

A História da Palitoxina

Roberto Gomes da Souza Berlinck
Instituto de Química de São Carlos - Universidade de São Carlos
São Carlos - SP - Brasil

A palitoxina é considerada um dos produtos naturais de estrutura mais complexa. Devido à sua estrutura única e potente toxicidade, a palitoxina poderia ser comparada à estricnina.

Os primeiros relatos sobre a palitoxina foram publicados por Paul J. Scheuer no seriado *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **1964**, 22, 263 e **1969**, 27, 322), descrevendo a natureza tóxica do animal a partir da qual foi isolada, um zoantídeo (um tipo de coral) do gênero *Palythoa*. Nesses mesmos artigos, Scheuer reporta a natureza higroscópica da palitoxina, sua suscetibilidade a ácidos e bases, a dificuldade em se obter dados corretos de análise elementar e ainda o fato de que o mesmo animal apresentava variações na composição em palitoxina. Em 1971, Scheuer e Richard E. Moore publicaram artigo na revista *Science*, **1971**, 172, 495) relatando como chegaram ao isolamento da palitoxina baseando-se em uma lenda do Hawaii, a qual relatava que:



Em Muolea, no distrito de Hana, cresce um musgo venenoso em uma pequena piscina de água salgada próxima ao oceano. Tal musgo era utilizado para a preparação de arpões de pesca, e os tornava fatais. ... O musgo era sabido ser de coloração vermelha, e ainda pode ser encontrado, porém em uma única localidade."

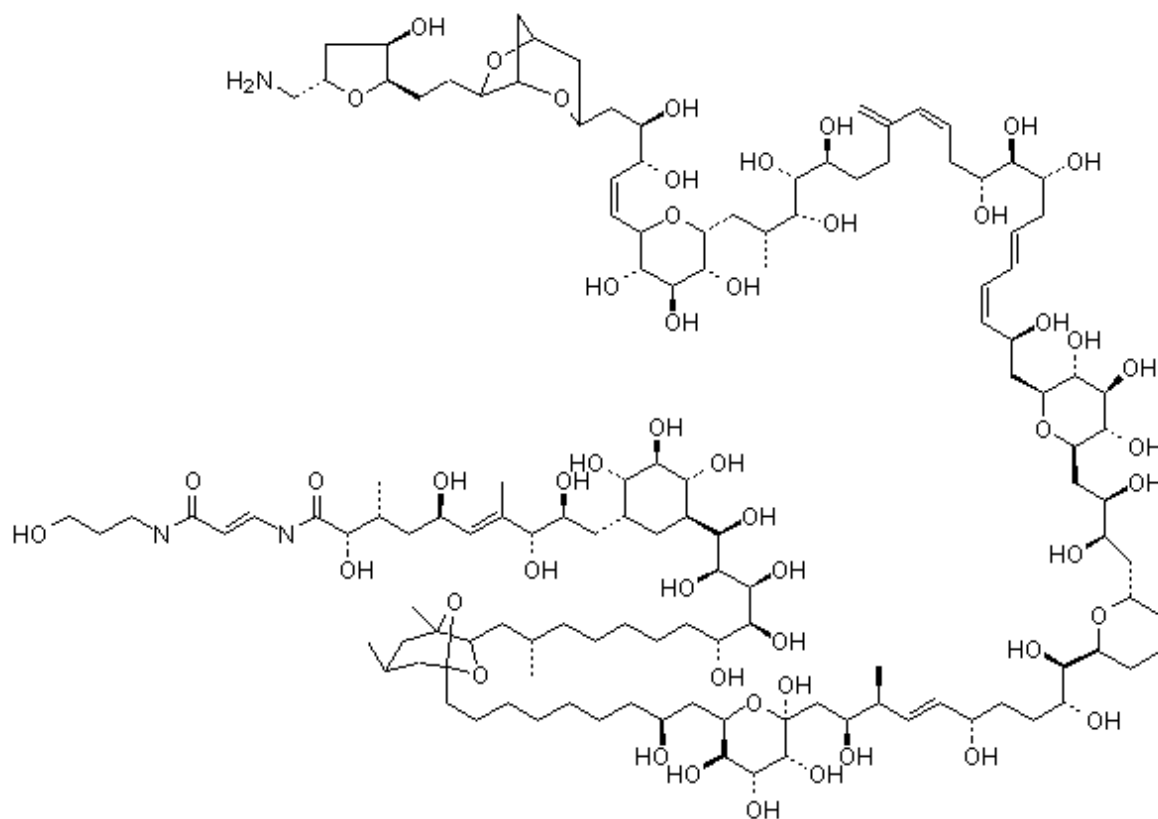
A lenda continua, contam os autores, dizendo que no distrito de Hana vivia um homem que parecia estar sempre ocupado semeando e colhendo. Sempre que pescadores da região iam pescar, pelo menos um deles desaparecia. Durante algum tempo, os nativos não conseguiam entender o que acontecia. O fato é que os pescadores começaram a desconfiar do homem que vivia a cultivar. Um dia agarraram-no, tiraram as suas roupas e, para sua surpresa, descobriram em suas costas uma mandíbula de tubarão. Assim, mataram-no, queimaram-no e jogaram suas cinzas na direção do mar. De acordo com a lenda, a alga do local onde as cinzas caíram tornou-se tóxica, e o próprio local passou a ser considerado um tabu para os havaianos. Os pescadores conseguiram cobrir as algas tóxicas com pedras, e sua localização exata tornou-se segredo. Acreditavam que algo muito ruim pudesse acontecer se outras pessoas o descobrissem. A alga passou a ser denominada pelos nativos como "limu-make-o-Hana" (a alga mortal de Hana).

