

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DENISE RAQUEL BOHN KOBELINSKI

**Síntese sob demanda de mimético funcional da enzima
superóxido dismutase em resposta a ambiente oxidante**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química.

Profa. Dra. Fernanda Poletto
Orientadora

Prof. Dr. Fabiano Bernardi
Coorientador

Porto Alegre, julho de 2017.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2015 e agosto de 2017, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob orientação da Professora Doutora Fernanda Poletto e coorientação do Professor Doutor Fabiano Bernardi. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Ana Maria Percebom
Departamento de Química
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Rosane Michele Duarte Soares
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Tania Maria Haas Costa
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Fernanda Poletto
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Denise Raquel Bohn Kobelinski

Agradecimentos

Ao programa de capacitação da UFRGS que me motivou e viabilizou espaço e tempo para a realização desta etapa de formação profissional.

Agradeço aos meus colegas de trabalho Ronei, Tao e Eduardo, Thaniele, Mariana, que prontamente se dispuseram a suportar as atividades sob minha responsabilidade no CMM, durante minha ausência.

À Professora Fátima Guma e ao professor Daniel Baptista, diretores do Centro de Microscopia e Microanálise, sem o apoio de quem seria impossível concluir este mestrado no prazo estipulado.

Aos meus pais e marido, que acreditam que posso superar todos os desafios, mesmo quando nem eu acredito. Que com seu amor e compreensão, ao seu modo, redobram seus esforços para que eu pudesse submergir no mundo acadêmico.

Aos meus filhos queridos que, sem entender ainda, aceitaram um carinho mais breve do que deveria ser, mas intenso no amor e certeza da importância de travar essa batalha, por eles e por mim.

Às minhas amigas Vanessa Amorim de Amorim, Marina Laranjo, Luciane Elly e Juliana Troleis, mães, mulheres, profissionais e estudantes, que me lembraram, ao aceitarem desafios semelhantes e maiores que este, sempre que estive em dúvida, que é possível e que o mais importante é começar e persistir.

Aos meus colegas técnicos do Instituto de Química e do Centro de Microscopia que me apoiaram e salvaram nos momentos cruciais, com dicas, sorrisos e pequenas porções de reagentes.

Aos colegas mestrandos e graduandos que me ajudaram, compartilhando conhecimento e angústias, ao longo da realização das cadeiras eletivas e obrigatórias, e da confecção dessa dissertação, os quais represento através dos nomes: Jordana, Filomeno, Pascal, Alisson, Guilherme, Lívia, Henrique.

Agradeço ao Alisson Steffli Thill e Professor Fabiano Bernardi pelo companheirismo na realização dos ensaios no LNLS e pela realização dos ajustes das curvas de XAS e quantificações.

Ao meu grupo de pesquisas composto pela Bruna, Maira, Nataly, Alice, Bárbara e que contribuíram com muitas dúvidas e atenção.

À guerreira, organizada e constante Francielli Lobato, a “minha” super IC que me apoiou em cada fase, sugerindo, rindo, lembrando, corrigindo, alertando, ouvindo e suando a camisa comigo.

Agradeço ainda a minha primeira professora de química que pela primeira vez me encantou: Gleci Conti Petry, em Novo Hamburgo. A prof^a Dalva, da fundação Liberato, que primeiramente me sensibilizou para a responsabilidade que se assume ao ser químico.

E ainda, a minha orientadora Fernanda Poletto, que amorosamente me conduziu nesta jornada, aceitando minhas limitações e impondo desafios, sem deixar de apontar a luz no fim do túnel. E ao meu coorientador Fabiano Bernardi, que com a paciência de quem sabe que química é diferente de física, explicou e reexplicou o óbvio e o não-óbvio.

À professora Dinara Jaqueline Moura e Luiza Steffens por dividirem comigo seu conhecimento de bioquímicas e, em seu laboratório de Genética Toxicológica (UFCSPA), terem conduzidos os ensaios de SOD-like.

À Simone Betim e sua equipe do laboratório de química do LNLS que ensinaram técnicas de preparo de amostras e cuidaram dos detalhes para que não faltassem os materiais e cuidados para a condução da pesquisa.

