



Curso transevento “Actualización sobre estrés oxidativo”

**M. Sc. Lic. Elio Cruz Manzano
Profesor e Investigador Auxiliar.**

Tema 1. El estrés oxidativo. Origen de las especies reactivas. Los antioxidantes y su clasificación.

Sumario:

- ❖ El estrés oxidativo.
- ❖ Origen de las especies reactivas del oxígeno en el organismo.
- ❖ Los antioxidantes. Clasificación. Localización celular y naturaleza bioquímica.

Bibliografía recomendada

Aranda-Rivera, A.K.; Cruz-Gregorio, A.; Arancibia-Hernández, Y.L.; Hernández-Cruz, E.Y.; Pedraza-Chaverri, J. RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. *Oxygen* 2022, 2, 437–478. <https://doi.org/10.3390/oxygen2040030>

del Arenal Mena, Irene Patricia; Guevara-Flores, Alberto y Martínez-González, José de Jesús. Homeostasis redox. Mens. Bioquim. 2020,. 44: 72-86. <http://biosensor.facmed.unam.mx/tabcwp-content/uploads/2020/06/11-del-Arenal.pdf>

Gil del Valle, I.; Gravier Hernández, R.; Acosta Suárez, M.; Pérez Avila, J.; Garrido, G. El distrés oxidativo y sus implicaciones moleculares en algunas enfermedades infecciosas: una revisión. Revista Cubana de Medicina Tropical 2022; 74(3):e899. <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v74n3/1561-3054-mtr-74-03-e899.pdf>

Helmut Sies, Carsten Berndt and Dean P. Jones. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017. 86:715–48. <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>

Helmut Sies. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants*. 2020, 9, 852. https://www.researchgate.net/publication/344278354_Oxidative_Stress_Concept_and_Some_Practical_Aspects/link/601c667845851589398065c5/download?tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uliwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19

Objetivos:

INTERPRETAR el estado de estrés oxidativo a partir de los procesos implicados en la homeostasis redox.

EXPLICAR el origen de la especies reactivas en el organismo humano.

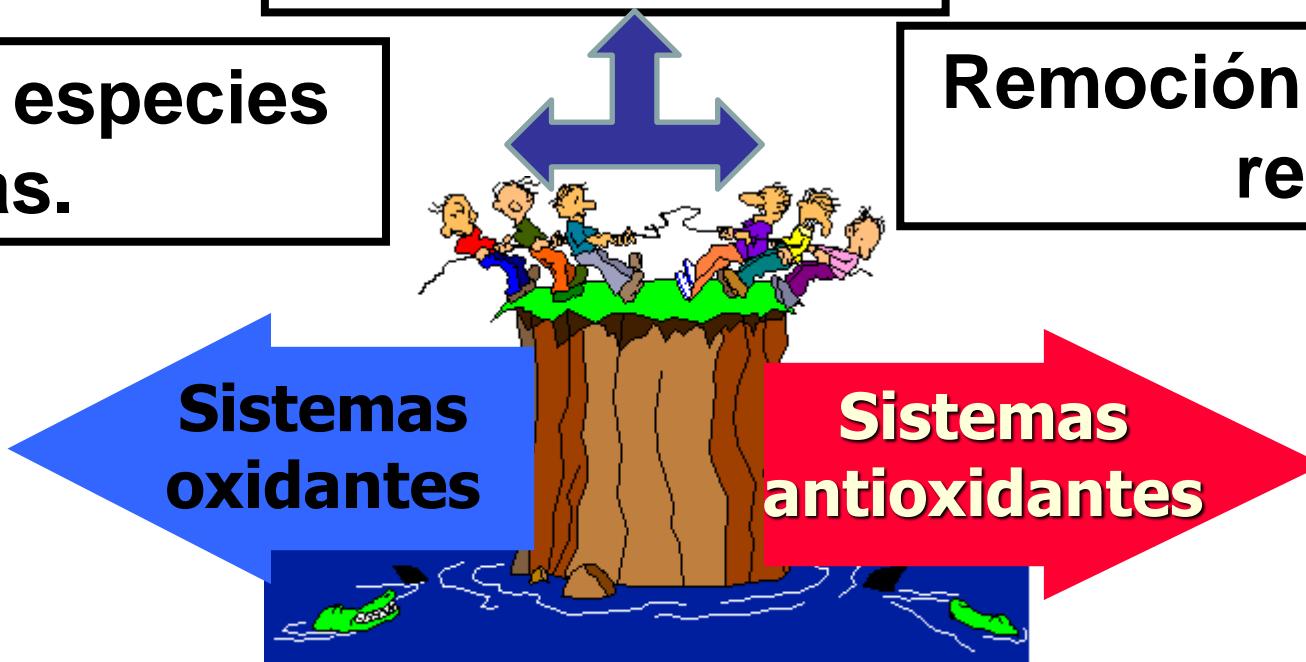
ANALIZAR el funcionamiento de los sistemas de defensa antioxidante en el organismo.

La homeostasis redox.

EQUILIBRIO

Producción de especies
reactivas.

Remoción de las especies
reactivas.



DESEQUILIBRIO

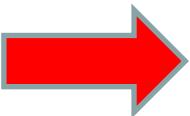


ESTRÉS OXIDATIVO

ESTRÉS OXIDATIVO

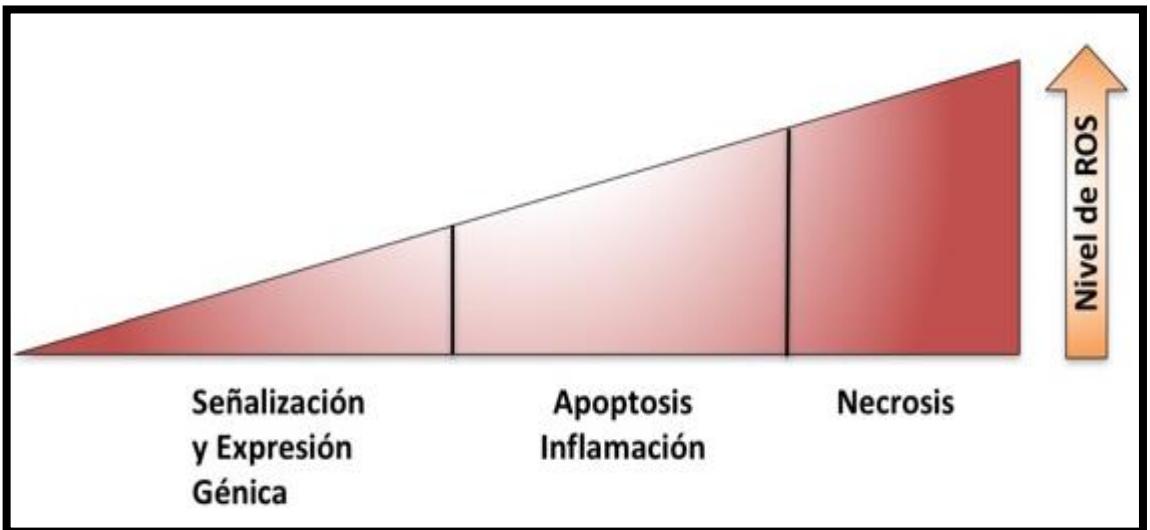
Concepto inicial

Estado en el cual existe un desequilibrio entre las especies de alto poder oxidante (radicalarias o no) y los sistemas de defensa antioxidante a favor de las primeras con afectaciones transitorias o definitivas en la relación estructura-función de todos los niveles de organización biológica.



Concepto más actual

Estado en el cual existe un desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes a favor de los oxidantes, que conduce a una disrupción de la señalización redox y el control y/o al daño celular.



EFECTO DE LAS ERONS.

