

EL GLUTATIÓN Y LOS ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS

Data de aceite: 01/09/2023

Rafael Manuel de Jesús Mex Álvarez

Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche.

María Magali Guillen-Morales

Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche.

David Yanez Nava

Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche.

José Luis Kantun-Haas

Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche.

María Isabel Novelo-Pérez

Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche.

Edwin Román Chulín-Canul

Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche.

RESUMEN: Los antioxidantes son muy importante en la salud porque representan un factor protector contra los radicales libres y otras especies prooxidantes responsables del mecanismo etiológico y fisiopatológico de enfermedades como la diabetes, el Parkinson y el Alzheimer; por ello, las células han desarrollado sistemas de protección que prevengan el daño derivado de la oxidación metabólica y de la exposición a factores estresantes como la radiación ultravioleta. Además de los antioxidantes que pueden ingerirse mediante la dieta, las células sintetizan algunos antioxidantes de naturaleza proteica conocidos como antioxidantes enzimáticos y otros de carácter peptídico como el glutatión; este último es de suma importancia para neutralizar los productos tóxicos de la oxidación microsomal y sirve para proteger a la célula del daño por radicales libres.

¿QUÉ SON LOS ANTIOXIDANTES?

Un antioxidante es una sustancia que retarda o previene la oxidación de un sustrato oxidable con son los lípidos, las proteína, el ADN o cualquier otro tipo de molécula nucleofílica; un compuesto

antioxidante cede electrones a las especies reactivas lo que provoca su oxidación y que el propio antioxidante se transforme en un radical libre con escasos efectos tóxicos.

Los antioxidantes son un factor importante para mantener una salud corporal y celular óptima. Estas sustancias aumentan la capacidad antioxidante del plasma y reduce el riesgo de ciertas enfermedades. Una fuente importante de antioxidantes son las plantas medicinales, las frutas y verduras, las cuales contienen antioxidantes efectivos que pueden reducir el riesgo de enfermedad cardíaca, cáncer, daño relacionado con la diabetes e incluso la ralentización natural del envejecimiento del cuerpo

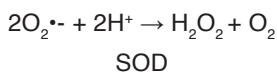
Las funciones antioxidantes implican disminuir el estrés oxidativo, las mutaciones del ADN, las transformaciones malignas, así como otros parámetros del daño celular. Los estudios epidemiológicos han demostrado la capacidad de los antioxidantes para contener los efectos de la actividad de las especies reactivas del oxígeno y disminuir la incidencia de cáncer y otras enfermedades degenerativas

El sistema antioxidante celular está por compuestos enzimáticos y no enzimáticos, que actúan conjuntamente, para así proteger a los compartimentos celulares. Los antioxidantes enzimáticos se considera como la primera línea de defensa y su función es evitar que las ERO se acumulen, esto lo logran al catalizar la transferencia de electrones de un sustrato hacia los radicales libres.

Los antioxidantes impiden que otras moléculas se unan al oxígeno al reaccionar más rápido con los radicales del oxígeno y las especies reactivas del oxígeno que con el resto de las moléculas de la membrana plasmática, el citosol, el núcleo celular o del líquido extracelular. Los antioxidantes evitan alteraciones de moléculas como los lípidos, las proteínas y los ADN; su acción la realizan tanto en medios hidrofílicos como hidrofóbicos y actúan eliminando sustancias tóxicas para mantener el equilibrio entre sustancias prooxidante y los compuestos.

ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS

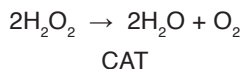
En las células se presentan tres sistemas principales de enzimas antioxidantes: la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa. La Superóxido dismutasa (SOD) cataliza el cambio del radical superóxido a peróxido de hidrógeno, através de una dismutación que es una reacción en la que dos moléculas de sustrato idénticas generan dos compuestos distintos, en este caso en particular, una molécula de superóxido se oxida y la otra se reduce, como se expresa en la siguiente reacción química:



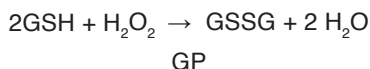
En realidad, el término de SOD se refiere a una familia de metaloenzimas, que contienen cobre y zinc, se conocen cuatro isoformas de SOD, que se ubican en el citoplasma

de la célula, en las mitocondrias y en los fluidos extracelulares; la SOD1 es un homodímero de cobre y zinc localizada en el citoplasma, la SOD2 es un tetrámero con manganeso y se encuentra en la mitocondria, la SOD3 contiene tanto cobre y zinc, la SOD4 presenta hierro en su estructura y se ha aislado en bacterias y algas.

