

QUÍMICO-BIOLOGIA QUANTITATIVA: UM NOVO PARADIGMA?#

Otto Richard Gottlieb[†] e Maria Renata de Mello Bonfanti Borin*

Rua Sousa Reis, 120 – apto. 62B, 05586-080 São Paulo - SP, Brasil

Recebido em 8/6/12; aceito em 9/8/12; publicado na web em 28/9/12

QUANTITATIVE CHEMO-BIOLOGY: A NEW PARADIGM? Disconcerting environmental problems, for which no solutions exist yet, appear daily. Despite this, many believe countries such as Brazil, biologically rich and not yet belonging to the First World, should be restricted to collecting information. Counteracting this opinion, that precludes rationally influencing the environment, we have sought to better understand the language of nature based on Quantitative Chemo-Biology. This multidisciplinary endeavor tackles a range of issues from basic questions such as the origin of life, to more urgent problems such as mapping the chemical and biological diversity of specific regions. We believe this is the right way to prepare younger generations to deal with the unpredictable future.

Keywords: natural products; biodiversity; antagonisms.

INTRODUÇÃO

“Não se pode dominar a natureza senão respeitando-a”

Francis Bacon

Vida implica em futuro, em um momento seguinte, mesmo que sejam apenas alguns instantes. Saber o que acontecerá amanhã é uma necessidade intrínseca da natureza humana. Mas será que somos capazes disso?

Em 1961, essa esperança foi fortemente abalada pelo meteorologista e matemático norte-americano Edward N. Lorenz. Ele percebeu que, para alguns sistemas, pequenas alterações nas condições iniciais poderiam levar a resultados completamente diferentes e imprevisíveis. Surgiu, assim, o conceito do “efeito borboleta” segundo o qual “o bater de asas de uma borboleta no Brasil poderia, por exemplo, parar (ou causar) um tornado no Texas”.¹ O que torna essa situação mais complicada é a não reprodutibilidade do fenômeno, uma vez que, um novo bater de asas da mesma borboleta no mesmo local poderá causar resultados completamente diferentes. Descobriu-se assim que muitos fenômenos, especialmente os biológicos, ao contrário do que acreditávamos, não são lineares e graduais, mas apresentam comportamento complexo e até mesmo caótico. Essa descoberta fortaleceu a ideia de que o futuro não é previsível, ou pelo menos ainda não, considerando o estágio atual do conhecimento humano.

Mas, será que nem mesmo a ciência é capaz de minimizar essa deficiência?

Uma das mais prestigiadas revistas científicas, a *Science*, publicou em julho de 2005 uma lista com 125 questões consideradas fundamentais e para as quais a ciência não tinha (e, ainda não tem) respostas.² Através de uma rápida análise de revistas e jornais populares e científicos, percebemos que o conhecimento humano se encontra em um grande paradoxo. Enquanto algumas áreas têm avançado de maneira surpreendente, ultrapassando os limites da imaginação e da ficção científica, outras, devido à profundidade de nossa ignorância, se encontram praticamente estagnadas.

Hoje, apenas meio século após a determinação da base da hereditariedade, isto é, da elucidação da estrutura da molécula do código genético (ADN),³ é possível mapear o genoma de praticamente

qualquer organismo a um custo cada vez menor. Já estamos discutindo as implicações éticas ligadas a isso e até mesmo a possível criação de vida em laboratório. No entanto, ainda não entendemos e nem ao menos conseguimos definir “o que é vida?”, “de onde veio?” e “para onde vai?”. Como podemos procurar vida em outros planetas quando nem sabemos defini-la? Avançamos significativamente em desvendar segredos do mundo extremamente pequeno da nanotecnologia até o infinitamente grande das galáxias. Entretanto, os problemas mais cruciais e que exigem respostas urgentes, estão ligados ao meio ambiente. Qual o efeito do aumento da temperatura da Terra sobre o clima? Qual a relação entre clima e evolução humana? Como prever e evitar terremotos, maremotos, tsunamis e outras catástrofes naturais? Como prever, prevenir e atacar uma epidemia? Qual a ação do aquecimento global e do efeito estufa sobre a floresta Amazônica e demais biomas do planeta? Como evitar o esgotamento dos recursos naturais? Quantos organismos existem no nosso planeta? O que é biodiversidade? Qual a sua causa? Quais as suas consequências?

Não sabemos!

Copiamos, utilizamos e destruímos a natureza sem ainda conhecermos os segredos mais fundamentais sobre seu passado e seu presente. Isso inviabiliza qualquer prognóstico confiável quanto ao seu e, conseqüentemente, nosso futuro.

“Há 130 anos, depois de visitar o País das Maravilhas, Alice entrou num espelho e descobriu que o mundo estava de pernas para o ar. Se Alice, renascesse em nossos dias, não precisaria atravessar nenhum espelho: bastaria olhar pela janela.” (Eduardo Galeano)

O dramático panorama atual é resultado de nossa busca insensata para “comandar o mundo” visando poder, lucro e “melhoria” do nosso bem-estar. No entanto, a questão básica já não é mais se podemos produzir alimentos, fármacos, energia e outros produtos em quantidade suficiente, mas quais as consequências ambientais disso. Relatórios anuais da WWF alertam que, desde 1970, já ultrapassamos a capacidade regenerativa da biosfera.⁴ Consumimos mais recursos naturais do que o planeta pode produzir e liberamos mais lixo do que ele consegue absorver. É incompreensível que na era de viagens interplanetárias, supercomputadores, robótica, nanotecnologia, clonagens, transgênicos e até mesmo de introspecções nos mistérios dos genes e da consciência, continuemos, como os nossos mais remotos antepassados, preocupados com “saúde e sobrevivência” (Figura 1).

*e-mail: mrborin@ig.com.br

#Artigo em homenagem ao Prof. Otto R. Gottlieb (31/8/1920-19/6/2011)

[†]In memoriam. Este artigo estava em preparação.

O drama maior não consiste apenas na nossa capacidade de modificar o ambiente, mas no desejo de alterá-lo antes de tentar entender os mecanismos que controlam o seu funcionamento.

CURRICULUM VITAE DOS SÉCULOS XX & XXI			
DÉCADAS	PRIORIDADES	OBJETIVOS	CONSEQUÊNCIAS
1920	CONQUISTA FÍSICA		
1930	DO MUNDO		
1940			
1950	COMPREENSÃO	PODER	ENERGIA ATÔMICA
1960	QUÍMICA		POLUIÇÃO
1970	DA NATUREZA		EXTINÇÃO DE ESPÉCIES
1980		ECONOMIA	DESMATAMENTO
1990	DESPERTAR DA		EMERGÊNCIA DE DOENÇAS
2000	CONSCIÊNCIA	SAÚDE & SOBREVIVÊNCIA	LIMITAÇÃO DE RECURSOS
2010	MECANISMOS DO		TRANSGÊNICOS
2020	COMPORTAMENTO		AQUECIMENTO GLOBAL
			CATÁSTROFES NATURAIS

Figura 1. Currículo vitae do século XX e início do XXI

Mas, como cuidar de algo que nem compreendemos?

COMO FUNCIONA A NATUREZA?

Iniciamos o século XXI com o alerta do biólogo norte-americano Paul Ehrlich de que:

*“Nada é mais importante para os seres humanos, hoje, do que compreender como funciona a natureza.”*⁵

Segundo o dicionário Aurélio, compreender significa “alcançar com a inteligência; atinar com; perceber, entender”. Mas, compreender também é “incorporar, englobar; incluir; estar incluído ou contido; encerrar-se”. E, para estar incluído em qualquer sistema é necessário interagir com todos os seus componentes através de uma linguagem adequada. No entanto, quando analisamos sistemas biológicos só consideramos comportamento e/ou forma. Ignoramos que a causa dos fenômenos naturais, isto é, a sua linguagem, está frequentemente baseada em química.

*“Muito da vida pode ser compreendido em termos racionais se expresso na linguagem da química. Infelizmente o uso pleno dessa linguagem [química] para a compreensão dos processos da vida é impedido pelo abismo que separa química de biologia. Química e biologia são duas culturas distintas e seu isolamento é sério, desconsiderado e contraproducente.”*⁶

Enquanto apenas muito recentemente preocupações com esse tipo de abordagem têm tido destaque na literatura internacional,⁷ nosso grupo já vem trabalhando com essa visão há vários anos.⁸⁻¹⁰ Esse nosso esforço culminou com o lançamento das bases de uma nova disciplina, a Químico-Biologia Quantitativa.¹¹

O QUE É QUÍMICO-BIOLOGIA QUANTITATIVA?

Como a Físico-Química que surgiu como uma abordagem multidisciplinar para descrever a matéria, Químico-Biologia Quantitativa é um esforço interdisciplinar para compreender a vida. Através dessa abordagem temos procurado desvendar as regras gramaticais da linguagem biológica através da coleta, organização e correlação de informações de diferentes níveis organizacionais: substâncias (metabolismo), organismos (morfologia), biomas (biogeografia) e funcionalidade (bioatividade) (Figura 2).¹¹

Em nossa visão, a natureza é como uma enorme Biblioteca que agrega informações valiosíssimas, mas que, infelizmente, ainda são

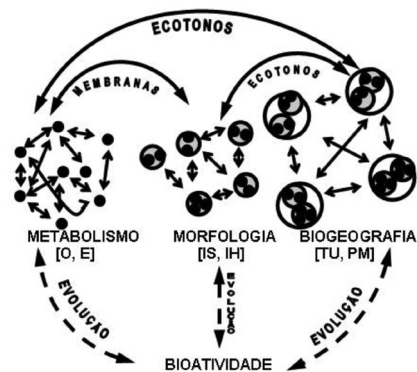


Figura 2. Diagrama representando a conectividade entre substâncias (metabolismo), formas (morfologia), biomas (biogeografia) e funções (bioatividade). Índices evolutivos: O = índice de oxidação, E = índice de especialização de esqueleto, IS = índice de Sporne, IH = índice de herbacidade, TU = singularidade taxonômica, PM = perfil micromolecular

praticamente desconhecidas. Essa situação tem sido minimizada nos últimos anos devido ao esforço de alguns grupos de pesquisa envolvidos em grandes projetos integrados.^{12,13} No entanto, não basta apenas conhecer e manter esse fantástico acervo (conservação) e nem somente utilizá-lo (mesmo que racionalmente) (uso sustentável). É necessário decifrar essas informações, partindo de um segmento representativo de observações, na tentativa de determinar mecanismos, padrões e tendências gerais aplicáveis a diferentes fenômenos biológicos e não biológicos.

