

BREVE HISTÓRIA DA BIOQUÍMICA

Félix González
Professor Titular de Bioquímica Clínica Veterinária
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Esta resenha não pretende ser exaustiva no sentido de mencionar todos os cientistas que aportaram descobertas e todos os achados de suma importância que contribuíram ao conhecimento da bioquímica. Serão apenas mencionados os mais relevantes na história. A bioquímica (química da vida) nasce como uma variante da química orgânica. A história da química orgânica, por sua vez, nasce no século 18 com Lavoisier (1743-1794) quem formula a lei da conservação da matéria (1785) e relaciona a combustão, a respiração animal e a produção de calor no organismo.



Antoine-Laurent de Lavoisier

No século 18 vários fatos são decisivos para o estudo da química: Priestley (1733-1794) e Scheele (1742-1786), independentemente, descobrem o oxigênio, sendo que Scheele também descobriu o CO₂, enquanto Cavendish (1731-1810) descobre o hidrogênio e o nitrogênio.



Joseph Priestley



Carl Wilhelm Scheele



Henry Cavendish

Iniciando o século 19, muitos eventos acontecem na história da química. Dalton, em 1804, descreve o conceito do átomo indivisível. Berzelius (1779-1848), através de análises gravimétricas, descobre vários minerais, propondo seus símbolos: telúrio (Te),

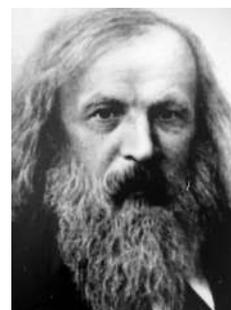
selênio (Se), silício (Si), zircônio (Zr) e molibdênio (Mo), entre outros. Ele classifica as moléculas em orgânicas (aquelas que contêm carbono) e inorgânicas e estabelece a noção do caráter elétrico da energia que une os átomos. Conceptos sobre moléculas e átomos são esclarecidos em torno de 1860. Mendeleiev, em 1869, classifica os elementos e seus átomos no sistema periódico (tabela periódica dos elementos).



John Dalton



Jöns Jacob Berzelius



Dimitri Mendeleiev

A química orgânica como disciplina separada da química inorgânica é sistematizada por Liebig (1803-1873) no século 19. Ele trabalhou com Wöhler, quem profetizou a possibilidade da síntese de moléculas orgânicas e, de fato, foi ele quem sintetizou a ureia a partir de amônia e CO₂. Alguns historiadores citam o descobrimento de Wöhler como o início da bioquímica, ainda mais que ele postula a possibilidade de sintetizar compostos orgânicos em sistemas extracelulares, em uma época em que se acreditava que isto apenas ocorria no interior dos seres vivos. A obra de Liebig *A química e sua aplicação na agricultura e a fisiologia* (1842) sentou as bases da relação entre a química e a fisiologia, isto é, da bioquímica.



Justus von Liebig



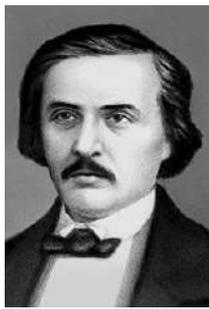
Friedrich Wöhler

Canizzaro, em 1858, diferencia os conceitos de átomo, molécula e equivalente químico, com base nos trabalhos de Gerhardt (1816-1846) sobre a ligação das moléculas entre si. Berthelot (1827-1907) senta as bases da síntese de compostos orgânicos, obtendo etanol, metano, acetileno e benzeno. Berthelot é considerado o fundador da bioenergética, pois ele estabelece os conceitos de reações endo e exotérmicas no organismo e fixa as bases para a 2ª lei da termodinâmica, que mais tarde seria afinada

por Gibbs (1839-1903), com os conceitos de energia livre e entropia. Berthelot também descobriu a sacarose, à qual deu o nome de “invertina”.



