

# IMPORTÂNCIA FISIOLÓGICA E TERAPÊUTICA DOS DERIVADOS NUCLEOPROTEÍDICOS (\*)

HENRIQUE TASTALDI

Catedrático de Química Biológica da Faculdade de Farmácia e Odontologia de S. Paulo

**Nucleoproteidos** são proteínas existentes nos núcleos, daí a sua denominação, e cujo grupo prostético é o *ácido nucleico*.

Em meados do século passado, preocupava os primeiros bioquímicos o estudo das formas orgânicas do fósforo. Para se aquilatar da importância que se dava aos biocompostos fosforados basta citar o aforisma insistente da época: "*Ohne Phosphor keine Gedanke*".

HOPPE SEYLER incumbiu seu discípulo MIESCHER para realizar pesquisas no terreno em questão. Em 1868 MIESCHER submeteu à digestão cloridro-péptica pús obtido na clínica cirúrgica de Tübingen. Obteve um resíduo inatacavel pelo suco gástrico e que imaginou fosse representado pelos núcleos. Deu a esta massa o nome de *Nucleina*.

Substância semelhante foi obtida mais tarde por HOPPE SEYLER, do levedo (1871), por KOSSEL, de hemácias de aves (1881), e por MIESCHER e SCHMIEDEBERG, de esperma de peixes (1896-1900). Verificou-se porém que a nucleina ainda era uma proteína conjugada mas que pela digestão trípica perdia completamente as características proteicas, ficando um resíduo ácido, resistente à ação enzimática. Era o verdadeiro núcleo prostético do proteido original e ao qual MIESCHER deu o nome de *Nucleina livre de proteína*.

Em 1887, ALTMANN deu-lhe a denominação de *ácido nucleico*, conservada até nossos dias.

Obtido o ácido nucleico em quantidades apreciáveis, a partir de material rico em núcleos, especialmente levedo e timo, procurou-se logo conhecer sua composição química.

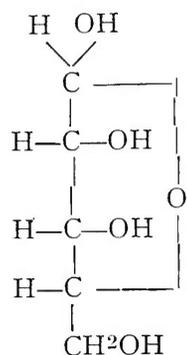
KOSSEL, em 1891, hidrolisando o ácido nucleico, pôde isolar alguns componentes característicos, isto é, as bases nitrogenadas púricas e pirimídicas, que se vieram juntar aos outros componentes — o *ácido fosfórico* e uma *pentose*.

Verificou-se depois que esta última era a *d-ribose* ou a *d-2-ribose*, ambas de tipo furânico, a primeira encontrada nos ácidos nucleicos de origem vegetal e a segunda nos de origem animal. Esta, por ter sido encontrada no ácido timonucleico, o ácido nucleico animal mais estudado, recebeu também o nome de *timinose*.

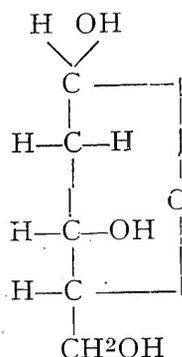
---

(\*) Palestra realizada em 19-6-42 no I. Biológico.

O critério de diferenciação química dos ácidos nucleicos vegetais e animais é falho, porquanto já se obtiveram ácidos nucleicos animais com ribose, e ácidos nucleicos vegetais com ribodesose. Provavelmente existem ácidos nucleicos que em lugar da ribose contêm uma hexose, visto que na *vicina*, nucleósido vegetal, figura a d-glicose.



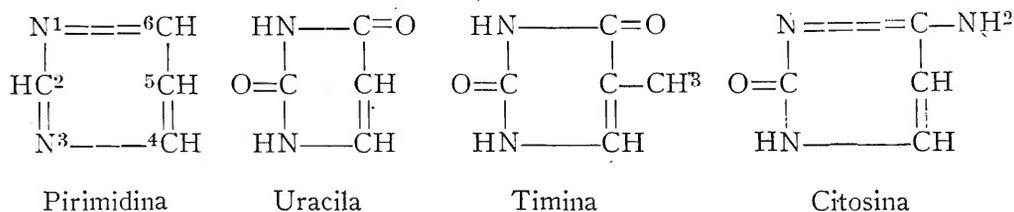
d-ribose



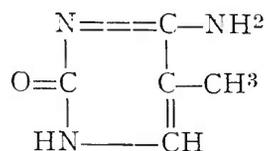
d-2-ribodesose

A d-ribose faz parte também de outras substâncias de grande valor biológico, como a riboflavina (Vitamina B2) e o *fermento amarelo* de WARBURG e CHRISTIAN (1).

