

ESTRÈS OXIDATIU



Escrit per:

Anna Martínez Casals

Departament d'Anatomia i Terapèutica Experimental,
Universitat de Barcelona

Els radicals lliures són molècules extremadament inestables que en la seva estructura atòmica presenten un electró sense aparellar, cosa que confereix una gran capacitat per formar enllaços amb un altre àtom o molècula per aconseguir la seva estabilitat electroquímica. Dins d'aquest concepte genèric trobem els ROS (Radical Oxygen Species) que es formen com a productes del metabolisme normal de l'oxigen.

El mitocondri constitueix la principal font de radicals lliures: a nivell de la cadena de transport d'electrons es genera un gradient elèctric, a través de la membrana mitocondrial interna, que aporta energia suficient per formar ATP. L'oxigen actua com l'acceptor final d'electrons i en aquest procés es formen diverses molècules amb diferent grau d'oxidació que poden originar radicals lliures (òxid nítric, radical hidroxil, peròxid d'hidrogen...).

El nostre organisme ha desenvolupat un elaborat mecanisme de defensa antioxidant que protegeix els teixits del dany oxidatiu mitjançant enzims com la superòxid dismutasa, la glutatió peroxidasa, la catalasa...

En els processos d'estrès oxidatiu la producció de ROS és molt alta i sobrepasa les defenses antioxidants del nostre sistema, fet que produeix alteracions moleculars que afecten tot tipus de molècules biològiques: els ROS reaccionen químicament amb lípids, proteïnes, carbohidrats i àcids nucleics.

L'oxidació de les proteïnes és el punt més descrit a la literatura ja que s'ha trobat molt involucrada en diverses malalties. El dany proteic que es dona en situacions d'estrès oxidatiu pot ser fruit d'una oxidació directa dels ROS sobre les proteïnes o bé per l'adducció de productes secundaris d'oxidació de sucres (glicoxidació) o d'àcids grassos polinsaturats (lipoxidació):

1. Glicoxidació: els carbohidrats són els components que reaccionen amb els ROS tot produint molècules dicarboníliques altament reactives. Aquestes reaccionen amb determinats aminoàcids de les proteïnes (Lys, Met, Cys,...) més sensibles a ser atacats generant adductes estables (CEL, CML).

2. Lipoxidació: els àcids grassos polinsaturats (PUFA) són molècules altament susceptibles degut a la presència del seus dobles enllaços. Els ROS induïxen peroxidació lipídica (lípids de la membrana cel·lular o lipoproteïnes circulants), generant aldehids altament reactius i molt estables (HNE, MDA) que s'uneixen covalentment a determi-

nats residus de les proteïnes, alterant la conformació i la funció d'aquestes.

L'estrès oxidatiu s'ha relacionat, a part del lligam amb la mort cel·lular degut a l'envelliment, amb diverses malalties tals com l'aterosclerosi, càncer, cataractes, artritis, diabetis, malalties neurodegeneratives,... Pel que fa a aquest últim grup, actualment hi ha una gran tendència a implicar l'estrès oxidatiu en malalties com l'Alzheimer i/o el Parkinson doncs està documentat que el dany oxidatiu intervé en processos d'agregació de proteïnes, desregulació del calci, mal funcionament mitocondrial, inflamació crònica, alteració de la funció antioxidant,...trets, entre d'altres, presents en aquestes malalties.

El cervell posseeix certes característiques que fan que sigui un òrgan especialment vulnerable enfront de l'estrès oxidatiu: consumeix un important percentatge d'oxigen (al voltant del 20% d'oxigen necessari pel manteniment de l'organisme), és un òrgan ric en àcids grassos poliinsaturats (com s'ha comentat anteriorment, degut a la seva estructura de dobles enllaços que fa augmentar la probabilitat de ser oxidats), presenta certa tendència a acumular ions metalls (la pèrdua d'homeòstasi del ferro i del coure va acompanyada de conseqüències neurològiques severes) i té una baixa quantitat de sistemes antioxidants.

