



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MORELOS



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

RECOPIACIÓN DE BLANCOS MOLECULARES
ANTIOXIDANTES ESTUDIADOS EN MODELOS *IN SILICO*

TESIS PROFESIONAL POR ETAPAS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE

B I Ó L O G O

P R E S E N T A

MARIO ALBARRAN MEDINA

DIRECCIÓN

DR. NAHIM SALGADO MEDRANO

CUERNAVACA MORELOS, DICIEMBRE DE 2022

Dedicatorias

Con especial cariño a mis padres Georgina Medina Martínez y Mario Albarran Martínez por su apoyo incondicional a lo largo de mi carrera.

A mis abuelos Vérulo Albarran Gómez y Felipe Medina Guerrero por sus valiosos consejos y enseñanzas a lo largo de mi formación.

Agradecimientos

Al Doctor Nahim Salgado Medrano por su valiosa asesoría en el transcurso de este proyecto que contribuyo a mi formación académica.

A la Bióloga Patricia Escobar Castañeda por abrir las puertas de su laboratorio y permitirme realizar este proyecto de investigación.

A la M en C. Alicia Quevedo Maldonado por brindarme su apoyo incondicional a lo largo de este proyecto.

Al Doctor Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa por su contribución como profesor en la carrera y su valiosa asesoría en este proyecto.

A la Dra. Maria Luisa Villareal Ortega por su contribución como profesora en la carrera y su valiosa asesoría en este proyecto.

A la Dra. Maria Luisa Del Carmen Garduño Ramírez por su paciencia y observaciones que ayudaron a culminar este proyecto.

INDICE

Tabla de contenido

RESUMEN	9
3. INTRODUCCIÓN	10
4. ANTECEDENTES	11
4.1 RADICALES LIBRES	11
4.2 Descripción General de las Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno	13
4.3 Implicación Fisiológica de las Especies Reactivas de Oxígeno en Procesos Celulares.	20
4.4 Especies Reactivas y Sistema Inmunitario.....	28
4.5 Especies Reactivas y Sistema Respiratorio.....	31
4.6 Especies reactivas y el Sistema Cardiovascular.....	33
4.7 Efecto Nocivo de las Especies Reactivas	34
5.0 Sistemas Antioxidantes en los Sistemas Vivos.	35
5.1 Superóxido Dismutasa.....	36
5.2 Antioxidantes no Enzimáticos	46
5.3 Antioxidantes Sintéticos.....	47
5.4 Quelantes	50
5.5 Productos Naturales con Propiedades Antioxidantes.....	53
6.0 Estudios de Moléculas en Modelos <i>in Silico</i>	58
7.0 JUSTIFICACIÓN.....	63
8.0 HIPÓTESIS	65
9.0 OBJETIVO GENERAL	65
10. METODOLOGÍA.....	66
11. RESULTADOS.....	68
12. DISCUSIÓN	71
14. REFERENCIAS.....	74

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fuentes internas y externas de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en los sistemas vivos	14
Tabla 2. Principales especies reactivas de oxígeno y nitrógeno	15
Tabla 3. Radicales reactivos de oxígeno y nitrógeno y su relación con diferentes patologías del estrés oxidante.....	18
Tabla 4. Especies no reactivas de oxígeno y nitrógeno y su relación con patologías derivadas del estrés oxidante.....	19
Tabla 5. Antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.....	35
Tabla 6. Blancos moleculares antioxidantes relacionados con la acción de productos naturales provenientes de plantas.....	68

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Orbital molecular de los dos tipos de oxígeno singlete y un triplete de oxígeno.	14
Figura 2. Fuentes relacionadas con la producción del radical superóxido.....	15
Figura 3. Estructura molecular del complejo I NADH- ubiquinona oxidorreductasa.....	21
Figura 4. Ruta metabólica de la cadena de transporte de electrones	22
Figura 5. Estados de la coenzima Q	23
Figura 6. Complejo II, Succinato Deshidrogenasa.....	24
Figura 7. Representación molecular del quinol.....	25
Figura 8. Estructura molecular del complejo III.....	26
Figura 9. Estructura molecular del citocromo C oxidasa.....	27
Figura 10. Estructura molecular del complejo V atp sintasa.....	28
Figura 11. Activación de la NADPH oxidasa en neutrófilos humanos.....	29
Figura 12. Separación de las fases del humo del cigarro a través de un filtro.....	31
Figura 13. Superóxido dismutasa mitocondrial (SoD-1).....	37
Figura 14. Cromosoma izquierdo y derecho de la superóxido dismutasa.....	38
Figura 15. Gen SoD-1 localizado en el cromosoma 21q22.1.....	38
Figura 16. Estructura cuaternaria de la superóxido dismutasa de manganeso.....	39
Figura 17. Retinopatía diabética no proliferada.....	40
Figura 18. Estructura homotetramera de la glutatión peroxidasa forma (GPXI).....	41
Figura 19. Estructura de la selenosisteína.....	42
Figura 20. Estructura molecular de la glutatión peroxidasa forma (GPX4)	43

Figura 21. Representación molecular de la estructura de la forma (GPX5)	45
Figura 22. Estructura homotetramera de la glutatión peroxidasa forma (GPX8)	45
Figura 23. Estructura molecular del ácido ascórbico.....	47
Figura 24. Estructura química del butilhidroxianisol (BHA).....	48
Figura 25. Estructura química de la terbutilhidroquinona.....	49
Figura 26. Estructura química del compuesto dimercaprol.....	50
Figura 27. Estructura química del (EDTA).....	51
Figura 28. Estructura química de la D-penicilina.....	52
Figura 29. Estructura química básica de los flavonoides.....	54
Figura 30. Estructura química de la naringerina.....	55
Figura 31. Estructura química de la quercetina.....	56
Figura 32. Estructura química de la hespertina.....	56
Figura 33. Estructura química de la diosmina, isoflavonoides y las antocianidinas.....	60
Figura 34. Base de datos Protein Data Bank.....	61
Figura 35. Terminal del programa chimera.....	62
Figura 36. Ejemplo de un tamizaje o cribado virtual.....	67

SIMBOLOS

ROS
O₂••
O₂•⁻
OH•
ROO•
RO•
HO₂•
NO•
ROOH
ROOH1
H₂O₂
HCO₁
O₃
O₂
ONOO⁻
HCOR
LOO•
OR
MOM
NADH
Complejo I
Complejo II
Complejo III
Complejo IV
ATP
Fe-S
F_e
Cu
Q
N
A
Ca
K
NMDA
GMP_c
QH₂
NADPH
UQH*

ABREVIATURAS

Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno
Oxígeno (Bi-radical)
Ión Superóxido
Hidróxilo
Peroxilo
Alcoxilo
Hidroperóxido
Óxido Nítrico
Peróxido Orgánico
Dialquilperóxidos
Peróxido de Hidrógeno
Ácido Hipocloroso
Ozono
Oxígeno Singlete
Peroxinitrito
Aldehídos
Peroxilo Lipídico
Grupos Alkoxo
Grupos Oxo
Nicotinamida Adenina Dinucleótido
Ubiquinona Oxido-Reductasa
Succinato Ubiquinona Oxido-Reductasa
Ubiquinol-Citocromo- Oxidorreductasa
Citocromo-c- Oxidorreductasa
Complejo ATP Sintasa
Proteína de Hierro y Azufre Rieske
Hierro
Cobre
Ubiquinona
Nitrógeno
Azufre
Calcio
Potasio
Receptores Celulares Ionotrópicos
Guanosín Monofosfato Cíclico
Ubiquinol
Complejo Enzimático Multi-proteico Oxidasa
Semi-Ubiquinona

SDHC	Succinato Deshidrogenasa Subunidad C
SDHD	Succinato Deshidrogenasa Subunidad D
NOS	Óxido Nítrico Sintetasa
PUFA	Lípidos Poliinsaturados
CH ₂	Metileno
ADNmt	Ácido Desoxirribonucleico Mitocondrial
FEGV	Factor de Crecimiento Endotelial
PRR _s	Patrones de Reconocimiento Unidos a Membrana
NF-Kappa B	Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras <i>Kappa</i> de las Células <i>B</i> Activadas
EPOC	Enfermedad Obstructiva Crónica
PGI ₂	Prostaciclina
TXA ₂	Tromboxano A
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
ONS	Óxido Nítrico Síntetasa
ONSe	Óxido Nítrico Síntetasa Endotelial
ONSn	Óxido Nítrico Sintetasa Neuronal
SOD	Superóxido Dismutasa
SOD-1	Superóxido Dismutasa Mitocondrial
CAT	Catalasa
GPX _s	Glutación Peróxidasa
GPX ₂	Glutación Peróxidasa 2
GPX ₃	Glutación Peróxidasa 3
GPX ₄	Glutación Peróxidasa 4
GPX ₅	Glutación Peróxidasa 5
GPX ₆	Glutación Peróxidasa 6
GPX ₇	Glutación Peróxidasa 7
GPX ₈	Glutación Peróxidasa 8
ADA	Ácido Deshidroascórbico
BHA	Butilhidroxianiasol
TBHQ	Terbutilhidroxiquinona
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
C-6 C-3 C-6	Difinil-Pirano
COMT	Catecol Transferasa
PPHG	Hiperglucemia Posprandial
RAGE	Productos Finales de la Glucooxidación
A549	Células de Epitelio Celular Basal

HT1080	Línea Celular de Carcinoma de Colon
ROR	Factor Dependiente de Ligando
ROR α	Factor Dependiente de Ligando- alfa
ROR β	Factor Dependiente de Ligando- beta

RESUMEN

Actualmente, el estrés oxidante es uno de los fenómenos más interesantes y ampliamente estudiados por la comunidad científica, debido a que se presenta en varios procesos metabólicos normales y la etiología de enfermedades. Las diferentes fuentes bibliográficas lo describen como un ambiente saturado de procesos de oxidación descontrolados e inespecíficos generados a partir de la presencia de radicales libres que en este caso superan los mecanismos antioxidantes. De estos últimos, los radicales libres de oxígeno (ROS) y nitrógeno (NOS) son considerados como los más abundantes en los sistemas vivos y particularmente su alta reactividad complican el entendimiento del estrés oxidante no sea fácil, donde se ven involucrados múltiples factores, moléculas y reacciones de forma simultánea. Hoy en día, los programas bioinformáticos capaces de simular el acoplamiento molecular entre biomoléculas han permitido elucidar un gran número de potentes blancos moleculares antioxidantes, capaces de prevenir el estrés oxidante, así como enfermedades. Por lo que, es importante recopilar y discutir esta información, así como el análisis de estas moléculas frente a la acción antioxidante de productos naturales provenientes de plantas. Para la recopilación de dicha información se recurrió a bases de datos como PudMed Google académico, Science Direct y British library, así como a la utilización de palabras clave como "antioxidant activity in silico" y "receptor", "plants" entre otras.

3. INTRODUCCION

La actividad antioxidante de los sistemas vivos nos permite responder a cambios oxidativos en el medio celular provocados por la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. En los sistemas vivos, estas especies reaccionan con una gran variedad de moléculas, provocando desórdenes metabólicos y celulares. Existen en la Biología, un determinado tipo de especies vegetales que, dentro de sus metabolitos secundarios, se derivan compuestos que pueden ser dirigidos blancos antioxidantes específicos en la célula y ayudar a detener el daño ocasionado por el estrés oxidante. Un blanco antioxidante es definido como cualquier diana biológica de una célula o enzima, que generalmente está involucrada en procesos patológicos derivados del estrés oxidante (Alkadi,2020).

En este sentido, para poder dilucidar sus propiedades antioxidantes, es necesario recurrir a modelos de predicción *in silico*, con el objetivo de poder estudiar el comportamiento de estos compuestos antioxidantes con sus respectivas dianas biológicas. Estos modelos *in silico* nos permiten formular teorías computacionales sobre las posibles interacciones entre la unión de cualquier molécula (blanco antioxidante) con compuestos derivados de especies vegetales. Es decir que, estaríamos interaccionando a una proteína, por ejemplo, la cual puede contener miles de átomos con una molécula más pequeña, en una región en específico. El objetivo principal de estos modelos *in silico* es encontrar un sitio de enlace que tenga afinidad con el compuesto o el ligando seleccionado para interaccionar. Esto nos permite caracterizar una respuesta mecánica nanométrica. Sin embargo, estos métodos no dilucidan el mecanismo biológico en sí, debido a esto se recurre a la dinámica molecular. Las simulaciones de dinámica molecular dirigida, se utilizan fuerzas externas para explorar la respuesta y la función de las macromoléculas (Sotomayor & Schulten, 2007).

En este sentido, surge la necesidad de realizar una búsqueda bibliográfica para encontrar registros de moléculas con tales propiedades antioxidantes y antiinflamatorias reportadas en la literatura científica. El presente trabajo reúne una pequeña, pero selecta lista de estos blancos antioxidantes y una gran mayoría de compuestos derivados de diferentes especies vegetales. La inhibición parcial o completa de estos blancos están relacionados con un considerable número de enfermedades relacionadas con el estrés oxidante. Cabe mencionar que dichos compuestos, fueron estudiados previamente en modelos *in silico* con la finalidad de obtener datos importantes como el valor de afinidad que tiene con su molécula blanco (Piñero *et al.*,2018).

4. ANTECEDENTES

4.1 RADICALES LIBRES

El estrés oxidante es un estado celular, donde existe una producción descontrolada de moléculas llamadas radicales libres o especies reactivas de oxígeno y nitrógeno; estas moléculas se caracterizan por contener uno o más electrones no apareados en su último orbital, característica que les confiere la capacidad de reaccionar con múltiples moléculas (Sánchez & Méndez, 2018). Los radicales libres son producidos continuamente por los sistemas vivos y desempeñan un doble papel muy importante, ya que dependiendo de su producción y de su concentración pueden ser perjudiciales o beneficiosos. En este sentido, existen fuentes internas y estímulos ambientales de los radicales libres en los sistemas vivos. Dentro de las fuentes internas, podemos encontrar a orgánulos productores como la mitocondria, los peroxisomas, enzimas como la xantina oxidasa y el citocromo p450 (encargado del metabolismo de fármacos). Por otro lado, la formación de moléculas inestables a partir del ambiente se relaciona con procesos como la exposición a rayos X, solventes industriales. El ozono y el humo del cigarro entre otros. (Tabla 1) (Lobo *et al.*,2010).

Tabla 1.

Fuentes internas y externas de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en los sistemas vivos.

Fuentes internas	Fuentes externas
Mitocondria	Exposición a rayos X
Peroxisomas	Rayos Gamma
Xantina oxidasa	Humo de cigarro
Citocromo P450	Solventes industriales

Nota. En esta tabla se muestra las principales fuentes y factores ambientales que propician la formación de radicales libres. Fuente: (lobo et al.,2010).

Los radicales libres tienen su origen natural en procesos como la fosforilación oxidativa, su formación puede ocurrir de tres formas: transferencia electrónica que es cuando una molécula produce la cesión de un electrón a otra molécula; también se pueden formar por la pérdida de un protón; y por la ruptura de enlaces covalentes. Estas moléculas también se ven implicadas en procesos inflamatorios, secretadas por células como macrófagos y neutrófilos cuando éstas entran en contacto con algún patógeno. De igual manera se pueden encontrar como subproductos de transporte de electrones mitocondrial y del metabolismo de la arginina, que a altas concentraciones pueden oxidar ácidos nucleicos lípidos y proteínas (Fernández & Gredilla, 2018).

Estos subproductos causan lesiones en el ADN mitocondrial de estas moléculas, afectando directamente a los genes mitocondriales, causando deleciones y mutaciones puntuales, lo que se traduce en patologías como enfermedades neurodegenerativas. Diferentes investigaciones han señalado que la actividad respiratoria de las mitocondrias puede disminuir con la edad en órganos como el hígado, músculo esquelético y el cerebro. (Miquel et al.,1980).

En la tabla 2 se enlistan algunos de los radicales libres y agentes oxidantes de oxígeno y nitrógeno presentes en los sistemas vivos y se describe su abreviatura química más utilizada.

Tabla 2.

Principales especies reactivas de oxígeno y nitrógeno de mayor importancia biológica.

Radicales	Abreviatura	No radicales	Abreviatura
Oxígeno	$O_2^{\bullet\bullet}$	Peróxido de orgánico	ROOH
Ión superóxido	$O_2^{\bullet-}$	Peróxido de hidrógeno	H_2O_2
Hidroxilo	OH^{\bullet}	Ácido hipocloroso	HClO
Peroxilo	ROO^{\bullet}	Ozono	O_3
Alcoxilo	RO^{\bullet}	Oxígeno singlete	O_2
Hidroperoxilo	HOO^{\bullet}	Peroxinitrito	ONOO-
Óxido nítrico	NO	Aldehídos	R-CHO

Nota. En esta tabla se presentan las principales especies reactivas de oxígeno y nitrógeno de importancia biológica, en los sistemas vivos. Fuente: (Sánchez & Méndez, 2018).

4.2 Descripción General de las Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno

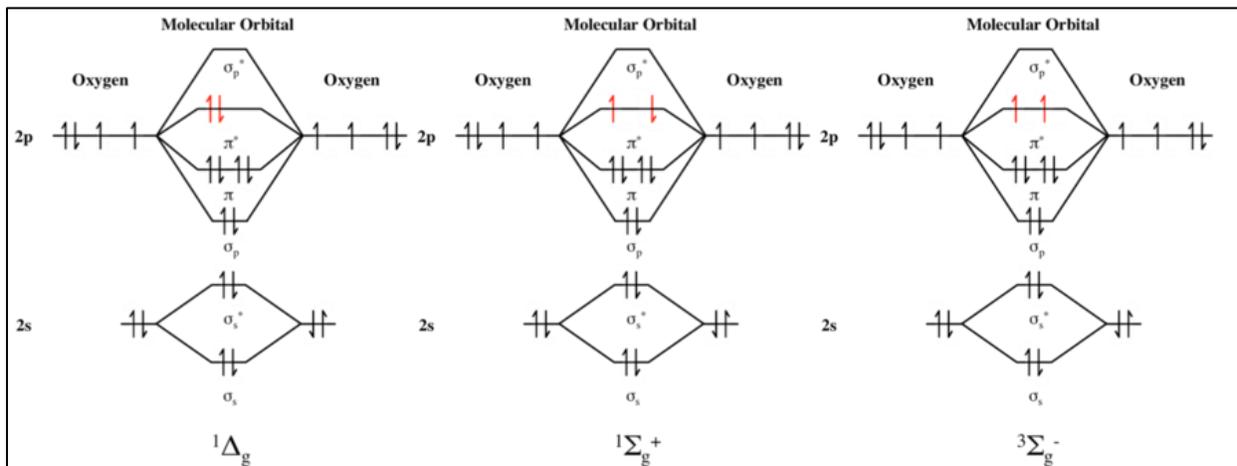
Los radicales libres formados durante el metabolismo celular normal pueden componerse de oxígeno y nitrógeno. Oxígeno singlete, por ejemplo, es un radical con propiedades fisicoquímicas derivadas de su configuración electrónica. Contiene 2 electrones desapareados, uno en cada orbital molecular diferente, que se le conoce como estado basal o triplete (Di Mascio, *et al.*, 2019). Se encuentra en grandes cantidades en el ambiente y está involucrado en procesos fotoquímicos como la absorción de luz, donde se forma junto con la presencia del oxígeno molecular (3O_2) y un colorante fotosensibilizador que transfiere la energía del oxígeno molecular (3O_2). Este radical también está implicado en procesos patológicos como artritis, cataratas y cáncer

de piel. Su producción de forma endógena es a partir de la enzima mieloperoxidasa, relacionada con procesos inflamatorios que pueden ocurrir en la piel expuesta al daño oxidativo por parte de los rayos UV por ejemplo (Kochevar, 2004).

En plantas, el oxígeno singlete tiene la capacidad de inhibir la síntesis de proteínas en los cloroplastos, lo que conduce a la fotoinhibición de la fotosíntesis provocando la muerte celular; sin embargo, también actúa como un señalizador que transmite información a los cloroplastos, regulando la expresión de genes (Elstner, 1991).

Figura 1:

Orbital molecular de los dos tipos de oxígeno singlete y un triplete de oxígeno.



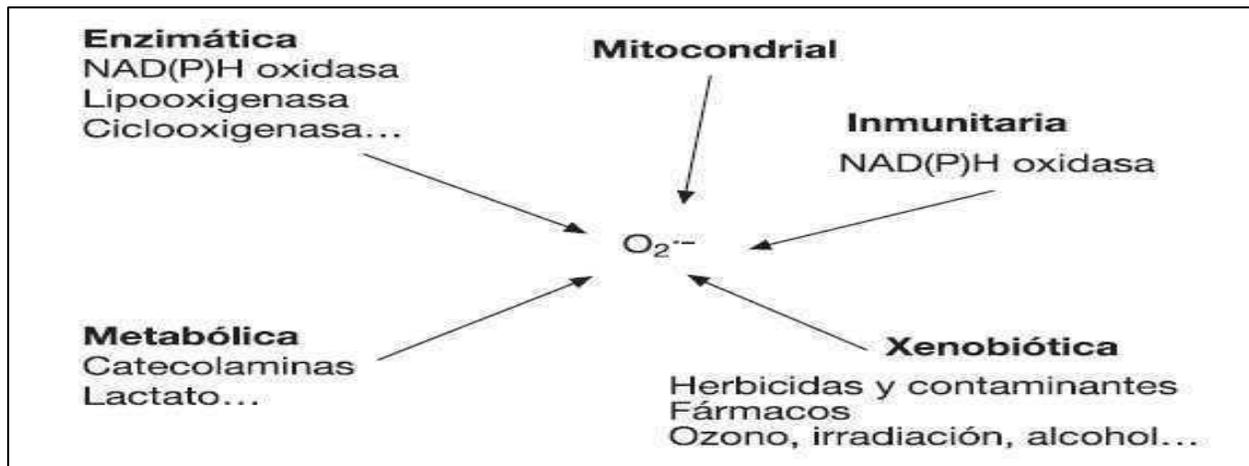
Nota. Se resalta en color rojo los electrones del triplete de oxígeno con mayor energía. Tomada de orbital molecular de dos tipos de oxígeno singlete, Escarcha, 2017. (<https://www.i-ciencias.com/pregunta/72974/la-configuracion-electronica-y-distribucion-de-la-densidad-del-electron-en-oxigeno-singlete>). CC BY 4.0

Otra de las especies de importancia biológica es el anión superóxido, radical caracterizado por una amplia participación en diversos procesos biológicos. Presenta la capacidad de atravesar

las membranas celulares y se forma a través de la acción catalítica de la deshidrogenasa del NADH, así como por medio de los complejos citocromo-ubiquinona (Pryor *et al.*,2006).