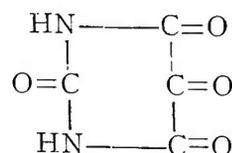
As bases pirimídicas, são: a *uracila* (2,6-dioxi-pirimidina), a *timina* (2,6-dioxi-5-metil-pirimidina) e a *citossina* (2-oxi-6-amino-pirimidina).



A uracila é encontrada nos ácidos nucleicos vegetais, e segundo uns, seria um produto artificial, formado pela desaminação oxidativa ou hidrolítica da citossina (1 a). A timina é encontrada nos ácidos animais, dos quais o ácido timonucleico é o representante típico. A citossina existe em todos os ácidos nucleicos. Outras bases pirimídicas acham-se espalhadas na natureza, entre elas a *metilcitossina* (2-oxi-5-metil-6-amino-pirimidina) e a *aloxana* (2-4-5-6-tetra-oxi-pirimidina), que assumem importância especial pelo fato de figurarem na estrutura de vitaminas.

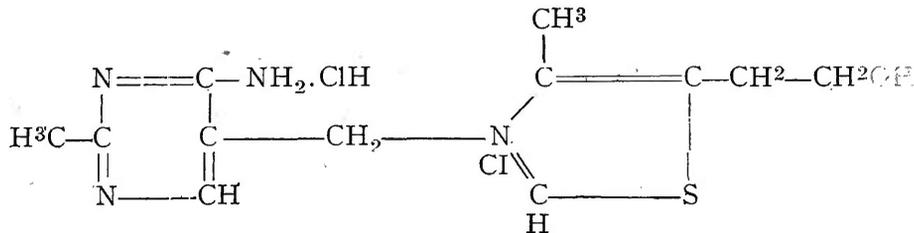


Metil-citossina



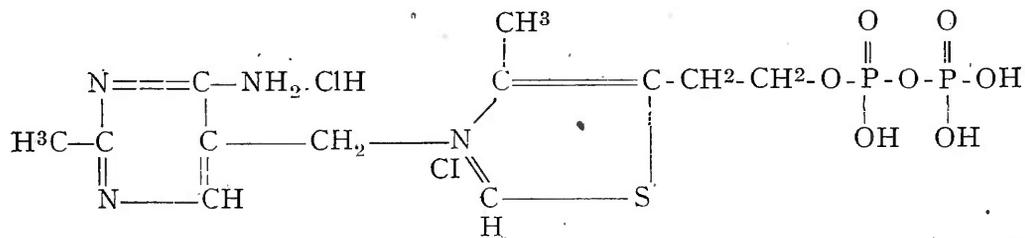
Aloxana

A porção pirimídica da *tiamina* e da sua forma ativa — a *cocarboxilase* — apresenta grande semelhança com a metil-citosina. A co-carboxilase age como catalisador na descarboxilação do ácido pirúvico, desempenhando assim um papel decisivo no metabolismo intermediário dos glicídios e na fermentação alcoólica.



Cloreto de tiamina (B1)

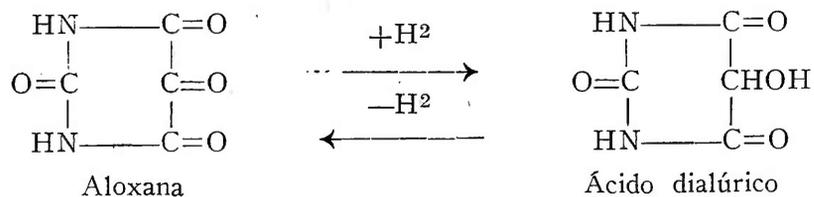
Explica-se porisso a proporcionalidade entre a necessidade diária de vitamina B1 e a quota glicídica da diéta.