Tendo tomado conhecimento da lenda, os autores conseguiram chegar ao local consultando vários nativos da região e lá coletaram uma pequena quantidade da "alga", na verdade o zoantídeo *Palythoa sp.* Os habitantes da região ficaram extremamente excitados com o ocorrido, lembrando da antiga lenda e de como o local era considerado tabu. Na mesma tarde em que os autores coletaram o animal, um incêndio de origem desconhecida queimou o prédio principal do Hawaii Marine Laboratory na ilha de Coconut.

Levado à capital, o animal foi então extraído com etanol aquoso e, após evaporação do etanol o extrato aquoso foi desengordurado com benzeno e extraído com n-butanol saturado com água. Após

evaporação, o extrato orgânico polar foi adsorvido em polietileno, o qual foi lavado com água para a eliminação de sais inorgânicos, e em seguida eluído com etanol 50%. A toxina pode ser purificada por sucessivas cromatografias em colunas de troca iônica do tipo dietilaminoetil-Sephadex e carboximetilcelulose-Sephadex, eluídas com soluções tamponadas. Todo o isolamento foi monitorado observando-se a mortalidade em camundongos. A dose letal LD₅₀ da palitoxina foi estimada como sendo 0,15 µg/mL. Os sintomas de envenenamento pela palitoxina incluem paralisia crescente, constrição ventral, extensão e paralisia dos membros, diarreia, convulsões, dispnéia e morte por colapso respiratório. Quando de seu isolamento, a palitoxina foi considerada a substância não-protéica mais tóxica conhecida, sendo apenas menos tóxica do que a proteína botulínica. 10 anos se passaram entre a primeira coleta de *Palythoa* sp. e a obtenção da palitoxina no seu estado puro.

Devido à sua estrutura muito complexa, apenas 10 anos mais tarde terminou-se a completa determinação estrutural da palitoxina. Embora os primeiros resultados de estudos de degradação química fossem discutidos no artigo publicado na *Science*, a estrutura completa da palitoxina foi publicada somente em 1981. Em seguida ao isolamento, observou-se que a palitoxina é tóxica a cães, coelhos, macacos, hamsters, ratos e camundongos em doses entre 0,033 e 0,45 µg/kg (Wiles et al, *Toxicon*, **1974**, 12, 427). O professor Hashimoto também isolou a palitoxina de *Palythoa tuberculosa*, e realizou a determinação estrutural da mesma (*Tetrahedron Letters*, **1981**, 22, 2781) em paralelo aos autores americanos (*J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2491). A determinação estrutural consistiu basicamente de experimentos degradativos com periodato ou ozônio, seguidos de derivatizações apropriadas para a identificação dos fragmentos formados. O trabalho de descoberta, isolamento e elucidação estrutural da palitoxina foi sumarizado em duas publicações por Moore (*Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **1985**, 48, 81 e *Oceanus*, **1982**, 25, 54), e comentado por Shimizu (*Nature*, **1983**, 302, 212). A configuração absoluta da palitoxina foi reportada pelo grupo de Moore em uma série de publicações durante o ano de 1982 (estereoquímica completa baseada em análise espectroscópica, a primeira realizada a 600 MHz, porém errada: *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 3776) e pelo grupo de Kishi no mesmo ano (estereoquímica completa e correta baseada em síntese: *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 7369).



Palitoxina

Algumas curiosidades à respeito da palitoxina: sua verdadeira origem é bacteriana, supostamente de bactérias do gênero *Vibrio* (*Oceanus*, **1982**, 25, 54); a palitoxina possui 64 carbonos assimétricos, em uma estrutura a que se presume originar-se pela via do acetato que não possui nenhuma unidade repetida; a única síntese total do ácido palitóxico, publicada por Kishi e colaboradores em 1989 (*J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 7530) foi desenvolvida baseando-se em modelos de açúcares (*Pure and Applied Chemistry*, **1989**, 61, 313). Tal como Robert Woodward, que realizou a única síntese da estricnina conhecida até 1992, possivelmente outros autores terão dificuldades em aprimorar a síntese da palitoxina desenvolvida por Kishi. Kishi relata que foi obrigado a realizar a síntese estereosseletiva da palitoxina pelo fato de esta possuir 64 átomos de carbono assimétricos. Considerando-se que a síntese levaria à formação de 2^{64} estereoisômeros ($1,844674407371 \cdot 10^{19}$ estereoisômeros) caso realizada de maneira não estereosseletiva, isso significaria que em 1 mol de palitoxina (2.687,5 g) haveria aproximadamente uma molécula de cada estereoisômero! Devido à sua toxicidade, a palitoxina tem pouca utilidade prática como medicamento, mas possui grande versatilidade como ferramenta bioquímica, pois afeta inúmeros processos, principalmente o transporte de íons cálcio. A palitoxina foi testada como anestésico local em cirurgias maxilo-faciais, quando observou-se que o paciente permanece anestesiado durante várias horas (Okuda et al. *Pure and Applied Chemistry*, **1982**, 54, 1907).

A determinação estrutural da palitoxina é considerada um marco na história da química de produtos naturais.

A foto do zoantídeo foi cedida pelo Dr. Eduardo Hajdu, pesquisador do Museu Nacional do Rio de Janeiro.