Tipos de estrés oxidativo

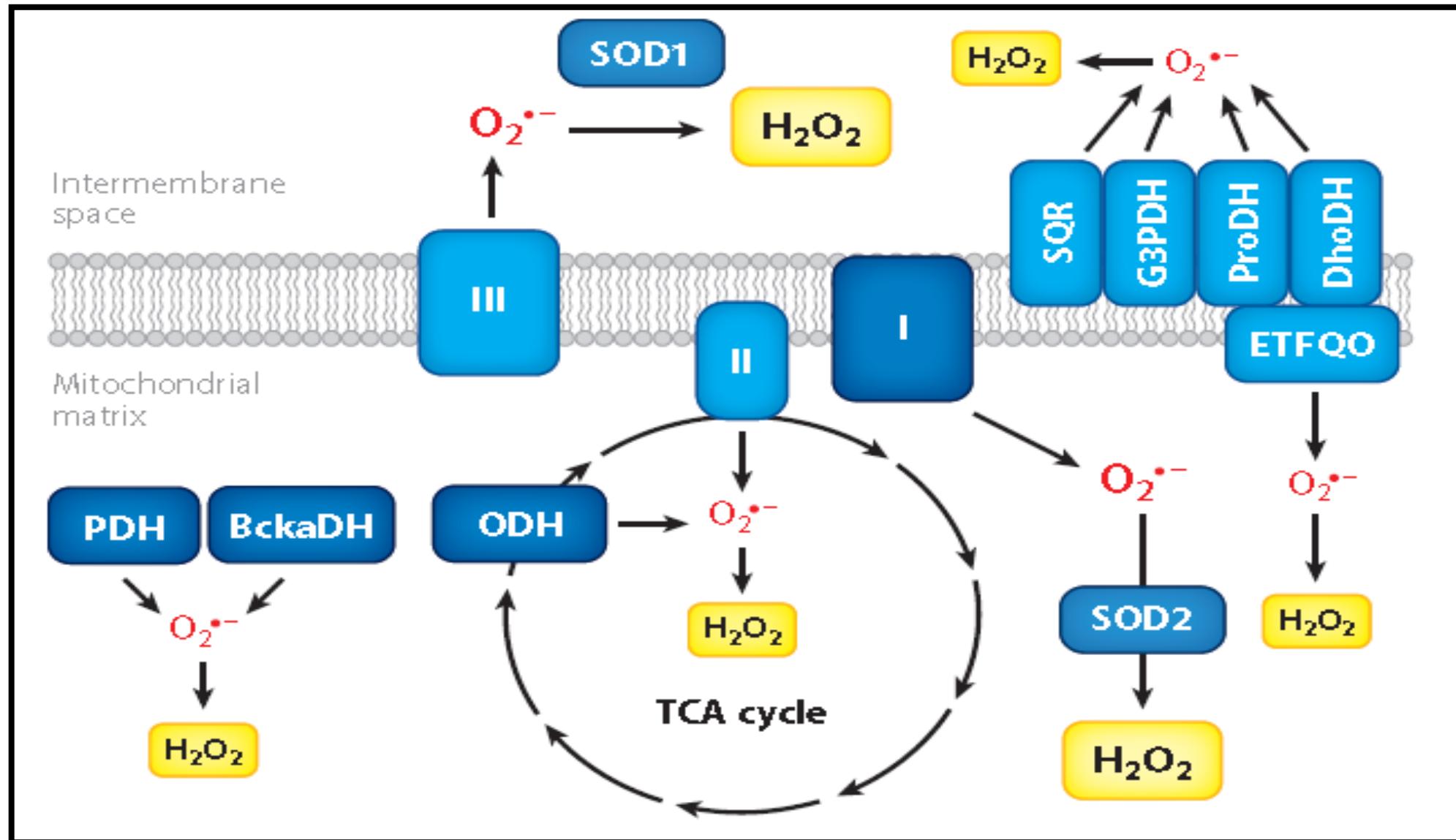


Origen de las especies reactivas del oxígeno en el organismo.

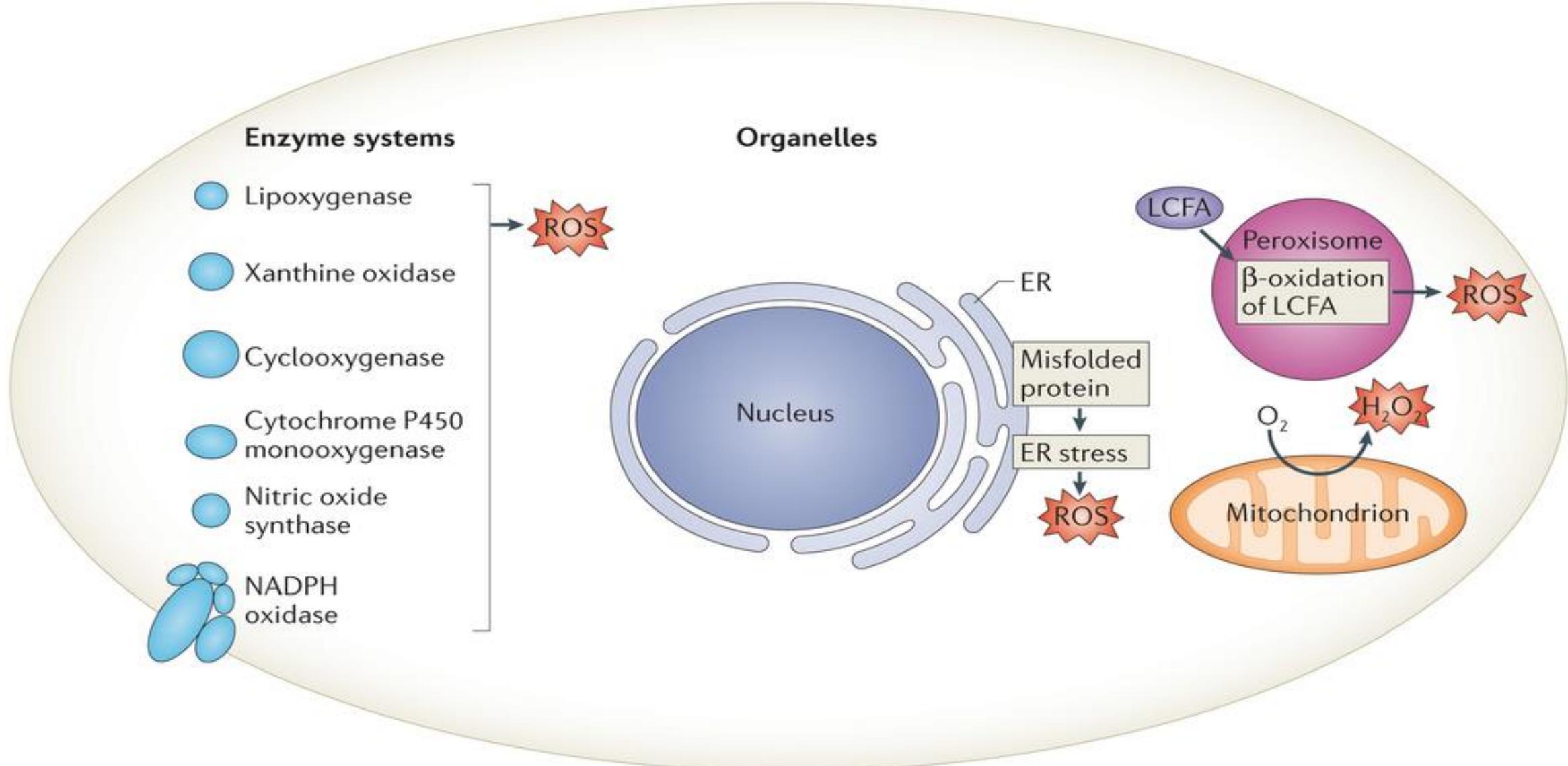
Especies reactivas de mayor importancia biológica

PRINCIPALES ESPECIES REACTIVAS DERIVADAS DEL OXÍGENO (ROS) Y DEL NITRÓGENO (RNS)			
RADICALES LIBRES		ESPECIES REACTIVAS NO-RADICALES	
SUPERÓXIDO	O_2^-	PERÓXIDO HIDRÓGENO	H_2O_2
HIDROXILO	HO^-	HIDROPERÓXIDOS	$ROOH$
ALCOXI	RO^-	HIPOCLORITO	CIO^-
PEROXI	ROO^-	OXÍGENO SINGLETE	1O_2
CARBONATO	CO_3^{2-}	OZONO	O_3
OXIDO NÍTRICO	NO^-	PEROXINITRITO	$ONOO^-$
DIOXIDO NÍTRICO	NO_2^-		$NO \cdot O_2^-$

Los procesos mitocondriales como fuente principal de ERO.



