

Panorama. Cuba y Salud 2019;14(1): 82-90

Recibido: 5 de septiembre de 2018
Aprobado: 18 de febrero de 2019

Versión electrónica ISSN: 1991-2684, RNPS: 2136
Versión impresa ISSN: 1995-6797, RNPS: 0560

(Artículo de Revisión)

La contribución del estrés oxidativo en los procesos de aprendizaje y memoria

MARÍA ELENA GONZÁLEZ FRAGUELA

Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN, La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo:

González Fraguela, ME. Ética en las neurociencias. La contribución del estrés oxidativo en los procesos de aprendizaje y memoria. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2019 [citado]; 14(1):77-85. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>

RESUMEN

Objetivos: profundizar en los aspectos más recientes de la vinculación existente entre el metabolismo oxidativo y el deterioro cognitivo presente en los procesos neurodegenerativos.

Desarrollo: la Enfermedad de Alzheimer constituye la causa de discapacidad de mayor impacto social y económico en el mundo desarrollado, por tal motivo, existe un creciente interés en el estudio de estos procesos asociados a la edad avanzada. El daño oxidativo a los principales componentes celulares resulta irreversible y se acumula con el tiempo, estableciendo la base molecular de la fisiopatología del envejecimiento cerebral. Entre los elementos involucrados en la formación y conservación de la memoria incluyen la actividad de receptores, las enzimas, los factores de transcripción y los canales iónicos que son sensibles a los cambios en el estado redox del medio intracelular y afectan los mecanismos de plasticidad sináptica que constituye el modelo celular que subyace en el aprendizaje y la memoria.

Conclusiones: esta revisión aporta una mayor comprensión de los procesos moleculares vinculados con la pérdida del homeostasis oxidante que conducen a la muerte celular y con ello a la disfunción cognitiva en el envejecimiento natural y las patologías del sistema nervioso asociadas a éste.

Palabras clave: Estrés Oxidativo; Glutación; aprendizaje; memoria; Neurodegeneraciones.

INTRODUCCIÓN

Una de las consecuencias de los avances científicos y tecnológicos del último siglo es el aumento en la esperanza de vida de las sociedades modernas, lo que en términos demográficos se traduce en un incremento en la edad de la población. Sin embargo, este envejecimiento progresivo provoca una mayor incidencia en la sociedad de enfermedades que se manifiestan a edades avanzadas, destacando aquellas que afectan el Sistema Nervioso Central (SNC) como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson entre otras.⁽¹⁾

La etiología de la muerte neuronal en las enfermedades neurodegenerativas continúa siendo un enigma por descifrar, un factor que parece estar implicado directamente en estos procesos es el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo es el resultado de una pérdida del balance antioxidante/pro oxidante celular. La homeodinámica redox es un proceso indispensable para la vida; sin embargo cuando se produce un exceso de generación de ERO (Especies Reactivas del Oxígeno), que sobrepasa las

capacidades de los sistemas antioxidantes, sobreviene entonces el estrés oxidativo el cual está asociado a la generalidad de las enfermedades que exhiben una alta morbi-mortalidad.⁽²⁾

La EA constituye la causa más común de demencia entre las personas de más de 65 años y se caracteriza por la pérdida neuronal en varias áreas corticales, sobre todo del lóbulo temporal y la corteza entorrinal, así como en el complejo colinérgico del cerebro basal anterior. Este patrón topográfico de cambios en las conexiones cerebrales, provoca la interrupción de las principales aferencias y eferencias del hipocampo, donde también se produce una marcada pérdida neuronal en las áreas 1 y 3 del cuerno de Ammón (CA₁ y CA₃, respectivamente) y el *subiculum*.⁽³⁾

Se ha propuesto que este aislamiento anatómico del hipocampo es el causante de los déficits cognitivos (demencia) asociados a esta enfermedad que implica desde el punto de vista clínico la pérdida progresiva e irreversible de la memoria y las habilidades cognitivas.⁽⁴⁾

Los estudios de daño oxidativo en pacientes con EA muestran un incremento significativo de la peroxidación lipídica,

oxidación de proteínas y ADN (ácido desoxirribonucleico) en diferentes regiones del cerebro. Estos indicadores también han resultado significativamente elevados en pacientes con deterioro cognitivo asociados a la edad, una condición transitoria entre el envejecimiento natural y el estadio inicial de la EA, lo que indica que el estrés oxidativo puede ser un evento primario en la patogénesis de la enfermedad.

Entre los compuestos involucrados en los mecanismos que garantizan la homeostasis oxidante, están sustancias de bajo peso molecular que son capaces de neutralizar espontáneamente a las ERO y a los productos derivados de la acción de estas, entre ellos el glutatión (GSH).⁽⁵⁾

El GSH (γ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina) constituye la primera línea de defensa que previene el efecto deletéreo de las ERO existe en las formas de tiol (reducido, GSH) y disulfuro (oxidado, GSSG). La forma reducida del GSH es la forma predominante, existiendo en concentraciones milimolares en la mayoría de las células. Las células eucariotas poseen tres sitios de almacenamiento del GSH, el 90% del GSH celular se encuentra en el citosol, el 10% está en la mitocondria y un pequeño porcentaje en el retículo endoplasmático.⁽⁶⁾

El GSH participa en funciones esenciales como la detoxificación de sustancias electrofílicas y la captura de ERO, en el mantenimiento del estado tiol esencial en la actividad biológica de las proteínas, interviene en la modulación de procesos celulares críticos tales como la síntesis de ADN y la respuesta inmune, así como constituye un modulador de la actividad de algunos receptores de neurotransmisores por modificación postrasduccional.⁽⁷⁾

El GSH también se ha asociado con la regulación de la muerte celular. La depleción de GSH juega un importante papel en la iniciación de la apoptosis en algunos tipos de células. Un profundo descenso en la concentración del GSH mitocondrial conduce a un elevado incremento en la producción de ERO, disfunción mitocondrial y la disminución del trifosfato de adenosina (ATP) con la consecuente muerte celular.⁽⁸⁾

