

TEMA 21. Toxicidad del oxígeno y radicales libres.

Especies reactivas de oxígeno (ROS). Oxígeno y generación de ROS. Características de las ROS. Fuentes celulares de ROS. Reacciones con componentes celulares. Oxido nítrico y especies reactivas nitrógeno-oxígeno (RNOS). Papel en los procesos inflamatorios. Defensas celulares contra las ROS. Enzimas antioxidantes. Antioxidantes no enzimáticos

BIOQUÍMICA-1º de Medicina
Dpto. Biología Molecular
José C Rodríguez Rey



TEMA 21

1

OBJETIVOS

1. Describir qué son y cómo se producen las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno-oxígeno (RNOS).
2. Revisar las principales fuentes celulares de ROS
3. Conocer cuáles son los principales mecanismos para la prevención de su síntesis
4. Estudiar los beneficios de las ROS y RNOS
5. Describir el efecto de las especies reactivas sobre los componentes celulares
6. Estudiar cuales son los principales métodos para defenderse del efecto de estos compuestos (antioxidantes)



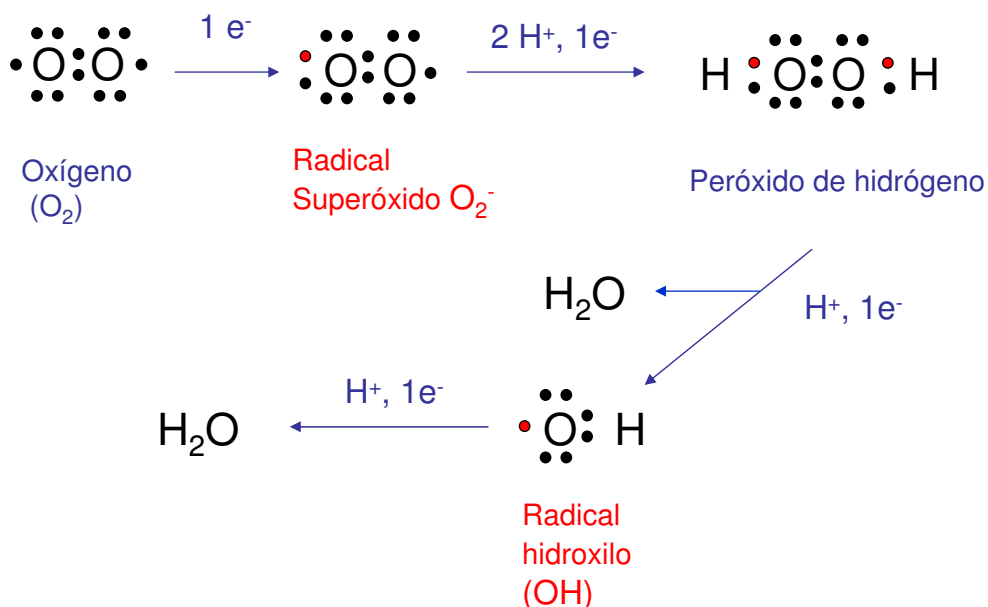
TEMA 21

2

El oxígeno es un elemento esencial para la vida de los organismos aerobios

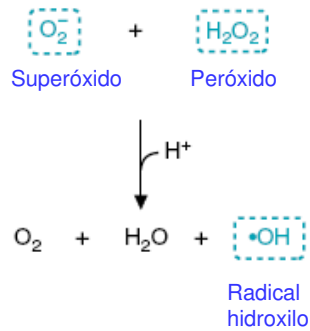
1. Se emplea como aceptor de electrones en la cadena de transporte electrónico (aproximadamente un 90 % del consumido)
2. Algunos enzimas lo utilizan para procesos de hidroxilación y oxigenación (aproximadamente un 10%)
3. Una fracción residual (~ 1%) se convierte en especies reactivas de oxígeno (ROS)
 - a. Como subproductos accidentales de reacciones catalizadas por enzimas con metales en el centro activo.
 - b. Como productos fisiológicos de las oxididasas de los peroxisomas
 - c. Deliberadamente en la respuesta inmune

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) se originan por reducción parcial de la molécula de oxígeno

