

## Estrés oxidativo y el papel del ciclo del Glutati6n

Autor: Sara Ayll6n y Marta Oliv6

En animales de alta producci6n o durante per6odos de alto estr6s, los procesos metab6licos celulares del organismo aumentan, incluidos los procesos oxidativos dando lugar a una gran liberaci6n de radicales libres.



Los radicales libres cumplen una importante funci6n en varios procesos homeost6ticos, como intermediarios en reacciones de oxidaci6n-reducci6n (redox) esenciales como la destrucci6n de microorganismos por fagocitosis, la s6ntesis de mediadores inflamatorios y la

detoxificaci6n. Una concentraci6n baja de radicales libres es beneficiosa e incluso indispensable; sin embargo, en cantidades excesivas son t6xicos, ya que al oxidar mol6culas biol6gicas las alteran y desencadenan trastornos en el metabolismo celular.

Dado que los radicales libres se producen constantemente durante los procesos metab6licos, la c6lula ha desarrollado un poderoso y complejo sistema de defensa para limitar la exposici6n a estos agentes, el **sistema antioxidante end6geno**.

### Estr6s oxidativo y sus consecuencias

El estr6s oxidativo es, **por definici6n**, un desequilibrio entre la producci6n de radicales libres y la capacidad antioxidante del organismo, tanto para evitar su formaci6n como para destruirlos una vez producidos.

El estr6s oxidativo produce lesi6n celular, trastornos fisiol6gicos y patol6gicos y est1 directamente relacionado con la **respuesta inflamatoria**. La **interrupci6n de la funci6n de barrera intestinal** causa efectos nocivos y provoca la exposici6n del hu6sped a ant6genos y bacterias luminales, lo que provoca m1s estr6s oxidativo e inflamaci6n.



Los animales j6venes son especialmente vulnerables al estr6s oxidativo, porque su intestino a1n no est1 completamente desarrollado y f1cilmente aparecen da1os en la morfolog1a del intestino delgado y la funci6n de barrera intestinal se ve afectada. Adem1s, en el caso de los lechones, el destete desencadena un estr6s psicol6gico, social, inmunol6gico y nutricional que agrava esta situaci6n. El estado fisiol6gico, social, inmunol6gico y nutricional de las aves est1 continuamente desafiado, especialmente en el arranque.

Además, el **estrés por calor** puede alterar la integridad de la barrera intestinal a través de mecanismos que incluyen inflamación y estrés oxidativo.



Las cerdas hiperprolíficas tienen altas demandas metabólicas en la gestación y la lactación. La velocidad de oxidación aumenta a medida que se eleva la tasa de metabolismo. El estrés oxidativo provoca la aparición de trastornos reproductivos, como abortos espontáneos, un desarrollo embrionario anormal, anovulación y restricción del crecimiento fetal (*Poston et al., 2011*). Las cerdas con un alto estrés oxidativo tienen menos lechones nacidos vivos (9,6 vs 11.2) y menor peso de la camada al nacimiento (13,3 kg vs 16,6 kg) (*Zhao et al., 2013*).

## Sistema antioxidante endógeno y antioxidantes de la dieta

Con el fin de hacer frente a los efectos dañinos de los radicales libres, el organismo tiene mecanismos de protección y complejos antioxidantes en las células. Estos mecanismos endógenos funcionan en tres niveles: **prevención** de la formación de radicales libres, sistemas de **depuración** de radicales libres con antioxidantes y **reparación** de las moléculas dañadas.

En una situación normal, los RL son eliminados por los **antioxidantes endógenos** producidos naturalmente por el organismo y la célula está protegida. Pero cuando existen factores de estrés se produce un aumento de la producción de radicales libres y los antioxidantes presentes naturalmente se ven superados y se interrumpe el equilibrio dando lugar al estrés oxidativo y afectando a la productividad. Si se produce un agravamiento de los factores de estrés, la capacidad antioxidante se ve completamente superada y los efectos negativos de los radicales libres son demasiado importantes y se vuelven irreversibles, pudiendo causar enfermedad.

