

DEFENSA ANTIOXIDANTE EN EL CUERPO HUMANO: Una revisión (Teoría de los radicales libres)

ANTIOXIDANT DEFENSE IN THE HUMAN BODY: A review (Theory of free radicals)

Jairo Márquez P^{1*}, Elkis Weinhold¹, Olga P. Márquez¹, Keyla Márquez²

¹Facultad de Ciencias, Departamento de Química ULA-Mérida.

²Facultad de Ingeniería, Núcleo Universitario Alberto Adriani, ULA-El Vigía.
jokkmarquez@gmail.com

Recibido: 02-03-20

Aceptado: 04-04-20

Resumen

Son numerosas las especies antioxidantes presentes en el cuerpo humano (tanto endógenas como exógenas, unas de ellas hidrofílicas, otras lipofílicas, unas enzimáticas y otras no enzimáticas, intracelulares y extracelulares) para la protección de procesos corporales y contra agentes oxidantes agresivos. La formación excesiva de especies oxidantes reactivas (Ej., especies de oxígeno y nitrógeno) en el organismo, producen daños a lípidos, carbohidratos, proteínas, ácidos nucleicos y afectan a genes, células, órganos, tejidos, sistemas orgánicos y otros. En el artículo se establece la relación entre procesos redox y actividad de agentes antioxidantes, en particular catalíticos, y se presenta una revisión del origen, procedencia, acción, actividad y recomendaciones para la protección y defensa del organismo, con los agentes antioxidantes. Es importante mencionar, que en general y de acuerdo a su constitución y propiedades, los antioxidantes presentan selectividad en la protección que realizan, por lo que es recomendable mantener una dieta variada de los mismos.

Palabras Clave: Antioxidantes, Cuerpo Humano, estrés, enfermedades, envejecimiento.

Abstract

There are numerous antioxidant species present in the human body (both endogenous and exogenous, some of them hydrophilic, others lipophilic, some enzymatic and others non-enzymatic, intracellular and extracellular) for the protection of corporal processes and against aggressive oxidizing agents. The excessive formation of reactive oxidizing species (eg, oxygen and nitrogen species) in the body, cause damage to lipids, carbohydrates, proteins, nucleic acids and affect genes, cells, organs, tissues, organic systems and others. The article establishes the relationship between redox processes and the activity of antioxidant agents, particularly catalytic agents, and crops a review of the origin, provenance, action, activity, and recommendations for the protection as well as the defense of the human body with antioxidant agents. It is important to mention that in general and according to their constitution and properties, antioxidants show selectivity in the protection they perform, so it is advisable to maintain a varied diet of them.

Key Words: Antioxidants, Stress, Human Body, Illness, ageing

Jairo Márquez P: Ph.D. en Electroquímica (Univ. de Southampton, U.K.), licenciado en Química (UCV-ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias-ULA. **e-mail:** jokkmarquez@gmail.com. **Olga P. Márquez:** Ph.D. en Electroquímica (Univ. de Southampton, U.K.), licenciada en Química (UCV-ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias-ULA. **e-mail:** olgamq@gmail.com. **Elkis Weinhold:** Dra. En Química Aplicada, opción electroquímica (ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias-ULA. **e-mail:** elkisweinhold@gmail.com. **Keyla Márquez:** Msc. En Electroquímica Fundamental y Aplicada (ULA), Ing. Industrial (IUP Santiago Mariño), Docente e investigador Universidad de Los Andes Núcleo Universitario Alberto Adriani El Vigía estado Mérida, Venezuela **e-mail:**keylamerida@gmail.com

Introducción

Son múltiples y variadas las vías de producción de especies oxidantes en el organismo, necesarios para el buen funcionamiento orgánico, control y protección de procesos corporales en él. El problema para nuestra salud se produce cuando ocurre un desbalance en el organismo (producido por un desbalance interno y/o por presencia de agentes contaminantes externos que penetran en el organismo) y ocurre una sobreproducción de agentes oxidantes por tiempos prolongados [1]. Por ello, la naturaleza ha dotado también a organismos aerobios, por ej., el cuerpo humano, de múltiples sistemas destoxicadores o antioxidantes. Las reacciones redox en el organismo constituyen una fuente de especies oxidantes [2,3], también los traumatismos, lesiones, infecciones, inflamaciones, exposición prolongada a la luz solar y radiaciones energéticas, incorporación al organismo de agentes oxidantes, contaminación ambiental, entre otros [4-6]; muchos de ellos también explicables por procesos redox. La capacidad de agentes oxidantes para modificar moléculas orgánicas de forma perjudicial, normalmente está bloqueada por numerosos

agentes antioxidantes intracelulares y extracelulares allí presentes [7] y tal como se mencionó anteriormente, un desbalance prooxidante-antioxidante se manifiesta como lesión a nivel corporal, por ejemplo, ataque a compuestos químicos presentes en las células (glúcidos, lípidos, proteínas, ADN, otros) [8-12] y aparición de graves desordenes fisiológicos y enfermedades y/o alteración del desempeño físico o psíquico de una persona [13-17]. En este artículo nos centraremos en los agentes antioxidantes y el proceso redox, su producción en el cuerpo humano, procedencia, acción, actividad, en el organismo y recomendaciones para nuestra protección.

Oxidantes en el cuerpo Humano

Tal como se ha mencionado, la actividad oxidante-antioxidante en el organismo humano, es explicable por la ocurrencia de procesos redox (reacciones electroquímicas de oxido-reducción), tal como se muestra en la figura 1. Este mismo proceso ha de ser utilizado para el control del equilibrio redox necesario internamente, la neutralización del exceso de oxidantes y la protección integral del organismo.

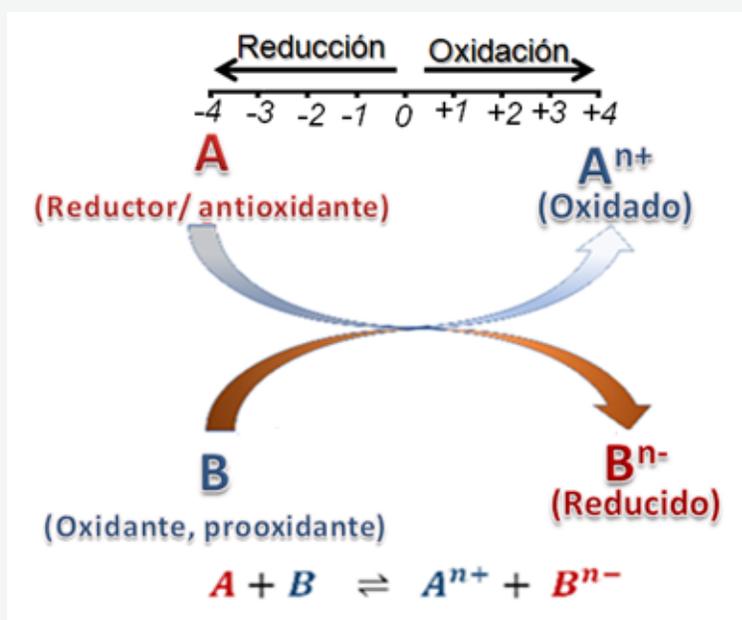


Figura 1.- Proceso de óxido-reducción (redox). (Ref. 3)

La producción de radicales libres (oxidantes) en sistemas biológicos ocurre mediante procesos redox (intercambio electrónico entre especies reaccionantes; el reductor cede electrones mientras que el oxidante los recibe), y existencia de factores, bien endógenos, o exógenos.

En el organismo humano, existen diversos procesos endógenos, generadores de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno principalmente, que son necesarios para el funcionamiento y balance armónico de

sus sistemas. También hay la formación de estas especies reactivas, por la acción de factores exógenos (tabla 1), todo ello puede conducir a situaciones de producción excesiva de estas especies oxidantes, que en condiciones de desequilibrio, pueden producir desórdenes fisiológicos, alteraciones del sistema inmune, alteración estructural de macromoléculas, dar lugar a diversas enfermedades y al desarrollo de diferentes estados patológicos [18-29].

Tabla 1.- Producción de Radicales Libres en Sistemas Biológicos (Ref. 1, tabla ampliada)

Factores Endógenos	Factores exógenos
Proceso respiratorio	Contaminación ambiental
Acción de enzimas oxidantes	Hidrocarburos y Aldehídos
Células fagocitarias	Aceites vegetales hidrogenados
Síntesis de prostaglandinas	Ácidos grasos trans
Sistema Citocromo p-450	Alimentos, Bebidas, Drogas
Reacción de Oxígeno con orgánicos	Radiaciones ionizantes
Activación de polimorfo nucleares	Químicos y Fármacos
Metabolismo del ácido araquidónico	Estrés físico o psíquico
Catálisis por liberación de hierro y cobre	Ozono
	Óxidos de nitrógeno
	Alteración estructural de macromoléculas celulares

La formación excesiva de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en el organismo, tal como se ha mencionado previamente, produce alteraciones a lípidos, carbohidratos, proteínas, ácidos nucleicos y afectan genes, células, órganos, tejidos, sistemas orgánicos y otros (se discutirá en la próxima sección), causando daños

severos al organismo. La figura 2, presenta la formación de especies radicales en la cadena respiratoria, efecto de la exposición a radiaciones; antioxidantes protectores, los cuales se identificarán más adelante en este artículo, y algunas especies que resultarían afectadas [1,3].

