



Los estrógenos también podrían ser una alternativa antioxidante

Strogens could be an antioxidant alternative

Manuel Eusebio Medina López¹ y María Fernanda Hernández Hernández²

Resumen

En este artículo de divulgación se presenta información sobre las especies reactivas de oxígeno, el estrés oxidativo y su relación con un gran número de enfermedades ampliamente distribuidas. Además, se muestra que los estrógenos son moléculas endógenas de gran importancia para el organismo, ya que participan en un gran número de funciones biológicas. En este artículo se muestran los mecanismos de reacción de la transferencia electrónica simple (SET), la formación del aducto radical (RAF) y la transferencia de hidrógeno (HT) de los estrógenos con el radical hidroperoxilo, para que pueda aplicarse como ejemplo en el tema de radicales libres de la clase de química orgánica. Se discute la actividad antioxidante de los estrógenos en el organismo y se muestran los principales mecanismos de reacción involucrados con esta capacidad, de esta forma se concluye con la importancia de la capacidad antioxidante de los estrógenos frente a la actividad observada en otros antioxidantes naturales.

Palabras clave

Estrógenos, capacidad antioxidante, estrés oxidativo, antioxidante, radicales libres.

Abstract

This manuscript presents information about the oxygen reactive species, oxidative stress, and their relationship with many widely distributed/ubiquitous illnesses. The antioxidant activity of estrogens in the organism is discussed along with the main reaction mechanisms involved in this capability. On the other hand, estrogens are endogen molecules of great importance to organisms because they participate in many physiological functions. Here are presented the single electron transfer (SET) reaction mechanism, the radical adduct formation (RAF), and the Hydrogen transfer (HT) of estrogens with the hydroperoxyl radical. The antioxidant activity of estrogens was compared against the ability of other natural antioxidants concluding with the possibility of them to work as antioxidants. The information presented here could be applied as an example in the free radical chapter on the organic chemistry class.

Keywords

Estrogens, antioxidant capacity, oxidative stress, antioxidant, free radicals.

¹ Centro de Investigación en Micología Aplicada, Universidad Veracruzana. FALTA ORCID.

² Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana. FALTA ORCID.

Introducción

En el interior de los organismos se llevan a cabo diversas transformaciones que corresponden a reacciones químicas de diversas sustancias biológicas, que están construidas por derivados de carbono, como carbohidratos, lípidos, proteínas, hormonas, ácidos nucleicos, etc. Por lo tanto, se puede decir que una reacción química es un proceso mediante el cual ocurre la transformación de moléculas, a través de la ruptura y formación de enlaces para dar lugar a moléculas nuevas.

El mecanismo de reacción mediante el que ocurre la ruptura de enlaces (representados como [A-B]) está relacionado con la energía de activación y puede ocurrir de dos formas:

- 1) Una ruptura heterolítica de tipo iónico implica la formación de dos iones: un catión y un anión, en esta ruptura los dos electrones del enlace covalente quedan asociados al átomo más electronegativo (Figura 1), mientras que el otro átomo queda con un orbital vacío. Esta ruptura generalmente da lugar a la formación de intermediarios iónicos como carbocationes o carbaniones (Chang, 2010).
- 2) La ruptura homolítica de enlaces se presenta cuando el compuesto se expone a fuentes de energía luminosa, radiación ultravioleta o algunas condiciones de calor extremas, y provoca que los átomos que comparten el par de electrones de enlace se separen obteniendo como resultado que cada especie conserve su electrón; formando como productos, sustancias llamadas radicales libres que son sumamente inestables y reactivas (Chang, 2010).