En los últimos años se han comenzado a dilucidar los eventos moleculares responsables del aprendizaje y la memoria mediante la identificación de las áreas, circuitos cerebrales y conexiones sinápticas relacionados con la adquisición y almacenamiento de información como el soporte de los procesos cognitivos. Los mecanismos involucrados en la formación y conservación de la memoria incluyen la actividad de los receptores glutamatérgicos del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) en la región CA1 del hipocampo, en la amígdala basolateral, en la corteza entorrinal y en la corteza parietal así como la estimulación de enzimas como la proteína quinasa II dependiente de calcio y calmodulina, la activación de factores de transcripción y la inducción de la síntesis de factores neurotróficos.⁽⁹⁾

Algunos estudios han demostrado un deterioro de la transmisión sináptica y la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP, del inglés Long term potentiation) debido

a la acción de las ERO. Una gran parte de las moléculas participantes en estos procesos como los receptores NMDA, los receptores del ácido γ -amino butírico (GABA) y algunos canales iónicos son sensibles a los cambios en el estado redox del medio intracelular.⁽¹⁰⁾

Hasta el momento se conoce muy poco sobre el papel que el metabolismo oxidativo pudiera tener en los procesos de aprendizaje y memoria y su implicación en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas con especial énfasis en la EA. Este trabajo tiene el objetivo de contribuir en el conocimiento acerca de la relación del estrés oxidativo en los procesos de memoria y aprendizaje, hasta ahora muy controvertido en la literatura científica y que son de especial significación para enfermedades del sistema nervioso como es el caso de la EA.

DESARROLLO

Aspectos generales del metabolismo oxidativo

Es incuestionable la ventaja evolutiva que supone desde el punto de vista energético la utilización del oxígeno molecular como último aceptor de electrones en la membrana mitocondrial interna. De este proceso, se deriva la mayor parte del ATP empleado por los organismos en la satisfacción de las necesidades energéticas del metabolismo. A este aspecto se contraponen su alta potencialidad citotóxica ya que de un 2 a un 5% del flujo electrónico mitocondrial genera radicales de oxígeno. Frecuentemente se ha empleado la expresión "paradoja del oxígeno" para referirse a las funciones opuestas de esta molécula en los organismos aeróbicos.

La hipótesis original de los radicales libres en el envejecimiento fue propuesta por Harman en los inicios de la década del 50, en un momento que se conocía relativamente poco sobre los sitios celulares de generación de los radicales libres y sus subsecuentes reacciones moleculares. El principio de esta teoría se basa en que durante el metabolismo aerobio se producen de forma incidental e incontrolable especies radicálicas derivadas del oxígeno, que una vez generadas promueven reacciones que dañan las macromoléculas. Este daño irreversible se acumula con el tiempo resultando en una pérdida gradual de la capacidad funcional de la célula.⁽¹¹⁾

El ion-radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) resulta de la transferencia de un electrón al oxígeno y su generación mitocondrial ocurre mayoritariamente durante la transferencia electrónica del complejo I a la ubiquinona. Con la reducción del $O_2^{\bullet-}$ (segundo traspaso de un electrón) se forma el ion peróxido (H_2O_2) (Figura 1). El peróxido no es un radical porque no contiene electrones sin aparear, sin embargo, es potencialmente peligroso debido a su facilidad para atravesar libremente las membranas y de este modo difundir a otro compartimento diferente al que le dio origen. El H_2O_2 puede reaccionar con el radical $O_2^{\bullet-}$ y formar radical hidroxilo ($\bullet OH$) y oxígeno molecular, transformación conocida como reacción de Haber-Weiss, la cual puede ser catalizada por iones metálicos.⁽¹²⁾

El radical $\bullet\text{OH}$ es el más potente y dañino que se genera en los sistemas biológicos. Al no contar con carga eléctrica neta, ingresa a las membranas y ataca a las cadenas grasas polinsaturadas, iniciando la cascada de reacciones de la peroxidación lipídica. Este proceso provoca cambios en la fluidez, permeabilidad e integridad de las membranas que pueden conducir a la lisis celular. Además, el radical $\bullet\text{OH}$ reacciona con los residuos monosacáridos del ADN y con los residuos aromáticos y sulfidrílicos de las proteínas alterando la estructura tridimensional de estas moléculas, y por lo tanto, su estabilidad y funcionamiento.⁽¹³⁾

Otra vía para la formación *in vivo* del radical $\bullet\text{OH}$ se verifica a través de la reacción del óxido nítrico con el O_2^- para formar el anión peroxinitrito (ONOO^-) (Figura 1). La formación del peroxinitrito ocurre a una enorme velocidad (6.7×10^9 moles litro⁻¹ segundo⁻¹) y la descomposición de su forma protonada genera dióxido de nitrógeno (NO_2) y el radical $\bullet\text{OH}$.⁽¹⁴⁾

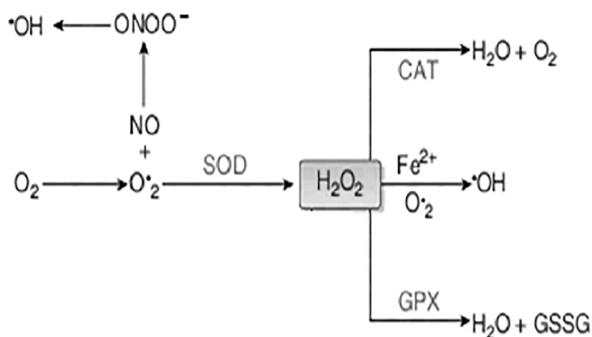


Figura 1. Reacción del óxido nítrico con el O_2^- para formar el anión peroxinitrito (ONOO^-).

Las Especies Reactivas del Oxígeno (ERO) se generan fundamentalmente en la cadena de transporte electrónico mitocondrial y son eliminadas eficientemente por la acción de la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y el glutatión peroxidasa (GPx). Sin embargo, en múltiples procesos patológicos se originan elevadas concentraciones de anión superóxido (O_2^-) y de peróxido de hidrogeno (H_2O_2) que escapan de la acción de los antioxidantes y producen especies altamente reactivas como el radical peroxinitrito (ONOO^-) y el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) respectivamente.