Ao Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (CNPEM/MCTI – Campinas, Brasil) pelo acesso às instalações das linhas de luz SAXS1 e XAFS2. Ao Instituto de Física pela disponibilização do difratômetro de raios X. Ao Laboratório de Materiais Poliméricos (LAPOL – UFRGS) pelas análises de TGA e ao Centro de Microscopia e Microanálise (CMM – UFRGS) pela disponibilização dos microscópios eletrônicos.

Resumo para Divulgação a Leigos

Enzimas são substâncias naturais que têm a função de promover reações químicas importantes para o adequado funcionamento do nosso organismo. Uma enzima-chave na degradação de toxinas produzidas pelo organismo chama-se superóxido dismutase. Quando esta enzima não é produzida, ocorre acúmulo de um composto tóxico denominado ânion radical superóxido no organismo, levando ao surgimento de várias doenças degenerativas. A suplementação de superóxido dismutase a pacientes que não produzem essa enzima é uma estratégia de tratamento que apresenta várias limitações. O presente estudo de mestrado dedicou-se a encontrar formas de produzir um sistema sintético capaz de imitar a ação da superóxido dismutase como alternativa de tratamento mais eficaz. Esse sistema consistiu em partículas esféricas extremamente pequenas contendo cério (um elemento químico presente no mineral monazita), aprisionadas no interior de uma rede altamente organizada de lipídio e água. Essa rede foi fundamental para dificultar a imediata dissolução das partículas em água, o que impediria sua utilização para os fins pretendidos. Cerio foi escolhido por ser capaz de doar e receber facilmente um elétron após formar ligação com o elemento oxigênio. Essa característica é fundamental para que possa atuar na degradação do ânion radical superóxido. A partir dos resultados obtidos, foi possível demonstrar que o sistema é ativado na presença de um componente químico presente apenas em locais no organismo onde a ação da enzima superóxido dismutase é necessária. Ensaio realizados de forma simplificada em laboratório mostraram que o sistema é capaz de imitar a ação da superóxido dismutase após ser ativado. Isto abre perspectivas promissoras para um tratamento inteligente e adaptável às necessidades do paciente no contexto de doenças causadas pela falta de superóxido dismutase no organismo. É importante ressaltar que este estudo de mestrado deteve-se no desenvolvimento e compreensão aprofundada dos aspectos químicos e físicos do sistema, podendo ser classificado como ciência básica. Ainda há um longo caminho a ser percorrido antes que esse sistema possa estar disponível no arsenal terapêutico dos médicos.

7. REFERÊNCIAS

1. Em: <https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/> Acesso em julho de 2017.
2. Yoon, J.; Knobler, C.B.; Maverick, E.F.; Cram, D.J. *Chem. Commun.* **1997**, *14*, 1303.
3. Dietrich, B.; Lehn, J.M.; Sauvage, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889.
4. Pedersen, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
5. Em: <<https://www.webofknowledge.com>> Acesso em julho de 2017.
6. Em: <https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016/> Acesso em julho de 2017.
7. Barnes, J.C.; Mirkin, C.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, 620.
8. Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89.
9. Lehn, J.-M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151.
10. Breslow, R. *Science.* **1982**, *218*, 532.
11. Riley, D. P. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2573.
12. Xie, J.; Zhang, X.; Wang, H.; Zheng, H.; Huang, Y.; Xie, J. *Trends Analyt. Chem.* **2012**, *39*, 114.
13. Heinz, H.; Pramanik, C.; Heinz, O.; Ding, Y.; Mishra, R.K.; Marchon, D.; Flatt, R.J.; Estrela-Lopis, I.; Llop, J.; Moya, S.; Ziolo, R.F. *Surf. Sci. Rep* **2017**, *72*, 1.
14. Myint, K.H.; Brown, J.R.; Shim, A.R.; Wyslouzil, B.E.; Hall, L.M. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 11582.
15. Sadhale, Y.; Shah, J.C. *Int. J. Pharm.* **1999**, *191*, 51.
16. Sadhale, Y.; Shah, J.C. *Int. J. Pharm.* **1999**, *191*, 65.
17. Ginsburg, G.S.; Atkinson, D.; Small, D.M. *Prog. Lipid Res.* **1984**, *23*, 135.
18. Lubensky, T.C. *Science* **2000**, *23*, 2146.
19. Wöhrle, T.; Wurzbach, I.; Kirres, J.; Kostidou, A.; Kapernaum, N.; Litterscheidt, J.; Haenle, J.C.; Staffeld, P.; Baro, A.; Giesselmann, F.; Laschat, S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1139.
20. van 't Hag, L.; Gras, S.L.; Conn, C.E.; Drummond, C.J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2705.
21. Barauskas, J.; Johnsson, Markus; Tiberg, F. *Nano Lett.* **2005**, *5*, 1615.
22. Cullis, P.R.; Hope, M.J.; Tilcock, C.P.S. *Chem. Phys. Lipids*, **1986**, *40*, 127.
23. Lombardo, D.; Kiselev, M.A.; Magazù, S.; Calandra, P. *Adv. Cond. Matter Phys.* **2015**, *151683*, 1.

