

## A relação estrutura-atividade da Vitamina B<sub>12</sub> e das cobalaminas e suas correlações nutricionais

The structure-activity relationship of Vitamin B<sub>12</sub> and cobalamins and their nutritional correlations

La relación estructura-actividad de la Vitamina B<sub>12</sub> y las cobalaminas y sus correlaciones nutricionales

Recebido: 10/10/2023 | Revisado: 17/10/2023 | Aceitado: 17/10/2023 | Publicado: 20/10/2023

### Leonardo Marmo Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-1741>  
Universidade Federal de São João del Rei, Brasil  
E-mail: leonardomarmo@gmail.com

### Juliana Pereira Lyon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-8311>  
Universidade Federal de São João del Rei, Brasil  
E-mail: julianalyon@ufsj.edu.br

### Alexandre de Oliveira Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8700-9611>  
Universidade Federal de São João del Rei, Brasil  
E-mail: alexandre\_teixeira@ufsj.edu.br

### Resumo

O presente artigo revisa as chamadas “cobalaminas”, com especial destaque para a coenzima B<sub>12</sub>, discutindo aspectos de sua relação estrutura-função assim como várias implicações em âmbitos bioquímicos, fisiológicos e nutricionais. Apesar de ser um dos micronutrientes com menor presença nos organismos, o cobalto (Co) é parte constituinte de cofatores enzimáticos altamente relevantes e associados a diversos processos bioquímicos e/ou enzimáticos. A vitamina B<sub>12</sub> realmente representa um foco de interesse de caráter multi e interdisciplinar, uma vez que se trata de complexo metálico, composto organometálico (por exemplo, na forma metilcobalamina identificamos a ligação Cobalto-Carbono (Co-C)) e grupo de relevância biofísica, desde que interage com diferentes proteínas no meio biológico, além de seu impactante papel nutricional, cuja deficiência ocasiona a denominada “anemia perniciosa”. O presente artigo de revisão de literatura tem por objetivo oferecer uma visão geral e interdisciplinar do tema, abrangendo relevantes tópicos da química do cobalto, especialmente sua química de coordenação, os quais têm sido considerados como sistemas modelo tanto para o estudo de complexos metálicos propriamente considerados como para a avaliação da relação estrutura-atividade de metaloproteínas.

**Palavras-chave:** Cobalaminas; Cobalto; Coenzima B<sub>12</sub>; Íon cobáltico.

### Abstract

This article reviews the so-called “cobalamins”, with special emphasis on coenzyme B<sub>12</sub>, discussing aspects of its structure-function relationship as well as various implications in biochemical, physiological and nutritional areas. Despite being one of the micronutrients with the lowest presence in organisms, cobalt (Co) is a constituent part of highly relevant enzymatic cofactors and associated with various biochemical and/or enzymatic processes. Vitamin B<sub>12</sub> really represents a focus of interest of a multi- and interdisciplinary nature, since it is a metallic complex, an organometallic compound (for example, in the methylcobalamin form we identify the Cobalt-Carbon (Co-C) bond) and a group of relevance biophysics, as it interacts with different proteins in the biological environment, in addition to its impactful nutritional role, the deficiency of which causes the so-called “pernicious anemia”. This literature review article aims to offer a general and interdisciplinary overview of the topic, covering relevant topics in cobalt chemistry, mainly its coordination chemistry, which have been considered as model systems both for the study of metallic complexes properly considered and for the evaluation of the structure- metalloprotein activity.

**Keywords:** Cobalamins; Cobalt; Coenzyme B<sub>12</sub>; Cobaltic ion.

### Resumen

Este artículo revisa las llamadas “cobalaminas”, con especial énfasis en la coenzima B<sub>12</sub>, discutiendo aspectos de su relación estructura-función así como diversas implicaciones en las áreas bioquímica, fisiológica y nutricional. A pesar de ser uno de los micronutrientes con menor presencia en los organismos, el cobalto (Co) es parte constituyente de