Cocarboxilase

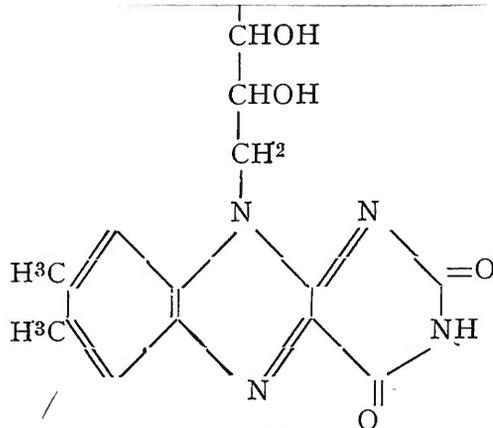
A aloxana e sua forma reduzida — o *ácido dialúrico* — constituem um dos sistemas de oxi-redução do organismo.

A aloxana tomariã parte na desaminação dos amino-ácidos (2).

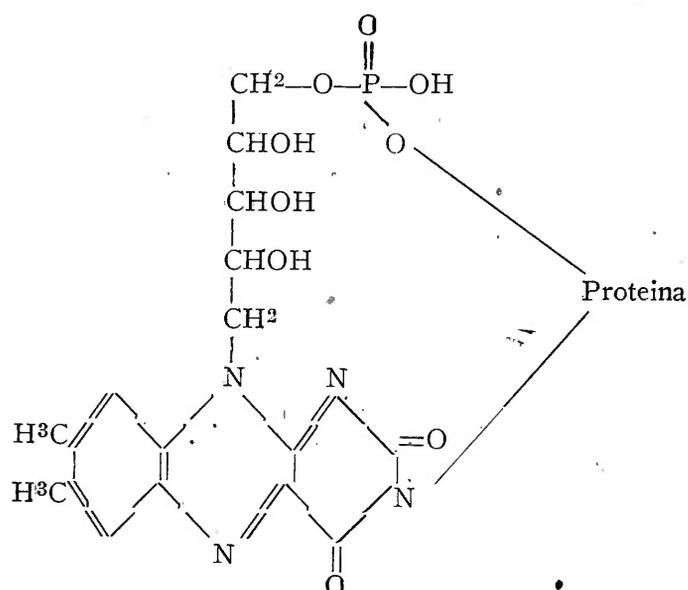


O anel aloxânico está presente, porém, condensado a um grupo diaminobenzênico, na riboflavina e no fermento amarelo, do qual a vitamina flavínica é parte do grupo prostético (citoflavina).

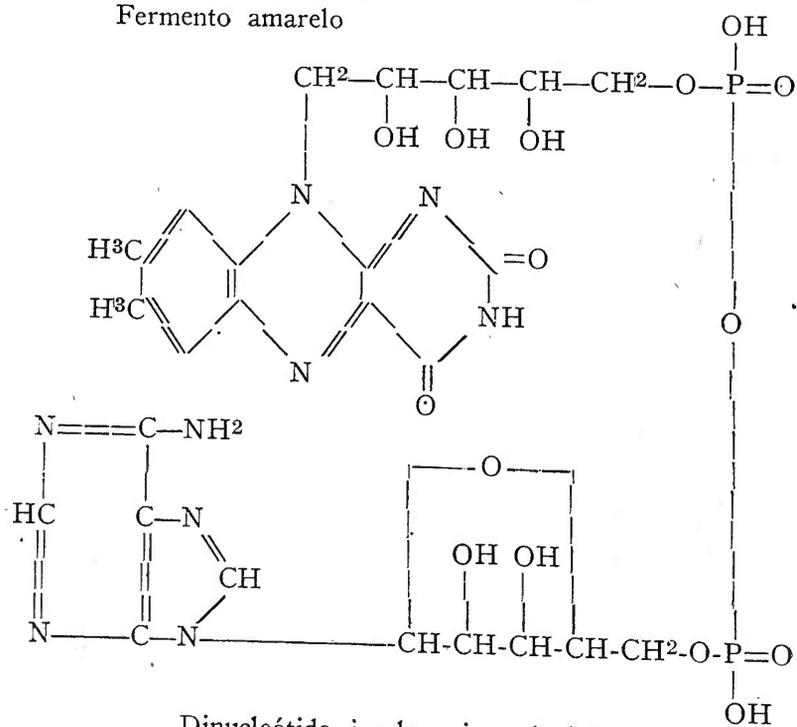
A riboflavina e o fermento amarelo funcionam no organismo como transportadores intermediários de hidrogênio, nas reações de oxi-redução. A riboflavina entra na composição do grupo prostético de outros fermentos como a *d-amino-ácido-oxidase*, (3) a *xantino-oxidase* (4) e a *piridin-nucleótido-oxidase* (5-6-7) (o núcleo prostético é o dinucleótido isoaloxazina-adenina).



