

CAPÍTULO 5. - RADICALES LIBRES DE OXIGENO

RADICALES LIBRES: La vida en el planeta Tierra depende fundamentalmente del Oxígeno, la vida de los humanos no sería posible sin oxígeno pero también algunas de las sustancias que produce tienen efectos lesivos que interesa conocer.

Un radical libre es una molécula o un fragmento de molécula que tiene en su órbita externa uno o más electrones desapareados lo que les hace altamente reactivos. Tienen una vida media muy corta del orden de milisegundos lo que les condiciona a ser activos en una zona muy próxima al lugar de producción. Su representación gráfica es la de " R· " siendo el punto el indicador del electrón libre. Los más importantes el Radical Superóxido ($\cdot O_2^-$) el Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) y el Radical Hidroxilo ($\cdot OH$).

Estas sustancias son productos normales del metabolismo humano, que intervienen de forma limitada en aspectos relacionados con la actividad física, en la cadena de transporte de electrones mitocondrial, en reacciones en las que intervienen las oxidasas y oxigenasas, en el transporte de oxígeno por la hemoglobina etc.

5.1 INTRODUCCIÓN

La existencia de estos radicales libres es normal, el problema surge cuando se producen en exceso, se liberan al medio extracelular o se produce un defecto en su neutralización. En todos los procesos biológicos se debe de producir un estado de equilibrio, un "Stady State". A partir de este punto de vista la salud sería un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes.

Los Radicales Libres de Oxígeno (RLO) se producen en procesos fisiológicos normales tales como la inflamación, el envejecimiento y defensas bacterianas. Los antioxidantes enzimáticos son sustancias naturales que se producen habitualmente y catalizan reacciones para neutralizar la actividad de los RLO

5.1.1 RLO Y PATOLOGÍAS

Los RLO también aparecen en situaciones anormales, un gran número de enfermedades, entre ellas las neoplasias los procesos isquémicos y en fenómenos relacionados con la polución medioambiental.

Tabla 5.1.2 pag 2

5.1.2 RLO Y PRINCIPIOS INMEDIATOS

Los RLO actúan de diferentes formas sobre los principios inmediatos:

Hidratos de Carbono. Si bien los monosacáridos, glucosa manosa o manitol, los polisacáridos pueden ser destruidos por la acción de los RLO.

Lípidos. Hay básicamente una doble acción. Por un lado la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana y de los orgánulos intracelulares puede destruir la célula y al producirse esto provocar edemas y alterar la permeabilidad endotelial, produciendo además sustancias quimio-atractivas.

Proteínas. En este caso su acción es más compleja variando según los aminoácidos componentes. Se pueden producir alteraciones estructurales y funcionales, afectando al funcionamiento de enzimas produciendo roturas celulares (Colágeno por ejemplo), interviniendo en proteínas de la inflamación transformando la hemoglobina en

metahemoglobina..... La acción de los RLO sobre los ácidos nucleicos estaría en la base de los procesos de envejecimiento y en los de la carcinogénesis.

5.1.3 RLO Y ACTIVIDAD FÍSICA

5.1.3.1 ANTIOXIDANTES

La práctica del ejercicio físico intenso origina una reacción de stress oxidativo. Esto es fácil de entender porque el metabolismo aumenta de forma considerable y en consecuencia la producción de radicales libres. Pero los mecanismos de adaptación a la actividad física también hacen que haya un incremento de los enzimas antioxidantes. Parece que las lesiones, que pueden abarcar a diferentes sistemas, se producen por encima del umbral anaeróbico (José Viña Ribes 1991) Los mecanismos antioxidantes no son solo enzimáticos, los no enzimáticos los podríamos clasificar en endógenos y exógenos.

Tabla pag 4

La mayoría de ellos son muy poco tóxicos y parece que podrían ser utilizados de forma preventiva. **Es a partir de este tipo de criterios desde donde se han postulado las megadosis de ciertas vitaminas, C y E, como planteamiento frente a los radicales libres de oxígeno.**

Entre las sustancias que actúan neutralizando a los RLO, hay que hacer mención a algunos de ellos y a sus características:

- . Las Superóxido Dismutasas que en ciertas circunstancias también pueden actuar como oxidantes
 - . La catalasa que intracelularmente convierte el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua.
 - . El ciclo del glutatión con la glutatión peroxidasa y reductasa, de gran importancia diagnóstica ya que la oxidación del glutatión es proporcional a los niveles de lactato.
 - . La Haptoglobina
 - . La Hemopexina
 - . La ceruloplasmina que puede actuar por diversos mecanismos
- Otras sustancias actúan como limpiadoras (Scavanger), reacción con los RLO convirtiéndolos en sustancias menos tóxicas.
- Vitamina E con una acción eficaz en las membranas celulares

- *Carotenos con una acción similar pero menos fuerte*

Vitamina C que también puede actuar como oxidante con tasas de hierro tisular elevado.

