
Els radicals lliures. Els seus efectes sobre les estructures biomoleculares i sobre la salut de l'individu

Free radicals. Their effects on biomolecular structures and human health

RAMON SEGURA

Catedràtic emèrit de fisiologia
de la Universitat de Barcelona
Membre numerari
de la Reial Acadèmia
de Medicina de Catalunya

ÍNDEX

Resum	4
Naturalesa, formació i dinàmica dels radicals lliures	6
Efectes beneficiosos dels radicals lliures	8
Fagocitosi	8
Formació d'icosanoides	9
Efectes indesitjables dels radicals lliures, tòxics	10
Processos d'isquèmia/reperfusió	10
Homocisteïna, radicals lliures i aterosclerosi	11
Radicals lliures i alteracions de la vista	12
Efectes dels radicals lliures sobre els àcids grassos	15
Radicals lliures i malalties del sistema cardiovascular	16
Oxidació de lipoproteïnes i aterosclerosi	17
Àcids nucleics - ADN/ARN	19
Antioxidants	21
Vitamina E	21
Vitamina C	22
Sistemes antioxidants	24
Sistemes enzimàtics amb capacitat antioxidant	24
El sistema del glutatió	25
Antioxidants de caràcter no enzimàtic	26
Les plantes com a font d'antioxidants	28
Per saber-ne més	33

RESUM: Els radicals lliures són espècies químiques que contenen un o més electrons desparellats en l'òrbita més perifèrica d'alguns dels seus components (habitualment oxigen o nitrogen). Aquests radicals presenten una càrrega electrònica variable: pot ser neutra, electronegativa o electropositiva. Els radicals lliures més estudiats són aquells en què participa l'oxigen, el qual, juntament amb diversos compostos oxigenats que no tenen acció directa com a radicals lliures però que poden donar lloc a la formació d'aquests, s'inclouen dintre de les anomenades espècies reactives d'oxigen (ERO). Els radicals lliures tenen una gran reactivitat química ja que busquen molt àvidament incorporar l'electró que necessiten, a partir d'altres compostos. En general, com més simple és la seva estructura molecular més breu és la vida del radical lliure.

Aquests tipus de radicals es formen en una gran diversitat de situacions i els seus efectes poden resultar beneficiosos o bé perjudicials per al nostre organisme. Entre els primers, cal esmentar la seva participació en els mecanismes de defensa ja que permeten que els glòbuls blancs, o leucòcits, de caràcter fagocític més importants puguin formar un dels bactericides més potents, l'hipoclorit (la base del lleixiu); per altra banda, determinades espècies reactives d'oxigen tenen un paper fonamental en l'activació de les vies implicades en la síntesi de prostaglandines, tromboxans i leucotriens. Els radicals lliures estan també implicats en processos que tenen efectes indesitjables per al nostre cos, atesa la seva toxicitat. Els radicals lliures poden contribuir a alterar diversos tipus de biomolècules, amb què es pertorba el normal funcionament de nombrosos sistemes corporals i s'afecta, així, la capacitat funcional de l'individu.

Les espècies reactives d'oxigen (en les quals s'inclouen els radicals lliures) poden afectar els hidrats de carboni (alterant el sistema immunitari), les proteïnes (pertorbant el normal funcionament dels sistemes de transport i els processos de senyalització cel·lular), els àcids grassos poliinsaturats (modificant les característiques de les membranes cel·lulars o la coberta de les lipoproteïnes), els àcids nucleics (amb la possibilitat de provocar mutacions en el codi genètic)... Des del punt de vista clínic, els radicals lliures estan relacionats amb el desenvolupament i la progressió d'una significativa sèrie de patologies, que van des de l'artritis reumatoide fins al xoc cardiovascular, passant per la degeneració macular senil, les cataractes, les complicacions postisquèmiques, etc. D'aquestes situacions, al llarg del text es fa una detallada descripció de la implicació dels radicals lliures en els processos d'isquèmia/reperfusió, en l'autooxidació de l'homocisteïna i el seu paper en l'aterosclerosi, en el desenvolupament i progressió de les cataractes i de la degeneració macular senil i les seves repercussions sobre la capacitat visual, en l'oxidació dels àcids grassos poliinsaturats amb la consegüent afectació de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) i subsegüent implicació en el procés ateromatós, en l'afectació d'alguns dels components dels àcids nucleics (fonamentalment de l'àcid desoxiribonucleic), cosa que pot donar lloc a canvis puntuals o mutacions.

Ateses les particulars característiques dels radicals lliures i, en general, de les espècies reactives d'oxigen, el nostre organisme ha desenvolupat diferents estratègies encaminades a protegir-se enfront dels efectes d'aquells. Un considerable nombre de proteïnes i de molècules de petites dimensions participen en la defensa de l'organisme contra l'acció agressiva dels derivats tòxics de l'oxigen i constitueixen el que s'anomenen antioxidants o sistemes antioxidants. Es distingeixen dos tipus d'antioxidants: a) Els de tipus bloquejant o neutralitzadors, de caràcter no enzimàtic, que eviten la propagació en cadena de les reaccions d'oxidació. Aquests tipus de compostos són substàncies fàcilment oxidables que actuen subministrant un àtom d'hidrogen, el qual conté un sol electró a la seva òrbita, per tal d'incorporar-lo a l'orbital del radical que té un electró desparellat. En aquest grup trobem els carotenoides, la vitamina C, la vitamina E, la bilirubina, el glutatió, la cisteïna, l'àcid úric, etc. b) Els de tipus preventiu, que redueixen la formació de radicals lliures ja que descomponen alguns dels compostos precursors d'aquests. Aquests tipus de sistemes antioxidants transformen els radicals lliures en estructures moleculars menys, o gens, agressives i, majoritàriament, corresponen a sistemes enzimàtics presents a les diferents cèl·lules del nostre organisme. Formen part d'aquest grup la superòxid-dismutasa, la catalasa, la glutatió-peroxidasa, la glutatió-reductasa i la glutatió-S-transferasa.

Les plantes constitueixen una font molt important d'antioxidants ja que sintetitzen centenars de compostos diferents destinats a protegir-se dels efectes nocius dels radicals lliures que es generen com a conseqüència dels processos associats a la fotosíntesi. Aquests compostos, de tipus fitoquímic, mostren estructures moleculars molt semblants entre si, però a la vegada presenten una gran varietat i diversitat química a causa de la necessitat d'haver d'adaptar-se a diferents ambients i circumstàncies i de la d'haver de protegir les plantes enfront de l'acció de radicals lliures molt diversos.

PARAULES CLAU: espècies reactives d'oxigen, radicals lliures, oxidació, prooxidants, antioxidants.

ABSTRACT: Free radicals are chemical species that have one or more unpaired electrons in the most distal orbital of some of their components (usually oxygen or nitrogen). They have a variable electronic charge that may be neutral, electropositive or electronegative. The free radicals most extensively researched are those containing oxygen which, together with various oxygenated compounds that have no direct action as free radicals but that may lead to their formation, are included among the so called "reactive oxygen species" (ROS). Free radicals have a very high chemical reactivity since they avidly seek to acquire the electron which they are lacking from other compounds. Generally speaking, the simpler the molecular structure of a free radical, the shorter its life.

Radicals of this type are formed in a wide variety of situations and their effects may be beneficial or harmful to our body. The beneficial effects include their participation in our defence mechanisms, allowing the most important phagocytic white blood cells or leukocytes to form one of the most powerful bactericides, hypochlorite (the basis of lye); moreover, certain reactive oxygen species play a fundamental role in the activation of the pathways involved in the synthesis of prostaglandins,

thromboxanes and leukotrienes. Free radicals are also involved in processes that have undesirable effects on our organism, however, due to their toxicity. They may help to change various types of biomolecules, disrupting the normal functioning of many of the body's systems and consequently affecting the individual's functional capacity.

The reactive oxygen species, which include free radicals, may affect carbohydrates (altering the immune system), proteins (disrupting the normal functioning of the transport systems and the cellular signalling processes), polyunsaturated fatty acids (modifying the characteristics of cell membranes or the outer cover of lipoproteins), and nucleic acids (with the danger of inducing mutations in the genetic code), among other substances. From the clinical standpoint, free radicals are connected with the development and progression of a significant set of disorders that range from rheumatoid arthritis through senile macular degeneration, cataracts, post-ischaemic complications, etc. to cardiovascular shock. In relation to these conditions, this paper gives a detailed description of the involvement of free radicals in the ischaemia/reperfusion processes, in the auto-oxidation of homocysteine and its role in atherosclerosis, in the development and progression of cataracts and of senile macular degeneration and their effects on visual capacity, in the oxidation of polyunsaturated fatty acids with the consequent effects on low density lipoproteins (LDL) and the subsequent involvement in the atheromatous process, and in the disruption of some of the components of nucleic acids (mainly deoxyribonucleic acid) that may lead to isolated changes or mutations. Due to the peculiar characteristics of free radicals and, generally, of the reactive oxygen species, our body has developed various strategies addressed to protecting itself against their effects. A substantial number of proteins and small molecules participate in the defence of our organism against the aggressive action of the toxic derivatives of oxygen, forming what are called antioxidants or antioxidant systems. Two types of antioxidants may be distinguished:

a) The blocking or neutralizing type, of non-enzymatic character, which prevents the chain-reaction propagation of the oxidation processes. The antioxidants of this type are substances that are easily oxidable and that act by providing a hydrogen atom which contains a single electron in its orbital, adding it to the orbital of the radical that has an unpaired electron. This group includes the carotenoids, vitamins C and E, bilirubin, glutathione, cysteine, uric acid, etc.

b) The preventive type, which reduces the formation of free radicals by breaking down some of their precursors. The antioxidant systems of this type transform free radicals into molecular structures that are less or not at all aggressive, mainly comprising enzymatic systems that are present in the various cells of our body. This group includes the superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione-S-transferase.

Plants are a very important source of antioxidants as they synthesize hundreds of different compounds aimed to protect them from the harmful effects of the free radicals generated in the processes associated with photosynthesis. All these phytochemical compounds have very similar molecular structures which nevertheless show a great chemical diversity due to the need to adapt to different environments and circumstances and to protect plants against the effects of a very broad variety of free radicals.

KEYWORDS: reactive oxygen species, free radicals, oxidation, prooxidants, antioxidants.

Durant molts anys, els radicals lliures de caràcter orgànic no van deixar de ser una mera curiositat científica. Avui, està ben reconegut que els radicals lliures exerceixen un paper molt important en nombroses reaccions de caràcter enzimàtic i no enzimàtic que tenen lloc a l'interior de la cèl·lula. En aquestes reaccions es produeixen modificacions estructurals, ràpides, que molt sovint tenen conseqüències significatives sobre l'activitat biològica de nombrosos compostos. Els radicals lliures tenen també un paper important en la defensa enfront de microorganismes no desitjables, en la comunicació intracel·lular, com a segons missatgers, etc.

És interessant notar que gran part de l'interès en la investigació sobre els radicals lliures sorgeix durant la segona meitat del segle passat, en gran mesura, com a conseqüència de la guerra freda. Després de la introducció de les armes de destrucció nuclear durant la Segona Guerra Mundial, es va suscitar un gran interès per determinar els efectes de les radiacions ionitzants sobre el cos humà. El descobriment que els radicals lliures estan implicats en les primeres etapes de l'acció d'aquest tipus de radiacions sobre els organismes vius va cridar l'atenció i l'interès dels científics i, de manera particular, dels clínics i dels investigadors del camp de la biomedicina per aquestes substàncies.

NATURALESIA, FORMACIÓ I DINÀMICA DELS RADICALS LLIURES

Els radicals lliures són àtoms o molècules que, en la seva capa o orbital més extern, tenen un electró desparellat, per la qual cosa són molt inestables. A causa d'aquest fet, la major part dels radicals lliures reaccionen molt fàcilment amb altres molècules, captant-ne o bé cedint-hi electrons. Un exemple típic i fàcil d'entendre és el cas del radical hidroxil (OH^{\bullet}) que pot ser generat a

partir de l'aigua per acció de les radiacions ionitzants.

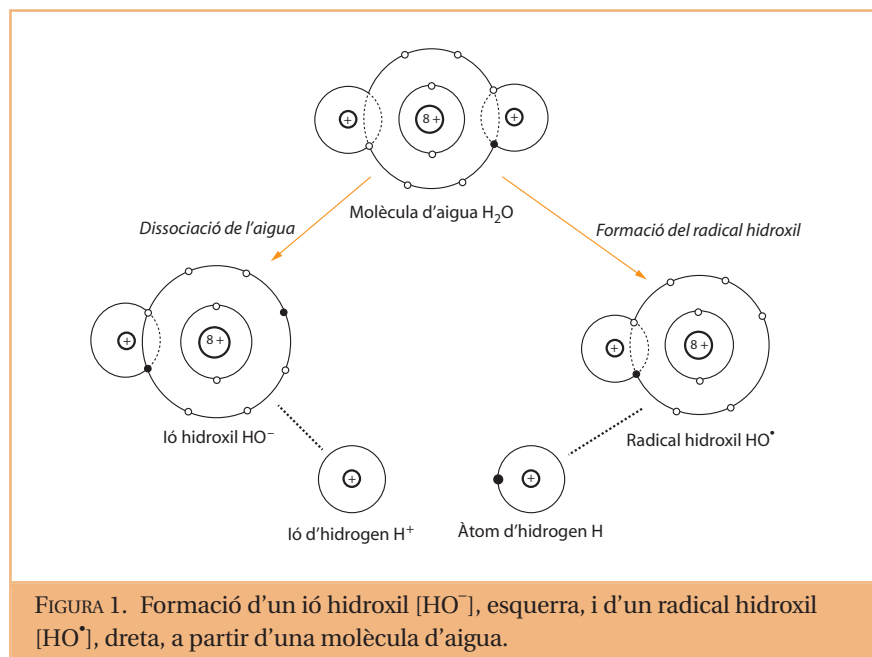
A partir de la molècula d'aigua es poden generar dos tipus de substàncies, en aparença molt similars però amb una activitat química molt diferent. Per una banda, en el procés d'ionització, un dels àtoms d'hidrogen es dissocia de la molècula d'aigua i abandona l'electró que compartia amb l'oxigen de tal manera que queda lliure una estructura desproveïda de l'únic electró que posseïa al seu orbital més intern, i per tant amb una càrrega positiva (H^+) (corresponent al protó del nucli de l'àtom d'hidrogen); la resta de la molècula d'aigua disposa ara d'un electró de més respecte al total de protons del nucli d'oxigen i, per tant, mostra càrrega negativa (OH^-). D'aquesta manera s'originen dos tipus de ions: un de positiu, el ió hidrogen (de fet un protó), i un de negatiu, el ió hidroxil.

Per altra banda, un dels àtoms d'hidrogen de la molècula d'aigua es pot separar d'aquesta i emportar-se el seu corresponent electró, amb la qual cosa les dues meitats no mostren cap excés ni defecte de càrrega elèctrica, però, en canvi, queden amb unes òrbites perifèriques inestables ja que no poden disposar dels electrons corresponents (vuit, en el cas de l'oxigen, i dos, en el cas de l'hidrogen). D'aquesta manera,

s'origina una estructura reactiva d'oxigen, el radical hidroxil (OH^{\bullet}), que buscarà incorporar, a partir d'altres molècules, l'electró que necessita per assolir l'estabilitat i, al mateix temps, queda lliure un àtom d'hidrogen que reaccionarà ràpidament amb un altre àtom d'hidrogen per formar una molècula estable d'hidrogen (H_2).

En el decurs dels habituals processos de caràcter biològic i ambiental en els quals participa l'oxigen es generen espècies reactives d'oxigen (ROS = *reactive oxygen species*) algunes de les quals es comporten com a radicals lliures; una vegada generades, aquestes espècies reactives poden donar lloc a la formació de nous radicals lliures, i seguir una reacció en cadena. Podem dir que l'oxigen es comporta com una substància de doble tall; per una banda, és vital per al funcionament del nostre organisme i, com és evident, no podem viure sense; però, a la vegada, dóna lloc a la formació de compostos potencialment tòxics per a les nostres cèl·lules i teixits.

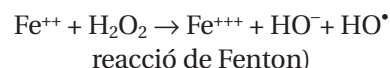
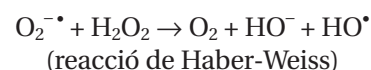
L'oxigen de l'aire i el que circula per la nostra sang, i és utilitzat per mantenir la vida, es troba en forma de biradical estable. Una vegada penetra a les nostres cèl·lules, capta els electrons que flueixen al llarg de la cadena respiratòria als mitocondris; aquesta activitat dóna lloc a la prin-



TAULA 1. Radicals lliures oxigenats més comuns en els organismes vius

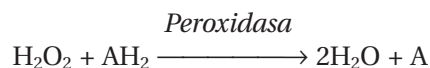
Espècie	Nom comú	Vida mitjana (a 37 °C)
HO•	Radical hidroxil	1 nanosegon
HOO•	Radical hidroperoxil	inestable
O ₂ ^{-•}	Anió superòxid	enzimàtic
RO•	Radical alcoxil	1 microsegon
ROO	Radical peroxil	7 segons
NO•	Òxid nítric	5 segons
¹ O ₂	Singlet d'oxigen	1 microsegon

mar a partir de l'anió superòxid o bé del peròxid d'hidrogen; ambdues reaccions requereixen la presència de metalls de transició (com el ferro o el coure).



Aquest radical és uns quants milers de vegades més potent que l'anió superòxid i dóna lloc, amb gran facilitat i rapidesa, a la formació de nous radicals lliures.

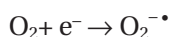
El peròxid d'hidrogen, format per acció de la superòxid-dismutasa sobre l'anió superòxid, té la capacitat de travessar les membranes cel·lulars i de provocar un considerable dany ja que dóna lloc a la formació (via reacció de Fenton) de radicals hidroxil. Alguns autors suggereixen que la toxicitat del peròxid d'hidrogen (l'aigua oxigenada) i de l'anió superòxid és deguda a la seva conversió en radicals hidroxil. El peròxid d'hidrogen també pot ser metabolitzat per la catalasa o bé per diverses peroxidases (com la glutatió-peroxidasa).



Algunes substàncies es comporten com a espècies reactives d'oxigen tot i no actuar com a radicals lliures, en el sentit que els electrons de la capa més perifèrica no estan

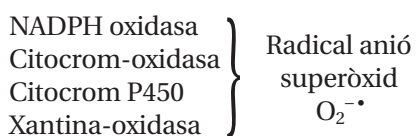
cipal font de radicals lliures, bàsicament d'anió superòxid. S'estima que entre l'1 i el 3 % de l'oxigen que respirem s'utilitza en la generació dels anions superòxid. Tenint en compte que una persona consumeix grans quantitats d'oxigen cada dia, es pot calcular que un individu normal genera al voltant d'uns 2 kilograms de O₂^{-•} al dia.

L'anió superòxid es genera quan l'oxigen molecular capta un electró.

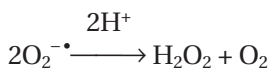


Aquest radical es forma quan l'oxigen és subjecte a la radiació ionitzant o com a resultat de diverses reaccions bioquímiques com les catalitzades per l'oxidasa de NADPH (en el procés de la fagocitosis), la citocrom-oxidasa (en la respiració

cel·lular), el citocrom P450 hepàtic (en el metabolisme oxidatiu dels compostos xenobiòtics) o la xantina-oxidasa (en els processos de reperfusió postisquèmia).



L'anió superòxid, en presència de ions hidrogen (protons), experimenta una dismutació que dóna lloc a la formació de peròxid d'hidrogen i oxigen. La superòxid-dismutasa, un enzim present en nombrosos òrgans i teixits, accelera considerablement la velocitat d'aquesta reacció.



