



MÓDULO 1.

Fundamentos del Sistema nervioso y la mitocondria

1.2.- La importancia de la mitocondria en el SNC

Raquel García y Maria Cosp

2021



| | |
|---|-----------|
| La mitocondria | 4 |
| ¿Cómo generan energía las mitocondrias? | 5 |
| Procesos de conversión de la energía alimentaria..... | 7 |
| 1.- Paso de NADH/FADH2 a ATP (energía utilizable de forma inmediata) | 7 |
| 2.- Cadena transportadora de electrones..... | 9 |
| Disfunción mitocondrial | 11 |
| Mas causas de la disfunción mitocondrial..... | 12 |
| Concepto de fusión, fisión, mitofagia y homeostasis mitocondrial | 13 |
| Estrés oxidativo funciones neurológicas y mentales..... | 14 |
| Salud y homeostasis mitocondrial | 16 |
| Agentes externos homeostáticos mitocondriales..... | 20 |
| 1.-Coenzima Q10 (CoQ10) | 20 |
| 2.- N-Acetil-L-Carnitina (ALC)..... | 21 |
| 3.-Resveratrol | 21 |
| 4.- Curcumina liposomada (ej. CurQfen®) | 21 |
| 5.- Sulforano. Activador del Nrf2 | 22 |
| 6.- NAC y ácido lipoico (forma R o la sal que aún es más bioabsorbible) | 22 |
| 4.- Cofactores enzimáticos..... | 23 |
| 5. Activadores funcionales | 24 |
| 6.- Bacopa ecológica (ejemplo Bacomind®)..... | 25 |
| 7.-Withaferina y witanolidos - (min 10%- Ashwagandha)..... | 25 |
| 8.- Ginkgo biloba 24% ginkgosidos..... | 26 |
| 9.- Pirroloquinolina quinona (PQQ) | 26 |
| 10.- Picnogenol | 27 |
| Bibliografía..... | 27 |
| Webs de interés:..... | 30 |

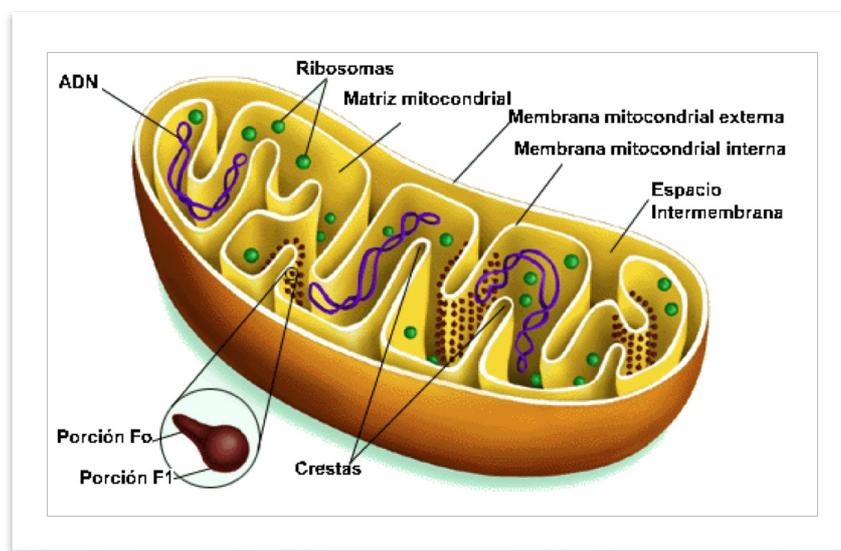


La mitocondria

Las mitocondrias son los orgánulos generalmente intracelulares con la función de **generar energía química** en forma de ATP (trifosfato de adenosina) necesaria para activar las reacciones bioquímicas de la célula.

Las mitocondrias, en el inicio de los seres vivos animados eran bacterias (por lo tanto tienen ADN propio) que vivían en simbiosis con el organismo pluricelular dándole éste un reservorio y la mitocondria suministrando energía al individuo. Con la evolución se han integrado como un orgánulo más del citosol celular y son absolutamente indispensables para la vida.

En general, las mitocondrias, y por lo tanto el ADN mitocondrial, sólo se heredan de la madre.



http://www.ffis.es/volviendoalobasico/3la_mitocondria.html

Los tejidos que requieren más energía están provistos de más mitocondrias, como pueden ser los ovocitos, músculos, hígado, corazón, riñones, tejido graso pardo y las neuronas.

¿Cómo generan energía las mitocondrias?

En los procesos de digestión, absorción y distribución, usamos energía corporal para fragmentar y preparar los nutrientes para hacerlos llegar mediante la sangre a todas las células del organismo, y será en estas células donde tendrá lugar la verdadera transformación de estos nutrientes en energía.

Cada célula de nuestro cuerpo debe ser debidamente alimentada y cada una tiene la capacidad de utilizar el alimento y el oxígeno que le llega para literalmente quemarlo de forma controlada y liberar la energía para mantener activas sus propias funciones. Los órganos celulares responsables de esta acción son las mitocondrias.

En el interior de nuestras células, y específicamente **dentro de las mitocondrias**, los nutrientes energéticos (básicamente azúcares y ácidos grasos) deben ser fragmentados en moléculas minimizadas :

1.- La **glucosa** (6C) se fragmenta en dos partes de 3C. Esta fragmentación (rotura de enlaces) genera energía y para que esta sea aprovechable y se almacena en dos contenedores moleculares energéticos:

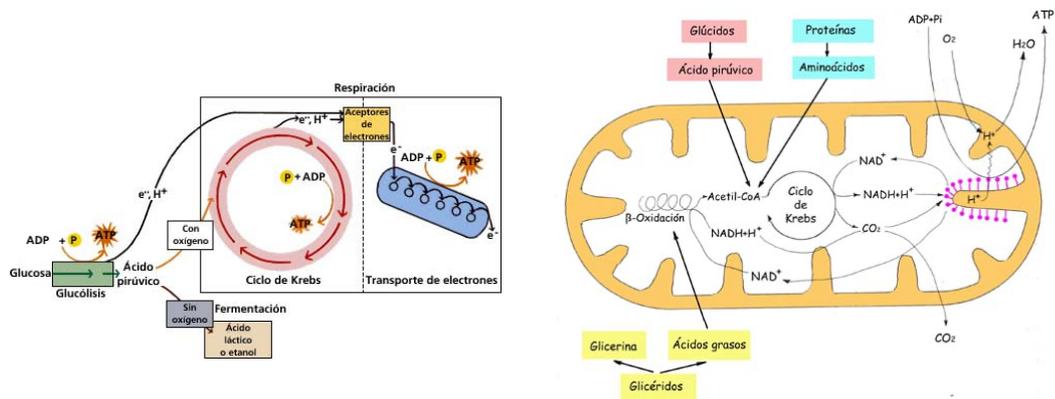
- ATP (uso directo ya que será utilizada en esta forma por los procesos celulares)
- NADH y FADH₂ (uso indirecto ya que generalmente se debe transformar en ATP)

Las dos moléculas de glucosa fraccionadas en 3 átomos de Carbono pueden seguir fraccionándose hasta su totalidad hasta quedar un solo átomo de carbono (en que se libera en forma de CO₂). En cada ruptura realizada se genera energía (ATP y NADH y FADH₂).

2.- Los **ácidos grasos** también se fragmentan dentro de la mitocondria liberando energía que también se almacena en forma de ATP, NADH, FADH₂. En la combustión de las grasas se libera mas energía (9Kcal/g) que en los azúcares (4Kcal/g).

El proceso de generar energía a través de nutrientes con presencia de oxígeno es una combustión, y como tal genera calor. El principal riesgo sería el calentamiento celular y desnaturalización de las proteínas (apoptosis celular) por eso la energía

liberada de estos procesos se almacena rápidamente en las mencionadas ATP pero sobretodo en los reservorios indirectos NADH y FADH₂.