*“O papel da ciência não é de estabelecer algum tipo de banco de dados factual da natureza, mas de ajudar-nos a compreender a natureza.”*¹⁴

Assim, o nosso passo inicial em direção a esse objetivo foi escolher um organismo padrão.

E, qual seria esse modelo ideal?

MODELO DE ESTUDOS: ANGIOSPERMAS

E, que outro modelo poderia ser melhor do que o sustentáculo da vida nesse planeta: as plantas? Seleccionamos as plantas floríferas (angiospermas) por várias razões:

- ser o maior grupo de organismos vivos depois dos insetos;¹⁵
- ser o maior grupo de vegetais que existe atualmente. O número de espécies de angiospermas, estimado em cerca de 250.000, excede todos os demais grupos de plantas juntos;^{15,16}
- estima-se que o Brasil possua entre 42.000 e 56.000 espécies,¹⁷ sendo, portanto, o país com a maior diversidade vegetal (até o momento já foram registradas pelo Projeto Flora do Brasil mais de 31.000 espécies);¹²
- a origem das plantas floríferas, que segundo o grande naturalista inglês Charles Darwin era um mistério, continua sendo um grande problema.¹⁶ Ainda não sabemos se angiospermas tiveram uma origem única (monofilética), dupla (bifilética) ou até mesmo múltipla (polifilética).¹⁶ Na realidade, ainda não existe consenso sobre a origem de praticamente nenhum fenômeno natural, desde a origem do universo, das estrelas, da vida, das espécies, da diversidade biológica, dos produtos naturais e até mesmo da nossa linguagem e consciência;
- a enorme complexidade desse grupo dificulta a existência de uma classificação de consenso, sendo necessário indicar o sistema utilizado. Observamos grandes diferenças até mesmo entre versões diferentes de um mesmo sistema.¹⁸ Dentre os sistemas

tradicionalis, isto é, baseados apenas em caracteres morfológicos, podemos citar, por exemplo, os pioneiros do francês Antoine L. de Jussieu, o dos alemães August W. Eichler e Heinrich G. A. Engler e o do norte-americano Charles E. Bessey. Entre os mais modernos, temos os dos norte-americanos Arthur J. Cronquist¹⁹ e Robert F. Thorne²⁰ e o do russo Armen L. Takhtajan.²¹ No entanto, todos esses sistemas tradicionais ignoram a importância das pequenas moléculas. O único que considera a presença de alguns caracteres químicos é o sistema do casal sueco Rolf e Gertrud Dahlgren.²² Recentemente surgiu um consórcio internacional, *Angiosperm Phylogenetic Group* [APG I (1998), APG II (2003) e APG III (2009)],²³ que considera também informações macromoleculares;

- e, finalmente, mas não menos importante, as angiospermas, ao lado de micro-organismos e insetos, possuem uma incrível e incalculável diversidade de substâncias químicas. Denominadas de produtos naturais ou micromoléculas, essas substâncias apresentam os mais diversos tipos estruturais (tais como alcaloides, terpenoides e flavonoides) e são responsáveis por uma infinidade de atividades biológicas (Figuras 1S, 2S e 3S, material suplementar). Acredita-se que tenham sido isolados de plantas superiores cerca de 20.000 ou até mesmo mais de 200.000 produtos naturais.^{24,25} É difícil saber ao certo quantas micromoléculas sejam conhecidas, no entanto, é praticamente impossível estimar quantas devam existir. A incrível versatilidade da rede de reações químicas confere uma enorme variabilidade estrutural a esse metabolismo e faz com que uma única espécie vegetal possa produzir centenas de substâncias. Apesar de muitas dessas substâncias valerem mais do que o ouro,²⁶ conhecemos apenas uma fração muito reduzida desse fantástico arsenal químico. Estima-se que apenas 10 a 30% das espécies de angiospermas,^{24,27} e cerca de 1% das espécies brasileiras,²⁸ tenham sido investigadas do ponto de vista químico;²⁹
- além disso, os mecanismos que regulam a produção dessas substâncias são praticamente desconhecidos. Inúmeros fatores internos (tais como, ciclo vegetativo da planta e época de coleta) e externos (tais como, fertilidade do solo, umidade, radiação solar, vento, temperatura, herbivoria, biota associada e poluição atmosférica) estão envolvidos nesse processo. Essas seriam, portanto, as principais razões para os eternos equívocos, desapontamentos e dúvidas a respeito de plantas medicinais e produtos bioativos (Figuras 1S, 2S e 3S, material suplementar).^{28,30}

Caberia agora perguntar, mas, afinal, por que alguns organismos despendem tanta energia para fabricar tamanha diversidade de substâncias?

O QUE SÃO PRODUTOS NATURAIS? QUAL A SUA ORIGEM?

Sem dúvida nenhuma, essa é a questão mais básica dessa área de estudo e para a qual ainda não existe consenso.³¹ Ao contrário dos metabólitos primários, tais como açúcares, essas substâncias não são produzidas por todos os organismos e, aparentemente, não desempenham funções tão essenciais para a sobrevivência dos organismos produtores. Por essa razão, elas foram inicialmente consideradas como meros “acidentes metabólicos” ou produtos de “refúgio metabólico” sendo designadas “metabólitos secundários”. Para diferenciá-las das macromoléculas, como proteínas e genes, essas pequenas moléculas também são denominadas de “micromoléculas”. Com o avanço dos estudos ecológicos, descobriu-se que a complexa inter-relação entre plantas e insetos, como atração de polinizadores (Figura 3S, material suplementar) e proteção contra herbivoria, era mediada por esse metabolismo. Para designar esse complicado e sofisticado aparato de defesa química vegetal surgiu o termo “guerra (ou

corrida) armamentista”. Desde então foram sugeridas as mais diversas funções biológicas para essas substâncias (Tabela 1).³¹ Quase todos os especialistas atribuem papel primordial à função ecológica, como se esses fatores seletivos fossem os mais importantes para produção e evolução desse metabolismo. Mas, ainda é um assunto de debate se micromoléculas têm ou tiveram alguma importância adaptativa tão essencial para a sobrevivência dos organismos produtores. Uma análise do cenário evolutivo invalida todas as hipóteses que colocam esse metabolismo apenas com significado ecológico e sem qualquer significado evolutivo.³²

Tabela 1. Algumas funções biológicas atribuídas aos produtos naturais. Adaptada da ref. 31

- armas competitivas contra outros organismos, tais como bactérias, fungos, plantas, amebas e insetos;
- agentes transportadores de metais;
- substâncias responsáveis por interações simbióticas entre diversos organismos, tais como plantas e micróbios; nematoides e micróbios, insetos e micróbios, etc.;
- hormônios sexuais (feromônios);
- eliciadores da diferenciação entre e dentro das células;
- excretores de materiais indesejáveis;
- produtos de DNA “egoísta”;
- produtos de reserva para novos caminhos metabólicos
- etc.

Para nós, a função primordial de micromoléculas, e provavelmente a razão de seu aparecimento original, não se prende à atração ou à defesa, mas à “construção de membranas”. A vida não poderia ter começado antes do estabelecimento do primeiro gradiente iônico/eletrônico, gerado originalmente por uma vesícula pré-biótica e posteriormente por uma membrana biótica.³³ O fluxo de elétrons através das membranas celulares é favorecido pela presença de esteroides e ácidos graxos poli-insaturados, que deixam as suas superfícies mais polares e seus interiores mais lipofílicos. Adicionalmente, o acúmulo de ubiquinonas nas membranas promove a troca de nutrientes e produtos através de canais proteicos específicos, estabelecendo gradientes de concentração. Esses fenômenos justificariam, portanto, a diversificação original dos caminhos biossintéticos necessários para a fabricação de tais micromoléculas.¹⁰ Assim, a formação de membranas foi condição *sine qua non* para a existência de produtos naturais. Isso explicaria porque existe pequena variedade dessas substâncias em animais com poucas membranas e isentos de parede celulares, enquanto enorme diversidade é encontrada nas plantas.³⁴ As células vegetais apresentam pelo menos 17 sistemas diferentes de membranas podendo conter até mais de 20. Situação semelhante pode ser verificada em fungos, insetos segmentados e esponjas porosas. Consideradas os animais mais primitivos, as esponjas representam a transição entre animais e outros grupos de organismos. Essa transição evolutiva se deu provavelmente devido a uma enorme variedade de membranas, que, conseqüentemente, geraram uma fantástica diversidade de produtos naturais.

Daí, do ponto de vista estrutural, *produtos naturais devem ter sido, originalmente, resultado da expansão dos caminhos metabólicos necessários para a construção de membranas.*

Mas, e do ponto de vista funcional,

O QUE SÃO PRODUTOS NATURAIS? QUAL A SUA FUNÇÃO?

A resposta pode ser simples se observarmos as principais propriedades de produtos naturais: pequena massa molecular, polaridade

diferenciada, meia-vida curta e variável, enorme variabilidade estrutural, ocorrência esporádica e potencial antioxidante. Esses atributos qualificam micromoléculas como “mensageiras de informação”.¹⁰ Essas substâncias seriam, portanto, responsáveis por modulações da energia dentro da rede metabólica, mediando troca de informação entre o genótipo (ADN) e o fenótipo (forma). É nossa opinião que o metabolismo micromolecular seja a linguagem, do sistema celular responsável pela conectividade entre organismo e ambiente. É através dessas substâncias que as plantas “sentem” e “se fazem sentir” no ambiente, isto é, se comunicam com a sua biota associada. Por essas razões, preferimos designar esse tipo tão importante de substâncias como “metabólitos especiais”.

Assim, do ponto de vista funcional, *produtos naturais são vocábulos da linguagem ecológica/evolutiva, responsáveis pela existência, sincronização e modulação de redes metabólicas, orgânicas e biogeográficas* (“auto-organização” e “autorregulação”).