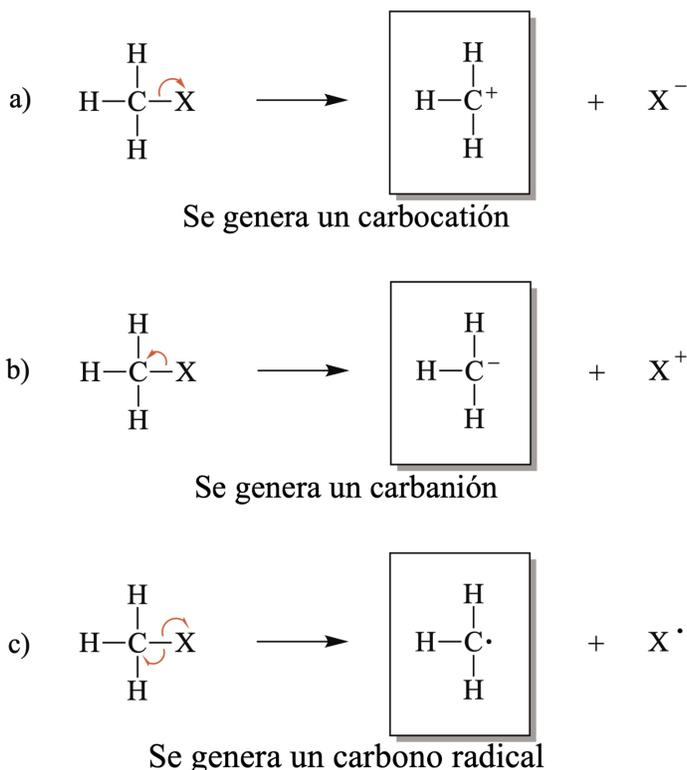


FIGURA 1. Ruptura heterolítica (a y b) y homolítica (c) de enlaces químicos.

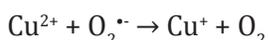
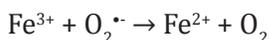
Para que se pueda mantener la vida, los organismos deben mantener un estado de homeostasis, que es la propiedad que consiste en la capacidad de mantener un equilibrio compensando los cambios en su entorno. Una de las formas de compensar es que exista una proporción equilibrada de moléculas oxidantes y de antioxidantes. Entre las moléculas oxidantes están incluidos los radicales libres (cualquier molécula que en su estructura atómica se encuentre un electrón desapareado o impar en el orbital externo). Por otro lado, las moléculas llamadas antioxidantes tienen la capacidad de neutralizar a los radicales libres, y entre estas podemos mencionar a los antioxidantes endógenos (producidos o sintetizados por el organismo) y exógenos (obtenidos de los alimentos) (Mayor-Oxilia, 2010).

- Generación de ROS y estrés oxidativo.

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre la producción de especies oxidantes (como los radicales libres) y las defensas antioxidantes, prevaleciendo las especies oxidantes. Los oxidantes más importantes son las especies reactivas de oxígeno o ERO (Lancaster, 1992), sin embargo, puede haber especies reactivas que centren su reactividad en átomos de nitrógeno, azufre, bromo, entre otros. Esto les confiere una capacidad de reacción diferente, causando que sean capaces de actuar en sistemas biológicos, dañando moléculas biológicas y produciendo cambios en la estructura y composición química de proteínas, lípidos e incluso en el ADN (Paredes-Salido y Roca-Fernández, 2002). Hay múltiples factores que pueden llevar a la producción de ERO dentro de la célula, estos pueden ser:

- Factores externos como xenobióticos (sustancias extrañas al organismo consumidas en los alimentos), factores medioambientales como la radiación ultravioleta, radiaciones ionizantes e incluso el humo, tanto de los cigarrillos, como de los carros o los braseros para hacer carnicitas asadas, entre otros.
- Factores internos (que se originan en el propio organismo) como la respiración celular que se produce en las mitocondrias. La cadena de transporte de electrones mitocondrial da lugar a la formación de radicales libres de oxígeno, ya que el 5% de todo el oxígeno que participa en esta ruta se transforma en especies reactivas de oxígeno, que naturalmente son neutralizados por el sistema antioxidante celular (Avello y Suwalsky, 2006a). Otra fuente de ERO son los peroxisomas que son los principales centros de detoxificación de ERO, el uso de enzimas como las NADPH oxidasas, la cantidad de metales redox-reactivos reducidos como el hierro (Fe^{2+}) o el cobre (Cu^+) de gran importancia en la generación de radicales de oxígeno debido a su tendencia a reaccionar con el peróxido de hidrógeno (H_2O_2); además, la presencia de H_2O_2 y la formación de complejos metálicos que pueden reaccionar para producir el $\cdot\text{OH}$ mediante reacciones conocidas como Fenton (Ghosh et al., 2010) y Haber-weiss que se muestran a continuación (Halliwell y Gutteridge, 1999).
- Reacciones tipo Haber-Weiss:

Primer paso



- Reacciones tipo Fenton:

Segundo paso



El radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) es el más reactivo que se conoce, ya que puede dañar las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y como consecuencia, generar mutaciones, alterando la información genética de las células. Puede también dañar a los lípidos que forman parte de la membrana celular, fenómeno conocido como peroxidación lipídica (degradación de lípidos); en este último caso el $\cdot\text{OH}$ reacciona con los ácidos grasos poliinsaturados, convirtiéndolos en derivados oxidados y provocando un daño en la permeabilidad de la membrana celular. Por otro lado, en el organismo se pueden generar otras especies reactivas de oxígeno, que también son capaces de causar daños en diversas biomoléculas, las cuales se pueden dividir en:

- Radicales primarios o inorgánicos: que involucra al oxígeno molecular O_2 , que, a pesar de su carácter de radical, es estable y moderadamente agresivo; el radical-anión superóxido (O_2^-), otra variedad de oxígeno molecular que se forma a partir del $^3\text{O}_2$ por reducción con un electrón; el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$): todos ellos son capaces de dañar moléculas biológicas, como proteínas y lípidos (Taverne et al., 2018).
- Radicales secundarios u orgánicos: provenientes de la peroxidación de lípidos, por ejemplo, el radical peroxilo ($\text{ROO}\cdot$) que se forma como producto de la reacción entre lípidos y radicales peroxilo, por ejemplo, lípido-OOH (Avello y Suwalsky, 2006b).

El mecanismo de defensa del organismo frente a las especies reactivas de oxígeno.

Cada día se van conociendo nuevas funciones mediadas por radicales libres. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, debido a que la producción de ERO se da como resultado de procesos celulares que son parte de las funciones fisiológicas, las células han desarrollado sistemas para evitar el daño que podrían ocasionar las especies reactivas de oxígeno. Estos sistemas se conocen como sistemas antioxidantes y existen dos grupos principales dependiendo su origen: el primero de ellos son los sistemas enzimáticos o endógenos (Figura 2) e incluyen a la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx), la catalasa (CAT) y la glutatión reductasa (GSR) (Dhaunsi et al., 1992); los antioxidantes no enzimáticos o exógenos se conocen como antioxidantes sintéticos o suplementos dietéticos, incluyendo a la vitamina C, la vitamina E, el β -caroteno, el Selenio, el Zinc, la Taurina, el Glutatión, entre otros. (Pierce et al., 2004).

FIGURA 2. Mecanismo

de defensa contra los radicales libres de oxígeno. SOD:

Superóxido dismutasa;

GPx: glutatión

peroxidasa; GSSG:

glutatión oxidada; GSH:

Glutatión reductasa;

ERO: Especies reactivas

de oxígeno; $O_2^{\cdot-}$:

Superóxido; H_2O_2 :

Peróxido de hidrógeno;

$\cdot OH$: radical hidroxilo.