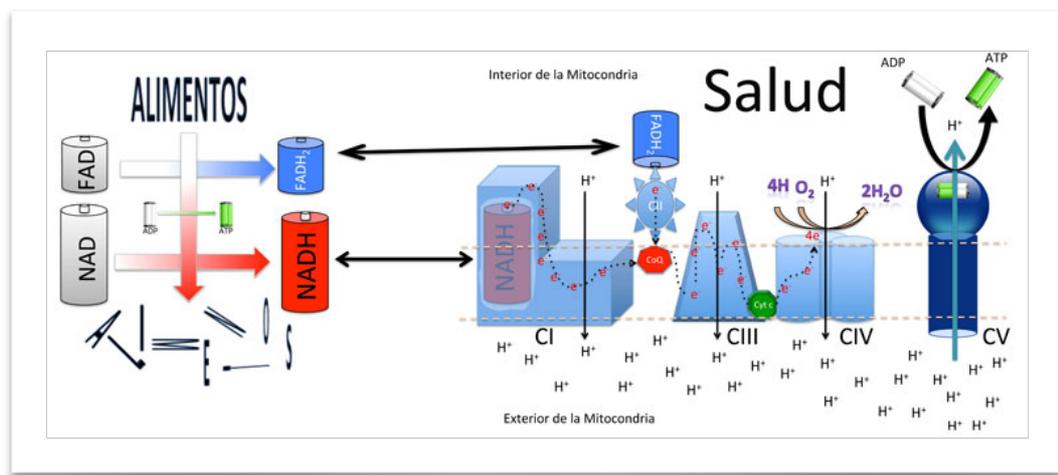


<https://respiracioncelular.wordpress.com/about/catabolismo/>

Será en la misma mitocondria donde tendrá lugar, también de forma controlada, es traspaso de energía de las formas secundarias (NADH y FADH₂) a ATP, es este proceso al que llamamos **fosforilación oxidativa** y debe ser muy optimizado para evitar colapsos mitocondriales y celulares. Gracias a su contribución en el conocimiento de estas rutas diversos investigadores recibieron premio Nobel: en 1929 a [Arthur Harden](#), en 1953 a [Fritz Albert Lipmann](#), en 1978 a [Peter D. Mitchell](#) y en 1997 a [John E. Walker](#) y [Paul D. Boyer](#).

Procesos de conversión de la energía alimentaria

1.- Paso de NADH/FADH₂ a ATP (energía utilizable de forma inmediata)



Este paso lo realizan 4 estructuras celulares (complejo I, III, IV, V) que se encuentran en la membrana mitocondrial.

Estos complejos reciben la energía de las estructuras almacenantes NADH o FADH₂ en forma de electrones (corriente eléctrica), esto genera un circuito entre las 4 estructuras o complejos.

El circuito tiene dos entradas de electrones: los NADH y FADH₂ se conectan al complejo I y este se conecta con el complejo III para que los electrones se muevan. Para conectar el complejo I con el III se necesita una molécula IMPRESCINDIBLE: el coenzima **Q10** o **CoQ10**.

A su vez el complejo III se conecta con el IV mediante otra pequeña molécula llamada **citocromo c**.

En este modo de funcionar, los electrones que entran en el complejo terminan en el complejo IV y es en este complejo IV donde hay una reacción extraordinaria que impulsa los electrones del IV al V. Esta reacción reparte los electrones de dos en dos usándolos para formar una molécula de agua a partir del hidrógeno y oxígeno que respiramos. **Esta es la verdadera respiración**, y tiene lugar en absolutamente todas las células del cuerpo.

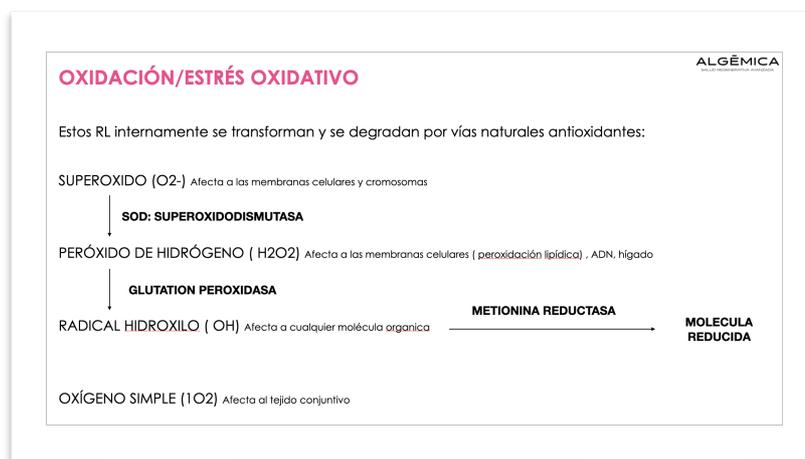
Si estos electrones que abandonan el complejo IV de dos en dos, se escapan del circuito antes y de forma individual llegan al oxígeno, se unirán a él pero no podrán formar agua, quedando dos átomos de oxígeno enlazados entre sí. Esta nueva molécula se llama **superóxido** y es un radical libre muy agresivo y tóxico para la célula de modo que debe de poder eliminarse de forma rápida.

La liberación de exceso de RL (radicales libres) altera las funciones del ADN mitocondrial, la membrana mitocondrial, las proteínas de la cadena respiratoria afectando a los espacios extramitocondriales como el núcleo celular (ADN).

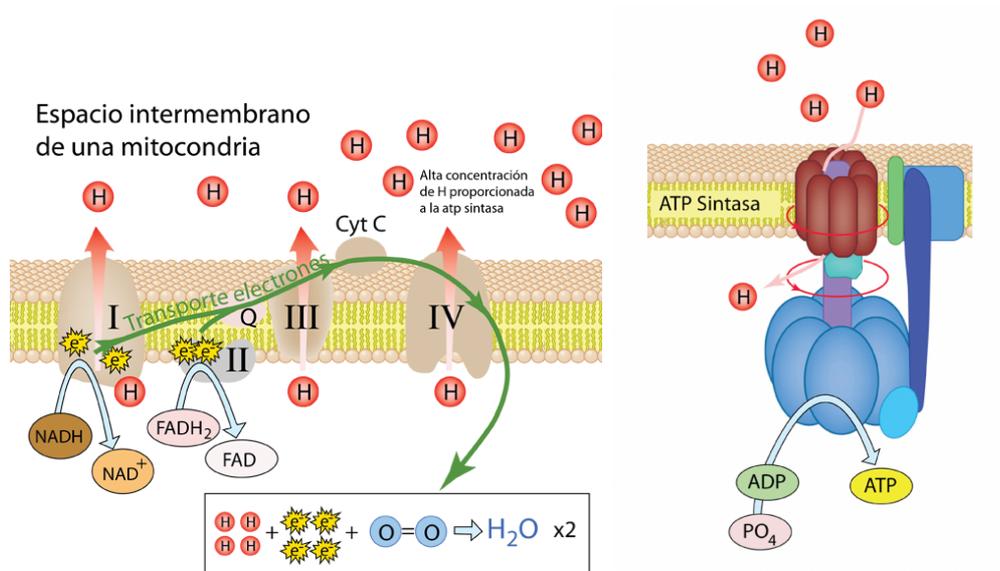
El estrés oxidativo es sinónimo de inflamación ya que cuanto más estrés, más radicales libres, los cuales inducen a inflamación celular que genera nuevos radicales libres que perpetúan el proceso inflamatorio.

