



O ESTRESSE OXIDATIVO E O ENVELHECIMENTO CELULAR - UMA REVISÃO

OXIDATIVE STRESS AND CELLULAR AGING – A REVIEW

Theresa Christine Figueiras Russo Aragão¹

João Martins Aragão Filho²

RESUMO

O intrincado fenômeno do envelhecimento tem gerado ao longo do tempo uma miríade de hipóteses. Os modernos gerontologistas têm uma nova concepção onde o envelhecimento é definido como um processo adaptativo, não causado somente por simples fatores ou processos, mas por um processo multifatorial modulado pela interação entre fatores genéticos e ambientais. A maior corrente da causa do envelhecimento é o conceito popular de que a raiz do envelhecimento é o estresse oxidativo. No entanto, esse conceito pode ser interpretado de inúmeras formas. A Teoria do envelhecimento por radicais livres ganhou credibilidade com a identificação em 1969 da enzima superóxido dismutase (SOD) que forneceu a primeira evidência obrigatória da geração in vivo do ânion superóxido ($O_2^- \cdot$). O uso da SOD com uma ferramenta para localizar sítios subcelulares da geração de $O_2^- \cdot$, levou a realização do fortalecimento da referida teoria, indicando que as mitocôndrias são a principal fonte de oxidantes endógenos. O termo estresse oxidativo deriva significativamente da força básica que extrai a oxidação pelo seu poder oxidante, o oxigênio, elemento essencial para o suporte do metabolismo aeróbico e da vida. Numerosos estudos documentam uma nítida relação entre oxidantes e alterações em estruturas e funções, em todos os níveis, molecular, celular, tecidual, sistemas e órgãos. Estudos moleculares realizados com o estresse oxidativo têm mostrado que há alteração na regulação gênica durante o envelhecimento, fato que comprova a natureza inseparável do estresse oxidativo do nível genético. Entretanto, embora a acumulação de danos e a modulação genética sejam considerados excelentes marcadores dos efeitos do estresse, não significa a causa direta do envelhecimento. Para melhor entender tais processos foi realizado no presente artigo um review abordando os tipos de agentes oxidantes que causam o estresse oxidativo em células humanas e a relação desse fenômeno com o envelhecimento e morte. Mecanismos de defesa contra agentes oxidantes também foram comunicados.

Palavras-chave: Espécies Reativas de Oxigênio. Enzimas antioxidativas. Sistema antioxidante não-enzimático. Envelhecimento.

SUMMARY

The intricate phenomenon of aging has generated a myriad of hypotheses over time. Modern gerontologists have a new conception where aging is defined as an adaptive process, not caused only by simple factors or processes, but by a multifactorial process modulated by the interaction between genetic and environmental factors. The most widely held cause of aging is the popular concept that the root cause of aging is oxidative stress. However, this concept can be interpreted in numerous ways. The free radical theory of aging gained credibility with the identification in 1969 of the enzyme superoxide dismutase (SOD), which provided the first compelling evidence for the in vivo generation of superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$). subcellular processes of $O_2^{\cdot -}$ generation, led to the strengthening of the aforementioned theory, indicating that mitochondria are the main source of endogenous oxidants. The term oxidative stress derives significantly from the basic force that extracts oxidation through its oxidizing power, oxygen, an element essential for supporting aerobic metabolism and life. Numerous studies document a clear relationship between oxidants and changes in structures and functions, at all levels, molecular, cellular, tissue, systems and organs. Molecular studies carried out with oxidative stress have shown that there is a change in gene regulation during aging, a fact that proves the inseparable nature of oxidative stress at the genetic level. However, although damage accumulation and genetic modulation are considered excellent markers of the effects of stress, they do not represent the direct cause of aging. To better understand these processes, a review was carried out in this article covering the types of oxidizing agents that cause oxidative stress in human cells and the relationship between this phenomenon and aging and death. Defense mechanisms against oxidizing agents have also been reported.