El radical hidroxil (HO•) es genera també *in vivo* en diversos teixits i òrgans. El radical hidroxil es pot for-

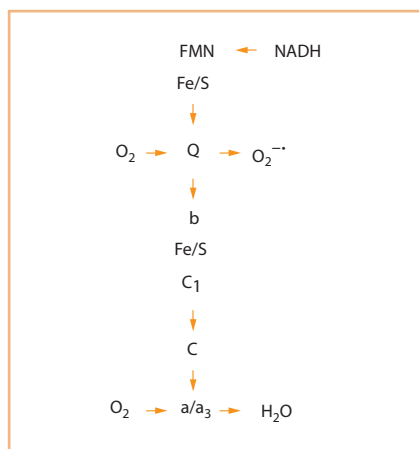


FIGURA 2. Transport d'electrons als mitocondris i producció d'anions superòxid [O₂^{-•}].

TAULA 2. Substàncies reactives d'oxigen sense activitat de radical lliure

Espècie	Nom habitual
H ₂ O ₂	Peròxid d'hidrogen
LOOH	Lipohidroperòxid
HOCl / OCl ⁻	Àcid hipoclorós / hipoclorit
Fe=O	Complexos de ferro/oxigen
¹ O ₂	Singlet d'oxigen

desaparellats. Entre aquestes substàncies reactives d'oxigen podem citar les de la taula 2.

Les espècies reactives d'oxigen afecten, fonamentalment, les proteïnes, els enzims, els lípids i els àcids nucleics (l'ADN del nucli i l'ARN dels ribosomes), amb la qual cosa poden modificar substancialment les estructures tant intra- com extracel·lulars; de totes aquestes, les més làbils corresponen als àcids grassos poliinsaturats.

Característiques dels radicals lliures:

— Contenen un o més electrons desaparellats.

— Tenen una càrrega electrònica variable (poden ser neutres, electropositius o electronegatius).

— Tenen una gran reactivitat química, amb un ritme que pot superar el límit per la seva difusió lliure ($\sim 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$).

— En general, com més simple és la seva estructura molecular, més breu és la vida del radical lliure.

— Es formen en una gran diversitat de situacions i poden participar en reaccions d'intercanvi.

EFFECTES BENEFICIOSOS DELS RADICALS LLIURES

Els radicals lliures donen lloc a moltes reaccions adverses o negatives per a l'organisme, la qual cosa provoca lesions cel·lulars i importants perturbacions funcionals que són causa de diversos tipus de malalties de caràcter degeneratiu; tot i així, la generació de radicals lliures és crítica per al normal funcionament d'un ampli espectre de processos biolò-

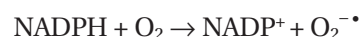
gics. Així, l'acció catalítica de molts enzims intracel·lulars implica la transferència d'electrons, amb la corresponent formació de radicals lliures com a compostos intermediaris. De manera semblant, podem recordar que l'activació de la ciclooxygenasa, en el procés de la formació de les prostaglandines i tromboxans, està regulada, en determinades etapes del procés, per l'acció de radicals lliures.

Fagocitosi

L'exemple més il·lustratiu, segurament, dels efectes beneficiosos dels radicals lliures per a la salut del nostre organisme és el que mostren els fagòcits activats, els quals generen quantitats importants del radical anió superòxid com a part de la seva activitat bactericida. El procés de la fagocitosi implica la «ingestió» o captació, per part dels granulòcits neutròfils i dels macròfags (monòcits), de microorganismes, partícules estranyes i restes de la descomposició cel·lular. Els neutròfils, en estat de repòs, utilitzen fonamentalment els processos glicolítics per obtenir l'energia que necessiten i, per tant, consumeixen poc oxigen; en canvi, durant el procés de la fagocitosi es produeix un ràpid i important increment en el consum d'oxigen per part d'aquestes cèl·lules i, a la vegada, una major utilització de glucosa per l'anomenada via de les pentoses o dels monofosfats de glucosa. Aquest increment en el consum d'oxigen es coneix com a *esclat o explosió respiratòria*.

L'enzim oxidasa de NADPH, ubicat a la membrana cel·lular dels leucòcits, catalitza la reducció de

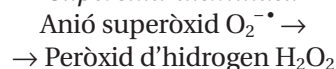
l'oxigen molecular a anió superòxid, i l'NADPH, necessari per a aquesta reacció, és subministrat gràcies a l'activitat del sistema dels monofosfats d'hexoses.



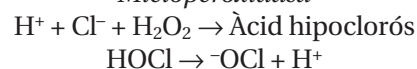
L'oxidasa es troba, normalment, inactiva, però quan es produeix la fagocitosi es torna molt activa, cosa que dona lloc a la producció d'una quantitat important de superòxid, procés en el qual es consumeix més del 90 % de l'oxigen utilitzat per les cèl·lules activades.

L'anió superòxid és convertit en peròxid d'hidrogen per l'acció de la superòxid-dismutasa. En presència de ions de clor, i per acció de la mieloperoxidasa, un enzim lisosòmic present en el fagolisosoma, el peròxid d'hidrogen, més els ions de clor donen lloc a la formació d'àcid hipoclorós (base del lleixiu domèstic), el qual és extremament tòxic per als éssers vius (bacteris, virus, cèl·lules normals, cèl·lules canceroses, etc.).

Superòxid-dismutasa



Mieloperoxidasa



El pKa de l'àcid hipoclorós és de 7,5, cosa que indica que, al pH normal de 7,4, la meitat, aproximadament, de l'àcid es troba en la seva forma de base conjugada, com a anió hipoclorit (OCl^-) i l'altra meitat en la seva forma neutra, no dissociada. L'àcid hipoclorós, o l'hipoclorit, són cent vegades més potents o reactius que l'aigua oxigenada (H_2O_2) i reaccionen ràpidament amb diferents components biològics com els grups sulfhidril, els aminoàcids aromàtics i els de caràcter alifàtic i altres compostos nitrogenats. L'hipoclorit sòdic constitueix la base de l'anomenat *liquid de Dakin*, utilitzat àmpliament durant la Primera Guerra Mundial per evitar la infecció de les ferides obertes.

La importància de l'anió super-

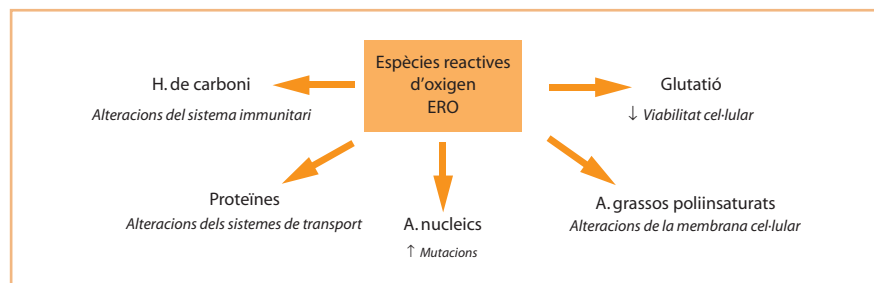


FIGURA 3. Compostos de tipus biomolecular que poden ser afectats per espècies reactives d'oxigen.

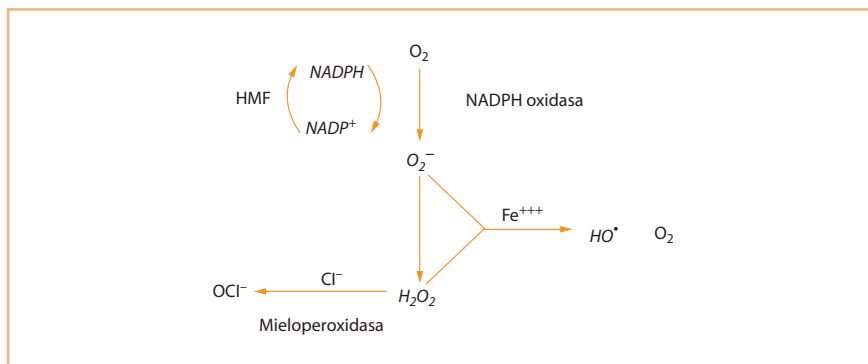


FIGURA 4. Formació de productes bactericides, citotòxics... per part dels leucòcits de tipus fagocític.

seva forma lliure (com a àcid araquidònic o icosa-pentaenoic) per acció, fonamentalment, d'una fosfolipasa. A continuació, l'àcid gras de llarga cadena (de vint àtoms de carboni) pot reaccionar amb alguna de les oxidases d'àcids grassos, i donar lloc a la formació dels corresponents hidroperòxids; les diverses lipooxigenases (que contenen ferro no hemínic) i la ciclooxigenasa (que conté un grup hemo) pertanyen a aquest grup d'enzims. En una tercera etapa, l'hidroperòxid és modificat estructuralment per donar lloc a la formació dels corresponents icosa-noides.

Una característica important, comuna a totes les oxigenases d'àcids grassos, és requerir un hidroperòxid com a activador. A causa que els productes resultants de l'acció catalítica de la ciclooxigenasa, i/o de les diverses lipooxigenases, són hidroperòxids ells mateixos, aquests enzims mostren una cinètica d'auto-activació. L'activitat enzimàtica de la PGH sintasa també requereix la presència d'hidroperòxids. La ciclooxigenasa requereix la presència continuada del corresponent hidroperòxid, mentre que l'activitat peroxidàsica de la sintasa de la PGH utilitza l'hidroperòxid com a substrat.

Les lipooxigenases són dioxigenases que, actuant sobre els àcids grassos poliinsaturats, donen lloc a la producció de diversos hidroperòxids, en funció de l'especificitat regional i espacial del respectiu enzim (5-lipooxigenasa, 12-lipooxigenasa,

òxid en la funció defensiva dels leucòcits es posa de manifest en el fet que els dèficits genètics de la NADPH oxidasa dels neutròfils donen lloc a una granulomatosi crònica, una malaltia caracteritzada per infeccions piògenes greus i que persisteixen de forma crònica. Els neutròfils dels individus afectats per aquests dèficits mostren una marcada reducció en la seva capacitat per destruir els microorganismes que han fagocitat i, molt sovint, aquestes persones pateixen septicèmies greus i moren prematurament.

Els leucòcits de tipus fagocític generen O_2^{\bullet} de forma «deliberada», com a part del seu mecanisme d'acció per eliminar els elements estranys. En alguns casos, aquest mecanisme de defensa pot resultar perjudicial per a l'organisme com passa en certes malalties (com l'artritis reumatoide o la malaltia inflamatòria intestinal) en les quals hi ha una activació excessiva del sistema fagocític. Això dóna lloc a lesions tissulars a generar les quals contribueixen de manera significativa les espècies reactives d'oxigen i de nitrogen que es generen en aquesta situació.

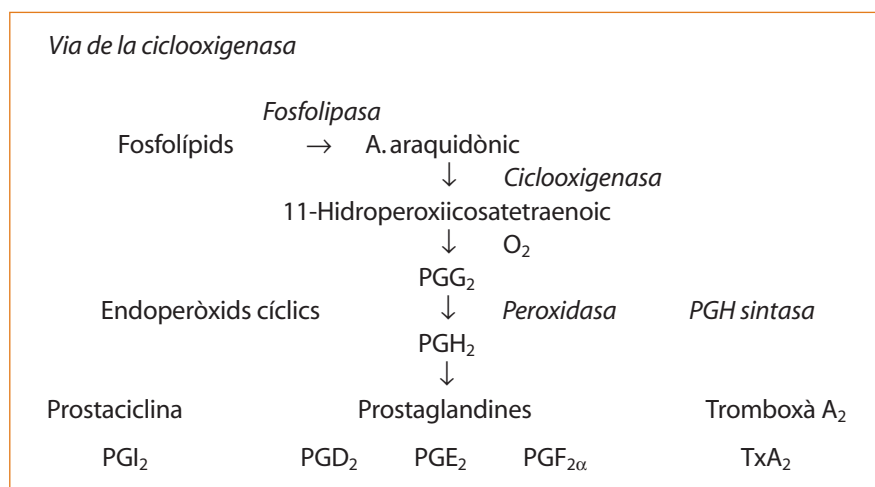
Formació d'icosanoides

Els radicals peroxil (ROO^{\bullet}) i alcoxil (RO^{\bullet}) es poden formar de manera controlada en diversos processos cel·lulars, com són els catalitzats per diverses oxigenases. Així, la ciclooxigenasa participa en la síntesi dels compostos que donen lloc a la formació de les distintes prostaglandi-

nes i tromboxans; per la seva banda, diversos tipus de lipooxigenases participen en la síntesi dels leucotriens i altres compostos amb activitat biològica.

Els icosanoides són un grup de compostos, derivats d'àcids grassos de vint àtoms de carboni, que tenen un paper molt important en nombroses funcions corporals, des del procés de l'hemostàsia fins al control de la funció renal o la secreció del suc gàstric. En el decurs de la síntesi dels diversos icosanoides es generen radicals lliures de manera directa i controlada.

La conversió biosintètica de l'àcid araquidònic, o de l'àcid icosa-pentaenoic (esterificats amb els fosfolípids de la membrana cel·lular) en els diversos icosanoides (prostaglandines, leucotriens, tromboxans), es pot dividir en tres etapes. En primer lloc, els àcids grassos són alliberats de la seva forma esterificada, als lípids de la membrana, fins a la



15-lipooxigenasa...) d'acord amb la posició del doble enllaç que és atacat per l'enzim. El fet que s'hagin detectat productes estereoespecífics en l'oxidació d'àcids grassos poliinsaturats a les lesions ateromatoses, suggereix que la 15-lipooxigenasa pot contribuir a la peroxidació lipídica en les primeres fases del procés aterogènic.

Els radicals lliures participen en una sèrie de funcions que són necessàries per assegurar una bona dinàmica funcional i un òptim nivell de salut: fagocitosi, formació d'icosanoides.

EFFECTES INDESITJABLES DELS RADICALS LLIURES, TÒXICS

La peroxidació a l'atzar de, majoritàriament, els àcids grassos presents a les membranes cel·lulars consti-

tueix un procés que es relaciona amb diferents tipus de patologies, com la malaltia isquèmica miocàrdica, l'artritis reumatoide, l'envelliment, etc., com s'indica a la taula 3.

Els radicals lliures poden contribuir a alterar diversos tipus de biomolècules, amb la qual cosa es pertorba el normal funcionament de nombrosos sistemes corporals i s'afecta la capacitat funcional de l'individu.

En els apartats que segueixen es descriuen algunes d'aquestes patologies i el paper que hi poden tenir els radicals lliures i, en general, les espècies reactives d'oxigen.

Processos d'isquèmia/reperfusió

Quan s'interromp la circulació de la sang, per exemple, en un infart de miocardi o un infart cerebral, la manca d'oxigen que això comporta no permet generar l'energia necessària per a l'activitat de les cèl·lules afectades per la isquèmia. En aquestes circumstàncies, l'ATP (l'única font d'energia utilitzable directament per les cèl·lules) experimenta una progressiva degradació, catalitzada per diversos enzims, fins a hipoxantina, la qual s'acumula als teixits afectats.

Com a conseqüència del baix nivell d'energia en què es troba la cèl·lula, es produeix un flux d'entrada de ions de calci; l'increment en la concentració de calci intracel·lular determina la conversió, per mitjà d'una proteasa dependent de calci,

de la xantina deshidrogenasa-NAD⁺reductasa en xantina-oxidasa productora, a partir de la hipoxantina, del radical anió superòxid (O₂^{-•}).

Perquè la hipoxantina i la xantina puguin donar lloc a la formació del radical superòxid és necessària la participació de l'oxigen molecular. Aquest compost és aportat als teixits isquèmics quan es restableix la circulació de la sang, en el moment de l'anomenada reperfusió, i es genera un petit esclat o «explosió» d'anions superòxid (O₂^{-•}). En aquest sentit, és important recalcar que la major part del dany que pateix l'òrgan afectat per la isquèmia no es produeix durant el període de temps que queda sense aportació de sang, i d'oxigen, sinó en el moment en què es restableix la circulació de la sang. El O₂^{-•} generat pot experimentar una dismutació i donar lloc a la formació de peròxid d'hidrogen (H₂O₂), reacció que té lloc de forma ràpida i espontània, però que es pot incrementar de manera espectacular per mitjà de la superòxid-dismutasa.

El peròxid d'hidrogen i l'anion superòxid poden reaccionar entre ells mateixos i donar lloc a la formació del radical hidroxil (OH[•]), extremament reactiu i molt inestable. Aquests radicals, altament reactius i citotòxics, indueixen lesions cel·lulars a través de la peroxidació dels lípids de la membrana cel·lular i la degradació de les molècules d'àcid hialurònic i de col·lagen.

TAULA 3. Condicions clíniques associades amb el dany oxidatiu

Artritis
Aterosclerosi
Cataractes
Congelació
Dany per radiacions ionitzants
Degeneració macular senil
Diabetis mellitus
Destret respiratori
Envelliment
Hemodiàlisi
Infeccions
Isquèmia (cerebral, miocàrdica)
Pancreatitis
Parkinsonisme
P. inflamatoris
Reperfusió
Xoc

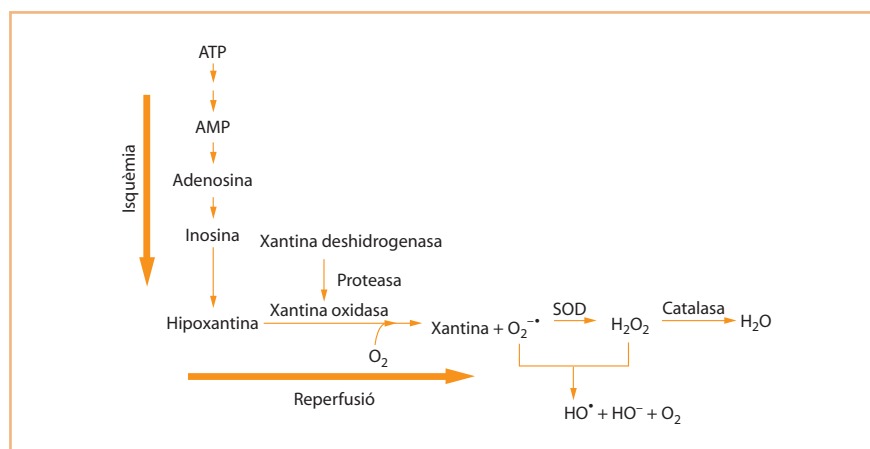


FIGURA 5. Producció d'espècies reactives d'oxigen durant la reperfusió postisquèmica.

Després d'un infart de miocardi, cerebral, intestinal..., es produeix una situació d'isquèmia (una manca, o reducció important, de la irrigació sanguínia), amb les greus conseqüències que això comporta per al pacient.

Però la major part del dany que pateix l'òrgan afectat té lloc durant les primeres fases de la restauració de la circulació (fase de reperfusió), en el decurs de les quals es poden generar importants quantitats de radicals lliures, molt agressius.

Homocisteïna, radicals lliures i aterosclerosi

L'homocisteïna és un aminoàcid sulfurós que es forma en el metabolisme de la metionina. Per a la seva utilització metabòlica, la metionina s'ha d'activar a S-adenosil metionina, coenzim que, després de la transferència d'un grup metil, es transforma en S-adenosil homocisteïna, la qual, posteriorment, s'hidrolitza a homocisteïna.

Fa més de quaranta anys, es va observar l'existència d'una relació directa entre la concentració d'homocisteïna al plasma i la presència de lesions ateroscleròtiques en subjectes morts per malalties del sistema cardiovascular. L'anàlisi combinada d'un gran nombre d'estudis retrospectius indica que els malalts afectats per malalties del sistema cardiovascular (amb afectació ateroscleròtica de les artèries coronàries, cerebrals o perifèriques) mostraven concentracions d'homocisteïna en sang superiors a les dels individus normals. L'increment en la concentració d'homocisteïna constitueix un factor de risc independent dels acceptats habitualment fins ara, com la dislipèmia, el tabaquisme, la hipertensió arterial o la diabetis *mellitus*.