La forma más óptima de eliminación de este RL es intentar que reaccione con H para formar agua. Para realizar este paso, previa a la formación de agua se forma una molécula de agua oxigenada mediante una reacción controlada por el enzima superóxido dismutasa (SOD) que libera oxígeno. Después el agua oxigenada (H_2O_2) es convertida en agua por otros enzimas, entre ellos la catalasa.

Cuando constatamos una sobreproducción de RS estamos, definitivamente, ante un signo de envejecimiento e ineficiencia mitocondrial y celular.



2.- Cadena transportadora de electrones.



<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Biology/etcatps.html#c2>

Para que los electrones antes citados pasen del complejo I al IV necesitan unas bombas transportadoras que se activan con el contacto de los electrones. Estas bombas, bombean protones (H⁺) desde el interior al exterior de la mitocondria con el propósito de almacenar energía. Si bombeamos los H⁺ hacia fuera de la mitocondria, el interior se queda con menos H⁺, ya que la membrana no permite que estos vuelvan a entrar, y más electrones (o sea con una carga negativa).

A partir de aquí entra en juego el complejo V que actúa como una turbina.

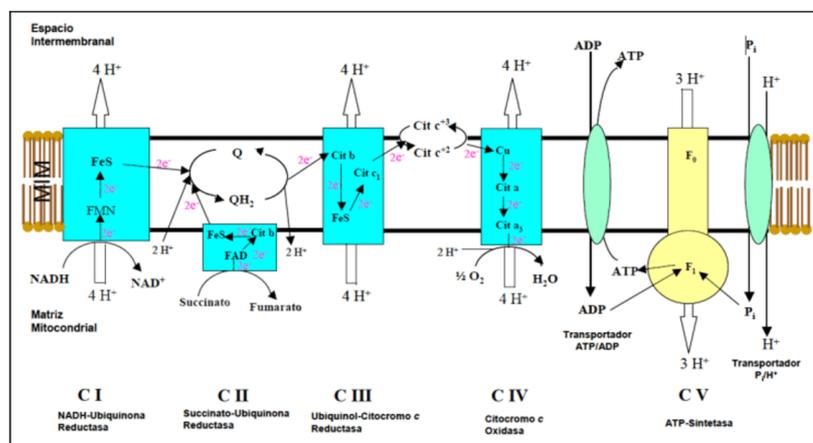
Los protones (H⁺) que la bomba ha mandado al exterior de la célula hacen presión de gradiente y cuando el complejo V lo permite, estos entran a chorro al espacio interno mitocondrial generando FUERZA, ES DECIR, ENERGÍA EN FORMA DE ATP.

Es de esta forma ingeniosa que el NADH/FADH₂ se convierten en ATP y podemos usar la energía proveniente de los alimentos.

Cuando el ATP pierde su capacidad energética lo llamamos ADP, y cuando el NADH /FADH₂ se vacían energéticamente les llamamos NAD y FAD.

Las proporciones celulares de ATP/ADP y de NADH/NAD y FADH₂/FAD son reconocidas por la célula, así cuando la proporción baja (hay mucho ADP y NAD) la célula decide quemar más combustible para generar formas llenas (ATP y NADH). En cambio si la proporción es alta (hay mucho NADH y ATP) se frena la quema de alimentos y estos se dirigen para almacenarse en forma de grasas (adipocitos) y glucógeno .

ESQUEMA DEL TRANSPORTE ELECTRÓNICO Y DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA



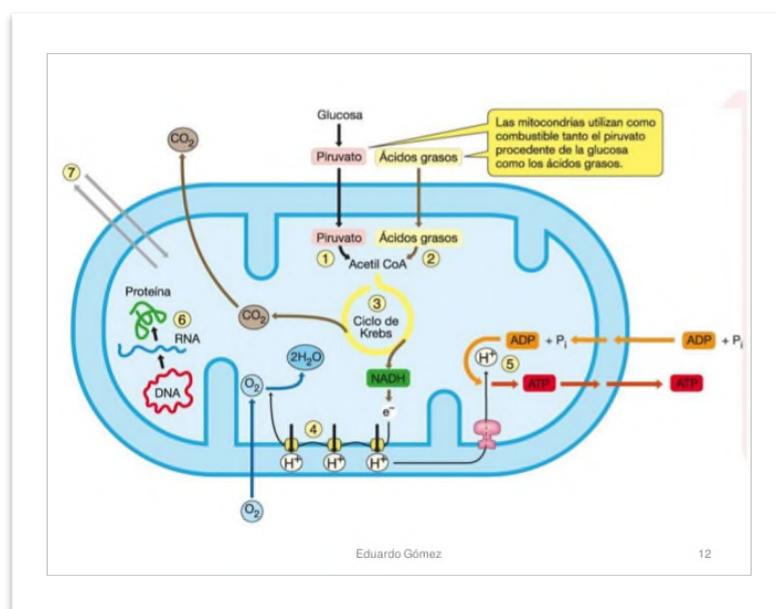
Disfunción mitocondrial

Si algún complejo mitocondrial falla se produce una alteración grave a nivel celular y esto afectará a la globalidad del cuerpo y mente, ya que disponiendo de alimento y oxígeno no podremos generar energía. Cuando sucede esto, el cerebro interpreta que faltan nutrientes y/o oxígeno y por lo tanto se manda una señal a las células errónea.

En esta situación los NADH y FADH₂ se van llenando (su acción no está bloqueada) pero estos no podrán liberar su energía para convertirse en ATP. La célula va aumentando la proporción de NADH/NAD y eso se interpreta cétularmente cómo una parada de quema de combustible a la vez que va disminuyendo drásticamente la proporción ATP/ADP que se interpreta como una orden de necesidad de quemar alimento por falta de energía.

Las dos señales son contradictorias y “enloquecen” a la célula y provoca colapso orgánico.

A partir de aquí el cerebro da instrucciones erróneas y no tiene energía, hígado y riñón entran en colapso, el corazón se hipertrofia. Aparece una enfermedad multiorgánica originada en una disfunción mitocondrial.



Mas causas de la disfunción mitocondrial

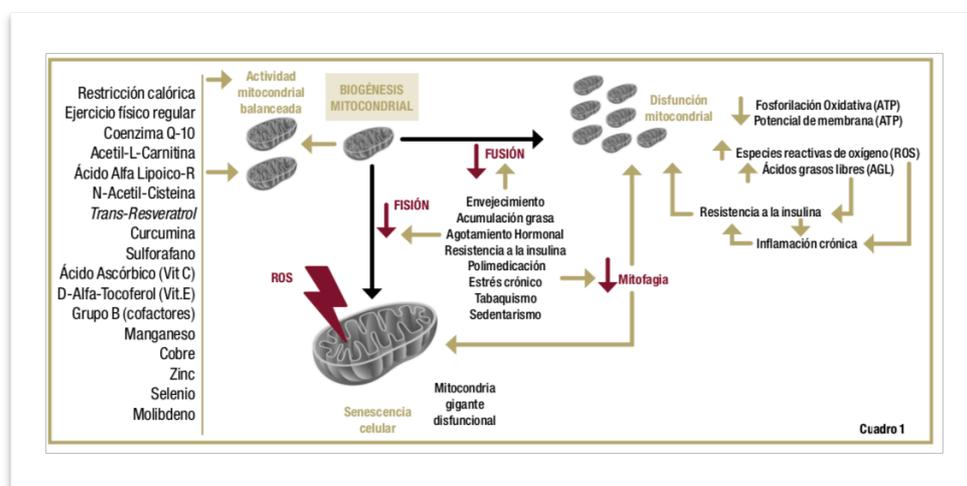
El envejecimiento y la disminución de las hormonas sexuales producen una alteración en el equilibrio celular y mitocondrial generando disfunción mitocondrial: acúmulo de mitocondrias dañadas, tanto mitocondrias gigantes, como pequeñas y disfuncionales, consecuencia de errores encadenados en la fisión y fusión de estas.