Por su parte, la catalasa (CAT) es una enzima de amplia distribución, que consiste de cuatro subunidades proteicas, cada una con un grupo hemo unido a su sitio activo. Se caracteriza además por presentar una tasa de renovación extraordinariamente elevada (mayor a 40,000 moléculas por segundo); se localiza en las mitocondrias y los peroxisomas, en donde cataliza la dismutación del peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno molecular.



Otra enzima antioxidante es la Glutati6n-peroxidasa (GP) que utiliza como cofactor al selenio, su funci6n antioxidante es importante en la desintoxicaci6n y en los mecanismos de defensa en el cuerpo y que se ha encontrado en el citoplasma y las mitocondrias de los tejidos animales; la GP cataliza la reacci6n a trav6s de la cual el glutati6n reducido (GSH) reacciona con per6xidos para transformarlos en agua o alcohol; durante el proceso, el glutati6n se oxida (GSSG) y tiene que ser transformado al estado original (reducido) por la GP, seg6n se describe en la ecuaci6n siguiente:



En los humanos se han encontrado cuatro isoformas, la GP celular es ubicua, la GP plasmática se sintetiza en las células proximales del riñ6n, la GP fosfolípido hidroperóxido protege contra la lipoperoxidaci6n, la GP gastrointestinal reduce los hidroperóxidos de colesterol.

Otra enzima que est6 ligada con el metabolismo del glutati6n es la glutati6n reductasa (GR) que se encuentra en el citoplasma y contiene FAD en su sitio activo; mientras que la Glutati6n S-transferasa (GST) cataliza la conjugaci6n del glutati6n con una gran cantidad de compuestos org6nicos, tambi6n pueden reducir hidroperóxidos de lípidos por medio de una actividad de glutati6n peroxidasa independiente de selenio y sirve para destoxificar productos de la peroxidaci6n de lípidos.

Existe otro grupo de enzimas que poseen cisteína en su centro catalítico, este conjunto se denomina peroxirredoxinas y son enzimas antioxidantes específcas para el grupo thiol; est6n involucradas en la degradaci6n enzimática de peróxido de hidrógeno, hidroperóxido y peroxinitrito.

ANTIOXIDANTES NO ENZIMÁTICOS

La primera línea de defensa del organismo contra los radicales libres es la prevención, esta implica bloquear la formación de ERO mediante la quelación de metales (particularmente hierro y cobre) por proteínas y así controlar la lipoperoxidación y la fragmentación del ADN al evitar la participación de iones metálicos en reacciones donde se producen las diferentes ERO. Entre las proteínas que se ligan a metales están la ferritina, la transferrina, la ceruloplasmina, la albúmina y las metalotioneínas.

La transferrina y la ceruloplasmina son las proteínas antioxidante de mayor importancia contenida en el plasma sanguíneo; la primera es una proteína intracelular que quela a los iones férrico y los transpor para prevenir la acumulación de hierro libre circulante, la ceruloplasmina es la encargada de captar el cobre extracelular, su actividad más importante consiste en inactivar el radical superóxido. Otra proteína con acción antioxidante es la albúmina, responsable de captar entre hasta el 50% del total de radicales peroxilo que se generan en el plasma humano, además de que tiene la capacidad de unirse al cobre y, de esta manera, inhibe la formación del radical hidroxilo que se forma a partir del peróxido de hidrógeno

Uno de los antioxidantes endógenos, no enzimático, más importante es el Glutatión, tripéptido constituido por cisteína, glutamato y glicina (figura 1), con la particularidad de contener en su estructura un enlace amido inusual entre el grupo amino del aminoácido cisteína con el grupo carboxilo gamma del glutamato.

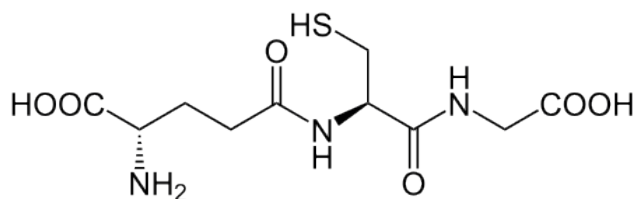


Figura 1. Representación estructural química del glutatión.

