Ano 4, n. 12, 2011
Seção Artigos
12/07/2012

A ação dos radicais livres e o processo fisiológico de envelhecimento

José Carlos Pelielo

José Carlos Pelielo de Mattos é biólogo do Departamento de Biofísica e Biometria do Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes (IBRAG-UERJ) e professor adjunto do Departamento de Ciências Naturais do Instituto de Aplicação Fernando Rodrigues da Silveira(CAp-UERJ).

Acredita-se que o envelhecimento celular ocorra devido à exposição dos organismos vivos a diferentes fontes oxidativas, sobretudo as endógenas, ou seja, aquelas formadas durante o metabolismo do corpo. Com o passar da idade, o desequilíbrio, no organismo, entre produção de lesões e mecanismos de defesa pode levar à perda de função de proteínas importantes do metabolismo e ao consequente aparecimento de doenças, como Alzheimer, esclerose, diabetes e alguns tipos de câncer. Vamos analisar neste artigo algumas fontes oxidativas que podem contribuir para a indução de lesões no DNA e para o acúmulo de mutações ao longo da vida e, também, algumas fontes de defesa antioxidante. Além de enzimas de defesa, os organismos também possuem proteínas associadas a mecanismos de reparo de lesões oxidativas, envolvendo níveis de organização bem mais complexos, que não serão abordados.

O papel do oxigênio

Durante o processo evolutivo, o aparecimento de seres vivos capazes de aproveitar o oxigênio (O_2) da atmosfera foi fundamental para aumentar, de forma considerável, a extração da energia contida nos alimentos ingeridos. Esse modo de obtenção de energia recebeu o nome de respiração celular aeróbica, contrapondo-se à respiração anaeróbica, que não utiliza o gás oxigênio e apresenta um rendimento energético menor.

O emprego do oxigênio, contudo, pode trazer danos devido à geração de produtos chamados coletivamente de espécies reativas de oxigênio (ERO). Por causa da configuração química do oxigênio, sua redução até água (H_2O) tende a ocorrer com a adição de um elétron de cada vez, fato que pode dar origem ao radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), ao óxido nítrico ($NO^{\bullet}$), ao peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ao radical hidroxil ($OH^{\bullet}$), todos moléculas reativas. As ERO são geradas também por outros processos além da respiração, como, por exemplo, a fagocitose, a ativação de leucócitos e a metabolização de determinadas drogas.

Os organismos aeróbicos apresentam, no interior das células, uma enzima que catalisa, em uma única etapa, a redução do oxigênio absorvido até água. Trata-se da citocromo oxidase, que promove essa reação sem que haja a formação de espécies intermediárias. Mesmo assim, cerca de 5% do oxigênio que consumimos na respiração é reduzido pela adição de 1 elétron de cada vez (em etapas monoeletrônicas) e, portanto, a todo momento, as células estão produzindo ERO.

A ação dos radicais livres

O termo radical livre faz referência justamente a átomos ou moléculas altamente reativos, como o $O_2^{\bullet-}$, o $NO^{\bullet}$ e o $OH^{\bullet}$, que contêm número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. O não emparelhamento de elétrons da última camada faz com que essas espécies químicas tenham grande instabilidade eletrônica e, por essa razão, mesmo tendo meia-vida muito curta, apresentem grande capacidade reativa, a fim de captar um elétron para sua estabilização.

O radical hidroxil é considerado o mais reativo dentre eles, sendo capaz de reagir com diferentes moléculas e de produzir lesões próximo ao local onde é gerado. O ataque de $OH^{\bullet}$ a proteínas pode produzir oxidação de aminoácidos e até mesmo reações cruzadas entre proteínas diferentes, resultando em fragmentação da cadeia polipeptídica. A geração de $OH^{\bullet}$ perto do DNA pode ter como consequência a quebra da dupla fita e a perda de bases nitrogenadas.

O óxido nítrico é um radical livre gerado normalmente pelo organismo, por meio do metabolismo do aminoácido arginina. Em níveis fisiológicos, o $NO^{\bullet}$ é um agente vasodilatador e importante neurotransmissor. Quando em excesso, pode estar envolvido na produção de lesões oxidativas em proteínas. O óxido nítrico também está relacionado aos mecanismos de defesa celular, pois é produzido por macrófagos no ataque a patógenos. Porém, a reação do $NO^{\bullet}$ com a enzima citocromo oxidase interrompe a cadeia respiratória, principal via de obtenção de energia dos organismos aeróbicos.

