

ELEMENTOS QUÍMICOS EM BIOLOGIA ALGUNS DESENVOLVIMENTOS RECENTES *



por J. J. R. Fraústo da Silva
Centro de Química Estrutural
Instituto Superior Técnico
Lisboa

A divisão tradicional da química clássica entre *química orgânica* e *química inorgânica*, hoje quase inexistente ou, pelo menos, bastante diluída, tem-se todavia e estranhamente mantido, ao nível das ciências da vida. Na verdade, a bioquímica estudada e investigada por químicos, biólogos e médicos, é essencialmente uma bioquímica orgânica, e a frequente ocorrência de determinados elementos ou agrupamentos químicos não orgânicos é encarada displicentemente, com indiferença ou até contrariedade, por aqueles que os encontram no decurso das suas investigações de sistemas ou mecanismos biológicos.

Trata-se sem dúvida de um hábito arraigado no espírito desses investigadores que, carecendo de uma necessária ainda que talvez infantil perplexidade perante os dados do conhecimento "adquirido" pelos adultos, se deixam de interrogar sobre a realidade ou pertinência desses mesmos dados. Recordam-nos, neste seu frequente comportamento, as considerações, no "Pequeno Príncipe" do autor desse maravilhoso livro, em torno de um desenho feito quando menino, que, para os adultos, representava um chapéu, e, para a criança, uma serpente "boa" que teria engulido um elefante.

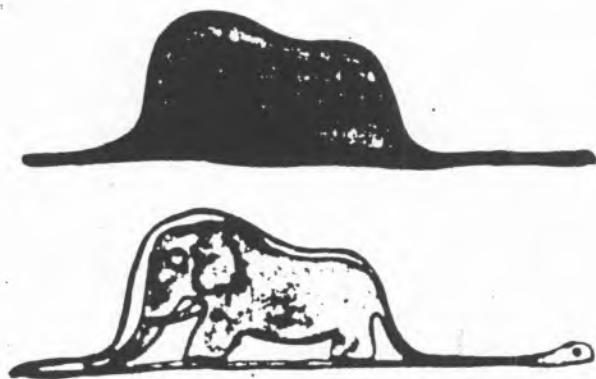


Figura 1 — Desenhos de St. Exupéry em "O Pequeno Príncipe".

Esta atitude, que corresponde a uma predominância de interesse dos biólogos clássicos pelos fenómenos em si, sem se preocuparem tanto com o "porquê" desses mesmos fenómenos, leva-os normalmente a deixarem escapar observações gerais, por vezes mais importantes do que os aspectos específicos dos seus problemas, e deste modo se multiplicam resultados, que se tornam difíceis de integrar, por falta de uma visão global mais profunda.

Temos para nós que em muitos domínios da bioquímica moderna, falta uma tal visão de conjunto, e isto é particularmente verdade nos domínios onde os elementos químicos inorgânicos desempenham papéis tão fundamentais como os constituintes orgânicos. Afinal, a água e o oxigénio são duas substâncias que condicionam a quase totalidade dos processos biológicos — e são ambas substâncias inorgânicas —; a transmissão das informações codificadas nos ácidos nucleicos é feita a partir da catálise específica de certas reacções, que dão origem a determinados produtos e não outros, e diversos metais determinam o comportamento efectivo dos catalizadores (enzimas).

A captura da luz solar, essencial à vida, é feita por um complexo de magnésio, o transporte de oxigénio envolve complexos de ferro ou de cobre, a transmissão dos influxos nervosos e o movimento dos seres vivos envolve igualmente espécies e reacções que caem no âmbito da química inorgânica. Logicamente, a compreensão de todos estes fenómenos e a resposta a muitos *porquês* que haverá que levantar só será possível se houver da parte dos investigadores uma atitude aberta a um domínio desta ciência e daquelas que lhe são afins.

O nosso objectivo, nesta conferência, é mostrar até que ponto se pode progredir utilizando conceitos típicos da química inorgânica e aplicando-os a problemas biológicos bem conhecidos.

Para isso recorreremos, após uma análise genérica das funções dos elementos químicos em biologia, a uma discussão de três exemplos de interesse corrente, em que o grau de informação disponível varia desde o muito elevado até ao quase nulo.

Os Elementos Biológicos

Demos alguns exemplos de elementos e substâncias "inorgânicas" que têm papéis fundamentais em processos biológicos. Como estes, muitos outros elementos e substâncias são *essenciais* à vida, isto é, a sua carência implica deficiências e perturbações e pode inclusivamente impossibilitar a própria vida.

Quais são então os elementos químicos "biológicos", como se encontram distribuídos, para que servem, e porquê?

Da análise de cerca de 200 entre o 1/2 milhão de espécies existentes e cerca de 300 entre os 3 milhões de espécies animais prováveis, foi possível estabelecer-se em princípio, pelo menos, a identidade dos elementos químicos que hoje se consideram essenciais à vida. A sua distribuição é apresentada no Quadro Periódico da Figura 2, o que permitirá extrair desde logo algumas conclusões.

Assim, verifica-se que apenas cerca de 25 elementos são considerados essenciais à vida, dos quais 11 são predominantes e os restantes presentes no estado de traços.

Dos 11 elementos predominantes, apenas quatro* representam 99% do total — C, H, O, N.

No corpo humano, por exemplo, a distribuição destes elementos é a seguinte (Tabela I)

* Conferência proferida durante o 2.º Encontro Nacional de Química

FIGURA 2 — DISTRIBUIÇÃO DOS ELEMENTOS ESSENCIAIS À VIDA

IA	IIA	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIII	VIII	VIII	IB	IIB	IIIB	IVB	VB	VIB	VIIIB	O
H★																	He
Li	Be											B☆	C★	N★	O★	F☆	Ne
Na★	Mg★											Al	Si☆	P★	S★	Cl★	Ar
K★	Ca★	Sc	Ti	V☆	Cr☆	Mn☆	Fe☆	Co☆	Ni☆	Cu☆	Zn☆	Ga	Ge	As•	Se☆	Br•	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo☆	Tc	Ru	Rd	Pd	Ag	Cd	In	Sn•	Sb	Te	I☆	Xe
Cs	Ba	Ln	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U												

- ★ Elementos predominantes
- ☆ Oligoelementos que se julgam essenciais para a vida animal ou vegetal
- Oligoelementos que se suspeita serem também essenciais

TABELA I

Percentagem de átomos no corpo humano

Hidrogénio	63 %
Oxigénio	25,5%
Carbono	9,5%
Azoto	1,4%

Os restantes 7 elementos (Na, Mg, K, Ca, P, S e Cl) correspondem a cerca de 0,7% do total dos átomos no corpo humano e, além destes, pelo menos 16 dos outros são julgados essenciais para a vida dos mamíferos em geral, embora requeridos em quantidades mínimas.

A primeira conclusão a tirar é que a química da vida terá de ser essencialmente a química dos *elementos leves*, já que a massa atómica dos elementos biológicos é normalmente infe-

rrior a 30. Por outro lado, verifica-se que os elementos mais abundantes, o hidrogénio e o oxigénio, se encontram na sua maior parte combinados na forma de *água*, um composto inorgânico, e a química das reacções biológicas é, em grande parte, condicionada pela presença deste solvente, isto é, será essencialmente uma química das soluções aquosas (todavia, com certas restrições importantes).

Poderemos, em seguida, interrogar-nos sobre o *porquê* da escolha destes elementos biológicos e não de outros; aqui tem interesse examinar, por um lado, a abundância dos elementos químicos no Universo, no sistema solar e na Terra, particularizando a crosta terrestre e os oceanos, que terão composições obviamente distintas — ver Figura 3 e Tabela II.

Verifica-se assim que os elementos mais leves são também os mais *abundantes* dentro de cada grupo do quadro periódico, que é por definição, um quadro de analogias químicas.