Recientemente, múltiples evidencias experimentales sugieren que las ERO no actúan solo como agentes nocivos, sino que forman parte de los mecanismos fisiológicos de señalización intracelular al actuar sobre moléculas con sensibilidad al estado redox. Por ejemplo, la actividad de los factores de transcripción NFκB (del inglés *nuclear factor κB*) y la proteína activadora 1 (AP-1) se modifican en dependencia de la concentración de ERO que aumenta su expresión y altera su capacidad de unión a los elementos genómicos que controlan. El receptor glutamatérgico del tipo NMDA, así como las proteínas quinasas y las proteínas fosfatasa, están sujetas a modulación oxidativa. En este contexto, el estado redox de los sulfidrilos intracelulares

desempeña un papel más amplio que el de protección antioxidante al regular la estructura nativa y actividad de enzimas, receptores, transportadores y factores de transcripción.⁽¹⁵⁾

Debido a la efímera vida de las ERO, su cuantificación directa en los sistemas biológicos puede resultar técnicamente compleja y no reflejar con exactitud la concentración *in vivo*. Por esta razón, para conocer el estado redox de un sistema se emplean las mediciones de las concentraciones de compuestos antioxidantes, las actividades de enzimas antioxidantes y los niveles de indicadores indirectos de daño oxidativo.

Entre los compuestos involucrados en los mecanismos que garantizan la homeostasis oxidante, están las sustancias de bajo peso molecular que son capaces de neutralizar espontáneamente a las ERO y a los productos derivados de la acción de estas. Entre estos compuestos antioxidantes están el γ -caroteno, el ácido retinoico, el ácido ascórbico, el γ -tocoferol, la coenzima Q, los quelantes de hierro como la ferritina, el ácido úrico, la melatonina y los tioles como el GSH y el ácido dihidrolipoico. Una segunda línea de defensa consiste en un grupo de enzimas, tales como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y las enzimas relacionadas con el metabolismo del GSH. La SOD cataliza la formación de H_2O_2 y el oxígeno a partir del O_2^- .⁽¹⁶⁾ El efecto protector de la SOD solo se logra con la participación consecutiva de otras dos enzimas que degradan al H_2O_2 generado por la reacción de la SOD: la CAT y la Glutatión Peroxidasa (GPx). La CAT, de localización peroxisomal en la mayoría de las células, descompone al H_2O_2 en agua y oxígeno. Aunque en la literatura siempre se señaló que la actividad de esta enzima era muy baja en el SNC, los resultados más recientes la señalan como esencial para la detoxificación del H_2O_2 intraneuronal.⁽¹⁷⁾

Metabolismo y principales funciones antioxidantes del GSH

En la mayoría de las células, el tripéptido GSH cumple la función de neutralizar las especies químicas electrofílicas, incluyendo a las ERO. El GSH es sintetizado en el citosol mediante dos pasos que requieren ATP. El primer paso de su síntesis es catalizado por la γ -glutamyl-cisteína sintetasa (GCS) y consiste en una condensación del grupo γ -carboxilo del glutamato con el grupo α -amino de la cisteína. El grupo carboxilo es activado por el ATP y da lugar a un intermediario de tipo fosfato de acilo, que seguidamente es atacado por el grupo amina de la cisteína. El segundo paso es similar, el grupo α -carboxilo de la cisteína es activado a la forma fosfato de acilo que permite la condensación de la glicina, reacción que cataliza la GSH sintetasa como se muestra en la figura 2.⁽¹⁸⁾

A pesar de ser sintetizado de forma exclusiva en el citosol, el GSH se encuentra distribuido en los organelos, que incluyen el retículo endoplasmático, el núcleo y la mitocondria. En cada uno de ellos la relación GSH/GSSG es diferente, lo que garantiza su correcto funcionamiento. En el núcleo, el

GSH mantiene en su forma reducida a los grupos sulfidrilos de las proteínas necesarios para la reparación del ADN. Por otra parte, en el retículo endoplasmático, se encuentra de manera predominante la forma GSSG, lo que permite la formación de puentes disulfuro y el correcto plegamiento de las proteínas durante su síntesis. En la mitocondria, la concentración de GSH es similar a la citosólica, lo cual es de gran importancia ya que este organelo está directamente expuesto a las ERO.⁽¹⁹⁾

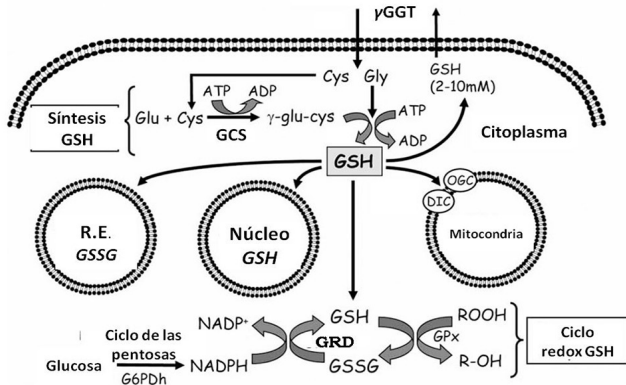


Figura 2. Metabolismo celular del Glutati6n (GSH). Síntesis, ciclo redox y localización celular.

La hidrólisis del glutati6n extracelular es catalizada por la γ glutamil transpeptidasa (γ GGT) en sus aminoácidos precursores (cisteína y glicina) los cuales son transportados al interior de la célula para la síntesis del tripéptido. El ciclo de las pentosas provee los equivalentes de reducción para la regeneración del glutati6n. La recaptación de glutati6n mitocondrial requiere de la acción de los transportadores de oxoglutarato (OGC) y dicarboxilato (DIC). G6PDh: Glucosa 6 Fosfato deshidrogenasa, Cys: Cisteína, Glu: Glutamato, Gly: Glicina, R.E.: Retículo Endoplasmático.

Alrededor de este antioxidante funcionan un grupo de enzimas tales como la GPx, el glutati6n reductasa (GRD) y el glutati6n S-transferasa (GST). La GPx reduce al H_2O_2 y a los peróxidos lipídicos, a expensas de oxidar al GSH. En el sistema nervioso se presentan varias isoformas de esta enzima. La GPx dependiente de selenio es la enzima principal que participa en la degradación de los peróxidos en el tejido nervioso, con lo cual compite con la reacción de Fenton en el consumo de H_2O_2 ; evitando así la formación del radical $\bullet OH$. En esta reacción el GSH pasa a su forma oxidada GSSG, de manera que la relación GSH/GSSG constituye un indicador confiable del ambiente redox celular.⁽²⁰⁾

El GSH oxidado, que resulta de la acción de la GPx, es reconvertido a GSH por la acción de la flavoenzima GRD. Esta reacción requiere de la forma reducida del fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH). La GRD es muy activa en el SNC y es responsable de mantener el 99% del GSH total en su forma reducida.⁽²¹⁾

