



SIMPOSIO

ANTIOXIDANTES EN LA MUJER CLIMATÉRICA

OXIDACIÓN – ANTIOXIDACIÓN

Resumen

Para los organismos aerobios es imprescindible la utilización del oxígeno del aire. Sin embargo, también se sabe que alrededor de 2 a 5% de ese oxígeno se reduce, formando radicales libres (EROS) -como el anión superóxido, el radical hidroxilo y la molécula de peróxido de hidrógeno-, además de radicales orgánicos producidos por las reacciones de propagación; estas pueden dañar a las biomoléculas celulares, iniciando en la mejor de las situaciones el proceso de apoptosis y, en otros casos, la necrosis. Como parte de la evolución y de nuestra adaptación a la toxicidad de este gas hemos desarrollado un complejo sistema de defensa antioxidante con componentes endógenos (superóxido dismutasa-SOD, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión, ácido úrico, bilirrubina, ácido lipoico) y exógenos (vitaminas A, C y E, además de polifenoles), que son incluidos en nuestra dieta cotidiana. Esta paradoja del oxígeno durante toda la vida conduce a un estado de estrés oxidativo y contribuye al proceso de senescencia que, sin embargo, no es homogéneo para todos nuestros sistemas corporales. En la vida del ser humano, el sistema reproductor femenino es uno de los que envejecen a mayor velocidad; una de las características de esta etapa es la disminución de la producción de estrógenos que, adicional a su clásica función hormonal, también ha demostrado tener capacidad antioxidante directa, así como participar como activador de señales intracelulares para la homeostasis redox.

Palabras clave: Oxígeno, radicales libres, peroxidación lipídica, estrés oxidativo, envejecimiento, climaterio.

Silvia Suárez¹

¹ Químico-Farmacéutico, Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Correspondencia:

Silvia Suárez Cunza
ssuarez40ster@gmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2010;56:87-91.

Oxidation – Antioxidation

ABSTRACT

For aerobic organisms it is essential atmospheric oxygen use. Though, it is also known that about 2-5% of that oxygen is reduced to form free radicals (ROS) such as superoxide, hydroxyl radical and hydrogen peroxide molecule in addition to organic peroxides produced by propagation reactions that can damage cellular biomolecules and starting at the best apoptosis and necrosis. As part of our evolution and adaptation to this gas toxicity we have developed a complex antioxidant defense system with endogenous components (superoxide dismutase-SOD, catalase, glutathione peroxidase, glutathione, uric acid, bilirubin, lipoic acid) and exogenous (Vitamins A, C and E, as well as polyphenols) that are included in our daily diet. This paradox of oxygen throughout life leads to a state of oxidative stress and contributes to the process of

senescence, however not uniform for all our body systems. In human life the female reproductive system ages more rapidly with characteristic decline in estrogen production that in addition to its classical hormonal function has also shown direct antioxidant capacity and participates in intracellular signals activation for redox homeostasis.

Key words: Oxygen, free radicals, lipid peroxidation, oxidative stress, aging, climacteric.

INTRODUCCIÓN

La vida del ser humano está marcada por la necesidad del oxígeno atmosférico para su supervivencia. Esta dependencia tiene un costo que el oxígeno nos demanda a través de la formación de radicales libres

(RL). Los RL formados a partir del oxígeno son los iniciadores de una serie de reacciones que se sabe causan daños celulares y tisulares acumulativos durante toda la vida. Los sistemas de defensa antioxidante constituyen respuestas adaptativas que la evolución nos ha otorgado con el fin de cumplir con el ciclo de vida y garantizar la perpetuación de la especie.

Estos procesos de oxidación y antioxidación explican el proceso de senescencia, puesto que la agresión continua de RL lleva a una situación de estrés oxidativo que hace más vulnerable a



adquirir enfermedades propias del debilitamiento del organismo. Si bien todos mecanismos no han sido totalmente dilucidados, existe evidencia científica de algunos procesos demostrados in vitro e in vivo que explican el papel de los RL y las especies reactivas del oxígeno (EROs) en los sistemas aerobios.

OXÍGENO: ¿MOLECULA TÓXICA?

