

## LOS RADICALES LIBRES Y EL ENVEJECIMIENTO

Maribel Guzmán C., Ana Pastor de Abram\*

### INTRODUCCION

Los Radicales de vida corta y gran reactividad, son intermediarios necesarios en muchos procesos químicos. En los seres vivos, los radicales juegan un papel significativo en los daños causados por la radiación y en el proceso de envejecimiento.

Un radical libre es un compuesto químico con un número impar de electrones lo que hace que sea muy reactivo e inestable de tal manera que no puede ser aislado. Se sabe que los radicales libres aparecen como intermediarios fundamentales en muchos procesos de laboratorio, industriales y bioquímicos. Un ejemplo de este último caso es que en la mayoría de las reacciones del oxígeno intervienen radicales libres, estas reacciones incluyen la lenta degradación de la materia orgánica.

Recientes investigaciones realizadas sobre la química de los radicales libres y su role en la modificación de las moléculas biológicas, han permitido confirmar que los radicales libres generados a partir del oxígeno están implicados en ciertas enfermedades y cuadros patogénicos [1].

---

\* Pontificia Universidad Católica del Perú, Dpto. de Ciencias, Sección Química.

## QUIMICA DEL DIOXIGENO Y SUS PRODUCTOS DE REDUCCION.

Para todos es conocido el efecto benéfico del oxígeno en nuestro cuerpo como componente de la hemoglobina, sin embargo esta molécula al ser un birradical por tener dos electrones no apareados en el nivel  $\Pi_g^*$  lo convierte en especie tóxica cuando se encuentra en altas concentraciones.

En los sistemas biológicos ocurren algunas reacciones de reducción biológica del oxígeno formando productos como: el radical superóxido  $O_2^-$ , radical peróxido de hidrógeno  $H_2O_2$  y algunos radicales hidroxilo  $OH^\cdot$ . Todas estas especies son reactivas y podrían no ser toleradas por las células vivas en especial el radical  $OH^\cdot$  que es increíblemente reactivo y por tanto su producción debe ser minimizada [2]. La mayoría de las reducciones se realizan en los restos grasos de los ácidos poliinsaturados de algunas membranas de nuestras células.

### RADICAL HIDROXILO Y SUS DAÑOS BIOLÓGICOS

Los radicales libres tienen que ver con varias formas de daños de células vivas, debido a que su desenvolvimiento en tejidos dañados ha sido deducido de estudios de radicales selectivos.

Sugerencias de que el radical  $OH^\cdot$  es un importante intermediario en Química y Biología han sido hechas por más de medio siglo, en 1929 Risse propuso que estas especies fuertemente oxidantes fueron formadas en agua expuesta a rayos X y el mismo año Urey describió que ellos podrían ser formados en  $H_2O$  expuesta a la luz UV, desde entonces se han hecho muchas sugerencias de que los radicales  $OH^\cdot$  sean iniciadores de algunas enfermedades dado que nuestro cuerpo contiene  $H_2O$  y se halla expuesto a ese tipo de radiaciones [3].

Con la técnica del RSE se ha logrado detectar radicales libres gracias a las propiedades magnéticas de su electrón impar. Es probable que todas las células vivas contengan radicales, pero sólo en algunas se descubren señales de RSE especialmente en células con grandes concentraciones de mitocondrias.

### OXIDACION DE AMINOACIDOS

La oxidación de aminoácidos alifáticos en presencia de oxígeno, permite la formación de varios compuestos que en cantidades elevadas son nocivas

para la salud. En el esquema (Fig 1) se observa una serie de pasos que ocurren en este proceso, En la primera reacción ocurre una abstracción de un átomo de H del carbono  $\alpha$  del aminoácido para formar el radical del carbono central (paso a), esto es seguido por adición de  $O_2$  para formar el radical peróxido (paso b), el cual reacciona con el radical  $HO_2\cdot$  que permite la producción de  $O_2$  y un derivado de alquil peróxido (paso c).

Una descomposición espontanea del alquil peróxido produce  $H_2O_2$  y un derivado imino (paso d), el cual puede sufrir hidrólisis para formar  $NH_4^+$ ,  $CO_2$  y un aldehído (paso e) o  $NH_4^+$  y un  $\alpha$ - cetoácido (paso f); finalmente en un proceso secundario el  $\alpha$ - cetoácido puede ser oxidado por  $H_2O_2$  y producir  $CO_2$  y un ácido carboxílico (paso g) [4].