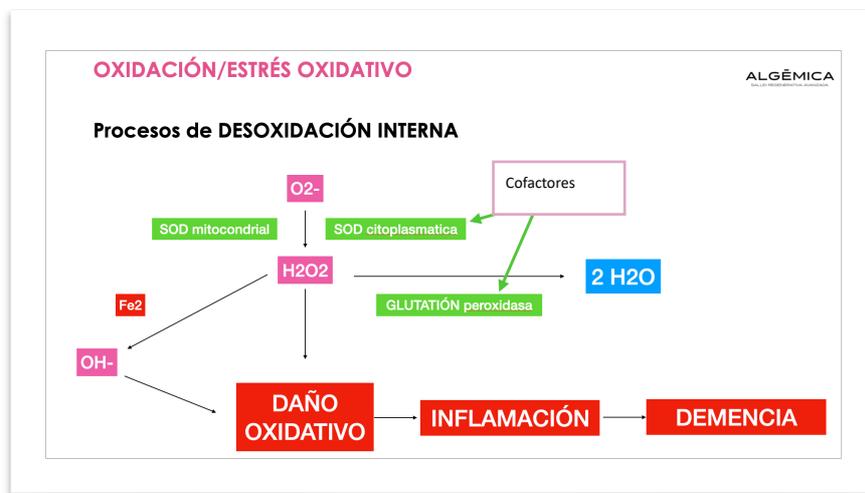
La mito y autofagia pierden funcionalidad, la fosforilación oxidativa y el potencial de membrana disminuyen, al tiempo que aumentan los ROS y los AGL (ácidos grasos libres), directamente implicados en la génesis de la Resistencia a la Insulina (RI).

El estrés oxidativo inducido por la sobreproducción de RL en las mitocondrias está emergiendo como un factor clave que participa en la etiopatogenia de numerosas enfermedades, neurológicas, cardiovasculares, metabólicas, reumatológicas.

Por eso el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial (y el control del estrés oxidativo-inflamación) es vital para evitar el deterioro cognitivo **(ver cuadro 1)**.

La restricción calórica (y ayuno intermitente) , el ejercicio físico regular y algunos nutraceuticos han demostrado capacidad para modular la biogénesis mitocondrial al influir positivamente en el equilibrio fusión/fisión, así como en la mito y autofagia .





Concepto de fusión, fisión, mitofagia y homeostasis mitocondrial

La fusión (unión), fisión (separación) de las mitocondrias son procesos que suceden continuamente y permite generar un buen equilibrio de estos orgánulos y su producción energética.

Las mitocondrias envejecidas, dañadas o no funcionales se fisionan entre sí y se eliminan mediante la MITOFAGIA (autofagia selectiva).

Nota: La autofagia es el mecanismo de degradación donde una vesícula de doble membrana, el autofagosoma, se forma alrededor de los componentes celulares dañados y luego se fusiona con un lisosoma para la degradación del contenido.

La mitofagia, tal como la fusión y fisión, se puede ver inhibida por determinados factores, como la acumulación de grasa, el agotamiento hormonal, la resistencia a la insulina, la polimedicación, el sedentarismo, el tabaquismo o el estrés crónico.

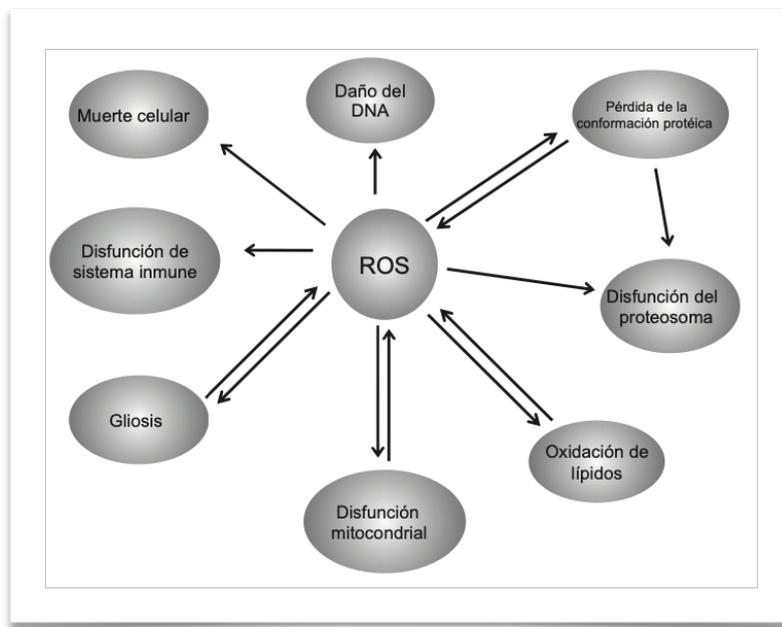
Estrés oxidativo funciones neurológicas y mentales

El control del estrés oxidativo es crucial para el buen funcionamiento del SNC y para la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como el Parkinson, Huntington, ELA o el mismo Alzheimer... En todas ellas se observa un aumento de marcadores de daño oxidativo que condiciona la oxidación de las proteínas, lípidos de membrana, DNA y RNA.

Muchas evidencias científicas muestran que un alto número de especies reactivas del oxígeno (derivadas de procesos celulares mitocondriales entre otros) junto con déficit de defensas antioxidantes, disminución de la eficiencia de mecanismos de reparación del DNA, la proteólisis y la disfunción inmunitaria son los causantes del aumento del estrés oxidativo y daño cerebral progresivo.

Todas las enfermedades degenerativas tienen en común:

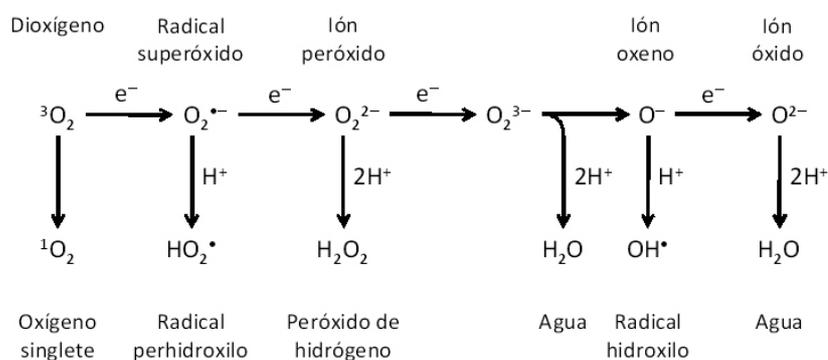
- Disfunción mitocondrial
- Estrés oxidativo
- Inflamación de bajo grado
- Mutaciones genéticas
- Agregados inapropiados proteicos
- Activación glial



El estrés oxidativo es una alteración de las reacciones controladas REDOX y la fuente interna más potente de suministro de RL es la mitocondria. Por lo tanto, para reducir la inflamación debemos reducir los RL.

Los 4 RL endógenos mas importantes son:

- SUPEROXIDO (O_2^-)
- PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H_2O_2)
- RADICAL HIDROXILO (OH^\cdot)
- OXÍGENO SIMPLE (1O_2)



El lado oscuro del oxígeno. Fernando P. Molina-Heredia, 2012. http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2012.04.1

Factores externos generadores de RS

TABACO

Exceso de hierro y cobre en sangre

Inflamación aguda y crónica

Déficit de Glutathion

Alimentación rica en grasas TRANS

Diabetes mal controlada y síndrome metabólico

Ambientes contaminados - trabajos de riesgo

Estrés

Medicamentos

Contaminación

Pesticidas , insecticidas....