Considerando o papel destacado que cabe a esse metabolismo na engrenagem dos ritmos de funcionamento dos organismos, deveríamos retornar aos desafios básicos que foram deixados para trás com a era macromolecular (genética) e voltar ao organocentrismo via metabólitos especiais. Organismos não podem ser reduzidos a propriedades dos seus genes, uma vez que eles não estão sujeitos apenas a mutações genéticas aleatórias. Organismos são sistemas dinâmicos resultantes da interação entre as mais diferentes expressões da vida, de moléculas até biomas. Para nós, vida é resultante da sincronização de complexos de redes engrenadas. Assim, substâncias operam engrenadas entre si formando redes metabólicas que funcionam sincronizadas dentro dos organismos. Por sua vez, cada organismo também não existe independentemente, e integrado com outros organismos formam redes morfológicas dentro dos biomas e estes, por sua vez, operam engrenados originando redes biogeográficas (ecológicas). Até mesmo bioatividade (função) pode ser incorporada a esse complexo (Figura 2).³⁵ No entanto, além de conhecer o que se passa dentro de cada nível, é importante compreender o que se passa entre eles, isto é, nas interfaces, tais como membranas (entre os níveis metabólico e morfológico) e ecotonos (no nível biogeográfico) (Figura 2).

Mas, de que maneira é possível correlacionar sistemas tão diversos?

QUANTIFICAÇÃO

Esse ponto foi muito bem destacado pelo astrônomo norte-americano Carl Sagan:

*“Se você conhece algo somente qualitativamente, você o conhece apenas vagamente. Se você o conhece quantitativamente - compreendendo alguma medida numérica que o distinga de um número infinito de outras possibilidades - você está começando a conhecê-lo profundamente. Você compreende sua beleza e ganha acesso ao seu poder e à compreensão que ele providencia. Ter medo da quantificação é semelhante a limitar-se, abandonando uma das mais poderosas possibilidades para compreender e mudar o mundo”.*³⁶

Portanto, a única maneira para analisar sistemas tão diferentes é através da utilização de parâmetros quantitativos (Figura 2). Para isso é fundamental respeitar as características, as propriedades e os ritmos particulares de cada sistema. Caracteres químicos, por exemplo, não podem ser analisados da mesma maneira que os morfológicos, assim como ambos não podem ser tratados como os biogeográficos e assim por diante.

Mas, como racionalizar o complexo fenômeno que envolve produção, diversificação e evolução do metabolismo especial?

PRODUTOS NATURAIS: QUANTIFICAÇÃO

Para isso, necessitamos considerar a distribuição dessas substâncias através de uma abordagem evolutiva dinâmica. Assim, introduzimos alguns conceitos fundamentais, como por exemplo, quanto aos cuidados com o uso do critério de “presença/ausência”. A ocorrência, isto é, a presença, de um composto não deve ser analisada isoladamente sem um exame mais detalhado dos demais constituintes. O mais importante é o “predomínio” de um tipo de esqueleto ou até mesmo de um caminho biossintético. Apenas desse modo podemos excluir, ou pelo menos reduzir, a interferência de resultados falsos causados, por exemplo, por compostos contaminantes produzidos por outros organismos, tais como fungos. Já a ausência de uma substância pode ser gerada por oscilações ocasionais (fisiológicas e/ou ambientais) ou até mesmo por problemas técnicos, ocorridos durante o isolamento e a caracterização dessas substâncias.

Presença/ausência pode ser muito útil quando trabalhamos com a forma dos organismos. Caracteres morfológicos são mais facilmente identificáveis e, portanto, apresentam-se como bons marcadores sistemáticos (classificadores), principalmente em baixos níveis hierárquicos, tais como espécies e gêneros. Já caracteres químicos são excelentes indicadores da polaridade evolutiva (direção da evolução), desde que analisados adequadamente através de parâmetros quantitativos.

Esses conceitos básicos têm norteado nosso grupo desde nossas primeiras contribuições em sistemática bioquímica vegetal.⁸⁻¹⁰ Desde então, nosso objetivo principal não tem sido apenas registrar a ocorrência dessas substâncias, mas quantificar modificações estruturais buscando tendências e padrões sistemáticos, geográficos e evolutivos. Durante mais de 50 anos, nosso grupo tem desenvolvido e aprimorado índices químicos evolutivos.⁸⁻¹⁰ Utilizando informações sobre distribuição e estrutura de micromoléculas, conseguimos medir o grau de relevância de categorias de metabólitos especiais [tais como número de ocorrências (NO), número de tipos (NT) e índice de diversificação (ID)],^{10,37,38} Também quantificamos o nível ou status oxidativo médio dos carbonos das substâncias [índice de oxidação (O)] e o grau de modificação das estruturas em relação a um precursor biossintético [índice de especialização de esqueleto (E)] (Figura 2).^{9,10}

Desta maneira, temos procurado transformar a sistemática micromolecular de uma velha arte, utilizada apenas como coadjuvante de questões classificatórias, em uma disciplina científica renovada e poderosa. Infelizmente, no entanto, até hoje esses preceitos fundamentais não foram plenamente compreendidos e caracteres químicos continuam a ser analisados como os morfológicos. Isso tem feito com que a importância de micromoléculas, tanto como marcadores sistemáticos quanto evolutivos, continue ainda sendo questionada.³⁹

Apenas através de uma abordagem quantitativa é possível fazer introspecções na linguagem da natureza. Mas, para que compreendamos o sentido dessa linguagem não basta apenas conhecer os seus vocábulos, isto é as substâncias químicas, é necessário entender a sua gramática, isto é, as regras que comandam a produção, a expressão e a evolução do metabolismo especial.

Mas, será que apesar da enorme e quase imprevisível variabilidade estrutural tais regras existem? Se existem, quais são elas e como determiná-las?

REDE METABÓLICA - MORFOLÓGICA: CANALIZAÇÃO EVOLUTIVA

Nossa abordagem integrativa permitiu que reconstruíssemos a história evolutiva das plantas através de sua constituição micromolecular.^{10,40} A formação de produtos naturais envolve basicamente duas rotas biossintéticas: a dos derivados do ácido chiquímico e

a dos derivados do ácido acético/mevalônico. Recentemente foi descoberto um caminho alternativo para essa última rota, via metil-eritritol ao invés de ácido mevalônico.⁴¹ O caminho do chiquimato foi decisivo na etapa evolutiva de passagem do ambiente aquático para o terrestre. Foi nesse momento crucial da evolução que as plantas, ao invadirem o novo habitat terrestre, expandiram esse caminho metabólico produzindo novos metabólitos pós-fenilalanina (FEN) e pós-tirosina (TIR), tais como lignanas (LGN) e ligninas (LIG) (Figura 4S, material suplementar). E foi justamente esse polímero (LIG) que por conferir dureza ao tecido vegetal forneceu sustentação e permitiu o transporte de água e de nutrientes dentro da planta, propriedades fundamentais para a sobrevivência das plantas diante das novas condições ambientais.

Em uma nova etapa da evolução vegetal, há cerca de 110 milhões de anos atrás, ocorreu o aparecimento das primeiras plantas com flores (espécies de angiospermas da subclasse Magnoliidae, segundo a classificação de Cronquist).¹⁹ Nesse estágio evolutivo ocorreu uma expansão máxima da via metabólica do ácido chiquímico, levando a uma grande diversificação de substâncias fenólicas, tais como lignanas (LGN) e neolignanas (NLG), exemplificadas pela burchellina (Figura 4Sa - 1º Estágio Evolutivo, material suplementar). No entanto, a instabilidade de possíveis precursores pós alil- e propenil-fenóis impossibilitaram a continuação desse processo expansivo. Assim, a evolução desse grupo vegetal ocorreu com o bloqueio dos passos reacionais dessa rota metabólica (Figura 4Sb-d - indicado por “X”, material suplementar). Essa retração causou um acúmulo de precursores intermediários, como fenilalanina (FEN) e tirosina (TIR), responsáveis pela produção de novos metabólitos fenólicos, tais como alcaloides benzilisoquinolínicos (BIQ) exemplificados pela reticulina (Figura 4Sb - 2º Estágio Evolutivo, material suplementar). Essa tendência evolutiva prosseguiu com outros bloqueios reacionais, levando a um novo estágio morfo-químico caracterizado pela produção de metabólitos derivados de ácido gálico (GAL) nas espécies das subclasses Hamamelidae-Dilleniidae-Rosidae (complexo HDR) (Figura 4Sc - 3º Estágio Evolutivo, material suplementar). Nesse momento ocorreu uma importante e decisiva mudança no processo evolutivo causada pela ação ativadora do ácido gálico (GAL) na enzima fenilalanina amonilase (PAL), responsável pela transaminação oxidativa da fenilalanina (FEN) e formação de ácido cinâmico (ACC).⁴² Essa ação produziu um *feedback* negativo [Figura 4Sc - indicado por (-), material suplementar] na tendência evolutiva de retração da via, revigorando a produção de derivados fenólicos em espécies mais avançadas do complexo HDR (Figura 4Sc - 3º Estágio Evolutivo, material suplementar). Como consequência, novos metabólitos são formados dando início a outro estágio evolutivo em angiospermas. No entanto, uma dessas substâncias fenólicas formadas, o ácido cafeico (CAF), por possuir ação antagonista à do ácido gálico (GAL) bloqueando a PAL,⁴² inibiu a formação de derivados fenólicos. Esse *feedback* positivo [Figura 4Sd - indicado por (+) material suplementar] impulsionou a retomada do processo evolutivo, favorecendo a diversificação de derivados acetídicos/mevalônicos. Isso explica a tendência observada nas angiospermas mais evoluídas (espécies da subclasse Asteridae) de produzir em grande diversidade produtos naturais derivados do acetato/mevalonato, tais como iridoides (IRI) (além de diversos outros tipos de terpenoides) e alcaloides indólicos (IND) (por exemplo, estriquinina), bem como de derivados do ciclo de Krebs, tais como alcaloides pirrolizidínicos (PIR) (por exemplo, monocrotalina) (Figura 4Sd - 4º Estágio Evolutivo, material suplementar). Designamos todo esse processo evolutivo de “canalização evolutiva” (Figura 4S, material suplementar).^{9,10,40,43}

Dois pontos devem aqui ser ressaltados. Em primeiro lugar, devemos considerar que esse processo, assim como a maioria dos processos evolutivos, não é linear. O aparente gradualismo é

interrompido por “reguladores metabólicos”, tais como os ácidos gálico e cafeico,⁴² que modulam e sincronizam o processo evolutivo, através de retroalimentações (*feedbacks*) (Figura 4Sc e d, material suplementar).⁴⁴ Retroalimentações são mecanismos essenciais para o funcionamento de todos os tipos de rede, uma vez que conferem a criatividade necessária para originar novidades. Outro ponto que merece destaque é a constatação de que ambos os caminhos metabólicos, chiquimato e acetato/mevalonato, funcionam de maneira engrenada e que, portanto, ambos estão sempre expressos. Existe “predomínio de um caminho” sobre o outro, mas “nunca exclusividade”. Ocorrências esporádicas de um metabólito podem ser de importância ecológica, mas não evolutiva, sendo, portanto, os “ruídos” dessa linguagem. Essas constatações somente podem ser verificadas através da utilização de parâmetros quantitativos, ressaltando ainda mais o cuidado com o uso do critério de “presença/ausência”.