Figura 2:

Fuentes relacionadas con la producción de radical superóxido.



Nota. En esta imagen se muestra fuentes relacionadas con la producción del radical superóxido. Tomada de: Fuentes relacionadas con la producción del radical superóxido, Fernández, 2009. (<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-andaluza-medicina-del-deporte-284-articulo-estres-oxidativo-inducido-por-el-13134195>). ©

Al mismo tiempo este radical se relaciona con enfermedades, como la arterioesclerosis, donde participa en la formación de la placa arterioesclerótica, que hace protrusión en la luz de los vasos y bloquean el flujo sanguíneo parcial o totalmente. También está relacionado en el aumento súbito del consumo de oxígeno en eventos inmunológicos, requerido por las células fagocíticas cuando estas entran en contacto con partículas extrañas. En este sentido, en el momento en que estas células son activadas por el sistema inmunológico, el complejo NADPH reduce el oxígeno de la siguiente manera:



(Pedraza & Cárdenas, 2006).

En diversos estudios montados en conejos New Zeland White, que son sometidos a una dieta de entre 0,5 y 2% de colesterol, se observó la presencia de este radical y niveles elevados de colesterolemia en sangre, junto con la progresión de lesiones arterioscleróticas. Por otro lado, en síndromes metabólicos como la diabetes, en estudios experimentales con ratones diabéticos y pacientes con diabetes tipo I y II, se observó una elevada actividad del complejo NADPH oxidasa en plasma y en la vena safena de pacientes diabéticos con arteriosclerosis coronaria. En procesos vasculares como la hipertensión arterial humana y la hipertensión en modelos animales, diversos estudios evidencian la presencia de este radical por la actividad aumentada del complejo NADPH oxidasa observada en pacientes hipertensos y en aortas de ratones con la misma patología (Sc Kim *et al.*, 1997).

El anión superóxido también contribuye a alteraciones vasculares en la diabetes. Cuando aumenta su producción sobre el endotelio, causa una disfunción endotelial lo que disminuye la relajación de la pared vascular, característica observada en pacientes diabéticos (Katusic, 1996). El radical hidroxilo es otra especie reactiva importante, posee una reactividad alta que le permite interactuar con todo tipo de biomoléculas. Su síntesis, se realiza a partir del peróxido de hidrógeno cuando este se encuentra en presencia de catalizadores metálicos de transición como el hierro (Fe) y el cobre (Cu) a través de las reacciones de Haber Weiss y Fenton (Saran *et al.*, 2000). Por otro lado, en la reacción de fenton, el peróxido de hidrógeno interacciona con un átomo de hierro en estado ferroso tomando un electrón para transformarlo en un electrón férrico, dando lugar a la formación de radicales hidroxilos y un anión oxidrilo. En este contexto, la segunda de las reacciones por la cual el peróxido de hidrógeno puede formar este radical, es la llamada reacción de Haber Weiss, la cual se produce cuando el peróxido de hidrógeno reacciona con el anión superóxido para generar el radical hidroxilo, una molécula de anión oxidrilo y una molécula de

oxígeno. Su mecanismo de acción está basado en la abstracción de un átomo de hidrógeno, lo que lo convierte en un poderoso oxidante que fácilmente captura electrones. Este radical presenta la capacidad de añadirse a anillos aromáticos y olefinas. En moléculas como lípidos causa peroxidación lipídica, en proteínas provoca la reducción de enlaces disulfuro, actuando directamente sobre el fibrinógeno ocasionando un despliegue total de la proteína. Estas interacciones moleculares se ven reflejadas en enfermedades por ejemplo como la arteriosclerosis, el cáncer y trastornos neurológicos (Sanfey & Bullkley, 1983).

Los lípidos poliinsaturados (PUFA) son de vital importancia, debido a que son componentes estructurales de las membranas celulares y participan en la formación de la barrera de permeabilidad de la célula. Sin embargo, la peroxidación lipídica generada por radicales libres que se lleva a cabo en tres etapas: iniciación, propagación y terminación. En la etapa inicial, el radical peroxilo elimina un átomo de hidrógeno al extraerlo del grupo metileno (-CH₂-) de una molécula poliinsaturada (PUFA) formando un radical lipídico centrado en carbono (L \cdot). En la fase de propagación el radical lipídico (L \cdot) reacciona con el oxígeno formando un radical peroxilo lipídico (LOO \cdot), que extrae el hidrógeno de otra molécula del lípido originando un nuevo radical e hidroperóxidos que continúan la reacción en cadena. En fase de terminación o descomposición, los hidroperóxidos que anteriormente se habían formado en la fase de propagación, son transformados en compuestos como etano, pentano, cetonas y aldehídos reactivos como el malonildialdehído y el 4-hidroxinonenal, desestabilizando la membrana celular (Ayala & Argüelles, 2014). Estos compuestos, como el malonildialdehído, pueden ser cuantificados para poder determinar el daño producido por el proceso por la lipoperoxidación lipídica (Roberts & Morrow, 2002). A continuación, se resume en las siguientes dos tablas, todo origen reactividad de los radicales libres y su relación con enfermedades conocidas.

Tabla 3.

Radicales reactivos de oxígeno y nitrógeno y su relación con diferentes patologías derivadas del estrés oxidante.

Radicales	Vida media (s)	Origen y reactividad	Patología relacionada	Literatura citada
Oxígeno singlete	10^{-6}	Presenta una alta reactividad y se forma durante reacciones químicas y procesos de fotosensibilización	Presente como un contaminante en la troposfera, que puede afectar a plantas y animales	(Wilkinson & Ross, 1995).
Ion superóxido	10^{-4}	Por medio de la acción catalítica de la deshidrogenasa del NADH. Se encuentra relacionado con la arteriosclerosis, debido a que participa en la formación de la placa arterioesclerótica	Diabetes Enfermedades vasculares	(Virgili & Taboada, 2006).
Hidroxilo	10^{-9}	Se produce a partir del peróxido de hidrógeno, en presencia de catalizadores metálicos de transición como el hierro y el cobre	Arterioesclerosis Diabetes mellitus	(Sanfey & Bullkley, 1983).
Peroxilo	7^S	Mediante una reacción en cadena, quitando un átomo de hidrógeno de lípidos poliinsaturados	Arterioesclerosis	(Salido & Fernández, 2002).
Alcoxilo	10^{-6}	Producto de la escisión homolítica de peróxidos orgánicos. Su mecanismo básicamente se basa en la abstracción molecular de átomos de hidrógeno	Enfermedades hepáticas	(Beckwith & Hay, B. P., 1988)
Óxido nítrico	S	Su formación ocurre a partir de la L-arginina, a través de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS)	Marcador activo en el desarrollo de cáncer, debido a que este induce procesos como el de la angiogénesis, formando vasos sanguíneos en estos procesos patológicos	(Habib & Ali, 2011).

Nota. En esta tabla se presentan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y su relación con diferentes patologías derivadas del estrés oxidante, tales como la diabetes mellitus, arteriosclerosis y trastornos hepáticos.

Tabla 4.

Especies no reactivas de oxígeno y nitrógeno y su relación con patologías derivadas del estrés oxidante.

No radicales	Vida media (s)	Origen y reactividad	Patología relacionada	Literatura citada
Peróxido de hidrógeno	Estable	Su producción fisiológica se puede dar en las mitocondrias de la pared del endotelio vascular. Este radical regula el flujo sanguíneo, mediante el acoplamiento cardiaco.	induce procesos inflamatorios y de calcificación al músculo liso vascular, provocando una disfunción endotelial liberando factores vasodilatadores, anticoagulantes y antiinflamatorios	(Ocejo,2019).
Ácido hipocloroso	S	Se puede generar de forma endógena, a partir de la enzima mieloperoxidasa. En las membranas de las bacterias gram negativas, altera la permeabilidad de la membrana, interaccionando con los grupos disulfuro, contenidos en las proteínas de membrana. Y en las gram positivas actúa sobre los grupos amino	En el organismo el ácido hipocloroso es empleado más como un agente antimicrobiano, pero también está involucrado en enfermedades como la diabetes y patologías vasculares como su precursor, el anión superóxido	(Winterbourn & Hampton, 2016).
Ozono	S	Se encuentra presente en la atmosfera como principal contaminante	Relacionado con la mayoría de enfermedades pulmonares, debido a su presencia activa en la atmosfera	(Menzel,1976).
Peroxinitrito	S	En el sistema nervioso, la interacción de este radical con aminoácidos que contienen azufre, da como resultado la formación de nitrotirosina. Marcador oxidante detectado en algunas enfermedades neurodegenerativas	Enfermedad de Parkinson Alzheimer Esclerosis lateral amiotrófica Enfermedades renales Daño al DNA	(Maddu,2019)
Aldehídos	90s	Participan como señalizadores celulares, como es el caso del aldehído reactivo 4-hidroxinonal (HNE), pero también es un producto tóxico si es producido en grandes concentraciones. Estos radicales pueden originarse en la fase de terminación de la peroxidación lipídica	Diabetes mellitus	(Fieser&Fieser,1981)
Oxígeno singlete	10 ⁻⁶	Presenta una alta reactividad y se forma durante reacciones químicas y procesos de fotosensibilización	Presente como un contaminante en la troposfera, que puede afectar a plantas y animales	(Wilkinson & Ross, 1995).

Nota. En esta tabla se presentan las principales especies no reactivas y su relación con enfermedades derivadas del estrés oxidante, en los sistemas vivos.

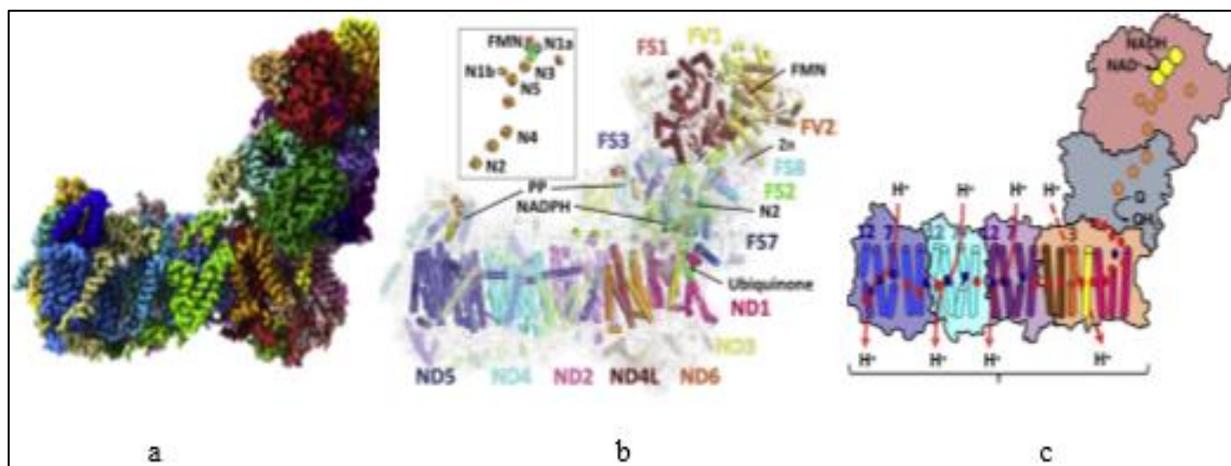
4.3 Implicación Fisiológica de las Especies Reactivas de Oxígeno en Procesos Celulares.

Una de las fuentes más importantes de radicales libres dentro de la célula es la cadena de transporte de electrones, la cual está ubicada en la membrana interna de la mitocondria, cerca de la matriz mitocondrial, descrita como un conjunto de 85 proteínas transmembrana, codificadas por el genoma nuclear y mitocondrial. Posee 4 complejos enzimáticos (I, II, III y IV), dos transportadores electrónicos (Coenzima Q o ubiquinona y Citocromo c) y un complejo V (Fo-F1 ATPasa o ATP sintasa), que tienen como objetivo generar un gradiente electroquímico llamado fuerza motriz de protones, empleado por la célula para llevar a cabo todos sus procesos metabólicos (C. Karp, 2011).

Dentro de esta cadena de transporte se ubica el complejo I, que es una estructura proteica conformada por 14 subunidades centrales, divididas en 7 polipéptidos hidrófilos e hidrófobos codificados en el ADN mitocondrial. Estas subunidades centrales están compuestas por grupos prostéticos redox involucrados en el intercambio energético. El complejo llega a medir aproximadamente 100.000 daltons (KDa), con su forma de L. Contiene un brazo largo que lo conecta con la membrana, además de un dominio hidrofóbico, donde se ubica la maquinaria celular para bombear protones, contiene otro brazo periférico corto, formado también por otro dominio hidrofóbico, que contiene la subunidad de unión NADH, la coenzima Q y el centro activo de la enzima, formado por una molécula de flavina y 8 centros de hierro sulfurados (figura 3) (Wirth *et al.*, 2016). A lo largo su proceso de evolución, se tiene documentado que nuevas subunidades se han ido incorporado a este complejo en células eucariotas. Sin embargo, estas subunidades aún no se conoce su función en específico, pero son aceptadas como subunidades que ayudan al ensamblaje y configuración del mismo complejo (Vogel *et al.*, 2004).

Figura 3:

Estructura molecular del complejo I NADH- ubiquinona oxidoreductasa.



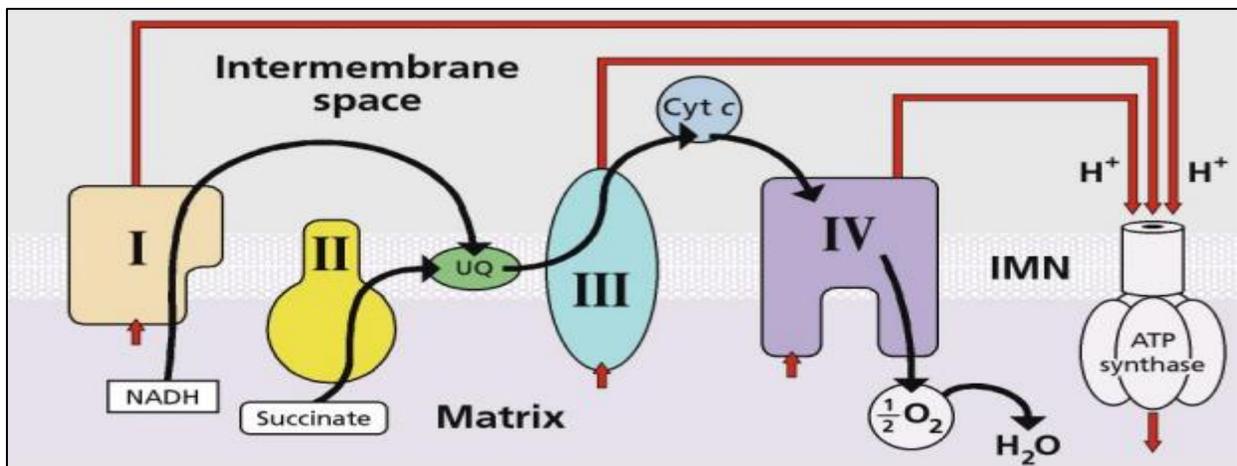
Nota. Diferentes esquemas del complejo I. (a) complejo I de lipolytica. (b) Técnica Cryo-EM. (C) subunidades centrales, que contienen cofactores como: (FMV), cluster N₃, el [2Fe - 2S] y el grupo ND1. Tomada de: (Parey, 2020).

Durante el metabolismo normal, los cofactores enzimáticos reducidos derivados de la degradación de carbohidratos, grasas y proteínas, poseen electrones que viajarán al complejo I y II de la cadena, para ser transportados por un mononucleótido de flavina por los 7 grupos de hierro y azufre (FeS) de bajo y alto potencial hacia la coenzima Q, para después ingresar al ciclo de la ubiquinona (Q), donde se convertirán en ubiquinol, (QH₂) bombeando 4 protones hacia el espacio intermembranal. En el complejo III el ubiquinol (QH₂) es oxidado liberando 2 electrones hacia el espacio intermembranal, mediante la transferencia de un electrón desde el ubiquinol (QH₂) hacia el grupo de hierro y azufre de alto potencial, ubicado en el centro Rieske del mismo complejo, entre tanto el segundo electrón es conducido al citocromo c, donde finalmente transportara a los 2 electrones hacia el complejo IV (Donegan *et al.*, 2020). En este punto, debido a la interacción entre

los electrones y el oxígeno molecular que actúa como aceptor terminal de electrones se formará agua, bombeando 4 protones hacia el espacio intermembranal gastando 2 en el proceso, generando así la fuerza motriz de protones resultado de la concentración de protones y la combinación con el potencial de membrana, por el movimiento de protones entre la matriz mitocondrial y el espacio intermembranal (Galemou *et al.*, 2020).

Figura 4:

Ruta metabólica de la cadena de transporte de electrones.



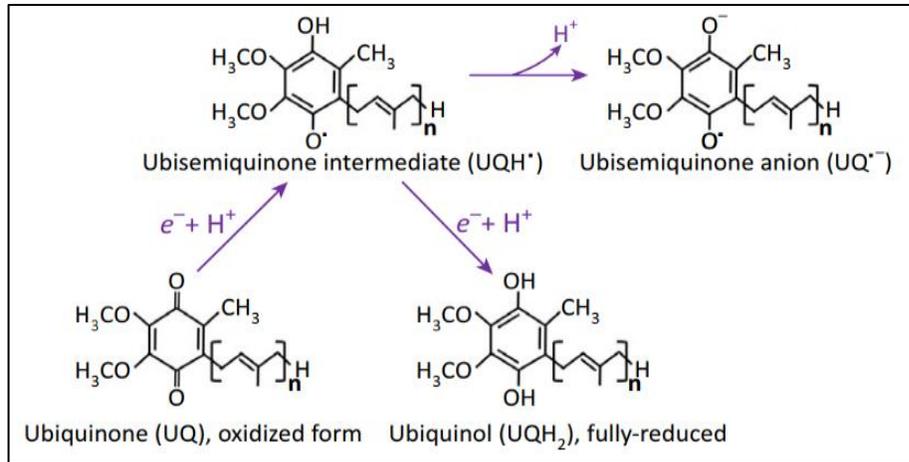
Nota. Complejos enzimáticos de la cadena de transporte de electrones: NADH-Ubiquinona-oxidoreductasa I, Succinato deshidrogenasa II, Ubiquinona citocromo C oxidoreductasa III, Citocromo C oxidasa IV y el complejo ATP sintasa V, unidos entre sí. Tomada de: (Merino&Noriega,2011).

Siguiendo con la descripción de la cadena de transporte de electrones, a continuación, tenemos a la coenzima Q, que es un compuesto liposoluble en forma de cadena lateral isopropinoide. Debido a la solubilidad que presenta, se ubica en la membrana mitocondrial interna, y su función consiste en lanzar electrones desde los complejos I y II al complejo III. Y se puede

encontrar en 3 formas: Ubiquinona o Coenzima Q, semiquinona o coenzima Qo- y ubiquinol o coenzima QH₂ (figura 3) (C. Karp, 2010).

Figura 5:

Estados de la coenzima Q: Ubiquinona o coenzima Q, Semi-ubiquinona (UQH) y ubiquinol (UQH).*



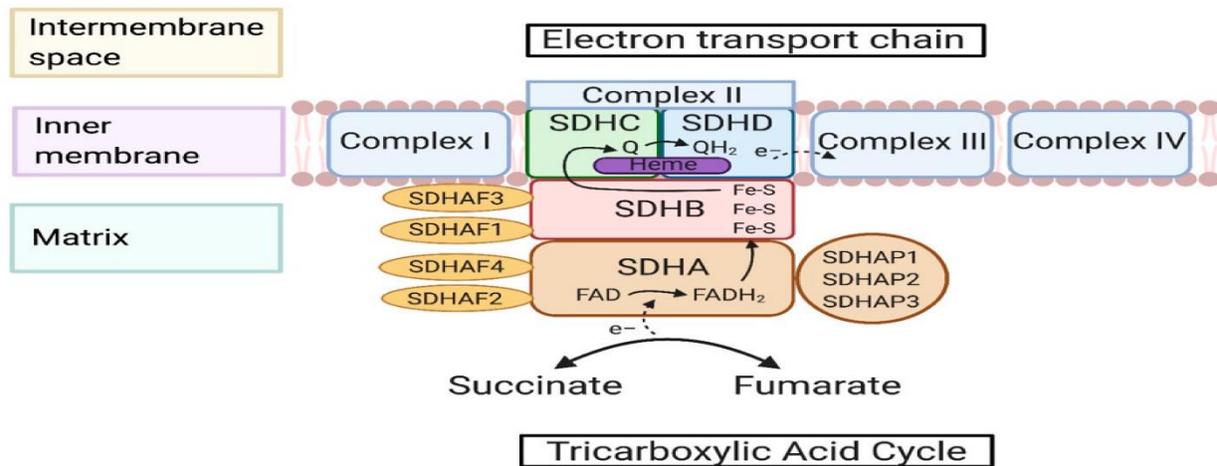
Nota. En esta imagen se muestra los diferentes estados en los que se puede encontrar a la coenzima Q. Tomado de: (Wang *et al.*, 2016).

