendo ser extraídos posteriormente. O processo é semelhante ao que se verifica com reações catalisadas por enzimas, nas quais a principal função da enzima consiste em posicionar as substâncias químicas que reagem de forma a ficarem próximas entre si. Para além de atuarem como enzimas, as gaiolas moleculares – que podem ser formadas repetidamente e de forma reversível – podem ser utilizadas como aparelhos de perceção biológica, programados para detetar apenas as moléculas que têm uma determinada forma.



- ▲ Duas abas desta gaiola molecular “tipo bola de ténis” abrem, expondo uma molécula denominada adamantano (no centro) a outros reagentes vindouros.

## Laboratório-Num-Chip

Imagina um chip, ... de silício, plástico e vidro...do tipo que cabe perfeitamente entre as pontas dos dedos...e que contém um laboratório cheio de instrumentos! É verdade – o químico da *Purdue University*, Fred Regnier conseguiu criar um destes “laboratório-num-chip” contendo extensas redes de tubos miniaturais e colunas de separação Liliputianas, tudo metido num prensado de silício do tamanho de uma moeda, através das mesmas técnicas utilizadas para produzir chips de computador. A aplicação de carga elétrica às extremidades do chip resulta na condução de uma amostra líquida através da tubagem, onde entra em contacto com vários mini instrumentos, tais como tubos de ensaio do tamanho de partículas de pó e colunas de cromatografia (câmaras que separam os componentes de uma mistura) da espessura de um cabelo. O pequeno chip-laboratório utiliza significativamente menos matéria-prima, necessitando de uma quantidade de líquido um milhão de vezes menor do que os instrumentos de tamanho normal – uma quantidade que equivale a apenas uma fração de uma gota. E, para além de poupar espaço de trabalho, os chips também permitem poupar tempo ao possibilitar a realização de várias experiências simultaneamente. Propriedades como estas podem, um dia, tornar esta tecnologia ideal para quantificar múltiplos componentes de uma solução – colesterol, açúcar e eletrólitos no sangue, por exemplo – no consultório de um médico.



COURTESY OF FRED REGNIER

- ▲ Este laboratório-num-chip contém uma extensa rede de tubos miniaturais e colunas, cada uma do tamanho de uma pequena fração de uma gota de água.

Outros cientistas estão a desenvolver chips semelhantes para serem usados como cápsulas de libertação de medicamentos. Uma “farmácia-num-chip” deste tipo, concebida pelo engenheiro químico Robert Langer do *Massachusetts Institute of Technology* está ainda em fase de desenvolvimento. O chip de Langer – também um prensado de silício do tamanho de uma moeda – contém algumas dúzias de minúsculos reservatórios. Os poços das amostras, como estes reservatórios são designados, têm capacidade para um volume menor do que um grão de sal. Os poços são forrados por uma membrana de ouro e carregados com várias soluções (na fase de teste, os investigadores, carregaram compostos fluorescentes que seriam facilmente detetáveis após

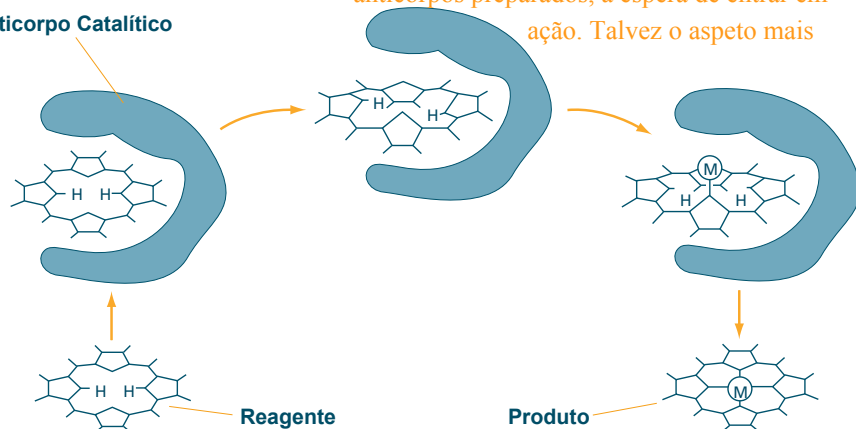
serem libertados). Os reservatórios são então selados com vidro. Langer e os seus colegas formulam uma solução que simula fluido corporal (no que se refere a pH e a conteúdo de eletrólitos), mergulham o chip neste líquido e aplicam corrente elétrica através dos elétrodos na parte superior dos poços. Depois, a química acontece! Partículas de ouro associam-se a moléculas de cloreto da solução e formam aquilo que os químicos designam por sal: um par de moléculas com cargas opostas. Resultado: a membrana de ouro de cobre os poços colapsa e o conteúdo do poço – por exemplo, uma substância química – é libertado para a solução.

## Anticorpos Aplicados

A primeira coisa em que muitos pensam quando ouvem a palavra anticorpo é “algo que existe no meu organismo e que me ajuda a combater uma constipação ou a gripe.” No teu organismo, essa é, de facto, a principal função dos anticorpos. Feitos à medida pelo teu sistema imunitário, os anticorpos curam-te começando por identificar – e de seguida supervisionar a destruição de – microrganismos que fazem com que fiques doente. Melhor ainda, da próxima vez que essa molécula ou organismo aparecer vais ter os anticorpos preparados, à espera de entrar em ação. Talvez o aspeto mais

impressionante dos anticorpos seja a sua versatilidade. Na realidade, qualquer molécula estranha pode desencadear a produção de um anticorpo específico que lhe corresponde, pólen, toxinas bacterianas, DNA. Para por um minuto e pensa quão sofisticado deve ser o teu sistema imunitário para ter a capacidade de produzir anticorpos perfeitamente específicos para uma tão grande variedade de moléculas com que pode entrar em contacto! Os químicos conseguiram mobilizar o extraordinário poder do nosso sistema imunitário produtor de anticorpos, para explorar problemas fundamentais em química. Por exemplo, foram produzidos anticorpos contra complexos moleculares que se formam ao longo de uma reação química. Estes complexos – que os químicos designam por estados de transição – são como uma fotografia molecular daquilo que acontece durante a fase mais importante de uma reação química. É possível preparar aquilo que se designa por anticorpos catalíticos, que influenciam efetivamente – acelerando ou bloqueando – uma determinada reação química que os cientistas queiram estudar.

Anticorpo Catalítico



◀ Os anticorpos catalíticos podem atuar como enzimas, convertendo reagentes em produtos.

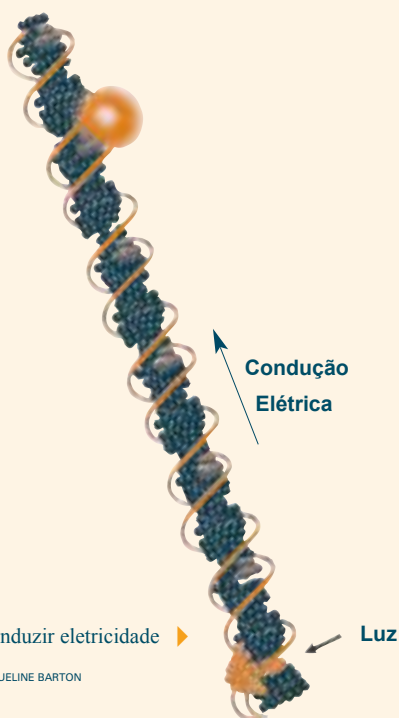


## As Muitas Caras do DNA

DNA – á não é apenas para a hereditariedade. O ácido desoxirribonucleico, cuja função primordial consiste em ser passado sob a forma de genes de pais para filhos, é, na sua essência, uma coleção de moléculas – uma substância química. Os cientistas estão a explorar algumas das características únicas desta versátil substância e, deste modo, o DNA está a adquirir novas utilizações. No futuro, aparelhos eletrónicos contendo DNA terão o potencial de trabalhar mais rapidamente e de caber numa ínfima fração do espaço necessário às máquinas atuais. Antevê-se que mini máquinas baseadas em DNA sejam também são extraordinariamente eficientes, consumindo menos energia e libertando menos calor do que o equipamento utilizado rotineiramente. Muitas propriedades do DNA – o seu tamanho, a sua estrutura e as regras que determinam o modo como é copiado – podem valorizá-lo em relação a outros materiais para uma diversidade de finalidades. Por exemplo:

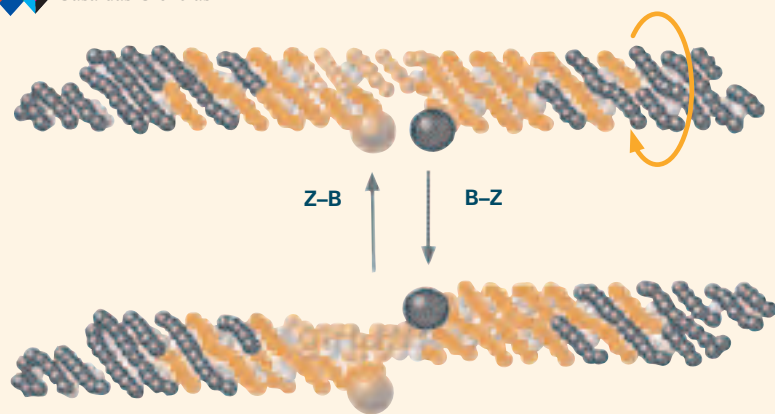
### Os Mini Cabos Elétricos do DNA

Os cientistas sabem, há meio século, que o DNA nos nossos organismos – e em microrganismos, plantas e animais – tem uma estrutura especial (designada por dupla hélice) que se assemelha bastante a uma escada em espiral. As duas metades da escada são complementares – elas ligam-se uma à outra à semelhança do que acontece com o Velcro®. Cada corrimão da escada é constituído por moléculas em anel de açúcar ligadas entre si por grupos fosfato, os degraus são formados por moléculas em anel conhecidas por e pirimídicas. O conjunto de cada açúcar mais um grupo fosfato mais uma base constitui um nucleotídeo. Os degraus são as letras no código da vida e formam a sequência alfabética de cada gene. Devido à organização ordenada de tudo isto, as cadeias de DNA têm propriedades elétricas definidas. Conjuntos de moléculas em anel exibem arranjos ordenados de eletrões e formam aquilo que os cientistas designaram criativamente por “ligações pi”. (Os denominadas orbitais pi são regiões ocupadas por eletrões que pairam sobre os átomos e são particularmente comuns em redor das ligações nas moléculas em anel.) Os cientistas descobriram que os eletrões conseguem, literalmente, saltar ao longo destas vias. Cientistas como Jacqueline Barton do *California Institute of Technology* que estuda a condução de eletricidade no DNA, suspeitam que danos no DNA podem ser provocados – ou talvez até corrigidos – pela transferência de eletrões através do DNA. Em termos mais práticos, cabos elétricos de DNA poderiam ser componentes úteis em máquinas miniatura



O DNA é capaz de conduzir eletricidade ►

COURTESY OF JACQUELINE BARTON



▲ A rotação entre duas formas de DNA que ocorrem naturalmente (B e Z) resulta no movimento deste pequeno braço robótico para trás e para a frente.