cofatores enzimáticos de gran relevancia y asociado a diversos procesos bioquímicos y/o enzimáticos. Realmente la vitamina B<sub>12</sub> representa un foco de interés de carácter multi e interdisciplinario, ya que es un complejo metálico, un compuesto organometálico (por ejemplo, en la forma metilcobalamina identificamos el enlace Cobalto-Carbono (Co-C)) y un grupo de relevancia biofísica, ya que interactúa con diferentes proteínas del ambiente biológico, además de su impactante papel nutricional, cuya deficiencia provoca la llamada “anemia perniciosa”. El presente artículo de revisión de la literatura tiene como objetivo ofrecer una visión general e interdisciplinaria del tema, abarcando temas relevantes en la química del cobalto, principalmente su química de coordinación, los cuales han sido considerados como sistemas modelo tanto para el estudio de complejos metálicos propiamente considerados como para la evaluación de la actividad estructura-metaloproteína.

**Palabras clave:** Cobalaminas; Cobalto; Coenzima B<sub>12</sub>; Ion cobalto.

## 1. Introdução

Minot, associado a Murphy, descobriu, em 1926, que o fígado é eficaz no tratamento da anemia perniciosa (doença anteriormente descrita por Addison no século XIX) (Korolkovas, 1988).

Castle e Cohn, em 1927 e 1929, buscaram identificar os fatores naturais antianemia perniciosa, mas somente em 1948 dois (2) grupos (o grupo de pesquisa de Rickes e colaboradores bem como o grupo de Smith e colaboradores), trabalhando de forma independente, isolaram, cristalizaram e comprovaram a eficácia antianêmica do composto que ficou conhecido como vitamina B<sub>12</sub> (Korolkovas, 1988). Das vitaminas do chamado “Complexo B”, a vitamina B<sub>12</sub> foi a última a ser descoberta, sendo que humanos e outras espécies monogástricas, que sobrevivem de forma exclusiva a base de vegetais, são mais susceptíveis à sua respectiva deficiência (McDowell, 1992).

De fato, no ser humano, a vitamina B<sub>12</sub> é armazenada sobretudo no fígado, sendo que sua absorção intestinal, quando deficiente ou em quantidades insuficientes (a demanda diária em seres humanos é de aproximadamente 3µg) provoca a enfermidade conhecida como “anemia perniciosa” (Guzzi Filho, 2001). A vitamina B<sub>12</sub> não é produzida por vegetais e animais, podendo ser sintetizada apenas por pequeno número de microrganismos. Assim sendo, a anemia perniciosa ocorre por deficiência de absorção intestinal no processo de digestão de alimentos como a carne e/ou na obtenção por bactérias. Realmente, uma glicoproteína fundamental para a absorção intestinal da vitamina B<sub>12</sub>, conhecida como “fator intrínseco”, não é produzida suficientemente em indivíduos com anemia perniciosa (Nelson & Cox, 2006).

Em 1958, D. C. Hodgkin estudou a estrutura cristalina da coenzima B<sub>12</sub> por raios-X (Hodgkin, em 1964, ganharia o prêmio Nobel por tais estudos), revelando duas (2) características que ainda não haviam sido identificadas na natureza: o anel corrina (ou “anel corina”); e uma ligação cobalto-carbono (Co-C), que fez da vitamina B<sub>12</sub> o primeiro caso de composto organometálico (composto caracterizado pela ligação metal-carbono) encontrado na natureza (Demicheli & Pereira Maia, 2005 in: Farias, 2005).

A vitamina B<sub>12</sub> constitui um cofator em vários processos bioquímicos essenciais, sendo que sua deficiência causa anemia, afecções gastrointestinais e disfunções neurológicas. A absorção irregular de vitamina B<sub>12</sub>, sobretudo em idosos, é usual principalmente devido a questões dietéticas (Katzung, 2005).

A vitamina B<sub>12</sub> é um composto estruturado em torno de um anel corrínic, o qual contém um cátion cobáltico (Co(III)) (Huheey, 1993). Portanto, este sistema constitui um complexo metálico hexacoordenado, cujo centro de coordenação apresenta configuração eletrônica diamagnética (Co(III), d<sup>6</sup> baixo-spin). O anel corrínic é um anel porfirínico modificado no qual uma das pontes =CH- entre dois (2) anéis pirrólicos foi suprimida, diminuindo o tamanho do anel (Huheey 1993). Portanto, a cobalamina é um complexo macrocíclico de cobalto, constituído por um anel de corrina como macrociclo, o qual é semelhante ao anel porfirínico (só que a corrina é um anel menor (15 membros em vez de 16, como é o caso da porfirina), contendo menos conjugações) (Shriver e Atkins, 2008). Quanto a seu aspecto macroscópico, a vitamina B<sub>12</sub> forma cristais de cor vermelha escura (Islabão, 1987).

