

Radicales libres: Su influencia en el envejecimiento

Están en boca de todos y son el enemigo número uno de los nuevos cosméticos. Los radicales libres, que no son guerrilleros, pero sí soldados del envejecimiento contra los que también se ha emprendido una lucha en nombre de la salud dermatológica y la estética, son indispensables en el conocimiento científico sobre la piel. Resultado de factores internos o exógenos recientemente descubiertos como la radiación ultravioleta, rayos X, ultrasonidos, toxinas químicas, iones metálicos de transición (Fe, Cu) y radiaciones ionizantes, estos se han convertido en el foco de interés para los profesionales que buscan atajar sus visibles efectos sobre la dermis.

Ruth Margalef Kriesten y Miguel Margalef Esteve,
FUNDADORA Y ASESOR, RESPECTIVAMENTE, DE BIOGRÜNDL

Los radicales libres son moléculas o fragmentos de ellas, muy reactivos e inestables, que contienen un número impar de electrones en su órbita externa. Su reactividad varía según la estructura química, temperatura y concentración de otras moléculas en su entorno.

La agresividad de los radicales se debe a que en su órbita externa, que es la causante de las reacciones químicas, tiene electrones “solitarios”. Por razones cuánticas, éstos tienden a formar “dobletes”, es decir, a aparearse con otro electrón. Ello hace que intervengan en otras reacciones, en especial, en aquellas en las que haya transferencia de cargas, como ocurre en el caso de las oxidaciones. De ahí vino la sospecha de que una de las claves del envejecimiento residía, precisamente, en las reacciones químicas generadas durante el proceso de formación de energía celular; al ser el oxígeno el



elemento primordial en este proceso, puede adoptar formas de radical que resultan sumamente agresivas. Estos radicales son la causa de multitud de procesos degenerativos, hecho que, por otra parte, ya se ha podido comprobar de forma experimental.

Debido a que el sistema antioxidante en el organismo no es totalmente eficiente, se

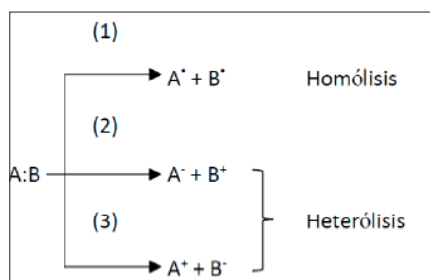
pueden ocasionar cambios en él por los radicales libres, dañando gran variedad de sus moléculas constitutivas, como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y carbohidratos. Este estado se conoce con el nombre de estrés oxidativo y se presenta cuando el balance, en la formación de radicales libres, resulta desfavorable para las células. El estado oxidativo se da a corto plazo, en cuanto se sufre un daño por trauma, infección, calor, radiación, toxinas y ejercicios excesivos.

REACCIONES PRODUCTORAS DE RADICALES LIBRES

Siendo los radicales libres químicamente inestables y no deseables desde el punto de vista biológico, cabe preguntarse por qué y cómo se forman. Varios tipos de reacciones pueden originar radicales libres; las más conocidas son las siguientes:

Homólisis

Consiste en la partición de una molécula por alguno de sus enlaces covalentes, de manera que haya una equipartición de los electrones. Así, si se considera una molécula $A : B$, hay tres formas posibles de romper el enlace covalente:



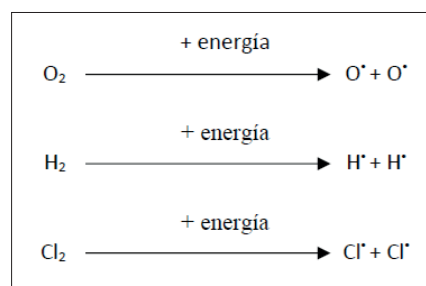
En el caso (1), el enlace se rompe de manera que las fracciones A y B retienen uno de los electrones compartidos del enlace covalente; estos fragmentos son neutros pero con su órbita electrónica externa incompleta, de sólo 7 electrones: $A \cdot + B \cdot$. Este tipo de ruptura se denomina homólisis, conociéndose a los fragmentos resultantes como radicales libres o simplemente radicales.