E, quanto aos outros níveis organizacionais? Também existem regras que regulam o seu funcionamento? Como podemos medi-las?

FORMA: QUANTIFICAÇÃO

Do ponto de vista morfológico, a única medida quantitativa disponível é o índice de avanço evolutivo, desenvolvido pelo botânico inglês Kenneth R. Sporne para 291 famílias de dicotiledôneas.^{10,45} O índice de Sporne (IS) indica o status evolutivo da família vegetal baseado na ausência de determinados caracteres primitivos, principalmente morfológicos (28 morfológicos e 2 químicos). Esse esforço de 40 anos não teve grande aceitação pela comunidade botânica e, infelizmente, não teve continuidade.

Adicionalmente, nosso grupo desenvolveu o índice de herbacidade (IH) com base no hábito das plantas (Figura 2).^{10,37,46} Este parâmetro quantifica a tendência evolutiva de angiospermas de abandono da lenhosidade em favor da herbacidade, que ocorreu concomitante à retração do caminho do chiquimato e expansão do acetato/mevalonato (canalização evolutiva).

Esses índices têm permitido a integração e correlação de informações morfológicas com químicas e ecológicas.

E, quanto aos biomas? É possível quantificar suas feições e comportamentos?

BIODIVERSIDADE: QUANTIFICAÇÃO

Não resta dúvida que biodiversidade continua sendo um dos temas mais estratégicos da atualidade e que, apesar de ter tido um aumento nos esforços e investimentos, ainda apresenta muitas lacunas e controvérsias. Até o presente, por exemplo, a maneira mais utilizada para medir a diversidade biológica de uma área continua sendo através da contagem do número de espécies existentes no local. Assume-se com esse tipo de medida que a diversidade de espécies de todos os grupos de organismos diminui gradualmente do equador em direção aos polos. Esse preceito, racionalizado pelo concomitante decréscimo da energia solar,¹⁵ foi denominado de “gradiente latitudinal” (Figura 3b). Os primeiros argumentos desse conceito foram apresentados pelo geneticista e biólogo ucraniano Theodosius Dobzhansky, na década de 1950, utilizando espécies de pássaros, mamíferos e formigas.⁴⁷ Mesmo na ausência de experimentos controlados ou de qualquer tratamento estatístico, essas observações iniciais de mais de meio século atrás foram generalizadas e transformadas em um “verdadeiro princípio geral da biologia”.¹⁵ Desde então, poucos progressos têm sido feitos para validar e explicar os mecanismos que regulam este gradiente. Além disso, segundo o geneticista e ecólogo americano George R. Price, “as exceções (desse suposto princípio) são mais numerosas do que qualquer um possa admitir”.⁴⁸

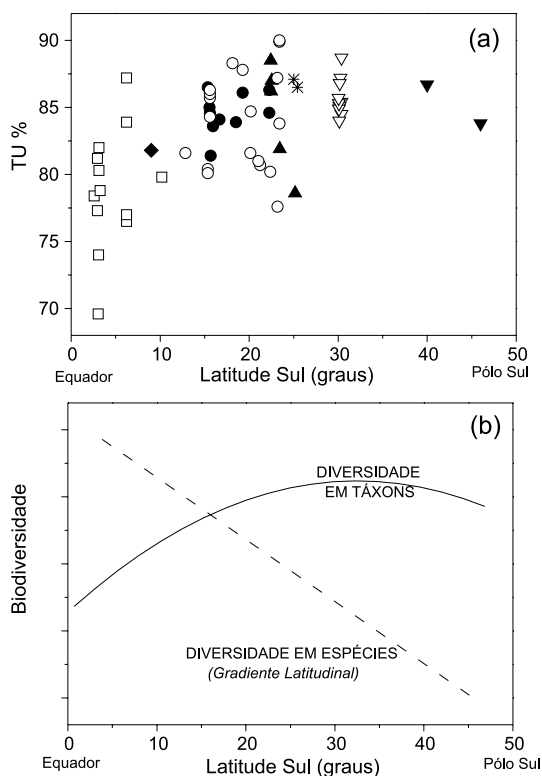


Figura 3. (a) Diversidade vegetal em táxons (singularidade taxonômica, TU) calculada por nosso grupo para 76 áreas sulamericanas classificadas em 9 biomas [6 ecossistemas: (■) floresta de terra firme Amazônica; (◆) caatinga; (●) cerrado e cerradão; (▲) floresta Atlântica; (*) mata de Araucárias; (▼) pradarias da Patagônia; e 3 ecotonos: (□) região norte; (○) região central; (▽) região sul]. Adaptada da ref. 50. (b) Diagrama ilustrando gradiente de diversidade em espécies (reta tracejada), denominada pela literatura de “gradiente latitudinal”,¹⁵ versus diversidade em táxons (curva contínua), calculada utilizando os valores médios de singularidade taxonômica (TU) para os diferentes tipos de bioma

De qualquer maneira, o número de espécies indica a produtividade (isto é, a biomassa) de uma região e não a sua variabilidade genética e nem a sua potencialidade criativa. Uma área com poucas espécies pode ser mais interessante como banco genético do que outra que tenha um grande número de espécies muito próximas taxonomicamente (isto é, espécies pertencentes a uma mesma família ou a um mesmo gênero). Partindo dessa premissa, desenvolvemos um índice capaz de quantificar a variabilidade genética de uma área através da sua diversidade em táxons denominado de “singularidade taxonômica” [taxonomic uniqueness (TU)].^{10,46,49,50}

A análise da singularidade taxonômica (TU) calculada para 76 áreas sulamericanas revelou que, ao contrário do tão apregoado gradiente latitudinal, a diversidade em táxons não é linear e apresenta um padrão gráfico semelhante a uma curva gaussiana (Figura 3a).⁵⁰ Em contraposição a este “suposto princípio”, nossos resultados indicaram menor diversidade em táxons nas áreas próximas aos extremos, norte e sul, do continente sulamericano e maior no Planalto Central brasileiro (Figura 3a - TU entre 80 a 90%). Adicionalmente, verificamos que as áreas de fronteira dos ecossistemas (ecotonos: símbolos claros na Figura 3a) apresentaram maior heterogeneidade e, portanto, maior diversidade genética (valores de TU bastante diferenciados para uma mesma latitude). Essas regiões de transição não possuem um tipo de vegetação definido, isto é, não têm uma fisionomia florística característica podendo ser invadidas por um ou por outro tipo de vegetação, dependendo das condições ambientais. Por exemplo, durante

um período de seca uma área situada entre floresta e cerrado pode ser dominada pelas espécies do cerrado, devido a uma retração das espécies florestais. No entanto, qualquer mudança nessas condições pode inverter essa situação. Por essa razão, ecotonos são mais heterogêneos e suas espécies apresentam maior plasticidade adaptativa do que as que estão em ecossistemas bem definidos.⁵⁰

A extrapolação desses resultados poderia explicar a grande dificuldade para classificar sistemas de regiões limítrofes, tais como o Cinturão de Kuiper e a Nuvem de Oort, localizados nas fronteiras remotas do nosso Sistema Solar. Nessas regiões existem inúmeros corpos celestes pequenos e gelados de difícil definição como o planeta Plutão, recentemente reclassificado.⁵¹ Em agosto de 2008 foi descoberto na Nuvem de Oort, perto do planeta Netuno, um estranho corpo celeste (provavelmente um tipo novo de cometa) que apresenta uma órbita mais excêntrica do que o planeta-anão Sedna, descoberto também nessa região em 2003.⁵² Dificuldades de classificação semelhantes a estas também podem ser observadas nas fronteiras geográficas entre países, estados, cidades e até mesmo bairros.

Com base nesses conceitos e observações poderíamos perguntar: existe alguma correlação entre os diferentes biomas? Será que funcionam independentemente ou não? Também nesse caso existem regras e mecanismos reguladores?

REDE VEGETAL SULAMERICANA: MECANISMOS

A análise da vegetação de diversos biomas sulamericanos revelou a existência de rotas biogeográficas oriundas do norte, do sul, do leste e do oeste convergindo para o Planalto Central brasileiro.^{50,53} Esse fato pode ser demonstrado pelos valores altos de TU encontrados nessas áreas (Figura 3a), justificando os altos graus de heterogeneidade e endemismo observados nos cerrados.^{50,53} A modelagem desse sistema biogeográfico permitiu simular o que poderia acontecer com essa rede vegetal após a destruição ou uma alteração qualquer de um de seus nódulos (biomas).⁵⁰ Os resultados, longe de indicarem uma maior importância de um determinado bioma (isto é, da Floresta Amazônica, da Mata Atlântica ou dos cerrados) sobre os demais, apontaram para a importância do conjunto como um todo. É, justamente, a interação dinâmica de todos os componentes (biomas) do sistema que garante a integridade e o bom funcionamento da rede. Adicionalmente, verificamos que pequenas alterações locais podem ter consequências globais imprevisíveis, assim como os efeitos caóticos que podem ser causados pelo simples bater de asas de uma pequena borboleta.¹

O passo posterior foi tentar identificar os mecanismos responsáveis pela origem e manutenção dessa rede vegetal. Explicamos essa questão através de dois mecanismos que, operando em escalas diferentes, poderiam ser responsáveis pela propagação de matéria e de informação entre os diferentes nódulos da rede. Em uma escala menor, isto é dos indivíduos, propusemos que a conexão entre as espécies vegetais poderia ser feita através de associações simbióticas com fungos micorrízicos. Já em uma escala maior, isto é dos biomas, verificamos que a interligação (comunicação) entre eles deva ser efetuada pelos ecotonos. Essas regiões criativas conectam os diferentes ecossistemas e funcionam como “corredores naturais”.⁵⁰

Essas descobertas demonstram que para estudar ecossistemas, seja com finalidades de preservação, de uso, ou qualquer outro tipo de aplicação, é necessário considerar os ecotonos relacionados. Assim como membranas no nível celular, essas regiões efetuam troca e redistribuição de material e de informação. Dessa maneira, elas mantêm a integridade de cada bioma e são responsáveis pela conectividade e a comunicação de todo o sistema. Além disso, ecotonos são dotados de polaridade e, portanto, direcionam os fluxos migratórios de organismos, impedindo a homogeneização da rede e, conseqüentemente, aumentando a biodiversidade.⁵⁰

Outro ponto que merece destaque é que cada bioma apresenta espécies diferentes, tendo, portanto, feições características e próprias. Consequentemente, cada um tem potencialidades biológicas, químicas e farmacológicas diferenciadas.