24. Shah, J.C.; Sadhale, Y.; Chilukuri, D.M. *Adv. Drug Deliv. Rev* **2001**, *47*, 229.
- 25 Lee, K.W.Y.; Nguyen, T.-H.; Hanley, T. Boyd, B.J.; *Int. J. Pharm.* **2009**, *365*, 190.
26. Chang, D.P.; Nylander, T. In: *Self-Assembled Supramolecular Architectures: Lyotropic Liquid Crystals*. Garti, N.; Somasundaran, P.; Mezzenga, R. (Eds.); John Wiley & Sons: New Jersey, 2012, p. 289.
27. Yaghmur, A.; Kriechbaum, M.; Amenitsch, H.; Steinhart, M.; Laggner, P.; Rappolt, M. *Langmuir* **2010**, *26*, 1177.
28. Nguyen, T.H.; Hanley, T.; Porter, C.J.; Boyd, B.J. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2011**, *1*, 429.
29. Tyler, A.I.I.; Barriga, H.M.G.; Parsons, E.S.; McCarthy, N.L.C.; Ces, O.; Law, R.V. Seddon, J.M.; Brooks, N.J. *Soft Matter* **2015**, *11*, 3279.
30. Ganem-Quintanar, A.; Quintanar-Guerrero, D.; Buri, P. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2000**, *26*, 809.
31. Kulkarni, C.V.; Wachter, W.; Iglesias-Salto, G; Engelskirchen, S. Ahualli, S.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 3004.
32. Nguyen, T.H.; Hanley, T., Porter, C.J.; Boyd, B.J. *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *62*, 856.
33. Dong, Y-D.; Larson, I.; Hanley, T.; Boyd, B.J. *Langmuir* **2006**, *22*, 9512.
34. Shen, Y.; Greaves, T.L.; Kennedy, D.F.; Weerawardena, A.; Kirby, N.; Song, G.; Drummond, C.J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 21321.
35. Poletto, F.S.; Lima, F.S.; Lundberg, D.; Nylander, T.; Loh, W. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2016**, *147*, 210.
36. Lee, K.W.; Nguyen, T.H.; Hanley, T.; Boyd, B.J. *Int J Pharm.* **2009**, *365*, 190.
37. Akhlaghi, S.P.; Ribeiro, I.R.; Boyd, B.J.; Loh, W. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2016**, *145*, 845.
38. Mezzenga, R.; Meyer, C.; Servais, C.; Romoscanu, A.I.; Sagalowicz, L.; Hayward, R.C. *Langmuir* **2005**, *21*, 3322.
39. Chapman, D.; Williams, R.M.; Ladbrooke, B.D. *Chem. Phys. Lipids* **1967**, *1*, 445.
40. Glatter, O.; Kratki, O. *Small angle X-ray scattering*. Academic Press: Londres, 1982.
41. Barauskas, J.; Landh, T. *Langmuir* **2003**, *19*, 9562.
42. Dong, Y-D.; Dong, A.W.; Larson, I.; Rappolt, M.; Amenitsch, H.; Hanley, T.; Boyd, B.J. *Langmuir* **2008**, *24*, 6998.
43. Campbell, C.T.; Peden, C.H.F. *Science* **2005**, *309*, 713.
44. Fernández-García, M.; Rodríguez, J.A. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: Hoboken, **2011**.
45. Celardo, I.; Pedersen, J.Z.; Traversa, E.; Ghibelli, L. *Nanoscale* **2011**, *3*, 1411.