El oxígeno que respiramos es la molécula gaseosa fundamental para nuestra supervivencia. Nuestro organismo lo utiliza principalmente como aceptor final de electrones de los procesos oxidativos a nivel de la cadena respiratoria acoplada a la fosforilación, para la formación de energía bioquímica (ATP), eventos que se realizan durante toda nuestra vida. Esta molécula es un birradical, porque tiene en su nivel de valencia dos electrones no apareados orientados en el mismo sentido. Esta condición le permite la capacidad de reducirse de manera univalente y generar por lo tanto radicales libres,

así como desencadenar las típicas reacciones por radicales libres que afectan una gran parte de nuestras moléculas biológicas (1,2).

Los radicales libres son moléculas o especies químicas que en su capa de valencia presentan un orbital semilleno con un electrón desapareado; dependiendo de la estructura de la especie química pueden ser altamente inestables o pueden ser estables con largos tiempos de vida media (3).

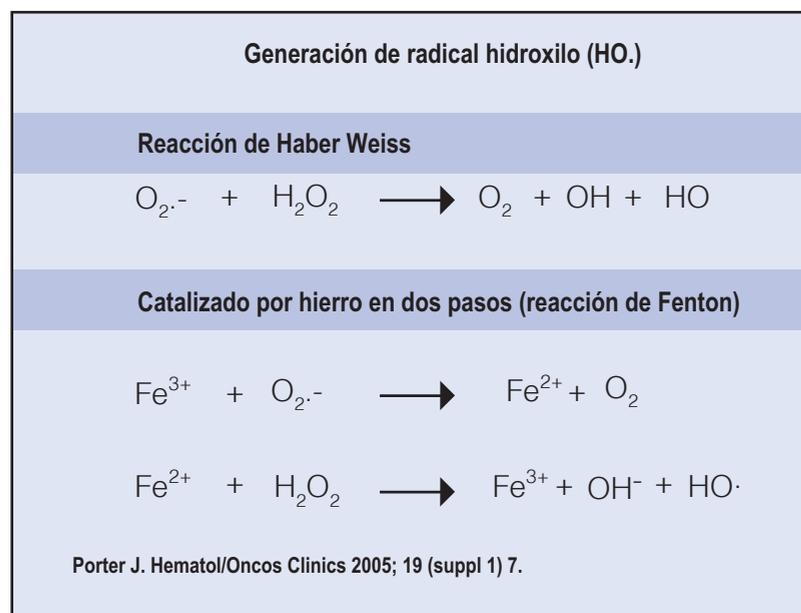
En los sistemas biológicos, las especies de radicales libres se generan a partir de la molécula de oxígeno y son muy inestables, por lo que reaccionan rápidamente. Algunos presentan una vida media tan efímera que reaccionan con constantes de velocidad cercanas a las limitadas por difusión, reaccionando con cualquier molécula biológica, como lípidos, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos, cuyas modificaciones pueden alterar la homeostasis celular (figura 1).

Esta alta reactividad bioquímica afecta la estructura de los lípidos, especialmente los que contienen ácidos grasos poliinsaturados. Se producen entonces cambios en la permeabilidad de las membranas, cambios en la composición de las lipoproteínas; se conoce estos procesos como lipoperoxidación. En el primer caso, la agresión puede activar las rutas de apoptosis e incluso puede provocar la necrosis celular. En el segundo caso, puede constituir un contribuyente para incrementar los procesos ateroscleróticos (4).

La modificación de las proteínas se produce básicamente a nivel de los restos de aminoácidos con grupos funcionales oxidables, como los aromáticos, la histidina, lisina y metionina. La reacción espontánea de los radicales libres con estas macromoléculas no solo alteran la estructura primaria; también pueden producir nuevos enlaces covalentes, estableciéndose entrecruzamientos, así como fragmentación de la proteína y formación de grupos oxidados, como los carbonilos. Debido a la versatilidad de las proteínas puede afectarse una serie de funciones celulares, como transportadores a nivel de membrana, receptores y mensajeros celulares, enzimas que regulan el metabolismo celular, entre otros (4,5).

