

# Estrés oxidativo, radicales libres, antioxidantes y... ¿Química Computacional?

Annia Galano<sup>1</sup>

Gracias a los avances alcanzados en diferentes áreas de la salud la esperanza de vida de la población mundial y la de México, en particular, crece sistemáticamente. En 1950, las personas mayores de 60 años eran el 8 %; en 2000, el 10 %; y en 2050 se proyecta que llegarán a 21 %.\* Si bien esto es un gran logro, también representa un envejecimiento demográfico o, lo que es lo mismo, que la proporción de adultos mayores aumenta de forma relativa con respecto al total de la población. Esto hace necesario garantizar que este segmento de la población disfrute de una buena calidad de vida, lo cual pasa necesariamente por una buena salud física y mental. Es por ello que los procesos de estrés oxidativo se han convertido en tema de gran interés y numerosas investigaciones se dedican a este tema actualmente.

## El estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un tipo particular de estrés químico, inducido por la presencia de elevadas cantidades de radicales libres (y otras especies oxidantes) en los organismos vivos. Ha sido relacionado con diferentes problemas de salud, por ejemplo: enfermedades cardio-vasculares [1-3], algunos tipos de cáncer [4-6], diabetes [7-9] así como el desarrollo de desórdenes neurodegenerativos tales como los males de Alzheimer [10-12] y Parkinson [7,13,14]. Es sumamente peligroso porque no presenta síntomas específicos y su reconocimiento es difícil por medio de análisis clínicos comunes. El tratamiento más conocido y aplicado para combatir este estrés involucra el consumo de antioxidantes.

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de oxidantes, en particular de radicales libres, y la capacidad del organismo para eliminar su exceso. Pero ¿por qué sucede esto? Nuestros cuerpos son como maquinarias finamente afinadas, diseñadas para mantener todos sus componentes en buen funcionamiento. Sin embargo, en el mundo actual existen muchos factores que contribuyen a incrementar la cantidad de oxidantes en nuestros cuerpos (Figura 1). Algunos de ellos son prácticamente imposibles de evitar. Por ejemplo, la contaminación ambiental, la cual (a no ser que empecemos a tomar medidas desde ya) iría empeorando con el tiempo.

\* "Una sociedad para todas las edades", Segunda Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento, Madrid, abril 2002.

1. Departamento de Química. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. Iztapalapa. C. P. 09340. Ciudad de México, México.

E-mail: agal@xanum.uam.mx

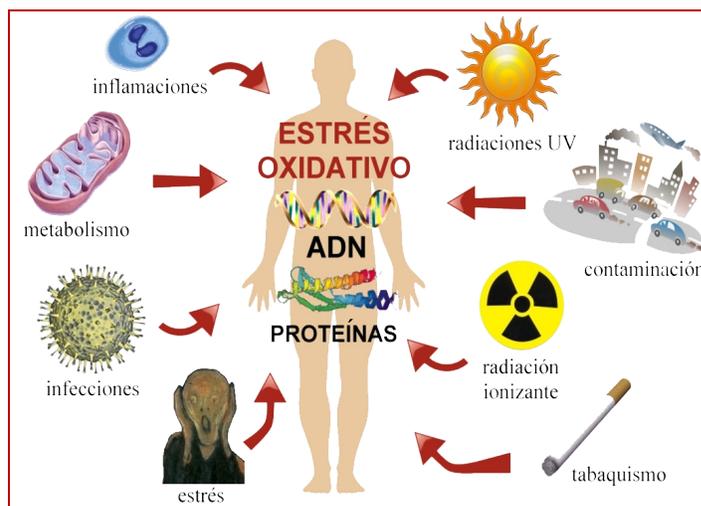


Figura 1. Factores que incrementan la cantidad de radicales libres y otros oxidantes en los seres humanos.

## Los radicales libres

Los radicales libres se caracterizan por tener uno (o más) electrones desapareados. Esta característica los hace particularmente reactivos y son responsable de provocar reacciones en cadena. Existe una gran variedad de radicales libres presente en los organismos vivos. La mayoría de ellos son o surgen a partir de:

-Especies reactivas de oxígeno (conocidas como ROS, por sus siglas en inglés "reactive oxygen species"). Entre estos se encuentran los radicales centrados en oxígeno como el radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ), los radicales alcoxilo ( $\text{RO}\cdot$ ), los radicales peroxilo ( $\text{ROO}\cdot$ ), el radical hidroperoxilo ( $\cdot\text{OOH}$ ) y el radical anión superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ).