Assim sendo, parece que a biologia actuou por um princípio de *utilização económica dos recursos*, escolhendo os elemen-

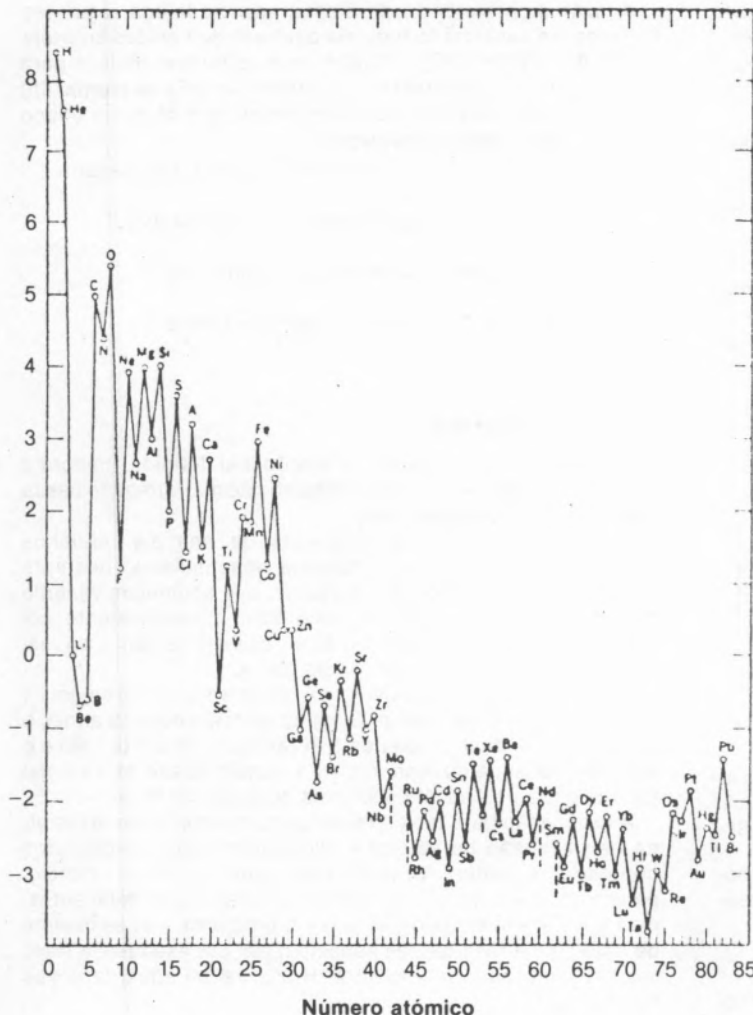


Figura 3
A ABUNDÂNCIA CÔSMICA DOS ELEMENTOS

Abundâncias relativas dos elementos referidos ao SI = 10 000, marcadas em relação ao número atômico. (Segundo Ahrens, Distribution of the elements in our planet. Copyright, 1965, McGraw-Hill Book Co. Usado com permissão.)

TABELA II

Abundância média dos elementos no Universo, na Terra, na
crusta terrestre, na água do mar,
na atmosfera, nas plantas e nos animais (% ponderal)

Elementos	Abundância média (% ponderal)						
	Universo	Terra	Crusta terrestre	Água do mar	Atmosfera	Plantas	Animais
Oxigénio	0,64	29,3	46,4	85,8	23,15	79,0	65,0
Hidrogénio	75,4	—	0,14	10,7	0,02	10,0	10,0
Hélio	23,1	—	—	—	7×10^{-5}	—	—
Carbono	0,08	—	0,02	0,003	0,01	3,0	18,0
Azoto	0,17	—	0,002	5×10^{-5}	75,5	0,3	3,0
Cálcio	0,004	3,0	4,1	0,05	—	0,1	2,0
Cloro	0,006	—	0,01	2,07	—	0,07	0,2
Enxofre	0,02	0,7	0,03	0,05	—	0,01	0,3
Potássio	0,0002	0,3	2,1	0,04	—	0,3	0,4
Sódio	0,002	0,9	2,4	1,1	—	0,03	0,2
Magnésio	0,04	6,7	2,3	0,15	—	0,08	0,05
Ferro	0,06	36,9	5,6	1×10^{-6}	—	0,02	0,004
Manganês	0,0007	0,15	0,09	2×10^{-7}	—	0,12	—
Silício	0,05	14,9	28,2	0,0003	—	0,15	—
Alumínio	0,005	3,0	8,2	1×10^{-6}	—	—	—

Dados extraídos de: J. Green — Geochemical Tables of the elements
Bull. Geol. Soc. Am., 70, 1127 (1959)

M. Calvin — Chemical Evolution
ed. Clarendon Press, Oxford 1969

tos que lhe eram mais acessíveis para cada tipo de comportamento químico necessário.

Em alguns casos, porém, há excepções: o carbono, por exemplo, foi escolhido de preferência ao silício, embora este último seja de longe mais abundante na crosta terrestre (146 vezes mais do que o carbono), o molibdénio foi escolhido de preferência ao crómio, e certos elementos leves — Al, Be, Ti, por exemplo — foram completamente rejeitados. Isto mostra que não foi só a abundância que condicionou a escolha mas também, em segundo lugar, a "disponibilidade" ou fácil *extractibilidade* dos elementos químicos pelos sistemas biológicos, e ainda outros critérios de melhor adequação às funções a desempenhar.

Justificaremos este ponto de vista com alguns exemplos.

a) Carbono *versus* silício

A escolha do carbono em vez de silício é devida à muito maior versatilidade do primeiro para formar estruturas poliméricas. O carbono forma ligações simples, duplas e triplas consigo próprio, possibilitando a organização de cadeias lineares e compostos cíclicos. Por outro lado forma um óxido simples, monomérico, relativamente solúvel na água — o dióxido CO_2 — e portanto mais facilmente acessível aos organismos vivos que o óxido de silício SiO_2 , polimérico e insolúvel.

TABELA III

Energias de ligação C - C, Si - Si, C - O e Si - O

Ligação	energia de ligação: Kcal/mole
C — C	83,1
C = C	145,8
C \equiv C	199,6
C — O	85,5
Si — Si	42,2
Si — O	88,2

As ligações Si-Si são pouco estáveis, devido à maior afinidade do silício pelo oxigénio (ver Tabela III) e as cadeias envolvendo silício são raras ou envolvem oxigénio: —O—Si—, —O—Si—O—.

Nestas condições é normal a escolha preferencial do *carbono*, mais *acessível* (ainda que menos abundante) e mais versátil nas suas reacções.

b) Molibdénio *versus* crómio

Embora o crómio seja mais abundante do que o molibdénio,

mais uma vez a natureza escolheu de preferência o segundo destes elementos, que aparece em enzimas importantes ligadas à captura de azoto (N_2 e NO_3) pelos sistemas biológicos, designadamente pelas plantas (nitrato reductase, nitrogenase) mas também nos animais (xantina-oxidase).

O crómio não está ausente, mas tem um papel mal definido, associado à manutenção dos níveis de açúcar no sangue (factor de tolerância da glucose).

A razão da preferência deve estar associada aos seguintes factores: ao carácter fortemente oxidante dos aniões solúveis contendo crómio; CrO_4^{2-} e $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, que os tornam tóxicos para os seres vivos, à reduzida solubilidade dos sais de crómio (III) e à inércia química dos seus complexos, que os torna pouco "extractáveis" pelo seres vivos.

Assim, para os sistemas biológicos é fácil o processo:

Solo $\rightarrow \text{MoO}_4^{2-} \rightarrow$ (transportadores \rightarrow célula (Mo(V))

mas menos prováveis ou inviáveis os seguintes:

Cr^{3+} (sal insolúvel ou complexo inerte) \rightarrow célula.

CrO_4^{2-} (tóxico) \rightarrow célula.

c) Caso do vanádio

O vanádio tem também uma função mal definida, embora a sua carência se traduza em fenómenos de má-formação óssea e disformidades esqueléticas.

Existem todavia certas espécies de animais marinhos protocordados-tunicados (*Phallusia mammillata*), bastante frequentes no litoral de vários países, que acumulam vanádio de forma invulgar (Tabela IV) e o utilizam, possivelmente, como constituinte do seu pigmento sanguíneo, tal como os mamíferos utilizam o ferro na hemoglobina.

A razão desta escolha invulgar é um enigma, como enigma é o facto de o seu teor atingir 8 mg no animal adulto (5 anos), o que, dadas as dimensões deste (o tamanho de um punho) e o teor de V na água do mar, implica a possibilidade de o animal ter que extrair talvez até 500 litros de água por hora.

A explicação para tão estranho comportamento pode residir na baixa tensão de saturação do oxigénio dos corpusculos contendo vanádio (vanadocitos), que é de 2 mmHg, permitindo-lhes "trabalhar" em atmosferas muito deficientes, mas a ideia tem sido contestada e o problema, que se reveste de múltiplos e fascinantes aspectos, (ver por exemplo, o meio em que o vanádio se encontra: H_2SO_4 1,8 M) aguarda novas pesquisas.

TABELA IV

Abundância dos elementos químicos em água do mar e teores máximos registados em organismos marinhos (referidos ao organismo seco).

Elemento químico	Concentração total na água do mar ⁽¹⁾ ppm	Teores máximos em organismos marinhos ⁽²⁾ ppm
Ti	1	10 000
V	2,5	280 000
Cr	0,3	1 400
Mn	0,2	4 100
Fe	2	86 000
Cu	0,5	7 500
Mo	10	6 400
Nb	0,01	98 000
Tl	0,01	700

Estes exemplos mostram que a natureza seleccionou e utiliza de facto não só os elementos químicos que lhe eram facilmente acessíveis, mas, quando tal se tornou necessário, refinou as suas técnicas de extração e realizou operações que se podem considerar extraordinárias quando medidas pelos padrões humanos. Pode sem dúvida dizer-se que a vida desenvolveu ao longo de milhões de anos a melhor de todas as químicas possíveis para as funções que necessitava e causa alguma surpresa o facto de não parecer interessar-se pela solução de um certo número de outros problemas (envelhecimento, cancro, morte, etc...) contra os quais se podia talvez ter "protegido" ao longo do mesmo período de tempo.

Certamente existiram razões para que a Natureza "não possa" ou "não lhe interesse" fazê-lo, mas o assunto está fora do âmbito do nosso tema presente.