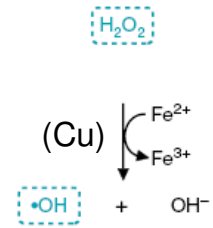


El peróxido de hidrógeno como precursor del radical hidroxilo

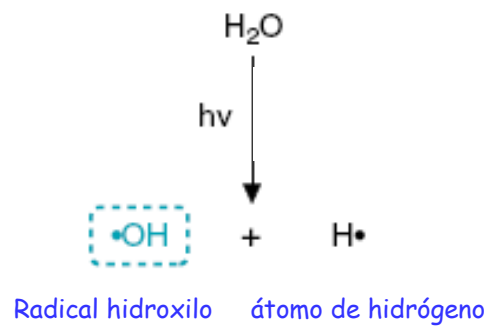
Reacción de Haber- Weiss



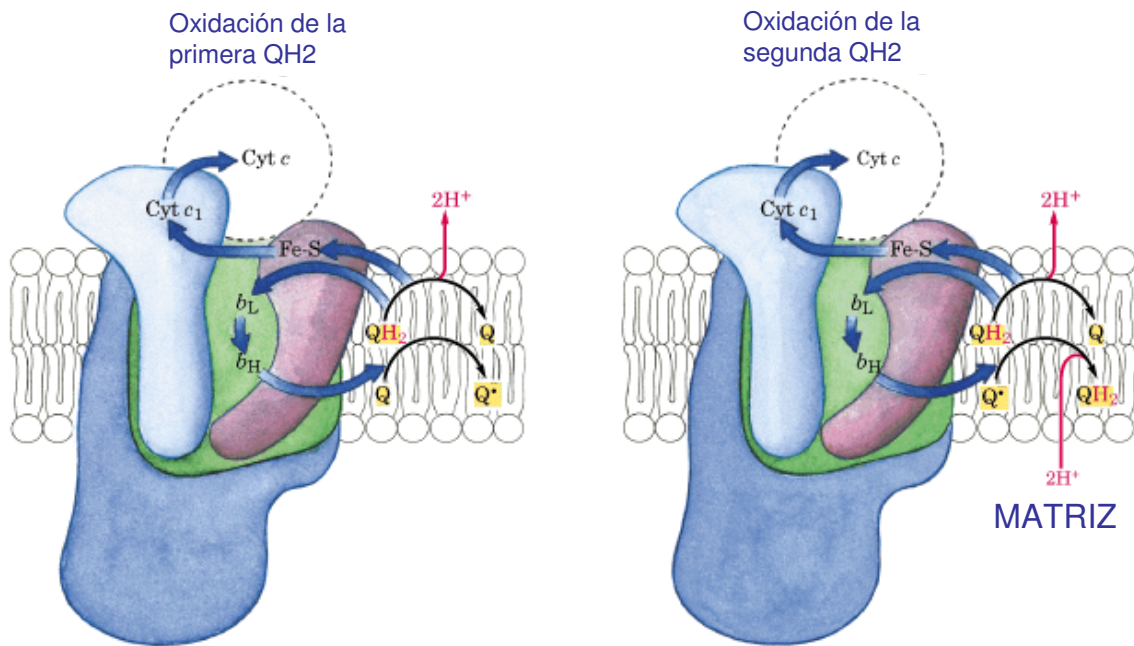
Reacción de Fenton



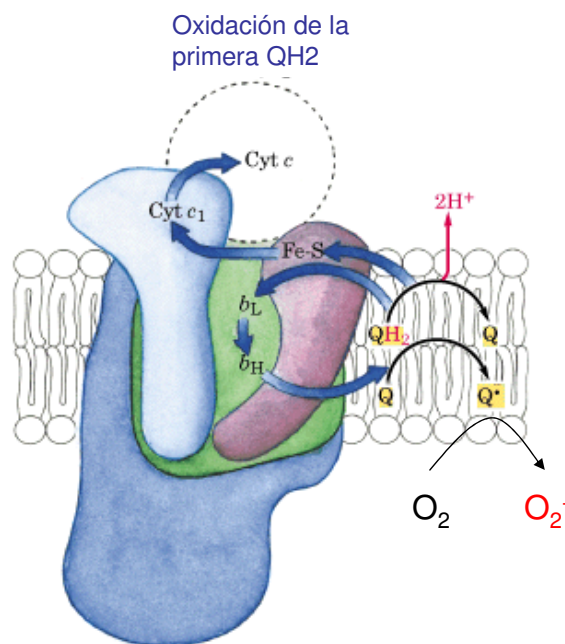
Las formación de radical hidroxilo por las radiaciones ionizantes es la base de la radioterapia



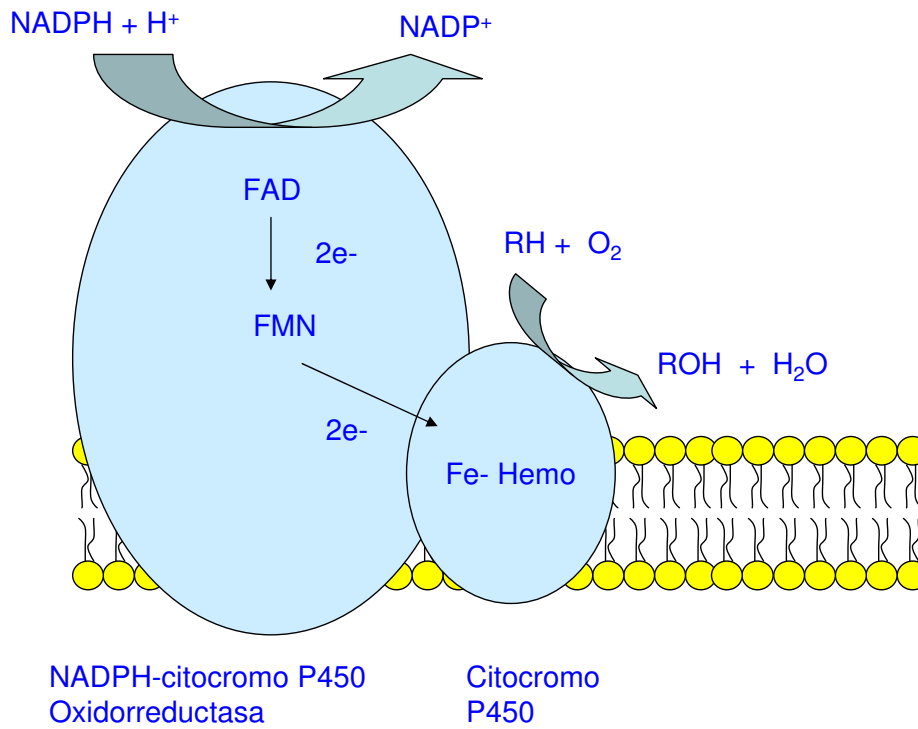
En el ciclo Q (Complejo III) se generan radicales libres durante el transporte electrónico



