

REACCIONES REDOX: UNA REVISIÓN DE LA FORMACIÓN DE OXIDANTES CELULARES

REDOX REACTIONS: A REVIEW OF THE FORMATION OF CELLULAR OXIDANTS

Olga. P. de Márquez, Keyla Márquez P*, Elkis Weinhold, Jairo Márquez P

Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Laboratorio de Electroquímica, Universidad de Los Andes ULA-Mérida. Venezuela.

*Facultad de Ingeniería, Escuela básica de Ingeniería. Núcleo Universitario Al-berto Adriani. Universidad de Los Andes ULA-El Vigía. Venezuela
jokkmarquez@gmail.com

Recibido: 09-02-19

Aceptado: 04-04-19

Resumen

Nuestro cuerpo físico es un laboratorio de electroquímica, la conversión materia-energía y la realización de trabajo físico explican su funcionamiento, y en él, las reacciones químicas y electroquímicas están presentes por doquier. En particular, las reacciones de oxidación y reducción (redox) son fundamentales en múltiples y variados procesos corporales y la formación por esta vía de especies reactivas y agresivas, como por ejemplo las especies reactivas de oxígeno (ERO) y nitrógeno (ERN), y el equilibrio redox presente al momento que vivimos, nos explican el estado físico y psíquico en que nos encontramos y nos permite predecir sobre la evolución de este, si esta situación permanece. Acá se informa sobre las múltiples vías de producción de estas especies en el organismo, la importancia que ellos tienen en algunos procesos corporales y las condiciones para producir daños y enfermedades en nuestro organismo. Un control de actividades y seguimiento de hábitos, son de mucha ayuda para evitar el desequilibrio prooxidantes-antioxidantes en nuestro organismo.

Palabras clave: Reacciones redox, Oxidantes celulares, Especies reactivas de oxígeno, Especies reactivas de nitrógeno, Estrés oxidativo.

Abstract

Our body is a live electrochemistry laboratory, conversion mater-energy and performed work explain its functioning, and chemical and electrochemical reactions are present there every were. In particular, oxidation-reduction reactions (redox) are fundamental in multiples and a variety of corporal processes. The formation this way of oxygen reactive species (ORE) and nitrogen reactive species (NRE) added to redox equilibrium state we have, explain our physical and psychical condition we are living and what can we expect for future if this condition remains. It is reported here the production ways of these species in our body, how are they important in many corporal processes and conditions for damages and illnesses our body can suffer. Our activities and habits control are of much help to avoid a disequilibrium prooxidants-antioxidants in our organism.

Keywords: Redox reactions, Cell oxidants, Oxygen reactive species, Nitrogen reactive species, Oxidative stress.

Keyla Márquez: MSc. En Electroquímica Fundamental y Aplicada (ULA), Ingeniero Industrial (IUP Santiago Mariño), miembro del personal docente y de investigación del NUAA de la ULA. E-mail: keylaenator@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@ula.ve. **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: jamar@ula.ve. **Elkis Weinhold:** Dra. En Química Aplicada, mención Electroquímica (ULA), Licenciada en Química (ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias – ULA. E-mail: elkisweinhold@gmail.com

Introducción

Entre la vida y la enfermedad se encuentran los procesos de oxidación - reducción. Por este dinamismo inseparable de la vida, los organismos vivos han de consumir continuamente energía para realizar sus procesos vitales, esta energía la obtienen a través de las reacciones redox (1,2). La naturaleza ha dotado a los organismos con metabolismo aerobio de múltiples sistemas detoxificadores o antioxidantes, cuya función fundamental es la de atenuar los efectos de los oxidantes. La gran mayoría de organismos vivos necesitan oxígeno para mantener sus funciones vitales, así la oxidación es fuente de vida y los antioxidantes nos ayudan a detener o enlentecer los procesos patológicos (enfermedades) producidos por el estrés (3).

Las reacciones redox de las mitocondrias constituyen una fuente de radicales libres. Se crean además radicales libres a altísimos niveles en todo el cuerpo en cuanto se produce un traumatismo, una infección o inflamación (4,5). Cuando salimos en un día soleado, la luz del sol desencadena la formación de radicales libres en nuestra piel, que causan daños en ella (6). Aunque los oxidantes se generan durante los procesos biológicos normales, su capacidad de modificar las moléculas de forma perjudicial está bloqueada por una gran cantidad de antioxidantes intracelulares y extracelulares. Cuando se produce un incremento de la carga oxidante o una disminución de la defensa antioxidante, los oxidantes quedan libres para interactuar con los componentes biológicos normales y modificarlos; cuando estos componentes son esenciales y la magnitud de su modificación suficiente, se manifiesta la lesión a nivel corporal.

