



Bioquímica

ISSN: 0185-5751

publicacionesbioquimia@prodigy.net.mx

Sociedad Mexicana de Bioquímica A. C.

México

González-Torres, María Cristina; Betancourt-Rule, Miguel; Ortiz-Muñiz, Rocío

Daño Oxidativo y Antioxidantes

Bioquímica, vol. 25, núm. 1, enero-marzo, 2000, pp. 3-9

Sociedad Mexicana de Bioquímica A. C.

Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57611797001>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

AREA: BIOQUIMICA

Daño Oxidativo y Antioxidantes

María Cristina González-Torres, Miguel Betancourt-Rule y Rocío Ortiz-Muñiz

Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Iztapalapa. México D.F.

RESUMEN

Para los organismos aerobios el oxígeno es un compuesto esencial, sin embargo, su reducción secuencial dentro de las células conduce a la formación de las llamadas especies reactivas de oxígeno, que son en su mayoría radicales libres. Un radical libre es una molécula o un átomo que presenta un electrón no apareado, razón por la cual son sumamente reactivos. Al formarse pueden interactuar rápidamente con moléculas orgánicas tales como proteínas, lípidos, carbohidratos, e incluso con el ADN, provocando en ellas diversas alteraciones estructurales, que conducen a alteraciones de tipo funcional, y de esta manera la fisiología de las células y por consecuencia la de los organismos, se ve afectada. El estudio de los radicales libres ha permitido relacionarlos directamente con el desarrollo de diversas enfermedades de tipo neurodegenerativo (Alzheimer, Huntington, Parkinson), con la carcinogénesis, y con el envejecimiento. Paralelamente al estudio de los radicales libres, el estudio de los antioxidantes constituye actualmente un tema de investigación sumamente importante, ya que se ha considerado que el conocimiento de los mecanismos de acción de estas moléculas podría permitir, en algún momento, la utilización de las llamadas terapias antioxidantes, para disminuir los efectos biológicos de los radicales libres.

Palabras clave: radicales libres, antioxidantes, daño oxidativo.

INTRODUCCION

El oxígeno es un compuesto esencial en el metabolismo de todos los organismos aerobios, ya que participa en diversas reacciones de oxidación, incluyendo la respiración. Durante estos procesos el oxígeno molecular se reduce, dando origen a las llamadas especies reactivas de oxígeno, las que en su mayoría son radicales libres.

Un radical libre es una especie química (molécula o átomo) que presenta al menos un electrón no apareado. La mayoría de los radicales libres son en extremo reactivos y tienden a asociarse “apareando” el electrón libre¹. Los radicales derivados del oxígeno son altamente tóxicos y son capaces de reaccionar con diversas moléculas orgánicas, mecanismo a través del cual provocan daño a nivel celular y tisular, con la consiguiente alteración de

Profesores Titulares del Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Iztapalapa.

Correspondencia: María Cristina González Torres, Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Iztapalapa. Av. Michoacán y la Purísima. Col. Vicentina. Delegación Iztapalapa. C.P. 09340. México D.F., E-mail: mcgt@xanum.uam.mx

ABSTRACT

Oxygen is an essential molecule for living aerobic organisms, however its chemical reduction inside the cells produces the called reactive oxygen species, most of them are free radicals. These are atoms, or molecules, with an unpaired electron. The presence of unpaired electron causes they to be highly reactive. After its formation, they interact with organic molecules as proteins, lipids, carbohydrates, and DNA, producing in them several structural and functional modifications and alterations. As a result of this damage the physiology of cells and organisms is also altered. This kind of damage has been associated with several diseases as Alzheimer, Huntington, Parkinson, as well as to carcinogenic and aging processes. Simultaneously, the studies on antioxidant agents has become a very important research field, since through the knowledge of their mechanisms of action it might be possible to counteract the effects of free radicals, in order to diminish the biological effect of oxidative damage.

Key words: free radicals, antioxidants, oxidative damage.

su función². Recientemente se les ha implicado en diversos padecimientos como la carcinogénesis³, el envejecimiento⁴ y con desordenes de tipo neurológico como la epilepsia, la enfermedad de Huntington² y el mal de Parkinson⁵.

Los radicales libres se pueden formar en el interior de las células como producto de sus actividades fisiológicas normales¹ o a partir de procesos como la hipoxia, en la que se observa un aumento en la formación de radicales libres, que pueden inducir lipoperoxidación en la membrana de las células del cerebro y con esto alteraciones en la función del mismo⁶. En el Cuadro 1 se mencionan los sitios de la célula en donde pueden generarse radicales libres a partir de los procesos fisiológicos normales.

