

Especies reactivas de oxígeno y antioxidantes: Aspectos básicos

Reactive oxygen species and antioxidants: Basics

Yalith Lyzet Arancibia-Hernández, Deyanira Yael Loyola-Mondragón, Estefani Yaquelin Hernández-Cruz, José Pedraza-Chaverri ^{1*}

Fecha de recepción: 28 de enero de 2022

Fecha de aceptación: 11 de abril de 2022

Resumen - Los organismos vivos aeróbicos utilizan el oxígeno (O_2) para la producción de energía. Sin embargo, el O_2 puede llegar a ser tóxico debido a la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Las ERO tienen complejas funciones de señalización celular, pero cuando hay un aumento descontrolado de su producción da como resultado el estrés oxidante (EO) que puede conducir a daño a las estructuras celulares (lípidos, proteínas y ácidos nucleicos). Las células también poseen un sistema antioxidante que les permite modular los niveles de ERO y alcanzar la homeostasis redox. Ante una agresión oxidante la célula debe establecer una respuesta antioxidante rápida y eficiente para prevenir o remover el daño a una molécula blanco. En este artículo se revisan y discuten los conceptos básicos referentes a las ERO y las defensas antioxidantes.

Palabras claves: Estrés oxidante, especies reactivas de oxígeno, daño oxidante, antioxidantes.

Abstract - Aerobic living systems use oxygen (O_2) for energy production. However, O_2 can become toxic due to the production of reactive oxygen species (ROS). ROS have complex cell signaling functions, but under an uncontrolled increase in their production, oxidative stress (OS) results, which can cause damage to cellular structures (lipids, proteins, nucleic acids). Faced with an oxidative attack, the cell must establish a rapid and efficient antioxidant response to prevent or remove damage to a target molecule. Thus, cells possess an antioxidant system that allows them to modulate ROS levels and achieve redox homeostasis. This article reviews and discusses the basic concepts regarding ROS and antioxidant defenses.

Keywords: Oxidative stress, reactive oxygen species, oxidative damage, antioxidants.

¹ Facultad de Química, Departamento de Biología, Laboratorio F-315, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, Ciudad de México, México. *Autor de correspondencia. Correo electrónico: pedraza@unam.mx ORCID: 0000-0001-6628-4411

INTRODUCCIÓN

Los sistemas vivos aeróbicos utilizan el oxígeno (O_2) para muchos procesos metabólicos, entre ellos se encuentra la producción eficiente de energía (Halliwell y Gutteridge, 2015, p. 1). Por ejemplo, para producir energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) en las mitocondrias, el O_2 es necesario para aceptar los electrones al final de la cadena de transporte de electrones (CTE) (Holmström y Finkel, 2014). Sin embargo, el O_2 puede ser tóxico a concentraciones $> 21\%$ para los organismos aerobios (Halliwell y Gutteridge, 2015, pp.16-17). Los efectos tóxicos del O_2 se deben, en su mayoría, a la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) (Buonocore *et al.*, 2010).

Las ERO son ampliamente estudiadas, clasificándose en radicales libres y no radicales. Además, tienen una gran importancia biológica en la señalización y en la generación de daño a las biomoléculas, como el ácido desoxirribonucleico [ADN], proteínas y lípidos. Se ha descrito que la CTE mitocondrial es una de las principales fuentes intracelulares de producción natural de ERO en la mayoría de los tejidos (Turrens, 2003). La fuga de electrones en la CTE reduce el O_2 a radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), del cual derivan otras ERO como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo ($\bullet OH$) y ácido hipocloroso ($HOCl$), entre otras. La producción natural de ERO, principalmente en concentraciones bajas, está asociada con la señalización celular y otras funciones fisiológicas; sin embargo, la producción excesiva de ERO rompe el equilibrio redox e induce estrés oxidante (EO) (Holmström y Finkel, 2014; Valko *et al.*, 2007). El establecimiento de respuestas antioxidantes celulares es importante para mantener el equilibrio redox; por lo tanto, debe ser rápido y eficiente para neutralizar los posibles efectos oxidantes de las ERO. En este artículo se revisan y discuten los conceptos básicos referentes a la generación de ERO, las defensas antioxidantes y el EO, así como el papel de estos en la biología y la medicina.

EL OXÍGENO Y LA FORMACIÓN DE ERO

La molécula diatómica del O_2 (estado más estable o fundamental) en sí misma es un diradical al tener dos electrones desapareados, los cuales, están ubicados cada uno en un orbital antienlazante π^* y ambos tienen el mismo número cuántico de spin (Figura 1). El O_2 puede actuar como agente oxidante (tomando electrones de otro átomo o molécula); sin embargo, reacciona lentamente con compuestos no radicales (como los constituyentes celulares; ej. lípidos y proteínas).

Esto debido a que el O_2 no puede oxidar (hacer que pierda electrones) otro átomo o molécula aceptando un par de electrones, por lo que prefiere reaccionar con radicales libres. Los electrones pueden interaccionar con electrones libres que tengan spin opuesto, y de acuerdo con el principio de Pauli, un par de electrones en un mismo orbital atómico o molecular no puede cumplir con el criterio para reaccionar con O_2 (restricción de spin).

Para superar la restricción de spin, el O_2 acepta electrones de uno en uno hasta formar agua (H_2O), a este proceso se le conoce como reducción univalente del O_2 (Figura 2). En la reducción univalente el O_2 sufre de cuatro reducciones sucesivas con un electrón. La adición del primer electrón produce $O_2^{\bullet-}$; sumando el segundo electrón más dos protones se obtiene H_2O_2 ; sumando el tercer electrón se obtiene $\bullet OH$ más anión hidroxilo ($^{\ominus}OH$); y finalmente agregando el cuarto electrón más dos protones se producen dos moléculas de H_2O . Esta adición de electrones conduce a la formación de intermediarios de la reducción de O_2 , también llamados ERO (Di Meo y Venditti, 2020; Fridovich, 2013; Bayr, 2005).