-Especies reactivas de nitrógeno (conocidas como RNS, por sus siglas en inglés "reactive nitrogen species"). Algunos ejemplos de especies pertenecientes a este grupo son el anión peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), el monóxido de nitrógeno ( $\cdot\text{NO}$ ) y el dióxido de nitrógeno ( $\cdot\text{NO}_2$ ).

-Especies reactivas de azufre (conocidas como RSS, por sus siglas en inglés "reactive sulfur species"). Las más comunes en este grupo son los radicales tiilo ( $\text{RS}\cdot$ ), los ácidos sulfénicos ( $\text{RSOH}$ ) y los óxidos de disulfuro ( $\text{RS(O)}_2\text{SR}$ ).

Como la efectividad de un antioxidante para atrapar radicales libres depende no sólo de la estructura del primero sino también de la naturaleza de estos últimos es importante tener conocimiento detallado de las reacciones con las especies reactivas particulares que se quieren atrapar. La reactividad química de los radicales libres puede ser muy diferente.

El  $\cdot\text{OH}$  es el más reactivo, el más electrofílico y, por lo tanto, el más dañino de las ROS [15]. Su reactividad es tan alta que es capaz de atacar a casi cualquier molécula que se encuentre en las cercanías de su sitio de formación. Las reacciones de este radical son tan rápidas que en la mayoría de los casos su velocidad está solamente limitada por la difusión dentro del medio en el que se encuentren.

Se ha estimado que este radical es responsable de alrededor del 60-70 % del daño que sufren los tejidos cuando son expuestos a radiaciones ionizantes [16]. Además, el  $\cdot\text{OH}$  se considera responsable de los daños más importantes al ADN [17-19]. De modo que la mejor manera de prevenir el daño que causa este radical es inhibir su formación.

Los radicales  $\text{ROO}\cdot$  son mucho menos reactivos que el  $\cdot\text{OH}$ , lo que hace que tengan vidas medias más largas [20] y puedan llegar a sitios celulares remotos [21]. La reactividad de los radicales  $\text{RO}\cdot$  es intermedia entre la del  $\cdot\text{OH}$  y la de los  $\text{ROO}\cdot$ , siempre y cuando el grupo R sea el mismo (por ejemplo  $-\text{CH}_3$ ). La reactividad química del  $\cdot\text{NO}$  es relativamente baja y por lo tanto también lo es su toxicidad [22,23]. Sin embargo, cuando reacciona con el  $\text{O}_2^-$  produce peroxinitrito [24], que es un oxidante potente y una especie muy dañina capaz de reaccionar con lípidos, proteínas y ADN. El  $\cdot\text{NO}_2$  es más reactivo que el  $\cdot\text{NO}$  pero menos que el peroxinitrito. La reactividad de las RSS es menor que la de los ROS y RNS, sin embargo, pueden dañar a las proteínas [25-27].

Es importante mencionar que los radicales libres no son siempre dañinos, también pueden ser beneficiosos, ya que cumplen funciones sustanciales en los organismos vivos. Algunas de sus

funciones más importantes incluyen la eliminación (apoptosis) de células defectuosas y la señalización a nivel celular. Que tengan uno u otro efecto dependerá de sus concentraciones. En concentraciones bajas a moderadas serán beneficiosos, mientras que a concentraciones altas serán perjudiciales (Figura 2).

### Los antioxidantes

Estas sustancias pueden considerarse como blancos sacrificables en beneficio de la protección de moléculas de alta importancia biológica como son las membranas celulares, las proteínas, el ADN, etc. La clave para que un compuesto químico funcione como un buen antioxidante es que su reactividad química hacia los radicales libres sea mayor que a la de las especies que se quiere proteger y, que sean capaces de terminar la reacción en cadena que provocan los radicales libres. De no ser posible esto último, al menos las reacciones de los antioxidantes con los radicales libres presentes en el entorno biológico deberán dar lugar a radicales de baja reactividad y por tanto menos dañinos que los que se forman naturalmente en los organismos vivos. Como la eficacia de los antioxidantes depende de su reactividad, es importante conocer en detalle la química asociada a las reacciones de estos compuestos con las especies oxidantes presentes en los organismos vivos.