É possível prever e medir essas diferentes tendências?

BIOATIVIDADE: QUANTIFICAÇÃO

Com a finalidade de quantificar o potencial químico de uma área, desenvolvemos um parâmetro denominado de “perfil micro-molecular” (PM). A metodologia básica consiste na criação de perfis metabólicos universais que podem ser extrapolados para cada espécie angiospérmica de uma área.^{10,37,46,53,54} Dessa maneira, foi possível concluir que áreas de florestas ricas em espécies mais lenhosas devam apresentar um predomínio de substâncias fenólicas oriundas do caminho do chiquimato, tais como lignoides e lignina. Por outro lado, campos abertos e cerrados, que possuem maior número de espécies mais herbáceas, devam ser potencialmente mais ricos em derivados acetídicos e mevalônicos, tais como terpenoides.^{10,37,46,53,54}

Considerando o tempo e a complexidade envolvidos no estudo fitoquímico de cada uma das cerca de 55.000 espécies de angiospermas brasileiras, fica evidente a importância de conhecermos essas tendências. O alto grau de previsão desse tipo de conhecimento é essencial para estudos de plantas medicinais, seja para a busca de substâncias bioativas ou para qualquer proposta de preservação e/ou de bioprospecção.

Adicionalmente, desenvolvemos índices evolutivos capazes de quantificar informações sobre “bioatividade vegetal” [tais como, as indicações de uso medicinal e/ou alimentício de plantas por populações humanas (qualificações etnobotânicas)^{35,55} e não humanas].⁵⁶

Em todos os exemplos citados anteriormente observamos, independentemente do nível organizacional, a existência de um mesmo mecanismo: o funcionamento integrado e sincronizado dos componentes do sistema, originando redes auto-organizadas reguladas por *feedbacks* (positivos e negativos). Dessa maneira, padrões, isto é, ordens, emergem de maneira espontânea. Assim como no nível metabólico, onde os caminhos biossintéticos estão sincronizados como uma rede dinâmica (*network*), ajustada por reguladores químicos (ácido gálico/ácido cafeico), as células são controladas e reguladas por membranas e os biomas por ecotonos.

Mas, será que existe uma regra básica, fundamental, que possa ser aplicada a esses e a quaisquer outros níveis organizacionais?

ANTAGONISMOS: MECANISMO UNIVERSAL

Nossas evidências experimentais, obtidas através da Químico-Biologia Quantitativa, indicam a existência de um mecanismo único que opera em todos os sistemas, de moléculas a biomas e que denominamos de “antagonismos”.⁵⁷ Assim, percebemos que tanto a evolução de angiospermas quanto qualquer outro fenômeno biológico (e não biológico) ocorre por modulação de forças opostas e complementares. A atuação de duas (ou mais) forças antagonistas oferece a plasticidade indispensável para a emergência de novidades e adaptações e, consequentemente, para a evolução. Foram discutidos neste trabalho alguns desses pares antagonistas, tais como, chiquimato/acetato, ácido gálico/ácido cafeico no nível metabólico e ecossistemas/ecotonos, florestas/cerrados no nível biogeográfico. A modelagem desses sistemas indicou que o decréscimo do poder atrativo de uma das forças implica no aumento do poder da outra. Quando as forças adquirem potência semelhante (50%) surgem situações diferenciadas e criativas, que podem gerar novidades (evolução) ou levar o sistema ao colapso (extinção).⁵⁷

Esse mecanismo não se restringe apenas aos fenômenos de natureza física e/ou química, mas envolve muitos outros processos, bióticos

e abióticos (Tabela 2).⁵⁷ É justamente através da atuação de forças antagonistas que ocorre, por exemplo, uma das manifestações mais espetaculares e enigmáticas da evolução, a memória. Falhas no processo de armazenagem e recuperação de informações podem causar sérios problemas. O inverso, isto é, uma conscientização ilimitada poderia levar à loucura. Para evitar essa última situação o cérebro utiliza a histamina, que atua como um antagonista ao processo, limitando a quantidade de informação armazenada. Mecanismo semelhante pode ser observado, por exemplo, no universo em relação a sistemas binários de estrelas, no qual ambas se mantêm através de troca de energia e matéria. Considerado inicialmente como um fenômeno raro, sabe-se atualmente que estrelas duplas são bastante comuns.

Tabela 2. Exemplos de forças opostas (antagonistas) atuando em diferentes sistemas. Adaptada da ref. 57

Sistema	Forças
Universo	expansão X gravidade
Evolução	caso X necessidade
Metabolismo	anabolismo X catabolismo desidratação X hidrólise redução X oxidação
ADN celular	replicação X mutação
Sangue: controle de açúcar	glucagon X insulina
Homeostase celular	proliferação X apoptose
Senescência das folhas	citoquinina X isopentenil transferase
Coração	neurocardiotoxinas (licotonina) X neuroprotetores (14-benzoiltalatzamina)
Imunidade adaptativa	antígeno X anticorpo
Memória	sinapse excitatória (ácido glutâmico) X sinapse inibitória (ácido γ -aminobutírico)
Evolução celular	ciclo de Calvin X ciclo de Krebs
Líquen	cianobactéria X fungo
Metabolismo vegetal	atraidor de insetos X repelente de insetos
Sistemas biológicos	<i>feedback</i> positivo X <i>feedback</i> negativo
Dinâmica cultural	competição X cooperação

Fica, assim, evidente que o mundo não foi criado para nenhum organismo em especial. O domínio ilimitado leva à inanição e somente a existência de um freio antagonizante resulta em potencialidade criativa. A continuidade de qualquer grupo de organismos, inclusive dos homens, não pode ser explicada por uma trajetória independente. O “gene egoísta” se autodestrói e somente a interação mutualística propuliona o universo. A generalidade desse mecanismo sinaliza que antagonismo pode ser um forte candidato para funcionar como uma regra fundamental. Responsável pela origem, evolução e manutenção da vida, antagonismos seriam uma ferramenta importante para compreendermos a linguagem da natureza.⁵⁷

E, finalmente só nos resta perguntar:

De que maneira a Químico-Biologia Quantitativa pode nos auxiliar a sobreviver em um futuro imprevisível?

PERSPECTIVAS

A ciência, neste novo milênio, terá que estar preparada para responder questões ligadas ao funcionamento da natureza. O assunto é tão relevante que em 2004, pela primeira vez, a questão ambiental figurou na base da escolha do Prêmio Nobel da Paz. A ambientalista queniana, Wangari Maathai, fundadora da ONG “Movimento

Cinturão Verde”, responsável pelo plantio de mais de 30 milhões de árvores em toda a África, foi agraciada com essa distinção:

“Muitas guerras no mundo hoje são travadas por recursos naturais. Cuidando desses recursos, plantamos sementes de paz hoje e no futuro!” Wangari Maathai

O bem estar das futuras gerações dependerá do sucesso da atual em desenvolver uma “conscientização ecológica”, que nos permita conviver mais pacificamente com a natureza. Esse desafio exige de cada pessoa uma mudança de comportamento ético, social e ambiental. Aí sim teremos realmente dado início a um novo e revigorado período histórico, com grandes chances de futuro para nossa espécie nesse planeta.

Mas, será que conseguiremos!?!

Possivelmente não, segundo o cientista inglês James E. Lovelock. O criador da Hipótese de Gaia (que propõe que nosso planeta funcione como um “sistema vivo” capaz de se autorregular) acredita que não temos mais tempo para pensar em sustentabilidade. Ele prevê que até 2100 cerca de 80% da nossa espécie poderá ter desaparecido, devido ao aumento da temperatura no planeta. Para ele esse problema, criado pelo crescimento incontrolável de nossa população, é o mais importante. Segundo Lovelock, todas as demais questões da atualidade, incluindo a perda da biodiversidade, são apenas consequências das mudanças climáticas e, portanto, deveriam ficar em segundo plano.⁵⁸

Mas, talvez ele não tenha razão e, pelo menos nesse caso, a nossa incapacidade de prever adequadamente o futuro seja nossa aliada. Quanto mais subsídios puderem ser oferecidos para que as próximas gerações ampliem sua visão sobre o funcionamento da natureza, melhor. Provavelmente, a Biblioteca de Alexandria não teria sido totalmente destruída se as pessoas daquela época tivessem “conscientização” da importância do incrível acervo científico que ela guardava. Talvez as soluções de alguns dos grandes mistérios de nossa existência, tais como as perguntas feitas desde o início da civilização humana, “quem somos?”, “de onde viemos?”, “para onde vamos?”, tenham sido perdidas naqueles milhões de papíros destruídos. Hoje, porém, temos uma nova chance de não cometermos o mesmo erro impedindo a destruição da inesgotável fonte de informações, que é a imensurável e fantástica “Biblioteca Natural” (Figura 4).