Los radicales libres pueden generarse también a partir de fuentes exógenas, como las radiaciones ionizante, ultravioleta, la visible o térmica, drogas antitumorales, algunos productos químicos carcinogénicos, agentes contaminantes, pesticidas y humo del cigarro^{1,11,12}; también diversos medicamentos pueden inducir la liberación de radicales libres, como el acetaminofén^{13,14}, la neomicina, la polimixina B, la kanamicina, la gentamicina^{15,16} y el cloramfenicol¹⁷.

Las especies reactivas de oxígeno se forman por la reducción secuencial del oxígeno (O_2), que primero produce el radical superóxido (O_2^-), y el radical perhidroxilo (HO_2^\cdot), posteriormente genera el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y finalmente el radical hidroxilo (OH^\cdot)¹¹. Otro radical libre que se forma de la reacción del radical superóxido con el óxido nítrico es el peroxinitrito ($ONOO^-$). Algunas de estas reacciones son dependientes de la presencia de metales de transición, en particular de fierro y cobre^{12,18}.

Las especies reactivas de oxígeno mas importantes y sus características fundamentales se presentan en el Cuadro 2. Aunque en general se considera que los radicales libres tienen una alta reactividad, esta puede ser variable, siendo posiblemente los radicales menos reactivos los mas dañinos en ciertas circunstancias, debido a la posibilidad que tienen de interactuar con estructuras biológicas alejadas de su sitio de origen¹, esto es igualmente válido para los productos generados de la interacción primaria entre un radical libre y una molécula biológica.

Las consecuencias de las reacciones de los radicales libres con diferentes materiales celulares pueden ser muy variadas. Los objetivos celulares frecuentemente atacados son: el ADN, los lípidos membranales, así como proteínas y carbohidratos. A nivel de organelos, se ha observado que las mitocondrias son sumamente sensibles a la presión oxidativa, lo que se refleja en cantidades elevadas de oxidación en lípidos y proteínas, y en mutaciones del ADN mitocondrial²².

DAÑO AL ADN

El daño provocado a nivel del ADN por los radicales libres puede generar mutaciones somáticas, que llevarían a la síntesis de proteínas defectuosas, y posiblemente a la generación de transformaciones malignas.

Uno de los componentes de la molécula de ADN que es susceptible a ser dañado por radicales libres es la desoxirribosa²³, la que al oxidarse puede inducir el rompimiento del enlace entre este azúcar y el grupo fosfato del siguiente nucleótido, mecanismo mediante el cual se forman rompimientos de cadena sencilla, los que son reparados por medio de las enzimas correspondientes. Cuando gran cantidad de radicales hidroxilo atacan una parte restringida de la molécula de ADN, se forman numerosos rompimientos de cadena sencilla, que por su cercanía podrían conducir a la formación de rompimientos de cadena doble, los que provocan daño permanente al material genético²⁴. La reactividad del radical hidroxilo hacia los diferentes átomos de hidrógeno de la desoxirribosa varía considerablemente, siendo los carbonos 4 y 5 los sitios primarios de ataque, ya que en la molécula de ADN son los que quedan mas expuestos²⁵.

Los radicales hidroxilo tienen la capacidad de reaccionar también con las bases nitrogenadas del ADN. El tipo predominante de alteración que puede observarse a este nivel son las substituciones, aunque también es frecuente observar delecciones y con menor frecuencia inserciones. Se ha visto que las substituciones frecuentemente involucran al par guanina-citocina, con el que los radicales hidroxilo y el oxígeno simple reaccionan directamente. Las mutaciones se concentran en regiones específicas

del ADN, que se denominan “puntos calientes”, lo que indica que están relacionadas con las secuencias de bases púricas y pirimídicas¹⁹.

Es probable que el oxígeno simple reaccione con la guanina eliminándola del ADN, lo que provoca la formación de rompimientos de cadena sencilla, o bien, que pueda generar un gran número de productos de reacción derivados de ella (de los que se han identificado hasta doce diferentes) los que constituirán los llamados sitios sensibles al álcali, que se convertirán en rompimientos después de tratamiento alcalino¹¹. Uno de los productos formados es la 8-hidroxiguanosina, la que puede formarse por los radicales libres directamente sobre la molécula de ADN; o sobre los precursores de la misma, esta molécula puede identificarse en la orina humana, cuando el daño al ADN fue reparado¹⁰.

Las mutaciones se establecen cuando una cadena de ADN dañada es copiada durante la duplicación²⁶. Otra posibilidad, es que la duplicación quede bloqueada cuando la ADN polimerasa encuentra una lesión, o bien, en estos puntos de lesión la enzima puede leer erróneamente el mensaje de la cadena dañada y generar una cadena complementaria defectuosa²³.