Cortesia de Nadrian Seeman

### Mini Robots de DNA

Algumas das fábricas do futuro vão ser muito mais pequenas do que as do presente. Isto porque estas unidades de produção vão ter na sua equipa de trabalho minúsculos robots, não humanos, para desempenhar tarefas rotineiras e repetitivas. Nadrian Seeman da *New York University*, Nova Iorque, utilizou cadeias de DNA preparadas em laboratório para construir o primeiro aparelho nano mecânico baseado em DNA. (O prefixo nano significa um milésimo de milionésimo, pelo que um objeto que tenha 1 nanómetro tem um milimilionésimo de um metro). Seeman começou com uma molécula de DNA sintética, que designa por DX DNA, cuja forma é muita rígida. Esta propriedade torna-a um braço robótico ideal. Seeman utilizou enzimas que ligam as unidades estruturais de DNA, de forma a obter um conjunto de três peças de DNA diferentes, cada uma das quais terminando em laço. As junções dos componentes da mini máquina são curvas e contracurvas que ocorrem naturalmente no DNA. O minúsculo nano aparelho de Seeman é demasiado pequeno para se conseguir ver, mesmo com um microscópio. Assim, para medir as distâncias entre as partes de DNA que se ligam e para assegurar que o aparelho é construído conforme o previsto, Seeman marca cada uma das partes com uma etiqueta fluorescente e procura informação nos brilhos que ocorrem quando as moléculas estão próximas entre si (ou que não ocorrem quando estão afastadas).

### Biossensores de DNA

No futuro próximo, o DNA será utilizado como um material versátil a partir do qual os cientistas podem construir biossensores, mecanismos que detetam a presença de algo biológico – por exemplo, uma pequena quantidade de DNA num vírus – e emitem um sinal. Os biossensores de DNA podem ser, teoricamente, utilizados em diagnósticos médicos (por exemplo, detetar um erro num gene associado a uma doença), em ciência forense, na agricultura ou mesmo em processos de limpeza ambiental. Uma vantagem significativa de mecanismos de deteção baseados em DNA resulta de não ser necessária monitorização externa. Como funcionam? Os biossensores de DNA são mini máquinas complicadas – constituídas por elementos de deteção (“sondas”, que são complementares à sequência de DNA a ser detetada), microlasers e um gerador de sinal, tudo em um. A função do biossensor de DNA baseia-se no facto de duas cadeias de DNA se ligarem através de forças de atração químicas. Num sensor deste tipo, apenas uma combinação exata – ou seja, duas cadeias que encaixam em cada nucleotídeo – dá origem a um sinal fluorescente (um brilho) que é então transmitido a um gerador de sinal. Em teoria, o sensor poderá ser uma pequena fração de um chip que, mergulhado num líquido de teste – sangue, por exemplo – permitirá detetar indícios de bactérias ou vírus patogénicos.



## Computadores de DNA

Os cientistas desenvolveram o primeiro protótipo de computador de DNA em 1994. Estes pequenos aspirantes a PC ainda não são populares, mas podem representar uma poderosa ferramenta para técnicos e biólogos resolverem problemas extraordinariamente complexos. Se pensares bem, computadores feitos de DNA fazem sentido. A Mãe Natureza selecionou o DNA como o transportador da vida por uma boa razão. O DNA é estável e previsível – cadeias intactas do material genético foram encontradas em espécimes com milhares de anos. Um conjunto de regras matemáticas define como o DNA é transmitido através de gerações. E, para além disso, o DNA é capaz de auto-duplicação – consegue copiar-se a si mesmo! Consideremos um problema da matemática famoso e de difícil resolução denominado o Problema do Caminho Hamiltoniano, no qual, dados alguns pontos – cidades, por exemplo – o objetivo consiste em encontrar o percurso mais curto desde a cidade de partida até à cidade final. Mas as regras determinam que só se pode passar uma vez por cada uma das cidades de passagem. Parece fácil, mas para os computadores convencionais é muito difícil encontrar a resposta, porque a única forma através da qual sabem resolver o problema é tentar todas as

possibilidades, uma a uma. Com efeito, para aproximadamente 100 cidades, é necessário um super-computador, e para 1000 cidades, não há computador algum capaz de resolver o problema! Os computadores baseados em DNA, por outro lado, resolveriam este problema facilmente, uma vez que poderiam testar todas as hipóteses simultaneamente, em paralelo. Como poderiam fazer isso? Os cientistas fizeram “cidades” a partir de cadeias de DNA produzidas em laboratório (à semelhança de um gene, cada cidade de DNA tinha uma combinação distinta dos quatro nucleotídeos diferentes). De seguida, os investigadores produziram cadeias de conexão. Os comprimentos destes conectores, que estabelecem a ligação entre o final de cada cidade de DNA com o início de outra (várias cidades poderiam ser ligadas deste modo) foram definidos com base na distância entre as cidades. Os cientistas juntaram tudo e todas as cidades de DNA complementares se associaram em todas as combinações possíveis. Voilà! O cordão de DNA mais curto a formar-se é a resposta ao problema.



▲ Um computador de DNA pode resolver problemas matemáticos extremamente difíceis.

Adaptado com permissão de Tomo Narashima

### A Vida no Limite

A vida no limite pode ser muito interessante. Para a química Barbara Imperiali do *Massachusetts Institute of Technology* a fronteira entre a química e a biologia é, efetivamente, um limite desafiante e passível de beneficiar significativamente a saúde humana. Utilizando um kit de ferramentas de química, Imperiali é uma das muitas químicas atuais a tentar resolver mistérios biológicos. Um problema que Imperiali decidiu enfrentar é como determinadas proteínas com açúcares associados se deslocam em células compartimentadas (aquelas – como as células humanas – que possuem um núcleo e outros organelos), as quais, como ela descreve “têm a necessidade de um sério controlo de tráfego!”. Imperiali concentra-se nas vias celulares responsáveis pela fixação de açúcares a proteínas e nessas próprias proteínas. Utilizando inovadoras estratégias de design, ela está a desenvolver proteínas artificiais a partir de unidades estruturais que não são utilizados pela Mãe Natureza. Ela também está a pressionar os limites da tecnologia ao desenvolver biossensores particularmente sensíveis que são capazes de detetar quantidades vestigiais de metais em fluidos biológicos. A *Química da Saúde* interrogou-a acerca dos tipos de ferramentas de que necessita para tornar estes tipos de experiências possíveis.



**QS:** Quais são algumas das mais excitantes tecnologias na interface química-biologia?

**Imperiali:** Na realidade, não existe uma técnica que se destaque. A tecnologia tem vindo a fazer grandes avanços nas últimas duas a três décadas. Agora estamos numa posição de aproximar todas as ferramentas a fim de investigar muito detalhadamente sistemas biológicos complexos.

**QS:** Que tecnologias são indispensáveis para o tipo de trabalho que desenvolve?

**Imperiali:** Espectroscopia de RMN (ressonância magnética nuclear), certamente. É uma técnica utilizada para observar a estrutura e o movimento das moléculas numa solução aquosa. É um dos métodos através dos quais testamos se as proteínas que concebemos fazem realmente aquilo que pensamos que fazem. Hoje em dia, a RMN é também muito valiosa em medicina, onde é conhecida como IRM (imagiologia por ressonância magnética) e está a ser usada para observar pessoas inteiras.

Ninguém na minha família era cientista.

Eu achei-a simplesmente fascinante.

Eu gostava de biologia,  
mas adorava a precisão  
que a química pode fornecer.

Outro bom método é a fluorescência, uma tecnologia que é extremamente sensível na detecção de quantidades vestigiais de amostras biológicas e pode mesmo ser usada para seguir proteínas no interior de células vivas!

Outra técnica fantástica é a espectrometria de massa. Com a “mass spec.”, como é conhecida, podemos determinar instantaneamente a composição de pequenas mas quantidades de amostra – com outros métodos é necessário ter 10000 vezes material para analisar algumas amostras.

**QS:** Em que é que os laboratórios de química atuais diferem dos de há 10 ou 20 anos atrás?

**Imperiali:** Quando eu era estudante universitária, uma secretária, uma banca de laboratório e uma hotte eram o “meu território”. Agora, os alunos têm uma secretária, mas deslocam-se no laboratório até diferentes bancadas para realizar as suas experiências. Também há uma maior associação de laboratórios. Isso acontece com frequência – exatamente a escolha mais acertada quando se tenta abordar problemas interdisciplinares.

**QS:** O que é que desencadeou o seu interesse pela ciência?

**Imperiali:** Ninguém na minha família era cientista. Eu achei-a simplesmente fascinante. Eu gostava de biologia, mas adorava a precisão que a química pode oferecer. Eu estava entusiasmada com a observação de moléculas individuais e com a compreensão da função biológica, molécula a molécula.