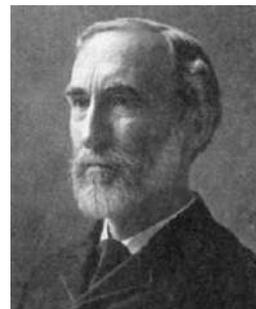
Stanislao
Cannizzaro



Charles Frédéric
Gerhardt

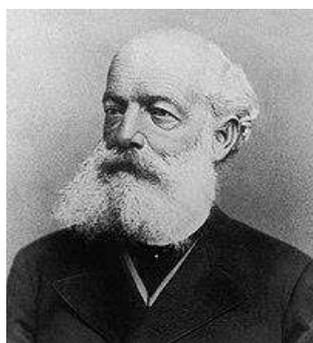


Marcellin Berthelot



Josiah Willard Gibbs

No final do século 19, Kekulé (1829-1896) aporta o conceito de tetravalência do carbono e a capacidade deste elemento de formar cadeias longas. Também estabelece a estrutura hexagonal do benzeno e a condição de tautomeria, antecipando-se ao conceito de ressonância de Pauling. Pasteur (1822-1895) aporta o conceito de estereoisomeria na química orgânica. Ele também descreve o processo da fermentação das leveduras, e sepulta o conceito, até então vigente, da “geração espontânea”. Pode-se considerar a Pasteur como o pai da bioquímica, pois ele soube conciliar a química com a biologia. Anos depois da sua morte, já no século 20, a bioquímica se consolida como disciplina independente da química orgânica.



August Kekulé



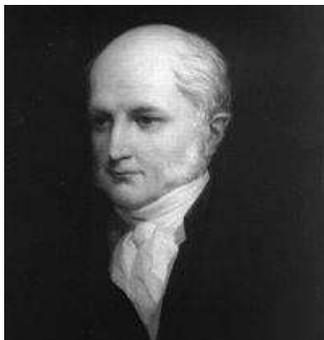
Louis Pasteur

O conceito de estereoisomeria, descrito por Pasteur, seria depois consolidado com van't Hoff (1852-1911) quem fora discípulo de Kekulé. Van't Hoff ganha o primeiro prêmio Nobel de química em 1901. Prout, em 1827, classifica os alimentos em glicídios, gorduras e proteínas (*saccharine, oily and albuminous*). Ele sugere a presença do ácido clorídrico como iniciador da digestão dos alimentos. Em 1838, Mulder descobre que, no sangue, nos ovos e no queijo, existe uma substância complexa contendo enxofre. Por sugestão de Berzelius, Mulder chamou esta substância de *proteína*, querendo dizer a primeira entre os compostos da vida. Entretanto, para Mulder a proteína era uma

molécula com uma fórmula específica, enquanto que para Liebig tratava-se de uma classe de substâncias relacionadas que compartilhavam a mesma composição, porém não a mesma distribuição atômica. Esta visão levou à importante discussão sobre estrutura e função que prevaleceu ao longo do século 19.



Jacobus van't
Hoff



William Prout



Eduard Mulder

No alvorecer do século 20, Arrhenius (1859-1927) estabelece o conceito dos eletrólitos, dissociados em seus íons em solução e da pressão osmótica, estudo que lhe valeu o prêmio Nobel de química de 1903. Von Baeyer (1835-1917) estuda a fotossíntese e estabelece que o O_2 liberado no processo provém da água e não do CO_2 (fotólise). Ele ganha o prêmio Nobel de química de 1905. O século 20 também foi palco da discussão sobre a composição das enzimas. Para Willstätter, as enzimas não eram proteínas, conceito que foi contundentemente derrubado por Northrop (1891-1987) quem cristaliza e isola proteínas e enzimas, estudos que lhe valem o prêmio Nobel de química de 1946. Willstätter tinha ganho o prêmio Nobel de química de 1915 por suas pesquisas sobre a clorofila.



