



## ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO. EL ROL DE LAS MITOCONDRIAS Y LOS RADICALES LIBRES

**Autores:** Annier Jesús, Fajardo Quesada<sup>1</sup>, María de los Ángeles, Licea Gonzalez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Primer Año de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley,

<sup>2</sup> Estudiante de Segundo Año de Medicina, Alumna Ayudante de Cardiología, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa.

Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba.

[annierfq01@gmail.com](mailto:annierfq01@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** en la búsqueda del motivo del envejecimiento biológico han surgido numerosas teorías como la de los radicales libres, esto ha ubicado a las mitocondrias en muchos estudios por su implicación en la producción de los mismos. **Objetivo:** describir la incidencia de los radicales libres producidos en las mitocondrias en el envejecimiento celular y biológico. **Métodos:** se hizo una revisión de la literatura más reciente sin restricción lingüística o geográfica en bases de dato como SciELO, y MDPI usando términos afines al tema del manuscrito. Sobre la bibliografía encontrada se realizó una valoración crítica. **Desarrollo:** en las mitocondrias es donde más se producen radicales libres, estos son capaces de alterar todas las biomoléculas y destruirlas, sobre todo las mitocondriales. El uso de antioxidantes muestra ser útil en ralentizar el envejecimiento y enfermedades asociadas al mismo. **Conclusiones:** la teoría primordial que intenta explicar el envejecimiento biológico es la de los radicales libres, aunque cuente con detractores con planteamientos justificados. La implicación de las mitocondrias en el envejecimiento es un hecho y en base a esto se buscan métodos para ralentizar el mismo.



**Palabras clave:** Mitocondrias; Envejecimiento; Radicales Libres; Estrés Oxidativo; Antioxidantes.

## INTRODUCCIÓN

Si bien los procariotas pueden considerarse inmortales, sus primos aparentemente más avanzados, los eucariotas, están todos envueltos en un caparazón más complejo pero mortal. Lo que regula esta mortalidad y controla por qué los humanos envejecen es multifactorial. Una causa atractiva del envejecimiento se remonta a un evento sin testigos que ocurrió hace más de 1.500 millones de años la entrada de un procariota inmortal en una célula eucariota. Esta unión beneficiosa, o simbiogénesis, eventualmente llevaría al procariota invasor a evolucionar hacia lo que ahora llamamos mitocondria. La noción de que la semilla de nuestra mortalidad puede estar relacionada de alguna manera con este improbable matrimonio de más de mil millones de años se ha apreciado durante bastante tiempo.<sup>(1)</sup> Las mitocondrias no solo hacen de "cronómetro celular" sino también desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis celular mediante la regulación del metabolismo energético, la supervivencia y la proliferación celular. La producción de trifosfato de adenosina (ATP) y la generación de metabolitos intermedios son las funciones tradicionales atribuidas a las mitocondrias.<sup>(2)</sup> El alto precio que el eucariota y los organismos pluricelulares tendrían que pagar por tener más energía en menor tiempo sería el envejecimiento.

El envejecimiento es un proceso biológico deletéreo, irreversible, progresivo, intrínseco y universal que con el tiempo ocurre en todo ser vivo, donde cada uno tiene sus propios mecanismos de envejecimiento, ya que tanto las condiciones ambientales (75%) como la genética (25%) influyen en él. Podría también definirse como todas las alteraciones que se producen en un organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte.<sup>(3)(4)</sup>

Para intentar explicar el proceso del envejecimiento de los seres vivos se han propuesto varias teorías, que no deben considerarse excluyentes entre sí, sino complementarias. En 2010 Goldstein y Cassidy las dividieron en dos categorías:



la primera, la de las teorías estocásticas, las cuales señalan que los cambios en el envejecimiento ocurren de manera aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo; en esta se incluye la teoría de los radicales libres, que es probablemente la más estudiada y la de mayor importancia.<sup>(5)</sup>

Desde 1979 se considera que los radicales libres son los causantes del daño generado a las moléculas vitales, propugnando que son responsables de la inestabilidad del genoma. Denham Harman (1956) ya había postulado que el envejecimiento se debe al daño fortuito en los tejidos generado por los radicales libres.<sup>(6)</sup>

En la actualidad la inmortalidad es un sueño utópico, aun así se buscan métodos para no envejecer o al menos frenarlo el mayor tiempo posible. Como para detener el efecto de una consecuencia se debe buscar en su causa, los factores que provocan el envejecimiento son de sobra estudiados en todo el mundo. El auge en estos estudios trae a la luz importantes descubrimientos y teorías, algunos de los cuales presentan discordantes creando incertidumbre en si creer o no en los resultados mostrados.