**QS:** Aconselharia uma pessoa jovem interessada em ciência a seguir uma carreira de investigação em química?

**Imperiali:** Completamente, mas também lhes digo que devem escolher algo que apreciem verdadeiramente. Caso contrário, não valerá a pena. Eu tento dizer-lhes para aprenderem a pensar, em vez de aprenderem uma habilidade específica.



Compreendeste?

De que modo as gaiolas moleculares se assemelham a enzimas?

Dá três exemplos de miniaturas de chips biológicos utilizados atualmente por cientistas na investigação.

Enumera alguns exemplos de organismos modelo.

De que modo os investigadores utilizam a química supramolecular para estudar biologia?

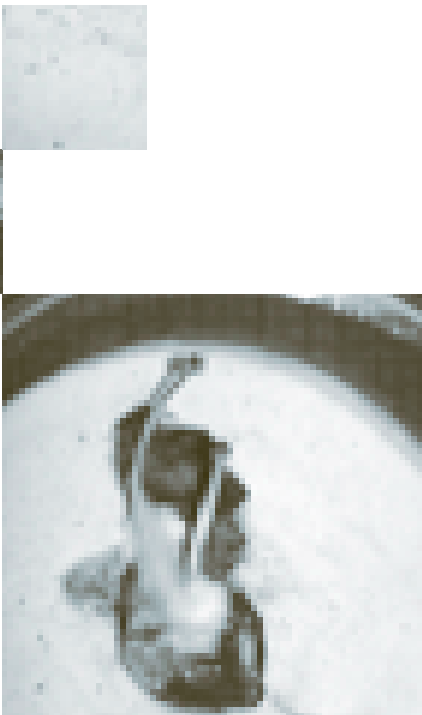
Comenta as razões pelas quais é importante que os químicos trabalhem em colaboração com biólogos, físicos e outro tipo de cientistas.



## O Poder Curativo da Química

**D**e onde veio aquele medicamento? Os cientistas estão a procurar novos medicamentos em locais pouco convencionais – alguns, mesmo verdadeiramente desagradáveis. Por exemplo, o químico Jim Gloer da *University of Iowa*, Iowa City, que está a pesquisar novos antibióticos produzidos por um tipo de fungo que se desenvolve em excrementos de animais. Sim, leste bem: fezes de animais. Estes organismos que ninguém inveja designados por coprófilos – literalmente, que gostam de fezes – são um tipo de microrganismos pouco estudado, mas muito promissor para a descoberta de novos medicamentos. Por muito estranho que pareça, estes fungos são terrivelmente territoriais, libertando substâncias químicas tóxicas para as espécies de fungos que os rodeiam (e que, por isso, competem com eles). Isto é precisamente aquilo que os investigadores biomédicos procuram – substâncias químicas que envenenem certos tipos de fungos nocivos e que podem ser perigosos para as pessoas com eles infetadas.

Aquele objetivo é importante. Devido em parte à doença e em parte ao tratamento, doenças como a SIDA e cancro tornam muitas vezes o organismo mais suscetível à ação de microrganismos que, em circunstâncias normais, não causariam quaisquer problemas. Estas infeções oportunistas são frequentemente provocadas por apenas alguns tipos de fungos. Infelizmente, não existem atualmente muitos medicamentos disponíveis, que permitam eliminar estas ameaças microbianas sem provocar graves efeitos secundários. Uma vantagem fundamental na estratégia de Gloer consiste no facto de a sua abordagem para encontrar compostos antifúngicos não ser aleatória (como acontece tipicamente em muitos processos de deteção de drogas antimicrobianas). Ao seleccionar compostos que ele sabe à partida serem capazes de erradicar outros fungos, Gloer está a partir de um conjunto de moléculas em que todas possuem exatamente o tipo de atividade capaz de eliminar células, que ele procura.



## Explorando o Mar

Os vastos e inexplorados mares são outra promissora fonte de medicamentos. Os cientistas estão a explorar as profundezas dos oceanos na tentativa de descobrir novas moléculas em organismos como esponjas, moluscos e uma grande diversidade de outras criaturas marinhas. Pode parecer surpreendente que, na generalidade, nadadores velozes e predadores bem sucedidos não sejam aquilo que os investigadores procuram. Pelo contrário, os cientistas aprenderam a apreciar a extraordinária riqueza química que está à espera no interior dos “mandriões” mais saborosos e mais vivamente coloridos dos mares – os denominados filtradores que se fixam às rochas e a corais. Precisamente porque não podem deslocar-se – ou porque sobressaem devido à sua coloração externa – estes animais são sofisticados laboratórios de química. Para se protegerem e competirem por alimento

e outros recursos, estes animais envolvem-se em batalhas químicas dia sim, dia não. Os cientistas descobriram que alguns destes potentes químicos são extremamente promissores para o tratamento de cancro e de outras doenças. Certos compostos passaram numa inspeção inicial – mostrando-se promissores em estudos em tubos de ensaio e em animais – e progrediram agora até à fase de testes clínicos em humanos. Mas, embora haja potenciais medicamentos muito promissores à espera nos oceanos, um obstáculo que se coloca consiste em extraí-los em quantidades suficientes. Os investigadores estão a descobrir um modo de ultrapassar este dilema, através do desenvolvimento de métodos que permitam produzir estes



compostos nos seus laboratórios. Mas há grandes obstáculos à síntese eficiente de quantidades utilizáveis de muitos destas substâncias químicas. Em aquacultura (“cultivo” aquático) os investigadores criam em tanques pequenos e especializados, grandes quantidades de organismos que produzem compostos que existem em ínfimas quantidades na Natureza.

Acontece que os organismos marinhos albergam potenciais medicamentos. Explorando esta potencialidade os cientistas estão a descobrir que organismos unicelulares fotossintéticos, denominados microalgas, que “andam à boleia” em organismos marinhos maiores, são também bons produtores de substâncias químicas interessantes. As plantas terrestres têm sido uma fonte de substâncias químicas desde há milhares de anos, pelo que não é de admirar que os compostos produzidos pelas microalgas, comecem a ser encarados como potenciais medicamentos para combater cancro, doenças cardíacas e muitos tipos de infeções. Organismos

miniaturais “parecidos” com plantas, designados por cianobactérias, que vivem numa variedade de ambientes aquáticos – água doce ou salgada, ou mesmo solos húmidos – estão a mostrar-se também como excelentes fontes de poderosos agentes no combate a cancro e a células bacterianas. Dick Moore da *University of Hawaii at Manoa* utilizou com sucesso uma estratégia para encontrar compostos especificamente eficientes contra tumores sólidos de crescimento lento e difíceis de tratar (aqueles que se acumulam como nódulos de células tumorais em vários órgãos e são responsáveis pela maioria das mortes provocadas por cancro). Um destes compostos por ele encontrado, designado por criptoficina-8, é capaz de destruir a estrutura celular num amplo espectro de tumores sólidos implantados em ratinhos, incluindo aqueles com resistência múltipla a medicamentos, que já não são suscetíveis aos medicamentos anticancerígenos tradicionais. Moore descobriu outra molécula derivada de cianobactérias, denominada majusculamida C, que atua de modo idêntico, mas em células de fungos, o que a torna potencialmente útil para o tratamento de doenças provocadas por fungos em humanos, bem como em culturas agrícolas.

Tradicionalmente, os cientistas primeiro encontram na terra ou no mar substâncias químicas naturais interessantes que se mostram promissoras no combate a doenças, e depois aprendem a sintetizá-los artificialmente. Em última instância, muitos dos melhores medicamentos têm sido

desenvolvidos como resultado da manipulação de compostos naturais pelos bioquímicos com o objetivo de manter porções terapêuticas de moléculas úteis, enquanto eliminam componentes que podem provocar efeitos secundários indesejáveis.

## Um Papel Principesco

Todos sabemos que os sapos não se transformam em príncipes, mas os cientistas suspeitam que a pele dos sapos se pode transformar em úteis medicamentos. No final da década de 80, enquanto trabalhava num laboratório dos *National Institutes of Health*, Bethesda, Maryland, o biólogo Michael Zasloff questionou-se porque é que os sapos com feridas cirúrgicas normalmente se curavam perfeitamente sem desenvolver infeções, apesar de viverem num aquário de laboratório relativamente sujo. Zasloff dirigiu a sua atenção para esta curiosa observação e conseguiu isolar um péptido – uma cadeia de aminoácidos – chamada magainina (denominada a partir da palavra hebraica que significa escudo), que os sapos produzem como resposta a lesões na pele.

Zasloff rapidamente verificou que ninguém tinha uma ideia de como é que a lula gigante ou o polvo – que não têm nem anticorpos, nem glóbulos brancos, denominados linfócitos – evitam ficar totalmente contaminados por microrganismos! Ao longo dos anos, ele e os seus colegas identificaram muitos péptidos produzidos por sapos que possuem poderosas propriedades antimicrobianas. Um sistema de defesa químico deste tipo funciona através da capacidade que os péptidos têm de perfurar as membranas celulares que protegem as bactérias do ambiente externo. Para além dos péptidos, os cientistas, incluindo Zasloff, encontraram centenas de outros tipos de moléculas denominados alcaloides, na pele de anfíbios. Uma vez no interior das células, muitos alcaloides alojam-se em estruturas designadas por canais iónicos – estruturas em forma de túnel por onde passam importantes eletrólitos. Estes são

estruturas celulares fundamentais, uma vez que controlam a entrada e saída de moléculas carregadas eletricamente através das membranas celulares. Como tal, são também importantes alvos de medicamentos. Alguns canais, por exemplo, dão início a uma cascata de eventos moleculares que “dizem” à célula para “sentir” dor. Os investigadores descobriram que uma molécula específica isolada da pele de sapo, designada por epibatidina, tem uma poderosa atividade analgésica devido à capacidade de o composto se ligar a canais deste tipo. Após a terem estudado, os cientistas aperceberam-se que a epibatidina era demasiado tóxica para ser utilizada como analgésico. Os investigadores aprenderam a produzir a molécula em laboratório e têm continuado a manipular a sua estrutura química com o objetivo de fabricar uma substância que possa aliviar a dor sem produzir efeitos secundários indesejáveis.