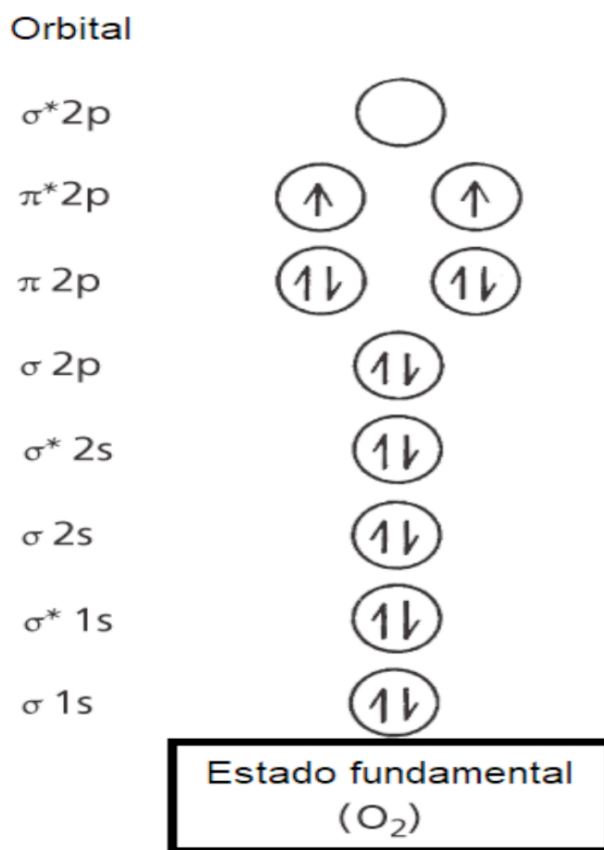


Figura 1. Distribución de electrones en el oxígeno molecular. El oxígeno (O_2) en su estado más estable, estado fundamental, tiene dos electrones desapareados ubicados cada uno en un orbital antienlazante π^* y ambos con el mismo número cuántico de spin (Adaptada de Halliwell y Gutteridge, 2015, p. 22).

El término ERO, es un término colectivo que se emplea para definir a las especies derivadas del O_2 , las cuales son más reactivas que el mismo O_2 . Las ERO pueden ser o no ser radicales libres, y contienen O_2 incompletamente reducido (ej., H_2O_2 , $\cdot OH$) o con una distribución electrónica diferente (ej. oxígeno singulete [1O_2]) (Halliwell y Gutteridge, 2015, p. 23; Bayr, 2005; Turrens, 2003).

Las ERO se pueden producir a partir de sustancias endógenas o exógenas. Las fuentes endógenas incluyen mitocondrias, peroxisomas, microsomas, activación celular por inflamación y otras fuentes enzimáticas, mientras que las exógenas como agentes ambientales pueden ser iones metálicos pesados (cadmio, plomo, arsénico, hierro, mercurio) o radiación ionizante (Buonocore *et al.*, 2010; Pham-Huy *et al.*, 2008).

La radiación ionizante es capaz de ionizar átomos y moléculas, lo cual, deriva en la formación de radicales libres y otros agentes reactivos, entre ellos las ERO (Havránková, 2020). Como se mencionó anteriormente, las ERO son biológicamente importantes y su principal clasificación, debido a sus características químicas, es: radicales libres o no radicales.

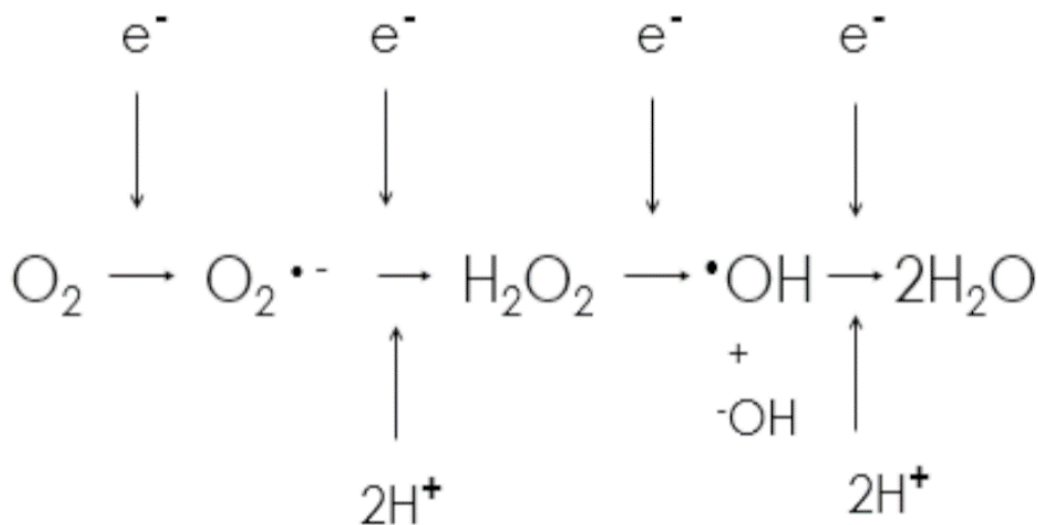


Figura 2. Reducción univalente del oxígeno. El oxígeno (O_2) acepta electrones (e^-) de uno en uno, generando intermediarios de O_2 incompletamente reducidos: radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo ($\bullet OH$); hasta llegar a su reducción completa: agua (H_2O). Se requieren añadir cuatro e^- y cuatro protones (H^+) para la producción de dos moléculas de H_2O . (Elaboración propia).