Keywords: Reactive Oxygen Species. Antioxidative enzymes. Non-enzymatic antioxidant system. Aging.

¹*Professora aposentada do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará. Governo do Estado do Ceará, Brasil. Doutora em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Ceará, Brasil.*

²*Graduando do Curso de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, Brasil.*

INTRODUÇÃO

A característica mais relevante do envelhecimento do organismo é o declínio funcional progressivo, incluindo a perda de respostas adaptativas ao estresse ao longo do tempo. A complexidade destes mecanismos básicos naturais é o maior empecilho para que se entenda o processo biológico irreversível associado ao envelhecimento. O intrincado fenômeno do envelhecimento tem gerado ao longo do tempo uma miríade de hipóteses. Os modernos gerontologistas têm uma nova concepção onde o envelhecimento é definido como um processo adaptativo, não causado somente por simples

fatores ou processos, mas por um processo multifatorial modulado pela interação entre fatores genéticos e ambientais (YU; CHUNG, 2006 apud ARAGÃO, 2007).

A maior corrente da causa do envelhecimento é o conceito popular de que a raiz do envelhecimento é o estresse oxidativo. No entanto, esse conceito pode ser interpretado de inúmeras formas. O termo estresse oxidativo deriva significativamente da força básica que extrai a oxidação pelo seu poder oxidante, o oxigênio, elemento essencial para o suporte do metabolismo aeróbico e da vida. Numerosos estudos documentam uma nítida relação entre oxidantes e alterações em estruturas e funções, em todos os níveis, molecular, celular, tecidual, sistemas e órgãos. Estudos moleculares realizados com o estresse oxidativo têm mostrado que há alteração na regulação gênica durante o envelhecimento, fato que comprova a natureza inseparável do estresse oxidativo do nível genético. Entretanto, embora a acumulação de danos e a modulação genética sejam considerados excelentes marcadores dos efeitos do estresse, não significa a causa direta do envelhecimento. A via mais direta para mostrar a casualidade entre o estresse oxidativo e o envelhecimento poderá ser a exploração do processo do envelhecimento na ausência do estresse oxidativo, o que significa estar fora o oxigênio, uma prática impossível (YU; CHUNG, 2006).

Os milhões de anos de processo de evolução tem ensinado que a vida aeróbica envolve extremos processos adaptativos para sobreviver num ambiente com oxigênio. Desde a vida de organismos procariotos a dos complexos eucariotos têm sido desenvolvidos elaboradas sequências de mecanismos adaptativos para a regulação da homeostase do oxigênio. Desse modo, a longevidade de uma espécie muito provavelmente depende do seu ajuste ao ambiente oxidativo e aos desafios, isto é, sua habilidade adaptativa. No período do estágio de adaptação, o oxigênio devia funcionar como defesa aos organismos contra a irradiação e a ameaça oxidativa. Um modo para determinar a eficácia da estratégia de sobrevivência sob condições de estresse oxidativo leva a seguinte indagação: de que forma organismos aeróbicos adaptados ao ambiente com oxigênio contornaram os potenciais danos dos radicais livres e de outros derivados reativos relacionados aproveitando-os em benefício da sua fisiologia?

De modo adicional, a determinação de formas de estratégias como mecanismos celulares protetores para minimizar danos oxidativos pela regulação da reatividade do radical livre. Teoricamente, segundo Yu & Chung (2006) é possível que se os sistemas de defesa são completamente funcionais para anular os danos oxidativos, o estresse oxidativo não deveria ser a maior ameaça para a sobrevivência dos organismos. No entanto, as bases do princípio das condições da subsistência, proveram sistemas de defesa de organismos com capacidade adaptativa como a maior estratégia contra o estresse oxidativo. Os processos adaptativos aos estressores foram documentados em uma série de estudos com animais, provindo várias respostas para dúvidas sobre os vários estágios ou fases de adaptação (YU; CHUNG, 2006).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 The Free Radical Theory