DAÑO A LÍPIDOS MEMBRANALES

La oxidación de los lípidos membranales provoca alteraciones en la permeabilidad, o la pérdida de la integridad de la membrana plasmática y la de los organelos celulares. Con respecto a la permeabilidad se afecta tanto el transporte pasivo como el activo al alterarse las interrelaciones de fluidez de los lípidos que forman las membranas biológicas²⁷.

Los ácidos grasos poli-insaturados, que predominantemente se ubican en las membranas celulares, son particularmente susceptibles al ataque de los radicales libres. Cuando los radicales hidroxilo se forman cerca de la membrana son capaces de extraer átomos de hidrógeno de los fosfolípidos que la componen, después de esta reacción aunque el hidroxilo original se ha inactivado, se forma un radical lipídico, el que después de un rearrreglo molecular (dieno conjugado), puede reaccionar con el oxígeno para originar el radical peróxido ($R-OO^\cdot$), este puede reaccionar con otros ácidos grasos de la membrana, formando más radicales lipídicos, mientras él mismo se transforma en hidroperóxido ($R-OOH$), el que en presencia de varios complejos metálicos puede descomponerse en mas radicales, incluyendo entre ellos al radical hidroxilo, lo que provoca un fenómeno de expansión del daño, en el que se considera que la peroxidación se ha propagado (Cuadro 3).

En ausencia de iones metálicos los hidroperóxidos pueden acumularse en la membrana y con esto alterar su función, pueden transformarse en aldehídos, dentro de los que el mas estudiado es el malondialdehído y que puede provocar daño a otras moléculas como el ADN²⁸. Alternativamente el radical peróxido puede dar origen a peróxidos cíclicos, los que pueden descomponerse para formar radicales lipídicos^{1,8}. A este fenómeno globalmente se le denomina lipoperoxidación y en ausencia de algún proceso que la inhiba puede provocar la rápida destrucción de la fase lipídica de las membranas²⁹.

Durante el proceso de lipoperoxidación se forman otros compuestos (no radicales libres) que afectan otras estructuras celulares, estos son principalmente hidroxialquenales, siendo el 4-OH-2,3-transnonenal uno de los más tóxicos. Los alquenales son compuestos que reaccionan con el ADN, inhiben la síntesis de proteínas y ARN, así como la reparación del ADN y se unen al glutatión disminuyendose su capacidad protectora dentro de la célula^{30,31}.

Dentro del proceso mismo de la lipoperoxidación, los radicales que se forman pueden causar también daños a las proteínas membranales, inactivando receptores o enzimas unidas a las membranas³².

La lipoperoxidación no sólo daña a las membranas, ya que también tiene efectos sobre lipoproteínas plasmáticas (p.ej. las lipoproteínas de baja densidad del plasma sanguíneo)³³.

Un incremento en la lipoperoxidación ha sido también asociado con el envejecimiento³⁴.

DAÑO A PROTEINAS Y CARBOHIDRATOS

En proteínas y carbohidratos, los radicales libres pueden inducir fragmentación con la pérdida de la función de estas moléculas.

Los aminoácidos aromáticos, la cisteína, los enlaces disulfuro y los enlaces peptídicos son fragmentados por los radicales libres alterándose su estructura y su función.

El radical hidroxilo es muy reactivo con las proteínas y puede causar modificaciones en casi todos los residuos de aminoácidos, pero en particular ataca a la tirosina, fenilalanina, triptofano, histidina, metionina y cisteína¹², forma entrecruzamientos de tipo covalente e induce la fragmentación de la cadena polipeptídica, lo que se traduce en una pérdida de la función, o en mayor susceptibilidad a las enzimas proteolíticas. Las proteínas oxidadas son fácilmente degradadas por enzimas proteolíticas debido a la formación de grupos carbonilo, a la creación de nuevos grupos N-terminales, o a cambios conformacionales de la molécula³⁵. Datos experimentales muestran que el radical peroxinitrito (ONOO⁻) oxida a las proteínas membranales y citoplásmicas, afectando su naturaleza física y química²¹.

Diversas reacciones de oxidación pueden convertir algunos residuos de aminoácidos, como la prolina, la arginina y la lisina, a derivados de tipo carbonilo³⁶. La presencia de este grupo químico se ha utilizado como un parámetro para evaluar el daño oxidativo en las proteínas^{37,38}. De esta manera, se ha estimado que 2 nmol de grupos carbonilo por miligramo de proteína, cantidad observada en personas jóvenes, representan un daño del 10% del total de las proteínas celulares, mientras que en los ancianos este porcentaje se incrementa a 20 y 30% del total de las proteínas celulares³⁹.