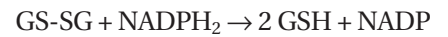
L'efecte aterotrombòtic de la hiperhomocisteïnèmia sembla degut a l'acció agressiva que exerceix sobre les cèl·lules de l'endoteli vascular com a conseqüència de l'estrès oxidatiu provocat pels radicals lliures d'oxigen generats en el procés d'oxidació de l'homocisteïna a homocistina. La lesió o alteració funcional de les cèl·lules de l'endoteli

vascular predisposa i afavoreix l'adhesió i subsegüent activació de les plaquetes, amb la consegüent formació de trombes o microtrombes. Per altra banda, l'exposició de l'endoteli vascular a l'acció de l'homocisteïna redueix la síntesi d'òxid nítric, cosa que comporta una vasoconstricció no atenuada i una activació més àmplia de les plaquetes. L'homocisteïna indueix, a més, un increment en l'activitat del factor V, una major expressió dels factors protrombòtics tissulars i una menor activitat de la proteïna C, tots implicats en el procés de la coagulació de la sang.

L'homocisteïna s'autooxida progressivament amb formació d'homocistina i de tiolactona d'homocisteïna; en aquest procés es generen, al mateix temps, radicals lliures d'oxigen, com l'anió superòxid ($O_2^{\cdot-}$) i el radical hidroxil (OH^{\cdot}), que són els principals responsables de l'acció citotòxica de l'homocisteïna i poden, per tant, contribuir de manera notable al procés de l'aterotrombosi. L'anió superòxid i el radical hidroxil inicien la peroxidació dels àcids grassos presents a la coberta de les lipoproteïnes i provoquen l'alteració de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), especialment aterògenes.

L'homocisteïna inhibeix l'activitat de la glutatió-peroxidasa, un dels sistemes d'eliminació dels radicals lliures, a nivell de les cèl·lules de

l'endoteli vascular. En aquesta reacció el glutatió reduït (G-SH) passa a la forma oxidada (GS-SG). Aquest últim assoleix concentracions baixes a causa que és reduït ràpidament per la glutatió-reductasa, amb la col·laboració del coenzim NADPH.



La concentració d'homocisteïna depèn, en part, de la proporció en què aquest aminoàcid és «recuperat» i remetil·lat a metionina. El procés de remetil·lació està catalitzat per la metionina-sintasa, un enzim de transferència que utilitza el metiltetrahidrofolat (l'àcid fòlic), com a donador de grups metil, i la vitamina B12 (cobalamina), com a cofactor essencial, raó per la qual un dèficit en la disponibilitat d'aquestes vitamines, juntament amb el de pirodoxina (vitamina B6), pot tenir un paper crític en la patogènia de la hiperhomocisteïnèmia.

L'homocisteïna és un metabòlit derivat de l'aminoàcid metionina que genera el nostre cos i que, actualment, es considera un factor de risc per al sistema cardiovascular, al marge dels reconeguts fins ara.

Aquest compost experimenta un procés d'autooxidació, tant més important com més elevada sigui la seva concentració al plasma i que dóna lloc a la formació de radicals lliures, amb els seus coneguts efectes lesius.

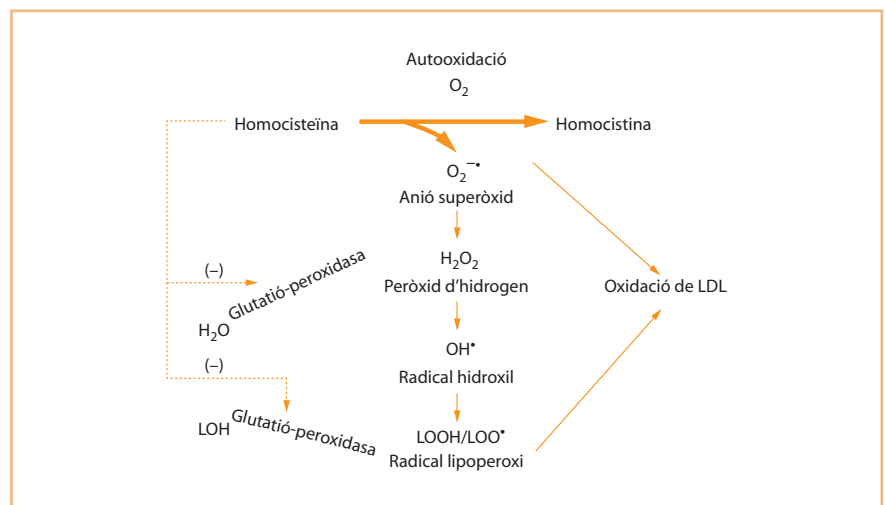


FIGURA 6. Autooxidació de l'homocisteïna i formació de radicals lliures.

A causa de l'esmentat paper, central, de l'àcid fòlic en el procés de metilació de l'homocisteïna, amb la consegüent regeneració de la metionina, diversos autors assenyalen que un percentatge important dels subjectes que presenten concentracions elevades d'homocisteïna en el plasma mostren, a la vegada, baixes concentracions d'àcid fòlic i de les vitamines associades a la seva acció (B₆ i B₁₂). S'estima que una ingesta inadequada d'aquestes vitamines és la responsable de dues terceres parts de tots els casos d'hiperhomocisteïnèmia. De fet, la suplementació amb aquest tipus de vitamines redueix i, en bastants casos, normalitza els nivells incrementats d'homocisteïna al plasma. En la major part dels casos, la reducció ha estat més marcada quan les xifres inicials d'homocisteïna eren més elevades.

Radicals lliures i alteracions de la vista

L'ull, a causa del seu caràcter d'òrgan sensorial, constitueix un medi propens a l'oxidació. La còrnia, el cristal·lí i la retina estan exposats als efectes de la radiació ultraviolada del medi ambient. La major part de la radiació electromagnètica d'alta freqüència (i intensitat) que arriba a l'ull és absorbida per la còrnia, la qual cosa fa que les esmentades estructures rebin una quantitat de radiació ultraviolada relativament petita; en canvi, són les que transmeten i absorbeixen la llum visible que pot interaccionar amb les biomolècules fotosensibilitzades presents en aquests teixits.

Les alteracions més freqüents de

la visió relacionades, en gran manera, amb l'estrès oxidatiu són la cataracta, la degeneració macular i el glaucoma.

La cataracta

La cataracta és deguda a un major o menor grau d'opacificació del cristal·lí, cosa que determina una reducció en la visió. La cataracta es produeix a la capa perifèrica, o escorça, de la lent (cataracta cortical), a la regió central, o nucli, del cristal·lí (cataracta nuclear) o a ambdues zones (cataracta mixta). Les cataractes situades a l'eix òptic central afecten el camp visual més important, el camp visual central, utilitzat en la lectura, l'escriptura i altres tasques visuals.

El cristal·lí està constituït, majoritàriament, per proteïnes específiques que deixen passar la llum i tenen una vida mitjana molt llarga. A diferència d'altres òrgans i teixits, que renoven amb un cert ritme les seves cèl·lules constituents, el cristal·lí continua fabricant noves capes de cèl·lules fibril·lars (aproximadament, una per dia), en una disposició semblant a les anelles d'un arbre, la qual cosa dóna lloc a una reducció progressiva de la seva flexibilitat (presbícia) i a la pèrdua de la visió propera que tenen lloc a partir de la meitat del nostre períple vital. Aquesta pèrdua de flexibilitat va seguida d'un augment progressiu de l'opacitat o enterboliment de la part central, o nucli, i de la coberta del cristal·lí. Les opacificacions generades a la zona cortical s'estenen com els punts d'una estrella, i creixen cap al centre del cristal·lí. Per això, els fars d'un automòbil poden en-

lluernar un conductor afectat de cataracta i fer-li difícil conduir de nit perquè aquestes petites opacitats difracten la llum; evidentment, les cataractes que es formen a la part central del cristal·lí, o al llarg de l'eix òptic d'aquest, són les que difracten en major grau la llum i més interfereixen en la visió.

A causa, en gran manera, de la seva llarga permanència en aquest òrgan, les proteïnes del cristal·lí són les més afectades per l'envelliment bioquímic (pèrdua de grups sulfhidril, glicosilació de proteïnes, formació de ponts creuats entre proteïnes...), processos que impliquen la participació d'espècies reactives d'oxigen. Les cèl·lules de la zona cortical són les més afectades per l'estrès oxidatiu, els efectes del qual es poden manifestar anys més tard, quan les dites cèl·lules han penetrat en el cos del cristal·lí.

Un gran nombre de factors poden contribuir a la formació de la cataracta, entre els quals podem esmentar la irradiació amb raigs X, raigs γ, partícules α, microones, llum ultraviolada (a més d'altres agents oxidants), la calor, els antibiòtics de tipus aminoglicosídic, la hiperglucèmia, determinats dèficits vitamínics... L'envelliment del cristal·lí constitueix un bon indicador del grau d'envelliment general de la persona afectada; s'ha observat que les persones que han estat operades de cataracta a edats relativament joves presenten un risc més elevat de mort prematura.

El cristal·lí disposa de defenses naturals enfront dels radicals lliures, entre les quals s'inclouen la cisteïna, el glutatió, la taurina i l'àcid ascòrbic i sistemes enzimàtics antioxidants, com la superòxid-dismutasa, la catalasa i la glutatió-peroxidasa. Diverses observacions clíniques suggereixen que alguns antioxidants exògens (com la vitamina E, la vitamina C, la vitamina A, els carotenoides, la melatonina...) poden reduir el risc de patir de cataracta.

De manera especial, un dèficit de vitamina E pot incrementar el risc d'alterar les característiques normals del cristal·lí. Els inspectors

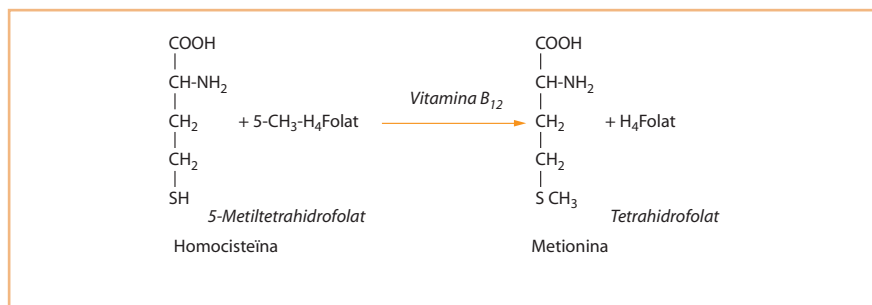


FIGURA 7. Regeneració de la metionina, a partir de l'homocisteïna, pel 5-metiltetrahidrofolat.

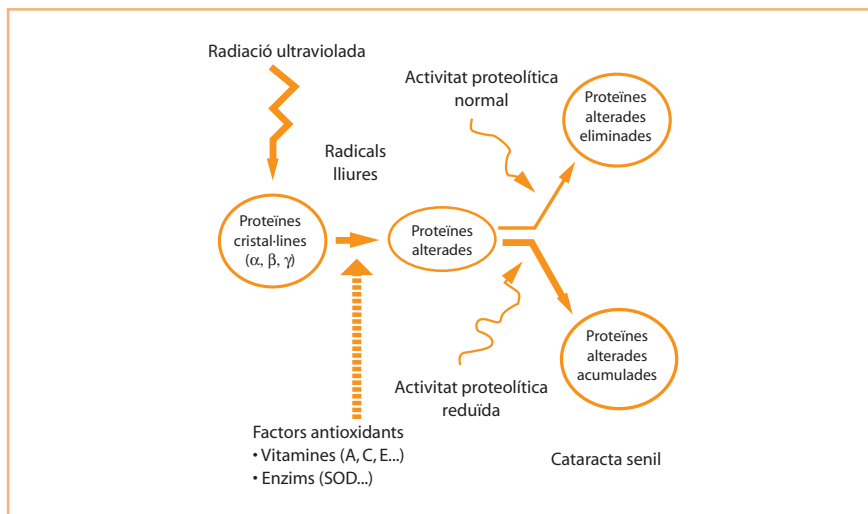


FIGURA 8. Factors que participen en la formació de la cataracta.

que van fer la valoració de l'accident nuclear de Txernòbil van mostrar un augment en el risc de patir de cataracta, així com d'angiopatia retinal. Alguns autors han mostrat que alguns tipus d'antioxidants, com la vitamina E i l'àcid lipoic, redueixen el dany sobre el cristal·lí induït per un ambient de radiació de baixa intensitat en un model que simula les condicions de treball dels astronautes, les tripulacions d'avions comercials i els treballadors encarregats de la neteja de les instal·lacions nuclears. A partir d'aquestes i d'altres observacions, es pensa que els baixos nivells d'estrès oxidatiu que es donen en el decurs de la vida i que afavoreixen la degeneració de la lent es podrien reduir con-

siderablement amb la ingesta de quantitats relativament baixes de vitamina E o de vitamina C. Alguns autors han observat que les persones que ingereixen suplementes de vitamina E (~400 mg/dia) o de vitamina C (~500 mg/dia) presenten un menor risc de patir de cataracta: un 56 %, en el cas de la vitamina E, i un 70 %, en el cas de la vitamina C, sola o en combinació amb la vitamina E.

La degeneració macular associada a l'edat

La degeneració macular associada a l'edat és un procés que afecta la part de la retina responsable de la visió d'alta resolució i que permet realitzar activitats com la lectura, l'escrip-

tura, la costura, la conducció de vehicles... Aquesta part de la retina, especialitzada en la visió nítida, està desproveïda de vasos sanguinis i es troba situada sobre l'eix central de la visió. Com la resta de la retina, conté fotoreceptors (cons i bastons) connectats a neurones que converteixen les imatges visuals en impulsos elèctrics, o senyals nerviosos, que arriben fins al lòbul occipital del cervell.

La pèrdua de la visió central en la degeneració macular té conseqüències devastadores per a l'individu. Els canvis associats a aquest procés es poden donar en qualsevol moment de la vida, però la seva prevalença augmenta amb l'edat. Alguns autors sospiten que, amb l'increment de la població mundial, la degeneració macular lligada a l'edat donarà lloc a un increment notable dels casos de ceguesa, i assolirà una prevalença, fins i tot, superior a la produïda per la diabetis *mellitus* i el glaucoma.

El símptoma més comú que mostra la degeneració macular és la presentació de visió borrosa; la visió central s'ennuvola progressivament a l'ull afectat i es pot detectar l'existència d'un punt cec al centre de la visió. Es requereix una il·luminació més intensa per llegir, i per a altres activitats de la vida diària, i, fins i tot, per reconèixer amb promptitud el rostre de les persones. Amb el temps, es pot arribar a perdre gradualment la visió a l'ull afectat. Quan la degeneració macular afecta un sol ull, és possible que la persona no noti cap canvi substancial en la seva visió, en general. Mentre l'ull no afectat hi vegi amb claredat, es podrà conduir, llegir i veure els petits detalls sense, pràcticament, cap problema. En contraposició, els canvis i limitacions en la visió es notaran ràpidament si la degeneració macular afecta els dos ulls.

Els fotoreceptors de la retina, a causa probablement de les seves grans demandes energètiques i a la seva marcada diferenciació, són molt sensibles a una gran varietat d'alteracions genètiques i a insults ambientals, molts dels quals impliquen la participació de processos

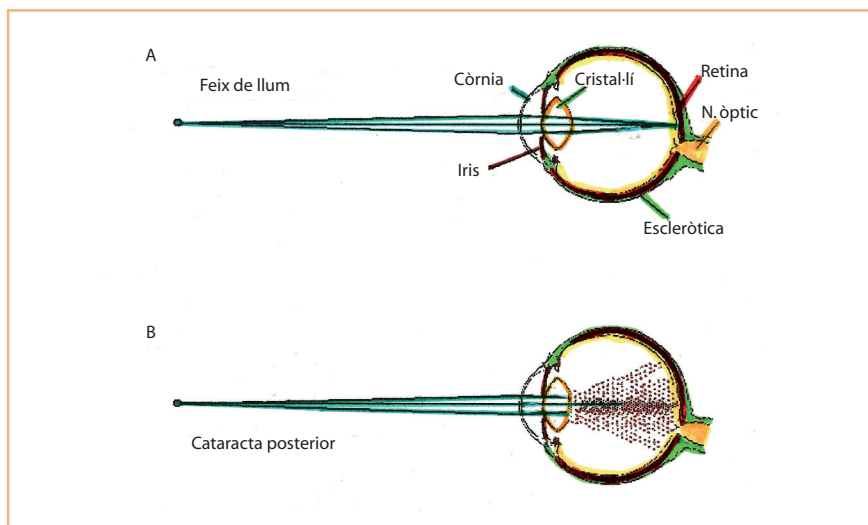


FIGURA 9. Efectes de la cataracta senil sobre la visió de l'individu.

ligats a l'estrès oxidatiu. L'increment en la incidència de la degeneració macular en relació amb l'envelliment demogràfic suggereix que els factors ambientals, com la dieta i el tabaquisme, són més importants que els de tipus genètic. Els fotoreceptors es nodreixen a partir dels vasos sanguinis de la coroides circumdant, responsables de regenerar, amb el concurs de la vitamina A, els pigments visuals. La pertorbació d'aquest cicle visual, i d'altres cicles metabòlics, determina que, en la degeneració macular associada a l'edat, es produeixi l'acumulació de residus cel·lulars i la degeneració dels receptors.

Els processos oxidatius originats per les diverses espècies reactives d'oxigen, i per altres oxidants, així com els provocats per la mateixa radiació electromagnètica d'alta intensitat, afecten la configuració molecular de les proteïnes, dels hidrats de carboni i, de manera especial, dels lípids, la qual cosa comporta greus alteracions en l'estructura i el funcionalisme cel·lular. Aquestes pertorbacions es poden establir quan els sistemes responsables de la seva protecció i reparació són superats per l'activitat de les espècies reactives d'oxigen. L'edat, en si mateixa, comporta canvis de tipus degeneratiu a la retina a partir dels cinquanta anys, amb la pèrdua gradual de la melanina i la reducció de les defenses antioxidants presents a les seves cèl·lules (glutatió-peroxidasa, superòxid-dismutasa, catalasa).

El cristal·lí, la retina... són molt sensibles a l'acció dels radicals lliures.

Aquests radicals poden afavorir el desenvolupament i el ritme de progressió de lesions que redueixen, de manera significativa, la visió de l'individu: cataractes, degeneració macular senil.

La retina conté, a més, pigments que actuen com a antioxidants; d'entre aquests compostos, cal destacar la presència de dos tipus de carotenoides (luteïna i zeaxantina) que es troben en gran quantitat al centre de la fòvea i que es van diluint a mesura que s'avança cap a la perifèria de la retina; la retina conté també

quantitats significatives d' α -tocoferol (vitamina E). El pigment macular, constituït per luteïna i zeaxantina (amb predomini d'aquesta última), funciona com a filtre per a la llum blava i la ultraviolada, i impedeix la peroxidació dels àcids grassos poliinsaturats de llarga cadena, especialment de l'àcid docosahexaenoic (DHA), molt abundant als bastons de la retina. Aquests pigments es troben a la membrana dels segments externs d'aquests fotoreceptors, cosa que suggereix que funcionen com a antioxidants en aquest compartiment cel·lular. La part de la retina en la qual els primats mostren nivells baixos de carotenoides i de vitamina E es correspon amb la zona on apareixen els primers signes de degeneració macular senil en el ser humà.

Una prova senzilla per detectar la presència de degeneració macular senil consisteix a mirar un punt situat al mig de la graella d'Amsler. El patró d'aquesta graella s'assembla a un tauler d'un joc de dames. En fer la prova, cal tapar-se un ull i amb l'altre mirar fixament el punt negre que hi ha al bell mig del tauler. Mentre es mira atentament el punt negre pot ser que es noti que les línies rectes de l'engraellat apareixen ondulades o sinuoses i que, fins i tot, algunes han desaparegut. Tot això és indicatiu d'una possible degeneració macular senil, raó per la qual és aconsellable consultar un oftalmòleg com més aviat millor.