Svante Arrhenius



Adolf von Baeyer



Richard Willstätter



John H. Northrop

A rigor, a história da bioquímica começa seu despertar com a descoberta das enzimas, suas características e funções, uma vez que o metabolismo está baseado na ação enzimática. Os primeiros estudos sistemáticos neste sentido tinham sido realizados com o processo da digestão no século 18 por Reaumur (1683-1757) e Spallanzani (1729-1799), estudos que, à época, não tiveram muito impacto na comunidade científica,

devido à influência do vitalismo, teoria que estabelecia que os processos fisiológicos eram controlados por um impulso vital de natureza imaterial, diferente de interações físico-químicas. Kühne (1837-1900), discípulo de Wöhler, descreve as enzimas como substâncias químicas que desencadeiam a fermentação da glicose alcoólica na levedura. Ele propõe a palavra “enzima” originada do grego *en*: no interior e *zymé*: levedura. Moritz Traube (1826-1894) pode ser considerado o pai da enzimologia, uma vez que ele estabelece o conceito de que as enzimas atuam intracelularmente, se opondo a muitos pesquisadores à época, inclusive Pasteur, que acreditavam que as enzimas atuavam fora das células.



René Antoine
Reaumur



Lazzaro Spallanzani



Wilhelm Kühne



Moritz Traube

Fischer (1852-1919), discípulo de Von Baeyer, determina a estrutura molecular da glicose e da frutose. Em 1902 ganha o prêmio Nobel de química por seus estudos sobre a metabolização da purina. Ele também propõe o modelo chave-fechadura no estudo sobre a especificidade das enzimas. O conceito de ter células vivas para realizar a fermentação foi questionado por Wöhler e von Liebig, os quais eram reconhecidos pesquisadores à época. Mas a teoria do vitalismo tem o seu golpe definitivo com as pesquisas de Büchner (1860-1917). Em 1897 ele comprova a capacidade dos extratos de levedura para fermentar açúcar na ausência de células e chama a enzima responsável da fermentação da sacarose de “zimase”, o que lhe vale o prêmio Nobel de química de 1907.

Haber (1868-1934) descobre a síntese do amônio, o que lhe vale o prêmio Nobel de química de 1918. Entretanto, suas descobertas terminam em tragédia, pois os gases cloro e mostarda, propostos por ele como armas letais na Primeira Guerra Mundial, causaram a morte de 5.000 soldados franceses e ingleses. Haber foi condecorado e promovido a capitão pelo exército alemão, mas a sua esposa Clara, que não concordava com o uso das suas pesquisas para fins bélicos, se suicidou horas depois da promoção de Haber.



Hermann Emil Fischer



Eduard Büchner



Fritz Haber

Ainda no século 19, Kirchoff (1764-1833), no processo de elaboração da cerveja, demonstra que o amido é convertido em açúcar pela ação fermentativa de extratos de grãos de trigo. No mesmo século 19, Cargniard-Latour (1777-1859), Schwann (1810-1882) e Kützing (1807-1893) demonstram que as leveduras devem estar vivas para realizar o processo de fermentação. Schwann também é considerado como o pai da histologia, na qual se reconhecem as células nervosas que levam seu nome. Ele ainda foi o criador do termo “metabolismo” para se referir aos processos químicos nos seres vivos.



Gottlieb Kirchoff



Charles Cargniard-Latour

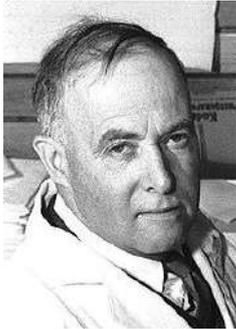


Friedrich Kützing



Theodor Schwann

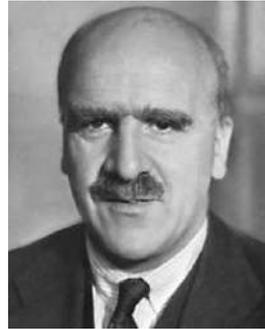
Ao demonstrar que as enzimas podiam funcionar fora das células, o seguinte passo foi descobrir a sua natureza química. Sumner (1887-1955) é o primeiro a postular, em 1926, que a estrutura das enzimas é proteica, com base em estudos sobre a urease, o que foi plenamente comprovado na década de 1950, através de técnicas de difração de raios X. Sumner compartilhou o prêmio Nobel de química de 1946 com Northrop e Meredith. O mecanismo da catálise enzimática, a relação enzima-substrato e o conceito de sítio ativo são inicialmente desenvolvidos por Polanyi (1891-1976) e Haldane (1892-1964) e complementados por Pauling (1901-1994).



