

Radicais Livres e Oxidantes: O Patinho Feio da Ciência



Você provavelmente deve conhecer a história do patinho feio, um conto de fadas publicado em 1843, do famoso escritor dinamarquês Hans Christian Andersen, autor de outras histórias conhecidas, como "O Soldadinho de Chumbo" e "A Pequena Sereia". Caso você não se lembre do conto, já que você deve ter lido ou escutado o mesmo quando ainda era uma criança pequena, aqui vai um resumo: No meio de uma ninhada de patos nasceu um patinho diferente dos outros, grande, desajeitado e cinzento, enquanto todos os outros eram amarelinhos. Por ser tão diferente dos outros ele sofria com o desprezo dos outros animais, sofrendo maus-tratos de todos por ser considerado feio. Entretanto, após muito sofrimento, o patinho feio cresceu e descobriu que na verdade ele era um cisne, se tornando assim uma das mais belas das aves, sendo admirado por suas penas brancas, suas grandes asas e seu longo e sinuoso pescoço! Ok, depois de refrescar sua memória, eu aposto que você agora está pensando: "Tudo bem, mas o que um conto de fadas para crianças tem a ver com ciência, ou com radicais livres e oxidantes?". Pois bem, meu caro leitor, irei explicar, e para isso vamos começar do básico:

O que são radicais livres e oxidantes?

Um radical livre pode ser definido como um átomo, molécula ou íon que contém um elétron desemparelhado na sua última camada eletrônica, a chamada camada de valência. Eles podem ser formados inicialmente pela quebra de ligações covalentes através de fissão homolítica, um processo no qual cada fragmento da molécula retém um dos elétrons, que pode ser catalisado por luz UV (fotólise), calor (termólise) ou radiação (radiólise), casos mais comuns extracelularmente, ou então a partir de outros

radicais livres participando de reações de transferência de elétrons, as chamadas reações de óxido-redução. Esse segundo caso é o mais comum de levar a formação de radicais livres intracelularmente, tendo a mitocôndria como principal fonte, devido a presença da cadeia transportadora de elétrons, que utiliza essas reações de óxido-redução para transferir elétrons de um composto para outro até chegar ao oxigênio, de modo a obter energia. A presença desse elétron desemparelhado nessas moléculas confere uma alta reatividade (na maioria dos casos, mas alguns radicais são estáveis e não tão reativos), e faz com que eles se encaixem na categoria de oxidantes. Isso significa que eles tem uma tendência a atacar outras moléculas e roubar um elétron delas, fazendo com que elas sejam oxidadas (percam um elétron) enquanto o radical seja reduzido (ganhe um elétron), configurando uma reação de óxido-redução, citada acima. Assim, uma maneira interessante de estudar a grande variedade de radicais livres existentes é através de seus potenciais de redução, ou seja, a força que essa molécula tem para roubar elétrons para si, uma medida de sua reatividade. A classe dos oxidantes abrange outras moléculas além dos radicais livres, chamadas de não-radicais, que normalmente são formadas ou participam de reações dos radicais livres, e são tão importantes quanto eles.

Relative reactivity of selected radical and non-radical oxidants

Oxidant	Reduction potential (E° , V)	k_{GSH} ($M^{-1} s^{-1}$) ^c
Radicals (one electron)^a		
$NO^\bullet/\beta NO^-$	-0.80	non detectable
RS^\bullet/RS^- (Cys)	0.92	8.0×10^8
$O_2^{\bullet-}, 2H^+/H_2O_2$	0.94	~ 10 to 10^3
$HO_2^{\bullet-}, H^+/H_2O_2$	1.06	n.d.
$ROO^\bullet, H^+/ROOH$	1.00	n.d.
NO_2^\bullet/NO_2^-	1.04	3.0×10^7
$RO^\bullet, H^+/ROH$	1.60	n.d.
$CO_3^{\bullet-}, H^+/HCO_3^-$	1.78	4.6×10^7
$O_3^{\bullet-}, 2H^+/H_2O, O_2$	1.80	7.0×10^7
$HO^\bullet, H^+/H_2O$	2.31	1.0×10^{10}
Non-radicals (two electron)^b		
$ONOOH, H^+/NO_2^-, H_2O$	1.40	6.6×10^2
$HOCl, H^+/Cl^-, H_2O$	1.28	3.0×10^7
$H_2O_2, 2H^+/2 H_2O$	1.77	0.9

