

RADICALES LIBRES

Radical Libre de oxígeno
Especie reactiva del oxígeno
Estrés oxidativo

El oxígeno existe en el aire como una molécula biatómica, O_2 , por lo que debería ser llamado dióxígeno. Gran parte de las células que habitan este planeta requieren el O_2 para producir ATP a través de la cadena transportadora de electrones, y este, apareció en cantidades significativas en la atmósfera terrestre hace 2.5×10^9 años y por las evidencias geológicas se sugiere que fue debido a la evolución de la fotosíntesis por las *cianobacterias*. La evolución de un eficiente sistema para la producción de energía permitió el desarrollo de organismos multicelulares complejos quienes tuvieron que asegurar una distribución adecuada del O_2 en todo el organismo. Durante la evolución, los organismos multicelulares, tales como los mamíferos, formaron un sistema de transporte de O_2 para asegurarse de que este, llegará a todas las células que lo necesitaran, la *hemoglobina* es la proteína encargada de transportar el oxígeno a través de la sangre. El cuerpo carotídeo, es un órgano encontrado en mamíferos, aves y algunos peces, que detecta los niveles de oxígeno en sangre y regula la velocidad de respiración en consecuencia, así, si los niveles de O_2 son bajos el riñón y en menor grado el hígado, producen *eritropoyetina* la cual estimula la producción de eritrocitos por la médula ósea. Cerca del 85 -90% del O_2 respirado por los animales es utilizado por la mitocondria, estos organelos son la principal fuente de energía metabólica para los animales (ATP), es debido a esto, que consideramos al O_2 como sinónimo de vida, sin embargo, es otra la realidad, es el O_2 el factor que desencadena una gran variedad de enfermedades y la muerte de los animales. En 1954 Rebeca Gershan y Daniel Gilbert propusieron que la mayoría de los efectos tóxicos del O_2 podrían ser atribuidos a la formación de **radicales libres de oxígeno**. ¿Qué es un radical libre?, hay varias definiciones del término “radical libre”, al igual de que sí el término “libre” es válido o no. La definición más simple que ha sido adoptada es: un radical libre es cualquier especie capaz de existir de forma independiente y que contiene uno o más electrones desapareados. Un electrón desapareado es aquel que ocupa un orbital atómico o molecular por sí mismo. Los radicales son formados debido a la pérdida o ganancia de un electrón por un no radical. **Especies reactivas del oxígeno** (ERO o ROS por sus siglas en inglés) es un término frecuentemente usado en la literatura científica que incluye no solo a los radicales del oxígeno si no también a los no radicales derivados del O_2 (Tabla 1).

Tabla 1. Especies reactivas del oxígeno

Radicales		No radicales	
Superóxido	$O_2^{\bullet -}$	Peróxido de hidrógeno	H_2O_2
Hidroxilo	OH^{\bullet}	Acido hipocloroso	$HOCl$
Peroxil	RO_2^{\bullet}	Ozono	O_3
Alkossil	RO^{\bullet}	Oxígeno singulete	$^1\Delta_g$
Hidroperoxil	HO_2^{\bullet}	Peroxinitrito	$ONOO^-$

La reactividad de los radicales libres depende de las moléculas con las cuales van a reaccionar, por ejemplo, si dos radicales libres reaccionan, ellos pueden unir sus

electrones desapareados y formar una unión covalente, tal es el caso del radical óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$) y del anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) que al reaccionar, forman un no radical, el peroxinitrito (ONOO^-) considerado como un fuerte oxidante.

Sin embargo, cuando un radical libre reacciona con un no-radical, se forma un nuevo radical y esto puede iniciar una reacción en cadena, por ejemplo, cuando el radical $\text{OH}\bullet$ reacciona con la guanina en el DNA, el producto inicial es el radical 8-hidroxiguanina. Por otro lado, un radical libre puede ser un *agente reductor*, donando un electrón a un no-radical, por lo que este último tendrá un electrón desapareado, situación que lo convierte ahora en un radical.

Así también, el radical libre puede actuar como un *agente oxidante*, aceptando un electrón de un no-radical, lo que convierte al no-radical en radical, ya que ahora tiene un electrón desapareado.

Un radical libre, también puede abstraer un átomo de hidrógeno de una unión C—H, dejando al carbono con un electrón desapareado (radical libre), un ejemplo de esto es la lipoperoxidación.