Tot indica que el sistema visual no funciona de manera òptima



FIGURA 10. Degeneració macular senil.

quan la retina no conté la quantitat adequada de luteïna, i del seu derivat zeaxantina. La suplementació de la dieta amb luteïna i altres antioxidants pot millorar l'adaptació a la foscor (ja que redueix el «blanqueig» dels elements fotoquímics de la retina), millorar la sensibilitat al contrast i reduir l'aberració cromàtica, la fotosensibilitat i l'enlluernament. Segons han observat alguns autors, els nivells de luteïna presents a la màcula varien molt d'un dia a un altre, cosa que fa pensar que la ingesta diària d'aquests carotenoides podria ajudar a aconseguir una concentració més estable del pigment macular.

Els carotenoides sembla que funcionen com a antioxidants i/o com a filtre per a les radiacions electromagnètiques de color blau o ultraviolat, amb l'objectiu de protegir els teixits subjacents del dany induït per fotooxidació. Diversos estudis, portats a terme durant aquests últims anys, han posat de manifest

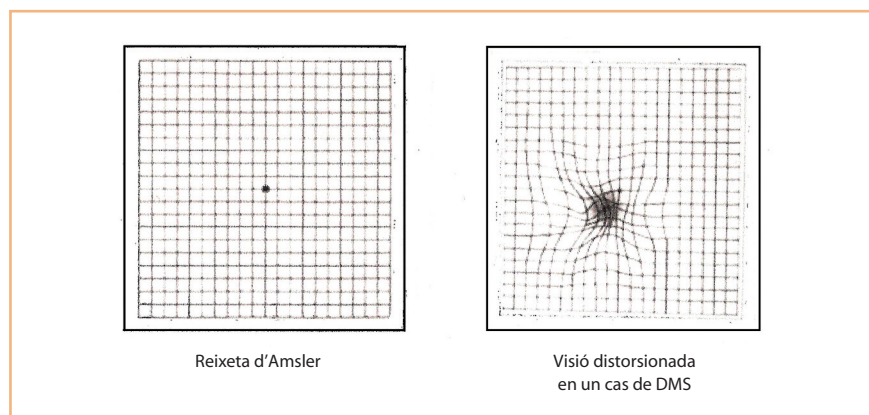


FIGURA 11. Prova per detectar la presència de degeneració macular senil.

TAULA 4. Prevalença de degeneració macular senil en relació amb la ingesta d'aliments rics en pigments vegetals

Aliment	Freqüència d'ingesta				
	< 1v/m	1-3 v/m	1 v/m	2-4 v/m	5-6 v/m
Espinacs Cols arriassades	1	0,81	0,63	0,52	0,12
Pastanaga	1	1,1	0,87	0,74	0,72
Carabassa	1	0,69	0,75	0,56	
Bròquil	1	0,82	0,87	0,66	0,47

FONT: J. M. SEDDON *et al.*, *JAMA*, 272 (1994), p. 1413-1420.

l'existència d'una correlació inversa entre la concentració de certs micronutrients al plasma i el risc de patir certs processos degeneratius a l'ull provocats pels radicals lliures. L'any 1993, el Grup per a l'Estudi de les Malalties dels Ulls, dels Estats Units d'Amèrica, va avaluar la relació existent entre una reducció en les concentracions plasmàtiques de luteïna i de zeaxantina i el risc de desenvolupar la degeneració macular exsudativa lligada a l'edat.

Seddon i col·laboradors han comprovat que una ingesta elevada de carotenoides, de manera particular dels presents en els vegetals de fulla verda fosca, està associada en el quintil superior d'ingesta amb un risc un 43 % inferior de patir la degeneració macular senil. A la taula 4, es mostra la relació inversa que existeix entre la freqüència d'ingesta d'alguns aliments rics en carotenoides i el risc de patir degeneració macular lligada a l'edat. Com es pot comprovar, una elevada freqüència en el consum d'espinacs o de cols arriassades es troba associada amb una significativa reducció de patir la degeneració macular senil. En canvi, no es va observar cap relació entre la ingesta de vitamina A, E i C i la degeneració macular encara que aquells que ingerien grans quantitats de vitamina C, procedent de fruites, semblava que presentaven un menor risc de patir aquest tipus de degeneració.

Tot i així, en l'estudi de malalties de la visió relacionades amb l'edat (AREDS), realitzat per l'Institut

Nacional de l'Ull, als Estats Units d'Amèrica, s'ha pogut comprovar que l'administració d'un preparat que contingui dosis altes d'antioxidants i de zenc reduïa, de manera significativa, el risc de degeneració macular avançada i la pèrdua associada de la visió.

La formulació d'aquests compostos protectors, proposada pels investigadors de l'Institut Nacional de l'Ull, comprendria la ingestió diària de 500 mg de vitamina C, 400 mg de vitamina E, 15 mg de carotè, 80 mg de zenc (com a òxid de zenc) i 2 mg de coure (com a òxid cúpric). L'addició de coure té com a objectiu evitar un dèficit en aquest metall que es produeix, de vegades, quan s'ingereixen dosis altes de zenc.

Efectes dels radicals lliures sobre els àcids grassos

L'oxidació dels àcids grassos presents a les membranes cel·lulars o a les lipoproteïnes del plasma pot donar lloc a la formació de productes de peroxidació, de caràcter citotòxic.

Per efecte de diversos tipus de radicals lliures, per exemple, del radical hidroxil (OH^{*}), un àcid gras poliinsaturat es converteix en un radical lipídic (L^{*}) a causa de la pèrdua d'un electró i el consegüent desparellament de l'electró amb qui formava parella. El radical lipídic (L^{*}) reacciona ràpidament amb l'oxigen per formar un radical peroxil (LOO^{*}). Aquest últim inicia una sèrie de reaccions en el decurs de les quals els diversos radicals lipídics in-

TAULA 5. Contingut en carotenoides d'algunes fruites i vegetals

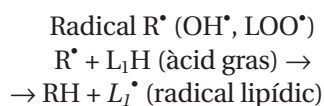
Producte	Luteïna	Zeaxantina mol/%	Carotè
Blat de moro	60	25	0
Bròquil	22	0	27
Carabassa	49	0	21
Cols de Brussel·les	27	2	11
Espinacs	47	0	16
Kiwi	54	0	8
Pastanaga	2	0	55
Suc de taronja	15	20	27

FONT: O. SOMMERBURG *et al.*, *Br. J. Ophthalmol*, 82 (1998), p. 907-910.

teraccionen entre si i generen hidroperòxids (LOOH) i radicals lipídics de tipus alcoxil (LO[•]), de manera que es produeix una reacció en cadena, amb formació de nous radicals. En aquest procés, es poden distingir tres etapes: iniciació, propagació i finalització.

Iniciació

En la fase inicial de la cadena de reaccions d'oxidació es genera un radical lliure que ataca els àcids grassos, fonamentalment els insaturats. Aquest radical lliure es pot generar per efecte de la radiació electromagnètica, de la calor, de diversos tipus de ions metàl·lics... o bé com a resultat de certes reaccions fisiològiques. Per aquesta raó, els aliments rics en àcids grassos poliinsaturats es guarden protegits de la llum i a baixa temperatura, per evitar la formació de radicals lliures, la qual cosa manté l'estabilitat del producte i en redueix el perill d'oxidació; en cas contrari, els àcids grassos són atacats ràpidament i extensament i transformats en productes més o menys nocius. El radical hidroxil (OH[•]) actua molt ràpidament, i a l'atzar, sobre els diferents lípids, mentre que el radical peroxil (LOO[•]) arrenca selectivament àtoms d'hidrogen presents en els carbonis situats entre dos enllaços dobles.

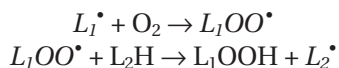


El radical R[•] capta un àtom d'hidrogen de l'àcid gras L₁H, i amb això es converteix en un compost estable al mateix temps que l'àcid gras es queda amb un electró desaparellat.

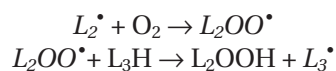
Propagació

El radical lipídic (L₁[•]) reacciona ràpidament amb una molècula d'oxigen, cosa que dóna lloc a la formació del radical lipoperoxi (LOO[•]), el qual, al seu torn, ataca una altra molècula d'àcid gras (L₂H) i n'arrenca un àtom d'hidrogen. D'aquesta manera, el radical lipoperoxi passa a lipohidroperòxid

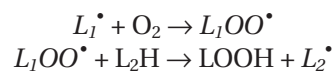
(LOOH) i el corresponent àcid gras (L₂H) es transforma en un nou radical (L₂[•]).



Aquest últim actuarà sobre una nova molècula d'àcid gras (L₃H) i generarà el corresponent derivat lipohidroperoxi (L₃OOH) i un nou radical lipídic (L₃[•]), que afectarà una quarta molècula d'àcid gras i, així, successivament.



De manera resumida, podríem representar el procés de propagació amb l'esquema següent:

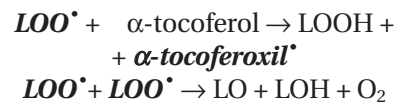


D'aquesta manera, es posen en marxa una sèrie de reaccions en cadena al llarg de les quals una molècula inicial d'àcid gras afectada per un radical lliure pot provocar l'oxidació d'un gran nombre de molècules d'àcid gras. Cal notar que la propagació al llarg de les successives reaccions en cadena és deguda a l'acció del radical lipoperoxi (lipoperoxid), amb independència de quin hagi estat el desencadenant inicial.

L'àcid linoleic, amb dos dobles enllaços, dóna lloc, quan és atacat per un radical lliure, a lipohidroperòxids amb dos enllaços dobles conjugats (diens conjugats). En el cas dels àcids grassos amb un nombre superior d'enllaços dobles es generen peròxids cíclics, com a producte primari, així com lipohidroperòxids de diens conjugats. Per altra banda, quan un àcid gras poliinsaturat de vint àtoms de carboni conté tres o més enllaços dobles (com és el cas de l'àcid araquidònic), es poden formar isoprostans, espècies moleculars que tenen una estructura similar a la de les prostaglandines i que s'utilitzen com a marcadors de peroxidació lipídica.

Finalització

La propagació de la peroxidació lipídica no continua de manera indefinida ja que la cadena oxidativa queda interrompuda quan el radical lipídic o el radical lipoperoxi són neutralitzats per un antioxidant, com l' α -tocoferol (vitamina E) o, també, quan els radicals lipoperoxis reaccionen entre ells i donen lloc a la formació de derivats de tipus cetònic o alcohòlic.



Radicals lliures i malalties del sistema cardiovascular

Les malalties del sistema cardiovascular són responsables de la major part de les morts que es produeixen en els països industrialitzats. En la major part dels casos, la causa directa de la mort és una complicació associada a la degeneració ateroscleròtica de les parets de les artèries, principalment de les artèries coronàries i cerebrals. La gravetat del problema no es pot avaluar en tota la seva dimensió si només es tenen en compte el nombre de morts; és necessari, a més, considerar tots

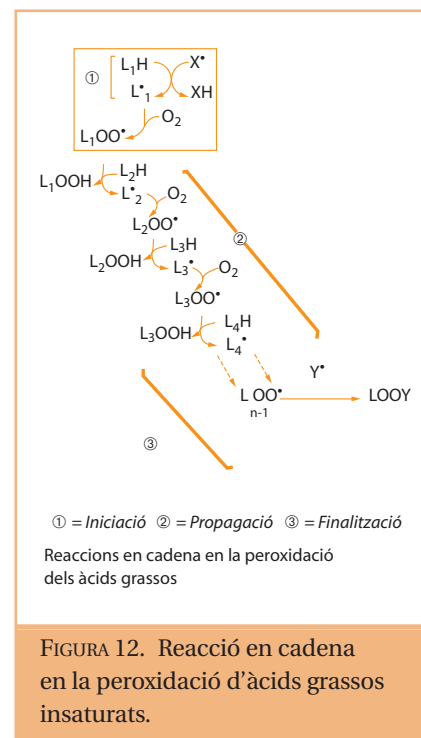


FIGURA 12. Reacció en cadena en la peroxidació d'àcids grassos insaturats.

aquells casos que, en nombre molt més gran, han superat l'accident agut però han quedat greument afectats i limitats, tant des del punt de vista físic com psicològic.

El risc de patir un infart de miocardi o un accident vascular cerebral no està distribuït de manera homogènia entre els diferents països i/o grups de població. Així, la taxa de mortalitat per infart de miocardi és sensiblement inferior als països del sud d'Europa en comparació amb la dels del nord d'Europa o la dels Estats Units d'Amèrica. Si bé diferències en la predisposició genètica, l'estil de vida, el grau d'insolació, el temps passat en contacte directe amb la natura, el nivell d'estrès, el grau d'activitat física, etc., poden contribuir a explicar parcialment aquelles diferències, tot sembla que indica que és la dieta el factor diferencial més important.

Des d'un punt de vista global, estadístic, una gran part dels metges i investigadors accepten que hi ha una relació directa entre la ingesta de greix, especialment del ric en àcids grassos saturats i insaturats de tipus *trans*, i la concentració de colesterol del plasma i, al mateix temps, entre aquesta i la mortalitat per infart de miocardi. Tot i així, aquesta relació està lluny de ser constant: si es compara la mortalitat per infart de miocardi entre els Estats Units d'Amèrica i França, per exemple, es veu clarament que és unes tres vegades més baixa en els francesos amb relació a la que s'observa en la població americana, tot i el fet que els francesos mostren unes concentracions de colesterol al plasma lleugerament superiors a les dels americans. De fet, el tipus de nutrients (greixos, proteïnes...) ingerits per aquests dos grups de població no difereixen gran cosa entre si. Per altra banda, és interessant assenyalar que, per als mateixos nivells de colesterol al plasma, les dones tenen un menor risc de patir malalties del sistema cardiovascular; dintre de cada grup de població, les dones mostren una taxa d'infart de miocardi que és de tres a cinc vegades més baixa que la dels homes.

Els esmentats aspectes suggereixen que, a més dels substrats nutricionals «majors», altres components de la dieta, presents en quantitats molt més petites, poden tenir un paper molt important en els efectes que alguns dels factors de risc tenen en la iniciació i en el ritme de progressió de l'aterosclerosi.

Oxidació de lipoproteïnes i aterosclerosi

La major part del colesterol present al plasma (més del 75 %) és transportat per les anomenades lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). S'accepta, en general, que hi ha una relació directa entre la concentració de colesterol del plasma (i els corresponents nivells de lipoproteïnes de baixa densitat) i la gravetat i el ritme de progressió de les lesions d'aterosclerosi, si bé el mecanisme exacte pel qual aquest tipus de lipoproteïnes afavoreixen el procés degeneratiu no està totalment aclarit. El fet que, en un considerable nombre de casos, es puguin detectar lesions ateroscleròtiques en individus que mostren unes concentracions «normals» de colesterol al plasma suggereix que, a més de la concentració total de LDL (i del colesterol associat a aquest tipus de lipoproteïnes), la «qualitat» d'aquests components s'ha de tenir també en

compte com a element important en la iniciació i el desenvolupament del procés ateroscleròtic.

Aquest procés és molt complex i implica la participació de cèl·lules presents a la paret vascular, de components circulants per la sang, especialment de monòcits (un tipus de glòbul blanc o leucòcit), de les plaquetes i de diferents lipoproteïnes i altres factors. Tots aquests elements poden estar afectats per processos oxidatius i, a la vegada, per diversos compostos i sistemes dotats de capacitat antioxidant.

L'aterosclerosi implica tota una seqüència de reaccions que triguen anys a donar manifestacions hemodinàmiques i clíniques clares. El procés s'inicia, probablement, per una lesió de la part interna de l'artèria, la part que recobreix l'interior del vas o endoteli, lesió que, en molts casos, sembla que estigui induïda per components, alterats oxidativament, de les lipoproteïnes de baixa densitat i/o de les de molt baixa densitat (VLDL). Una vegada s'ha produït la lesió endotelial, els monòcits circulants per la sang penetren i infiltren l'espai subendotelial alhora que segreguen diversos factors que induïxen la migració, transformació i proliferació d'elements cel·lulars presents a la capa muscular subjacent. Els monòcits emigrats, con-

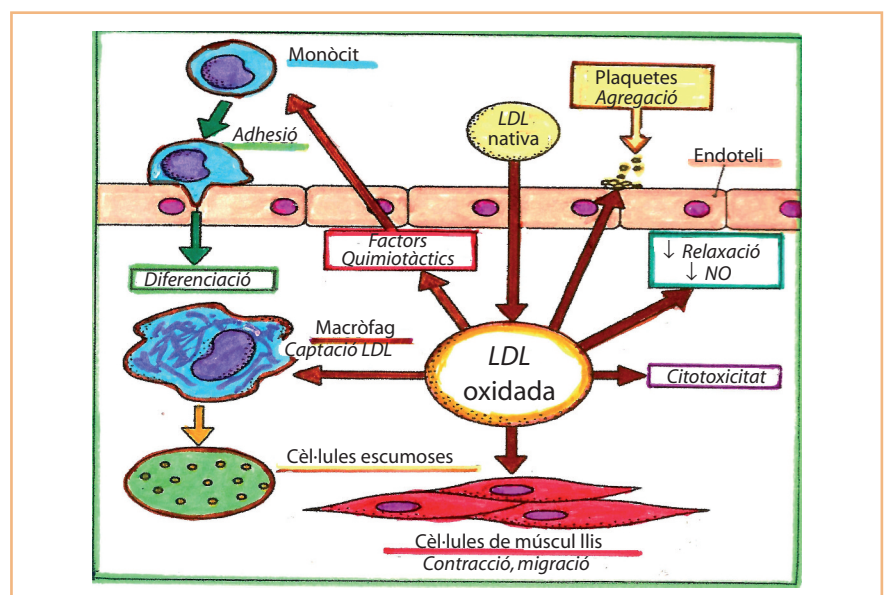


FIGURA 13. Efectes de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) «oxidades» sobre diversos components de la paret vascular.

vertits ara en macròfags més o menys fixos, capten partícules de lipoproteïnes de baixa densitat, riques en colesterol, quan aquestes han estat modificades per oxidació, glicosilació, etc. D'aquesta manera, els macròfags acumulen lípids, especialment colesterol, en el seu interior i es transformen en les anomenades cèl·lules «escumoses» (a causa de la inflor provocada per les gotetes de greix) i es converteixen en els precursors de la placa d'aterosclerosi.

Amb el temps, l'acumulació d'aquestes cèl·lules carregades de lípids, així com de la massa cel·lular que resulta de la transformació de les cèl·lules musculars juntament amb els seus productes de secreció (fonamentalment, fibres de col·làgena), dóna lloc a la formació d'una massa que creix lentament i fa protusió a la superfície interior de la paret arterial i, gradualment, sobresurt a la llum del vas, dificulta el flux de sang i predispesa a la formació de trombus.

Un considerable nombre de treballs suggereixen que les lipoproteïnes influencien l'activitat de les plaquetes o trombòcits de la sang, agents essencials en el procés ateroscлерòtic, de tal manera que les LDL (i també les VLDL) afavoreixen l'agregació de les plaquetes mentre que les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) tendeixen a esmorteir aquest procés. Les LDL «oxidades» són molt més potents que les LDL «natives» com a estimulants de l'agregació i l'activació de les plaquetes. Aquests efectes de les LDL «oxidades» poden ser especialment importants, i crítics, quan es produeixen fissures en la placa ateroscлерòtica, la qual cosa permet l'alliberament de petits fragments de LDL, i d'altres materials

trombòtics, que provocaran la formació d'un tap (un coàgul) que bloqueja el pas de la sang per la corresponent artèria i ocasiona l'infart (de miocardi, cerebral...).

Els fosfolípids i els èsters de colesterol de les membranes i de les lipoproteïnes són rics en àcids grassos poliinsaturats que poden ser oxidats, amb relativa facilitat, i donar com a productes de degradació alquenals i alcanals (4-hidroxinonenal, 4-hidroxihexenal) i, també, malondialdehid com a producte minoritari. A les LDL això porta a una modificació de l'apolipoproteïna per condensació dels aldehids amb el grup ε-amino de la lisina i d'altres aminoàcids, cosa que avança paral·lelament amb la progressiva reducció en l'afinitat de la lipoproteïna pel receptor normal, d'alta especificitat, per les LDL ja que aquest no reconeix la partícula «modificada» o alterada. D'aquesta manera les partícules de LDL oxidades i alterades són «engolidas» pels macròfags, amb la interacció prèvia amb receptors de «neteja» que presenten aquestes cèl·lules a la seva membrana.

