

ANTIOXIDANTES: captadores de radicales libres ó sinónimo de salud?

Dra: María Fernanda Alomar

INTRODUCCION

El envejecimiento biológico, sus causas y tratamientos, han sido objeto de interés desde que la especie humana fue consciente de lo percedero de su existencia y de su inevitable limitación en el tiempo .No se conoce en forma cierta el mecanismo íntimo por el cual se envejece; aunque se han delimitado mecanismos y factores que influyen en dicho proceso vital.

El uso de sustancias, denominadas antioxidantes que nos ayuden a mantenernos sanos y prolongar el proceso biológico de envejecer, han creado expectativas erróneas, quizá, no avaladas científicamente; aunque si nos contribuyan a mantener un mejor calidad de vida.

INDICE:

1 RADICALES LIBRES

- _ Definición
- _ Factores que predisponen su formación
- _ Acciones biológicas
- _ Hipótesis del envejecimiento

2 ESTRÉS OXIDATIVO

- _ Definición
- _ Efectos en la expresión génica
- _ Medición del estrés oxidativo

_ Consecuencias en el organismo

3_ **ANTIOXIDANTES**

_ Definición

_ Clasificación

_ Mecanismos de acción

_ Determinación de la actividad antioxidante de un alimento

_ Efectos en la salud

_ Fuentes dietarias de antioxidantes

RADICALES LIBRES

Definición:

Desde el punto de vista químico, es cualquier especie(átomo, molécula o ión) que contenga un electrón desapareado en su órbita más externa, y que sea capaz, a su vez de existir en forma independiente(libre). Desde el punto de vista molecular, actúan como potentes agentes oxidantes y son causa de envejecimiento al combinarse con moléculas esenciales, como el DNA y proteínas, a las cuales desactivan. Los rad. Libres se forman a partir de moléculas estables por procesos de fisión homolítica y reacciones de transferencia de electrones. Se producen en el organismo continuamente por medio de reacciones bioquímicas de oxidación-reducción con oxígeno(redox).

La fuente más importante de oxígeno reactivo en condiciones normales en organismos aeróbicos es la pérdida de oxígeno activado de las mitocondrias durante el funcionamiento normal de la respiración oxidativa.

En las células aeróbicas existen diversas vías que conducen a la producción de rad. Libres derivados del oxígeno.

Las fuentes principales son las enzimas (asociadas al ac. Araquidónico) ciclooxigenasa, la lipoxigenasa y la citocromi P-450

Factores que favorecen su formación:

_ radiación ionizante(ultravioleta,térmica)

- _excesiva disponibilidad de metales de transición
- _ efectos adversos de compuestos químicos tóxicos
- _Contaminación ambiental
- _ Exceso de ejercicio
- _ Humo de cigarrillo
- _ interrupción de la cadena mitocondrial de electrones
- _ disminución de la capacidad antioxidante enzimática
- _exceso de oxígeno o aumento de su concentración

Acciones biológicas:

Las especies reactivas del oxígeno, son altamente reactivas, y pueden dar lugar a reacciones secundarias útiles o nocivas con muchas sustancias presentes en el organismo o extraorgánicas. Son éstos productos finales los que producirán los mayores efectos de citotoxicidad. Los rad. Libres ejercerán sus efectos en función de su concentración, localización y del estado de su sistema neutralizador (acciones sobre los glúcidos, lípidos y las proteínas)

La vida media de los radicales libres es de fracciones de segundo, por lo que dificulta su cuantificación, por ello, se evalúa las moléculas modificadas por los rad. Libres y por las especies reactivas.

Hiipótesis de envejecimiento:

Hip. De daños acumulados:

Harman en 1956 propone la teoría de daño acumulativo al azar lo que produce disminución de las funciones vitales y al envejecimiento celular

Sugiere que las células acumulan daños poco a poco en el transcurso de los años sin reparar, que unido a un sistema inmunológico deficiente, las células mutantes se acumulan en el DNA mitocondrial y nuclear, sintetizando proteínas anormales.

_ Hip. De los radicales libres:

Gerschman en 1954 reconoce que:

1-los rad.libres del oxígeno son el mecanismo molecular común de la toxicidad del oxígeno y de la radiación.

2-un aumento de los rad. libres oxidantes o una disminución de los antioxidantes, provocan igualmente daño celular(estrés oxidativo)

3-la toxicidad del oxígeno es un fenómeno continuo.