La teoría de los radicales libre es la que ha ocupado el papel protagónico en los últimos años entre las teorías que intentan responder el por qué envejecemos. Entonces surge el siguiente **problema científico**: ¿Qué relación tienen los radicales libres producidos por las mitocondrias en el envejecimiento celular y biológico? Para resolver esta interrogante se redactó este manuscrito, con el **objetivo** de describir la incidencia de los radicales libres producidos en las mitocondrias en el envejecimiento celular y biológico.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico y descriptivo mediante una revisión bibliográfica exhaustiva usando de manera automatizada el motor de búsqueda Google Académico (<http://www.scholar.google.es>) donde las principales bases de dato utilizadas fueron MDPI y SciELO. La búsqueda no hizo limitación lingüística o geográfica aunque se seleccionaron las publicaciones más recientes y



actualizadas. Los artículos seleccionados se encuentran accesibles y en su mayoría son de acceso gratuito; para los de acceso pagado fue usado el repositorio web Sci-Hub (<http://www.sci-hub.se>) permitido para dichos fines. Se realizó una valoración crítica del contenido encontrado.

Las estrategias de búsqueda incluyeron los términos: envejecimiento, mitocondrias, mitocondrias en la senescencia celular, radicales libre, radicales libres en el envejecimiento y otros términos afines tanto en español como en inglés. Se hizo exclusión de artículos no actualizados y los que no se podían acceder ni siquiera por el repositorio Sci-Hub. Para seleccionar las palabras claves se usó el tesoro Descriptor en Ciencias de la Salud DesCS (<http://www.decs.bvsalud.org>).

El periodo de búsqueda comprendió los meses ente junio y agosto del 2021. Se consultaron 78 artículos, de los cuáles solo fueron escogidos 35 con un 100% de actualización en los últimos 5 años.

## **DESARROLLO**

La mayoría de los mecanismos necesarios para la vida presentan una toxicidad asociada. El metabolismo aerobio, necesario para el metabolismo energético, favorece la formación de radicales libres de oxígeno o especies reactivas de oxígeno (ERO), cuya formación se produce principalmente en las mitocondrias. Estas últimas producen la mayor parte de la energía celular por fosforilación oxidativa, se estima que un 95% de toda la energía celular, y por ende, gran cantidad de ERO.<sup>(7)</sup>

### **Radicales libres – estrés oxidativo**

En bioquímica se considera oxidación a todo proceso en el que ocurre pérdida de electrones, captación de oxígeno o una cesión de hidrógenos, y reducción a aquel otro en el cual se captan electrones o se pierden oxígenos. Todo proceso de oxidación va siempre acompañado de otro de reducción. Un compuesto se transforma en radical libre (RL) cuando pierde o gana un electrón y en la fisión simétrica de los compuestos covalentes, donde cada fragmento retiene un



electrón impar, como acontece típicamente en la lipoperoxidación. Estos pueden originarse por fallas en el proceso mitocondrial de la respiración aeróbica.<sup>(8)(9)</sup>

Los organismos vivos están expuestos a diversos agentes oxidantes y en general, estos oxidantes son de dos tipos: las especies reactivas del oxígeno y las especies reactivas del nitrógeno (ERN) pero son las primeras las más significativas teniendo en cuenta que son producidas endógenamente por las mitocondrias.<sup>(10)</sup> Cada ERO distinto tiene propiedades diferentes. Las especies de oxígeno menos reactivas, como el superóxido y, en particular, el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), participan en la señalización celular, mientras que las especies de oxígeno altamente reactivas, como el radical hidroxilo o el peroxinitrito, pueden dañar todo tipo de moléculas biológicas y provocar daños oxidativos.<sup>(11)</sup>