S'ha observat també que les cèl·lules de l'endoteli vascular, del múscul llis de la paret vascular, els macròfags i les plaquetes són capaces de modificar la coberta de les LDL. És interessant assenyalar que l'oxidació de les lipoproteïnes té lloc a la paret de l'artèria i no al plasma i en un medi que sembla que requereix la presència de traces de metalls de transició, com coure, ferro, etc.

Els àcids grassos de la dieta poden modificar la composició en àcids grassos de les LDL i la seva susceptibilitat a la degradació oxidativa. S'ha pogut comprovar, tant en l'es-

pècie humana com en animals d'experimentació, que una dieta rica en àcid linoleic (ω-6) va seguida d'un augment en el contingut d'aquest àcid gras a les lipoproteïnes de baixa densitat i d'una major facilitat per a l'oxidació d'aquestes. En canvi, quan se segueix una dieta rica en àcid oleic, les lipoproteïnes resisteixen molt més l'insult dels radicals lliures.

Els àcids grassos poliinsaturats són especialment susceptibles a l'acció dels radicals lliures.

Els processos de peroxidació lipídica induïts pels radicals lliures donen lloc *in vitro* a un conjunt de productes responsables dels desagradables olors i sabors associats als aliments rancis.

En el nostre cos, processos semblants provoquen la formació de substàncies que interaccionen amb proteïnes, fosfolípids..., alteren la normal estructura de les membranes, la coberta de les lipoproteïnes (especialment de les de baixa densitat o LDL).

Aquestes lipoproteïnes es comporten com a partícules modificades, que quan passen a la paret vascular són reconegudes com a estranyes i atacades pel nostre sistema immunitari i donen lloc a un procés de tipus inflamatori, responsable principal de la degeneració ateromatosa.

Tenint en compte les consideracions precedents, podem inferir que la peroxidació lipídica té un paper crític en la iniciació i el desenvolupament de la placa d'aterosclerosi i, si bé no pot explicar tots els processos, es pot argumentar que la protecció del dany oxidatiu s'ha de considerar un aspecte molt important en el manteniment de la integritat del sistema cardiovascular i en l'alentiment del procés degeneratiu que afecta les parets de les artèries. L'acció dels antioxidants naturals, presents a les verdures, les fruites, el vi, etc., comportaria beneficis significatius com a agents antiateroscлерòtics i s'haurien de tenir en compte, juntament amb els factors de risc, a l'hora d'avaluar el risc «global» de patir la malaltia isquèmica miocàrdica i altres complicacions de l'aterosclerosi.

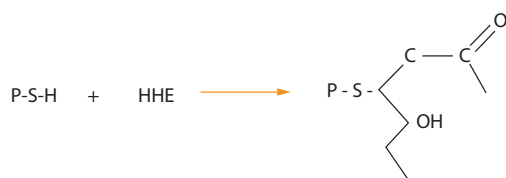


FIGURA 14. Interacció del 4-hidroxihexenal (HHE) amb grups -SH presents a la part lateral d'una proteïna.

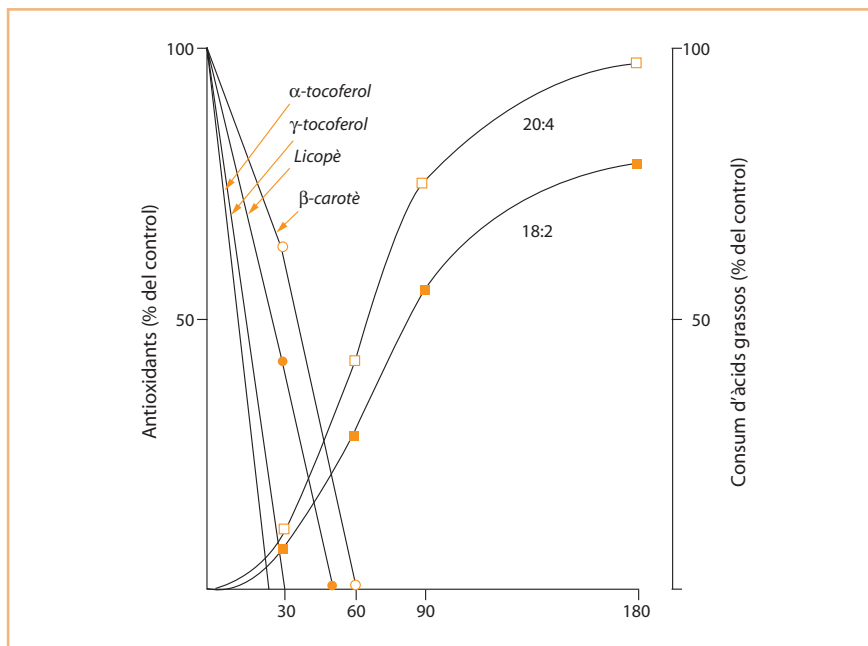


FIGURA 15. Consum d'antioxidants i degradació d'àcids grassos essencials durant l'oxidació de lipoproteïnes de baixa densitat (LDL).

dobles hèlix, i forma el que podríem anomenar els esglaons de l'escala. Aquesta escala o doble hèlix es manté unida, estable, gràcies als ponts d'hidrogen i a l'existència d'interaccions de caràcter hidrofòbic. La base adenina (A) d'un fil o cadena sempre va aparellada i interacciona amb la base timina (T) de la cadena contraposada, mentre que la base guanina (G) d'una cadena interacciona exclusivament amb la base citosina (C) present a la cadena complementària. La seqüència d'aquestes bases és el que condiciona l'anomenat *codi genètic*, que, en forma xifrada, controla les nostres vides.

Perquè l'ADN pugui servir com a dipòsit permanent de la informació genètica és necessari que aquestes molècules tinguin una extrema estabilitat. No obstant això, les molècules d'ADN poden patir canvis graduals o puntuals, per bé que infreqüents, en alguns dels seus components, cosa que pot donar lloc a modificacions en alguna o algunes de les bases, o a la interrupció, en un o diversos punts, de la continuïtat de

Àcids nucleics - ADN/ARN

Com és ben conegut, totes les cèl·lules contenen un tipus de compostos, els àcids nucleics (ADN, àcid desoxiribonucleic, i ARN, àcid ribonucleic), que en regulen el desenvolupament, el creixement i l'activitat de cadascuna i són essencials tant per a la vida com per a la mort de l'organisme. Els àcids desoxiribonucleics contenen, en forma xifrada, el codi genètic que controla les nostres vides.

Les molècules d'ADN estan constituïdes per dues cadenes, o brins de fil, que s'enrotllen una entorn de l'altra formant una doble hèlix, en una configuració semblant a les escales de corda que utilitzen els trapezistes d'un circ per enfilejar-se a les seves plataformes d'actuació. L'espina de cadascun d'aquests fils conté, de manera alternada, molècules de desoxiribosa i d'àcid fosfòric, unides entre si per mitjà d'enllaços covalents. Per altra banda, cada molècula de desoxiribosa està unida a les quatre anomenades *bases* dels àcids nucleics, que són: l'adenina, la guanina, la citosina i la timina (representades per les lletres A, G, C i T, respectivament).

Cada una d'aquestes bases està dirigida o orientada en direcció a

l'eix de la doble hèlix de tal manera que, per mitjà dels anomenats *ponts d'hidrogen*, cadascuna interacciona i es manté unida amb la base «complementària» ubicada al mateix nivell de la corda o fil que completa la

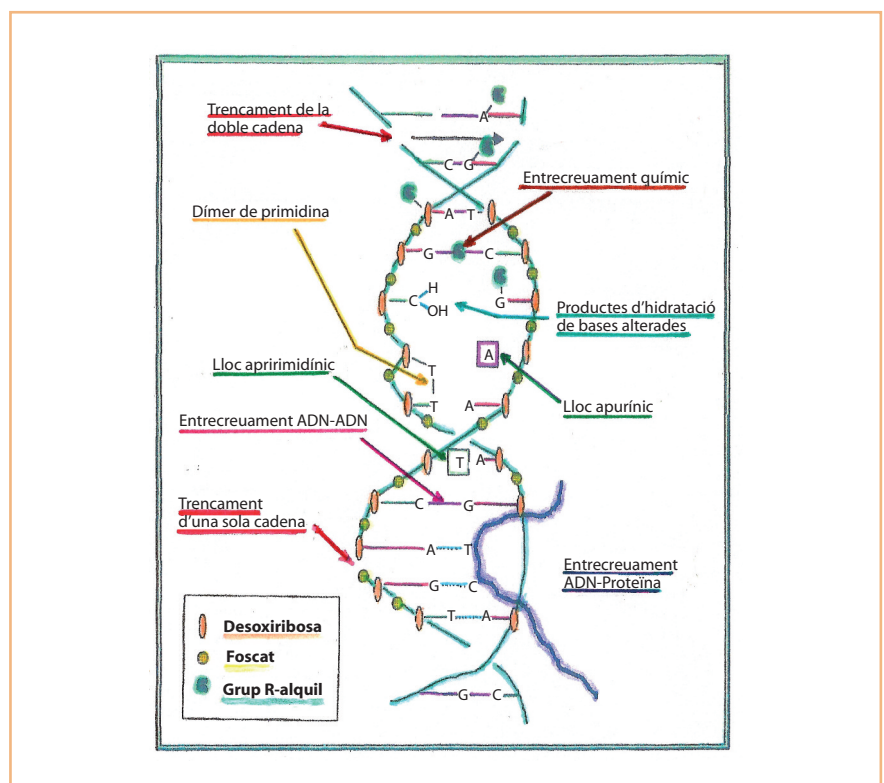


FIGURA 16. Estructura general de l'ADN amb indicació de les possibles alteracions en diversos punts de la molècula.

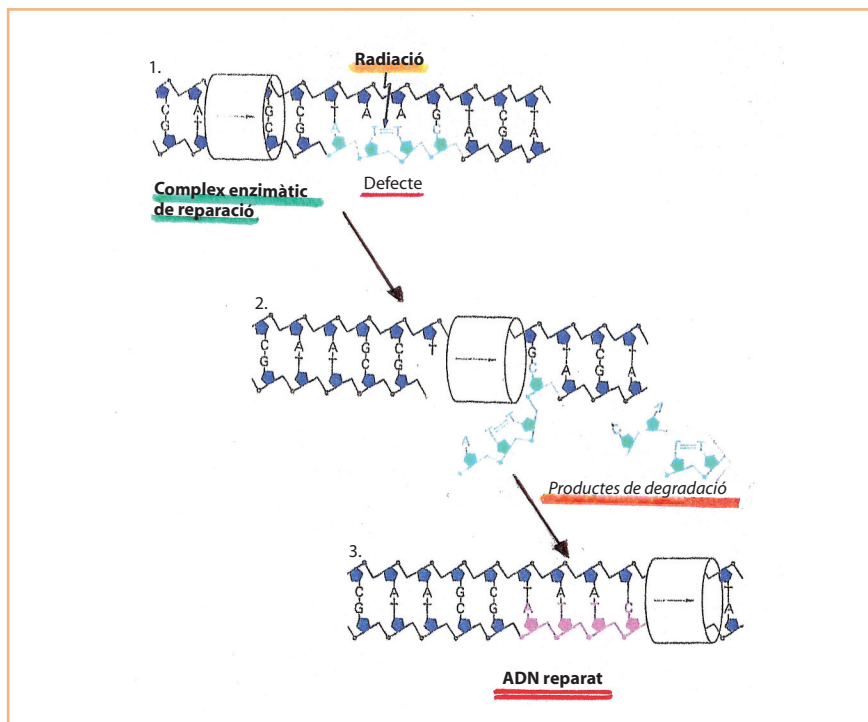


FIGURA 17. Alteració d'un segment d'ADN, acció del complex enzimàtic, reparació i restitució de la seqüència de polinucleòtids.

corresponents perturbacions es perpetuïn en el temps i en l'espai.

Un dels principals productes resultants de l'atac dels àcids nucleics per part de les espècies reactives d'oxigen és la 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OH-2DG). Alguns investigadors han observat que, amb l'edat, s'incrementa la quantitat d'aquesta substància en el teixit cerebral humà. Per altra banda, fa uns vint anys, es va observar que la relació entre la 8-hidroxi-2-desoxiguanosina i la 2-desoxiguanosina presents als mitocondris era deu vegades més gran que l'existent a l'ADN nuclear, la qual cosa suggereix que aquestes alteracions en l'ADN poden contribuir a incrementar el risc de patir malalties neurodegeneratives. A més del derivat oxidat de la 2-desoxiguanosina, es poden formar derivats oxidats d'altres bases presents en els àcids nucleics.

Per bé que, fins fa pocs anys, s'ha estat utilitzant la mesura de la quantitat de 8-OH-2-desoxiguanosina excretada per l'orina com a marcador de les alteracions en l'ADN, s'ha suggerit que la valoració de la quantitat de 5-hidroxi-2-desoxicitidina excretada amb l'orina constituïria un mètode més pràctic i fiable atès que la determinació de l'excreció de la 8-hidroxi-2-desoxiguanosina urinària pot donar valors falsament augmentats, com a conseqüència de les manipulacions i processament de les corresponents mostres.

la cadena, etc., la qual cosa pot induir canvis o «mutacions» en el codi genètic. Aquest tipus de macromolècules poden ser alterades, de manera significativa, per efecte dels radicals lliures a causa, entre altres factors, de l'oxidació i modificació d'algunes de les seves bases constituents. Aquestes mutacions puntuals, si no són corregides o reparades adequadament, donaran lloc, a través dels processos de transcripció i traducció, a proteïnes amb una estructura anòmala, modificada, cosa que, a la vegada, pot provocar importants perturbacions funcionals i malalties.

A causa dels efectes, generalment perjudicials per al nostre cos, de les mutacions de l'ADN, el nostre organisme ha desenvolupat una sèrie d'estratègies i de sistemes enzimàtics per contrarestar aquests canvis. Òbviament, el procés més directe per prevenir o corregir una potencial mutació és l'eliminació de les bases afectades i la seva substitució per les corresponents no afectades abans que es produeixi la replicació (o reproducció) de l'ADN, i d'aquesta manera s'evita que l'alteració romangui i, eventualment, es propagui

a les cèl·lules filles. El sistema de reparació de l'ADN comença amb la preparació dels fragments alterats per mitjà d'endonucleases, seguit de la seva eliminació per part de les exonucleases; posteriorment, la restitució de la cadena de nucleòtids eliminats és a càrrec d'una sèrie de polimerases i la corresponent estabilització de la cadena reparada depèn d'enzims del tipus polinucleòtid-ligases. D'aquesta manera, es recupera la integritat de la cadena de nucleòtids danyats abans que les

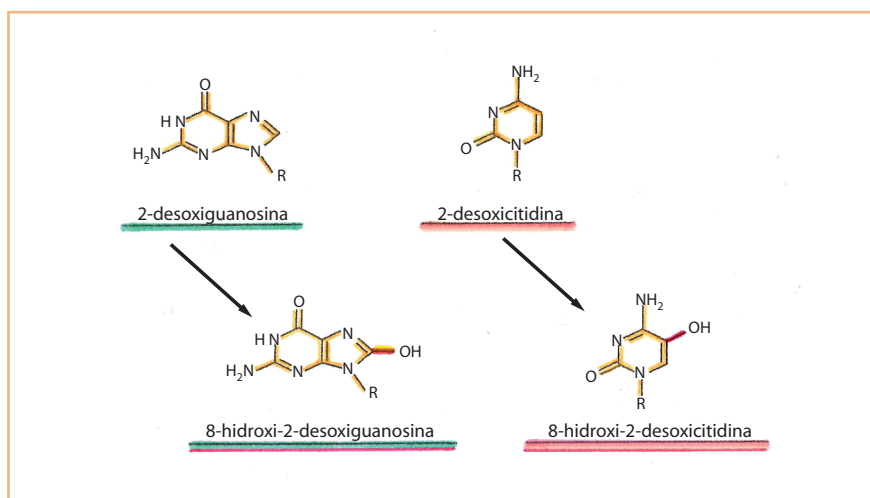


FIGURA 18. Productes de degradació d'algunes de les bases presents a l'ADN.

Els àcids nucleics, de manera especial l'àcid desoxiribonucleic (ADN), regulen el desenvolupament, el creixement i les activitats de les nostres cèl·lules i condicionen les nostres capacitats i habilitats.

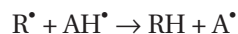
Aquestes molècules contenen, de manera xifrada, l'anomenat codi genètic, que es pot alterar puntualment per canvis, o «mutacions», induïts, entre altres factors, pels radicals lliures.

ANTIOXIDANTS

Ateses les particulars característiques dels radicals lliures, i de les espècies reactives d'oxigen, i a causa del fet que la formació d'aquestes espècies reactives és consubstancial amb la mateixa vida, el nostre organisme ha desenvolupat diferents estratègies destinades a protegir-se enfront de l'efecte d'aquells. Un considerable nombre de proteïnes i de molècules de petita mida participen en la defensa de l'organisme contra l'acció agressiva dels derivats tòxics de l'oxigen, i constitueixen el que s'anomena els *antioxidants* o *sistemes antioxidants*; algunes d'aquestes substàncies les incorporem, normalment, al nostre organisme quan la dieta és variada, abundant i rica en productes vegetals frescos, mentre

que d'altres formen part dels sistemes enzimàtics responsables d'eliminar els radicals lliures o de prevenir la seva formació. Al mateix temps, el nostre organisme utilitza diàriament una gran quantitat d'energia en els treballs de reparació de les estructures malmeses pels radicals lliures, quan els sistemes de defensa són impotents per neutralitzar o eliminar els gens inductors de les reaccions de peroxidació.

Es distingeixen dos tipus d'antioxidants: els de tipus *bloquejant* o neutralitzadors de la cadena d'oxidació, que eviten la propagació en cadena de les reaccions d'oxidació, i els de tipus *preventiu*, que redueixen la formació de radicals lliures en descompondre'n alguns dels productes precursors. Els compostos neutralitzadors de radicals lliures són substàncies fàcilment oxidables que actuen subministrant un àtom d'hidrogen, que conté un sol electró a la seva òrbita, el qual s'incorpora a l'orbital del radical que té un electró desparellat.



Els de tipus preventiu transformen els radicals lliures en estructures moleculars menys, o gens, agressives i, majoritàriament, corresponen a diversos sistemes en-

zimàtics presents a les diferents cèl·lules del nostre organisme.

Entre els antioxidants de tipus bloquejant, podem diferenciar els solubles en l'aigua, com l'àcid ascòrbic (vitamina C), el glutatió, l'àcid úric, la cisteïna..., que eliminen o neutralitzen els radicals lliures en un mitjà aquós, i els solubles en els lípids, com els tocoferols, els tocotrienols, els carotenoides..., que neutralitzen els radicals lliures presents a les diferents membranes cel·lulars.

Vitamina E

Sota la denominació de *vitamina E* s'inclouen diversos tipus de tocoferols i de tocotrienols presents de forma natural a les plantes, de manera especial als productes de tipus oleaginós i a les llavors de cereals.

Els compostos del grup de la vitamina E són capaços d'interrompre la propagació de l'ona o cadena de peroxidació cedint un electró al radical lliure i evitar, així, que el perdi la substància a protegir (per exemple, un àcid gras poliinsaturat) atacada pel radical lliure. En aquest procés, la vitamina E es converteix ella mateixa en un radical lliure per bé que dotat d'una reactivitat significativament més petita que la del radical que ha estat neutralitzat (com, per exemple, el radical lipoperoxi). Per altra banda, a causa del major grau d'estabilitat i supervivència del radical resultant de l'acció de la vitamina (el radical tocoferoxil) la vitamina E pot ser regenerada per mitjà d'altres antioxidants i, a la llarga, per mitjà de diferents tipus de reaccions enzimàtiques.