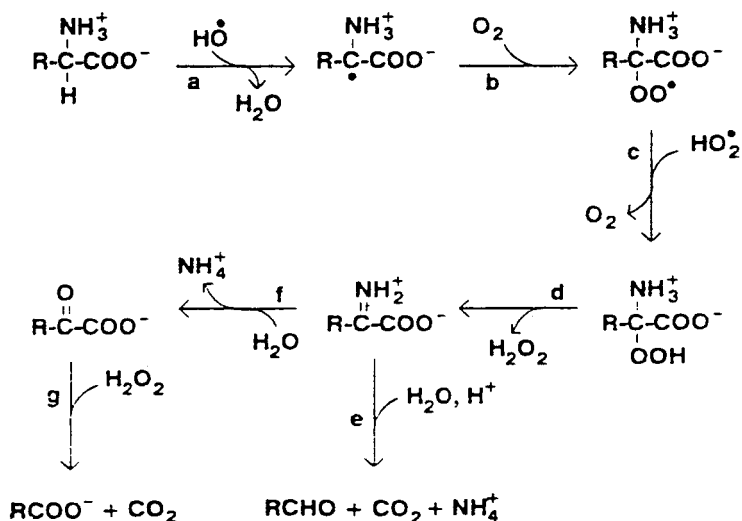


Fig 1. Secuencia de oxidación de aminoácidos en presencia de oxígeno

El efecto de la radiólisis en proteínas bajo condiciones anaerobias son significativamente diferentes de aquellas observadas bajo condiciones aerobias, se sospecha que el efecto de la radiación de proteínas en soluciones oxigenadas son la fuente principal de la formación de los radicales  $O_2\cdot$ ,  $H_2O_2\cdot$  y  $OH\cdot$ , en cambio estos radicales no han sido detectados en soluciones en ausencia de oxígeno [5].

## EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

Se supone que la radiación inicia reacciones con los radicales libres que conlleva al envejecimiento. En un organismo como el humano el envejecimiento puede ser el resultado de muchas reacciones químicas y no hay ninguna razón para invocar una sola causa o mecanismo aislado. Por el contrario es posible que varios mecanismos diferentes, tal vez complicados contribuyan de manera significativa a los cambios que tienen lugar en nuestro cuerpo con el paso del tiempo. Cada vez se tienen mas pruebas de que, al menos en algunos de estos mecanismos intervienen radicales libres.

Una teoría sugiere que el envejecimiento puede deberse en parte a cambios en los tejidos conectivos: colágeno, elastina y reticulina. Son proteínas fibrosas insolubles, responsables de la forma, plasticidad y elasticidad de los tejidos. Estos son tejidos de naturaleza proteica, responsables de la forma, plasticidad y elasticidad de la piel. El papel biológico del colágeno se debe a su elevada plasticidad y capacidad para soportar la tensión y conservar su forma, se encuentra en todo el cuerpo pero su concentración es especialmente alta en los órganos flexibles como pulmones, vasos sanguíneos, piel y musculos..

Con la edad, las fibras de colágeno se hacen mas densas, rígidas, duras y poco flexibles. también se vuelven insolubles en los solventes orgánicos, lo que indica que sus moléculas han sufrido entrelazamientos debido a nuevos enlaces químicos. No es aventurado suponer que algunos de estos entrelazamientos son resultado de reacciones iniciadas por radicales libres.

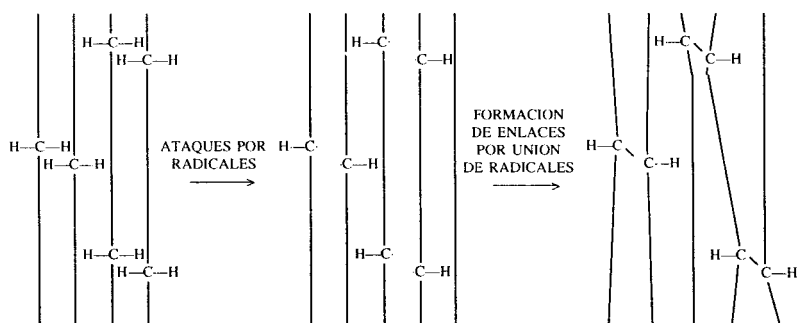


Fig. 2 Entrelazamiento de las fibras de colágeno

La mayor parte del colágeno se encuentra en órganos con alta concentración de suero sanguíneo, en donde se sabe existen radicales y los estudios de RSE demuestran que ellos atacan a las proteínas, creando nuevos centros radicales en las cadenas proteicas. Sería de esperar que la consiguiente combinación de estos radicales proteicos provoque entrelazamientos en la fibras de colágeno (Fig 2), que son proteicas, lo que les confiere rigidez y una mayor densidad, tal vez no sean los mismos radicales libres los que causen el entrelazamiento sino algún producto derivado de sus reacciones [6].

