



# Boletín Técnico

## Mecanismos del estrés oxidativo y métodos de control

**Autor:** Rodrigo Borges

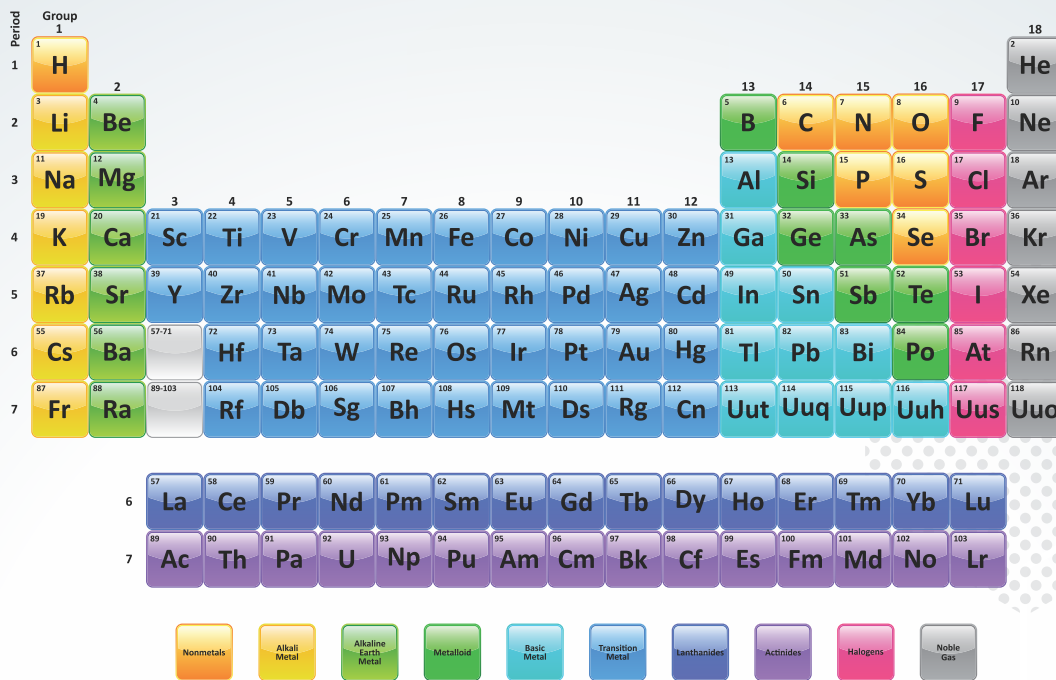
### Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de decodificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante.

Para hablar sobre el estrés oxidativo tenemos que recordar nuestras clases de bioquímica: como es el proceso de transformación/producción de energía en donde el oxígeno es un gran auxiliar. La producción de energía se da a través de dos procesos: Oxidación de los Ácidos Grasos (tienen ligaciones energéticas entre Carbono e Hidrogeno) y Oxidación de la Glucosa (que también poseen ligaciones energéticas entre C e H, pero con menos energía ya que tienen más Oxígenos en su molécula).

Si en todas las reacciones de transformación/producción de energía, realizaran la combustión completa a  $\text{CO}_2$  o  $\text{H}_2\text{O}$ , sería perfecto debido a que estas moléculas son estables. Pero lo que ocurre cuando hay oxidación de Ácidos Grasos/Glucosa es que muchos oxígenos no se quedan estables al final de la reacción.

Ahora bien, ¿qué es una molécula estable? Para quedarse estable un átomo necesita tener 8 electrones en la última camada. Es decir, todos los átomos tienden a ser un gas noble, que son átomos que no reaccionan, es decir, son estables. Por ejemplo el Flúor (F) y el Cloro (Cl) tienen 7 electrones en la última camada y necesitan solamente 1 electrón para quedarse estables, es decir tienen poco poder de reacción. El Oxígeno (O) tiene 6 átomos en la última camada, por eso necesita 2 electrones buscando estabilidad y por eso es una molécula más reactiva.



Las fuentes de energía como la glucosa se metabolizan en el citoplasma inicialmente. Los productos se incorporan a las mitocondrias, que prosiguen con el catabolismo a través de vías metabólicas como el ciclo de la oxidación de ácidos grasos y la oxidación de aminoácidos. El resultado final de estas vías es la producción de dos donantes de electrones muy energéticos, el NADH y el FADH<sub>2</sub>.