A arca do Otto Gottlieb

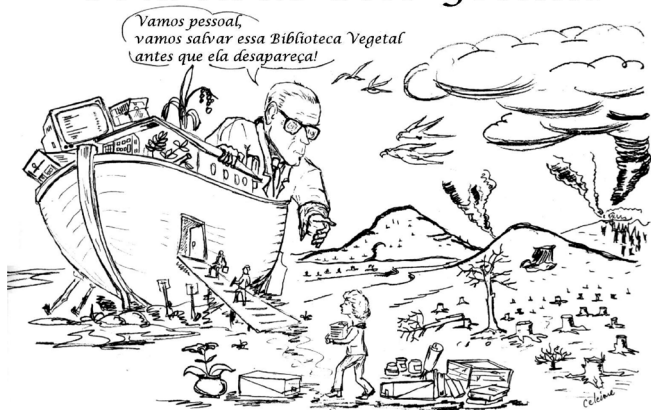


Figura 4. Desenho de Celcione da S. Santos publicado no número especial da Revista Quim. Nova 1990, 13, nº. 4, dedicado ao 70º aniversário de Otto Richard Gottlieb

É nesta Biblioteca que estão as verdadeiras respostas. Não é à toa que o escritório de Pesquisas Navais da Marinha dos Estados Unidos da América escolheu como principais objetos de pesquisa a mosca de frutas, a lagosta, a lampreia, o polvo, o escorpião e a barata. Para

tudo que o homem cria a natureza já tem algo muito melhor. Há mais para se descobrir do que para se inventar.

“Mas a natureza é sempre mais sutil, mais intrincada, mais elegante do que a nossa imaginação. Considerando-se as nossas manifestas limitações humanas, o surpreendente é termos sido capazes de penetrar tão fundo nos segredos da natureza” Carl Sagan⁵⁹

Assim, temos duas notícias: uma boa e uma ruim. A ruim é que mesmo com tantos e incríveis avanços que a inteligência humana tem conseguido, ainda não descobrimos uma maneira de conviver harmoniosamente com a natureza. E, nem ao menos podemos prever quais as consequências disso para a nossa espécie. Não devemos esquecer que o futuro não é previsível! Mas a boa notícia é que, embora não possamos prever os fatos, os acontecimentos em si, podemos buscar através da ciência padrões e leis que nos ajudem a compreender a linguagem da natureza. Como acreditava o físico alemão Albert Einstein:

“Toda a nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil – e, no entanto, é a coisa mais preciosa que temos”.⁵⁹

Ciência é a mais básica das necessidades humanas. Mesmo que ela seja tão limitada, pois é totalmente dependente das nossas restritas capacidades humanas e justamente por isso não consiga prever os fatos futuros. No entanto, ciência é a única maneira de percebermos o mundo a nossa volta, a vida, e até mesmo de termos chance de um futuro. Se, por um lado, a ciência não consegue prever o futuro, por outro, sem ciência com certeza não existirá futuro para nossa espécie. O papel da ciência não é prever com exatidão os fatos futuros, mas fornecer uma noção mais segura das consequências de nossas ações. Somente dessa maneira será possível tentar responder questões desafiadoras sobre passado e futuro. Afinal, “*você não pode prever o futuro, mas pode se preparar para ele*” (frase em um cartaz de propaganda de uma universidade no metrô de Londres).

Químico-Biologia Quantitativa é justamente uma tentativa de preparo para um futuro imprevisível. É um esforço brasileiro que, através de métodos e conceitos originais, busca padrões e mecanismos que possam explicar o funcionamento da vida. Uma área importante para a atualidade e, principalmente para o Brasil, possuidor do modelo de estudo, a natureza, e com um grande número de jovens bastante entusiasmados. A Química de Produtos Naturais representa a maior subárea em número de pesquisadores dentro da Química brasileira.⁶⁰

Assim,

*“renova-se a esperança.
Nova aurora a cada dia.
E há que se cuidar do broto.
Para que a vida nos dê flor e fruto”
Coração de Estudante (Milton Nascimento e Wagner Tiso)*

MATERIAL SUPLEMENTAR

Esquema ilustrando a formação e a evolução de metabólitos especiais em angiospermas e exemplos de substâncias produzidas por plantas superiores com propriedades organolépticas ou com outras atividades biológicas estão disponíveis em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

AGRADECIMENTOS

Ao químico que transcendeu as fronteiras da química desbravando, entusiasmando e preparando jovens para enfrentar um futuro

imprevisível. Ao Professor, no sentido mais nobre da palavra, que tornou realidade o pensamento de Galileu estampado na capa de seu inacreditável *curriculum vitae*: “*O que eu sei passo adiante*”. A você, meu caríssimo Prof. Otto, gostaria de expressar toda a felicidade e honra por ter estado ao seu lado, compartilhando seu grande sonho de entender como funciona a natureza. Você cumpriu com maestria sua missão e demonstrou que “*sonho que se sonha só é só um sonho que se sonha só, mas, sonho que se sonha junto é realidade*.” Muitíssimo obrigada pelo convívio estimulante e alegre, que julgo ter sido a característica mais marcante de nossa colaboração. Como você mesmo diria com seu entusiasmo contagiante: “*Fantástico*”!!!
Saudades...

REFERÊNCIAS

- Lorenz, E. N.; *The Essence of Chaos*, UCL Press: London, 1993, p. 14, 206.
- Science* **2005**, 309, 75; <http://www.sciencemag.org/site/feature/misc/webfeat/125th/>, acessada em Maio 2012.
- Watson, J. D.; Crick, F. H. C.; *Nature* **1953**, [4356], April 25, 737.
- Living Planet Report; <http://www.panda.org/livingplanet/>, acessada em Maio 2012.
- Ehrlich, P. R.; *O Mecanismo da Natureza - O Mundo Vivo à Nossa Volta e como Funciona*, Editora Campus: Rio de Janeiro, 1993, p. iv.
- Kornberg, A.; *Biochemistry* **1987**, 26, 6888; Kornberg, A.; *Int. J. Quantum Chemistry* **1995**, 53, 125.
- Nature Chemical Biology* **2007**, 3, 351; disponível em <http://www.nature.com/nchembio/journal/v3/n7/index.html>, acessada em Maio 2012.
- Mors, W. B.; Gottlieb, O. R.; Vattimo, I. de; *Nature* **1959**, 184, 1589; Gottlieb, O. R.; *Atas do Simpósio sobre a Biota Amazônica 1967*, vol. 4 (Botânica), 113; Gottlieb, O. R.; *Anais da Sociedade Botânica do Brasil, XIX Congresso Nacional de Botânica 1969*, vol. II, 245; Gottlieb, O. R.; *Anais da Sociedade Botânica do Brasil, XX Congresso Nacional de Botânica 1969*, 289; Braga de Oliveira, A.; Gottlieb, O. R.; Ollis, W. D.; Rizzini, C. T.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1970**, 42 (Supl.), 159; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1972**, 11, 1537; Gottlieb, O. R.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1972**, 44 (Supl.), 9; Andrade da Mata Rezende, C. M.; Gottlieb, O. R.; *Biochem. Syst.* **1973**, 1, 111; Andrade da Mata Rezende, C. M.; Gottlieb, O. R.; Marx, M. C.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1975**, 3, 63; Gottlieb, O. R.; *Rev. Latinoamer. Quím.* **1978**, 9, 138; Gottlieb, O. R.; *Acta Amazonica* **1980**, 10, 845; Gottlieb, O. R. Em *Chemosystematics: Principles and Practice*; Bisby, F. A.; Vaughan, J. G.; Wright, C. A., eds.; Academic Press: London, 1980, p. 329; Gottlieb, O. R. Em *Amazonia*; Prance, G. T.; Lovejoy, T. E., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1985, cap. 12, p. 218.
- Gottlieb, O. R.; *Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology. An Essay into a Novel Botanical Discipline*, Springer Verlag: Berlin, 1982.
- Gottlieb, O. R.; Kaplan, M. A. C.; Borin, M. R. de M. B.; *Biodiversidade. Um Enfoque Químico-Biológico*, Editora UFRJ: Rio de Janeiro, 1996; Gottlieb, O. R.; Kaplan, M. A. C.; Borin, M. R. de M. B.; *Biodiversidad: Un Enfoque integrado entre la Química y la Biología*, Versión castellana de Pomilio, A. B., Artes Gráficas Buschi S.A.: Buenos Aires, Argentina, 2001.
- Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; Pagotto, C. L. A. da C.; Zocher, D. H. T.; *Ciência & Saúde Coletiva* **1998**, 3, 97; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 299; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1998**, 70, 719; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1999**, 71, 157; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1635; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *ARKIVOC* **2003**, 2003[x], 356; <http://www.arkat-usa.org/get-file/18666/>, acessada em Maio 2012.
- <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/>, acessada em Maio 2012.
- <http://www.fapesp.br/programas/biota/>, acessada em Maio 2012; <http://www.museum.state.il.us/research/faunmap/>, acessada em Maio 2012.
- Stewart, I.; Cohen, J.; *Figments of Reality. The Evolution of the Curious Mind*, Cambridge University Press: Cambridge, 1997, p. 36.
- Wilson, E. O.; *The Diversity of Life*, Belknap Press of Harvard University Press: Boston, 1992; Wilson, E. O.; *The Diversity of Life*, Allen Lane, The Penguin Press: London, 1993, p. 197-200.
- Hughes, N. F.; *The Enigma of Angiosperm Origins*, Cambridge University Press: Cambridge, 1994, p. 1, 25.
- <http://www.fapesp.br/publicacoes/braziannature/viewer.php?lang=pt&id=17>, acessada em Maio 2012.
- Kaplan, M. A. C.; Gottlieb, O. R.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1996**, 67(Sup. 3), 405.
- Cronquist A.; *The Evolution and Classification of Flowering Plants*, Nelson: London, 1968; Cronquist, A.; *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*, Columbia University Press: New York, 1981; Cronquist, A.; *The Evolution and Classification of Flowering Plants*, 2nd ed., The New York Botanical Garden: New York, 1988.
- Thorne, R. F.; *Nord. J. Bot.* **1983**, 3, 85.
- Takhtajan, A.; *Flowering Plants, Origin and Dispersal*, Smithsonian Institution Press: Washington, 1969.
- Dahlgren, R. M. T.; *Bot. J. Linn. Soc.* **1980**, 80, 91; Dahlgren, G.; *Bot. J. Linn. Soc.* **1989**, 100, 197; Dahlgren, G. Em *The Davis & Hedge Festschrift: Plant Taxonomy, Phytogeography and Related Subject*; Tan, K., ed.; Edinburgh University Press: Edinburg, 1989, p. 249; Dahlgren, G.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1995**, 67(Supl. 3), 383.
- <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>, acessada em Maio 2012.
- Wink, M. Em *Biochemical of Plant Secondary Metabolism*; Wink, M., ed.; Annual Plant Reviews, Vol. 2, Sheffield Academic Press: Sheffield; CRC Press LLC: Boca Raton, 1999, p. 1.
- Schwab, W.; *Phytochemistry* **2003**, 62, 837; Dixon, R. A.; Strack, D.; *Phytochemistry* **2003**, 62, 815.
- Kaplan, M. A. C.; Figueiredo, M. R.; Gottlieb, O. R.; *Ciência Hoje* **1995**, 18, 65.
- Meinwald, J., citado em Rouhi, M. A.; *CENEAR* **2003**, 81, 80.
- Gottlieb, O. R.; *Interciencia* **1981**, 6, 22.
- Ribeiro, M. N. de S.; Zoghbi, M. das G. B.; Silva, M. L. da; Gottlieb, O. R.; Gomes, C. M. R.; *Cadastro Fitoquímico Brasileiro*, 2^a ed.; Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia: Manaus, 1987.
- Gottlieb, O. R.; *Arquivos do Instituto Biológico* (São Paulo) **1968**, 35 (2, supl. 1), 15; Gottlieb, O. R.; Discussion of the paper “Traditional medicine in modern health care” by Bannerman, R. H.; *World Health Forum* **1982**, 3, 8; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B. Em *Farmacognosia: Da Planta ao Medicamento*; Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P. de; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R., orgs.; 5^a ed. revisada e ampliada; Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2003, cap. 5, p. 91.
- Davies, J. Em *Secondary Metabolites: Their Function and Evolution*; Chadwick, D. J.; Whelan, J., eds.; Ciba Foundation Symposium 171, John Wiley & Sons: Chichester, 1992, p. 1-2; Wink, M. Em *Functions of Plant Secondary Metabolites and their Exploitation in Biotechnology*; Wink, M., ed.; Annual Plant Reviews, Vol. 3; Sheffield Academic Press: Sheffield; CRC Press LLC: Boca Raton, 1999.
- Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1989**, 28, 2545; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1990**, 29, 1715.
- Loof, A. de; *Int. J. Biochem.* **1993**, 25, 1715.
- Gottlieb, O. R.; *Quim. Nova* **1992**, 15, 167.
- Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; Brito, N. R. S. de; *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 583; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; Brito, N. R. S. de; *Phytochemistry* **2002**, 60, 145; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *An. Acad. Bras. Ci.* **2002**, 74, 135; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 772.