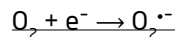
RADICALES LIBRES

Por definición, un radical libre es cualquier especie química (átomo, molécula o ion) que contiene uno o más electrones desapareados en sus orbitales externos y que puede existir de manera independiente (Di Meo y Venditti, 2020). Un electrón desapareado se refiere a aquel que ocupa un orbital atómico o molecular por sí mismo y su presencia en las moléculas generalmente hace que sean especies químicas altamente reactivas (Halliwell y Gutteridge, 2015, p. 20; Buonocore *et al.*, 2010). Algunas de las ERO de importancia en biología y medicina que son radicales libres, de las cuales hablaremos más adelante son $O_2^{\bullet -}$ y $\bullet OH$. Otros radicales libres de oxígeno (igualmente importantes) de las cuales por cuestión de extensión únicamente se mencionan son: carbonato ($CO_3^{\bullet -}$), peroxilo (RO_2^{\bullet}), y alcoxilo (RO^{\bullet}).

$O_2^{\bullet -}$

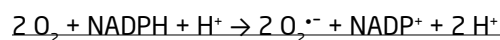
Cuando una molécula de O_2 acepta un electrón, el producto es el $O_2^{\bullet -}$, el cual tiene un electrón desapareado. En organismos aerobios, algunas de las fuentes importantes de la producción *in vivo* de $O_2^{\bullet -}$ son: (1) transporte de electrones en retículo endoplásmico, núcleo, mitocondria o enzimas citosólicas (bacterias); (2) enzimas como nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasas (NOX), xantina oxidasa (XO) y sintasa de óxido nítrico desacoplada, (3) autooxidación de compuestos como gliceraldehído, flavín mononucleótido reducido ($FMNH_2$), flavín adenín dinucleótido reducido ($FADH_2$), adrenalina, noradrenalina, dopamina y tetrahidropteridinas; (4) Descomposición de hemo-proteínas como la oxihemoglobina (Halliwell y Gutteridge, 2015, pp. 24-28). Las reacciones 1-4 describen la producción de $O_2^{\bullet -}$, anteriormente mencionada.

(1) Transporte de electrones:

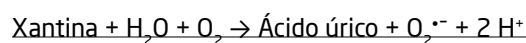
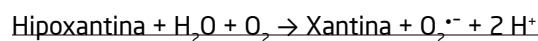


(2) Enzimas

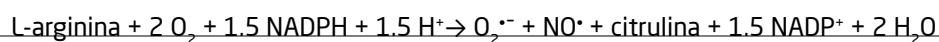
a. NADPH oxidasas:



b. Xantina oxidasa:



c. Sintasa de óxido nítrico desacoplada:



(3) Autooxidación

a. Adrenalina

i. Adrenalina \rightarrow Adenocromo + 4 e⁻ (4 etapas intermedias)

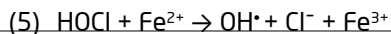
ii. En cada etapa de oxidación: $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\bullet -}$

(4) Descomposición de oxihemoglobina: $\text{Hemo-Fe}^{2+} - O_2 \rightarrow O_2^{\bullet -} + \text{Hemo-Fe}^{3+}$

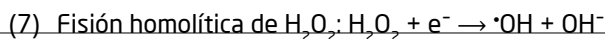
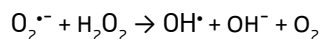
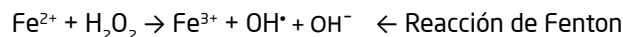
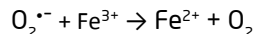
El $O_2^{\bullet -}$ tiene una reactividad limitada. La mitocondria es uno de los sitios en los cuales se produce intracelularmente el $O_2^{\bullet -}$; mediante la fuga de electrones en los complejos I y III de la CTE mitocondrial (Turrens, 2003). La fuga de electrones en la CTE reduce el O_2 a $O_2^{\bullet -}$, el cual es el radical más reactivo durante este proceso. El $O_2^{\bullet -}$ también es producido en el citosol por diferentes enzimas como las NOX y XO, o en el retículo endoplasmático por la citocromo P450 reductasa o el citocromo b5 (Valko *et al.*, 2007).

•OH

El •OH es uno de los compuestos más reactivos, capaz de ocasionar un daño irreversible, reacciona prácticamente y de forma rápida con cualquier compuesto en el sitio que se produce, por lo que casi no se difunde (Cheeseman y Slater, 1993). El •OH puede generarse a partir del (5) HOCl, de la (6) reacción Haber-Weiss (que incluye la reacción de Fenton) o de la (7) fisión homolítica de H_2O_2 (Halliwell y Gutteridge, 2015, pp. 40-43). El •OH, una ERO altamente reactiva, genera diferentes biomoléculas de daño al oxidar purinas, pirimidinas, desoxirribosa, aminoácidos y ácidos grasos poliinsaturados (Valko *et al.*, 2007). Las reacciones 5-7 describen la producción de •OH, anteriormente mencionada.



(6) Reacción Haber-Weiss:

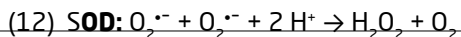
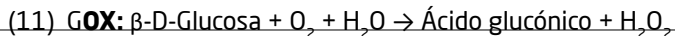
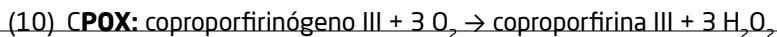
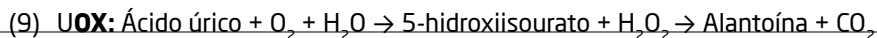
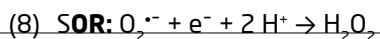


NO-RADICALES

Como su nombre lo indica, una ERO que no es un radical libre, es una especie reactiva derivada del O_2 que no tiene electrones desapareados. Algunas de las ERO de importancia en biología y medicina, que no son radicales, son: oxígeno singlete forma delta ($^1\Delta$), ozono (O_3), HOCl y H_2O_2 .