Plantea que las mutaciones y daños con los años,puede ser debido a procesos de conversión del oxígeno en energía, con la formación de radicales libres. Si dichos radicales se formaran en cantidades normales, ayudan a mantener al organismo sano, con la eliminación de toxinas, por el contrario, si se producen en grandes cantidades, dañan al cuerpo y pueden provocar la muerte celular u otros daños.

La hipótesis del envejecimiento por rad.libres se fortalece al focalizarla en las mitocondrias(fosforilación oxidativa) y se transforma en la teoría del envejecimiento mitocondrial y celular por la acción continua de los rad.libres del oxígeno y del nitrógeno.

Las mitocondrias, aparecen como las únicas organelas que muestran alteraciones morfológicas con la edad.

Aquellas que se vuelven disfuncionales pueden ser eliminadas por digestión lisosomal y pueden sufrir proceso de apoptosis.

Hip. del estrés oxidativo:

El nivel de estrés oxidativo depende de la velocidad de generación de oxidantes y de los niveles de defensa antioxidantes. El mismo, ejerce una influencia reguladora en la expresión génica y es diferente en los distintos estadios del desarrollo.

Envejecer representa:

_Disminución a la adaptación del entorno

_Disminución del control homeostático

_Disminución de las capacidades de reserva de sistemas y órganos

ESTRÉS OXIDATIVO

Definición:

El Estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de detoxificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante.

En términos químicos, es un gran aumento en la reducción del potencial celular o una disminución en la capacidad reductora de los pares redox celulares como el glutatión.

Un aspecto “destrutivo” del estrés oxidativo es la producción de especies reactivas derivadas del oxígeno, incluyen los radicales libres y los peróxidos. La fuente más importante de oxígeno reactivo en condiciones normales en organismos aeróbicos y probablemente la pérdida de oxígeno activado de las mitocondrias durante el funcionamiento normal de la respiración oxidativa.

Ante el peligro que representa el daño oxidativo, las células se encuentran preparadas con mecanismos de protección: los antioxidantes celulares, las enzimas: -superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

Sies, define el estrés oxidativo como una” alteración del equilibrio prooxidante/antioxidante, a favor del primero.”

Miquel y Weber, mencionan que el aumento del estrés oxidativo que tiene lugar al envejecer se acompaña de un progresivo descenso en los niveles tisulares de glutatión reducido(necesario para la síntesis de DNA y proteínas, actividades enzimáticas, liberación de neurotransmisores y detoxificación de compuestos carcinógenos)

Efectos en la expresión génica:

El envejecimiento se caracteriza por alteraciones endicativas de un desgaste gradual del genoma como son la disminución del número de receptores celulares, la aparición de proteínas anormales, la desrepresión de oncogenes, la disminución de la transcripción, la traducción y el procesamiento del ARN.

A pesar de que el nivel de estrés oxidativo está influenciado por mecanismos genéticos, el incremento en la formación de especies reactivas de oxígeno, es un fenómeno epigenético.

Sohal y Allen, postularon que el envejecimiento no está gobernado por un programa genético *per se*, pero que ocurre por la influencia del estrés oxidativo en el programa genético.

Efecto del estrés oxidativo en la expresión génica a través de 2 mecanismos:

_Efecto directo sobre la producción y procesamiento del ARN

_Cambios en la distribución iónica de la célula.

Medición del Estrés Oxidativo

_Concentración de glutatión peroxidasa

_Concentración de glutatión

_Lipoperoxidación en tejidos animales

Consecuencias en el organismo

Cuando el estrés oxidativo afecta a sustratos biológicos, el desequilibrio redox que lo caracteriza, se traduce en un daño oxidativo a diversas macromoléculas. Cuando el daño oxidativo es intenso, sostenido en el tiempo, y no logra ser revertido, esto conducirá a la aparición de ciertas patologías.

Ejs: enfs. Cardiovasculares, cáncer, distrofia muscular, enfs. Autoinmunes, esclerosis múltiple, alzheimer, etc.

ANTIOXIDANTES

Definición:

Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de un sustrato oxidable, actuando como donador de electrones (agente reductor)

Todos los seres vivos que utilizan el oxígeno para obtener energía, liberan radicales libres, lo cual es incompatible con la vida a menos que existan mecanismos celulares de defensa que los neutralice. A éstas defensas se las denomina Antioxidantes. Los niveles bajos de los mismos, o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo y pueden dañar o matar las células.