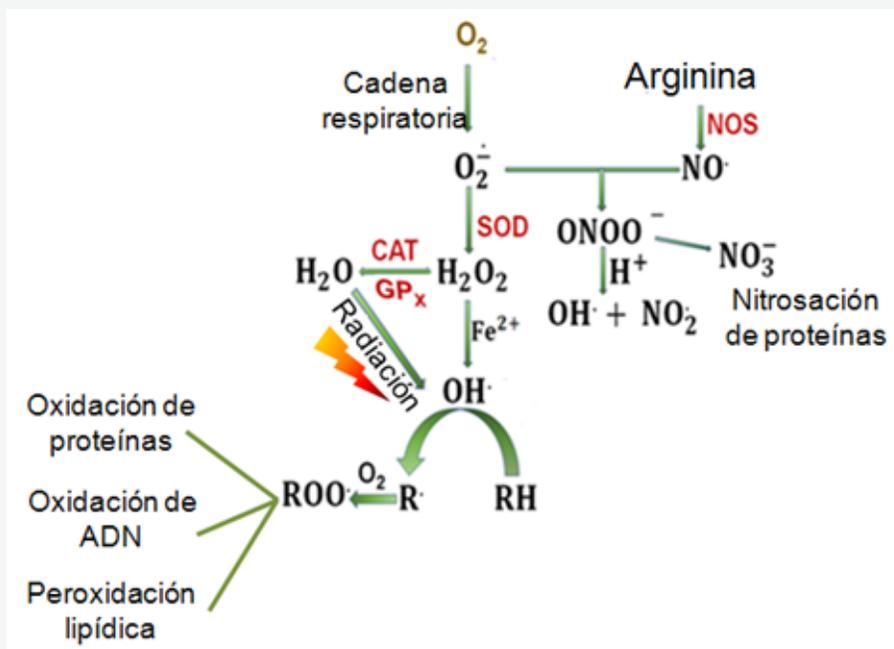


Figura 2.- Formación de especies reactivas de Oxígeno y Nitrógeno in vivo (Ref. 1, figura modificada en ref. 3)

Antioxidantes (enzimas): Super Oxido Dismutasa (SOD); Catalasa (CAT); Glutatión Peroxidasa (GPx); Sintasa del Óxido Nítrico (NOS).

Dianas de Radicales Libres

Son Dianas de los radicales libres las macromoléculas orgánicas: lípidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, ADN y proteínas [30-35]. Un radical hidroxilo sustrae un átomo de hidrógeno del doble enlace de un lípido insaturado vecino, formando un hidroperóxido y un radical alquilo; éste reacciona a su vez con el oxígeno para regenerar un radical lipídico peroxilo capaz de iniciar de nuevo el proceso oxidativo [36,37]. También son daños producidos por radicales libres (oxidantes), una disminución del número de mitocondrias (disminución de la funcionalidad celular) responsable de envejecimiento; La mutación genética celular, conducente al cáncer; Daños en lípidos y proteínas de la membrana celular (se inhibe el intercambio de nutrientes y descarte de materiales de desecho, también se inhibe la regeneración y reproducción celular). Los aminoácidos en proteínas sufren modificación en su estructura

molecular, lo cual inhibe su acción biológica y las enzimas (proteínas) pierden su acción catalizadora, lo que produce limitaciones en sus funciones. Los polisacáridos que cumplen una función de protección y/o lubricación de los epitelios, al ser afectados disminuyen las defensas y se favorecen las inflamaciones.

En la oxidación de proteínas [38] se han detectado daños específicos tales como la oxidación de grupos sulfidrilos, reducción de bisulfitos, aducción oxidativa de residuos de aminoácidos, reacción con aldehídos, fragmentación peptídica, inactivación de enzimas, etc. Los radicales libres afectan la estructura de la dermis y la degradan provocando trastornos cutáneo. Aumentan la degradación de proteínas como el colágeno, importante para el mantenimiento de la piel tersa y la elastina. Además, la radiación UV-B puede llegar a provocar eritemas o incluso la aparición de cáncer de piel. Se provoca un daño oxidativo en las proteínas que tiene las clásicas consecuencias de los daños prematuros en la piel que pasan por las arrugas, el envejecimiento acelerado y la aparición de manchas.

La oxidación del ADN [8,12] puede provocar alteraciones en sus bases, como la formación de 8-hidroxiguanosina, utilizado como marcador del daño genético, o la ruptura de la doble hélice, entre otras alteraciones mutagénicas. Por ello, las células disponen de sofisticados sistemas de reparación del ADN.

Antioxidantes

El producto antioxidante es aquel que previene la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y/o nitrógeno (ERN) en cantidades perjudiciales para el organismo humano, estimula los mecanismos de reparación endógenos al daño causado por el ataque de esas especies, o suministra entidades químicas que aumentan la capacidad endógena de secuestro de radicales libres formados en exceso en el organismo [17,39-43]. Estas dietas (suministro de entidades químicas) contienen antioxidantes exógenos como carotenos o las vitaminas A, C, E, y otros. También en la patogénesis de la arterioesclerosis se ha involucrado la producción excesiva de especies oxidantes, las cuales generan un proceso de lipoperoxidación, induciendo una muerte masiva de macrófagos, con lo que se inicia la formación de lesiones arterioescleróticas. Algunos estudios revelan que esta lipoperoxidación puede ser disminuida por la vitamina E. Se ha propuesto que algunos agentes bloqueadores de la cadena respiratoria, como la Coenzima

Q10, la vitamina E, la nicotinamida y la vitamina C podrían amortiguar algunos de los efectos de las mitocondriopatías y el envejecimiento [19]. Se ha reportado que la melatonina es capaz de prevenir el estrés oxidativo y la muerte de neuronas expuestas a la proteína amiloide; este hecho, entre otros, sugiere que la melatonina podría ser un potente neuroprotector, gracias a su poder antioxidante. La melatonina es una hormona altamente lipofílica, propiedad que la habilita para atravesar cualquier barrera fisiológica, logrando penetrar hasta el núcleo celular y, en su camino, a todos los sitios celulares en donde sería capaz de neutralizar radicales libres. Es importante señalar que la concentración de melatonina y de otras sustancias endógenas antioxidantes se reduce durante el envejecimiento lo que da inicio al incremento del estrés oxidativo y el envejecimiento celular [44]. Con base en estos hechos, el uso de antioxidantes en la dieta diaria de individuos, en etapa de envejecimiento, podría disminuir las alteraciones generadas por el estrés oxidativo, no “rejuveneciendo” al sujeto sino mejorando su calidad de vida.

La figura 3 ilustra vías de formación de especies reactivas de oxígeno en el organismo y la acción de algunas especies antioxidantes neutralizantes. Son numerosas las especies antioxidantes presentes en el cuerpo humano, tanto endógenas como exógenas, unas de ellas hidrofílicas, otras lipofílicas.

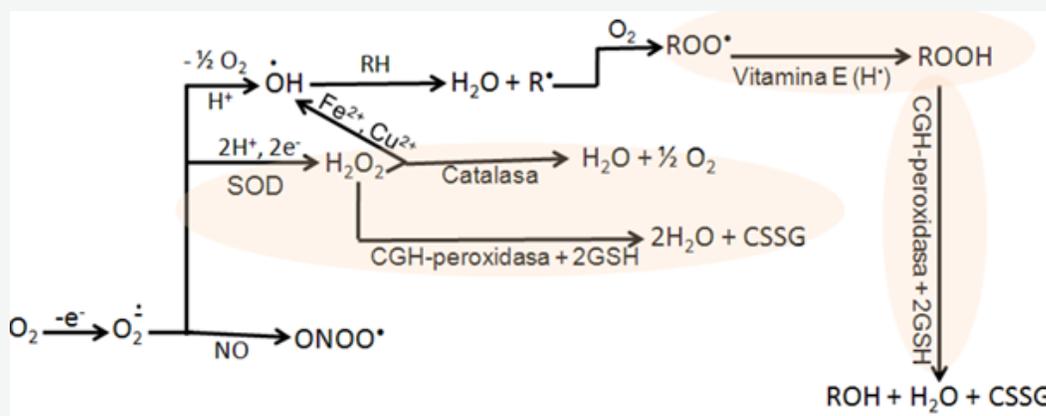
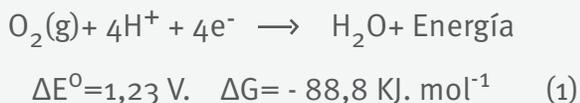
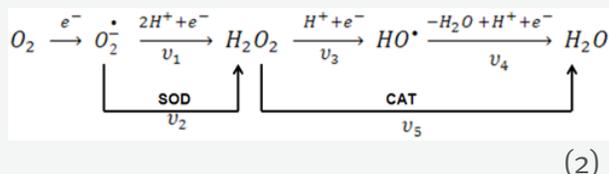


Figura 3.- Vías de formación de especies reactivas de oxígeno en el organismo, y la acción de especies antioxidantes, neutralizantes (en zonas rosa).

En reacciones redox, son importantes, parámetros tales como su potencial de reacción (ΔE), potencial estándar (ΔE^0) y cambios de energías libres de reacción (ΔG) y energía libre estándar (ΔG^0). En esos cálculos, se hace uso de tablas de potenciales, ecuación de Nernst y relación $\Delta G-\Delta E$ (para proceso espontáneo, se obtienen valores positivos de potencial de reacción y negativos de cambios en energía libre). Adicionalmente es necesario considerar la cinética de reacción (velocidad) y el rol antioxidante en ese caso. Se habla entonces de control termodinámico y control cinético de una reacción. Cuando la reacción es espontánea pero muy lenta (en algunos casos se requiere una activación energética adicional), el control es cinético y refiriéndonos al caso que se discute en este artículo, se requiere, por ejemplo, de la incorporación de un catalizador (enzima antioxidante, catalizadora), así por ejemplo (Ec, 1):



Es una reacción termodinámicamente favorecida, sin embargo es una reacción con control cinético, aún en el organismo humano, es una reacción con secuencia de pasos y velocidades variables.