(1) P.G. Brewer — "Chemical Oceanography", ed. J.P. Riley and G.S. Kirrow, Acad. Press, London, 1975, p.417-418.

(2) Goldenberg — Mem. Geol. Soc. Am., 67, 345 (1957).

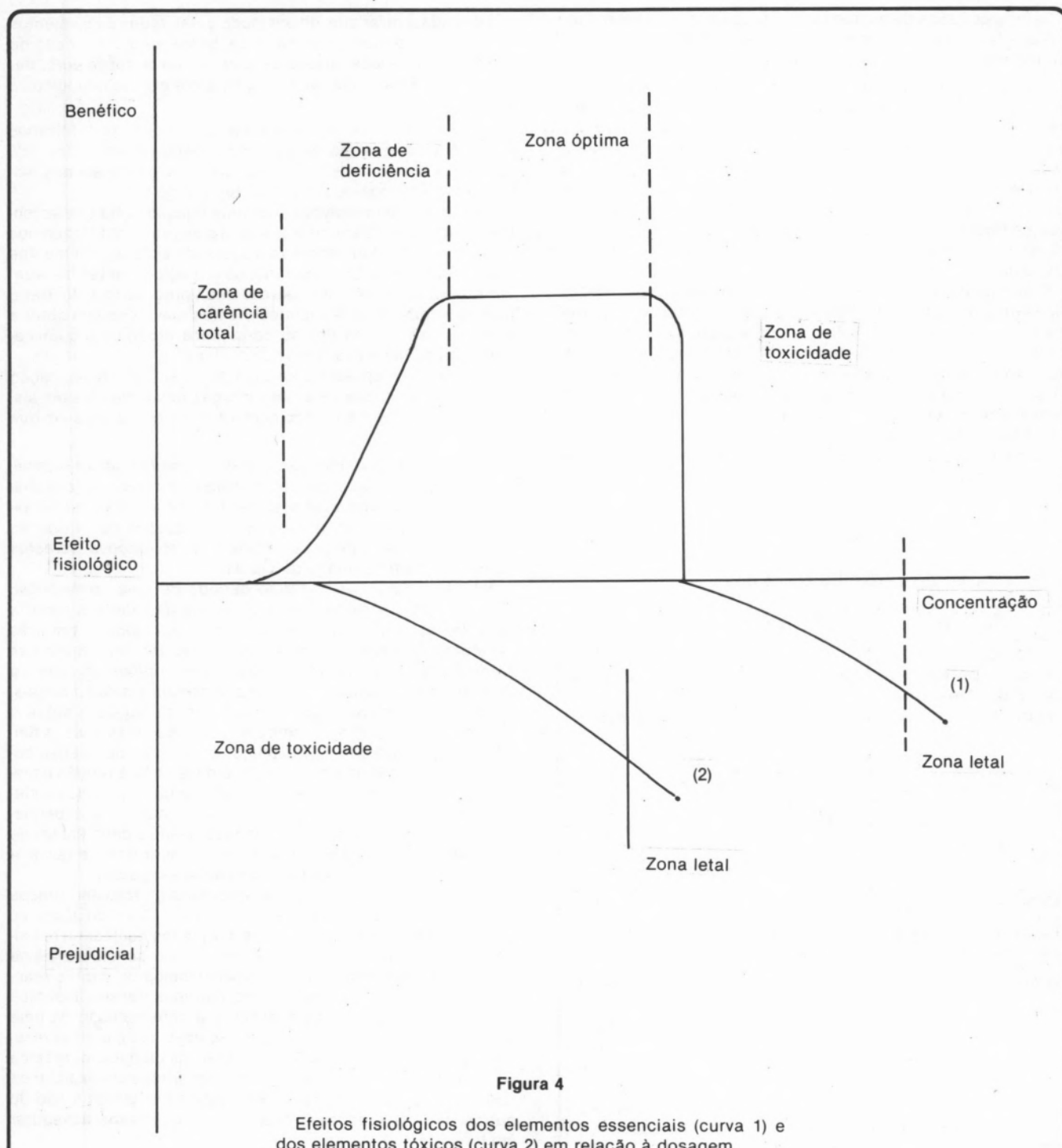


Figura 4

Efeitos fisiológicos dos elementos essenciais (curva 1) e dos elementos tóxicos (curva 2) em relação à dosagem.

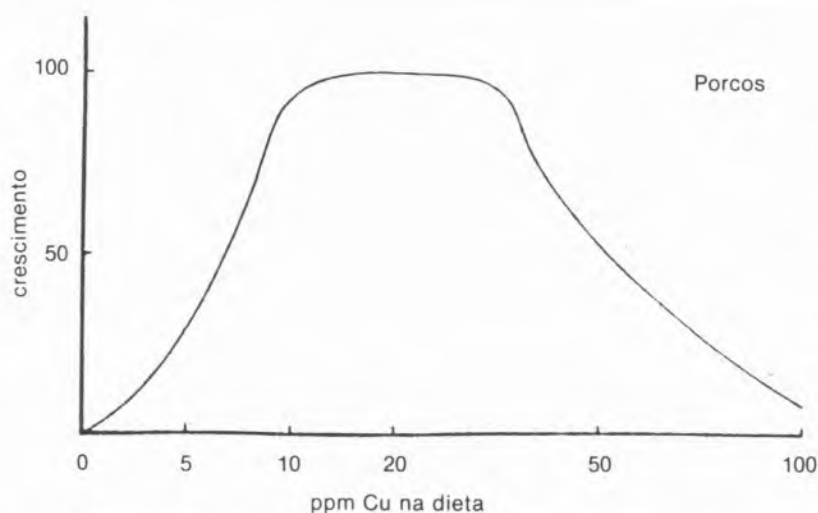


Figura 5 —

Relação entre o efeito fisiológico e dosagem. Exemplo concreto: crescimento de suínos e teor de cobre na dieta alimentar (contendo quantidades moderadas de ferro e zinco) ("Trace substances in Environmental Health" — XI ed., University of Missouri, 1977, p. 7).

Referimos casos de elementos químicos que são essenciais à vida e também alguns elementos — Al, Be, Ti — que a vida parece rejeitar por não lhes encontrar utilização.

Alguns destes últimos, sobretudo os elementos pesados, são mesmo *tóxicos* para as diferentes formas de vida e, em anos recentes, têm aumentado as preocupações pelo facto de a actividade humana ter alterado as condições naturais (o "equilíbrio ecológico") trazendo para o ambiente quantidades crescentes de tais elementos. Outros casos de interesse corrente são os de mercúrio, do crómio, dos nitritos e nitratos e dos compostos clorados. Na verdade, a vida utilizou certos elementos para os seus fins, mas outros interferem com a própria vida e por isso foram rejeitados.

Dito isto, há que acrescentar que os efeitos tóxicos destes elementos não são uniformes e dependem da espécie, da forma como o elemento é ingerido, da dose e até da própria hora (recorda-se, a título de ilustração, os casos dos antibióticos; do enxofre, fungicida mas inócuo para o homem; do CN e CO, tóxicos, contrariamente ao HCO₃ por exemplo; dos exemplos conhecidos sobre os ritmos circadianos das drogas; recorde-se também, dentro da mesma espécie, a bem conhecida resistência da Rasputine, o monge russo, às repetidas tentativas de envenenamento com arsénio).

TABELA V

Funções principais dos elementos biológicos

Funções	Elementos	Observações
Funções electroquímicas, Controle osmótico, Transporte de corrente	Na, K, Cl, (Mg), (Ca), (SO ₄ ²⁻)	Em solução aquosa, na forma de iões
Formação de estruturas (moléculas biológicas, estruturas de suporte)	H, O, C, N, P, S, Si, F, Ca, (Mg)	Em compostos orgânicos ou sais pouco solúveis
Catálise ácida	Zn	Em enzimas
Catálise de reacções de oxidação-redução	Fe, Cu, Mn, Mo, Se, (Co)	Em enzimas
Outras	Fe, Cu, Ca, Mg, I Gases	Transportadores de O ₂ , activadores de enzimas, controladores hormonais. Artifícios de flotação.

Há ainda a dizer que, de um modo geral, *todos* os elementos são tóxicos, dependendo da dose; basta recordar o caso do O₂, essencial à vida, mas altamente tóxico se fosse puro. Ver figuras 4 e 5 para ilustrar a relação entre efeitos biológicos e dose.

Inversamente, os elementos tóxicos podem ser utilizados com efeitos favoráveis; existem numerosos exemplos de *medicamentos* inorgânicos, desde os clássicos arsenicais aos modernos compostos de platina na terapia do cancro.

Parece assim inequívoca a estreita ligação entre os elementos químicos inorgânicos e a vida, e o segundo passo que nos propomos dar é o da tentativa da classificação dos elementos essenciais quanto às suas funções biológicas, antes de, através de exemplos de interesse corrente, procurarmos ilustrar o tipo de informações e esclarecimentos que se podem obter a partir de raciocínios típicos de química orgânica e química-física aplicadas a problemas biológicos.