En pacientes con envejecimiento prematuro, como la progeria, la cantidad de grupos carbonilo en sus células es significativamente mayor que las de individuos normales de la misma edad³⁶. Este incremento de proteínas dañadas podría relacionarse con deficiencias en su eliminación, o con un incre-

mento en la tasa de oxidación de proteínas durante el envejecimiento^{36,40}.

Los radicales libres pueden inducir cambios específicos en la estructura de algunos aminoácidos, como los atribuidos al radical hidroxilo, que convierte la fenilalanina a o-tirosina⁴¹, y al óxido nítrico que transforma la tirosina en nitrotirosina⁴². Estos dos aminoácidos no están presentes normalmente en las proteínas, por lo que representan marcadores útiles para evaluar daño oxidativo⁴⁰.

En otro proceso el peroxinitrito puede hidroxilar la fenilalanina y nitrar la tirosina⁴². Con respecto a esto se desconocen las consecuencias biológicas de la nitración de las proteínas *in vivo*¹², sin embargo se ha observado una abundante nitración de las proteínas en pacientes con aterosclerosis⁴³, lo que tal vez podría tener alguna relación con el padecimiento.

Las alteraciones conformacionales provocadas en las proteínas por los radicales libres se relacionan con la pérdida de la actividad catalítica de enzimas tales como la lisosima y la ribonucleasa³⁵. La inactivación de enzimas por la oxidación inducida por medio de radicales libres y la acumulación intracelular de proteínas oxidadas, podrían jugar un papel crítico en la alteración de las funciones celulares y en la muerte celular³⁸.

La disminución substancial en la concentración de las enzimas en la fisiología de la célula y la acumulación de cantidades masivas de proteínas dañadas compromete seriamente la integridad celular⁴⁴. A nivel de la membrana plasmática, las alteraciones inducidas sobre sus proteínas afectan a los transportadores, los canales proteicos, los receptores o proteínas reguladoras y a los inmunorreguladores²⁷. La combinación de todas estas alteraciones pueden tener consecuencias letales para las células.

Los efectos de los radicales libres sobre los carbohidratos, son poca conocidos, pero se ha establecido que el ácido hialurónico, la condroitina y el dermatán sulfato, todos ellos polisacáridos del grupo de los glucosaminoglucanos, son susceptibles a su degradación en presencia de las especies reactivas de oxígeno, particularmente a los radicales superóxido e hidroxilo, lo que probablemente altera la función de los proteoglicanos de los que forman parte y esto se ha relacionado con la patogenia del proceso inflamatorio⁴⁵.

ANTIOXIDANTES

Las células presentan mecanismos de protección, de manera que los radicales libres derivados de la activación del oxígeno pueden ser transformados a productos menos tóxicos o no tóxicos. La protección de las células contra los radicales libres derivados del oxígeno comprende no solo la captura de estos intermediarios agresivos, sino también la prevención de su formación, la inhibición de su propagación y la reparación de las lesiones.

La primera línea de defensa del organismo contra los radicales libres es la prevención, esto implica la acción de procedimientos que bloquean su formación, como sería la presencia de proteínas que se unen a metales (en particular hierro y cobre) lo que controla

eficientemente la lipoperoxidación y la fragmentación del ADN, ya que de esta manera se evita la participación de estos metales en las reacciones donde se producen las diferentes especies reactivas de oxígeno^{12,28}.

Dentro de las proteínas que se ligan a metales se pueden mencionar la ferritina, transferrina, ceruloplasmina, la albúmina y las metalotioneínas. En el plasma sanguíneo la mayor acción protectora es efectuada por la transferrina y la ceruloplasmina. La ferritina es una proteína intracelular que evita la acumulación de fierro libre, mientras que la ceruloplasmina es la encargada de captar aproximadamente el 90% del cobre extracelular. Su actividad más importante reside en inactivar el radical superóxido⁴⁶.

La albúmina, que es la proteína más abundante del plasma presenta propiedades antioxidativas. Se le considera la responsable de captar entre el 10 y el 50% del total de radicales peroxilo que se generan en el plasma humano, además de que tiene la capacidad de unirse al cobre, y de esta manera inhibe la formación del radical hidroxilo que se forma a partir del peróxido de hidrógeno⁴⁷.

En un segundo nivel de protección está la acción de los antioxidantes, que eliminan a los radicales para suprimir su actividad nociva en la célula. Estos agentes pueden dividirse en dos categorías: no enzimáticos y enzimáticos.