Da imagem acima, mostrando os potenciais de redução de diversos radicais livres, podemos tirar uma importante lição: Os radicais livres são diferentes! Apesar de terem propriedades gerais semelhantes cada um possui sua reatividade particular, indicando que eles irão ter capacidade de reagir com moléculas diferentes, e portanto não são "farinha do mesmo saco". Infelizmente, mesmo no meio científico, alguns termos são usados para "resumir" os radicais livres, como ROS (Reactive Oxygen Species - Espécies Reativas de Oxigênio), para indicar radicais derivados de reações do oxigênio ou RNS (Reactive Nitrogen Species - Espécies Reativas de Nitrogênio), para indicar radicais derivados de reações do nitrogênio. Se olharmos bem, podemos ver que o radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) possui um potencial de redução muito menor que o radical

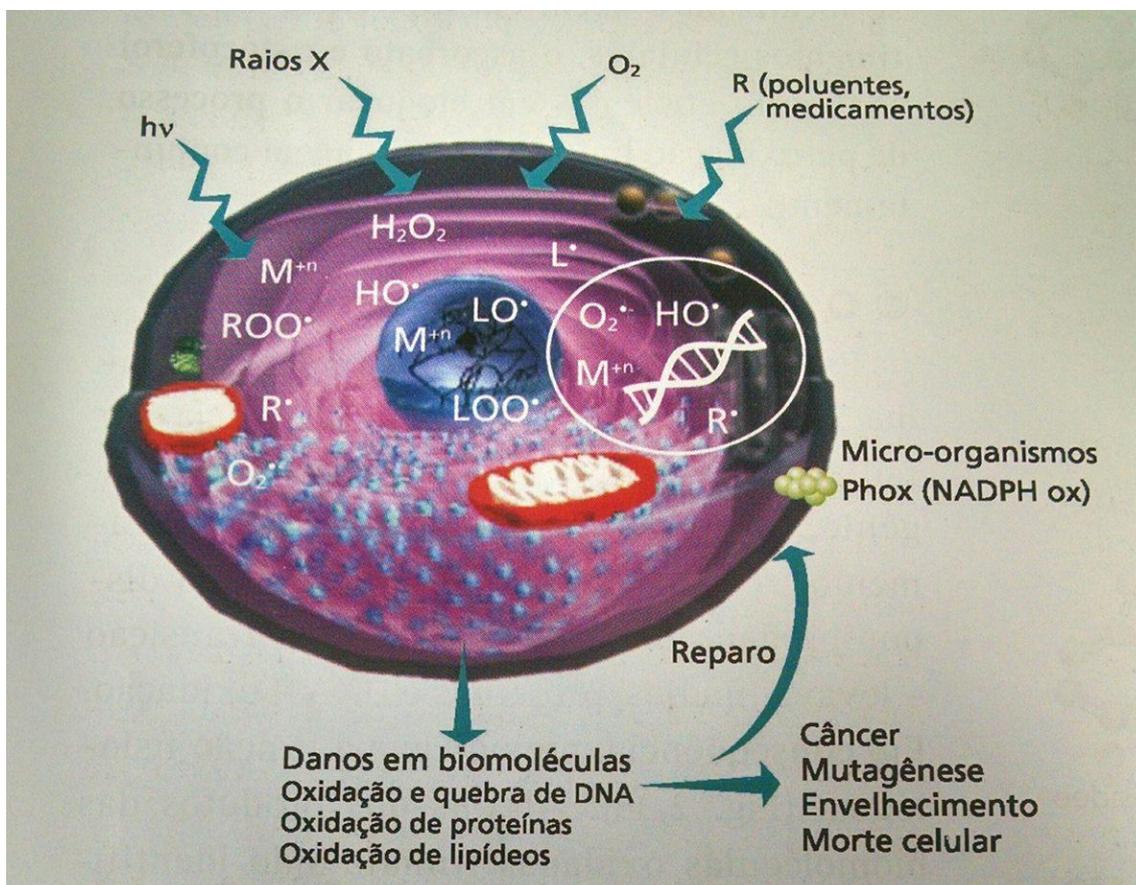
hidroxila (HO^\bullet), e portanto irão realizar ações diferentes, sendo que ambos são derivados do oxigênio!

