

Facultad de Ciencias Médicas “Julio Trigo López”

## **Vitaminas y oxidorreductasas antioxidantes: defensa ante el estrés oxidativo**

*Lic. Daniel Eugenio Benítez Zequeira*

### **RESUMEN**

Se realizó una revisión que comprende aspectos morfológicos y funcionales de agentes oxidantes y antioxidantes, así como los mecanismos bioquímicos que los involucran en la defensa antioxidante del organismo. Se conoce como estrés oxidativo a los efectos morbosos debidos al desequilibrio entre la acción de agentes oxidantes sobre las células y la respuesta antioxidante de estas. Los agentes oxidantes pueden ser exógenos (fármacos y venenos) y endógenos (como las especies reactivas del oxígeno y los peróxidos lipídicos). Por otra parte, la dotación antioxidante del organismo humano también cuenta con miembros externos e internos. Entre los primeros figuran las vitaminas antioxidantes y minerales como el hierro y el selenio, ingresados formando parte de los alimentos o como suplemento nutritivo; internamente, se encuentran hemoenzimas oxidorreductasas y metabolitos intermediarios como el glutatión. Muchos procesos patológicos como entidades nosológicas en sí, se acompañan de estrés oxidativo, expresándose en la peroxidación de biomembranas y la subsiguiente apoptosis, lo cual podría acarrear la muerte celular.

*Palabras clave:* Estrés oxidativo, hemoenzimas, lipoperóxidos, radicales libres, vitaminas antioxidantes.

Se conoce como estrés oxidativo a los efectos morbosos debidos al desbalance entre la acción de agentes oxidantes sobre las células y la respuesta antioxidante de estas, con una preponderancia a favor de los primeros.<sup>1,2</sup>

Los agentes oxidantes pueden ser exógenos (fármacos o venenos) o endógenos (entre los más dañinos están las especies reactivas del oxígeno y los peróxidos lipídicos).<sup>3</sup>

Por su parte, el equipo antioxidante del organismo humano tiene también miembros exógenos y endógenos. Entre los primeros están las vitaminas antioxidantes esenciales (A, C, E) y microelementos, entre los que figuran metales como el hierro (Fe) y el Selenio (Se);<sup>4</sup> endógenamente tienen un papel protagónico las enzimas oxidorreductasas, tanto las del metabolismo intermediario como las ligadas al transporte electrónico en las biomembranas, y ciertos agentes reductores como el glutatión.<sup>5,6</sup>

Muchos procesos patológicos tienen como causa el desequilibrio entre los mecanismos oxidantes y la respuesta antioxidante del organismo, con el resultado altamente dañino de las rupturas de membranas, ya sea la celular o la de algún organelo citoplasmático.

A partir de los presupuestos anteriores, se realiza una revisión bibliográfica acerca de aspectos morfofuncionales de agentes oxidantes y antioxidantes, así como de los mecanismos moleculares involucrados en la defensa antioxidante del organismo. Los objetivos que se persiguen son:

- Citar las especies reactivas del oxígeno y su mecanismo de acción oxidante asociado.
- Analizar las características estructurales que permiten la acción antioxidante de sustancias como el glutatión y las vitaminas C y E.
- Analizar las reacciones enzimáticas involucradas en la defensa antioxidante del organismo.

## **DESARROLLO**

### **Concepto de estrés oxidativo**

Los compuestos químicos y las reacciones capaces de generar especies reactivas del oxígeno con potencial tóxico pueden reconocerse como prooxidantes. Por otra parte, a los compuestos y reacciones que eliminan estas especies, disponen de ellas, suprimen su formación o se oponen a sus acciones se les conoce como antioxidantes.

En una célula normal existe un equilibrio apropiado entre prooxidantes y antioxidantes. No obstante, este balance puede desplazarse hacia los prooxidantes cuando la producción de estas especies aumenta de modo considerable. Tal circunstancia se presenta después de la introducción en el organismo de ciertos fármacos o venenos insecticidas y/o pesticidas.<sup>7</sup> El desbalance puede presentarse, además, cuando la concentración de antioxidantes disminuye, ya sea debido a una malnutrición como la hipovitaminosis E, o a un fallo funcional de alguna de las enzimas involucradas en la respuesta antioxidante del organismo.<sup>8</sup>

A todo este desequilibrio se le conoce como tensión oxidativa o estrés oxidativo y puede conducir a lesión grave si se manifiesta de forma masiva o prolongada.