Na Tabela 5 apresenta-se uma tentativa de classificação dos diferentes catiões e aniões inorgânicos presentes em sistemas biológicos, de acordo com a função ou funções em que intervêm.

Cada uma destas tem de estar relacionada com as propriedades químicas das espécies indicadas e deverá ser possível estabelecer relações biunívocas entre uma e outras, isto é, explicar as funções em termos de propriedades ou utilizar as propriedades para prever ou esclarecer as funções, se estas não forem bem definidas ou claras.

Não é possível, no reduzido período de uma conferência, examinar em pormenor todos os casos da tabela anterior e justificar cada uma das conclusões. Escolhemos assim, três exemplos de interesse actual para tentar demonstrar em que medida pode ser útil aplicar raciocínios típicos da química inorgânica para explicar os factos observados pelos biólogos.

Os três exemplos escolhidos são os do ião Ca²⁺, sobre o qual existe um imenso volume de informação mas poucas tentativas de integração da mesma; o do selénio, do qual se conhecem os sistemas em que intervém mas não a função específica daquele elemento; e o do silício, onde os próprios sistemas onde o elemento intervém são mal conhecidos, sabendo-se apenas que a sua carência está associada a deficiências de desenvolvimento ósseo em animais de laboratório e talvez a elevados níveis de colesterol no plasma sanguíneo.

Em muitos outros casos, os processos de trabalho típicos dos químicos inorgânicos, em particular utilizando técnicas espectroscópicas — ressonância magnética nuclear ou ressonância electrónica — permitiram progressos consideráveis na elucidação de estruturas ou de mecanismos de muitas reacções biológicas, mas não nos ocuparemos desses aspectos particulares, aliás menos acessíveis à compreensão de uma audiência não especializada. O nosso objectivo é apenas mostrar como a partir de argumentos gerais da química inorgânica se pode obter uma série de informações úteis para explicar os "porquês" da selecção de determinados elementos e não de outros para as funções que se tornou necessário assegurar em biologia.

1. O íon Ca^{2+} em sistemas biológicos

Como é do conhecimento geral, o cálcio está associado, em biologia, sobretudo à formação de estruturas de suporte (ossos, cascas de ovos, conchas, carapaças, etc...) — na forma de sais inorgânicos pouco solúveis, principalmente fosfato e carbonato.

Outra função bem conhecida dos biólogos é a de “detonador” (“trigger”) de determinadas reacções: da contracção muscular, de certos mecanismos de controlo hormonal, da ruptura de organelas celulares como os lisosomas, etc...).

Menos conhecido é um efeito quimiotrópico, verificado em certas plantas hermafroditas, em que o crescimento dos tubos de pólen em direcção aos óvulos poderá ocorrer por estes serem mais ricos em cálcio do que os tecidos circundantes.

São, portanto, funções bastante específicas, diferentes das dos outros metais, inclusive magnésio, também um elemento alcalino-terroso abundante em biologia. Os restantes elementos da família — estrôncio, bário — são praticamente inexistentes em biologia, embora tenha sido registado que o estrôncio aparece na forma de sulfato na radiolária *Acantharia* e o bário, também na forma de sulfato, no rizópode *Xenophyophora*.

Uma análise, mesmo superficial, das funções indicadas permite verificar que existe uma certa analogia entre todas: o cálcio parece desempenhar, de facto, o papel de um agente agregante de certos grupos funcionais ou de moléculas biológicas, levando quer a estruturas sólidas, quer a estruturas localmente mais rígidas. Isto é: trata-se de um agente de “cross linking” ou de entrosamento estrutural, para o que estará particularmente favorecido em termos de abundância, disponibilidade e, evidentemente, de certas características particulares que o tornam “único” para aquela função.

De entre essas examinaremos sucintamente as seguintes:

- Afinidade para ligandos oxigenados.**
- Requisitos estereoquímicos: números de coordenação, distâncias metal-ligando e ângulos de valência.**
- Energia de hidratação, efeitos cooperativos e grau de solubilidade dos compostos envolvidos.**
- Partição entre fases aquosa e orgânica.**

De um modo geral, o cálcio forma complexos moderadamente estáveis com ligandos contendo grupos carregados, particularmente os oxigenados (carboxilato — COO^- , fosfato — H_2PO_4^- , sulfonato — SO_3^-) e também com grupos neutros como o carbonilo de ácidos e amidas e o — OH dos alcoóis. Com outros grupos não carregados, como o grupo NH_2 , os complexos são pouco estáveis e, para os elementos da família, o magnésio é favorecido (veja-se o caso da clorofila, complexo de magnésio, para o qual não se conhece análogo de cálcio). O mesmo se diz de ligandos mistos, como os amino-ácidos, mas a afinidade relativa dos dois metais para estes compostos aumenta em favor do cálcio à medida que aumenta o número de coordenação (veja-se a Tabela VI). Também à medida que aumenta o número de grupos carboxilato que se podem ligar ao cálcio, assim aumenta a estabilidade dos complexos

TABELA VI

Comparação das constantes de ligação de Ca^{2+} e Mg^{2+}

Ligando	(Constante de ligação: $\text{Log}_{10}K(10^{-4}\text{mol dm}^{-3})$)	
	Mg^{2+}	Ca^{2+}
Glicina	3,4	1,4
Iminodiacetato	2,9	2,6
Nitrilotriacetato	5,3	6,4
EDTA	8,9	10,7
EGTA	5,4	10,7
Acetato	0,8	0,7
Malonato	2,8	2,5
Citrato	3,2	4,8

formados. Na Tabela VII pode verificar-se que a constante de coordenação destes complexos tende a aumentar cerca de 100 vezes por cada grupo carboxilato coordenado.

TABELA VII

Constantes de formação de complexos de cálcio e número de grupos de carboxilatos coordenados

Proteína	Número de Coordenação	N.º de $-\text{CO}_2$	Log da constante de estabilidade
Parvalbumina	$6?+\text{H}_2\text{O}$	4	7
	8	4	7
Termolisina	6–8	2–3	4?
Nuclease	$6?+\text{H}_2\text{O}$	3	3
Concavalina A	6?	2	3
Lisossima	(?)	1–2	1–5

Nestas condições e para concentrações de cálcio e magnésio da mesma ordem de grandeza, o cálcio tende a ser preferido pelos ligandos biológicos, já que estes apresentam grupos funcionais oxigenados ionizados ao pH fisiológico e em número provavelmente suficiente para garantir pelo menos duas ou três ligações ao metal.

Mas existem outros factores, igualmente importantes, que favorecem o cálcio: o menor número de requisitos da parte deste no que se refere a números de coordenação, estruturas, distâncias metal-ligando e ângulos de valência.

Nas Tabelas VIII e IX pode apreciar-se, a partir da série de exemplos que se apresenta, que os compostos de magnésio têm, normalmente, um número de coordenação 6, estrutura octaédrica relativamente rígida, distâncias metal-ligando com pequena variação (2,0 a 2,2 Å) e ângulos de valência naturalmente pouco diferentes de 90°.

Por seu lado, os compostos de cálcio apresentam números de coordenação variáveis (de 6 a 8, existindo casos em que pode ir até 10), estruturas consequentemente variadas, distâncias metal-ligando entre limites bem mais extensos (de 2,3 a

TABELA VIII

Estrutura de alguns sais característicos de magnésio

Sal	Mg^{2+} N.º de coordenação	Distância Mg–O(Å)
Mg meta-antipirina. ClO_4	6	2,06 (C:2,30).
$\text{Mg}(\text{G}_4\text{H}_8\text{O})_4\text{Br}_2$	6	2,16 (4 oxigénios)
$\text{Mg}_2\text{S}_2\text{O}_7 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	6	2,05 - 2,12
$\text{Mg}_2\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	6	2,04 - 2,09
$\text{Mg}(\text{HPO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	6	2,01 - 2,12
$\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$	6	2,00 - 2,11
$\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO}^-)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	6	2,00 - 2,10

TABELA IX

Estrutura de alguns sais característicos de cálcio

Sal	Ca (II) n.º de coordenação	Distância Ca–O (min)	(Å) (max)
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	8	2,44	2,82
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	8	2,30	2,74
Ca 1,3 difosforilimidazol	6	2,26	2,36
	7	2,27	2,78
Ca dipicolinato			
3 H_2O	8	2,36	2,57
$\text{CaNa}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$	6	2,31	2,33
Ca tartarato.			
4 H_2O	8	2,39	2,54
$\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	8	2,39	2,47

2,8 Å) e ângulos de valência naturalmente também não rígidos.

As razões destas diferenças estão ligadas a propriedades primárias dos iões: à relação carga: raio, energias de hidratação, tensões geradas nos anéis de quelação, carácter mais iónico das ligações com o cálcio, energias de ligação metal: azoto e metal: oxigénio, etc... Mas a primeira conclusão que se pode tirar das observações feitas é a de que o cálcio deverá ser um ião muito mais versátil para formar complexos com os ligandos biológicos, *sendo as estruturas resultantes condicionadas sobretudo por estes*, ao contrário do ião magnésio que tenderá a impôr, ele próprio, a estrutura (octaédrica) aos ligandos.

