

Del odio al amor, una historia so

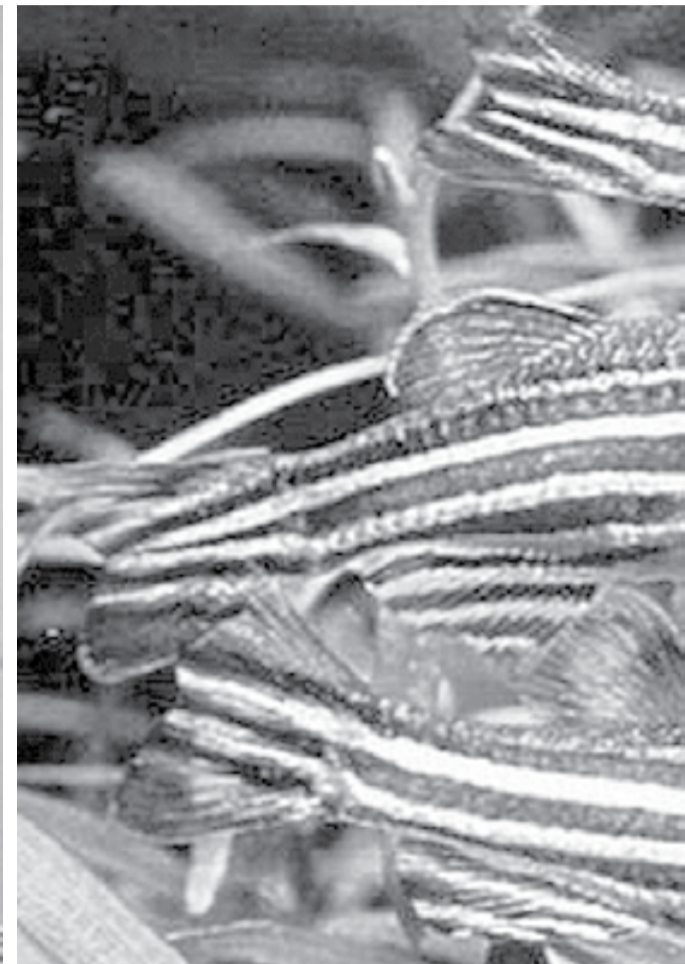
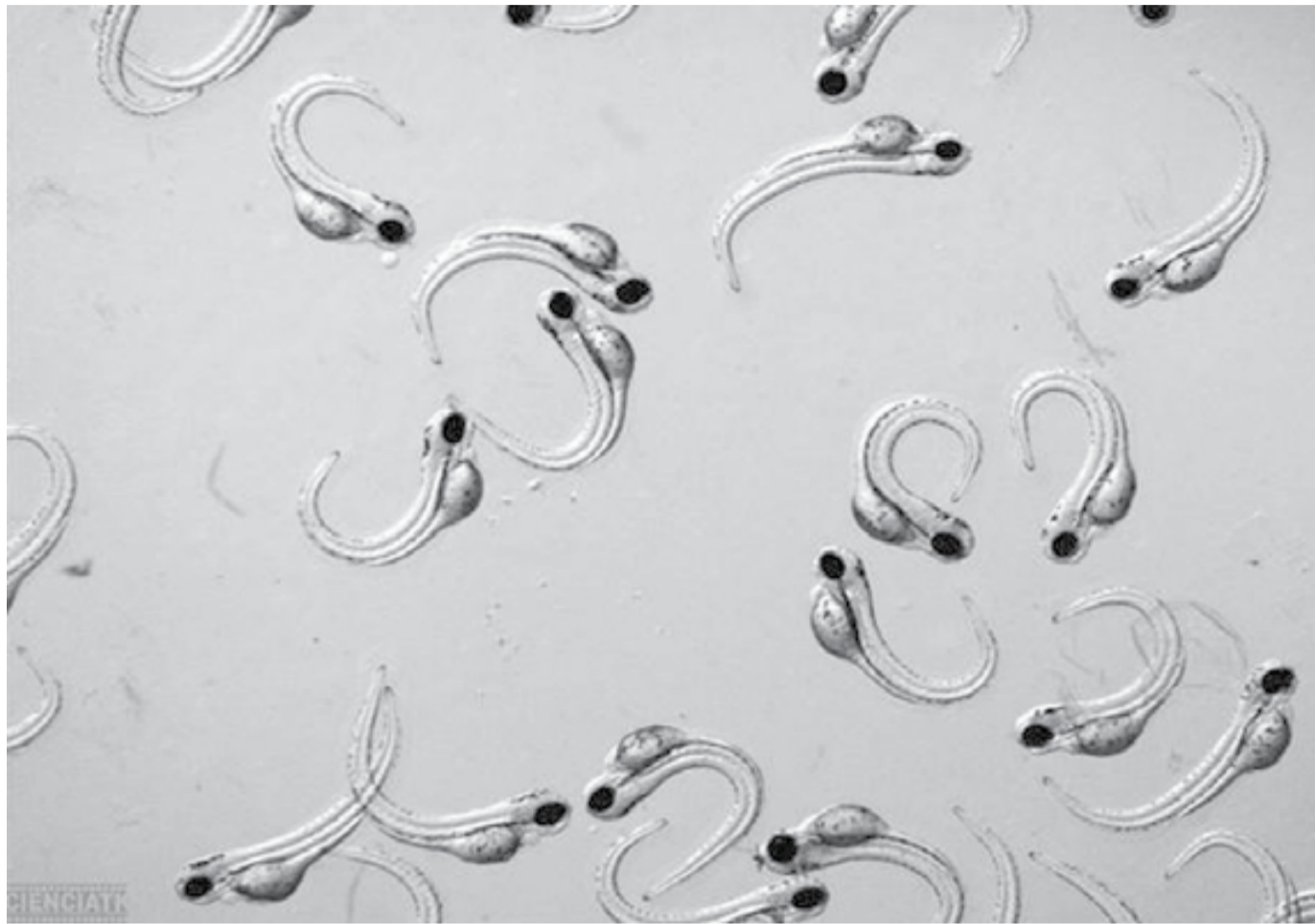