El CICLO Q (Complejo III) es una de las principales fuentes de ROS



Las oxidasas son una fuente importante de radicales libres

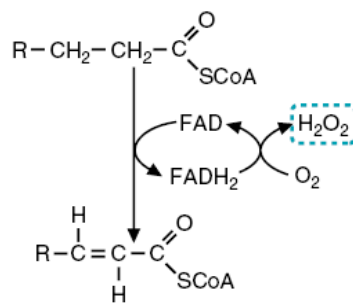


EJEMPLOS DE ENZIMAS QUE GENERAN H₂O₂

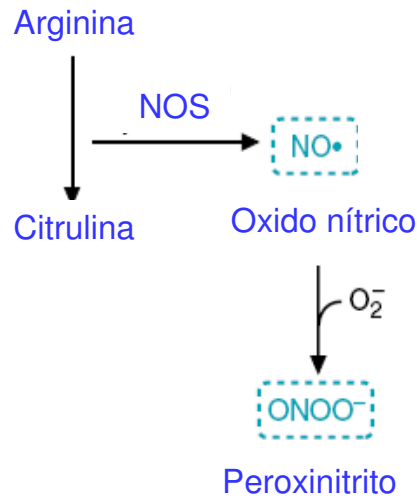
Monoamino Oxidasa (membrana mitocondrial de las neuronas)
genera H₂O₂

Xantina Oxidasa (citoplasma)
Genera radical superóxido o H₂O₂

Acido graso oxidasa de los peroxisomas

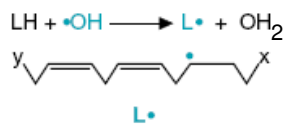


El óxido nítrico (EDRF) es un radical libre

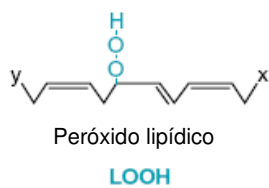
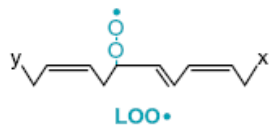
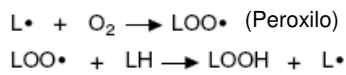


