

RADICAIS DE OXIGÉNIO EM BIOLOGIA

CARLOS MANSO

Instituto de Química Fisiológica. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa. Portugal

RESUMO

O autor revê o problema dos radicais químicos em geral e o dos radicais de oxigénio em particular. Analiza as consequências patológicas para o organismo, lipoperoxidação, doença das radiações e envelhecimento.

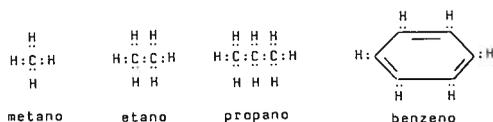
SUMMARY

Oxygen radicals in biology

The Autor reviews the problem of radicals in general and of oxygen radicals in particular. He describes the pathological consequences for the organism, lipoperoxidation, radiation disease and aging.

MOLÉCULAS E RADICAIS ORGÂNICOS

Em química orgânica aprendemos que as uniões entre os átomos se fazem por partilha de dois electrões. Obtemos assim moléculas estáveis de estrutura linear ou cíclica:



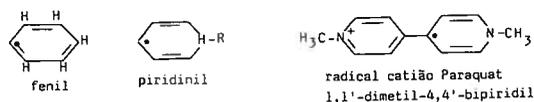
Estas moléculas, tal como as descrevemos, são inertes, isto é dificilmente participam em reacções químicas.

Elas tornam-se activas sob a forma de radicais, contendo electrões desemparelhados. Os radicais orgânicos podem resultar de compostos de estrutura linear ou cíclica, denominados respectivamente alquil e aril (de aromático):

Radicais alquil:



Radicais aril:

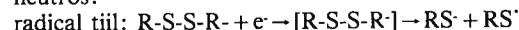


NATUREZA DOS RADICAIS LIVRES

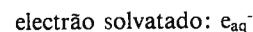
Um radical livre é uma espécie com número ímpar de electrões independentemente de a carga ser positiva, negativa ou neutra.

Como exemplos vejamos os seguintes:

neutros:



aniões:

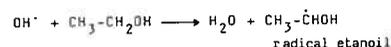


catiões:

caso do Paraquat

A reactividade dos radicais é muito variável. Entre os mais reactivos temos o cloreto (Cl[•]) e o hidroxil (OH[•]).

Outros são menos reactivos. Vejamos um exemplo de reacção entre o radical hidroxil e o álcool:



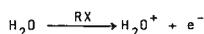
MECANISMOS DE INICIAÇÃO DE REACÇÕES DE RADICAIS

A formação de radicais tem início de diversos modos:

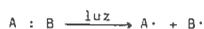
1. Homólise de ligações fracas: é o caso de um composto A:B que se separa espontaneamente em 2 radicais, A[•] e B[•].



2. Acção de radiações ionizantes: os raios X e os raios gamma, incidindo sobre um composto, podem fazer sair um electrão, gerando um radical:



3. Fotólise: caso em que uma radiação de menor energia, luz visível ou ultravioleta, actuando sobre uma molécula em que as ligações sejam fracas, origina a sua homólise:



4. Transferência de um electrão de um metal (Cu⁺, Fe²⁺) ou de um composto orgânico para outro composto:



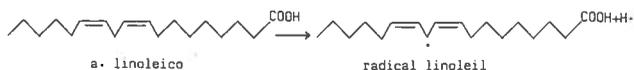
5. Acção de poluentes como o ozono (O₃) o óxido nítrico (NO₂) ou o singlete oxigénio (¹O₂). Serão analisados adiante.

