

Fontes de espécies reativas de oxigênio

QBQ2509: Bioquímica Redox

QBQ5893: Processos Redox em Bioquímica

Dr. Danilo B. Medinas

Material de estudo para prova

Halliwell: Capítulo 1 e 2

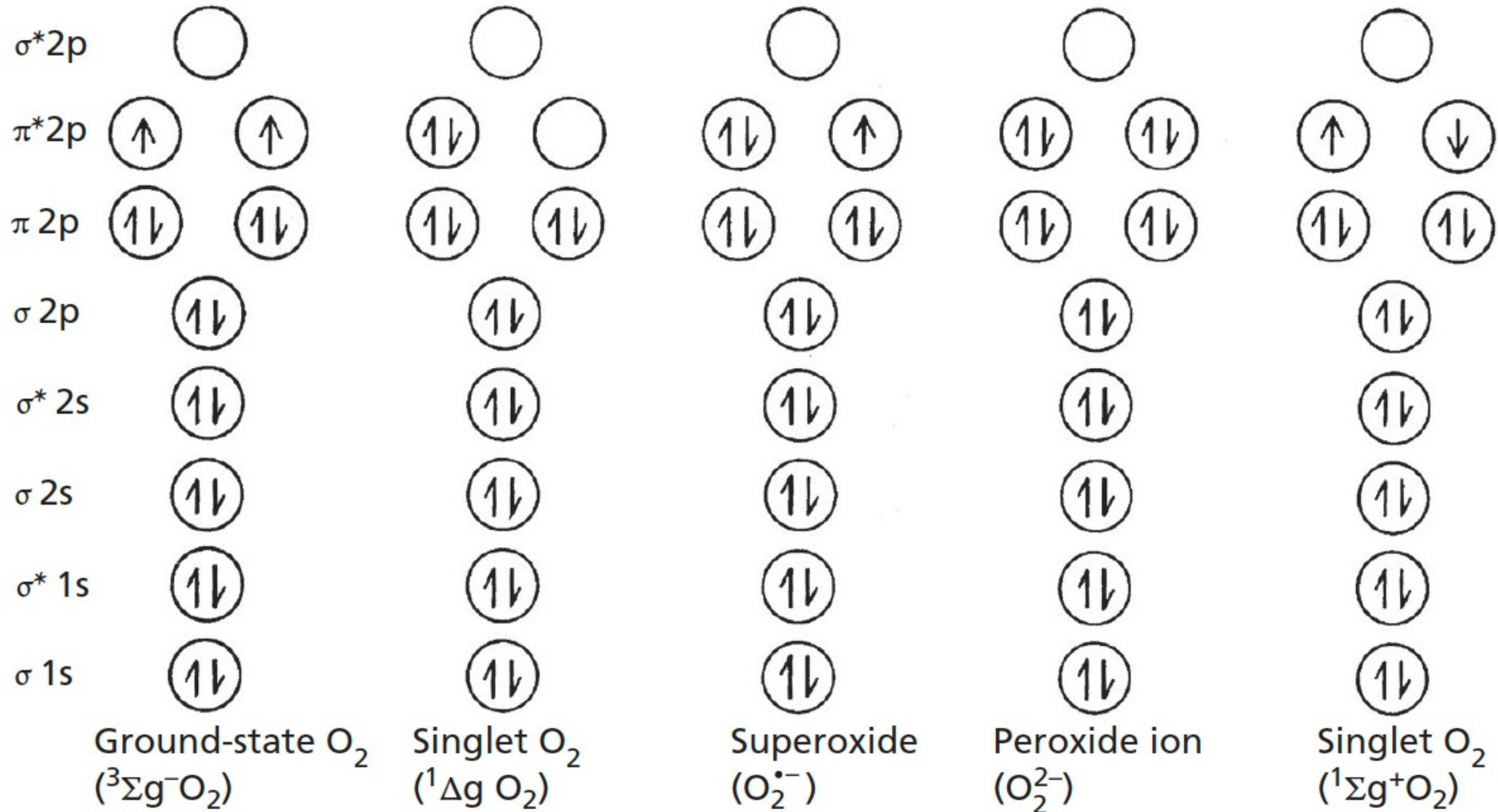
Manuscritos citados



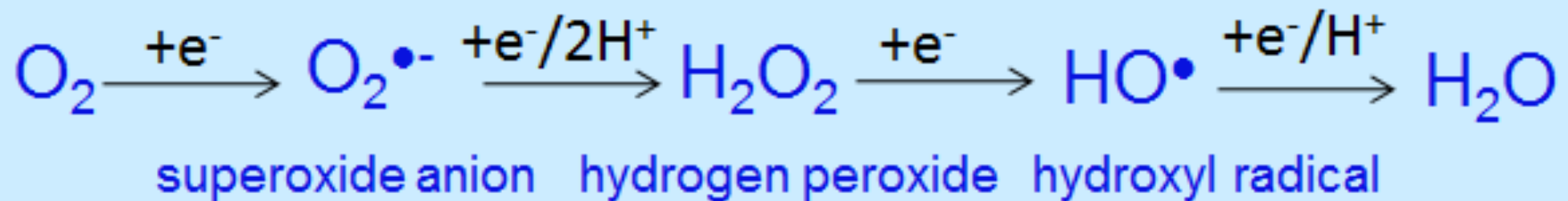
Atenção

Evitar o uso do termo espécies reativas de oxigênio ou ROS, do inglês, *reactive oxygen species*. Pouco informativo sobre o processo fisiológico ou patológico estudado, levando a confusões e interpretações errôneas na área de biologia redox.