De fato, tanto a vitamina B<sub>12</sub> ou cianocobalamina propriamente dita como a coenzima B<sub>12</sub> são conhecidos como

“compostos corrinóides”, em função do anel tetraazamacrocíclico ser do tipo corrínic (Guzzi Filho, 2001).

Há em torno de doze (12) enzimas, tais como as liases e as mutases, que dependem da coenzima B<sub>12</sub> para suas atuações (Demicheli e Pereira Maia, 2005 in: Farias, 2005). Vale registrar que as cobalaminas atuam como cofatores enzimáticos em catálise de reações de rearranjos radicalares, tais como reações de isomerização, metilação e desalogenação (Shriver e Atkins, 2008).

A vitamina B<sub>12</sub> é inusual de diversas maneiras, tal como assevera Huheey (Huheey, 1993). Além da sua capacidade para formar a ligação metal-carbono (o que caracteriza os compostos organometálicos), que é rara em sistemas biológicos, é a única vitamina que contém um cátion metálico. A adequação das cobalaminas à atuação biológica deve estar relacionada à existência de três (3) estados de oxidação relativamente estáveis para o cobalto (Co) (Z=27), o que consiste em uma versatilidade redox pouco frequente em metais de transição. De fato, a possibilidade de apresentar os estados Co(I) (configuração eletrônica d<sup>8</sup>), Co(II) (configuração eletrônica d<sup>7</sup>) e Co(III) (configuração eletrônica d<sup>6</sup>) poderia suplantá-los, do ponto de vista evolutivo, metais de transição com menor número atômico, tais como Ferro (Fe) (Z=26) e Manganês (Mn) (Z=25), os quais seriam inacessíveis (ou, pelo menos, muito pouco acessíveis), em meio biológico, aos estados de oxidação monovalentes (M<sup>+1</sup>); e também metais de transição com maior número atômico, como, por exemplo, o cobre (Cu) (Z=29), uma vez que Cu(III) seria extremamente oxidante no ambiente bioquímico (Huheey, 1993).

Vale acrescentar que, no que se refere à química de coordenação, os estados Co(I) (configuração eletrônica d<sup>8</sup>), Co(II) (configuração eletrônica d<sup>7</sup>) e Co(III) (configuração eletrônica d<sup>6</sup>) apresentam tendências completamente distintas em termos de número de coordenação (valência secundária) e geometria molecular. De fato, a configuração eletrônica d<sup>8</sup> favorece o número de coordenação quatro (4) (tetracoordenação) e a geometria quadrática planar, enquanto tanto a configuração eletrônica d<sup>7</sup> como a configuração eletrônica d<sup>6</sup> favorecem o número de coordenação seis (6) (hexacoordenação). De qualquer maneira, para a configuração eletrônica d<sup>7</sup>, mesmo que os seis (6) ligantes sejam os mesmos, a geometria tende a ser um octaedro distorcido (octaedro caracterizado pela chamada “distorção tetragonal” ou simplesmente pelo “Efeito Jahn-Teller”, ou seja, pela diferenciação dos comprimentos de ligação metal-ligante, comparando as ligações entre o respectivo metal e os ligantes axiais (eixo z), e entre o metal e os ligantes equatoriais (plano xy)), ao passo que a configuração eletrônica d<sup>6</sup>, quando presente em um centro de coordenação cujos seis (6) ligantes sejam os mesmos, tende a formar um octaedro perfeito.

A química bioinorgânica do cobalto, a começar pela sua química de coordenação e com especial destaque pela relação estrutura-função das cobalaminas, apresenta relevância tanto em se tratando de aspectos didáticos associados a tópicos de química fundamental como no que se refere à química aplicada, em diversas áreas multi e interdisciplinares. Este manuscrito apresenta uma visão geral do tema com vários tópicos relacionados à questão, os quais contemplam áreas de interesse de diferentes profissionais e pesquisadores.