Entre los antioxidantes podemos destacar los sistemas antioxidantes enzimáticos, que incluyen a la catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y los sistemas no enzimáticos como las vitaminas A, C y E, flavonoides, carotenoides y algunos metabolitos de bajo peso molecular como el glutatión en su forma reducida (GSH).

Las **enzimas** antioxidantes constituyen la **primera línea de defensa celular endógena** frente al daño oxidativo.

- Actúan específicamente sobre los RL, degradándolos a moléculas menos nocivas. La actividad de estas enzimas debe estar en equilibrio REDOX intracelular. Los sistemas enzimáticos, son de tipo inhibitorio, reductores o neutralizantes, y reparadores. Por ejemplo, la oxidasa del NADPH, el superóxido dismutasa, la catalasa y el **glutatión peroxidasa**, así como enzimas reparadoras como lipasas, transferasas y proteasas.
- Normalmente usan como cofactores oligoelementos como el cinc, el magnesio y el cobre.

Además, existe una **segunda línea de defensa** compuesta por moléculas no enzimáticas que actúan sobre los radicales libres.

- **Antioxidantes preventivos.** Encargados de secuestrar a los iniciadores del proceso oxidativo, tales como Fe y Cu, los cuales aceleran la formación de RL. Por ejemplo, la transferrina, lactoferrina y la ceruloplasmina.
- **Antioxidantes secuestradores de RL.** Inhiben la cadena de reacción y propagación en la formación de radicales libres, como el ácido úrico o la bilirrubina.

Los sistemas de defensa antioxidante deben actuar en conjunto para formar un sistema íntegro donde la dieta es una fuente importante de microelementos para la síntesis de enzimas antioxidantes. En este sentido, varios metales (Cu, Zn, Se, Mn y Fe) participan como componentes o cofactores de enzimas antioxidantes. Además, las vitaminas, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -caroteno y ácido fólico, actúan también como captadores de RL.

**Las vitaminas A, C y E y el selenio** son las más habitualmente empleadas en la dieta. **La Vitamina E** es la principal suplementación para aumentar la estabilidad oxidativa en las células. Las propiedades de defensa antioxidante del **selenio** se asocian a su papel como parte de la enzima glutatión peroxidasa, que ayuda a regenerar la vitamina E en el organismo.

Entre los **fitoquímicos** se han identificado hasta 8.000 estructuras fenólicas con propiedades antioxidantes: simples, como el ácido fenólico, un poco más complejas, como los flavonoides, que son los más abundantes, y estructuras muy polimerizadas, como los estilbenos y lignanos.

Finalmente, los **oligoelementos** no han recibido la misma atención como micronutrientes antioxidantes debido al estrecho margen entre déficit y toxicidad. Sin embargo, el zinc, el selenio y el hierro han cobrado interés. Por ejemplo, el zinc recicla las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno y, además, regula los niveles del superóxido dismutasa; el hierro, en cambio, actúa como cofactor de la catalasa; todas enzimas importantes en el sistema antioxidante. No obstante, por la capacidad de los oligoelementos de transferir electrones también pueden iniciar reacciones oxidativas.

## El papel del ciclo del glutatión

Los antioxidantes aportados en la dieta se pueden consumir en pocas reacciones antioxidantes. En cambio, los antioxidantes endógenos entran en ciclo Redox, para cientos o miles de reacciones antioxidantes. Entre estos, el sistema del glutatión es uno de los más poderosos.

**El glutatión, o glutatióna o glutatión reducido (GSH)** una molécula muy abundante en el organismo, ya que muchas reacciones bioquímicas celulares requieren de un estado reducido. Se trata de un tripéptido formado por glutamato, cisteína y glicina. Todas las células sintetizan Glutatión, pero especialmente el hígado (7 – 10 veces más).