H_2O_2

El H_2O_2 es una molécula que reacciona pobremente con la mayoría de las biomoléculas (no oxida al ADN ni lípidos) (Sies *et al.*, 2017). Esta molécula es capaz de inactivar directamente a algunas enzimas incluidas las peroxirredoxinas (Prx), la enzima glicolítica gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, la fructosa bifosfatasa de cloroplasto y las fosfatasa y caspasas por oxidación de grupos tiol (-SH; esenciales para la catálisis). Varias enzimas son capaces de generar H_2O_2 : (8) superóxido reductasa (SOR), (9) urato oxidasa (UOX), (10) coproporfirinógeno III oxidasa (CPOX), (11) glucosa oxidasa (GOX), (12) superóxido dismutasa (SOD). El H_2O_2 se produce continuamente en gran diversidad de tejidos; *in vivo* puede difundir dentro y entre las células (Sies *et al.*, 2017; Halliwell y Gutteridge, 2015, pp. 63-64). Las reacciones 8-12 describen la producción de H_2O_2 , anteriormente mencionada.



Señalización y funciones fisiológicas de ERO

Aunque la mayoría de las veces se habla de ERO en un contexto de enfermedad y de daño celular, no siempre es así. Las ERO en concentraciones controladas desarrollan funciones fisiológicas cruciales para el correcto funcionamiento

del cuerpo humano y, aunque parezca contradictorio, nuestras células necesitan un ambiente oxidante para poder existir y desarrollarse (Mittler, 2017). Las ERO participan activamente en la activación génica, el crecimiento celular, la apoptosis, la modulación de diversas reacciones químicas, el control de la homeostasis (regulando los procesos de fosforilación de enzimas y factores de transcripción), la relajación muscular, la dilatación de los vasos sanguíneos, la síntesis de otras moléculas (Ej: prostaglandinas), el metabolismo de xenobióticos (por acción de Citocromo P450) y el desarrollo embrionario (Bardaweel *et al.*, 2018; Milkovic *et al.*, 2019). Pero las “buenas acciones” de los ERO no acaban aquí, las ERO también pueden protegernos de infecciones, actuar como mensajeros secundarios, están involucrados en la fosforilación de proteínas y en la activación de algunos factores transcripcionales (Zhang *et al.*, 2016).

Un ejemplo de ello es el HOCl, producido por la enzima mieloperoxidasa (MPO). La MPO cataliza la conversión de H_2O_2 en HOCl. La enzima se encuentra en altas concentraciones en los gránulos de los neutrófilos; y es liberada durante la degranulación (ante un proceso inflamatorio), teniendo un papel importante en la defensa del huésped en la eliminación de patógenos (hongos y bacterias), a través de la generación de ERO (Aratani, 2018). Las ERO también pueden actuar sobre factores de transcripción que son sensibles al potencial óxido-reducción, actuando como reguladores. Un ejemplo de estos reguladores es el sistema factor 2 relacionado con el factor nuclear E2 (Nrf2)/proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (Keap1), el cual es fundamental en el mantenimiento del metabolismo y el equilibrio óxido-reducción celular; el Nrf2 es un factor de transcripción que induce enzimas antioxidantes y desintoxicantes (condiciones bajo estrés); y Keap1 suprime la actividad transcripcional de Nrf2 (condiciones sin estrés) (Sies *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2016).

EO

El EO ha sido definido por innumerables autores como “una alteración en el equilibrio prooxidante-antioxidante a favor de los primeros”, sin embargo, Jones (2006) propone redefinir el término, y plantea que una definición más útil es que el EO es “una interrupción de la señalización y el control redox” (Jones, 2006).

DAÑO OXIDANTE

Así como se ha observado que las ERO tienen funciones fisiológicas y de señalización, la producción excesiva de ERO pueden dañar las moléculas biológicas, por lo tanto, la persistencia de EO conduce a daño oxidante, el cual se observa como daño a estructuras químicas (modificaciones por oxidación) de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y carbohidratos (Sies *et al.*, 2017). Las ERO dañan a los ácidos nucleicos; el daño al ADN afecta las bases nitrogenadas de purina (adenina, guanina) o pirimidina (citosina, timina) y/o el azúcar 2-desoxiribosa. La guanina es la base de ADN más susceptible a la oxidación. El ADN dañado por oxidación puede generar mutaciones, disminución de síntesis de proteínas, y puede estar relacionado a cáncer, desarrollo del envejecimiento o conducir a enfermedades degenerativas. Los efectos dependen de la extensión, localización y reparación del daño (Chao *et al.*, 2013). El daño oxidante en lípidos resulta en la producción de malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (4-HNE), entre otros.

Ambos son altamente reactivos y causan daños en el ADN. Por otro lado, el daño oxidante a proteínas más común es la oxidación de -SH de proteínas (aminoácidos con azufre, cisteína y metionina son las más susceptibles) y la formación de carbonilos de proteínas (aldehídos y cetonas).

Los residuos de aminoácidos más susceptibles a la oxidación son lisina, arginina, prolina y treonina. La oxidación de proteínas provoca inhibición de su función por inhibición de su actividad de enzimática (Bayr, 2005; Shacter, 2000, p. 428). Por lo tanto, el establecimiento de respuestas antioxidantes celulares debe ser rápido y eficiente para neutralizar los posibles efectos oxidantes de las ERO.

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A ERO

La toxicidad del O₂ es constante en los mamíferos y contribuye al desarrollo de patologías, cuando existe una producción de ERO de forma descontrolada, como es el caso del EO, generalmente se trata de reacciones en cadena, por lo cual la producción de ERO se amplifica, dañando membranas biológicas, ADN, ácido ribonucleico (ARN), y macromoléculas en general, dañando células y tejidos (Caillaud *et al.*, 1999; Fridovich, 2013).

Se ha descrito que el EO participa en muchas patologías (Tabla 1). En la mayoría de las patologías que se encuentran asociadas a daño de tejidos, pérdida de funciones y daño a biomoléculas en general debido a ERO, se desconoce si el EO es causa o consecuencia, ya que se ha observado que casi cualquier enfermedad va acompañada de una mayor formación de ERO (Di Meo y Venditti, 2020).

Tabla 1. Algunas de las patologías asociadas a estrés oxidante (EO).