Curiosamente, os cientistas pensam que muitas das “drogas” alcaloides na pele dos



sapos são provenientes de insetos, de aranhas e de outros artrópodes em particular de que eles se alimentam.



## Fazer Medicamentos

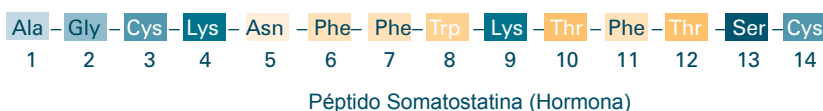
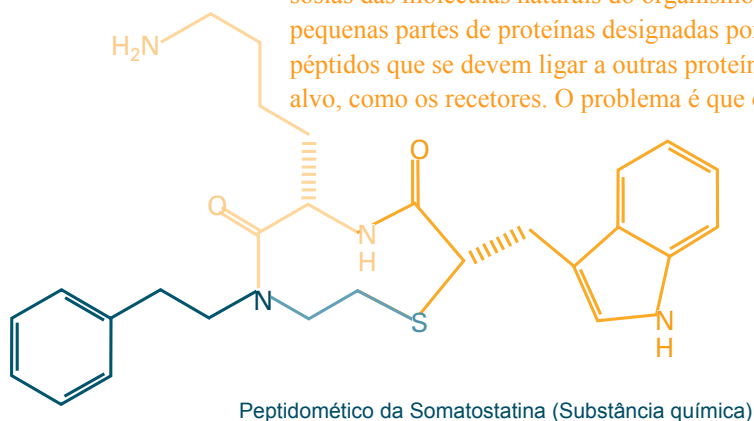
Uma função essencial desempenhada pelos bioquímicos é aprender a simular eficazmente os abundantes processos de fabrico da natureza. Ocasionalmente, uma estratégia deste género – quando corre bem – pode contar uma história de sucesso. Robert Holton, um especialista em química orgânica da *Florida*

*State University*, Tallahassee, descobriu uma forma de produzir quantidades comercialmente úteis de Taxol®, uma droga anticancerígena líder de vendas mundial. Esta substância, que os médicos usam (frequentemente em combinação com outros anticancerígenos) para tratar cancro do ovário e da mama, foi descoberta pela primeira

## Atua Como uma Proteína, Mas Não o É

Conceber medicamentos é um negócio complicado. Muitos potenciais medicamentos parecem bem no papel, mas um medicamento apenas pode desempenhar a sua função de tratamento de um sintoma ou de combate a uma doença, se conseguir chegar até ao local do organismo adequado ao desempenho dessa função. Isso é difícil, uma vez que muitos medicamentos modernos são versões sósias das moléculas naturais do organismo – pequenas partes de proteínas designadas por péptidos que se devem ligar a outras proteínas alvo, como os recetores. O problema é que o

sistema digestivo degrada as proteínas, e os péptidos, como uma parte normal do metabolismo (obtenção de energia a partir de alimento). Por isso o que deve um designer de medicamentos fazer? Muitos optaram por procurar moléculas denominadas peptidomiméticos, que possuem muitas das úteis propriedades dos péptidos (no sentido em que simulam importantes alvos biológicos), mas que diferem destes de outras formas significativas. Os bioquímicos envolvidos no desenvolvimento de medicamentos tentam fazer cópias que são absorvidas pelo organismo, resistem a enzimas digestivas, e permanecem tempo suficiente na corrente sanguínea para chegar aos tecidos e aos órgãos onde são necessários. Medicamentos como estes estão já a ser utilizados na prática clínica para tratar infeções, doenças cardíacas e cancro. Contudo, um fator fundamental para tornar estes sósias úteis consiste em levar o organismo a “pensar” que são moléculas naturais e não medicamentos. Isso é importante, uma vez que, para chegar aos locais onde devem atuar, os peptidomiméticos recorrem frequentemente aos sistemas de transporte molecular naturais do organismo.



◀ Os peptidomiméticos (em cima) são substitutos químicos de hormonas, tais como a somatostatina (em baixo). Esta hormona é um péptido constituído por 14 aminoácidos.



## Bioquímica em Ação

vez na década de 60. Os cientistas encontraram o Taxol® na casca do teixo do Pacífico, que cresce no noroeste dos Estados Unidos. Mas havia um problema. O teixo do Pacífico é uma espécie ameaçada, de crescimento lento. Holton ajudou a construir o percurso até ao sucesso atual do Taxol® com uma abordagem prática: desenvolveu uma maneira de produzir o medicamento a partir de um ingrediente mais acessível que é abundante no mais numeroso teixo Europeu. Holton licenciou a sua tecnologia semissintética à empresa farmacêutica Bristol-Meyers Squibb e, desde 1992, quando a FDA aprovou a forma sintética de Taxol®, Holton ganhou milhões de dólares em direitos de autor. Alguns anos mais tarde, foi liderar o primeiro grupo de cientistas a produzir Taxol® totalmente a partir do nada. Em vez de descansar sobre os seus louros, Holton investiu grande parte das suas recompensas novamente na investigação, fundando a *MDS Research Foundation* em 1995. Por sua vez, esta organização sem fins lucrativos licenciou a tecnologia de Holton na *Florida State University* e criou uma empresa denominada Taxolog dedicada à produção de moléculas análogas ao Taxol® (designadas por taxanos) que são mais eficazes no tratamento de cancro. Através deste acordo, os lucros resultantes de novos agentes antitumorais são aplicados novamente na investigação básica em química sintética.

### A Pesquisa em Bibliotecas Compensa

Os cientistas Gary Glick e Jonathan Ellman nunca tencionaram trabalhar no mesmo problema, mas agora trabalham. E a colaboração está a ser bem produtiva. Duas mentes elucidadas podem ser melhor do que uma – a parceria destes dois cientistas resultou em, pelo menos, um novo medicamento promissor para o tratamento de uma doença autoimune devastadora denominada lúpus eritematoso sistémico, frequentemente designada apenas por lúpus. De acordo com a *Lupus Foundation of America*, esta doença afeta 1,5 milhões de americanos, alguns dos quais exibem um eritema característico ao nível da região nasal designado por “eritema em asas de borboleta”, devido à sua forma. A lúpus afeta o sistema imunitário, ao levar os rins a atacar o seu próprio DNA. Os tratamentos existentes são ineficazes e têm efeitos secundários graves e limitativos. Glick da *University of Michigan-Ann Arbor* e Ellman da *University of California, Berkeley*, tentam identificar um medicamento para o tratar a lúpus, recorrendo ao poder da química combinatória para rapidamente analisar milhares de moléculas. A equipa começou com um grande catálogo de estruturas moleculares e procurou compostos que pudessem eliminar as células responsáveis pelo lúpus (linfócitos autoimunes), preservando as células imunitárias normais. Este esforço de descoberta de um medicamento só é possível com o advento da química combinatória, uma vez que antes de os cientistas selecionarem as moléculas com as propriedades desejadas, têm que ser testados números muito elevados de compostos (bibliotecas). A pesquisa de Glick e de

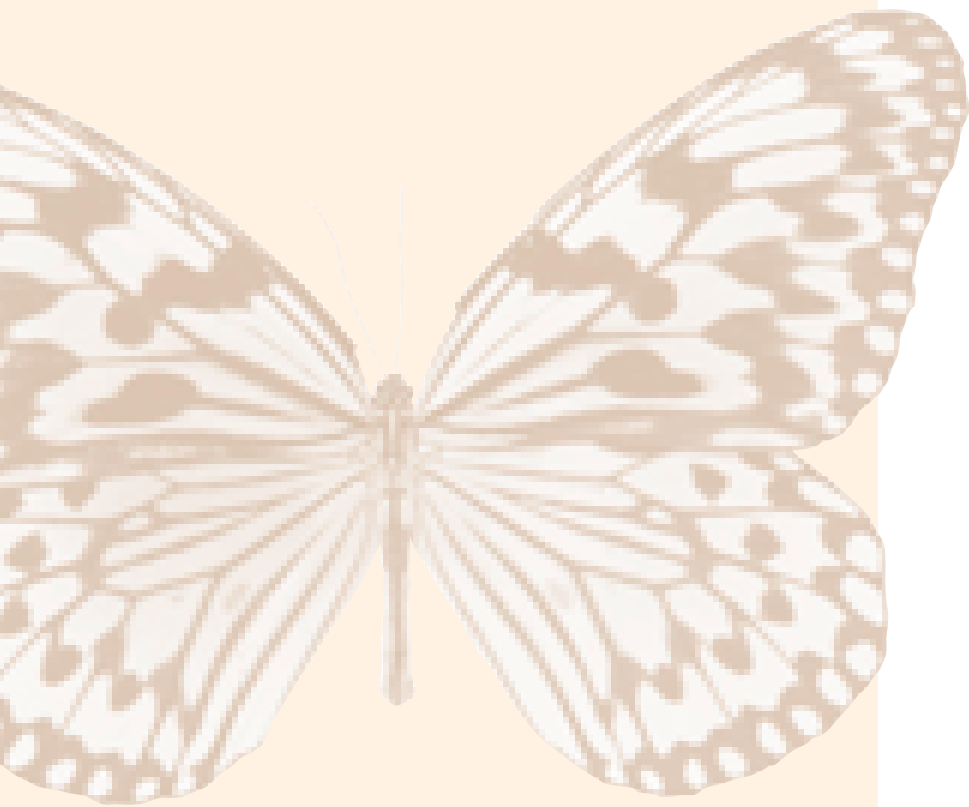


Ellman levou-os até uma interessante molécula candidata que inibe o lúpus em ratinhos propensos ao desenvolvimento da doença. Uma característica particularmente interessante da recém-descoberta molécula é que, depois de administrada aos ratinhos propensos ao desenvolvimento da doença, estes não sofrem quaisquer dos severos efeitos secundários comuns a todos os medicamentos antilúpus atualmente comercializados. Glick e Ellman estão a preparar-se para testar o composto em humanos.