James Sumner



Michael Polanyi



John B.S. Haldane



Linus Pauling

Os estudos de O'Sullivan (1841-1907) e Tompson (1859-1930) são os primeiros em estabelecer a cinética das reações enzimáticas, ao propor a formação do complexo enzima-substrato e da saturação das reações com altas quantidades de substrato. Henri (1872-1940) é o primeiro em estabelecer um modelo matemático para descrever a cinética enzimática. Entretanto, os trabalhos de Henri não consideraram o efeito do pH no meio onde se realizavam as reações, e só foi depois do conceito de pH estabelecido por Sorensen (1868-1939) que deram a devida importância ao controle do pH do meio. Em 1913, Michaelis (1875-1949) e Menten (1879-1960) ampliam e aperfeiçoam os trabalhos de Henri e estabelecem uma nova equação da cinética enzimática, que historicamente é conhecida como a equação de Michaelis-Menten (1913), base atual dos estudos das reações enzimáticas.



Cornelius O'Sullivan



Victor Henri



Leonor Michaelis



Maud Menten

Wieland (1877-1957) realiza importantes pesquisas sobre a composição e características dos ácidos biliares, que lhe valem o prêmio Nobel de química de 1927. Windaus (1876-1959) também contribui ao estudo dos ácidos biliares, mas foi por seus estudos sobre esteróis e sua relação com a síntese da vitamina D, que chega a cristalizá-la irradiando ergosterol, que ele ganha o prêmio Nobel de química de 1928. A partir dos estudos sobre a vitamina D foi possível o tratamento do raquitismo. Harden (1865-1940), na Inglaterra, e von Euler-Chelpin (1873-1964), na Suécia, são os primeiros em estudar o processo de fermentação dos carboidratos pelas leveduras, sentando as bases da

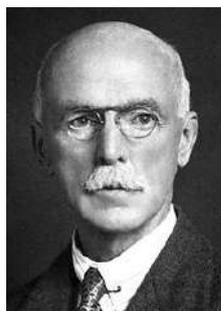
glicólise. Pelas suas descobertas eles dois compartilham o prêmio Nobel de química de 1929.



Heinrich Otto
Wieland



Adolf Otto Windaus



Arthur Harden



Hans Karl von
Euler-Chelpin

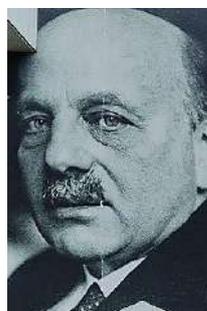
Hans Fischer (1881-1945) pesquisou sobre o metabolismo dos pigmentos dos animais (bilirrubina e heme) e das plantas (clorofila), e obtém o prêmio Nobel de química de 1930. A via da glicólise (oxidação da glicose) foi a primeira via metabólica a ser elucidada. Os trabalhos tinham sido iniciados com Büchner, em 1897, com a descoberta da fermentação alcoólica da glicose pelas leveduras e são concluídos com os estudos de Embden (1874-1933), Meyerhof (1884-1951) e Parnas (1884-1949). Dos três, apenas Meyerhof é agraciado como o prêmio Nobel de Fisiologia, em 1922, muito embora Embden tenha sido nominado ao prêmio 12 vezes em 8 anos.