Otra enzima relacionada con el sistema del GSH es la GST, la cual conjuga el GSH con productos de la peroxidación

(epóxidos, orto-quinonas, aldehídos grasos como el 4-hidroxinonal) convirtiéndolos así a formas menos tóxicas, más solubles y más fácilmente excretables. Se han encontrado alrededor de 50 isoformas diméricas de la GST en más de 20 especies, las cuales se han clasificado en seis clases teniendo en cuenta su estructura primaria y propiedades físico-químicas, enzimáticas e inmunológicas. El alto número de isoformas se justifica por la amplia variedad de substratos que son conjugados al GSH por la GST.⁽²²⁾

En el SNC tiene lugar una interacción entre los astrocitos y las neuronas durante la síntesis de GSH que es de gran importancia para proteger a las neuronas del ataque de las ERO. Los astrocitos tienen mayor concentración de GSH ($\sim 3.8mM$) que las neuronas ($\sim 2.5mM$) y mayor capacidad de secretar GSH al espacio extracelular. Esta secreción proporciona GSH a otras células del cerebro, incluyendo las neuronas, mediante la enzima γ -glutamyl-transpeptidasa (γ GGT). La síntesis de GSH depende de la disponibilidad de cisteína. La incorporación de este aminoácido ocurre en las neuronas a través de un transportador para aminoácidos excitatorios mientras que en los astrocitos ocurre a través del intercambiador cistina/glutamato.⁽²³⁾

El GSH es liberado de la célula, de manera preferente, en su forma reducida. La degradación del GSH ocurre extracelularmente y es catalizada por la γ GGT enlazada a la superficie externa de la membrana celular. Cuando la síntesis de GSH es inhibida, el nivel celular de GSH disminuye debido a que su salida del citosol continúa, aun en ausencia de un incremento de la síntesis del GSH.

El GSH participa en las vías de regulación de apoptosis, modula el funcionamiento de receptores ionotrópicos, protege a las células de las ERO debido a que reacciona con ellas directamente y actúa como cofactor de la enzima GPx en la eliminación de peróxidos tóxicos. Además, participa en reacciones de detoxificación de xenobióticos y en la regulación del transporte de aminoácidos hacia la célula, manteniendo la estructura tridimensional de las proteínas citosólicas.⁽²⁴⁾

Otra función protectora del GSH se debe a su conjugación con agentes xenobióticos a través de las reacciones catalizadas por las enzimas de la familia de las glutati6n-S-transferasas en las que el grupo tiol del GSH se une a los epóxidos, compuestos alcalinos e hidrocarburos aromáticos.⁽²⁵⁾

Bases morfo-fisiológicas de la memoria y el aprendizaje. Papel de las ERO en la función cognitiva

El aprendizaje es la adquisición de información acerca de un evento ocurrido y la memoria es la tenencia ya en el Sistema Nervioso Central (SNC) de datos sobre determinados estímulos, que permiten interactuar con el medio de un modo más eficaz. En la actualidad se considera que la memoria tiene dos grandes estados temporales.⁽²⁶⁾ Una memoria a corto plazo que puede convertirse en una memoria de larga duración en determinadas circunstancias y para que esto ocurra debe producirse la consolidación o

la retención de la aun lábil información, de modo que se haga estable para su almacenamiento a largo plazo. Si no tiene lugar la consolidación; se pierde la información. En este proceso, deben ocurrir una serie de eventos en una secuencia precisa y requiere de la activación transcripcional y la síntesis de proteínas.⁽²⁷⁾

Desde que comenzaron las investigaciones sobre la memoria, esta ha tenido diversas clasificaciones. En la actualidad se divide en memoria a largo plazo, memoria a corto plazo y memoria de trabajo. Se define como memoria a largo plazo el almacenamiento de los conocimientos y los eventos previos y se distingue de la memoria a corto plazo en la duración y la capacidad de almacenamiento de la información. La memoria a corto plazo es la facultad de retener una cantidad limitada de información de manera provisional. La memoria de trabajo es el término utilizado para referirse a cómo es usada la memoria para planificar y llevar a cabo la conducta.⁽²⁸⁾

El aprendizaje y la memoria dependen de las modificaciones que ocurren en el SNC. Ello involucra la activación de neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina y la serotonina y de los receptores unidos a las enzimas que son los responsables de la síntesis de mensajeros intracelulares. Estos cambios moleculares ocurren en áreas cerebrales específicas, como la corteza frontal, el hipocampo, el estriado y la amígdala.⁽²⁹⁾

La corteza frontal interviene en aquellas funciones cognitivas necesarias para el desarrollo de las tareas complejas e incluyen distintos fenómenos psicológicos como la percepción y la selección de la información, así como su mantenimiento, su modulación y su adaptación a los cambios ambientales por lo que es fundamental para el correcto funcionamiento de estos procesos.⁽¹⁵⁾

El estriado forma parte de los núcleos basales y consiste en tres importantes subdivisiones: el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbus. Es la principal entrada de información a los núcleos basales desde la corteza y el tálamo. Alrededor del 90% de sus neuronas son GABAérgicas, y constituyen el blanco principal de las proyecciones glutamatérgicas que llegan desde la corteza. Se ha propuesto que el estriado está relacionado con el procesamiento y el almacenamiento de la información de tipo estímulo-respuesta, secuencias de movimientos, habilidades, hábitos y procedimientos.⁽³⁰⁾

El hipocampo es una estructura límbica cortical, que desde la década de los años cincuenta se conoce que está implicado en algunas formas de memoria. El hipocampo se divide en los cuernos de Ammón (CA_1 , CA_2 y CA_3) formados por células piramidales diferentes en la forma, el tamaño y las conexiones. Además conforman el hipocampo las células granulares del giro dentado (GD) y el *subiculum*.⁽³¹⁾ El hipocampo recibe de la corteza gran volumen de información multimodal, la asocia, la retiene durante el procesamiento y contribuye a su consolidación en la corteza cerebral. El hipocampo recibe información procedente

de todas las áreas asociativas corticales a través de su principal puerta de entrada, la llamada vía perforante originada en la corteza entorrinal. Esta proyección es en su mayoría glutamatérgica y excitadora. Contiene tres sinapsis excitatorias intrínsecas en series, de la corteza entorrinal al GD, de este último a CA_3 y de CA_3 a CA_1 .⁽¹¹⁾