46. Solanki, P.R.; Kaushik, A.; Agrawal, V.V.; Malhotra, B.D. *NPG Asia Mater.* **2011**, *3*, 17.
47. Buzby, S.; Franklin, S.; Shah, S.I. In: *Synthesis, Properties, and Applications of Oxide Nanomaterials*. Rodriguez, J.A.; Fernández-García, M (Eds.), John Wiley & Sons: Hoboken, 2006, p. 119.
48. Wender, H.; Gonçalves, R.V.; Feil, A.F.; Migowski, P.; Poletto, F.S.; Pohlmann, A.R.; Dupont, J.; Teixeira, S.R. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 16362.
49. Apesteguy, J.C.; Kurlyandskaya, G.V.; Celis, J.P.; Safronov, A.P.; Schegoleva, N.N. *Mater. Chem. Phys.* **2015**, *161*, 243.
50. Hasnidawani, J.N; Azlina, H.N.; Norita, H.; Bonnia, N.N.; Ratim, S.; Ali, E.S. *Procedia Chem.* **2016**, *19*, 211.
51. Wongwailikhit, K.; Horwongsakul, S. *Mater. Lett.* **2011**, *65*, 2820.
52. Li, C.; Liu, H.; Yang, J. *Nanoscale Res. Lett.* **2015**, *10*, 144.
53. Samanta, B.; Yan, H.; Fischer, N.O.; Shi, J.; Jerry, D.J.; Rotello, V.M. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1204.
54. Szlezak, M.; Nieciecka, D.; Joniec, A; Pękała, M.; Gorecka, E.; Emo, M.; Stébé M. J.; Krysiński, P.; Bilewicz, R. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 2796.
55. Vallooran, J.J.; Bolisetty, S.; Mezzenga, R. *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 3932.
56. Beddoes, C.M.; Berge, J.; Bartenstein, J.E.; Lange, K.; Smith, A.J.; Heenan, R.K.; Briscoe, W.H. *Soft Matter* **2016**, *12*, 6049.
57. Venugopal, E.; Bhat, S.K.; Vallooran, J.J.; Mezzenga, R.; *Langmuir* **2011**, *27*, 9792.
58. Dellinger, T.M.; Braun, P.V. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 2201.
59. Em: <<http://www.rsc.org/periodic-table/element/58/ce>> Acesso em julho de 2017.
60. Mogensen, M.; Sammes, N.M.; Tompsett, G.A. *Solid State Ion.* **2000**, *129*, 63.
61. Tsunekawa, S.; Sahara, R.; Sahara, Kawazoe, Y.; Ishikawa, K. *Surf. Sci.* **1999**, *152*, 53.
62. Pourbaix, M. *Atlas of Electrochemical Equilibria in Aqueous Solutions*; National Association of Corrosion Engineers: Houston, 1974.
63. Hayes, S.A.; Yu, P.; O'Keefe, T.J.; O'Keefe, M.J.; Stoffer, J.O. *J. Electrochem. Soc.* **2002**, *149*, C623.
64. Della Mea, G.B.; Matte, L.P.; Thill, A.S.; Lobato, F.O.; Benvenuti, E.V.; Arenas, L.T.; Jürgensen, A.; Hergenröder, R.; Poletto, F.; Bernardi, F. *Applied Surf. Sci.* **2017**, *422*, 1102.
65. Zhang, C.; Grass, M.E.; McDaniel, A.H.; DeCaluwe, S.C.; Gabaly, F.E.; Liu, Z.; McCarty, K.F.; Farrow, R.L.; Linne, M.A.; Hussein, Z.; Jackson, G.S.; Bluhm, H.; Eichhorn, B.W. *Nature Mat.* **2010**, *9*, 944.