Riboflavina (6,7-dimetil-9-d-1'-ribitol-isoaloxazina)



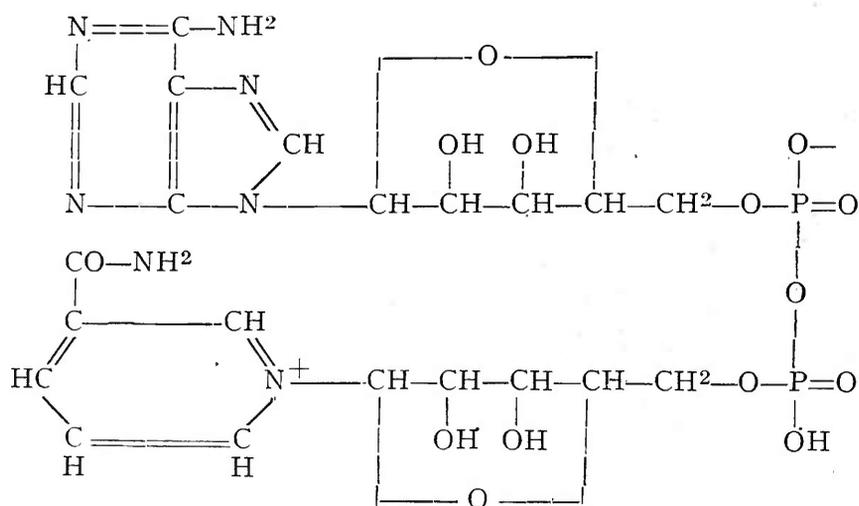
Fermento amarelo



Dinucleótido isoaloxazino-adenínico

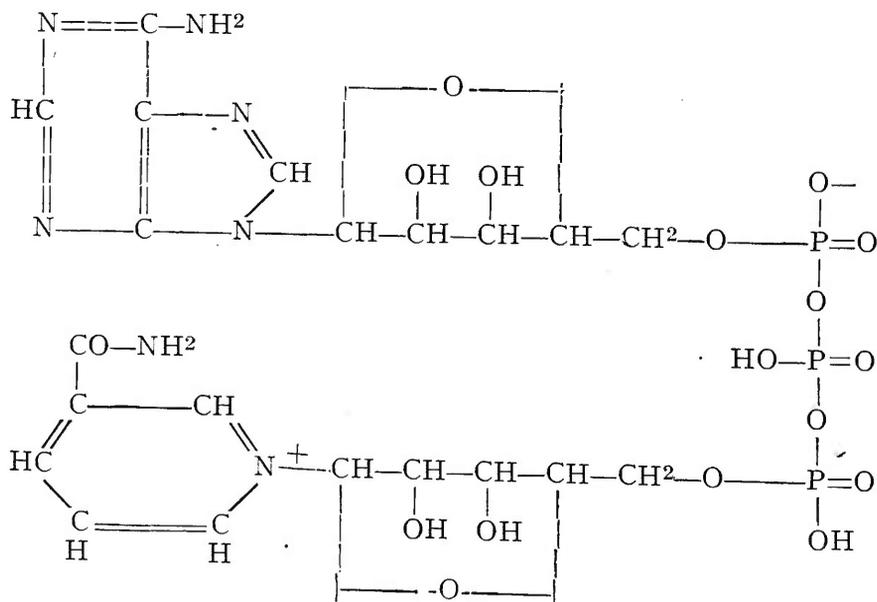


res de hidrogênio nas oxidações orgânicas, sendo indispensável a sua presença na fermentação alcoólica e na glicolise dos tecidos.