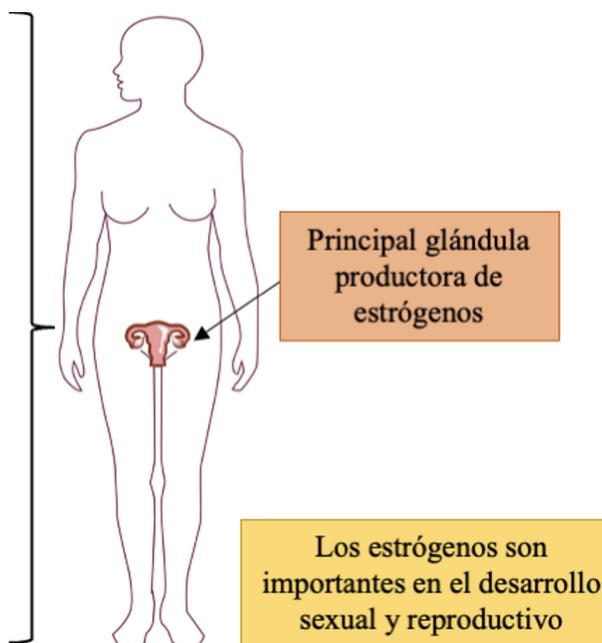
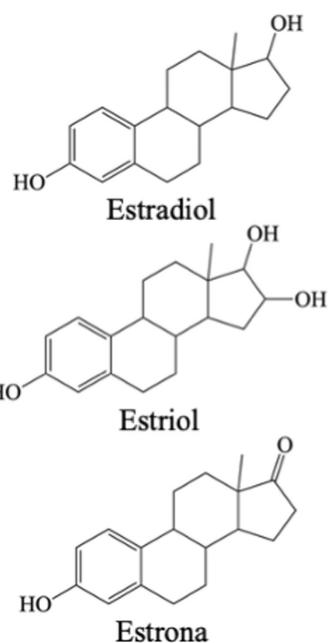
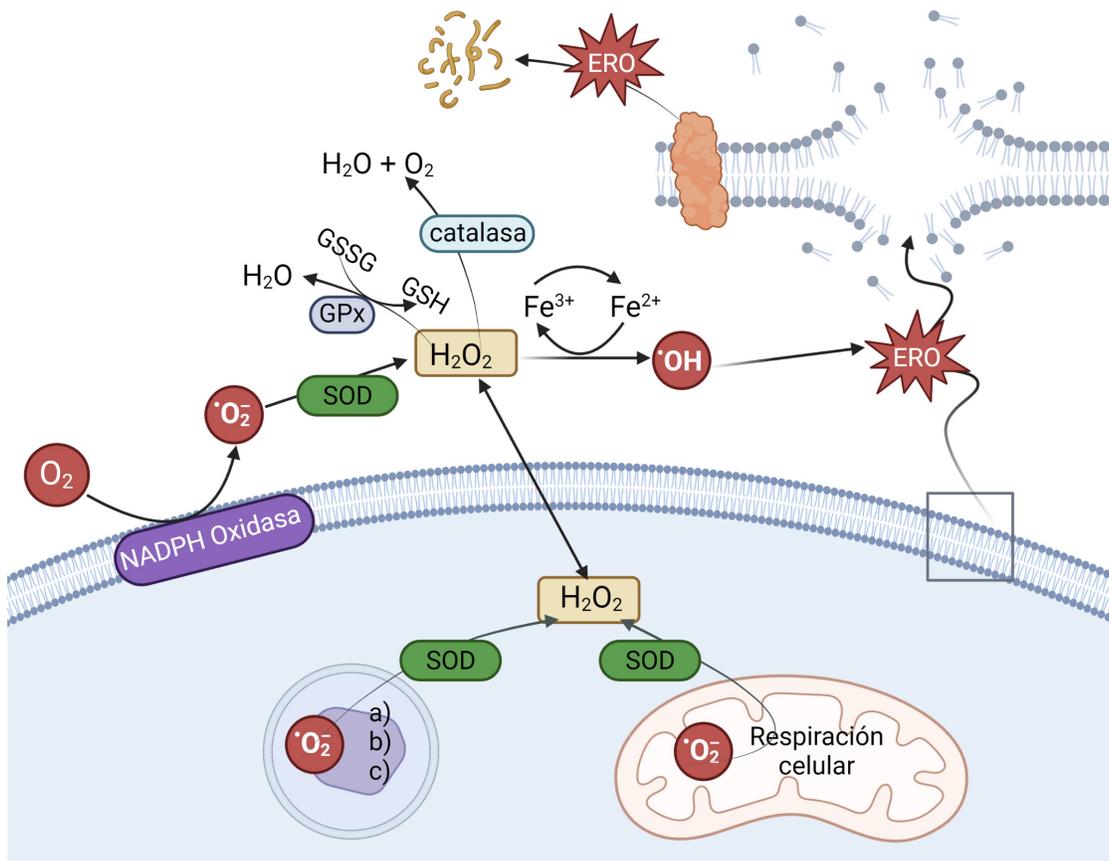
En la mitocondria se produce la mayor cantidad de radicales libres del organismo y en el lisosoma se utilizan

los radicales libres

para: a) llevar a cabo la

β -oxidación de los ácidos grasos, b) la degradación de microorganismos patógenos y c) al momento de la fagocitosis con efectos bactericidas.

FIGURA 3. Estructura de los estrógenos.