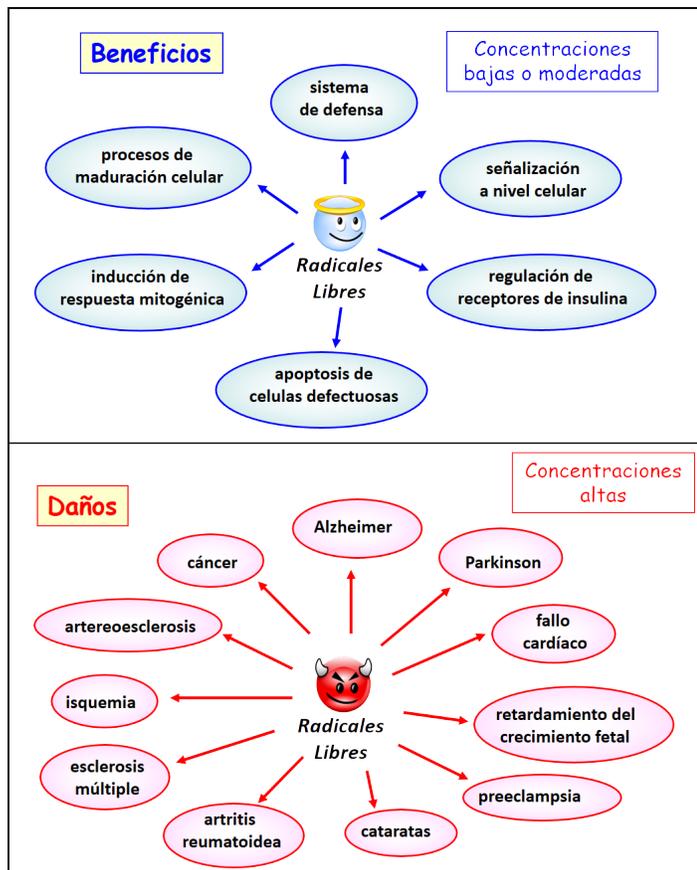


Figura 2. Efectos de los radicales libres, dependiendo de sus concentraciones.

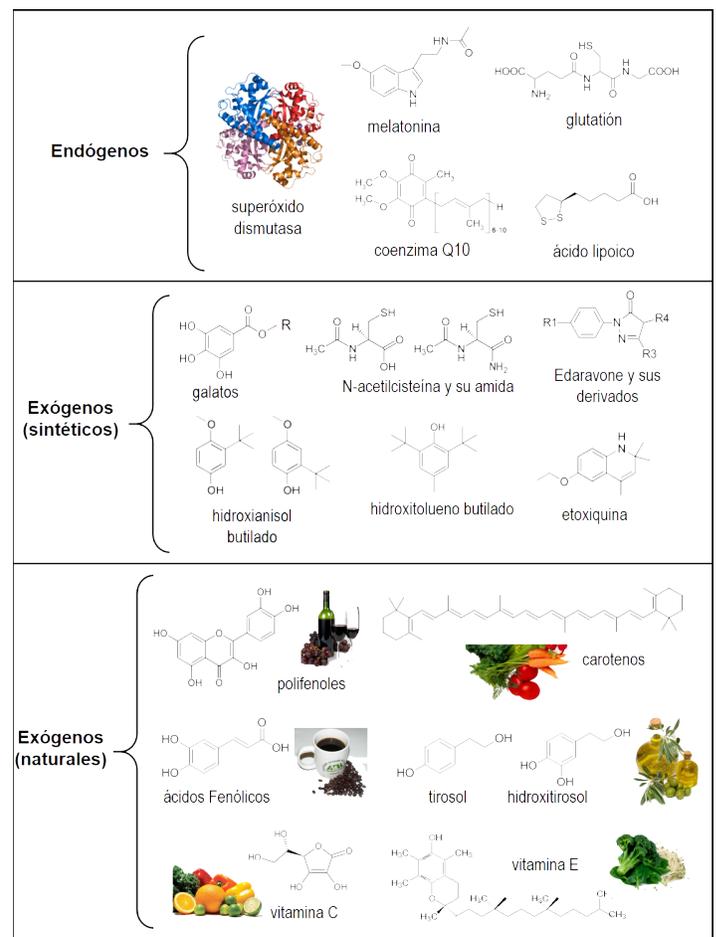


Figura 3. Algunos antioxidantes, de diferentes fuentes.

## Fuentes

Los humanos podemos obtener antioxidantes de diferentes fuentes (Figura 3). Dependiendo de éstas, los antioxidantes pueden clasificarse como endógenos (producidos por nuestro cuerpo) o exógenos (principalmente adquiridos a través de la dieta o de suplementos alimenticios).

Algunos antioxidantes endógenos son enzimas, como por ejemplo la superóxido dismutasa, pero también los hay no-enzimáticos (antioxidantes químicos) como la melatonina, el glutatión, la coenzima Q10 y los ácidos lipoicos. Por su parte, los antioxidantes exógenos pueden dividirse en naturales y sintéticos. Dentro de los naturales se encuentran los polifenoles (presentes en las uvas y por tanto en el vino, y también en el chocolate); los carotenos (presentes en frutos y vegetales coloreados como las zanahorias, el tomate y los frutos rojos); los ácidos fenólicos (presentes en el té y el café); el tirosol y el hidroxitirosol (presentes en el aceite de oliva), el ácido ascórbico, también conocido como vitamina C (presente en los cítricos); la vitamina E (presente en el brócoli) y muchos otros. Algunos ejemplos de antioxidantes sintéticos son los galatos, la N-acetilcisteína y su amida, el Edaravone (y sus derivados), el hidroxianisol butilado, el hidroxitolueno butilado y la etoquinina.