Origen de la especies reactivas del oxígeno.



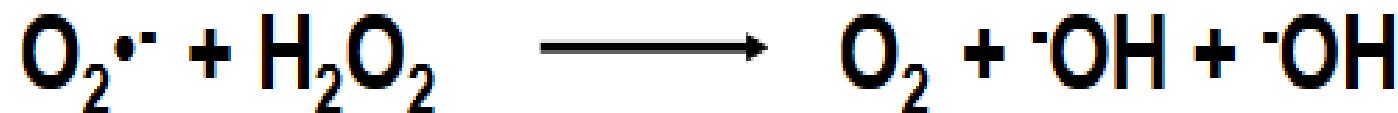
Formación del radical hidroxilo.

Reacción de Fenton y Haber-Weiss.

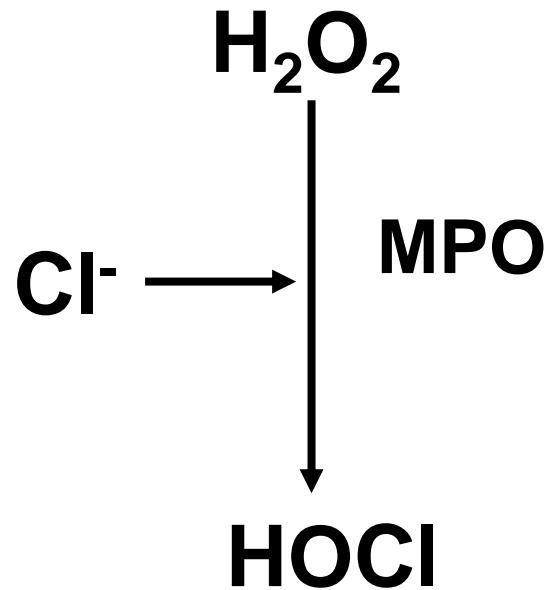
Fenton



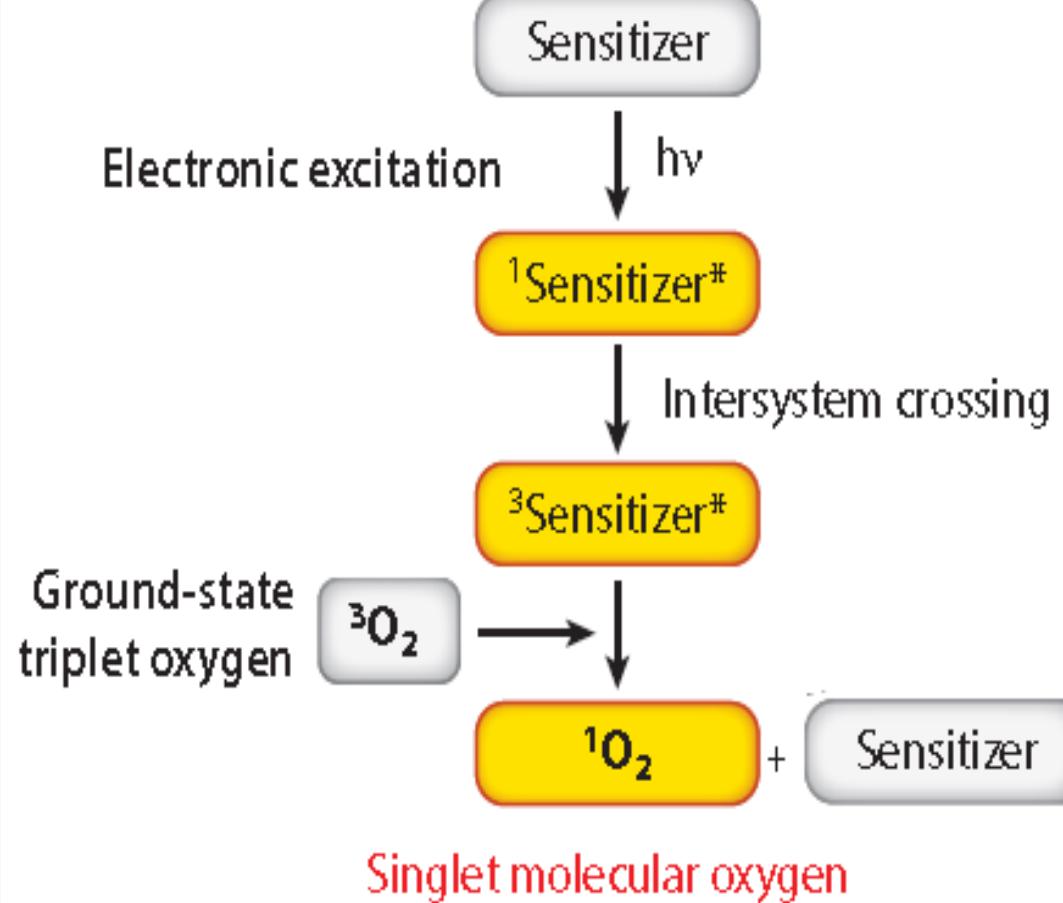
Haber-Weiss



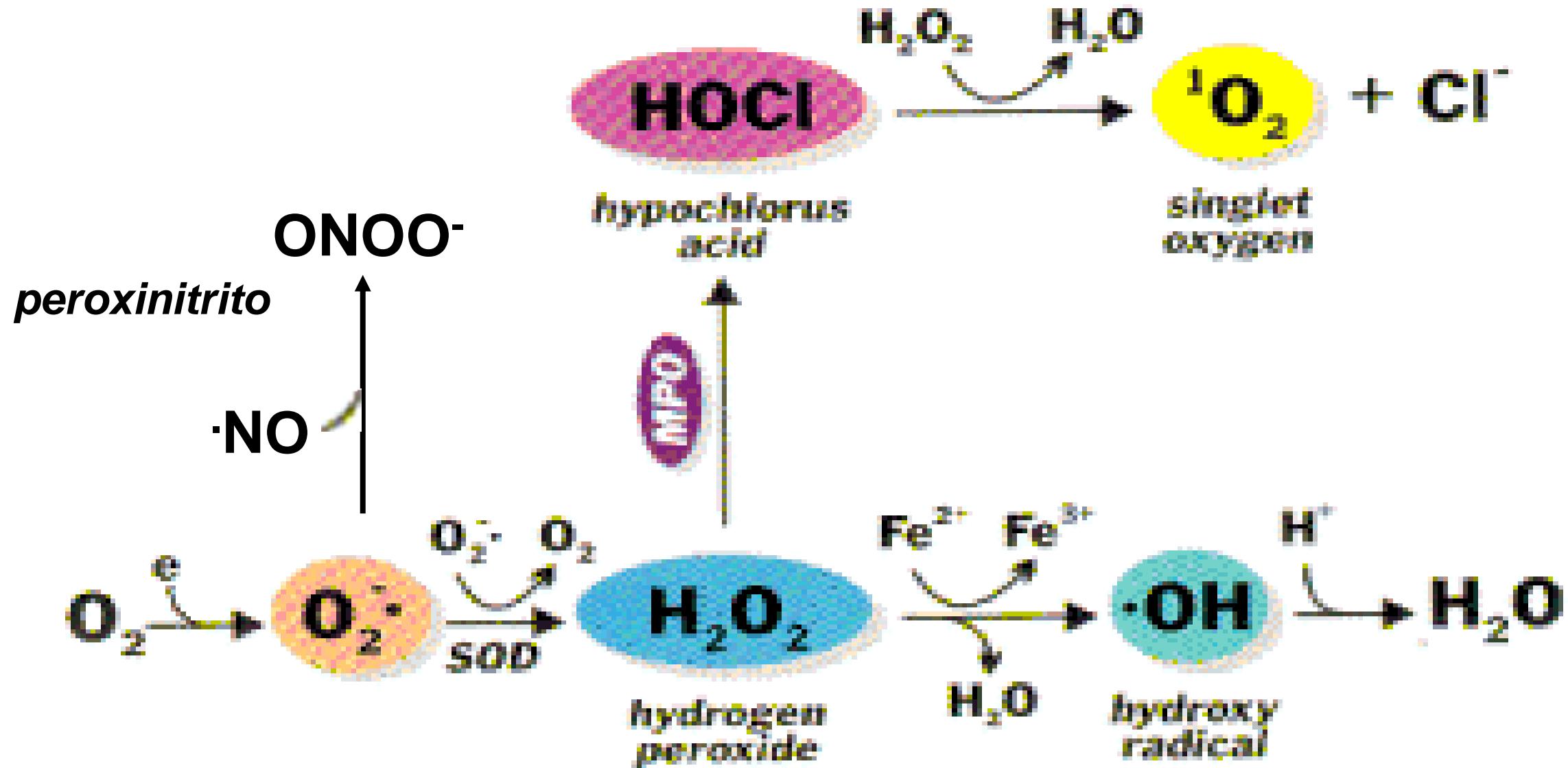
Formación del ácido hipocloroso y el oxígeno singlete.



Ácido hipocloroso



Resumen de la producción de ERO



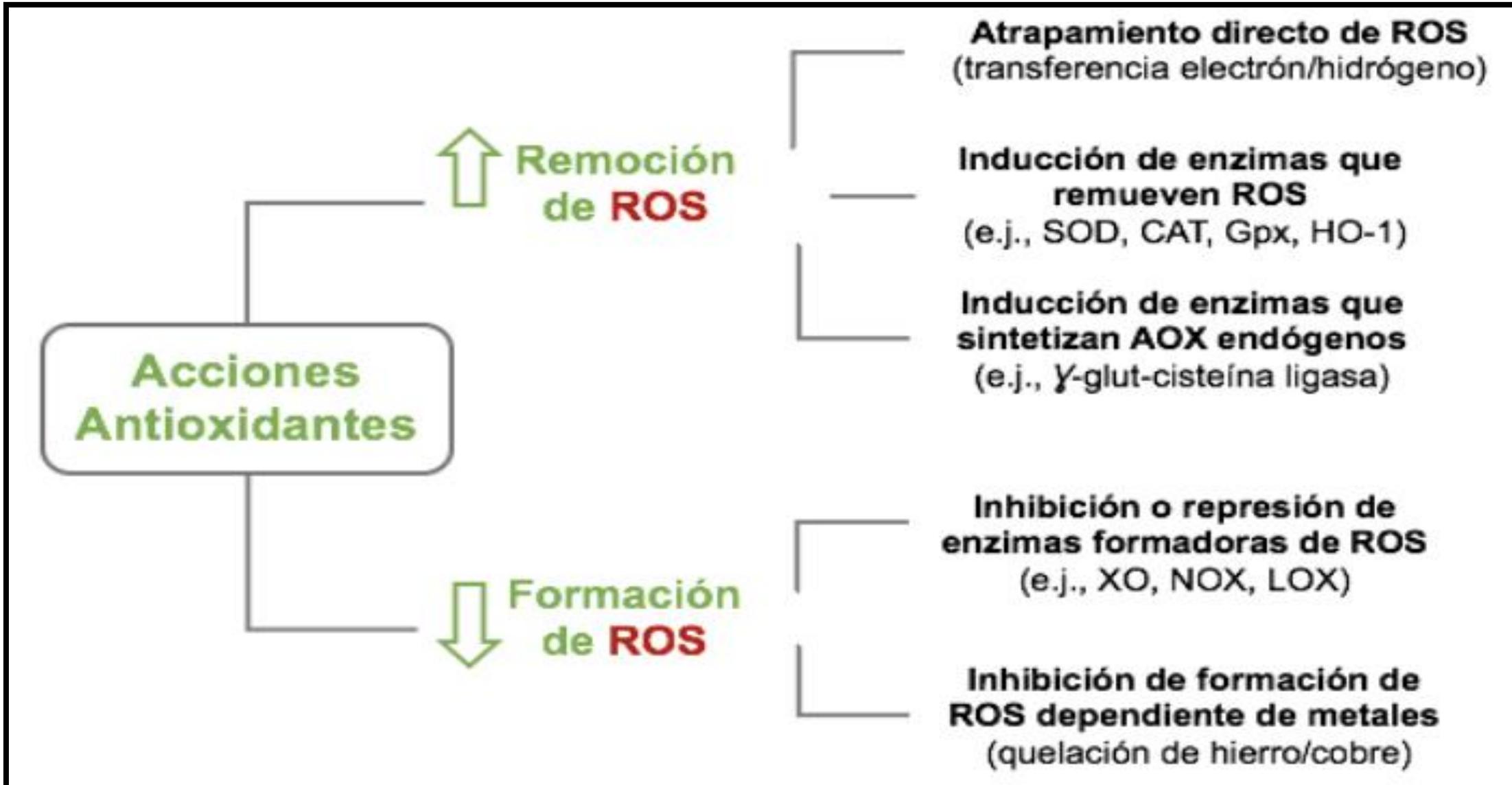
Los antioxidantes. Clasificación.

Localización celular y naturaleza bioquímica.

Antioxidantes

Los antioxidantes son sustancias que hallándose presente a bajas concentraciones respecto a las de un sustrato oxidable retarda o previene la oxidación de dicho sustrato.

Principales mecanismos de acción antioxidante.



Clasificación de los antioxidantes.

SISTEMAS ANTIOXIDANTES

Disminuyen la formación de EROS

Proteínas que ligan metales

- Transferrina
- Ferritina
- Ceruloplasmina

Inhibición o represión de enzimas formadoras de ERO