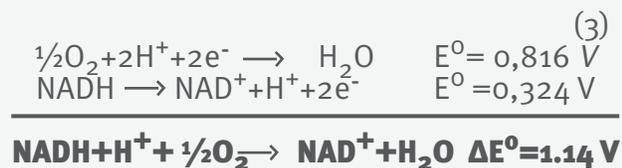


Donde $\nu_1, \nu_2, \nu_3, \nu_4$ y ν_5 , son las respectivas velocidades de reacción.

La enzima antioxidante y catalizador superóxido dismutasa (SOD), incrementa considerablemente la desaparición del radical superóxido ($\nu_2 \gg \nu_1$), y la enzima antioxidante y catalizador, catalasa (CAT), conduce al peróxido, a la formación directa de H_2O , evitando la formación del

radical hidroxilo (HO^{\bullet}) ($\nu_5 \gg \nu_3, \nu_4$) (Ec. 2). La función de la enzima superóxido dismutasa, es convertir el anión superóxido en peróxido de hidrógeno, y la catalasa en H_2O , comprobándose así, la existencia de una maquinaria biológica especial para la eliminación de radicales libres. Existen en las células otros radicales libres, como el radical hidroxilo, el más peligroso de ellos. Aunque el anión superóxido puede actuar como oxidante o como reductor, la mayor amenaza que representan los radicales libres, en particular el radical hidroxilo, es por su capacidad oxidante, es decir, su capacidad de tomar electrones; esto puede ser fatal por diversas causas: mutaciones en el ADN, inactivación de enzimas y destrucción de las membranas celulares (peroxidación lipídica). Por eso existe una serie de enzimas protectoras o antioxidantes catalíticas. Además de varias especies superóxido dismutasa con estructuras muy diferentes, existen la catalasa y la glutatión peroxidasa, las cuales tienen como función convertir el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua, previniendo así la formación del radical hidroxilo.

En la cadena respiratoria, durante la etapa de reducción del Oxígeno por la Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducida (NADH), se obtiene como producto energía útil, utilizable para la síntesis de ATP (almacenador de energía para su utilización por el organismo cuando sea requerido) (Ec, 3).



$$\Delta G^0 = -nF\Delta E^0 = -2(96,5 \text{ KJ V}^{-1} \text{ mol}^{-1}) * 1,14 \text{ V} = -220 \text{ KJ mol}^{-1}$$

ΔG^0 = energía utilizada en la síntesis de ATP

Minerales y metales de transición como el selenio, el cobre, el zinc, el manganeso e incluso el hierro, son indispensables para el funcionamiento de las enzimas antioxidantes. Existen además moléculas relativamente sencillas de apoyo, como son

las vitaminas C y E, la melatonina y diversos flavonoides. La tabla 2, lista importantes especies antioxidantes endógenas y exógenas, y su acción protectora y de protección al organismo.

Tabla 2.- Especies antioxidantes de acción protectora (Ref. 45,46)

EXÓGENOS	ACCIÓN	ENDÓGENOS	ACCIÓN	COFACTOR
Vitamina C	-Neutraliza 1O_2 singlete -Captura $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} -Regenera forma oxidada de vitamina E	Enzima SOD	Neutraliza radical superóxido $O_2^{\cdot-}$	Cobre Zinc Manganeso
Vitamina E	-Neutraliza 1O_2 singlete -Captura $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} -Neutraliza peróxidos -previene envejecimiento celular, aparición de cáncer y enfermedades cerebrales	Enzima Catalasa	Neutraliza H_2O_2	Hierro
Vitamina A	-Protege visión -Aumenta defensas	Enzima Glutación Peroxidasa	Neutraliza H_2O_2	Selenio
Carotenos	-Neutraliza 1O_2 -Previene envejecimiento, cáncer, infartos -Aumentan las defensas	Glutación	-Barrera fisiológica (enfrenta oxig. desde coenzima Q hasta células)	Magnesio en metabolismo de carbohidratos y aminoácidos
Flavonoides	Neutraliza 1O_2	Coenzima Q		
Licopeno	Neutraliza 1O_2	Ácido Tióctico		
Antocianina				
Indoles / Tioles				
Catequinas				
Coenzima Q_{10}				

Los antioxidantes endógenos son principalmente enzimáticos, mientras que los exógenos corresponden a vitaminas, compuestos orgánicos y cofactores metálicos, presentes en su mayoría en los

alimentos (vegetales, animales, minerales). La tabla 3, lista antioxidantes no enzimáticos y la tabla 4 muestra la distribución de algunos antioxidantes según el sitio de acción.

Tabla 3.- Antioxidantes no enzimáticos (Ref. 17)

• Albúmina	• Dimetil Sulfóxido	• Pentaeritritol
• Alopurinol	• Etanol	• Perindoril
• Aminoácidos azufrados (glutati6n, cisteína)	• Flavonoides	• Probucol
• Ácido cítrico	• Glucoproteínas (mucosa gástrica y Bronquial)	• Prometazina
• Ácido fosf6rico	• Glucosa	• Salazopirina
• Ácido úrico	• Haptoglobina hemopexina	• Selenio (en sinergia con Vita. E)
• Ácido benzoico	• Hidroquinonas	• Taurina
• Ácido 5-ASA	• Histidina	• Transferrina
• Bilirrubina	• Licopenos	• Lactoferrina
• Butanol	• Lidocaina	• Trolox C
• Carotenoides	• Manitol	• Tungsteno
• Captopril	• Melatonina	• Vitamina A
• Carvedilol	• Mieloperoxidasa	• Vitamina C
• Ceruloplasmina	• N-acetil cisteína	• Vitamina E (tocoferoles)
• Coenzima Q o Ubiquinonas	• NADH	• Tioles
• Desferroxiamina		• Tioésteres (metionina), etc.

Tabla 4.- Distribuci6n de antioxidantes seg6n el sitio de acci6n (Ref. 47)

INTRACELULAR	MEMBRANA	EXTRACELULAR
Super6xido Dismutasa	Vitamina E	Ceruloplasmina
Catalasa	Betacarotenos	Transferrinas
Peroxidasa	Ubiquinol 10	Lactoferrinas
DT-deafarasa		Albúminas
GSH		Haptoglobinas
Proteínas c/ metales		Vitamina C
Sistemas proteolíticos		Ácido úrico
Vitamina C		Vitamina E

El consumo de alimentos es una importante vía de incorporación al organismo de antioxidantes y compuestos vitamínicos y para la protección en humanos, es importante tener en cuenta la necesidad del consumo

variado y de múltiple incorporación de estos compuestos vitamínicos. La tabla 5 lista una variedad de alimentos ricos en vitaminas A, C y E

Tabla 5.- Alimentos Vitamínicos (Ref. 39)

Alimentos ricos en Vitamina A (retinol) (µg/100g. Recomendado 800-1000 µg /día)	Alimentos ricos en Vitamina C (ac. Ascórbico) (mg/100g. Recomendado 50-60 mg/día)	Alimentos ricos en Vitamina E (tocoferol) (mg/100g. Recomendado 8-10 mg/día)
Vísceras (animales) 5800	Kiwi 500	Aceite de Girasol 55
Acederas 2100	Guayaba 480	Aceite de Maíz 31
Zanahorias 2000	Pimiento rojo 204	Germen de Trigo 30
Espinacas 1000	Grosella negra 200	Avellanas 26
Perejil 1160	Perejil 150	Almendras 25
Mantequilla 970	Caqui 130	Coco 17
Batata (Vinagrera) 670	Col de Bruselas 100	Germen de Maíz 16
Aceite de soja 583	Limón 80	Aceite de Soja 14
Atún y Bonito frescos 450	Coliflor 70	Soja germinada 13
Quesos 240	Espinaca 60	Aceite de Oliva 12
Huevos 220	Fresa 60	Margarina 10
Tomate, Lechuga, etc. 130	Naranja 50	Cacahuets y Nueces 9

El antioxidante, al chocar con el radical libre (oxidante) cede un electrón, se oxida y se transforma en un radical libre débil no tóxico. En el ambiente intracelular existen antioxidantes naturales: Superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. El glutatión contiene selenio y ayuda en la prevención de la formación del radical hidroxilo, también regenera la vitamina C, la cual a su vez regenera la vitamina E. En el plasma sanguíneo se encuentran antioxidantes naturales -proteínas- como la transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina y

albúmina. Otros antioxidantes encontrados en el plasma sanguíneo o suero son: la bilirrubina, ácido úrico, melatonina, flavonoides y estrógenos. Los flavonoides son compuestos polifenólicos encontrados en muchas plantas, frutas y vegetales, que son excelentes antioxidantes. También se encuentran en el té, principalmente té verde, en el vino y en las frutas maduras, gran cantidad de flavonoides, carotenoides, licopenos, todos con una potente acción antioxidante. Un nutriente tiene propiedades antioxidantes cuando es capaz de neutralizar

la acción oxidante de la molécula inestable de un radical libre sin perder su propia estabilidad electroquímica. El organismo está luchando contra radicales libres a cada momento del día, pero el problema se produce cuando tiene que tolerar de forma continuada un exceso de radicales libres.

El propio cuerpo humano produce varias sustancias destinadas a unirse a los radicales libres y neutralizarlos. En los alimentos ingeridos también hay sustancias antioxidantes que ayudan en esta tarea. En términos generales, los antioxidantes funcionan donando electrones con lo que evitan que los radicales libres los tomen de las células humanas. Ya se ha mencionado, que las vitaminas C y E y el Beta caroteno poseen propiedades antioxidantes; del mismo modo se sabe que los minerales: selenio, zinc, hierro, manganeso y cobre cumplen una función importante ayudando a activar el sistema de defensas contra los radicales libres del cuerpo. Un dato importante acerca de los antioxidantes es que ninguno tiene la capacidad de controlar los diversos tipos de radicales libres y productos de oxidación que se producen en el organismo; algunos antioxidantes se encargan de un tipo de radical libre mientras que otros se encargan de otros. Otro dato importante es que una

vez un antioxidante lleva a cabo su labor protectora se convierte también en un radical libre. En ese momento varias cosas pueden suceder: otro antioxidante puede venir en su auxilio y regenerarlo, también el antioxidante puede autodestruirse o en el peor de los casos puede reaccionar con alguna parte de la célula causando daños; por esta razón, es importante ingerir una variedad de éstos.