Las reacciones químicas de los radicales libres se dan constantemente en las células de nuestro cuerpo y son necesarias para la salud (protección celular y del organismo), pero el proceso debe ser controlado con medidas y una adecuada protección antioxidante. Nuestro organismo está luchando constantemente contra los excesos en radicales libres. El problema para nuestra salud se produce cuando nuestro organismo

tiene que soportar un exceso de radicales libres por largo tiempo, producidos por un desbalance interno y en buena medida por agentes contaminantes externos que penetran en nuestro organismo. El exceso de ERO, por ejemplo, promueve el ataque de estas especies sobre compuestos químicos presentes en las células (glúcidos, lípidos, proteínas, ADN y otros) (7-10), dando lugar al inicio de una serie de reacciones químicas que pueden conducir a la aparición de graves desórdenes fisiológicos y enfermedades o incluso alterar el desempeño físico o psíquico de una persona sana.

Es de interés en este trabajo, el manejo de reacciones redox y detallar sobre su existencia, importancia, beneficios y daños, en el organismo humano, en condiciones normales, de equilibrio, salud y bienestar, así como, en condiciones de desequilibrio, agresión, estrés, daño y enfermedad. En particular, se tratará la producción de especies reactivas de oxígeno a nivel celular, por su importancia en el llamado estrés oxidativo, envejecimiento tisular y necrosis. Por limitaciones de espacio nos enfocaremos en los procesos de formación de estas especies; es mucha la información científica disponible y el interés social sobre la temática. Mucha atención se presta a lo correspondiente al equilibrio que debe existir entre agentes oxidantes y reductores en nuestro organismo y sobre el control, atención, cuidados, tratamientos, recomendaciones, para mantener un cuerpo sano, ajeno a situaciones de deterioro, daño y enfermedad.

Reacciones Redox.

En la reacción redox, un elemento o compuesto cede electrones (se oxida, es un agente reductor, o sea un antioxidante, ocasionando un aumento en su número de oxidación) a otro elemento o compuesto que los acepta (se reduce, es un agente oxidante, o sea prooxidante, disminuyendo su número de oxidación) para formar nuevas especies como producto (Figura 1). Tal es el balance redox (reducción-oxidación) del organismo humano que, cuando se altera conduce al estrés oxidativo, y constituye la base de los procesos químicos, bioquímicos, biosintéticos que regulan el crecimiento y

comportamiento celular (1).

Quién es oxidante y quién es reductor se determina con la utilización de tablas de potenciales usando la ecuación de Nernst; el requisito es la obtención de un potencial de celda positivo, por combinación de las semirreacciones, una de oxidación y una de reducción (ver figura 1).

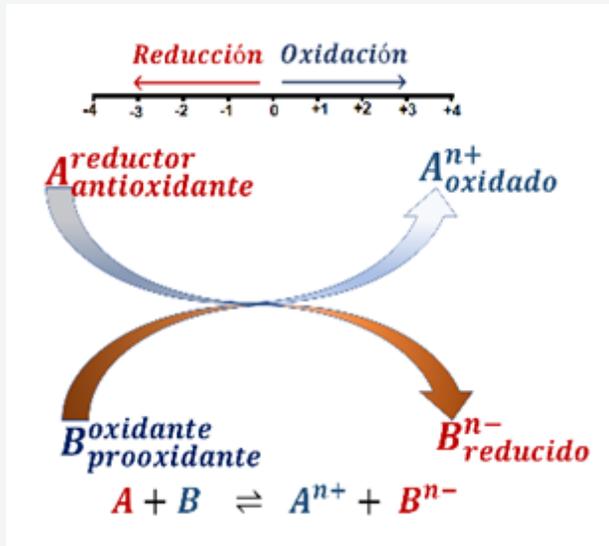


Figura. 1.- reacción redox. Formación de especies oxidantes y reductoras

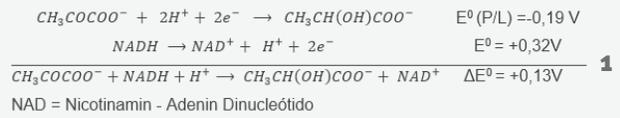
Estos procesos también son importantes para entender los efectos de la oxidación biológica y la relación de especies reactivas de oxígeno (ERO) allí presentes con los antioxidantes. A pesar de que las reacciones redox son imprescindibles para la vida (2), la oxidación es también fuente de enfermedad cuando se pierde el equilibrio entre prooxidación y antioxidación, a favor de los prooxidantes (como ocurre cuando se generan radicales libres).

Los valores de ΔE^0 , ΔE , ΔG^0 y ΔG nos suministran información sobre la espontaneidad del proceso (en ese caso tenemos valores positivos de ΔE^0 y ΔE , y valores negativos de ΔG^0 y ΔG).

Por ejemplo, en un proceso importante, en la respiración celular como:



Medias Reacciones:



$$\Delta G^0 = -nF\Delta E^0 = -2 \times 96500 \times 0,13 = -25090 \frac{\text{J}}{\text{mol}}$$

El valor obtenido nos muestra una reacción espontánea, muy favorable a la formación de Lactato.

Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) en el Cuerpo Humano:

Refiriéndonos específicamente al cuerpo humano, no es exagerado decir que éste constituye en sí un laboratorio electroquímico, y un importante aspecto de ello lo constituyen las reacciones redox, presentes en casi todo el organismo (2). Las reacciones redox juegan un papel importante en un amplio rango de procesos bioquímicos, muchos de ellos para óptimo funcionamiento corporal, otros como protectores, algunos dañinos y otros mortales. En el caso específico del estrés oxidativo, son de importancia las reacciones redox en que participan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (El O_2 es esencial para la vida de los organismos aerobios y su mayor parte (98%) es utilizado para la generación de energía, la cual es liberada durante las oxidaciones biológicas y almacenadas por las células en forma de ATP), ellas están relacionadas con protección celular y del organismo, y también con daño celular, tisular y orgánico. Ello explica a su vez, la respuesta del organismo humano a su defensa, alteraciones, agresiones, cambios y aparición de enfermedades, leves unas y graves otras, que terminan afectando nuestro ritmo de vida, nuestra salud, nuestro grado de consciencia y la vida misma (11).

La figura a continuación, nos muestra etapas en la formación secuencial de especies ERO en el proceso de formación de H_2O a partir de la reacción hidrógeno (H_2) con oxígeno molecular (O_2), el valor positivo del potencial de celda (reacción) nos indica un proceso espontáneo con liberación de energía. El proceso de reducción del oxígeno molecular ocurre en cuatro etapas que involucran, cada

una de ellas, la incorporación de un electrón y/o protones a la molécula (Figura 2).

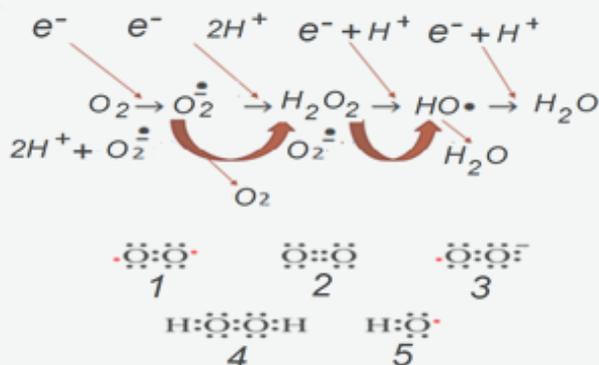
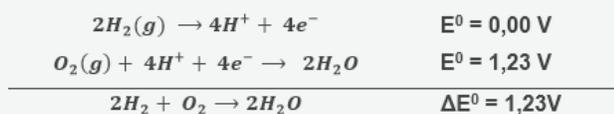


Figura 2.- Formación de especies reactivas de oxígeno en la síntesis de H₂O

Así se forma el radical libre “superóxido” (O₂•⁻). Posteriormente se forma el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que, aunque no es un radical libre, es de gran reactividad. Un nuevo proceso de reducción transforma el peróxido de hidrógeno en el radical libre hidroxilo (•OH), y finalmente se forma como producto final el agua. El radical superóxido es poco reactivo y tiende a reaccionar consigo mismo dando origen a un proceso conocido como “dismutación”, que lo transforma en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular. El radical superóxido puede además reaccionar con el producto de su propia dismutación (el peróxido de hidrógeno), formando, entre otros productos, el radical libre hidroxilo, este último es uno de los más lesivos.

El proceso de reducción del oxígeno molecular, en el cuerpo humano, ocurre según la figura anteriormente mostrado, cuatro etapas que involucran cada una de ellas, la incorporación de un electrón (proveniente de especies reductoras) y/o protones a la molécula. Estas especies se forman en numerosos procesos en nuestro organismo, favorables en unos casos y desfavorables en otros, así, por ejemplo, el radical libre hidroxilo, muy agresivo, ataca

las membranas celulares, principalmente en sus proteínas y lípidos.

Anión superóxido (O₂⁻)

La fuente más importante de anión superóxido (O₂⁻) es la cadena respiratoria en la mitocondria, ya que en este proceso se puede reducir parcialmente el O₂ en dos lugares de la cadena: uno, por acción de la NADH-deshidrogenasa (NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleótido), primera enzima de la cadena respiratoria; y segundo, como consecuencia de la autooxidación de la coenzima Q o ubiquinona (12).

Otra fuente de O₂⁻ la constituye la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos; al producirse el “estallido respiratorio” en una reacción iniciada por la NADPH-oxidasa (NADP⁺: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), se produce un consumo del O₂ y en su reducción se produce O₂⁻ (Figura 7).

Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)

El peróxido de hidrógeno (H₂O₂) ha sido identificado como el agente citotóxico en los medios donde se ha expuesto la célula a la acción de O₂⁻ (13). Químicamente, el H₂O₂ es una molécula estable no radical; se forma a partir de la dismutación del O₂⁻ en una reacción catalizada por la SOD (enzima superóxido dismutasa); además, cierta cantidad de oxididasas en los peroxisomas citoplasmáticos también están en capacidad de producir H₂O₂ en forma directa. Por otra parte, se genera H₂O₂ por la transferencia de electrones al O₂ mediante sistemas enzimáticos, entre los que se tienen la NAD-deshidrogenasa y la coenzima. Otra forma de producir H₂O₂ es por medio de la reacción catalizada por la glutatión reductasa, donde se genera esta sustancia al reducir el glutatión oxidado (14).