Reacciones en cadena en la peroxidación lipídica

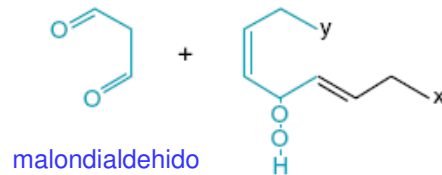
A. Iniciación



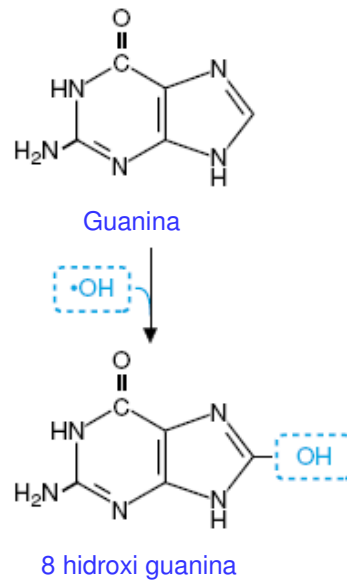
B. Propagación



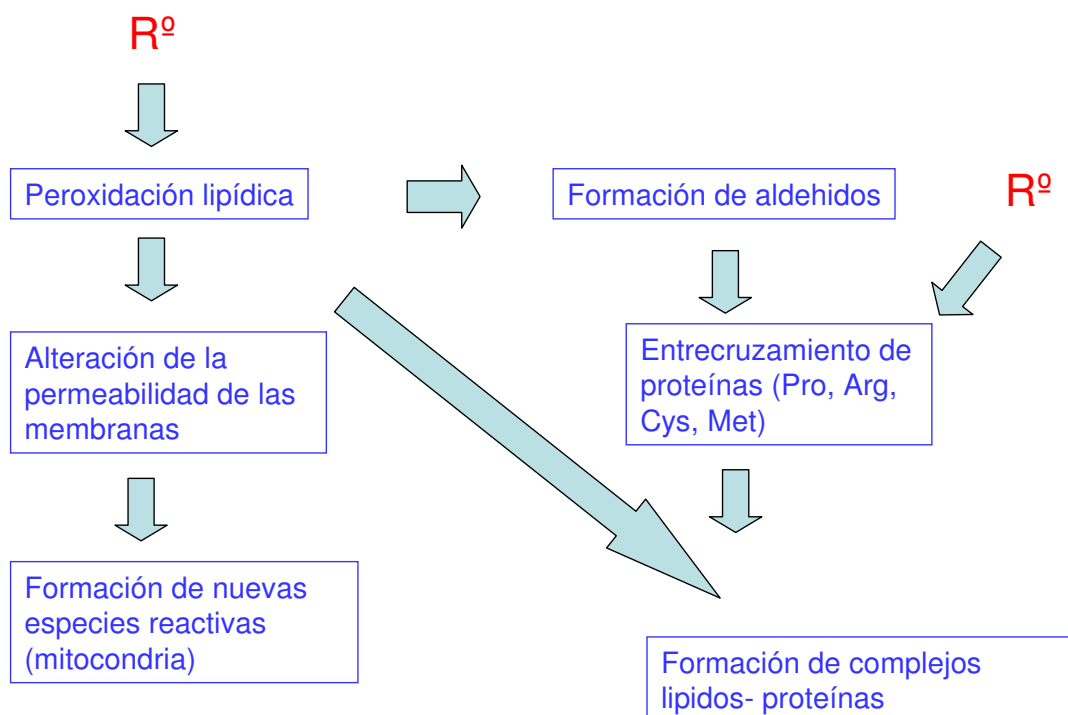
C. Degradación



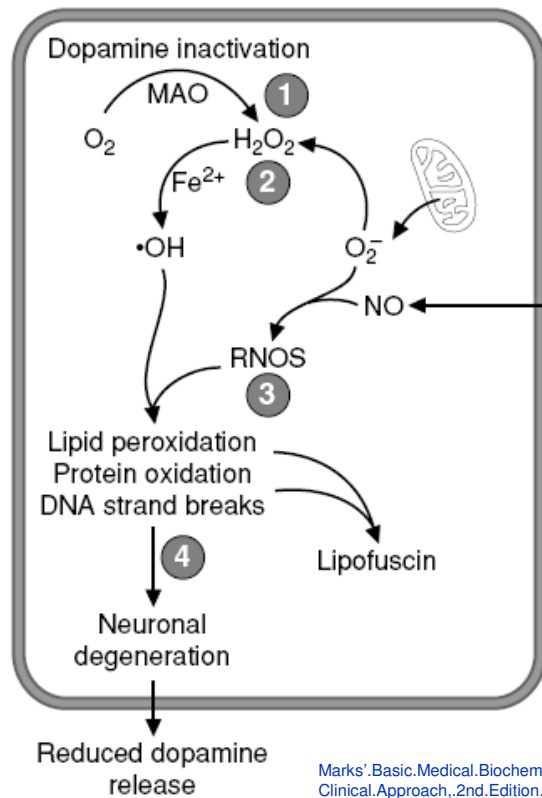
Efectos del radical hidroxilo sobre el ADN



Efectos de los radicales libres



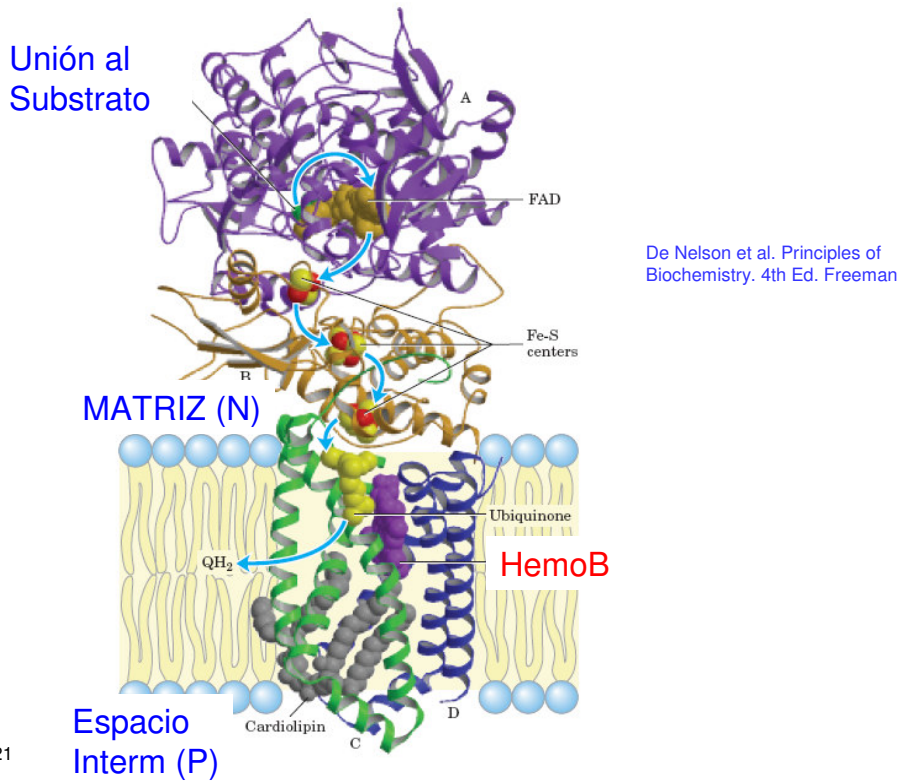
LOS RADICALES LIBRES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON



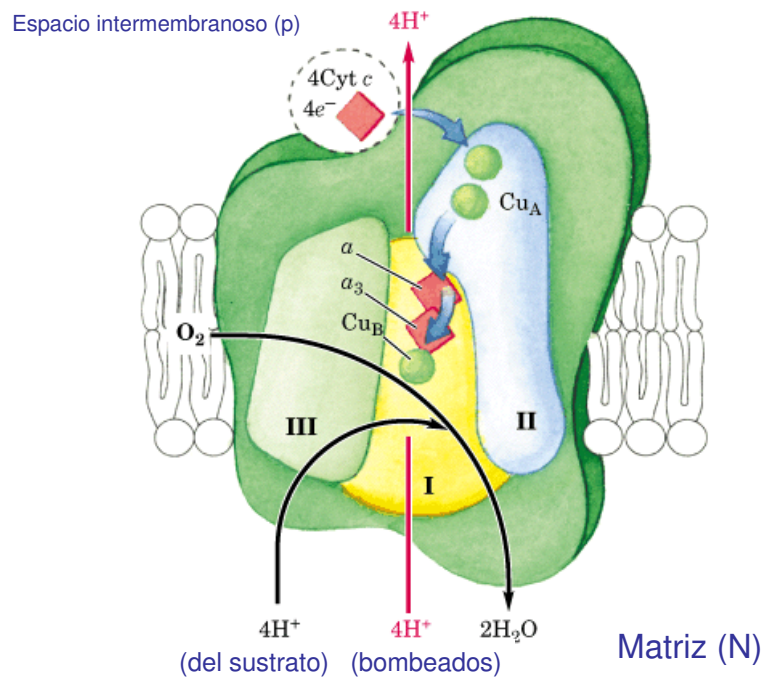
DEFENSAS DEL ORGANISMO FRENTE A LOS RADICALES LIBRES

1. Mecanismos preventivos de la cadena respiratoria
2. Secuestrantes de metales (ferritina, hemosiderina)
3. Enzimas
4. Antioxidantes no enzimáticos

El Hemo B del complejo II (Succinato DH) actúa como un sumidero de electrones libres para prevenir la formación de radicales libres

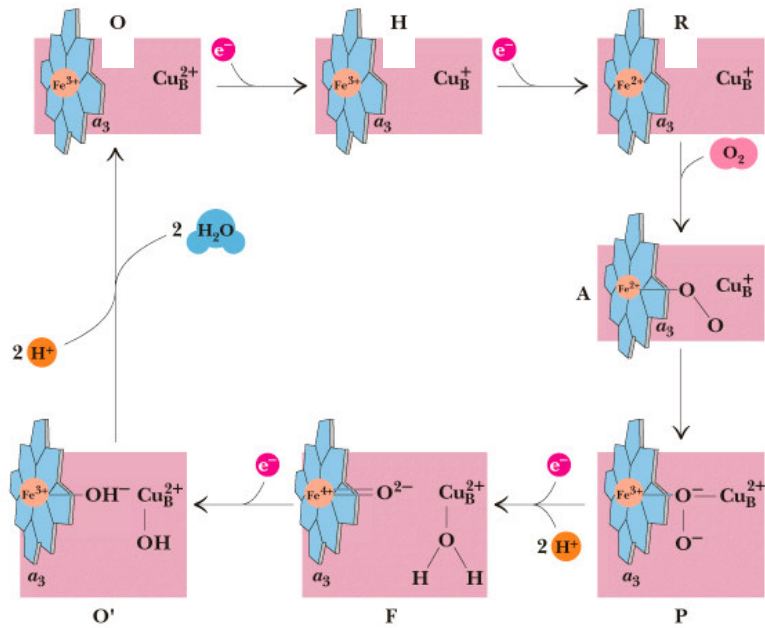


El centro Fe- Cu_B del citocromo a₃ previene la formación de radicales libres

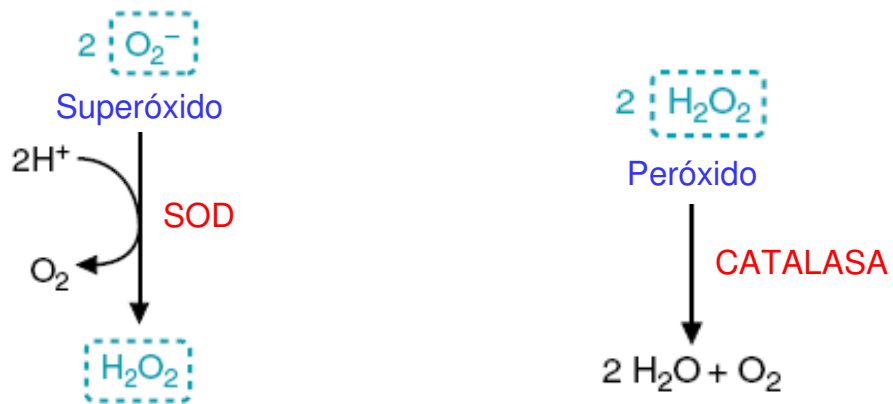


El centro de Fe- Cu de la citocromo oxidasa (complejo IV) disminuye la formación de peróxidos