Tenint en compte les favorables i saludables accions que produeixen els antioxidants, entre d'altres, la vitamina E, es recomana la ingesta de suplementos d'aquesta vitamina tot i que la validesa d'aquesta recomanació i els beneficis de la ingesta de quantitats addicionals són, encara, objecte de debat. S'ha observat, en un grup de dones americanes, que la ingesta amb la dieta d'una major quantitat de vitamina E comportava una menor susceptibilitat a l'oxidació de les LDL en el plasma san-

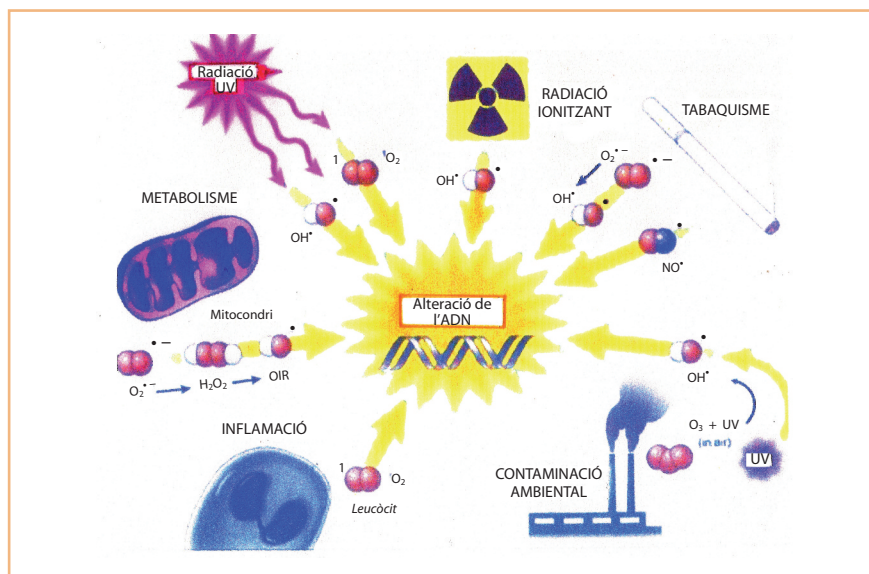


FIGURA 19. Alguns dels factors que poden induir la formació de radicals lliures.

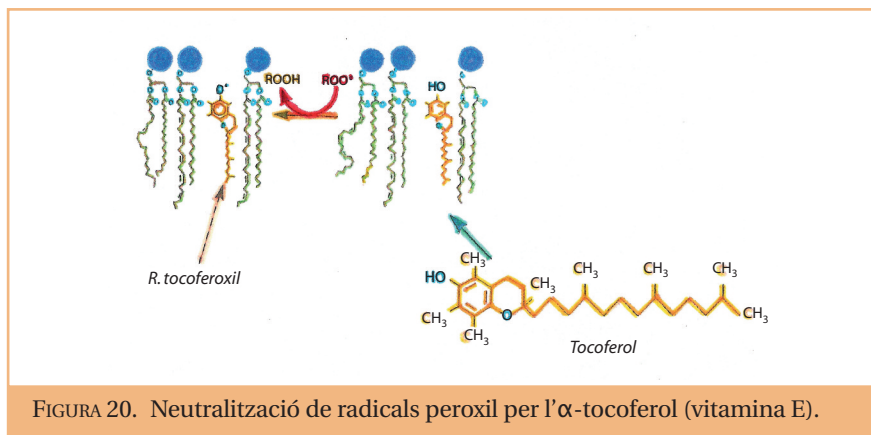


FIGURA 20. Neutralització de radicals peroxil per l'α-tocoferol (vitamina E).

guini. Les principals situacions en què està indicada la ingesta de quantitats importants de vitamina E són una aportació insuficient amb la dieta, l'existència de problemes d'absorció al budell, una captació reduïda de la vitamina pels diversos òrgans i teixits, la producció excessiva de radicals lliures (especialment, en el cas dels fumadors, els diabètics, els pacients que pateixen una anèmia per cèl·lules falciformes) i en aquelles persones que mostren alteracions de tipus genètic en la producció de la proteïna fixadora d'α-tocoferol.

De totes maneres, diversos treballs han mostrat que la vitamina E pot tenir un efecte protector enfront de l'infart de miocardi i actuar, fonamentalment encara que no exclusivament, com a antioxidant. Per valorar la possible relació inversa entre vitamina E i infart de miocardi cal tenir en compte que la concentració de tocoferols al plasma varia, fins a cert punt, amb la concentració de lípids a la sang. De fet, només la concentració de vitamina E referida a la del colesterol del plasma constitueix un índex fiable de la seva capacitat funcional; en realitat, aquest índex reflecteix la quantitat de vitamina E associada a les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) i, probablement, també als nivells d'aquesta presents a les distintes membranes cel·lulars.

Per impedir que els radicals lliures portin a terme les seves accions, disposem de compostos i sistemes de protecció coneguts com a *antioxidants*.

Es distingeixen dos tipus d'antioxidants:

- de tipus bloquejant, o neutralitzadors (de caràcter no enzimàtic)
- de tipus preventiu (de caràcter enzimàtic).

Al marge de la seva acció antioxidant, la vitamina E (els tocoferols) pot reduir l'activitat dels processos que estimulen la formació de la placa d'ateroma. La vitamina E inhibeix l'activitat de l'enzim 5-lipooxigenasa, que es considera clau en la iniciació del procés ateroscleròtic.

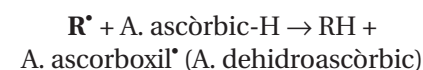
Un estudi, realitzat fa uns quants anys, va posar de manifest que en els països amb una baixa o moderada mortalitat per infart de miocardi (Itàlia, Suïssa) la concentració de vitamina E referida al colesterol era relativament alta (entre 26 i 28 μM), mentre que en les regions amb una major incidència d'infart de miocardi (Finlàndia, Escòcia) aquests valors eren un 25 % més baixos. Per altra banda, un estudi realitzat en homes finsos, fumadors, va mostrar que els participants que rebien un suplement diari de 50 mg d'α-tocoferol van presentar, en el decurs dels cinc a vuit anys de seguiment, una incidència de càncer de pròstata un 32 % inferior a la dels participants que no van seguir la suplementació; a més, la mortalitat, durant aquest període d'observació, va ser un 41 % inferior en el grup que va rebre el suplement d'α-tocoferol.

Vitamina C

La vitamina C, o àcid ascòrbic, present en especial abundància a la fruita fresca, és una substància que,

a més d'altres accions de gran importància per al bon funcionament del nostre cos, actua com un antioxidant efectiu en un medi aquós (a diferència de la vitamina E, que, com hem vist, ho fa en un medi o ambient de caràcter lipídic).

De manera semblant a com ho fan els tocoferols o els tocotrienols, l'àcid ascòrbic interromp o bloqueja la reacció en cadena al llarg de la qual els radicals lliures exerceixen el seu efecte devastador. L'àcid ascòrbic neteja l'ambient de radicals lliures i subministra un àtom d'hidrogen, que conté un únic electró a la seva òrbita, el qual es complementa amb l'electró no aparellat del radical lliure (R•).



La vitamina C pot aportar dos electrons no aparellats per molècula i, en aquest procés, queda oxidada o «desgastada» fins a àcid dehidroascòrbic, mancat d'acció antioxidant.

L'àcid ascòrbic actua majoritàriament a la frontera entre la fase aquosa que envolta les distintes cèl·lules (i lipoproteïnes del plasma) i la capa lipídica que delimita la part externa d'aquelles (i que recobreix la superfície dels complexos lipoproteïcs), on es troba ubicada la vitamina E. L'α-tocoferol neutralitza al radical lipoperoxi (LOO•), amb la qual cosa bloqueja la propagació en cadena del procés oxidatiu; en aquesta reacció, l'α-tocoferol és oxidat, i es converteix en el radical α-tocoferoxil. La vitamina C, a part d'actuar sobre altres substrats, pot cedir un electró a la vitamina E oxidada (o α-tocoferoxil) i retornar-la al seu estat reduït (com a α-tocoferol). La vitamina C pot neutralitzar els radicals hidroxil (OH•), alcoxil (LO•) i peroxil (LOO•), per donació d'un àtom d'hidrogen, així com la forma oxidada o radical de diversos antioxidants (per exemple, del glutatió GS-GS).

La vitamina C és un potent antioxidant, en tant que no hi ha ions de tipus metàl·lic en el medi, però pe-

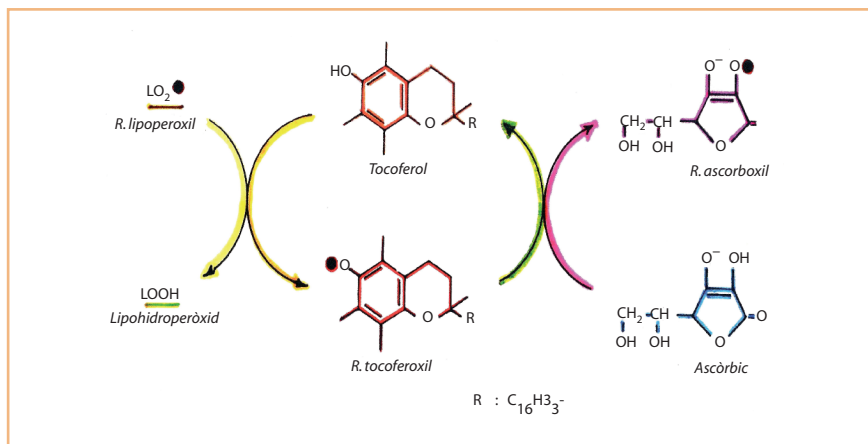


FIGURA 21. Regeneració de la vitamina E (tocoferol) per mitjà de l'acció de la vitamina C (àcid ascòrbic).

tites quantitats d'àcid ascòrbic en presència de ions metàl·lics poden convertir la vitamina C en un perillós prooxidant. La ingesta de grans quantitats de vitamina C pot restaurar la capacitat antioxidant del sistema.

Els ions metàl·lics, com el coure, el ferro..., tenen un paper important en la generació de radicals lliures. Normalment, aquests tipus de ions es troben lligats, en el nostre organisme, a proteïnes transportadores com la ferritina, la transferrina o la ceruloplasmina, que segresten ions de ferro o de coure, respectivament, i actuen com a destacats antioxidants; tot i així, quan els ions metàl·lics procedents del fum del tabac o d'altres contaminants passen a la circulació, esquiven o eviten aquesta protecció.

Els primats hem perdut la capacitat per sintetitzar l'àcid ascòrbic i, per tant, tenim necessitat d'incorporar la vitamina C amb la dieta. L'espècie humana compensa, en part, aquesta limitació mantenint unes relativament elevades concentracions al plasma d'àcid úric (urat), un antioxidant hidrosoluble. Una anàlisi dels diferents mamífers mostra que hi ha una correlació positiva entre la concentració d'urat i la taxa metabòlica específica (kilocalories per kg, per dia) i la màxima esperança de vida de cada espècie.

Ja l'any 1953 es va observar que una situació de dèficit d'àcid ascòrbic afavoria el desenvolupament de

les lesions ateroscleròtiques en el cobai. Treballs posteriors han mostrat la possible relació entre l'àcid ascòrbic i alguns dels factors de risc associats amb el procés ateroscleròtic, tant en els animals d'experimentació com en els humans. Molts d'aquests estudis suggereixen que, quan s'incrementa la ingesta de vitamina C, augmenten els nivells del colesterol associat a les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL), mentre que, en alguns casos, es redueix la concentració de colesterol total del plasma.

Un estudi, realitzat per investigadors de Boston, va mostrar l'existència d'una associació positiva entre la concentració d'àcid ascòrbic al plasma i la de colesterol-HDL, en persones d'edat superior als seixanta anys. Segons aquests investigadors, per cada mil·ligram d'increment en la concentració de vitamina C al plasma, la concentració de colesterol-HDL al plasma s'incrementa en 4,7 mg/dl, en els homes, i en 3,6 mg/dl, en les dones. Així, un augment de 0,8 mg/dl en la concentració d'àcid ascòrbic del plasma pot resultar en un increment de 3-4 mg/dl en els nivells de colesterol-HDL. (S'accepta que existeix un dèficit marginal de vitamina C quan els nivells d'àcid ascòrbic estan per sota de 0,4 mg/dl o 22,7 µM.) Per altra banda, una anàlisi logística de les dades obtingudes a l'estudi de Framingham suggereix que un augment de 4 mg/dl en la concentració

del colesterol-HDL pot comportar una reducció d'un 10 a un 20 % en el risc de patir un infart de miocardi. Cal pensar que el modest efecte de l'àcid ascòrbic sobre les lipoproteïnes de caràcter «protector» del plasma, com són les HDL, pot tenir un impacte considerable sobre la salut d'una gran part de la població.

Per altra banda, l'àcid ascòrbic sembla que influeix sobre els nivells de la pressió intraocular. En un estudi de la Universitat de Colúmbia, es va observar que els individus amb una ingesta de vitamina C inferior als 85 mg/dia presentaven una pressió intraocular de 22,5 mmHg, superior de manera significativa als valors desitjables. En contraposició, els subjectes amb una ingesta superior als 150 mg/dia mostraven pressions intraoculars entorn de 15 mmHg de mitjana; la ingesta mitjana en els individus amb pressions intraoculars normals fou de 205 mg/dia.

En qualsevol cas, per aconseguir els efectes protectors de la vitamina C en els seus diversos aspectes, sembla que la ingesta d'àcid ascòrbic ha de ser de tal quantia que asseguri una concentració en plasma de prop d'1 mg/dl, o superior. Amb una ingesta diària de 300 mg de vitamina es pot arribar a aconseguir la màxima concentració d'àcid ascòrbic al plasma, situada entre 1,3 i 1,5 mg/dl.

El nostre organisme disposa d'altres compostos, com la cisteïna o el glutatió reduït, capaços de reduir el radical tocoferòxid i, així, regenerar la vitamina E, però a un ritme inferior d'aquell amb què ho fa la vitamina C. El glutatió reduït pot neutralitzar, per donació d'un àtom d'hidrogen, el radical hidroxil o el radical ascorboxil.

Al sistema cardiovascular, les LDL estan protegides enfront de la peroxidació lipídica gràcies a antioxidants solubles en els lípids presents al nucli així com a la coberta de les partícules lipoproteïques; entre aquests tipus d'antioxidants trobem tocoferols, β-carotè, licopè, estearat de retinol... Per altra banda, l'àcid ascòrbic contribueix a regenerar els

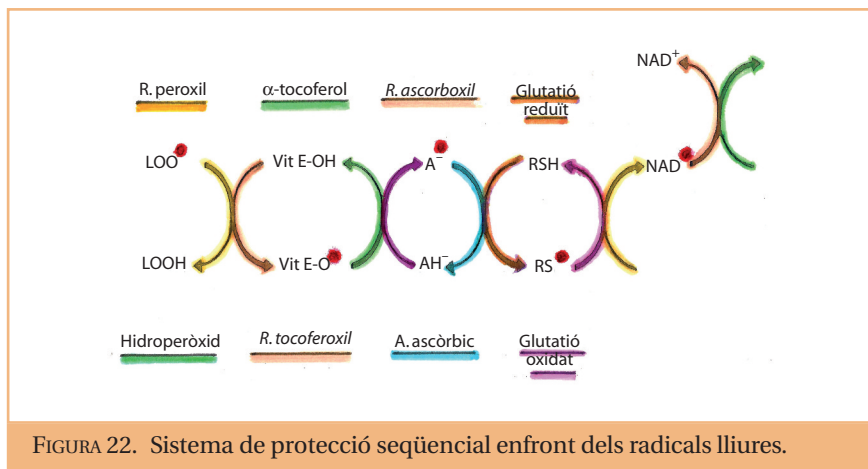


FIGURA 22. Sistema de protecció seqüencial enfront dels radicals lliures.

menci el procés d'oxidació, i presumiblement protegir-les de les alteracions induïdes per la peroxidació lipídica. Aquesta perllongació de la fase de latència més enllà dels temps de permanència de les lipoproteïnes a la paret de l'artèria, permet que aquestes partícules entrin i surtin de la paret arterial sense quedar afectades per l'oxidació. D'aquesta forma s'evita, o es redueix a un mínim, la captació de les LDL pels macròfags i, per tant, la seva transformació en les perilloses cèl·lules «escumoses».

SISTEMES ANTIOXIDANTS

El nostre organisme disposa d'un conjunt d'enzims implicats en la desintoxicació de les espècies reactives d'oxigen així com dels hidroperòxids lipídics. Formen part d'aquest grup de defenses la superòxid-dismutasa Cu/Zn, present al citoplasma, la superòxid-dismutasa Mn, present als mitocondris, la catalasa, present en els peroxisomes, i tot el cicle de reaccions enzimàtiques associades al glutatió: la glutatió-peroxidasa (GSH-Px) i la glutatió-reductasa (GSSG-Red), presents en el citoplasma i en els mitocondris, ambdues dependents de seleni, i la glutatió-S-transferasa, present al citoplasma i independent de seleni.

Per altra banda, el nostre cos pot recórrer a una variada llista d'antioxidants de caràcter no enzimàtic, actius *in vivo*, que van des dels tocoferols, el β-carotè o el palmitat d'ascorbil, presents en les membranes cel·lulars, fins al tripèptid glutatió, present al citoplasma. A l'espai extracel·lular, hi trobem antioxidants com la bilirubina, l'àcid úric, la ceruloplasmina...

Sistemes enzimàtics amb capacitat antioxidant

Els enzims antioxidants naturals fabricats pel nostre propi organisme constitueixen una important defensa enfront dels radicals lliures. Els enzims més importants dotats de capacitat antioxidant són la glutatió-peroxidasa, la glutatió-reductasa, la

antioxidants endògens i exògens, i neutralitza els productes resultants de l'oxidació, presents en un medi aquós. Durant el procés oxidatiu, els diferents antioxidants són destruïts a un ritme que varia d'acord amb el corresponent potencial redox. Quan desapareix el seu efecte protector, els àcids grassos poliinsaturats, principalment l'àcid linoleic i l'àcid araquidònic, són degradats d'acord amb la seqüència de peroxidació lipídica. En aquest procés es formen productes altament reactius, com aldehids, lipoperòxids, lisofosfatidilcolina..., que s'acumulen ràpidament a les partícules de LDL i interaccionen amb les cadenes la-

terals dels aminoàcids del component proteic, i modifiquen la lipoproteïna i la fan altament «reactiva».

Al començament, només es consumeix l'àcid ascòrbic de manera que els nivells d'α-tocoferol i d'altres antioxidants de caràcter lipídic (licopè, β-carotè...) es mantenen constants; quan s'esgota la vitamina C, aquests últims es gasten progressivament i, en el moment que pràcticament desapareixen del medi, s'oxiden ràpidament els àcids grassos poliinsaturats.