6. Processos enzimáticos: numerosos enzimas são geradores de radicais de oxigénio, como veremos adiante.

A FORMAÇÃO DE HIDROPERÓXIDOS LIPÍDICOS

Um ácido gordo não saturado (LH) contém uma estrutura divinilmetano (-HC=CH-CH₂-CH=CH-) muito susceptível à abstracção de hidrogénio (H[•]) gerando um radical livre. Por exemplo, no caso do ácido linoléico, a abstracção de H[•], vai originar o radical linoleil, cuja estrutura electrónica vai depois sofrer rearranjos vários:

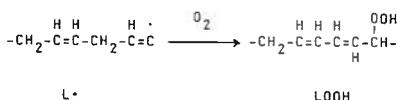
Iniciação:



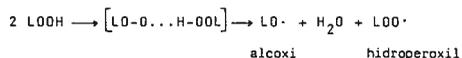
Rearranjos



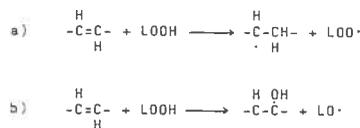
Na presença de oxigénio um radical de um ácido gordo não saturado (L[•]) pode reagir com oxigénio, produzindo um lipohidroperóxido (LOOH):



Duas moléculas de LOOH, reagindo entre si, podem formar novos radicais:



Um lipoperóxido pode ainda reagir com duplas ligações, gerando radicais diversos:

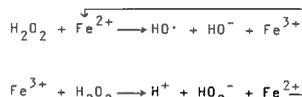


Finalmente o rearranjo de um lipoperóxido complexo pode ter como resultado a formação de lipoperoxil:



TRANSFERÊNCIA DE UM ELECTRÃO A PARTIR DE IÕES METÁLICOS

Certos metais como o cobre e o ferro, cedem e recebem facilmente electrões, podendo gerar radicais por este processo. Em 1934 foi descrito o ciclo de Haber-Weiss, que leva à produção de grande número de radicais hidroxil:



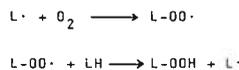
Vê-se que o ião ferroso forma radicais hidroxil a partir do peróxido de hidrogénio, numa sequência cíclica, cujo factor limitante é a quantidade de H₂O₂ presente.

REACÇÕES DE INICIAÇÃO, PROPAGAÇÃO E TERMINAÇÃO

Reacção de iniciação é qualquer processo que desencadeia a formação de um radical livre:

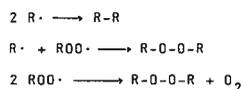


A reacção de propagação resulta do facto de o radical livre poder por sua vez ir gerar radicais a partir de moléculas com que reage:



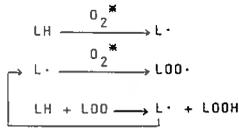
A reacção de propagação continuará até ser consumido o oxigénio presente.

A reacção de terminação surge quando reagem entre si espécies que tenham tendência a formar produtos estáveis:



Actuando sobre aminoácidos e proteínas causam alterações de diversos aminoácidos (cisteína, tirosina, lisina, triptofano) de que resulta inactivação e desnaturação de enzimas.

Actuando sobre lípidos, contendo ácidos gordos não saturados (LH) originam a formação de radicais vários em ciclo de amplificação, que só pára quando o oxigénio ou os lípidos são totalmente consumidos:



Os hidroperóxidos de ácidos gordos não saturados são instáveis e têm tendência a clivar em fragmentos de 3 a 5 carbonos.

Os fragmentos de 3 carbonos são em parte obtidos sob a forma de malonildialdeído (MDA): $\text{O}=\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$.

Este é extremamente lesivo, em virtude de poder fazer pontes entre duas moléculas de proteínas ou de aminolípidos através dos seus grupos amina.

A PEROXIDAÇÃO DOS LÍPIDOS DA MEMBRANA

Uma membrana celular tem fosfolípidos contendo ácidos gordos não saturados. Estes inflectem nos pontos das ligações duplas, deixando espaços para as proteínas.

