

ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO: PROCESOS METABÓLICOS QUE AFECTAN LA HOMEOSTASIS CELULAR

Dr. Héctor Adarmes A. (M.V.; M.G. B.Q.)
Marco Galleguillos C. (B.Q.; M.G. B.Q.)

Introducción

El fenómeno del envejecimiento se origina por la falla de los procesos reguladores de la homeostasis orgánica, mecanismo esencial para mantener una función celular adecuada. El envejecimiento constituye uno de los procesos más complejos que lo cursan inevitablemente todos los organismos y en el cual, las células se van haciendo cada vez más incapaces de soportar el daño o estrés provocado por el medio.

El conocimiento científico actual ha permitido dilucidar una serie de aspectos relacionados con los complejos mecanismos moleculares involucrados en el envejecimiento celular. Se han descrito 2 teorías que explicarían los mecanismos celulares y moleculares asociados a este proceso:

Teoría de los radicales libres o de las Especies Reactivas del Oxígeno

En los orígenes la tierra hace aproximadamente 4.800 millones de años, la ausencia del oxígeno permitió el desarrollo paulatino de células anaeróbicas. El oxígeno aparece aproximadamente hace 2.000 millones de años y su acumulación gradual, acompaña la evolución de los organismos fotosintetizadores (algas azul verdosas) y posiblemente, la eliminación de muchas formas anaeróbicas debido al carácter tóxico del oxígeno. Esta acumulación gradual del oxígeno permite el desarrollo de los primeros organismos aeróbicos, describiéndose la aparición de sus primeros representantes hace aproximadamente 1.500 mi-

llones de años.

Desde el punto de vista evolutivo, la aparición del O_2 atmosférico ha representado para los seres vivos la oportunidad de utilizarlo como el aceptor final de la cadena respiratoria, lo que ofrece ventajas de tipo energética respecto de otros procesos como la fermentación u otras vías respiratorias, cuyo agente oxidante terminal es distinto al oxígeno.

El oxígeno molecular (O_2) presente en el aire atmosférico y que constituye una forma no tóxica, difunde desde los alveolos pulmonares hacia la sangre distribuyéndose en los distintos tejidos y órganos. En ellos participa en reacciones metabólicas de naturaleza oxidativa, necesarias para la vida y cuya consecuencia es la formación de productos intermediarios inestables y de alta reactividad, llamados radicales libres. Estas formas intermediarias del O_2 pueden ejercer una acción destructora sobre los tejidos y cuyo efecto se conoce desde la antigüedad. Así por ejemplo, los egipcios embalsamaban a sus faraones con aceites y extractos vegetales con capacidad antioxidante, que les permitía preservar los tejidos a través del tiempo.

La teoría de la participación de los radicales libres (Harman, 1956) en el proceso de envejecimiento biológico, propone que las especies químicas derivadas del oxígeno (ROS) y que incluyen a los radicales libres, producidos normalmente en los organismos aeróbicos, constituyen factores capaces de alterar, tanto la estructura como la función celular, lo que se asocia con el envejecimiento y también, con la patogénesis de muchas enfermedades relacionadas con la edad como son la artritis, la aterosclerosis y el cáncer.

Las especies reactivas derivadas del O_2 se pueden formar en una gran variedad de tipos celulares y organelos subcelulares, como consecuencia de varias actividades enzimáticas como xantino-oxidasa, ciclo-oxigenasa, lipo-oxigenasa, etc. También algunos agentes externos pueden formar radicales libres y provocar estrés oxidativo, como son por ejemplo, el oxígeno en condiciones hiperbáricas, las radiaciones gamma y ultravioletas, el ozono, los peróxidos y algunas drogas con actividad redox.

Se define como radical libre a todo átomo ó molécula que posee uno o más electrones desapareados en su órbita

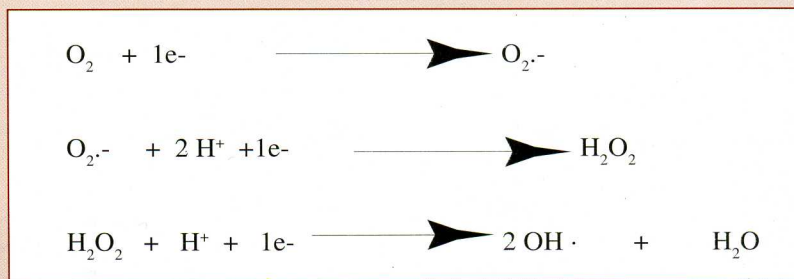


Figura 1

Especies químicas generadas por reducción univalente del oxígeno

externa, la que le confiere una alta reactividad química que daña las estructuras celulares. El estado fundamental del O_2 no es tóxico, pero la forma que presenta electrones desapareados se transforma en tóxica. Las especies reactivas derivadas del O_2 se forman como consecuencia de la reducción univalente del O_2 , originándose secuencialmente las siguientes especies químicas: radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($OH\cdot$).