La incorporació d'antioxidants, per mitjà de la dieta, a les partícules lipoproteïques permet perllongar els temps de latència, abans que co-

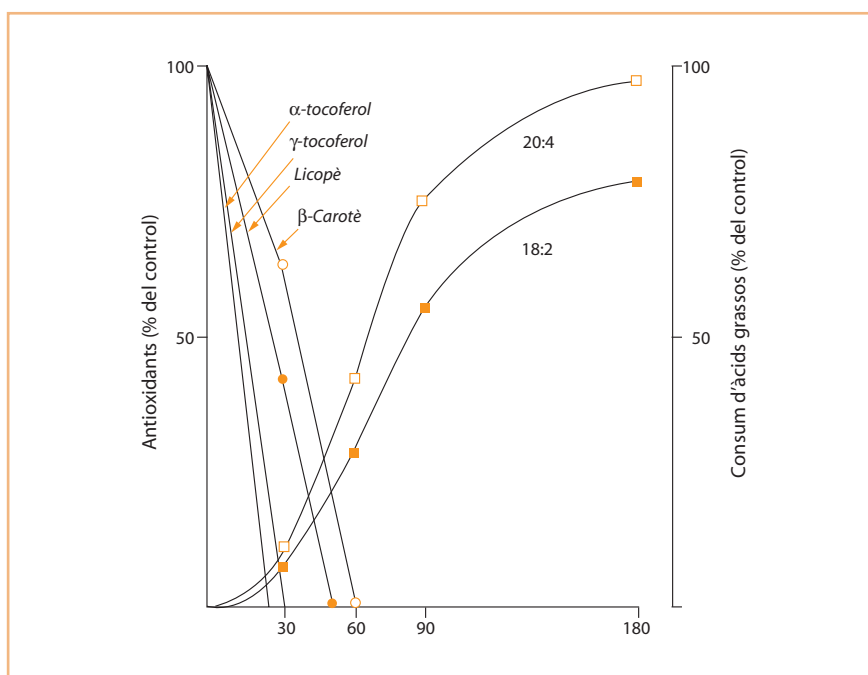
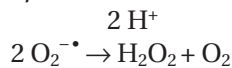


FIGURA 23. Efecte protector dels antioxidants sobre l'estrès oxidatiu dels àcids grassos essencials.

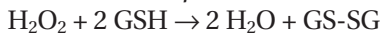
glutatió-transferasa, la catalasa, la tioredoxina-reductasa, la superòxid-dismutasa, l'oxigenasa del grup hemo i la reductasa de la biliverdina.

La *superòxid-dismutasa* converteix els radicals superòxid en peròxid d'hidrogen i oxigen. Per eliminar el peròxid d'hidrogen abans que, a través de la reacció de Fenton, es formi un radical hidroxil els organismes utilitzen la catalasa o la glutatió-peroxidasa.

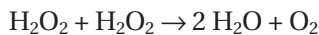
Superòxid-dismutasa



Glutatió-peroxidasa



Catalasa



El cervell, que és molt vulnerable a l'acció dels radicals lliures (a causa de la seva intensa activitat metabòlica, de l'elevada proporció que conté d'àcids grassos poliinsaturats i del fet que les neurones estan en una fase postmitòtica), mostra una activitat de la glutatió-peroxidasa set vegades superior a la de la catalasa. A més, la glutatió-peroxidasa està present en tot l'espai cel·lular, mentre que la catalasa està restringida als peroxisomes.

Les molècules de superòxid-dismutasa presents al citoplasma contenen àtoms de coure i de zinc (SOD-Cu/Zn), mentre que les dels mitocondris contenen manganès (SOD-Mn). A diferència dels antioxidants exògens que, normalment, es consumeixen en el decurs de la seva acció antioxidant, els enzims antioxidants no experimenten aquesta minva perquè actuen com a catalitzadors. L'administració, per via oral, d'una dosi de superòxid-dismutasa ha mostrat ser efectiva com a protecció enfront del dany de l'ADN provocat per l'oxidació hiperbàrica, efecte nociu que no van prevenir ni la vitamina E ni la N-acetilcisteïna. En qualsevol cas, l'acció de la superòxid-dismutasa sense la participació posterior de la glutatió-

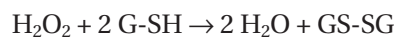
peroxidasa o de la catalasa serveix de poca cosa.

El sistema del glutatió

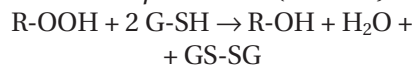
El glutatió, a més de la seva capacitat per actuar com a antioxidant no enzimàtic, té un paper fonamental en l'acció de diversos sistemes enzimàtics que participen en la inactivació de diferents espècies reactives d'oxigen, com la glutatió-peroxidasa, la glutatió-reductasa i la glutatió-S-transferasa.

Glutatió-peroxidasa

La glutatió-peroxidasa catalitza la inactivació del peròxid d'hidrogen així com la dels hidroperòxids orgànics resultants de la peroxidació dels àcids grassos. Les reaccions catalitzades per aquest enzim tenen com a objectiu protegir, amb la participació del glutatió, les membranes cel·lulars dels efectes lesius de l'estrès oxidatiu.



Glutatió-peroxidasa (GSH-Px)



En aquestes reaccions, el glutatió passa de l'estat reduït (G-SH) a l'oxidat (GS-SG) cedint sengles àtoms d'hidrogen per reduir els peròxids i hidroperòxids.

Es coneixen quatre formes de glutatió-peroxidasa: 1) la *glutatió-peroxidasa citosòlica*, distribuïda àmpliament per totes les cèl·lules i teixits; 2) la *glutatió-peroxidasa hidroperoxidasa*, que actua, a nivell de les membranes cel·lulars, sobre els lípids complexos; 3) la *glutatió-peroxidasa del plasma*, present al plasma sanguini, i 4) la *glutatió-peroxidasa gastrointestinal*, que es troba només al fetge i al tracte gastrointestinal. Tant la glutatió-peroxidasa plasmàtica com la glutatió-peroxidasa hidroperoxidasa poden prevenir la peroxidació dels lípids presents a la coberta de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) així com a les membranes de les cèl·lules de l'endoteli vascular. La glutatió-peroxidasa gastrointestinal prote-

geix, probablement, enfront dels hidroperòxids de la dieta.

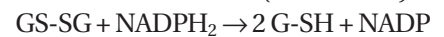
El seleni és un component essencial de totes les formes de glutatió-peroxidasa, de manera que la manca de protecció dels nivells d'aquests enzims, en cas de dèficit d'aquest element, indica la seva importància relativa; la més conservada o protegida és la glutatió-peroxidasa citosòlica.

La glutatió-peroxidasa constitueix un sistema clau en la defensa antioxidant *in vivo*, tant en condicions normals com en situacions d'estrès oxidatiu. L'activitat d'aquest sistema està influenciada per la presència d'altres sistemes enzimàtics, principalment per la catalasa i per la glutatió-S-transferasa. La catalasa competeix amb la glutatió-peroxidasa en la seva interacció amb el peròxid d'hidrogen, mentre que la glutatió-S-transferasa només competeix amb els hidroperòxids.

Glutatió-reductasa

El glutatió oxidat (GS-SG) és regenerat i retornat a la seva forma nativa (G-SH) per mitjà de la glutatió-reductasa, amb la participació del fosfat del dinucleòtid de nicotina-adenina (NADPH₂)

Glutatió-reductasa (GS-SG-Red)



La riboflavina és un constituent important de la glutatió-reductasa, raó per la qual un dèficit en aquesta vitamina pot afectar els nivells intracel·lulars de l'enzim així com els del glutatió reduït. El dèficit de riboflavina està relacionat amb la susceptibilitat que presenten a l'estrès oxidatiu i a l'hemòlisi dels eritròcits dels malalts afectats de malària.

Glutatió-S-transferasa

Aquest enzim, que no requereix seleni per a la seva acció, està involucrat en la desintoxicació i biotransformació de diversos xenobiòtics. L'enzim combina, o conjuga, el glutatió amb els intermediaris reactius de diversos xenobiòtics, neutralitza les zones electrofíl·liques d'aquests i dona lloc a la formació de derivats

hidrosolubles. Els conjugats resultants són metabolitzats amb l'escissió dels residus de glutamat i de glicina, seguida de l'acetilació del grup amino lliure del residu de cisteïna, amb formació d'un àcid mercaptúric que és eliminat per l'orina.

La glutatió-S-transferasa té també activitat glutatió-peroxidàsica i competeix amb aquesta última en la seva interacció amb els hidroperòxids orgànics però no amb el peròxid d'hidrogen. En el cas d'un dèficit de seleni, l'activitat de la glutatió-S-transferasa augmenta de manera significativa, cosa que suggereix l'existència d'una resposta compensatòria per part d'aquest enzim, atesa l'absència o baixa capacitat de la glutatió-peroxidasa per exercir la seva funció protectora.

El nostre cos disposa d'un conjunt d'enzims capaços de desintoxicar diversos tipus d'espècies reactives d'oxigen (ROS):

- Superòxid-dismutasa (SOD)
- Glutatió-peroxidasa (GSH-Px)
- Glutatió-reductasa (GSSG-Red)
- Glutatió-S-transferasa (GST)

Antioxidants de caràcter no enzimàtic

Acció de l'oxigenasa del grup hemo

Aquest enzim catalitza la ruptura del grup hemo (de l'hemoglobina), amb l'alliberament de monòxid de carboni, de ferro i de biliverdina. La biliverdina és convertida im-

mediatament en bilirubina per acció de la reductasa de biliverdina. En aquest procés, la producció de ions ferrosos (Fe^{++}), que podria donar lloc, potencialment, a la formació de radicals lliures, no comporta cap efecte negatiu a causa del fort acoblament entre l'activitat de l'oxigenasa del grup hemo i la síntesi de ferritina, una proteïna que fixa els ions de ferro.

Bilirubina

La bilirubina és un potent antioxidant, de caràcter lipofílic, que protegeix les membranes cel·lulars de la peroxidació dels lípids i de l'oxidació de les proteïnes presents en aquestes. La major part de la capacitat antioxidant que mostra la bilirubina és deguda a l'extrema velocitat amb la qual la biliverdina (bilirubina oxidada) és convertida en bilirubina per la biliverdina-reductasa. Una petita quantitat de bilirubina pot neutralitzar una quantitat de peròxid d'hidrogen deu mil vegades més gran i així protegir les cèl·lules del dany induït per les corresponents espècies reactives d'oxigen, a causa de la gran abundància de la reductasa de biliverdina en tots els teixits. Per altra banda, el reciclatge o regeneració de la bilirubina sembla molt més ràpid que el del glutatió atès que requereix, tan sols, l'acció d'un enzim, mentre que, en el cas del glutatió, es requereix l'acció de dos enzims, la glutatió-peroxidasa i la glutatió-reductasa.

La bilirubina és la responsable de la major part de la capacitat antioxidant del plasma i mostra una especial efectivitat enfront dels radicals superòxid i lipoperòxid. S'ha observat que el risc de patir la degeneració ateroscleròtica i, per altra banda, la mortalitat per càncer mostren una relació inversa amb la concentració de bilirubina al plasma.

Estrògens

Els estrògens, com l'estriol o el 17β -estradiol, són antioxidants naturals. S'ha comprovat que la 2-hidroxiestrona té una activitat antioxidant tres vegades superior a la de l' α -tocoferol, mesurada per la seva capacitat per inhibir la peroxidació lipídica. Per altra banda, s'ha observat que els estrògens que tenen un grup hidroxil a l'anella aromàtica tenen la capacitat de regenerar l' α -tocoferol, a partir del radical tocoferoxil, uns tres ordres de magnitud superior a la de l'àcid ascòrbic.

La presència de concentracions fisiològiques de 17β -estradiol en el plasma, al qual s'han afegit lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), confereix una major resistència a l'oxidació per part d'aquestes lipoproteïnes, induïda per ions de coure. Aquesta capacitat antioxidant podria constituir un altre dels aspectes per mitjà dels quals el 17β -estradiol contribuiria a reduir el risc de patir de malaltia coronària les dones premenopàusiques.

TAULA 6. Alguns enzims amb capacitat antioxidant

Tipus	Ubicació	Funcions
Catalasa (CAT)	Intracel·lular (peroxisomes)	Metabolitza el H_2O_2 fins a H_2O i O_2
Superòxid-dismutasa (SOD)	Plasma Llet Citoplasma Mitocondris	Dismuta l'anió superòxid ($O_2^{\cdot -}$) en H_2O_2
Glutatió-peroxidasa (GSH-Px)	Plasma Intracel·lular	Inactiva els hidroperòxids Utilitza equivalents reductors de GSH
Glutatió-reductasa (GSSG-Red)	Intracel·lular	Regenera el glutatió, a partir de GSSG
Glutatió-S-transferasa (GST)	Intracel·lular	Conjuga els xenobiòtics i els agents alquilants amb el glutatió, per a la seva excreció a l'orina

Melatonina

La melatonina és sintetitzada, majoritàriament, a la glàndula pineal de manera més marcada durant els períodes de foscor ambiental. La melatonina participa en la regulació del cicle vigília/son, a través d'un sistema de senyalització mediata per receptor específic. La melatonina pot travessar fàcilment les membranes cel·lulars així com la barrera hematoencefàlica. La melatonina és un segrestador de radicals lliures que sembla que estan implicats en els processos associats a l'envel·liment i a les malalties més directament relacionades amb aquest. Aquest derivat indòlic podria actuar com a potent antioxidant al cervell.

In vitro, la melatonina és més

efectiva que el glutatió per segrestar el radical hidroxil, altament tòxic, i també més eficient que la vitamina E per neutralitzar el radical peroxil. En aquest aspecte, la melatonina podria conferir una certa protecció enfront de les lesions gàstriques induïdes per processos d'isquèmia/reperfusió.

A diferència d'altres antioxidants, la melatonina no experimenta cicles d'oxidació/reducció (redox), que és la capacitat d'una molècula de passar, de manera repetida, d'un estat oxidat a un de reduït. El pas per aquest cicle d'oxidació/reducció pot fer que altres antioxidants (com la vitamina C) puguin actuar com a prooxidants i afavoreixin la formació de radicals lliures. La melatonina,

una vegada oxidada, no pot retornar a la seva forma prèvia ja que dona lloc a diversos productes finals, estables, quan reacciona amb els radicals lliures. Per aquest motiu, se l'anomena antioxidant terminal o «suïcida».

El nostre cos pot recórrer, per altra banda, a un conjunt d'antioxidants de caràcter no enzimàtic.

De tipus endogen:

Bilirubina
Estrògens
Melatonina
Àcid úric...

De tipus exogen:

Carotenoides
 α -tocoferol
Àcid ascòrbic
Polifenols...

TAULA 7. Antioxidants de caràcter no enzimàtic

Tipus	Ubicació	Funcions
Albúmina	Plasma	Fixa ions de ferro, coure...
Àcid ascòrbic	Plasma	Donador d'electrons «Netejador» de $O_2^{\cdot-}$ Regenerador del radical α -tocoferoxil
Àcid úric	Plasma	Fixa ions de ferro lliures
Bilirubina	Plasma	«Netejador» de radicals lliures
β -carotè	Plasma	Donador d'electrons «Esmortidor» de $O_2^{\cdot-}$
Ceruloplasmina	Plasma	«Netejador» de radicals lliures Fixa ions de coure
Ferritina	Plasma	Fixa ions de ferro
Glutatió	Plasma Citoplasma Mitocondris	El grup tiol manté el potencial reductor
Haptoglobina	Plasma	Fixa molècules d'hemoglobina
Hemopexina	Plasma	Fixa el grup hemo
Grups sulfhidril de les proteïnes	Plasma	«Netejador» de radicals lliures
Tocoferols	Plasma Membrana cel·lular	Donants d'electrons «Esmortidors» de $O_2^{\cdot-}$ «Netejadors» de radicals lliures
Transferrina	Plasma	Fixa ions de ferro lliures
Ubiquinona	Plasma	«Netejador» de radicals lliures

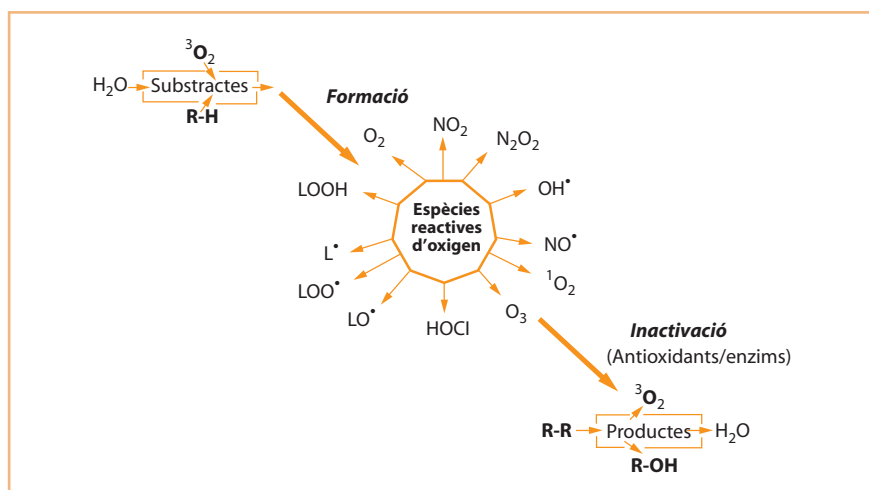


FIGURA 24. Formació d'espècies reactives d'oxigen en els sistemes biològics i la seva inactivació.

drolitzables), els *lignans*, les *cumarines*, els *estilbens*, les *flavones* (incloent-hi les *proantocianidines*, d'alt i de baix pes molecular) i els *tocopherols* i *tocotrienols*. Tots aquests compostos conformen, en conjunt, un ampli espectre amb capacitat anti-oxidant que confereix a les plantes la capacitat de defensar-se de l'atac dels radicals lliures.

Diversos estudis, de tipus clínic i epidemiològic, mostren que els compostos antioxidants de caràcter fenòlic presents en els cereals, les fruites, les verdures, el vi, el te verd... són els factors que poden explicar, en gran manera, la menor incidència de malalties cròniques i degeneratives en els grups de població que segueixen una dieta rica en aquests tipus de compostos. Tot i això, dades obtingudes en moltes regions i països mostren que l'aportació d'antioxidants de procedència vegetal està lluny de ser satisfactòria.

Possiblement, és preferible ingerir les vitamines i els compostos amb capacitat antioxidant de manera natural, és a dir, amb els diferents aliments atès que els seus efectes es complementen o compensen entre els esmentats nutrients. Quan

Les plantes com a font d'antioxidants

Les plantes constitueixen una font molt important d'antioxidants. Les plantes absorbeixen la radiació solar i alliberen grans quantitats d'oxigen com a «subproducte» en el procés de la fotosíntesi. En el decurs d'aquest procés es generen quantitats considerables de radicals lliures i d'espècies reactives d'oxigen (ERO), la qual cosa fa que les plantes hagin de sintetitzar centenars de compostos diferents destinats a protegir-les dels efectes nocius d'aquestes substàncies oxidants.

Tots aquests compostos mostren estructures moleculars bàsiques molt semblants entre si, però, al mateix temps, presenten una gran varietat i diversitat química a causa de la necessitat d'haver d'adaptar-se a diferents ambients i circumstàncies i d'haver de protegir les plantes enfront de l'acció d'espècies de radicals molt diversos. La major part d'aquests antioxidants presenten en comú un anell fenòlic capaç de neutralitzar un radical lliure per mitjà de la cessió, relativament fàcil, d'un àtom d'hidrogen. En aquesta transferència, el donant (el grup fenòlic) es converteix ell mateix en un radical lliure (el radical fenoxil) per bé que dotat d'una mínima o nul·la reactivitat química a causa de l'estabilització de l'anell fenòlic per un procés de ressonància interna.

L'estabilitat del radical fenoxil

s'incrementa amb la presència de diferents grups químics, d'una certa mida, en posició orto-, com passa en el cas dels antioxidants comercials butilhidroxitoluè (BHT) o butilhidroxianisol (BHA). Examinant una mica la química dels productes vegetals, un s'adona fàcilment de la gran varietat d'antioxidants que contenen grups fenòlics, com els *flavonoides*, els *gal·lats* o èsters d'àcid gàl·lic (entre els quals es troben un gran nombre de tanins hi

TAULA 8. Alguns dels grups de compostos dotats de capacitat antioxidant presents a les plantes

Àcids fenòlics i derivats

Olis de llavors, cereals, grans...

Carotenoides

Hortalisses de fulla verda fosca, albercocs, batates, cítrics, cols arrissades, moniatos, naps, pastanagues, oli de palma, tomàquets, raïms...

Catequines

Alguns olis de llavors, baies, te verd...

Extractes, infusions

Baies, claus, civada, farigola, fibra d'arròs, orenga, romaní, sàlvia, te verd...

Flavonoides/isoflavones

Albergínies, baies, batates, cítrics, fruites i hortalisses, pebrots, olis de llavors, cebes, tomàquets, verdures crucíferes...