Radical hidroxilo (OH•)

El radical hidroxilo (OH•) se forma a partir de la reacción de H₂O₂ con O₂⁻ en presencia de hierro y en menor grado de cobre, en lo que se conoce como reacción de Fenton; también pueden intervenir níquel o cobalto como agentes reductores formando OH• a partir de H₂O₂ (13). El OH• es uno de los oxidantes más potentes que existen, capaz de sustraer

átomos de hidrógeno de cualquier molécula biológica, por ejemplo, ADN, lípidos y proteínas (15).

Radicales, alcoxi (RO·) y peroxi (ROO·)

Estos radicales se generan por la acción de un radical libre sobre la cadena de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Los radicales peroxi (ROO·) son conocidos por ser menos reactivos y más selectivos que los radicales hidroxilos, además son el origen de las reacciones en cadena, que como es sabido, constituyen el proceso básico de la lipoperoxidación de las membranas celulares (10,16,17). El radical peroxilo (ROO·) es formado a partir de hidroperóxidos orgánicos como lípidos (lípidooOH) o por pérdida de un hidrógeno del ROOH. Hay la peroxidación de lípidos componentes de membranas como triglicéridos, fosfolípidos y lipoproteínas.

Peroxinitrito (ONOO·)

Este radical se produce normalmente como consecuencia de la reacción entre el $O_2^{\cdot -}$ y el óxido nítrico (NO), es un oxidante casi tan poderoso como el radical $OH\cdot$ (10). Se ha reportado que células no fagocíticas también tienen la capacidad de producir ERO, incluyendo células endoteliales, células mesangiales, fibroblastos, células tiroideas, células de Leydig u ovocitos, linfocitos B, adipocitos y células tumorales (18).

Otras especies reactivas

La molécula del oxígeno diatómico en su estado basal (O_2) a pesar de ser una especie

con características de radical (esquema I) y el más importante oxidante en los organismos aeróbicos, es tan sólo escasamente reactiva debido al hecho de que sus dos electrones no apareados están localizados en diferentes orbitales moleculares y poseen spin (sentido de giro) paralelos. Como consecuencia de ello el oxígeno acepta de forma preferente electrones de uno en uno, así, in vivo, la típica reducción del oxígeno de dos o cuatro electrones se realiza de una forma coordinada, seriada, y catalizada enzimáticamente mediante sucesivas reducciones univalentes, y las enzimas que catalizan dichas reacciones tienen típicamente en su núcleo activo metales de transición tales como el hierro. La reducción univalente y divalente del oxígeno da lugar a $O_2^{\cdot -}$ (superóxido) y H_2O_2 (hidroperóxido), que son ambos el resultado de múltiples reacciones in vivo. En presencia de metales de transición (Fe y Cu, por ejemplo) ambos radicales conjuntamente generan el extremadamente reactivo ion $OH\cdot$ (hidroxilo) que es considerado el radical responsable de la destrucción de importantes biomoléculas.

La tabla 1 presenta un listado más amplio de especies reactivas de oxígeno (ERO) e incorpora especies reactivas de nitrógeno (ERN), presentes en muchos procesos celulares.

En las figuras aparecen catalizadores enzimáticos: SOD-superóxido dismutasa, CAT-catalasa, GPx-glutatión peroxidasa, SON-Sintasa del óxido nítrico.

Tabla 1.- Especies reactivas de oxígeno (ERO) y nitrógeno (ERN)

Radicales (RLO y RLN)	No radicales
Superóxido ($O_2^{\cdot -}$)	Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
Hidroperóxido ($HO_2\cdot$)	Peroxinitrito (ONOO·)
Hidroxilo ($HO\cdot$)	Ácido peroxinitroso (ONOOH)
Peroxilo ($RO_2\cdot$)	Nitrosoperoxicarbonato (ONOOCO ₂)
Alcoxilo ($RO\cdot$)	Acido hipocloroso (HClO)
Carbonato ($CO_3\cdot$)	Ácido hipo bromoso (HBrO)
Dióxido de carbono ($CO_2\cdot$)	Ozono (O_3)
Oxígeno singlete (1O_2)	
Radical óxido nítrico ($NO\cdot$)	
Peroxinitrato (ONOO·)	

Fuente: -Mc Cord JM, Ormar BA (1993) [19]

Formación de ERO in vivo:

Los ERO se producen espontáneamente en la mayoría de los procesos celulares como la cadena de transporte mitocondrial, oxidaciones microsomales, en el fagosoma de células fagocíticas en la defensa frente a microorganismos, en las autooxidaciones de sustratos y reducción de hidroperóxidos catalizados por metales de transición, en reacciones catalizadas por oxidasas celulares, reacciones de desintoxicación donde interviene la enzima P-450, la activación de polimorfonucleares (HOCl, 1O_2 , $HO\cdot$ y H_2O_2), el metabolismo del ácido araquidónico ($O_2\cdot^-$), las acciones enzimáticas ($O_2\cdot^-$, NO y H_2O_2) y la catálisis por liberación de hierro y cobre ($HO\cdot$), entre otros (19, Figura 3, Tabla 2). Hay algunos procesos externos e internos con alta producción de ERO, la exposición prolongada a radiaciones

ionizantes, luz ultravioleta, contaminación ambiental, humo del cigarrillo, ejercicio intenso, hiperoxia, isquemia y reperfusión, desregulación de enzimas catalizadoras de reacciones de oxido-reducción, exposición a xenobióticos, presencia de lípidos peroxidados, toxinas (20,21). Es decir, el organismo humano produce ERO que son necesarias para el funcionamiento y balance armónico de diversos sistemas, sin las cuales se pueden producir desórdenes fisiológicos o alteraciones del sistema inmune y dar lugar a diversas enfermedades o permitir su evolución y desarrollo hacia diferentes estados patológicos. Sin embargo, un desequilibrio prolongado interno de especies redox (prooxidante-antioxidante) es también motivo de daños orgánicos y enfermedades.

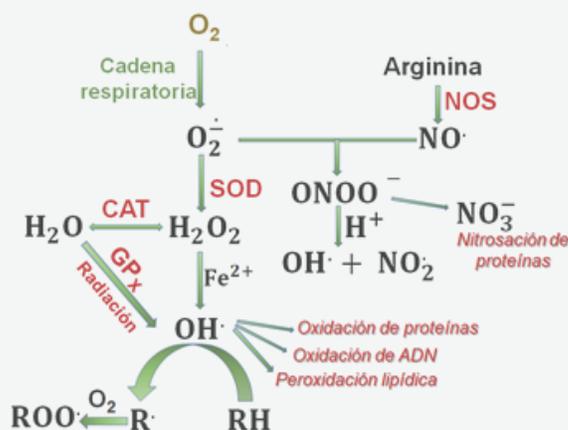


Figura 3.- Formación de especies ERO y ERN en la cadena respiratoria

Tabla 2.- Vías Endógenas y Exógenas de producción de Radicales libres en Sistemas Biológicos.

FACTORES ENDÓGENOS	FACTORES EXÓGENOS
Proceso respiratorio	Contaminación atmosférica
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
	Químicos y fármacos
	Estrés físico o psíquico
	Ozono
	Óxidos de nitrógeno

Fuente: -Mc Cord JM, Ormar BA (1993) [19]

A continuación, información sobre algunas fuentes endógenas de formación de radicales libres in vivo:

I.- Respiración Celular. a) – Glucólisis (Figura 4), se lleva a cabo en el citoplasma celular. La ecuación 2 nos presenta el proceso general para la obtención de energía.

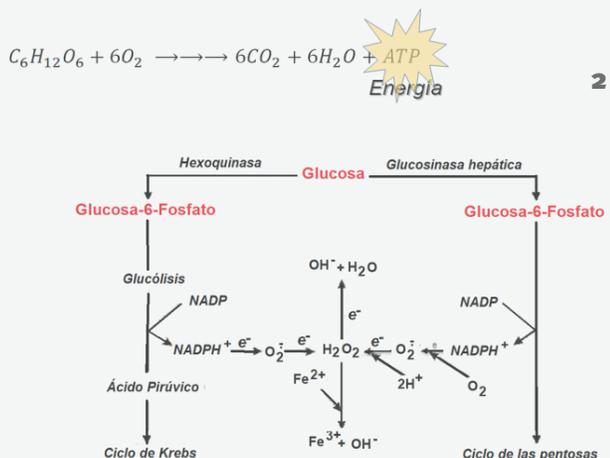


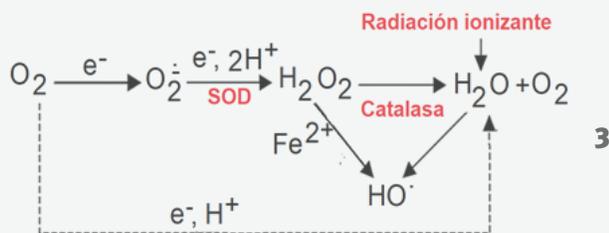
Figura 4.- Respiración Celular. Formación de especies reactivas de oxígeno en la glucólisis (Tomado de Dorado-Lambert AE (22)).

b) Respiración mitocondrial.