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 21.20



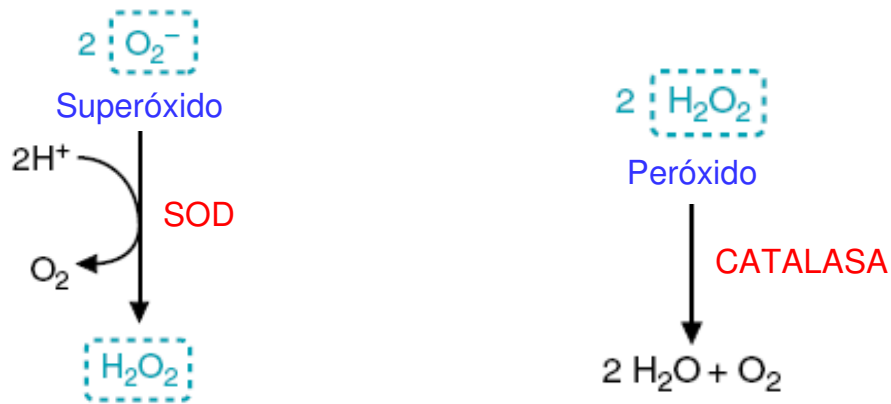
La Superóxido Dismutasa y la Catalasa son enzimas que degradan las especies reactivas de oxígeno



Citosol: Cu⁺ Zn²⁺ (SOD1)
Medio extracelular: Cu⁺ Zn²⁺
Mitocondria :Mn²⁺

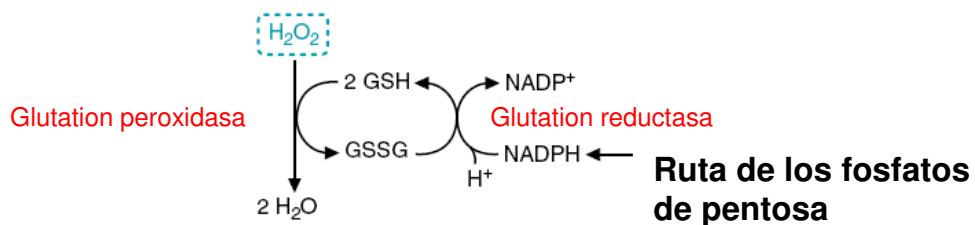
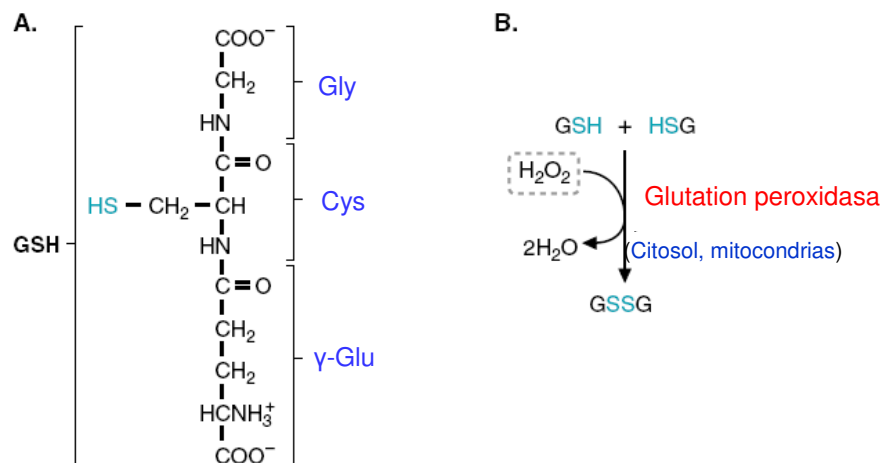


La Superóxido Dismutasa y la Catalasa son enzimas que degradan las especies reactivas de oxígeno



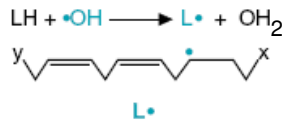
Citosol: Cu⁺ Zn²⁺ (SOD1)
 Medio extracelular: Cu⁺ Zn²⁺
 Mitocondria :Mn²⁺

Glutation reductasa y glutation peroxidasa eliminan peróxido de hidrógeno y peróxidos lipídicos

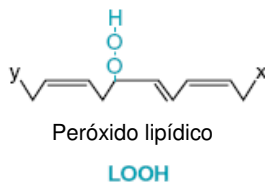
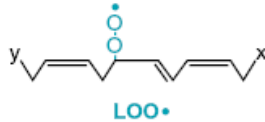
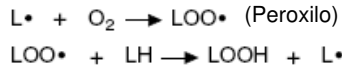