Figura 1 El pez zebra se ha convertido en un modelo experimental muy adecuado para muchos laboratorios de investigación de *genética* y *biología del desarrollo*, en buena parte debido a la gran similitud genética que guarda con los humanos y en parte también por la transparencia de los embriones, su alta capacidad reproductiva y su rápido desarrollo.

M. en C. Mario Mendieta Serrano y Dr. Enrique Salas Vidal
Instituto de Biotecnología, UNAM
Contacto: esalas@ibt.unam.mx

El M. en C. Mendieta Serrano realiza estudios de doctorado en Ciencias Bioquímicas bajo la dirección del Dr Salas Vidal, en un proyecto relacionado con expresión de proteínas durante el desarrollo embrionario del pez cebra. El Dr Salas Vidal es Investigador Titular del IBt con licenciatura en Biología, y Maestría y Doctorado dentro del Programa de Investigación Biomédica Básica de la UNAM. Este artículo fue publicado en el número 5 de la revista "Biotecnología en Movimiento" órgano de divulgación del Instituto de Biotecnología de la UNAM (<https://biotecnologiaibtunam.files.wordpress.com/2016/06/2revista-bm5.pdf>). Agradecemos al Comité Editorial de la Revista el haber aceptado la publicación del artículo en este espacio. Presentación: Agustín López Munguía.

El estrés oxidativo: el oxígeno en la Tierra

El estrés oxidativo es un tema habitual tanto, que encontramos información al respecto en productos de uso cotidiano como alimentos y cosméticos que generalmente lo presentan como ¡el malo de la película!- Es cierto que desde su descubrimiento, hace ya muchos años, se encontró que cuando las células acumulan moléculas derivadas del oxígeno, entran en el estado que ahora

conocemos como estrés oxidativo. En este estado ocurre la oxidación de diferentes componentes celulares, lo que puede provocar el envejecimiento o incluso la muerte celular, y cuyos efectos están asociados a diversas enfermedades humanas. Por lo anterior, podemos pensar que el estrés oxidativo ¡sí podría ser el malo de la película!, algo digno de odiar. Pero, ¿son siempre negativos los efectos del estrés oxidativo?