El radical superóxido puede actuar como agente reductor u oxidante, el peróxido de hidrógeno es un agente oxidante relativamente estable mientras que el radical hidroxilo, es uno de los agentes oxidantes más fuertes, que puede reaccionar con la mayoría de los sustratos orgánicos celulares, tales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

Entre las numerosas reacciones enzimáticas que generan el radical superóxido se encuentran las catalizadas por las mono-oxigenasas, que son un grupo de enzimas conocidas como citocromo P450, especialmente activas en el hígado y clasificadas como hemoproteínas debido a que contienen un grupo hemo unido a un átomo de hierro (Fe). Su nombre deriva de la característica de mostrar un máximo de absorción a los 450 nm, cuando el Fe se encuentra al estado reducido como Fe^{+2} . La mayoría de las isoenzimas de P450 se encuentran en las membranas de retículo endoplásmico y mitocondrias y son necesarias para la biosíntesis de colesterol, hormonas esteroideas, ácidos grasos y prostaglandinas. También juegan un papel importante en la biotransformación de xenobióticos.

Otra reacción de importancia que forma el radical $O_2^{\cdot-}$ corresponde a la catalizada por la familia de las NADPH oxidasas, complejo enzimático que se encuentra en distintas células, que fué descrito originalmente en neutrófilos, donde se encuen-



Figura 2
Generación del radical superóxido por actividad NADPH oxidasa

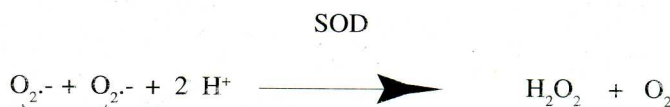


Figura 3
Actividad de la enzima superoxidodismutasa (SOD).



Figura 4
Reacción de reducción del Fe^{+3} y de descomposición del peróxido de hidrógeno

tra en grandes cantidades y cataliza la siguiente reacción relacionada con la actividad bactericida: Fig. 2.

El radical $O_2^{\cdot-}$ puede amplificar su efecto al reaccionar con el óxido nítrico (NO) en una reacción "controlada por difusión cercana" para producir el peroxinitrito ($ONOO\cdot$), una especie nitrogenada altamente reactiva, que a su vez puede descomponerse en ciertas condiciones, en el radical hidroxilo ($OH\cdot$) y el radical nitrito ($NO_2\cdot$).

Afortunadamente, las células aeróbicas disponen de un conjunto de enzimas que controlan la concentración de radicales libres y contribuyen así con la homeostasis. En particular, los radicales $O_2^{\cdot-}$ pueden ser eliminados del medio celular por la actividad de la enzima superoxidodismutasa (SOD), que fué descrita en 1968 por I. Fridovich y J. Mc Cord, a través de la siguiente reacción de dismutación:

Fig. 3.

La SOD existe en células eucariontes y procariontes y no se ha descrito en células anaeróbicas estrictas, de modo que el O_2 es tóxica para ellas.

Sin embargo, si el radical $O_2^{\cdot-}$ aumenta a nivel celular puede originar el radical hidroxilo ($OH\cdot$) a través de la reacción de Haber y Weiss, que se muestra en la siguiente reacción catalizada por trazas de cationes bivalentes como el Fe^{+2} que puede derivar de la ferritina, hemoglobina o mioglobina: Fig. 4

Un mecanismo protector adicional al de la enzima superoxidodismutasa corresponde al de la enzima catalasa (CAT), cuya actividad se describe en la siguiente reacción: Fig. 5.

El H_2O_2 también puede ser descom-

puesto por la presencia de algunas moléculas reducidas como es el glutatión reducido (GSH) que posee un grupo tiol (-SH) y que se oxida (GSSG) por la acción de la enzima glutatión peroxidasa (GPx), que constituye una familia de selenoenzimas citosólicas. Fig. 6.