## Clasificación y mecanismos de acción

Los antioxidantes también pueden clasificarse en dos grandes grupos, dependiendo de como actúan químicamente, en:

-Antioxidantes primarios o tipo I. Éstos previenen la oxidación por reacción directa con los radicales libres produciendo especies significativamente menos reactivas o terminando la reacción en cadena. Son conocidos en inglés como “free radical scavengers”, o sea “atrapadores de radicales libres”.

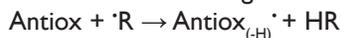
-Antioxidantes secundarios o tipo II. Retardan la oxidación por vías de acciones indirectas incluyendo quelación de metales, reparación de antioxidantes primarios donándoles átomos de H o electrones, descomposición de  $H_2O_2$  en especies no radicalarias, absorción de luz ultravioleta, etcétera.

## Mecanismos de acción

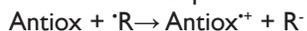
Los mecanismos de acción o rutas químicas involucradas en la protección antioxidante dependerá de que estos actúen como antioxidantes tipo I o tipo II. En el caso de los primeros los mecanismos más comunes son:

-Formación de aductos radicalarios:  $Antiox + \cdot R \rightarrow [Antiox-R] \cdot$

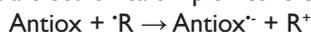
-Transferencia de átomos de hidrógeno:



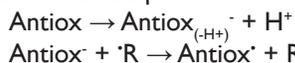
-Transferencia electrónica simple hacia el radical:



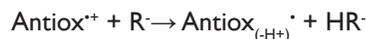
-Transferencia electrónica simple desde el radical:



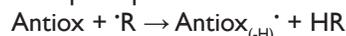
-Transferencia secuencial protón-electrón:



-Transferencia secuencial electrón-protón:



-Transferencia acoplada protón-electrón:



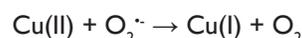
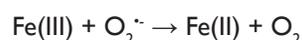
La identificación correcta del mecanismo preponderante en la actividad antioxidante de los compuestos químicos es imprescindible para el diseño de nuevos fármacos que sean cada vez más eficientes para combatir el estrés oxidativo. Además, los productos que se formarán luego de la acción inicial de estos compuestos también dependerán del mecanismo de acción; estos productos quedarán en nuestro organismo, por lo que es de vital importancia su identificación correcta así como su posible reactividad posterior. Además, en nuestro cuerpo hay zonas hidrofílicas y zonas hidrofóbicas, o sea ambientes de diferente polaridad, de modo que estos entornos también afectarán el peso relativo de los mecanismos de acción. En general, aquellos mecanismos que involucran especies cargadas serán favorecidos en fase acuosa y los que no en fase lipídica.

En el caso de los antioxidantes tipo II, la variedad de rutas químicas a través de las que ejercen su efecto protector es aún mayor. Aquí vamos a enfocarnos solamente en aquellas que son relevantes cuando su acción involucra la quelación de iones metálicos. Ésta es particularmente importante ya que dichos iones frecuentemente participan en la producción del radical hidroxilo que, como ya se mencionó, es particularmente dañino. De hecho, las fuentes intracelulares más importantes de este radical son las reacciones tipo Fenton y de recombinación de Haber-Weiss. Cuando éstas involucran a hierro o cobre pueden escribirse como:

Reacciones tipo Fenton:



Primer paso de las reacciones tipo Haber-Weiss:



Y el segundo paso de estas últimas corresponde a las reacciones tipo Fenton.

En este punto es importante destacar que las formas más estables y abundantes de hierro y cobre son Fe(III) y Cu(II). Por lo tanto, para que se produzca el radical  $\cdot OH$  en sistemas biológicos el paso clave es la reducción de estos iones a Fe(II) y Cu(I), que son los involucrados en las reacciones tipo Fenton. O sea, si se logra inhibir el primer paso de la recombinación de Haber-Weiss no habría los iones necesarios para la producción de  $\cdot OH$ . Entonces esta sería una buena forma de inhibir la formación de este radical.