Ingresa además aferencias GABAérgicas procedentes de la región septal que contactan sinápticamente con las células hipocámpales. Por otra parte, conforman este sistema, pero en menor grado, los aferentes dopaminérgicas, que arriban del área tegmental del tronco encefálico; los noradrenérgicas provenientes del locus coeruleus (15% de contactos sinápticos) y las serotoninérgicas que llegan del rafe medial (21% de contactos sinápticos). En resumen, en el hipocampo existen neuronas glutamatérgicas (90%) y GABAérgicas (10 %).⁽³²⁾

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio involucrado en las funciones cognitivas, las emociones y la conducta motora. Su concentración extracelular es relativamente baja (0,1-1 mM). Los receptores de glutamato son de dos tipos, ionotrópicos y metabotrópicos. Existen tres subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato, los receptores N-methyl-D-aspartato (NMDA), los receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA) y los receptores kainato (KA). Los receptores AMPA y KA median la mayoría de los potenciales post-sinápticos excitatorios rápidos y son permeables a los iones Na^+ y K^+ , mientras que los receptores NMDA son permeables al Ca_{2+} , resultando en una transmisión sináptica lenta.⁽³³⁾

Además, el glutamato activa a una familia de receptores acoplados a proteína G conocidos como los receptores metabotrópicos y que también participan en varios aspectos de las sinapsis excitatorias. Estos receptores modulan la actividad de segundos mensajeros intracelulares como el fosfatidil inositol y los nucleótidos cíclicos. La retirada del glutamato de las sinapsis se debe a la acción de cinco transportadores de alta afinidad dependientes de Na^+ , que se encuentran en las neuronas y en los astrocitos.⁽³⁴⁾

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC y actúa a través de receptores ionotrópicos que abren los canales al cloro o los receptores metabotrópicos, su acción elimina el efecto excitatorio del glutamato al llevar el potencial de la membrana al potencial de equilibrio del Cl^- , lo que reduce la actividad neural. El receptor del GABA tiene un lazo intracelular con los sitios de interacción con las proteínas intracelulares como las quinasas y las fosfatasa que modifican el transporte intracelular y la estabilidad de las sinapsis.^(34,35)

Desde la década de los años setenta se conoce que las sinapsis tienen la capacidad de producir cambios relacionados con la actividad. A este fenómeno se le ha conocido como potenciación sináptica duradera o más usualmente por sus siglas en inglés LTP. Este término está referido a la capacidad de las neuronas y de los circuitos neuronales de ajustar su salida en respuesta a los cambios en la actividad eléctrica.

La adquisición y el almacenamiento de los conocimientos requieren modificaciones en la plasticidad sináptica. La LTP consiste en un incremento sostenido de la transmisión sináptica a partir de los cambios morfo-funcionales que ocurren tanto a nivel presináptico como postsináptico. Este mecanismo comienza con la unión del glutamato a los receptores AMPA y NMDA. En un primer momento solo se activan los receptores AMPA pues los iones Mg_{2+} bloquean el canal del receptor NMDA. La activación del AMPA induce un aumento del flujo de iones Na_{+} , lo que produce una despolarización de la membrana. Esta despolarización elimina el Mg_{2+} del NMDA y permite la entrada de iones Ca_{2+} al interior celular a través del canal del receptor, con lo que se inician una serie de procesos enzimáticos que participan en la fijación de una mayor potencia sináptica.⁽³⁶⁾

El mantenimiento de la LTP en las neuronas postsinápticas depende de la coordinación de complejas vías de señalización intracelulares, estos procesos se acompañan de la síntesis proteica que aumentan la densidad de los receptores glutamatérgicos y el tamaño de las espinas dendríticas. Además, la inducción y el mantenimiento de la LTP está mediado por la activación de cascadas enzimáticas intracelulares que involucran a la proteína quinasa C y a la proteína quinasa II dependiente de calcio y de calmodulina. Algunas moléculas consideradas como mensajeros retrógrados, entre ellos el óxido nítrico y el ácido araquidónico, son liberados en las neuronas postsinápticas, alcanzan las presinápticas y son capaces de estimular en éstas la liberación del neurotransmisor.⁽³⁷⁾

Muy reciente, los trabajos de Maassad y col. 2011, han logrado demostrar que las ERO, específicamente el O_{2-} y el H_2O_2 mitocondrial, son esenciales en la inducción de la plasticidad sináptica y la formación de memoria. La inducción de un estímulo potente en modelos experimentales incrementa la producción de O_{2-} por la mitocondria, la participación de este radical como modulador de la proteína quinasa C y la proteína quinasa II dependiente de calcio y calmodulina es indispensable para la generación de las LTP.⁽³⁸⁾

La delección de algunas subunidades de la SOD en modelos animales modificados genéticamente induce una excesiva actividad enzimática que trae como consecuencia, por una parte, la reducción en la concentración de O_{2-} y de forma simultánea genera un incremento en las concentraciones del producto de su reacción, el H_2O_2 .⁽³⁹⁾

Estas modificaciones en las concentraciones de estas especies reactivas provocan una depresión del potencial postsináptico excitatorio inhibiendo la LTP en zonas del hipocampo de las ratas, siendo restablecido posteriormente con la acción de la CAT. Estos resultados indican la participación directa de las ERO y de la actividad enzimática antioxidante en los cambios plásticos de las conexiones sinápticas.⁽⁴⁰⁾

Diferentes trabajos que abordan el estudio de la influencia de las ERO en los mecanismos de las LTP, en ratones modificados genéticamente y que expresan un incremento

en la actividad de la SOD extracelular (SODEC) o de la SOD de localización mitocondrial (SODm), indican que estas enzimas están involucradas en el deterioro de las LTP y la formación de memoria, adoptando mecanismos diferentes.⁽²²⁾

En el caso de la SODm la afectación de las LTP se debe a un exceso en la concentración de H_2O_2 en la célula, para la SODEC, la pérdida de la LTP está relacionada con una disminución en la concentración del O_{2-} necesario en la transmisión sináptica como regulador de los mecanismos moleculares en los procesos cognitivos.⁽⁴¹⁾

Alteraciones del metabolismo oxidativo en la EA

Múltiples trastornos del SNC se acompañan de deterioro en la función cognitiva, entre estos, las enfermedades neurodegenerativas. En estas enfermedades se produce la muerte progresiva de las poblaciones neuronales específicas y parecen ser un escenario en el que las ERO desempeñan un papel cardinal.