- Polifenoles

Remueven EROS y productos de oxidación

Inductores de enzimas que remueven ERO

- Polifenoles
- Isotiocianatos
- Cucurminoides

Adición directa del radical o mediante mecanismo SET o HAT

- Vitamina C y E
- Carotenoides
- Bioflavonoides
- Glutatión
- Acido úrico

Reparan biomoléculas

Enzimas reparadoras de ADN
Metionina sulfóxido reductasa

Enzimáticos

Superóxido dismutasa

Catalasa

Glutatión peroxidasa

Glutatión reductasa

Tiorredoxina reductasa

Peroxirredoxinas

Glutatión-S-transferasa

**Antioxidantes enzimáticos que remueven
EROs o productos de oxidación.**

SUPERÓXIDO DISMUTASA

1. Función.



- Es la única enzima que actúa sobre un radical.
- La SOD protege a las células al atrapar al $\text{O}_2^{\cdot-}$ pero forma peróxido de hidrógeno que es tóxico.

2. Localización.

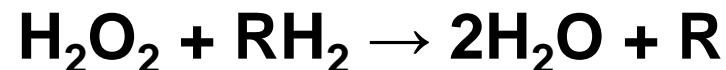
- CuZnSOD: citoplasma, núcleo y lisosomas.
- MnSOD: matriz mitocondrial.
- (CuZn)SO-Dec: membrana plasmática y extracelular.
- MnSO-Dec: membrana plasmática.