36. Sagan, C.; *Billions and Billions: Thoughts on Life and Death at the Brink of the Millennium*, Random House: New York, 1997, p. 21.
37. Borin, M. R. de M. B.; Gottlieb, O. R.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1992**, *64*, 325.
38. Silva, M. F. das G. F. da; Gottlieb, O. R.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1987**, *15*, 85.
39. Wink, M.; *Phytochemistry* **2003**, *64*, 3.
40. Gottlieb, O. R. Em *Natural Products of Woody Plants - Chemicals Extraneous to the Lignocellulosic Cell Wall*; Rowe, J. W., ed.; Springer Verlag: Berlin, 1989, p. 125.
41. Lichtenthaler, H. K.; Rohmer, M.; Schwender, J.; *Physiologia Plantarum* **1997**, *101*, 643; Lichtenthaler, H. K.; *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1999**, *50*, 47; Rohdich, F.; Wungsintaweeikul, J.; Fellermeier, M.; Sagner, S.; Herz, S.; Kis, K.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Zenk, M. H.; *PNAS* **1999**, *96*, 11758; Cvejic, J. H.; Rohmer, M.; *Phytochemistry* **2000**, *53*, 21; Bohlmann, J.; Gershenzon, J.; Aubourg, S. Em *Recent Advances in Phytochemistry*; Ibrahim, R.; Varin, L.; Luca, V. de; Romeo, J., eds.; Elsevier Ltd.: Amsterdam, 2000, vol. 34, cap. 5, p. 109; Thiel, R.; Adam, K. P.; *Phytochemistry* **2002**, *59*, 269.
42. Boudet, A.; Ranjeva, R.; Gadel, P.; *Phytochemistry* **1971**, *10*, 997; Boudet, A. M.; Graziana, A.; Ranjeva, R. Em *The Biochemistry of Plant Phenolics*; van Sumere, C. F.; Lea, P. J., eds.; Clarendon Press: Oxford, 1985, p. 135.
43. Gottlieb, O. R.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1984**, *56*, 43; Kubitzki, K.; Gottlieb, O. R.; *Taxon* **1984**, *33*, 375; Kubitzki, K.; Gottlieb, O. R.; *Acta Bot. Neerl.* **1984**, *33*, 457.
44. Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; Kaplan, M. A. C.; *Phytochemistry* **1995**, *40*, 99.
45. Sporne, K. R.; *The Morphology of Angiosperms. The Structure and Evolution of Flowering Plants*, Hutchinson University Library: London, 1974; Sporne, K. R.; *Pl. Syst. Evol.* **1977**, *Supl. 1*, 33; Sporne, K. R.; *New Phytol.* **1980**, *85*, 419.
46. Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1994**, *66* [Supl. 1], 55.
47. Dobzhansky, T.; *American Scientist* **1950**, *38*, 209.
48. Price, P. W. Em *Plant-Animal Interactions – Evolutionary Ecology in Tropical and Temperate Regions*; Price, P. W.; Lewinsohn, T. M.; Fernandes, G. W.; Benson, W. W., eds.; A Wiley-Interscience Publication: New York, 1991, cap. 3, p. 51.
49. Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B. Em *The Use of Biodiversity for Sustainable Development: Investigation of Bioactive Products and their Commercial Applications*; Seidl, P. R., ed.; Associação Brasileira de Química: Rio de Janeiro, 1994, p. 23.
50. Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *Phytochemistry* **2000**, *55*, 559.
51. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Plutão>, acessada em Maio 2012.
52. <http://www.estadao.com.br/noticias/vidae,descoberto-cometa-apagado-de-50-km-entre-a-terra-e-netuno,226220,0.htm>; http://pt.wikipedia.org/wiki/90377_Sedna, acessadas em Maio 2012.
53. Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B. Em *Recursos Genéticos e Conservação de Plantas Medicinais do Cerrado*; Pereira, A. M. S., org.; Editora Legis Summa Ltda.: Ribeirão Preto, 2007, cap. 5, p. 147.
54. Borin, M. R. de M. B.; Gottlieb, O. R. Em *Chemistry of the Amazon: Biodiversity, Natural Products, and Environmental Issues*; Seidl, P. R.; Gottlieb, O. R.; Kaplan, M. A. C., eds.; American Chemical Society Symposium Series 588: Washington: DC, 1995, p. 188.
55. Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; Bosisio, B. M.; *Biotropica* **1995**, *27*, 401.
56. Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; Bosisio, B. M.; *Am. J. Primatology* **1996**, *40*, 189.
57. Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B.; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1; Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. de M. B. Em *Complexidade e Caos*; Nussenzweig, H. M., ed.; 2ª ed., Editora UFRJ/COPEA: Rio de Janeiro, 2003, cap. XVII, p. 246.
58. Lovelock, J. E.; *The Revenge of Gaia*, Basic Books: New York, 2006; Lovelock, J. E.; *The Vanishing Face of Gaia: A Final Warning*, Basic Books: New York, 2010.
59. Sagan, C.; *O Mundo Assombrado pelos Demônios. A Ciência Vista como uma Vela no Escuro*, Companhia das Letras: São Paulo, 1996.
60. Pinto, A. da C.; Gama, A. A. S. da; Zagatto, E. A. G.; Kato, M. J. Em *Science in Brazil*; Carvalho, A. C. C. de; Campos, D. de A.; Bevilacqua, L., orgs.; Academia Brasileira de Ciências: Rio de Janeiro, 2002, p. 207.
61. Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T.; *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2070; Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T.; *Perf. Essent. Oil Record* **1960**, *51*, 69; Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T.; *Perf. Essent. Oil Record* **1960**, *51*, 18; Gottlieb, O. R.; Fineberg, M.; Magalhães, M. T.; *Perf. Essent. Oil Record* **1962**, *53*, 299.
62. Naranjo, P.; Kijjoa, A.; Giesbrecht, A. M.; Gottlieb, O. R.; *J. Ethnopharm.* **1981**, *4*, 233.

QUÍMICO-BIOLOGIA QUANTITATIVA: UM NOVO PARADIGMA?#

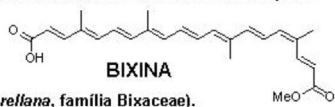
Otto Richard Gottlieb† e Maria Renata de Mello Bonfanti Borin*

Rua Sousa Reis, 120 – apto. 62B, 05586-080 São Paulo - SP, Brasil

COR
(a)

“À nau capitânea trouxeram uns ouriços verdes de árvores, que na cor queriam parecer de castanheiros, senão quanto eram e mais pequenos, e aqueles eram cheios de uns grãos vermelhos pequenos que esmagando-os entre os dedos fazia tintura muito vermelha, da que eles andavam tintos.” Pero Vaz Caminha em Carta a El-Rei D. Manoel, 1500

Esse primeiro documento oficial sobre a chegada dos navegadores portugueses ao Brasil, expressa, em tons poéticos, a admiração dos colonizadores europeus pela riqueza e exuberância da flora tropical. Neste pequeno trecho o escrívão da frota de Pedro Álvares Cabral relata ao rei a utilização pelos indígenas brasileiros do urucum como tintura corporal.

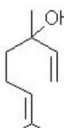


BIXINA

Pigmento vermelho do urucum (*Bixa orellana*, família Bixaceae).

Essa substância de estrutura atípica (apocarotenóide com 24 átomos de carbono e uma ligação dupla com configuração cis) é utilizada como corante de cosméticos e alimentos (margarinas e queijos), como digestiva, expectorante e afrodisíaca. Sua ação como repelente de insetos poderia justificar o uso do urucum como tintura corporal por populações indígenas

ODOR
(b)



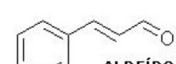
LINALOL – Princípio odorífero extraído do óleo essencial de pau-rosa (*Aniba rosaeodora*, família Lauraceae) muito utilizado na indústria de perfumaria. É um dos principais constituintes de famosas fragrâncias, como por exemplo, do perfume francês Chanel no. 5.