UV

Aceites hidrogenados

Proteínas. Braseadas

Metales pesados

Se calcula que una célula humana media es atacada por los RL unas 10.000 veces al día y la producción excesiva de RL causa un desequilibrio de la capacidad natural del organismo de “reciclar” los RL o revertir las reacciones oxidativas, de manera que aparece el llamado **estrés oxidativo y daño celular**.

Todos los tóxicos externos provocan alteración del sistema común de las mucosas activando los MACRÓFAGOS los cuales generan CITOQUINAS INFLAMATORIAS para estimular los linfocitos, y a su vez generan INFLAMACIÓN por RL. Causando a la larga enfermedades neurodegenerativas.

Salud y homeostasis mitocondrial

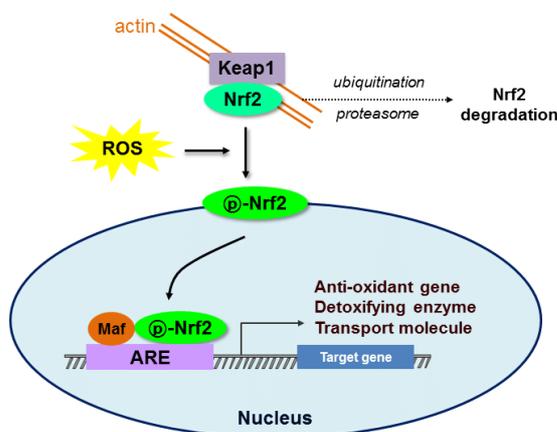
Hemos estudiado que una de las causas principales de la alteración del sistema nervioso central es la disfunción mitocondrial, así pues esta es una diana terapéutica CLAVE a tener en cuenta desde nuestra farmacia.

El tiempo y los niveles de RL generan una disfunción crónica de las mitocondrias, por lo tanto, para garantizar una buena salud de nuestras neuronas, deberemos controlar de forma severa la oxidación externa e interna (mitocondrial).

En este punto, el uso nutracéutico de ciertos ANTIOXIDANTES puede ser de gran utilidad para revertir al máximo este proceso y generar homeostasis mitocondrial.

Para mantener esta homeostasis es importante tener en cuenta un factor de transcripción sensible a la redox llamado **Nrf2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 = factor nuclear 2 derivado de eritroides 2-similar 2)**. Este factor regula entre 600-700 genes vinculados con la reducción de la oxidación, mediante su unión a una secuencia específica del ADN conocida como ARE (de sus siglas en inglés: "Antioxidant Response Element"). Es el principal "guardián de la salud y longevidad" ya que sin él nos oxidaríamos rápidamente envejeciendo y muriendo en pocos días.

Cuando el Nrf2 se activa se genera una producción de proteínas y enzimas antioxidantes necesarios para desoxidar, desinflamar y proteger a las células de los estresores internos y externos. Es el gran mediador de la homeostasis mitocondrial.



En condiciones normales, el factor 2 similar al eritroide 2 nuclear (Nrf2) se ubiquitina constantemente a través de la proteína Keap1 y se degrada en el proteasoma. Después de la exposición al estrés oxidativo (ROS), Keap1 se inactiva y Nrf2 se fosforila. El Nrf2 fosforilado (p-Nrf2) se acumula en el núcleo y se une a los sitios del elemento de respuesta antioxidante (ARE), activando posteriormente muchos genes, incluidos los antioxidantes, las enzimas desintoxicantes y las moléculas de transporte. [Yoon Sin Oh et al., 2017.](#)

La capacidad de Nrf2 para inducir enzimas hepáticas de fase 2 también lo convierte en un poderoso agente de desintoxicación. Los principales ejemplos son

el gen NAD(P)H: quinona reductasa (NQO1), que es uno de los que responde más fuertemente a la activación química y genética de Nrf2, y las glutatión-S-transferasas (GST). Ambos son necesarios para la desintoxicación de esteroides y toxinas.

Otras enzimas de fase 2 reguladas por la activación de Nrf2 son UDP-glucuronosiltransferasa, N-acetiltransferasas y sulfotransferasas. Aunque la mayor parte de la investigación se ha centrado en la fase 2, Nrf2 también afecta el sistema de monooxigenasa citocromo P450 de desintoxicación hepática de fase 1.

Alimentos que lo activan de forma natural:

Astaxantina (de algas, pescado y levadura)

Arándano

Catequinas (del té, cacao, legumbres y uvas)

Café

Curcumina (de la cúrcuma)

Ácido elágico (de bayas, frutas y nueces)

Ajo

Jengibre

Extractos de hierbas de: cardo mariano, canela, romero, hinojo, ginseng, Schisandra, Magnolia

Isoflavonas (de legumbres)

Kiwi

Naringenina (de cítricos)

Nutrientes: vitamina D, zinc, cromo y arginina

Granada

Camote morado

Resveratrol (de uvas, maní y bayas)

Sulforafano (de vegetales crucíferos)

Proteína de suero

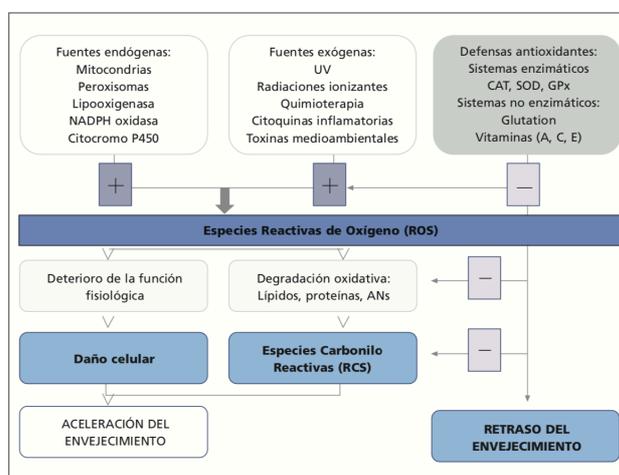
Otros activadores saludables de Nrf2

El proceso por el cual el cuerpo responde a los niveles de estrés subletal se llama hormesis.

Este es un concepto que propone que niveles bajos de estrés pro-oxidante son saludables y pueden prolongar la longevidad. El ejercicio moderado, la restricción calórica y la exposición prooxidante son factores estresantes horméticos. Parece que Nrf2 también sigue una regla hormética, que se activa mediante señales prooxidantes leves y se inhibe por grandes ataques oxidativos.

Por lo tanto, el ejercicio moderado y la restricción calórica pueden ser actividades valiosas para promover la salud. Cualquier ejercicio aumenta el transporte de glucosa y oxígeno a través de las mitocondrias con un aumento resultante en ROS. En el ejercicio moderado, se crea un bajo efecto prooxidante, que induce la biogénesis mitocondrial y aumenta la expresión de SOD y HO-1. La investigación indica que la señalización y la actividad de Nrf2 se ven afectadas por la edad, lo que puede contribuir a un mayor riesgo de enfermedad relacionada con la edad en los ancianos. Afortunadamente, los ensayos preclínicos muestran que esta disminución puede reducirse con ejercicio moderado. Además, la restricción calórica se ha relacionado con la desaceleración del metabolismo, reduciendo ROS y disminuyendo el desarrollo de enfermedades relacionadas con ROS.

La proteína dietética adecuada también es importante para la activación de Nrf2. Una propiedad compartida por todos los inductores es su capacidad de reaccionar con grupos azufre; por lo tanto, los aminoácidos azufrados de los alimentos ricos en proteínas son necesarios para que se active la vía Keap1-Nrf2-ARE.



Agentes externos homeostáticos mitocondriales

1.-Coenzima Q10 (CoQ10)

La Ubiquinona o Ubiquinol en su forma reducida, es una molécula grasa localizada en las membranas de todas las células corporales, especialmente en la membrana mitocondrial.