CATALASA

1. Función.



La enzima tiene también actividad peroxidasa:



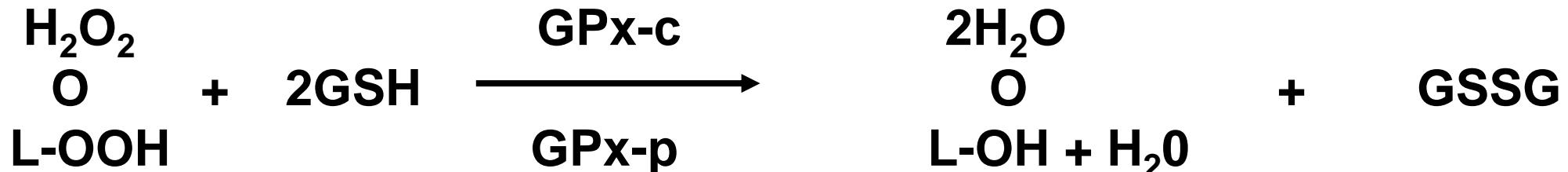
- Al catalizar la conversión del peróxido de hidrógeno directamente a agua, previene la generación secundaria de intermediarios reactivos como el ·OH.
- Esta reacción es importante cuando la concentración de H_2O_2 es elevada.

2. Localización.

- Mitocondrias.
- Peroxisomas.
- Citosol de eritrocitos.

GLUTATIÓN PEROXIDASA (GPx)

1. Función.



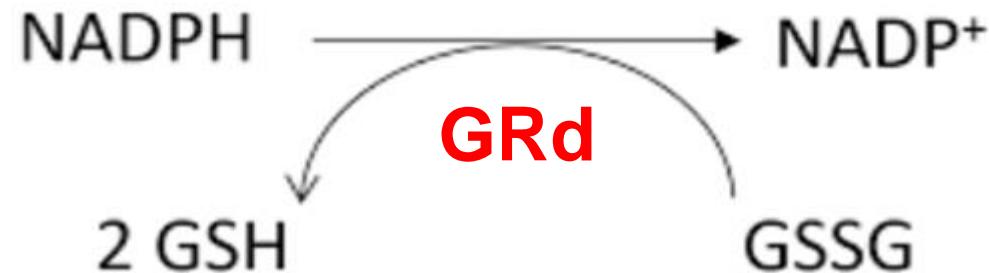
- La enzima es activa en la detoxificación de peróxidos inorgánicos y orgánicos.
- Existen la glutatión peroxidasa selenio dependiente (Se-GSH-Px) y la que no selenio dependiente (GSH-Px); ambas utilizan al GSH como agente reductor

2. Localización.

- Intracelular o celular (GPx-c)
- Extracelular o plasmática (GPx-p).
- Específica para fosfolipoperóxidos (GPx-PH) asociada a la membrana.

GLUTATIÓN REDUCTASA

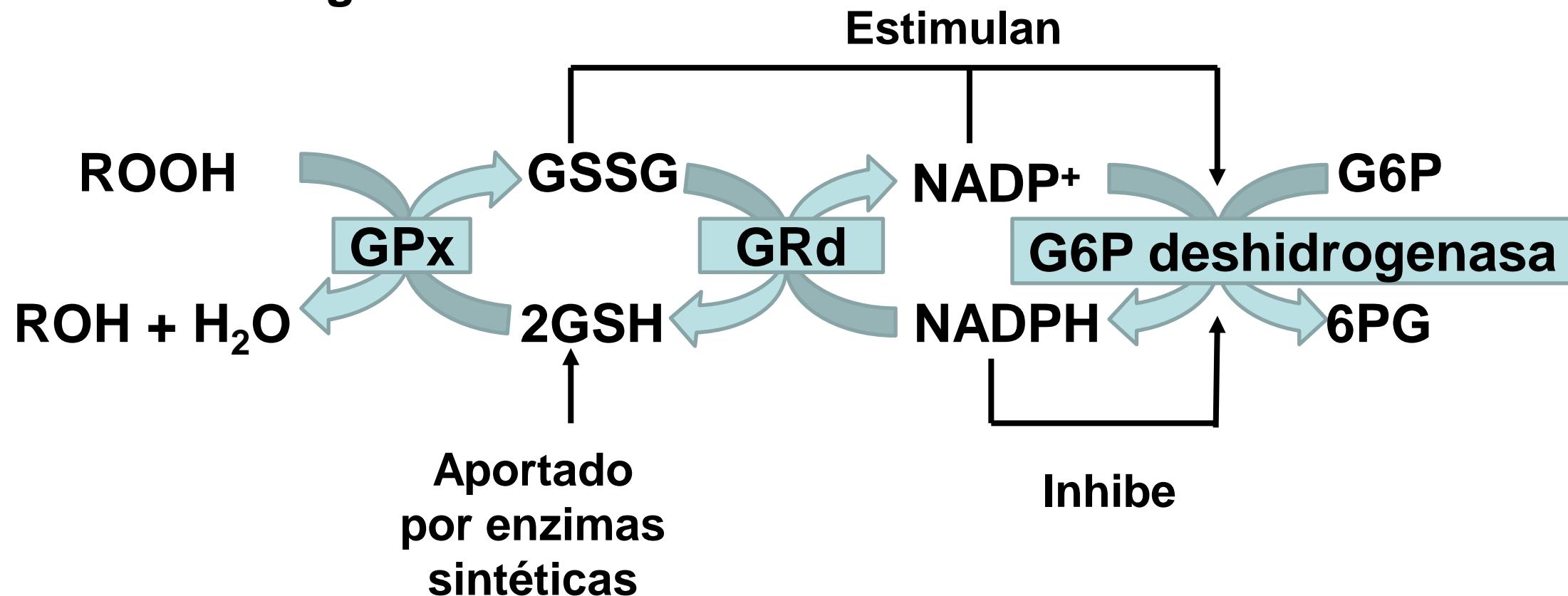
1. Función.



- La GRd permite mantener concentraciones de GSH en la célula no sólo para ser utilizada por la GPx; este GSH es de utilidad en la recuperación de las vitaminas C y E.
- La alteración de la actividad de la GRd provoca disminución en las concentraciones de GSH dando lugar a un aumento de los niveles de ERO.

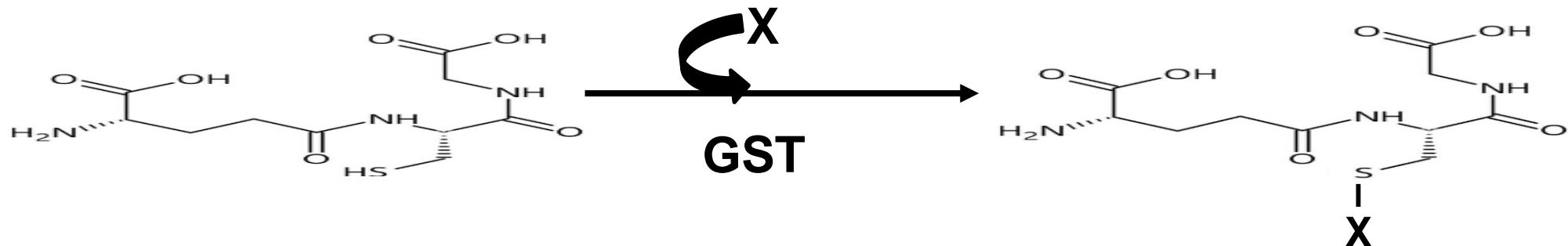
SISTEMA DEL GLUTATIÓN

La glutatión peroxidasa conjuntamente con la glutatión reductasa, el NADP+ y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa conforman el sistema enzimático del glutatión.