El envejecimiento de los mamíferos es consecuencia de mutaciones [7] en sus células somáticas (células que no intervienen en la reproducción). La teoría es muy sencilla, el ADN dirige las síntesis de todas las proteínas del ARN (ácido ribonucleico), que a su vez dirige la síntesis de todas las proteínas producidas por las células. Si se van acumulando errores en la información genética del ADN o del ARN, la célula empieza a funcionar mal y puede morir.

Otra teoría, según la cual el envejecimiento se debe al menos en parte a la peroxidación de lípidos implica directamente a los radicales libres. La fuente de energía mas concentrada de la cual dispone el organismo esta constituida por los lípidos, los cuales se oxidan en las células especialmente en la mitocondrias, en una serie de pasos sucesivos cuidadosamente controlados por enzimas. Sin embargo, como en toda materia orgánica, los lípidos también pueden reaccionar con el oxígeno por vía no enzimática, a base de radicales libres.

La peroxidación de lípidos de un típico proceso lineal de radicales libres incluye reacciones de transferencia de hidrogeno y otras de adición. La importancia se basa en la creencia de que los daños acumulados en las células durante toda la vida del organismo reducen gradualmente la eficiencia con que la célula lleva a cabo sus funciones [8].

El cuerpo dispone de un antioxidante natural de lípidos, que es la vitamina E, y los productos derivados de esta vitamina demuestran que ella funciona como inhibidor de radicales libres, que se sacrifica oxidándose para proteger los lípidos. Es notable que los efectos causados por una dieta deficiente de vitamina E se parezca a los efectos del envejecimiento y a los causados por la exposición a la radiación.

En la química de los pigmentos seniles podemos encontrar un nexo entre la peroxidación y el envejecimiento, estos pigmentos son compuestos

fluorescentes de color pardo que se acumulan lentamente en la célula que no se renuevan con regularidad, como las células del corazón, del sistema nervioso y de los pulmones [9]. Los pigmentos seniles se componen aproximadamente de un 25% de lípidos, 60% de proteínas y 15% de hidratos de carbono, muy probablemente en la producción de estos pigmentos intervengan reacciones con radicales libres.

Los componentes coloreados de estos pigmentos parecen muchas veces pertenecer al grupo melanina, sustancia responsable del color de la piel, ojos y cabello. Las melaninas se componen de largas redes de polímeros confirmando la presencia de radicales libres porque provocan señales de RSE. Los pigmentos seniles del tejido cardiaco aumenta en correlación con la edad, lo que no se sabe es si desempeñan un papel importante en el proceso de peroxidación o bien son subproductos inofensivos. Por otro lado el hecho de que los lípidos sean atacados por radicales libres, confirman la existencia de radicales libres en los tejidos vivos, hipótesis que subyace en muchas de las teorías sobre el envejecimiento basadas en la acción de los radicales libres [10].

#### BIBLIOGRAFIA

1. Richarson, Ch.C., Abelson, J.N., Meister, A., Walsh, Ch. T., (1993) *Annual Review of Biochemistry* , **62**, 798-819.
2. Sholme, E.A., Leech, A.R., (1987) **Bioquímica Médica**, Editorial Interamerica, Madrid-España.
3. Horton, H.R., Moran, L.A., (1995) **Bioquímica**, Hispanoamérica, 2<sup>da</sup> Edición, México.
4. Palade, G.E., Alberts, B.M., Spudich, J.A., (1993) *Annual Review of Cell Biology*, **9**, 445-447.
5. Bone, R.C., Cline, M.J., Epstein, F.H., Greenberg, N.J., (1994) *Year Book of Medicine*, **1**, 283.
6. Goodman, Richard M., (1973) **Transtornos Genéticos**, Salvat S.A., España.
7. Bachmann, K., (1978) **Biología para Médicos**, Reverté S.A., España.
8. Scientific American, (1976) **Química y Ecosfera**, Hermann Blume, España.
9. Peltomaki, P., Sistopen, P., Petersen, G.M., Weber, J.L., (1995) *Journal of Cell Biology*, 128,1-2.
10. Mecklin, J.P., Jarvinen, H., Green, J.S., (1995) *Journal of Biological Chemistry*, **1**, 123.