Coenzima I

O coenzima II difere do coenzima I por ter uma molécula mais de ácido fosfórico. Ambos possuem uma base azotada vitamínica — a nicotinamida.



Coenzima II (Cofermento de Warburg)

A guanina, assim chamada por ter sido isolada do guano, encontra-se nas escamas e na bexiga natatória dos peixes e é o agente bioquímico da "gota guanínica" dos porcos.

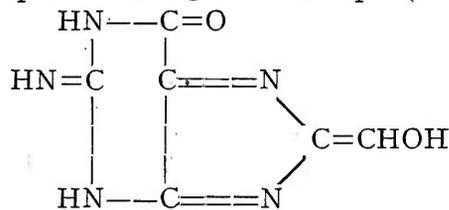
Uma configuração purínica semelhante à da guanina é encontrada numa substância cujo estudo tem merecido muita atenção por

estar intimamente relacionado com o problema das anemias em geral e talvez com o da anemia perniciosa.

Trata-se da *xantopterina* ou *uropterina*, pigmento amarelo existente nas azas e no tegumento de insetos (16), na urina (19) e em extratos de fígado (20).

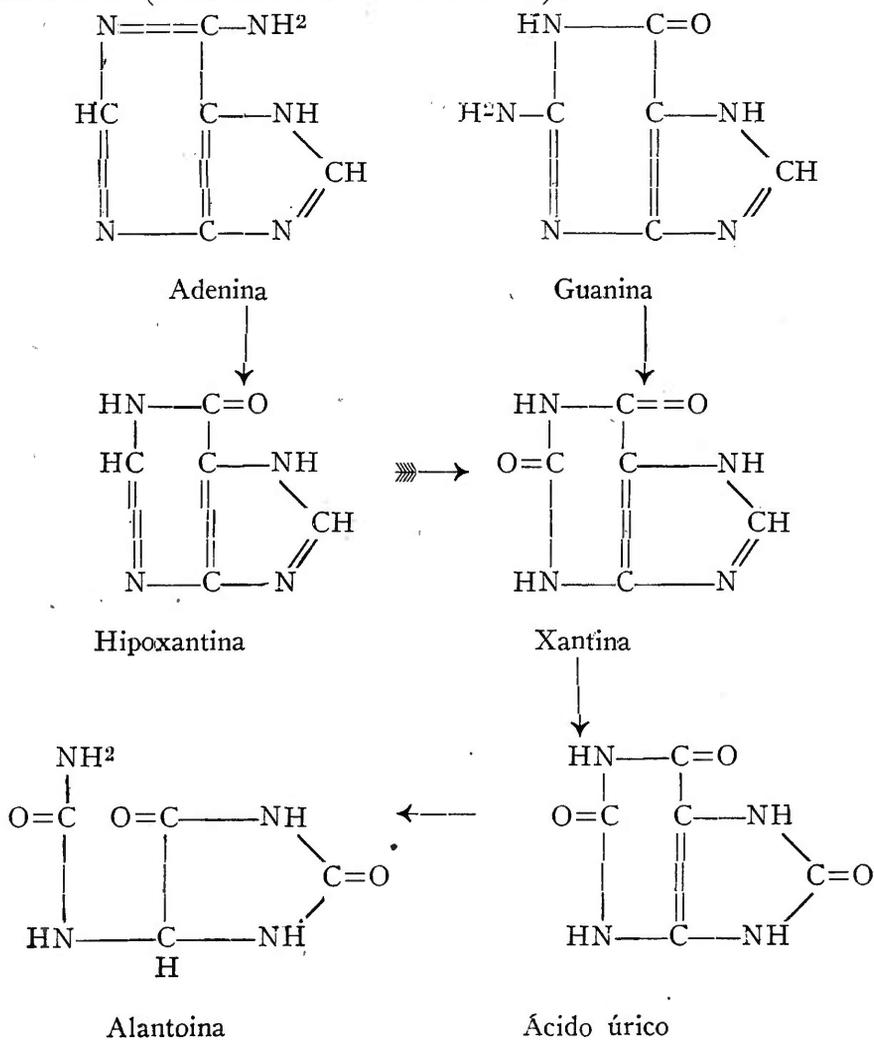
Em 1937 TSCHESCHE e WOLF (21) mostraram a eficiência deste composto na cura da anemia por leite de cabra em ratos. O mesmo princípio cura a anemia nutricional de peixes (20).