## À Esquerda ou À Direita?

Fazer substâncias químicas no laboratório não é exatamente o mesmo do que cozinhar um tacho de esparguete, em que simplesmente se coze a massa, se aquece o molho e voilà! Não é assim tão fácil fazer moléculas a partir de uma receita de laboratório. O que se passa é que, muitas moléculas pequenas – criadas por cientistas ou pela natureza – existem sob duas formas simétricas, uma “esquerda” e uma “direita”. As moléculas que constituem o DNA obedecem a este princípio, designado por quiralidade, que, na realidade, tem origem nas leis da física. As ligações químicas – as forças físicas que atraem ou repelem os átomos nas moléculas – rodam no espaço de duas maneiras, dando origem a duas formas moleculares complementares, como imagens refletidas num espelho. Estas formas são como uma mão esquerda e uma mão direita – quando se juntam, elas combinam, mas nunca se alinham quando posicionadas uma sobre a outra. Por outras palavras, uma mão direita nunca vai encaixar numa luva de mão esquerda.

Para que é que tudo isto interessa no que respeita a drogas? Bem – tomemos, por exemplo, o caso de um medicamento constituído por uma pequena molécula que desempenha a sua função no organismo ao ligar-se especificamente a uma cavidade particular de um determinado recetor proteico. A versão relativa à mão esquerda deste medicamento pode encaixar perfeitamente no local correto no interior do recetor, enquanto a correspondente mão direita, inevitavelmente, não consegue caber. E em algumas situações,



ambas as versões de um medicamento (cada uma das quais se designa por enantiómero) encaixam num local biológico, mas uma pode auxiliar a tratar um sintoma, enquanto outra pode ser nociva para o organismo!

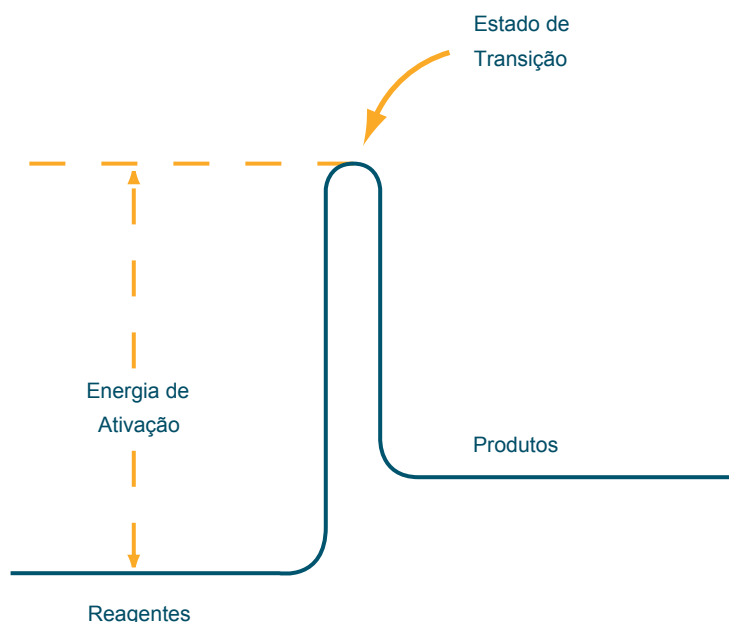
Uma terrível tragédia ocorreu quando isto aconteceu com uma substância química denominada talidomida, que foi utilizado na década de 60 para tratar o enjoo matinal em mulheres grávidas. Os cientistas descobriram tarde demais que uma das duas mãos da talidomida provocava horríveis malformações congénitas. Para além disso, os investigadores descobriram que a eliminação da mão “má” de uma dose de talidomida não resolvia o problema

– o organismo é capaz de produzir por si mesmo a mão nociva a partir da “boa”.

Outra droga que também tem duas caras, neste sentido, é o popular medicamento para alergias denominado Seldane®, que foi removido do mercado pela *Food and Drug Administration* em 1997, porque, quando em combinação com um certo antibiótico, causava problemas potencialmente letais a nível do ritmo cardíaco. Os cientistas determinaram que nenhum dos enantiómeros de um produto da degradação do Seldane® – atualmente comercializado como um medicamento denominado Allegra® - interage do mesmo modo com o antibiótico, sendo o Allegra® utilizado com segurança por milhões de americanos.

## No Meio

Quando se pensa em reações químicas, somos tentados a focar apenas duas coisas: o que entra (as matérias primas, os reagentes) e o que sai (o produto ou produtos). Por vezes, não se dá atenção a todos os aspetos excitantes que ocorrem pelo meio. Pensa numa reação química como sendo dois vales com uma montanha no meio. Para se converterem em produtos (um vale), os reagentes (o outro vale), têm que ultrapassar algo que os químicos designam por energia de ativação, ou “pico de energia”. Nesta analogia da montanha, o pico de energia é o ponto mais alto entre dois vales. A nível molecular, este ponto, no espaço e no tempo, é designado por estado de transição, e representa um instante de ligações quebradas ou estabelecidas, que apenas dura um bilionésimo de segundo. De certo modo, o estado de transição é o ponto exato no qual o balancé se inclina para o outro lado. Apesar da sua existência fugaz, os estados de transição são muito procurados pelos químicos que, intencionalmente procuram alterar reações para um lado ou para outro conhecendo os pormenores deste micro momento crucial.



▲ Para se converterem em produtos, os reagentes têm que ultrapassar um gradiente de energia.

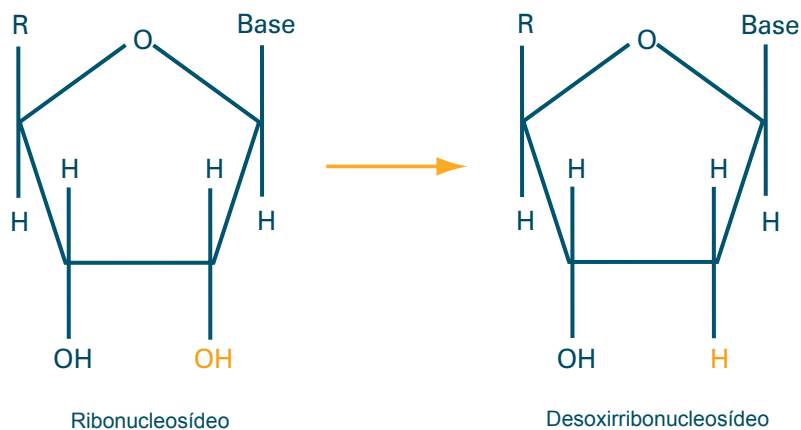
Para fabricar produtos rápida e eficientemente do ponto de vista económico, as companhias farmacêuticas tradicionais têm “cozinhado” quimicamente medicamentos que contêm porções idênticas de “mãos” esquerda e direita. Isto porque, geralmente, é muito menos eficaz e mais dispendioso produzir apenas uma versão da substância. Contudo, com o passar do tempo, os químicos

na indústria e noutros locais aperceberam-se da importância de produzir compostos só com uma versão. Há aquelas situações particularmente problemáticas em que um dos enantiómeros é tóxico. Mas na grande maioria dos casos, muitos dos medicamentos produzidos como misturas de “mãos” esquerda e direita têm apenas metade da potência que poderiam ter, uma vez que uma das versões não faz mais do que diluir o medicamento produzido. O químico Eric Jacobsen da *Harvard*

## Um Trabalho Sem Saída

Durante muitos anos, a química JoAnne Stubbe do *Massachusetts Institute of Technology* tem vindo a identificar cada passo de uma via bioquímica essencial à síntese das unidades estruturais de DNA. Concentrou as suas energias particularmente numa importante enzima desta

via, denominada ribonucleotídeo redutase, ou RNR. No decurso dos seus estudos, Stubbe descobriu o modo como a RNR se liga ao seu substrato – o que a dotou de um conhecimento estratégico que usou para desenvolver moléculas sósias que se adaptam à forma da enzima, mas não a fazem funcionar. Compostos como estes, designados por substratos suicida, bloqueiam completamente a enzima alvo. Eles iludem a enzima, levando-a a “pensar” que está a desempenhar a sua função, mas na realidade, nenhuma função é desempenhada. As células cancerígenas – que se dividem tão rápido como podem – são superprodutoras de DNA, e podem ser lesadas por qualquer medicamento que interfira com este processo. Stubbe e os seus colegas da indústria, conduziram estudos sobre um destes substratos suicida de RNR em tubo de ensaio e em animais até testes em pessoas. Os testes clínicos com este potencial medicamento contra o cancro estão a caminho.



▲ Através da remoção de um átomo de oxigénio (O), a enzima ribonucleotídeo redutase produz desoxirribonucleosídeos, as unidades estruturais de DNA.

*University* passou anos a aperfeiçoar uma ferramenta laboratorial – um catalisador quirais – que é capaz de produzir um e apenas um enantiômero de um tipo de molécula particular. Isto elimina o desperdício inerente ao processo de produção de uma mistura de “mãos” esquerda e direita, ou à separação dos enantiômeros após o fabrico. A empresa farmacêutica Merck reconheceu o valor da ferramenta de Jacobsen e tem-na utilizado com sucesso na produção de um medicamento amplamente utilizado contra a SIDA denominado Crixivan®. Outros cientistas, como K. Barry Sharpless do *Scripps Research Institute*, têm feito reações químicas à medida, que produzem apenas um enantiômero. O método assemelha-se à eliminação do acaso num jogo de moeda ao ar, para que esta caia sempre de modo a dar caras. As reações de Sharpless, que dão origem a intermediários químicos de uma só “mão”, foram importantes para a produção de diversas substâncias químicas com utilidade na medicina, incluindo alguns antibióticos, medicamentos cardíacos e antidepressivos. Sharpless foi premiado com o Prémio Nobel da Química em 2001, pela sua descoberta de catalisadores quirais.