También el ADN es dañado por los radicales libres derivados del oxígeno (EROs) y por productos de lipoperoxidación, como del malondialdehido-MDA(4,6). La agresión produce la modificación de las bases nitrogenadas, principalmente conduciendo al

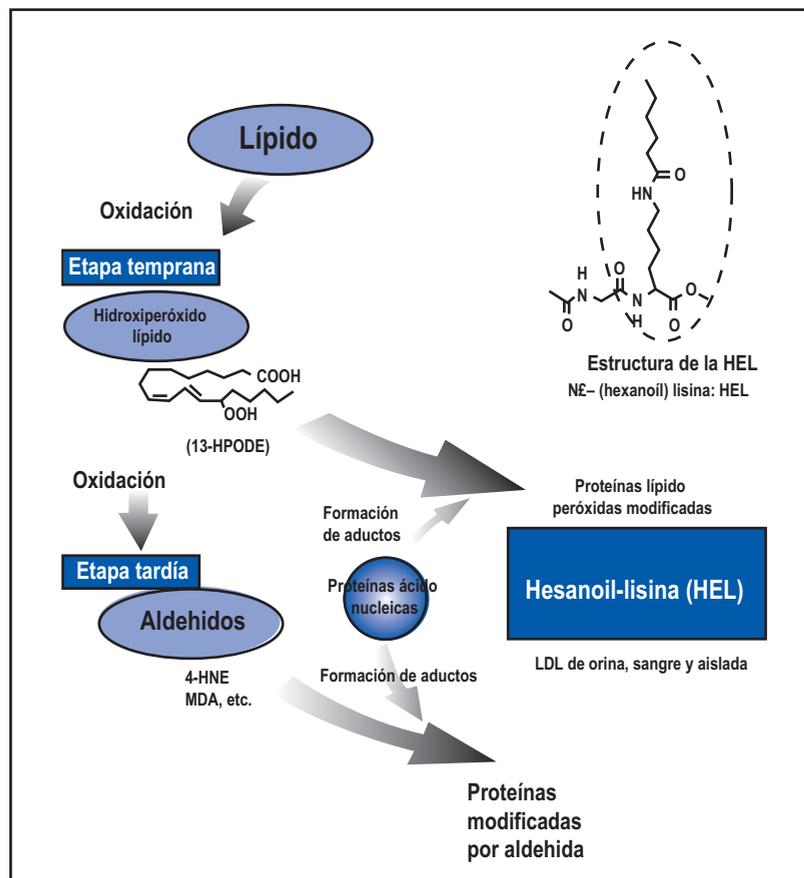
Figura 1. Especies reactivas del oxígeno: EROs, ROS





desarrollo de mutaciones o procesos carcinogénicos, además de la pérdida de la expresión de genes específicos (figura 2).

Figura 2. Oxidación biológica de biomoléculas.



ANTIOXIDANTES: SISTEMAS ENZIMÁTICOS Y NO ENZIMÁTICOS.

Los eventos celulares derivados de la formación de EROs se producen constantemente, en cada momento de la vida, y frente a estos daños potenciales debe señalarse que todo organismo aerobio ha desarrollado un sistema de defensa antioxidante. Estos sistemas incluyen enzimas y metabolitos endógenos y exógenos.

Los sistemas enzimáticos se encuentran a nivel intracelular y extracelular. Comprenden principalmente a la enzima su-

peróxido dismutasa, ubicada a nivel plasmático, citosólico y mitocondrial. La glutatión peroxidasa, peroxirredoxinas y la catalasa, que actúan sobre el peróxido de hidrógeno y peróxidos orgánicos⁽⁷⁾.

También, se considera parte de este sistema aquellas enzimas que participan reparando o removiendo los productos oxidativos; puede mencionarse la glutatión reductasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que producen la recuperación del glutatión reducido. Igualmente, proteínas quelantes de metales prooxidantes, como el

hierro (Fe) y el cobre (Cu); es el caso de la transferrina, albúmina, ceruloplasmina⁽⁸⁾.