Clasificación:

_ Endógenos(son normalmente bio-sintetizados por el organismo)

_ Exógenos(a través de la dieta)

Endógenos: enzimas: catalasa, superoxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, glutatión S-transferasas, tioredoxina-reductasas y sulfoci-metionina-reductasas.

Exógenos: no enzimáticos, las vitaminas: vit.E y C, los betacarotenos, los flavonoides y los licopenos, fitoestrógenos polifenoles, glutatión, ácido úrico, ubiquinol (Co-enzima Q), melatonina.

Además de las vitaminas, los oligoelementos como el cobre, el zinc, el manganeso, el selenio y el hierro son necesarios incorporarlos al organismo a través de la dieta, porque conforman la parte activa del núcleo de las enzimas antioxidantes.

Mecanismos de acción:

Los antioxidantes pueden prevenir o retardar la oxidación de un sustrato biológico, y en algunos casos revertir el daño oxidativo de la moléculas afectadas.

Según el mecanismo de acción, se clasifican en:

_ antioxidantes preventivos: al comienzo de una cadena de oxidación (reductores de peróxidos orgánicos e inorgánicos) ej: enzimas, glutatión peroxidasa, catalasa y peroxidasa.

_ antioxidantes secundarios: bloqueando en alguna etapa la cadena de oxidación, una vez iniciada, captando radicales libres. Ej: vitamina E y C, enzima superóxido dismutasa.

Mecanismos

_ Interacción directa con especies reactivas

_ Prevención de la formación enzimática de especies reactivas

_ Prevención de la formación de especies reactivas dependientes de metales (como agentes quelantes)

_ Activación o inducción de la actividad de enzimas antioxidantes

Qué se mide cuando se determina la actividad antioxidante de un alimento?

Lo primero es que se supone la cuantificación de “virtualmente” todas las moléculas antioxidantes presentes en éste.

1_ Capacidad para reaccionar ante un radical libre determinado

2_ el potencial del compuesto para reducir un complejo formado entre iones de hierro y el reactivo TPTZ (2,4,6-tripiridil-s-triazina)

Efectos en la salud

1_ Prevención de enfermedades

Anulando los efectos perjudiciales de los radicales libres en las células, con una dieta de frutas y vegetales ricos en polifenoles y antocininas tienen un bajo riesgo de contraer cáncer, efs. Cardíacas y algunas neurológicas.

2_ Tratamiento de enfermedades

El cerebro es el único en cuanto a su gran vulnerabilidad a daños oxidativos debido a su alta tasa metabólica y a niveles elevados de lípidos poliinsaturados (blanco de la peroxidación de lípidos). Tratamiento de varias lesiones cerebrales. En estudio para Alzheimer, Parkinson y la Esclerosis múltiple.

3_ Ejercicio físico

Durante el ejercicio, el consumo de oxígeno aumenta, dando lugar a un gran aumento en la producción de oxidantes y los daños se traducen a la fatiga muscular durante y después del ejercicio.

La respuesta inflamatoria y del sistema inmunitario.

Alimentos Antioxidantes

El efecto de los nutrientes antioxidantes tienen la función en la eliminación de carcinogénicos, inhibición de pre-carcinogénicos y la reparación del daño al DNA.

Los alimentos procesados contienen menor concentración de antioxidantes que los frescos y crudos, ya que en el proceso de preparación exponen al alimento ante el oxígeno.

_ajo _ antioxidante: allicina

_frutilla, frambuesa, cereza, uvas, kiwis, arándanos, bayas. Antiox: Ac. Elálgico

_Uva, cereza, kiwis, ciruelas. Antiox: antocianos (flavonoides hidrosolubles)

_pimiento, chiles, ajíes. Antios: capsaicina

_zanahoria, tomate, naranja, papaya, lechuga, espinaca. Antiox; carotenoides (alfa y beta carotenos, precursores de vit. A)

_té verde, cacao. Antiox: catequinas y polifenoles.

_gérmen de trigo,levadura de cerveza,cangrejo,calabaza, girasol,ostras,carne,legumbres,frutos secos,cereales,cacao. Antiox: cinc,cobre azufre,selenio,manganeso.

_ajo,cebolla,puerro,chalotes. Antiox: compuestos sulfurados(inhíben la carcinogénesis química inducida por algunas sustancias)

_carne,vísceras,pescado,sardinas,cacao. Antiox:Co Q

_cítricos ,naranja.antiox:hesperidina(acción diurética y antihipertensiva)

_coles,calabaza,mostaza,nabos,berros. Antiox:isotiocinatos.