No ano de 1956, o pesquisador Denham Harman indicou que os radicais livres produzidos durante a respiração aeróbica causam danos oxidativos acumulativos, resultando no envelhecimento e morte. O referido cientista estabeleceu um paralelo entre os efeitos do envelhecimento e a radiação ionizante, incluindo mutagênese, câncer e graves danos celulares. Harman hipotetizou que a geração de radicais endógenos de oxigênio ocorre *in vivo*, como produto redox químico enzimático, especulando que essas enzimas estão envolvidas na direta utilização do oxigênio molecular, particularmente as que contêm ferro. Finalmente Harman hipotetizou que traços de ferro e outros metais que catalisam reações oxidativas *in vivo* e cadeias de reações peroxidativas podem estar nesse processo, tendo analogia com os princípios *in vitro* de polímeros químicos. Estava sendo desenhada a *The Free Radical Theory* (BECKMAN; AMES, 1998 apud ARAGÃO, 2007).

A Teoria do envelhecimento por radicais livres ganhou credibilidade com a identificação em 1969 da enzima superóxido dismutase (SOD) que forneceu a primeira evidência obrigatória da geração *in vivo* do ânion superóxido ($O_2^- \bullet$). O uso da SOD com uma ferramenta para localizar sítios subcelulares da geração de $O_2^- \bullet$, levou a realização do fortalecimento da referida teoria, indicando que as mitocôndrias são a principal fonte de oxidantes endógenos (BECKMAN; AMES, 1998 apud ARAGÃO, 2007).

Nesse sentido, gerontologistas têm observado a longo do tempo que espécies com alto metabolismo tem um curto potencial de tempo de vida ("Maximum life span potential" - MLSP). A compreensão de que o consumo de energia pela mitocôndria pode resultar na produção de $O_2^- \bullet$, interliga a teoria do radical livre irrevogavelmente com a teoria da vida. A respiração, associada com a grande geração de radicais de oxigênio, leva ao envelhecimento (BECKMAN; AMES, 1998 apud ARAGÃO, 2007).

2.2 Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)

Espécies reativas de oxigênio (ROS) são encontradas em todos os sistemas biológicos. As ROS são formas parcialmente reduzidas do oxigênio atmosférico (O_2), resultando tipicamente da excitação do O_2 para formar oxigênio singleto (O_2^1) ou da transferência de um, dois ou três elétrons do O_2 para formar, respectivamente, radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ou radical hidroxila (HO^-). Contrastando com oxigênio atmosférico, as ROS podem promover a destruição oxidativa da célula. Em condições fisiológicas do metabolismo celular aeróbio, o O_2 sofre redução tetravalente, com aceitação de quatro elétrons, resultando na formação de H_2O . Normalmente, a redução completa do O_2 ocorre na mitocôndria, e a reatividade das ROS é neutralizada com a entrada dos quatro elétrons. Durante esse processo, são formados intermediários reativos como (FERREIRA, 2003):

- i. Radicais superóxido ($O_2^- \bullet$), que ocorre em quase todas as células aeróbicas formado após a primeira redução do O_2 ;
- ii. Hidroperoxila ($HO_2 \bullet$), que representa a forma protonada do radical superóxido, ou seja, possui o próton hidrogênio, com fortes evidências de que é mais reativo

que o superóxido, por sua maior facilidade em iniciar a destruição de membranas biológicas;

- iii. Hidroxila ($\text{OH}\cdot$), que é considerado a ROS mais reativa em sistemas biológicos;
- iv. Peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que, apesar de não ser um radical livre, pela ausência de elétrons desemparelhados na última camada, é um metabólito do oxigênio extremamente deletério, porque participa da reação que produz o $\text{OH}\cdot$. O H_2O_2 tem vida longa, é capaz de atravessar camadas lipídicas, pode reagir com membranas e com proteínas.