Sua fórmula provavel, segundo Schöpf (18), é a seguinte:

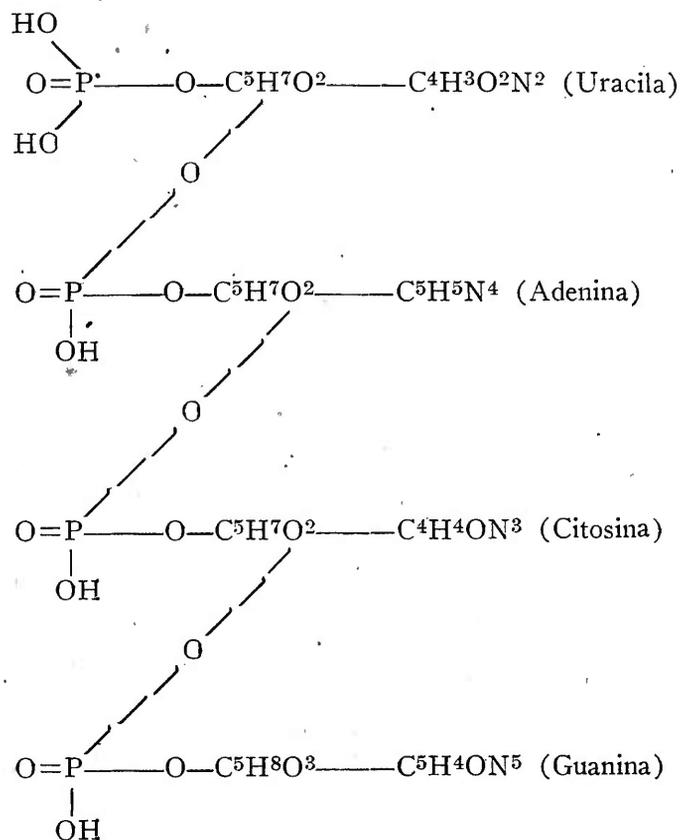


Xantopterina (2-imino-6-oxi-8-hidroximetileno-purina)

Por desanimação e oxidação, no organismo, a adenina se converte em *hipoxantina*, e a guanina em *xantina*, proseguindo o processo oxidativo até a fase de *ácido úrico* (mamíferos uricotélicos) ou, de *alantoina* (mamíferos allantoinotélicos).







Ácido nucleico do levedo (Tetranucleótido)

Pela ação de nucleinasas ou de álcalis é possível romper as ligações internucleotídicas e obter assim os nucleótidos que podem depois ser convenientemente isolados por precipitação com sais de chumbo (8).

Desde que JACKSON JR., PARKER JR., RINEHART e TAYLOR (9), em 1931, demonstraram clinicamente a eficiência dos nucleótidos no tratamento das agranulocitoses, larga messe de trabalhos foi publicada em todo o mundo, confirmando, de modo geral, a referida propriedade destes derivados nucleínicos.

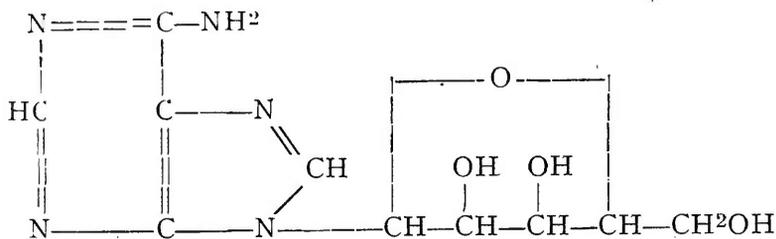
O adenilato ferroso (nucleotidato) foi empregado com sucesso no tratamento das anemias, visto o nucleótido excitar a medula óssea (10).