La historia del estrés oxidativo es muy larga, tan larga que ahora nos remontaremos a los inicios de la vida en la tierra, la cual se considera que surgió hace aproximadamente cuatro mil millones de años. En ese entonces la Tierra era muy diferente, ya que prácticamente no existía oxígeno libre en la atmósfera. En ese ambiente se formaron los compuestos que dieron origen a los primeros organismos unicelulares (como las bacterias). Pero fue sino hasta hace unos dos mil millones de años que se hicieron evidentes los efectos ambientales de la fotosíntesis, lo que representó una novedad biológica que cambió dramáticamente el rumbo de la historia de la vida en la Tierra. La fotosíntesis, junto con algunos eventos geológicos, incrementaron la concentración del oxígeno en la atmósfera terrestre causando uno de los primeros eventos de "contaminación" a escala global, conocido como el "gran evento de oxidación", que fue tan grande que todavía podemos encontrar evidencias a nivel geológico.

Respiración y muerte celular

Los organismos que se adaptaron al ambiente oxidante "triumfaron", dando origen a los organismos aerobios, es decir, aquellos organismos que pueden vivir y crecer en presencia de oxígeno; mientras que otros menos afortunados tuvieron que refugiarse en sitios carentes de oxígeno (anaerobios). Los sobrevivientes a estas nuevas circunstancias evolucionaron y consiguieron aprovechar tanto al oxígeno como a sus derivados. Una primera forma de aprovechamiento fue el surgimiento de la respiración, por la cual los organismos aerobios (incluyendo a los humanos) utilizan el oxígeno para convertir la energía química en muchos compuestos presentes en los alimentos en compuestos intermediarios en los que es almacenada, para así poder utilizarla posteriormente en cualquier proceso metabólico y fisiológico que realizan para mantenerse con vida.

Sin embargo, "vivir" en presencia del oxígeno representa una paradoja, ya que por un lado, el oxígeno optimiza la recuperación de la energía contenida en los alimentos, pero al mismo tiempo, da lugar a moléculas como el superóxido y el peróxido de hidrógeno H_2O_2 , también llamado "agua oxigenada" (en efecto, un derivado del oxígeno muy utilizado para desinfectar heridas o para decolorar el cabello-) que son parcialmente responsables del "estrés oxidativo" al cual están expuestas las células. Afortunadamente de forma paralela, los seres vivos desarrollaron diferentes mecanismos "antioxidantes", algunos basados en reacciones

enzimáticas, encargadas de inactivar gran parte la variedad de compuestos oxidantes.

El oxígeno y sus derivados son tan importantes para la vida, que se ha encontrado una correlación entre el incremento del oxígeno atmosférico y la evolución de los organismos pluricelulares (hongos, plantas y animales). De hecho no hay fósiles pertenecientes a estos organismos previos a la aparición de oxígeno en la Tierra. Incluso hay evidencia de que el peróxido de hidrógeno y otros oxidantes, participan en funciones celulares fundamentales en el desarrollo embrionario de organismos pluricelulares como los animales. Entonces también hay motivos para "amar" al estrés oxidativo, ya que permite la existencia de los organismos multicelulares, incluyéndonos a los humanos. Aun así, existe confusión sobre el estrés oxidativo, en parte debido a que su definición es bastante ambigua, tanto que aún en la literatura científica se debate sobre una definición más precisa: una discusión que lleva poco más de treinta años desde que se descubrió. No ahondaremos en el debate, pero es importante considerar que el estrés oxidativo no es un fenómeno absoluto que se pueda medir con respecto a una referencia como la temperatura o el pH. Más bien es un fenómeno relativo, en el que la relación entre la producción de moléculas oxidantes y la actividad antioxidante puede llegar a desbalancearse, favoreciendo la acumulación de compuestos oxidantes. El desbalance puede llegar a ser muy

obre el estrés oxidativo



tudiamos las causas por las cuales podemos "amarlo". Y es que nos interesa entender los mecanismos que lo controlan, debido a su relevancia en el desarrollo embrionario de animales, preguntándonos al mismo tiempo si lo que hemos encontrado en el desarrollo del pez y de otros organismos, también nos sucedió cuando fuimos gestados en el vientre materno.