Acido Úrico, que por otra parte aumenta con la actividad física

Monosacáridos como la Glucosa

Aminoácidos como la cisteína y taurina

Coenzima Q

Selenio

Resulta evidente que el tema de los radicales libres y el deporte está dando sus primeros pasos, se están conociendo algunos de los mecanismos de producción de las lesiones celulares en los esfuerzos de máxima intensidad, también podrían ser buenos indicadores de la intensidad de la actividad física o incluso de los márgenes de sobrecompensación. Poder determinar sustancias que nos indiquen con precisión el daño celular podría actuar como indicador del eje Volumen/Intensidad del ejercicio.

5.3.1.1 FATIGA Y ANTIOXIDANTES

El ejercicio muscular produce radicales libres de oxígeno en el músculo principalmente por la respiración mitocondrial aumentada. Pero además, por la activación del ciclo de la Xantina oxidasa, por el metabolismo de los prostanoïdes, y por la producción de radicales mediados por calcio.

Los principales radicales que se producen por la contracción muscular son: Superóxido (O₂⁻) / Hidrógeno peróxido (H₂O₂) / Óxido nítrico (NO) / Radicales hidroxilo (HO).

Estos oxidantes pueden modificar macromoléculas en la célula incluyendo ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Este estrés oxidativo, ocurre cuando hay un desbalance entre la cantidad de oxidantes y la de "defensas" antioxidantes. Además del daño a lípidos, proteínas y DNA en los miocitos, hay evidencia de que este estrés oxidativo puede contribuir a la fatiga muscular y a una inhibición enzimática en el metabolismo energético.

Los dos principales tipos de antioxidantes endógenos son: 1) enzimáticos; superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX) y catalasa (CAT). Y 2) no-enzimáticos; p.e.; glutatión (GSH).

5.3.1.2 ENTRENAMIENTO Y ACTIVIDAD ENZIMÁTICA ANTIOXIDANTE MUSCULAR.

La capacidad antioxidante del músculo esquelético parece que está bien correlacionada con la capacidad metabólica oxidativa. Se ha visto que los músculos esqueléticos con capacidades oxidativas más altas tienen mayor capacidad antioxidante que músculos con menor capacidad oxidativa. El sistema antioxidante de los mamíferos parece que se adapta en respuesta a la exposición crónica a los oxidantes.

En general, hay muchas evidencias de que el entrenamiento de resistencia aumenta la actividad enzimática antioxidante en el músculo. Aumenta claramente la actividad de la SOD y la GPX en el músculo, sobre todo el ejercicio de alta intensidad. Parece que no aumenta la CAT.

5.3.1.3

ENTRENAMIENTO Y GLUTATIÓN MUSCULAR.

El Glutatión tiene un papel muy importante en el mantenimiento del balance oxidativo, por su función antioxidante.

Hay claras evidencias de que el entrenamiento de resistencia aumenta el contenido de Glutatión en el músculo y con ello la "reserva antioxidante". Especialmente el entrenamiento de alta intensidad y larga duración. (Estudios in vitro muestran claramente que el entrenamiento de resistencia produce un aumento en la capacidad antioxidante en el músculo esquelético y que este aumento tiene un significado fisiológico pues estos músculos con más antioxidantes experimentan menos daño oxidativo que los otros después de exponerlos a stress oxidativo artificial o al creado después de un ejercicio intenso. Es decir, tienen una mayor protección contra el stress oxidativo, lo cual implicaría una protección contra la posible fatiga muscular producida por los oxidantes.) Falta por conocer más exactamente el papel y los efectos a nivel muscular de los antioxidantes exógenos no enzimáticos (p.e: **beta-carotenos**, vitamina C, etc), así como los cambios en los niveles musculares de esos antioxidantes tras ejercicio, agudo y/o crónico.