Por su parte el complejo II (Succinato Deshidrogenasa), ubicado en la membrana mitocondrial, es un heterooligómero conformado por 4 subunidades; la primera de ellas es la SDHA, subunidad unida covalentemente al cofactor FAD en la región hidrofílica, por otro lado, la subunidad SDHB, se encuentra conformada por tres grupos de hierro y azufre, Fe-S): 2Fe-2S], [4Fe-4S] [3Fe-4S]. El conjunto de estas subunidades constituye el dominio principal que regula la catalización del succinato a fumarato. El resto de las subunidades son identificadas como SDHC (Succinato deshidrogenasa subunidad C) y SDHD (Succinato deshidrogenasa subunidad D) y se encuentran, situadas en la cabeza del complejo. Están encargados de anclar todo el complejo a la membrana (Ralph *et al.*, 2011). En este punto ocurre la transferencia de electrones por medio de

una molécula de flavina, que acepta 2 electrones del NADH, y los transporta a los centros de hierro sulfurado que reducen la coenzima Q. Esta transferencia genera el bombeo de 4 protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal (figura 4) (Sun *et al.*, 2005).

Figura 6:

Complejo II, Succinato Deshidrogenasa

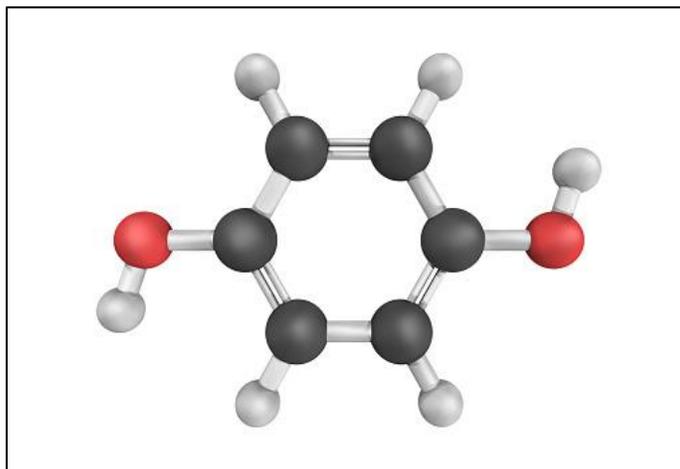


Nota. Estructura y ensamblaje del complejo Succinato deshidrogenasa, responsable de la oxidación del succinato a fumarato (SDH). Tomado de: (Moreno *et al.*, 2020).

A continuación, tenemos al complejo III Ubiquinona C oxidorreductasa (figura 5), un complejo homodimérico que cataliza la transferencia electrónica entre la ubiquinona y el citocromo c (cob), a través de la oxidación del quinol, localizado en la membrana que se forma en el complejo II. Esta reacción es dependiente de redox y esta acoplada a la translocación de protones, a través de la bicapa lipídica. Se compone por 11 subunidades diferentes de proteína, estas contienen grupos prostéticos redox llamados subunidades centrales, formadas por los citocromos b562, b566, c1 asociados a la subunidad del citocromo b1; y una proteína de hierro y azufre (ISP, Rip1) con un grupo 2Fe-2S de tipo (Rieske) (Kim *et al.*, 2012).

Figura 7:

Representación molecular del quinol.

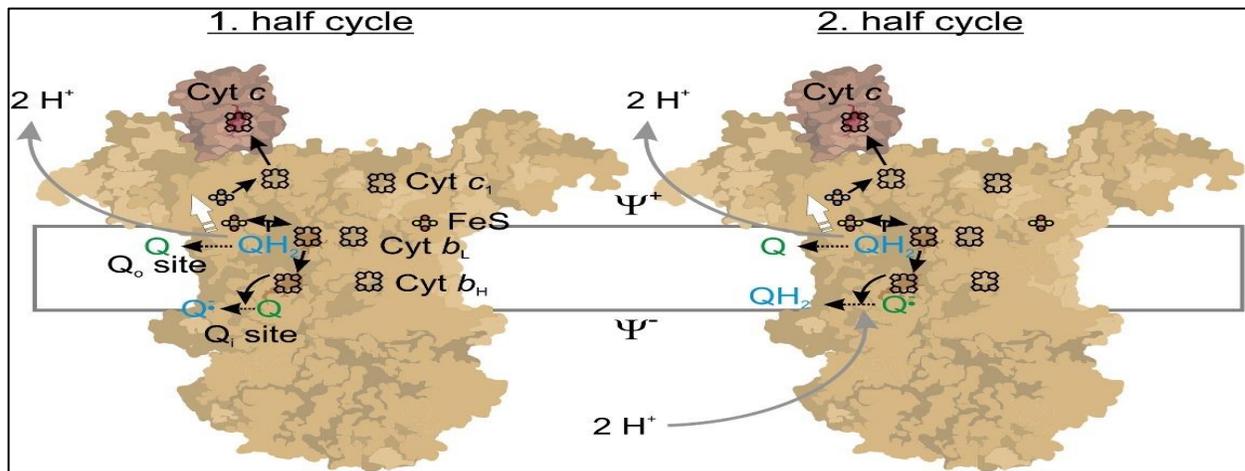


Nota. Representación molecular del quinol. Tomada de Estructura molecular del quinol, Stock, 2021. (<http://www.123FR.com>). CC BY.

El mecanismo de acción del complejo III tiene lugar en el sitio Qo y consiste en la transferencia de electrones oxidados por el quinol (QH₂) hacia la proteína (Rieske Fe-S), un complejo compuesto por átomos de hierro y azufre (S) inorgánico (clusters Fe-S) unidos a estructuras proteicas. Los electrones se transfieren al citocromo c1, reduciéndose en el citocromo c. Posteriormente la ubiquinona es reducida en el citocromo b₅₆₆, que después pasa al citocromo b₅₆₂, donde se convierte en semiubiquinona. En seguida los electrones pasan a la proteína (Rieske) completando así su ciclo de oxidación. Diferentes investigaciones señalan que a consecuencia de este proceso oxidativo la proteína Fe-S de (Rieske), se convierte en un poderoso oxidante capaz de extraer electrones de aminoácidos del complejo y la semiubiquinona adquiere la capacidad de donar electrones al oxígeno molecular propiciando la formación de anión superóxido (figura 6) (Pelster & Minter, 2012).

Figura 8:

Estructura molecular del complejo III.

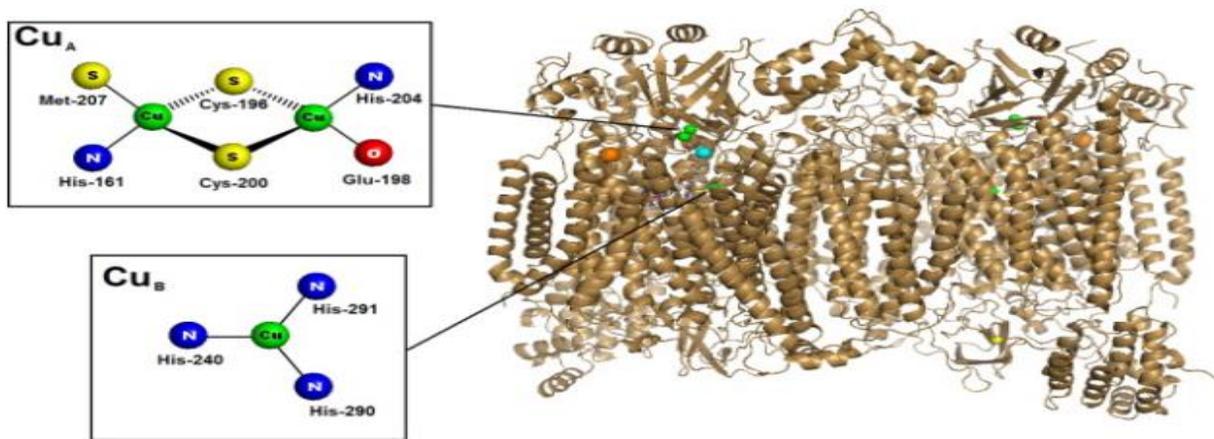


Nota. Se puede observar en color verde la proteína de FeS de Rieske, donde llegan los electrones procedentes del quinol. También podemos observar en color púrpura, el sitio de unión de la ubiquinona Q_o (lado izquierdo), el centro de la ubiquinona intermembranal y los citocromos. Tomada de estructura química molecular del complejo III (Bleier & Drose, 2013).

El complejo IV Citocromo c oxidasa es uno de los últimos de la cadena de transporte, que cataliza la transferencia de cuatro electrones del ferrocitocromo c al oxígeno molecular para formar agua. Esta reacción de tipo exergónica se encuentra acoplada a la transferencia de protones de la membrana interna y está formado por 13 subunidades que realizan la transferencia de electrones al oxígeno. Las 3 principales están codificadas por el ADN mitocondrial (ADNmt), estas contienen grupos hemo y el grupo 3, y el átomo de cobre (CuB) (figura 7). (Bengtsson *et al.*, 2001).

Figura 9:

Estructura molecular del citocromo C oxidasa.



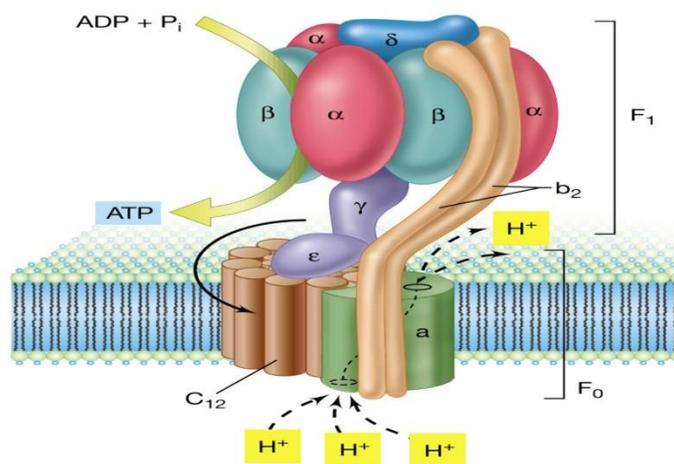
Nota. Se pueden observar los centros A ($\text{Cu}\alpha_3$) y B (CuB). Tomado de: (Bravo *et al.*, 2015).

Y finalmente el complejo V: Atp sintasa es el responsable de la formación de ATP (trifosfato de adenosina) por medio de la fosforilación del ADP a través del uso de energía electroquímica, generada por la fuerza motriz de protones que pasa por la membrana interna de la mitocondria. Este complejo enzimático presenta múltiples subunidades, que facilitan la síntesis y descomposición del ATP (Figura 8). (Adam, 2005).

Este complejo está formado por 16 proteínas diferentes, juntas conforman 2 dominios funcionales llamados F1 y Fo, conectados entre sí por medio de un tallo. La región F1 se localiza en la matriz mitocondrial y forma una fracción del complejo enzimático. La otra subunidad (FO), se ancla a la membrana mitocondrial y funciona como un poro de protones que orienta la energía liberada en la dispersión del gradiente electroquímico a la parte F1 donde se formara el ATP. Cuando se llega a disminuir el gradiente de concentración, este complejo puede funcionar a la inversa hidrolizando el ATP para bombear protones hacia la membrana (Cabezón *et al.*, 2003).

Figura 10:

Estructura molecular del complejo V Atp sintasa.



Nota. Se pueden observar 2 dominios bien definidos, uno que está embebido en la membrana interna de la mitocondria y que se conoce como F₀ y otro que está en contacto con el medio interior o matriz de la mitocondria, conocido como F₁. Tomada de estructura molecular del complejo V, Dreyfus, 2015. <http://www.revista.unam.mx>. CC BY 2.5 MX.

Es en estos procesos de formación de energía, estas moléculas están implicadas en diversas patologías, relacionadas con diferentes órganos del cuerpo humano. En el siguiente apartado se describe su interacción con los diferentes órganos más importantes del cuerpo humano y sus patologías que deriva estar en contacto directo y por tiempos prolongados, con estas moléculas inestables.

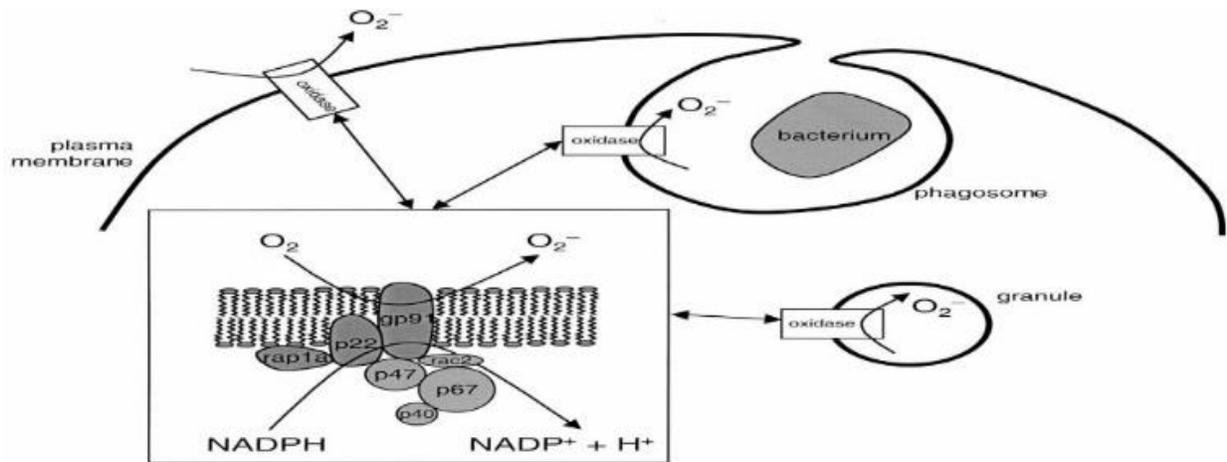
4.4 Especies Reactivas y Sistema Inmunitario.

En el sistema inmunitario, estas moléculas inestables pueden ser secretadas por células como neutrófilos cuando detectan la presencia de un patógeno. Estas células emplean el estado llido respiratorio, donde mediante la catalización del complejo NADPH oxidasa, aumenta el consumo

de oxígeno (O_2), quitándole dos electrones, formando anión superóxido. Este radical es un precursor del peróxido de hidrógeno que posteriormente será utilizado por la enzima mieloperoxidasa para formar ácido hipocloroso, secretado específicamente en la parte de la membrana que esté en contacto directo con el patógeno. Posteriormente, ocurre una fase de retraso que permite al neutrófilo formar una vacuola para delimitar la salida de otras especies al medio celular derivadas del mismo radical (Angosto, 2005).

Figura 11:

Activación de la NADPH oxidasa en neutrófilos humanos.



Nota. Este complejo está conformado por la glicoproteína gp91phox, los polipéptidos p22phox, p67phox, p47phox, p40phox la proteína Rap1 y la GTPasa Rac2. Tomado de: (Dahlgren&Karlsson, 1999).

Este aumento brusco en el consumo de oxígeno, pero transitorio, se debe el incremento de la fosforilación oxidativa por parte de las mitocondrias, con el propósito de suministrar energía adicional para el proceso de ingestión del patógeno. En el sistema inmunológico las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno también desempeñan funciones importantes como la regulación de procesos inflamatorios (Mittal *et al.*, 2014). Este proceso es una respuesta inmunitaria del

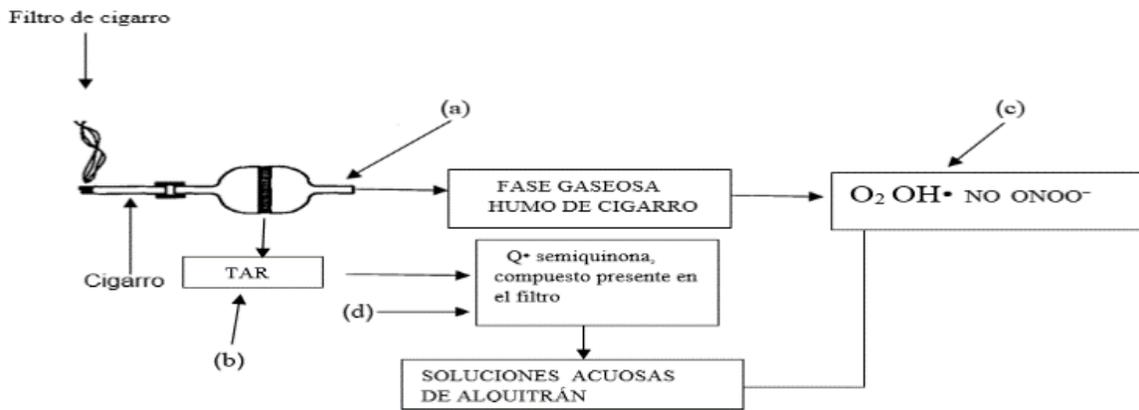
huésped contra el patógeno, donde el sistema inmunitario lo reconoce a través de sus receptores de patrones de reconocimiento unidos a membrana (PRRs), enviando una señal para que produzca también una vasodilatación sistémica, mediante la activación del sistema de transcripción factor nuclear $K\beta$ y el activador de la apoproteína 1. Estos factores de transcripción producen una potencialización para la expresión de reguladores de citocinas proinflamatorias –interleucina 6 y 8, el factor de necrosis tumoral –alfa ($TNF-\alpha$), enzimas (ciclooxigenasa 2, gammaglutamilcisteinsintetasa) y diferentes moléculas de adhesión que son de vital importancia en procesos inflamatorios. Estos mecanismos desarrollados por sistemas inmunes de invertebrados a lo largo de su evolución, han resultado efectivos en la preservación y reparación de los tejidos. Todo este proceso se ve reflejado en los 4 signos cardinales clásicos característicos de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor (Abdulkhaleq, *et al.*, 2018).

4.5 Especies Reactivas y Sistema Respiratorio.

El sistema respiratorio está compuesto por dos pulmones encargados del intercambio gaseoso y una bomba de músculos respiratorios que los ventila. Una persona en promedio respira de 12 a 15 veces por minuto, de esta forma entran unos 250ml de oxígeno excretando 200ml de dióxido de carbono. La combustión de todo tipo de materia orgánica genera especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, por lo que un fumador puede introducir a sus pulmones una cifra de alrededor de 1015 especies reactivas de oxígeno por inspiración de humo, el cual se divide en 2 fases: la fase gaseosa y la fase sólida o alquitrán, en la fase gaseosa, estudios evidencian la presencia de radicales como superóxido, hidroxilo, oxígeno sínglete, óxido nítrico, peroxinitritos y en su fase sólida o alquitrán se encontraron compuestos orgánicos como quinonas (Gutiérrez,2003).

Figura 12:

Separación de las fases del humo del cigarro a través de un filtro.



Nota. Fase gaseosa (a) y fase sólida o de alquitrán (b). En la fase gaseosa se pueden observar la presencia de radicales superóxidos, hidroxilo, óxido nítrico y peroxinitritos. La semiquinona puede ser extraída en soluciones acuosas (d) de alquitrán (TAR). Tomado de (Pryor&Stone, 1993).

En el momento que se inicia la combustión para poder introducir nicotina al organismo, comienza un proceso llamado mecanismo superóxido dependiente, que comienza con la activación del factor NF-Kappa B, que promueve la transcripción de mediadores inflamatorios, desencadenando una infiltración de neutrófilos hacia los pulmones, donde producen mediante la enzima NADPH oxidasa y la enzima mieloperoxidasa, radicales libres sobre el epitelio capilar pulmonar desencadenando procesos inflamatorios y con una exposición prolongada, patologías como la enfermedad obstructiva crónica (EPOC), debido a que estas moléculas inactivan al inhibidor de la Alfa-1 antritripsina, causando una actividad incontrolada de la elastasa en neutrófilos provocando la pérdida de la elasticidad pulmonar (Lingappan, *et al.*, 2011).

Además del humo del cigarro, otro radical altamente tóxico y que contribuye al desarrollo de esta patología en los pulmones es el ozono. Este radical es un componente gaseoso que se encuentra como contaminante urbano resultado de la interacción de componentes crecientes de la contaminación del aire. Cuando es inhalado el ozono, también reacciona con las membranas celulares y con el líquido de revestimiento de los pulmones, produciendo migración *neutrofilica*, citotoxicidad y un remodelamiento del tejido epitelial, lo que desencadena un proceso inflamatorio caracterizado por la obstrucción del flujo del aire en las vías respiratorias, acompañado de una destrucción alveolar y obstrucción bronquial conocido como la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) (Wiegman *et al.*, 2020).

Diversos estudios señalan que los infantes son un grupo más vulnerable al daño ocasionado por este radical, ya que, debido a esta etapa de la vida del pulmón, aún no se ha alcanzado su completo desarrollo, provocando que exista una menor ventilación colateral y una resistencia de la vía área pequeña que representa el 50% total de la resistencia al flujo aéreo, mientras que en un adulto es de menos del 20%. La ausencia de esta ventilación colateral, agrava la obstrucción de las vías aéreas periféricas en niños, provocando que respiren con mayor frecuencia absorbiendo

mayores cantidades de este radical, complicando su estado de salud. Estas prolongadas exposiciones a este radical, aumentan el número de hospitalizaciones desencadenando otros padecimientos respiratorios (Matus & Oyarzún, 2019).

4.6 Especies reactivas y el Sistema Cardiovascular.

Como ya se mencionó anteriormente, las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno también participan como moléculas señalizadoras que regulan procesos en el sistema cardiovascular, manteniendo su homeostasis (Kietzmann, et al., 2017).

Moléculas como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) funcionan como mensajeros químicos en el sistema cardiovascular regulando el flujo sanguíneo a través de su acoplamiento al metabolismo cardiaco, dirigiendo además respuestas vasodilatadoras en arterias coronarias de menor calibre. El 80 % de este radical es producido por la mitocondria en la pared del endotelio vascular (MLV), e induce procesos inflamatorios y de calcificación al músculo liso vascular, provocando una disfunción endotelial liberando factores vasodilatadores, anticoagulantes y antiinflamatorios como el óxido nítrico (NO) o la prostaciclina (PGI_2), y factores vasoconstrictores, con acciones proliferativas y proagregantes como el tromboxano A_2 (TXA_2) y la endotelina (Prieto, 2019).