Los antioxidantes tipo II pueden actuar como ligantes inhibidores de  $\cdot OH$  en sistemas biológicos. A los antioxidantes con este efecto se les conoce como antioxidantes OIL, por sus siglas en inglés (OH inactivating ligands) [28]. Esta acción puede ocurrir de dos formas:

-OIL-1: Secuestrando a los iones metálicos de los reductores. Esto es, formando complejos en los que la reducción del ión metálico ya no es posible.

-OIL-2: Desactivando a los radicales hidroxilo tan pronto se forman por la reacción de Fenton. En este caso los ligantes son el

marco molecular más cercano al sitio de formación del  $\cdot\text{OH}$ , ya que están unidos al centro metálico involucrado en la reacción tipo Fenton. De modo que una vez formado el radical, este reacciona con los ligandos (por ser los más cercanos) quedando desactivado antes de poder dañar blancos biológicos (que se encuentran más lejanos).

### Antioxidantes ideales

Se ha propuesto que un antioxidante ideal debe tener las siguientes características [29]:

-Debe ser versátil, o sea ser capaz de reaccionar eficientemente con una amplia gama de radicales libres o actuar como antioxidante primario y secundario.

-Debe ser capaz de cruzar las barreras biológicas y de transportarse rápidamente a las células.

-Debe estar disponible, por lo que es necesario que sea consumido en la dieta, como suplementario alimentario o producido endógenamente.

-Debe estar ampliamente distribuido en el organismo y presente en cantidades suficientemente altas.

-No debe ser susceptible de grandes pérdidas urinarias.

-Deben ser viables para regeneración (puede ser regenerado por otro antioxidante, que reaccione con 2 radicales libres, o que sus metabolitos también tengan actividad antioxidante).

-No puede ser tóxico ni antes ni después de reaccionar con los radicales libres.

-Debe terminar la cadena de reacción radicalaria o formar productos de reacción mucho menos reactivos que los radicales iniciales.

Además, debe reaccionar rápidamente. Este es un punto crucial, ya que, en general, los antioxidantes se encuentran presentes en menores cantidades que las moléculas biológicas a proteger. Así que la única manera en que esta protección puede ser eficiente es si los antioxidantes reaccionan más rápido que dichas moléculas.

### ¿Y la Química Computacional?

La Química Computacional es una rama de la Química que involucra el uso de programas de cómputo para el estudio de sistemas químicos. En general produce resultados confiables, siempre y cuando se use una metodología adecuada para el estudio de cada sistema particular. Hasta hace unos años, digamos 2 décadas atrás, su uso estaba limitado a sistemas pequeños (con un bajo número de electrones). Sin embargo, el rápido desarrollo de las facilidades de cómputo ha hecho posible el uso de la Química Computacional para estudiar sistemas cada vez mayores. La aplicabilidad de esta rama de la Química a los procesos de estrés oxidativo es amplia y, aunque se encuentra aún en sus primeras etapas, los resultados alcanzados hasta el momento son prometedores. Esta rama de la ciencia permite estimar la capacidad antioxidantes de los compuestos químicos, tanto de forma absoluta como relativa. Es posible además establecer relaciones estructura-actividad para identificar dentro de una serie de antioxidantes cuál tendrá la mayor actividad, así como predecir transformaciones

estructurales que puedan conllevar a la obtención de compuestos con mayor capacidad antioxidante. También permite identificar los mecanismos de acción más probables.

### Identificando mecanismos de acción

Si bien cada día se identifican nuevos compuestos con la capacidad de actuar como antioxidantes y por tanto prometedores para prevenir y combatir los procesos degenerativos causados por el estrés oxidativo, la información sobre el mecanismo de acción de estos compuestos es escasa en muchos casos y en otros incluso inexistente. Los compuestos con actividad antioxidante pueden actuar a través de una gran variedad de mecanismos y en general es un reto experimental identificar el mecanismo predominante, que suele implicar técnicas de alto costo. La Química Computacional permite hacer esta identificación con costos moderados y de forma confiable.

De hecho, la variedad de mecanismos posibles puede llegar a causar que la información reportada en la literatura sobre la capacidad antioxidante de un compuesto dado sea contradictoria. Por ejemplo, en el caso de la curcumina la Química Computacional ha servido para resolver las aparentes contradicciones entre resultados experimentales previamente reportados [30]. La explicación radica en que los experimentos habían sido realizados utilizando radicales libres diferentes y los cálculos teóricos permitieron demostrar que si bien la curcumina reacciona con el radical DPPH por transferencia secuencial protón-electrón, cuando este antioxidante reacciona con radicales alcoxilo el mecanismo predominante es la transferencia de átomos de H.

Otro ejemplo significativo, que surge de la importancia de la naturaleza de los radicales libres, es que la mayoría de los radicales libres puede reaccionar con los carotenos por transferencia electrónica desde el antioxidante hacia el radical [31]. Por el contrario, en el caso del radical aniónico superóxido la dirección del proceso se invierte, o sea que la transferencia electrónica ocurre desde el radical hacia el caroteno [32].