De acordo com Ferreira & Matsubara (2003), a combinação extremamente rápida do $\text{OH}\cdot$ com metais ou outros radicais no próprio sítio onde foi produzido confirma sua alta reatividade. Ainda, se a radical hidroxila for produzida próximo ao DNA e a este DNA estiver fixado um metal, poderão ocorrer modificações de bases purínicas e pirimidínicas, levando à inativação ou mutação do DNA. Outra possibilidade é o radical hidroxila inativar várias proteínas (enzimas e membrana celular), ao oxidar seus grupos sulfidrilas ($-\text{SH}$) a pontes dissulfeto ($-\text{SS}$), podendo também iniciar a oxidação dos ácidos graxos polinsaturados das membranas celulares (lipoperoxidação).

2.3 ROS, mitocôndria e o envelhecimento

As mitocôndrias são a maior fonte de ROS intracelular, tendo um aumento considerável de produção destas espécies reativas durante o envelhecimento. Dessa forma, a cadeia respiratória é considerada uma das maiores fontes endógenas de ROS, indicando que essas organelas são alvos de danos oxidativos. Os efeitos deletérios das ROS podem ser responsáveis por prejuízo funcional das mitocôndrias observado durante o envelhecimento. Dessa forma, as proteínas mitocondriais representam excelentes alvos para modificações oxidativas e perda de função. Proteínas mitocondriais podem ser danificadas ou inibidas por condições oxidativas de várias formas como: oxidação direta de aminoácidos por ROS, como a oxidação de resíduos de cisteína para formar pontes dissulfeto, oxidação de resíduos arginina, lisina, proteínas e resíduos de treonina com formação de grupos carbonilas nas cadeias laterais (BULTEAU, 2006).

ROS são produzidas em condições normais de respiração, mas, podem aumentar consideravelmente em resposta a uma larga faixa de condições anormais, incluindo exposição aos estresses bióticos e abióticos. Os marcadores da reatividade de ROS concernentes a moléculas biológicas, incluem lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Porém, quando ROS mitocondriais formadas excedem os níveis normais, promover consequências para a célula, incluindo a alteração de expressão de genes e eventualmente a PCD - morte celular programada (BULTEAU, 2006 apud ARAGÃO, 2007).

A acumulação de danos ao DNA mitocondrial causados pelas ROS causam decréscimo na função mitocondrial e contribuem com doenças e o envelhecimento (RHOADS ET AL, 2006).