Em virtude da sua dimensão, também o ião cálcio perde mais facilmente a sua água de hidratação e forma estruturas mais compactas, dando origem a compostos menos solúveis. Este facto está na base da utilização de cálcio nas estruturas sólidas de suporte da biologia, sendo curioso notar que nos seus desenvolvimentos tecnológicos o homem adoptou princípios análogos: o cimento tem como base o silicato de cálcio, o gesso é sulfato de cálcio, os vidros são silicatos de sódio e cálcio; não se utilizam sais de magnésio para qualquer destes materiais que têm que ser sólidos e resistentes.

A função de "detonador", já referida, compreende-se nas mesmas bases: a versatilidade exibida pelo cálcio permite-lhe combinar-se com vários grupos coordenantes nas proteínas, formando zonas ou mosaicos mais rígidos, o que pode levar à rotura de vesículas e à abertura de canais, desencadeando a libertação de substâncias, tais como enzimas ou hormonas, e promovendo assim o início de determinadas reacções.

Por outro lado e do mesmo modo, a combinação simultânea com grupos de células diferentes pode constituir o processo de fusão celular, antagonizada por outros iões como o Mg^{2+} , o Na^+ ou o K^+ .

Aqui, como nos restantes casos e noutros fundamentalmente análogos, está em jogo um processo de competição que depende não só das afinidades dos iões em causa para os grupos coordenantes mas também das respectivas concentrações e da presença de outros complexantes.

Assim, seria de esperar que os metais de transição, por exemplo o zinco, o cádmio, o chumbo, interferissem fortemente com o papel do cálcio, pois formam complexos mais estáveis com a maioria dos ligandos polidentados, mas acontece que os iões mencionados existem em concentrações bastante mais baixas (em condições normais) pelo que são removidos preferencialmente por outros ligandos (azotados e sulfurados) e que, nos sistemas biológicos, o número de centros de coordenação potenciais excede normalmente o número de iões metálicos disponíveis. Deste modo, só em condições anormais de toxicidade ou envenenamento é que aqueles metais poderão vir a interferir com a bioquímica do cálcio.

O mesmo não se pode, porém, dizer do magnésio que, como se viu, forma complexos de estabilidade não muito diferente da dos complexos do cálcio e existe em concentrações da mesma ordem de grandeza nos meios biológicos (excepto no interior das células, onde a sua concentração é bastante superior à concentração de cálcio).

Deste modo, a complexação preferencial do cálcio deve ser assegurada por centros com um número suficiente de grupos de carboxilato ou fosfato em disposição tal que não provoque grandes perdas de energia (entropia) configuracional da proteína respectiva, uma vez que toda ela será afectada pela complexação. Dado que a concentração do cálcio no plasma sanguíneo, por exemplo, é da ordem de 1 mM, os ligandos eficazes para o efeito deverão formar complexos com $\log K < 3$, o que implica que tenham, pelo menos, dois grupos carboxilato ionizados. Na realidade as sedes conhecidas para o cálcio têm normalmente 3 grupos ionizados — ver Tabela X. Pode falar-se, portanto, não obstante a referida versatilidade deste ião, em "sedes pre-formadas" para o cálcio.

O grupo γ -Glu, isto é — $CH(COO^-)_2$, é particularmente favorável para o efeito, combinando a existência de dois grupos carboxilato com uma disposição que não força grandes rearranjos na molécula da proteína.

Todavia, um só grupo é insuficiente para concentrações de Ca^{2+} da ordem de 1 mM; 2 destes grupos em disposição ade-

TABELA X

Sedes conhecidas para o cálcio em proteínas

Proteína	Metal	Grupos carboxilato na sede
Albumina da carpa	Ca	4 carboxilatos
Termolisina	Ca	3 carboxilatos
Nuclease bacteriana	Ca	3 carboxilatos
Insulina	Ca	Carboxilatos de diferentes cadeias
Lisina	Ca	2 carboxilatos
Concanavalina	Ca	2 carboxilatos

quada asseguram certamente a desejada selectividade em relação ao magnésio.

No citoplasma das células deseja-se o efeito contrário, já que a presença do cálcio aí poderia provocar uma verdadeira coagulação; a melhor solução para evitar tal ocorrência será bombear o cálcio para o exterior das células ou para o interior de determinadas vesículas reduzindo a concentração efectiva deste ião no citoplasma até $0,1 \mu M$. Deste modo não há risco de o cálcio interferir com as reacções que ali se dão, a não ser quando haja necessidade disso. O cálcio é então libertado para o citoplasma desencadeando as acções que se torne necessário realizar. É o caso da contracção muscular em que o ciclo da contracção é determinado pela subida de nível da concentração de cálcio no interior das células, onde provavelmente desloca magnésio combinado com os filamentos de actina e miosina, forçando o desligamento relativo destes.

De passagem, e de acordo com as observações anteriores, fazemos notar que as sedes de alta e baixa afinidade para o cálcio em membranas não necessitam ser diferentes e podem envolver apenas alteração do número de coordenação do cálcio, por exemplo por fosforilação de desfosforilação. Deste modo o transporte do cálcio estará ligado ao processo



mas até ao momento não existe evidência experimental para esta hipótese.

Antes de concluir a análise deste exemplo convém fazer duas observações importantes: a primeira diz respeito a reacções biológicas que se passem não em meio puramente aquoso mas envolvam interacções com fases orgânicas, por exemplo com lípidos ou proteínas de membranas. Neste caso have so mas envolvam interacções com fases orgânicas, por exemplo com lípidos ou proteínas de membranas. Neste caso haverá que considerar também a maior ou menor facilidade com que o ião considerado se reparte entre essas fases, o que pode alterar as relações de competição antes comentadas.

Na realidade, a competição entre por exemplo, o Ca^{2+} e outro metal M^+ ou M^{2+} , por uma determinada sede num meio orgânico será dada por

$$\frac{Ca^{2+} \text{ ligado}}{M^+ \text{ ligado}} \quad \therefore \quad \frac{K_{Ca} \cdot P_{Ca} \cdot [Ca^{2+}]}{K_M \cdot P_M \cdot [M^+]}$$

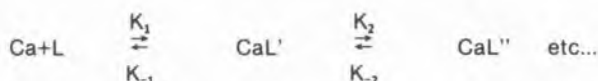
isto é, faz intervir os respectivos factores de partição.

Ora os metais alcalinos K^+ e Na^+ , especialmente o primeiro, e os catiões orgânicos como $(Ph_4As)^+$ ou $N(CN)_4^+$ têm valores superiores de p , isto é, distribuem-se melhor pela fase lipídica, e este facto pode sobrepor-se aos valores relativos das constantes de formação, sendo aqueles iões complexados preferencialmente. Isto alterará, por outro lado, a conformação das moléculas dessa fase (diminuindo repulsões internas) o que poderá implicar variações nas ligações do cálcio, por exemplo nas superfícies exteriores de uma membrana. O problema é complexo e tem sido pouco estudado, embora envolva aspectos da maior importância (por exemplo: os centros positivos de certas moléculas orgânicas, como a acetil-colina por exemplo entram facilmente numa fase lipídica da membrana; quais os efeitos que resultarão de tal facto?). Outro tipo de questões

refere-se à interacção de outras moléculas não carregadas com as moléculas da membrana; neste caso não haverá neutralização de cargas mas pode haver alteração das condições de ligação do cálcio, e o inverso também é verdadeiro. Aqui poderá residir uma explicação para a correlação constatada entre a dureza elevada de águas de alimentação (mais elevado teor de Ca^{2+} circulante) e menor incidência de arteriosclerose nos consumidores habituais, talvez devida ao abaixamento de níveis de colesterol no sangue, através de um mecanismo relacionado com o que acima se refere. O problema tem analogias com o que adiante se indica a respeito das funções de silício em biologia.

A segunda observação que se deseja fazer diz respeito ao carácter estático e global das situações que examinámos, que não corresponde à situação real. Na verdade há que tomar também em consideração não só os aspectos cinéticos das diferentes reacções mas também o facto de que estas se poderão realizar em fases sucessivas, envolvendo alterações conformacionais (o que se demonstra pelo facto de o volume das proteínas diminuir quando se dá a complexação do cálcio).

De um modo geral poderá ter-se



e a interpretação correcta do mecanismo reacacional exigirá o conhecimento de cada um dos passos, o que sendo uma tarefa difícil não é impossível e constitui um campo de investigação com bastante interesse. Neste, como noutros aspectos que referimos, o conhecimento dos aspectos básicos da química dos diferentes elementos envolvidos constitui um instrumento essencial para guiar as experiências e evitar conclusões dispersivas, por vezes contraditórias.

2. O selénio em sistemas biológicos

À primeira vista, o selénio não é um elemento cuja escolha pareça óbvia para fins biológicos. Todavia, sabe-se que é utilizado em certos sistemas que estão relacionados com as reacções dos peróxidos e seus produtos de redução, radicais hidroxilo, oxigénio activado e ião superóxido.

O papel da vitamina E parece estar também ligado ao do selénio e o mesmo se pode dizer do da glutathione peroxidase.