Comprende la reducción coordinada mediante cuatro electrones del oxígeno a agua. La donación de electrones es realizada por el NADH (Nicotinamin Adenin Dinucleótido) o succinato de los complejos I y II respectivamente de la cadena de transporte mitocondrial. En el proceso se producen iones superóxido ($O_2^{\cdot-}$) cuya dismutación enzimática conduce a la formación de hidroperóxido (HO_2^{\cdot}).

c) Transporte electrónico en la cadena respiratoria mitocondrial (23)

Probablemente sea esta la mayor fuente de producción de RLO en la célula. Esta circunstancia se debe a la fuga de electrones que tiene lugar durante el tránsito de estos por los componentes de la cadena de transporte electrónico en la respiración aerobia (3). Dichos electrones “fugados” van a producir una reducción parcial del O_2 y, como consecuencia, se generan radicales superóxidos. La ecuación 3 nos presenta la formación de especies reactivas en esas condiciones.



II.- Degradación de Purinas. En la oxidación de la xantina por la xantina oxidasa, este enzima participa en la vía degradativa de las purinas y cataliza el paso de xantina a ácido úrico. Se genera la especie oxidante peróxido de hidrógeno.

El ácido úrico es un ácido débil producido en el hígado, músculos, intestinos, riñones y endotelio vascular, como producto final del catabolismo de las purinas mediante la acción de la enzima xantina oxidasa.

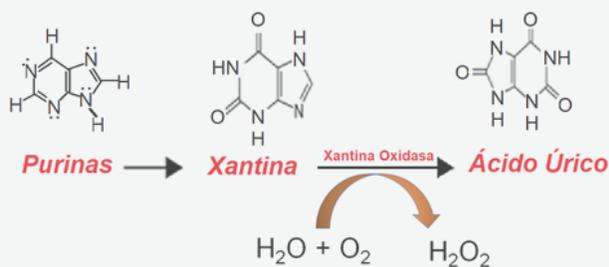


Figura 5- Generación de la especie reactiva peróxido de hidrógeno, en la oxidación de la xantina (Modificado de Alcaíno H et al (24)).

III.- Peroxidación Lipídica. Los pasos en la peroxidación lipídica, según Clavel et al (17), son iniciación, propagación y terminación. La iniciación se da con la pérdida de un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la membrana celular por parte de un OH^{\cdot} , así se forma un radical lipídico libre que reacciona con el O_2 generando un radical peroxi (ROO^{\cdot}).

Al reaccionar el ROO^{\cdot} con las cadenas de ácidos grasos vecinas, se libera hidrógeno y se forman hidroperóxidos ($ROOH$) inestables en su carga eléctrica, los que tratan de estabilizarse captando átomos de hidrógeno de otros ácidos; así, se da inicio a una reacción de propagación o en cadena. Lo

anterior determina la pérdida de la integridad de la membrana celular.

Cuando se encuentran dos radicales libres se crean puentes entre ellos, deteniendo la reacción, que también puede detenerse por la presencia de moléculas secuestrantes de radicales libres, como son el α -tocoferol, la vitamina C y los flavonoides, entre otras.

Oxidación peroximal de los ácidos grasos que genera hidroperóxido como subproducto

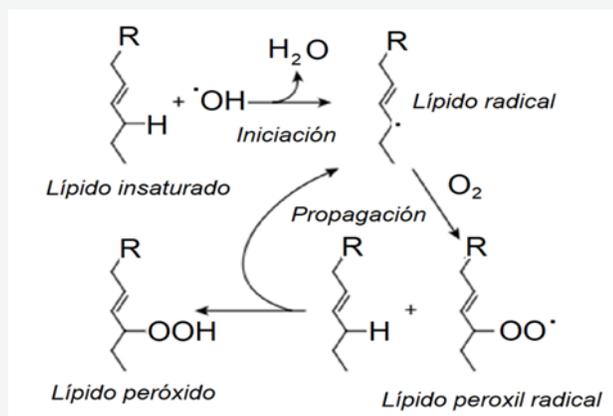


Figura 6- Peroxidación lipídica (Tomado de Beckman RR y Clavel JP (10,17))

IV.- Fagocitosis. Proceso por el cual algunas células especializadas eliminan antes patógenos que entran en nuestro organismo, se producen oxidantes que incluyen superóxido, hidroperóxido, peroxinitritos ($ONOO^-$) e hipoclorito (OCl^-).

Fagocitos de la sangre, macrófagos, leucocitos, leucocitos polimorfonucleares, utilizan mecanismos generadores de radicales libres. Es un modo de defensa con cinco etapas (quimiotaxis, adherencia, Ingestión, Digestión y Excreción).

Digestión: Una vez que el fagosoma está en el citoplasma comienza la desintegración del mismo, proceso que se realiza por mecanismos dependientes o independientes de oxígeno. En el primer caso se activan rutas metabólicas que consumen oxígeno, lo cuál produce la liberación de radicales libres de oxígeno, que son tóxicos para los microorganismos.