Los electrones de estos donantes se transfieren a través de una cadena de transporte electrónico hasta el O<sub>2</sub>, que se ve reducido para formar agua. Este es un proceso redox de múltiples pasos que tiene lugar en la membrana mitocondrial interna. Las enzimas que catalizan estas reacciones tienen la notable habilidad de crear de manera simultánea un gradiente de protones a través de la membrana. Aunque el transporte electrónico es muy eficiente, un pequeño porcentaje de electrones se escapan de manera prematura al O<sub>2</sub>, dando lugar a la formación del radical libre O<sub>2</sub><sup>\*</sup>(radical superóxido), el cual es tóxico. En condiciones normales, el radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>\*</sup>) se difundirá apenas hacia el citosol y se verá sometido a dismutación para producir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que es capaz

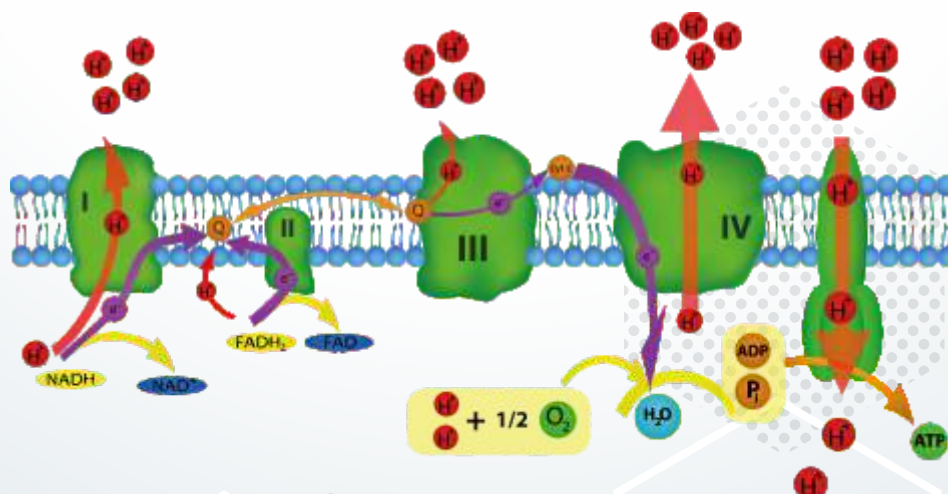
de atravesar la membrana mitocondrial. Sin embargo, en caso de lesión hepática, por daño de la membrana mitocondrial, el radical superóxido ( $O_2^*$ ) puede difundirse hacia el citosol, desencadenando la cascada consiguiente de reacciones mediadas por especies reactivas al oxígeno. Es decir, para intentar estabilizarse siguen robando electrones formando una reacción en cascada de producción de otras especies reactivas al oxígeno.

La definición de especies reactivas al oxígeno es: *aquellas moléculas que estaban estables y por alguna razón reciben un electrón tornándose inestables, empezando a captando electrones de otras moléculas.*

Estas moléculas oxidan importantes biomoléculas, como lípidos, proteínas y ADN causando daños en las células. Pueden captar electrones de la membrana de la célula, destruyendo la pared celular.

En producción animal el objetivo es sacar la energía de los nutrientes de la dieta y no de la pared celular, por eso la importancia de entender el estrés oxidativo. Estos son algunos ejemplos de especies reactivas al oxígeno:  $O_2$  (Oxígeno libre),  $NO^*$  (Óxido Nítrico),  $H_2O_2$  (Peróxido de Hidrogeno),  $O_2^*$  (radical superóxido),  $OH^*$  (radical hidroxilo), etc.

Recordemos lo que ocurre en la Cadena Respiratoria en la figura abajo: ocurre en la mitocondria, tiene 5 complejos y 2 transportadores la Ubiquinona (Q) y el Citocromo (Cyt). Los complejos (proteínas) responsables de producir las especies reactivas al oxígeno son I y III. En la mitocondria ocurre el tránsito de electrones a través de la membrana por intermedio de los conductores de electrones como Ubiquinona y Citocromo. Cada una de estas proteínas puede ser oxidada o reducida. Estas proteínas poseen un electrón el cual transfieren a un transportador y éste lo transfiere a la próxima proteína y así continua hasta el complejo final, que es el complejo IV, el cual toma el  $O_2$  y transfiere ese electrón para promover una reacción la cual genera  $H_2O$ . Pero si el electrón no llega hasta el complejo IV (que posee estructuras específicas para hacer la reducción del oxígeno en agua), y el oxígeno se encuentra en el complejo I o III, la transferencia se puede dar hacia el oxígeno sin tornarse necesariamente en agua y transformándose así en un radical superóxido (oxígeno molecular que tiene un electrón desemparejado). Esta es la forma en que se producen las especies reactivas a oxígeno en la mitocondria. Este fenómeno es más probable cuando la tasa de formación de ATP es mayor (animales hipermetabólicos=animales de producción) ya que aumenta la oferta de oxígeno.



Por supuesto, existen mecanismos naturales de contención de los radicales libres. Los mecanismos se dividen en dos tipos: naturales renovables (endógenos) y naturales no renovables (exógenos).

Dentro de los mecanismos renovables tenemos la propia Pared Celular y Enzimas que contienen Se, Cu, Zn como coenzimas. Aquí tenemos 5 vías de protección contra especies reactivas al oxígeno:

- \* Reacción de Fenton ( $\text{Fe}_2 + \text{Fe}^{3+}$ );
- \* Enzima Superóxido Dismutase (SOD);
- \* Enzima Catalasa;
- \* Enzima Glutatión Peroxidase (necesita Se, Riboflavina: vitamina B2 y cisteína: aminoácido);
- \* Enzima Glutatión Redutase (necesita Se, Riboflavina vitamina B2 y cisteína: aminoácido).

