

Reatividade de oxidantes e radicais derivados do oxigênio

QBQ2509: Bioquímica Redox

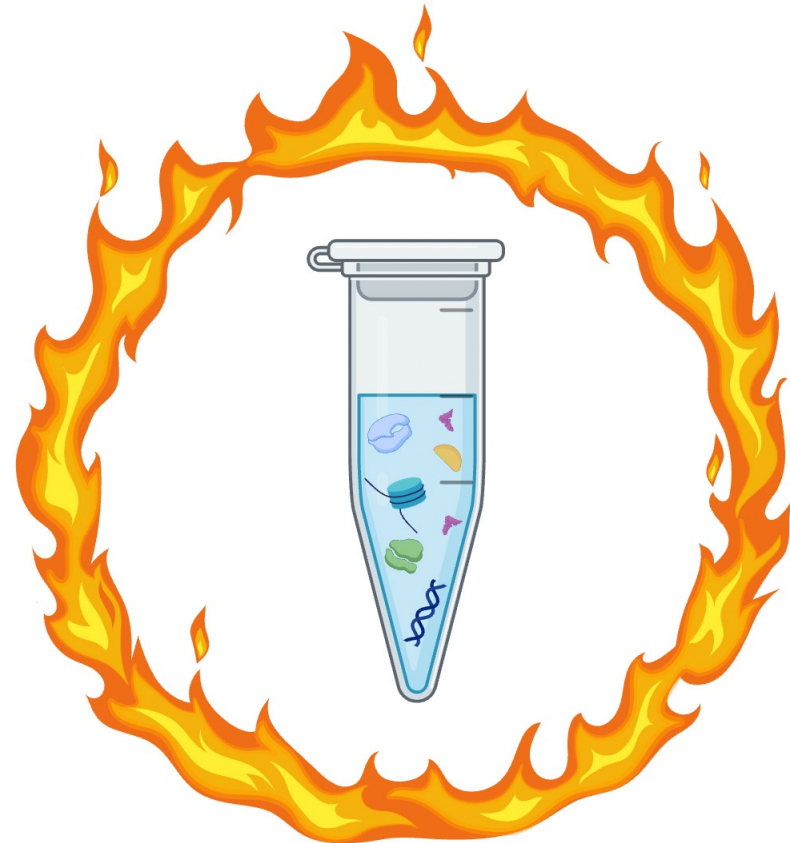
QBQ5893: Processos Redox em Bioquímica

Dr. Danilo B. Medinas

Material de estudo para prova

Halliwell: Capítulo 2 e 5

Manuscritos citados



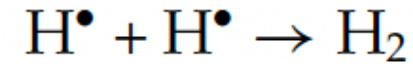
Como as distintas espécies derivadas do oxigênio interagem com biomoléculas?

- **Biomoléculas:** DNA, RNA, açúcares, lipídeos e proteínas.
- **Oxidantes e radicais:** $\text{OH}^\bullet$, $\text{O}_2^{\bullet-}$, $\text{CO}_3^{\bullet-}$, H_2O_2 , HOCl , $1\Delta\text{g O}_2$.
- **Determinantes da reatividade e raio de ação das espécies.**
- **Modificações irreversíveis:** dano biológico, morte celular e patologia.
- **Modificações reversíveis:** sinalização celular.

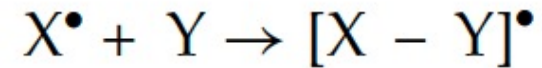
Como reagem e o que determina a reatividade de radicais livres derivados do oxigênio?

Tipos de reações envolvendo radicais livres.

- **Recombinação.**



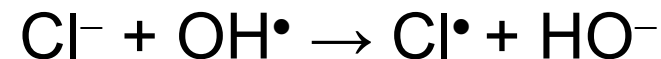
- **Adição.**



- **Abstração de H.**



- **Abstração de e⁻.**



- **Doação de e⁻.**



Correlação entre reatividade (*cinética*) e potencial de redução (*tendência em ganhar e⁻, termodinâmica*).