Do ponto de vista fisiológico, o efeito benéfico da adequada provisão de selénio parece estar ligado à prevenção de certos tipos de cancro, ao aumento da fertilidade humana, à melhoria da memória e a um aumento de resistências a infecções. A sua carência está associada a doenças como o "Kwashiorkor", frequente em países do terceiro mundo com problemas de subnutrição, e até casos de "morte súbita", em crianças e animais. A doença "do músculo branco" no gado ovino está também associada à carência de selénio e pode ser tratada, como as anteriores, por administração de compostos desse elemento. Em dose excessiva, porém, o selénio é tóxico (como acontece com a generalidade dos elementos químicos) assemelhando-se os seus efeitos aos do envenenamento por arsénio.

Escolhemos este exemplo de um elemento do qual se conhece a participação em diversos sistemas biológicos, mas cujo papel próprio não está esclarecido, para ilustrar o modo como os químicos inorgânicos poderão contribuir para o esclarecimento do problema.

Partimos do princípio, já comentado, de que o elemento é utilizado porque apresenta propriedades que não podem ser supridas por qualquer outro, e a sua utilização oferece vantagens do ponto de vista de uma utilização mais económica dos recursos.

Examinemos então o que pode existir de particular na química deste elemento.

Em primeiro lugar, é um dos poucos elementos químicos, não metálicos, que pode exibir estados de oxidação diferentes igualmente estáveis na zona redox possível para sistemas bio-

lógicos (aquosos). Nisto difere claramente do fósforo, silício, azoto, boro e halogéneos. À parte o oxigénio, os restantes não-metais de interesse são o carbono e o enxofre, mas os estados de oxidação mais altos do selénio são mais fortemente oxidantes do que os do carbono ou do enxofre — veja-se a Figura 6.

Observe-se de passagem que, em geral, os não metais variam o seu número de oxidação de duas unidades. Assim, quando se torna necessária uma variação de duas unidades, a valores de potencial não muito elevados, a biologia utiliza ou dois átomos de metal ou um não-metal, e aqui o selénio oferece condições mais favoráveis.

Outro aspecto importante da química do selénio é o facto de ele formar compostos de número de coordenação superior a 4, o que os distingue claramente do carbono, e, como acontece com os não-metais mais pesados de cada grupo, o selénio é um "leaving group" ("grupo regeitável") mais conveniente do que o enxofre (devido à facilidade de aumento do seu número de coordenação). No entanto, esta propriedade não parece ter relevância assinalável nas reacções biológicas.

A estabilidade dos óxidos, no estado de oxidação mais baixo, é menor para o selénio do que para o enxofre, o que pode constituir uma vantagem para reacções de transferência de oxigénio do tipo



ou



que são bem conhecidas e utilizadas em química orgânica. Mais uma vez, não parecem existir exemplos destas reacções em sistemas biológicos, talvez porque os óxidos em causa são demasiado oxidantes para serem compatíveis com tais sistemas.

O que se dá com a estabilidade dos óxidos dá-se com a dos hidretos observando-se as sequências



Combinando as duas observações pode concluir-se que a ligação Se-Se é mais estável à redução e oxidação do que as ligações S-S ou O-O.

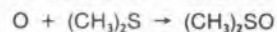
Quanto à estabilidade das ligações C-Se, a tendência é a geral dos não-metais: quanto mais pesados, menor a estabilidade das ligações formadas com o carbono. Dentro do grupo respectivo será portanto



Assim, pode por exemplo dar-se a reacção



enquanto que com o composto análogo de enxofre se tem



Todos estes dados apontam para a forte probabilidade de o selénio existir em meios biológicos como selenol ou selenoéter, isto é $\text{RSe} - \text{H}$ ou R_2Se (correspondendo à cisteína e à metionina das formas análogas do enxofre). Nos casos conhecidos essa é, realmente, a situação encontrada.

Para além das suas propriedades redox os selenóis não são ácidos muito fracos (pK da ordem de 6 para RSeH); deste modo, existirão em meios biológicos predominantemente na forma aniónica RSe^- que é um poderoso complexante de metais pesados como o mercúrio (daqui a utilização de selenóis como antidotos contra envenenamentos por este metal).

Mais interessante sob o ponto de vista será porém o facto de, sendo um poderoso nucleófilo, poder atacar ácidos muito mais fracos, como o enxofre, para dar polímeros $\text{RSe}(\text{S})_n$.

É um caso análogo ao da formação de polisulfuretos, mas que pode correr a um pH bastante mais baixo.

Resumindo o que se disse, poderemos admitir que o selénio ocorre em biologia na forma de $-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_3$ (selenometionina) e $-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{H}$ (selenocisteína), havendo também possibilidade de formação de pontes diseleneto $-\text{Se}-\text{Se}-$ relativamente estáveis à oxidação (mais do que $-\text{S}-\text{S}-$). Do mesmo

Figura 6

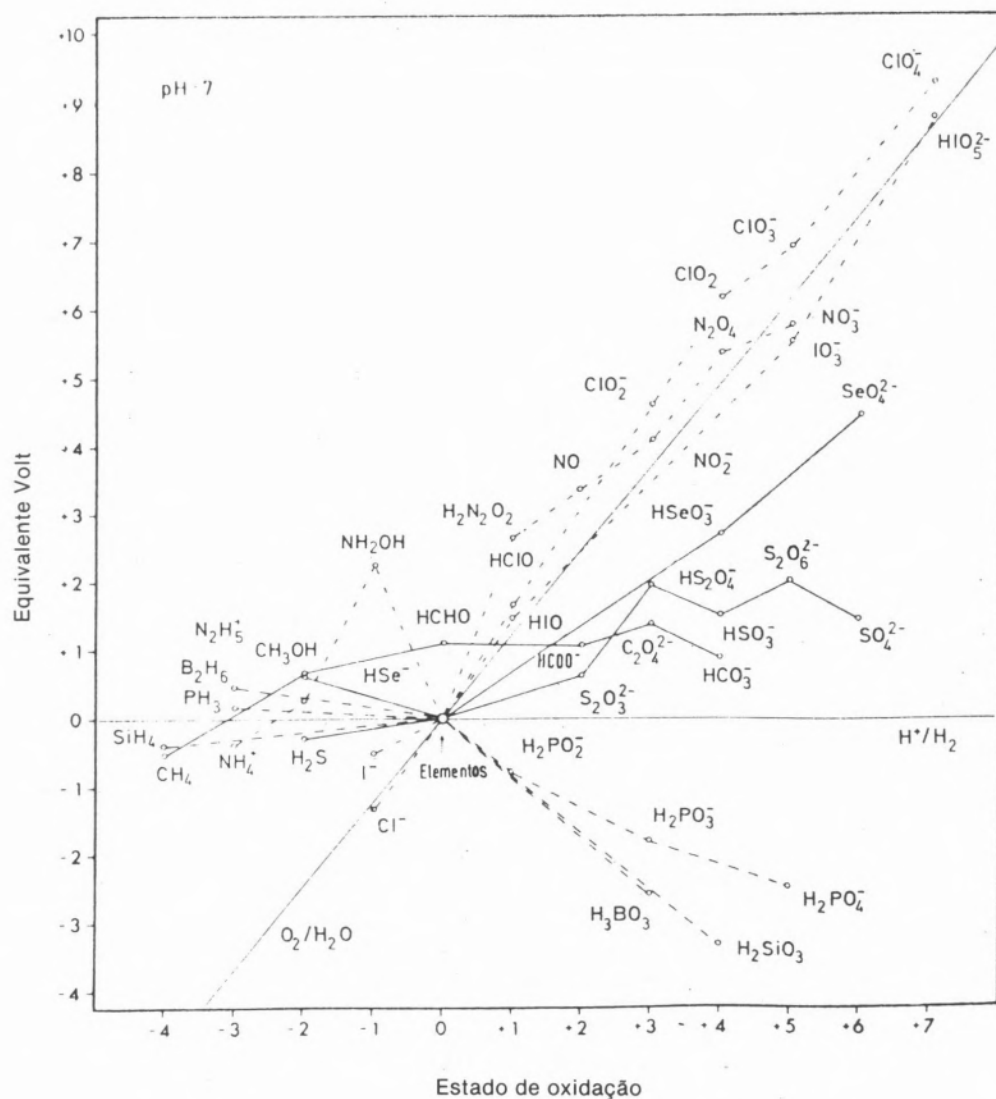


Diagrama do estado de oxidação para os não-metais a pH = 7.

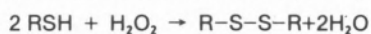
modo haverá possibilidade de encontrar ligações -Se-S- de estabilidade intermédia entre aquelas.

Tentemos relacionar estas hipóteses — derivadas do simples conhecimento da química deste elemento — com alguns aspectos conhecidos do comportamento do selênio em biologia.