Hoje em dia os bioquímicos, investindo esforços na pesquisa da forma certa (a direita ou a esquerda, conforme o caso), têm grandes oportunidades para aperfeiçoar os medicamentos existentes – eliminando efeitos secundários relacionados com a dose, por exemplo – ou simplificando o processo de produção de novos medicamentos mais eficientes..

## Perdendo Medicamentos

Descobrir ou produzir novos medicamentos que sejam eficazes é em si mesmo um desafio. Mas, para complicar ainda mais, por vezes medicamentos perfeitamente bons deixam simplesmente de funcionar. Muito frequentemente são medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas ou fúngicas. É verdade que no século passado se fizeram importantes avanços no que diz respeito ao tratamento de doenças infecciosas provocadas por bactérias, vírus e outros microrganismos, como parasitas. O aumento da longevidade humana durante o século passado deve-se, largamente, ao tratamento das infeções: hoje em dia sucumbe-se à infeção com muito menos frequência do que há 50 ou 100 anos. Mas este sucesso acarreta um preço – muitos antibióticos que outrora eliminavam as bactérias facilmente, atuam hoje com muito menos eficácia, se chegarem a atuar. No instante de tempo evolutivo em que estes avanços ocorreram e foram aplicados rotineiramente à prática médica, os microrganismos recuperaram. Estão a ficar “espertos” e a desenvolver modos de escapar à ação de venenos (os nossos medicamentos). Os organismos resistentes a medicamentos representam uma séria ameaça à saúde.

Felizmente, muitos bioquímicos e biólogos estão à altura da situação e a trabalhar arduamente para vencer os microrganismos que desenvolvem resistência. Atualmente estão a ser desenvolvidas novas formas de antibióticos: a maioria está a ser especificamente personalizada de modo a minimizar a hipótese de as bactérias se lhes tornarem resistentes.



## Bioquímica em Ação

### A Forma do Que Está Para Vir

Uma das maravilhas da ciência é a partilha de informação. Por vezes, uma colisão de descobertas em áreas científicas completamente diferentes traz importantes avanços. Ao associar os avanços das áreas da química quiral e da biologia estrutural (na qual os cientistas determinam a configuração tridimensional de moléculas biológicas), Arun Ghosh da *University of Illinois*, Chicago, desenvolveu alguns potenciais medicamentos promissores no combate à SIDA. Ghosh e os seus colegas debruçaram-se sobre os resultados de outros cientistas que estudam a estrutura tridimensional de uma enzima, designada por HIV protease, que é fulcral para a sobrevivência deste vírus mortífero. Utilizando o método de K. Barry Sharpless para uniformizar o resultado de reações químicas de modo a produzir moléculas com uma só configuração, Ghosh concebeu arduamente compostos robustos que se ligam firmemente a uma secção importante desta proteína vírica essencial. Ao fazê-lo, Ghosh obteve uma bateria de potenciais medicamentos que, em alguns casos, são 50 vezes mais potentes do que as substâncias inibidoras da protease amplamente utilizadas como uma forma básica de terapia da SIDA em humanos. Ghosh



desenvolveu novos compostos, que estão a ser submetidos a testes em animais, de forma a ultrapassar dois pontos fracos inerentes aos inibidores da protease HIV atualmente no mercado. Uma vez que as enzimas digestivas do organismo desfazem facilmente as ligações químicas que estruturam as proteínas (as denominadas ligações peptídicas), Ghosh concentrou-se em moléculas que se assemelham a mini proteínas, mas que não são reconhecidas como tal pelas enzimas que degradam proteínas. Dado que os cientistas suspeitam que a resistência a medicamentos é frequentemente desencadeada por uma ausência crítica de ligações químicas entre a protease viral e o medicamento, Ghosh está a atacar o problema da resistência através do desenvolvimento de compostos que se associam à protease do vírus do HIV em várias regiões diferentes.

## Aperfeiçoando Medicamentos

O ácido acetilsalicílico – normalmente designado por aspirina – é um medicamento muito antigo. Também é muito eficaz, estando disponível sem receita médica para uma grande diversidade de utilizações. A aspirina é um medicamento pouco dispendioso utilizado para tratar dor e edema de pequenas lesões cutâneas ou queimaduras solares, e como um protetor cardiovascular. Contudo, apesar da sua reputação de medicamento maravilha, os cientistas ainda não sabem exatamente como é que a aspirina funciona tão bem em tantos casos. Charles Serhan do *Brigham and Women's Hospital*, Boston, é um bioquímico que está a tentar compreender a aspirina. A aspirina não é um mistério completo – os cientistas já sabem que o medicamento atua no alívio da dor através do bloqueio de circuitos bioquímicos que produzem dois compostos naturais no organismo, designados por prostaglandinas e tromboxanos. Baseando-se nisto, muitos investigadores assumiram que a capacidade da aspirina interromper a inflamação – a irritação dolorosa e o edema que resultam dos mecanismos de defesa

químicos do nosso sistema imunitário – é uma consequência da sua atuação através dessa mesma via bioquímica. O trabalho de Serhan clarifica este assunto e pode até conduzir à produção de melhores medicamentos anti-inflamatórios. Após ter descoberto que a aspirina atua sobre a inflamação ao levar o organismo a sintetizar o seu próprio composto anti-inflamatório (uma molécula denominada 15-epi-lipoxina A4), Serhan decidiu produzir sócias químicas sintéticas desta molécula. Em estudos recentes em animais, pelo menos uma destas cópias sintéticas funcionou 100 vezes melhor do que a aspirina e do que outros potentes anti-inflamatórios disponíveis apenas com receita médica. A investigação de Serhan abre caminho na pesquisa de estratégias de tratamento mais seletivas com menos dos efeitos secundários indesejáveis associados à aspirina e a muitos outros medicamentos atualmente utilizados no tratamento das inflamações.

## Medicamentos Personalizados

A tua dieta, o teu ambiente e o teu estilo de vida podem influenciar a tua resposta aos medicamentos. Mas os teus genes são outro fator chave. O estudo das diferentes formas de resposta das pessoas aos medicamentos em função do seu património genético designa-se por farmacogenética. A designação foi construída a partir das palavras farmacologia (o estudo do modo de atuação dos medicamentos no organismo) e genética (o estudo do modo como as características são herdadas). Um dos objetivos principais deste tipo de investigação médica consiste em compreender como é que as características genéticas únicas de uma pessoa determinam a eficácia da atuação de um

medicamento no seu organismo, e quais os efeitos secundários que essa mesma pessoa pode estar propensa a desenvolver. No futuro, os avanços obtidos através de este tipo de investigação irão disponibilizar informação aos médicos no sentido de definir a quantidade certa do medicamento certo para uma pessoa – a prática de “medicina personalizada”.



# Ferramentas para Novos Medicamentos

**R**obert Grubbs, um químico do *California Institute of Technology*, Pasadena, está a mudar o modo como as pessoas fazem as coisas.

Todo o tipo de coisas – capacetes de bicicleta, canos resistentes à corrosão... e medicamentos! Grubbs introduziu uma reviravolta num tipo de reação química, denominado “metátese de olefinas” (transalquilidenação), que está na base da produção de uma grande variedade de materiais. Reações químicas deste tipo apoiam-se num elemento essencial para conseguir este feito: um catalisador extremamente versátil, que utiliza um metal, o ruténio. Os catalisadores, como moléculas que permitem que as reações ocorram, são essenciais para as transformações químicas que produzem os materiais que usamos e os medicamentos que tomamos. O catalisador de Grubbs é atualmente utilizado para produzir uma vasta diversidade de produtos biológicos e tem sido muito útil para os químicos da indústria farmacêutica, incumbidos da tarefa de sintetizar estruturas químicas complexas dia sim, dia não. A *Química da Saúde* pediu a Grubbs, que foi premiado com o Prémio Nobel da Química em 2005 pelo seu trabalho, para esclarecer alguns aspetos.



**QS:** Como pode o mesmo processo químico produzir coletes à prova de bala, repelentes de insetos e medicamentos?

**Grubbs:** O catalisador de ruténio que desenvolvemos desfaz ligações duplas de carbono-carbono e depois liga novamente as peças – de maneiras previsíveis, ou mesmo novas. Essencialmente, o catalisador liga cadeias de moléculas entre si em anéis, que são um componente comum de todo o tipo de materiais. Mas também funciona desfazendo os anéis. É muito útil, porque há ligações duplas por todo o lado.

**QS:** Porque é que a comunidade química precisava de um novo catalisador?

**Grubbs:** Os catalisadores antigos não permitiam fazer as coisas muito eficientemente e os químicos tinham que utilizar grupos protetores. Metais como o ruténio dão aos químicos uma grande flexibilidade para fazer coisas utilizando uma grande variedade de matérias-primas, e em várias e diferentes condições. Simplesmente torna tudo mais fácil.

Inicialmente eu queria ser um químico agrícola,  
mas lidar com toda a matéria animal  
não era muito divertido.

A química orgânica  
foi algo que descobri que gostava de fazer.

**QS:** Determinou-se a encontrar o catalisador?

**Grubbs:** Não, apesar de ter sido sempre um sonho meu. É engraçado – há 20 anos atrás, pediram-me para dar uma palestra prevendo o futuro na minha área de química. Defendi – fortemente, na altura – que recomendar apoio para esta investigação não deveria constar da declaração, dado que seria muito ambíguo para a comunidade. Fiquei surpreendido por ter corrido tão bem.

**QS:** O que é o fez interessar-se pela ciência?

**Grubbs:** Suponho que tenha sido um professor de ciências na escola. Mas as coisas mudaram um pouco. Inicialmente eu queria ser um químico agrícola, mas lidar com toda a matéria animal não era muito divertido. A química orgânica foi algo que descobri que gostava de fazer.