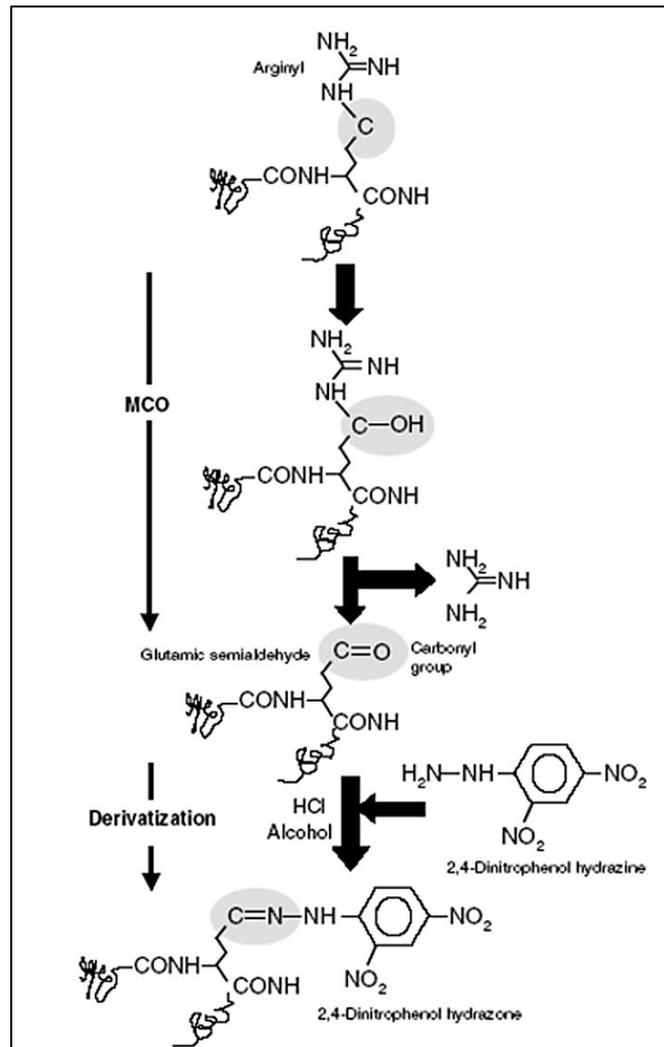
2.4 ROS, proteínas e o envelhecimento

Oxidantes em geral produzem modificações em proteínas levando à perda da função e aumentando a taxa de degradação das proteínas oxidadas. Proteínas severamente oxidadas parecem ser substratos de difícil ubiquitinação, primeiro agregando-se e então formando ligações cruzadas que as tornam altamente resistentes à proteólise. A incapacidade de degradar proteínas extensivamente oxidadas pode contribuir para o acúmulo de agregados proteicos que ocorre, sobretudo durante o processo de envelhecimento. Uma importante consequência biológica da oxidação de proteínas é a oxidação posterior do DNA pelos peróxidos formados. Desta forma, a geração inicial de peróxidos nas proteínas nucleares, tais como as histonas, pode promover um dano subsequente ao DNA, incluindo ligações cruzadas DNA-proteína e mutações (RONSEIN ET AL., 2006).

A formação de peróxidos em uma proteína pode resultar em danos subsequentes a outras proteínas. Estes danos incluem inativação enzimática. A remoção de peróxidos das células pela catalase é de suma importância para a vida. A oxidação de proteínas mediada por radicais livres resulta na formação de grupos carbonila em quantidades que refletem a intensidade do estresse oxidativo. A formação de grupos carbonila em resíduos de aminoácidos com resultado de reações com radicais livres é bem documentada (Figura 1). A formação da carbonila é uma marcação para a degradação e turnover da proteína e pode levar a inativação enzimática da proteína ativa. A formação de grupos carbonila ocorre durante o envelhecimento normal. A formação de carbonila é aumentada por estresse oxidativo e associado a várias doenças, incluindo doença de Alzheimer e artrite reumática (NYSTROM, 2005 apud ARAGÃO, 2007).

Um grande número de estudos tem mostrado que a carbonilação de proteínas aumenta com o envelhecimento de células, organelas e tecidos de várias espécies e em muitos casos, a carbonilação tem sido relacionada ao envelhecimento. Em muitos casos, o nível de proteínas carboniladas danificadas tem sido associado com o envelhecimento fisiológico ou com a expectativa de vida do organismo em relação ao seu envelhecimento cronológico. A tarefa da identificação de fatores que causam o envelhecimento relacionando-o a carbonilação tem sido difícil, pois são muitas possibilidades envolvidas com o processo do envelhecimento como, o declínio do sistema de defesa antioxidante, o aumento da produção de ROS, a diminuição da capacidade de remoção de proteínas oxidadas ou o aumento da susceptibilidade do de proteínas ao ataque oxidativo. Análises bioquímicas revelaram que grupos carbonila introduzidos nas cadeias laterais de específicos aminoácidos num centro ativo que dispara as etapas iniciais da degradação de enzimas. Estudos paralelos com o envelhecimento de animais são similares, identificando a carbonilação oxidativa como um importante fator na função e remoção da proteína (NYSTROM, 2005).

Figura 1. Carbonilação e derivatização de aminoácidos de cadeia lateral de uma proteína. Um esquema que demonstra a derivatização pelo 2,4-diitrofenil hidrazina. O resultado, 2,4-dinitrofenol hidrazona, que pode ser detectado por anticorpos específicos monoclonal ou policlonal.