Los antioxidantes exógenos, que ingresan al organismo por la vía de los alimentos, cuando llegan a las células se depositan en sus membranas y las protegen de la lipoperoxidación (caso de las vitaminas E y C, y del caroteno). A diferencia de los antioxidantes enzimáticos, estos otros reaccionan con los radicales libres y modifican su estructura, es decir, los capturan o neutralizan, y se oxidan en el proceso.

Protección Antioxidante

Los mecanismos antioxidantes con que cuenta el organismo humano para reducir el exceso de ERO (especies reactivas oxidantes del O₂), causado por factores endógenos o exógenos, pueden clasificarse de la siguiente forma (figura 4) y detalles en referencias [40, 47- 49].

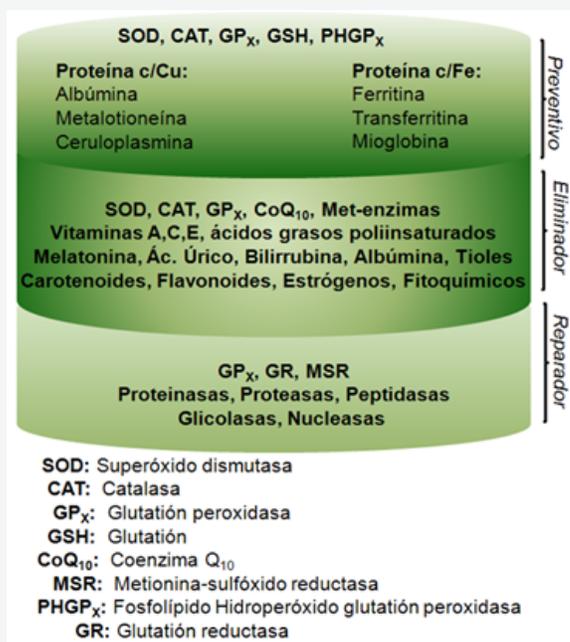


Figura 4.- Mecanismos de protección antioxidante

Mecanismo preventivo: De esta forma se previene la formación de ERO muy dañinas como, por ejemplo, los radicales hidroxilo, a partir de otras moléculas. La deficiencia de alguna de estas proteínas en el organismo o de los metales Cu y Fe, alrededor de los cuales se forman dichos complejos de coordinación, o su alteración estructural por causas genéticas o fisiológicas, deja al organismo sin protección contra la sobreproducción endógena de ERO.

Mecanismo secuestrador (eliminador): consiste en la eliminación del exceso de ERO formadas en el organismo, lo cual puede lograrse por la acción de enzimas tales como la SOD, GPx, Cat y otras metaloenzimas o la presencia de entidades químicas con capacidad secuestradora de radicales libres, tales como los ácidos grasos poliinsaturados, úrico y ascórbico (vitamina C), los tocoferoles (vitamina E), la bilirrubina, albúmina, tioles, los carotenoides y flavonoides [48]. Unos son hidrofílicos y otros lipofílicos.

Mecanismo reparador: constituido por enzimas que reparan o eliminan las biomoléculas que han sido dañadas por el ataque de ERO, tales como GPx, GR y MSR. Las enzimas proteolíticas, proteinasas, proteasas, y peptidasas, presentes en el citosol y en la mitocondria de células mamarias, reconocen, degradan y remueven proteínas oxidativamente modificadas y previenen su acumulación. Otras enzimas tales como las glicolasas y las nucleasas son reparadoras de daños al ADN. Dichas enzimas actúan como intermediarias en dicho proceso reparador del daño oxidativo, por el ataque de ERO producidas en exceso [50]. Hay otra importante función llamada adaptación, donde la señal para la producción y reacciones de radicales libres, induce la formación y transporte del antioxidante apropiado al sitio correcto [51].

Alternativas a mecanismos de defensa:

- Eliminar hábitos tóxicos tales como el consumo de drogas, tabaco y exceso de alcohol.
- Incrementar el consumo de hortalizas, vegetales y frutas.

- Disminuir el consumo de grasas y alimentos fritos.

- Suplementar la dieta con productos antioxidantes de probada eficacia e inocuidad.

- Considerar la existencia de una dieta balanceada como el primer paso en el camino de lograr un satisfactorio estado de salud.

Actividad antioxidante

En la figura 5a, se presenta la agresión molecular por especies oxidantes, a nivel celular. El radical libre en este caso, toma el electrón de una de sus moléculas y le provoca modificaciones, entre ellas, la convierte a su vez en otro radical libre, que puede actuar o no (si es débil o ha sido neutralizada) sobre sus compañeras. En la figura 5b, se nota cómo la presencia de antioxidantes bloquea las moléculas, protegiéndolas; el antioxidante cede un electrón al radical libre, lo neutraliza y él termina como radical libre débil, no agresivo (sustancia inocua); de esta manera, el antioxidante evita que los componentes celulares se oxiden, protegiendo al organismo.

Cuando los radicales libres agreden las células, inducen cambios tales como: alteración de su funcionamiento, pueden llegar a la ruptura celular y la apoptosis, producen metabolitos tóxicos, producen estrés oxidativo y envejecimiento fisiológico, se les atribuye el inicio de reacciones anómalas y modificaciones genéticas.

La oxidación de lípidos (peroxidación lipídica) afecta principalmente las membranas celulares, siendo especialmente tóxica dado que se generan reacciones en cadena [9-11, 36,50]. La vitamina E, en combinación con la vitamina C, puede frenar esta oxidación en cadena (Figura 6) y posteriormente, los sistemas de reparación lipídica sustituir los ácidos grasos dañados. Como en el caso del ADN, se producen también rupturas de lípidos dando lugar a compuestos como el malondialdehído o el 4-hidroxinonenal que son marcadores del daño lipídico.

arginina y treonina, que son utilizados como marcadores de daño a proteínas y que en la mayoría de los casos la inactivan. Puesto que no existen sistemas de reparación, estas proteínas oxidadas deben ser degradadas. Cuando los sistemas de degradación, como el proteasoma, no son capaces de eliminarlas de forma adecuada, bien porque están en exceso o por deterioro del propio proteasoma, las proteínas oxidadas se acumulan en el interior celular, provocando toxicidad o muerte celular.

El envejecimiento se caracteriza por una acumulación de todas estas macromoléculas dañadas y un desgaste progresivo de los mecanismos de reparación y degradación. Esta situación de estrés oxidativo en la que la generación de ROS (endógena o causada por fuentes externas como radiaciones, el tabaco, etc.) supera la capacidad antioxidante celular, puede explicar la elevada incidencia de tumores a edad avanzada o que el tejido cardíaco y el sistema nervioso estén especialmente afectados, dado que sus células no se dividen.

Daño oxidativo a Glúcidos

Los glúcidos reaccionan con facilidad con los radicales hidroxilos. Los monosacáridos y disacáridos resisten la acción de los radicales libres de oxígeno, mientras que la glucosa constituye un captador del radical superóxido al retenerlo e impedir su acción sobre otras moléculas. La manosa y el manitol son eliminadores del radical hidroxilo. Por ello, se ha observado que diversos polisacáridos actúan como agentes protectores celulares [57]. El daño oxidativo a los glúcidos reviste importancia cuando se trata de polisacáridos de función estructural, ya que los polisacáridos son despolimerizados por los radicales libres (58) dando lugar a procesos degenerativos. Un caso especial es el del ácido hialurónico cuya función estructural reside en mantener la viscosidad del fluido sinovial. La exposición a agentes oxidantes (sobre todo radical superóxido) provoca su fragmentación, lo que conduce a la desestabilización del tejido conectivo y a la pérdida de viscosidad del fluido sinovial, como es el caso de la artritis reumatoide [59,60]. Se ha observado que la SOD es capaz

de proteger frente a la despolimerización del ácido hialurónico, en el líquido sinovial [61]. Los proteoglicanos están sujetos a rotura oxidativa de forma similar [59]. Se ha observado una relación directa entre los radicales libres y el estrés oxidativo con la diabetes mellitus, enfermedad inicialmente caracterizada por pérdida en la homeostasis de la glucosa, así como también, con las complicaciones diabéticas. Se postula que una anormal regulación en el metabolismo de los peróxidos y los metales de transición colabora en el establecimiento de la enfermedad, así como en las complicaciones que aparecen a largo plazo [55,62].

El caso de la Lipoperoxidación

A modo de ejemplo, exponemos el caso de la lipoperoxidación (Figura 7). El lípido insaturado es atacado por el radical hidroxilo, pierde un electrón y es convertido en un radical lipídico, este a su vez, en presencia de oxígeno molecular forma el radical peroxil, el cual en presencia de otra molécula del lípido insaturado, forma el peróxido y un nuevo radical lipídico. El proceso se convierte en una reacción en cadena, hasta que el encuentro entre dos radicales los neutraliza por formación de un dímero. Ocurre la descomposición de lípidos en aldehídos, cetonas, ácidos orgánicos, hidrocarburos de cadena corta como etano y pentano, etc., [30, 32, 35, 62-65]. Muchos aldehídos formados reaccionan con componentes celulares causando mutaciones al ADN y daños estructurales y funcionales a proteínas [64]. La peroxidación lipídica es también un factor importante en la fluidez de membranas y el envejecimiento celular [66,67].