**QS:** O que é que o faz voltar ao laboratório todos os dias?

**Grubbs:** As surpresas que todos os dias surgem.



Compreendeste?

Qual é a função de um catalisador quiral?

Como podem os procedimentos de química sintética ajudar o ambiente?

Descreve a diferença entre péptidos e peptidomiméticos.

Refere uma razão pela qual os organismos filtradores marinhos libertam substâncias químicas para a água.

Comenta algumas das possíveis vantagens e desvantagens da medicina personalizada.

## Química para o Futuro

À medida que químicos, biólogos, físicos e outros cientistas continuam a desvendar os segredos da natureza, uma enorme quantidade de factos acumula-se a um ritmo alucinante. Cada resposta é um novo começo – material para novas experiências. Muitos investigadores concordam que nunca houve uma altura tão excitante como esta para se ser cientista. Após ter sido desenvolvido muito esforço durante o século passado à procura de peças individuais do puzzle, os cientistas podem agora regozijar-se com o processo de as juntar umas às outras.

Não é que já se tenha percebido tudo – nem por sombras. A ciência de hoje pede aos cientistas que pensem em grande – para integrarem parcelas individuais e mesmo vias únicas – num grande esquema semelhante àquilo que faz com que organismos inteiros funcionem com tanta precisão.

Enquanto a ciência se expande em objetivos e se torna mais ampla nas direções a seguir, algumas das ferramentas mais promissoras para produzir os como, porquê e onde da biologia humana são, talvez ironicamente, cada vez mais pequenas. Micro máquinas, minúsculos biossensores e mini tubos de reações moleculares vão, inevitavelmente, ser artigos banais na caixa de ferramentas de um químico, dentro de 10 ou 20 anos.

Desvendar – e compreender o significado de – instruções genéticas que dão vida a organismos tão diversos como moscas, plantas, vermes e pessoas, ativou uma revolução muito excitante. Incessante e apaixonadamente cientistas por todo o mundo desvendam a química fascinante que subjaz à nossa saúde.

Isto é tudo muito excitante, mas o progresso exige ainda mais trabalho. Muito mais trabalho!

Entre as questões que ainda aguardam resposta, estão estas:

- Como é que as cadeias de DNA com aproximadamente 2 m que existem em cada célula do nosso organismo sabem como manter as nossas fábricas bioquímicas a trabalhar tranquilamente?
- Quem irá descobrir como vencer as bactérias resistentes?
- Quando é que alguém irá perceber como combater doenças através da manipulação dos revestimentos complexos de açúcar nas nossas células?
- Quem inventará as ferramentas que irão revolucionar os laboratórios de química do futuro?
- Que locais inesperados escondem tesouros valiosos para novos medicamentos?

Mentes curiosas do futuro irão desvendar estes e outros problemas e mudar o mundo. Será uma dessas mentes a tua?



## Glossário

**Ácido nucleico** | Uma molécula de grandes dimensões, constituída por unidades de nucleotídeos; inclui quer o RNA, quer o DNA.

**Alcaloides** | Uma classe de mais de 3000 substâncias químicas que contêm azoto (tais como a cafeína e a cocaína) que são produzidos por plantas, mas que têm efeitos nos humanos e nos animais.

**Aminoácidos** | Uma classe de 20 unidades químicas que são as unidades estruturais dos péptidos e das proteínas.

**Amilase** | Uma enzima encontrada na saliva que degrada o amido em açúcares simples.

**Anabólica** | Um tipo de reação ou série de reações através da qual são sintetizadas moléculas complexas a partir de moléculas simples; o oposto de catabólica.

**Anticorpo catalítico** | Um anticorpo que acelera uma reação química; também designados “ab enzymes” (de *antibody* e *enzyme*), estes anticorpos utilizam uma molécula denominada hapteno para simular o estado intermédio “de transição” de uma reação.

**Aquacultura** | A produção aquática de animais e plantas destinados à alimentação ou a outros fins.

**-ase** | Um sufixo comum a muitas enzimas, mas não a todas.

**Átomo** | A mais pequena partícula de matéria que preserva a propriedade de um elemento na tabela periódica; os átomos são constituídos por partículas subatómicas denominadas eletrões, neutrões e protões, os quais, por sua vez, são constituídos por partículas subatómicas ainda mais pequenas, tais como os quarks.

**ATP** | Adenosina trifosfato; a unidade de troca energética do metabolismo em todos os organismos.

**ATP sintetase** | Uma enzima nas mitocôndrias, que produz ATP ao adicionar um grupo fosfato à molécula de ADP.

**Base** | Uma unidade estrutural de DNA que contém azoto; os dois tipos de bases são as purinas adenina (A) e guanina (G) e as pirimidinas timina (T) e citosina (C).

**Bi** | Um prefixo que significa dois.

**Biologia dos hidratos de carbono** | Um ramo da química dedicado ao estudo dos inúmeros tipos de moléculas de hidratos de carbono.

**Bioquímica** | O estudo científico da química das células, dos tecidos, dos órgãos e dos organismos vivos.

**Biochip** | Um aparelho eletrónico que contém materiais orgânicos.

**Biologia estrutural** | Um ramo da biologia dedicado ao estudo das estruturas tridimensionais das proteínas e de outras moléculas para ajudar a compreender a sua função na célula.

**Biopolímero** | Num organismo vivo, qualquer molécula de grandes dimensões (como por exemplo uma proteína, o ácido nucleico, um lípido ou um polissacarídeo) elaborada a partir de componentes mais pequenos.

**Biosensor** | Um sistema ou aparelho que deteta uma ou mais substâncias químicas em material biológico.

**Biotecnologia** | A utilização industrial de organismos vivos ou de métodos biológicos decorrentes de investigação básica; os exemplos vão desde a engenharia genética até ao fabrico de queijo ou pão.

**Catabólica** | Um tipo de reação ou série de reações no qual moléculas complexas são degradadas em moléculas simples; o oposto de anabólica.

**Catalisador** | Uma substância que acelera uma reação química ou bioquímica que ocorreria de qualquer forma (independentemente da ajuda), mas a uma velocidade menor; as enzimas são catalisadores biológicos.

**Chaperone** | Qualquer classe de proteínas que auxilia as proteínas a dobrarem-se sobre si mesmas ou que acompanha as proteínas ou outras moléculas através da célula.

**Cianobactéria** | Um tipo de bactéria que habita em rochas ou solos húmidos, ou em água doce ou salgada, que realiza fotossíntese, um processo através do qual luz, energia, água e dióxido de carbono são convertidos em oxigénio e hidratos de carbono (açúcares).

**Ciência Forense** | A aplicação de conhecimento científico a questões do foro judicial civil e criminal.

**Cofator** | Uma molécula auxiliadora (quer inorgânica, como um ião metálico, quer orgânica, como uma vitamina) necessária a uma enzima.

**Colesterol** | Um lípido exclusivo de células animais, que é utilizado na construção de membranas celulares e como unidade estrutural para algumas hormonas.

**Coprófilo** | Um organismo que vive nos excrementos.

**Di-** | Um prefixo que significa dois.

**DNA (ácido desoxirribonucleico)** | Uma molécula de cadeia dupla que codifica informação genética; constituída por quatro nucleotídeos que contêm as bases adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T).

**DNA polimerase** | Uma enzima que copia e, por vezes, repara o DNA.

**Electrólito** | Uma molécula carregada eletricamente (tal como o ião sódio ou potássio) e que está presente nos fluidos corporais.

**Elemento** | Um constituinte da tabela periódica; uma substância pura que não pode ser separada em substâncias simples através de meios químicos.

**Enantiómero** | Uma das duas formas “reflexas” de uma molécula quiral.

**Endotoxina** | Qualquer uma das classes de lípidos que se encontram na membrana externa de uma bactéria Gram-negativa; nas pessoas, as toxinas provocam diarreia e/ou choque séptico.

**Engenharia Genética** | A manipulação dos genes de um organismo – introduzindo-os, eliminando-os ou alterando-os – através de técnicas de biologia molecular modernas.

**Engenharia Metabólica** | A alteração dirigida e intencional (recorrendo a técnicas de engenharia genética) das vias metabólicas de um organismo no sentido de compreender

melhor o funcionamento dessas vias ou de as reorientar a fim de criar um conjunto de produtos diferentes.

**Enterococos** | Bactérias intestinais, que frequentemente são resistentes ao antibiótico vancomicina.

**Enzima** | Uma molécula que atua como catalisador, acelerando reações químicas

**Espectrometria de Massa** | Uma técnica utilizada para determinar a composição e abundância dos átomos numa substância molecular, a partir de uma quantidade muito reduzida de amostra.

**Espectroscopia de ressonância magnética nuclear** | Uma técnica utilizada para estudar as propriedades físicas, químicas e biológicas da matéria; neste método, os cientistas submetem uma molécula a uma fonte magnética forte e observam o que acontece aos átomos que a constituem, o que fornece informação acerca da composição da molécula.

**Estado de transição** | A forma ativada de uma molécula que sofreu parcialmente uma reação química.

**Farmacogenética** | O estudo do modo como a informação genética dos indivíduos afeta a sua resposta aos medicamentos.

**Fenilcetonúria** | Uma doença genética na qual o organismo não é capaz de degradar o aminoácido fenilalanina; abreviadamente PKU.

**Fisiologia** | O estudo do modo como os organismos vivos funcionam.

**Fluorescência** | A propriedade de emitir luz a um determinado comprimento de onda (comprimento de onda de emissão) aquando da exposição a luz de um menor comprimento de onda (comprimento de onda de excitação).

**Força van der Wals** | Uma força física fraca que liga duas moléculas ou duas partes diferentes da mesma molécula.

**Fosfo-** | Um prefixo que significa contém fosfato.

**Fosfolípido** | Um lípido constituído por glicerol e ácidos gordos, com um grupo fosfato ligado.

**Fosfotriesterase** | Uma enzima produzida por bactérias que degrada organofosfatos, tal como o gás Sarin.

**Glicolípido** | Um lípido ligado covalentemente a um açúcar.

**Glicoproteína** | Uma proteína ligada covalentemente a um açúcar.

**Glicosaminoglicano** | Uma molécula de grandes dimensões que se encontra na superfície de células revestidas por membrana, e que é constituída por uma rede de cadeias de açúcares, longas e ramificadas e moléculas mais pequenas que contêm azoto.