En los casos (2) y (3), en cambio, la ruptura del enlace da lugar a la formación de fragmentos cargados o iones ($A^- + B^+$) o ($A^+ + B^-$). Este tipo de ruptura se denomina heterólisis.

Los radicales libres son partículas extraordinariamente reactivas, ya que buscan la captura de un electrón y lograr, así, el octeto estable en su órbita electrónica más externa. Ello comporta que, en la mayoría de los casos, tengan una vida muy corta, que se cuente en fracciones de segundo, existiendo sólo como intermediarios de reacciones. Sin embargo, en determinados

casos duran el tiempo suficiente para poder detectarlos y estudiar, utilizando, eso sí, técnicas muy especiales. Unos cuantos radicales libres son tan estables que pueden ser aislados. Tal es el caso del trifenilmetilo, al estar el electrón no compartido del carbono central, lo suficientemente protegido por simples razones estéricas. Todos estos radicales relativamente estables presentan un elevado paramagnetismo, colores intensos y conducen bien la corriente eléctrica.

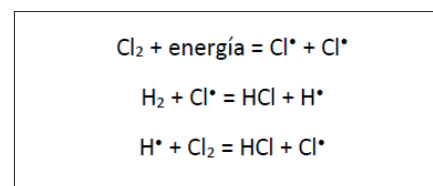
Ejemplo típico de homólisis es el desdoblamiento de moléculas tales como el oxígeno, hidrógeno o cloro, cuando incide sobre ellas una energía suficiente para partirlas.



Estos radicales actúan como iniciadores de otras reacciones. Un ejemplo típico, es la descomposición de los ácidos grasos insaturados, causa del enranciamiento de las grasas, en las que se forman inicialmente peróxidos lipídicos; éstos reaccionan con otros ácidos grasos para formar hidroperóxidos, en una reacción en cadena cuyo resultado neto es una destrucción en cadena.

Otro ejemplo ilustrativo es también el de la formación de ácido clorhídrico a partir de una mezcla equimolecular de hidrógeno y cloro. En la oscuridad y a temperatura ambiente, esta mezcla

es perfectamente estable. A la luz difusa, se da ya una lenta reacción; bajo la luz solar o calentando, la reacción es tan rápida que puede llegar a ser explosiva. La única explicación a este comportamiento, es que la reacción transcurra a través de radicales libres, tal como se especifica a continuación.



Es el caso típico de una reacción en cadena a través de radicales.

Radiólisis, fotólisis y pirólisis

Todo ser vivo está sometido a una exposición continua de energía radiante procedente del sol y, asimismo, de diversas fuentes artificiales. Dentro de dicha radiación, la parte correspondiente al UVB y UVA es la que más incidencia tiene, al ser la que provoca en la superficie terrestre una mayor acción sobre las moléculas, a las que puede convertir en radicales.

Los daños producidos por la radiación sobre la célula pueden ser muy importantes y afectan, en especial, al ADN del núcleo. Ciertos radicales libres se combinan con los ácidos nucleicos provocando mutaciones que, en su inmensa mayoría, resultan ser negativas. La piel expuesta directamente al sol sufre una serie de trastornos que se manifiestan, entre otros, por un envejecimiento prematuro. La radiación afecta, en especial, a los fibroblastos del tejido conjuntivo.

El oxígeno atmosférico resulta, asimismo, afectado por la radiación, dando formas radicalarias

iniciadoras de reacciones de autooxidación. El ozono, por ejemplo, es capaz de producir radicales libres y a niveles en el aire de sólo 0,02 ppm inicia reacciones de oxidación de los ácidos grasos no saturados, que lo hace un potente agente de enranciamiento. Otras fuentes de radicales libres en la atmósfera son los contaminantes y los óxidos de nitrógeno y azufre, muchos de ellos formados por pirólisis en las combustiones industriales. Como ejemplo muy ilustrativo, se menciona en la literatura sobre este tema, que al quemar un solo cigarrillo, se forman innumerables radicales libres.