Uma intensa lipoperoxidação faz desaparecer as ligações duplas, pelo que os ácidos gordos adquirem conformação rectilínea. Os radicais $\text{LO}\cdot$ tendem a unir-se formando compostos do tipo LO-OL , ou seja unem-se dois ácidos gordos adjacentes. Formam-se radicais hidroxil, potentes oxidantes que causam abstracção de hidrogénio ($\text{LH} + \text{OH}\cdot \rightarrow \text{L}\cdot + \text{H}_2\text{O}$) e formam água numa zona altamente hidrofóbica. Finalmente a fragmentação dos ácidos gordos gera malonil dialdeído que vai reagir com os azotos das cefalinas. Se estes processos forem suficientemente intensos causam a destruição da membrana.

O ENVELHECIMENTO

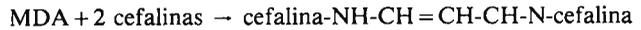
Já há muito tempo os histopatologistas conheciam os pigmentos de lipofuscina, também chamado pigmento da idade, ou ceróide. Ele acumula no miocárdio à velocidade de 0,6% do volume intracelular por década. Tem uma fluorescência específica que permite quantificá-lo por fluorimetria.

Ele é o produto de reacção de lípidos peroxidados com proteínas desnaturadas, precipita e não é degradado.

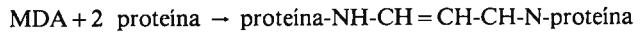
A peroxidação dos microsomas e dos mitocondrios gera partículas semelhantes.

Recentemente verificou-se que a sua estrutura química era variável, mas que nela estava presente a sequência de átomos $-\text{N}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$.

Admite-se que um ácido gordo não saturado de um fosfolípido sob a acção de O_2^* gere um lipohidroperóxido, cuja decomposição origina MDA. Este reage com duas fosfatidiletanolaminas (cefalinas) formando um dímero:



De igual modo pode reagir com proteínas:

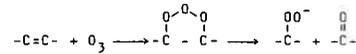


são estes agregados macromoleculares insolúveis que precipitam e formam no seu conjunto os pigmentos fluorescentes de lipofuscina.

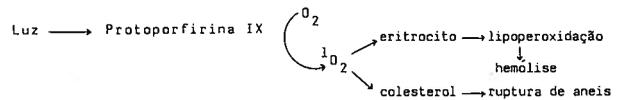
A POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA

Uma das consequências nocivas da civilização industrial é a libertação de Ozono (O_3) para a atmosfera.

Este reage com compostos insaturados formando moléculas cíclicas instáveis, geradoras de radicais hidroperóxil:



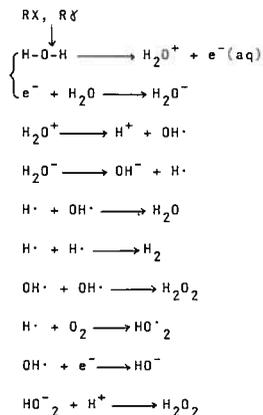
Também o singlete oxigénio é formado na atmosfera por acção da luz U.V. em difracção. Ele pode ainda resultar da acção de radiações sobre as porfirinas. É um potente hemolizante e pode ainda causar ruptura dos anéis de colesterol e de hormonas esteroides:



DOENÇA DAS RADIAÇÕES

Está hoje provado que as radiações de alta energia (RX , $\text{R}\gamma$) actuam por libertarem electrões de diversas moléculas.

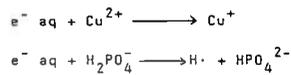
Por este motivo são chamadas radiações ionizantes: o seguinte esquema exemplifica o resultado da sua acção em relação à água:



As radiações ionizantes incidindo sobre uma molécula de água forçam a saída de um electrão, que fica livre, envolvido por moléculas de água. Gera-se assim o radical H_2O^+ . O e^- reage com outra molécula de água, formando o radical H_2O^- . Estes radicais são instáveis e tendem a decompor-se, gerando protões (H^+) radicais hidroxil ($\text{OH}\cdot$) oxidrilos (OH^-) e átomos de hidrogénio ($\text{H}\cdot$).