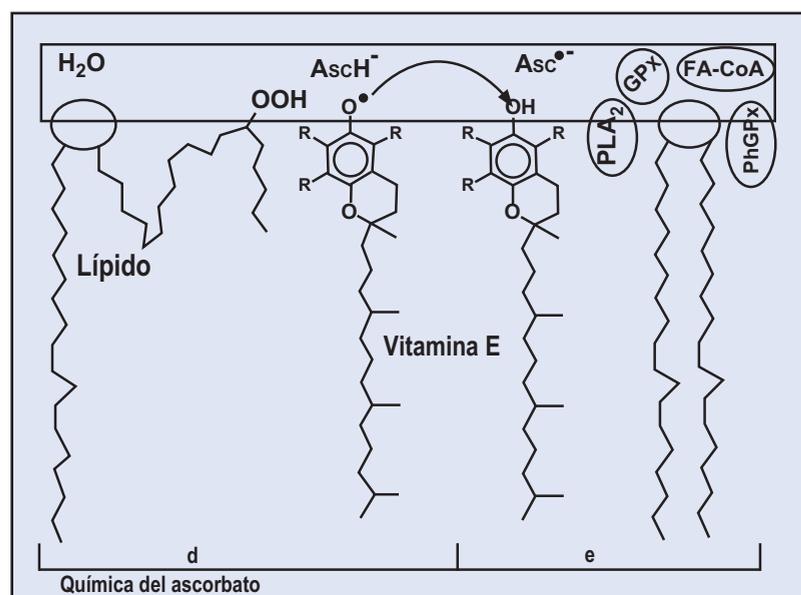
Por otro lado, los antioxidantes endógenos son moléculas orgánicas de peso molecular bajo, de diversas estructuras químicas: glutatión, ácido úrico, bilirrubina, ácido lipoico; y exógenos, como la vitamina C, vitamina E, vitamina A, polifenoles (especialmente flavonoides), algunos alcaloides y compuestos azufrados⁽⁹⁾.

Dependiendo de sus características fisicoquímicas, unas actúan en un ambiente lipofílico (membrana, lipoproteínas) y otras en el medio acuoso; por ejemplo, la vitamina E en el primer caso y la vitamina C en el segundo caso⁽¹⁰⁾. Esto constituye una ventaja con fines de protección al medio celular, además de tener evidencia de la interacción entre los mecanismos de protección que tiene este sistema de antioxidantes (figura 3).

Las fuentes más importantes de los antioxidantes exógenos son los alimentos de origen vegetal, y algunos productos vegetales están siendo considerados actualmente como nutracéuticos. Luego, una dieta balanceada de acuerdo a los requerimientos de edad, sexo, actividad rutinaria, condiciones fisiológicas específicas (embarazo, lactancia) será importante para evitar un desbalance entre las reacciones de oxidación y reacciones de antioxidación, porque en esta situación adversa se llegaría a un estado de estrés oxidativo.



Figura 3. Vitaminas antioxidantes liposoluble e hidrosoluble



ESTRÉS OXIDATIVO

Entonces, el estrés oxidativo puede producirse por una desbalance desde el punto de vista nutricional, debido a una dieta inadecuada en fuentes de antioxidantes, o por un proceso patológico relacionado con la producción excesiva de reacciones de radicales libres. Actualmente, todavía es difícil aseverar si un proceso patológico se origina por la formación de radicales o si la patología trae como consecuencia el incremento de las reacciones de radicales libres. Lo cierto es que cada vez se halla una relación entre las enfermedades y los radicales libres (4,11).

Sin embargo, las reacciones por radicales libres también tienen efectos benéficos para el organismo humano, como un medio de defensa inespecífica ante la agresión celular. De esta manera se explica la actividad fagocítica de los macrófagos. Asimismo, el sistema inmune utiliza los radicales libres para marcar las células dañadas y así removerlas.

A nivel celular, los radicales libres constituyen una de las señales intracelulares que inician procesos de apoptosis con el fin de realizar el recambio celular.