Os estados de oxidação do oxigênio biatômico

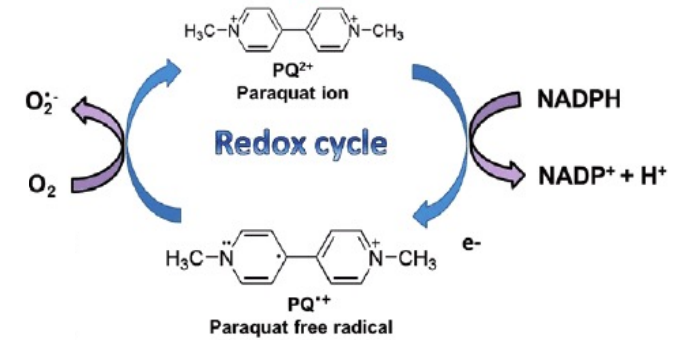


Os estados de oxidação do oxigênio

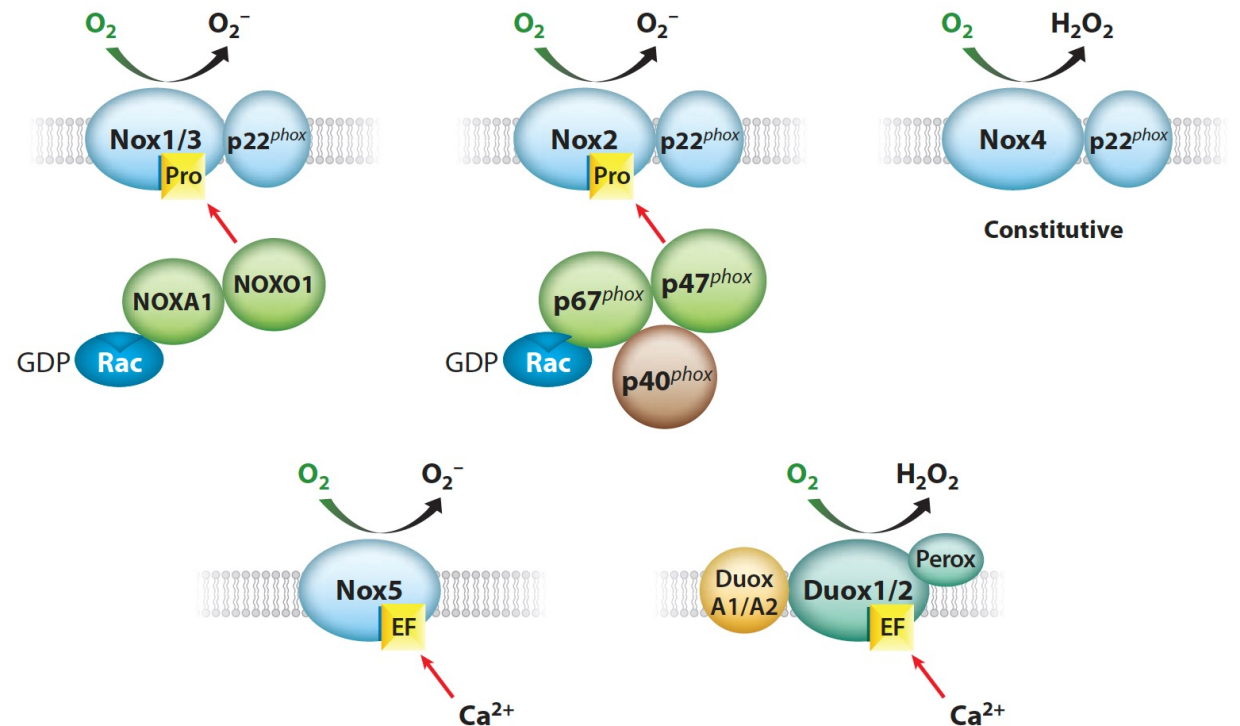


Fontes de superóxido

- Auto-oxidação de compostos, como herbicidas.

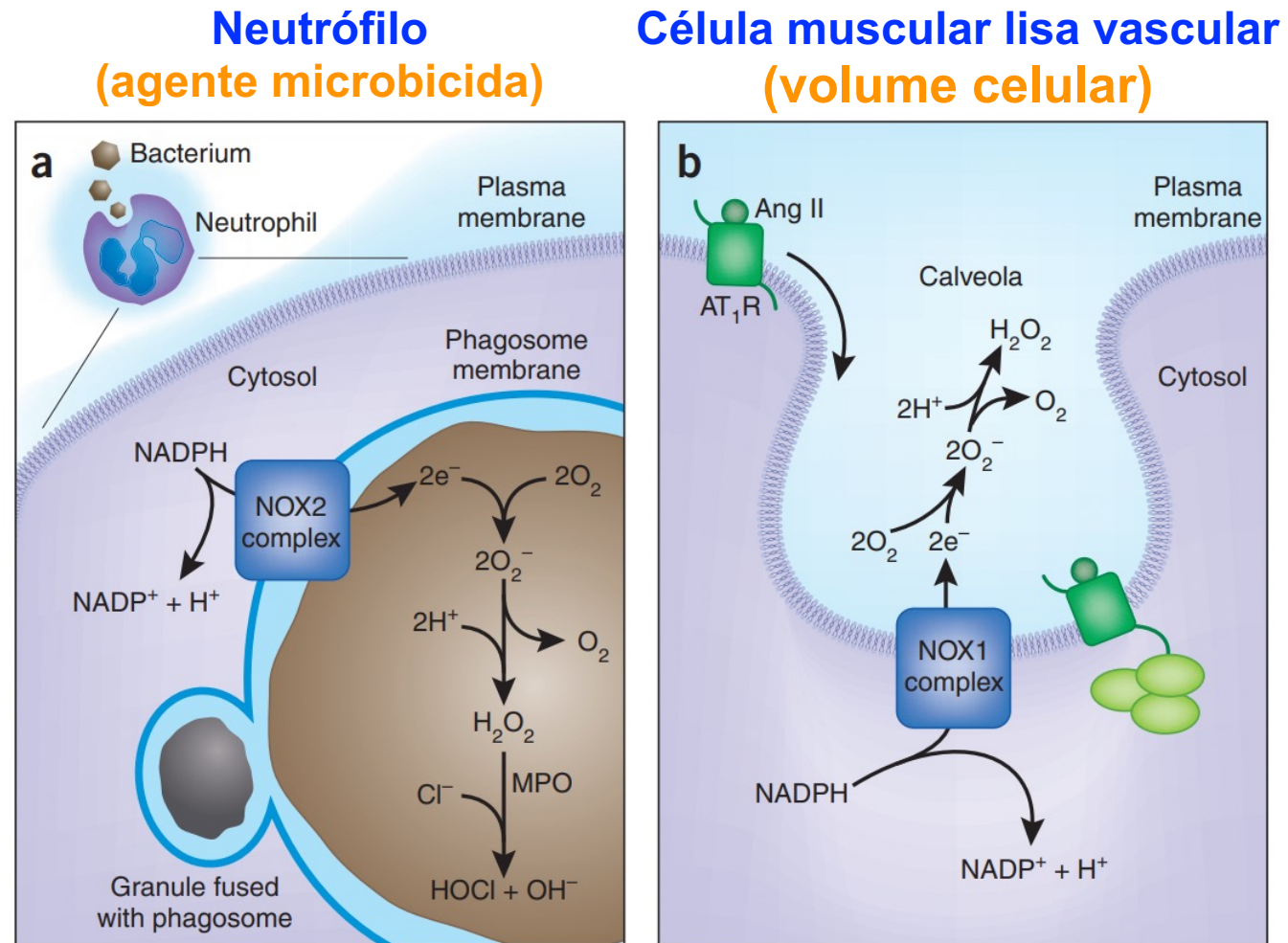


- NADPH oxidases. Várias enzimas, diferentes propósitos biológicos.