Das interações destes resulta a formação de outros radicais, designadamente de peróxido de hidrogénio (H₂O₂).

O electrão solvatado e⁻(aq) pode ainda reagir com metais ou com outros compostos, mudando o seu estado de oxidação redução:



CONCLUSÕES

A geração de radicais de oxigénio é um processo fisiológico, inofensivo, quando devidamente controlado no organismo.

Contudo a sua produção em condições anormais, ou por ser excessiva ou mal controlada, pode ser a causadora de numerosos estados patológicos. Estas situações podem ser desencadeadas pela ingestão ou inalação de substâncias tóxicas, venenos, compostos químicos vários transformados por poluentes, ou até medicamentos susceptíveis de intervir em processos de oxidação-redução. Finalmente as radiações ionizantes intervêm como factores extremamente importantes na produção de inúmeros radicais.

As consequências da geração incontrolada de radicais de oxigénio são altamente deletérias para o organismo: lesão das membranas do eritrocito podem ser causadoras de hemólise, lesão do hepatocito pode ser causadora de necrose hepática, dos ilheus pode levar à necrose das células B, provocando diabetes. É de notar que os compostos utilizados habitualmente na indução de diabetes experimental são em regra potentes geradores de radicais de oxigénio.

Este desgaste intenso pode ser evitado, porém um desgaste mais subtil ocorre dia a dia, levando à formação de lipofuscina, o pigmento da velhice.

Poder-se-ia pensar que utilizando medicamentos antioxidantes como a vitamina E e outros, se poderia prolongar a vida. É porém necessário lembrar que a geração de espécies activas de oxigénio é um processo necessário à vida. A sua supressão poderia causar inconvenientes de grande importância.

Está já hoje demonstrado que o excesso de superóxido dismutase interfere com as normais funções do cérebro. Este facto foi confirmado, quando se verificou que os doentes com trissomia 21 têm excessiva produção deste enzima neutralizante do superóxido e do hidroxil.

Um último ponto que queremos mencionar é o da sua relação com a carcinogénese, pelo menos experimental.

Muitos carcinogénios são compostos policíclicos, transformados no organismo em epóxidos por acção do citocromo P-450, tornando-se susceptíveis de entrar em reacções redox.

Até que ponto a sua actividade mutagénica e carcinogénica depende da geração de radicais é assunto hoje em discussão.

Temos pois por um lado os radicais que nos permitem viver e pensar e que ao mesmo tempo nos vão desgastando e contribuindo para o encurtamento da nossa vida.

BIBLIOGRAFIA

1. ARCHIBALD, F. S. e FRIDOVICH, I.: *Acta Médica Portuguesa* 1983; 4: 101-102.
2. MANSO, C.: *O Médico* 1980; 96: 139-151.
3. MIRA, L.; AZEVEDO, M.; MANSO, C.: *Revista Portuguesa de Bioquímica Aplicada* 1978 n.ºs 6-7-8-9: 273-180.
4. PRYOR, W. A.: In *Free Radicals in Biology*, Vol I (Ed. Pryor W. A.), 1976; 1-49, Academic Press, New York.
5. HILL, A. A. O.: In *Oxygen Free Radicals and Tissue Damage* (Ciba Found. Symp. 65 (new series), 1979; 5-17, Excerpta Medica, Amsterdam.
6. MEAD, J. F.: In *Free Radicals in Biology*. Vol I (Ed. Pryor W. A.), 51-68, Academic Press, New York.
7. FRIDOVICH, I.: *Science* 1978; 201: 875-880.
8. CHOW, C. K.: *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32: 1066-1081.
9. POWERS, H. J. e THURNHAM, D. I.: *Biochem. Soc. Trans.* 1980; 8: 8-9.

Pedido de separatas: Carlos Manso
Instituto de Química Fisiológica
Faculdade de Medicina de Lisboa
1600 Lisboa. Portugal.