Hay hasta 11 sitios distintos donde se pueden producir ERO en mitocondrias sin embargo solo tres de estos han demostrado ser relevantes para la producción de ERO in vivo: complejo respiratorio I (NADH: ubiquinona oxidorreductasa), II (succinato deshidrogenasa) y III (Ubiquinol: citocromo c reductasa). Sorprendentemente, el complejo respiratorio IV (citocromo c oxidasa), que reduce el oxígeno al agua, no produce ningún ERO.<sup>(11)</sup>

El estrés oxidativo se define como el desbalance entre ERO/RLN y la capacidad del organismo de contrarrestar sus acciones mediante el sistema de protección antioxidante. Surge por el aumento de ERO/RLN y una disminución de la habilidad de protección antioxidante, caracterizado por la reducción en la capacidad de los sistemas endógenos para combatir los ataques oxidativos dirigido a blancos biomoleculares. Su gravedad se asocia con varias patologías, como enfermedades cardiovasculares, cáncer diabetes y vejez.<sup>(12)</sup>

En condiciones fisiológicas, las ERO están involucradas en procesos como la respuesta inmune, la inflamación, la plasticidad sináptica, la comunicación de célula a célula, la proliferación, la supervivencia en respuesta a señales fisiológicas, autofagia, el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, cuando se producen en exceso, esas moléculas pueden inducir estrés oxidativo, dañar



proteínas y ADN e inducir peroxidación de lípidos, con las estructuras mitocondriales correspondientes como los primeros objetivos de toxicidad.<sup>(13)(14)</sup>

### **Efecto de los radicales libres en las biomoléculas mitocondriales**

Las biomoléculas son muy sensibles a los RL. Las ERO atacan a las proteínas de formas muy diversas, las más comunes son la fragmentación de la proteína, la ruptura de los enlaces peptídicos, así como modificaciones aminoacídicas. El radical hidroxilo es muy reactivo con las proteínas y puede causar modificaciones en casi todos los residuos de aminoácidos, pero en particular los residuos de aminoácidos más susceptibles son tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina, metionina y cisteína, generando radicales en los aminoácidos que pueden iniciar una reacción en cadena o formar entrecruzamientos que terminarán induciendo la ruptura de la cadena, lo que se traduce en una pérdida de la función de la proteína, o en una mayor susceptibilidad a ser degradadas y eliminadas por la célula.<sup>(15)</sup> La ruptura de las proteínas del complejo respiratorio u otras implicadas en la respiración provoca una disminución por parte de las mitocondrias de producir energía en forma de ATP, esto significa biológicamente organismos más lentos o que se cansan con facilidad, una característica de los organismos envejecidos. También la alteración de las proteínas de las membranas tendría serias consecuencias una despolarización de la misma, en caso de los poros, o pérdida de los patrones de señalización y reconocimiento en el caso de las proteínas de reconocimiento.

La molécula de ADN es uno de los blancos principales del ataque por ERO en la célula, ya que sus bases nitrogenadas contienen en su estructura dobles enlaces carbono-carbono que son sitios susceptibles a ser dañados por estas ERO. Las bases heterocíclicas son propensas al daño oxidativo, en particular, la guanina lo que resulta en la formación de 8-hidroxiguanina y 8-hidroxi-2-desoxiguanosina.<sup>(16)(15)</sup> Muchas de estas lesiones presentan efectos mutagénicos o citotóxicos debido al emparejamiento erróneo de las bases, lo que puede dar lugar a mutaciones tras los procesos de replicación del ADN. El daño continuado sobre el ADN puede provocar el bloqueo de los procesos de replicación y transcripción, generando inestabilidad genómica. La inestabilidad del ADN





mitocondrial (ADNmt) se ha considerado especialmente relevante en el proceso de envejecimiento, ya que conlleva disfunción mitocondrial. Los radicales libres generan un gran número de lesiones en el ADNmt, incluyendo bases oxidadas, y roturas simples o dobles de cadena, siendo esta última una de las lesiones del ADN más deletéreas.<sup>(17)</sup> De hecho, la Teoría del Envejecimiento de Radicales Libres Mitocondriales (MFRTA) considera el daño oxidativo del ADNmt como el evento principal que afecta a las proteínas, induciendo su disfunción y aumentando la producción de ERO en un círculo vicioso.<sup>(18)</sup> El ADNmt tiene una tasa de mutación estimada 10 veces mayor que el ADN nuclear, esto podría deberse a su menor capacidad de reparación (tiene mecanismos de reparación muy limitados), su cercanía con la fuente de radicales libres, y a que está densamente empaquetado por la falta de histonas e intrones.<sup>(19)(20)(21)</sup>