5.4 ANTIOXIDANTES Y EJERCICIO. Aspectos clave. Jan Karlson.

1. El metabolismo celular no es solo una cuestión de fermentación y oxidación a nivel de la célula, también en estas reacciones se desarrolla la formación de radicales libres.
2. La formación de radicales libres es un proceso que ocurre en la totalidad de las células, y en muchos casos es sinónimo de aparición de metabolitos extremadamente reactivos cuya relación de formación de oxígeno es del orden del 3 al 15 %.
3. Si no se limpia (neutraliza), esta reacción se puede reactivar de una forma incontrolada, dando como resultado descomposición y lesión celular, amenazando de esta forma a la célula. Pero los radicales son también necesarios para formar productos celulares, así como para la regeneración.
4. La "RADICAL SCAVENGING" (limpieza - neutralización de radicales libres) es una reacción bioquímica, donde las características pro-oxidantes de los radicales son reducidas por medio de diversas sustancias químicas, con y sin enzimas; Son los ANTIOXIDANTES y los ENZIMAS ANTIOXIDANTES.
5. Muchos de los procesos metabólicos se desarrollan en las capas lipídicas de las membranas de la célula; la primera actividad antioxidante es transportar fuera los antioxidantes por medio de la defensa antioxidante lipido-soluble.
6. La segunda línea de defensa antioxidante se encuentra en la fase acuosa del Citosol y está basada en la solubilidad de los antioxidantes.
7. La única tarea de alguna de estas "vitaminas" es de actuar como antioxidantes; mientras que la ubiquinona ("Vitamina Q"), es la más central y crucial antioxidante, también actúa como un coenzima (Coenzima Q, o Coenzima Q10), dentro de la mitocondria, entre el ciclo del ácido cítrico y la cadena respiratoria.
8. Como una coenzima, la ubiquinona ("Vitamina Q"), facilita la entrada de electrones de la mitocondria dentro de los sistemas antioxidantes y además mantiene el resto del mecanismo antioxidante reducido, manteniendo el sistema alerta.
9. La "Vitamina Q" es también utilizada como un catalizador para la función de antioxidante de la Vitamina E, la de mayor actividad antioxidante en relación con los lípidos.
10. En la descarga de la Vitamina E y el aumento de la actividad antioxidante dentro de la fase en el agua interviene la Vitamina C que tiene una función especial con respecto a la Vitamina E en la interfase entre lípidos y agua. A partir de ella reaccionarse con la Vitamina P, metabolitos antioxidantes, glutatión y diferentes sistemas enzimáticos antioxidantes. Los antioxidantes implicados en este mecanismo son denominados como el ciclo Vitamina Q-E-C.
11. Las Vitaminas E y C son nutrientes esenciales, que deben estar presentes en la dieta en cantidades suficientes. La "Vitamina" Q, sin embargo puede ser sintetizada en todos los órganos y sistemas celulares investigados en relación con los antioxidantes. La ratio de formación no está siempre relacionada con la cantidad de Vitamina Q por lo que la ingesta de ubiquinona tiene importancia en la cantidad orgánica de la misma. Esta es la razón para llamar ubiquinona a la Vitamina Q

12. Una incontrolada formación de radicales libres amenazará a los componentes celulares. Ellos constituyen los compuestos celulares como son los lípidos y predominantemente, la fracción de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), las estructuras tipo condroitín, incluyendo ácido hialurónico y estructuras del genoma como el DNA y RNA. La peroxidación de lípidos puede llegar a auto-generar el fenómeno de reacción en **cascada**. La reacción en cascada dañará severamente la capa de los lípidos, incluyendo las membranas celulares, y causando de esa manera la descomposición celular y la muerte, además de la invasión de leucocitos. En un proceso antiinflamatorio, y posteriormente se produce una lesión por sobreuso.

13. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), existen en diferentes grupos de series, dos de ellos son nutrientes esenciales (OMEGA- 3) y (OMEGA-6). En 1920, fueron identificados con el sobrenombre de “ Vitamina F”. Estas series de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), están ligados también a los ácidos grasos esenciales (EFA.

14. Nuestra dieta favorece más el consumo de ácidos grasos (Omega -6) (“Vitamina A F, 2), que él (Omega -3) (Vitamina F, 1). La ratio es aproximadamente 30:1, comparado con la ratio 5:1 en poblaciones de dieta mixta, la cual incluye pescado y depredadores de pescado. Es estimado, que la relación 1:1 existía hace 10000-50000 años. La dieta actual favorece la intensificación de ingesta de uno de los ácidos grasos Omega-6 el Acido Araquidónico, que es el precursor de la más agresiva y dolorosa serie de Prostaglandinas, relacionada con severos procesos antiinflamatorios. (Cascada del Acido Araquidónico)