_soja y derivados, lentejas garbanzos antiox: isoflavonas

_tomate. Antiox: licopeno.

_uva,cebolla roja, manzana,cereza, té verde,vino tinto. Antiox: quercetina.

_vino tinto,uvas,lentejas. Antiox: taninos.

_maíz,espinaca,calabaza. Antiox: zeaxantina(agudeza visual).

_kiwi,cítricos piña, tomate,alfalfa germinada,pimientos, espinaca. Antiox: vitamina C.

_aguacate,nueces,maíz, aceites vegetales,gérmen de trigo, cereales. Antiox: vitamina E.

Pese a ciertas investigaciones, no es claro el efecto específico del uso de antioxidantes, ni se han establecido dosis efectivas; sí es recomendable consumir en nuestra dieta, una ingesta adecuada de moléculas, vitaminas y minerales con propiedades antioxidantes.

CONCLUSION

De manera natural, los tejidos del organismo sufren a lo largo de la vida, un desgaste del que se defiende desarrollando su propia capacidad intrínseca de regeneración y reparación. De no existir ésta, se reduciría considerablemente la esperanza de vida de los seres vivos. Los niveles de defensa antioxidante, están genéticamente controlados, aunque también influenciados por factores epigenéticos, ejemplo , el estrés oxidativo; ejerciendo una influencia que regula la expresión génica de la célula; considerándose

factor causal de algunas enfermedades crónicas como patologías cardiovasculares, tumorales y neurodegenerativas.

Existen evidencias, de que la ingesta de antioxidantes reduce el riesgo de dichas patologías, actuando como agente preventivo, aunque es de resaltar que se desconoce el efecto específico y la dosis efectiva. Sí es claro y recomendable consumir en nuestra dieta una ingesta adecuada de moléculas, vitaminas y minerales con propiedades antioxidantes.

BIBLIOGRAFÍA

_Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:463-499.

_Balsano C, Alisi A. Antioxidant effects of natural bioactive compounds. *Curr. Pharm Des.* 2009; 15(26):3063-73.

Beckman K B, Ames B N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998.

_Ferretti G, Bacchetti T, Belleggia A, Neri D. Cherry antioxidants: from farm to table. *Molecules.* 2010;15(10): 6993-7005

_Federación americana para la investigación del Envejecimiento. *Rev Journal of Cell Biologu.* (n° 130 pags. 247-258/ 2007)

_Hayflick L. Theories of biological aging. *Exp. Gerontol* 1985; 20: 145-59

_Harman D. The aging process. *Proc Nat Acad. Sci USA* 1981;78:7124-7128.

_Medveded Z. An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev.* 1990; 65: 375-98

_Miquel J Historical introduction of free radical and antioxidants biomedical research. En: Miquel J, Quintanilha AT, Weber H (eds): *CRC Handbook of free radicals and antioxidants.* Vol 1. Boca Ratón, FL: CRC press; 1989 .p.3-13

_ Miquel J. Envejecimiento celular y molecular: Teorías del envejecimiento. En: Guillen F, Ruiperez I (eds). *Manual de Geriatria 3° edición.* Barcelona: Masson; 2002. p.29-42

_Miquel J, Economos AC, Johnson JE JR. Mitochondrial role in cell aging. *Exp. Gerontol* 1980;15:575-591

_Miquel, Jan update on the mitochondrial-DNA mutation hypothesis of cell aging. Mutation Research, 275:209-216

_Romano Ad, Serviddio G, de Matthalis A, Bellonti F, Vendemiaie G. Oxidative stress and aging. J. Nephron. 2010;23 Suppl.15:529-536.

_Romero D, Calvo M, Villarba MP, Amigué JA, Bueno J. Radicales libres y especies activadas del oxígeno. Química, biología e implicaciones en patología médica: I. An Med. Intern 1987; 4: 673-9.

_Rybczynska M. Biochemical aspects of free radical mediated tissue injury. Postepy Hig Med. Dows 1994;48:419-41.

_Sastre J, Pallardó FV, García de la Asunción J, Viña J. Mitochondria, oxidative stress and gene regulation. Free Radic Biol Med. 2000;28:463-499.

_Sies H. Biochemistry of oxidative stress. Angew Chem 1986;25:1058-1071.

_Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. Biochem J 1984;222:1-7.