No tratamento das neutropenias em geral, o primeiro preparado farmacêutico foi o "Pentnucleotide", (Smith, Cline & French Laboratories, Philadelphia, U. S. A.) de renome mundial, que logo foi tentado por laboratórios europeus, aparecendo o "Nucleid" (12) na França e o "Nucleotrat" (13) na Alemanha.

Segundo as verificações de FROST e ELVEHJEM (11), em 1937, ratos submetidos a dietas isentas do fator W, mas suplementadas com nucleótidos adenínicos e nicotinamida, oferecem uma apreciável resposta de crescimento, o que faz entrever a possibilidade de os derivados nucleoproteídicos aparecerem na estrutura de mais um fator vitamínico.

Os nucleótidos são passíveis também de uma scisão hidrolítica entre a molécula do ácido fosfórico e a da ose, resultando um produto constituído da ose ligada à base púrica ou pirimídica. Tal produto, verdadeiro heterósido, recebe o nome de *nucleósido*.

Os nucléosidos também tiveram aplicação terapêutica. Entre eles assinalamos o adenilribósido (adenosina), que possui ação estimulante da leucopoiese, tal como os nucleótidos, e uma ação vascular, dilatando as artérias coronárias, pelo que é empregado no tratamento da "angina pectoris".



Adenosina

O próprio ácido nucleico, sob a forma de sal de sódio é largamente utilizado como leucocitogênico e antitérmico, melhorando as defesas do organismo (14).

De um modo geral, o ácido nucleico e seus derivados (nucleótidos e nucleósidos) são vasodilatadores e conseqüentemente hipotensores, têm ação hematopoiética, inibem as contrações intestinais e estimulam a musculatura uterina.

De todos os derivados nucleínicos, o ácido adenílico e a adenosina se mostraram mais eficazes (15).

### BIBLIOGRAFIA

- (1) WARBURG, O. e CHRISTIAN, W. — Ueber ein neues Oxydationsferment und sein Absorptionsspektrum: Biochem. Z., 1932 — 254, 438/58.
- (1a) JONES, W. e PERKINS, M. E. — The nitrogenous groups of plant nucleic acid. J. Biol. Chem., 1924/25, 62, 557.
- (2) MATHEWS, A. P. — Physiological Chemistry — 6.<sup>a</sup> Ed., 1939. The Williams & Wilkins Company. Baltimore.
- (3) KREBS, H. A. — Klin. Wochschr., 1932, 11, 1744 e Z. physiol. Chem., 1933, 217 — 191 (Citado em 17).
- (4) BALL, E. G. — Science, 1938, 88, 131 e J. Biol. Chem., 1938, 128, 51 (Citado em 17).
- (5) WARBURG, O. e CHRISTIAN, W. — Biochem. Z., 1938, 298, 368 (Citado em 17).
- (6) HAAS, E. — Biochem. Z., 1938, 298, 378 (Citado em 17).
- (7) CORRAN, H. S., GREEN, D. E. e STRAUB, F. B. — Biochem. J., 1939, 33, 793 (Citado em 17).
- (8) JONES, W. e PERKINS, M. E. — The nucleotides formed by the action of boiled pancreas on yeast nucleic acid. J. Biol. Chem., 1923, 55, 557/65.
- (9) JACKSON JR. H., PARKER JR. F., RINEHART, J. F. e TAYLOR, F. H. L. — Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. VI — The