O presente artigo de revisão de literatura tem por objetivo oferecer uma visão geral e interdisciplinar do tema, abrangendo relevantes tópicos da química do cobalto, especialmente sua química de coordenação, os quais têm sido considerados como sistemas modelo tanto para o estudo de complexos metálicos propriamente considerados como para a avaliação da relação estrutura-atividade de metaloproteínas.

## 2. Metodologia

Este trabalho constitui um artigo de revisão de literatura (revisão narrativa (Pereira, 2018)), cujo texto foi elaborado a partir de um levantamento de relevantes fontes sobre vitamina B<sub>12</sub>, cobalaminas, corrininas e vários itens correlacionados. Na elaboração do presente estudo, foram avaliados não somente textos de química de coordenação, bioquímica e química bioinorgânica, mas igualmente materiais focados em nutrição (nutrição humana e nutrição animal), os quais forneceram ao

presente artigo um caráter inter- e multidisciplinar ainda mais acentuado, com uma significativa ênfase bioquímica e dietética. Ademais, foram pesquisadas várias palavras-chaves (cobalamina, coenzima B<sub>12</sub>, cobalto e íon cobáltico) sobretudo por meio das bases de dados “Web of Science”; “Scopus”; e “Google scholar” etc.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 O Cobalto

Os elementos que constituem a família do Cobalto (Co) (Cobalto (Co); Ródio (Rh); e Irídio (Ir)) têm número atômico ímpar e são pouco abundantes na crosta terrestre. Existem muitos minérios contendo cobalto, os quais estão deveras relacionados a minérios de Níquel (Ni), e, em menor grau, a minérios de Cobre (Cu) e Chumbo (Pb) (Lee, 2003).

O cobalto (Co) é um agente redutor mais fraco que o Ferro (Fe), enquanto que Co(III) é um oxidante muito mais forte que Fe(III) (Mahan, 1998).

#### 3.2 A relevância bioinorgânica do Cobalto

Cobalto ocorre em apenas 1% de proteínas que tenham sido adequadamente caracterizadas em termos de constituição estrutural, o que se trata de valor muito limitado, quando tais dados são comparados a outros elementos traços, tais como ferro (8%), zinco (9%) e manganês (6%) (Okamoto, Eltis, 2011; Palhano, 2017).

Cobalto é constituinte essencial do solo fértil e possui grande relevância bioinorgânica (não somente devido à vitamina B<sub>12</sub>, mas também considerando a mutase glutâmica e a ribonucleotídeo redutase) (Lee, 2003).

#### 3.3 A Química de coordenação do Cobalto

A química de coordenação do cobalto é bem particular. Os dois principais estados de oxidação são os estados cobaltoso (Co(II)) e cobáltico (Co(III)), sendo que o íon cobaltoso apresenta uma configuração  $d^6$  e o íon cobáltico apresenta uma configuração eletrônica  $d^7$ . Assim sendo, os complexos de Co(III), quando em uma configuração baixo-spin, terão os seus orbitais  $d$ , de simetria  $\pi$ , totalmente preenchidos, o que tende a favorecer uma significativa retrodoação  $\pi$ , apesar de um certo caráter oxidante de Co(III) quando comparado, por exemplo, a Fe(III) (que não apresenta tal tendência à retrodoação  $\pi$ , uma vez que sua configuração eletrônica é  $d^5$  e, portanto, incompleta, em termos de orbitais  $d$  de simetria  $\pi$ ). Por outro lado, Fe(III) não possui o poder oxidante de Co(III), por possuir uma carga nuclear menor, uma vez que o número atômico de Ferro é 26 enquanto que o cobalto apresenta número atômico 27).