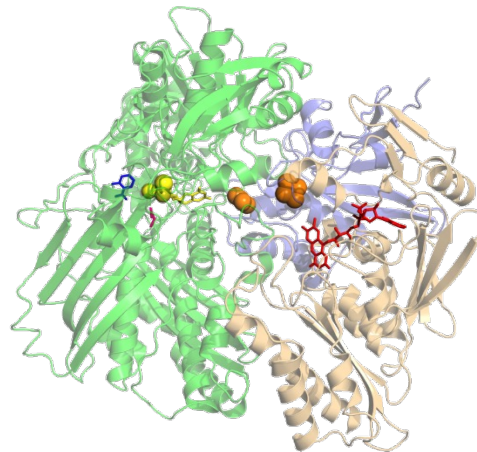
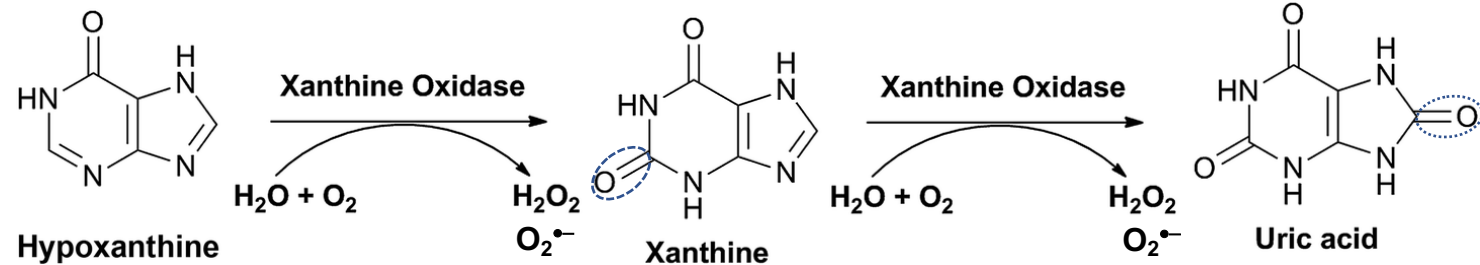
Fontes de superóxido

- **NADPH oxidases. Várias enzimas, diferentes propósitos biológicos.**

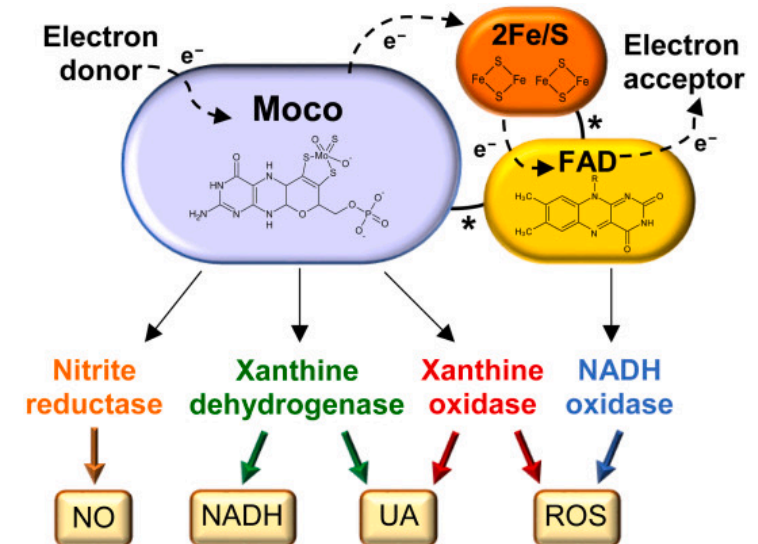


Fontes de superóxido

- **Xantina oxidase (formada a partir da xantina desidrogenase, do metabolismo de bases nitrogenadas, por oxidação de um resíduo de cisteína em condições patológicas).**

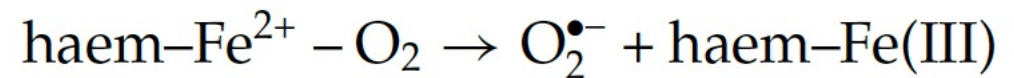
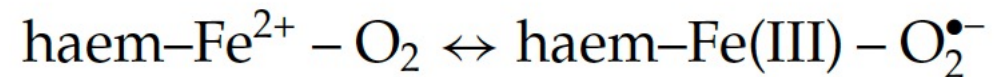


Homodimero MW 270 kD; redox centers: FAD, Mo(IV), 4 Fe como [2Fe-S] “clusters” por monômero



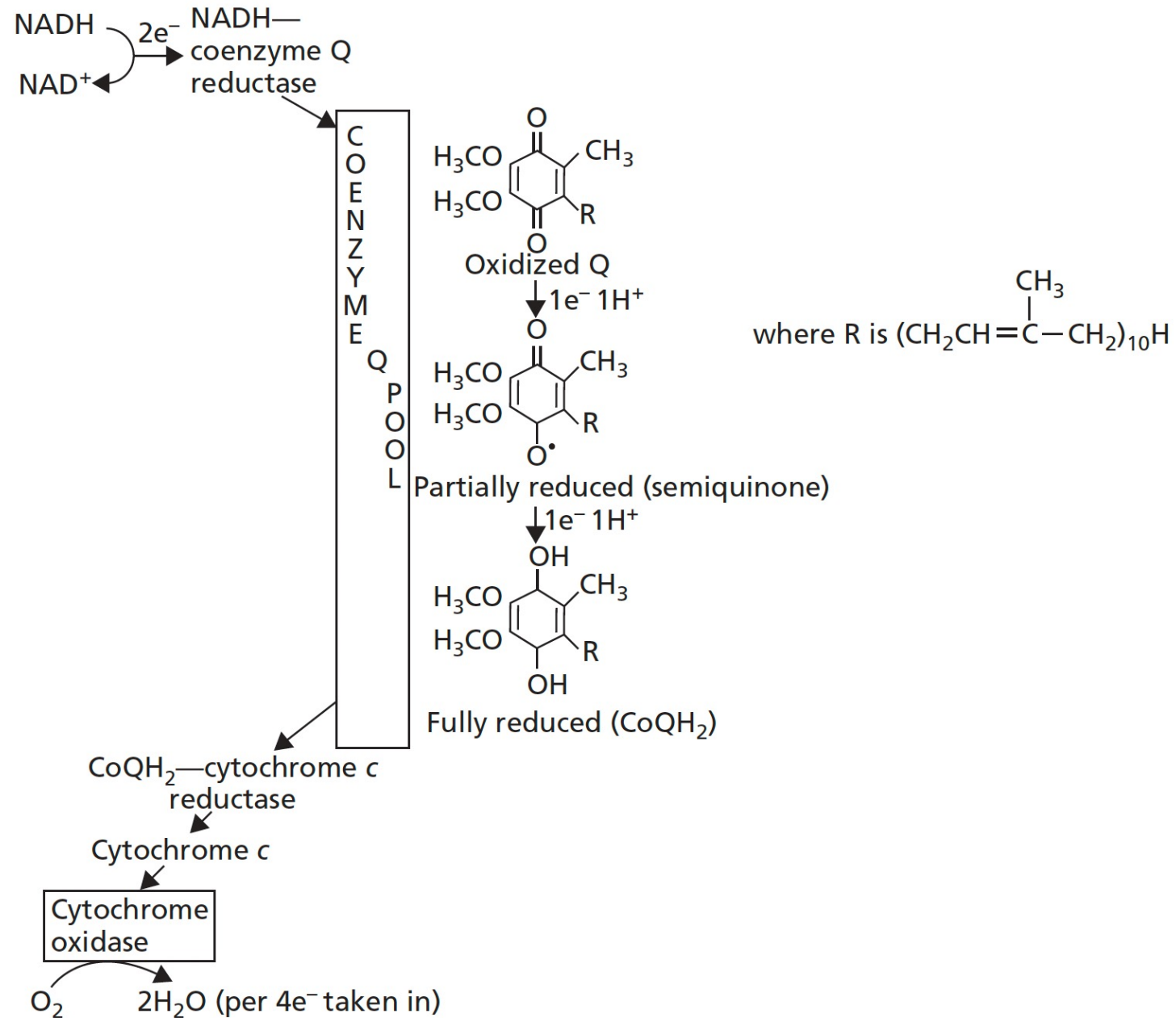
Fontes de superóxido

- **Xantina oxidase (formada a partir da xantina desidrogenase, do metabolismo de bases nitrogenadas, por oxidação de um resíduo de cisteína em condições patológicas).**
- **Hemoglobina (3% diariamente oxidada para metahemoglobina).**