El mayor reto de la identificación correcta de los mecanismos de acción está relacionado con aquellos mecanismos que, aunque diferentes, conllevan a la formación de productos idénticos, como es el caso de la transferencia acoplada protón-electrón y la transferencia de átomos de H. Desde el punto de vista experimental no se puede hacer nada, ya que debido a los tiempos de vida de los intermediarios, las únicas especies que pueden identificarse son los productos finales. Por otra parte, utilizando la Química Computacional sí se pueden hacer estas distinciones analizando los estados de transición con base en tres criterios diferentes:

- La densidad atómica de espín sobre los átomos que actúan como donador y aceptor de H [33].
- La carga sobre el hidrógeno que se transfiere [34, 35].
- La distribución de la densidad electrónica del HOMO (orbital molecular ocupado de más alta energía) [34].

### Capacidad Antioxidante

En cuanto al efecto antioxidante, es bien conocido que algunos productos naturales como el café o el vino han mostrado ser eficientes en este sentido. Sin embargo, éstos son mezclas complejas que contienen un gran número de compuestos químicos,

e identificar al (o los) realmente responsable(s) de la protección antioxidante es todo un reto. Además, en algunos casos se ha propuesto que no son necesariamente los compuestos presentes en los productos naturales los que actúan como antioxidantes sino sus metabolitos. Adicionalmente, muchos de estos compuestos presentan equilibrios ácido-base en medio acuoso (en ciertos rangos de pH, dependiendo de sus pKas) de modo que a pH fisiológico pueden existir como formas protonadas o deprotonadas y esta diferencia puede jugar un papel importante en su reactividad frente a los radicales libres.

Todo esto hace que sea necesario identificar cuáles son los compuestos de mayor capacidad antioxidante ya que muchas veces este efecto es dependiente de la concentración y por tanto la mejor forma de administración es como complemento alimenticio de compuestos específicos en lugar de ingerir toda la mezcla en su forma natural. Esta identificación es frecuentemente muy compleja desde el punto de vista experimental y la Química Computacional pasa a ser un área de investigación de gran relevancia para el conocimiento detallado de estos aspectos. También, es de gran importancia identificar cuál de sus formas (protonada/deprotonada) es la que mejor actúa como antioxidante, ya que de este modo se puede prever en qué partes del cuerpo actuarán mejor y/o diseñar adecuadamente su modo de administración. Recordemos que en un organismo saludable los valores de pH varían, por ejemplo: saliva (pH = 6.0-7.4); estómago (pH = 1.0-3.5); páncreas (pH = 8.0-8.3); hígado (pH = 7.2), cerebro (pH = 7.1), intestinos (pH = 7.5-8.0) y fluido sanguíneo (pH = 7.35-7.45). En general, nos referimos a este último, cuando hablamos de pH fisiológico.

Por ejemplo, la vitamina C (ácido ascórbico) tiene dos pKas con valores de 4.2 y 11.8. Por lo tanto, a pHs menores que 4.2 predomina su forma diprotonada que corresponde a una especie neutra, mientras que a pHs entre 4.2 y 11.8 la especie mayoritaria es la desprotonada que corresponde a un monoanión. De acuerdo con el valor del pH fisiológico la vitamina C estará casi completamente en su forma monoaniónica en estas condiciones. Mientras que debido al pH ácido del estómago estará mayormente en su forma neutra. La capacidad antioxidante de este compuesto es significativamente diferente dependiendo de su forma predominante e incluso la importancia relativa de los diferentes mecanismos de acción está altamente influenciada por ello.

Para el estudio de antioxidantes tipo I, se ha desarrollado un protocolo computacional conocido como QM-ORSA (por sus siglas en inglés, Quantum mechanics-based test for overall free radical scavenging activity) [36]. Este protocolo:

- Tiene en cuenta la polaridad del medio y el pH en disolución acuosa, y permite una cuantificación doble y separada de la