El círculo vicioso se establece pues el estrés oxidativo provoca mutaciones en el genoma mitocondrial, la acumulación de mutaciones somáticas en los genes que codifican para las proteínas de la cadena respiratoria o para las que tienen función reguladora conlleva a un deterioro de la fosforilación oxidativa y por ende una disminución de la producción de Adenosin Trifosfato (ATP) y una producción anómala de ERO; lo cual se traduce en un desequilibrio de las defensas antioxidantes que finalmente agravará el estrés oxidativo.<sup>(22)</sup> Todo esto establece una retroalimentación negativa que puede ser desencadenada por la edad, patología o alguna alteración del genoma mitocondrial.

Estudios recientes demuestran que el ADNmt es más resistente a los radicales libres de lo que anteriormente se pensaba. Además, parece haber poco apoyo experimental para la teoría del círculo vicioso,<sup>(23)</sup> aun así la MFRTA sigue siendo la principal teoría que explica el envejecimiento celular y el consecuente envejecimiento biológico.

La Peroxidación lipídica se trata de la destrucción oxidativa de los ácidos grasos que presentan dobles enlaces C-C, en donde las posiciones alílicas son las más reactivas de este tipo de moléculas, las posiciones alílicas son aquellos átomos de carbono con hibridación *sp*<sup>3</sup> que se encuentran unidos a átomos de carbono



con hibridación  $sp^2$  que forman parte de un doble enlace. Es un proceso que consiste en varios pasos: **1** Comienza con la transferencia de un átomo de hidrógeno del ácido graso al radical, produciendo un radical en la molécula lipídica, en la posición donde se encontraba el hidrógeno. **2** Después el oxígeno que se encuentra en los alrededores se une al sitio donde actualmente se encuentra el radical, formando un aducto radical ahora en el oxígeno. **3** Este nuevo radical que ahora está en el oxígeno reaccionará con otro ácido graso neutralizándose a través de la transferencia de un átomo de hidrógeno y generando un nuevo radical lipídico que reaccionará con otra molécula de ácido graso, creando así una reacción en cadena de radicales, que es la forma característica en la que reaccionan los radicales libres.<sup>(15)</sup>

La cantidad de peróxidos lipídicos que llega a formarse en una membrana biológica está determinada por la cantidad de radicales libres que se originan inicialmente y por la propagación de la peroxidación lipídica. Ciertos componentes de la defensa antioxidante de las células restringen la extensión de esta reacción en cadena, siendo incluso en ocasiones capaces de detenerla completamente.<sup>(24)</sup> El tamaño de los organelos también tiende a disminuir por esta misma causa. Debido a la peroxidación de lípidos, la fluidez de la membrana disminuye, lo que conduce a un aumento de la filtración de la misma. Esto facilita la entrada de sustancias que generalmente no pueden cruzar la barrera excepto a través de canales específicos como el  $K^+$  y el  $Ca^{2+}$ . Como consecuencia, estas sustancias mutilan proteínas de membrana, enzimas, receptores, entre otros.<sup>(25)(16)</sup> Hay una pérdida del potencial de membrana que es más notoria en las células con membranas muy excitables como las neuronas y las fibras musculares.