Proteínas

La oxidación irreversible de proteínas se da por medio de cuatro mecanismos: la carbonilación, la ruptura de enlaces peptídicos, la nitración y la formación de enlaces proteína-proteína. Estas oxidaciones son ocasionadas por reacción de proteínas con EROs, algunos de los cuales son radicales libres generados por radiación ionizante y por oxidación catalizada por un metal [51,68-70]. Todas las proteínas son potenciales blancos

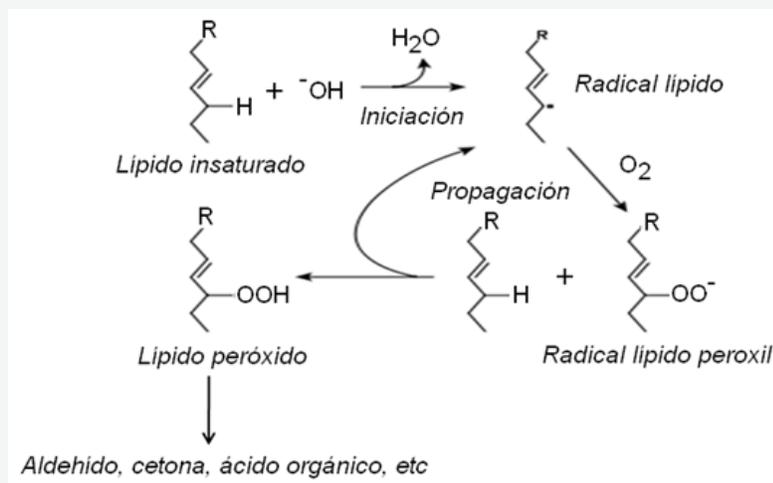


Figura 7.- Peroxidación lipídica y fragmentación molecular (Ref. 36, ampliado)

de oxidación. Dentro de las principales modificaciones que sufren ante la oxidación son: la pérdida de la actividad catalítica, modificaciones en aminoácidos, formación de grupos carbonilo, alteración de la estabilidad térmica, cambio en la viscosidad, fragmentación, formación de enlaces covalentes interproteicos o intraprotéicos, formación de puentes disulfuro y mayor susceptibilidad a proteólisis. La carbonilación ocurre principalmente en los residuos prolina, arginina y lisina, y los productos de la carbonilación de estos residuos son el semialdehído glutámico

(producto de la oxidación de arginina y prolina) y semialdehído aminoacético (producto de la oxidación de lisina) [51]. Existen modificaciones extensas en cadenas laterales de las proteínas, producto de la oxidación, entre ellas se encuentra la aparición de grupos carbonilo (aldehídos y cetonas), oxidación de residuos de histidina a oxo-histidina y otros productos de degradación, de fenilalanina a orto y meta-tirosina, la conversión de metionina a metionin-sulfóxido o la degradación oxidativa de triptofano a quinureninas (tabla 6)

Tabla 6.- Modificación a proteínas por oxidación, tipo y efectos (Ref. 51)

MODIFICACIÓN POR OXIDACIÓN	TIPO	EFEECTO
Carbonilación, Nitración, Formación de Enlaces Proteína-Proteína, Ruptura de enlaces Peptídicos	Irreversible	Degradación o Agregación de Proteínas
Glutathionilación, S-nitrosilación	Reversible	Protección de Cisteínas o regulación de función Proteica

La figura 8 representa el proceso de pérdida de función por desnaturalización de la proteína, quien es posteriormente

fragmentada y sufre proteólisis, conducente a una producción final de aminoácidos.

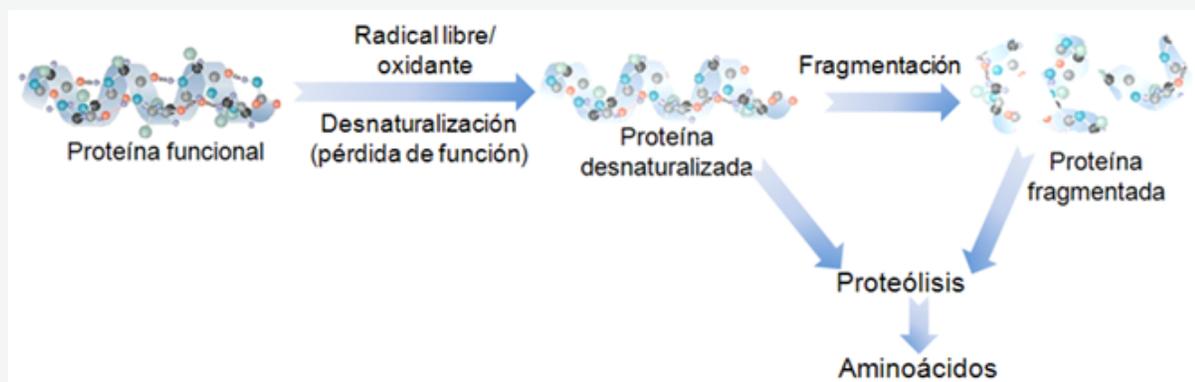
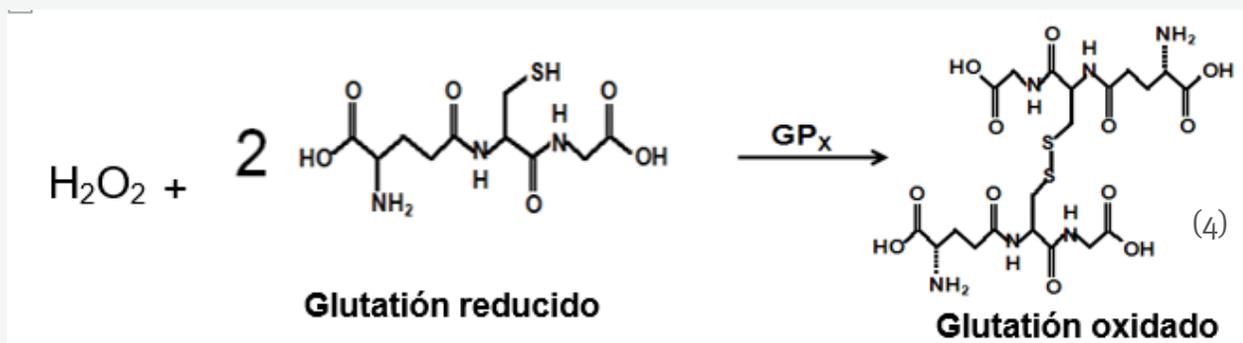


Figura 8.- Desnaturalización de proteína, fragmentación y proteólisis

Las proteínas pueden ser oxidadas en regiones adyacentes a puntos de unión de metales de transición o sufrir pérdida de grupos R-SH, etc. Los aminoácidos presentes en las proteínas tienen residuos susceptibles de ser atacados por los radicales libres, sobre todo por el radical hidroxilo [71]. Dentro de los aminoácidos fisiológicos, la tirosina, la fenilalanina, el triptófano, la histidina, la metionina y la cisteína son los que más procesos oxidativos sufren, formándose grupos aldehídos o cetonas [51-53]. Esta oxidación también puede dar lugar a un cambio conformacional de la proteína y por tanto a una pérdida o modificación de su función biológica. En condiciones anaeróbicas, los radicales libres promueven

un entrecruzamiento considerable entre proteínas, mientras que en presencia de oxígeno los radicales libres provocan una gran fragmentación de la cadena peptídica [71]. Algunos ejemplos de este fenómeno serían: la peroxidación de ácidos grasos insaturados, modificaciones en el ADN (alteraciones de las bases nitrogenadas, rotura de hebras, intercambio de cromátidas, establecimiento de enlaces cruzados con proteínas del entorno, etc.) [8,72]. La inactivación del peróxido de hidrógeno por la enzima glutatión peroxidasa (GPX) se muestra en la ecuación 4.

También puede ocurrir la neutralización de hidroperóxidos lipídicos (Ecuación 5)



El GSH desempeña numerosas e importantes funciones metabólicas [73], una de ellas es la de proteger a la célula contra los radicales libres, los peróxidos y otros compuestos tóxicos, así como proteger frente al efecto nocivo de las radiaciones.

Daño oxidativo al ADN

El ADN es el código de vida, es el responsable del parecido entre padres e hijos y de que exista un molde común para cada especie. Contiene toda la información genética. La mayor parte del ADN está en el núcleo de las células. Cada molécula de ADN se compone de dos cadenas de nucleótidos que se cruzan entre sí en forma de doble hélice. Los nucleótidos son moléculas más pequeñas, y hay de cuatro tipos: Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) y Guanina (G). Las cuatro se combinan para formar el código genético. Las evidencias experimentales, obtenidas tanto in vitro como in vivo, a nivel de biomodelos de experimentación, permiten asegurar que la célula atacada por ERO puede:

- Alterar su código genético por modificación de la estructura espacial de la molécula de ADN o la destrucción de pares de bases
- Reprimir la expresión de genes mediante la inhibición, alteración o destrucción de factores transcripcionales
- Perder su integridad por ruptura de la pared celular causada por la oxidación lipídica
- Modificar sus funciones por la acumulación de lipoproteínas oxidadas de baja densidad (LDL),
- Activar o inactivar enzimas esenciales para el funcionamiento de la célula.