Otro de los radicales libres que intervienen en el sistema cardiovascular es el óxido nítrico (NO). Este radical actúa como relajante del endotelio vascular. Es una molécula de composición lipofílica, se origina a partir del grupo guanidino del aminoácido L-arginina en su conversión citrulina a través de la enzima óxido nítrico sintasa (ONS), dicha enzima presenta 3 isoformas, dos constitutivas: la endotelial (ONS_e) y la neuronal (ONS_n) y una inducible (ONS_i). Este radical activa la guanil ciclasa soluble, causando un cambio conformacional en el sitio catalítico, esto

permite la conversión de guanosina 5 trifosfato a guanosina 3,5 monofosfato cíclica (GMPc), produciendo un aumento de (GMPc) que reducirá la concentración del calcio intracelular provocando una relajación del musculo liso vascular (Farah *et al.*, 2018).

4.7 Efecto Nocivo de las Especies Reactivas

Las modificaciones estructurales como resultado de la oxidación en las proteínas traen consecuencias considerables en cuando a la función de la proteína en cuestión. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), por ejemplo, son las primeras proteínas en ser dañadas por las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Estas moléculas funcionan como transporte de colesterol en el plasma sanguíneo y pueden ser modificadas por el estrés oxidante. Cuando estas proteínas son oxidadas, aumentan su carga negativa, provocando el reconocimiento de receptores no regulables y relativamente inespecíficos como los scavengers de los macrófagos que están presentes en arterias (Prakash *et al.*, 2004).

Dentro de los macrófagos, estas concentraciones del colesterol libre se vuelven citotóxicas causando la lisis celular, proceso observado en síndromes metabólicos como la diabetes mellitus y la arterioesclerosis coronaria. Los macrófagos activan su mecanismo de defensa, el cual consiste en este caso, la esterificación con ácidos grasos, mediante la enzima colesterol aciltransferasa. Esta solución acaba provoca la salida de grasa de la célula formando los característicos centros necróticos de las placas de ateroma (Pennathur *et al.*, 2001).

Por otro lado, los radicales libres pueden dañar a proteínas aumentando su hidrofobicidad, provocando procesos de proteólisis y ubiquitinización, afectando el catabolismo proteico intracelular. Un ejemplo de este daño oxidativo en proteínas es el provocado a proteínas como la insulina, donde al activar su proteólisis la insulina queda oxidadada, causando que el tejido adiposo

no la utilice la glucosa de manera eficiente. Por otra parte, procesos oxidativos como el estrés carbonilo puede afectar a los receptores insulínicos y a moléculas implicadas en la respuesta celular insulínica (García & Morales, 2005).

5.0 Sistemas Antioxidantes en los Sistemas Vivos.

Tabla 5. *Antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.*

Antioxidantes enzimáticos	Ubicación celular	Propiedades antioxidantes
Cu-Zn Superóxido Dismutasa (SOD-1)	Mitocondria	Catalización de la conversión del superóxido con óxido nítrico para formar peroxinitrito
Mn Superóxido Dismutasa (SOD-2)	Citosol	Catalización de la conversión del superóxido con óxido nítrico para formar peroxinitrito
Catalasa	Citosol y mitocondria	Neutralización del mecanismo de acción del peróxido de hidrógeno
GHS- Peroxidasa	Citosol y mitocondria	
Antioxidantes no enzimáticos	Ubicación celular	Propiedades antioxidantes
Vitamina E	Membrana plasmática	Interrumpe el proceso de peroxidación de lípidos
Vitamina C (Ácido ascórbico)	Citosol	Neutraliza una amplia variedad de ROS
Ácido lipoico	Fase lipídica y fase acuosa de las células	Es un eficaz antioxidante y participa en el proceso de reciclaje de la vitamina C
Carotenoides	Membranas de los tejidos	Neutralización del mecanismo de peroxidación de lípidos

Nota: En esta tabla se muestran los principales antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos de importancia biológica para los sistemas vivos. Tomado de (Powers & Lennon, 1999).

Los antioxidantes son un grupo de moléculas que presentan la capacidad de prevenir retardar o interrumpir el proceso de oxidación celular, donando electrones a moléculas desapareadas (ROS). Estas moléculas se encuentran dentro de la célula en forma de un sistema equilibrado de defensa enzimática y no enzimática, que comprenden enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), la glutatión peroxidasa (GPxs) y antioxidantes no enzimáticos como cofactores (Coenzima Q), vitaminas y minerales (Limón & Gonsebatt, 2009).

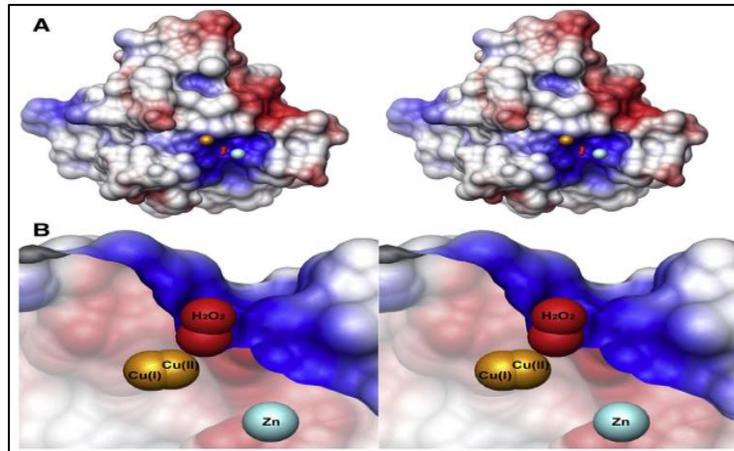
5.1 Superóxido Dismutasa

La superóxido dismutasa (SOD) son un grupo de metaloenzimas divididas en 2 familias filogenéticamente diferentes. Todas las células de mamíferos poseen 3 isoformas de estas isoenzimas, siendo que la superóxido dismutasa mitocondrial (SOD-1) es un ejemplo de ellas.

Esta molécula de composición citosólica dimérica sin uniones a carbohidratos, tiene un peso molecular de aproximadamente 16 Kda y está conformada por una estructura cuaternaria, conformada por hojas beta con forma de barril y en llave griega. Cada uno de sus homodimeros constituye unidades denominadas A, B, C, D o E y las unidades llegan a asociarse con otras unidades constituyendo una estructura similar a un "hueso fémur de perro". Estas estructuras se agrupan finalmente adquiriendo forma parecida al de un panal de abejas (Cervantes *et al.*, 2019). Es secretada después del proceso de repolarización de la membrana, provocado por un aumento de la concentración de potasio K^+ en el medio celular y cataliza el proceso de conversión del superóxido junto con óxido nítrico (NO), transformarlo en dióxígeno y finalmente en peroxinitrito ($ONOO^-$), mediante el empleo de un metal de transición, cobre Cu (II) en su sitio activo (Mondola *et al.*, 2016).

Figura 13:

Superóxido dismutasa mitocondrial (SoD-1).

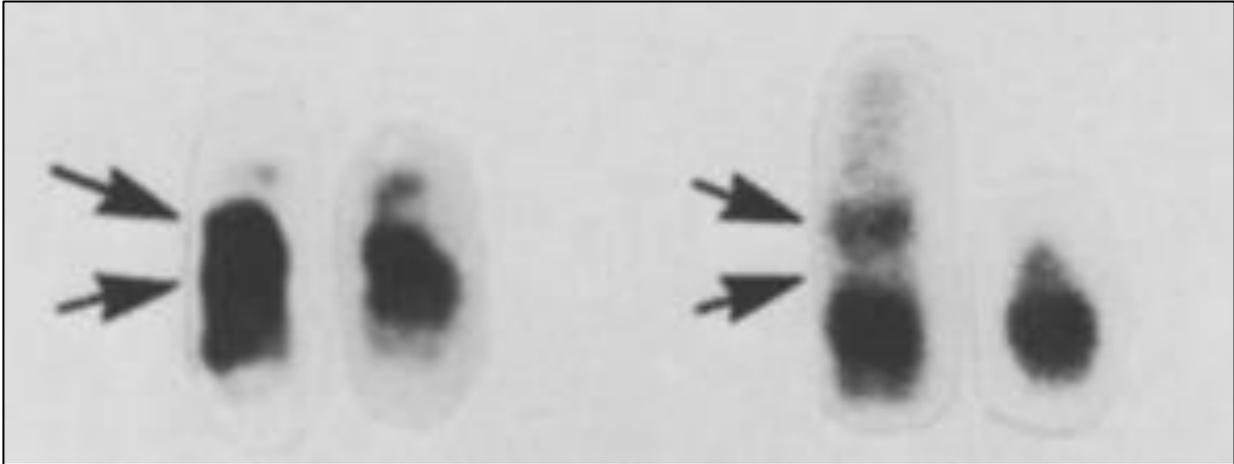


Nota. Se pueden observar los monómeros de cobre y zinc representados en esferas de color naranja y gris. Tomado de: Superóxido dismutasa mitocondrial, Rodríguez, 2018. <https://infotiti.com/2018/12/sod1-esclerosis-lateral-amiotrofica-familiar> .C.

Diferentes patologías se pueden desarrollar si esta isoenzima deja de funcionar. Existe evidencia de mutaciones que pueden propiciar estos eventos como es el ejemplo del gen 21q22.1, que tiene una talla genómica de 9,307 bp conformado además por una estructura molecular de cinco exones y cuatro intrones. Éste puede ser afectado por mutaciones como la que es causada por una sustitución del residuo de glicina por una alanina en la posición 93, conduciendo al gen a una disociación en el sitio activo del cobre (Zn) causando una disminución de la actividad catalítica de la superóxido dismutasa de cobre-zinc, acumulándose radicales oxígenos (O_2) en el medio celular. Las mutaciones en esta enzima también están relacionadas con el desencadenamiento de otros trastornos patológicos en los sistemas vivos como es el caso del síndrome de Down y la esclerosis lateral amiotrófica, patologías donde este gen se encuentra sobreexpresado Riverón & Villalba, 2014).

Figura 14:

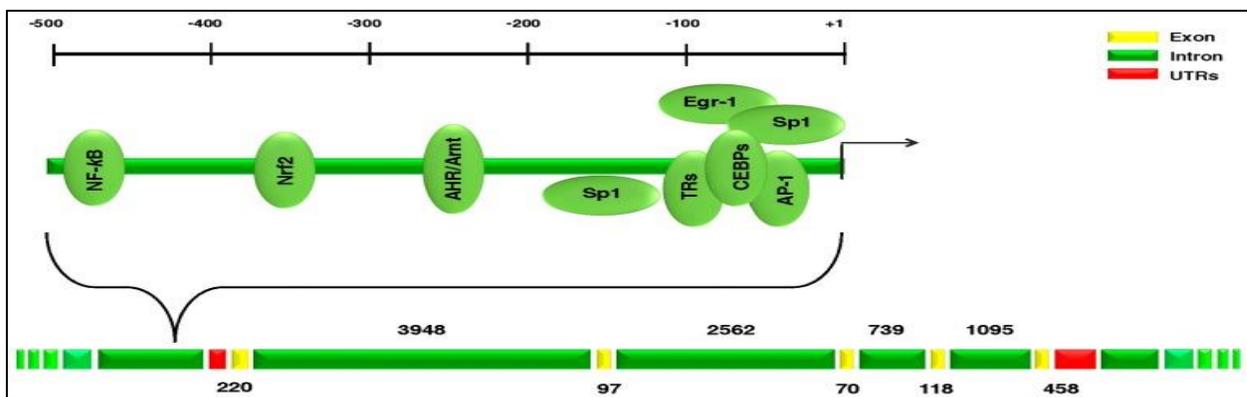
Cromosoma izquierdo y derecho, donde se ubica la superóxido dismutasa.



Nota. En esta imagen se señala con flechas, la sección donde se lleva a cabo el proceso de trisomía. Tomado de: (Mera *et al.*, 2013).

Figura 15:

Gen SoD-1 localizado en el cromosoma 21q22.1

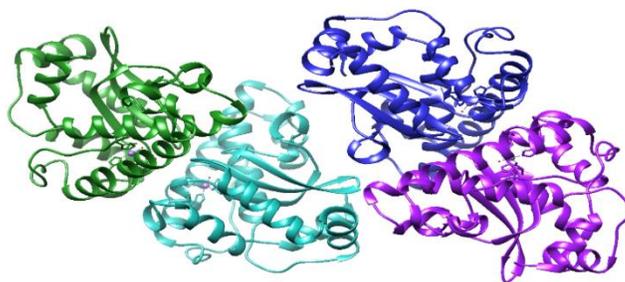


Nota. Se han descrito 180 mutaciones en este gen, encontradas principalmente en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica tipo 1, esclerosis lateral amiotrófica esporádica (ELAE) y esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAF). Tomada de estructura del Gen SoD-1 (Pansarasa *et al.*, 2018).

En segundo lugar tenemos a la enzima superóxido dismutasa de manganeso (MnSOD), que es un homotetrámero con un peso molecular de 22 KDa codificada por el genoma nuclear, compuesto por cuatro subunidades que contienen cada una un átomo de manganeso. Se localiza en la matriz mitocondrial y es un antioxidante muy eficaz, debido a que su fuerte actividad enzimática regulada por los activadores de transcripción p53 y Sp1 en procesos tumorales como el cáncer de mama, tiene acción directa con el ARNm de células cancerígenas (MCF-7) inhibiendo a la serina proteasa mamaria, dando como resultado menos invasividad en el tejido mamario. Diferentes estudios señalan que la sobreexpresión de la actividad de la superóxido dismutasa de hierro y manganeso, suprime el proceso tumoral de por los menos 3 tipos de cáncer entre ellos el de mama, melanomas y el de células de glioma. Esta enzima ha sido observada en modelos de ratones transgénicos, donde su falta de expresión provocó cardiomiopatía dilatada y procesos neurodegenerativos (Miriyala *et al.*, 2012).

Figura 16:

Estructura cuaternaria de la superóxido dismutasa de manganeso.



Nota. Estructura cuaternaria de la superóxido dismutasa de manganeso, Retrieved, 2018. ([https://chem.libretexts.org/Courses/Saint_Marys_College_Notre_Dame_IN/CHEM_342%3A_inorganic_Chemistry/Readings/Metals_in_Biological_Systems_\(Saint_Mary's_College\)/Manganese_Superoxide_Dismutase_](https://chem.libretexts.org/Courses/Saint_Marys_College_Notre_Dame_IN/CHEM_342%3A_inorganic_Chemistry/Readings/Metals_in_Biological_Systems_(Saint_Mary's_College)/Manganese_Superoxide_Dismutase_)). CC BY 3.0

Otras patologías donde esta enzima desempeña un papel positivo, es en la retinopatía diabética, como mencione al inicio de este trabajo, una hiperglicemia elevada mantenida, desencadena la formación de radicales superóxidos provocando en ojos de pacientes diabéticos una inflamación, estimulando el factor de crecimiento endotelial (FEGV), lo desencadena la formación de nuevos vasos sanguíneos por la neovascularización (Schulze & Lee, 2004). La retina es un tejido neurosensorial del ojo que contiene un considerable número de lípidos poliinsaturados, debido a esto el tejido neurosensorial del ojo está expuesto al daño por radicales libres (Yokoi *et al.*, 2005).

Figura 17:

Retinopatía diabética no proliferada.



Nota. Se pueden observar microhemorragias y exudados. Tomada de: (Aliseda, 2018).

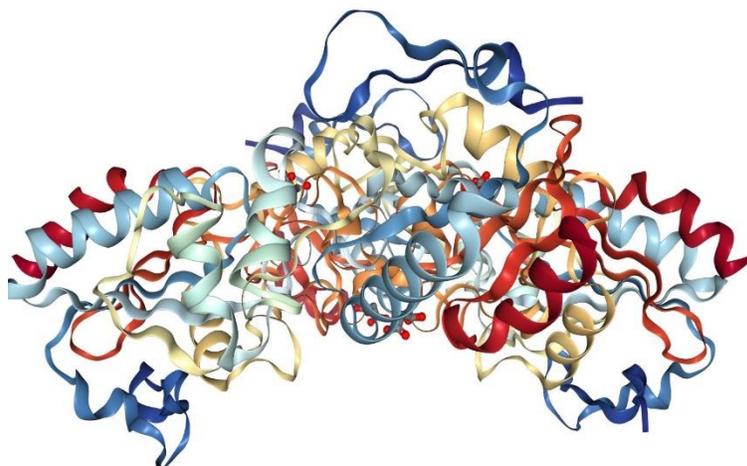
La glutatión peroxidasa es una familia de enzimas (GPx) filogenéticamente relacionadas dependientes de selenio, que tiene la función de catalizar la reducción del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a lipoperoxidos (L-OOH), a través del glutatión reducido (GSH). Esta familia enzimas desempeña un papel importante en los tejidos vivos, debido a que los protege del daño oxidativo. (Justo R & Gutiérrez, 2002). Existen 8 formas conocidas de la enzima glutatión peroxidasa. Se

localiza principalmente en el citosol (eritrocitos), lisosomas, (neutrófilos, macrófagos y otras células del sistema inmune), además de otras partes del cuerpo. Una forma extracelular (GPx-p 1), protege a los eritrocitos de procesos hemolíticos. Se conforma por una estructura tetraédrica y se localiza en el citoplasma (Chu FF & Doroshov, 2004).

Se encontró por primera vez en un eritrocito bovino en 1957, posteriormente fue reportada su presencia en tejido pulmonar, hepático, pancreático y en la piel (Lam *et al.*, 1993).

Figura 18:

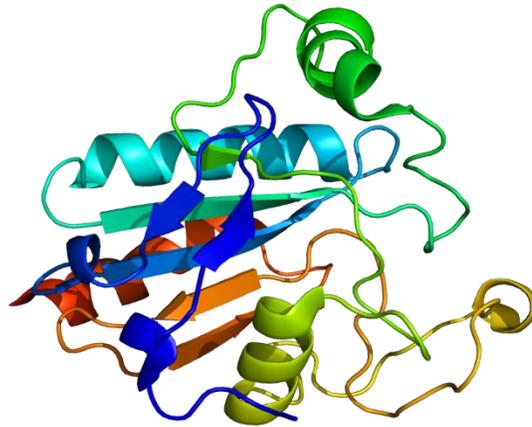
Estructura homotetramera de la glutatión peroxidasa forma (GPXI).



Nota. En esta imagen se muestra la estructura homotetramera (GPXI). Tomada de representación de: (Le Beau, 1989)

Figura 19:

Estructura de la selenosisteína de la glutatión peroxidasa forma (GPX2).



Nota. Imagen de la forma (GPX2) de la glutatión peroxidasa. Tomado de (Johanson, *et al.*, 2006).

La superóxido dismutasa 3 (GPX3), se puede encontrar en el plasma sanguíneo y fluido cerebro-espinal. Su actividad se ve expresada principalmente en órganos como el riñón, hígado, gónadas y corazón. (Rotruck *et al.*, 1973).

Otra de las formas de la glutatión peroxidasa es la forma (GPX4), que posee composición fosfolipídica, en específico protege a las membranas del daño celular. Se ubica en el citoplasma, núcleo y mitocondrias debido a una diferenciación de 3 transcritos en la extensión 5'. También participa en procesos inflamatorios de transducción de señales y apoptosis, inhibiendo la apoptosis protegiendo a moléculas como la cardiolipina, suprimiendo la activación de las lipoxigenasas y ciclooxigenasas en respuesta a diferentes estímulos (Sunde & Hadley, 2010).

Figura 20:

Estructura molecular de la glutatión peroxidasa forma (GPX4).



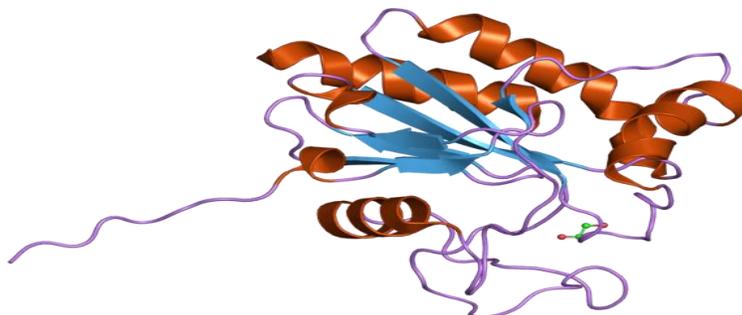
Nota. Estructura molecular de la glutatión peroxidasa forma (GPX4). Esta forma les confiere protección a las membranas celulares del daño oxidativo. Tomada de forma 4 de la glutatión peroxidasa, 2021. <https://www.pngegg.com/en/png-ofycc>. CC BY 3.0

La glutatión peroxidasa (GPX4) es otra forma de la familia de las glutatión, que se clasifica como un fosfolípido hidropoxidasa, cumple su función protectora contra el daño del estrés oxidante, a través de la reducción de hidroperóxidos en los fosfolípidos de las membranas celulares, gracias a la presencia de transcritos que difieren en la extensión en 5', se encuentra tanto en citoplasma, núcleo y mitocondrias. En los diferentes orgánulos, GPX4 juega diferentes papeles en la señal de transducción, inflamación y apoptosis. Mientras que la sobreexpresión de la GPX4 mitocondrial inhibe la apoptosis protegiendo la cardiolipina de oxidación, la sobreexpresión de la no mitocondrial suprime la activación de lipooxigenasas y ciclooxygenasas en respuesta a varios estímulos. La pérdida de la actividad de GPX4 se ha asociado con enfermedades humanas como

infertilidad masculina, arterioesclerosis, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson (Seiler *et al.*, 2008). La forma 5 glutatión peroxidasa (GPX5), tiene la misma función que la glutatión peroxidasa 3, y conforma un sistema de defensa contra el daño oxidativo a los espermatozoides. Se secreta en el epidídimo del aparato reproductor masculino, diferentes investigaciones señalan (GPX5) se une al acrosoma del espermatozoide para proteger a los espermatozoides de la reacción acrosómica primaria en el epidídimo y de esta manera proteger contra el daño peroxidativo. La (GPX5) en humanos es diferente al resto de las familias de la GPX, debido a un reemplazamiento del residuo selenocisteína por una cisteína provocando una actividad oxidante de menor potencial (Brigelius & Maiorino, 2013). Otra de las formas también importantes de la glutatión peroxidasa en la forma (GPX6) secretada en el epitelio olfatorio. La glutatión peroxidasa 7 (GPX7) es una proteína secretada a nivel citoplasmático y ha sido reportada como un antioxidante auxiliar en el cáncer de mamá, provocado por la integración de ácidos grasos a la dieta. Por último, tenemos la forma (GPX8), que también pertenece a la familia de las GPX, y se descubrió recientemente debido una aproximación informática montado en un modelo *in silico* (Johansson *et al.*, 2005).