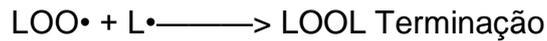
Fonte: Adaptado de Nystrom (2005).

2. 5 ROS e a oxidação de lipídios

A membrana celular é um dos componentes mais atingidos pelas ROS em decorrência da peroxidação lipídica, que acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares. Conseqüentemente, ocorre perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas. A lipoperoxidação também pode estar associada aos mecanismos de envelhecimento e do câncer (FERREIRA,2004 apud ARAGÃO, 2007).

A lipoperoxidação é uma reação em cadeia, representada pelas etapas de iniciação, propagação e terminação. Estas etapas estão apresentadas nas reações seguintes, onde L representa o lipídio (FERREIRA,2004):





A reação começa com o sequestro do hidrogênio do ácido graxo polinsaturado (LH) da membrana celular. Esse sequestro pode ser realizado pelo $\text{OH}\cdot$ ou pelo $\text{LO}\cdot$ (radical alcóxila), com conseqüente formação do $\text{L}\cdot$ (radical lipídico). Na primeira equação de propagação, o $\text{L}\cdot$ reage rapidamente com o O_2 , resultando em $\text{LOO}\cdot$ (radical peróxila), que, por sua vez, sequestra novo hidrogênio do ácido graxo polinsaturado, formando novamente o $\text{L}\cdot$ na segunda equação de propagação. O término da lipoperoxidação ocorre quando os radicais ($\text{L}\cdot$ e $\text{LOO}\cdot$) produzidos nas etapas anteriores propagam-se até destruírem-se a si próprios. A lipoperoxidação pode ser catalisada por íons ferro, por conversão de hidroperóxidos lipídicos (LOOH) em radicais altamente reativos (alcóxila, $\text{LO}\cdot$ e peróxila, $\text{LOO}\cdot$), que, por sua vez, iniciam nova cadeia de reações, denominada ramificação. Essas reações, que podem ser rápidas ou lentas, dependem da valência do ferro (FERREIRA,2004):



O radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$) é freqüentemente reconhecido como a espécie iniciadora e a mais importante da lipoperoxidação (FERREIRA,2004).

2.6 Antioxidantes

Segundo Halliwell & Gutteridge (1989), antioxidantes são quaisquer substâncias que, quando presentes em pequenas concentrações, comparadas com aqueles substratos oxidáveis, significativamente retardam ou inibem a oxidação deste substrato e podem agir em diferentes níveis da sequência oxidativa. Estas substâncias antioxidantes podem ser de natureza enzimática ou não-enzimática. Os antioxidantes podem ser classificados como enzimáticos e não enzimáticos.

2.6.1 Antioxidantes não enzimáticos

Os antioxidantes não enzimáticos como ácido ascórbico, glutatona, α -tocoferóis e carotenoides ocorrem em altas concentrações nos vegetais. O ácido ascórbico é necessário in vivo como cofator de várias enzimas, sendo a mais impressionante propriedade química do ascorbato, a sua habilidade para agir como agente redutor (doador de elétrons), participando ainda da regeneração da forma reduzida e antioxidante da vitamina E (α -tocoferol), um importante antioxidante não-enzimático, considerado o maior antioxidante lipossolúvel presente em todas as membranas celulares atuando na proteção contra a lipoperoxidação. Já a vitamina A tem pouca ação antioxidante e é incapaz de agir sobre o oxigênio singleto, mas seu precursor, o β -caroteno, é o mais eficiente ligante desta forma reativa de oxigênio encontrada na natureza e pode agir como antioxidante. A ubiquinona, os flavonoides e outros compostos fenólicos de origem vegetal são importantes antioxidantes não enzimáticos.

Também há vários nutrientes essenciais de origem mineral, que participam do processo antioxidante em associação com enzimas. São eles, zinco, cobre, manganês, selênio e ferro (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1989 *Apud* ARAGÃO, 2007).