Quando comparamos Co(II) (configuração eletrônica  $d^7$ ) e Fe(II) (configuração eletrônica  $d^6$ ), identifica-se a tendência do íon cobaltoso a constituir complexos metálicos caracterizados por significativa distorção tetragonal. É sabido que complexos cujo centro de coordenação apresenta configurações eletrônicas  $d^7$ ,  $d^9$  e  $d^4$  tendem a apresentar significativo “Efeito Jahn-Teller”, o que não ocorre com complexos cujo centro possui distribuição eletrônica  $d^6$ , tal como Fe(II), Ru(II), Os(II), Mn(I) e o próprio Co(III). Portanto, Co(II) apresenta um de seus elétrons  $d$  em um orbital de simetria  $\sigma$ , alterando o comprimento de ligação metal-ligante com relação, especialmente, aos seus ligantes axiais (eixo  $z$ ). Esse tipo de análise entre Co(II) e Fe(II) é fundamental para estudos comparativos envolvendo complexos metálicos de tais centros de coordenação, com implicações não somente na primeira esfera de coordenação. De fato, nos estudos bioinorgânicos de hemoproteínas reconstituídas com cobalto tem-se analisado as repercussões dessa diferença nos efeitos alostéricos de proteínas multisubunidades.

### 3.4 As Corrinas

As corrinas são ligantes tetraazamacrocíclicos do “tipo-porfirina”, ligeiramente menores do que a porfirina. Portanto, as corrinas são ligantes porfirínicos que apresentam, tal como a porfirina propriamente dita, quatro (4) átomos de Nitrogênio (N) coordenantes em relação ao centro do complexo (ácido de Lewis que ocupa a cavidade porfirínica central). Ademais, as corrinas também apresentam o chamado “efeito macrocíclico” de estabilização do complexo metálico como um todo (Moreira, 2023; Lindoy, 1989; Stadler, 1988). Os ligantes tetraazamacrocíclicos são igualmente conhecidos pelo seu elevado coeficiente de absorvidade molar, fazendo com que tais compostos sejam utilizados como corantes em diferentes áreas de aplicação, como, por exemplo, na área médica, na qual têm sido empregados como agentes fotosensibilizadores em Terapia Fotodinâmica (TFD) (Moreira, 2022).

Os complexos metálicos corrinóides, como complexos “tipo-porfirina” em geral, também estão suscetíveis a variações conformacionais (Walker, 1999), as quais podem auxiliar em estudos focados na correlação estrutura-função, sobretudo quando se enfatizar interações inerentes ao meio biológico, tais como a interação complexo metálico/proteína.

### 3.5 A sexta posição do cobalto na Vitamina B<sub>12</sub>

O sexto sítio de coordenação do centro cobáltico (Co(III)) pode ser ocupado por diferentes ligantes, tais como o ânion cianeto (CN<sup>-</sup>); o ânion cloreto (Cl<sup>-</sup>); o ânion hidroxila (OH<sup>-</sup>); o ânion nitrito (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>); e o radical metila (CH<sub>3</sub>) (Islabão, 1987). É importante registrar que, apesar da existência de significativo número de cobalaminas naturais, é possível identificar a existência de apenas dois (2) tipos delas com atividade metabólica nos seres humanos, a metilcobalamina e a adenosilcobalamina (Palhano, 2017).

### 3.6 A Coenzima B<sub>12</sub> e a catálise de troca de posição de hidrogênio

A coenzima B<sub>12</sub> desempenha papel central na catálise de troca de posição de hidrogênio (H). Tal processo ocorre em função da ligação cobalto-carbono associada à coenzima B<sub>12</sub> ser uma ligação significativamente fraca, apresentando energia de dissociação em torno de 110 kJ mol<sup>-1</sup> (a título de comparação, vale registrar que usuais ligações carbono-carbono (C-C) e carbono-hidrogênio (C-H) apresentam energias de dissociação de 348 kJ mol<sup>-1</sup> e 414 kJ mol<sup>-1</sup>). Tal ligação metal-carbono é tão fraca que costuma ser quebrada tão somente pela iluminação do referido composto por luz visível. Provavelmente, esse comportamento fotolábil é decisivo para que os vegetais não apresentem vitamina B<sub>12</sub> (Nelson & Cox, 2006).

### 3.7 As exigências nutricionais de Vitamina B<sub>12</sub>

As demandas nutricionais por Vitamina B<sub>12</sub> de cada espécie dependem dos demais ingredientes das respectivas dietas. Por exemplo, o excesso de ingestão proteica tende a aumentar a necessidade da Vitamina B<sub>12</sub> assim como determinados ingredientes dietéticos podem afetar tais requisições. De fato, esse seria o caso do farelo de trigo, o qual poderia reduzir a biodisponibilidade desta vitamina em seres humanos (McDowell, 1992).