Figura 21:

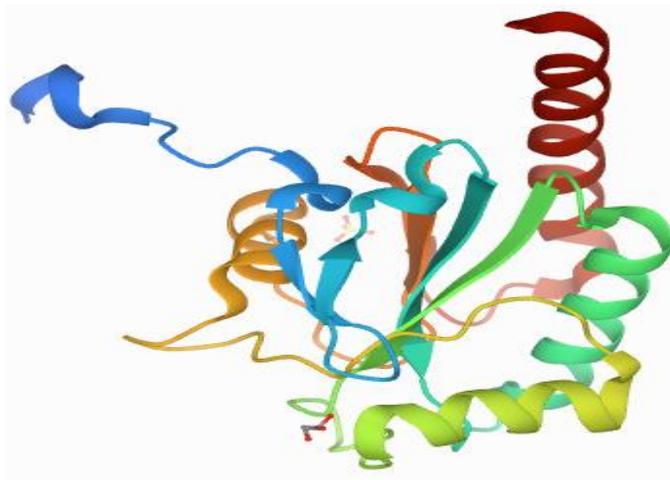
Representación de la estructura molecular de la forma (GPX5).



Nota. En esta imagen se puede observar una representación molecular de la glutatión peroxidasa forma (GPX5). Tomada de (San Koh *et al.*, 2007).

Figura 22:

Estructura homotetramera de la glutatión peroxidasa forma (GPX8).



Nota. En esta imagen se puede observar una de las últimas formas descritas de la familia de la glutatión peroxidasa. Tomada de glutatión peroxidasa forma (GPX8), 2018 https://www.wwpdb.org/pdb?id=pdb_00003cyn.

5.2 Antioxidantes no Enzimáticos

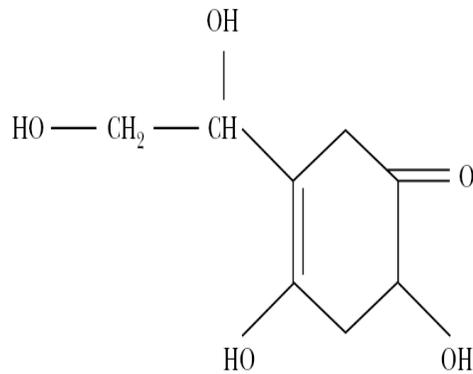
Vitamina C: La vitamina C es una molécula antioxidante hidrosoluble muy importante para los seres humanos, ya que no puede ser producida de forma natural por nosotros mismos. Participa de forma activa regulando diferentes procesos bioquímicos celulares. Este antioxidante tiene una vida media de 16 a 20 días y se localiza tanto a nivel intracelular como extracelular. Se puede encontrar en forma de ácido ascórbico e interviene directamente sobre la producción de radicales superóxido, hidroxilo e hidroperóxidos lipídicos, previniendo un gran número de patologías relacionadas con la presencia de estas moléculas. Potencia además la actividad biológica de la vitamina E, convirtiendo su forma oxidada en α -tocoferol. La vitamina C actúa como cofactor de diferentes moléculas, como el colágeno la carnitina y la norepinefrina. En la síntesis de colágeno, la vitamina C incrementa el proceso de transcripción traducción y equilibrio del ARNm del procolágeno, proporcionando electrones para mantener al hierro metálico en su forma reducida. También reacciona con moléculas como las hidroxilasas que contienen hierro relacionado con el α -cetoglutarato (Tuero, 2000).

El hígado es el principal órgano de los mamíferos donde es sintetizado este antioxidante. Esta gamma-lactona no puede ser sintetizada de forma orgánica por los humanos, debido a una lesión de tipo genética que nos hace carecer de la enzima L- gluconolactona enzima implicada en el proceso de su biosíntesis. Cuando la vitamina C es absorbida en el interior de la célula, se oxida convirtiéndose en ácido deshidroascórbico (ADA), posteriormente repite el proceso y se transforma nuevamente en ácido ascórbico. Esta forma es necesaria para prevenir el escorbuto, patología relacionada con la deficiencia de la vitamina C, generalmente aparece primero en adultos después de 6 meses que se dejó de introducir esta vitamina al cuerpo. Esta enfermedad presenta una debilidad progresiva, encías inflamadas, dientes flojos y articulaciones inflamadas. La

vitamina C también regula de manera positiva los niveles de colesterol en el cuerpo disminuyéndolos, mejorando la vasodilatación en arterias coronarias (Ichim *et al.*, 2011).

Figura 23:

Estructura molecular del ácido ascórbico.



Nota. En esta imagen se muestra la fórmula química de la vitamina C o ácido ascórbico.

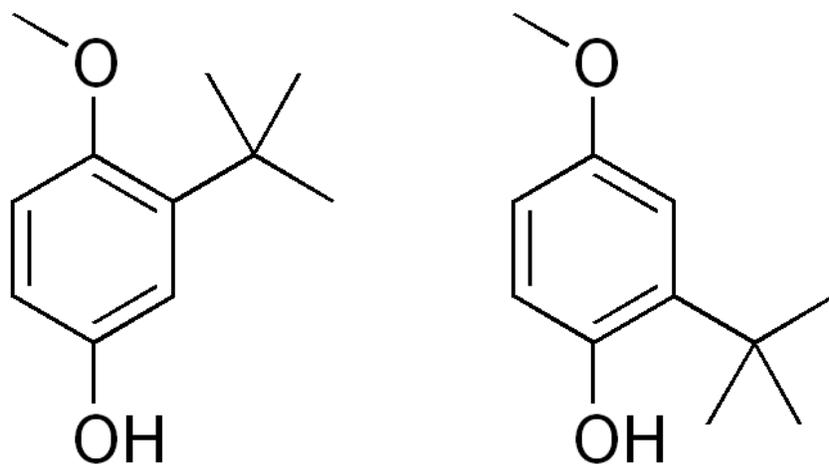
Tomada de: (Valdés, 2006).

5.3 Antioxidantes Sintéticos

Los antioxidantes sintéticos desempeñan un papel muy importante en procesos de producción en alimentos. Debido a la actual demanda en la industria alimentaria, se utilizan diversos tipos de antioxidantes con el fin de mantener la calidad y vida útil de distintos productos. Entre estos antioxidantes podemos encontrar moléculas como el butilhidroxianisol (BHA), este antioxidante es utilizado para prevenir el enranciamiento de aceites y grasas, debido a que las grasas insaturadas se oxidan mediante el mecanismo de peroxidación de lípidos, reacción exotérmica que cambia el olor y el sabor de los alimentos (Delgado *et al.*, 2015).

Figura 24:

Estructura química del butilhidroxianisol (BHA).

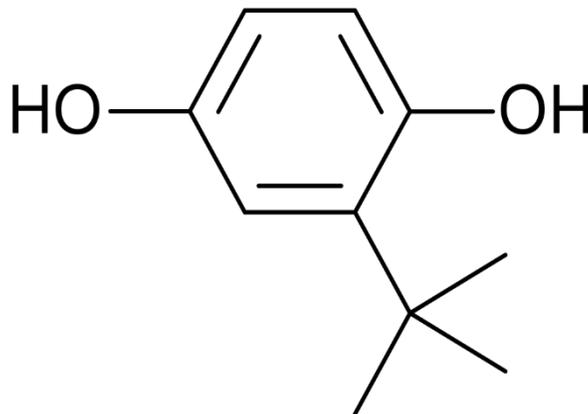


Nota. En esta imagen se puede observar al butilhidroxianisol, este antioxidante sintético de gran utilidad en la industria alimentaria. Tomada de: (García *et al.*, 1990).

En segundo lugar, tenemos a la terbutilhidroxiquinona (TBHQ), un compuesto aromático derivado de la hidroquinona, que es empleado en barnices para uñas, madera además de cauchos y plásticos. Es utilizado como fijador principalmente en la industria de la perfumería. También es muy eficaz como antioxidante empleado en alimentos, ya que retrasa el proceso de oxidación de aceites y grasas vegetales y los galatos (Álvarez, 2008).

Figura 25:

Estructura química de la Terbutilhidroquinona.



Nota. En esta imagen se muestra la estructura química de la terbutilhidroquinona. Tomada de estructura química del antioxidante sintético *terbutilhidroquinona*, Cas, 2021 https://www.merckmillipore.com/MX/es/product/tert-Butylhydroquinone,MDA_CHEM-841424?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com ©

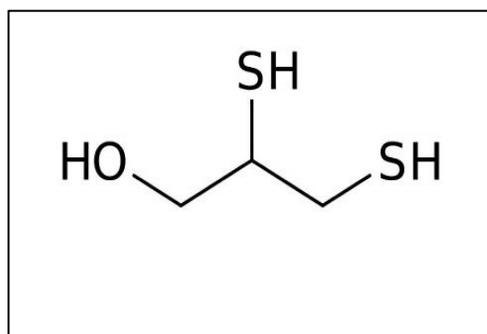
Se ha demostrado que este antioxidante sintético es uno de los mejores para la industria alimentaria debido a que se ha incrementado en los últimos años su contenido en grasa en los alimentos, requiriendo cada vez más a estos antioxidantes sintéticos. La terbutilhidroquinona está aprobada por la FDA y el Codex Alimentarius. Sin embargo, también se han descrito posibles efectos negativos para la salud, por lo que se recomienda limitar el consumo (Espinoza, 2017).

5.4 Quelantes

Los agentes quelantes son moléculas que forman complejos con iones metálicos producto de la entrada de metales pesados al medio celular, evitando que lleguen a grupos fisiológicos reactivos y desencadenen sus efectos tóxicos en ellos. A este proceso se le conoce como quelación, dando como producto final un anillo heterocíclico. Estos agentes están compuestos por la unión de un metal, unido a uno o dos ligandos potenciales. Los metales pesados no pueden ser metabolizados en el cuerpo, debido a esta condición, estas moléculas son ampliamente utilizadas en la práctica médica para tratar casos de intoxicación por metales pesados. Existen diferentes tipos de quelantes, que son fármacos ampliamente utilizados en la práctica médica. Un ejemplo de ellos es el dimercaprol, un compuesto que es empleado en el tratamiento de pacientes con intoxicación por arsénico, mercurio, oro y plomo (kark *et al.*, 1971).

Figura 26:

Estructura química del compuesto dimercaprol.



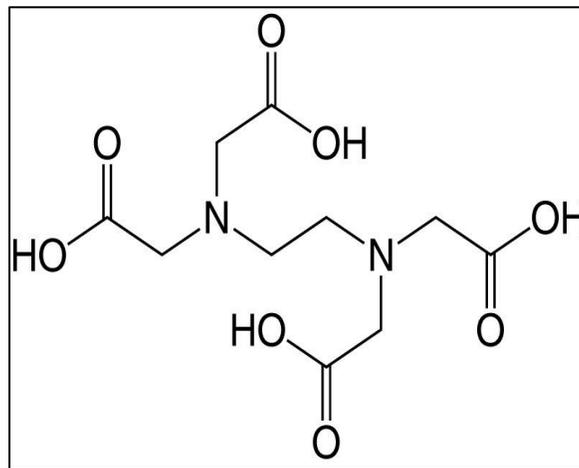
Nota. Estructura química del dimercaprol, excelente quelante empleado en casos de intoxicación por metales pesados. Tomada de: (Vilensky *et al.*, 2003).

Estas moléculas también son utilizadas como anticoagulante en forma de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), debido a su capacidad de secuestrar toda actividad biológica.

Este agente quelante se deriva del etano, debido a una aminación de sus dos grupos metilo. La acción de este quelante se utiliza para procesos de depuración como es el caso del agua destilada donde elimina iones metálicos. También es empleado como reactivo en análisis químicos que se realizan de manera complexométrica y en procesos odontológicos como solución irrigadora en situaciones donde es necesario eliminar la dentina o el barrido dentario (Olszewer *et al.*, 1988).

Figura 27:

Estructura química del (EDTA).



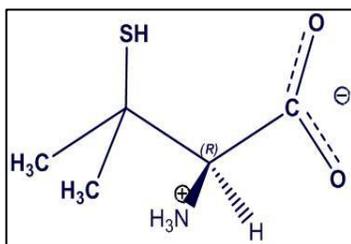
Nota. Estructura química del ácido etilendiaminotetraacético. Tomada de estructura química molecular del EDTA, Discunter, 2021. (<https://www.laboratorium-discounter.nl/es/acido-etilendiaminotetraacético>). ©

La intoxicación por plomo representa un panorama no favorable para cualquier organismo, cuando este metal ingresa al organismo por vía respiratoria y gastrointestinal, entra al torrente sanguíneo y se almacena en los glóbulos rojos, donde interrumpe la síntesis del grupo hemo, provocando casos de anemia. Una vez pasado un mes de que este metal entra al organismo, este se distribuye en diferentes órganos y tejidos, provocando alteraciones en el sistema hematopoyético, cardiovascular, renal y reproductivo, depositándose finalmente en tejidos duros como los huesos, dientes y uñas, donde puede permanecer acumulado durante toda la vida (Fontana, *et al.*, 2013).

Para estos casos de intoxicación está indicado la D- penicilamina. Este compuesto es un quelante en forma de dextro resultante de una hidrólisis. Se empezó a utilizar en la década de los 50 por John Walshe en sus investigaciones con el hígado humano y actualmente también está indicado en patologías como la enfermedad de Wilson. Se ha empleado en la quelación de metales como el cobre administrando dosis diarias de 500-1.500 mg/día. Este agente forma enlaces disulfuro permitiendo establecer un complejo con la cisteína, de esta manera puede prevenir patologías como las cistinuria. Se utiliza de 20 a 40 mg/kg por día hasta que la excreción de la cisteína sea menos de 500mg por día. La D-penicilamina, también desempeña importantes funciones a nivel inmunológico. Debido a la alteración de receptores de membrana de los linfocitos T, debido a una interacción con su grupo tiol generando peróxidos con capacidad de disociar moléculas macrolinas, como el factor reumatoide. Por otro lado, también se ha limitado su uso indicado en estas patologías debido a sus efectos secundarios (Gómez & Soriano, 2007).

Figura 28:

Estructura química de la D-penicilina.



Nota. En esta imagen se muestra la estructura química de la D-penicilina. Tomada de estructura química de la D-penicilina, Escarcha, 2011. (<http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/penicilamina-informe-tecnico-1>). CC BY 4.0

5.5 Productos Naturales con Propiedades Antioxidantes

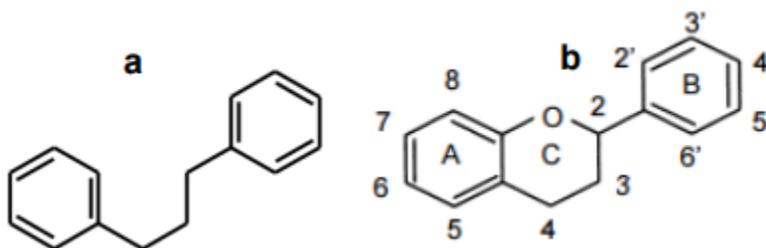
Los productos naturales como los flavonoides son un grupo de compuestos fenólicos diatrilpropánicos de bajo peso molecular, procedentes del metabolismo secundario de las plantas derivados de las benzopironas. Estas moléculas son sintetizadas en la fase dependiente de luz en la fotosíntesis, a partir de aminoácidos aromáticos como la fenilalanina y la tirosina. Protegen a los organismos vivos del daño oxidativo causado por radicales libres como el anión hidroxilo y el superóxido. Estos compuestos están conformados por un esqueleto de difinil-pirano (C6-C3-C6), formado por dos anillos fenilos (A y B), ligados por un anillo C heterocíclico (Figura32). Estos compuestos funcionan donando electrones a aniones superóxido e hidroxilo. Debido a este proceso terminan por convertirse en radicales libres pero estables, gracias a su estructura química que permite que el orbital y el electrón que se cedió se mantengan inactivos (Hudson & Lewis, 1983). También se les atribuye diferentes propiedades terapéuticas como la proliferación del crecimiento celular, propiedades antiinflamatorias, antivirales, antihipertensivas y anticancerígenas. Tienen la capacidad de inhibir distintos procesos enzimáticos relacionados con el sistema vascular, como la molécula catecol transferasa (COMT), debido a que su actividad elevada, aumenta el tiempo de duración de las catecolaminas prolongando la resistencia vascular. Estos compuestos confieren protección especial a la pared vascular, de estos fenómenos derivados del daño inducido por estrés oxidativo (Martinez *et al.*, 2002).

En el cuerpo humano, estas moléculas no pueden producir de manera natural, debido a esto se pueden obtener en la dieta diaria normal a través de vegetales, semillas, frutas, suplementos alimenticios y en bebidas como el vino y la cerveza. Bebidas como el vino contienen aproximadamente unos 500 compuestos polifenólicos procedentes de la uva, formados durante el proceso de fermentación. La cerveza también contiene este tipo de compuestos, como los

polihidroflavanos, los antocianógenos y flavonoles. En las plantas estos compuestos se encuentran distribuidos en hojas, frutos, tallos y flores, manteniendo el color y sus procesos de polinización atrayendo a insectos y otros polinizadores. Estos compuestos son solubles en agua, alcohol y diferentes disolventes orgánicos polares, además de atribuírseles propiedades anti-mutagénicas, debido a la capacidad de estos compuestos de bloquear diferentes enzimas involucradas en estos procesos (Jiménez *et al.*, 2009).

Figura 29:

Estructura química básica de los flavonoides.

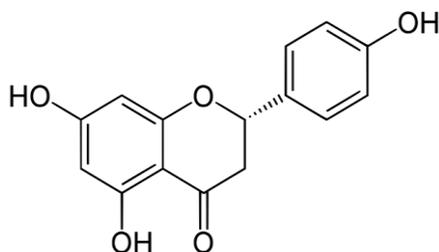


Nota. a) cadena de tres carbonos abierta b) anillo central heterocíclico (γ -pironas). Tomada de: (Crespo *et al.*, 2008).

Existen actualmente 6.000 flavonoides identificados en la dieta diaria normal, que se pueden clasificar de acuerdo a su estructura química. En primer lugar, tenemos a las flavanonas, como la naranjenina presente en diferentes bebidas y frutas cítricas, este compuesto posee un grupo carbonilo en la posición 4 y no tiene doble enlace entre los carbonos 3 y 4 de su anillo (Barreca, *et al.*, 2017).

Figura 30:

Estructura química de la naranjenina.

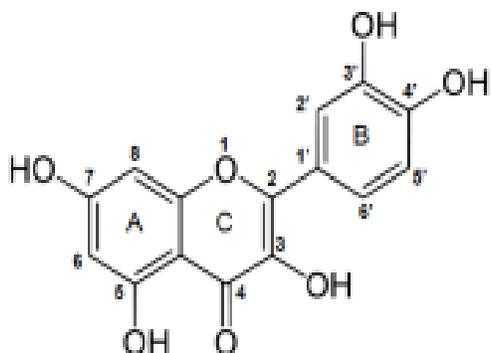


Nota. En esta imagen se puede observar la estructura química de la naranjenina. Tomado de: Zeng *et al.*, 2018).

En segundo tenemos a los flavonoles, como la quercetina, que está conformada por grupos carbonilo en la posición 4 y un grupo –OH en la posición 3 del anillo C. Esta molécula tiene efectos directos sobre sistema vascular, ya que funciona como protector de endotelio vascular previniendo disfunciones endoteliales provocadas por el daño isquémico del estrés oxidante. Otra molécula antioxidante también importante, es la quercetina, este flavonoide se puede encontrar en una gran variedad de frutas y verduras, presenta propiedades antioxidantes muy interesantes como efectos vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios y antihipertensivos (Ozgen&Selamoğlu, 2016).

Figura 31:

Estructura química de la quercetina.

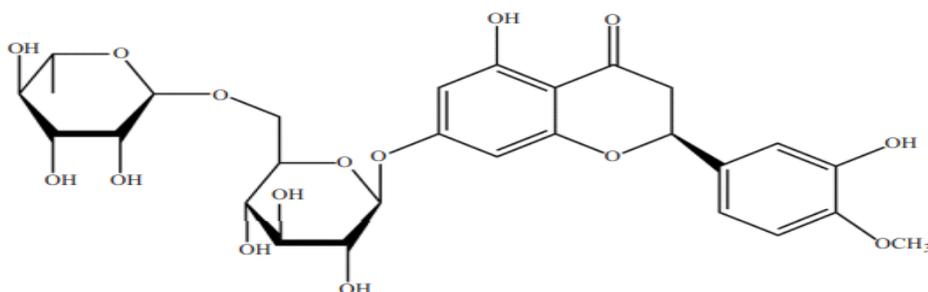


Nota. En esta imagen podemos observar la estructura química de la quercetina. Tomada de: (D'Andrea, 2015).

Por otro lado, tenemos a los citroflavonoides como la hesperidina, esta se encuentra en cítricos como naranjas y limones. Este citroflavonoide posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Diversos estudios señalan que esta molécula tiene la capacidad de disminuir los mediadores inflamatorios activados cuando se produce un daño a nivel sistema (Liu & Callo, 1997).

Figura 32:

Estructura química de la hesperidina

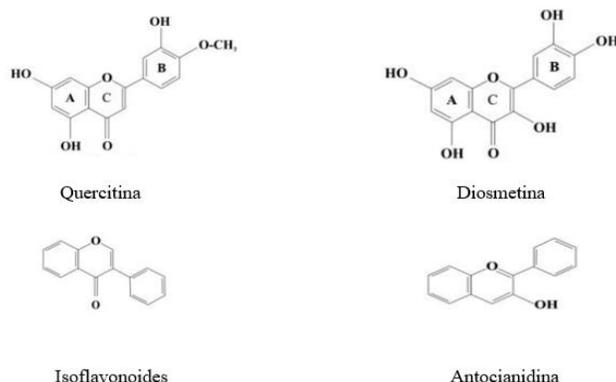


Nota. En esta imagen se observa la estructura química de la hesperidina. Tomada de: (Tejada *et al.*, 2018).