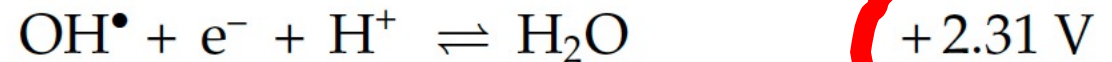
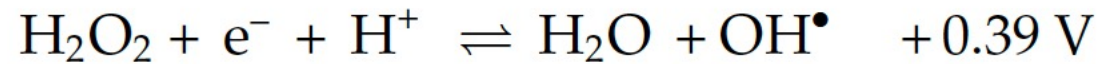
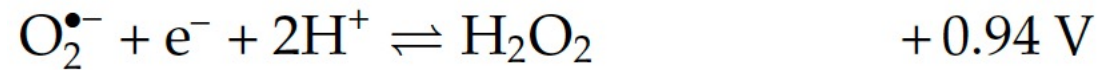
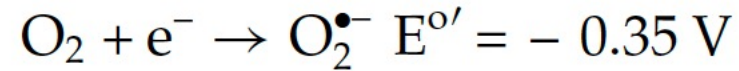
Table 2.2 Some biologically relevant standard reduction potentials.

	Couple	Standard reduction potential (V)
Highly reducing	H ₂ O / hydrated electron (e _{aq} ⁻)	-2.84
	CO ₂ / CO ₂ ^{•-}	-1.80
	O ₂ , H ⁺ /HO ₂ [•]	-0.46
	Paraquat / paraquat ^{•-}	-0.45
	Fe(III)-transferrin / Fe ²⁺ -transferrin	-0.40 (pH 7.3)
	O ₂ /O ₂ ^{•-}	-0.35
	NAD ⁺ , H ⁺ / NADH	-0.32
	Fe(III)-ferritin / ferritin, Fe ²⁺	-0.19
	FAD, 2H ⁺ / FADH ₂	-0.18
	Dehydroascorbate / ascorbate ^{•-}	-0.17
	Fe(III)-EDTA / Fe ²⁺ -EDTA	-0.12
	Ubiquinone, H ⁺ / ubisemiquinone	-0.04
	Fe(III)-ADP / Fe ²⁺ -ADP	~0.10
	Fe(III)-citrate / Fe ²⁺ -citrate	~0.10
	Ubisemiquinone, H ⁺ / ubiquinol	0.20
	Ferricytochrome c / ferrocyclochrome c	0.26
	ascorbate ^{•-} , H ⁺ / ascorbate ⁻	0.28
	H ₂ O ₂ , H ⁺ /H ₂ O, OH [•]	0.32
	αT [•] , H ⁺ / αTH (α-tocopherol)	0.50
	HU ^{•-} , H ⁺ /UH ₂ ⁻ (urate)	0.59
	RO ₂ [•] , H ⁺ /ROOH (peroxyl)	~0.77–1.44 ^a
	RS [•] / RS ⁻ (cysteine)	0.92
	O ₂ ^{•-} , 2H ⁺ /H ₂ O ₂	0.94
	HO ₂ ^{•-} , H ⁺ /H ₂ O ₂	1.06
	RO [•] , H ⁺ / ROH (aliphatic alkoxyl)	~1.60
		(results variable)
	CO ₃ ^{•-} , H ⁺ /HCO ₃ ⁻	1.78
Highly oxidizing	OH [•] , H ⁺ / H ₂ O	2.31

Como reações envolvendo radicais livres possuem, em geral, baixa barreira de ativação, E, potencial de redução, correlaciona com reatividade.

Correlação entre reatividade (*cinética*) e potencial de redução (*tendência em ganhar e⁻, termodinâmica*).

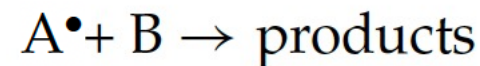
- E , dos intermediários da redução do oxigênio.**



O radical hidroxila é muito reativo, reagindo com moléculas na vizinhança de onde foi formado.

