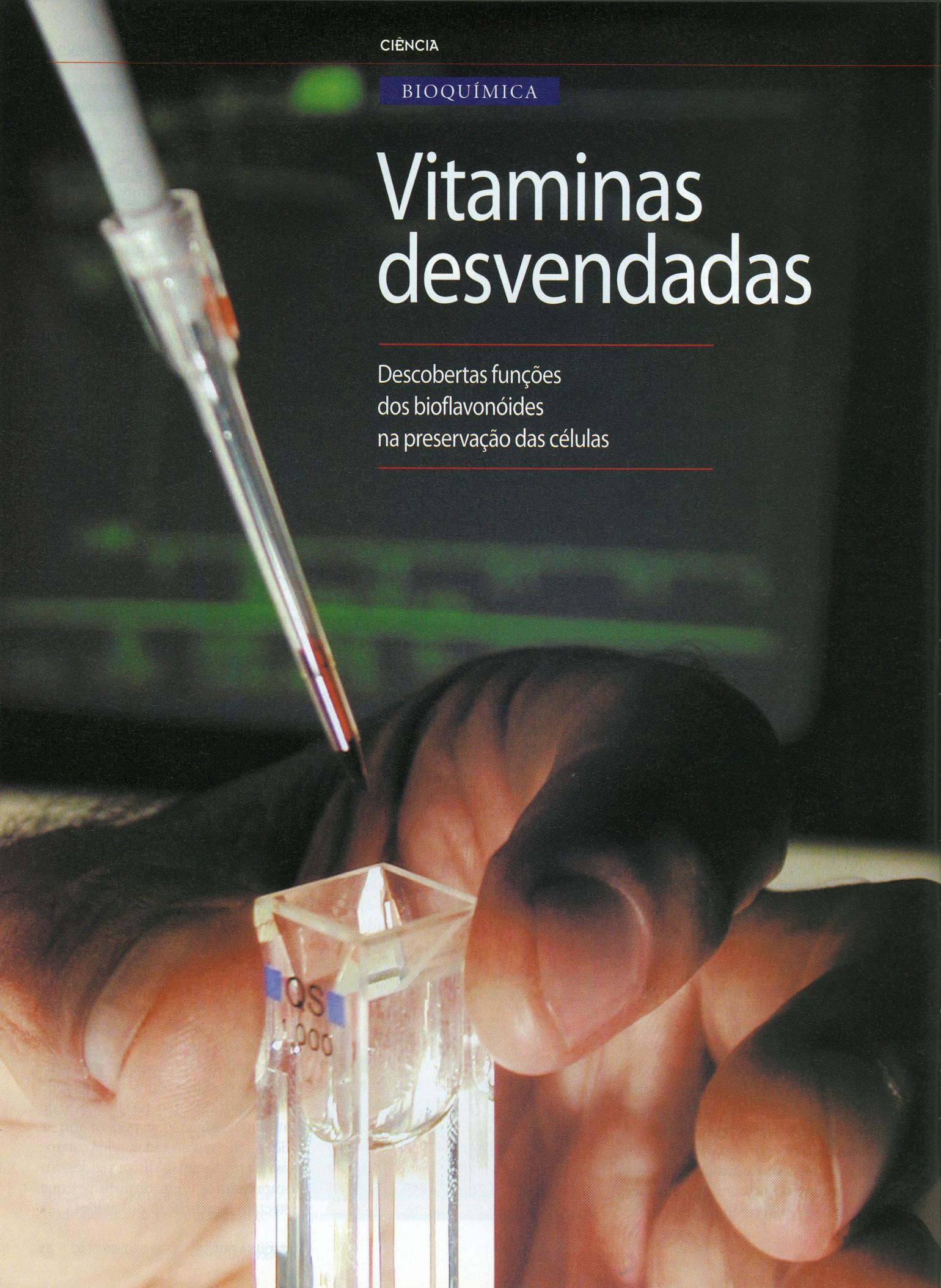


Vitaminas desvendadas

Descobertas funções
dos bioflavonóides
na preservação das células



O canadense Brian John Bandy fez o caminho inverso de muitos pesquisadores brasileiros: saiu de seu país ao terminar o doutorado para prosseguir a carreira aqui. Veio em 1996, fez pós-doutoramento no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP) e voltou para o Canadá no ano seguinte. Atraído de novo pelo Brasil, reinstalou-se em 1998 para uma segunda temporada no mesmo instituto. Nesse vaivém, concluiu um estudo que aumentou a importância de um grupo de substâncias, os bioflavonóides, antes vistas apenas como vitaminas. Bandy mostrou que são muito mais que isso: protegem as células animais do envelhecimento e da morte prematura. O artigo assinado por ele e por seu supervisor, Ettelvino Bechara, foi a capa da edição de agosto do *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, dos Estados Unidos.