A primeira observação, mostrando que o selênio era essencial para o funcionamento de uma enzima bacteriana específica — a desidrogenase do ácido fórmico — foi seguida da demonstração de que aquele era um componente da mesma. Pouco tempo mais tarde demonstrou-se que também a glutatona peroxidase era uma enzima de selênio e a estas duas somaram-se mais tarde, outra selenoenzima bacteriana — a glicina reductase — e finalmente uma outra de função desconhecida mas cuja falta se verificou no coração e certos músculos de animais sofrendo de um síndrome de deficiência de selênio (doença do músculo branco) — ver Tabela XI.

Na glicina reductase, o selênio está presente no estado de selenocisteína, conforme o previsto, e o mesmo deve acontecer aos restantes, embora ainda não tenha sido feita a respectiva identificação.

A glutatona peroxidase catalisa a reacção



Se o selênio está envolvido, isto significa que os três primeiros elementos do grupo 6 do quadro periódico poderão estar

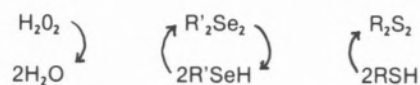
TABELA XI

Seleno-enzimas conhecidas actualmente e as reacções que catalizam

Enzima	Reacção catalizada
Formato desidrogenase	$\text{HCOOH} + \text{A} \rightarrow \text{A.H}_2 + \text{CO}_2$
Glutathione peroxidase	$2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$
Glicina reductase	$\text{CH}_2\text{COOH} + \text{R(SH)}_2 + \text{Pi} + \text{ADP} \rightarrow$ $\text{NH}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH} + \text{NH}_3 + \text{R}_2\text{S} + \text{ATP}$
Pequeno seleno proteína dos músculos (ca 10000 Dalton)	Desconhecida

GSH — glutathione reduzida; GSSG — glutathione oxidada

reagindo conjuntamente na seguinte sequência



Todavia, de acordo com o facto de que os dois átomos de Se não estão suficientemente próximos para assegurar a formação de pontes —Se—Se—, o seguinte mecanismo (cf. R.J.P. Williams *in ref. 2*) afigura-se mais provável



Como se vê, este mecanismo que seria de interesse verificar por via experimental, envolve a formação de pontes —Se—S— e o mesmo parece ocorrer no metabolismo dos compostos de selénio. Com efeito, sabe-se que quando o selénio é administrado na forma de selenito ou de seleneto, a maior parte do selénio é eliminada na forma de dimetilselénio $(\text{CH}_3)_2\text{Se}$ ou de trimetilselénio $(\text{CH}_3)_3\text{Se}^-$. O primeiro é volátil e é exalado através dos pulmões enquanto que o segundo é polar e é eliminado através da urina.

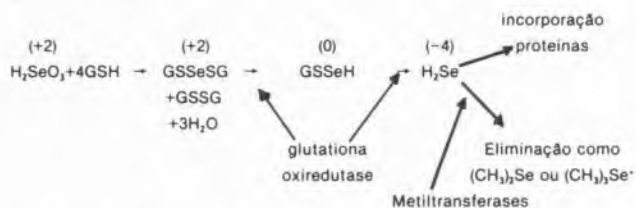
Esta situação contrasta com o que se passa com o enxofre, pois o sulfito e o sulfato não sofrem transformação análoga.

Uma explicação para a redução dos compostos de selénio está ligada à formação de pontes —S—Se—S— e —S—Se—, conhecendo-se reacções com tióis do tipo



Foi, aliás, possível preparar o selenotrisulfureto correspondente da glutiona, que se comporta como substrato da glutiona peroxidase (oxiredutase).

Os estudos realizados mostram a possibilidade do seguinte mecanismo



o que está de acordo com as considerações feitas anteriormente.

No caso da glicina reductase (em que a reacção catalizada — uma deaminação — conduz a acetato como produto final) e no da desidrogenase do ácido fórmico (em que a reacção catalizada é $\text{HCOOH} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{H}^+$) o mecanismo de actuação das enzimas poderá envolver a formação intermediária de ligações de selénio ao carbono, do tipo $\text{R-Se-CH}_2\text{COOH}$, mas a energética de ambos os sistemas é bastante complexa e não existem ainda elementos suficientes para apoiar hipóteses mais pormenorizadas. Também aqui se abrem campos de experimentação interessantes para os bioquímicos, com uma base racional derivada do seu apoio em princípios químicos básicos.

Deve notar-se que a própria química deste elemento não é perfeitamente conhecida e o grau de informação exploratória que se pode extrair é relativamente limitado.

O mesmo se passa relativamente a certos aspectos específicos da química do silício, o terceiro elemento escolhido como exemplo, embora seja um elemento com um comportamento mais simples, em termos gerais, com uma química bastante mais conhecida.

3. O silício em sistemas biológicos

Conforme já foi referido, embora o silício seja mais abundante do que o carbono na crosta terrestre, este último elemento foi preferido, pela sua maior versatilidade combinatória, para formar as estruturas básicas de todas as moléculas biológicas.

Até há poucos anos pensava-se que o silício teria um papel reduzido em biologia, embora fosse detectado em várias plantas, particularmente nas gramíneas, muitas vezes em forma de depósitos sólidos de sílica hidratada (fitólitos), o que pode levar ao desgaste dos dentes e à formação de cálculos na bexiga de animais herbívoros que utilizam essas gramíneas como pasto habitual.

Todavia, o desenvolvimento dos métodos analíticos (e recorde-se aqui que a determinação de pequenas quantidades de silício, sobretudo em tecidos animais, é um dos mais difíceis problemas da Química Analítica) permitiu verificar que este elemento estava presente em diversos tecidos, em especial na epiderme e nos tecidos conjuntivos em geral.

No sangue do homem e dos mamíferos o teor médio de silício é de 5 ppm, e nos tecidos parenquimáticos do fígado, coração e músculos, varia de 2 a 10 ppm. Os pulmões podem, como é evidente, acumular quantidades bem maiores, devido à inalação de poeiras que não são totalmente eliminadas.

Na forma de ácido silícico — em águas, alimentos e bebidas — este elemento é facilmente absorvido através das paredes do intestino e é eliminado através da urina.

Lentamente foram-se acumulando indícios sobre a essencialidade do silício para o correcto desenvolvimento de animais de laboratório, e esta essencialidade foi demonstrada em 1972, em experiências cuidadosamente controladas, verificando-se que a alimentação de pintos com dietas deficientes neste elemento, conduzia a animais com deformidades diversas: crâneos pequenos, menores dimensões, cristas e membranas mucosas diminuídas, etc.

Tudo isto sugere que o silício deve estar de algum modo envolvido nos primeiros estádios da formação do esqueleto, isto é, no processo de *calcificação*. Estudos recentes mostram que, na verdade, o silício está associado ao cálcio, provavelmente na fase de formação das matrizes ou dos centros de nucleação para precipitação de fosfato.

A utilização de técnicas de microanálise por sonda electrónica em tibiás de ratos revelou que o silício está realmente presente em percentagem proporcionalmente mais elevadas (até 1%) nas zonas em fase de calcificação activa, levando à formação de espículas ósseas, e que o seu teor diminui progressivamente à medida que o conteúdo de cálcio se aproxima do correspondente ao osso inteiramente formado.

Verificou-se também que os animais alimentados com dietas deficientes em silício apresentam menor desenvolvimento das cartilagens ósseas, sugerindo que este elemento está envolvido na síntese dos mucopolissacarídeos componentes das cartilagens. Como consequência deste facto, os ossos dos animais carentes de silício apresentam percentagens de água inferiores (até 35% menos) do que os ossos de animais alimentados normalmente.

Exames dos componentes de outros tecidos — cartilagens, cordão umbilical, septo nasal, etc... — evidenciam a existência de silício associado a biopolímeros polissacarídicos, tais como ácido hialurónico, condroitina-4-sulfato, dermatan-sulfato e heparin-sulfato. Do mesmo modo, foi verificada a associação do silício, em teor elevado, a outras substâncias como a pectina e o ácido alginico. Também no colagénio de várias origens foi doseado este elemento e os resultados sugerem a presença de 3 a 6 átomos de Si por cadeia de proteína nas respectivas moléculas. Deste modo está também presente nas paredes das artérias, como a aorta, e foram mesmo realizados estudos relacionando o teor deste elemento com a idade e o grau de dano arterioesclerótico em indivíduos doentes — ver Tabela XII e XIII.

Estes são os factos, e para além de outras observações congêneres, pouco mais se sabe.

A química específica do silício a que se pode fazer apelo para interpretar os resultados acima referidos é bastante reduzida. Na verdade, o silício ou aparece associado ao oxigénio na forma de óxido ou de oxácido, ou forma quatro ligações tetraé-

TABELA XII

Teor de silício em tecido de aortas humanas afectado por diferentes graus de esclerose

Estado da aorta	Teor de Si µg Si/100 mg N
Normal	180 ± 21
Pouco alterada	105 ± 12
Muito alterada	63 ± 8

TABELA XIII

Variação do teor do silício com a idade em aortas humanas

Idade (anos)	Teor de silício na aorta ($\mu\text{g Si}/100 \text{ mg N}$)
Crianças	205 \pm 44
10 — 20	160 \pm 43
20 — 30	125 \pm 30
30 — 40	86 \pm 16

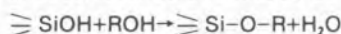
dricas a átomos de oxigénio, sendo apenas de referir que são bastante mais rígidas do que as formadas pelo carbono.