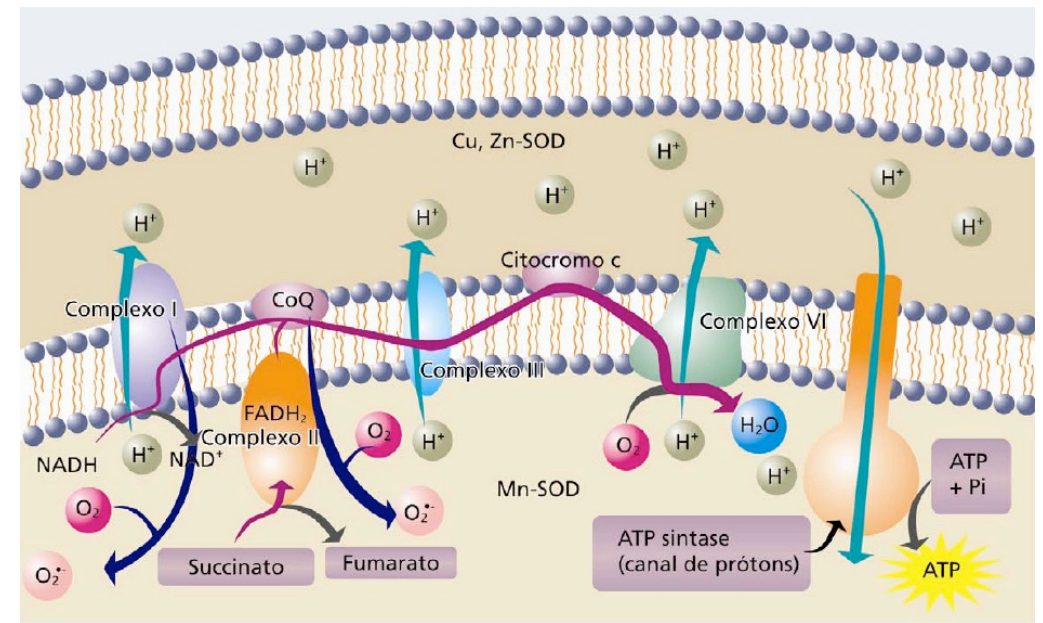
Facilitada na presença de nitrito (NO_2^-), causando a síndrome do bebe azul (problema em áreas rurais onde a água pode estar contaminada com nitrato usado como fertilizante inorgânico).

Cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria com destaque para CoQ



Fontes de superóxido

- Cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria.
- Fonte mais importante? Fenótipo drástico de camundongos nocaute para superóxido dismutase mitocondrial sugerem que sim.
- Onde? Vazamento de elétrons dos complexos I e III, também o II em menor quantidade. Favorecido quando existe alta [carregadores de e⁻] e [O₂].



Fontes de superóxido

- Cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria.
 - Dados experimentais sugerem que 1-3% do O_2 consumido pela mitocôndria gera $O_2^{\bullet-}$, o que deve estar superestimado dado as condições de exposição ao ar. Valor real deve ser cerca de 10 vezes menor (0,1%).
 - $[O_2^{\bullet-}] \sim$ pM (10-12M); liberado na matriz e também uma fração no espaço entre membranas da mitocôndria.