Explosión respiratoria

El H_2O_2 es transformado en compuesto bactericida por acción de la mieloperoxidasa

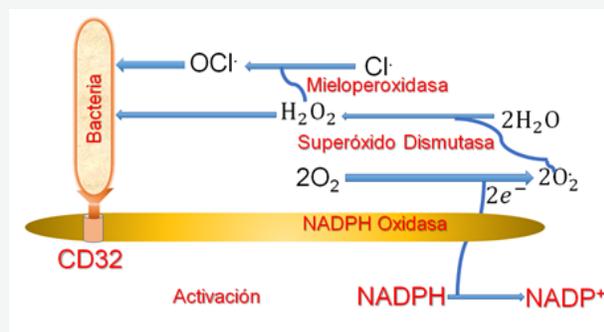


Figura 7- Fases de la Fagocitosis (Modificado de www.slideplayer.es (24))

V.- Sistema Citocromo P-450 (25,26). Las enzimas microsomales citocromo P-450 son encargadas de metabolizar productos xenobióticos; en el proceso, reducen habitualmente el oxígeno a superóxido ($O_2^{\cdot -}$). El sistema de citocromos P450 se localiza en el retículo endoplásmico y otros orgánulos celulares. Este sistema es el encargado de metabolizar, entre otros, compuestos extraños al organismo (xenobióticos) como contaminantes de origen diverso, medicamentos, etc. Lo que hace en realidad el sistema es tratar de hacer estos compuestos más hidrosolubles y menos tóxicos, favoreciendo con ello su neutralización y eliminación. Este complejo enzimático está compuesto por una familia de citocromos (proteínas con grupo hemo) involucrados en la hidroxilación de numerosos sustratos en presencia de O_2 (actuando el NADPH como dador de electrones). Son hemoproteínas mono oxidasas del sistema oxidasa de función mixta localizadas en las membranas del retículo endoplásmico liso y mitocondrial interna. La diversidad de reacciones que cataliza y su amplia especificidad de sustrato lo destacan como uno de los catalizadores más diversos y versátiles conocidos y juega un papel crítico en la bioquímica, farmacología y toxicología.

Salvo excepciones el P-450 cataliza reacciones de mono oxigenación que requieren oxígeno molecular y NADPH para oxidar el sustrato, solo uno de los átomos de oxígeno es incorporado en la molécula del

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 las manchas.

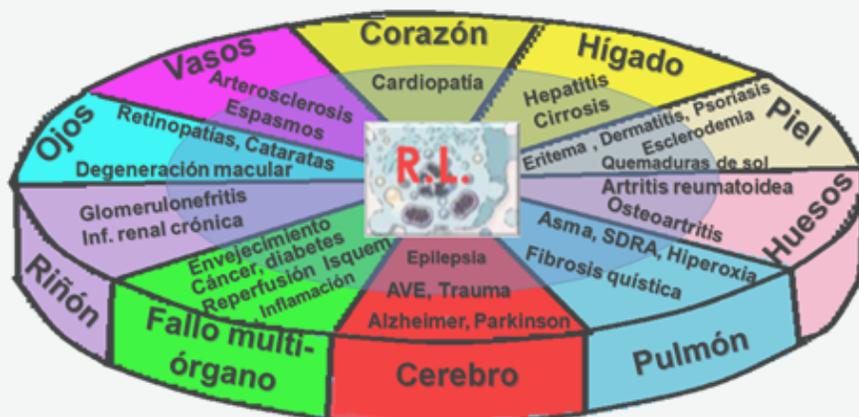


Figura 8- daños orgánicos que se han asociado a un desequilibrio sostenido, favorable a especies prooxidantes presentes en nuestro organismo.

Conclusión

La producción de especies oxidantes es alta a nivel celular, en particular en el proceso respiratorio se consume alrededor del 98% del oxígeno que respiramos, las estructuras subcelulares de producción de radicales libres las constituyen, la mitocondria, los lisosomas, los peroxisomas, la membrana nuclear, la citoplasmática y la del retículo endoplasmático. En el proceso se forman especies oxidantes (O_2^- , H_2O_2 , $OH\cdot$). Los radicales libres juegan también un papel fisiológico importante en la homeostasis, relajación muscular, tono vascular, control de la ventilación, relajación del musculo liso, transducción de señales. Son también generados y utilizados por células (neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, fibroblastos) para eliminar organismos extraños, bacterias y virus. El incremento de estos radicales en el organismo puede conducir también a la destrucción molecular (lípidos, proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos y nucleótidos), también se asocian a numerosos daños y enfermedades.

La producción de radicales libres en nuestro organismo es inevitable, es necesaria, es protectora, sin embargo, su producción debe ser controlada y un equilibrio redox (prooxidante-antioxidante) mantenido. Un desequilibrio sostenido conduce a daños celulares y orgánicos, enfermedades y finalmente pudiera concluir en necrosis.