Terminación de la peroxidación lipídica por la vitamina E

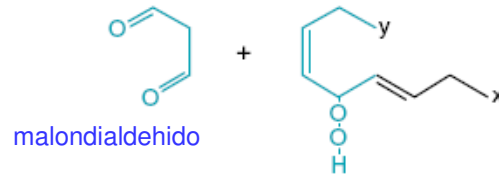
A. Iniciación



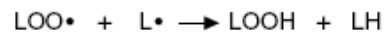
B. Propagación



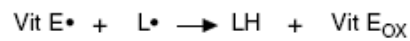
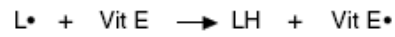
C. Degradación



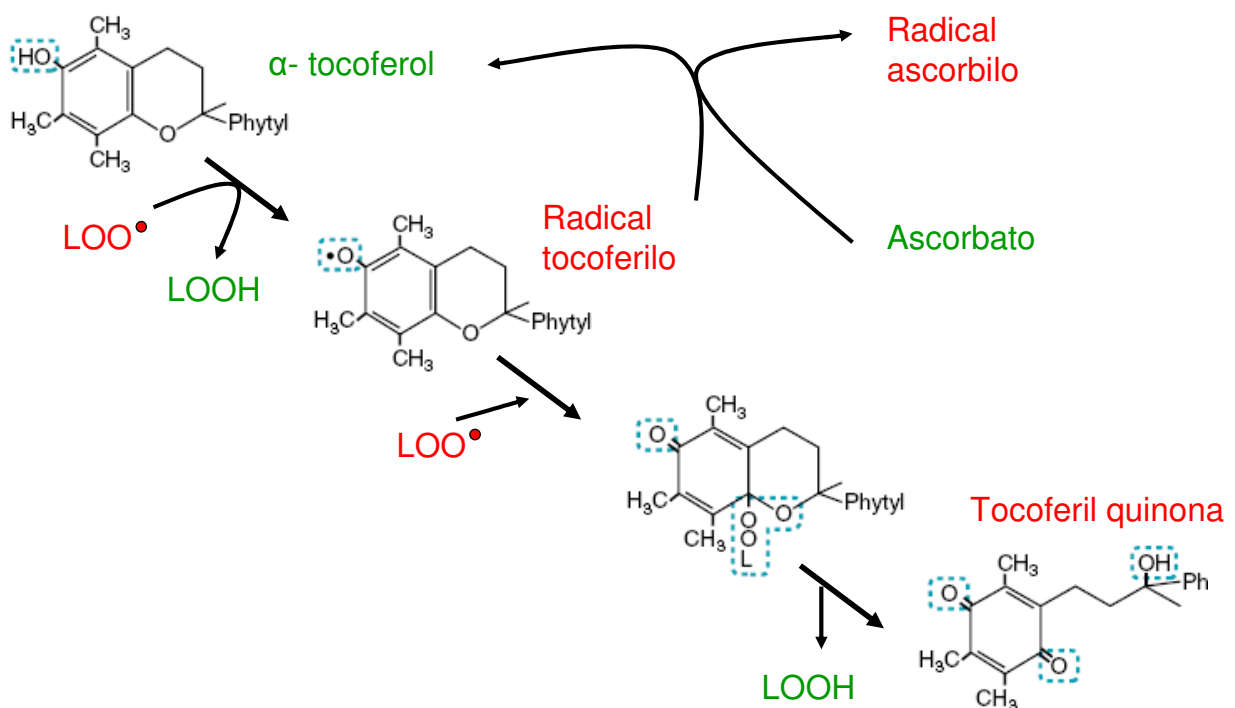
D. terminación



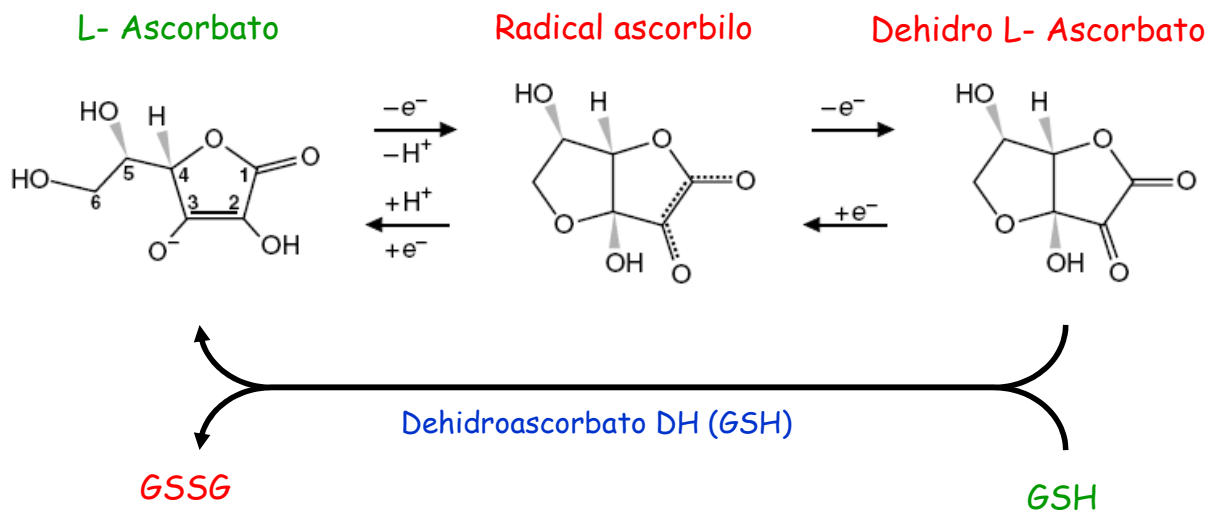
or



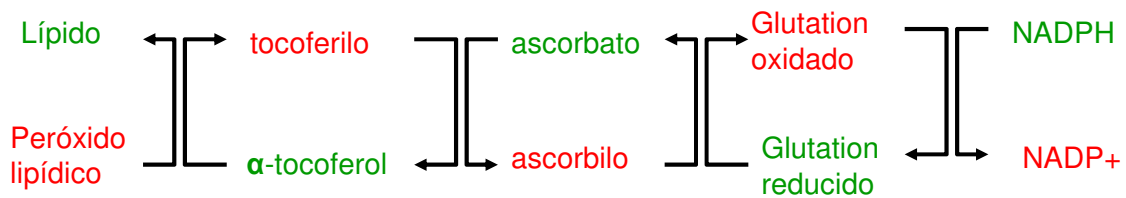
Las vitaminas E y C como antioxidantes en la peroxidación lipídica



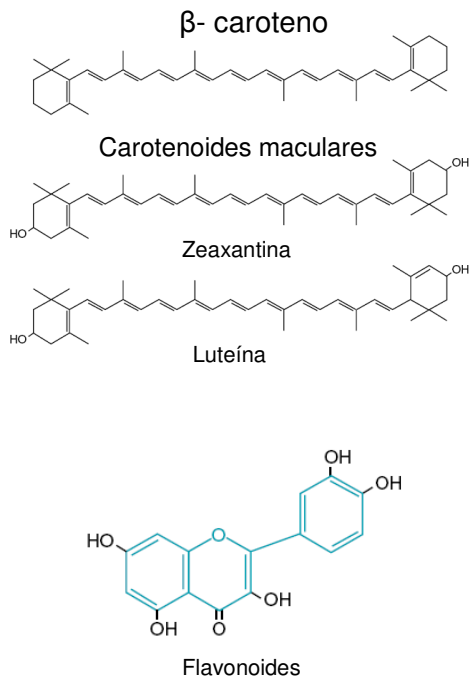