Posteriormente tenemos a los isoflavonoides, que están conformados por un esqueleto 3-fenilcromo. Estos flavonoides se encuentran en número limitado de especies vegetales, como las subfamilias Papilionoideae, Leguminosae, Caesalpinioideae y Mimosoideae. Entre otras familias que pueden producir estos flavonoides se reporta a las dicotiledóneas y monocotiledonias como las Iridaceae. Diferentes investigaciones señalan que estos compuestos pueden intervenir en diferentes procesos oncogénicos y prevenirnos de ellos. Otro grupo de compuesto de igual importancia son las proantocianinas, que son productos finales oligoméricos y poliméricos resultados de la ruta biosintética de los flavonoides. Se encuentran presentes en diferentes frutos, corteza de árboles, hojas y en la semilla de muchas plantas, donde funcionan como sistema de defensa. Así mismo también confieren el sabor de bebidas como el vino, jugos de frutos y varios tipos de té, tendiendo diferentes efectos beneficiosos para los sistemas vivos. También tenemos a las antocianidinas, que son pigmentos naturales vegetales responsables de dar el color rojo a las cerezas; otro antioxidante importante es el ácido elágico, que está presente en las uvas y las frambuesas. Por último, tenemos a la catequina, presente en las hojas de té verde y negro (Dewick, 1988).

Figura 33:

Estructura química de la quercetina, Diosmina, isoflavonoides y las antocianidinas.



Nota. En esta imagen se pueden apreciar las diferentes estructuras químicas de los flavonoides. Tomado de: (Soriano *et al.*, 2016).

6.0 Estudios de Moléculas en Modelos *in Silico*.

Actualmente los modelos de experimentación científica se realizan utilizando modelos *in vivo*, *in vitro* e *in silico*. Se denomina experimento *in vivo* a todo aquel modelo de experimentación que se lleva a cabo en sistemas vivos. Por otro lado, los experimentos *in vitro* son todos aquellos métodos de experimentación realizados en tejidos, células y moléculas, es decir partes de un organismo. Los ensayos *in silico* por su parte son simulaciones donde se emplean modelos matemáticos y diferentes tipos de software (Fina *et al.*, 2013).

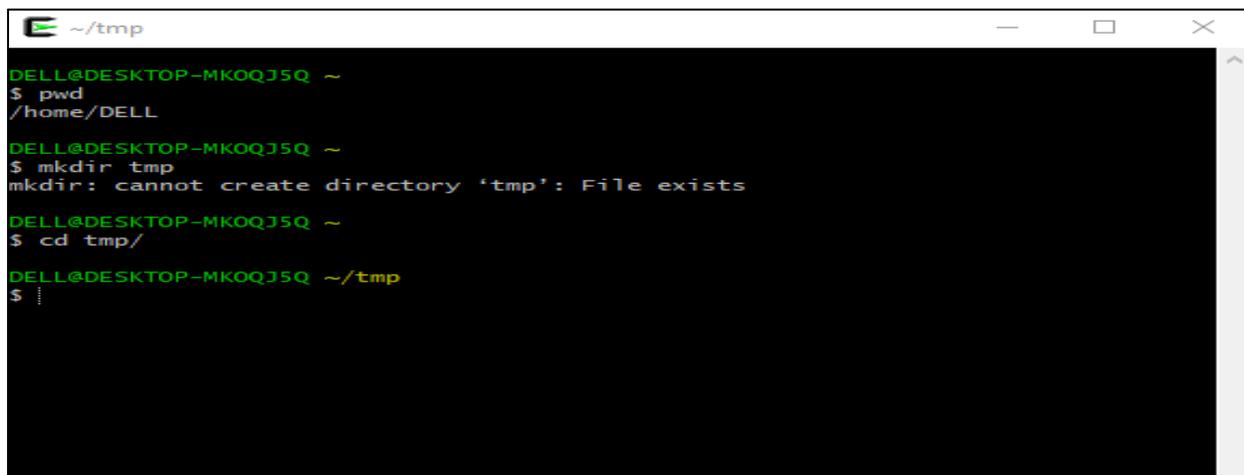
El acoplamiento molecular es definido como un término genérico, usado para hacer referencia a casi cualquier representación que necesite el uso de un software, con el fin de analizar las distintas uniones que puede tener un ligando con una molécula de estructura tridimensional

conocida. Estos estudios nos ayudan a comprender el reconocimiento molecular estructural, buscando probables formas de unión para un ligando en particular (Pensak, 1989).

Estas simulaciones utilizan técnicas de química computacional, como el modelado molecular para predecir el comportamiento determinando de una estructura química en particular. La quimioinformática es una herramienta por ejemplo donde se puede visualizar y usar la información contenida en grandes bases de datos y junto. Con la bioinformática, se han logrado resolver problemas biológicos complejos como alineamiento de secuencias, proteómica y genómica. El modelado molecular nos permite generar información de tipo geométrica como longitudes de enlaces, ángulos de enlace y ángulos de torción, información sobre energías libres como formación de la entalpía, energías de activación, energías libres, información sobre las propiedades electrónicas de la molécula como cargas, potenciales de ionización y propiedades espectroscópicas (información que también se encuentra almacenada en la base de datos). Para correr dichos acoplamientos moleculares, es necesario ocupar programas como Cygwin, una interfaz de comandos que permite ejecutar lenguajes de programación diseñados para sistemas operativos Linux y unix. (Pagadala& Tuszynski, 2017).

Figura 33:

Terminal Cygwin.



```
DELL@DESKTOP-MKOQJ5Q ~
$ pwd
/home/DELL
DELL@DESKTOP-MKOQJ5Q ~
$ mkdir tmp
mkdir: cannot create directory 'tmp': File exists
DELL@DESKTOP-MKOQJ5Q ~
$ cd tmp/
DELL@DESKTOP-MKOQJ5Q ~/tmp
$
:
```

Nota. En esta imagen se muestra la terminal Cygwin.

Para poder realizar un acoplamiento molecular, se necesita tener las coordenadas de la proteína o molécula que se quiere estudiar. Estas coordenadas se encuentran en una base de datos llamada Protein Data Bank (PDB). Esta base de datos es un archivo único a nivel mundial, donde se encuentra almacenada información estructural de diferentes macromoléculas. La base de datos fue establecida por primera vez en 1971, por el Brookhaven Development of the PDB en Estados Unidos de América, bajo la dirección de Walter Hamilton, como un archivo de estructuras cristalinas macromoleculares que año con año fue creciendo y que actualmente cuenta con alrededor de 184700 estructuras biológicas de diferentes reinos y métodos de obtención como la cristalografía, NMR (resonancia magnética nuclear), microscopía electrónica y difracción de electrones, entre otros (Helen, *et al.*, 2000).

Figura 34:

Base de datos Protein Data Bank



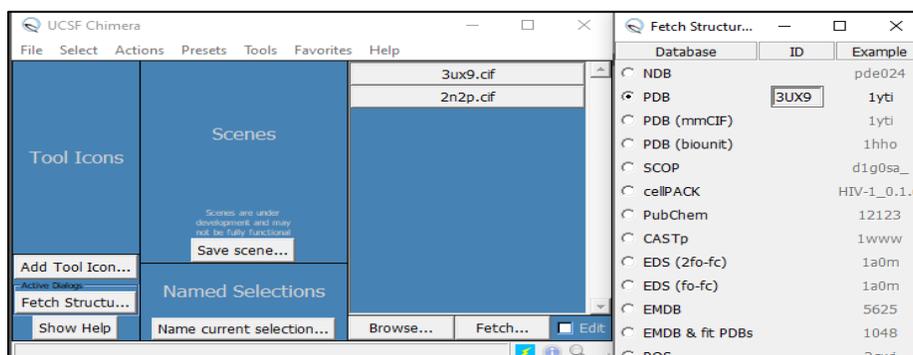
The image shows the homepage of the RCSB Protein Data Bank (PDB). The header features navigation menus for Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn, More, Documentation, and Careers, along with a MyPDB user account link. The main content area includes the PDB logo, a search bar with the text "Enter search terms or PDB ID(s)", and a "Help" button. Below the search bar, there are logos for PDB-101, PDB, EMDataResource, and Worldwide Protein Data Bank Foundation. A banner for "Developers: Join the RCSB PDB Team" is also present. The main content area is divided into three sections: "Welcome" with a sidebar menu (Deposit, Search, Visualize), "A Structural View of Biology" with text describing the resource's purpose and its role as a member of the wwPDB, and "December Molecule of the Month" featuring a 3D molecular structure visualization.

Nota. Base de datos Protein Data Bank. Imagen tomada de la base de datos Protein Data Bank, 2018. (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>). CC BY 4.0

Se puede descargar de su página oficial UCSF CHIMERA HOME PAGE, para tener una visualización completa de la molécula o sistema a estudiar (Millan, 2021).

Figura 35:

Terminal del programa chimera.



Nota. Se introduce el código de la molécula a estudiar. Tomada de: (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>). CC BY 4.0

Actualmente, la efectividad antioxidante de los productos naturales es abundante y ha sido demostrada por medio de distintos modelos *in vitro*, *in vivo* e *in silico* (Palsson, 2000), de los cuales particularmente, los modelos *in silico* son una herramienta poderosa para la elucidación de diversos mecanismos de acción antioxidante y el descubrimiento de nuevos fármacos. Esto gracias a que al combinar el conocimiento tridimensional de estructuras moleculares y fuerzas electrostáticas e intramoleculares se pueden recrear acoplamientos moleculares y ambientes biológicos con alta precisión por computadora (Chakraborty *et al.*, 2003). En este sentido, también los modelos *in vivo* respaldan este conocimiento obtenido de los ensayos *in silico*, permitiendo en conjunto un mayor entendimiento de la respuesta de los organismos frente al estrés oxidante y/o acción protectora antioxidante de diferentes sustancias.

7.0 JUSTIFICACIÓN.

Hoy en día, existe una gran cantidad de evidencia científica sobre la relación etiológica de diversas enfermedades con el estrés oxidante. Sin embargo, este estado celular es difícil de comprender y abordar, pues se ven involucradas un gran número de reacciones moleculares y estructuras celulares. Las enfermedades degenerativas (estrechamente relacionadas con el estrés oxidante) son en la mayoría de los países del mundo, uno de los principales problemas de salud pública y en México, que representan serios gastos sanitarios. Dentro de estas patologías podemos encontrar a la diabetes mellitus, cáncer y enfermedades cardiovasculares, de las cuales se estiman gastos sanitarios de alrededor de 22,307 millones de pesos anualmente. Un mejor entendimiento del desarrollo e inhibición del estrés oxidante puede ayudar a prevenir estas enfermedades, por lo cual es importante y necesario recopilar información sobre nuevas herramientas como la bioinformática que ofrece datos predictivos valiosos sobre las propiedades antioxidantes de moléculas. De acuerdo con diferentes bases de datos, existe una gran cantidad de moléculas desencadenantes del estrés oxidante, así como de moléculas o compuestos capaces de inhibir esta acción, por lo que es importante reunir esta información para identificar blancos antioxidantes que permitan contrarrestar de manera efectiva estos estados de oxidación descontrolados. Una gran cantidad de blancos antioxidantes han sido estudiados ampliamente por la comunidad científica utilizando modelos, *in vitro*, *in vivo* y más recientemente *in silico*, de los cuales estos últimos hacen uso de herramientas experimentales, analíticas y bioinformáticas, para generar datos biológicos de reconocimiento molecular y estructural.

En este sentido, la búsqueda de posibles formas de unión para un ligando, con el propósito de predecir su comportamiento y la estructura química de cualquier molécula, ha permitido identificar varios blancos antioxidantes interesantes, que pueden servir de guía en el camino al

entendimiento de la mejor forma de control o prevención del estrés oxidante. La recopilación de dianas moleculares antioxidantes estudiadas a partir de modelos *in silico*, ofrece no sólo información importante sobre su participación en el desarrollo de estrés oxidante, sino también datos sobre las moléculas que actúan como interruptores de esos blancos moleculares.

El presente trabajo de investigación contribuye reuniendo un conjunto de los blancos antioxidantes analizados a partir de modelos *in silico relacionados con la acción de productos naturales*, moléculas ampliamente documentadas por estas propiedades. Los ensayos *in silico* poseen un alto grado de confiabilidad y pueden ser una alternativa prometedora para la elucidación de nuevos fármacos o dianas moleculares, particularmente durante periodos de contingencia sanitaria como la generada por SARS-CoV-2, donde no se puede tener acceso regular a los laboratorios y centros de investigación.

8.0 HIPÓTESIS

La recopilación de blancos moleculares antioxidantes estudiados a partir de modelos *in silico* permitirá reunir dianas moleculares importantes para el análisis de posibles tratamientos de enfermedades relacionadas con el estrés oxidante, así como los productos naturales a base de plantas que han demostrado su efectividad antioxidante.

9.0 OBJETIVO GENERAL

Recopilar blancos moleculares antioxidantes estudiados a partir de modelos *in silico* que han sido analizados con productos naturales de plantas.

Objetivos particulares:

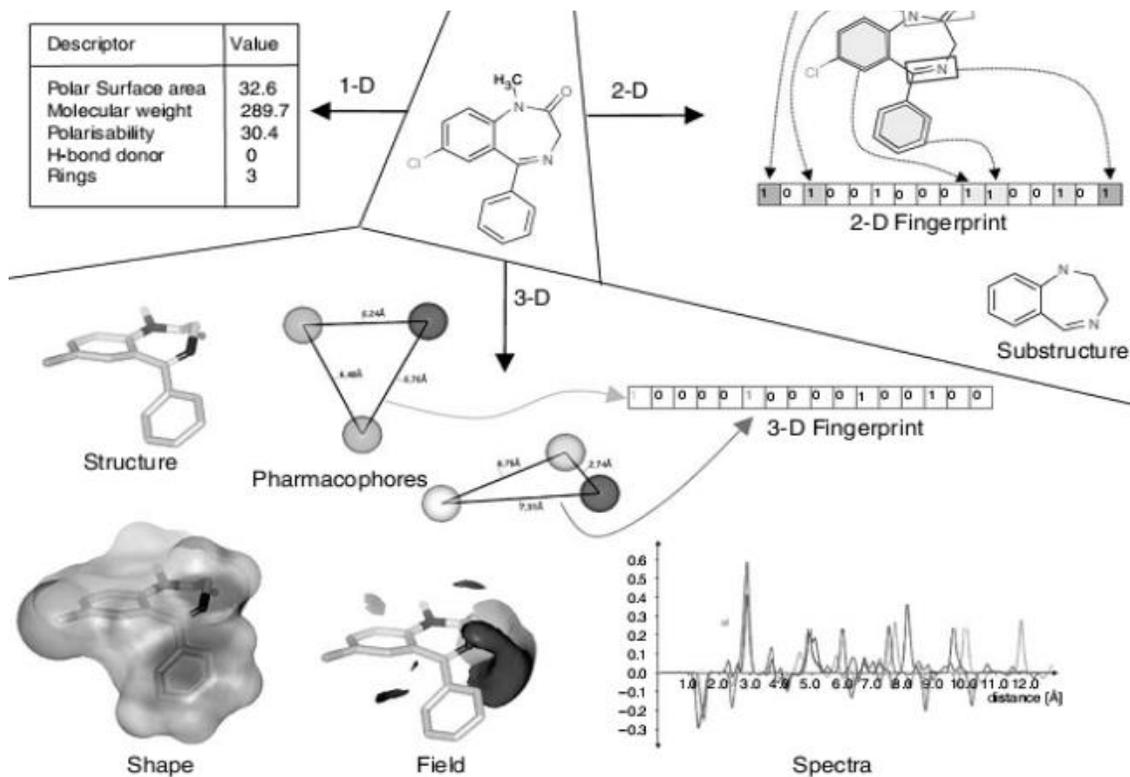
- Realizar una recopilación de blancos antioxidantes analizados *in silico* a partir de diferentes plataformas de bases de datos.
- Seleccionar los blancos antioxidantes relacionados con la acción de productos naturales provenientes de plantas.
- Discutir sobre cuáles son los blancos antioxidantes estudiados *in silico* relacionados con acción de productos naturales provenientes de plantas, que pueden prevenir enfermedades relacionadas con el estrés oxidante.

10. METODOLOGÍA

Para la presente investigación se utilizaron metodologías de cribado virtual, con el fin de seleccionar dianas moleculares y compuestos prometedores para la prevención del estrés oxidante a partir de la consulta de bases de datos como PubMed, Google académico, ScienceDirect y The British Library. El uso de estas grandes bases de datos y el empleo de conjuntos de palabras clave como "antioxidant activity in silico" + " disease" + " article" + " receptor" nos permitió filtrar la información, arrojando artículos con contenido sobre acoplamiento molecular. Posteriormente se revisaron todos los compuestos relacionados con acción antioxidante, a partir de la identificación de sus propiedades de afinidad molecular con el blanco antioxidante o ligandos. De igual manera se realizó la selección de blancos moleculares antioxidantes relacionados con la acción de productos naturales provenientes de plantas y aquellos que mostraron los registros más altos de afinidad fueron enlistados. Por otro lado, se realiza una discusión sobre aquellos blancos antioxidantes con mayor potencial en la prevención del estrés oxidante. La presente investigación se basó en un sistema jerárquico de cribado o tamizaje virtual (similitud del ligando y el sitio de unión), (**Figura 36**), reduciendo el espacio de búsqueda y falsos positivos. De igual forma, se consultó la base de datos Protein Data Bank, para analizar datos sobre la estructura de las moléculas y sus posibles sitios de conexión.

Figura 36:

Ejemplo de un tamizaje o cribado virtual.



Nota. Tamizaje virtual de una molécula. Metodología utilizada en la búsqueda de blancos moleculares antioxidantes. Tomado de: (Li *et al.*, 2006).

11. RESULTADOS

En el presente trabajo se recopiló información sobre blancos antioxidantes relacionados con la acción de productos naturales provenientes de las plantas como se muestra en la **Tabla 6**. En este sentido la búsqueda en diferentes plataformas arrojó un total de 2,000 resultados relacionados con estudios antioxidantes *in silico*, siendo que 33 de estos están relacionados con la acción antioxidante de productos naturales a base de plantas y derivados de otros compuestos.

Tabla 6. Blancos moleculares antioxidantes relacionados con la acción de productos naturales provenientes de plantas.

COMPUESTO	AFINIDAD DE ACOPLAMIENTO	ORIGEN	BLANCO ANTIOXIDANTE	PROPIEDADES BIOLÓGICAS	LITERATURA CITADA
Taxifolina	(-6,986)	<i>Larix sibirica</i>	Inhibición de la bomba de protones	Potencial anti-ulceroso y cicatrizador en el estomago	(Moura <i>et al.</i> ,2021)
Miricetina	(-6,143)	Frutas y verduras	Línea celular A549 Cáncer de pulmón	Propiedades anticancerígenas	(Rajendran <i>et al.</i> ,2021).
AMP	(-6,233)	<i>Sophora interrupta</i>	Citocina TRAIL	Efectos anticancerígenos	(Mathi <i>et al.</i> , 2014).
Molécula 11m	(-69,75)	Derivado del bistriazol compuesto	Peroxisredoxina 5	Actividad antioxidante	(Veloso <i>et al.</i> ,2021).
Anemonina y protoanemonina	(-35,95) (-29,29)	<i>Anemone nemorosa</i>	Cox-1 y Cox-2	Actividad antioxidante	(Pirvu <i>et al.</i> ,2022).
Glucopyranósidos de metilo	(-18,76)	<i>Holigarna caustica</i>	Receptor del canal de potasio (pdb: 4UUJ)	Actividad anti ansiolítica	(Adnan <i>et al.</i> , 2020).
Campesterol	(-13,19)				
1c	(-12,8)	<i>Aspidistra letreae</i>	Tirosina	Propiedades antitumorales	(Ho <i>et al.</i> ,2021).
Etér difenólico (Derivado)	(-11,3) (-10,8)	<i>Tamarindus indica linn</i>	Acetilcolinesterasa	Inhibición en el Alzheimer	(Elmaidomy <i>et al.</i> ,2022).
Amentoflavona	(-9,39)	<i>Ouratea fieldingiana</i>	Citocromo P450	Actividad antioxidante	(Nascimento <i>et al.</i> ,2018).
Glabrisoflavona	(-9,0)	<i>Zinnia elegans</i>	NRP ⁽¹⁾	Efectos antioxidantes	(Samy <i>et al.</i> ,2022).
Galantamina	(-8,8)	<i>Dracaena reflexa</i>	Butyrylcholinesterase	Inhibición en el Alzheimer	(Ghalloo <i>et al.</i> ,2022).
Kaem	(-8,78)	<i>Sophora interrupta</i>	Citocina TRAIL	Anticancerígeno Línea celular MCF PC3	(Mathi <i>et al.</i> , 2014).
3H-1,2-Dithiole Diallyl disulfide	(-7,45) (-7,17)	<i>Allium sativum</i>	NADPH oxidasa	Actividad antioxidante	(Herrera <i>et al.</i> ,2021).
Apigenin	(-7,8)	Frutas y verduras	Proteína Spike SARS-coV-2	Propiedades antivirales	(Jain <i>et al.</i> ,2021)
Compuestos 12-20	(-6.9) (-7.6)	Chalcona tiazolo [3,2- α] pirimidin	Topoisomerasa ADN girasa bacteriana	Actividad antibacteriana	Zezelew <i>et al.</i> , 2022

COMPUESTO	AFINIDAD DE ACOPLAMIENTO	ORIGEN	BLANCO ANTIOXIDANTE	PROPIEDADES BIOLÓGICAS	LITERATURA CITADA
Rin	(-5,36)	<i>Cassia Fistula</i>	Proteasa (7BUY) SARS COV-2	Propiedades antioxidantes	(Dawood <i>et al.</i> ,2021).
Aloe-emodina	(-5,48)				
1,8-cineol α -acetato de terpinilo	(-5,11) (-4,96)	<i>Elettaria cardamomum</i>	Peroxirredoxina 5	Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias	(Alam <i>et al.</i> ,2021).
Hidroxianisol butilado	(-4,35)	<i>Interacción del 4-metoxifenol y el isobutileno</i>	Receptores de progesterona ER, AR, PR	Efectos antioxidantes y anticancerígenos	(Balachandr & Binitha,2021).
Protocatecuic acid	(-4,00)	<i>Curatella americana</i>	Lipooxigenasa (LO)	Efectos antioxidantes	(Costa <i>et al.</i> , 2018).
Derivados de la oxohidrazona 5h 6h	(-3,68) (-3,18)	Desarrollo sintético	Sitio activo de la peroxidasa humana	Inhibición de la peroxidación lipídica	(Dincel <i>et al.</i> ,2020).
Ácido cumárico Ácido ferúlico	(-2,86) (-2,24)	<i>Glyphaea brevis</i>	Glutación peroxidasa	Propiedades antiinflamatorias	(Olugbodi <i>et al.</i> , 2019).
1MeTIQ	(62,8)	En la mayoría de las plantas	Receptores de dopamina (DA)	Función neuro-protectora	(Możdżeń <i>et al.</i> , 2019).
Péptidos YGRDEISV	(114,6)	<i>Cannabis sativa</i>	Células HepG2	Propiedades antioxidantes	(Gao <i>et al.</i> ,2021).
Ligando Schisantherina D	(54,44)	<i>Schisandra chinensis</i>	Receptor de la endotelina B (ETBR / EDNRB en el hígado).	Efecto hepatoprotector	(Xu <i>et al.</i> , 2020).
Daidzein Estradiol Genisteína	(38,321) (32,60) (31,63)	Productos naturales	Era Receptor de estrógeno α	Ayudan a atenuar procesos de estrés oxidativo	(Pang <i>et al.</i> , 2018).
β -sitosterol	(12,25)	<i>Cucurbita pepo</i>	GLUT4	Propiedades antidiabéticas Efecto hepatoprotector	(Ponnulakshmi <i>et al.</i> , 2019).
S- warfarin Proto	(9,14)	<i>Curatella americana</i>	Citocromo P450	Efectos antioxidantes	(Costa <i>et al.</i> , 2018).
Eucalyptol α - phellandrene	(5,85) (5,75)	<i>Zingiberaceae</i>	α -glucosidasa	Actividad antidiabética	(Tunnisa <i>et al.</i> ,2022).
E)-3-(2-clorofenil)-1-(2,5-dihidroxifenil) prop-2-en-1-ona.	(5,75)	Síntesis química	Proteína Keap1	Propiedades antioxidantes	(Siddiqi <i>et al.</i> ,2021).
Ácido clorogénico	(5,29)	<i>Salix eleagnos</i>	COX ₁ – COX ₂	Propiedades antiinflamatorias	(Gligorić <i>et al.</i> ,2020).