Como antioxidante, es uno de los principales antioxidantes celulares endógenos, representando el 80% de las defensas antioxidantes en el cuerpo.

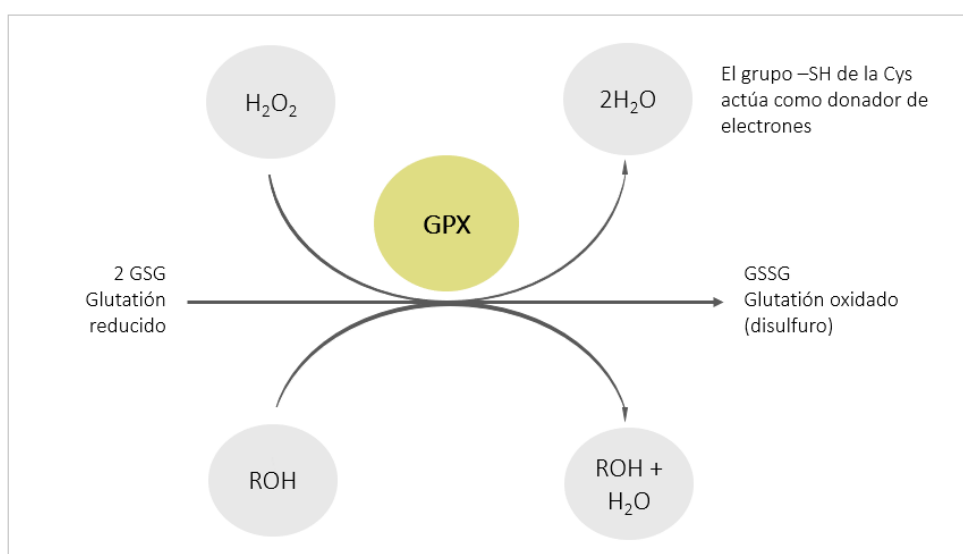
- Participa en la neutralización de RL como donante de electrones (grupo SH de la cisteína).
- Mantiene los antioxidantes exógenos como vitaminas E y C en su forma reducida (forma activa).
- Detoxifica xenobióticos, solubilizándolos para su excreción por bilis.
- Mantiene el equilibrio oxidativo de los hepatocitos y eritrocitos.
- Es esencial para el funcionamiento del sistema inmunitario: modulación de la presentación de antígenos a linfocitos, la proliferación y apoptosis de linfocitos.
- El agotamiento de los niveles de glutatión tisulares da lugar a la peroxidación de los lípidos de membrana.
- Tiene un papel fundamental en reacciones metabólicas y bioquímicas como síntesis y reparación de ADN, síntesis de proteínas, de prostaglandinas, transporte de aminoácidos y activación de enzimas.

Además, controla la permeabilidad de la membrana y el transporte de aminoácidos, funciona como coenzima, interviene en el proceso de apoptosis y síntesis de proteínas, ADN y ARN, sirve como almacenamiento y transporte de cisteína, además de regular la formación y el mantenimiento de la forma activa de ciertas enzimas.

El glutatión está involucrado en dos tipos de reacciones:

- Interacción no enzimática con radicales como el anión superóxido, óxido nítrico y radical hidroxilo.
- Proporcionando un electrón para la reducción de peróxidos en la reacción catalizada por la enzima Glutatión Peroxidasa-GPx (Figura 1). El producto final de la oxidación de GSH es glutatión oxidado (GSSG), que es regenerado por el glutatión reductasa (GR).

Figura 1. Ciclo antioxidante del glutatión



Durante las reacciones antioxidantes, el glutatión no es consumido, sino que es reciclado mediante la enzima Glutatión reductasa y así puede de nuevo ser utilizado cuando se requiera (Figura 2). La relación GSSG/GSH en la célula es un factor clave para mantener el equilibrio oxidativo y en condiciones normales más del 90% es GSH. Es importante que la célula mantenga altos niveles de glutatión reducido y un bajo nivel de disulfuro de glutatión oxidado.