Las células al dividirse organizan su material genético en estructuras llamadas cromosomas, en ellos se agrupan pequeños filamentos (genes). La nueva copia debería ser idéntica, pero no lo es; lo habitual es que en el proceso se cometan fallos, entonces hablamos de mutaciones. Todos tenemos algunas mutaciones en los genes y es en gran parte lo que hace diferentes a los humanos

entre sí. Las mutaciones a veces aportan una ventaja sobre el resto de individuos y contribuyen a la evolución de la especie y en ocasiones en cambio pueden provocar enfermedades u otras consecuencias. Cada gen contiene información para la producción de una proteína única la cual realizará una función especializada en la célula. Miles de genes en la célula guían el crecimiento, desarrollo y salud de animales y humanos. Las mutaciones puntuales que son estables y se transmiten entre generaciones se consideran variantes genéticas o polimorfismos de un nucleótido (A, T, C, G), es decir, son cambios simples en la secuencia de ADN, que resultan en una variación de la funcionalidad de las proteínas. Estas variaciones pueden determinar tanto las diferencias del aspecto de individuos (color de piel, ojos y cabello, estatura, etc.), como diferencias en el metabolismo y funcionamiento interno incluyendo la propensión de un individuo a envejecer de una determinada manera. Determinar, que genes tienen variantes genéticas con una frecuencia poblacional alta, discriminantes entre individuos e incidencia dermatológica, es esencial en la evaluación diagnóstica genética de variables fundamentales para la ruta de envejecimiento de la piel y nuestra apariencia, como son la capacidad de generar radicales libres, oxidación, elasticidad-estructura tisular, sensibilidad, formación de arrugas, pigmentación, fotosensibilidad, hidratación y longevidad celular.

El ADN es también susceptible al daño oxidativo en todos sus componentes. El oxígeno es capaz de adicionarse a las bases o al azúcar del ADN, formándose el radical peroxil. Reacciones posteriores de estas especies radicalarias en el ADN dan lugar a un gran número de productos. El número de bases modificadas diferentes encontradas en el ADN tras un ataque oxidativo supera la veintena. La alteración de este tipo que se observa con más frecuencia es la 8-hidroxi-2' desoxiguanosina (8oxod G). Su importancia reside en su poder mutagénico ya que durante la replicación producirá transversiones T por C [74,75]. El daño oxidativo asociado a proteínas y al ADN no debe ser considerado de manera independiente; la acumulación de formas

inactivas de enzimas reparadores puede aumentar la acumulación de daño oxidativo en el ADN, por lo que se pueden potenciar uno al otro. Cuando la replicación del ADN dañado tiene lugar antes de la reparación o cuando un ADN dañado se repara de forma incorrecta, tiene lugar una mutación [30, 76, 77]; por ello, las lesiones oxidativas al ADN parecen estar implicadas no solo en el envejecimiento celular sino también en la patogénesis de las enfermedades asociadas a la edad avanzada. El ADN dañado es reparado por enzimas que cortan la parte afectada, que es entonces excretada por la orina [30]. Puesto que las enzimas reparadoras no llegan a eliminar todas las lesiones, estas se acumulan, con lo que el número de mutaciones aumenta con la edad [78].

El daño al ADN por radicales libres puede ocurrir de dos modos principales (reversible (a) e irreversible (b, c):

(a) Reacción con los residuos desoxirribosa. Cuando un radical libre ataca a una desoxirribosa del ADN, generalmente produce una ruptura de la hebra. Sin embargo, la hebra intacta puede mantener juntos los dos extremos de la hebra dañada hasta que actúen las enzimas reparadoras, por lo que este tipo de daño no es usualmente crítico para la célula a no ser que haya una rotura cercana en las dos cadenas [75].

(b) Reacción con las bases del ADN. La adición a las bases del ADN es más habitual que la ruptura de las cadenas, y da lugar a una gran variedad de productos derivados. El principal modo de reacción consiste en la adición a los carbonos C5 y C6 de las pirimidinas y C4 y C8 de las purinas [75]. El resultado del ataque a estos carbonos de las purinas y pirimidinas es un conjunto de formas radicales de las bases, las cuales sufren diversas reacciones hasta obtener productos finales muy variados. En presencia de oxígeno, los aductos de purinas con radicales libres pueden sufrir en ciertos casos una reconversión a la purina inicial (75).

(c) La oxidación de la desoxiguanosina a 8-oxoguanosina es una de las lesiones

más frecuentes, y reviste gran importancia por su alto efecto mutagénico [74]. El ADN mitocondrial sufre mucho más daño oxidativo que el ADN nuclear [78]. El genoma mitocondrial presenta ciertos rasgos que le hacen especialmente susceptible de ser atacado por agentes oxidantes: carece de histonas que puedan recibir el ataque en lugar del ADN [79], el sistema de reparación es poco efectivo [80,81] y por último, se encuentra muy cerca de la cadena de transporte mitocondrial, uno de los sistemas principales de producción de especies activadas de oxígeno. Otro factor distintivo del ADN mitocondrial es que no posee intrones, de manera que la modificación de cualquier base afecta usualmente a una zona de ADN codificante [79,84] y su repercusión suele ser por tanto, más importante. En la figura 9 [78], se presenta un esquema, que muestra la pérdida de funcionalidad de proteínas, en fragmentos del ADN, por efecto de radiaciones ionizantes incidentes.

Antioxidantes en la piel

En la piel los RL sustraen un electrón a la célula del tejido elástico, esencialmente al colágeno, lo cual va seguido de adelgazamiento cutáneo, de pérdida de elasticidad, resequedad y de aparición precoz de las arrugas (83). En el envejecimiento las mitocondrias entran en un estado de disfunción, lo cual propende a que el peroxinitrito dañe al ADN mitocondrial. Algunos genes que regulan la longevidad actúan mediante una mayor carga genética de enzimas antioxidantes.

La oxidación de los tejidos, se conoce hoy en día que es una de las causas del daño tisular y envejecimiento prematuro, de ahí la importancia que tiene mantener el equilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes [84-86]. El envejecimiento es inevitable pero las condiciones de vida pueden acelerarlo o retardarlo. Así, por ejemplo, puede ser acelerado bajo condiciones de vida desordenadas, descontroladas, poco saludables. Se refiere a una alimentación descuidada y desordenada, de exponerse a contaminantes con frecuencia, fumar y beber en exceso, descuidar la atención personal y el medio ambiente local, no

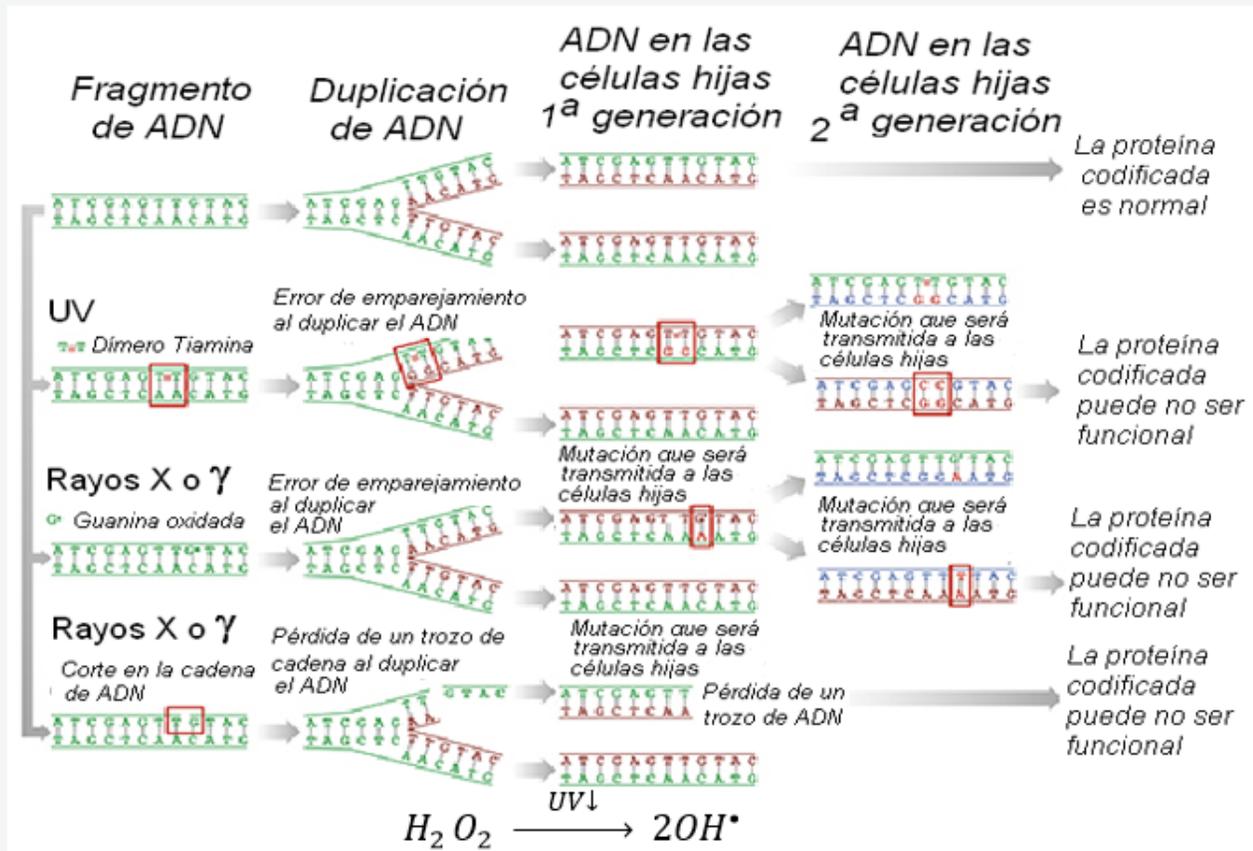


Figura 9.- Daño oxidativo al ADN por radiaciones energéticas ionizantes (Ref. 78). Pérdida de funciones proteicas por mutaciones en su duplicación. En la ecuación 6, formación de radicales hidroxilo por radiación ultravioleta.

ejercitarse físicamente en forma adecuada, vivir bajo estrés, depresión y/o ansiedad, etc. El colágeno es una proteína cuya función es mantener unidas las diferentes estructuras del organismo, se compone de fibras entrecruzadas que dan fuerza a las estructuras del cuerpo (vasos sanguíneos, tracto digestivo, corazón, riñones, ligamentos, tejido conectivo, piel, etc. Es componente básico de cartílagos, tendones, ligamentos, músculos, huesos, piel, cuero cabelludo, córnea ocular, encías, dentina, vasos sanguíneos [87]. El envejecimiento no destruye el colágeno, sino que incide en una menor producción y en el endurecimiento de las fibras. Como consecuencia, la piel pierde grosor y elasticidad, mientras que las articulaciones se vuelven más rígidas. Aparecen flacidez y arrugas, pérdida de densidad ósea y dolores articulares. Los

aminoácidos son las moléculas estructurales del colágeno, pero tan necesarios como ellos son los cofactores químicos que intervienen en las reacciones necesarias para su síntesis y que protegen el tejido conjuntivo: las vitaminas C, E, B1, B2 y B6, la coenzima Q10 y el magnesio [88].