Antioxidantes presentes em extratos de plantas vêm atraindo cada vez mais a atenção dos consumidores e o uso de plantas com propriedades farmacológicas também chama a atenção dos pesquisadores, pois, as plantas medicinais desempenham um papel muito importante na saúde pública. A associação do estresse oxidativo a várias condições patológicas já é um fato. Tem sido bem documentado nesses últimos anos, uma quantidade substancial de evidências indicando o papel chave das Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) como grandes responsáveis pelo envelhecimento e pelas doenças degenerativas associadas ao envelhecimento e condições patológicas como, aterosclerose, doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer, Esclerose Amiotrófica Lateral, doença de Parkinson, Síndrome de Down e outras como câncer, doenças cardiovasculares, catarata, declínio do sistema imune e disfunções cerebrais (ARAGÃO, 2010).

2.6.2 Antioxidantes enzimáticos

2.6.2.1 As superóxidos dismutases

A superóxido dismutase (SOD, EC 1.15.1.1) tem papel fundamental na defesa do organismo contra as espécies reativas de oxigênio, pois atua na remoção do radical superóxido. A SOD dependente do cobre-zinco (SOD Cu,Zn) é muito estável e parece estar presente em praticamente todas as células eucarióticas (plantas ou animais). A SOD Cu,Zn eucariótica, tem massa molecular de 32.000 Da e é constituída de duas subunidades proteicas idênticas, com um átomo de cobre e um de zinco em cada uma delas. O cobre sofre oxidações e reduções alternadas durante a dismutação do superóxido, enquanto o zinco atua na estabilização da proteína. A SOD Cu,Zn, a forma citoplasmática da SOD, tem sido localizada também, em cloroplastos e suas propriedades têm sido marcadamente resistentes às pressões seletivas, podendo-se distinguir a enzima obtida de fungos, plantas, aves e mamíferos com facilidade. As superóxidos dismutases dependente do manganês (SODs Mn) são proteínas mitocondriais, tanto em animais como em plantas, formam homotetrâmeros cuja massa molecular é de 40.000 Da e contêm manganês nos seus sítios ativos. A sua atividade diminui em pH alcalino (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2000).

2.6.3 Catalases

As catalases são proteínas amplamente distribuídas nos organismos vivos, estando presentes em bactérias, alguns eucariotos inferiores, fungos, animais e vegetais (ORENDI ET AL., 2001).

Uma das mais importantes enzimas antioxidantes é a catalase (oxirredutase $H_2O_2:H_2O_2$, CAT, EC 1.11.1.6), uma enzima tetrâmera presente em todos os organismos aeróbicos, protegendo esses organismos contra os efeitos tóxicos do H_2O_2 e outras espécies reativas do oxigênio (SCANDALIOS, 1993). A

CAT apresenta quatro subunidades idênticas, cada uma com massa molecular aproximadamente de 56-60 kDa (GUAN; SCANDALIOS,1992). Porém, existem relatos de catalases heterotetrameras (TURLEY, 1990).