Na verdade, como se pode depreender do respectivo diagrama redox (Figura 6), o silício só pode existir em meios biológicos na forma mais oxidada (+4) e por virtude da insolubilidade do óxido SiO_2 , o seu papel deverá estar forçosamente relacionado com a química do ácido silícico.

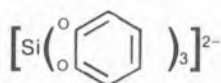
Caberá então perguntar quais as características que poderão ter interesse para que esta substância possa ter sido escolhida para as funções acima resumidas.

Essencialmente, essas características terão de estar compreendidas nas seguintes:

- 1) Tendência do ácido silícico monomérico para se condensar consigo próprio e formar dímeros, trímeros, etc., até chegar a sílica amorfa hidratada. A velocidade de condensação tem um máximo a pH 5,5 e é fortemente influenciada pela presença de grupos orgânicos polares.
- 2) Capacidade do ácido silícico e dos seus polímeros de formar ligações de hidrogénio com elementos fortemente electronegativos (N, O), possibilitando associações com outras moléculas contendo grupos $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, etc.
- 3) Possibilidades de reacção entre os grupos $-\text{SiOH}$ (silanol) e hidróxidos metálicos (por exemplo de ferro ou alumínio).
- 4) Reactividade do grupo silanol para os compostos hidroxilados, levando à formação de ésteres:

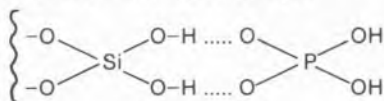


- 5) Formação de complexos com poliois e polifenóis, especialmente o-difenóis, tais como



É evidente que as características indicadas não nos permitem explicar o papel do silício nos estádios primários da ossificação; trata-se aqui de um problema de química (ou de física) do estado sólido, pouco desenvolvido pelos químicos e muito menos nas suas aplicações à biologia.

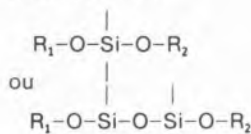
Todavia é possível especular com uma possível alteração das condições de precipitação do fosfato de cálcio mercê da introdução de um terceiro componente no sistema (tal como nas ligas metálicas) e poderá também não ser alheia à escolha deste metal a possibilidade que ele apresenta de por associação do colagénio nos tecidos conjuntivos se constituir numa espécie de matriz para a disposição inicial dos grupos fosfato, mediante interações do tipo:



Estes tipos de interações não estão estudados e, tal como o processo de nucleação e formação dos ossos, carecem ser examinados no futuro.

É possível relacionar de forma mais directa a química do ácido silícico com a presença deste elemento nos tecidos conjuntivos. A formação de ésteres com compostos hidroxilados pode levar ao estabelecimento de ligações cruzadas entre po-

lissacarídeos, entre proteínas ou entre polissacarídeos e proteínas, do tipo



Embora estas ligações sejam relativamente lábeis, um conjunto das mesmas pode assegurar uma interacção suficientemente forte (sobretudo se protegidas de um ambiente aquoso) para garantir a integridade das estruturas resultantes.

Assim, este papel de agente "cross-linking", ou de entrosamento estrutural (no que o grupo aniónico SiO_4^{4-} apresenta analogias com o catião Ca^{2+}), está de acordo com o que antes se referiu sobre a química do ácido silícico, particularmente em relação aos polissacarídeos — uma vez mais um domínio esquecido da química que carece de estudos mais profundos do que os realizados até ao presente.

As associações resultantes podem determinar algumas funções dos tecidos de que são parte, tais como controle do transporte e permuta de electrólitos, difusão de várias moléculas e macromoléculas, retenção da água, etc. As variações registadas com a idade (ver Tabela XII) sugerem também uma influência importante sobre funções que dependem da integridade e consequente permeabilidade dos tecidos conjuntivos, bem como de outros tecidos mistos de que estes façam parte, e pode argumentar-se com algum fundamento sobre a relação entre a carência de silício e uma maior incidência de, por exemplo, aterosclerose, devido à possibilidade de uma maior infiltração de lípidos da aorta.

Tem-se especulado muito ultimamente sobre uma possível influência da diminuição do consumo de fibras de cereais nos países avançados e o aumento, nesses países, do número de acidentes cardio-vasculares, associados a valores elevados de colesterol no sangue. Na verdade, essas fibras cereais possuem teores de silício bastante elevados (ver Tabela XIV) e os estudos realizados demonstraram que a sua introdução na dieta alimentar baixa apreciavelmente esse nível de colesterol. Os mecanismos desse efeito são desconhecidos, mas poderão estar associados com a mencionada integridade dos tecidos conjuntivos, com ligações directas do colesterol às espécies contendo silício no metabolismo intermediário dos esteróides e ácidos biliareis.

Devemos ainda mencionar dois outros estudos igualmente curiosos: o primeiro realizado em 1977, na Finlândia, onde se verificou uma relação inversa nítida entre a frequência de mortes por acidentes cardio-vasculares e o teor de silício nas águas de alimentação utilizadas pelos habitantes de duas re-

TABELA XIV

Teor de silício em fibras dietéticas

Amostra	Silício (ppm de matéria seca)
Polpa de beterraba açucareira (1)	23 110
Polpa de cana de açúcar (1)	11 270
Palha de arroz (2)	27 300
Casca de arroz (2)	22 500
Palha de trigo (1)	12 240
Farelo de trigo (1)	1 720
Granulado de soja (3)	1 680

(1) Dr. D. Kruchevsky, Wistar Institute, Philadelphia, Pennsylvania.

(2) Kruse Grain & Milling, El Monte, California; amostras lavadas duas vezes.

(3) Congill, Inc., Minneapolis, Minnesota; extracção por solvente, 48,5% de proteína.

giões (sendo de recordar que estudos análogos sugerem também a evidência de uma relação inversa entre o número de acidentes vasculares e teor de cálcio nas águas...).

O segundo exemplo que desejamos dar é local: refere-se às águas do Geres que apresentam um teor de silício bastante elevado (ca. 80 mg/ml) e são reconhecidamente hipocolesterêmicas, conforme demonstrado por Pulido Valente já em 1927...

Diversos outros aspectos têm merecido atenção neste domínio da química bioinorgânica do silício, mas, por menos documentados, não os referimos aqui. Fica também de fora toda uma imensa gama de informações sobre os interessantes efeitos biológicos dos organo-silanos, muito estudados da URSS, mas que estão fora do âmbito das presentes reflexões.

É assim tempo de terminar. Ao fazê-lo, gostaríamos de ter cumprido aquilo que nos propusemos de início: mostrar que a química da vida é, em grande parte, uma química inorgânica, e que os profissionais desta ciência (utilizando os seus processos de trabalho e raciocínio próprios) têm bastante para oferecer aos bioquímicos tradicionais.

Mas gostaríamos de ter feito mais; gostaríamos de ter evidenciado que existe um mundo de problemas de vital interesse a resolver, que não necessita de técnicas sofisticadas mas de bons conhecimentos de química, bom senso e alguma ingenuidade (como a do Pequeno Príncipe, de St. Exupéry); gostaríamos também de ter mostrado que muitos desses problemas têm um carácter vincadamente aplicado, por muitas vezes nacional, e que vão ao encontro das aspirações de muitos investigadores que procuram fazer ciência imediatamente útil; gostaríamos enfim de ter mostrado àqueles que se interessam pela química inorgânica e que descreem das possibilidades de investigação inovatória nesta ciência de que não há falta de campo para trabalhar — muito ficou por fazer, muito há ainda para fazer, sobretudo no campo emergente que se convencionou chamar de química bio-inorgânica.

Para todos eles deixamos algumas sugestões, mas não mais do que uma pálida amostra das possibilidades que se abrem neste domínio.

BIBLIOGRAFIA

Geral

1. J.J.R. Frausto da Silva: *Introdução à Química da Vida*, ed. U.N.L., Lisboa, 1976.
2. "New Trends in Bioinorganic Chemistry", ed. R.J.P. Williams e J.J.R. Frausto da Silva, Academic Press, London, 1978.
3. D.A. Phipps; *Metals and Metabolism*, Oxford Chemistry Series, Oxford, 1976.

Específica

Cálcio:

1. R.J.P. Williams: *Quarterly Reviews*, 24, 331 (1970).
2. R.J.P. Williams: *Biochem. Soc. Symp.*, 39, 133 (1974).
3. R.J.P. Williams *in*: "Calcium Binding Proteins and Calcium Function", ed. R.H. Wasseman, Elsevier, North Holland Inc., 1977.

Selénio:

1. T.C. Stadtman, *Nutrition Reviews*, 35, 161 (1977).
2. Selenium — Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants — National Academy of Sciences, Washington D.C., 1976. Ver também Williams na referência geral 2.

Silício:

1. K. Schwartz, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 70, 1608 (1973).
2. K. Schwartz, *Lancet*, Feb. 26, 454 (1977). Ver também Birchall na referência geral 2.