Hans Fischer



Otto Fritz Meyerhof

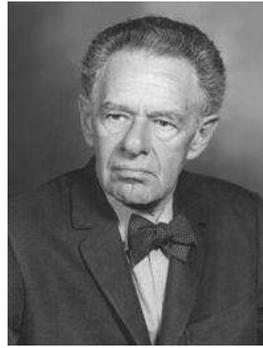


Gustav Embden



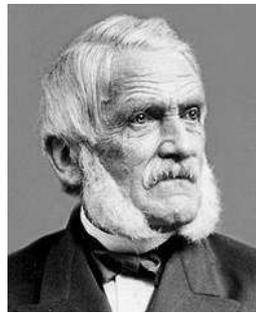
Jakub Karol Parnas

Haworth (1883-1950) propõe a estrutura tridimensional dos glicídios, cujo modelo leva seu nome. Ele recebe o prêmio Nobel de química de 1937 por seus estudos sobre a estrutura dos glicídios e a síntese da vitamina C. Lipmann (1899-1986) descobre a coenzima A e sua relação com o metabolismo intermediário, sendo prêmio Nobel de fisiologia em 1953. Ele compartilhou nesse ano o prêmio com Hans Krebs (1900-1981), o descobridor dos ciclos da ureia e do ácido cítrico (ciclo de Krebs).



Walter Norman Haworth Fritz Albert Lipmann Hans Adolf Krebs

Com relação à glicose, vários eventos no século 19 contribuíram para o avanço do conhecimento do seu metabolismo e a sua posterior conexão com a diabetes mellitus. Em 1815, Chevreul (1786-1889) identifica a glicose como sendo o açúcar que aparece na urina de pacientes diabéticos. Posteriormente, em 1836, Ambrosiani descobriu que a glicose sanguínea se eleva na diabetes. Fehling (1812-1885) desenvolve métodos rápidos de análise de glicose no sangue. Em 1851, Peters encontra acetona na urina de diabéticos, e Pavy, em 1862, estabelece a relação entre hiperglicemia e glicosúria. Stadelhman, em 1883, identifica a presença do ácido beta-hidroxibutírico no sangue de diabéticos, o que permite a Naunyn (1839-1925) estabelecer uma explicação para o quadro de acidose encontrado na diabetes mellitus.



Michel Eugène Chevreul Hermann von Fehling Bernhard Naunyn

Já no início do século 20 se formulava a hipótese de que a diabetes mellitus era devida a uma falha na sua homeostase por alguma substância que modulava seu metabolismo e que se localizava no pâncreas. Em 1921, Banting (1891-1941) e seus colaboradores Best (1899-1978) e MacLeod (1876-1935) obtêm extratos de pâncreas para tratar cães diabéticos. O extrato é batizado de insulina (do latim *insula* = ilha) e com auxílio do bioquímico Collip (1892-1965) conseguem a purificação do extrato em 1922, ocorrendo o primeiro sucesso em um teste com um paciente humano diabético, uma criança de 14 anos de idade. Em 1923, Banting e MacLeod recebem o prêmio Nobel pela descoberta da insulina. Em uma demonstração de solidariedade acadêmica, Banting divide o prêmio

com seu colega Best e McLeod faz o próprio com Collip. A insulina seria o primeiro hormônio a ser isolado em forma pura e, posteriormente, em 1954, seria o primeiro hormônio a ter sua sequência de aminoácidos elucidada, graças aos trabalhos de Sanger (1918-2013), o que lhe vale o prêmio Nobel de química em 1958.



Frederick
Banting



Charles Herbert
Best



John McLeod



James Collip

Sanger merece um lugar de destaque na história da bioquímica, pois também desenhou uma técnica para o sequenciamento dos ácidos nucleicos, com o qual obtém o seu segundo prêmio Nobel em química em 1980. Apenas mais três cientistas receberam duas vezes a honraria do prêmio Nobel: Marie Curie (Física em 1903 e Química em 1911), Linus Pauling (Química em 1957 e Paz em 1962) e John Bardeen (Física em 1956 e 1972).