**Grupo fosfato** | Uma unidade química constituída por um átomo de fosfato ligado a quatro átomos de oxigénio; frequentemente surge ligado a outras moléculas biológicas, como por exemplo proteínas, açúcares e lípidos.

**Grupo protetor** | Uma unidade química amovível utilizada pelos químicos sintéticos para tapar intencionalmente determinadas regiões de uma

molécula, de modo a que não reajam com outros compostos durante uma reação.

**Hexa -** | Um prefixo que significa seis.

**Hidrato de Carbono / Carbohidrato** | Um composto químico constituído por uma cadeia ou anel de átomos de carbono aos quais estão ligados átomos de hidrogénio e oxigénio numa proporção definida (2:1); incluem açúcares simples, como a glicose e açúcares complexos, como a quitina (o exoesqueleto dos caranguejos).

**Hidrocarboneto** | Uma molécula orgânica constituída apenas por átomos de hidrogénio e de carbono.

**lão** | Um átomo carregado eletricamente.

**-ina** | Um sufixo comum a muitos aminoácidos.

**Inflamação** | A reação do organismo a estímulos nocivos ou partículas estranhas, que resulta em edema, vermelhidão e dor.

**Inorgânico** | Descreve uma substância que não deriva de um organismo vivo e/ou que não é constituída por carbono e hidrogénio (um hidrocarboneto).

**In silico** | Literalmente “em silício”; referente a investigação realizada apenas com computadores.

**Ligação** | Forças físicas que unem dois átomos numa molécula.

**Ligação covalente** | Uma força que une dois ou mais átomos, formada quando eletrões migram entre os núcleos dos átomos (e são, assim, “partilhados”).

**Ligação dupla** | Um tipo de ligação covalente no qual dois átomos partilham dois pares de eletrões.

**Ligação iónica** | Uma força que une dois átomos carregados eletricamente (denominados iões).

**Ligação peptídica** | O elo químico que une os aminoácidos nos peptídeos e nas proteínas.

**Lípido** | Um composto gorduroso, ceroso ou oleoso que não é solúvel em água; contém hidrogénio, carbono e oxigénio, mas proporcionalmente muito menos oxigénio do que os hidratos de carbono.

**Lípido A** | Um componente essencial do lipopolissacarídeo.

**Lipo-** | Um prefixo que significa lípido ou gordura.

**Lipopolissacarídeo** | Um constituinte integrante da membrana celular externa de determinados tipos de bactérias (as denominadas estirpes Gram-negativas).

**Membrana plasmática** | A membrana que separa os conteúdos de uma célula do seu ambiente externo; consiste numa dupla camada de fosfolípidos com proteínas associadas.

**Metabolismo** | Um conjunto de reações catalisadas por enzimas que ocorrem num organismo vivo, responsáveis pela síntese e degradação de moléculas orgânicas, com produção ou consumo de energia.

**Metabolito** | Um intermediário químico em reações metabólicas.

**Metátese de olefinas** | Uma reação química na qual todas as ligações duplas numa molécula de hidrocarboneto são quebradas e depois reorganizadas.

**Nano-** | Um prefixo que significa um bilionésimo.

**Nanotecnologia** | Um ramo da ciência e da engenharia dedicado à concepção e produção de aparelhos e circuitos eletrônicos extremamente pequenos, construídos a partir de átomos e moléculas individuais.

**Neoglicopolímero** | Uma cópia de uma glicoproteína; uma molécula sintética constituída por polímeros com hidratos de carbono ligados.

**Nucleotídeo** | Uma subunidade de RNA ou de DNA, que contém uma base, um grupo fosfato e um açúcar; milhares de nucleotídeos associam-se para formar uma molécula de DNA ou de RNA.

**Oligossacarídeo** | Uma molécula elaborada a partir da associação de vários açúcares simples.

**Orgânico** | Que contém carbono.

**Organismo modelo** | Bactéria, animal ou planta utilizada pelos cientistas no estudo de questões relacionadas com pesquisa básica; organismos modelo comuns incluem leveduras, moscas, vermes, rãs e peixes.

**Organofosfato** | Uma classe de moléculas orgânicas tóxicas que contém fosfato e, frequentemente, fluoreto, que são utilizadas como inseticidas e gases que afetam o sistema nervoso (como o gás Sarin); muitas destas

moléculas inibem a atuação de uma enzima (acetilcolinesterase), que recicla um importante químico cerebral, denominado acetilcolina.

**-ose** | Um sufixo comum a muitos hidratos de carbono.

**Oxo- ou oxi-** | Prefixos que significam “contém oxigênio”.

**Péptido** | Uma molécula que consiste numa cadeia de aminoácidos; um pequeno fragmento de proteína.

**Pepetidomimético** | Um composto químico que simula a capacidade de um péptido reconhecer determinadas moléculas fisiológicas, tais como proteínas e DNA.

**Polímero** | Uma molécula de grandes dimensões formada através da combinação de muitas moléculas semelhantes e mais pequenas.

**Polissacarídeo** | Qualquer uma das classes de hidratos de carbono constituídas por cadeias de açúcares simples.

**Produto** | Substância formada como resultado de uma reação química.

**Proteína** | Uma molécula de grandes dimensões constituída por uma ou mais cadeias de aminoácidos com uma ordem específica e com uma forma dobrada, determinadas pela sequência de nucleotídeos no gene que a codifica.

**Química combinatória** | Associação aleatória de várias unidades químicas em grandes “bibliotecas” de novos compostos sintéticos.

**Química supramolecular** | Um ramo da química no qual os investigadores estudam as interações estabelecidas entre duas moléculas (naturais ou sintéticas) com o objetivo de simular ou inibir o



efeito biológico provocado por esta interação.

**Química orgânica** | Um ramo da química dedicado ao estudo das estruturas, da síntese e das reações de compostos que contêm carbono.

**Química sintética** | Um ramo da química no qual os químicos criam métodos para produzir compostos específicos com interesse e/ou desenvolvem novas reações químicas com este objetivo.

**Quiralidade** | A capacidade de uma substância química existir em duas formas não sobreponíveis à sua própria imagem num espelho, cada uma das quais roda o plano da luz polarizada em direções opostas.

**Ribonucleotídeo redutase** | A enzima que catalisa a conversão de nucleosídeos em desoxinucleosídeos em todos os organismos.

**RNA** | Ácido ribonucleico; uma macromolécula (substância química) que se encontra nas células, que atua como intermediário na síntese proteica.

**Síntese proteica** | O processo através do qual o código genético transportado pelo RNA mensageiro determina a produção de proteínas a partir de aminoácidos, nos ribossomas.

**Substrato** | Uma molécula sobre a qual uma enzima atua.

**Substrato suicida** | Um substrato enzimático que, por si só não é tóxico, mas que dá origem a um produto metabólico tóxico

**Superóxido dismutase** | Uma enzima que contém cobre e zinco, presente em todos os organismos que utilizam oxigénio, que sequestra radicais livres, convertendo-os em peróxido de hidrogénio e oxigénio.

**Taxa de reação** | Uma medida da velocidade de uma reação química.

**Teste clínico** | Um estudo científico no qual investigadores-médicos estudam os efeitos de potenciais medicamentos em pessoas; normalmente é conduzido em três fases (I, II e III), que determinam, respetivamente, a sua segurança, se o medicamento funciona e se é melhor do que as atuais terapias.

**Toxina** | Uma substância venenosa.

**Tri-** | Um prefixo que significa três.

## Descriminação Proibida

De acordo com o previsto pela legislação pública aplicável decretada pelo Congresso desde 1964, nenhum indivíduo nos Estados Unidos será, com base na raça, cor, nacionalidade, deficiência ou idade, impossibilitado de participar, impedido de beneficiar ou submetido a discriminação por qualquer programa ou atividade (ou, no que diz respeito ao sexo, relativamente a qualquer programa educacional ou atividade) financiado pelo Estado. Adicionalmente, a Ordem Executiva 11141, proíbe a discriminação com base na idade pelas entidades que contratam ou subcontratam na realização de contratos federais e a Ordem Executiva 11246 define que nenhum empregador financiado pelo estado pode discriminar qualquer empregado ou candidato a emprego devido à sua raça, à sua cor, à sua religião, ao seu sexo ou à sua nacionalidade. Como tal, os programas do National Institute of General Medical Sciences devem ser executados no respeito por estas leis e Ordens Executivas.

## Acessibilidade

Esta publicação pode ser disponibilizada em formatos mais acessíveis para indivíduos com limitações. Para solicitar este material num formato diferente, contacte NIGMS Office of Communications and Public Liaison, para 301-496-7301, TDD 301-402-6327; envie e-mail para [info@nigms.nih.gov](mailto:info@nigms.nih.gov); ou escreva para a seguinte morada: 45 Center Drive MSC 6200, Bethesda, MD 20892-6200. Se tiver dúvidas acerca desta publicação, pode utilizar os mesmos contactos para contactar a escritora, Alison Davis, Ph.D.

## Cópias e Links na Internet

Para encomendar mais cópias de *A Química da Saúde* ou outra publicação gratuita disponível da NIGMS, vá a: <http://www.nigms.nih.gov/Publications/Classroom.htm> ou utilize os contactos referidos anteriormente.

*A Química da Saúde* está disponível online em: <http://publications.nigms.nih.gov/chemhealth>.

U.S. DEPARTMENT OF  
HEALTH AND HUMAN SERVICES  
National Institutes of Health  
National Institute of General Medical Sciences

NIH Publication No. 06-4121  
Reprinted August 2006  
<http://www.nigms.nih.gov>