El glutatión desempeña un rol fundamental en la protección celular contra el daño oxidativo de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos; también presenta una interacción sinérgica con otros agentes antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E y las superóxido-dismutasas. El glutatión inactiva al peróxido de hidrógeno, al radical superóxido y al radical hidroxilo, además posee la capacidad de reactivar enzimas inhibidas por haber estado expuestas a altas concentraciones de especies oxidantes; en los humanos, la incapacidad para sintetizar glutatión puede provocar anemia hemolítica y alteraciones neurológicas.

Otro antioxidante importante es el ácido úrico (figura 2), producto final del metabolismo de las purinas en primates, que funciona como atrapador de radicales libres y cuando reacciona con ERO (superóxido, radical hidroxilo, peróxidos, oxígeno singulete) se produce alantoína, ácido parabénico y otros productos; también existe evidencia que el

2. Cadenas, E.; Davies, K.J. 2000. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine*. **29** (3-4): 222-230.
3. Cárdenas, N.; Pedraza, J. 2005. Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes: aspectos básicos. *Educación Química*. **17** (2): 164-173.
4. Céspedes, T.; Sanchez, D. 2000. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Revista Cubana Cardiol* **14** (1): 55-60.
5. Córdova, A.; Ruiz, C. G.; Córdova, C. A.; Córdova, M. S.; Guerra, J. E.; Rodríguez, B. E.; Katherine Arancibia, K. 2009. Estrés oxidativo y antioxidantes en la conservación epidérmica. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*. **3** (1): 1-38.
6. Corrales, L.C.; Muñoz, M.M. 2012. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*. **10** (18): 135 – 250.
7. Durand, M.; Mach, N. 2013. El ácido alfa lipoico y su poder antioxidante frente al cáncer y las patologías de sensibilización central. *Nutrición Hospitalaria*. **28** (4):1031-1038.
8. Elejalde, J.I. 2001. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *Anales de Medicina Interna*. **18** (6): 326-335.
9. González, M.C.; Betancourt, M.; Ortiz, R. 2000. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica*. **25** (1): 3-9.
10. Halliwell, B. 2006. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*. **141**: 312-322.
11. Halliwell, B. 2007. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*. **35**: 1147-1150.
12. Kumar, S. 2014. The importance antioxidant and their role in pharmaceutical science. *Asian Journal of Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences*. **1** (1): 27-44.
13. Kumar, S.; Sharma, S.; Vasudeva, N. 2017. Review on antioxidants and evaluation procedures. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. **1**: 1-12.
14. López, J. 2008. Los alimentos funcionales: importancia y aplicaciones. *Escuela Agrícola Panamerica Zamorano, Chile*. **3**: 121-134.
15. Maldonado, O.; Jiménez, E.N.; Guapillo, M.R.B.; Ceballos, G.M.; Méndez, E. 2010. Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas. *Revista Médica Universidad Veracruzana*. **10** (2): 32-39.
16. Mayor, R. 2010. Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Revista del Instituto de Medicina Tropical*. **5** (2): 23-29.
17. Pisoschi, A. M.; Pop A. 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **97**: 55-74

18. Pisoschi, A. M.; Negulescu, G. P. 2011. Methods for total antioxidant activity determination. *Biochemistry and Analytical Biochemistry*. **1** (1): 1-10.
19. Pompella, A.; Visvikis, A.; Paolicchi, A.; De Tata, V.; Casini, A.F. 2003. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochemical Pharmacology*. **66** (8): 1499-503.
20. Stadtman, E.; Levine, R. 2003. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*. **25**: 207-218.
21. Venereo, J.R. 2002. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana de Medicina Militar*. **31** (2): 126-133.
22. Yadab, A.; Kumari, R.; Yadab, A.; Mishra, J.P.; Srivatv, S.; Prabha, S. 2016. Antioxidants and its functions on human body. *Research in Environment and Life Sciences*. **9** (11): 1328-1331.
23. Zorrilla, A. E. 2002. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. **21** (3): 178-185.