Se sabe que en las células envejecidas hay una baja actividad de antioxidantes, inactivación de las enzimas antioxidantes, acumulación de proteínas oxidadas e incremento en la tasa de producción de  $H_2O_2$  y  $O_2^{\cdot-}$ , en comparación con células jóvenes; en ellas se acumulan gradualmente daños oxidativos a las enzimas mitocondriales y los fosfolípidos de la membrana provocando la alteración de la integridad estructural y funcional de los respirosomas y la ATP sintasa.<sup>(26)(27)</sup> En





la vejez aumenta el número de células envejecidas, sobre todo por aquellas con renovación escasa o nula, por lo que se podría decir que el daño por los RL aumentan con la vejez. Muchas de las enfermedades producidas en esta tienen una explicación en los RL y las biomoléculas que ellos afectan. Como las mitocondrias tienen un papel protagónico en la producción de RL las alteraciones en las mismas tienen repercusión directa sobre el proceso de envejecimiento.

### **Relación disfunción mitocondrial - envejecimiento**

Recientemente, las mitocondrias se han apreciado cada vez más como un centro importante que transmite señales reguladoras adaptativas para controlar una amplia gama de funciones celulares, incluida la inmunidad, la supervivencia y la homeostasis, con fuertes implicaciones en el envejecimiento. Las mitocondrias regulan muchas vías relacionadas con la edad, incluida la senescencia, la respuesta de proteínas desplegadas, la autofagia y la inflamación.<sup>(28)</sup>

Un fenómeno característico se produce en el organismo que van envejeciendo es la disfunción mitocondrial, esta comprende diferentes características que incluyen un reducido contenido mitocondrial, morfología mitocondrial alterada, una reducida actividad de los complejos de la cadena de transporte de electrones, apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial y aumento de la formación de ERO. Las anomalías en el control de calidad mitocondrial o los defectos en la dinámica mitocondrial también se han relacionado con la senescencia. Entre los tejidos afectados por la disfunción mitocondrial se encuentran aquellos con una alta demanda de energía y, por lo tanto, un alto contenido mitocondrial.<sup>(29)(30)</sup>

El nivel de daño del ADN aumenta con la edad. Se ha demostrado que en las neuronas y los astrocitos que envejecen, se produce un número creciente de roturas del ADN monocatenario y bicatenario. Con la edad, el nivel de aberraciones del ADNmt aumenta, lo que conduce a una disfunción mitocondrial y, en consecuencia, a una disminución del funcionamiento de muchos órganos y a la aparición de enfermedades típicas de la vejez como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.<sup>(20)</sup> Lo anterior demuestra una



proporcionalidad directa entre la edad y el deterioro mitocondrial, y una interrogante es muy importante a la hora de analizar la incidencia del deterioro mitocondrial sobre el envejecimiento: ¿las mitocondrias se deterioran por el envejecimiento o es el deterioro mitocondrial causa del envejecimiento? Estas dos posibles situaciones que no son para nada excluyentes han hecho replantearse mucho las ideas que se tienen sobre este proceso, sobre todo porque ambas tienen resultados que apuntan a su favor. También puede darse el caso de que las dos coexistan, de aquí el hecho de no ser excluyentes.

El estrés oxidativo aumenta con la edad y su reducción, al disminuir la concentración de oxígeno o sobreexpresar en fibroblastos primarios la superóxido dismutasa (antioxidante de cobre-zinc), aumenta la vida útil de las células y reduce senescencia in vitro y está demostrado que esta influye en el envejecimiento biológico de los organismos pluricelulares.<sup>(18)(22)</sup> Esto demuestra que independientemente cuál de las dos cuestiones anteriormente planteadas sea la correcta al restablecer el equilibrio entre los RL/antioxidantes, mismo que se ve afectado en la disfunción mitocondrial, se hace más lento el envejecimiento por ello terapias antioxidantes con diana en las mitocondrias resultan muy beneficiosas para tratar varias enfermedades.<sup>(31)</sup>

Si bien las mitocondrias siguen siendo fundamentales para el proceso de envejecimiento biológico desde este punto de vista (en virtud de ERO alterados y producción de energía), otros orgánulos involucrados en el reciclaje y el control/reparación de calidad también envejecen, contribuyendo así al 'círculo vicioso' de acumulación de desechos, inflamación e inducción de muerte celular.<sup>(21)</sup>