GLUTATIÓN-S-TRANSFERASA

1. Función.



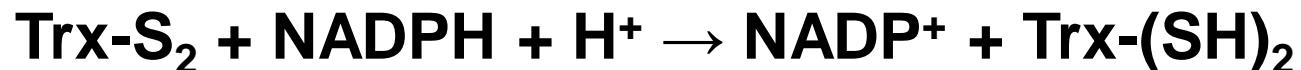
- Las GST conjugan al GSH con productos de la peroxidación (epóxidos, ortoquinonas y aldehídos como el 4-hidroxinonenal).
- Su actividad depende del suministro constante de glutatión de las enzimas sintéticas y de la acción de transportadores para eliminar los conjugados.
- El papel principal de las GST es desintoxicar los xenobióticos evitando su interacción con proteínas celulares cruciales y ácidos nucleicos.

2. Localización.

- Proteínas citosólicas
- Proteínas mitocondriales
- Proteínas microsómicas.

TIORREDOXINA REDUCTASA (TRXR)

1. Función.



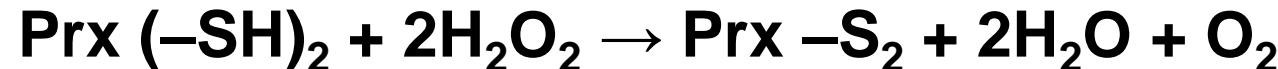
- Selenoproteína cuya función es catalizar la reducción del polipéptido tiorredoxina.**

2. Localización.

- TrxR1 citosólica.**
- TrxR2 mitocondrial.**

PEROXIRREDOXINAS (Prxs)

1. Función.



- Poseen residuos de cisteína en su centro catalítico.**
- Los grupos tiol son oxidados a ácido sulfénico de manera reversible por sus sustratos (peróxidos).**
- Las peroxirredoxinas están implicadas en la degradación enzimática de peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos y peroxinitrito.**

2. Localización.

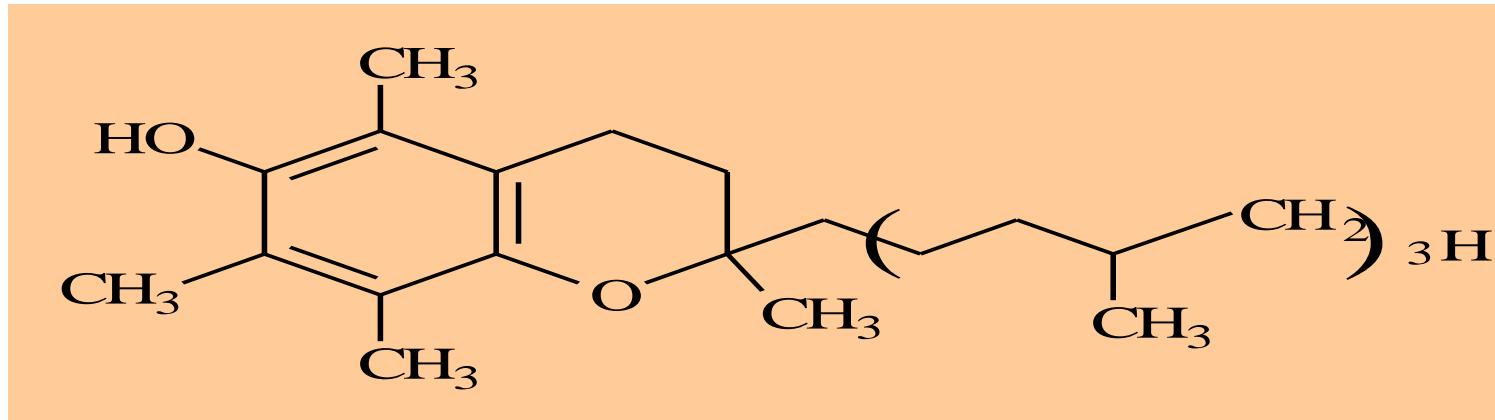
- Núcleo**
- Citoplasma.**
- Mitocondrias.**
- Lisosomas.**
- Peroxisomas.**

Antioxidantes no enzimáticos que remueven ERO por transferencia de un electrón (SET) o un átomo de H (HAT).

- Transfieren un electrón (mecanismo SET) o un átomo de H (mecanismo HAT) a las ER.
- Pueden actuar también estabilizando especies reactivas a través de un mecanismo que implica “la adición directa del radical a su estructura”.
- Son mayoritariamente los antioxidantes no-enzimáticos, endógenos o exógenos.

❖ Vitamina E.

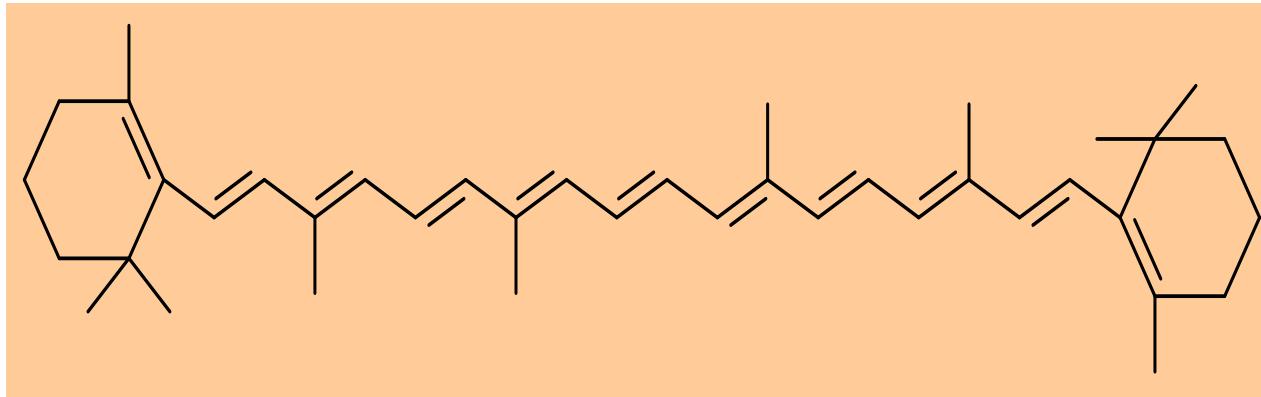
- Compuestos que exhiben la actividad biológica del α tocoferol.



- Compuesto altamente lipofílico, opera en membranas y lipoproteínas.
- Captura O₂⁻ e interacciona con el ONOO⁻
- Captura radicales peroxilos rindiendo hidroperóxidos y el radical α tocoferoxilo.

❖ Carotenoides.