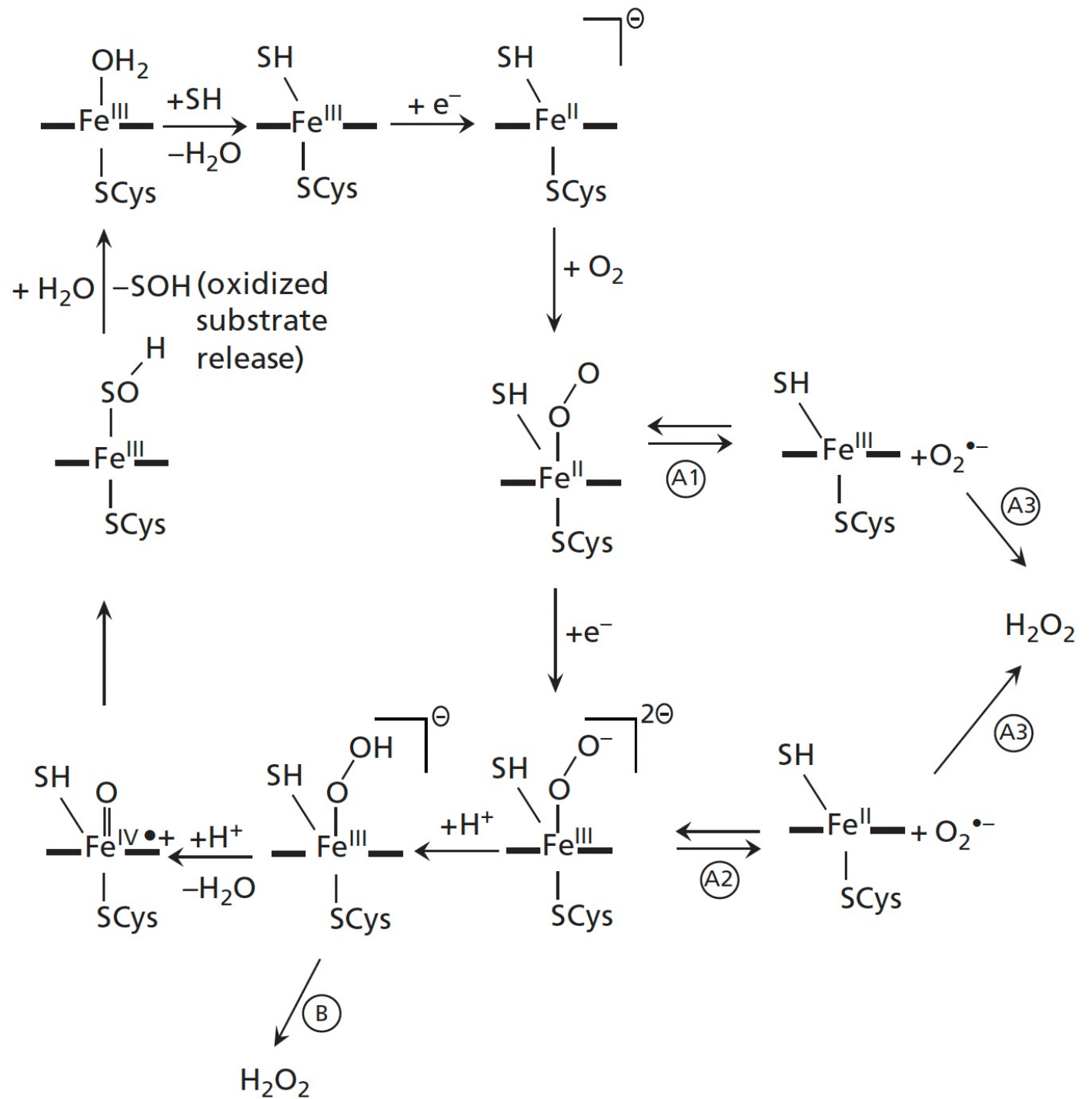
Fontes de superóxido

- Cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria.
 - Agentes desacopladores da mitocôndria, como 2,4-dinitrofenol, aceleram o transporte de elétrons por dissipar o gradiente de prótons e diminuem, assim, a produção de $O_2^{\bullet-}$. Efeito similar na restrição calórica?
 - Na mitocôndria da gordura marrom, que expressa a proteína desacopladora (UCP, do inglês 'uncoupling protein'), a geração de $O_2^{\bullet-}$ pela cadeia transportadora de elétrons deve ser diminuída.
- No reticulo endoplasmático.
 - Citocromos P450 (CYP)
 - NADPH-P450 redutase

Fontes de superóxido

- Cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria.
 - Agentes desacopladores da mitocôndria, como 2,4-dinitrofenol, aceleram o transporte de elétrons por dissipar o gradiente de prótons e diminuem, assim, a produção de $O_2^{\bullet-}$. Efeito similar na restrição calórica?
 - Na mitocôndria da gordura marrom, que expressa a proteína desacopladora (UCP, do inglês 'uncoupling protein'), a geração de $O_2^{\bullet-}$ pela cadeia transportadora de elétrons deve ser diminuída.
- No retículo endoplasmático.
 - Citocromos P450 (CYP)
 - NADPH-P450 redutase

Mecanismos Citocromo P450



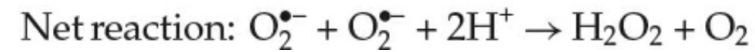
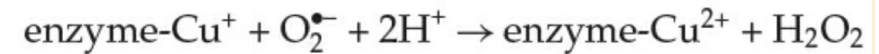
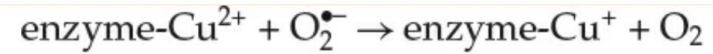
Quanto superóxido?

Box 1.1 How much superoxide is made in the human body?

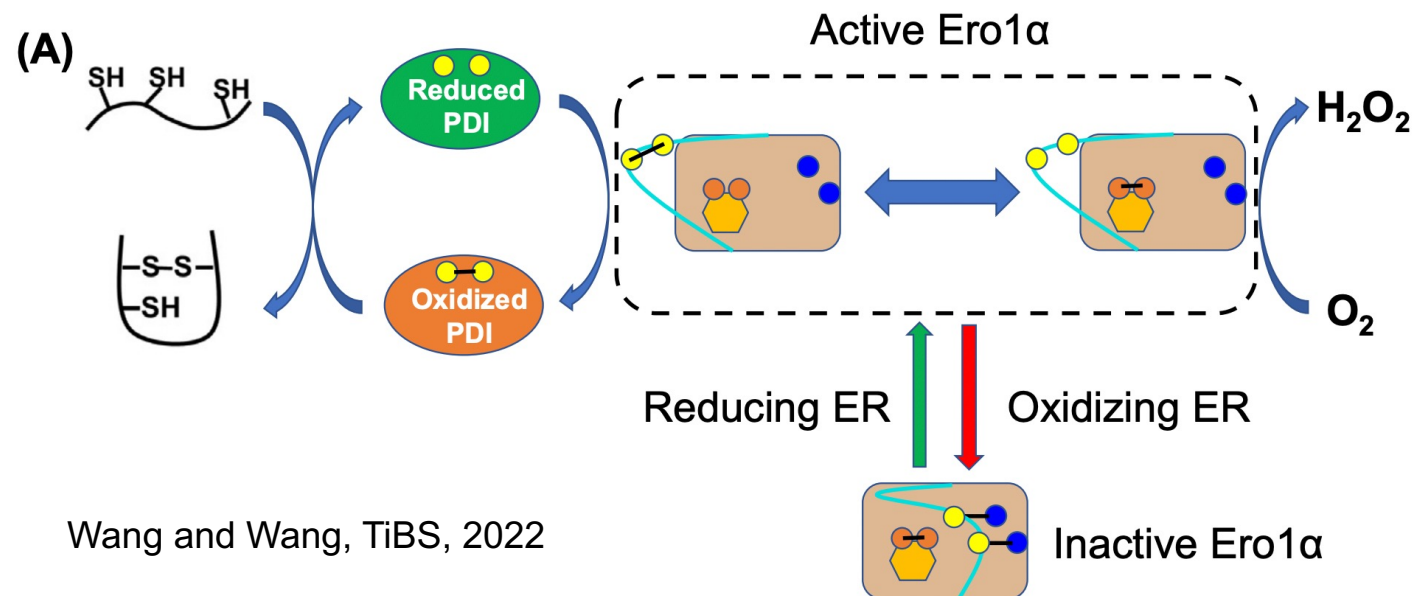
An adult at rest utilizes approximately 3.5 ml/kg/min O_2 or 352.8 litres per day (assuming 70 kg body mass) or 14.7 mol per day. If 1% makes $O_2^{\bullet-}$ this is 0.147 mol per day or 53.66 mol per year or about 1.7 kg per year (of $O_2^{\bullet-}$). Even if the rate is 0.1% (Section 1.10.4), this is still 170 g per year! This calculation is taken from *Nutr. Rev.* **52**, 255, 1994.

Fontes do peróxido de hidrogênio (H₂O₂)