Procesos rédox metabólicos

El oxígeno es necesario para la vida, pero la materia viviente ha debido crear una serie de mecanismos que la defiendan de sus efectos adversos. La molécula del oxígeno es relativamente lábil y su fin último en el metabolismo respiratorio es su reducción al agua. En este proceso, sin embargo, se generan, además, otras moléculas altamente reactivas que se referencian seguidamente:

- a) Radical superóxido $O_2^{\cdot -}$, se forma de la molécula del oxígeno por captación de un electrón y tiene carácter reductor.



Este radical puede ser oxidado por captación de dos protones, obteniéndose peróxido de hidrógeno.



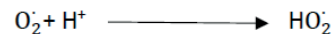
Desde hace tiempo se sabía que este radical se forma por la acción de las radiaciones ionizantes sobre el oxígeno molecular. Más recientemente, se ha identificado como un intermediario normal en ciertas reacciones biológicas; así la xantinoxidasa que cataliza la transformación de la xantina a ácido úrico, genera radicales superóxidos.

Habitualmente, este radical tiene una vida muy corta (milisegundos) y se convierte en peróxido de hidrógeno, en reacción catalizada por las superoxidodismutasas, las cuales mantienen su contenido a niveles muy bajos (inferior a 10^{-11} molar).

Además de los factores internos, actualmente, se sabe que existen otros exógenos, relacionados con el medio ambiente, que conducen a la formación del radical superóxido.

Entre los más conocidos e importantes, cabe citar a los siguientes: radiación ultravioleta, rayos X, ultrasonidos, toxinas químicas, iones metálicos de transición (Fe, Cu) y radiaciones ionizantes.

b) Radical hidroperóxido $HO_2^{\cdot}$ si el radical superóxido capta un protón, se obtiene el radical hidroperóxido que tiene también un carácter reductor.



A su vez, este radical puede formar peróxido de hidrógeno a través de la siguiente reacción:

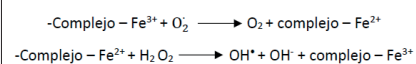


c) Radical hidroxilo $HO^{\cdot}$, al contrario de los radicales anteriores presenta un altísimo poder oxidante. Se forma por reacción del peróxido de hidrógeno con un radical superóxido.



Se la conoce como reacción de Haber-Weiss y su velocidad se ve incrementada enormemente por la presencia de iones Fe^{+3} y Cu^{+2} .

Por otra parte, los iones férricos pueden ser reducidos a ferrosos por el radical superóxido y por la vía de Fenton, en presencia de peróxido de hidrógeno, ser oxidados de nuevo a ión férrico, con formación del radical hidroxilo, tal como se indica seguidamente:



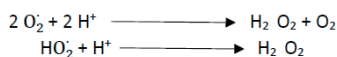
Todas estas reacciones pueden dar idea de la toxicidad indirecta del radical superóxido, ya que *in vivo*, la concentración de hierro y otros metales de transición, pueden alcanzar concentraciones de hasta 10⁻⁴ molar.

En estudios realizados recientemente sobre niveles de consumo de oxígeno de diversas especies animales, en comparación con sus longevidades respectivas, se llegó a la conclusión de que existe una relación inversa entre aquéllos y éstas, en cada especie estudiada. Lo que evidencia que a mayor consumo de oxígeno, mayor probabilidad de formación de radicales libres derivados del oxígeno y, por consiguiente, mayores efectos perjudiciales sobre las células.