- treatment of malignant neutropenia with pentose nucleotides. J.A.M.A. 1931, **97**, 1936/40.
- (10) RUSKIN, S. L. e KATZ, E. — Ann. Internal Med., 1936, **9**, 1549/60.
- (11) FROST, D. V. e ELVEHJEM, C. A. — Further studies on factor W. — J. Biol. Chem., 1937, **121**, 255/73.
- (12) GRENET, H., ISAAC-GEORGES, P. e HAMELLE, C. — Angine avec agranulocitose. Traitement par les nucleotides pentosiques. Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1939, **55** (8), 417/21.
- (13) JEHN, W. — Pentosenucleotid (Nucleotrat) und Thrombozyten. Deut. med. Wochschr., 1935-61-1555/6.
- (14) PATRIARCA, M. — Rass. Clin. terap. sci. affini, 1938, **37**, 119/26.
- (15) DRURY, A. N. — The physiological activity of nucleic acid and its derivatives. Physiol. Rev., 1936, **16**, 292/325.
- (16) HARROW, B. — Textbook of Biochemistry — 2.<sup>a</sup> Ed., W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1941.
- (17) ALLEN, F. W. — The biochemistry of the nucleic acids, purines and pyrimidines. Ann. Rev. Biochem., 1941, **10**, 221/44.
- (18) SCHÖPF, C. — The constitution of leucopterin and xanthopterin. Naturwissench., 1940, **28**, 478/9 (Citado em C. A. 1941; **35** (10) — 3233<sup>2</sup>).
- (19) KOSCHARA, W. — Z. physiol. Chem., 1937, **240**, 127 (Citado em 20).
- (20) SIMMONS, R. W. e NORRIS, E. R. — Xanthopterin, the fish anemia factor. J. Biol. Chem., 1941, **140** (2), 679/80.
- (21) TSCHESCHE, R. e WOLF, H. J. — Z. physiol. Chem., 1937, **248**, 34 (Citado em 20).
- (22) NEALE, R. C. e WINTER, H. C. — The identification of the active crystalline substance from liver wich protects against liver damage due to chloroform and carbon tetrachloride, and a study of related compounds. J. Pharm. Exp. Therap., 1938, **62**, 127.
- (23) HARRIS, J. S. e KOHN, H. I. — The effect of purines on the action of sulfonamides. J. Biol. Chem., 1941, **141**, (3), 989/90.

## Preparados Farmacêuticos

Temos a venda Marcas e Formulas licenciadas e incumbimo-nos de sua compra, venda, ou registro. LICENCIAMOS FORMULAS, PODENDO SER EXAMINADAS POR NOSSO TECNICO FARMACEUTICO OU FORNECER FORMULAS. Legalizamos Laboratorios Farmaceuticos, fazemos quaisquer contratos, de instalação, de exploração, de propaganda, de fabricação

CONSULTEM-NOS SEM COMPROMISSO

## A SERVIÇAL LTDA.

AGENCIAS REUNIDAS RIO DE JANEIRO E S. PAULO

Diretor Geral: ROMEU RODRIGUES

Marcas — Patentes e Licenças de Preparados Farmacêuticos  
Comestíveis — Bebidas — Etc.

RIO DE JANEIRO  
Rua da Quitanda, 7 - Sob.  
(Perto da Rua S. José)  
CAIXA POSTAL, 3384

Nosso lema: Servir,  
sem nos servir,  
dos clientes

SÃO PAULO  
Rua Direita, 64 - 3.º And.  
CAIXAS POSTAIS  
3 6 3 1 e 1 4 2 1



# BANCO CRUZEIRO DO SUL S/A

(EM ORGANIZAÇÃO)

≡ **Transformação da Casa Bancaria Munhoz Filho** ≡

Desejando subscrever ações de 200\$000, procure informações á  
**RUA DE SÃO BENTO, 45 - 4.º Andar - Salas 409 e 410**

Uma sólida e rendosa aplicação de suas economias.  
Uma cooperação para o maior desenvolvimento de  
**São Paulo e do Brasil.**

# P Y O R R H É A

Gengivas sangrentas, dentes abalados e mau halito:  
Resultados positivos em 8 dias, com o específico

## PYORRHON

CONSULTAS: 30\$000.

DEMONSTRAÇÕES PRÁTICAS AOS SENHORES MÉDICOS  
E DENTISTAS

## Dr. Clineo Paim

R. Barão de Itapetininga, 120 — 5.º andar — Salas, 505 e 506  
(CASA GUATAPARÁ)

TELEFONE: 4-4050 — SÃO PAULO