66. Karakoti, A.S.; Singh, S.; Kumar, A.; Malinska, M.; Kuchibhatla, S.V.N.T.; Wozniak, K.; Self, W.T.; Seal, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14144.
67. Yuan, Q.; Duan, H.-H.; Li, L.-L.; Sun L.-D.; Zhang, Y-W.; Yan, C-H. *J. Colloid Interface Sci* **2009**, *335*, 151.
68. Karakoti, A.S.; Kuchibhatla, S.V.N.T.; Babu, K.S.; Seal, S. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 17232.
69. Hassanzadeh-Tabrizi, S.A.; Mazaheri, M.; Aminzare, M.; Sadrnezhaad, S.K. *J. Alloys Compd.* **2010**, *491*, 499.
70. Heckman, K.L.; de Coteau, W.; Estevez, A.; Reed, K.J.; Costanzo, W.; Sanford, D.; Leiter, J.C.; Clauss, J.; Knapp, K.; Gomez, C.; Mullen, P.; Rathbun, E.; Prime, K.; Marini, J.; Patchefsky, J.; Patchefsky, A.S.; Hailstone, R.K.; Erlichman, J.S. *ACS Nano* **2013**, *7*, 10582.
71. Lee, S.S.; Song, W.; Cho, M.; Puppala, H.L.; Nguyen, P.; Zhu, H.; Segatori, L.; Colvin, V.L. *ACS Nano* **2013**, *7*, 9693.
72. Abellan, P.; Moser, T.H.; Lucas, I. T.; Grate, J.W.; Evans, J.E.; Browning, N.D. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 3831.
73. Cushing, B.L.; Kolesnichenko, V.L.; O'Connor, C.J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3893.
74. Perez, J.M.; Asati, A.; Nath, S.; Kaittanis, C. *Small* **2008**, *4*, 552.
75. Hussain, S.; Kodavanti, P.P.; Marshburn, J.D.; Janoshazi, A.; Marinakos, S.M.; George, M.; Rice, A.; Wiesner, M.R.; Garantziotis, S. *J. Biomed. Nanotechnol.* **2016**, *12*, 2139.
76. Zazzera, L.; Mader, B.; Ellefson, M.; Eldridge, J.; Loper, S.; Zabasajja, J.; Qian, J. *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 13427.
77. Kurian, M.; Kunjachan, C. *Int. Nano Lett.* **2014**, *4*, 73.
78. Hüfner, S. *Photoelectron Spectroscopy: Principles and Applications*; Springer-Verlag:Berlin, 2003.
79. Stern, E.A. In: *X-Ray Absorption*; Koningsberger, D.C.; Prins, R. (Eds.); John Wiley and Sons:Nova Iorque, 1988.
80. Heckert, E.G.; Karakoti, A.S.; Seal, S.; Self, W.T. *Biomaterials* **2008**, *29*, 2705.
81. Secerov, B.; Andric, Z.; Abazovic, N.; Krsmanovic, R.; Mitric, M.; Montene, A; Dramicanin, M.D. *Acta Chim. Slov.* **2008**, *55*, 486.
82. Bensalem, A.; Muller, J. C.; Faraday, Bozon-Verduraz, F. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1992**, *88*, 153.
83. Oberley, T.D. *Am. J. Pathol.* **2002**, *160*, 403.