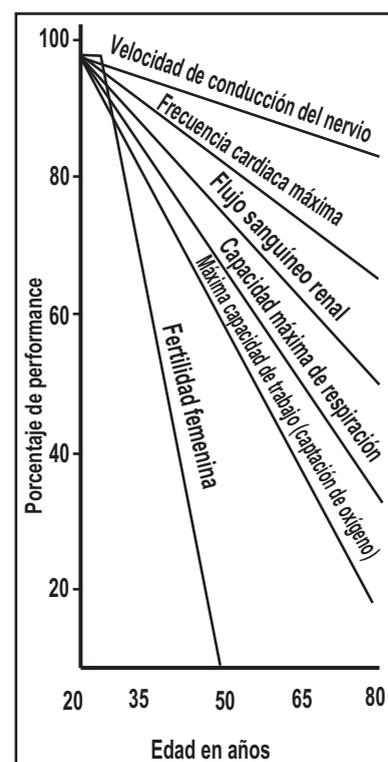
Aunque los mecanismos fundamentales no son completamente entendidos, también el proceso de envejecimiento tiene su base en las reacciones de radicales libres; así pues, la 'teoría del estrés oxidativo' explica que la acumulación progresiva e irreversible de los daños causados por los EROs afectan los procesos básicos del envejecimiento, deteriorando las funciones fisiológicas, que traen como consecuencia una mayor incidencia de enfermedades asociadas a esta etapa de la vida y finalmente la muerte (12).

En la mujer, además, el proceso de envejecimiento es indesligable de la pérdida de la capacidad de reproducción, debido a la disminución gradual de la producción de estrógenos. El sistema reproductor femenino es uno de los

que más rápido envejecen, pero no tiene relación directa con un incremento con la mortalidad (figura 4).

Los estrógenos, además de su conocida función hormonal, también han sido estudiados como antioxidantes y evidencias experimentales in vitro han demostrado que su mecanismo antioxidante es independiente de su acción hormonal y tiene relación con la estructura química del fenol (13). Sin embargo, los estudios in vitro fueron realizados a concentraciones elevadas. Estudios adicionales más recientes evidencian que el papel antioxidante estaría en base a que actúa como una molécula que activa rutas de señalización intracelular que contribuyen con la homeostasis redox (14,15).

Figura 4. Senescencia humana: órgano específico, Tomado de www.benbest.com/lifetext/fertile2.gif





Como lo expresó I. C. Gunsalus, en 1973, 'El oxígeno: una toxina esencial' es una molécula que tiene un rol complejo en nuestro organismo; nos da la vida y nos reta a sobrevivir formando radicales libres que nuestro organismo debe resolver mediante el sistema de defensa antioxidante. Estos procesos a lo largo de la vida contribuyen a la senescencia, que por otro lado es necesaria con el fin de garantizar la perpetuación de las especies.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984;219(1):1-14.
- Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, Davies KJA. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2006;291:491-511.
- Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;295:C849-C868.
- Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin M, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2009;39:44-84.
- Dean RT, Shanlin FU, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J.* 1997;324:1-18.
- Poulsen HE, Weimann A, Loft S. Methods to detect DNA damage by free radicals: relation to exercise. *Proceedings of the Nutrition Society.* 1999;58:1007-14.
- Venardos KM, Kaye DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium: a review. *Current Medicinal Chemistry.* 2007;14(14):1539-49.
- Altamura C, Squitti R, Pasqualetti P, Gaudino C, Palazzo P, Tibuzzi F, Lupoi D, Cortesi M, Rossini PM, Vernieri F. Ceruloplasmin/transferrin system is related to clinical status in acute stroke. *Stroke.* 2009;40:1282-8.
- Dimitrios B. Sources of natural phenolic antioxidants. *Trends in Food Science & Technology.* 2006;17:505-12.
- Buettner GR. the pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys.* 1993;300:535-43.
- Slater TF, Cheeseman KH, Davies MJ, Proudfoot K, Xin W. Free radical mechanisms in relation to tissue injury. *Proceedings of the Nutrition Society.* 1987;46:1-12.
- Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R18-R36.
- Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M. Estrogens as natural antioxidants of membrane phospholipid peroxidation. *FEBS Letters.* 1987;210(1):37-9.
- Abplanalp W, Scheiber MD, Moon K, Kessel B, Liu JH, Subbiah MTR. Evidence for the role of high density lipoproteins in mediating the antioxidant effect of estrogens. *European Journal of Endocrinology.* 2000;142:79-83.
- Siow RCM, Li FYL, Rowlands DJ, De Winter P, Mann GE. Cardiovascular targets for estrogens and phytoestrogens : Transcriptional regulation of nitric oxide synthase and antioxidant defense genes. *Free Radical Biology & Medicine.* 2007;42(7):909-25.