Los Estrógenos y su capacidad antioxidante

Los estrógenos son hormonas que pertenecen a la familia de compuestos orgánicos conocidos como esteroides, se sintetizan principalmente en los ovarios, c) pero también, aunque en menor grado, en las glándulas suprarrenales, el cerebro y el tejido adiposo (Figura 3). Fueron descubiertos a principios del siglo XX y la palabra estrógeno deriva de las palabras griegas *oistros* (frenesí, en celo) y *gennan* (producir), entre los estrógenos se incluyen: el estradiol y el estriol que se encuentran predominantemente durante el embarazo y la estrona, que generalmente se encuentra en niveles más altos durante la menopausia.

Los estrógenos tienen gran variedad de funciones en el organismo, principalmente en las mujeres porque la producción de los esteroides en los ovarios es crucial para el desarrollo y la función normal de varios tejidos, entre los más importantes se encuentran el útero, las mamas, el esqueleto y el cerebro.

Los estrógenos promueven el desarrollo de las características sexuales secundarias, estimulan el crecimiento del endometrio, del útero y del tejido mamario, regulan el ciclo menstrual, aceleran el crecimiento del cuerpo, disminuyen la masa muscular, aumentan el metabolismo de las grasas, intervienen en el mantenimiento de los vasos sanguíneos y la piel, favorecen el crecimiento del vello, uñas e incrementan la formación del hueso (Marcos Becerro, 2008).

En el sistema vascular, los estrógenos mejoran la reactividad de los vasos sanguíneos, aumentan la producción del óxido nítrico (NO), disminuyen la formación de los radicales libres, y previene la apoptosis (muerte celular programada) en las células vasculares normales (Kaipia et al., 1994).

Recientemente, se ha mostrado que los estrógenos modulan los procesos oxidativos y reductivos, logrando una disminución en la producción de radicales libres, un aumento en la expresión de enzimas antioxidantes y a la vez, participando como una molécula antioxidante (Wassmann y col., 2005).

Los estrógenos, *per se*, son antioxidantes, ya que poseen un anillo fenol, el cual puede actuar como un depurador de radicales libres. Esta propiedad le permite al estrógeno intervenir en diferentes etapas de la peroxidación lipídica. Estudios *in vitro* han evidenciado la capacidad antioxidante de los estrógenos al disminuir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), e inclusive se ha mostrado una disminución de lesiones inducidas por radicales libres en cadenas de ADN (Thibodeau y col., 2002).

Por su parte, en un estudio comparativo *in vitro* entre algunos tipos de estrógenos, se logró clasificar la capacidad antioxidante de mayor a menor, de la siguiente manera: estradiol > estrona > estriol (McManus y col., 1996). Los derivados de los estrógenos, además de disminuir la concentración de las especies reactivas de oxígeno, también logran evitar la reducción de hierro y cobre, lo que impide que actúen como generadores de especies reactivas de oxígeno. Otro estudio ha evidenciado que el estradiol es igual de efectivo que la vitamina E, en prevenir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por especies reactivas de oxígeno, e igual o más efectivo que las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) (Ayres y col., 1996).

Los antioxidantes cuentan con la capacidad para neutralizar a los radicales libres debido a que pueden disminuir su concentración al reaccionar directamente con ellos. Los antioxidantes pueden disminuir la concentración de las especies reactivas de oxígeno a través de diferentes mecanismos de reacción, que dependen fundamentalmente de las características estructurales del antioxidante.

$H\cdot$ átomo de hidrógeno

H^+ protón

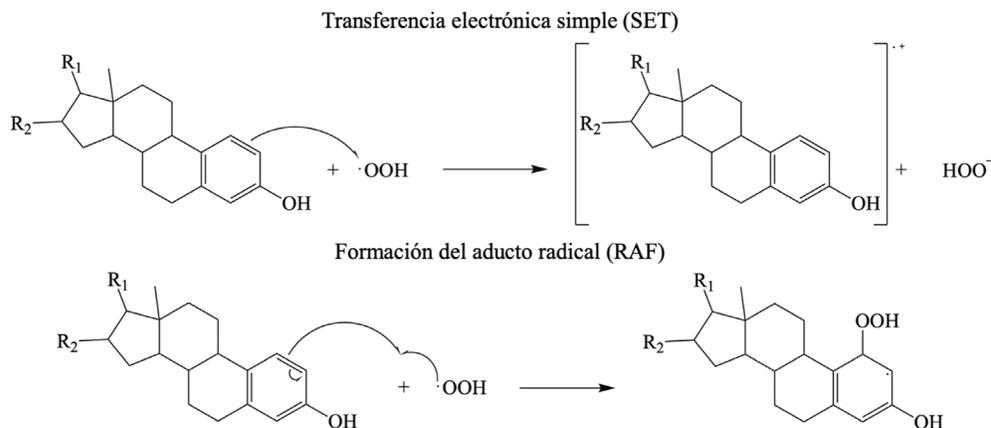
El átomo de hidrógeno presenta un electrón y en su núcleo un protón, de acuerdo con lo anterior es un radical libre neutro, mientras que el protón no cuenta con ningún electrón y, por lo tanto, presenta una carga positiva. Los antioxidantes presentan mecanismos de reacción en donde se transfieren átomos de hidrógeno y protones; en la figura 4 se representan un átomo de hidrógeno y un protón.