Los antioxidantes no enzimáticos se unen a los radicales libres, y los transfieren de sitios donde pueden provocar graves daños (p. ej. las membranas) a compartimentos celulares donde sus efectos sean menos drásticos (p. ej. el citoplasma), o bien, los transforman en radicales menos agresivos. Ejemplos de este tipo de antioxidantes son: α-tocoferol (vitamina E), β-caroteno, ascorbato (vitamina C), glutatión, urato, bilirrubina y flavonoides entre otros. La vitamina E, el β-caroteno y la vitamina C son los únicos nutrientes esenciales que atrapan directamente radicales libres. La vitamina C es soluble en agua y se ubica en el citoplasma celular, mientras que la vitamina E y el β-caroteno son solubles en lípidos^{28,48,49}.

El α-tocoferol está presente en las membranas celulares y en las lipoproteínas plasmáticas, y se caracteriza por presentar en su estructura un grupo -OH, del que el átomo de hidrógeno puede removese fácilmente. Los radicales peroxilo formados durante la lipoperoxidación tienen una mayor afinidad por el α-tocoferol, que por las cadenas de los ácidos grasos adyacentes, la reacción convierte α-tocoferol en un radical, que es poco activo e incapaz de reaccionar con otros ácidos grasos, y de esta manera detiene la cadena de reacciones de la lipoperoxidación^{1,28}. En este punto la vitamina C juega un papel importante ya que regenera la forma antioxidante de la vitamina E, además de que tiene la capacidad de reaccionar por sí misma con los radicales superóxido, hidroxilo y perhidroxilo⁵⁰.

Se considera que la vitamina C está en la fase acuosa, y es la defensa más importante contra los radicales libres²⁹, eliminándolos de los compartimentos hidrofilicos de la célula, de la matriz extracelular y del sistema circulatorio, que es donde se le puede encontrar, además, participa en la protección de las moléculas hidrofóbicas como las lipoproteínas del plasma sanguíneo y de los lípidos membranales. Las evidencias experimentales muestran que la interacción entre la vitamina C y

la vitamina E permite la regeneración no enzimática del α-tocoferol (TCOH) a partir del radical α-tocoperoxil (TCO[•]), que se forma cuando el α-tocoferol reacciona con los radicales peroxilo (ROO[•]), esto por medio del ascorbato (AH) (Cuadro 4). Finalmente el ascorbato es regenerado a través de una vía enzimática⁵⁰.

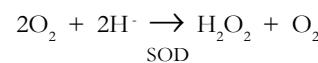
El β-caroteno tiene dos funciones: en primer lugar actúa directamente como atrapador del oxígeno simple y de lipoperoxídos, y en segundo lugar puede ser transformado a vitamina A en el intestino humano¹. Tanto el β-caroteno como la vitamina A son antioxidantes solubles en lípidos y tienen la posibilidad de unirse a las diferentes especies reactivas de oxígeno, aunque la manera en que lo hacen no se conoce completamente⁵¹. Se asume que el β-caroteno se ubica en el interior de las membranas, o en las lipoproteínas del plasma⁵².

El glutatión juega un papel importante en la protección celular contra el daño oxidativo de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Presenta una interacción sinérgica con otros agentes antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E y las superóxido-dismutases^{53,54}. Actúa como atrapador de radicales hidroxilo y del oxígeno simple, además de tener la capacidad de reactivar enzimas que son inhibidas al ser expuestas a altas concentraciones de oxígeno. En los humanos la incapacidad para sintetizar glutatión puede provocar anemia hemolítica y alteraciones neurológicas⁵⁵. Así mismo, el glutatión protege contra el daño oxidativo reduciendo la concentración de peróxido, lo que es valioso ya que éste, como ocurre en la lipoperoxidación, amplifica el proceso de daño⁵³.

Otros ejemplos de antioxidantes no enzimáticos son la poliamina espermina, la coenzima Q y los flavonoides, la primera se encuentra normalmente en concentraciones milimolares en el núcleo y participa directamente como atrapador de radicales libres, actuando como el mayor compuesto natural ubicado intracelularmente y que es capaz de proteger al ADN del ataque de los radicales libres⁵⁶. La coenzima Q funciona como un antioxidante altamente eficiente en las membranas celulares en que se encuentra⁵⁰. Los flavonoides por su parte actúan como inhibidores de la lipoperoxidación, además de poder interactuar directamente con las especies reactivas de oxígeno y como agentes quelantes para iones divalentes¹⁰.

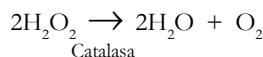
Con respecto a los antioxidantes enzimáticos se puede señalar que en las células se presentan tres sistemas principales de enzimas antioxidativas: las superóxido dismutasas, la catalasa y las glutatión peroxidases¹⁰.