- **Superóxido dismutases (e.g. Cu,ZnSOD).**



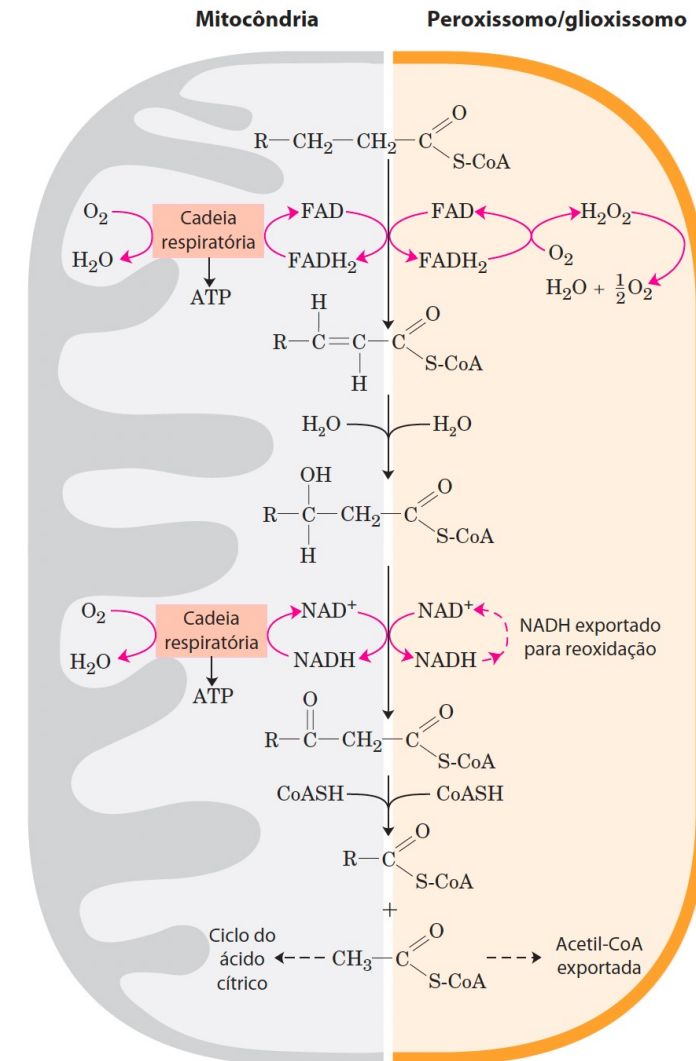
- **No retículo endoplasmático, ERO, ER oxidase gera H₂O₂ no transporte de equivalentes oxidantes para formação de ligações dissulfeto em proteínas produzidas na via secretora.**



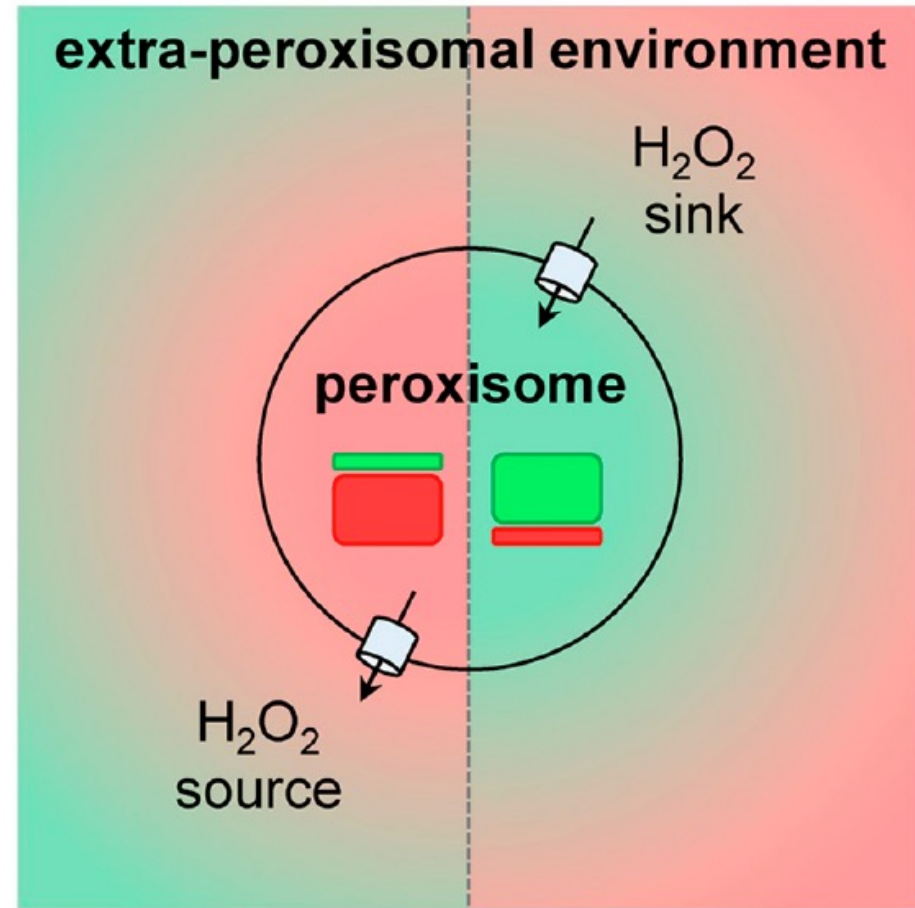
Wang and Wang, TiBS, 2022

Fontes do peróxido de hidrogênio (H₂O₂)

- Aminoácido oxidases, xantina oxidase, glicose oxidase e outros.
- No peroxissomo, na via da oxidação β.



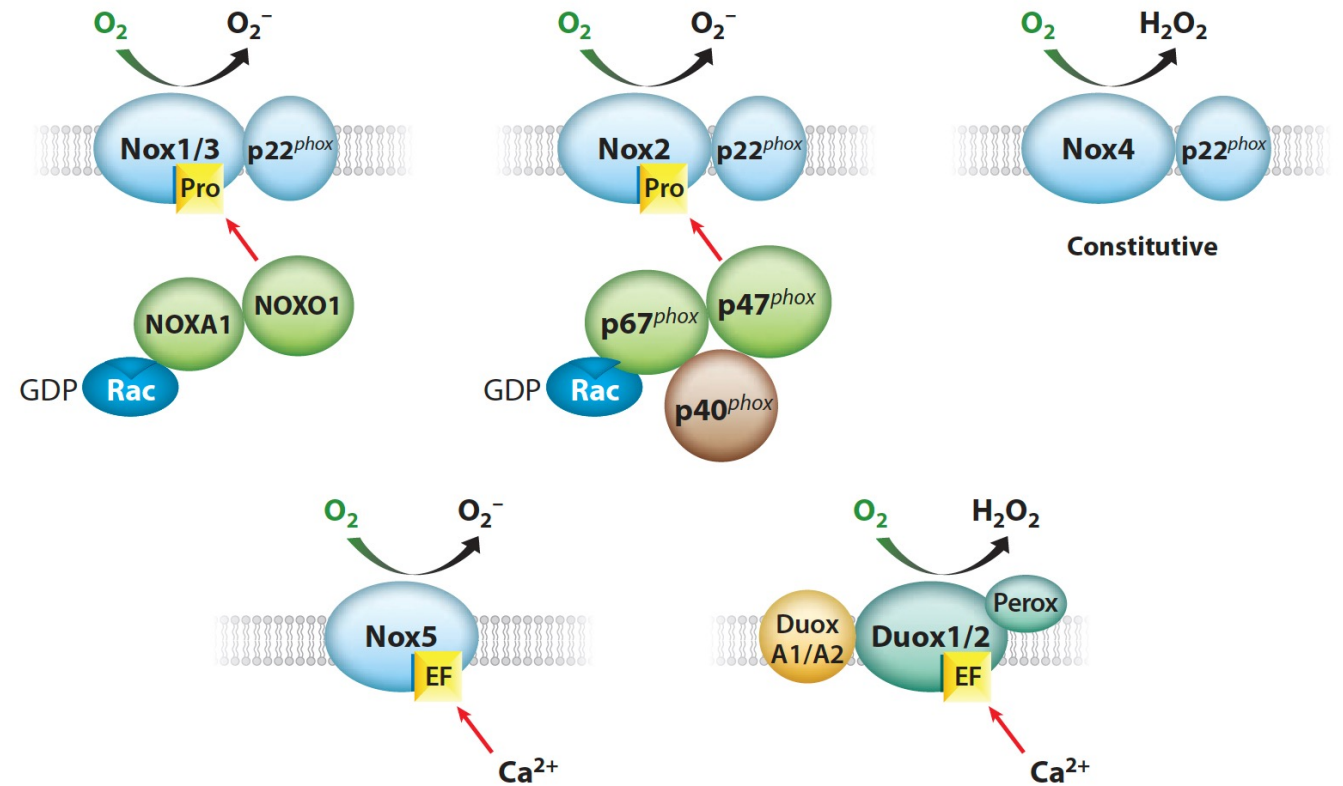
Peroxisomo como captador e gerador de peróxido de hidrogênio (H_2O_2)?