Se describe que el radical OH· puede atacar estructuras biológicas, en especial los lípidos de las membranas, afectando especialmente a los ácidos grasos insaturados, entre los cuales se encuentra el ácido araquidónico, que forma parte de la estructura de los fosfolípidos que se encuentran en todas las membranas celulares. Este radical OH· participa como iniciador de la oxidación de estos ácidos grasos, en un proceso conocido como lipoperoxidación que tiene un desarrollo autocatalítico y que termina por provocar alteraciones de la permeabilidad.

Ciertos iones como Fe^{+2} y Cu^{+2} o bien quelatos simples de los mismos, ej.: $Fe^{+2} - ADP$, pueden ayudar a que se desarrolle la lipoperoxidación, que al alterar la permeabilidad celular, conduce a un incremento anormal del Ca^{+2} intracelular, responsable de la activación de proteasas y nucleasas, cuya actividad altera finalmente a una serie de estructuras y funciones celulares. A su vez, la destrucción celular o tisular conducen a menudo, a un incremento de la lipoperoxidación debido a la pérdida de elementos antioxidantes y a la presencia de Fe^{+2} y Cu^{+} liberados por la misma destrucción celular, aspecto que se resume en la siguiente tabla:

La perfusión de corazón aislado con alguna fuente que origina radicales libres, provocan una disminución de la actividad contráctil acompañada de una menor concentración de ATP y de fosfocreatina; aparecen evidencias de daño endotelial y mitocondrial. El retículo sarcoplásmico de corazón muestra un transporte alterado de Ca^{+2} después de la exposición a las especies radicalarias.

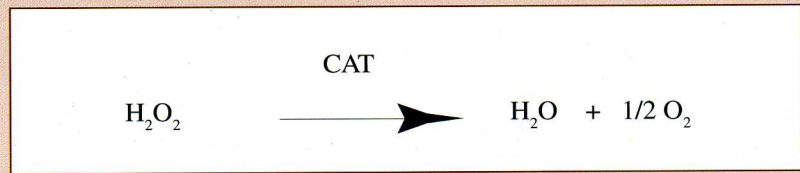


Figura 5
Actividad catalítica de la enzima Catalasa (CAT)

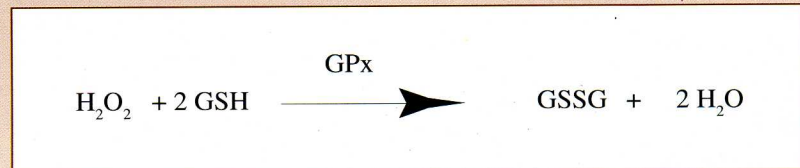


Figura 6
Actividad catalítica de la enzima Glutatión Peroxidasa (GPx)

Teoría de la Glicosilación

Esta teoría, originada a partir de los trabajos en diabetes, planteó la hipótesis de la participación de la glucosa como molécula mediadora del envejecimiento, la que intervendría en la pérdida de las funciones celulares debido a modificaciones estructurales de los principales constituyentes celulares, a través de procesos de glicosilación no enzimáticos, detectados tanto en la diabetes como en el envejecimiento, como son algunas retinopatías, nefropatías y neuropatías. Los aspectos que apoyan esta teoría radican en que la glicosilación es una

reacción común de la glucosa y al hecho que muchas moléculas biológicamente activas, como son las enzimas pueden ser glicosiladas lo que se traduce generalmente en una alteración funcional. La hiperglicemia se traduce en glicosilación de residuos de aminoácidos de las proteínas que incluyen a proteínas de la circulación sanguínea, siendo la hemoglobina glicosilada el primer producto conocido y caracterizado, pero incluyen a otras proteínas como el fibrinógeno y fibrina. Este proceso también se reconoce en proteínas estructurales como es el colágeno y la mioglobina entre otras.

| Lesión tisular Muerte celular | Ruptura de membranas, liberación de iones (Fe^{+2} , Cu^{+}) y pérdida de elementos antioxidantes | Incremento de la lipoperoxidación |
|---|--|---|
| calor trauma mecánico infecciones radiación ultrasonido toxinas isquemia | Activación de enzimas - ciclo-oxigenasa - lipo-oxigenasa | Contribución significativa a la expansión del daño |

La reacción se inicia con la unión no enzimática de la glucosa con un grupo ε- amino de un residuo de lisina que forma parte de una proteína cualquiera, originándose una base de Schiff que puede sufrir modificaciones químicas posteriores, dependiendo de la vida media de la proteína, la que si es lenta permite glicosilaciones posteriores y la formación de entrelazos entre las proteínas glicosiladas. Así por ejemplo, la IgG y la seroalbúmina no se unen al colágeno normal, pero si éste se encuentra glicosilado se produce la unión. Los entrelazos entre proteínas glicosiladas, contribuyen al engrosamiento de la membranas basales y en general, alteran su conformación lo que las hace más antigénicas con respecto a las proteínas que sólo están glicosiladas.