El ascorbato se regenera por el poder reductor del glutathion



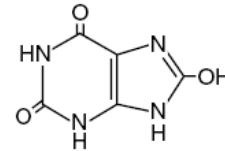
Ciclos de óxidorreducción de los compuestos antioxidantes



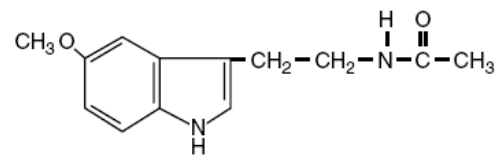
Otras moléculas con propiedades antioxidantes



Endógenos

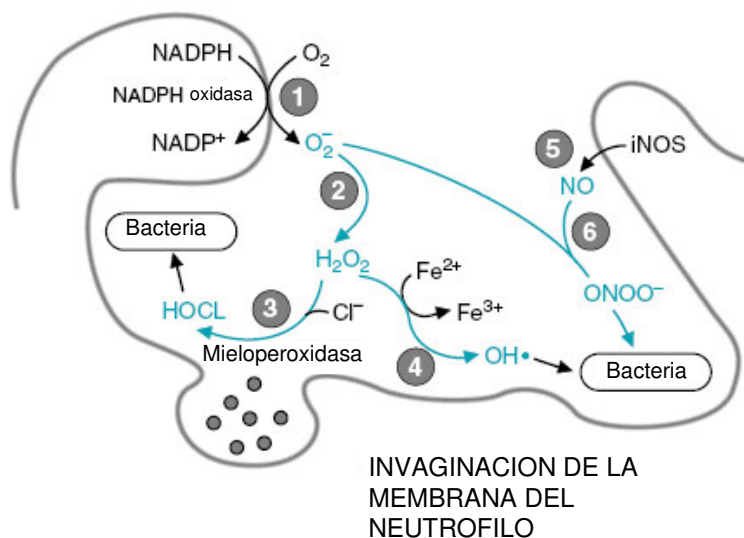


ACIDO URICO



MELATONINA

La formación de radicales libres es esencial en los procesos de fagocitosis



1. Activación de NADPH oxidasa
2. Espontánea o por SOD
3. Mieloperoxidasa
4. Fenton
5. Inducción de la iNOS
6. Formación de peroxinitrito