COMPUESTO	AFINIDAD DE ACOPLAMIENTO	ORIGEN	BLANCO ANTIOXIDANTE	PROPIEDADES BIOLÓGICAS	LITERATURA CITADA
Esteviósido	(0,9)	<i>Stevia rebaudiana</i>	TNF- α TLR4-MD2	Propiedades antiinflamatorias	(Casas, <i>et al.</i> , 2019).
Ácido abiético	-	<i>Isodon lamiaceae</i>	Receptores AchE y HDAC3 en el cerebro	Terapéutico contra el Alzheimer	(Ramnath <i>et al.</i> , 2018).
Mezb	-	<i>Zanthoxylum armatum</i>	HO1 y Keap1.	Efectos anticancerígenos	(Sahu <i>et al.</i> , 2021).
Timoquinona (TQ)	-	<i>Nigella sativa</i>	Metaloproteinas de la matriz extracelular (MMP) de células cancerígenas	Interrupción de varios procesos tumorgénicos	(Sundaravadivelu <i>et al.</i> , 2019).
Saponina A. <i>metrocorniculatus</i>	-	<i>Astrágalo cornutus</i>	Receptor nuclear PPAR γ	Efectos anti hipoglucemiantes	(Sharif <i>et al.</i> , 2018).

12. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se realizó una búsqueda de estudios *in silico* relacionados con propiedades antioxidantes utilizando los servidores Pubmed, Google académico, Science Direct, The British Library, Europe Pubmed Central y la Russian Unión Catalog of Scientific Literature, de la cual se obtuvo un total de 2,000 artículos. Sin embargo, de estos estudios *in silico* solo, 33 fueron realizados con productos naturales provenientes de plantas. Dentro de esta lista de productos naturales dentro de aquellos con mayor afinidad sobre blancos moleculares, se encuentran la Taxifolina, flavonoide aislado de la planta *Larix sibirica*, que tiene la capacidad de inhibir la bomba de protones, además de ser un potente antiulceroso en el estómago (Moura *et al.*, 2021). Este flavonoide tiene una afinidad molecular de (-6,986 Kcal/Mol). La bomba de protones genera estrés oxidante debido a las lesiones que se forman en la mucosa intestinal por la gastritis, provocando una migración neutrofílica los cuales producen radicales libres por la enzima NADPH oxidasa (Suzuki *et al.*, 2018). Por otro lado, otro compuesto investigado fue la Miricetina que mostro actividad anticancerígena inhibiendo el crecimiento de células cancerígenas del adenocarcinoma A549 en el cáncer de pulmón (Rajendran *et al.*, 2021). Otro compuesto que presenta actividad anticancerígena, es el compuesto AMP que tiene efectos antineoplásicos en las líneas celulares MCF-7 y PC3 mediadas por la TRAIL (Mathi *et al.*, 2014). Los glucopiranósidos de metilo de la especie vegetal *Holigarna caustica*, también han mostrado efectividad patologías como trastornos de ansiedad debido a su fuerte afinidad molecular por los canales de potasio de (-8,76 Kcal/Mol) y (-13,19 Kcal/Mol). (Adnan *et al.*, 2020). También, se encontró que dos compuestos de la especie vegetal *Tamarindus indica*, denominados como 1 y 2, presentan afinidad molecular de -11,3 Kcal/Mol y -10,8 Kcal/Mol, sobre la acetilcolinesterasa (AChE), enzima ampliamente relacionada con la enfermedad de Alzheimer (Elmaidomy *et al.*, 2022). Otro compuesto con alta afinidad

molecular es la amentoflavona, aislada de la planta *Ouratea fieldingiana*, participa en la inhibición del citocromo P450, proteína compleja considerada como fuente de especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, su inhibición podría ser contraproducente, ya que se elevaría el nivel de toxicidad en plasma por el metabolismo de fármacos, por lo que es necesario realizar más estudios para pensar en considerarlo como un blanco antioxidante en la prevención de enfermedades (Nascimento *et al.*, 2018). La glavisoflavona purificado de la especie vegetal *Zinnia elegans* también fue uno de los compuestos con mayor afinidad sobre los blancos antioxidantes, la cual muestra una gran capacidad antioxidante, tomándose como candidato para las terapias contra el COVID-19 (Samy *et al.*, 2022). Actualmente la resistencia a los antimicrobianos ha tomado una gran relevancia en el último siglo, propiciando la búsqueda de nuevos compuestos como los flavonoides semisintéticos. En esta investigación se encontró que derivados de la chalcona tiazolo [3,2- α] pirimidina, presentan actividad antibacteriana al inhibir la topoisomerasa ADN girasa en bacterias, con valores de acoplamiento molecular de -6.9 Kcal/Mol. -7.6 Kcal/Mol. (Zeleeuw *et al.*, 2022). Se abordó la problemática Se examinaron los compuestos anemonina y protoanemonina, derivados de la especie vegetal *Anemone nemorosa* presentaron un acoplamiento molecular de -35,95 Kcal/Mol. -29,29 Kcal/Mol. con las ciclooxigenasas Cox-1 y Cox-2, enzimas implicadas en procesos cancerígenos. (Pirvu *et al.*, 2022). El tejido adiposo es el principal sitio donde se acumula el exceso de energía y se almacena en forma de triglicéridos. El consumo alto de grasas en una dieta diaria aumenta esta masa de grasa almacenada, considerándose un factor de riesgo para desarrollar enfermedades metabólicas. Con base en esto se investigó el compuesto β - sitosterol, un esteroide vegetal con propiedades antidiabéticas y hepatoprotectoras. Tiene un efecto antihiper glucemiante al regular los niveles de glucosa mediante el control de moléculas señalizadoras como el receptor GLUT4, con un valor de acoplamiento de 12,25 Kcal/Mol (Ponnulakshmi *et al.*, 2019).

Con base a lo mencionado anteriormente, la presente revisión proporciona datos interesantes sobre aquellos productos naturales antioxidantes que han sido analizados a partir de modelos *in silico*, y que la propia lectura complementa con estudios *in vivo e in vitro*. Por otro lado, con el inicio de la recopilación de información relacionada con acoplamiento molecular puede ayudar a la generación de mapas metabólicos y/o mecanismos de acción, donde se pueden apreciar los pros y los contras de inferir en determinados blancos moleculares. Hoy en día, diferentes productos naturales aislados de plantas son estudiados para la prevención, control y/o tratamiento de diferentes enfermedades y los modelos *in silico* parecen ser la mejor opción en tiempo y recursos. En esta recopilación de blancos moleculares antioxidantes se observa un número pequeño de estudios con productos naturales, por lo que es importante continuar explotando esta herramienta y complementando con modelos *in vivo e in vitro*, para la elucidación de sus mecanismos de acción, los cuales son poco descritos. Tal como se puede observar, la utilización en primer plano del modelado *in silico*, puede acelerar la elucidación de actividades biológicas, las cuales posteriormente pueden ser corroboradas con otros modelos.

14. REFERENCIAS

- Adam-Vizi, V. (2005). Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources. *Antioxidants & redox signaling*, 7(9-10), 1140-1149.
- Adnan, M., Chy, M., Uddin, N., Kamal, A. T. M., Chowdhury, K. A. A., Rahman, M., ... & Cho, D. H. (2020). Intervention in neuropsychiatric disorders by suppressing inflammatory and oxidative stress signal and exploration of in silico studies for potential lead compounds from *Holigarna caustica* (Dennst.) Oken leaves. *Biomolecules*, 10(4), 561.
- Ahmed, A. F., Wen, Z. H., Bakheit, A. H., Basudan, O. A., Ghabbour, H. A., Al-Ahmari, A., & Feng, C. W. (2022). A Major *Diplotaxis harra*-Derived Bioflavonoid Glycoside as a Protective Agent against Chemically Induced Neurotoxicity and Parkinson's Models; In Silico Target Prediction; and Biphasic HPTLC-Based Quantification. *Plants*, 11(5), 648.
- Al Sharif, M., Alov, P., Diukendjieva, A., Vitcheva, V., Simeonova, R., Krasteva, I., ... & Pajeva, I. (2018). Molecular determinants of PPAR γ partial agonism and related in silico/in vivo studies of natural saponins as potential type 2 diabetes modulators. *Food and chemical toxicology*, 112, 47-59.
- Alam, A., Jawaid, T., & Alam, P. (2021). In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of green cardamom essential oil and in silico molecular docking of its major bioactives. *Journal of Taibah University for Science*, 15(1), 757-768.
- Alkadi, H. (2020). A review on free radicals and antioxidants. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 20(1), 16-26.
- Angosto, M. C. (2005). Estallido respiratorio de los fagocitos. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 71, No. 2).
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- Barreca, D., Gattuso, G., Bellocco, E., Calderaro, A., Trombetta, D., Smeriglio, A., ... & Nabavi, S. M. (2017). Flavanones: Citrus phytochemical with health-promoting properties. *BioFactors*, 43(4), 495-506.

- Bengtsson, J., Gustafsson, T., Widegren, U., Jansson, E., & Sundberg, C. (2001). Mitochondrial transcription factor A and respiratory complex IV increase in response to exercise training in humans. *Pflügers Archiv*, 443(1), 61-66.
- Bhowmik, A., Biswas, S., Hajra, S., & Saha, P. (2021). In silico validation of potent phytochemical orientin as inhibitor of SARS-CoV-2 spike and host cell receptor GRP78 binding. *Heliyon*, 7(1), e05923.
- Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(5), 3289-3303.
- Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(5), 3289-3303.
- Buranasudja, V., Kobtrakul, K., Vimolmangkang, S., Binalee, A., Sanookpan, K., Vu, T. Y., ... & Nguyen, H. M. (2022). Some Antioxidant Properties of Components from the Flower of *Ochna integerrima* and Their Beneficial Effects on HaCaT Keratinocytes and in Silico Analysis on Tyrosinase. *Chemistry & Biodiversity*, e202100882.
- Cabezón, E., Montgomery, M. G., Leslie, A. G., & Walker, J. E. (2003). The structure of bovine F1-ATPase in complex with its regulatory protein IF1. *Nature Structural & Molecular Biology*, 10(9), 744-750.
- Casas-Grajales, S., Ramos-Tovar, E., Chávez-Estrada, E., Alvarez-Suarez, D., Hernández-Aquino, E., Reyes-Gordillo, K., ... & Muriel, P. (2019). Antioxidant and immunomodulatory activity induced by stevioside in liver damage: In vivo, in vitro and in silico assays. *Life sciences*, 224, 187-196.
- Cervantes-Aragón, I., Ramírez-García, S. A., Baltazar-Rodríguez, L. M., García-Cruz, D., & Castañeda-Cisneros, G. (2019). Aproximación genética en la esclerosis lateral amiotrófica. *Gaceta Médica de México*, 155(5), 513-521.
- Chakraborty, AK, Dustin, ML y Shaw, AS (2003). Modelos in silico para inmunología celular y molecular: éxitos, promesas y desafíos. *Inmunología de la naturaleza*, 4 (10), 933-936.
- Chu, F. F., Esworthy, R. S., & Doroshov, J. H. (2004). Role of Se-dependent glutathione peroxidases in gastrointestinal inflammation and cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(12), 1481-1495.

- Costa, J. D. S., Ramos, R. D. S., Costa, K. D. S. L., Brasil, D. D. S. B., Silva, C. H. T. D. P. D., Ferreira, E. F. B., ... & Santos, C. B. R. D. (2018). An in-silico study of the antioxidant ability for two caffeine analogs using molecular docking and quantum chemical methods. *Molecules*, 23(11), 2801.
- Dawood, Y. A., Fadal, S. A. M. A., Almousawi, U. M. N., & Al-Hejjaj, M. Y. (2021). Antioxidant Activity and In-Silico Study of Anthraquinone Glycosides Extracted from Cassia Fistula Against the Main Protease (7BUY) In SARS-COV2. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 14(3), 1669-1675.
- Delgado, A. E., Palacio, O., & Aperador, W. (2015). Efecto de Butil Hidroxitolueno (BHT) en la estabilidad oxidativa de un lubricante a base de aceite de ajonjolí. *Información tecnológica*, 26(4), 81-88.
- Dewick, P. M. (1988). Isoflavonoids. In *The flavonoids* (pp. 125-209). Springer, Boston, MA.
- Di Mascio, P., Martinez, G. R., Miyamoto, S., Ronsein, G. E., Medeiros, M. H., & Cadet, J. (2019). Singlet molecular oxygen reactions with nucleic acids, lipids, and proteins. *Chemical reviews*, 119(3), 2043-2086.
- Elmaidomy, A. H., Abdelmohsen, U. R., Alsenani, F., Aly, H. F., Shams, S. G. E., Younis, E. A., ... & El Amir, D. (2022). The anti-Alzheimer potential of Tamarindus indica: an in vivo investigation supported by in vitro and in silico approaches. *RSC advances*, 12(19), 11769-11785.
- Elstner, E. F. (1991). Oxygen radicals—biochemical basis for their efficacy. *Klinische Wochenschrift*, 69(21), 949-956.
- ESPINOZA GÁMEZ, F. E. R. N. A. N. D. A. (2017). Comparación de la actividad antioxidante del extracto etanólico del espárrago (*Asparagus officinalis*), Tocoferol y TBHQ utilizando el método Rancimat.
- Farah, C., Michel, L. Y., & Balligand, J. L. (2018). Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 15(5), 292-316.
- Fieser, L. F., & Fieser, M. (1981). *Química orgánica fundamental*. Reverté.
- Fina, B. L., Lombarte, M., & Rigalli, A. (2013). Investigación de un fenómeno natural: ¿estudios in vivo, in vitro o in silico?

- Fontana, D., Lascano, V., Solá, N., Martinez, S. A., Virgolini, M. B., & Mazzieri, M. R. (2013). Intoxicación por plomo y su tratamiento farmacológico.
- Galemou Yoga, E., Schiller, J., & Zickermann, V. (2021). Ubiquinone binding and reduction by complex I—open questions and mechanistic implications. *Frontiers in Chemistry*, 9, 266.
- Gao, J., Li, T., Chen, D., Gu, H., & Mao, X. (2021). Identification and molecular docking of antioxidant peptides from hemp seed protein hydrolysates. *LWT*, 147, 111453.
- García, C., Díaz, M. T., & Morales, F. (2005). Presencia de las especies reactivas de oxígeno en la diabetes mellitus insulino dependiente. *Av. diabetol*, 145-148.
- Ghalloo, B. A., Khan, K. U. R., Ahmad, S., Aati, H. Y., Al-Qahtani, J. H., Ali, B., ... & Ahmed, I. (2022). Phytochemical Profiling, In Vitro Biological Activities, and In Silico Molecular Docking Studies of *Dracaena reflexa*. *Molecules*, 27(3), 913.
- Gligorić, E. I., Igić, R., Suvajdžić, L. Đ., Teofilović, B. D., & Grujić-Letić, N. N. (2020). *Salix eleagnos* Scop. –a novel source of antioxidant and anti-inflammatory compounds: Biochemical screening and in silico approaches. *South African Journal of Botany*, 128, 339-348.
- GÓMEZ, G. G., & HERRUZO, J. A. S. D-penicilamina.
- Grisham, M. B. (2004). Reactive oxygen species in immune responses. *Free radical biology & medicine*, 36(12), 1479-1480.
- Gutiérrez Maydata, A. (2003). Oxidantes en el humo del cigarro y enfermedades cardiopulmonares. *Revista Cubana de Medicina*, 42(5), 0-0.
- Habib, S., & Ali, A. (2011). Biochemistry of nitric oxide. *Indian journal of clinical biochemistry*, 26(1), 3-17.
- Herrera-Calderon, O., Chacaltana-Ramos, L. J., Huayanca-Gutiérrez, I. C., Algarni, M. A., Alqarni, M., & Batiha, G. E. S. (2021). Chemical Constituents, In Vitro Antioxidant Activity and In Silico Study on NADPH Oxidase of *Allium sativum* L.(Garlic) Essential Oil. *Antioxidants*, 10(11), 1844.
- Ho, D. V., Nguyen, H. T., Vu, T. Y., Pham, T. V., & Nguyen, H. M. (2021). Antioxidant Activity of a New Xanthone Derivative from *Aspidistra Letrae*: In Vitro and In Silico Studies. *Chemistry & Biodiversity*, 18(4), e2001008.

- Hudson, B. J., & Lewis, J. I. (1983). Polyhydroxy flavonoid antioxidants for edible oils. Structural criteria for activity. *Food chemistry*, 10(1), 47-55.
- Ichim, T. E., Minev, B., Braciak, T., Luna, B., Hunninghake, R., Mikirova, N. A., ... & Riordan, N. H. (2011). Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis?. *Journal of Translational Medicine*, 9(1), 1-13.
- Jain, A. S., Sushma, P., Dharmashekar, C., Beelagi, M. S., Prasad, S. K., Shivamallu, C., ... & Prasad, K. S. (2021). In silico evaluation of flavonoids as effective antiviral agents on the spike glycoprotein of SARS-CoV-2. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 1040-1051.
- Jiménez, C. I. E., Martínez, E. Y. C., & Fonseca, J. G. (2009). Flavonoids and its antioxidant actions. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 52(2), 73-75.
- Jinadatta, P., Rajshekarappa, S., Rao, K. S. R., Subbaiah, S. G. P., & Shastri, S. (2019). In silico, in vitro: antioxidant and antihepatotoxic activity of gnetol from *Gnetum ula* Brongn. *BioImpacts: BI*, 9(4), 239.
- Johansson, K. O., Head-Gordon, M. P., Schrader, P. E., Wilson, K. R., & Michelsen, H. A. (2018). Resonance-stabilized hydrocarbon-radical chain reactions may explain soot inception and growth. *Science*, 361(6406), 997-1000.
- Kark, R. P., Poskanzer, D. C., Bullock, J. D., & Boylen, G. (1971). Mercury poisoning and its treatment with N-acetyl-D, L-penicillamine. *New England Journal of Medicine*, 285(1), 10-16.
- Karp, G. (2011). *Biología celular y molecular: conceptos y experimentos (6a. McGraw Hill México.*
- Karp, G. (2011). *Biología celular y molecular: conceptos y experimentos (6a. McGraw Hill México.*
- Katusic, Z. S. (1996). Superoxide anión and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(3), 443-448.
- Khasamwala, R. H., Ranjani, S., Nivetha, S. S., & Hemalatha, S. (2022). COVID-19: an In Silico Analysis on Potential Therapeutic Uses of Trikadu as Immune System Boosters. *Applied biochemistry and biotechnology*, 1-11.