El lector entenderá también los permanentes llamados a no caer en la tentación de consumir antioxidantes en exceso y fuera de una re-

comendación médica especializada, para no afectar el sutil equilibrio oxidativo que nuestras células requieren, muy particularmente durante el embarazo.

El trabajo de investigación que dio lugar a este artículo se publicó en:

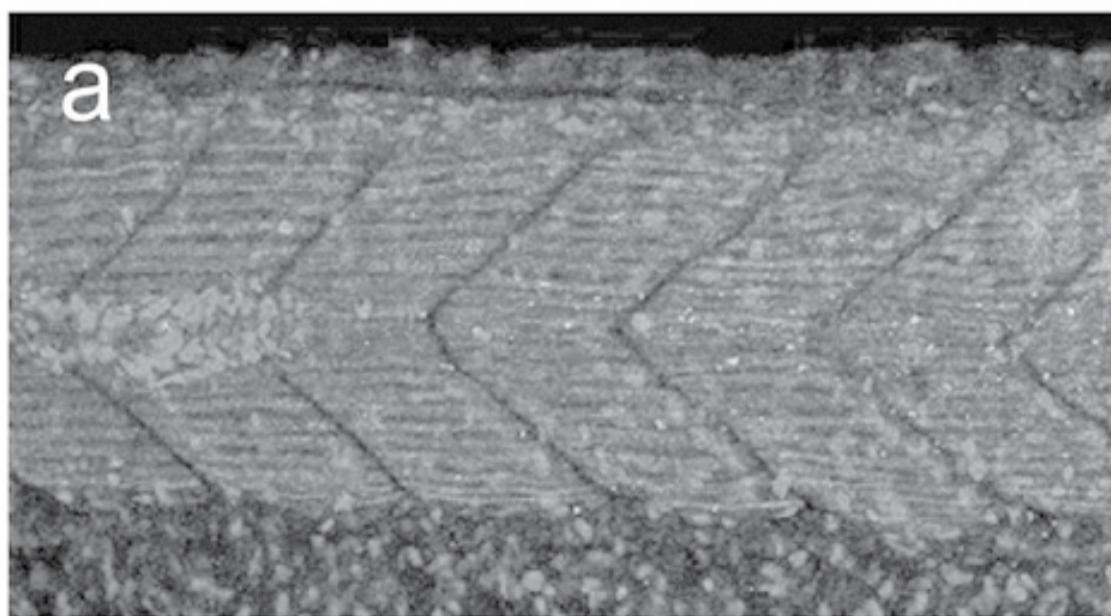
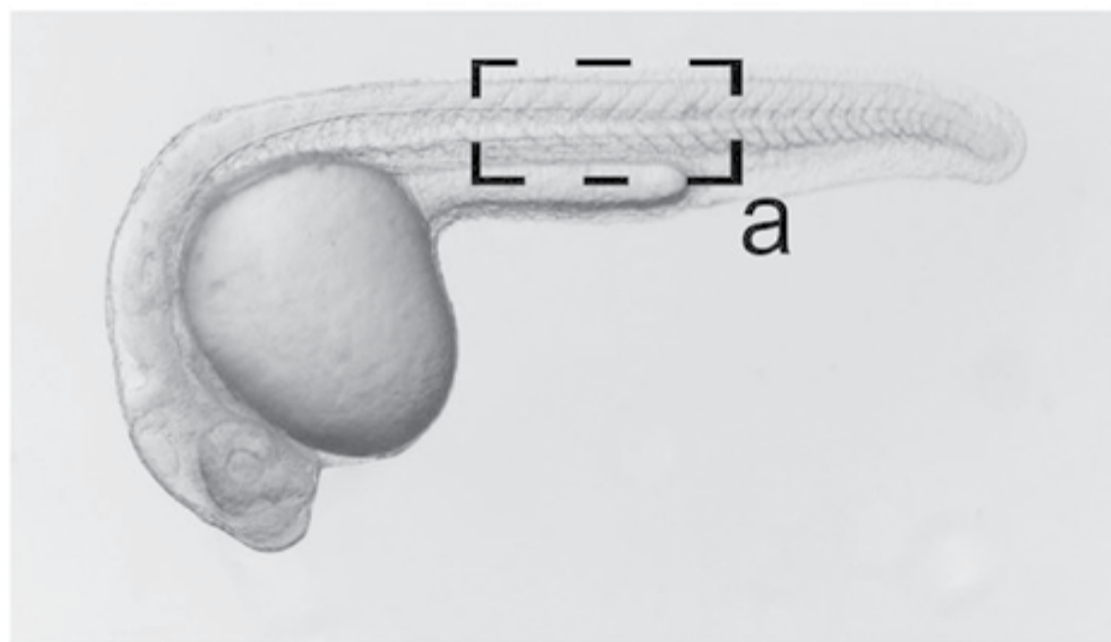
Mario A. Mendieta-Serrano, Denhi Schnabel, Hilda Lomeli, Enrique Salas-Vidal. 2015. Spatial and temporal expression of zebrafish glutathione peroxidase 4 a and b genes during early embryo development. *Gene Expression Patterns*, 19, 98-107.