Algunos hábitos o situaciones para controlar serían: 1- Evitar un estrés constante. 2- Controlar enojos, irritabilidad, agresividad constantes. 3- Evitar la depresión, el pesimismo, la tristeza. 4- Controlar el hábito de fumar y evitar excesos de alcohol, cigarrillos, drogas. 5- Controlar las frituras y grasas. 6- Controlar el consumo de alimentos refinados y/o alterados. Evitar la comida chatarra. Mantener una dieta equilibrada. 7- Evitar la deshidratación, el sedentarismo, la inactividad, la exposición a radiaciones, químicos y emisiones en general. 8- Evitar el uso excesivo de celulares, computadoras, aparatos audiovisuales. 9- Evitar trasnochos frecuentes y dormir poco. 10- Realizar ejercicios moderados, realizar prácticas de distracción, descanso, relajación, gimnasia, paseos, caminatas, relaciones sociales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abreu FC, L. Ferraz PA, Goulart MOF. Some Applications of Electrochemistry in Biomedical Chemistry. Emphasis on the Correlation of Electrochemical and Bioactive Properties. J. Braz. Chem. Soc., 2002. 13(1), 19-35.
2. Márquez PJairo. Cap. "Electroquímica para la vida", en el libro: "Una educación Universitaria de Calidad". Edición del Vicerrectorado Académico, ULA. Venezuela. 2015
3. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in Biology and Medicine (2da Ed.) Oxford Claredon Press. 1989
4. Balaban R. S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants and aging. Cell. 2005. 4:483-497.
5. Raha S., Robinson B. H. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. Trends Biochem. 2000. Sci. 25:502-508.
6. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontol. 1956. 11:298-300.
7. Zglinicki T., Bürkle A., Kirkwood T. B. L. Stress, DNA damage and ageing, an integrative approach. Exptl. Geront. 2001. 36:1049-1062.
8. Wolff SP, Garner A, Dean RT. Free radicals, lipids and protein degradation. Trends Biochem 1986. Sci. 11:27-31. (I)
9. Pryor WA, Free radical and lipid peroxidation. En: frei B Editor. Natural antioxidant in human health and disease. New York: Academic Press, 1994. 1-24.
10. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Arch Biochem Biophys. 1991. 288(2):481-487.
11. Finkel T., Holbrook N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000. 408:239-247.
12. Turrent JF and Boveris A. Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria. Biochem J. 1980. 1;191(2): 421-427.
13. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. Arch Biochem Biophys. 1986. 1; 246(2):501-14.
14. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper.. Bioquímica ilustrada, 25th ed. Stamford: Appleton & Lange, 2000. 927p.
15. Chane, B.; Sies, H.; Boveris, A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiological Reviews, 1979. 59: 527-605.
16. Marnett LJ. 1999. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. Mutation research. 1979. 8;424(1-2):83-95.

17. Lipoperoxid: Clavel, J.P.; Emerit, J.; Thuillier, A. Lipidoperoxydation et radicaux libres. Rôle en biologie cellulaire et en pathologie. *Pathologie Biologie*. 1985. 33:61- 69.
18. Cross AR y Jones OT. Enzymic mechanisms of super oxide production. *Biochim Biophys Acta*. 1991. 1057:281-298.
19. Mc Cord JM, Ormar BA. Sources of free radicals. *Toxicol Indust Health*. 1993. 9:23-37
20. Fridowich I. The Biology of oxygen radicals. *Science*. 1978. 201:875-88.
21. Romero Alvira D, Bueno Gómez J. Radicales libres del oxígeno y antioxidantes en medicina (Editorial). *Rev Clin Española*. 1998. 184(7):345-
22. Dorado Lambert AE, Montero JR. Radicales libres de oxígeno y Distrés respiratorio agudo. *Rev. Cubana Pediatr*. 2000. 72(3):214-9.
23. Balaban R. S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants and aging. *Cell*. 2005. 4:483-497.
24. www.slideplayer.es 2017. Fases de la Fagocitosis.
25. Ortiz de Montellano P. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2005. 978-0-387-27447-8.
26. Mansuy D. The great diversity of reactions catalized by cytochrome P-450. *Comp Biochem Physiol part C Pharmacol Toxicol Endocrinol*. 1998. 121, 5-14.
27. Torreilles F., Salman-Tabcheh S., Guérin M. C. Neurodegenerative disorders: the role of peroxynitrite. *Brain Research Reviews*. 1999. 30:153-163.
28. Zecca L., Youdim M. B., Riederer P., Connor J. R., Crichton R. R. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci*. 2004. 11:863-873.
29. Romero AD, Guerrero L, Gotor MA, Roche E. Estrés oxidativo y patología infecciosa. *An Med Interna (Madrid)*. 1995. 12:139-149. (I)
30. Kamel, H. Sarcopenia and aging. *Nutrition Reviews*. 2003. 61(5), 157-167.
31. Spatz L, Bloom AD, editors. *Biological consequences of oxidative stress. Implications for cardiovascular disease and carcinogenesis*. Massachusetts: Conte Inst Environm Health. 1992.
32. Elejalde Guerra JI. Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment. *An. Med Interna. Madrid*. 2001. 18:50-9.
33. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol*. 1993. 23:21-48.
34. Cutler RG. Antioxidants and aging. *Am J Clin. Nutr*. 1991. 53:373S-9S.