Os resultados atestam pela primeira vez o papel essencial dos bioflavonóides nas reações de produção de energia dentro da célula e indicam como as vitaminas agem conjuntamente em benefício do organismo. Encontrados em extratos de plantas e abundantes, por exemplo, no chá verde (*Camellia sinensis*) e no vinho tinto, os flavonóides – chamados de bioflavonóides quando vistos como nutrientes – atuam em conjunto com a vitamina C ou ascorbato, também encontrada em frutas e hortaliças. Já se sabia há anos que o ascorbato isolado pode até ser tóxico, ainda que indiretamente, por promover reações

que liberam substâncias danosas à célula – um alerta para quem exagera nas doses de vitamina C e acha que não precisa de qualquer outra, nem de frutas ou verduras.

Dupla afinidade - Por meio de técnicas que monitoram a transferência de elétrons, as alterações da forma das moléculas de proteínas chamadas citocromos e a formação e o desaparecimento de radicais livres, Brian e Bechara detalharam esses mecanismos de interação, que decorrem de uma proprieda-

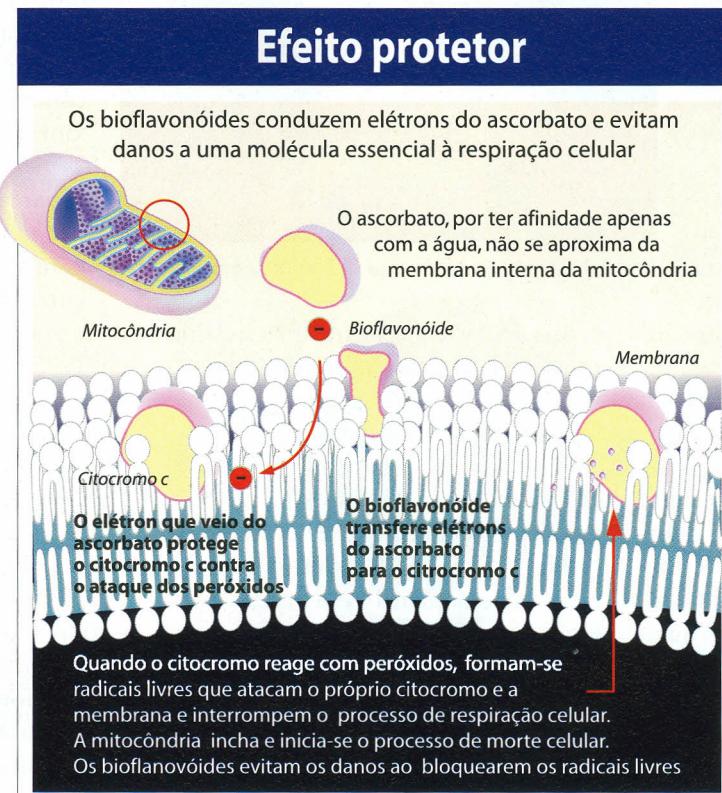
cada célula animal – uma célula do fígado humano, por exemplo, tem de 1.000 a 2.000 mitocôndrias.

Vencida a membrana, os elétrons chegam ao destino que beneficia quem quer adiar o envelhecimento: os citocromos c, proteínas que protagonizam as reações de respiração celular – que levam à produção de energia para a célula. Em conjunto, os citocromos são vermelhos e lembram sangue por causa dos átomos de ferro, que formam uma ramificação da molécula, o chamado grupo heme. É por causa dos citocromos que as mitocôndrias têm normalmente a cor bege escuro. Outra peculiaridade é que, às vezes, as mitocôndrias emitem luz, como resultado da reação do oxigênio com um elétron excitado, ao longo das reações da respiração celular.

Nesse processo, um dos compostos que se formam é o peróxido de hidrogênio (ou água oxigenada, H_2O_2). Reagindo com o citocromo c, o H_2O_2 origina radicais hidroxila. Eles são o perigo. As hidroxilas, um dos tipos dos chamados radicais livres, quebram o heme e retiram o ferro do citocromo, com consequências nada boas, do ponto de vista do funcionamento do organismo: sem o ferro, o citocromo

perde não só o vermelho característico, mas também a capacidade de atuar na respiração celular. É ainda pior quando os radicais fazem as mitocôndrias incharem e se romperem. E, livres no interior da célula, os citocromos c disparam o processo de morte celular, a chamada apoptose.

Uma descoberta - Nem Bandy nem Bechara pretendiam estudar bioflavonóides nesse papel. Ao começar o trabalho, Bandy comprovou que o ascorbato sozinho protege o citocromo c do ataque dos peróxidos, efeito não muito bem caracterizado antes. Mas era um



de das moléculas de bioflavonóides: a dupla afinidade química, tanto pela água como pela membrana da mitocôndria – compartimento celular em que se processam as reações químicas responsáveis pela produção de energia. Os bioflavonóides – pelo menos cinco dos 20 testados – provavelmente ficam parcialmente envolvidos pela mitocôndria e parcialmente fora dela. É uma posição ideal para apanharem elétrons do ascorbato, que têm afinidade apenas pela água (permanecem afastados da membrana), e conduzilos para dentro das membranas de dezenas de mitocôndrias contidas em

efeito limitado. Numa situação mais perto do real – com lipossomos, um tipo de membrana artificial feito com as moléculas mais comuns na membrana das mitocôndrias –, não funcionou. Explica-se o resultado pelo fato de o ascorbato ter afinidade apenas com água – na prática, fica longe da membrana.