Lismont *et al*, Int. J. Mol. Sci., 2019

Fontes do peróxido de hidrogênio (H_2O_2)

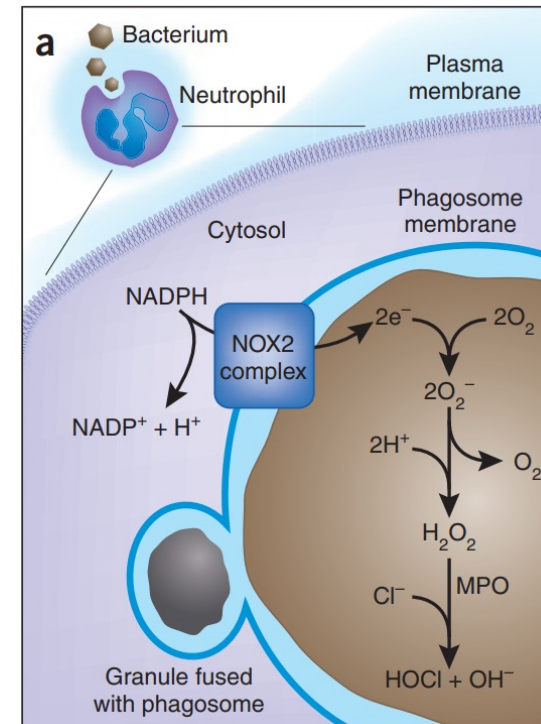
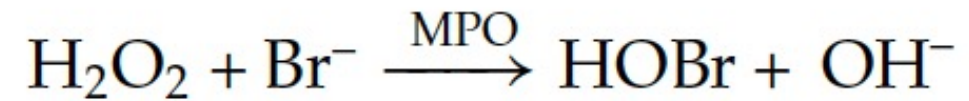
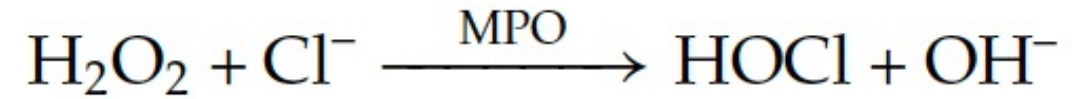
- NADPH oxidases



Lambeth and Neish, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2014

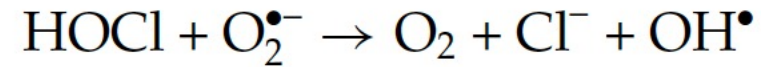
Fontes do ácido hipocloroso (HOCl)

- **Catálise pela mieloperoxidase em células fagocíticas**



Fontes do radical hidroxila (OH•)

- **Homólise da água por radiação ionizante.**
- **Através de reações do ácido hipocloroso.**



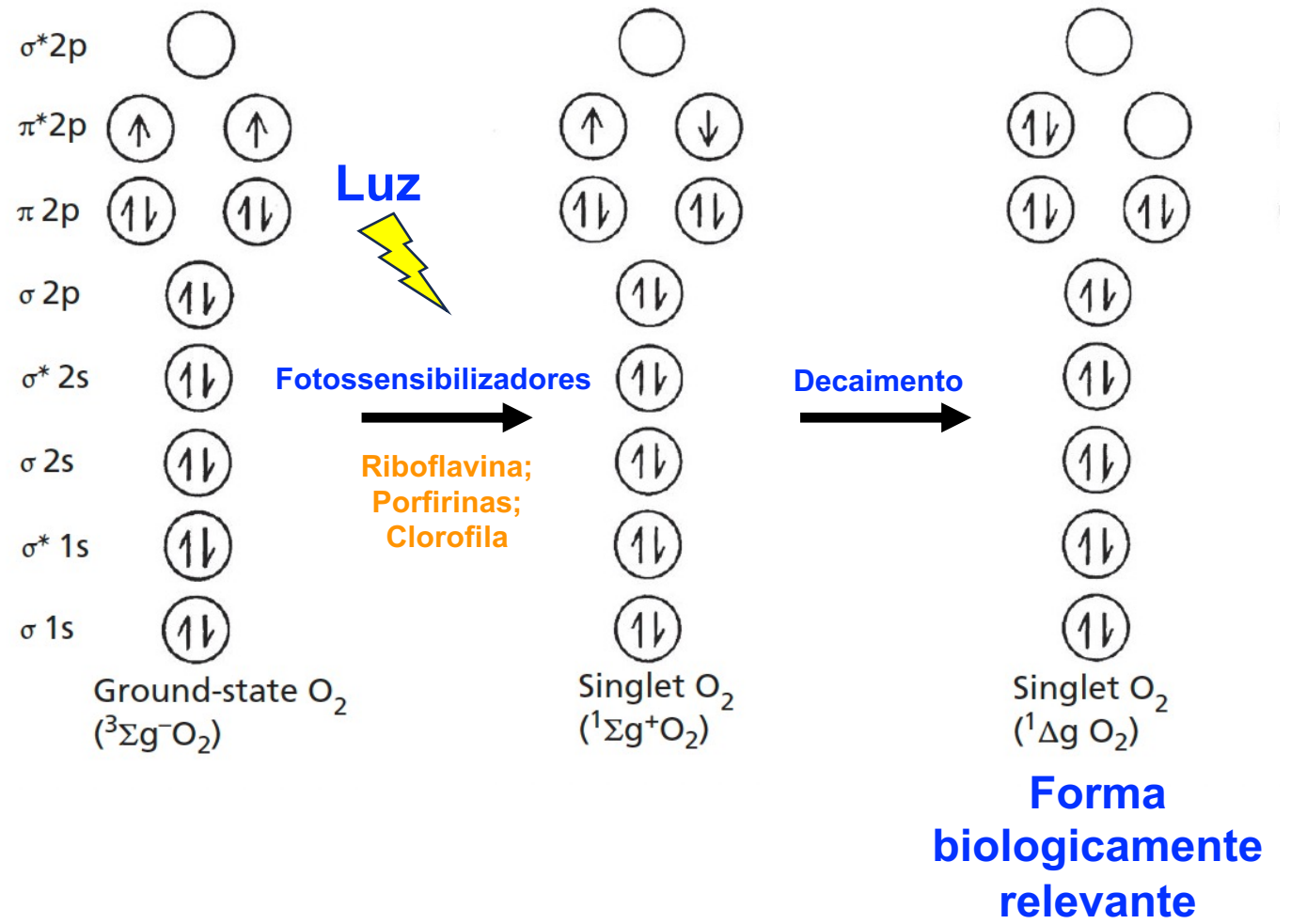
$$k = 7.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \text{ at } 25^\circ\text{C}$$



$$k = 1.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \text{ at } 25^\circ\text{C}$$