Las superóxido dismutasa (SOD) catalizan el cambio del radical superóxido a peróxido de hidrógeno. La dismutación es una reacción en la que dos moléculas de sustrato idénticas tienen destinos diferentes, en este caso una molécula de superóxido se oxida y la otra se reduce:

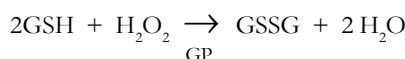


Estas son una familia de metaloenzimas, que contienen cobre y zinc. De ellas se conocen al menos tres formas diferentes, que se ubican en el citoplasma de la célula, en las mitocondrias y en los fluidos extracelulares respectivamente^{57,58}.

La catalasa es una enzima de amplia distribución, que consiste de cuatro subunidades proteicas, cada una con un grupo hemo unido a su sitio activo. Se caracteriza además por presentar una tasa de renovación extraordinariamente elevada (>40 000 moléculas por segundo). Su actividad se localiza básicamente en los peroxisomas, en donde cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno, en agua y oxígeno molecular en muchos tejidos¹.



La glutatión-peroxidasa (GP) es una enzima que utiliza como cofactor al selenio, y que se ha encontrado en el citoplasma y las mitocondrias de los tejidos animales. Cataliza la reacción a través de la cual el glutatión reducido (GSH) reacciona con peróxidos para transformarlos en agua y alcohol. Durante el proceso el glutatión es oxidado (GSSG), para posteriormente ser regresado a su estado original, por la enzima glutatión reductasa⁵⁹.



Si después de la acción de los antioxidantes el daño persiste, el último nivel de protección de la célula consiste en la reparación de las lesiones, lo que reside básicamente en la actividad de enzimas que repararán el daño inducido por los radicales libres al ADN, y de otras que destruirán las proteínas dañadas por los radicales libres ó las que removerán los ácidos grasos oxidados de las membranas⁶⁰.

La importancia de la interacción de las diferentes especies reactivas de oxígeno con moléculas biológicas como el ADN, los lípidos, las proteínas y los carbohidratos, se traduce en alteraciones de la estructura, o en la fragmentación de las biomoléculas, lo que está relacionado con las modificaciones de la fisiología celular, y por consecuencia, de los organismos de que forman parte. Por lo anterior se está analizando el papel de las especies reactivas de oxígeno en el desarrollo de diversos padecimientos, y la actividad de los agentes antioxidantes, como medios potenciales para controlar los efectos de los radicales libres, sobre todo ante la posibilidad de implementar las “terapias antioxidantas”.

Lugar	Reacción
Retículo endoplásmico	Transporte de electrones dependiente del Citocromo P-450 Transporte de electrones dependiente del Citocromo b5
Mitocondria	Transporte de electrones (cadena respiratoria: principales sitios, complejo NADH-CoQ reductasa y formas reducidas de la coenzima Q: $\text{O}_2 + e \rightarrow \text{O}_2^-$) Lipoperoxidación
Lisosomas	Sistema de la mieloperoxidasa
Membranas	Lipoperoxidación Lipo-oxigenasa Prostaglandina sintetasa NADPH-oxidasa*
Peroxisomas	Oxidasas Flavoproteínas
Citoplasma	Auto-oxidación de la oxihemoglobina ($\text{Hemo-Fe}^{2+} - \text{O}_2 \rightarrow \text{Hemo-Fe}^{3+} \text{ O}_2^-$) Auto-oxidación de moléculas pequeñas: adrenalina, tioles, flavín mononucleótido (FMN), flavín adenín dinucleótido (FAD), glucosa Procesos de transferencia de electrones mediados por metales de transición como el hierro y el cobre, o por enzimas

Fuentes: 1, 7, 8, 9

* Oxida el NADP^+ , con la resultante reducción del oxígeno para formar el radical superóxido, este mecanismo es utilizado por los neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos para eliminar bacterias, proceso durante el cual los tejidos circundantes pueden verse también afectados¹⁰.

Cuadro 1. Sitios de la célula y reacciones químicas a partir de las que se generan radicales libres.

Radical	Nombre	Características
O ₂ ⁼	Superóxido	Es muy reactivo en medio hidrofóbico, pero no puede atravesar libremente las membranas biológicas, en condiciones fisiológicas puede transformarse en peróxido de hidrógeno ¹⁹
·OH	Hidroxilo	Es el más reactivo y se le ha relacionado con el daño sufrido directamente en ADN, proteínas y lípidos
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrógeno	No es un radical, pero puede generarlos rápidamente al estar en contacto con iones metálicos, como el Fierro y el Cobre ^{10, 20}
ONOO ⁻	Peroxinitrito	Se forma a partir de la reacción del radical superóxido con el ácido nítrico. Se le ha relacionado directamente con la patología de varios desordenes neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer ²¹
¹ O ₂	Oxígeno simple	Se forma como producto de la reacción del glutatión reducido y el radical superóxido, y durante la lipoperoxidación ¹¹ . Juega un papel importante en procesos de mutagénesis, carcinogénesis, envejecimiento y desordenes degenerativos

Cuadro 2. Especies reactivas de oxígeno y sus principales características.