Enfermedades metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Problemas cardiovasculares: • Aterosclerosis • Hipertensión arterial • Insuficiencia cardíaca • Enfermedad arterial periférica • Fibrilación auricular • Enfermedad del hígado graso no alcohólico
Trastornos inflamatorios
<ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) • Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) • Asma

Enfermedades Neurodegenerativas
<ul style="list-style-type: none"> Alzheimer Parkinson Esclerosis múltiple y lateral amiotrófica Enfermedad de Huntington Ataxia de Friedreich
Otras alteraciones
<ul style="list-style-type: none"> Depresión Cáncer Enfermedad renal crónica Fibrosis pulmonar

Recopilado de Alam y Czajkowsky (2021), Zhou *et al.* (2021), Homma y Fujii (2020), Luo *et al.* (2020), Senoner y Dichtl (2019), Daenen *et al.* (2019), Islam (2017), Valko *et al.*, 2004.

ANTIOXIDANTES: DEFINICIÓN, PRINCIPALES MECANISMOS Y CLASIFICACIÓN.

Como estrategia para protegerse del daño oxidante, el cuerpo humano posee un sistema de defensa antioxidante capaz de regular la formación de ERO y los daños causados por estas (como mutaciones y transformaciones malignas; Pisoschi y Pop, 2015). Este sistema está compuesto de antioxidantes los cuales se definen como cualquier sustancia que retrasa, previene o remueve el daño oxidante de una molécula blanco (Halliwell y Gutteridge, 2015 p. 77).

MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Algunos de los mecanismos que permiten controlar la formación de ERO y minimizar o reparar el daño son los siguientes (Halliwell y Gutteridge, 2015, p.78):

- 1. Remoción catalítica de las ERO:** en este grupo se encuentran todas las enzimas que reaccionan con especies reactivas. Como la SOD.
- 2. Control de la formación de ERO:** uso de proteínas que disminuyen el escape de electrones o la disponibilidad de prooxidantes como iones metálicos o grupo hemo. Algunos ejemplos son transferrina y hemo oxigenasa (HO).
- 3. Agentes que protegen a las biomoléculas contra el EO por otros mecanismos:** utilizando moléculas encargadas de censar niveles de daño (enzimas encargadas de medir los niveles de ácidos grasos

poliinsaturados) o evitando el mal plegamiento de proteínas actuando como chaperonas (proteínas de choque térmico).

4. **Uso de agentes no enzimáticos, también llamados agentes sacrificables:** utilizan moléculas que pueden neutralizar directamente con las ERO. Por ejemplo, el glutatión (GSH) o la vitamina E.

CLASIFICACIÓN

Existen diferentes formas de clasificar a los antioxidantes, una de ellas es clasificarlos de acuerdo con su origen: endógenos (se producen en el organismo), y exógenos o provenientes de la dieta (se obtienen de los alimentos). Otra forma es dependiendo de su solubilidad clasificándolos en hidrosolubles y liposolubles. También se pueden clasificar dependiendo de su peso molecular: de alto peso molecular o enzimáticos como SOD y catalasa (CAT) y de bajo peso molecular o no enzimáticos como GSH (Pisoschi y Pop, 2015; Pisoschi *et al.*, 2021). En esta revisión se clasificarán como antioxidantes enzimáticos, no enzimáticos y provenientes de la dieta y se proporcionarán las características de algunos de ellos.

ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS

SOD: se encarga de catalizar la conversión de 2 moléculas de $O_2^{\bullet -}$ en H_2O_2 y O_2 (reacción 12). En mamíferos, se puede encontrar en 3 tipos de SOD: CuZn-SOD (SOD_1) en el citosol, Mn-SOD (SOD_2) en la matriz mitocondrial y CuZn-SOD (SOD_3) en el fluido extracelular (He *et al.*, 2017).

SOR: esta enzima cataliza la reducción directa de una molécula de $O_2^{\bullet -}$ en H_2O_2 (reacción 13). Esta enzima sólo se ha encontrado en bacterias y no hay evidencia de que exista en mamíferos.



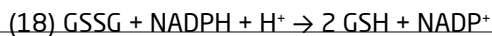
CAT: esta enzima minimiza la formación de $\bullet OH$ por medio de la reacción de Fenton, al descomponer 2 moléculas de H_2O_2 en H_2O y O_2 (reacción 14). Es importante agregar que esta enzima es capaz de detoxificar otros compuestos donadores de protones, es decir, también actúa como peroxidasa (reacción 15). Se puede encontrar en tejidos subcelulares como peroxisomas y mitocondrias.



Glutatión peroxidasa (GPx): se puede encontrar en citosol (GPx1), en sistema gastrointestinal (GPx2), en mitocondrias (GPx3) y en membranas (GPx4). Esta selenoenzima cataliza la reducción de H_2O_2 en H_2O (reacción 16) y otros peróxidos orgánicos en el alcohol correspondiente (reacción 17), usando como agente reductor al GSH.



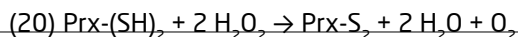
Glutación reductasa (GR): se encuentra en el citoplasma y es capaz de regenerar el GSH al reducir su forma oxidada (GSSG), utilizando como coenzima NADPH la cual proviene de la vía de las pentosas fosfato (reacción 18).



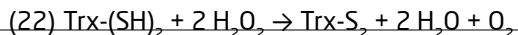
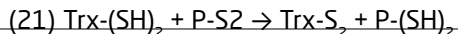
Glutación-S-transferasa (GST): es una enzima citosólica y microsomal que participa en el segundo paso del metabolismo y se encarga de conjugar a los compuestos electrófilos con GSH (reacción 19), para su posterior eliminación (Forman *et al.*, 2009).