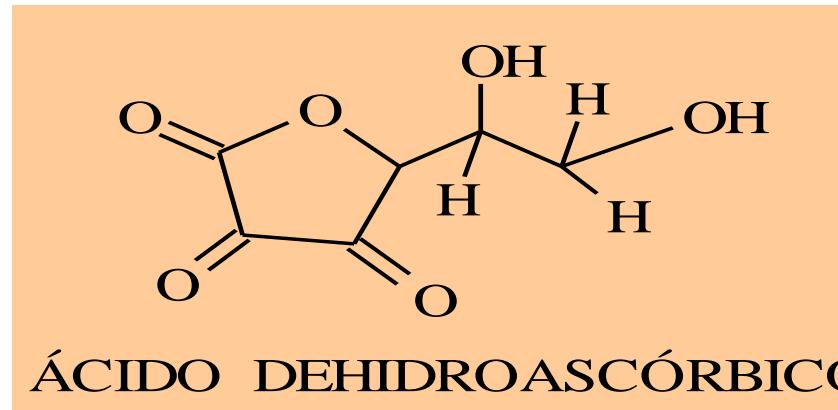
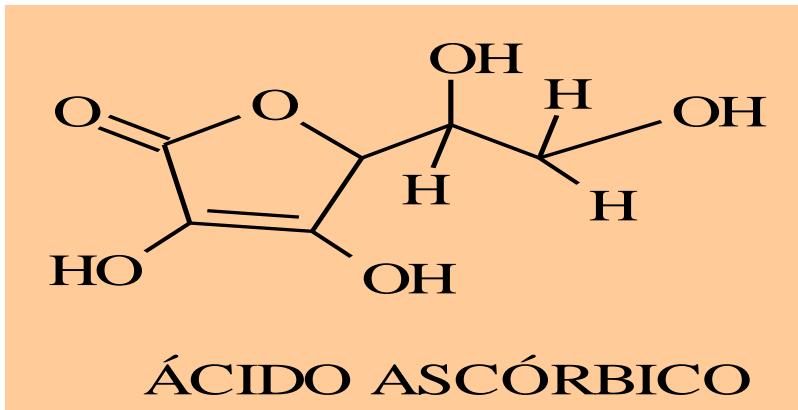
- Sus propiedades químicas están directamente relacionadas con la presencia de dobles enlaces conjugados.



β caroteno

- Son antioxidantes lipofílicos presentes en las lipoproteínas.
- Existen una variedad de carotenoides: β caroteno en la zanahoria, licopeno en el tomate, criptoxantina en las frutas cítricas, luteína en la espinaca y la zeaxantina en el maíz.

❖ Vitamina C.

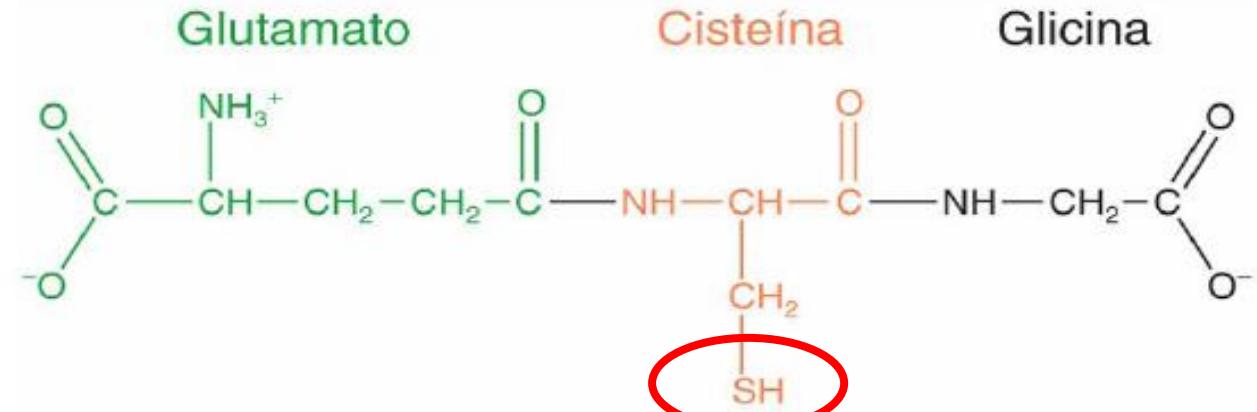


- **Antioxidante que actúa en fase acuosa.**
- **Captura O_2^- , al $\cdot OH$, al oxigeno singlete e interacciona con el peróxido de hidrógeno.**
- **Al reaccionar con las ERO es oxidado a deshidroascorbato por la via del radical libre ascorbilo.**
- **La vitamina C regenera al tocoferol a partir del radical α tocoferoxilo.**

❖ Polifenoles.

- **Grupo numeroso de compuestos naturales con potente actividad antioxidante, que poseen anillos aromáticos con sustituyentes hidroxilos.**
- **Los principales polifenoles son ácidos fenólicos (C₆-C₁), ácidos cinámicos (C₆-C₃), derivados de la tirosina (C₆-C₂), estilbenos (C₆-C₂-C₆), flavonoides (C₆-C₃-C₆) y compuestos poliméricos como taninos (C₆-C₃-C₆)_n.**
- **Ellos son eficientes en la captura de radicales peroxilos, OH⁻, O₂⁻ y O₂¹.**

❖ **Glutatión.**

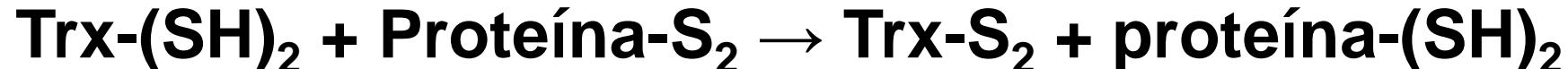


Glutatión (GSH, glutatión reducido)
γ-glutamil-cisteinil-glicina

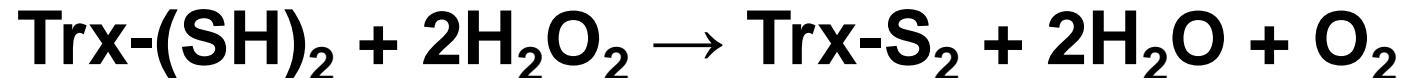
- **Es el principal tiol citosólico.**
- **Participa en la reducción del H_2O_2 y de los peróxidos orgánicos como cofactor de la enzima GPx; sirve como capturador del $HO\cdot$ y del $O_2\cdot^-$.**
- **Interviene de manera directa o indirecta en la regeneración del α tocoferol a partir del radical α tocoferoxilo.**
- **Mantiene el ambiente intracelular en estado reducido.**

❖ Tiorredoxina (Trx).

- Esta proteína localizada principalmente en el retículo endoplasmático.
- Contiene dos grupos tiol adyacentes en su forma reducida (SH) que se pueden oxidar a su forma disulfuro (S₂ o S—S).
- Puede suplir los electrones en diversas reacciones de oxidación-reducción.



- Puede reaccionar directamente con el H₂O₂ .



❖ Ácido úrico.

- Es un antioxidante secundario endógeno.
- Tiene la capacidad de reaccionar con los radicales OH[·], sobre todo en el tejido pulmonar.
- Posee un efecto inhibitorio sobre la xantina oxidasa, lo que evita la formación excesiva de O₂^{·-} y de H₂O₂.
- Puede preservar al ácido ascórbico plasmático de la oxidación.

❖ Melatonina.

- Es un antioxidante secundario endógeno.
- Participa en la captura de radicales HO[·], O₂^{·-} del O₂¹, de los radicales peroxilos y del anión peroxinitrito.
- Exhibe una actividad antioxidante indirecta probablemente derivada de su efecto estimulatorio sobre las enzimas SOD, GPx, GRd .