FIGURA 4. Representación de un átomo de hidrógeno y un protón.

Si bien existen varios mecanismos de reacción en la actividad antioxidante frente al radical hidroperoxilo ($\cdot\text{OOH}$), en el caso de los estrógenos se han propuesto tres mecanismos, estos son: la transferencia electrónica simple (SET), la formación del aducto radical (RAF) y la transferencia de un átomo de hidrógeno (HT), que se muestran en las figuras 5 y 6.

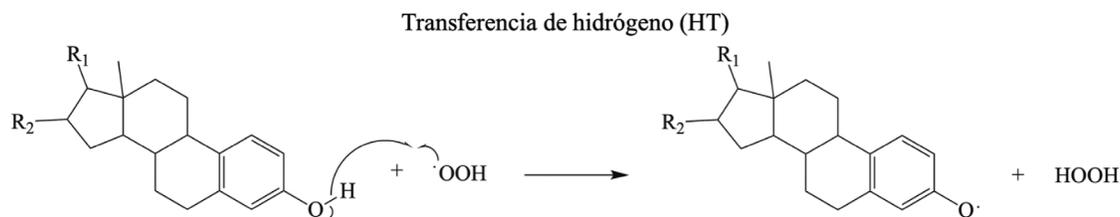
En el mecanismo de reacción de transferencia electrónica simple (SET) se propone la transferencia de un electrón del estrógeno al radical hidroperoxilo, como se muestra en la figura 5; habría que tomar en cuenta que en los mecanismos de reacción que se presentan se emplean flechas de media cabeza, estas nos ayudan a indicar que es un solo electrón el que se transfiere. En la figura 5 también se muestra el mecanismo de formación del aducto radical (RAF) entre los estrógenos y el radical hidroperoxilo, en este mecanismo se forma un enlace covalente entre el estrógeno y el radical hidroperoxilo, en este caso se usa como ejemplo la posición 1 del estrógeno; sin embargo, este mecanismo se puede presentar en todos los átomos de carbono con hibridación sp^2 , que en el caso de los estrógenos son los átomos de carbono que forman parte del anillo aromático. En la figura 6 se muestra el mecanismo de transferencia de hidrógeno (HT) de la reacción entre los estrógenos y el radical hidroperoxilo, en este caso se propone una ruptura homolítica del enlace O-H presente en el fenol y que el átomo de hidrógeno forme un nuevo enlace sigma con el radical hidroperoxilo; de esta forma se genera un fenóxido radical derivado de los estrógenos y una molécula de peróxido de hidrógeno. El mecanismo HT se puede presentar en la posición fenólica de los estrógenos.

FIGURA 5. Mecanismos de transferencia electrónica simple (SET) y formación del aducto radical (RAF) en la capacidad antioxidante de los estrógenos frente al radical hidroperoxilo. (R1 y/o R2 puede ser: OH: Hidroxilo, O: oxígeno y H: Hidrogeno, según corresponda a: Estradiol, Estriol y/o Estrona).



Se ha reportado que la termodinámica muestra que los mecanismos de reacción SET y RAF no participan en la actividad antioxidante de los estrógenos; mientras que el mecanismo HT es el responsable de toda la actividad antioxidante de los estrógenos. Además, se ha reportado que los estrógenos presentan una mayor capacidad antioxidante que algunos antioxidantes conocidos como: esculetina, sesamol, trans-resveratrol, hidroxitirosol, dopamina, canonol, cafeína y melatonina (Galano y Alvarez-Idaboy, 2013; Hernández-Hernández et al., 2023).