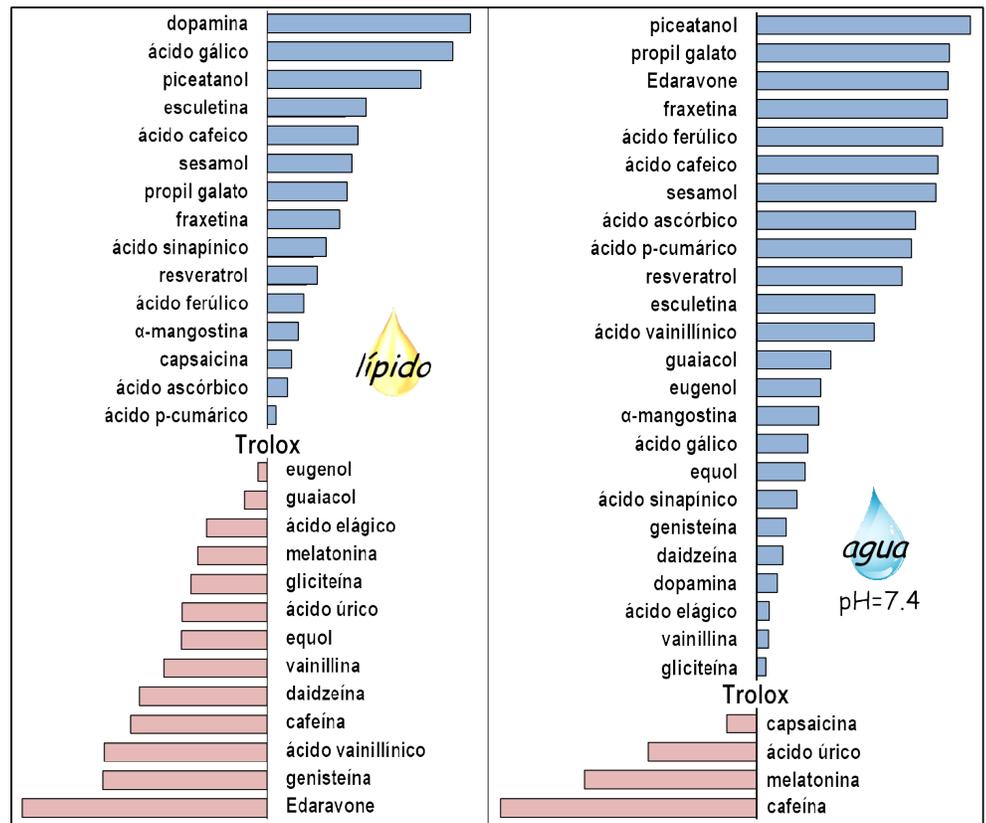


Figura 4. Tendencia en actividad para antioxidantes tipo I, obtenida con el protocolo computacional QM-ORSA.

actividad antioxidante primaria, o sea en medio polar (agua) y no polar (lípidos).

- Consta de dos escalas diferentes de cuantificación: absoluta (basada en constantes de velocidad globales o aparentes) y una relativa (vs. Trolox, que es un antioxidante de referencia frecuentemente usado en estudios experimentales).
- Permite establecer tendencias en la capacidad antioxidante primaria relativa de compuestos diversos e identificar los antioxidantes primarios con mayor actividad.
- Ha sido ampliamente validada contra datos experimentales.

Utilizando QM-ORSA de forma sistemática para el estudio de numerosos compuestos, se ha podido obtener una escala que muestra que tan eficiente son como antioxidantes (Figura 4). Algunas observaciones interesantes se derivan de esta Figura. Por ejemplo, el piceatanol se encuentra entre los mejores antioxidantes tipo I tanto en medio acuoso como lipídico. Por el contrario el Edaravone es excelente en medio acuoso, pero ineficiente en medio lipídico. El hecho de que algunos compuestos sean mejores en un medio que en otro, aunado a la necesidad de proteger biomoléculas en ambos medios, sugiere como estrategia farmacológica el uso combinado de antioxidantes.

Por otra parte, el piceatanol es mejor antioxidante que el resveratrol en ambos medios. Sin embargo, el resveratrol es ampliamente comercializado como suplemento alimenticio, mientras que el piceatanol no lo es. Esto evidencia la tremenda importancia de establecer tendencias de actividad, así como de la necesidad de establecer rutas de comunicación academi-

industria, de modo que los usuarios sean los más beneficiados con el avance del conocimiento en esta área de investigación.

## Resumiendo

El estrés oxidativo es un estrés químico altamente peligroso para la salud humana. Afortunadamente, este puede combatirse de forma eficiente con el uso de antioxidantes. Estos compuestos son producidos por nuestro cuerpo o pueden adquirirse a través de la dieta. Existen diferentes tipos de antioxidantes, según sus rutas principales de acción. La Química Computacional tiene mucho que aportar al estudio de antioxidantes y permite dar respuestas difíciles de obtener mediante experimentos. El conocimiento detallado de la química involucrada en la acción antioxidante es esencial para diseñar estrategias farmacológicas que permitan combatir de forma eficiente al estrés oxidativo.