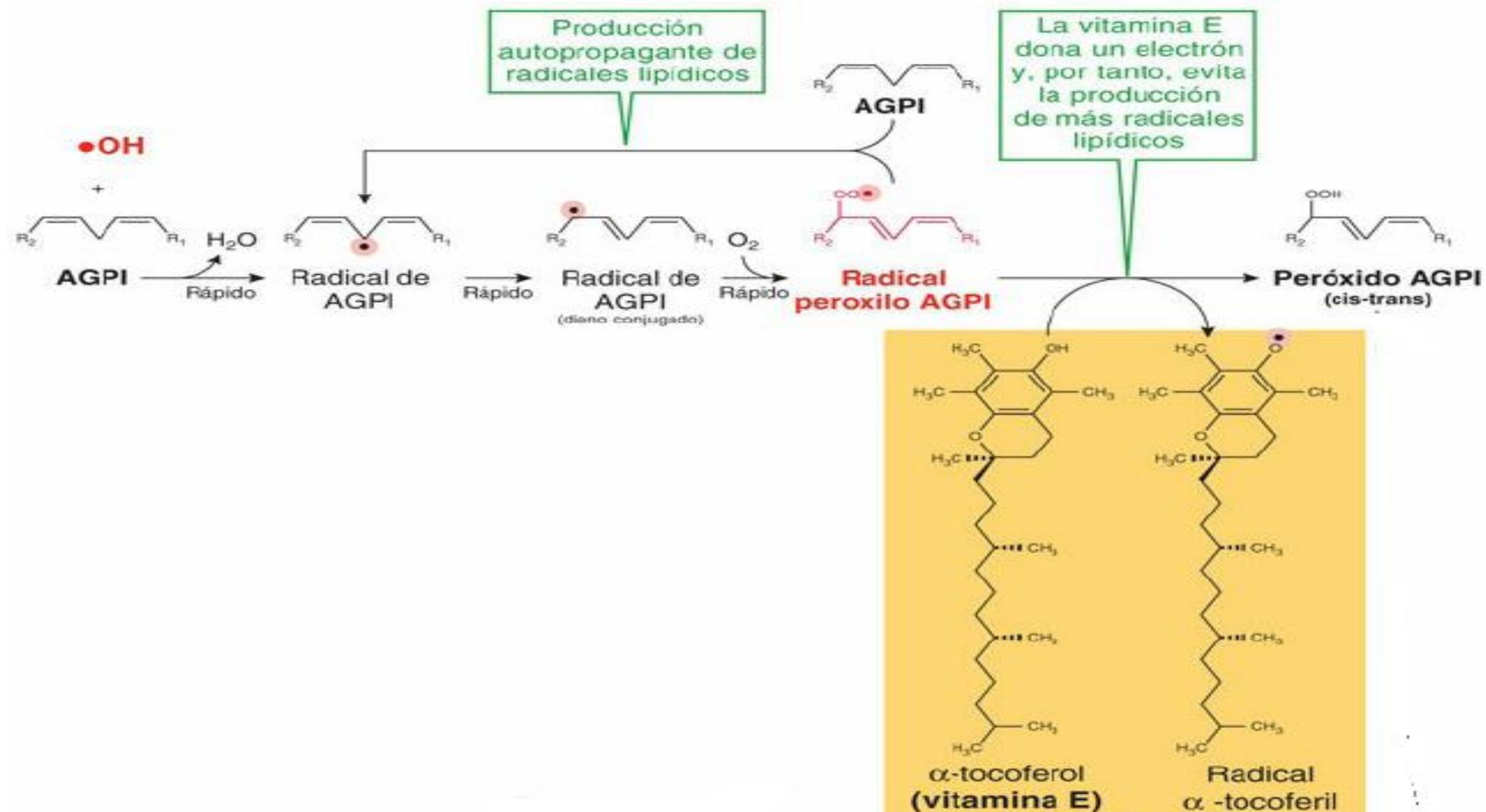
❖ Ácido α lipoico.

- El ácido lipoico y el ácido dihidrolipoico exhiben una capacidad específica de captura de una variedad de radicales libres, tales como el HO^- , O_2^- del $\text{O}_2^{\cdot+}$.

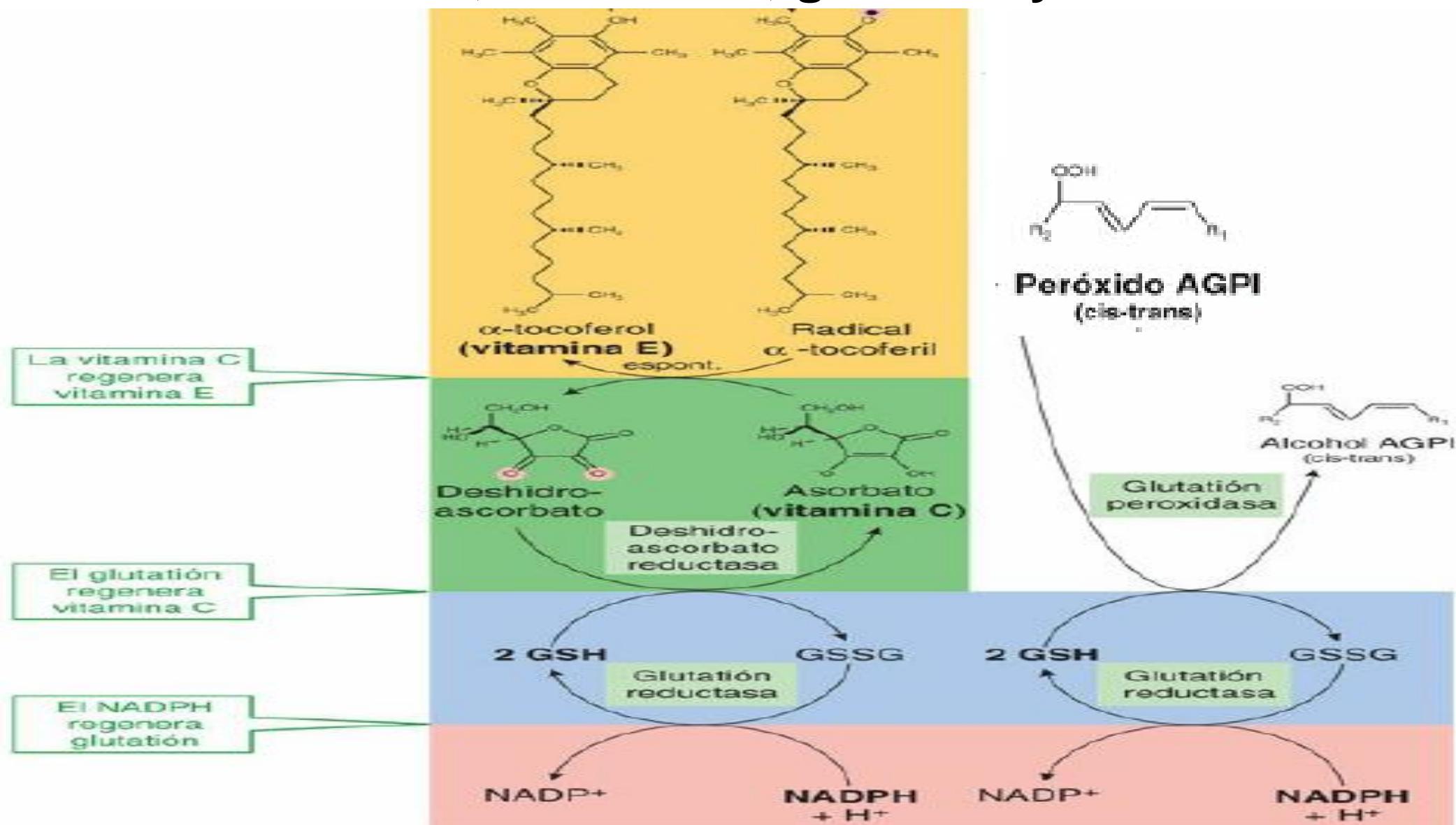
❖ Ubiquinol

- Se encuentra en todas las membranas, reacciona con las ERO y, por lo tanto, protege los ácidos grasos insaturados en las membranas de la oxidación.

Eliminación de radicales peroxilo lipídico y peróxido lipídico con vitamina E, vitamina C, glutatión y NADPH.



Eliminación de radicales peroxilo lipídico y peróxido lipídico con vitamina E, vitamina C, glutatión y NADPH.



Antioxidantes que disminuyen la formación de EROs por quelación de metales.

Controlan los niveles de iones libres de Fe y Cu.

- **Transferrina:** transportador de hierro en forma Fe^{3+} .
- **Ferritina:** depósito de hierro en forma de Fe^{3+} .
- **Mioglobina:** depósito de hierro en forma de Fe^{2+} .
- **Metalotioneína y ceruloplasmina:** unen firmemente Cu^{2+} .

Visión general de las especies reactivas de oxígeno, los daños asociados y el efecto de los antioxidantes.