Per tant, la reducció de l'expressió de proteïnes antioxidants i la desregulació de l'homeòstasi redox, condueixen cap a l'estrès oxidatiu accelerant la neurodegeneració. Aquests efectes, col·lectiva o individualment, podrien decantar la balança i imposar els efectes de l'estrès permetent l'acumulació de proteïnes en les cèl·lules cerebrals.

Malalties neurològiques com l'Alzheimer, Parkinson, Huntington, malalties priòniques, estan associades amb l'agregació de proteïnes. No està clar, però, si l'agregació de les proteïnes és conseqüència d'aquesta situació o bé, el fet que s'estructurin en forma d'agregats, provoca una desregulació cel·lular que afecta el mitocondri, cosa que fa augmentar la formació de ROS i afavoreix l'oxidació de les proteïnes.

L'Alzheimer es caracteritza, principalment, per la presència de dipòsits extracel·lulars de β -amiloid, en forma de plaques, i per l'acumulació de neurofilaments intracel·lulars que contenen la proteïna Tau hiperfosforilada. Aquesta forma part de la família de les MAPs (Microtubule-Associated Protein) que, unint-se a les subunitats de la tubulina, mantenen l'estabilitat dels microtúbuls del citoesquelet cel·lular.

En el cas de Tau, la seva hiperfosforilació i, per tant la seva agregació, impedeix que s'uneixi als microtúbuls desestabilitzant-los.

Estan ben reportats alguns dels efectes de l'estrès oxidatiu en cervells de malalts d'Alzheimer en comparació amb individus controls, essent entre ells: increment de la peroxidació lipídica detectat per la disminució dels nivells d'àcids grassos poliinsaturats i el conseqüent augment de productes de peroxidació lipídica (HNE, MDA, TBARS), major oxidació en el DNA i el RNA, disminució de l'activitat de certs enzims i augment de la regulació d'enzims antioxidants, increment de l'oxidació de certes proteïnes, etc.

Actualment molts grups s'han centrat en estudis que permeten la caracterització de l'oxidació de les proteïnes per tal de poder entendre la relació existent entre aquesta oxidació proteïca, l'agregació de les proteïnes, l'equilibri entre síntesi i degradació proteïca i la neurodegeneració. A l'hora de dur a terme aquests estudis s'està fent ús d'animals transgènics per la proteïna Tau (induïnt mutacions, trobades en humans, en ratolins tals com la P301L, G272V, R406W) o bé també d'altres transgènics on s'injecta el pèptid β -amiloid en cervells de rates.

S'han determinat diverses proteïnes que resulten ser la diana de ROS, estant relacionades amb processos d'homeòstasi de la cèl·lula, metabolisme energètic,...com l'aldolasa A i C, la proteïna 14-3-3, la malat deshidrogenasa, l'ATP sintasa mitocondrial, aconitasa mitocondrial,... Aquesta informació ajuda a saber, cada cop més, quines són les vies i quins elements estan involucrats en processos que comporten disfuncions o alteracions cel·lulars.

Pel que fa a l'origen de l'estrès oxidatiu en l'Alzheimer no hi ha una hipòtesi única: segons certs estudis se li atribueix un paper central als dipòsits de β -amiloid que induïrien estrès oxidatiu i polimerització de Tau, produint efectes deleters en les neurones. Per altre banda es postula que els dipòsits de β -amiloid podrien ser considerats com a una resposta compensatòria que reduiria l'estrès oxidatiu. Així que els estudis demostren una relació entre l'agregació de les proteïnes i l'estrès oxidatiu però no es sap ben bé la via que es segueix.

En el cas del Parkinson la proteïna que forma inclusions intraneuronals és l' α -sinucleïna, anomenades Lewy Bodies, sent una proteïna molt conservada i abundant en les neurones especialment en els terminals presinàptics. S'han trobat tres mutacions (A53T, A30P i E46K) relacionades amb el Parkinson de tipus familiar on l'estructura secundària de la proteïna es pensa que es desestructura i esdevé en una fulla β com a estructura secundària. Aquest canvi podria alterar les propietats de l' α -sinucleïna, formant agregats anormals en el cervell.