Frederick Sanger

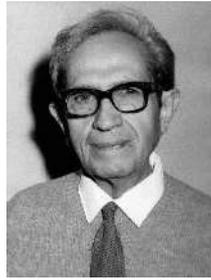
A partir da segunda metade do século 20 os descobrimentos da bioquímica são tantos que resultariam em uma enorme lista de eventos. Cabe ressaltar, entretanto, alguns fatos que são marcos históricos na bioquímica.

Na década de 1940, Calvin (1911-1997) estabelece o mecanismo da assimilação de CO_2 pelas plantas no processo da fotossíntese, o que lhe vale o prêmio Nobel de química em 1961. Albert Claude (1899-1983) esclarece o processo de síntese do ATP na mitocôndria, e ganha o prêmio Nobel de Fisiologia em 1974. Por volta de 1945 Gerty Cori (1896-1957) e Carl Cori (1896-1984), determinam o metabolismo do ácido láctico, o glicogênio e a glicose, estabelecendo o que se conhece como ciclo de Cori. Bernardo

Houssay (1887-1971) estuda a relação entre os hormônios hipofisários e a homeostase da glicose. O casal Cori e Houssay compartilham o prêmio Nobel de Fisiologia de 1947.



Melvin Calvin



Albert Claude



Carl e Gerty Cori



Bernardo
Houssay

Em 1953 Watson (1928) e Crick (1916-2004) propõem a estrutura de dupla hélice do DNA, graças aos estudos prévios com cristalografia de raios X de Franklin (1920-1958) e Wilkins (1916-2004), e aos estudos de Chargaff (1905-2002) sobre pareamento de bases nitrogenadas. Enquanto Watson, Crick e Wilkins ganham o prêmio Nobel de Fisiologia em 1962, Franklin morre antes (1957) e tem seu trabalho reconhecido de forma póstuma.



James Dewey
Watson



Francis Crick



Rosalind
Franklin



Maurice
Wilkins



Erwin Chargaff

O conhecimento em bioquímica e biologia molecular na segunda metade do século 20 é impulsionada principalmente pelo desenvolvimento de técnicas analíticas como cromatografia, centrifugação e ultracentrifugação, eletroforese, técnicas radioisotópicas, microscopia eletrônica, cristalografia de raios X, ressonância magnética nuclear, reação em cadeia de polimerase (PCR), e imunotécnicas, entre outras.

São desvendados em detalhe aspectos do metabolismo celular. Mitchell (1920-1992), descreve a teoria quimio-osmótica da fosforilação oxidativa (síntese do ATP) pelo qual ganha o prêmio Nobel de química em 1978. Após a definição da estrutura do DNA, é decifrado o código genético graças aos estudos de Crick, Ochoa (1905-1993, Nobel de fisiologia de 1959), Khorana (1922-2011), Holley (1922-1993) e Nirenberg (1927-2010). Os três últimos pesquisadores compartilharam o prêmio Nobel de fisiologia de 1968.



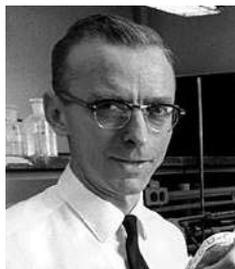
Peter D.
Mitchell



Severo Ochoa



Har Gobind
Khorana



Robert W. Holley



Marshall W.
Nirenberg

A finais da década de 1960 são descobertas as enzimas de restrição por Arber (1929), Nathans (1928-1999) e Smith (1931). Estes três pesquisadores compartilharam o prêmio Nobel de fisiologia de 1978. Em 1973, Cohen (1922-2020) e Boyer (1936) produzem o primeiro ser vivo recombinante, dando início à engenharia genética. Cohen ganhou o prêmio Nobel de fisiologia de 1986.



Werner Arber



Daniel
Nathans



Hamilton
Smith



Stanley Cohen



Herbert Boyer

Certamente ficam muitos achados e muitos pesquisadores sem mencionar, o que se tornaria uma tarefa enorme e enfadonha para ler. Mas ficam registrados os pioneiros e as principais descobertas da bioquímica, uma área que não para de gerar conhecimento e de ter aplicações em todas as áreas das ciências biológicas.