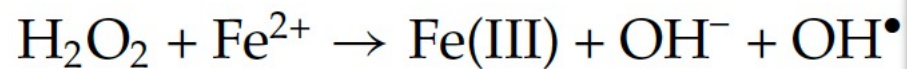
Em que termos
expressamos a
reatividade de
espécies derivadas
do oxigênio?

- Pelas constantes de reação de segunda ordem.

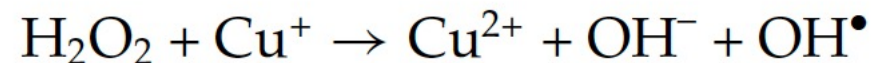


$$R = k_2[A^{\bullet}][B]$$


$$(M^{-1}s^{-1}).$$



$$k_2 = 76 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \text{ (Fenton reaction)}$$



$$k_2 = 4.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

Considerações sobre a formação de radical $\text{OH}^\bullet$ em células.

Table 2.3 Rate constants for reactions of some physiological iron chelates with various peroxides.

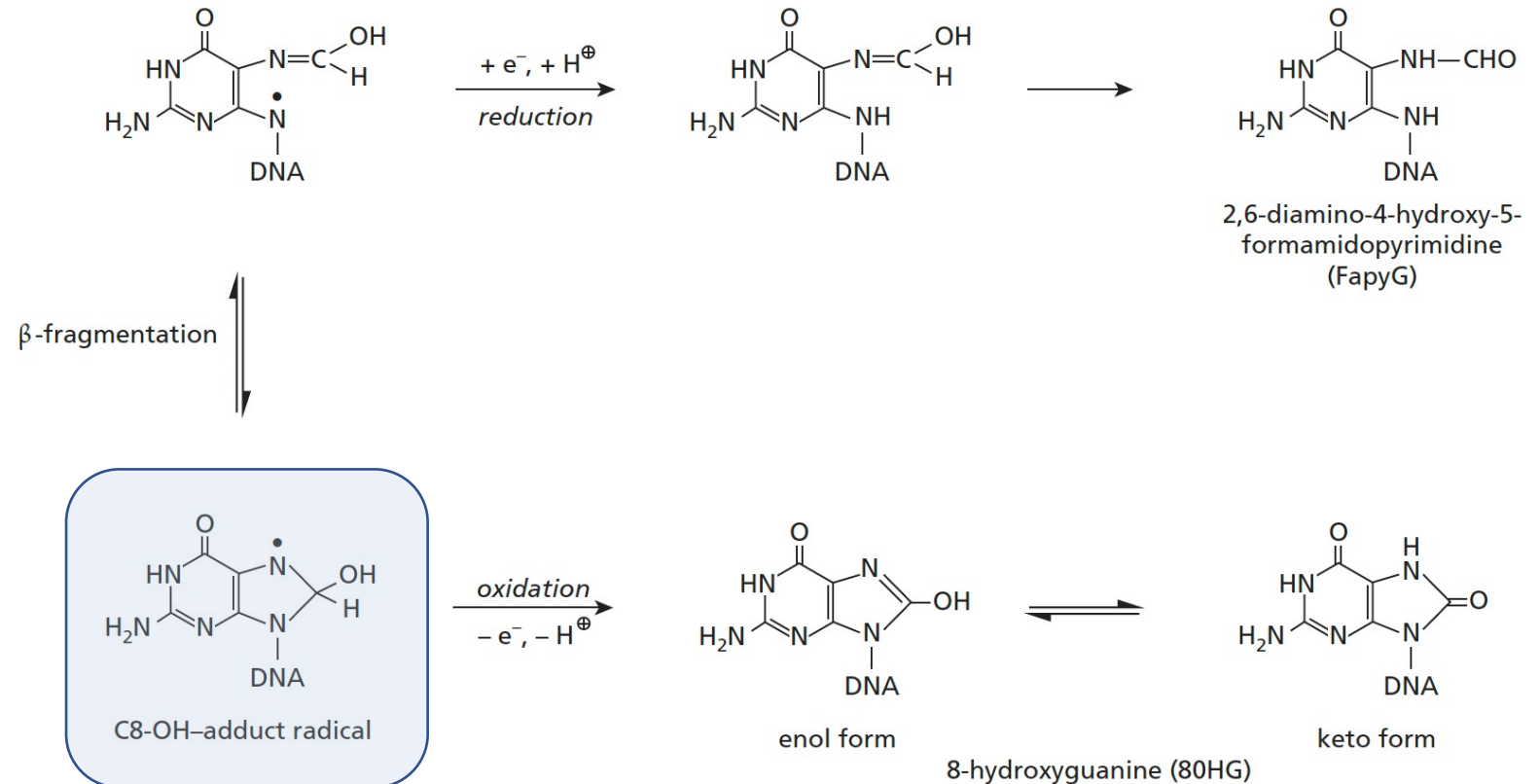
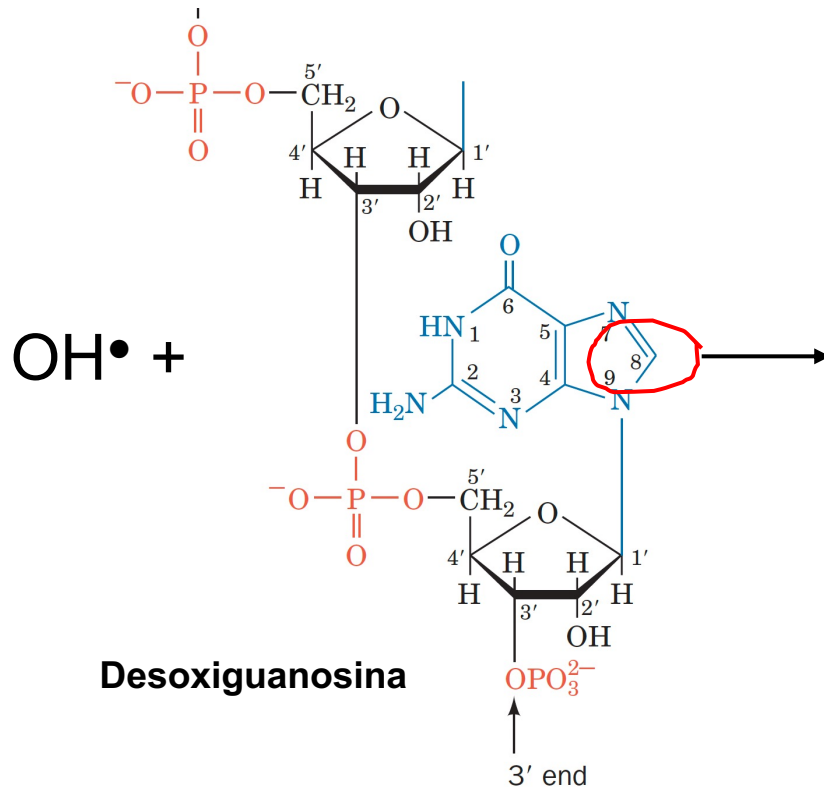
Chelate	Peroxide	$k(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	
		25 °C	37 °C
Fe^{2+} -ATP	H_2O_2	6.7×10^3	1.6×10^4
	<i>t</i> -Butylhydroperoxide	1.3×10^3	2.7×10^3
	Cumene hydroperoxide	3.1×10^3	6.5×10^3
Fe^{2+} -citrate	H_2O_2	4.9×10^3	Not determined
	<i>t</i> -Butylhydroperoxide	1.8×10^3	3.4×10^3
	Cumene hydroperoxide	2.2×10^3	4.2×10^3

$$\begin{aligned} R &= k_1 [\text{H}_2\text{O}_2] [\text{Fe}^{2+} - \text{ATP}] \\ &= 1.6 \times 10^4 (10^{-7})(10^{-6}) \\ &= 1.6 \times 10^{-9} \text{mol dm}^{-3} \text{s}^{-1} \end{aligned}$$

- Considerando o numero de Avogadro: $6,02 \times 10^{23}$.
- O fluxo de $\text{OH}^\bullet$ é de $9,6 \times 10^{14}$ moléculas por dm^3 por segundo.
- Considerando o volume da célula de 10^{-12} a 10^{-11}dm^3 .
- A formação de $\text{OH}^\bullet$ iguala a 1.000 a 10.000 moléculas por célula por segundo.