De forma natural esta enzima se encuentra en las carnes, pescados y frutos secos. La ingesta de los mismos es suficiente para mantener los niveles de Q10 pero no para aumentar su concentración en caso de deficiencia.

La CoQ10 **es un componente** de la cadena de transporte de electrones y participa en la respiración celular aeróbica, **generando energía en forma de ATP**. Más del 90% de la energía del cuerpo humano se genera de esta manera por lo tanto es un producto indispensable para la obtención de energía. También actúa como antioxidante de membrana y neutraliza los propios radicales que ella misma ayuda a producir.

Factores que llevan a la deficiencia de CoQ10 :

Biosíntesis reducida (proceso natural en las últimas décadas de la vida y también inducida con la toma crónica de estatinas y betabloqueantes).

Aumento en la utilización, generalmente asociado a ciertas patologías con alto estrés oxidativo (fibromialgia, procesos neurodegenerativos, fatiga crónica e insuficiencia cardíaca, entre otros).

En la farmacia disponemos de distintos artículos con CoQ10 y siempre optaremos aquellos que nos garantizan una obtención natural de esta coenzima (Ubiquinona) , o bien aquellas formas reducidas (Ubiquinol) envasadas en perla de gelatina blanda.

La dosis óptima diaria es a partir de 50mg siendo 100 mg una dosis óptima y 300 mg una dosis de recuperación mitocondrial.

2.- N-Acetil-L-Carnitina (ALC)

Sintetizada a través de la lisina y la metionina, es la encargada de transportar los ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria, donde tendrá lugar su β -oxidación y se convertirán en energía. Trabaja en perfecta armonía con la CoQ10.

El componente acetil permite que la acetil-L-carnitina sea activa también en el cerebro y las fibras nerviosas. La ALC pasa fácilmente a través de la barrera hematoencefálica para operar dentro de las neuronas, potenciando el metabolismo graso de la célula, asegurando el funcionamiento eficiente de la mitocondria. La ALC promueve el uso eficiente de la energía en el cerebro y optimiza el metabolismo de la acetilcolina, vital para la memoria y la neuroplasticidad.

Para que la entrada de AG en la mitocondria sea efectivo también debemos tener unos niveles de Fe, VitC, B6, B3 adecuadas.

3.-Resveratrol

Es uno de los más eficientes activadores de la Nrf2. En estudios preclínicos se ha demostrado que el resveratrol **mejora la biogénesis y función mitocondrial** y protege contra enfermedades metabólicas activando SIRT1 y PGC-1 α . El resveratrol es un polifenol que está formado por dos isómeros, el *cis* y el *trans* del resveratrol. **El trans-resveratrol es la forma más estable y activa del resveratrol, por lo que tiene una biodisponibilidad más alta, y, por tanto, mayor eficacia.**

4.- Curcumina liposomada (ej. CurQfen[®])

Activador del nRf2. Se ha demostrado que la curcumina, un antioxidante directo e indirecto, induce fuertemente las enzimas de desintoxicación de fase 2, como HO-1, a través de la activación de la vía Nrf2-ARE.

Parece que la curcumina bloquea la proteína inhibitoria Keap1, al tiempo que aumenta la unión de Nrf2-ARE.

"La elucidación del mecanismo por el cual Nrf2 actúa como un 'interruptor' citoplasmático para activar una batería de genes citoprotectores podría anunciar un nuevo paradigma en la ciencia de la nutrición".

5.- Sulforano. Activador del Nrf2

Un potente inductor de la vía Nrf2, el bajo peso molecular y la naturaleza lipofílica del sulforano significa que también tiene una alta biodisponibilidad. Aunque no tiene un efecto antioxidante directo, el sulforano interactúa específicamente con el complejo Nrf2-Keap1, permitiendo la translocación nuclear y la activación de genes que responden a ARE. Como parte de esta interacción con Nrf2, el sulforano es un potente inductor enzimático de fase 2.

6.- NAC y ácido lipoico (forma R o la sal que aún es más bioabsorbible)

Estos compuestos orgánicos tiol o con grupo sulfhidrilo (contienen azufre) han demostrado en las últimas décadas un interés contrastado como antioxidantes o activadores de antioxidantes endógenos.

Tanto en modelos in vitro como in vivo el **NAC** se comporta como antioxidante directo sobre ciertas especies oxidantes, pero también tiene una acción indirecta, y muy efectiva, como precursor del GSH (Glutación Reducido), el principal sistema de eliminación de peróxido de hidrógeno en la mitocondria. A través de la peroxidasa dependiente de selenio (GPX) lo transforma en agua a costa de su oxidación. El GSH resulta crucial en la protección de la mitocondria hepática frente a la oxidación.

Por otro lado, el **AAL** aumenta el nivel de glutación (GSH) y la actividad de la glutación peroxidasa (GPX), y junto con la Acetil-L-Carnitina (ALC) participa en ralentizar el envejecimiento mitocondrial, especialmente a nivel neuronal, muscular y cardíaco. El AAL puede estar en forma R y S, pero es la forma R es la biológicamente activa y la que presenta sus propiedades antioxidantes hidro y liposo.

Ácido alfalipoico (la forma R).

Producido naturalmente por el organismo y presente en pequeñas cantidades en las verduras frondosas, ciertamente es el antioxidante endógeno más eficaz. Debe esta particularidad a cuatro propiedades excepcionales:

- Su polivalencia: ataca a los elementos oxidantes tanto en los medios acuosos como en los medios grasos, al contrario de la vitamina E (únicamente en el medio graso) y a la vitamina C (únicamente en el medio acuoso).
- Su poder regenerador: puede regenerar a los otros antioxidantes una vez que éstos han neutralizado otros elementos oxidantes, aumentando así la vida útil y la eficacia de la vitamina E, de la vitamina C y del glutatión (cuya producción favorece).
- Su efecto quelante: es capaz de capturar los metales tóxicos como el arsénico, el cadmio y el mercurio
- Su capacidad reparadora: éste puede reparar algunos de los daños oxidativos causados a las moléculas, especialmente a las proteínas.

4.- Cofactores enzimáticos

Las **vitaminas C y E**, junto con el GSH, conforman un grupo de agentes reductores capaces de donar electrones a especies reactivas y neutralizar así su potencial oxidativo. El D- α -tocoferol (forma activa de la vitamina E) es una de las primeras barreras frente a la peroxidación de los ácidos grasos, estando muy presente en las membranas celulares y mitocondriales, actuando en sinergia con el Selenio, economizándose el uno al otro. Además, la vitamina E, en modelos preclínicos, ha demostrado actividad antioxidante mitocondrial y neuroprotectora. Por otro lado, la vitamina C reduce la apoptosis oxidativa, confiere protección genómica al extinguir los ROS intracelulares mitocondriales y participa en la reducción mitocondrial del alfa-tocoferol y del glutatión desde sus formas oxidadas, recuperándolos, por tanto, a sus formas activas y antioxidantes.

Diferentes vitaminas del **grupo B** desempeñan un papel crucial en el metabolismo mitocondrial:

La vitamina **B1 (Tiamina)** ayuda a la conversión del piruvato a acetil coenzima A, permitiendo que se lleve a cabo el ciclo de Krebs.

La vitamina **B2 (Riboflavina)** interviene en la transferencia de energía en el ciclo de Krebs, y la beta oxidación en el complejo II de la cadena de transporte de electrones.

La trascendental NAD⁺ se fabrica a partir de la **niacina (B3)** y al aceptar protones y electrones se transforma en NADH, clave en la cadena de transporte de electrones.

La vitamina **B5 (Ácido pantoténico)** actúa como precursor de la coenzima A (CoA), que, en forma de acetyl-CoA, es el producto de entrada del ciclo de Krebs, siendo además coenzima del piruvato deshidrogenasa.