En la muerte neuronal que se produce debido a daños traumáticos, isquémicos e inflamatorios, el aumento excesivo de las ERO sobreviene como consecuencia de un evento primario conocido que desencadena el proceso degenerativo. Sin embargo, durante las neurodegeneraciones como la Enfermedad de Huntington, Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Lateral Amiotrófica, por el contrario, la ruptura de la homeostasis oxidante pudiera contribuir de modo primario a la patogénesis de estas enfermedades, sin embargo, este es un punto de intenso debate en la actualidad y que queda por dilucidar.

Es importante señalar que existe un solapamiento entre las enfermedades neurodegenerativas, no solo desde el punto de vista clínico, sino también en las modificaciones de algunos de los antioxidantes en el tejido cerebral afectado. Aunque no está claro, la manera en que el estrés oxidativo generalizado puede provocar lesiones focales en el SNC, es posible que la vulnerabilidad neuronal específica observada en cada una de estas entidades, represente una interacción entre las ERO y fenotipos específicos moleculares en neuronas de diferentes regiones cerebrales.⁽⁴²⁾

La mitocondria es la principal fuente generadora de ERO en los sistemas biológicos. En los últimos años se ha continuado trabajando en el daño que se produce en este organelo por los radicales libres, acumulando evidencias que corroboran la importancia de la disfunción mitocondrial en la destrucción celular que causa el envejecimiento. El progresivo fallo mitocondrial con las alteraciones consecuentes del metabolismo energético que se acumula con la edad, hace que éste sea un factor de riesgo común en las neurodegeneraciones.⁽⁴³⁾

Las enzimas antioxidantes no muestran alteraciones consistentes en su actividad durante la EA, por lo cual no parece ser un fallo en estas defensas la causa de la muerte neuronal. Sin embargo, se han encontrado otras alteraciones en el metabolismo de las ERO en el cerebro de enfermos de Alzheimer; entre ellas: aumento de la peroxidación lipídica, disminución en el contenido de GSH, incrementos

en la actividad de la monoamino oxidasa B y acumulación de hierro en la microglia. Por otra parte, las membranas celulares de estos cerebros muestran alteraciones en su composición y permeabilidad, el contenido de carbonilos proteicos está aumentado y el ADN tiene tres veces más lesiones oxidativas que en los sujetos sanos.⁽⁴⁴⁾

El β amiloide constituye la principal huella patológica en la EA y en el cerebro envejecido, este péptido se acumula en el espacio extracelular en pequeños depósitos y en las placas seniles. Desde hace algún tiempo se conoce que el β amiloide no es metabólicamente inerte como generalmente se pensaba, el mismo posee actividad biológica y estimula una serie de procesos biológicos en las neuronas que están involucrados en la activación de mecanismos para iniciar la apoptosis y por tanto la degeneración neuronal.⁽⁴⁵⁾

El β amiloide induce la fosforilación del factor *extracelular signal-regulated kinase* (ERK) a través de cascadas de señalización redox en cultivos de células hipocámpales. El ERK modula a través de la fosforilación del factor de transcripción *response element binding protein* (CREB) gran cantidad de activadores de la transcripción que inducen el inicio de la síntesis de proteínas, e incrementan la expresión de receptores glutamatérgicos y por consiguiente el número de sinapsis. Por tal motivo, juega un papel importante en la activación de las LTP y la formación de memoria.⁽⁴⁶⁾

El β amiloide y su proteína precursora la APP se consideran moléculas pro-oxidantes que son capaces de penetrar en

el interior de la mitocondria comprometiendo su función energética y generando gran cantidad de ERO. Se ha demostrado que el β amiloide induce una cascada de señalización molecular que culmina con la inactivación de la SOD mitocondrial conduciendo a un incremento del O_2^- mitocondrial, que como se ha señalado anteriormente, está involucrado directamente en la inducción de las LTP y por tanto las variaciones en su concentración celular parecen ser determinantes en los procesos de aprendizaje y memoria y en los mecanismos que generan la disfunción cognitiva en la EA.⁽⁴⁷⁾

CONCLUSIONES

Una disminución en la concentración de GSH vinculado con un aumento en la concentración intracelular de las ERO provoca un incremento del potencial oxidante del medio, lo cual conduce a una disminución en la conductividad del receptor glutamatérgico NMDA. Esto trae consigo que no se produzca la entrada de calcio necesaria para la inducción de cambios en la eficiencia sináptica y la función cognitiva se afecta desarrollándose los eventos desencadenantes de la neurodegeneración, como, por ejemplo, la falta del apoyo neurotrófico o la excitotoxicidad asociada a la excesiva estimulación glutamatérgica. Por último, este escenario metabólico, común en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, conduce a la atrofia y a la muerte neuronal, debido en parte a la generación de ERO más allá de la capacidad de los mecanismos homeostáticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ritter, L., Kleemann, D., Hickmann, F.H., Amaral, A.U., Sitta, A., Wajner, M., and Ribeiro, C.A. 2015. Disturbance of energy and redox homeostasis and reduction of Na^+,K^+ -ATPase activity provoked by in vivo intracerebral administration of ethylmalonic acid to young rats. *Biochim. Biophys. Acta.* 1852:759-767.
- Fonseca, A.C., Moreira, P.I., Oliveira, C.R., Cardoso, S.M., Pinton, P., and Pereira, C.F. 2015. Amyloid-beta disrupts calcium and redox homeostasis in brain endothelial cells. *Mol. Neurobiol.* 51:610-622.
- Gundersen, V., Storm-Mathisen, J., and Bergersen, L.H. 2015. Neuroglial Transmission. *Physiol Rev.* 95:695-726.
- Schrag, M., Mueller, C., Zabel, M., Crofton, A., Kirsch, W.M., Ghribi, O., Squitti, R., and Perry, G. 2013. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurobiol. Dis.* 59:100-110. doi: 10.1016/j.nbd.2013.07.005. *Epub@2013 Jul 15.*:100-110.
- Carvalho, A.N., Marques, C., Guedes, R.C., Castro-Caldas, M., Rodrigues, E., van, H.J., and Gama, M.J. 2016. S-Glutathionylation of Keap1: a new role for glutathione S-transferase pi in neuronal protection. *FEBS Lett.* 590:1455-1466.
- Giordano, G., White, C.C., and Costa, L.G. 2011. Assessment of glutathione homeostasis. *Methods Mol. Biol.* 758:205-14. doi: 10.1007/978-1-61779-170-3_14.:205-214.
- Koizumi, S. 2015. [Gliotransmission and brain functions]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 35:5-9.
- Mandal, P.K., Tripathi, M., and Sugunan, S. 2012. Brain oxidative stress: detection and mapping of anti-oxidant marker 'Glutathione' in different brain regions of healthy male/female, MCI and Alzheimer patients using non-invasive magnetic resonance spectroscopy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 417:43-48.
- Yan, X., Jiang, E., Gao, M., and Weng, H.R. 2013. Endogenous activation of presynaptic NMDA receptors enhances glutamate release from the primary afferents in the spinal dorsal horn in a rat model of neuropathic pain. *J. Physiol.* 591:2001-2019.
- Poleszak, E., Serefko, A., Szopa, A., Wosko, S., Dudka, J., Wrobel, A., Oniszczuk, T., and Wlaz, P. 2013. NMDA receptor activation antagonizes the NMDA antagonist-induced antianxiety effect in the elevated plus-maze test in mice. *Pharmacol. Rep.* 65:1124-1131.
- Johnson, W.M., Wilson-Delfosse, A.L., and Mielay, J.J. 2012. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases. *Nutrients.* 4:1399-1440.