FIGURA 6. Mecanismo de reacción HT en la capacidad antioxidante de los estrógenos frente al radical hidroperoxilo. (R1 y/o R2 puede ser: OH: Hidroxilo, O: oxígeno y H: Hidrogeno, según corresponda a: Estradiol, Estriol y/o Estrona).



Conclusiones

En este artículo de divulgación se presenta información sobre las especies reactivas de oxígeno, el estrés oxidativo y su relación con un gran número de enfermedades ampliamente distribuidas. Además, se muestra que los estrógenos son moléculas endógenas de gran importancia para el organismo, ya que participan en un gran número de funciones biológicas. De la misma forma, se presentan las evidencias sobre la capacidad antioxidante de los estrógenos en el organismo. Finalmente, se presentan los mecanismos de reacción involucrados en la capacidad antioxidante de los estrógenos y se discute la importancia de cada uno de ellos, demostrando que la capacidad antioxidante de los estrógenos es mayor que la capacidad antioxidante observada en algunos antioxidantes conocidos. En este estudio se muestran los mecanismos de reacción SET, RAF y HT de los estrógenos con el radical hidropéroxilo, para que pueda aplicarse en la clase de química orgánica en el tema de radicales libres.

Referencias

- Avello, M., y Suwalsky, M. (2006a). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*, 494. <https://doi.org/10.4067/S0718-04622006000200010>
- Avello, M., y Suwalsky, M. (2006b). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*, 494. <https://doi.org/10.4067/S0718-04622006000200010>
- Chang, Raymond. et al. (2010). *Química* (7th ed.).
- Dhaunsi, G. S., Gulati, S., Singh, A. K., Orak, J. K., Asayama, K., y Singh, I. (1992). Demonstration of Cu-Zn superoxide dismutase in rat liver peroxisomes. Biochemical and immunochemical evidence. *The Journal of Biological Chemistry*, 267(10), 6870–6873.
- Galano, A., y Alvarez-Idaboy, J. R. (2013). A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: Application to the assessment of primary antioxidant activity. *Journal of Computational Chemistry*, 34(28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>
- Ghosh, P., Samanta, A. N., y Ray, S. (2010). COD reduction of petrochemical industry wastewater using Fenton's oxidation. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 88(6), 1021–1026. <https://doi.org/10.1002/cjce.20353>
- Halliwell, B., y Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine* (3ra ed.).
- Hernández-Hernández, M. F., Tejeda-Medina, E. A., Espinoza, C., y Medina, M. E. (2023). On the hydroperoxyl radical scavenging activity of estrogens in lipid and aqueous media: a theoretical study. *J. Phys. Org. Chem.*
- Kaipia, A., Toppari, J., Huhtaniemi, I., y Paranko, J. (1994). Sex difference in the action of activin-A on cell proliferation of differentiating rat gonad. *Endocrinology*, 134(5), 2165–2170. <https://doi.org/10.1210/endo.134.5.8156918>

- Lancaster Jr, J. R. (1992). Nitric oxide in cells. *American Scientist*, 80(3), 248–259.
- Marcos Becerro, J. F. (2008). Las hormonas esteroideas sexuales, el envejecimiento y el ejercicio. *Revista Andaluza de Medicina Del Deporte*, 1(1), 22–36.
- Mayor-Oxilia, R. (2010, December 12). Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *Rev. Inst. Med. Trop.*, 23–29.
- Paredes-Salido, F., y Roca-Fernandez, J. J. (2002). influencia de los radicales libres en el envejecimiento celular. In *Bioquímica* (7th ed., Vol. 21, pp. 96–100). OFFARM.
- Pierce, J. D., Cackler, A. B., y Arnett, M. G. (2004). Why should you care about free radicals? *RN*, 67(1), 38–42; quiz 43.
- Taverne, Y. J., Merkus, D., Bogers, A. J., Halliwell, B., Duncker, D. J., y Lyons, T. W. (2018). Reactive Oxygen Species: Radical Factors in the Evolution of Animal Life. *BioEssays*, 40(3), 1700158. <https://doi.org/10.1002/bies.201700158>