Radicais Livres: O Patinho Feio

Bem, agora que conhecemos melhor o que são radicais livres e como eles funcionam e surgem, podemos voltar a entender porque a história dessas moléculas é como um conto de fadas. Os radicais livres já "nasceram" sendo desprezados e desacreditados, principalmente pelo seu nome. Na época os químicos orgânicos tinham como definição de radical um grupo de dois ou mais átomos que permaneciam combinados quando passavam de uma molécula para outra, ou seja, não se podia isolá-los e encontrá-los livres, e portanto esse novo conceito de radical livre era uma heresia! Hoje, esses "radicais orgânicos" são chamados de grupos funcionais, como o grupo metil ($-\text{CH}_3$) e amina ($-\text{NH}_2$). Além disso, existia o problema de que o conceito de radicais livres, por existirem isoladamente mesmo sem oito elétrons em sua camada de valência, desafiava o conceito de carbono tetravalente e da regra do octeto, que estavam sendo muito úteis para explicar diversos fenômenos químicos, o que gerava mais rejeição ainda. Para completar, sabiam que eles eram formados a partir de radiação, como a liberada na explosão da usina nuclear de Chernobyl, um dos fatores ambientais mais prejudiciais para o homem! Desde seu surgimento os radicais livres estavam fadados a serem um patinho feio.

No início do estudo dos radicais livres, todas as descobertas da área foram voltadas para os efeitos tóxicos que estes causavam nos organismos vivos. No século XVIII dois cientistas foram os primeiros a mostrar os efeitos tóxicos do oxigênio (radical livre que possui dois elétrons desemparelhados), Joseph Priestley mostrou que plantas e camundongos morriam em atmosfera de oxigênio, e Carl Scheele notou que ervilhas não cresciam nessa mesma condição. E de fato os radicais livres tem efeitos deletérios em organismos vivos, principalmente em nós, os seres humanos. Nós somos um aglomerado de células, que por sua vez são formadas principalmente por três macromoléculas (ou moléculas grandes): lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos; e os radicais livres, devido a sua capacidade oxidante e alta reatividade, conseguem interagir com todas essas moléculas. Lipídeos, mais conhecidos como gorduras, componentes de alimentos como a manteiga, são os principais componentes das membranas de nossas células, nossos "muros". Essas membranas tem uma permeabilidade seletiva, permitindo assim que apenas o que é necessário entre e saia da célula, mantendo o que é essencial para seu funcionamento dentro, e o que é tóxico fora, sendo essenciais para a vida. Na presença de radicais livres esses lipídeos são oxidados e inicia-se a reação de peroxidação lipídica, um processo que pode gerar ainda mais radicais livres, que irão reagir com outros lipídeos, podendo formar ligações cruzadas entre eles, entre lipídeos e proteínas, ou então degradando os mesmos, causando um aumento na rigidez da membrana celular e comprometendo seu funcionamento. As proteínas são as "máquinas" ou "engrenagens" presentes em nossas células, que realizam todo o trabalho necessário para que as reações celulares ocorram e que a vida seja mantida. Assim como no caso dos lipídeos, os radicais livres podem causar a oxidação das proteínas,