- Kietzmann, T., Petry, A., Shvetsova, A., Gerhold, J. M., & Görlach, A. (2017). The epigenetic landscape related to reactive oxygen species formation in the cardiovascular system. *British Journal of Pharmacology*, *174*(12), 1533-1554.
- Kim, N., Ripple, M. O., & Springett, R. (2012). Measurement of the mitochondrial membrane potential and pH gradient from the redox poise of the hemes of the bc1 complex. *Biophysical journal*, *102*(5), 1194-1203.
- Kim, S. H., Cha, I. H., Kim, K. S., Kim, Y. H., & Lee, Y. C. (1997). Cloning and sequence analysis of another Shiga-like toxin IIe variant gene (slt-IIera) from an Escherichia coli R107 strain isolated from rabbit. *Microbiology and immunology*, *41*(10), 805-808.
- Kita, Y., & Wirth, T. (2016). *Hypervalent iodine chemistry* (Vol. 373). T. Wirth (Ed.). Cham: Springer International Publishing.
- Kochevar, I. E. (2004). Singlet oxygen signaling: from intimate to global. *Science's STKE*, *2004*(221), pe7-pe7.
- Kuerban, A., Al-Malki, A. L., Kumosani, T. A., Sheikh, R. A., Al-Abbasi, F. A. M., Alshubaily, F. A., ... & Salama Moselhy, S. (2020). Identification, protein antiglycation, antioxidant, antiproliferative, and molecular docking of novel bioactive peptides produced from hydrolysis of *Lens culinaris*. *Journal of Food Biochemistry*, *44*(12), e13494.
- Lam, K. W., Wang, L., Hong, B. S., & Treble, D. (1993). Purification of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase from bovine retina. *Current eye research*, *12*(1), 9-15.
- Limón-Pacheco, J., & Gonsebatt, M. E. (2009). The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *674*(1-2), 137-147.
- Lingappan, K. (2018). NF-κB in oxidative stress. *Current opinion in toxicology*, *7*, 81-86.
- Liu, I. C., & Callo, N. (1997). Obtención de la hesperidina de la cáscara de naranja. *Revista de Química*, *11*(1), 105-108.
- Lobanov, A. V., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2009). Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, *1790*(11), 1424-1428.

- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118.
- Maddu, N. (2019). Diseases related to types of free radicals. In *Antioxidants*. Rijeka, Croatia: IntechOpen.
- Martínez-Flórez, S., González-Gallego, J., Culebras, J. M., & Tuñón, M. (2002). Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición hospitalaria*, 17(6), 271-278.
- Martín-Fernández, B., & Gredilla, R. (2018). Estrés oxidativo mitocondrial y envejecimiento cardíaco. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 30(2), 74-83.
- Mathi, P., Nikhil, K., Ambatipudi, N., Roy, P., Bokka, V. R., & Botlagunta, M. (2014). In-vitro and in-silico characterization of Sophora interrupta plant extract as an anticancer activity. *Bioinformation*, 10(3), 144.
- Matus, P., & Oyarzún, M. (2019). Impacto del Material Particulado aéreo (MP 2, 5) sobre las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en niños: estudio caso-control alterno. *Revista chilena de pediatría*, 90(2), 166-174.
- Menzel, D. B. (1976). The role of free radicals in the toxicity of air pollutants (nitrogen oxides and ozone). *Free radicals in biology*, 2, 181-202.
- Miquel, J., Economos, A. C., Fleming, J., & Johnson Jr, J. E. (1980). Mitochondrial role in cell aging. *Experimental gerontology*, 15(6), 575-591.
- Miriyala, S., Spasojevic, I., Tovmasyan, A., Salvemini, D., Vujaskovic, Z., Clair, D. S., & Batinic-Haberle, I. (2012). Manganese superoxide dismutase, MnSOD and its mimics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(5), 794-814.
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, 20(7), 1126-1167.
- Mondola, P., Damiano, S., Sasso, A., & Santillo, M. (2016). The Cu, Zn superoxide dismutase: not only a dismutase enzyme. *Frontiers in physiology*, 7, 594.
- Moura, F. C. S., Cechinel-Filho, V., Greco, F. A., Venzon, L., Meurer, M. C., dos Santos França, T. C., ... & da Silva, L. M. (2021). Taxifolin and gastro-adhesive microparticles containing taxifolin promotes gastric healing in vivo, inhibits Helicobacter pylori in vitro and proton pump reversibly in silico. *Chemico-Biological Interactions*, 339, 109445.

- Możdżeń, E., Babińska, I., Wójcikowski, J., & Antkiewicz-Michaluk, L. (2019). 1-Methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline—The toxicological research on an exo/endogenous amine with antidepressant-like activity—In vivo, in vitro and in silico studies. *Pharmacological Reports*, 71(6), 1140-1146.
- Nascimento, J. E. T. D., Rodríguez, A. L. M., Lisboa, D. S. D., Liberato, H. R., Falcão, M. J. C., da Silva, C. R., ... & de Moraes, S. M. (2018). Chemical composition and antifungal in vitro and in silico, antioxidant, and anticholinesterase activities of extracts and constituents of *Ouratea fieldingiana* (DC.) Baill. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Nolfi-Donagan, D., Braganza, A., & Shiva, S. (2020). Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox biology*, 37, 101674.
- Ocejo, D. P. (2019). Especies reactivas de oxígeno: papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica Reactive oxygen species: role in vascular function and in metabolic disease-associated endothelial dysfunction. *An Real Acad Farm*, 85(4), 288-300.
- Olivares-Corichi, I. M., Ceballos, G., Ortega-Camarillo, C., Guzman-Grenfell, A. M., & Hicks, J. J. (2005). Reactive oxygen species (ROS) induce chemical and structural changes on human insulin in vitro, including alterations in its immunoreactivity. *Front Biosci*, 10, 838-843.
- Olszewer, E., & Carter, J. P. (1988). EDTA chelation therapy in chronic degenerative disease. *Medical Hypotheses*, 27(1), 41-49.
- Olugbodi, J. O., Tincho, M. B., Oguntibeju, O. O., Olaleye, M. T., & Akinmoladun, A. C. (2019). *Glyphaea brevis*—in vitro antioxidant and in silico biological activity of major constituents and molecular docking analyses. *Toxicology in Vitro*, 59, 187-196.
- Ozgen, S., Kilinc, O. K., & Selamoğlu, Z. (2016). Antioxidant activity of quercetin: a mechanistic review. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 4(12), 1134-1138.
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical reviews*, 9(2), 91-102.

- Palsson, B. (2000). The challenges of in silico biology. *Nature biotechnology*, 18(11), 1147-1150.
- Pang, X., Fu, W., Wang, J., Kang, D., Xu, L., Zhao, Y., ... & Du, G. H. (2018). Identification of estrogen receptor α antagonists from natural products via in vitro and in silico approaches. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
- Pedraza Chaverri, J., & Cárdenas Rodríguez, N. (2006). Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes. Aspectos básicos. *Educación química*, 17(2), 164-173.
- Pelster, L. N., & Minteer, S. D. (2012). Ubiquinol-cytochrome c reductase (Complex III) electrochemistry at multi-walled carbon nanotubes/Nafion modified glassy carbon electrodes. *Electrochimica acta*, 82, 214-217.
- Pennathur, S., Wagner, J. D., Leeuwenburgh, C., Litwak, K. N., & Heinecke, J. W. (2001). A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(7), 853-860.
- Pensak, D. A. (1989). Molecular modelling: scientific and technological boundaries. *Pure and Applied Chemistry*, 61(3), 601-603.
- Piñero, J., Furlong, L. I., & Sanz, F. (2018). In silico models in drug development: where we are. *Current Opinion in Pharmacology*, 42, 111-121.
- Pirvu, L., Stefaniu, A., Neagu, G., & Pintilie, L. (2022). Studies on Anemone nemorosa L. extracts; polyphenols profile, antioxidant activity, and effects on Caco-2 cells by in vitro and in silico studies. *Open Chemistry*, 20(1), 299-312.
- Ponnulakshmi, R., Shyamaladevi, B., Vijayalakshmi, P., & Selvaraj, J. (2019). In silico and in vivo analysis to identify the antidiabetic activity of beta sitosterol in adipose tissue of high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic experimental rats. *Toxicology mechanisms and methods*, 29(4), 276-290.
- Prakash, M., Upadhyaya, S., & Prabhu, R. (2004). Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 64(6), 599-604.
- Prieto Ocejo, D. (2019). Reactive oxygen species: role in vascular function and in metabolic disease-associated endothelial dysfunction. *An Real Acad Farm [Internet]*, 89(4), 288-300.

- Pryor, W. A., Houk, K. N., Foote, C. S., Fukuto, J. M., Ignarro, L. J., Squadrito, G. L., & Davies, K. J. (2006). Free radical biology and medicine: it's a gas, man!. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291(3), R491-R511.
- Rajendran, P., Maheshwari, U., Muthukrishnan, A., Muthuswamy, R., Anand, K., Ravindran, B., ... & Chung, W. J. (2021). Myricetin: Versatile plant based flavonoid for cancer treatment by inducing cell cycle arrest and ROS–reliant mitochondria-facilitated apoptosis in A549 lung cancer cells and in silico prediction. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476(1), 57-68.
- Ralph, S. J., Moreno-Sánchez, R., Neuzil, J., & Rodríguez-Enríquez, S. (2011). Inhibitors of succinate: quinone reductase/Complex II regulate production of mitochondrial reactive oxygen species and protect normal cells from ischemic damage but induce specific cancer cell death. *Pharmaceutical research*, 28(11), 2695-2730.
- Ramnath, M. G., Thirugnanasampandan, R., NagaSundaram, N., & Bhuvaneshwari, G. (2018). Molecular Docking and Dynamic Simulation Studies of Terpenoids of *I. wightii* (Benth) H. Hara against Acetylcholinesterase and Histone Deacetylase3 Receptors. *Current Computer-Aided Drug Design*, 14(3), 234-245.
- Riverón Forment, G., Arencibia Faife, J., Fernández Díaz, I. D. L. M., del Castillo Martín, N. P., Gutiérrez Gutiérrez, R., Pandolfi Blanco, A., ... & Villalba Rodríguez, L. (2014). Marcadores de estrés oxidativo y genotoxicidad en trabajadores cubanos con exposición ocupacional prolongada al mercurio. *Rev. cuba. salud trabajo*.
- Roberts, L. J., & Morrow, J. D. (2002). Products of the isoprostane pathway: unique bioactive compounds and markers of lipid peroxidation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 59(5), 808-820.
- Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A. B., Hafeman, D. G., & Hoekstra, W. (1973). Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179(4073), 588-590.
- Sahu, R., Kar, R. K., Sunita, P., Bose, P., Kumari, P., Bharti, S., ... & Pattanayak, S. P. (2021). LC-MS characterized methanolic extract of *Zanthoxylum armatum* possess anti-breast cancer activity through nrf2-keap1 pathway: An in-silico, in-vitro and in-vivo evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, 269, 113758.

- Salido, F. P., & Fernández, J. J. R. (2002). Influencia de los radicales libres en el envejecimiento celular. *Offarm*, 21(7), 96-100.
- Samy, M. N., Gomaa, A. A. R., Attia, E. Z., Ibrahim, M. A., Desoukey, S. Y., & Kamel, M. S. (2022). Flavonoids of *Zinnia elegans*: Chemical profile and, in vitro antioxidant and in silico anti-COVID-19 activities. *South African Journal of Botany*, 147, 576-585.
- Sánchez-Valle, V., & Méndez-Sánchez, N. (2018). Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Médica Sur*, 20(3), 161-168.
- Sanfey, H., Bulkley, G. B., & Cameron, J. L. (1985). The pathogenesis of acute pancreatitis. The source and role of oxygen-derived free radicals in three different experimental models. *Annals of surgery*, 201(5), 633.
- Saran, M., Michel, C., Stettmaier, K., & Bors, W. (2000). Arguments against the significance of the Fenton reaction contributing to signal pathways under in vivo conditions. *Free radical research*, 33(5), 567-579.
- Schulze, P. C., Yoshioka, J., Takahashi, T., He, Z., King, G. L., & Lee, R. T. (2004). Hyperglycemia promotes oxidative stress through inhibition of thioredoxin function by thioredoxin-interacting protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279(29), 30369-30374.
- Seiler, A., Schneider, M., Förster, H., Roth, S., Wirth, E. K., Culmsee, C., ... & Conrad, M. (2008). Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent-and AIF-mediated cell death. *Cell metabolism*, 8(3), 237-248.
- Seiler, A., Schneider, M., Förster, H., Roth, S., Wirth, E. K., Culmsee, C., ... & Conrad, M. (2008). Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent-and AIF-mediated cell death. *Cell metabolism*, 8(3), 237-248.
- Siddiqa, A., Tajammal, A., Irfan, A., Munawar, MA, Azam, M. y Basora, MAR (2021). Síntesis, antioxidante, in silico e investigación computacional de hidroxicalconas, hidroxiflavanonas e hidroxiflavindogenidas cloro-sustituidas derivadas de 2,5-dihidroxiacetofenona. *Revista de Estructura y Dinámica Biomolecular*, 1-13.
- Sotomayor, M., & Schulten, K. (2007). Single-molecule experiments in vitro and in silico. *Science*, 316(5828), 1144-1148.
- Sun, Y., Kaksonen, M., Madden, D. T., Schekman, R., & Drubin, D. G. (2005). Interaction of Sla2p's ANTH domain with PtdIns (4, 5) P2 is important for actin-dependent endocytic internalization. *Molecular biology of the cell*, 16(2), 717-730.

- Sundaravadivelu, S., Raj, S. K., Kumar, B. S., Arumugamand, P., & Rangunathan, P. P. (2019). Reverse screening bioinformatics approach to identify potential anti breast cancer targets using thymoquinone from nutraceuticals Black Cumin Oil. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 19(5), 599-609.
- Sunde, R. A., & Hadley, K. B. (2010). Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (Gpx4) is highly regulated in male turkey poult and can be used to determine dietary selenium requirements. *Experimental Biology and Medicine*, 235(1), 23-31.
- Suzuki, M., Tanaka, S., Suzuki, K., Kitahora, T., Masaoka, T., Suzuki, H. y Hibi, T. (2008). El estrés oxidativo persistente en la mucosa del cuerpo es evocado por el tratamiento a largo plazo de pacientes infectados con H. pylori con inhibidores de la bomba de protones. *Hepato-gastroenterología* , 55 (81), 138-141.
- Tuero, B. B. (2000). Funciones de la vitamina C en el metabolismo del colágeno. *Rev Cubana Aliment Nutr*, 14(1), 46-54.
- Tunnisa, F., Faridah, D. N., Afriyanti, A., Rosalina, D., Syabana, M. A., Darmawan, N., & Yuliana, N. D. (2022). Antioxidant and antidiabetic compounds identification in several Indonesian underutilized Zingiberaceae spices using SPME-GC/MS-based volatilomics and in silico methods. *Food Chemistry: X*, 14, 100285.
- Valverde, S. S., Santos, B. C. S., de Oliveira, T. B., Gonçalves, G. C., & de Sousa, O. V. (2021). Solidagenone from *Solidago chilensis* Meyen inhibits skin inflammation in experimental models. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 128(1), 91-102.
- Veloso, R. V., Shamim, A., Lamarrey, Y., Stefani, H. A., & Sciani, J. M. (2021). Antioxidant and anti-sickling activity of glucal-based triazoles compounds—An in vitro and in silico study. *Bioorganic Chemistry*, 109, 104709.
- Virgili, R. O., & Taboada, J. M. V. (2006). *Genoma humano. Nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento* (Vol. 2). Edicions Universitat Barcelona.
- Vogel, R., Nijtmans, L., Ugalde, C., van den Heuvel, L., & Smeitink, J. (2004). Complex I assembly: a puzzling problem. *Current opinion in neurology*, 17(2), 179-186.
- Wiegman, C. H., Li, F., Ryffel, B., Togbe, D., & Chung, K. F. (2020). Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Immunology*, 1957.

- Wilkinson, F., Helman, W. P., & Ross, A. B. (1995). Rate constants for the decay and reactions of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution. An expanded and revised compilation. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 24(2), 663-677.
- Winterbourn, C. C., Kettle, A. J., & Hampton, M. B. (2016). Reactive oxygen species and neutrophil function. *Annual review of biochemistry*, 85, 765-792.
- Wirth, C., Brandt, U., Hunte, C., & Zickermann, V. (2016). Structure and function of mitochondrial complex I. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1857(7), 902-914.
- Xu, M., Wang, J., Zhang, X., Yan, T., Wu, B., Bi, K., & Jia, Y. (2020). Polysaccharide from *Schisandra chinensis* acts via LRP-1 to reverse microglia activation through suppression of the NF- κ B and MAPK signaling. *Journal of Ethnopharmacology*, 256, 112798.
- Yokoi, M., Yamagishi, S. I., Takeuchi, M., Ohgami, K., Okamoto, T., Saito, W., ... & Ohno, S. (2005). Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 89(6), 673-675.
- Zelelew, D., Endale, M., Melaku, Y., Demissie, T. B., Ombito, J. O., & Eswaramoorthy, R. (2022). ZnO Nanoparticle-Assisted Synthesis of Thiazolo [3, 2- α] Pyrimidine Analogs: Antibacterial and Antioxidant Activity, In Silico Molecular Docking, and ADMET Prediction Study. *Journal of Chemistry*, 2022.

Cuernavaca, Morelos a 3 de noviembre de 2022

DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES
P R E S E N T E.

Por este conducto, los catedráticos suscritos comunicamos a Usted, que hemos revisado el documento que presenta el Pasante de Biólogo: **MARIO ALBARRÁN MEDINA**, con el título del trabajo: **RECOPIACIÓN DE BLANCOS MOLECULARES ANTIOXIDANTES ESTUDIADOS EN MODELOS IN SILICO.**

En calidad de miembros de la comisión revisora, consideramos que el trabajo reúne los requisitos para optar por la Modalidad de Titulación por Tesis Profesional por Etapas como lo marca el artículo 26° del Reglamento de Titulación Profesional vigente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

A T E N T A M E N T E
Por una humanidad culta

JURADO REVISOR

PRESIDENTE: DRA. MARIA LUISA TERESA VILLARREAL
ORTEGA

SECRETARIO: BIOL. ALICIA QUEVEDO MALDONADO

VOCAL: DR. NAHIM SALGADO MEDRANO

SUPLENTE: DRA. MA. LUISA DEL CARMEN GARDUÑO
RAMIREZ

SUPLENTE: DR. ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA

FIRMA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMIREZ | Fecha:2022-11-04 17:27:26 | Firmante

a6XlgxG4KtJOMoe0+0qQKxDnuTc1mf/ckHuYWUXDvoXM0lvxl/NWAWLkfg9SjBcSzi6A6wXpzPWOSQnMnL0Qjw+0E+AJZnh0+3wW2j5fT0NlcvKMZ2ugjJTeVb8EihXNrgU1yeWXNGCUpy6swr/6QWAK+YBWmydmEBnARSoEqGvZOXDQGHlof82OVcjKe7o65x7HJs61leEW59L/TZOcJAqt7DIRB8aD7somiZ6YfB5byauTFC1nN8KyAzNPg1+z8j/ybUDrbX6GVG8cNu9Vji/9nwa+qq+XQ1Pv6QoUK23d9V7aQLoFYmM2H9mf7t/TuxWFBaVylNjdQF4tQ==

MARIA LUISA TERESA VILLARREAL ORTEGA | Fecha:2022-11-05 22:27:23 | Firmante

WGwqRLVKtaKcoySKggcYhX41hGa6wWDDujLDNeE/twKXWZmnOBoRfTJnQZgtjd0Kk3/pz1PGf/6hu+HDPz9R95uglA2Smc1/dQy9JcZ31lqHk0ewp3wO9YmtxWYn7+wJfvW/fggvDMGZ5CU9bxfEtk4SietlBWWJG8ST/x9gDYWXzubrFydhKBu9X+rDTu6hzepeTVbXkzzG6Nr2TWVXGqL9kHCPvADbujbHVmyJ1qfUHzUoFvXHZ2E1XZAJhbA44K/MHZZdrZu5CJG4M+ST/eYUD8KYHCLGTFUvY2gS48zCQRbOUMT09/2likMGBpZYs6sD5UTkVvEFcnrD2Y9g==

ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA | Fecha:2022-11-07 16:25:07 | Firmante

CKH5FwAawaytopCAZ9jkwgAAZer17sDP1QiWzKJrnmTxAntyHLiy6pPAkqHiAVDiqzWQpJvNCJfDrs8Z0i1gGiLL4HHcQDRDolJinAkkFuZLVsdqYzSg0YIsYctQo0t7TBAIXEbrTICuhtBs539yCmQsFsuEsDYrU6fOu89nTVrhD1FLxiXPglrottbZseT0POQaC66G+hPtCO2vt0pA22slJUAp2a7b+J6BUEEIA3rk2uAgd+paPlq2usQPIetA+GV35RcuLo6+iJ3496cvYRUE+b4RdNv105H14Hqkb8ZsqxLWdEPimEpBif6MtzsYHltgkA9NQThQ3TKvULJmVXwg==

NAHIM SALGADO MEDRANO | Fecha:2022-11-11 15:28:40 | Firmante

Tj/f64dVHmqh4wqyBu4z9KM7+NGhmruFmQumBZiX+QzhsmtWJBSPi8WFFmwHoK6UqmypEw+b9SdtHkJZWMLpwWTdV6+B8Jf4rGVITHACc0l8az5z37k29NIyu0+uwYoiRr4bvj1nOz2agDxeAubtELwm2GwNFWI3Z4InbjtK9YQaNWdB+01/is7XmqNoTo6+g+Q131PkXPXLABU0vLA1SuO84QXhhJ/I9THqdPvH3GcG+UJzkeOEua2VCxjFzW3ReOwBhOWHaVP7eMCUlrLWlgsV4yhyBBi42Jsblo/uRE3uKpNjh/Oi8s0rrujO3ktG/DLvf2okrCPyS4uw==

ALICIA QUEVEDO MALDONADO | Fecha:2022-11-11 18:34:41 | Firmante

VCMkCF2uXGUTqMZ1aDavZMW2tWkHROXTjaXZEgefVsAETw9JRv8AaxWICtygz1SFOHfudChTtYOkq+6vX2xkAWCXo/vxAjo4Fsf75zBDsSoyHqoHJ12T1VyTXDGKAsBIVJTqRzfd/TCTESYqDgjRyYVEz9Q2xR+cQccmSfCAYssv6hgjauCaMr21ge1YIY/KPxgehmxg4f3ay/CU90Mo8KTibgwzjafWcgTJpbvn8WgE/poyk8r5+WCBqm4aGvgMh9KzBYHPsPPSGR8BwAoVtBf0heFUm744FOTy9snokvB3rJ9S7uxsU3yR1yUDst/6uNa2uNAyVd8qhs0HPNVw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



WR28YsuCH

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/LP9VYinzL3C2NjotOs6qR10mZWGLfvu>