Enzimas protectores de los radicales libres

Actualmente se sabe con toda certeza, que la vida de los seres aeróbicos resultaría imposible si no hubieran generado unos mecanismos de neutralización de los radicales libres, sin los cuales, se calcula que la vida de un recién nacido no llegaría a durar más allá de unas pocas horas. Dichos mecanismos están regidos por las siguientes enzimas:

- *Superoxidodismutasas*: Producen la neutralización de los radicales superóxido e hidropéroxido, mediante su conversión en peróxido de hidrógeno, a través de las siguientes reacciones:



De esta manera, se mantiene el nivel de ambos radicales, a unas concentraciones bajísimas, inferiores a 10⁻¹¹ M.

Se conocen dos isoenzimas, de las cuales, una contiene cobre y zinc, siendo inhibida por el anión cianuro y está localizada en el citoplasma; la otra, en cambio, tiene una ubicación mitocondrial, contiene manganeso y es resistente al cianuro.

Las superoxidodismutasas son esenciales para todos los organismos que viven en presencia de oxígeno, habiéndose hecho una serie de investigaciones que demuestran la importancia de este enzima para la supervivencia y longevidad de las diversas especies vivientes.

Así, en 1975 se encontró un mutante de *E. coli*, que a temperaturas elevadas no sintetiza la superoxidodismutasa. Este mutante crece en anaerobiosis a ambas temperaturas (normal y alta), pero no lo hace en aerobiosis a altas temperaturas. De esto parece ser responsable la ausencia de superoxidodismutasa.

Por otra parte, existe una buena correlación entre la vida máxima potencial de diferentes especies de primates y su nivel constitutivo hepático en superoxidodismutasas, como actividad protectora de la longevidad. Los mismos resultados se encuentran si se estudia esta actividad en otros órganos, como cerebro o corazón.

- *Catalasas*: Son hemoenzimas que contienen hierro, siendo capaces de reducir al peróxido de hidrógeno mediante el sistema $\text{Fe}^{+3} \rightarrow \text{Fe}^{+2}$, según la siguiente reacción:



Se encuentran en unos corpúsculos de las células animales llamados peroxisomas. Las catalasas se caracterizan por dar a la reacción acabada de apuntar, una alta velocidad, lo que permite la eliminación del peróxido de hidrógeno, a medida que se va formando. No existe, o por lo menos no se ha encontrado, ninguna relación entre expectativa de vida máxima y actividad de las catalasas.

- *Glutathionperoxidasas*: Son otras enzimas encargadas de la reducción del peróxido de hidrógeno, ubicadas de preferencia en las mitocondrias y cloroplastos. La base proteica de estas enzimas está constituida por el glutatión, un tripéptido formado por ácido glutámico, cisteína y glicina. Se conocen dos isoenzimas, una de las cuales contiene selenio en forma de seleniocisteína; estando el otro exento de este elemento. La proporción de ambas isoenzimas depende del tejido y de la especie. En el hombre, por ejemplo, la variedad con selenio se da en mayor porcentaje en el hígado, habiéndose comprobado que la actividad de las glutathionperoxidasas aumenta con una dieta rica en Se, como oligoelemento.

Cataliza, asimismo, la reducción de los radicales hidroperóxidos y de los ácidos grasos peroxidados. La actividad de las glutathionperoxidasas puede ser aumentada o disminuida en relación a la concentración de selenio de la dieta; así, la alimentación deficiente en selenio produce una disminución de su actividad y con ello, una mayor peroxidación de lípidos, que es uno de los fenómenos tóxicos consecuente a la producción de los distintos derivados del oxígeno. Sin embargo, no se ha encontrado una relación específica entre la actividad de las glutathionperoxidasas y el tiempo de vida máximo de distintas especies.

Además de las tres enzimas mencionadas, se conocen otros compuestos que pueden, asimismo, neutralizar los radicales libres oxidantes. Los principales son:

- Vitaminas reductoras (A, C y E)
- Compuestos con grupos sulfhidrilo
- Ácido úrico
- Protectores de radiaciones
- Inmunostimulantes
- Oligoelementos
- Flavonoides

En otro artículo se comentarán, ampliamente, las propiedades y forma de actuar de dichos compuestos.