12. Trivedi, M.S., and Deth, R. 2015. Redox-based epigenetic status in drug addiction: a potential contributor to gene priming and a mechanistic rationale for metabolic intervention. *Front Neurosci.* 8:. doi:10.3389/fnins.2014.00444.:doi.
13. Bar-Or, D., Bar-Or, R., Rael, L.T., and Brody, E.N. 2015. Oxidative stress in severe acute illness. *Redox Biol.* 4:340-5. doi:10.1016/j.redox.2015.01.006.:340-345.
14. Haddadi, M., Jahromi, S.R., Sagar, B.K., Patil, R.K., Shivanandappa, T., and Ramesh, S.R. 2014. Brain aging, memory impairment and oxidative stress: a study in *Drosophila melanogaster*. *Behav. Brain Res.* 259:60-9. doi: 10.1016/j.bbr.2013.10.036. Epub@2013 Oct 30.:60-69.
15. Meunier, C., Wang, N., Yi, C., Dallerac, G., Ezan, P., Koulakoff, A., Leybaert, L., and Giaume, C. 2017. Contribution of Astroglial Cx43 Hemichannels to the Modulation of Glutamatergic Currents by D-Serine in the Mouse Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 37:9064-9075.
16. Polidori, M.C., and Nelles, G. 2014. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease - challenges and perspectives. *Curr. Pharm. Des.* 20:3083-3092.
17. Belviranli, M., Okudan, N., Atalik, K.E., and Oz, M. 2013. Curcumin improves spatial memory and decreases oxidative damage in aged female rats. *Biogerontology.* 14:187-196.
18. Yabuki, Y., and Fukunaga, K. 2013. Oral administration of glutathione improves memory deficits following transient brain ischemia by reducing brain oxidative stress. *Neuroscience.* 250:394-407. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.017. Epub@2013 Jul 18.:394-407.
19. Correia, S.C., Santos, R.X., Santos, M.S., Casadesus, G., LaManna, J.C., Perry, G., Smith, M.A., and Moreira, P.I. 2013. Mitochondrial abnormalities in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 10:406-419.
20. Sultana, R., and Butterfield, D.A. 2013. Oxidative modification of brain proteins in Alzheimer's disease: perspective on future studies based on results of redox proteomics studies. *J Alzheimers. Dis.* 33 Suppl 1:S243-51. doi: 10.3233/JAD-2012-129018.:S243-S251.
21. Ansari, M.A., and Scheff, S.W. 2011. NADPH-oxidase activation and cognition in Alzheimer disease progression. *Free Radic Biol Med.* 51:171-178.
22. Rajasekar, N., Dwivedi, S., Tota, S.K., Kamat, P.K., Hanif, K., Nath, C., and Shukla, R. 2013. Neuroprotective effect of curcumin on okadaic acid induced memory impairment in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 715:381-394.
23. Duffy, S.L., Lagopoulos, J., Hickie, I.B., Diamond, K., Graeber, M.B., Lewis, S.J., and Naismith, S.L. 2014. Glutathione relates to neuropsychological functioning in mild cognitive impairment. *Alzheimers. Dement.* 10:67-75.
24. Pandya, J.D., Readnower, R.D., Patel, S.P., Yonutas, H.M., Pauly, J.R., Goldstein, G.A., Rabchevsky, A.G., and Sullivan, P.G. 2014. N-acetylcysteine amide confers neuroprotection, improves bioenergetics and behavioral outcome following TBI. *Exp. Neurol.* 257:106-13. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.020. Epub@2014 May 1.:106-113.
25. Mehrotra, A., and Sandhir, R. 2014. Mitochondrial cofactors in experimental Huntington's disease: behavioral, biochemical and histological evaluation. *Behav. Brain Res.* 261:345-55. doi: 10.1016/j.bbr.2013.12.035. Epub@2014 Jan 3.:345-355.
26. Balu, D.T., and Coyle, J.T. 2012. Neuronal D-serine regulates dendritic architecture in the somatosensory cortex. *Neurosci. Lett.* 517:77-81.
27. Bergado, J.A., Frey, S., Lopez, J., Almaguer-Melian, W., and Frey, J.U. 2007. Cholinergic afferents to the locus coeruleus and noradrenergic afferents to the medial septum mediate LTP-reinforcement in the dentate gyrus by stimulation of the amygdala. *Neurobiol. Learn. Mem.* 88:331-341.
28. Zhao, R.R., Xu, X.C., Xu, F., Zhang, W.L., Zhang, W.L., Liu, L.M., and Wang, W.P. 2014. Metformin protects against seizures, learning and memory impairments and oxidative damage induced by pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 448:414-417.
29. Almaguer-Melian, W., Bergado-Rosado, J., Pavon-Fuentes, N., Alberti-Amador, E., Merceron-Martinez, D., and Frey, J.U. 2012. Novelty exposure overcomes foot shock-induced spatial-memory impairment by processes of synaptic-tagging in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109:953-958.
30. Oda, Y., Fujita, Y., Oishi, K., Nakata, Y., Takase, M., Niitsu, T., Kanahara, N., Shirayama, Y., Hashimoto, K., and Iyo, M. 2017. Alterations in glutamatergic signaling in the brain of dopamine supersensitivity psychosis and non-supersensitivity psychosis model rats. *Psychopharmacology (Berl).* 234:3027-3036.
31. Sardinha, V.M., Guerra-Gomes, S., Caetano, I., Tavares, G., Martins, M., Reis, J.S., Correia, J.S., Teixeira-Castro, A., Pinto, L., Sousa, N., and Oliveira, J.F. 2017. Astrocytic signaling supports hippocampal-prefrontal theta synchronization and cognitive function. *Glia.* 65:1944-1960.
32. Gironi, M., Bianchi, A., Russo, A., Alberoni, M., Ceresa, L., Angelini, A., Cursano, C., Mariani, E., Nemni, R., Kullmann, C., Farina, E., and Martinelli, B.F. 2011. Oxidative imbalance in different neurodegenerative diseases with memory impairment. *Neurodegener. Dis.* 8:129-137.
33. Vera, G., and Tapia, R. 2012. Activation of group III metabotropic glutamate receptors by endogenous glutamate protects against glutamate-mediated excitotoxicity in the hippocampus in vivo. *J. Neurosci. Res.* 90:1055-1066.