O radical superóxido é gerado durante o metabolismo celular, em reações que ocorrem no interior das mitocôndrias durante a cadeia respiratória, ou produzido por células fagocitárias como função de defesa contra microrganismos. Um estado fisiológico de produção excessiva de radical superóxido pode levar a aumento da pressão arterial e a aterosclerose. Grande parte do $O_2^{\bullet-}$ formado no organismo é degradado pela enzima superóxido dismutase em oxigênio e peróxido de hidrogênio.

Sobre o peróxido de hidrogênio, há uma particularidade: embora seja considerado uma espécie reativa de oxigênio, não é um radical livre, pois não apresenta elétrons desemparelhados em sua última camada. Porém, ele pode reagir com íons ferro e com outros íons metálicos e produzir radical hidroxil.

Mecanismos de defesa

Estima-se que cada célula humana sofra, em média, 10^4 lesões por dia como consequência do metabolismo endógeno. Extrapolando para o total de células no organismo (cerca de 10^{13}), pode-se ter uma ideia do número de lesões geradas diariamente e da importância do controle e defesa contra esses danos. Em todos os organismos aeróbicos estudados até hoje, foram encontradas enzimas com função de defesa contra os efeitos das ERO. Dentre elas, podem-se citar a superóxido dismutase, a catalase e a glutationa peroxidase. A primeira catalisa a dismutação do ânion superóxido, gerando H_2O_2 que, por sua vez, é convertido em água pela ação tanto da catalase quanto da glutationa peroxidase.

A amplitude dos efeitos lesivos sobre as células pode ser reduzida pela presença de compostos conhecidos como aceptores de radicais livres, como a vitamina E (alfa-tocoferol), a vitamina C (ácido ascórbico) e a glutationa.

A vitamina E inibe a peroxidação de lipídeos, protegendo principalmente as membranas celulares e as lipoproteínas. Os óleos vegetais (amendoim, soja, milho, girassol) e o gérmen de trigo são importantes fontes de vitamina E. Observe-se, porém, que a luz e o calor são fatores que promovem a degradação da vitamina E presente nos alimentos e, quando ingerido ao mesmo tempo, o ferro reduz a disponibilidade dessa vitamina no organismo.

As frutas cítricas são excelentes fontes de vitamina C, mas devem ser ingeridas frescas, pois o ácido ascórbico é rapidamente oxidado em contato com o oxigênio. Um destaque deve ser feito: de fato, o papel do ácido ascórbico no processo de estresse oxidativo ainda não está muito bem esclarecido. Enquanto se atribui à vitamina C papel antioxidante, em uma reação direta com radicais livres, em altas concentrações e na presença de metais de transição como cobre e ferro, ela atua como agente redutor e produz $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 e $OH^{\bullet}$.

A glutationa é um composto formado em um processo que envolve várias etapas enzimáticas, tendo uma ação direta sobre diversos radicais livres ou atuando como substrato para a enzima glutationa peroxidase. Ela desempenha um papel-chave na eliminação de substâncias consideradas tóxicas ao organismo (detoxificação), como as ERO e os radicais livres. Sintetizada no fígado, ela é um tripeptídeo composto de glutamato, glicina e cisteína. A concentração hepática da cisteína é inferior àquela dos outros aminoácidos. A cisteína é o aminoácido limitante de velocidade na produção da glutationa, sendo que a administração de quantidades adequadas de cisteína na dieta pode ajudar a dar suporte à produção de glutationa e às defesas antioxidantes. A proteína de soro de leite hidrolisada* constitui melhor fonte de cisteína (2,3%), quando comparada à proteína de soja (1,2%) e à proteína de leite total (0,9%).

Palavras finais

A ação dos radicais livres nos organismos aeróbicos é inevitável, pois faz parte de um processo fisiológico natural. Entretanto, considerando os mecanismos de defesa que também estão presentes, conclui-se que a seleção de uma dieta variada, rica em frutas frescas e vegetais, e com alto teor proteico, pode contribuir contra a produção excessiva dessas moléculas, diminuindo assim o risco de mutagênese relacionado ao envelhecimento.

Referências

HALLIWELL, B. & GUTTERIDGE, J. M. C. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, 2007.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova* 29 (1), 113-126, 2006.

Schneider, C. D.; Oliveira, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 10 (4), 314-318, 2004.

NOTA:

[*] A proteína de soro de leite é um subproduto da fabricação queijo, que era eliminado até há pouco tempo. Na verdade, o que simplesmente chamamos de “proteína” é, na realidade, um arranjo complexo de muitas subfrações proteicas, que incluem a beta-lactoglobulina, a alfa-lactoalbumina, as imunoglobulinas, os glicomacropeptídeos, a albumina sérica bovina e os peptídios secundários, como as lactoperoxidases, a lisozima e a lactoferrina. As proteínas do soro são, geralmente, encontradas sob a forma de pó em suplementos alimentares.