### 3.8 As “Coboglobinas”

A proximidade entre os números atômicos de Ferro (Z=26) e Cobalto (Z=27) tem motivado interessantes estudos focados em metaloproteínas reconstituídas, sobretudo hemoproteínas, nas quais o grupo heme tem seu centro ferroso (Fe(II)) substituído por um centro cobaltoso (Co(II)). As hemoglobinas que tiveram seu centro ferroso substituído por um centro cobaltoso têm sido denominadas de “Coboglobinas” (Hoffman, 1970). Vale adir que em casos em que a hemoproteína seja multisubunidades (isto é, apresente duas ou mais cadeias polipeptídicas) e que apenas algumas cadeias polipeptídicas sejam reconstituídas com o centro metálico distinto, tem-se chamado tais estruturas proteicas de “proteínas híbridas”.

Tais estudos têm fornecido representativo conjunto de informações tanto no que diz respeito aos efeitos cooperativos de proteínas multissubunidades alostéricas, que é o caso das hemoglobinas, como no que tange à química de compostos macrocíclicos de cobalto e ferro propriamente considerados. O fato de Co(II) apresentar uma configuração eletrônica  $d^7$ , diferentemente do Fe(II), que apresenta uma disposição eletrônica  $d^6$ , faz com que a chamada “distorção tetragonal” seja bem intensa no centro cobaltoso em relação ao centro ferroso. Assim sendo, a repulsão eletrostática no denominado eixo z e seu impacto na ligação metal-ligante, sobretudo em se tratando dos ligantes axiais, tendem a ser bastante pronunciados. No que se refere às metaloproteínas, esse impacto tende a influenciar as hélices associadas aos resíduos de aminoácidos ligados aos sítios axiais do respectivo metal, repercutindo em todas as propriedades oligoméricas associadas às propriedades alostéricas. Esse tipo de abordagem, a qual pode ser desenvolvida, inclusive, com outros tipos de centro de coordenação (tanto em se tratando do elemento como em termos do respectivo estado de oxidação/configuração eletrônica) favorece um aprofundamento no entendimento da relação estrutura-função das metaloproteínas e/ou metaloenzimas, a ponto de se permitir inferir sobre os mecanismos de seleção de determinados centros metálicos na constituição original das metaloproteínas.

#### 4. Considerações Finais

As várias nuances da química de coordenação e da química organometálica do cobalto no meio biológico associadas às chamadas cobalaminas são bastante complexas, estando correlacionadas a várias outras áreas de interesse além da química inorgânica e da bioquímica propriamente ditas. Tais implicações sempre motivaram estudos de complexos metálicos de cobalto como sistemas modelo em química de biocoordenação, com uma amplitude ainda mais dilatada a partir da elaboração de estudos de hemoglobinas reconstituídas com cobalto, as chamadas “coboglobinas”. Os estudos focados nas alterações de conformação dos anéis corrínicos podem constituir importante alternativa em termos de linhas de pesquisa visando a um aprofundamento nas avaliações que correlacionam grupo prostético com apoproteína (porção polipeptídica) em uma gama de metaloproteínas. De qualquer maneira, os estudos que envolvem a vitamina B<sub>12</sub> e seus derivados representam interessante ponte entre ciência básica e ciência aplicada, tanto em se tratando de recursos didáticos para a assimilação de pré-requisitos conceituais como no que se refere ao avanço no estado-da-arte de diversas linhas de pesquisa que tangenciam tais tópicos, o que contempla diversas áreas multidisciplinares.

É possível propor, como sugestões para trabalhos futuros, tanto estudos mais aprofundados sobre a flexibilidade do anel corrínico (os quais poderiam ser tanto teóricos, envolvendo cálculos computacionais, como experimentais, abrangendo técnicas de caracterização espectroscópicas e técnicas cristalográficas) e seu impacto na relação estrutura-função de complexos de cobalto; como pesquisas focadas sobre as chamadas metaloproteínas híbridas, as quais são parcialmente reconstituídas (reconstituídas em uma determinada fração de suas cadeias polipeptídicas). Estes tipos de estudo tendem a aprofundar não somente a compreensão da relação estrutura-atividade dos complexos metálicos propriamente considerados, como permitir um maior entendimento dos impactos alostéricos de pequenas mudanças eletrônicas e estereoquímicas do centro de coordenação e de sua primeira esfera de coordenação nos complexos metálicos que atuam como grupos prostéticos em metaloproteínas, tais como as hemoproteínas em geral e, especificamente, as “coboglobinas”.