Los radicales libres del oxígeno se caracterizan, entre otras cosas, por tener una vida media muy corta (μ segundos) y poseer valores altos del potencial estándar de reducción (E°), que los obliga a reducir u oxidar con una gran facilidad el medio en el que se encuentren. Estas cualidades los hacen ser potentes oxidantes de moléculas biológicas como DNA, proteínas y lípidos

Varias enzimas son capaces de reducir al O_2 en $\text{O}_2^{\bullet-}$ por ejemplo, la NADPH oxidasa activada de las células fagocíticas, así como las enzimas xantin-oxidasa, peroxidasa y aldehído oxidasa, entre otras. Una fuente continua de $\text{O}_2^{\bullet-}$ en células aeróbicas es la cadena transportadora de electrones, localizada dentro de la mitocondria y que al respecto, se menciona en la literatura, que a niveles fisiológicos de O_2 del 1 al 3 % del O_2 es reducido a $\text{O}_2^{\bullet-}$. Si un adulto de 70 Kg en un estado de reposo utiliza 3.5 ml de O_2 / kg/ min y el 1% lo transforma en $\text{O}_2^{\bullet-}$ entonces produce 0.147 mol / día o aproximadamente 1.7 kg / año de $\text{O}_2^{\bullet-}$, con el ejercicio, el consumo de oxígeno se incrementa y por lo tanto, la formación de $\text{O}_2^{\bullet-}$ se puede incrementar hasta 10 veces. Además de la mitocondria, el retículo endoplásmico también genera $\text{O}_2^{\bullet-}$. El $\text{O}_2^{\bullet-}$, además de inhibir varias enzimas, se puede protonar y formar el radical hidroperóxido ($\text{HO}_2\bullet$), pero también por dismutación, puede generar agua oxigenada (H_2O_2), aunque algunas oxidasa también la producen. Los niveles encontrados en la célula de H_2O_2 , van de nanomolar hasta cerca de μ molar, esta especie reactiva del oxígeno es muy poco reactiva, sin embargo cuando acepta un electrón desapareado, puede ser de algún metal de transición (Fe^{2+} , Cu^+), se rompe y forma el radical hidroxilo ($\text{HO}\bullet$), que es uno de los compuestos más reactivos que existen, reacciona rápidamente con cualquier compuesto en el sitio donde se produce. Por otro lado, al H_2O_2 , en los últimos años, se le ha considerado y bajo ciertas circunstancias, como segundo mensajero, en los procesos de transducción de la señal hormonal.

Las especies reactivas del oxígeno, se producen naturalmente y continuamente dentro de la célula, por lo que la célula, para prevenir su acumulación y por lo tanto, sus efectos tóxicos, también diseñó mecanismos que inactivaran a los ROS, el sistema antioxidante. El sistema antioxidante de la célula comprende la participación de algunas enzimas como la catalasa, la superóxido dismutasa (SDO) y la glutatión peroxidasa (sistema antioxidante enzimático) así como de las vitaminas E, C y el ácido lipoico (sistema antioxidante no enzimático) entre otros.

Cuando el incremento en la producción basal de ROS es transitorio y moderado, no son tóxicos para la célula, ya que en pocas horas, puede ser detoxificado el medio, gracias a la participación de los sistemas antioxidantes. Sin embargo, cuando la producción basal de ROS sobrepasa la capacidad antioxidante de la célula, se desencadena la condición

metabólica conocida como *estrés oxidativo*. Varios agentes o condiciones pueden causar una ola oxidativa, p.e.: la sobre exposición a radiaciones, un incremento en el suministro de oxígeno, una estimulación masiva o crónica del sistema inmune, presencia de xenobióticos o moléculas que contienen cationes metálicos. Esta sobre producción de ROS, causará necrosis celular, debido a la degradación irreversible de macromoléculas celulares o si el daño es en procesos vitales, esto se traduce en apoptosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Halliwell B., Gutteridge M.C.J. Free radicals in biology and medicine. 3th ed., *Oxford Science Publications*, N.Y., E.U., 2001.
2. Morel Y., Barouki R. repression of gene expression by oxidative stress. *Bioche. J.* **342**: 481 – 496 (1999).
3. Suzuki J.Y., forman J.H., Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radicals Biology and Medicine*, **22**: 269 – 285 (1997).
4. Hansberg T.W. Biología de las especies de oxígeno reactivas. *Mensaje Bioquímico*, Depto. Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. **XXVI**: 19 – 54 (2002)