La melanina es la pigmentación de la piel (Figura 10). Es una partícula en forma de pigmento que procede del aminoácido tirosina y de los melanocitos. Protege de la radiación solar, ultravioleta, agrupándose y formando una barrera protectora para evitar que las células sufran daños. También está relacionada con eumelanina, que es la sustancia orgánica que da color al pelo. Es la responsable del color de la piel y del cabello. Protege de las quemaduras y cuanto más hay más oscura es la piel [89].

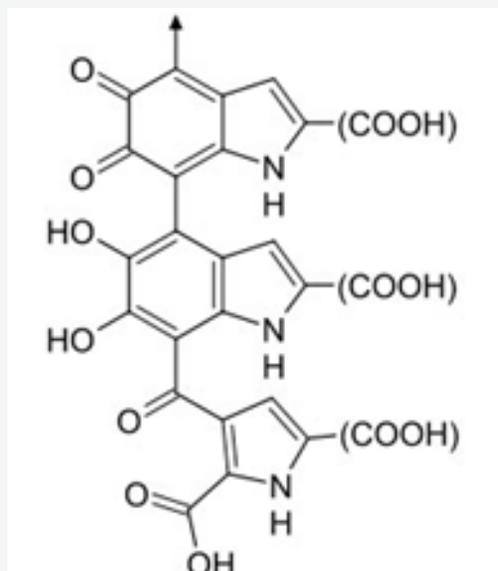


Figura 10.- Estructura de la molécula de Melanina (Ref. 89)

Los queratinocitos, son las células presentes en mayor cantidad en la piel [90]. Los queratinocitos son los responsables de la dureza de la piel y de la llamada queratina, que está presente tanto en la epidermis, la capa córnea, como en el pelo, las uñas, y forman estructuras en órganos tan importantes como el estómago o la boca. Es muy importante tener muchos melanocitos ya que de este derivará melanina y queratinocitos produciendo queratina para dar grosor a los tejidos vivos. Una buena comunicación entre los pigmentos melanínicos y los melanocitos asegura, en parte, una piel sana y un cabello fuerte. Algunas enfermedades que aparecen por mala salud de los melanocitos son el melanoma o cáncer de piel y el vitíligo. Pero no siempre es así, en muchas ocasiones, la mayoría, en lugar de degenerar hacia patologías su formación solo produce pecas, lentigos y lunares. También es bueno tomar alimentos con vitamina E. Las personas con piel oscura así como las que se ponen morenas tienen más cantidad de melanina en la piel. Cuando es evidente la falta de melanina, la piel toma una coloración blanquecina, sin color. En este sentido existe una enfermedad o trastorno llamado hipo-melanosis. Es característica porque aparecen pequeñas “marcas de color blanco en la piel”, máculas. La falta de melanina es conocida como hipo-pigmentación. Esta

aparece por el envejecimiento y su ausencia también puede ser debida a consecuencia de un trastorno en la formación de pigmentos de la piel.

Al exponerte al sol hay una mayor demanda de producción de melanina y los melanocitos, las células encargadas de ellas, pueden aumentar en número; cuando esto ocurre sin control o por una exposición frecuente al sol, es posible que el crecimiento sea excesivo; así, puede aparecer el cáncer de piel denominado melanoma, que es, en realidad, el crecimiento de células sin control. El Ácido hialurónico es una sustancia natural presente en la piel de la cara y en el cartílago. Tiene propiedades hidratantes y regeneradoras, participa en la regeneración del tejido conectivo actuando en la epidermis, en el líquido sinovial, en el cartílago y las articulaciones y en los músculos y tendones del cuerpo humano. Junto con el colágeno es la base anti-envejecimiento de la mayoría de los tratamientos de belleza.

Además de la información previa, se anexa la tabla 7, producto de la revisión bibliográfica realizada y que complementa la recomendación, de una variada alimentación, para una protección natural del organismo.

Tabla 7-. Algunos Alimentos recomendados para su consumo

NUTRIENTE	ALIMENTOS QUE LO CONTIENEN	DISMINUCIÓN DE RIESGO DE
Carotenos, pro vitamina A, presente en vegetales	Damasco, melón, zanahoria, zapallo, acelga, espinaca, perejil, mantequilla, quesos, huevos, pescados	Cáncer, infartos cardíacos y arterioesclerosis
Vitamina C	Frutos cítricos, limón, naranja, mandarina, grapefruit, kiwi, guayaba, fresa, tomate, papa	Cáncer. Regenera la vitamina E
Vitamina E	Acelga, espinaca, remolacha, achicoria, apio, aceites vegetales, harina integral, frutos secos	Cáncer, infarto cardíaco, arterioesclerosis
Licopeno, del grupo de los carotenos	Tomate	Cáncer de próstata, reduce el tamaño del tumor e inhibe su diseminación
Isoprenoides	Tomate, aceite de oliva, fresa, ciruela, uva, patilla	Cáncer de mama, estómago, leucemia
Flavonoides	Frutas, vegetales, perejil, tomillo, manzanilla, cacao, cebolla, ajo, manzana, brócoli, garbanzo, batata, almendras, cítricos, fresa, ciruela, apio, pimentón	Antioxidante, antiinflamatorio. Beneficia la función pulmonar, cardiovascular y cerebral Anticancerígeno
Antocianinas (flavonoides)	Vegetales, bayas y otros alimentos de color rojo, azul y morado	Normalización de presión y fuerza capilar. Optimiza el control de azúcar en sangre. Inhiben formación de trombocitos. Disminuyen estrés oxidativo e inflamación
Zinc	Ostras, carnes rojas	Curación de lesiones (reparación y crecimiento de tejidos). Favorece el desarrollo inmunológico
Selenio	Mariscos, guisantes, lentejas, carotas, cereales integrales, vísceras	Cáncer: destrucción de peróxidos (trabaja con la vitamina E). Evita las enfermedades cardiovasculares (infarto, apoplejía). Tratamiento de artritis. Antitumoral Cataratas, daño macular

Conclusiones

Se ejemplifica el papel protagónico de reacciones redox en el control de agentes agresivos oxidantes en el organismo humano, su equilibrio, control, neutralización y eliminación cuando se hace necesario, y producto de la revisión bibliográfica incorporada, se establece adicionalmente la relación que ello implica en diversas agresiones a células y órganos, que se traducen en la aparición del denominado estrés oxidativo, afectación al proceso del envejecimiento, posibilidad de aparición de una gran variedad de enfermedades y posibilidad de apoptosis y necrosis. Se presentan vías de apoyo al equilibrio oxidante-antioxidante, con el consumo variado de alimentos y medidas de protección a la exposición de factores exógenos productores de especies oxidantes, cuando actúan en el organismo. El estilo de vida efectivamente influye sobre la salud, por lo que se debe tener eso presente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Mc Cord J, Ormar B. (1993). Sources of free radicals. *Toxicol Indust Health*. 9:23-37
- 2.- Márquez J. (2015). Electroquímica para la vida, Capítulo 13 en el libro: Una Educación Universitaria de Calidad. Edición del Vicerrectorado Académico, ULA. Venezuela. ISBN: 978-980-11-1817-6. pp. 204-222
- 3.- Márquez O, Márquez K, Weinhold E, Márquez J. (2019). Reacciones Redox: Una revisión de Oxidantes Celulares. *Revista de Ingeniería y Tecnología Educativa (RITE)*, 2(1):8-19
- 4.- Balaban S, Nemoto S, Finkel T. (2005). Mitochondria, oxidants and aging. *Cell*. 4:483-497
- 5.- Raha S, Robinson H. (2000). Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem. Sci.* 25:502-508
- 6.- Harman D. (1956). Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11:298-300
- 7.- Romero D, Bueno J. (1998). Radicales libres del oxígeno y antioxidantes en medicina (Editorial). *Rev. Clin Española*. 184 (7):345-353
- 8.- Zglinicki T, Bürkle A, Kirkwood L. (2001). Stress, DNA damage an ageing, an integrative approach. *Exptl. Geront.* 36:1049-1062
- 9.- Wolff P, Garner A, Dean T. (1986). Free radicals, lipids and protein degradation. *Trens Biochem. Sci.* 11:27-31
- 10.- Pryor A. (1994). Free radical and lipid peroxidation. En: frei B Editor. *Natural antioxidant in human health and disease*. New York: Academic Press. 1-24
- 11.- Radi R, Beckman S, Bush M, Freeman A. (1991). Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch BiochemBiophys.* 288(2):481-487
- 12.- Marnett J. (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutation research.* 8;424(1-2):83-95