## Referencias

- [1] Aljunaidy M. M., Morton J. S., Cooke C. L. M., Davidge S.T. *Am J Physiol Regul Integr. Comp. Physiol.* 2017, 313, R395-R399.
- [2] Kelly F. J., Fussell J. C. *Free Radic Biol. Med.* 2017, 110, 345-367.
- [3] Nair N., Gongora E. *Curr Cardiol Rev.* 2017, 13, 183-188.
- [4] Nichols H. B., Anderson C., White A. J., Milne G. L., Sandler D. P. *Epidemiology* 2017, 28, 667-674.
- [5] Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Pakula M., Maksin K., Szubert S., Woźniak A., Naumowicz E., Szpurek D., Tykarski A., Książek K. *Free Radic Biol. Med.* 2017, 110, 270-279.
- [6] Saha S. K., Lee S. B., Won J., Choi H. Y., Kim K., Yang G. M., Dayem A. A., Cho S. G. *Int J Mol. Sci.* 2017, 18.
- [7] Umeno A., Biju V., Yoshida Y. *Free Radic Res.* 2017, 51, 413-427.
- [8] Gerber P. A., Rutter G. A. *Antioxid Redox Signal* 2017, 26, 501-518.
- [9] Chou S. T., Tseng S. T. *Clin. Exp. Nephrol* 2017, 21, 283-292.
- [10] Cheignon C., Tomas M., Bonnefont-Rousselot D., Faller P., Hureau C., Collin F. *Redox Biol.* 2018, 14, 450-464.
- [11] Rojas-Gutierrez E., Muñoz-Arenas G., Treviño S., Espinosa B., Chavez R., Rojas K., Flores G., Díaz A., Guevara J. *Synapse* 2017, 71.
- [12] Pu Z., Xu W., Lin Y., He J., Huang M. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2017, 32, 353-359.
- [13] Cruces-Sande A., Méndez-Álvarez E., Soto-Otero R. J. *Neurochem* 2017, 141, 738-749.

- [14] Jiang T., Sun Q., Chen S. *Prog. Neurobiol.* 2016, 147, 1-19.
- [15] Pryor W. A. *Free Radical Bio. Med.* 1988, 4, 219-223.
- [16] Vijayalaxmi, Reiter R. J., Tan D. X., Herman T. S., Thomas Jr C. R. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 59, 639-653.
- [17] Candeias L. P., Steenken S. *Chem. - Eur. J.* 2000, 6, 475-484.
- [18] Chatgililoglu C., D'Angelantonio M., Guerra M., Kaloudis P., Mulazzani Q. G. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2009, 48, 2214-2217.
- [19] Galano A., Alvarez-Idaboy J. R. *Org Lett* 2009, 11, 5114-5117.
- [20] Pryor W. A. *Annual Review of Physiology* 1986, 48, 657-667.
- [21] Marnett L. J. *Carcinogenesis* 1987, 8, 1365-1373.
- [22] Brunelli L., Crow J. P., Beckman J. S. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1995, 316, 327-334.
- [23] Squadrito G. L., Pryor W. A. *Free Radical Biology and Medicine* 1998, 25, 392-403.
- [24] Radi R., Peluffo G., Alvarez M. N., Naviliat M., Cayota A. *Free Radical Biology and Medicine* 2001, 30, 463-488.
- [25] Giles G. I., Tasker K. M., Jacob C. *Free Radic Biol Med* 2001, 31, 1279-1283.
- [26] Giles G. I., Tasker K. M., Jacob C. *General Physiology and Biophysics* 2002, 21, 65-72.
- [27] Mishanina T. V., Libiad M., Banerjee R. *Nature Chemical Biology* 2015, 11, 457-464.
- [28] Berthon G. *Agents and Actions* 1993, 39, 210-217.
- [29] Rose R. C., Bode A. M. *FASEB J.* 1993, 7, 1135-1142.
- [30] Galano A., Álvarez-Diduk R., Ramírez-Silva M. T., Alarcón-Ángeles G., Rojas-Hernández A. *Chem. Phys.* 2009, 363, 13-23.
- [31] Martínez A., Rodríguez-Girones M. A., Barbosa A., Costas M. J. *Phys. Chem. A.* 2008, 112, 9037-9042.
- [32] Galano A., Vargas R., Martínez A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010, 12, 193-200.
- [33] Olivella S., Anglada J. M., Solé A., Bofill J. M. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 3404-3410.
- [34] Mayer J. M., Hrovat D. A., Thomas J. L., Borden W. T. J. *Am Chem. Soc.* 2002, 124, 11142-11147.
- [35] Tureček F., Syrstad E. A. J. *Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3353-3369.
- [36] Galano A., Alvarez-Idaboy J. R. J. *Comput. Chem.* 2013, 34, 2430-2445.