Efectos biológicos de los radicales libres

Estudiando la acción que ejercen las radiaciones electromagnéticas intensas sobre el fenómeno vital, Harman y Gersham, llegaron a la conclusión de que la radiación

origina radicales libres, y de que éstos eran la causa directa de multitud de secuelas patológicas. Observaron, en efecto, que muchas alteraciones generadas por las radiaciones, no eran producidas directamente por ellas, sino a través de los radicales libres que se originaban al incidir sobre el agua, descomponiendo alguna molécula de ella. Téngase en cuenta que el componente más abundante de la materia viva es el agua.

De ahí vino la sospecha de que una de las claves del envejecimiento residía, precisamente, en las reacciones químicas generadas durante el proceso de formación de energía celular; al ser el oxígeno el elemento primordial en este proceso, puede adoptar formas de radical que resultan ser sumamente agresivas. Estos radicales pueden ser la causa de multitud de procesos degenerativos, hecho que, por otra parte, ya se ha podido comprobar de forma experimental.

Actualmente se sospecha que el cáncer, arteriosclerosis y envejecimiento podrían tener un origen común: los radicales libres. Administrando antioxidantes, con efectos neutralizantes de radicales libres, a diversos animales de experimentación, los resultados han

sido muy interesantes, al conseguirse un aumento notable de la duración de la vida media de ellos.

También van siendo prometedores los resultados obtenidos con dichos antioxidantes en tratamiento de las enfermedades articulares.

Por otra parte, se sabe que los lípidos insaturados, las proteínas y los ácidos nucleicos (ADN y ARN), son los componentes celulares más sensibles a los efectos de los radicales libres. Aunque el peróxido de hidrógeno y los radicales superóxido e hidroperóxido, puedan presentar efectos nocivos, el mayor problema parece deberse a la formación del radical hidroxilo. Así, la base bioquímica del efecto de este radical sobre el ADN, verosíblemente deba atribuirse a la peroxidación y consiguiente modificación química de sus bases nitrogenadas. El efecto sobre las proteínas se debe, en especial, a la oxidación de los grupos sulfhidrilo, que son convertidos en grupos disulfuro (-SH -S-S-). En lo referente a la acción sobre los lípidos insaturados, se cree que el radical ataca a los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos y otros componentes grasos de las membranas celulares, formando

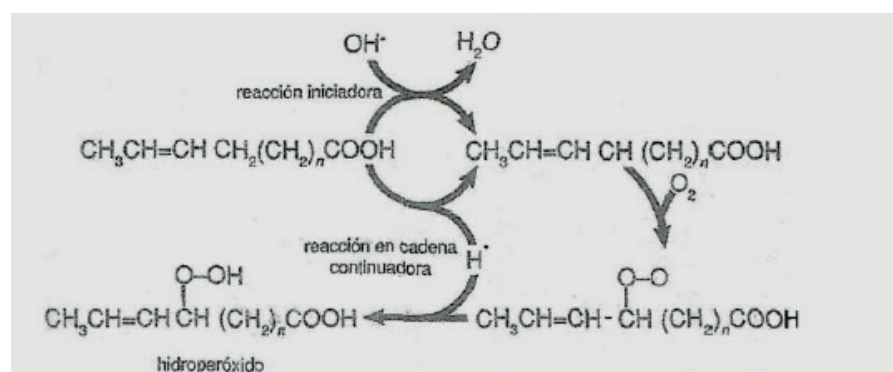


Figura 1. Mecanismo de peroxidación de los lípidos insaturados propuesto por Stater y Benedetto

hidroperóxidos. Como consecuencia de esta peroxidación aumenta, por una parte, el carácter hidrofílico de los lípidos, lo que lleva a un cambio de la permeabilidad selectiva de las membranas celulares; por la otra, los hidroperóxidos formados, así como sus productos de desdoblamiento, son potentes inhibidores de muchos enzimas, con los que resulta alterada la bioquímica celular. En la Fig. 1 se indica el mecanismo propuesto por Stater y Benedetto, para explicar la peroxidación de los lípidos insaturados por el radical hidroxilo.