Aunque la **vitamina B6** no participa directamente en el ciclo de Krebs, es esencial para los citocromos de la cadena de transporte de electrones y para el buen funcionamiento de la CoQ10.

Los folatos (**B9**) en su forma intracelular (5-MTHF) son un cofactor básico de la metilación en el ADN que determinan la expresión génica y la conformación cromosómica.

5. Activadores funcionales

El **Molibdeno** es un cofactor o activador funcional de cuatro enzimas, tres de ellas catalizan fenómenos de biotransformación y detoxificación (sulfito-oxidasa, xantina-oxidasa y aldehído-oxidasa), y la cuarta, la amidoxina mitocondrial componente reductor (mARC) forma parte de un sistema enzimático que cataliza la desintoxicación de bases mutagénicas N-hidroxiladas, confiriendo así un extra de protección mitocondrial.

La superóxido dismutasa de **manganeso** (MnSOD) es la principal enzima antioxidante en la mitocondria, ya que cataliza la conversión de los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno, para luego ser reducido en agua por el GSH, especialmente. La deficiencia en **Zinc** está fuertemente asociada con defectos del sistema neuronal e inmune, ya que participa como antioxidante a través de la acción catalítica de la superóxido dismutasa de cobre/zinc (CuZnSOD), en la estabilización de la estructura de la membrana, en la protección de los grupos de proteínas sulfhidrilo y en la regulación positiva de la expresión de metalotioneína.

El **Selenio**, además de actuar en sinergia con las vitaminas C y E, es cofactor del Glutatión Peroxidasa (GPX), y es fundamental para el sistema inmunitario y endocrino. Además, parece ser capaz de proteger a nivel neurológico contra el

daño celular inducido por glutamato, en el que la disfunción mitocondrial se considera una característica patogénica importante. Así, ayuda a resolver significativamente el daño estructural de las mitocondrias, aliviar el estrés oxidativo y modular el proceso de mitofagia.

6.- Bacopa ecológica (ejemplo Bacomind®)

Protege el cerebro mediante su acción antioxidante y mediante la inhibición de dos enzimas clave: la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que es necesaria para la expresión de genes inflamatorios, y prolil endopeptidasa (PEP), que participa en la maduración y degradación de neuropéptidos.

La bacopa participa activamente en la nutrición celular, en los procesos de memoria y aprendizaje y es un nutracéutico de alto interés en nuestras farmacias.

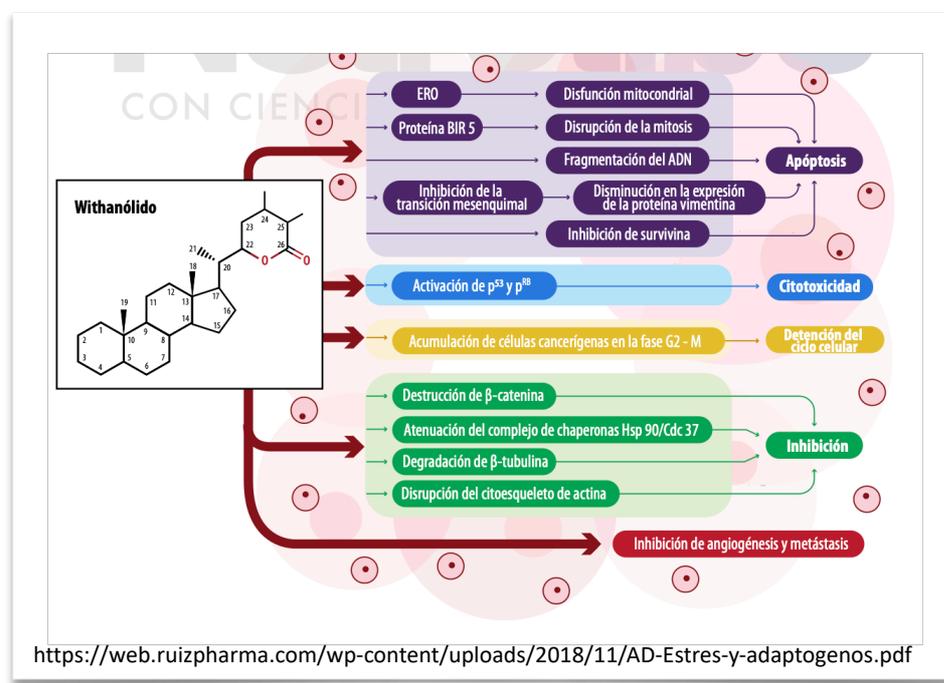
Siempre debemos usar una bacopa de ORIGEN ECOLÓGICO ya que se trata de una planta usada para “limpiar” los campos de metales pesados , pesticidas... y un extracto no ecológico no nos garantiza que el % de sustancias nocivas presentes en la planta sea elevado.

7.-Withaferina y witanolidos - (min 10%- Ashwagandha)

Los witanolidos de la aswhagandha tienen una acción antioxidante capaz de neutralizar los RL endogenos y exógenos dando a la mitocondria energía para su función correcta.

Ralentiza la atrofia neurítica y sináptica en las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Párkinson.

En un estudio reciente publicado por Panossian y Wagner, se afirma que los adaptógenos (entre ellos la Ashwaganda, el Eleuterococo y la Schisandra) facilitan la liberación de NPY y moléculas de la familia de las chaperonas conocidas como proteínas de choque térmico 70 (HSP70), las cuales protegen funciones del retículo endoplasmático y contra el daño mitocondrial.



8.- Ginkgo biloba 24% ginkgosidos

El extracto del Ginkgo biloba reduce los cambios en la morfología y función mitocondrial que aparecen al envejecer, tanto a nivel cerebral como hepático

9.- Pirroloquinolina quinona (PQQ)

La PQQ es un compuesto antioxidante de referencia que se encuentra en cantidades muy bajas en la alimentación y en los productos metabólicos de algunas bacterias intestinales. Unos estudios de laboratorio han mostrado que ésta influye positivamente en el funcionamiento de las mitocondrias, lo que le otorga un papel fundamental en el control del proceso de envejecimiento y la protección de las células nerviosas. Contrariamente a los otros micronutrientes capaces de mejorar el funcionamiento de las mitocondrias existentes, la PQQ permite también aumentar su número. Ésta es una ventaja no despreciable cuando se sabe que el número de las mitocondrias disminuye con la edad ...

10.- Picnogenol

Picnogenol es un extracto de corteza de pino marítimo (*Pinus pinaster*), en el que se encuentran procianidinas y ácidos fenólicos y que además de otros efectos biológicos, tiene un potente efecto antioxidante, 20 veces superior a la vitamina C y 50 al de la vitamina E, y actúa frente a cualquier tipo de radicales libres. Bloquea la producción de los radicales libres responsables de la degradación de las células e impide así su acción lesiva sobre la piel y el envejecimiento cutáneo.

Existen otros muchos estudios que en definitiva demuestran que picnogenol es un potente agente antioxidante y que por lo tanto puede antagonizar el efecto que los radicales libres ejercen sobre distintos aspectos implicados en el envejecimiento.