Algo importante a tener en cuenta es que, en animales de producción donde la energía es dinero, cada vez que la Superóxido Dismutasa o también llamada Citocromo 450 oxidasa se renueva (pasa de estado oxidado al reducido) utiliza/consume energía y oligoelementos.

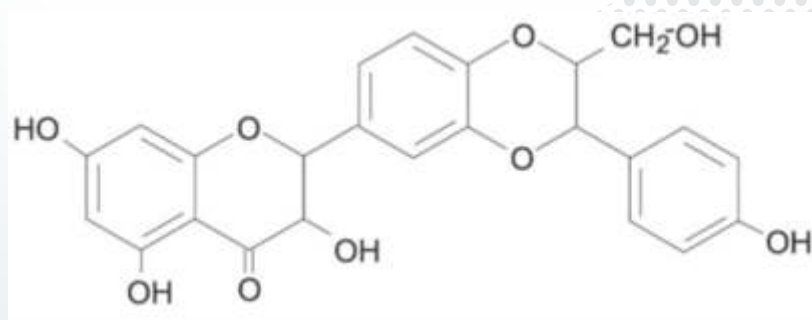
Como mecanismos no renovables tenemos las moléculas que llamamos antioxidantes kamikazes, que son la vitamina A, la vitamina E, la vitamina C y los pigmentantes naturales (xantofilas). Estas sustancias son las que reaccionan con las especies reactivas al oxígeno e impiden que causen daño a la célula, pero una vez que fueron utilizadas no pueden regresar a su estado inicial, por ende, dejan de ejercer su efecto.

En el mercado hay muchos productos disponibles capaces de auxiliar en el combate a los radicales libres. La mayoría son aminoácidos, vitaminas y oligoelementos que nada más sirven como una alternativa paliativa de combate a estos radicales, que como los mecanismos naturales no renovables, sirven como sustratos, antioxidantes kamikazes que se consumen/oxidan.

Sin embargo, hay otros productos a base de Silimarina, que debido a su estructura química tiene más capacidad de oxidarse, es decir, es más fácilmente oxidable que los mecanismos naturales, ahorrando las enzimas y por supuesto energía y oligoelementos.

La Silimarina es un compuesto presente en las semillas del Cardo Mariano ("*Silybum Marianum*"). El principal compuesto activo de la Silimarina es la Silibinina, la cual es un Flavonoide formado por dos unidades.

La Silimarina, y su principal componente Silibinina se ha utilizado por más de 2000 años en fitoterapia para el tratamiento por la vía oral del daño tóxico en el hígado y en la terapia de sostén de las enfermedades inflamatorias crónicas del hígado. Silibinina ha demostrado poseer propiedades antioxidantes además de prevenir la peroxidación lipídica y la destrucción de la membrana plasmática de las células hepáticas. Adicionalmente, se ha reportado una aceleración en la síntesis proteica y la regeneración celular.



Estructura química de la Silimarina

Estudios de farmacocinética han demostrado que hay una muy baja absorción de Silibinina luego de una dosis oral. El pico de concentración plasmática se alcanza 2 horas después de la administración por vía oral y la vida media de eliminación está entre las 6 y 8 horas. La eliminación renal está en el orden del 3% a 8% mientras que el 20% al 40% puede recuperarse de la bilis. Por eso es importante no solamente saber el porcentaje de Silimarina en un producto (existen de varias) mas también el porcentaje de Silibinina y cuanto de esto está biodisponible. Es por esto que Vetanco ha desarrollado una formulación específica en la cual conjuga Silimarina con compuestos fosfatídicos que logra una mayor tasa de absorción y biodisponibilidad, y es así como nace **DI HEPTARINE® S**.

**DI HEPTARINE® S** es un potente protector de tejidos de alto rendimiento que actúa de 3 formas distintas:

\* **Antioxidante:** la estructura química de la Silimarina permite ingresar dentro de la célula. Una vez allí es capaz de captar radicales libres y transportarlos al exterior para evitar los daños causados sobre la membrana plasmática celular.

\* **Anti inflamatorio:** capaz de inhibir la vía metabólica del ácido araquidónico mediante la inhibición de la enzima 5-Lipoxigenasa. Esta vía es responsable de la cascada pro-inflamatoria, por ende, al inhibirla se obtiene un potente efecto antiinflamatorio.

\* **Regenerador Celular:** tiene un efecto esteroide actuando a nivel nuclear, estimulando la síntesis de ARN Polimerasa I, promoviendo la síntesis proteica. La ARN Polimerasa I, se confunde con la Silimarina, que tiene una estructura química muy parecida a un esteroide y empieza la síntesis proteica.

Gracias a este complejo mecanismo de acción, que le permite actuar a distintos niveles, principalmente en los organos de alta actividad metabólica como Hígado, Riñones, Páncreas, Intestino, Testículos y Ovarios. **DI HEPTARINE® S** no solo es una excelente opción para prevenir los daños causados por las micotoxinas (que también son radicales libre) y otros agentes dañinos, sino también es una gran herramienta terapéutica para cuando esos agentes ya están instaurados en una parvada.