A atividade catalítica da catalase pode ser inibida por superóxido, azida, cianeto de hidrogênio (HCN), não sendo, entretanto, inibida por outros íons cianetos (CN⁻). No entanto, o inibidor mais usado é o aminotriazol. Com relação ao pH, pode-se observar uma diminuição da sua atividade abaixo de pH 4,0. Na faixa de pH 4,0 a 8,5, a atividade da enzima permanece constante (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1989).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há diversas comprovações científicas relativas ao envelhecimento celular por ação de agentes oxidantes e, embora haja um sistema de defesa contra esses agentes, danos aos sistemas ocorrem ao longo do tempo de exposição à essas espécies reativas de oxigênio, sendo estas acumulativas nos tecidos e órgãos humanos. Como forma de proteção, antioxidantes não-enzimáticos como ácido ascórbico, glutathione, α -tocoferóis e carotenoides, os quais ocorrem em altas concentrações nos vegetais são efetivos e podem aumentar a longevidade devido à ação antioxidante. O ácido ascórbico é necessário *in vivo* como cofator de várias enzimas, tendo também a função de agente redutor (doador de elétrons); participa da regeneração da forma reduzida e antioxidante da vitamina E (α -tocoferol), um importante antioxidante não-enzimático, considerado o maior antioxidante lipossolúvel presente em todas as membranas celulares atuando na proteção contra a lipoperoxidação. Já os flavonoides e outros compostos fenólicos de origem vegetal são importantes antioxidantes não enzimáticos e auxiliam no combate contra os danos causados pelas ROS. Há vários nutrientes essenciais de origem mineral, que participam do processo antioxidante em associação com enzimas como o zinco, cobre, manganês, selênio e ferro. O organismo conta principalmente com um potente sistema antioxidativo enzimático com elegantes enzimas antioxidativas que auxiliam o corpo a minimizar as taxas de ROS. A complexa ação desses agentes antioxidantes não-enzimáticos e enzimáticos no organismo minimizam danos e aumentar a longevidade.

REFERÊNCIAS

ARAGÃO, T. C. F. R. **Danos Oxidativos e o Envelhecimento de Sementes de feijão Caupi**. Universidade Federal do Ceará. Centro de Ciências. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular. Curso De Pós-Graduação Em Bioquímica. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2007.

ARAGÃO, T. C. F. R. **Avaliação do Potencial Antioxidante em cinco espécies de plantas do Sertão Central, Quixadá, Ceará**. Edital FUNCAP/CNPq 07/2010 – Programa Primeiros Projetos – PPP/FUNCAP/CNPq. Faculdade de Educação, Ciências e Letras do Sertão Central (FECLESC). Universidade Estadual do Ceará (UECE), 2007.

BECKMAN, K.B.; AMES, B.N. Free Radical Theory of Aging matures. **The Physiological Reviews**, v.78,p.,n.2,1998.

BULTEAU A.L., LUKE,I.; SZWEDA, B.; FRIGUET,B.A. Mitochondrial protein oxidation and degradation in response to oxidative stress and aginganne. **Experimental gerontology**,v.41,p.653–657, 2006.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas ao sistema de defesa e estresse oxidativo. **Artigo de revisão**,v.,p., 2003.

FRIDOVICH. Superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochemistry* v. 44, p. 147–159, 1977.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in Biology and Medicine**, v.,p. 543, 1989.

HALLIWELL, B; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford University Press, 2000.

KHANNA- CHOPRA, R., SABARINATH, S. Heat-stable chloroplastic Cu /Zn superoxide dismutase in *Chenopodium murale*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 320, p. 1187–1192, 2004.

KRANNER,I.; BIRTIĆ, S. ANDERSON, K.M. HUGH; PRITCHARD,W. Glutathione half-cellreduction potential: a universal stress marker and modulator of programmed cell death? **Free radical biology & medicine**, v.,p., 2006.

NYSTRO,T.M.N. Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence. **The embo journal**,v. 24, p.1311–1317, 2005.

PETRIV,O. I.; RACHUNBINSKI,R.A. Lack of Peroxisomal Catalase Causes a Progeric Phenotype in *Caenorhabditis elegans*. *The Journal of Biological Chemistry*, v.279,p.19996-20001, 2004

RONSEIN, G.E.;MIYAMOTO,S.;BECHARA,E.; DI MASCIO,P.;MARTINEZ,G.R. Oxidação de proteínas por oxigênio singlete: mecanismos de dano, estratégias para detecção e implicações biológicas. **Química Nova**, v. 29,p.563-568. 2006

SCANDALIOS, J.G. Oxygen stress and superoxide dismutases. **Plant Physiology**, v.101, p.7-12, 1993.

YU,B.P.; CHUNG,H.Y. **Adaptive mechanisms to oxidative stress during aging mechanisms of ageing and development**,v.127,p. 436–443, 2006.