$\text{RH} + \text{Radicales libres} \rightarrow \text{R}^{\cdot}$ $\text{R}^{\cdot} (\text{rearreglo molecular, formación de un dieno conjugado}) + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROO}^{\cdot}$ $\text{ROO}^{\cdot} + \text{RH} \rightarrow \text{ROOH} + \text{R}^{\cdot}$ $\text{ROOH} + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{ROO}^{\cdot} + \cdot\text{OH}$
RH - Ácido graso poli-insaturado. R· - Radical lipídico. ROO· - Radical peroxilo. ROOH - Radical hidroperóxido. ·OH - Radical hidroxilo.

Cuadro 3. Cadena de reacciones en el proceso de lipoperoxidación

$\text{ROO}^{\cdot} + \text{TCOH} \rightarrow \text{ROOH} + \text{TCO}^{\cdot}$ $\text{TCO}^{\cdot} + \text{AH} \rightarrow \text{TCOH} + \text{A}^{\cdot}$
ROO· - Radical peroxilo. TCOH - Vitamina E. TCO· - Radical α-tocoperoxil. AH - Vitamina C.

Cuadro 4. Regeneración de la vitamina E a partir de su interacción con la vitamina C

BIBLIOGRAFIA

1. Bunker VW. Free radicals, antioxidants and ageing. *Med Lab Sci* 1992; 49: 299-312.
2. Delanty N, Dichter MA. Oxidative injury in the nervous system. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 145-53.
3. Oberley TD, Oberley LW. Antioxidant enzyme levels in cancer. *Histol Histopathol* 1997; 12: 525-35.
4. Kong Q, Lillehei KO. Antioxidant inhibitors for cancer therapy. *Med Hypotheses* 1998; 51: 405-9.
5. Jenner P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 1: 24-34.
6. Maulik D, Numagami Y, Ohnishi ST, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Direct measurement of oxygen free radicals during *in utero* hypoxia in the fetal guinea pig brain. *Brain Res* 1998; 798: 166-72.
7. Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. *Biochem J* 1988; 256: 205-12.
8. Dargel R. Lipid peroxidation - a common pathogenetic mechanism? *Exp Toxic Pathol* 1992; 44: 169-84.
9. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993; 215: 213-19.
10. Halliwell B. Antioxidants and human disease. *Nutr Rev* 1997; 55: S44-S52.
11. Retel J, Hoebee B, Braun J, Lutgerink J, Van den Akker E, Wanamarta H, et al. Mutational specificity of oxidative DNA damage. *Mutat Res* 1993; 299: 165-82.
12. Vilar-Rojas C, Guzmán-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins. *Arch Med Res* 1996; 27: 1-6.
13. Wendel A, Feurstein S, Konz KH. Acute paracetamol intoxication of starved mice leads to lipid peroxidation *in vivo*. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 2051-55.
14. McLean AEM, Nuttal L. An *in vitro* model of liver injury using paracetamol treatment of liver slices and prevention of injury by some antioxidants. *Biochem Pharmacol* 1978; 27: 425-30.
15. Hester TO, Jones RO, Clerici WJ. Protection against amynoglycoside otic drop-induced ototoxicity by a spin trap. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 581-7.
16. Song BB, Sha SH, Schacht J. Iron chelators protect from aminoglycoside-induced cochleo-and vestibulo-toxicity. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 189-95.
17. Holt DE, Ryder TA, Fairbairn A, Hurley R, Harvey D. The myelotoxicity of chloramphenicol: *in vitro* and *in vivo* studies. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 570-6.
18. Cadena E. Biochemistry of oxygen-toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 79-110.
19. Imlay JA, Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science* 1988; 240: 1302-7.
20. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219: 1-33.
21. Koppal T, Drake J, Yatin S, Jordan B, Varadarajan S, Bettenhausen L, et al. Peroxynitrite-induced alterations in synaptosomal membrane proteins: insight into oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neurochem* 1999; 72: 310-17.
22. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1366: 53-67.
23. Breen AP, Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Rad Biol & Med* 1995; 18: 1033-77.
24. Ward JF. Biochemistry of DNA lesions. *Radiat Res* 1985; 104: S103-11.
25. Balasubramanian B, Pogozelski WR, Tullius TD. DNA strand breaking by the hydroxyl radical is governed by the accessible surface areas of the hydrogen atoms of the DNA backbone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9738-43.
26. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. *FEBS Lett* 1991; 281: 9-19.
27. Saran M, Bors W. Radical reactions *in vivo*: An overview. *Radiat Environ Biophys* 1990; 29: 249-62.
28. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14S-22S.