RADICALES LIBRES Y LONGEVIDAD

Cara al futuro, uno de los grandes retos científicos, será el de aprender a distinguir entre los efectos negativos y los positivos (que también los tienen) de los radicales libres, anulando aquellos en lo posible y estimulando, por otra parte, las facetas positivas. La bioquímica va a representar aquí, un papel importante y a la vez difícil, ya que las reacciones de los radicales libres, además de muy complejas, son de una duración efímera. Hoy por hoy, incluso recurriendo a los más sofisticados métodos tecnológicos, resulta extraordinariamente complicado dilucidar cómo transcurren los procesos bioquímicos en los que intervienen radicales libres. Por otra parte, tienen una misión muy importante en la evolución de las especies, al provocar gran número de mutaciones que son fundamentales para su progreso biológico. Cabe destacar, asimismo, que la función clorofílica, mediante la cual, los vegetales sintetizan materia orgánica a partir de otras de origen inorgánico, tiene lugar a través de radicales formados por el concurso de la energía

solar. También, ciertos leucocitos ejercen sus funciones defensivas contra microorganismos indeseables y patógenos, mediante reacciones radicalarias; las inflamaciones que se producen, como consecuencia de una reacción defensiva del organismo, podrían tener su origen, cuando menos en parte, en los radicales formados. En este sentido, se está ensayando el tratamiento de respuestas autoinmunes exageradas, mediante la aplicación local de superoxidodismutasas.

Aunque el envejecimiento sea una consecuencia del paso del tiempo, y la duración de la vida está regida por unos genes de longevidad, resulta que éstos quedan muy influenciados por las condiciones ambientales, las cuales tienen una importancia decisiva en el proceso del envejecimiento. Dichas condiciones ambientales generan radicales libres que provocan mutaciones en las células y, muy especialmente, en su código genético. Afortunadamente, los seres vivos han desarrollado una serie de enzimas captoras de radicales que, en condiciones normales, los van neutralizando a medida que se forman y mantienen sus niveles a unas concentraciones muy bajas. Este hecho permite sugerir que dichas enzimas actúan como mecanismos naturales protectores de los genes responsables de la longevidad. Por lo que cuanto mayor sea la actividad de las enzimas antirradicales, mayor será la expectativa de vida. Cutler propuso una fórmula para expresar la longevidad de una especie.

$$\text{Longevidad} = K \frac{\text{Reacciones protectoras}}{\text{Velocidad específica del metabolismo}}$$

K es una constante de la especie.

Es decir que la longevidad está controlada por la producción de distintos derivados del oxígeno, como consecuencia del metabolismo, y las enzimas protectoras sobre estos compuestos.

De esta fórmula propuesta por Cutler, se pueden deducir toda una serie de consecuencias prácticas. El numerador de la ecuación resulta totalmente lógico y claro, ya que cuanto mayor sea la proporción de enzimas protectoras, tanto menor será el daño causado por los radicales. En lo referente al denominador, las consecuencias a deducir, aunque lógicas, no resultan tan rotundas, en especial, si se toma como punto de referencia la especie humana.

Ciertamente, las especies con un metabolismo exacerbado, presentan unas vidas medias cortas. En el hombre, sin embargo, el metabolismo puede variar entre un amplio ámbito de valores, que depende de una serie de factores relacionados con la manera de vivir de cada individuo (trabajo, actividad, costumbres, deportes). Si desarrollar una baja actividad resulta contraproducente para la salud y longevidad, lo mismo cabe decir de un exceso de ella. En esto, la virtud sigue estando en el término medio, pues todos los extremos resultan ser negativos. Desde el enfoque médico y geriátrico, no son aconsejables, por ejemplo, los deportes de competición, en los que se exija al practicante un elevado esfuerzo. Salvo excepciones que confirman la regla, los grandes campeones en esa clase de deportes, no se distinguen por alcanzar grandes y fecundas longevidades.