#### Referências

- Demicheli, C. P., & Maia, E. C. P. (2005). Química de Coordenação em Sistemas Biológicos (capítulo 6) [in: Química de Coordenação – fundamentos e atualidades, Organizador: Robson Fernandes de Farias], Editora Átomo.
- Guzzi Filho, N. J. (2001). *Compostos derivados de Benzilcobaloximas: Estudo por Espectrometria de Massas, Análise Térmica e Eletroquímica*. Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).
- Hoffman, B. M. & Petering, D. H. (1970). Coboglobins: Oxygen-Carrying Cobalt-Reconstituted Hemoglobin and Myoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 67(2), 637-43.

- Huheey, J. E., Keiter, E. A., & Keiter, R. L. (1993). *Inorganic Chemistry – Principles of Structure and Reactivity*, 4ed. Harper Collins College Publishers.
- Islabão, N. (1987). *Vitaminas – Seu Metabolismo no Homem e nos Animais Domésticos*. Livraria Nobel S.A.
- Katzung, B. G. (2005). *Farmacologia – Básica & Clínica* [Trad. Penildon Silva; Patrícia Lydie Vouex] (9a ed.).
- Korolkovas, A. & Burckhalter, J. H. (2008). *Química Farmacêutica*, Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro-RJ.
- Lee, J. D. (2003). *Química Inorgânica não tão Concisa*, [trad. Henrique E. Toma; Koiti Araki, Reginaldo C. Rocha] Editora Edgar Blücher Ltda., São Paulo-SP, Primeira Edição (terceira reimpressão da 5ªed inglesa).
- Lindoy, L. F. (1989). *Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press: Cambridge.
- Mahan, B. M. & Myers, R. J. (1998). *Química – Um Curso Universitário* [trad. (4a ed.) Henrique E. Toma; Koiti Araki; Denise O. Silva; Flávio M. Matsumoto], Editora Edgar Blücher Ltda., São Paulo-SP.
- McDowell, L. R. (1992). *Minerals in Animal and Human Nutrition*. Academic Press. Florida. 1-25 e 396-06.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2022). Métodos Fototerapêuticos de relevância clínica. *Research, Society and Development*, 11, (5), e51411528589.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2023). A Flexibilidade dos anéis macrocíclicos e as diferentes conformações espaciais de compostos macrocíclicos metalados e não-metalados. *Research, Society and Development*, 12(10), e28121043407.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2006). *Lehninger – Princípios de Bioquímica* [Trad. A. A. Simões & W. R. N. Lodi], Quarta edição, Savier Editora de Livros Médicos Ltda.
- Okamoto, S., & Eltis, L. D. (2011). The biological occurrence and trafficking of cobalt. *Metallomics*, 3(10), 963-70.
- Palhano, T. M. R. S. (2017). *Complexos binucleares de cobalto com ligantes n,o-doadores macrocíclicos: elaboração e estudos como catalisadores na oxidação de catecóis*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis-SC.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [free e-book/reposiitório.ufsm.br]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFMS. [https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Científica\\_final.pdf](https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Científica_final.pdf)
- Shriver, D. F., Atkins, P. W., Overton, T. L., Rourke, J. P., Weller, M. T., & Armstrong, F. A. (2008). *Química Inorgânica* [Trad. Roberto B. Farias; Cristina M. P. dos Santos], (4a ed.) Artmed Editora S. A
- Stadler, E. (1988). *Estudos de Reatividade de Complexos Macrocíclicos de Ferro(II)*. 143p. Tese (Doutorado) Instituto de Química, Universidade de São Paulo. Brasil.
- Walker, F. A. (1999). Magnetic spectroscopic (EPR, ESEEM, Mössbauer, MCD and NMR) studies of low-spin ferriheme centers and their corresponding heme proteins. *Coordination Chemistry Reviews*, 185-186, 471-34.