29. Niki E, Yamamoto Y, Komuro E, Sato E. Membrane damage due to lipid oxidation. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 201S-5S.
30. Benedetti A, Comporti M, Esterbauer H. Identification of 4-hydroxy-nonenal as a cytotoxic product originating from the peroxidation of liver microsomal lipids. *Biochim Biophys Acta* 1980; 620: 281-96.
31. Poli G, Chiarpotto E, Biasi F. Role of aldehydes in the propagation of lipid peroxidation-induced liver toxicity. *Adv Biosci* 1989; 76: 73-81.
32. Dean RT, Thomas SM, Garner A. Free-radical-mediated fragmentation of monoamine-oxidase in the mitochondrial membrane. Role of lipid radicals. *Biochem J* 1986; 240: 489-94.
33. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529-42.
34. Knight JA, Smith SE, Kinder VE, Anstall HB. Reference intervals for plasma lipoperoxides: Age-, Sex-, and specimen-related variations. *Clin Chem* 1987; 12: 2289-91.
35. Prinsze C, Dubbelman TMAR, VanStevenick J. Protein damage, induced by small amounts of photodynamically generated singlet oxygen or hydroxyl radicals. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1038: 152-7.
36. Stadman ER. Oxidation of proteins by mixed-function oxidation systems. *TIBS* 1986; 11: 11-2.
37. Oliver CN, Starke-Reed PE, Stadman ER, Liu GJ, Carney JM, Floyd RA. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and of glutamine synthetase activity and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5144-47.
38. Sundari PN, Wilfred G, Ramakrishna B. Does oxidative protein damage play a role in the pathogenesis of carbon tetrachloride-induced liver injury in the rat? *Biochim Biophys Acta* 1997; 1362: 169-76.
39. Starke-Reed PE, Oliver CN. Protein oxidation and proteolysis during aging and oxidative stress. *Arch Biochem Biophys* 1989; 275: 559-67.
40. Leeuwenburg Ch, Hansen P, Shaish A, Holloszy J, Heinecke JW. Markers of protein oxidation by hydroxyl radical and reactive nitrogen species in tissues of aging rats. *Am J Physiol* 1998; 274: R453-61.
41. Kaur H, Halliwell B. Detection of hydroxyl radicals by aromatic hydroxylation. *Methods Enzymol* 1994; 233: 67-82.
42. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 834-42.
43. Beckman JS, Ye YZ, Anderson PG, Chen J, Accavitti MA, Tarpey MM. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol Chem Hoppe Seydel* 1994; 375: 81-5.
44. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992; 257: 1220-4.
45. Moseley R, Waddington RJ, Embrey G. Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1362: 221-31.
46. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nitriture in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 856-71.
47. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate, and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* 1987; 924: 408-19.
48. Lawrence JM, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987; 1: 441-5.
49. Krinsky NI. Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radical Biol Med* 1989; 6: 617-37.
50. Beyer RE. The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: interaction with vitamin E and coenzyme Q. *J Bioenerg Biomembr* 1994; 26: 349-58.
51. Odin AP. Vitamins and antimutagens: Advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action. 1997; 386: 39-67.
52. Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh H. Interaction among vitamin C, vitamin E and beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1322S-26S.
53. Shan XQ, Aw TY, Jones DP. Glutathione-dependent protection against oxidative injury. *Pharmacol Ther* 1990; 47: 61-71.
54. Gerard-Monnier D, Chaudiere J. Metabolism and antioxidant function of glutathione. *Pathol Biol (Paris)* 1996; 44: 77-85.
55. Meister A. Selective modification of glutathione metabolism. *Science* 1983; 220: 472-6.
56. Ha HC, Sirisoma NS, Kuppusamy P, Zweier JL, Woster PM, Casero RA. The natural polyamine spermine functions directly as a free radical scavenger. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 11140-5.
57. Weisiger RA, Fridovich I. Mitochondrial superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1973; 248: 4793-6.
58. Marklund SL. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 7634-8.
59. Neve J, Vertongen F, Molle I. Selenium deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 629-56.
60. Anderson D. Antioxidant defenses against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutat Res* 1996; 350: 103-8.