- **Redução do H₂O₂.**
 - **Reação de Fenton.**
- $$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe(III)} + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$$
- **Decomposição do peroxinitrito (ONOO⁻)**

Fontes do oxigênio singlete

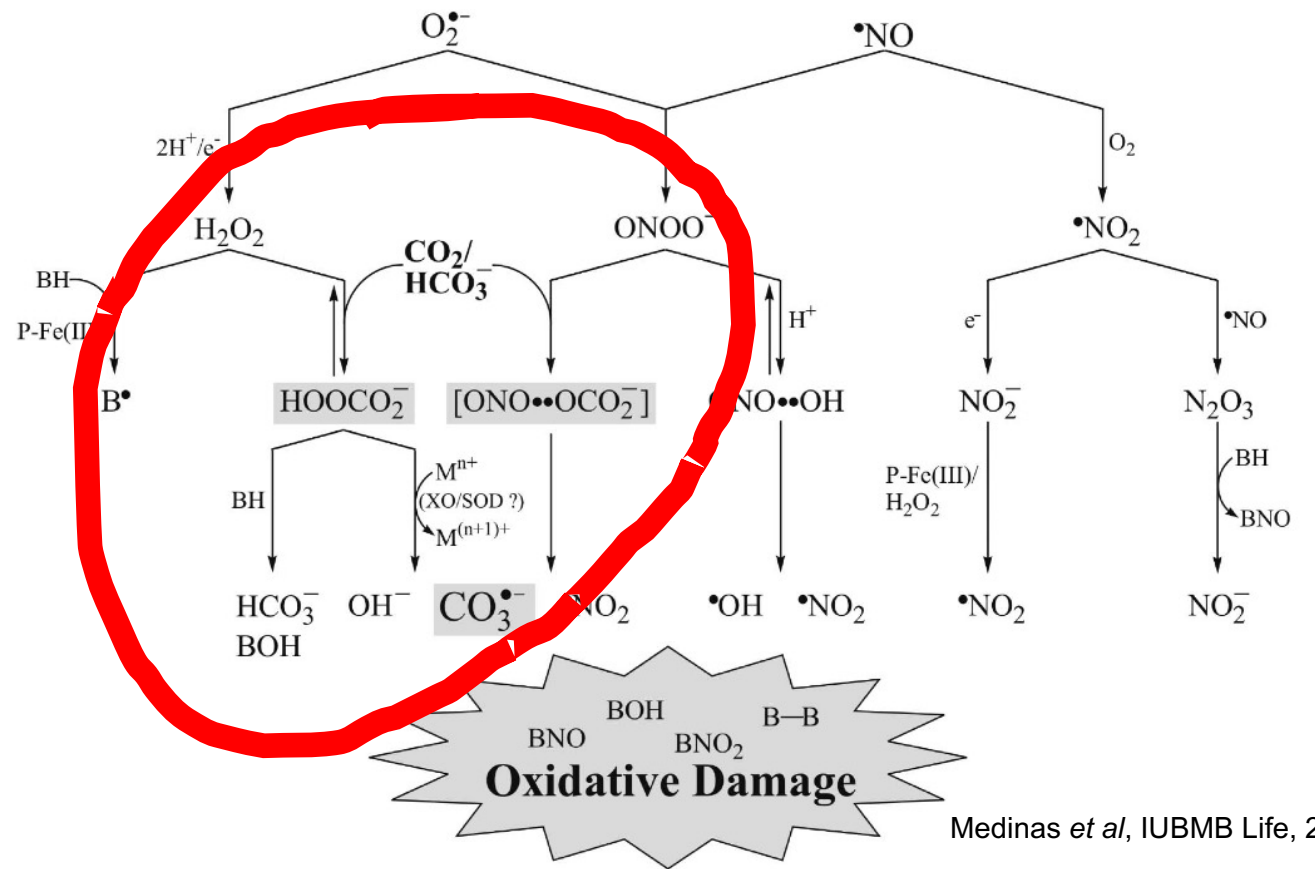


Fontes do oxigênio singlete

- Patologia associada: Porfirias

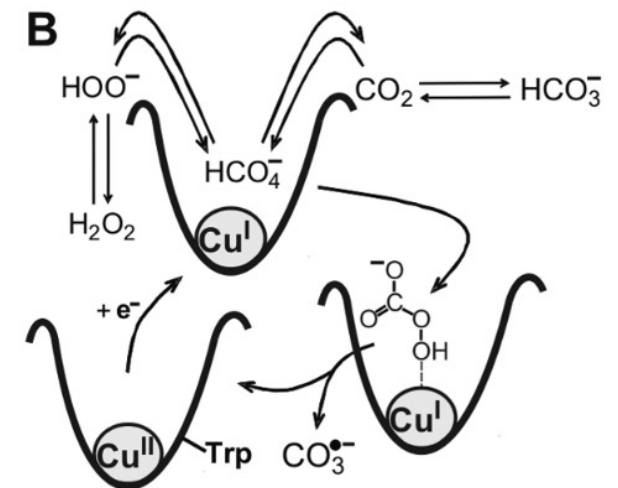


Last, but not least...
A importância do
CO₂/HCO₃⁻ em
oxidações
biológicas



Peroxymonocarbonate and Carbonate Radical Displace the Hydroxyl-like Oxidant in the Sod1 Peroxidase Activity under Physiological Conditions

Danilo B. Medinas,[†] José C. Toledo, Jr.,^{†,‡} Giselle Cerchiaro,^{†,‡} Antonia T. do-Amaral,[§] Leandro de-Rezende,[§] Alberto Malvezzi,[§] and Ohara Augusto^{*†}



Questões e Exercícios

- 1. Defina radical livre e suas rotas de formação utilizando equações químicas para ilustrar.**
- 2. Quais são as espécies derivadas da transformação do oxigênio que possuem relevância biológica. Ilustre um mecanismo de formação para cada uma delas.**
- 3. Discuta qual a possível relação entre disponibilidade de nutrientes e a geração de superóxido na mitocôndria.**
- 4. Desde a perspectiva da biologia redox, explique o porquê da disponibilidade de íons ferro ser rigidamente controlada pela célula.**
- 5. Como o CO_2 , produto da respiração celular, pode afetar a produção de espécies oxidantes em biologia?**

Bibliografía

- **Halliwell and Gutteridge, Free Radicals in Biology and Medicine, 5th Edition, 2015.**
- **Manuscritos citados.**