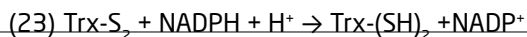
Prx: son un grupo de enzimas encargadas de reducir peróxidos (reacción 20), se subdividen en 3 grupos y su localización depende del grupo al que pertenecen (Cárdenas-Rodríguez y Pedraza-Chaverri, 2005): Prx 2-cisteína (Prx I-IV), Prx 2-cisteína atípica (Prx V) y Prx 1-cisteína (Prx VI); se pueden encontrar en el citoplasma, mitocondrias, núcleo, peroxisomas y lisosomas.



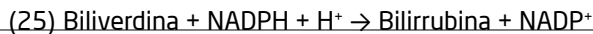
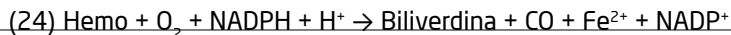
Tiorredoxina (Trx): esta enzima se puede encontrar en tres isoformas: Trx-1, presente en el retículo endoplásmico, Trx-2, presente en mitocondrias y Trx-3, presente en espermatozoides. Contiene en su sitio activo 2 grupos tiol ($\text{Trx}-(\text{SH})_2$), los cuales pueden oxidarse a su forma disulfuro ($\text{Trx}-\text{S}_2$) al reducir compuestos como proteínas disulfuro ($\text{P}-\text{S}_2$; reacción 21), o H_2O_2 (reacción 22; Nordberg y Arnér, 2001).



Tiorredoxina reductasa (TrxR): es un homodímero dependiente de NADPH que contiene un flavín adenín dinucleótido (FAD) por subunidad y se encuentra en 2 isoformas: TrxR-1 citosólica y TrxR-2 mitocondrial. Contiene un residuo de selenocisteína, que le permite reducir a la Trx (reacción 23).



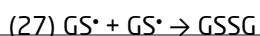
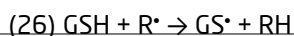
HO y biliverdina reductasa (BR): estas dos enzimas se encargan de degradar el grupo hemo en biliverdina (reacción 24) y bilirrubina (reacción 25), ambos compuestos antioxidantes. La primera enzima tiene dos isoformas HO-1, que es la forma inducible y HO-2, que es la forma constitutiva.



ANTIOXIDANTES NO ENZIMÁTICOS

GSH: es el principal tiol presente en el cuerpo humano y está formado de 3 aminoácidos, cisteína, glutamato y

glicina; se sintetiza dos pasos dependientes de ATP, catalizados por las enzimas γ -glutamilcisteína ligasa (GCL) y glutatión sintetasa (GS). El GSH posee diferentes funciones antioxidantes: actúa como coenzima de la GPx (reacciones 16 y 17) y GST (reacción 19), puede neutralizar radicales (R^\bullet), generando radical glutatión (GS^\bullet ; reacción 26), que reacciona con otro GS^\bullet para generar GSSG (reacción 27) y regenerar otros antioxidantes como el ácido ascórbico (vitamina C). Al realizar sus funciones se oxida de GSH a GSSG, que puede regenerarse mediante la enzima GR o puede degradarse por la enzima γ -glutamil transferasa (GGT) que se encuentra fuera de la célula (Valko *et al.*, 2004).



Bilirrubina: proviene de la degradación del grupo hemo por la acción de la HO para formar biliverdina, seguida de la reducción de esta por la BR, aunque se encuentra a una baja concentración comparada con otros antioxidantes, su actividad citoprotectora se debe a que puede reaccionar directamente con ERO como el RO_2^\bullet y 1O_2 .

Ácido úrico: proviene del metabolismo de las purinas, puede reaccionar con el 1O_2 y radicales como RO_2^\bullet y $^\bullet OH$, también es capaz de estabilizar al ácido ascórbico y prevenir la generación de ERO por la acción de la XO.

Melatonina: es una hormona reguladora del sueño y responsable de mantener el balance oxidante/antioxidante. Se ha visto que esta hormona y sus metabolitos son capaces de eliminar $^\bullet OH$, $O_2^{\bullet -}$ y óxido nítrico. También puede aumentar la expresión y actividad de diversas enzimas antioxidantes.

ANTIOXIDANTES PROVENIENTES DE LA DIETA

Los antioxidantes exógenos se pueden obtener principalmente a través de la dieta al consumir algunas frutas, verduras, productos derivados y/o suplementos alimenticios. Algunos ejemplos son vitaminas como la A, C y E, algunos fenoles, flavonoides y algunos metales como el zinc o el magnesio. Estos, junto con los antioxidantes endógenos pueden contrarrestar el EO y mantener la homeostasis redox (Neha *et al.*, 2019; Pisoschi y Pop, 2015).

FENOLES EN LA DIETA

Los fenoles son compuestos químicos ampliamente distribuidos en alimentos de origen vegetal. Los compuestos fenólicos contenidos en los alimentos como flavonoides, flavonas, catequinas, polifenoles, antocianinas, lignanos y fitoestrógenos; presentan actividad antioxidante, por lo que se consideran antioxidantes exógenos naturales (Porrás-Loaiza y López-Malo, 2009; Singh *et al.*, 2022).

La actividad antioxidante de los compuestos fenólicos se debe principalmente a características estructurales, las cuales, le confieren la capacidad de eliminar la mayoría de los tipos de EROS; así como la captación de iones metálicos mediante la formación de complejos metálicos con sus múltiples grupos hidroxilo y carbonilos (Santos-Buelga *et al.*, 2019, pp. 202-203).

Las bayas como las moras, arándanos, fresas, frambuesas y sus productos derivados son alimentos ricos en antioxidantes, particularmente en antocianinas (Carlsen *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2022).

Debido al contenido relativamente alto de antioxidantes y al consumo frecuente, el café y té son fuentes importantes de antioxidantes en la dieta (Carlsen *et al.*, 2010). Mundialmente, el té negro es el más producido y consumido respecto al té verde (McKay y Blumberg, 2002). En el té, la mayoría de los flavonoides se encuentra como catequinas. En el té negro, son predominantes las catequinas polimerizadas como teaflavinas y tearubiginas, mientras que, en el té verde, los principales flavonoides presentes son el galato de epigallocatequina (EGCG), la epigallocatequina (EGC), el galato de epicatequina (ECG) y la epicatequina (EC), todas ellas catequinas monoméricas (Cabrera *et al.*, 2006; McKay y Blumberg, 2002). A las catequinas EGCG, EGC, ECG y EC se les han atribuido poseer propiedades antimutagénicas, antidiabéticas, antiinflamatorias, preventivas para cáncer, todas estas, probablemente relacionadas a su actividad como antioxidantes (Cabrera *et al.*, 2006).