resultando na sua quebra, na adição ou remoção de grupos da estrutura delas, e modificando suas cargas. Para funcionar corretamente as proteínas precisam adotar um certa conformação no espaço, ou seja, ela vai se dobrando até atingir o formato que permite a ela executar sua função, e isso é feito a partir da interação de seus grupos, alguns se atraindo e outros se repelindo. Assim, a adição ou remoção de grupos e modificação de carga causadas pelos radicais livres pode fazer com as proteínas deixem de funcionar, e se uma máquina ou engrenagem para, a fábrica toda pode desabar, levando a morte celular. Por último, e não menos importante, temos os ácidos nucleicos, o DNA, nosso código genético. A molécula de DNA é como nosso manual de instruções, é nela que está escrita toda a informação de como cada proteína deve ser montada, como ela deve funcionar. Novamente, os radicais livres podem oxidar o DNA, causando lesões como quebras, que levam a mutações, ou seja, alterações nas informações necessárias para que a célula funcione, o que tem consequências graves!



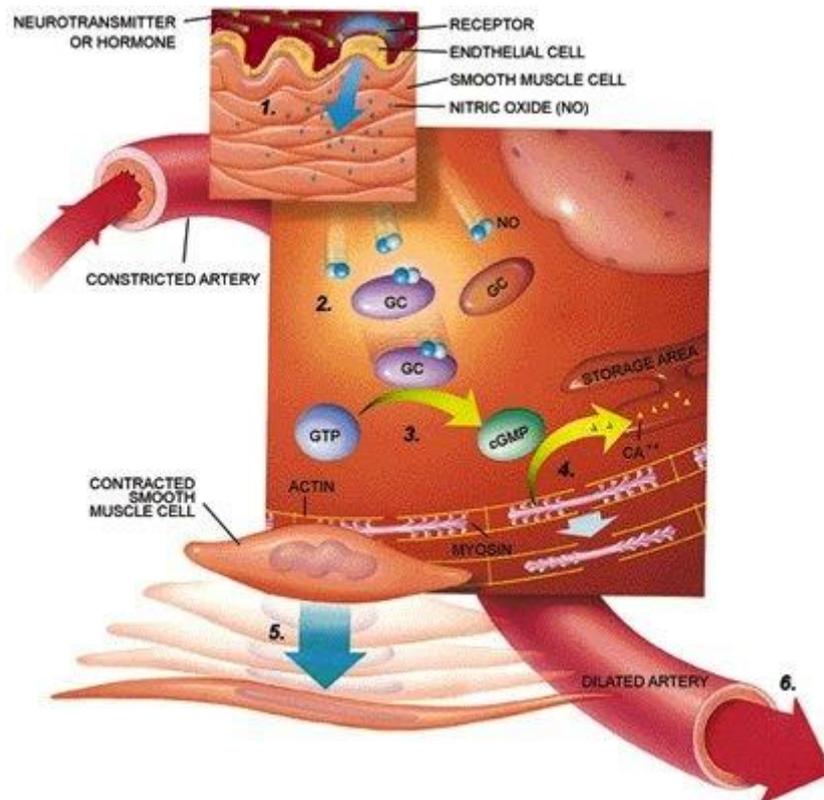
Para lidar com todos esses problemas, já que os radicais livres são produzidos o tempo todo intracelularmente, as nossas células desenvolveram mecanismos antioxidantes para se livrar deles. Antioxidantes são moléculas capazes de inibir a oxidação de outras moléculas, interrompendo a reação de óxido-redução, que podem ser sintetizados endogenamente, como a glutathiona, ou obtidos através de nossas dietas, como algumas vitaminas. Além deles, desenvolvemos enzimas antioxidantes, capazes de catalisar reações que neutralizam radicais livres, além de enzimas de reparo de DNA, especializadas em corrigir os erros causados pela oxidação do mesmo.

Assim, o excesso radicais livres estão associados a diversas doenças, como câncer (mutações no DNA), doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer (mutações no DNA e danos em proteínas que podem promover agregamento), infartos, AVCs, arteriosclerose e até mesmo como um dos causadores do envelhecimento. Portanto, acredito que agora você está totalmente convencido de que os radicais livres são um patinho muito feio, e quer eles o mais longe possível de você, com todo o desprezo que merecem, certo?