Disposto a descobrir os mecanismos e as substâncias que impedem a destruição do citocromo c, Bandy resolveu testar um bioflavonóide que, como ele sabia, tem afinidade pela membrana. Só tinha um na prateleira, a epicatequina. Testou e deu certo. “Foi sorte”, diz. “Há centenas de bioflavonóides e nem todos funcionam desse modo.” A descoberta teria naufragado se, por exemplo, tivesse usado naringerina ou hesperetina, dois dos cerca de 20 bioflavonóides que testou mais tarde e parecem não ligar para o ascorbato.

Até então, os bioflavonóides só eram conhecidos como antioxidantes, que anulam a ação dos radicais livres. “Ainda não havia sido descrita nenhuma situação em que eram realmente indispensáveis nos processos celulares.” Das reações em conjunto, o caso clássico era o da vitamina P, que, junto com a vitamina C, impede a permeabilidade dos vasos sanguíneos e assim evita o escorbuto – doença que faz as gengivas sangrarem e provoca graves hemorragias. Era típica dos viajantes do século 16, que permaneciam meses em alto-mar sem



EDUARDO CESAR

Bandy: ascorbato (vitamina C) sozinho é perigoso

comer frutas ou verduras frescas. Era mortal. Há relatos de que, de 400 pessoas a bordo, só dez sobreviveram. O húngaro Albert Szent-Gyorgyi (1893-1986, Nobel de Medicina em 1937) descobriu que a vitamina C, por ele próprio descoberta em 1928, não funciona sozinha para deter o rompimento dos capilares – era preciso algo mais, a vitamina P.

Ascorbato perigoso - Os resultados a que Bandy chegou também têm implicações práticas. No tratamento de pacientes que sobreviveram a um enfarte ou durante cirurgias do coração, por exemplo, o ascorbato parece não dar a menor proteção à mitocôndria das células do coração contra o ataque dos peróxidos. “Talvez funcione com alguns bioflavonóides”, cogita ele. Em princípio, seu trabalho também poderia ajudar a conter o envelhecimento, pois sugere uma combinação de nutrientes que seria mais eficiente para minimizar os danos às células – o chamado estresse oxidativo, resultado dos processos de respiração que ocorrem na mitocôndria.

A pesquisa avança. Recentemente, Bandy obteve as primeiras evidências do que pode ser chamado de lado

ruim do ascorbato. Sozinho, mesmo em baixas concentrações, pode fazer a mitocôndria inflar, primeiro passo para o processo de morte celular. “O ascorbato sozinho é perigoso”, comenta, antes de contar outra novidade, também sujeita a verificações mais aprofundadas: há bioflavonóides capazes de bloquear essa ação do ascorbato. Animado com o fato de seu segundo pós-doutoramento ter sido renovado até setembro do próximo ano para que possa explorar esse outro lado da cooperação entre o ascorbato e os bioflavonóides, ele se prepara para lidar com mitocôndrias isoladas, ainda mais próximas dos organismos reais.

A parceria - Aos 44 anos, Bandy não deve voltar tão cedo a seu país para ficar. Bechara o ajuda a procurar um espaço numa universidade brasileira. Ambos se conheceram em 1995, num congresso sobre radicais livres em Pasadena, nos Estados Unidos. Bandy terminara o doutorado na Simon Frase University de Burnaby, Canadá. Na tese, mostrava como os esportistas gastam energia e geram mais mitocôndrias. Impressionou Bechara o fato de Bandy ter escrito um artigo – sobre o papel da mitocôndria no estresse oxidativo – que já era referência internacional.

Bechara, que na época já estudava o ácido amino-levinolínico – uma das fontes de radicais livres que atacam mitocôndrias –, viu o recém-doutor como ótimo parceiro. De lá para cá, observou o desenvolvimento e o gosto de Bandy pelo Brasil: o canadense, que já gostava de pescarias e de longas caminhadas pela mata, entrou nos cursos extras do Instituto de Química e hoje se sente à vontade para dançar samba e jogar futebol.

O supervisor Bechara especializou-se também na tarefa de reter pesquisadores promissores. Antes de Bandy, trouxe o italiano Paolo Di Mascio, recém-doutorado em Dusseldorf, Alemanha. Mascio ficou dois anos, fez concurso e hoje é titular no Instituto de Química da USP.

O PROJETO

Interações de Ascorbato, Bioflavonóides e Biofatores Redox em Citocromos c induzidos a Estresse Peroxidativo e Apoptose

MODALIDADE

Bolsa de pós-graduação no país

COORDENADOR

ETELVINO JOSÉ HENRIQUES BECHARA – Instituto de Química da USP

INVESTIMENTO

R\$ 96.000,00