Esta presentación pone en evidencia el delicado mecanismo que existe en las células para mantener la homeostasis y conservar las funciones

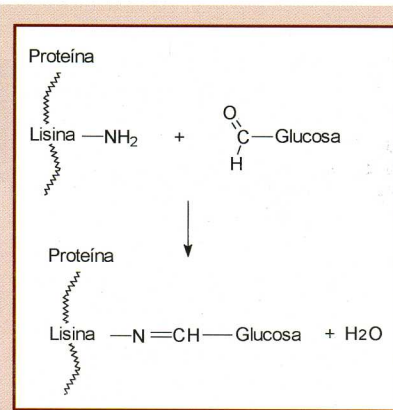


Figura 7
Condensación tipo Base de Schiff

celulares y por ende orgánicas, a través de la edad. Afortunadamente existen una serie de moléculas que se encuentran en la dieta como son las vitaminas C y E, el licopeno que se encuentra en los tomates y los polifenoles del vino y té verde, que contribuyen a disminuir el estrés oxidativo.

Bibliografía

Castillo, C. ; Benedito, J.L.; Lopez-Alonso, M.; Miranda, M.;

Hernández, J. 2001. Importancia del estrés oxidativo en ganado vacuno: en relación con el estado fisiológico (preñez y parto) y la nutrición. Archivos de Medicina Veterinaria 23: 5 - 20.

Finkel, T. 1998. Oxygen radicals and signaling. Current Opinion in Cell Biology 10: 248 - 253.

Wheeler, D.S.; Wheeler, W.J. 2004. The medical chemistry of tea. Drug Development Research 61: 45 - 65.

Yu, B. P. 1993. Cellular mechanism of biological aging. Phytotherapy Research 7: S57 - S59.

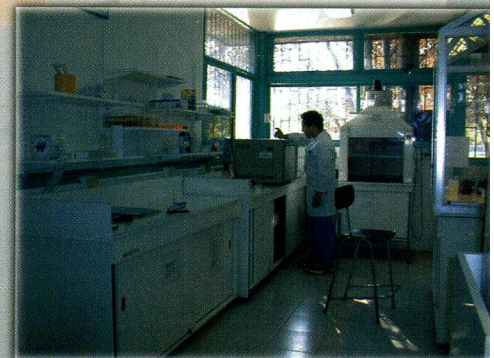
Dr. Héctor Adames A. (M.V.; M.G. B.Q.)
Marco Galleguillos C. (B.Q.; M.G. B.Q.)
Departamento de Ciencias
Biológicas Animales
Facultad de Ciencias
Veterinarias y Pecuarias
Universidad de Chile
hadames@uchile.cl
mgallegu@uchile.cl

SOLO LA AGUDEZA DE UN EXPERTO LE ASEGURA TOTAL PRECISION

El Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile trabaja bajo un Sistema de Calidad según Normas Internacionales ISO - 17025, con el fin de asegurar la calidad de los resultados.

Servicios que realiza el Laboratorio de Farmacología:

- Análisis de muestras para la detección de diversos contaminantes químicos en los alimentos de origen animal.
- Dentro de esta área de trabajo, el Laboratorio participa activamente en el Plan de Control de Residuos de Productos Veterinarios en Carne de Aves, Cerdos, Bovinos y Miel, dirigido por el Servicio Agrícola y Ganadero.
- Paralelamente, trabaja en el "Plan de Control de Residuos de Contaminantes Químicos en Músculo de Salmón" en conjunto con el Servicio Nacional de Pesca que contempla salmones de exportación.
- Además realiza servicios de estudios farmacocinéticos y determinaciones de Concentraciones Mínimas Inhibitorias.



Director de Laboratorio
Dra. Betty San Martín N.
Dirección: Santa Rosa 11735, La Pintana.
Fono: 678-5580 • Fax: 678-5613
E-mail: farmavet@uchile.cl