Vitamina C

Baies, cítrics, cols de Brussel·les, hortalisses, patates, pebrots verds

Vitamina E

Cereals, fruits secs, grans integrals, hortalisses, làctics, margarines, olis de llavor, oli de palma...

s'ingereixen en forma aïllada, com a suplementos nutricionals, no es troben equilibrats des del punt de vista fisiològic, raó per la qual s'ha de procurar que la dieta aportí la varietat i proporció més adient de cadascun.

La capacitat antioxidant de la vitamina E (els tocoferols) i la de la vitamina C (l'àcid ascòrbic) ja han estat discutides en apartats anteriors; per tant, en els que segueixen a continuació es comenten només algunes característiques dels antioxidants del grup dels carotenoides i de les catequines.

Carotenoides

Els carotenoides constitueixen un grup integrat per uns sis-cents compostos diferents que es troben de manera natural en els pigments vegetals que confereixen els colors groc, taronja o vermell a moltes fruites i hortalisses. El β -carotè, el carotenoide més estudiat, és convertit en dues molècules de vitamina A a la mucosa intestinal, per mitjà de l'enzim β -carotè-15,15 dioxigenasa. La major part de carotenoides estan desproveïts de capacitat per actuar com a provitamina A.

A causa, en gran manera, que els carotenoides són transportats al plasma per les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) i, també, de la seva capacitat per actuar com a esmorteïdors de les espècies reactives d'oxigen, s'han valorat àmpliament els seus efectes en la prevenció de la

TAULA 9. Biodisponibilitat dels carotenoides presents en diversos tipus d'aliments

Disponibilitat molt alta	
Naturals o sintètics	Carotenoides en forma oliosa
Meló, papaia, préssec...	Fruites
Moniato, carabassó...	Tubèrculs
Suc de tomàquet	Suc de tomàquet, fregit o amb oli
Carotenoides (pastanagues, pebrots...)	Fruites i hortalisses de color groc
Tomàquets	Suc de tomàquet, natural
Carotenoides (pastanagues, pebrots...)	Fruites i hortalisses de color groc/taronja, crues
Espinacs...	Hortalisses de fulla verda, crues
Disponibilitat molt baixa (< 10 %)	

peroxidació de les LDL i, en conseqüència, en la reducció del risc de patir malalties del sistema cardiovascular. Per altra banda, baixes concentracions de retinol (vitamina A) o de β -carotè, així com d'altres antioxidants, al plasma poden incrementar el risc de degeneració macular associada a l'edat.

La biodisponibilitat dels carotenoides presents als aliments varia àmpliament. El processament dels corresponents aliments, els temps i les condicions de l'emmagatzematge, el temps i el sistema de cocció... poden afectar la proporció de carotenoides que poden ser incorporats a partir dels corresponents aliments.

Te

El te constitueix una beguda preparada a partir d'una única espècie de planta, la *Camellia sinensis*, i representa la tercera beguda més popular arreu del món, després de l'aigua i dels refrescs. D'acord amb les formes de manipulació, es distingeixen tres modalitats de te: el te verd, el te *oolong* i el te negre.

El te conté tres polifenols importants: catequines, teaflavones i tearrubigines. Les catequines són els components majoritaris en les fulles del te verd per bé que també estan presents en les altres dues varietats; en canvi, les tearrubigines i les teaflavines només es troben en el te negre i en el te *oolong*.

En models experimentals, *in vitro*, els polifenols del te, principalment el gal·lat d'epigal·locatequina (GEGC), el gal·lat d'epicatequina (GEC), l'epigal·locatequina (EGC) i l'epicatequina, mostren una bona capacitat per «segrestar» el radical anió superòxid ($O_2^{\cdot-}$) i per reduir l'activitat de la lipooxigenasa, així com els processos d'oxidació dels lípids; les catequines del te mostren també capacitat antineoplàstica i antimutagènica. Les teaflavones poden inactivar el radical superòxid així com reduir l'activitat de les lipooxigenases.



FIGURA 25. Alguns aliments rics en carotenoides.

Raïm i vi

El raïm i el vi contenen un tipus d'oligòmers polifenòlics, de manera especial del grup de les proantocianidines o procianidines. Aquests compostos es formen per condensació dels flavonols (+)-catequina i (-)-epicatequina que, a la planta, experimenten una sèrie de reaccions de reducció. Probablement les proantocianidines més ben caracteritzades són les que es troben en el raïm i el vi. Les procianidines són substàncies efectives com a neutralitzadors de radicals lliures i, a més, actuen com a inhibidors d'enzims de tipus oxidatiu, com la xantina oxidasa.

Els efectes nutricionals i saludables del vi han estat reconeguts des de temps immemorial. Tot una sèrie d'estudis, realitzats durant la segona meitat del segle passat, han suggerit que el vi i, de manera particular, alguns dels components de les llavors del raïm tenen diversos tipus d'activitat biològica (activitat antiviral, antihistamínica, anticancerosa, antiinflamatòria...), lligades en gran manera amb la seva capacitat per «segrestar» radicals lliures. Tot i aquests beneficiosos efectes, els estudis que han tingut més impacte sobre el paper del vi en la protecció de la salut han estat els relacionats amb l'anomenada «paradoxa francesa».

Cap a mitjan anys setanta del segle passat, Saint Leger i col·laboradors van descriure l'existència d'una correlació inversa entre el consum de vi i el risc de mort per malaltia coronària en diversos països, de manera particular en la població francesa. Renaud i Lorgeil, a la dècada dels noranta, utilitzant dades de l'Organització Mundial de la Salut, van comparar la mortalitat per malaltia coronària entre diferents països (Escòcia, Irlanda del Nord, els Estats Units d'Amèrica, França...). En contrastar la incidència de malaltia coronària entre els homes de Stanford, a Califòrnia, amb la dels homes de Tolosa, a França, van notar que els francesos, tot i seguir una dieta molt rica en greix i en àcids grassos saturats i tenir uns ni-



vells de colesterol notablement superiors als dels americans, mostaven menys susceptibilitat a la malaltia isquèmica miocàrdica. Aquesta aparent «anomalia» va ser designada com la «paradoxa francesa». Per mitjà d'anàlisis de multivariància, es va arribar a la conclusió que la ingesta de vi negre era l'única variable que podia explicar l'esmentada «anomalia», o paradoxa.

Posteriorment, tot un conjunt d'estudis de caràcter epidemiològic han reforçat la idea que un consum moderat de vi, especialment de vi negre, és saludable per al nostre cos i, en particular, té efectes molt beneficiosos per al sistema cardiovascular. Aquests efectes guarden una relació dosi/efecte expressada, tradicionalment, per una corba en forma de J que indica, així, que una ingesta moderada d'alcohol (de 10 a 30 grams al dia, equivalents a 80-240 ml de vi, aproximadament) té efectes saludables, mentre que una ingesta excessiva (més de 30 grams d'alcohol al dia) pot resultar perjudicial.

Els components més importants del vi són l'aigua i el sucre; a més, el vi conté uns quants centenars de compostos diferents responsables del color i de les aromes típiques de cada vi. La major part d'aquests compostos pertanyen al grup de les procianidines o proantocianidines, la concentració de les quals és molt més elevada (de trenta a vuitanta vegades) en el vi negre que en el vi blanc. Aquestes diferències són degudes, fonamentalment, als mètodes de maceració i de fermentació emprats en l'elaboració de cada tipus de vi.

Els nivells més elevats d'aquests tipus de compostos es troben a les llavors de la major part dels raïms i, en quantitats més petites, a les pells

dels grans; la polpa està, pràcticament, desproveïda de proantocianidines. Entre les varietats de raïm, la *pinot noir* és la que conté la concentració més alta en procianidines. Aquestes substàncies interaccionen amb les proteïnes de la saliva i donen lloc, d'aquesta manera, a la característica astringència associada amb els vins joves; la seva inherent capacitat antioxidant és també un factor que condiciona el ritme d'envelliment dels bons vins negres.

Les malalties degeneratives del sistema cardiovascular s'associen molt sovint a problemes en el metabolisme dels lípids així com a una excessiva peroxidació de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). La producció d'altres quantitats d'hidroperòxids lipídics (LOOH) està també implicada en l'eventual generació, a partir de l'àcid araquidònic, de tromboxà A_2 , compost que estimula l'agregació plaquetària, cosa que, al seu torn, afavoreix la formació de la placa d'ateroma i, per altra banda, la trombosi i el bloqueig dels vasos sanguinis.

L'elevada producció d'hidroperòxids lipídics pot ser atribuïda, en part, a l'existència de baixos nivells d'antioxidants al plasma, com la vitamina E. Els diversos components del vi i del raïm, al marge de complementar l'acció antioxidant de la vitamina E, han mostrat la seva capacitat per neutralitzar els radicals superòxid ($O_2^{\cdot-}$), hidroxil (OH^{\cdot}) i peroxil (LOO^{\cdot}). Alguns estudis conclouen que algunes proantocianidines poden ser molt més efectives com a antioxidants que la vitamina E i la vitamina C, per bé que caldria valorar si les quantitats emprades d'aquests compostos són raonablement utilitzables en l'espècie humana.

Altres efectes beneficiosos que comporta una ingesta moderada de vi tenen a veure amb la modulació de l'activitat de les plaquetes, amb una reducció de l'agregabilitat d'aquestes, aspecte molt important en el desenvolupament de la placa d'ateroma. De manera similar, millora altres aspectes relacionats amb l'hemostàsia ja que redueix el pes

dels factors trombogènics i incrementa el dels factors fibrinolítics.

En alguns estudis s'ha valorat la relació entre el consum d'alcohol i la sensibilitat a la insulina tant en individus diabètics com no diabètics. La conclusió d'aquests estudis és que la ingesta moderada de vi negre va associada a una potencial millora de la sensibilitat a la insulina i a una relació inversa amb el risc de patir diabetis del tipus 2.

Per la mateixa quantitat d'alcohol ingerit, els homes i les dones que beuen vi negre mostren una morta-

litat més baixa que els que beuen vi blanc, cervesa o altres begudes alcohòliques. De totes maneres, tot i la notable evidència que una ingesta moderada de vi negre és beneficiosa per a l'organisme, a primera vista, pot resultar paradoxal considerar-ho com una opció «terapèutica» per prevenir i, fins i tot, millorar la malaltia coronària. Encara hi ha molts dubtes sobre la seva eficàcia. En primer lloc, els efectes cardioprotectors semblen més marcats en individus de mitjana a elevada edat que entre els més joves. Per altra

banda, alguns dels efectes beneficiosos observats poden estar esbiaixats per alguns factors de confusió (com l'edat, el gènere, l'hàbit de fumar, el patró de beguda, l'activitat física...). Si bé està ben establert que l'associació entre l'ingesta d'alcohol i la mortalitat mostra una corba en forma de J, el nadir d'aquesta corba no està ben definit, així com la quantitat d'alcohol necessària per reduir el risc de malaltia coronària atès que la major part dels estudis indiquen que la quantitat recomanada està entre un i tres vasos de vi al dia.

TAULA 10. Alguns Prooxidants i antioxidants

Efecte prooxidant	Efecte antioxidant
<p>FACTORS GENÈTICS</p> <p>Dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lípids, especialment àcids grassos poliinsaturats • Minerals divalents (Fe, Cu...) • Nutrients i components vegetals de tipus prooxidant 	<p>FACTORS GENÈTICS</p> <p>Dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antioxidants (vit. A, C, E...) • Components nutricionals i compostos de caràcter fitoquímic amb capacitat antioxidant • Components minerals que formen part de sistemes enzimàtics amb capacitat antioxidant (Se, Zn, Cu, Mn, Fe...) • Antioxidants dels aliments o incorporats com a suplementos
<p>Medi ambient</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contaminació ambiental (aire, aigua...) (diòxid de nitrogen / motors de combustió) • Tabaquisme (diòxid de nitrogen en el fum del tabac) • Radiació ultraviolada (UV) natural (radiació solar) o artificial (redueix els nivells d'antioxidants a la pell) 	
<p>Alcohol</p> <ul style="list-style-type: none"> • (per damunt d'una quantitat crítica) 	<p>Alcohol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begudes alcohòliques que contenen substàncies amb capacitat antioxidant (vi, especialment negre, cervesa...)
<p>Lesions, malalties, medicacions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traumatismes • Dany tissular (infeccions, cremades, processos d'isquèmia/reperfusió...) • Tractaments mèdics (drogues...), físics (radioteràpia...) 	
<p>Condicions i situacions fisiològiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prematurs (fetge, budells, pulmons..., immadurs) • Persones grans (malnutrició, polimediació, processos crònics...) • Exercici físic extenuant 	<p>Activitat física</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exercici moderat
<p>Estrès</p> <ul style="list-style-type: none"> • Físic • Emocional 	

Estrès oxidatiu

En els organismes vius el grau d'afectació per les espècies reactives d'oxigen depèn del balanç entre l'activitat dels factors prooxidants i la capacitat dels sistemes antioxidants. En els humans, aquest equilibri sembla que està lleugerament inclinat a favor dels processos d'oxidació, ja que aquests són essencials per a la producció de l'energia necessària per viure.

El nostre cos s'ha adaptat a aquest lleuger desequilibri a favor de l'oxidació i ha desenvolupat mecanismes de reparació que comporten la participació de diversos tipus de sistemes enzimàtics (nucleases, po-

limerases, ligases, fosfolipases...). A més, un increment modest i gradual en l'activitat dels processos oxidatius estimula la producció d'antioxidants endògens així com, també, l'activitat dels sistemes enzimàtics amb capacitat antioxidant.

Es designa com a estrès oxidatiu aquella situació en la qual el balanç entre oxidants i antioxidants està desplaçada, de manera significativa, a favor dels primers. Aquesta situació pot ser conseqüència dels factors següents:

- una producció excessiva d'espècies reactives d'oxigen (ERO) i de radicals lliures;
- una reducció en la capacitat

dels sistemes antioxidants deguda a una inadequada ingesta, o producció endògena, d'antioxidants o, si s'escau, a una utilització incrementada d'aquest tipus de compostos.

L'estrès oxidatiu pot donar lloc a dany cel·lular i sembla que condiciona el ritme d'envelliment i que predisposa a patir determinades malalties cròniques, des de la malaltia coronària fins a l'artritis reumatoide o diversos tipus de tumors. Per tal d'assolir un nivell òptim de salut i prevenir l'aparició de la malaltia és fonamental reduir al mínim el grau d'estrès oxidatiu.

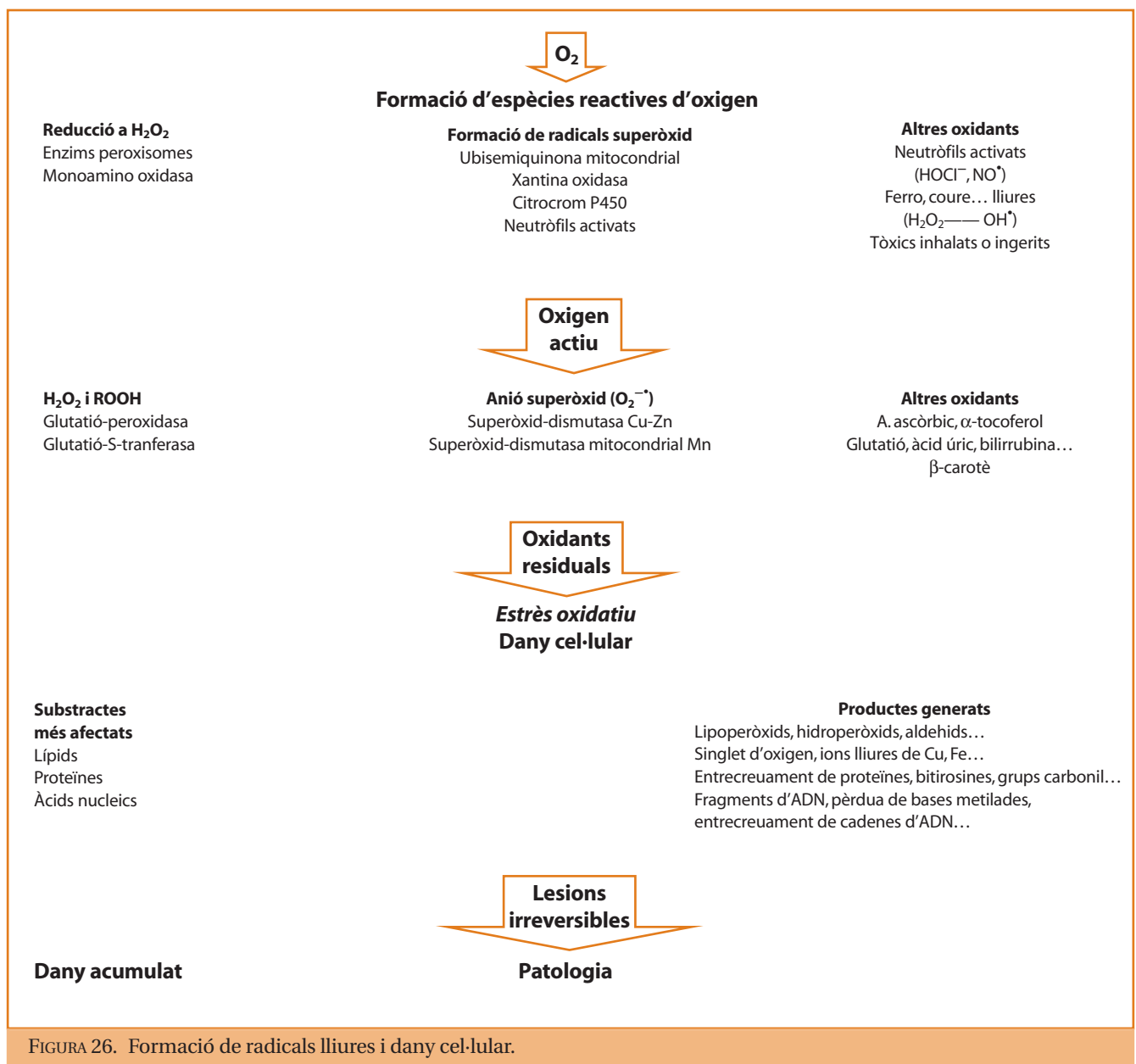


FIGURA 26. Formació de radicals lliures i dany cel·lular.

PER SABER-NE MÉS

- BRUCKDORFER, K. R. «Free radicals, lipid peroxidation and atherosclerosis». *Current Opinions in Lipidology*, 1 (1990), p. 529-535.
- GAREWAL, H. S. (ed.). *Antioxidants and disease prevention*. Boca Raton, Nova York: CRC Press, 1997.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. (ed.). *Free radicals in biology and medicine*. 4a ed. Nova York: Oxford University Press Inc, 2007.
- KAMAL-ELDIN, A. (ed.). *Lipid oxidation pathways*. Champaigne, Illinois: AOCS Press, 2003.
- KEHRER, J. «Free radicals as the mediators of tissue injury and disease». *Critical Reviews in Toxicology*, 23 (1993), p. 21-48.
- LIOCHEV, S. I. «Reactive oxygen species and the free radical theory of aging». *Free Radical Biology and Medicine*, (juliol 2013).
- REBILLARD, A.; LEFEUVRE-ORFILA, L.; GUERITAT, J.; CILLARD, J. «Prostate cancer and physical activity: adaptive response to oxidative stress». *Free Radical Biology and Medicine*, (juliol 2013).
- SEDDON, J. M. [et al.]. «Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group». *JAMA*, 272 (1994), p. 1413-1420.
- SOMMERBURG, O.; KEUNEN, J. E.; BIRD, A. C.; KUIJK, F. J. van. «Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin. the macular pigment in human eyes». *Br. J. Ophthalmol.*, 82 (1998), p. 907-910.
- VALKO, M.; LEIBBRITA, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T. A.; MAZUR, M.; TELSES, J. «Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and disease». *International Journal of Biochemistry and Cell Physiology*, 39 (2007), p. 44-80.