### **Radicales libres: mecanismo oxidante**

Un radical libre es un átomo o molécula que tiene, al menos, un electrón sin neutralizar. Su tendencia natural a ceder ese electrón o adquirir uno con el que pueda parearlo lo hace sumamente reactivo.

Entre los radicales libres, por su importancia, están algunas especies reactivas del oxígeno (ERO) y los lipoperóxidos o peróxidos lipídicos.

Las ERO con alto potencial reactivo oxidante son: el anión súper óxido ( $O_2^{2-}$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo ( $OH\cdot$ ). Por su parte, los lipoperóxidos ( $R-COO\cdot$ ) son moléculas de ácidos grasos en las que el grupo hidroxilo de la formación carboxilo se halla en un estado de singlete activado, confiriéndole propiedades de radical libre.<sup>9</sup>

El mecanismo oxidante de los radicales libres está íntimamente ligado a su génesis, la cual sigue una secuencia de reacciones en cadena. En estas reacciones, una molécula previamente alterada (con un electrón sin parear), y por tanto muy reactiva, es capaz de reaccionar con otra molécula no reactiva, induciendo en esta última la formación de un

radical libre listo para iniciar un nuevo ataque nucleofílico, y así de manera sucesiva. La cadena de reacciones terminaría si, en medio de la aleatoriedad del evento, se encontrasen 2 moléculas altamente reactivas, anulándose la potencialidad nucleofílica del ataque.<sup>10</sup>

Los lipoperóxidos se originan, a su vez, a partir del ataque de radicales libres de ERO a las biomembranas, en un proceso morboso conocido como peroxidación lipídica, el cual es también responsable del deterioro progresivo que sufren los alimentos cuando se produce la rancidez de las grasas.<sup>11</sup>

Los efectos deletéreos se inician por los radicales libres (ROO·, RO·, OH·) producidos durante la formación de peróxidos a partir de ácidos grasos (radicales peroxilo) que contienen enlaces dobles interrumpidos entre grupos metílenos, es decir, los presentes en los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran tanto en membranas biológicas como en los alimentos.

La agresión de estas especies reactivas (tanto las del oxígeno como los lipoperóxidos) en las biomembranas constituye la esencia del daño en el estrés oxidativo, porque desestabiliza la estructura y función de la célula y sus organelos, debido a que puede constituir causa, en unos casos, y consecuencia en otros de la activación de señalizaciones para la autodestrucción de membranas y muerte celular (apoptosis).<sup>12</sup>

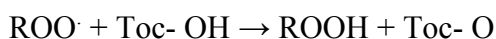
### **Mecanismo antioxidante de las vitaminas C y E**

Las vitaminas antioxidantes, junto con el glutatión, conforman un grupo de agentes reductores capaces de donar electrones a especies oxidadas como los radicales libres y los lipoperóxidos, neutralizando de esta manera el potencial oxidativo destructor de estos.<sup>13</sup>

Además de las 2 que se han considerado en esta revisión, tienen efecto antioxidante la vitamina A (beta carotenos) y un grupo de quinonas que conforma la vitamina K.

*La vitamina E* es un lípido isoprenoide sustituido, de la familia de los tocoferoles. Su forma biológicamente activa es el D – alfa tocoferol, cuyo hidroxilo fenólico en el anillo de cromano es responsable de la reducción antioxidante. Esta vitamina es abundante en la yema de huevos, la leche entera, las vísceras de mamíferos y los aceites de pescados; el hombre debe ingerirla de modo esencial.<sup>14</sup>

La actividad vitamínica E es una de las primeras barreras de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados. Los fosfolípidos de las membranas mitocondrial, del retículo endoplasmático y plasmática poseen afinidades para el alfa-tocoferol, por lo que está muy concentrado en estos sitios.<sup>15</sup> Los tocoferoles actúan interrumpiendo reacciones de cadena con radicales libres como resultado de su capacidad de transferir el hidrógeno fenólico a un radical peroxilo libre, quedando, a la vez, en la forma de radical libre fenoxi o fenoxilo, en reacciones intermedias no reversibles que presuponen la transformación de la vitamina hasta su producto final inocuo:



Los tocoferoles y el selenio actúan sinérgicamente, lo que permite al organismo disponer de su actividad antioxidante aunque uno esté disminuido.<sup>16</sup> De hecho, el selenio es requerido para la función pancreática normal,<sup>17</sup> la cual es necesaria para la correcta digestión de los lípidos. Por otra parte, aunque ya es conocido que la apropiación de vitamina E está en franca correlación con la disponibilidad para digerir y absorber lípidos debido a su naturaleza hidrofóbica (se ha comprobado la deficiencia de tocoferoles en procesos morbosos como la colestasis hepática y la fibrosis quística o en la resección intestinal), trabajos recientes demuestran la estrecha relación del incremento del requerimiento de la vitamina (y del selenio) con la ingestión de ácidos grasos insaturados, el envejecimiento<sup>18</sup> y el padecimiento de patologías crónico-degenerativas como la aterosclerosis,<sup>19</sup> el mal de Alzheimer<sup>20</sup> o el carcinoma prostático.<sup>18</sup>

*La vitamina C* o L-ascorbato es un derivado ácido de la glucosa. Su obtención en la dieta es esencial para el hombre (y los primates en general, además de cobayos, murciélagos y algunas aves y peces).

Presenta una configuración de lactona, en la que los grupos hidroxilos asociados al doble enlace funcionan como agentes con alto potencial reductor, lo que le permite, incluso, participar en la reducción directa del oxígeno, funcionando así como sustrato donante en las reacciones de las peroxidasas.<sup>21</sup>

El mecanismo molecular de acción de esta vitamina la sitúa en un nivel antioxidante de alta jerarquía, pues incluye la inhibición de la formación de radicales superóxido, o de nitrosaminas durante la digestión,<sup>22</sup> además, es el agente que reduce los radicales fenoxilo formados durante la actividad vitamínica E, restableciéndola.<sup>13</sup>

Las vitaminas C y E, así como la A, clasifican como *antioxidantes interruptores*, porque actúan interrumpiendo la reacción en cadena de formación de radicales libres,<sup>23</sup> atrapándolos y reduciéndolos, a diferencia de los *antioxidantes preventivos* (entre los que se encuentran las enzimas peroxidasas), que evitan la iniciación de la secuencia de reacciones.

Los tocoferoles funcionan en un ambiente de alta presión parcial de oxígeno, mientras que los betacarotenos lo hacen a presiones bajas.

*El glutatión* es un tripéptido, gamma glutamil-cisteinil-glicina, que participa en las reacciones del metabolismo de aminoácidos como donante de grupos gamma glutamilos.<sup>24</sup> Desde el punto de vista de la oxidorreducción, el glutatión reducido (G-SH) es capaz de ceder electrones desde su grupo sulfidrilo (SH) a una especie oxidada, como podría ser un lipoperóxido de las membranas, funcionando así como un potente agente antioxidante y rindiendo el producto oxidado (GSSG).<sup>25</sup>

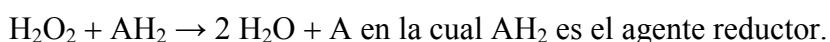
### **Reacciones enzimáticas de la defensa antioxidante**

Las enzimas más importantes que participan en la defensa antioxidante son las hidropoxidasas, la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa.<sup>26</sup> Estas hemoproteínas catalíticas son el producto evolutivo devenido con la necesidad de la asimilación del oxígeno por parte de los organismos eucariontes.<sup>27</sup> Otras enzimas

involucradas en el consumo de oxígeno son las piridín y flavo deshidrogenasas del ciclo de Krebs, así como las hemoenzimas del transporte electrónico (citocromos).

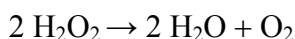
La acumulación de peróxido de hidrógeno es fuente de radicales libres. *Las hidroperoxidasas* lo eliminan (así como a los lipoperóxidos) mediante la reducción irreversible. Este grupo general de enzimas se subdivide en 2 subgrupos: las peroxidasas y la catalasa.

*Las peroxidasas* requieren de un donante de electrones, que dependiendo del tipo de reacción puede ser la vitamina C,<sup>21</sup> alguna quinona o el citocromo C (todos en estado reducido). La reacción general que se verifica es la siguiente:



Consideradas originalmente como enzimas vegetales, las peroxidasas se hallan, además, en la leche (lactoperoxidasa), plaquetas y leucocitos (mieloperoxidasa),<sup>1</sup> en el hígado y en otros tejidos.

*La catalasa*, con estructura tetra hemínica, participa en la eliminación del peróxido de hidrógeno formado como producto de la actividad de enzimas oxidasas (por ejemplo, la xantina oxidasa).<sup>26</sup> En su mecanismo de acción, la propia molécula de agua actúa como donante de electrones:



Esta importante enzima se encuentra en sangre, médula ósea, mucosas, riñón e hígado.