Sendo uma substância de difícil preparação ainda é até hoje extraída comercialmente do óleo essencial da madeira de pau-rosa. Para obtenção de 50 toneladas de óleo são cortadas cerca de 2 mil árvores, que por essa razão encontra-se atualmente na lista de espécies sob risco de extinção

ODOR – O ENIGMA DA CANELA
(c)

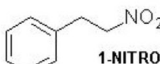
Em 1893, químicos da indústria alemã Schimmel & Co. verificaram que o óleo essencial de uma espécie amazônica de canela (*Aniba canelilla*, Lauraceae) não apresentava o aldeído cinâmico, substância que confere o aroma de canela à espécie asiática (*Cinnamomum zeylanicum*, Lauraceae). Desde então, pesquisadores de vários países tentaram, sem sucesso, determinar qual era o constituinte odorífero da canela amazônica. Esse enigma foi resolvido somente em 1959, no extinto Instituto de Química Agrícola (Rio de Janeiro, Brasil), por Otto Richard Gottlieb e Mauro Taveira Magalhães. Estes pesquisadores descobriram no óleo essencial da madeira de *A. canelilla* e *Ocotea pretiosa* (canela sassafrás), a substância responsável pelo cheiro de canela, o 1-nitro-2-feniletano. Esse foi o primeiro registro da presença de um nitro derivado em óleo essencial, e até hoje um dos poucos compostos naturais com esse grupo funcional.⁶¹

Substâncias responsáveis pelo aroma de canela em diferentes espécies da família Lauraceae



ALDEÍDO CINÂMICO

Princípio ativo de *Cinnamomum zeylanicum* da Ásia e de *Ocotea quixos* (ishpingo) do Equador⁶²



1-NITRO-2-FENILETANO

Princípio ativo de *Aniba canelilla* (canela do Orenoco, casca preciosa) da Amazônia e de *Ocotea pretiosa* (canela sassafrás, sassafrás brasileiro) do sudeste do Brasil

Figura 1S. As angiospermas, dotadas de uma exuberante diversidade de formas e cores, não somente transformaram a Terra em um perfumado buquê de flores, mas também possibilitaram a existência de uma enorme variedade de espécies vivas, incluindo a nossa. Atualmente, é nossa espécie que está alterando o planeta, mas, infelizmente, não com a beleza que as plantas floríferas fizeram. Toda essa beleza da nossa flora, bem como todo o uso que fazemos dela, é devida à incrível diversidade de substâncias químicas. Não devemos esquecer que cor e odor, assim como todas as demais funções biológicas das plantas, nada mais são do que expressões da constituição química, mais propriamente da química micromolecular, desses organismos. Exemplos de substâncias produzidas por plantas superiores e responsáveis por algumas propriedades organolépticas

*e-mail: mrborin@ig.com.br

#Artigo em homenagem ao Prof. Otto R. Gottlieb (31/8/1920-19/6/2011)

†In memoriam. Este artigo estava em preparação.

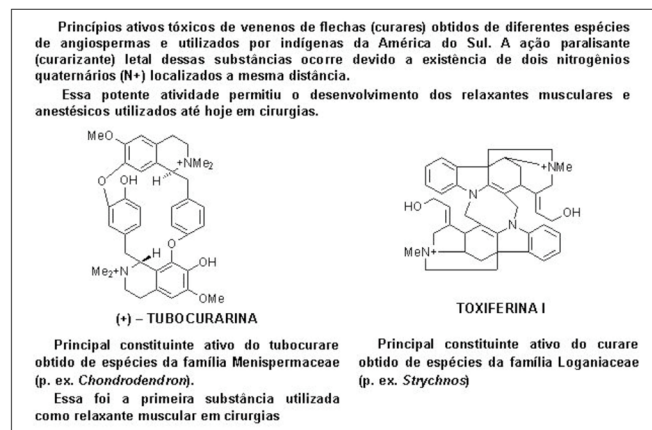


Figura 2S. Exemplos de substâncias naturais com estruturas diferentes que apresentam atividades biológicas semelhantes

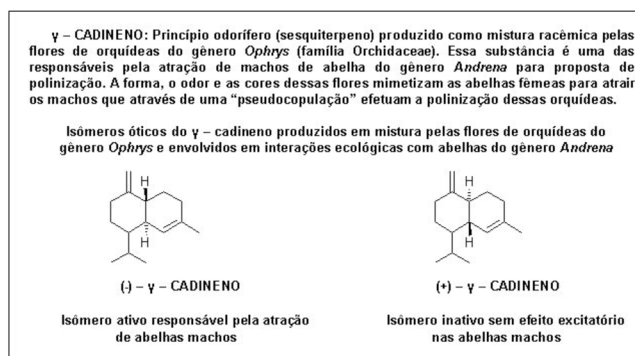


Figura 3S. Exemplos de substâncias naturais com estruturas semelhantes que apresentam atividades biológicas diferentes

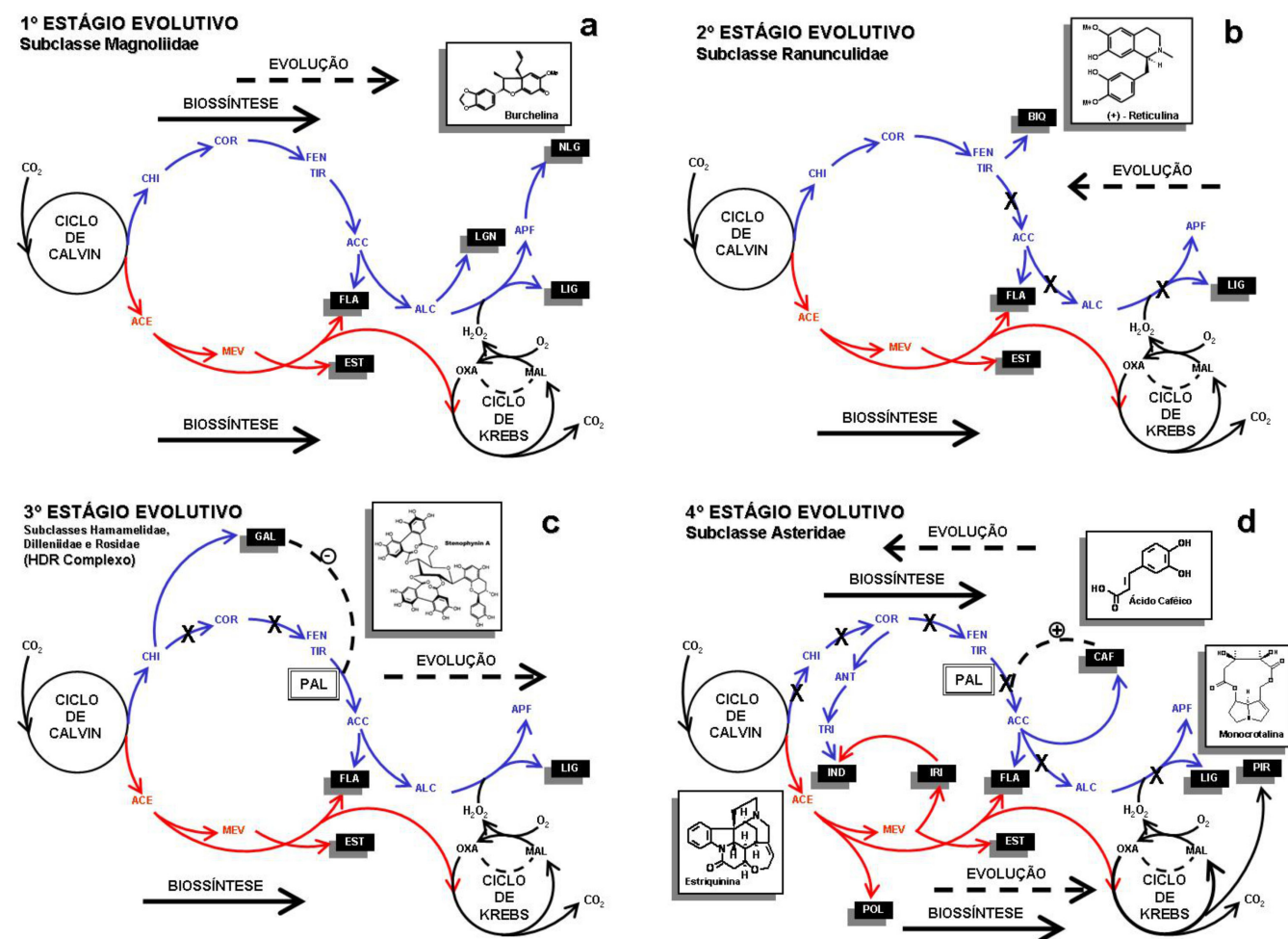


Figura 4S. Esquema evolutivo de formação de metabolitos especiais em angiospermas ("canalização evolutiva"). A direção da biossíntese é indicada por setas cheias, da evolução por setas tracejadas e os bloqueios de reações por "X". Caminho do **chiquimato** (azul): precursores especiais - CHI: ácido chiquímico, COR: ácido corísmico, FEN: fenilalanina, TIR: tirosina, ACC: ácido cinâmico, ALC: álcool cinamílico, APF: alil- e propenil-fenóis, ANT: antraquinonas, TRI: triptofano; exemplos de categorias de metabolitos especiais - LIG: ligninas, LGN: lignanas, NLG: neolignanas (exemplificadas por burchelina), BIO: alcaloides benzilisoquinolínicos (exemplificados por reticulina), GAL: ácido gálico, CAF: ácido cafeico; enzima: PAL - fenilalanina amonialiase. Caminho do **acetato/mevalonato** (vermelho): precursores especiais - ACE: ácido acético, MEV: ácido mevalônico; exemplos de categorias de metabolitos especiais - EST: esteroides, POL: poliacetilenos, IRI: iridoides. Ciclo de **Krebs**: precursores especiais - OXA: ácido oxálico, MAL: ácido málico; exemplos de categorias de metabolitos especiais - PIR: alcaloides pirrolizidínicos (exemplificados por monocrotalina). Biossíntese mista - exemplos de categorias de metabolitos especiais: FLA: flavonoides, IND: alcaloides indólicos (exemplificados por estriquinina)