grande, pasando por todos los estados intermedios posibles entre estos dos extremos. Normalmente cuando la acumulación de agentes oxidantes es muy grande ocurre un tipo de muerte celular muy violenta, ya que las células prácticamente revientan. A este fenómeno se le conoce como **necrosis**. En cambio, los estados de estrés oxidativo bajo e intermedios son no solo tolerados por la célula, sino que inducen respuestas de proliferación, migración y diferenciación celular. El estrés oxidativo moderado es incluso un mecanismo que induce la muerte, pero una muerte controlada, evento conocido como **apoptosis**.

Estrés oxidativo: ¿cuándo y para qué?

A partir de esta información surgen varias interrogantes a propósito del estrés oxidativo: ¿qué controla el nivel de estrés oxidativo? ¿hay estrés oxidativo durante el desarrollo embrionario? ¿será importante en este proceso? Estas son algunas de las preguntas que estamos abordando en el laboratorio. De momento les podemos contar que recientemente reportamos un estudio en el que analizamos en dónde y cuándo se produce una de las enzimas antioxidantes más importantes llamada **glutación peroxidasa 4**, a la que llamaremos simplemente GPx4, encargada de descomponer al peróxido de hidrógeno. Para el estudio de esta enzima usamos al **pez cebra** como modelo de estudio (Figura 1).

Al comenzar el estudio de GPx4 pensamos encontrarla en todas las células del pez cebra en plena actividad para evitar los efectos tóxicos del oxidante, ya que todas las células respiran y en todas se producen derivados del oxígeno. Sin embargo, la localización de GPx4 resultó ser muy interesante ya que es muy dinámica, y cambia dependiendo de la etapa del desarrollo en la que se encuentra el pez (figura 2). Nuestros estudios sugieren que la GPx4 es empleada por la célula para limitar la presencia de derivados del oxígeno en ciertos tejidos, pero que mediante su ausencia, se permite su acumulación en regiones específicas, lo que afecta el comportamiento celular y el desarrollo embrionario. De ahí que nuestra relación con el estrés oxidativo puede ser una relación de "amor" y "odio" de la que actualmente es-



■ Núcleos

■ GPx4

Figura 2. En tan sólo 30 horas de desarrollo del embrión del pez cebra, se reconocen estructuras como cabeza, ojo y cola (arriba). El recuadro inferior presenta una ampliación de la cola (a) que fue teñida con colorante fluorescente rojo para visualizar los núcleos de las células, mientras que la proteína de interés GPx4 se tiñó con fluorescencia verde, con la que se observa su localización en las fibras musculares.