La glutatión peroxidasa, dependiente de selenio para su función,<sup>28</sup> utiliza glutatión reducido como donante de electrones:



La enzima está presente, fundamentalmente, en eritrocitos y otras especies formes de la sangre, protegiendo a sus membranas y a la hemoglobina de la acción de los peróxidos. Esta enzima es también dependiente de la acción de otra, la *glutatión reductasa*, la cual le garantiza el estado reducido del glutatión.

La enzima *superóxido dismutasa* está altamente distribuida en todas las células aerobias y su concentración aumenta adaptativamente con la exposición de la célula a gradientes superiores de presión de oxígeno.<sup>29</sup> La actividad catalítica neutraliza la capacidad reactiva del radical superóxido, al reducirlo a peróxido:



Evidentemente, la cadena antioxidante debe continuar con la reducción definitiva a agua, por parte de peroxidasas o catalasa, del peróxido aquí producido.

Esta enzima establece una “vigilancia” bioquímica, porque el anión superóxido generalmente se forma como intermediario en las reacciones de oxigenación de

sustratos; de esta manera se protegen los tejidos de la acción deletérea potencial de este radical libre.

Estructuralmente, la enzima es una metaloproteína y se presenta en 2 isoformas. La isoenzima *citósólica* está formada por 2 subunidades, cada una contiene un equivalente de cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ) y de zinc ( $\text{Zn}^{2+}$ ); la isoforma *mitocondrial* contiene manganeso ( $\text{Mn}^{2+}$ ), lo cual la hace semejante a la isoenzima presente en algunas especies procariontes, hecho que apoya las hipótesis<sup>27</sup> que señalan la mitocondria como una adquisición simbiótica procarionte por parte de las células eucariontes en el proceso evolutivo.

## CONCLUSIONES

- El estrés oxidativo, cuya expresión al nivel tisular es el daño paulatino e irreversible de las biomembranas, tiene su génesis molecular en el incremento de los radicales libres en el ambiente pericelular e intracelular, especialmente de lipoperóxidos y especies reactivas del oxígeno.
- Las formas biológicamente activas de las vitaminas C y E, así como el glutatión reducido, constituyen antioxidantes de alta capacidad reductora y actúan, cada uno en sus escenarios biológicos, neutralizando radicales libres mediante su reclutamiento y posterior reducción.
- La dotación enzimática antioxidante de las células eucariontes comprende una serie de hemoenzimas (peroxidasas, catalasa y superóxido dismutasa) cuya actividad catalítica neutraliza el efecto de radicales libres, fundamentalmente de las especies reactivas del oxígeno, producidos en el metabolismo celular.

## Antioxidant vitamins and oxidoreductases: a defense against oxidative stress

### SUMMARY

A review that includes morphological and functional aspects of oxidant and antioxidant agents, as well as the biochemical mechanisms involving them in the antioxidant defense of the body was made. Oxidative stress is known as the morbid effects due to the unbalance between the action of oxidant agents on the cells and the antioxidant response. Oxidant agents can be exogenous (drugs and poisons) and endogenous (like the Reactive Oxygen Species and lipid peroxides). On the other hand, the antioxidant complement of the human organism has also both external and internal members. Among the first ones there are antioxidant vitamins and minerals, such as iron and selenium, which have come into the cell as part of food or as a diet supplement. Oxidoreductase hemoenzymes and intermediary metabolites as glutathione are internally found. Many pathological processes as nosological entities per se are accompanied with oxidative stress and are expressed in the peroxidation of biomembranes and in the subsequent apoptosis, which may lead to cellular death.

*Key words:* Oxidative stress, hemoenzymes, lipoperoxides, free radicals, antioxidant vitamins.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray RK. Eritrocitos y leucocitos. En: Bioquímica de Harper. Murray RK, Mayes PA, Granner DK eds. México DF:El Manual Moderno, S. A.; 1997. p.863.