VITAMINAS EN LA DIETA

Los carotenoides son un grupo de alrededor de 600 compuestos, entre los que se encuentra el precursor de la vitamina A, el alfa-caroteno; se pueden encontrar principalmente en verduras verdes y amarillas, productos lácteos, frutas y algunas vísceras, su actividad antioxidante se debe a su cadena hidrófoba, la cual es capaz de estabilizar y neutralizar radicales como el 1O_2 , radicales tiilo y peroxilo (Palace *et al.*, 1999). Otra vitamina que también presenta actividad antioxidante es la vitamina C, también conocida como ácido ascórbico, se puede obtener de frutas y verduras como naranja, grosella negra, kiwi, mango, brócoli, espinaca, pimienta, col, limón, guayaba y fresa, este compuesto es capaz de estabilizar a los radicales libres al donar electrones formando el radical ascorbilo que puede ser regenerado por compuestos como el GSH (Pawlowska *et al.*, 2019; Valko *et al.*, 2006). Los tocoferoles son compuestos encontrados en aceites vegetales, aguacate, nueces y granos enteros, el principal compuesto antioxidante, es el α -tocoferol conocido como vitamina E, este compuesto es capaz de eliminar ROS y es ampliamente conocido como un inhibidor de la cadena de peroxidación lipídica.

CONCLUSIONES

Para los organismos aerobios, el O_2 es indispensable para diversos procesos metabólicos, incluyendo, de manera preponderante, la producción de energía. Sin embargo, el O_2 es precursor de las ERO, las cuales, a concentraciones bajas contribuyen a la señalización celular y a la protección del huésped contra distintos microorganismos. Por el contrario, cuando estas superan a las defensas antioxidantes, provocan EO, el cual, si no es detenido, puede causar daño y contribuir al desarrollo de distintas patologías. Para contrarrestar la formación excesiva de ERO y evitar el daño oxidante, el cuerpo humano cuenta con un conjunto de antioxidantes sintetizados endógenamente y obtenidos de la dieta.

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Halliwell, B. & Gutteridge, M. (2015) Free Radicals in Biology and Medicine. 5 Ed. Nueva York: Oxford University Press 1-77. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001
2. Santos-Buelga, C., González-Paramás, A. M., Oludemi, T., Ayuda-Durán, B., & González-Manzano, S. (2019). Chapter Four—Plant phenolics as functional food ingredients. En I. C. F. R. Ferreira & L. Barros (Eds.), *Advances in Food and Nutrition Research*, Vol. 90 (pp. 183-257). Academic Press. DOI: 10.1016/bs.afnr.2019.02.012

3. Shacter, E. (2000). Protein oxidative damage. En Lester Packer, Helmut Sies (Editor). *Methods in Enzymology. Singlet Oxygen, UVA and ozone*, Vol 319 (pp. 428-436). Academic Pres. Elsevier. **DOI:** 10.1016/S0076-6879(00)19040-8

HEMEROGRAFÍA

1. Alam, M.S., & Czajkowsky, D.M. (2021). SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine & growth factor reviews*, S1359-6101(21)00080-0. Advance online publication. **DOI:** 2443/10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
2. Aratani, Y. (2018). Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 640, 47-52. **DOI:** 10.1016/j.abb.2018.01.004
3. Bayr, H. (2005). Reactive oxygen species. *Critical Care Medicine*, 33(12), S498. **DOI:** 10.1097/01.CCM.0000186787.64500.12
4. Bardaweel, S.K., Gul, M., Alzweiri, M., Ishaqat, A., ALSalamat, H.A., Bashatwah, R.M. (2018). Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *The Eurasian Journal of Medicine*, 50(3), 193-201. **DOI:** 10.5152/eurasianjmed.2018.17397.
5. Blaner, W. S., Shmarakov, I. O., Traber, M. G. (2021) Vitamin A and Vitamin E: Will the Real Antioxidant Please Stand Up? *Annual Review of Nutrition* Oct 11;41:105-131. **DOI:** 10.1146/annurev-nutr-082018-124228.
6. Buonocore, G., Perrone, S., & Tataranno, M.L. (2010). Oxygen toxicity: Chemistry and biology of reactive oxygen species. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15(4), 186-190. **DOI:** 10.1016/j.siny.2010.04.003
7. Cabrera, C., Artacho, R., & Giménez, R. (2006). Beneficial Effects of Green Tea—A Review. *Journal of the American College of Nutrition*, 25(2), 79-99. DOI: 10.1080/07315724.2006.10719518
8. Caillaud, C., Py, G., Eydoux, N., Legros, P., Prefaut, C., & Mercier, J. (1999). Antioxidants and mitochondrial respiration in lung, diaphragm, and locomotor muscles: Effect of exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9), 1292-1299. **DOI:** 10.1016/S0891-5849(98)00342-6
9. Cárdenas-Rodríguez, N. & Pedraza-Chaverri, J. (2005) *Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes: aspectos básicos*. Profesores al día (Biomedicina)
10. Carlsen, M. H., Halvorsen, B. L., Holte, K., Bøhn, S. K., Dragland, S., Sampson, L., Willey, C., Senoo, H., Umezono, Y., Sanada, C., Barikmo, I., Berhe, N., Willett, W. C., Phillips, K. M., Jacobs, D. R., & Blomhoff, R. (2010). The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition Journal*, 9, 3. DOI: 10.1186/1475-2891-9-3
11. Chao, M.R., Rossner, P., Haghdoust, S., Jeng, H.A., & Hu, C.W. (2013). Nucleic Acid Oxidation in Human Health and Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 368651. **DOI:** 10.1155/2013/368651
12. Cheeseman, K.H., & Slater, T.F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3), 481-493. **DOI:** 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625
13. Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens, B. (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 34(6), 975-991. **DOI:** 2443/10.1007/s00467-018-4005-4

14. Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, e9829176. **DOI:** 10.1155/2020/9829176
15. Forman, H.J., Zhang, H. & Rinna, A. (2009) Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*. Feb-Apr; 30(1-2):1-12. **DOI:** 10.1016/j.mam.2008.08.006.
16. Fridovich, I. (2013). Oxygen: How Do We Stand It? *Medical Principles and Practice*, 22(2), 131-137. **DOI:** 10.1159/000339212
17. Havránková, R. (2020). Biological effects of ionizing radiation. *Casopis Lekaru Ceskych*, 159(7-8), 258-260.
18. He, L., He, T, Farrar, S., Ji, L., Liu, T. & Ma, X. (2017) Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(2):532-553. **DOI:** 10.1159/000485089
19. Holmström, K.M., & Finkel, T. (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 15(6), 411-421. **DOI:** 10.1038/nrm3801
20. Homma, T. & Fujii, J. (2020). Emerging connections between oxidative stress, defective proteolysis, and metabolic diseases. *Free radical research*, 54(11-12), 931-946. **DOI:** 2443/10.1080/10715762.2020.1734588
21. Islam M.T. (2017). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological research*, 39(1), 73-82. **DOI:** 2443/10.1080/01616412.2016.1251711
22. Jones, D.P. (2006). Redefining Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(9-10), 1865-1879. **DOI:** 10.1089/ars.2006.8.1865
23. Liu, J., Hefni, M. E., & Witthöft, C. M. (2020). Characterization of Flavonoid Compounds in Common Swedish Berry Species. *Foods*, 9(3), 358. **DOI:** 10.3390/foods9030358
24. Luo, J., Mills, K., le Cessie, S., Noordam, R., & van Heemst, D. (2020). Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next?. *Ageing research reviews*, 57, 100982. **DOI:** 2443/10.1016/j.arr.2019.100982
25. McKay, D. L., & Blumberg, J. B. (2002). The Role of Tea in Human Health: An Update. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(1), 1-13. **DOI:** 10.1080/07315724.2002.10719187
26. Milkovic, L., Cipak Gasparovic, A., Cindric, M., Mouthuy, P.A., Zarkovic, N. (2019). Short Overview of ROS as Cell Function Regulators and Their Implications in Therapy Concepts. *Cells*, 30;8(8), 793. **DOI:** 10.3390/cells8080793.
27. Mittler R. (2017). ROS Are Good. *Trends in Plant Science*, 22 (1), 11-19. **DOI:** 10.1016/j.tplants.2016.08.002.
28. Neha, K., Haider, M.R., Pathak, A. & Yar, M.S. (2019) Medicinal prospects of antioxidants: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Sep 15;178:687-704. **DOI:** 10.1016/j.ejmech.2019.06.010
29. Nordberg, J. & Arnér, E.S. (2001) Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, Dec 1;31(11):1287-312. **DOI:** 10.1016/s0891-5849(01)00724-9.
30. Palace, V. P., Khaper, N., Qin, Q., & Singal, P. K. (1999) Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids

- and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine* Mar;26(5-6):746-61. **DOI:** 10.1016/s0891-5849(98)00266-4.
31. Pawlowska, E., Szczepanska, J., & Blasiak, J. (2019) Pro- and Antioxidant Effects of Vitamin C in Cancer in correspondence to Its Dietary and Pharmacological Concentrations. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Dec 24;2019:7286737. **DOI:** 10.1155/2019/7286737.
 32. Pham-Huy, L.A., He, H. & Pham-Huy, C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science: IJBS*, 4(2), 89-96.
 33. Pisoschi, A.M. & Pop, A. (2015) The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Jun 5;97:55-74. **DOI:** 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
 34. Pisoschi, A.M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G. & Serban, A.I. (2021) Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Jan 1;209:112891. **DOI:** 10.1016/j.ejmech.2020.112891
 35. Porras-Loaiza, A. P., & López-Malo, A. (2009). Importancia de los grupos fenólicos en los alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*, 3-1, 121-134.
 36. Senoner, T. & Dichtl, W. (2019). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target?. *Nutrients*, 11(9), 2090. **DOI:** 2443/10.3390/nu11092090
 37. Sies, H., Berndt, C., & Jones, D.P. (2017). Oxidative Stress. *Annual review of biochemistry*, 86, 715-748. **DOI:** 10.1146/annurev-biochem-061516-045037
 38. Singh, R. B., Fedacko, J., Fatima, G., Magomedova, A., Watanabe, S., & Elkilany, G. (2022). Why and How the Indo-Mediterranean Diet May Be Superior to Other Diets: The Role of Antioxidants in the Diet. *Nutrients*, 14(4), 898. **DOI:** 10.3390/nu14040898
 39. Turrens, J.F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of Physiology*, 552(2), 335-344. **DOI:** 10.1113/jphysiol.2003.049478
 40. Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C.J. & Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 266(1/2), 37-56. **DOI:** 10.1023/B:MCBI.0000049134.69131.89
 41. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006) Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological Interactions*. Mar 10;160(1):1-40. **DOI:**10.1016/j.cbi.2005.12.009.
 42. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M. & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84. **DOI:** 10.1016/j.biocel.2006.07.001
 43. Zhang, J., Wang, X., Vikash, V., Ye, Q., Wu, D., Liu, Y. & Dong, W. (2016). ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, e4350965. **DOI:** 10.1155/2016/4350965
 44. Zhou, W.C., Qu, J., Xie, S.Y., Sun, Y., & Yao, H.W. (2021). Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 5188306. **DOI:** 2443/10.1155/2021/5188306