Radicais Livres: O Cisne Branco

Agora vamos ver o outro lado dessa história, e como o nosso patinho feio se transforma em um belo cisne. Pense bem, a natureza é algo extremamente complexo, mas muito bem organizada, onde tudo funciona de um jeito certo para se encaixar no todo. Nós seres humanos somos o resultado de milhões de anos de evolução e adaptação ao ambiente em que vivemos, e uma dessas adaptações foi realizarmos a respiração aeróbia, utilizando o oxigênio como acceptor final de elétrons na cadeia transportadora, para obter energia. Você acha que faz sentido depois de toda essa evolução nós nos tornarmos totalmente dependentes de uma molécula tóxica, que pode gerar outras mais tóxicas ainda, para podermos sobreviver? Faz sentido nosso próprio corpo produzir essas moléculas? Isso me parece suicídio!

Pois é, na verdade os radicais livres são muito úteis para nós, podemos dizer até que essenciais a vida. Descobertas mais recentes, algumas das quais até renderam o Prêmio Nobel de Medicina de 1998, mostraram que alguns radicais livres podem atuar como mensageiros celulares, transmitindo uma informação de uma molécula para outra (modificando uma proteína de modo a ativá-la ou inativá-la pela oxidação), e assim atuando em processos de sinalização para que a célula passe a realizar um processo específico. Um dos principais exemplos disso é o óxido nítrico (NO^\bullet), o responsável pelo Nobel citado acima, que foi descoberto como tendo ação vascular, exercendo um efeito vasodilatador. Ele foi caracterizado com um fator liberado pelas células endoteliais que forram os vasos sanguíneos, como resposta a um hormônio, induzindo o relaxamento das células musculares subjacentes, propiciando o controle do tônus muscular e um maior fluxo de sangue. Um dos efeitos causados por esse processo é a ereção peniana, e portanto, sem óxido nítrico não iríamos conseguir nos reproduzir! Além disso, essa descoberta nos permitiu criar medicamentos para a impotência, como o Viagra, e para tratamento de ataques cardíacos, como as moléculas "doadoras" de óxido nítrico, que dilatam as artérias e veias e aliviam os sintomas da doença.



Outra atividade fisiológica muito importante mediada por radicais livres é a defesa contra patógenos. Algumas células do nosso sistema imune possuem enzimas especializadas em sintetizar alguns radicais como o superóxido e óxido nítrico em condições de inflamação, como na presença de bactérias, que serão utilizados então para eliminar esses microorganismos, danificando os mesmos e acabando com a infecção. Portanto, sem os radicais estaríamos provavelmente indefesos contra a imensa variedade de microorganismos que existem no planeta, e não poderíamos sobreviver! Esses são alguns exemplos de atividades fisiológicas importantes mediadas por radicais livres, e ainda podemos citar algumas aplicações práticas e industriais, como a produção de borracha, que se utiliza de propriedades de reações radiculares, envolvendo as fases de iniciação, propagação e terminação, para produzir polímeros.

Portanto, podemos ver que com o passar do tempo os radicais livres passaram de um produto totalmente indesejado, extremamente tóxico a vida, para um componente essencial de nosso metabolismo e dos processos fisiológicos. Ou seja, assim como no conto de fadas, eles nasceram como um patinho feio, totalmente indesejados, e se tornaram um lindo cisne branco, de alta importância para a homeostase (equilíbrio) celular. E essa é a palavra chave, equilíbrio! Os radicais livres são tóxicos mas ao mesmo tempo essenciais para a vida, e uma quantidade equilibrada deles e seus combatentes, os antioxidantes, é necessária para que tenhamos uma vida saudável e longa.

Referências

Ohara Augusto e Sayuri Miyamoto. "Oxygen Radicals and Related Species". Principles of Free Radical Biomedicine. Vol. 1, Capítulo II (2011).

Ohara Augusto. "Radicais Livres: bons, maus e naturais". Oficina de Textos (2006).