2. Galaris D, Evangelou A. The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis. *Critical Rev Oncol* 2002;42(1):93-103.
3. Abramson JL, Harper WC, Jones DP, Rhodes SD. Association between novel oxidative stress markers and C-reactive proteins among adults without clinical coronary disease. *Atherosclerosis* 2005;178:115-21.
4. Houston MC. Antioxidant vitamins and minerals in prevention and treatment of Hypertension. *Prog Card Dis* 2005;47(6):396-449.
5. Mayes PA. La oxidación biológica. En: *Bioquímica de Harper*. Murray RK, Mayes PA, Granner DK eds. México DF:El Manual Moderno, S. A.; 1997. p.143-9.
6. Mayes PA. Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. En: *Bioquímica de Harper*. Murray RK, Mayes PA, Granner DK eds. México DF:El Manual Moderno, S. A.; 1997. p.151-63.
7. Murray RK. Metabolismo de xenobióticos. En: *Bioquímica de Harper*. Murray RK, Mayes PA, Granner DK eds. México DF:El Manual Moderno, S. A.; 1997. p.879-85.
8. Nadeem A, Chabra SK, Masood A, Raj HG: Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):72-8.
9. Casado JA, Merino J, Cid J, Subirá ML, Sánchez-Ibarrola A. Oxidantes y radicales libres en biomedicina. *Rev Med Univ Navarra* 1996;34:165-74.
10. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 2000;16(7):716-8.
11. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition* 2002;18(10):872-9.
12. Mo J. Role of super oxide and nitric oxide in biological processes. *Med Hypotheses* 2005;65(4):728-35.
13. Chao JC, Yuen MD, Chen PY, Chien SW. Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hem dialysis patients. *J Nut Biochem* 2002;13(11):653-63.
14. Mayes PA. Estructura y función de vitaminas liposolubles. En: *Bioquímica de Harper*. Murray RK, Mayes PA, Granner DK eds. México DF:El Manual Moderno, S. A.; 1997. p.728-31.
15. Nenzil J, Weber C, Kontush A. The role of vitamin E in Atherogenesis. *Atherosclerosis* 2001;157(2):257-83.
16. Hoenyet KMJ, Dagneli PC, Delaere KPJ. Effect of a nutritional supplement containing vitamin E, Selenium, vitamin C and Coenzyme Q10 on serum PSA in patients with hormonally untreated carcinoma of the Prostate. *European Urology* 2005;47:433-40.
17. Rayman MP: The importance of selenium in human health. *Lancet* 2000;356:233-41.
18. Thomas DR: Vitamins in health and aging. *Clin Geriatric Med* 2004;20(2):259-74.
19. Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2003;361(9374):2017-23.
20. Butterfield DA, Castegna A, Pocernick CB. Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Nut Biochem* 2002;13:444-61.
21. Mayes PA. Estructura y función de vitaminas hidrosolubles. En: *Bioquímica de Harper*. Murray RK, Mayes PA, Granner DK eds. México DF:El Manual Moderno, S. A.; 1997. p.719-20.
22. Epperly MW, Osipor AN, Martín I, Kawai KK. Ascorbate as a "redox sensor" and protector against irradiation-induced oxidative stress. *International J Radiation Oncol* 2004;58(3):851-61.
23. Shite J, Qin F, Mao W, Kawai H, Stevens SY. Antioxidant vitamins attenuate oxidative stress and cardiac dysfunction in tachycardia – induced cardiomyopathy. *J Am College Cardiol* 2001;38(6):1734-40.
24. Pastore A, Tozzi G, Gaeta LM. Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in children with Down syndrome. *J Pediatrics* 2003;42(5):583-5.
25. Bouchard G, Yousef IM. Role of glutathione and oxidative stress in cholestasis. *J Hepathol* 2000;32(4):550-60.
26. Kaynner H, Meral M, Turhan H, Kelea M. Glutathione peroxidase, glutathione-transferase, catalase, Cu – Zn super oxide dismutase activities in erythrocytes of patients with lung cancer. *Cancer Letters* 2005;227(2):130-4.
27. Cardellá L. *Bioquímica Médica*. t.4, La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999. p.1450-3.
28. Knapen CM, Zusterzeel PM, Meter HW: Glutathione and glutathione – related enzymes in reproduction. *Europ J Obst Gynecol Reprod Biology* 1999;82:171-84.

29. Takahashi H, Hashimoto Y, Aoki N, Kinouchi M. Copper – zinc super oxide dismutase protects from ultraviolet B – induced apoptosis. J Dermatol Sci 2000;23(1):12-21.

Recibido: 3 de marzo de 2006. Aprobado: 9 de mayo de 2006.  
Lic. *Daniel Eugenio Benítez Zequeira*. Jesús María No. 24 e/ Nazareno y Desamparado.  
Guanabacoa, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11100. Teléf.: 970972