Bibliografía

737. (n.d.). *El lado oscuro del oxígeno*. Retrieved November 29, 2021, from <https://web2020.sebbm.es/web/es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/316-el-lado-oscuro-del-oxigeno>

Alimentación, energía y enfermedades mitocondriales. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from https://www.instituto-roche.es/biotecnologia/88/alimentacion_energia_y_enfermedades_mitocondriales

Asuncion, J. G. D. L., Millan, A., Pla, R., Bruseghini, L., Esteras, A., Pallardo, F. V., Sastre, J., & Viña, J. (1996). Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA. *The FASEB Journal*, *10*(2), 333–338. <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.2.8641567>

Benedetti, S., Primiterra, M., Finco, A., Canestrari, F., & Cornelli, U. (2014). Validation of a patented method to determine the antioxidant capacity of human saliva based on the reduction of iron: The SAT test. *Clinical Laboratory*, *60*(3), 475–482. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2013.130243>

Bhakkialakshmi, E., Sireesh, D., Rajaguru, P., Paulmurugan, R., & Ramkumar, K. M. (2015). The emerging role of redox-sensitive Nrf2-Keap1 pathway in diabetes. *Pharmacological Research*, *91*, 104–114. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.10.004>

Bocci, V., & Valacchi, G. (2015). Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Frontiers in Chemistry*, 3, 4. <https://doi.org/10.3389/fchem.2015.00004>

Chemical and biological mechanisms of phytochemical activation of Nrf2 and importance in disease prevention—PubMed. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855455/>

Chen, L. H. (1989). Interaction of vitamin E and ascorbic acid (review). *In Vivo (Athens, Greece)*, 3(3), 199–209.

Corsi, M. M., Pagani, D., Iorio, E. L., Dogliotti, G., Verna, R., Sambataro, G., & Pignataro, L. (2006). Blood reactive oxygen metabolites (ROMs) and total antioxidant status (TAS) in patients with laryngeal squamous cell carcinoma after surgical treatment. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(8), 1047–1048. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.181>

Dinkova-Kostova, A. T., & Abramov, A. Y. (2015). The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radical Biology & Medicine*, 88(Pt B), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036>

Fukui, T., Yamauchi, K., Maruyama, M., Yasuda, T., Kohno, M., & Abe, Y. (2011). Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 34(9), 1041–1045. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.76>

Hodges, R. E., & Minich, D. M. (2015). Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2015, 760689. <https://doi.org/10.1155/2015/760689>

Houghton, C. A., Fassett, R. G., & Coombes, J. S. (2016). Sulforaphane and Other Nutrigenomic Nrf2 Activators: Can the Clinician's Expectation Be Matched by the Reality? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 7857186. <https://doi.org/10.1155/2016/7857186>

Jiménez-Osorio, A. S., González-Reyes, S., & Pedraza-Chaverri, J. (2015). Natural Nrf2 activators in diabetes. *Clinica Chimica Acta*, 448, 182–192. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.07.009>

Kilk, K., Meitern, R., Härmson, O., Soomets, U., & Hõrak, P. (2014). Assessment of oxidative stress in serum by d-ROMs test. *Free Radical Research*, 48(8), 883–889. <https://doi.org/10.3109/10715762.2014.919390>

Lu, M.-C., Ji, J.-A., Jiang, Z.-Y., & You, Q.-D. (2016). The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. *Medicinal Research Reviews*, 36(5), 924–963. <https://doi.org/10.1002/med.21396>

Miquel, J. (2006). Integración de teorías del envejecimiento (parte I). *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 41(1), 55–63. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(06\)72923-7](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(06)72923-7)

Miquel, J., Economos, A. C., Fleming, J., & Johnson, J. E. (1980). Mitochondrial role in cell aging. *Experimental Gerontology*, 15(6), 575–591. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(80\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0531-5565(80)90010-8)

Nagaoka, S., Kakiuchi, T., Ohara, K., & Mukai, K. (2007). Kinetics of the reaction by which natural vitamin E is regenerated by vitamin C. *Chemistry and Physics of Lipids*, *146*(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2006.12.001>

Niedergang, C. P., de Murcia, G., Ittel, M. E., Pouyet, J., & Mandel, P. (1985). Time course of polynucleosome relaxation and ADP-ribosylation. Correlation between relaxation and histone H1 hyper-ADP-ribosylation. *European Journal of Biochemistry*, *146*(1), 185–191. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1985.tb08637.x>

Oh, Y. S., & Jun, H.-S. (2017). Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(1), E26. <https://doi.org/10.3390/ijms19010026>

Oxidative stress ecology and the d-ROMs test: Facts, misfacts and an appraisal of a decade's work | SpringerLink. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <https://link.springer.com/article/10.1007/s00265-016-2091-5>

Pallardó, F. V., Asensi, M., García de la Asunción, J., Antón, V., Lloret, A., Sastre, J., & Viña, J. (1998). Late onset administration of oral antioxidants prevents age-related loss of motor co-ordination and brain mitochondrial DNA damage. *Free Radical Research*, *29*(6), 617–623. <https://doi.org/10.1080/10715769800300671>

Prior, R. L., Hoang, H., Gu, L., Wu, X., Bacchiocca, M., Howard, L., Hampsch-Woodill, M., Huang, D., Ou, B., & Jacob, R. (2003). Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORAC(FL))) of plasma and other biological and food samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *51*(11), 3273–3279. <https://doi.org/10.1021/jf0262256>

Sastre, J., Millán, A., García de la Asunción, J., Plá, R., Juan, G., Pallardó, null, O'Connor, E., Martin, J. A., Droy-Lefaix, M. T., & Viña, J. (1998). A Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine*, *24*(2), 298–304. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00228-1](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00228-1)

Sastre, J., Pallardó, F. V., Plá, R., Pellín, A., Juan, G., O'Connor, J. E., Estrela, J. M., Miquel, J., & Viña, J. (1996). Aging of the liver: Age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *24*(5), 1199–1205. <https://doi.org/10.1002/hep.510240536>

Sastre, J., Pallardó, F. V., & Viña, J. (2000). Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life*, *49*(5), 427–435. <https://doi.org/10.1080/152165400410281>

Selenium suppresses glutamate-induced cell death and prevents mitochondrial morphological dynamic alterations in hippocampal HT22 neuronal cells—PubMed. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103798/>

Serena, B., Mariangela, P., Annarosa, F., Davide, G., Simona, C., Serafina, B., & Umberto, C. (2018, July 23). Determination of Plasma Antioxidant Power in Capillary Blood through the Innovative system PAT (Plasma Antioxidant Test) [Text]. <http://fulltxt.org/article/637>

Serena, B., Primiterra, M., Catalani, S., Finco, A., Canestrari, F., & Cornelli, U. (2013). Performance evaluation of the innovative PAT test, comparison with the common BAP test and influence of

interferences on the evaluation of the plasma antioxidant capacity. *Clinical Laboratory*, 59(9–10), 1091–1097.

Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., & Ames, B. N. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(23), 10771–10778.

The complexity of the Nrf2 pathway: Beyond the antioxidant response. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785809/>

Valko, M., Jomova, K., Rhodes, C. J., Kuča, K., & Musílek, K. (2016). Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of Toxicology*, 90(1), 1–37. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1579-5>

Wu, K. C., Cui, J. Y., & Klaassen, C. D. (2011). Beneficial role of Nrf2 in regulating NADPH generation and consumption. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 123(2), 590–600. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr183>

Webs de interés:

[Red Europea de Formación y Educación sobre la mitocondria](#)

La enorme expansión y diversificación del conocimiento y la complejidad de la ciencia y las dificultades de traducir esta en resultados aprovechables clínicamente en la medicina mitocondrial, ha inspirado la formación de una red interdisciplinar de investigadores básicos y clínicos, con el doble objetivo de comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de estas enfermedades y de generar una plataforma para la formación de jóvenes investigadores en Europa. En inglés.

2) [MITOMAP](#)

La web que centraliza la información más actual sobre la diversidad del ADN mitocondrial humano y las variantes que causan enfermedades. Contiene enlaces a explicaciones sobre la función de la mitocondria. En inglés.

3) [Web de la Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales.](#)

Web en castellano creada y mantenida por la asociación AEPMI o asociación de enfermos con patologías mitocondriales.

4) [Guía Metabólica](#)

Web del hospital San Juan de Dios de Barcelona que informa sobre enfermedades mitocondriales.