84. Misra, M.K.; Sarwat, M.; Bhakuni, P.; Tuteja, R.; Tuteja, N. *Med Sci Monit.* **2009**, *15*, RA209.
85. Bennett, S.; Grant, M.M.; Aldred, S. *J Alzheimers Dis.* **2009**, *17*, 245.
86. Mateen, S.; Moin, S.; Khan, A.Q.; Zafar, A.; Fatima, N. *PLoS One.* **2016**, *11*, e0152925.
87. Kruman, I.I.; Pedersen, W.A.; Springer, J.E.; Mattson, M.P. *Exp. Neurol.* **1999**, *160*, 28.
88. Abreu, I.A.; Cabelli, D.E. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1804*, 263.
89. Celardo, I.; de Nicola, M.; Mandoli, C.; Pedersen, J.Z.; Traversa, E.; Ghibelli, L. *ACS Nano.* **2011**, *5*, 4537.
90. Korsvik, C.; Patil, S.; Seal, S.; Self, W.T. *Chem. Commun.* **2007**, *10*, 1056.
91. Celardo, I.; Pedersen, J.Z.; Traversa, E.; Ghibelli, L. *Nanoscale* **2011**, *3*, 1411.
92. Sehgal, A.; Lalatonne, Y.; Berret, J.-F.; Morvan, M. *Langmuir* **2005**, *21*, 9359.
93. Corbo, C.; Molinaro, R.; Parodi, A.; Furman, N.E.T., Salvatore, F.; Tasciotti, E. *Nanomedicine* **2016**, *11*, 81.
94. Andreescu, D.; Bülbül, G.; Özel, R.E.; Hayat, A.; Sardesai, N.; Andreescu, S. *Environ. Sci.: Nano* **2014**, *1*, 445.
95. Sayle, T.X.; Molinari, M.; Das, S.; Bhatta, U.M.; Möbus, G.; Parker, S.C.; Seal, S.; Sayle, D.C. *Nanoscale* **2013**, *5*, 6063.
96. Uttara, B.; Singh, A.V.; Zamboni, P.; Mahajan, R.T. *Neuropharmacology* **2009**, *7*, 65.
97. Mura, S.; Nicolas, J.; Couvreur, P. *Nature Materials* **2013**, *12*, 991.
98. Liu, J.; Pang, Y.; Zhu, Z.; Wang, D.; Li, C.; Huang, W.; Zhu, X.; Yan, D. *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 1627.
99. Ren, C.; Chu, L.; Huang, F.; Yang, L.; Fan, H.; Liu, J.; Yang, C. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 1313.
100. Halliwell, B.; Clement, M.V.; Long, L.H. *FEBS Lett.* **2000**, *486*, 10.
101. Forman, H.J.; Bernardo, A.; Davies, K.J.A. *Arch. Biochem. Biophys.* **2016**, *603*, 48.
102. Schlafer, M.; Brosamer, K.; Forder, J.R.; Simon, R.H.; Ward, P.A.; Grum, C.M. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **1990**, *22*, 83.
103. Bradstreet, R.B. *Anal. Chem.* **1954**, *26*, 185.
104. Sayers, D.E.; Bunker, B.A. In: *X-Ray Absorption*; Koningsberger, D.C.; Prins, R. (Eds.); John Wiley and Sons: Nova Iorque, 1988.
105. Takahasi, Y.; Sakami, H.; Nomura, M. *Anal. Chim. Acta* **2002**, *468*, 345.
106. Misra, H.P.; Fridovicci, I. *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 3170.
107. Charbgo, F.; Ahmad, M.B.; Darroudi, M. *Int. J. Nanomedicine* **2017**, *12*, 1401.
108. Roiter, Y.; Ornatska, M.; Rammohan, A.R.; Balakrishnan, J.; Heine, D.R.; Minko, S. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 941.

109. Fang, Z.; Thanthiriwatte, K.S.; Dixon, D.A.; Andrews, L.; Wang, X. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 1702.
110. Briggs, J.; Caffrey, M. *Biophys. J.* **1994**, *67*, 1594.
111. do Amaral, L.Q. *Braz. J. Phys.* **2002**, *32*, 540.
112. Atakan, V.; Chen, C.-W.; Paul, R.; Riman, R.E. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 6626.
113. Bumajdad, A.; Eastoe, J.; Mathew, A. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2009**, *147-148*, 56.
114. Trovarelli, A. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1996**, *38*, 439.
115. Zhou, Y.C.; Rahaman, M.N. *J. Mater. Res.* **1993**, *8*, 1680.
116. Bedekar, V.; Chavan, S.V.; Goswami, M.; Kothiyal, G.P.; Tyagi, A.K. *J. Alloys Compd.* **2008**, *459*, 477.
117. Steen, K.H.; Steen, A.E.; Reeh, P.W. *J Neurosci.* **1995**, *15*, 3982.
118. Doyle, M.P. *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 131.
119. Damatov, D.; Mayer, J.M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10281.
120. Figueiredo, W.T. *Elucidation of catalytic events at atomic level in Cu_xNi_{1-x}/CeO_2 ($0 < x < 1$) nanoparticles applied to the reverse water-gas shift (RWGS) reaction.* Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.
121. Chen, F.; Shen, X.; Wang, Y.; Zhang, J. *Appl Catal B* **2012**, *121-122*, 223.
122. Chen, Y.S.; Hung, Y.C.; Liao, I.; Huang, G.S. *Nanoscale Res. Lett.* **2009**, *4*, 858.
123. Dillin, D. R.; Milligan, W. O.; Williams, R. J. *J. Appl. Cryst.* **1973**, *6*, 492.
124. Li, Y.; Schellhorn, H.E. *J. Biomol. Tech.* **2007**, *18*, 185.