### **Antioxidantes**

Para contrarrestar el efecto nocivo de los radicales libres, los organismos aerobios cuentan con sistemas de defensa antioxidante, que incluyen moléculas, enzimas y secuestradores químicos que previenen el daño oxidativo. Las enzimas AOX (alcohol oxidasa) constituyen la primera línea de defensa celular frente al daño oxidativo, las cuales eliminan el  $O_2^-$  y el  $H_2O_2$ . Aunado a éstas, existe una



segunda línea de defensa compuesta por moléculas no enzimáticas que actúan sobre los radicales libres. Los antioxidantes se pueden agrupar según su naturaleza química y su modo de acción en: **Enzimas**: actúan específicamente sobre las ERO, degradándolas a moléculas menos nocivas mediante mecanismos bioquímicos específicos. **Antioxidantes preventivos**. Moléculas encargadas de secuestrar a los iniciadores del proceso oxidativo, tales como Fe y Cu, los cuales aceleran la formación de ERO. **Antioxidantes secuestradores de ERO**: inhiben la cadena de reacción y propagación en la formación de radicales libres. **Antioxidantes nutricionales**: para proteger a la célula en contra de los efectos de la oxidación, los sistemas de defensa antioxidante deben actuar en conjunto para formar un sistema íntegro en donde la dieta es la mayor fuente de antioxidantes y micro elementos para la síntesis de enzimas antioxidantes.<sup>(26)</sup> Todos estos son enfoques farmacéuticos para aliviar la fatiga, el dolor, los síntomas gastrointestinales y otros asociados con el envejecimiento normal y las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.<sup>(32)(33)</sup>

La creciente evidencia experimental muestra los efectos beneficiosos de los antioxidantes dirigidos a las mitocondrias en el envejecimiento. Se ha demostrado que confieren una mayor protección contra el daño oxidativo en las mitocondrias que los antioxidantes celulares no dirigidos, debido a la capacidad de cruzar la bicapa de fosfolípidos mitocondriales y eliminar las ERO en el corazón de la fuente.<sup>(34)</sup>

Los peroxisomas son orgánulos versátiles que se encuentran en la mayoría de las células eucariotas. Sus funciones universales son el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos y la degradación del  $H_2O_2$  por las catalasas. Los peroxisomas contienen varios sistemas antioxidantes, que son importantes para la homeostasis de ERO de este orgánulo altamente oxidativo. Dado que la  $\beta$ -oxidación produce directamente  $H_2O_2$ , la actividad de la catalasa desintoxicante es de importancia central para el equilibrio redox del orgánulo.<sup>(35)</sup>

El uso de antioxidantes en la vejez es una buena opción para detener el progreso de muchas de las condiciones q ocurren en ella como ya se ha demostrado,



sobre todo los dirigidos a las mitocondrias al ser ellas la fuente más significativa de RL. Su uso se debe encaminar a restablecer un balance y no un valor más bajo de lo normal de RL ya que esto implicaría una detención de varias funciones que desempeñan los mismos en la homeostasis celular.

Sin dudas la “fuente de la juventud eterna” no existe pero si algo similar existiera de seguro las mitocondrias jugarían algún rol en ello. Hacer más lento el proceso de envejecimiento si es un hecho aunque no con la eficacia que se desea y la principal causa de esto es que no solo los RL producidos por las mitocondrias son los causantes, esto es un proceso muy complejo y de origen multifactorial. De cualquier manera la teoría de los radicales libres en el envejecimiento llegó para quedarse y se ha tomado como elemento central entre las teorías que intentan explicar este proceso.

Futuras investigaciones deberían encaminarse a estudiar a los RL, no solo tratando de demostrar su implicación en el envejecimiento sino también a desecharlo como teoría ya que el fracaso de estos últimos refutaría los primeros. La implicación del éxito de estos estudios podría dar una cura o al menos un tratamiento más eficiente a enfermedades características de la vejez o a la vejez misma, sin que esto signifique recuperar “la inmortalidad procarionte”.

La confección de este manuscrito no presentó ninguna limitante que afectara su confección ni que pueda dificultar su posterior reproducción y generalización.