34. Bardaweel, S.K., Alzweiri, M., and Ishaqat, A.A. 2014. D-Serine in neurobiology: CNS neurotransmission and neuromodulation. *Can. J. Neurol. Sci.* 41:164-176.
35. El, A.A., Albertini, G., Bentea, E., Demuyser, T., Van, E.A., Smolders, I., and Massie, A. 2015. Alterations in the motor cortical and striatal glutamatergic system and D-serine levels in the bilateral 6-hydroxydopamine rat model for Parkinson's disease. *Neurochem. Int.* 88:88-96. doi: 10.1016/j.neuint.2015.07.005. Epub@2015 Jul 11.:88-96.
36. Almaguer-Melian, W., Rojas-Reyes, Y., Alvare, A., Rosillo, J.C., Frey, J.U., and Bergado, J.A. 2005. Long-term potentiation in the dentate gyrus in freely moving rats is reinforced by intraventricular application of norepinephrine, but not oxotremorine. *Neurobiol. Learn. Mem.* 83:72-78.
37. Bergado, J.A., Rojas, Y., Capdevila, V., Gonzalez, O., and Almaguer-Melian, W. 2006. Stimulation of the basolateral amygdala improves the acquisition of a motor skill. *Restor. Neurol. Neurosci.* 24:115-121.
38. Massaad, C.A., and Klann, E. 2011. Reactive Oxygen Species in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory. *Antioxid. Redox Signal* 14:2013-2050.
39. Massaad, C.A., Pautler, R.G., and Klann, E. 2009. Mitochondrial superoxide: a key player in Alzheimer's disease. *Aging (Albany, NY).* 1:758-761.
40. Ejaz, A.M., Khan, M.M., Javed, H., Vaibhav, K., Khan, A., Tabassum, R., Ashafaq, M., Islam, F., Safhi, M.M., and Islam, F. 2013. Amelioration of cognitive impairment and neurodegeneration by catechin hydrate in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Neurochem. Int.* 62:492-501.
41. Tiwari, V., and Chopra, K. 2013. Resveratrol abrogates alcohol-induced cognitive deficits by attenuating oxidative-nitrosative stress and inflammatory cascade in the adult rat brain. *Neurochem. Int.* 62:861-869.
42. Barone, E., Cenini, G., Di, D.F., Martin, S., Sultana, R., Mancuso, C., Murphy, M.P., Head, E., and Butterfield, D.A. 2011. Long-term high-dose atorvastatin decreases brain oxidative and nitrosative stress in a preclinical model of Alzheimer disease: a novel mechanism of action. *Pharmacol Res.* 63:172-180.
43. Cai, Z., Zhao, B., and Ratka, A. 2011. Oxidative stress and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromolecular. Med.* 13:223-250.
44. Axelsen, P.H., Komatsu, H., and Murray, I.V. 2011. Oxidative stress and cell membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Physiology. (Bethesda.).* 26:54-69.
45. Bagheri, M., Joghataei, M.T., Mohseni, S., and Roghani, M. 2011. Genistein ameliorates learning and memory deficits in amyloid beta(1-40) rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn. Mem.* 95:270-276.
46. Belkacemi, A., Doggui, S., Dao, L., and Ramassamy, C. 2011. Challenges associated with curcumin therapy in Alzheimer disease. *Expert. Rev Mol. Med.* 13:e34. doi: 10.1017/S1462399411002055.:e34.
47. Butterfield, D.A., Reed, T., and Sultana, R. 2011. Roles of 3-nitrotyrosine- and 4-hydroxynonenal-modified brain proteins in the progression and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Free Radic Res.* 45:59-72

The contribution of oxidative stress in the learning and memory processes

ABSTRACT

Objectives: to delve into the most recent aspects of the existing link between oxidative metabolism and cognitive deterioration present in neurodegenerative processes.

Development: Alzheimer's disease is the cause of disability with the greatest social and economic impact in the developed world, for this reason, there is a growing interest in the study of these processes associated with advanced age. Oxidative damage to the main cellular components is irreversible and accumulates over time, establishing the molecular basis of the pathophysiology of brain aging. Among the elements involved in the formation and conservation of memory include the activity of receptors, enzymes, transcription factors and ion channels that are sensitive to changes in the redox state of the intracellular medium and affect the mechanisms of synaptic plasticity that it constitutes the cellular model that underlies learning and memory.

Conclusions: this review provides a better understanding of the molecular processes linked to the loss of oxidative **homeostasis** that lead to cell death and, consequently, to cognitive dysfunction in natural aging and the pathologies of the nervous system associated with it.

Keywords: Oxidative stress, Glutathione, learning, memory, Neurodegenerations.

Dirección para la correspondencia: Dra. María Elena González Fraguela. Laboratorio de Neurobioquímica, Departamento de Inmunquímica. Ave 25 esquina 158, Cubanacan, Playa, Cuba.

Correo electrónico: marie@neuro.ciren.cu, rmunoz@infomed.sld.cu.

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