- 13.- Finkel T, Holbrook J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 408:239-247
- 14.- Halliwell B, Gutteridge M. (1986). Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys*. 1;246(2):501- 514
- 15.- Romero D, Guerrero L, Gotor A, Roche E. (1995). Estrés oxidativo y patología infecciosa. *An Med Interna (Madrid)*. 12:139-149
- 16.- Spatz L, Bloom D, editors. (1992). Biological consequences of oxidative stress. Implications for cardiovascular disease and carcinogenesis. Massachusetts: Conte Inst Environm Health
- 17.- Elejalde I. (2001). Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment. *An Med Interna*. Madrid. 18:50-9
- 18.- Montagnier L, Olivier R, Pasquier C, editors. (1998). Oxidative stress in cancer, AIDS and neuro degenerative diseases. New York: M. Dekker
- 19.- Kumpulainen T, Salonen T, editors. (1999). Natural antioxidants and anticarcinogenesis in Nutrition, Health and Diseases. New York: CHIPS
- 20.- Oldham M, Braun E. (1998). Oxidative stress in critical care: Its antioxidant supplementation beneficial? *J Am Diet Assoc*. 98:1001-8
- 21.- Cross V, Templeton J. (2006). Regulation of signal transduction through protein cysteine oxidation. *Antiox Redox Signal*. 8:1819-27
- 22.- Beck A. (2000). Nutritional-induced oxidative stress. Effect on viral disease. *Am J Clin Nutr*. 72:1082-6
- 23.- Lorgeril M, Richard J. (1994). Increased production of reactive oxygen species in pharmacologically-immunosuppressed patients. *Chem Biol Interact*. 91:159-64
- 24.- Clarkson M. (1995). Antioxidants and physical performance. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 35:131-41
- 25.- Lobo V, Patil A, Phatak A. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact in human health. *Pharmacogn Rev*, 4(8)
- 26.- Sisein A. (2014). Biochemistry of free fadicals and antioxidants. *Sch Acad J Biosci*. 2(2):110-118
- 27.- Halliwell B. (2006). Reactive species and antioxidants redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*, 141:312-322
- 28.- Narang S, Yadav A, Vaidya M. (2011). Free radicals vs Antioxidants: The deadly demons vs the friendly scavengers: A review. *Asian J Pharmacy Life Sci*. 1(1):95-100.
- 29.- Shinde A, Ganu J, Naik P. (2012). Effect of free radicals and antioxidants on oxidative stress. *J Dent Allied Sci*. 1(2):63-66.
- 30.- Halliwell B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med*. 91(3C):14S-22S

- 31.- Halliwell B, Gutteridge J, Cross C. (1992). Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med*, 119:598-620
- 32.- Halliwell B. (1994). Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence? *Lancet* 344:721-4
- 33.- Lyras L, Cairns J, Jenner A, Jenner P, Halliwell B. (1997). An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 68:2061–2069
- 34.- Kehrer P. (1993). Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol.* 23:21-48
- 35.- Freeman A, Crapo D. (1982). Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 47:412–26, [Pub Med]
- 36.- Clavel JP, Emerit J, Thuillier A. (1985). Lipidoperoxydation et radicaux libres. Rôle en biologie cellulaire et en pathologie. *Pathologie Biologie.* 33:61- 69
- 37.- Lucas T, Szweda I. (1998). Cardiac reperfusion injury: aging, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95(2):510-514
- 38.- Díaz-Acosta E, Membrillo-Hernández J. (2006). Consecuencias fisiológicas de la oxidación de proteínas por carbonilación en diversos sistemas biológicos. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 9(1):34-44
- 39.- Rafecas M. (2006). Antioxidantes para una mejor calidad de vida. *Acofar.* 454:28-30
- 40.- Cadenas E, Packer L, editors. (1996). *Handbook of Antioxidants*. New York: M. Dekker Inc
- 41.- Núñez Sellés J. (2011). Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: Retos y oportunidades. *Revista Cubana de Salud Pública.* 37:644-660
- 42.- Halliwell B. (2011). Free radicals and antioxidants—quovadis? *Trends in Pharmacological Sciences.* 32(3):125–130
- 43.- Stanner A, Hughes J, Kelly M, Buttriss J. (2004). A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis', *Public Health Nutrition.* 7(3):407–422
- 44.- Zorrilla A. (2002). El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Bioméd .* 21(3):178-85
- 45.- Krinsky I. (1992). Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med.* 200:248–54. PubMed
- 46.- Niki E. (1993). Antioxidant defenses in eukaryotic cells. In: Poli G, Albano E, Dianzani MU, editors. *Free radicals: From basic science to medicine*. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag. pp. 365–73.
- 47.- Córdova A, Gustavo L, Córdova A, Córdova S, Guerra E, Rodríguez E. (2009). Estrés oxidativo y antioxidantes en la conservación espermática. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 3(1):p.1-10
- 48.- Bray T, Scoene N, editors. (2000). *Models and methods in cell signalling and gene*

expression. Application to oxidative stress research. London: OICA Internatl

- 49.- Combs F, Gray P. (1998). Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther.* 79:179-92
- 50.- Girotti W. (1985). Mechanisms of lipid peroxidation. *J Free Radic Biol Med.* 1:87-95
- 51.- Davies J. (1987). Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects. *J Biol Chem.* 262:9895-9901
- 52.- Stadtman R. (1990). Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med.* 9:315-325
- 53.- Stadtman R, Moskovitz J, Levine L. (2003). Oxidation of methionine residues of proteins: biological consequences. *Antioxid Redox Signal.* 5:577-582
- 54.- Shacter E. (2000). Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev.* 32:307-326
- 55.- Wolff P, Dean T. (1987). Glucose auto-oxidation and protein modification. *Biochem J.* 245(1):243-250
- 56.- Radak Z, Zhao Z, Goto S, Koltai E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. *Mol Aspects Med.* 32:305-315.
- 57.- Albertini R, Rindi S. (1996). The effect of cornea proteoglycans on liposome peroxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* 327:207-214
- 58.- Borel P, Monboise C, Bellon G. (1988). Inflammation, collagene et radicaux libres oxygénés. *Med Sci* 1988; 5:304-11
- 59.- Greenwald A, Moy W. (1980). Effect of oxygen derived free radicals on hyaluronic acid. *Arthritis Rheum.* 23: 455-463
- 60.- Grootveld M, Henderson B. (1991). Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. *Biochem. J.* 273:459-467
- 61.- McCord M. (1974). Free radicals and inflammation: Protection of synovial fluid by SOD. *Science.* 185(4150):529-531
- 62.- Wolff P. (1993). Diabetes Mellitus and Free Radicals: Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *British Medical Bulletin*, 49(3):642-652
- 63.- Frei B. (1994). Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of action. *Am. J. Med.* 97:5S-13S
- 64.- Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin D, Mazura M, Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J BiochemCell Biol.* 39:44-84
- 65.- Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P, García-Ortíz L, Hernández-Rodríguez S, Ramírez-García S, Núñez-Ramos R. (2014). Breve descripción de los mecanismos

moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno. Rev Esp Méd Quir. 19:446-454.

- 66.- Cheeseman H, Slater F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. Br. Med. Bull. 49: 588-603
- 67.- Shigenaga K, Hagen M. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91: 10771-10778
- 68.- Lippman D. (1985). Rapid in vivo quantification and comparison of hydroperoxides and oxidized collagen in aging mice, rabbits and man. Exp. Gerontol. 20:1-5
- 69.- Fucci L, Oliver N. (1983). Inactivation of key metabolic enzymes by mixed-function oxidation reactions: Possible implication in protein turnover and aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80: 1521-1525
- 70.- Omer N, Rohilla A, Rohilla S, Kushnoor A. (2012). Nitric Oxide: Role in Human Biology. Int J Pharm Sci Drug Res. 4(2):105-109
- 71.- Amici A, Levine L. (1989). Conversion of amino acid residues in proteins and amino acid homopolymers to carbonyl derivatives by metalcatalyzed oxidation reactions. J. Biol. Chem. 264: 3341-3346
- 72.- Stadtman R. (1992). Protein oxidation and aging. Science 257:1220-1224
- 73.- Hasty P, Vijg J. (2002). Genomic Priorities in Aging. Science. 296:1250-1251
- 74.- Viña J, Viña R. (1986). Glutathione: metabolism and physiological functions. Life Chem. Rep. 4: 1-35
- 75.- Kasai H, Nishimura S. (1984). Hydroxylation of deoxyguanosine at the c8 position by ascorbic acid and other reducing agents, Nucl Acids Res, 12:2137-2145
- 76.- Shibutani S, Takeshita M. (1992). Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. Nature. 349: 431-434
- 77.- Breen P and Murphy A. (1995). Reactions of oxyl radicals with DNA. Free Rad. Biol. Med. 18: 1033-1077
- 78.- Agell N. (2011). Efectos biológicos de las radiaciones electromagnéticas de alta energía. Método. 57:44d. jpg/rokbox text. Univ. De Barcelona
- 79.- Ames N, Shigenaga K. (1993). Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90: 7915-7922
- 80.- Richter C, Park W. (1988). Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85: 6465-6467
- 81.- Johns R. (1995). Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med. 333: 638-44
- 82.- Suter M, Richter C. (1999). Fragmented mitochondrial DNA is the predominant carrier of oxidized DNA bases. Biochemistry. 38: 459-64
- 83.- Shen C, Wertelecki W. (1995). Repair of mitochondrial DNA damage induced by

bleomycin in human cells. *Mutat Res.* 337: 19-23

- 84.- Linnane W, Marzuki S. (1989). Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet.* 642- 645
- 85.- Acosta G, Frías G, Reyes M, Vargas V, Juan Antonio Suárez A. (2011). Radicales libres y mecanismos de daño tisular en la diabetes mellitus. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 54(3):46-53
- 86.- Ashok T, Ali R. (1999). The aging paradox: Free radical theory of aging. *Exp Gerontol.* 34:293-303
- 87.- Prockop J, Guzmán A. (1981). El Colágeno. *Tiempos Médicos.* 191:53-63
- 88.- Rodríguez C, Rodeiro I. (2014). El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. *Revista Cubana de Farmacia.* 48(2):495-507
- 89.- Marín D, Del Pozo A. (2005). Pigmentación de la piel (I). Melaninas: conceptos generales e implicaciones cosméticas. *OFFARM.* 24(1):116-118
- 90.- Pires M, Brizuela A, Muñoz A, Lara A, Sáenz M. (2011). Queratinización: Fisiología cutánea. 49(3,4):7-11