## **CONCLUSIONES**

Entre las teorías que intentan explicar el envejecimiento biológico la teoría de los RL es la más importante aunque tenga detractores. La principal fundamentación que tiene esta en la actualidad se haya en las alteraciones que causan los RL en casi todas las biomoléculas y su elevada producción en la vejez. Las mitocondrias de los tejidos envejecidos se presentan muy dañadas y la causa más probable es su rol en la producción de RL, es por ello que estudios encaminados a frenar el envejecimiento las toman como elementos clave así como el uso de antioxidantes dirigidos a las mismas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jang JY, Blum A, Liu J, Finkel T. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest* [Internet]. 31 de agosto de 2018 [citado 11 de agosto de 2021];128(9):3662–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI120842>.
2. Moro L. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Cancer. *J Clin Med* [Internet]. 15 de noviembre de 2019 [citado 11 de agosto de 2021];8(11):1983. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1983/htm>
3. Regal MLL, Morales RC, Morey RJR, Morey JR, Pérez DLG, González LB. La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. *MediSur*. 2018;16(5):699–710.
4. Warraich U e. A, Hussain F, Kayani HUR. Aging - Oxidative stress, antioxidants and computational modeling. *Heliyon*. 1 de mayo de 2020;6(5):e04107.
5. Rico R, Oliva M, Vega D. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2018;56(3):287–94. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im183l.pdf%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394717--->
6. Coutiño-Rodríguez EM del R, Arroyo-Helguera OE, Herbert-Doctor LA. Envejecimiento biológico: Una revisión biológica, evolutiva y energética. *Rev Fesahancccal* [Internet]. 30 de diciembre de 2020 [citado 5 de agosto de 2021];6(2):20–31. Disponible en: <http://www.revistafesahancccal.org/index.php/fesahancccal/article/view/54>
7. de Jaeger C. Fisiología del envejecimiento. *EMC - Kinesiterapia - Med Física* [Internet]. 2018;39(2):1–12. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1293-2965\(18\)89822-X](https://doi.org/10.1016/S1293-2965(18)89822-X)
8. García FH, García FH, Castillo JIR, Almoguera EV. Estrés oxidativo y diabetes mellitus, un acercamiento al tema. *Univ Médica Pinareña* [Internet]. 8 de enero de 2018 [citado 2 de agosto de 2021];13(2):69–85. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/262>
9. Viada Pupo E, Gómez Robles L, Campaña Marrero IR. Estrés oxidativo. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2017;21(1):171–86.



10. Carvajal Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Med Leg Costa Rica*. 2019;36(1):91–100.
11. Stefanatos R, Sanz A. The role of mitochondrial ROS in the aging brain. *FEBS Lett* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 10 de agosto de 2021];592(5):743–58. Disponible en:  
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1873-3468.12902>
12. Hidalgo G, Ángel M, Ángel M, Hidalgo G. Estrés oxidativo y antioxidantes. *Av en Investig Agropecu*. 2018;22(1):29–46.
13. Pérez-Díaz CI, Zamora-Pérez ALS-MM, Ortiz-García YM, Sánchez-Urbina R, Avilés-Martínez KI, Pérez-Rulfo Ibarra D. Daño al ADN en neonatos de madres con sobrepeso. *Rev Médica MD*. 2017;8(4):140–5.
14. Grimm A, Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *J Neurochem* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 9 de agosto de 2021];143(4):418–31. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.14037>
15. Ortiz Escarza JM, Medina López ME, Ortiz Escarza JM, Medina López ME. Estrés oxidativo ¿un asesino silencioso? *Educ química* [Internet]. 6 de febrero de 2020 [citado 3 de agosto de 2021];31(1):1–11. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2020000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2020000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
16. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Mol* 2019, Vol 24, Page 1583 [Internet]. 22 de abril de 2019 [citado 2 de agosto de 2021];24(8):1583. Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/8/1583/htm>
17. Martín-Fernández B, Gredilla R. Estrés oxidativo mitocondrial y envejecimiento cardíaco. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 5 de agosto de 2021];30(2):74–83. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916817301419>
18. Theurey P, Pizzo P. The Aging Mitochondria. *Genes (Basel)* [Internet]. 9 de enero de 2018 [citado 8 de agosto de 2021];9(1):22. Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/2073-4425/9/1/22/htm>
19. Haas RH. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging. *Biol* 2019 [Internet]. 17 de junio de 2019 [citado 9 de agosto de 2021];8(2):48.





- Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-7737/8/2/48/htm>
20. Kowalska M, Piekut T, Predecki M, Sodel A, Kozubski W, Dorszewska J. Mitochondrial and Nuclear DNA Oxidative Damage in Physiological and Pathological Aging. *DNA Cell Biol* [Internet]. 30 de julio de 2020 [citado 9 de agosto de 2021];39(8):1410–20. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dna.2019.5347>
  21. Nilsson MI, Tarnopolsky MA. Mitochondria and Aging—The Role of Exercise as a Countermeasure. *Biol* 2019 [Internet]. 11 de mayo de 2019 [citado 11 de agosto de 2021];8(2):40. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-7737/8/2/40/htm>
  22. Molina I, Solórzano E. ¿LA SENESCENCIA CELULAR PROMUEVE EL ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO? *ACTA BIOCLINICA*. 2021;11(22):241–74.
  23. Zsurka G, Peeva V, Kotlyar A, Kunz WS. Is There Still Any Role for Oxidative Stress in Mitochondrial DNA-Dependent Aging? *Genes (Basel)* [Internet]. 21 de marzo de 2018 [citado 11 de agosto de 2021];9(4):175. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/9/4/175/htm>
  24. Pérez, Rodríguez L, Expósito MC. Consideraciones sobre la relación ejercicio físico-estrés oxidativo Considerations about the relationship physical exercise- oxidative stress. *Podium*. 2018;13(1):88–93.
  25. A Z, T F, AM P-S, S S. The Roles of mitochondrial dysfunction and Reactive Oxygen Species in Aging and Senescence. *Curr Mol Med* [Internet]. 17 de febrero de 2021 [citado 17 de agosto de 2021];21. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/33602082>
  26. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Médica Sur*. 18 de mayo de 2018;20(3):161–8.
  27. Panov A V., Dikalov SI, Mulikidjanian AY. Cardiolipin, Perhydroxyl Radicals, and Lipid Peroxidation in Mitochondrial Dysfunctions and Aging. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020 [citado 17 de agosto de 2021];2020. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/1323028/>
  28. Son JM, Lee C. Mitochondria: multifaceted regulators of aging. *BMB Rep* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 10 de agosto de 2021];52(1):13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386233/>
  29. Aspajo-villalaz C, Pretel-sevillano O. Estrés oxidativo y especies reactivas



- Oxidative stress and reactive species. *Rev Científica la Fac Ciencias Biológicas*. 2018;38(2):53–65.
30. Chaudhari SN, Kipreos ET. The Energy Maintenance Theory of Aging: Maintaining Energy Metabolism to Allow Longevity. *BioEssays* [Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 10 de agosto de 2021];40(8):1800005. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bies.201800005>
  31. Son JM, Lee C. Aging: All roads lead to mitochondria. *Semin Cell Dev Biol*. 1 de agosto de 2021;116:160–8.
  32. Nicolson G, Breeding P, Settineri R, Mattos GF de. Aging and chronic illnesses: Membrane Lipid Replacement for restoring mitochondrial function and reducing fatigue, pain, and other symptoms in aged individuals. *Bioact Compd Heal Dis* [Internet]. 28 de octubre de 2020 [citado 17 de agosto de 2021];3(10):194–203. Disponible en: <https://www.ffhdj.com/index.php/BioactiveCompounds/article/view/749/1340>
  33. Yadav S, Maurya PK. Biomedical applications of metal oxide nanoparticles in aging and age-associated diseases. *3 Biotech* 2021 117 [Internet]. 16 de junio de 2021 [citado 17 de agosto de 2021];11(7):1–15. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13205-021-02892-8>
  34. Guillaumet-Adkins A, Yañez Y, Peris-Diaz MD, Calabria I, Palanca-Ballester C, Sandoval J. Epigenetics and Oxidative Stress in Aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–8.
  35. Pascual-Ahuir A, Manzanares-Estreder S, Proft M. Pro- and Antioxidant Functions of the Peroxisome-Mitochondria Connection and Its Impact on Aging and Disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 [citado 11 de agosto de 2021];2017:1–17. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/9860841/>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.