De la mateixa manera que en el cas de l'Alzheimer, s'han fet estudis per determinar els efectes de l'estrès i s'han trobat danys oxidatius en el DNA, i també a nivell de proteïna on s'ha vist la inhibició de certs complexos mitocondrials i efectes de l'oxidació en proteïnes del metabolisme energètic.

S'han trobat evidències de l'efecte del dany oxidatiu en estadis primerencs de les malalties amb Lewy Bodies.

Així doncs, amb aquest breu resum sobre l'efecte de l'estrès oxidatiu en les malalties neurodegeneratives, es pot està segur que l'estrès exerceix un paper fonamental en el procés de la neurodegeneració. L'estudi cada cop més fi i més acurat, gràcies a les tècniques de determinació de proteïnes modificades, està sent una manera de poder entendre les vies que es troben alterades a nivell cel·lular, les molècules implicades i tota la cascada molecular que se'n deriva. D'aquesta manera poder

arribar a dissenyar una teràpia antioxidant per tal de poder reduir la progressió de cada una de les malalties i el dany que comporta l'estrès oxidatiu.

Queda molta feina per fer, per poder arribar a resoldre què va ser primer, l'ou o la gallina?

REFERÈNCIES

Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. (2001) *Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide*. *Trends Mol Med*. 7(12):548-54. Review.

Butterfield DA, Kanski J. (2001) *Brain protein oxidation in age-related neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins*. *Mech Ageing Dev*. 15;122(9):945-62. Review.

Dickson D (2003) *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. *The International Society of Neuro-pathology*.

Korolainen MA, Goldsteins G, Nyman TA, Alafuzoff I, Koistinaho J, Pirttilä T. (2006) *Oxidative modification of proteins in the frontal cortex of Alzheimer's disease brain*. *Neurobiol Aging*. 27(1):42-53. Epub 2005 Jan 23.

Pamplona R, Dalfo E, Ayala V, Bellmunt MJ, Prat J, Ferrer I, Portero-Otin M. (2005) *Proteins in human brain cortex are modified by oxidation, glycoxidation, and lipoxidation. Effects of Alzheimer disease and identification of lipoxidation targets*. *Biol Chem*. 3;280(22):21522-30. Epub 2005 Mar 29.

Sayre LM, Moreira PI, Smith MA, Perry G. (2005) *Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease*. *Ann Ist Super Sanita*. 41(2):143-64. Review.

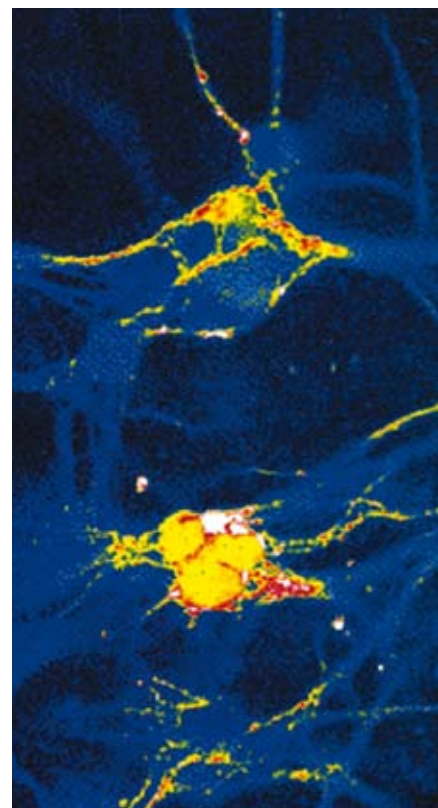


Figura 1. Les neurones que apareixen a la imatge mostren un increment d'activitat dels radicals lliures després de 3 hores de ser privades del factor de creixement NGF (Nerve Growth Factor), factor crític pel manteniment i la supervivència de les neurones simpàtiques i sensorials. Imatge presa per Eugene M. Jonshon de la Universitat de Washington.



Anna Martínez Casals (1979)

és llicenciada en Biologia per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Actualment, realitza la seva tesi doctoral en el Departament d'Anatomia i Terapèutica Experimental de la facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, on el passat 2006 va presentar el DEA. L'interès del seu treball se centra en l'efecte de l'estrès oxidatiu en les proteïnes de les malalties neurodegeneratives, més concretament en les taupaties.