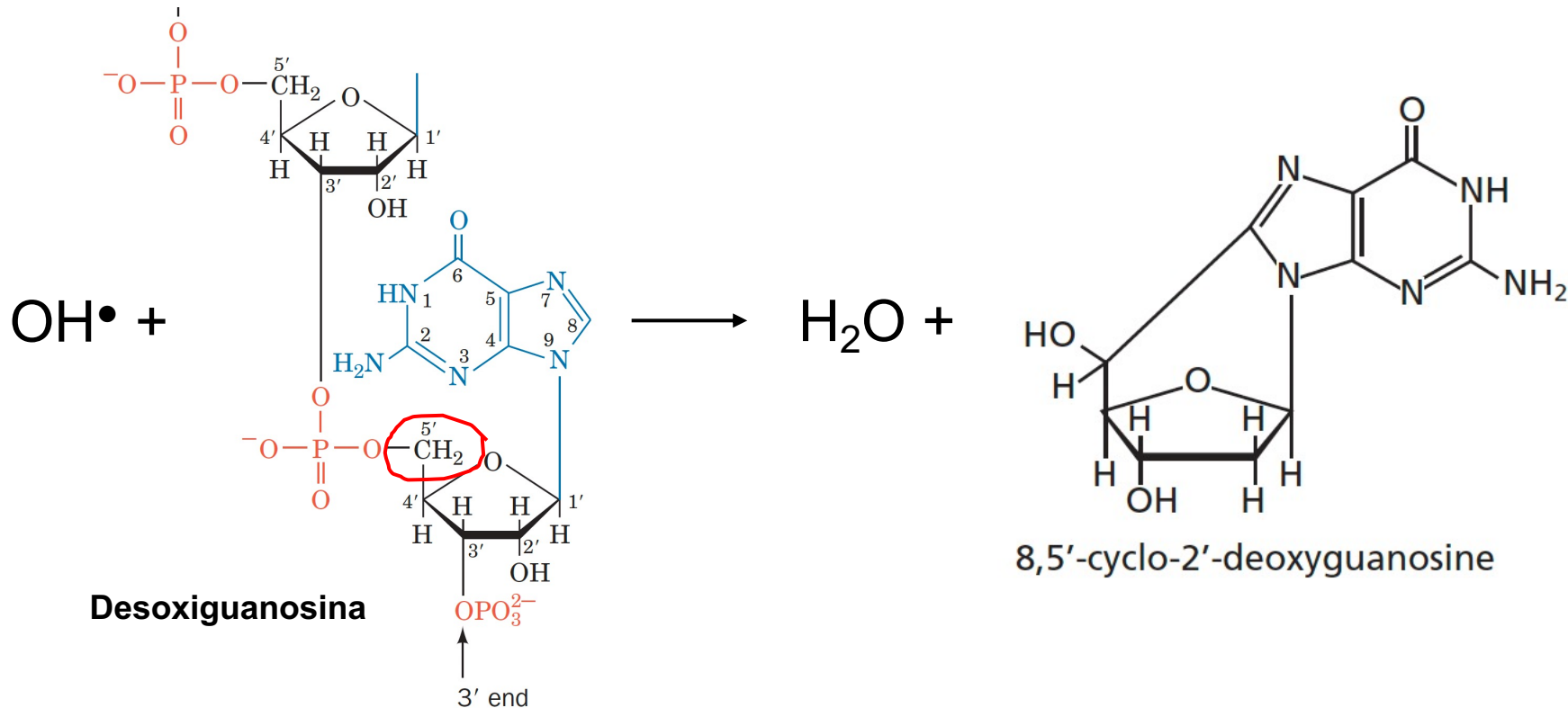
Como o radical hidroxila (OH•) reage com biomoléculas?

- Adição em bases do DNA.

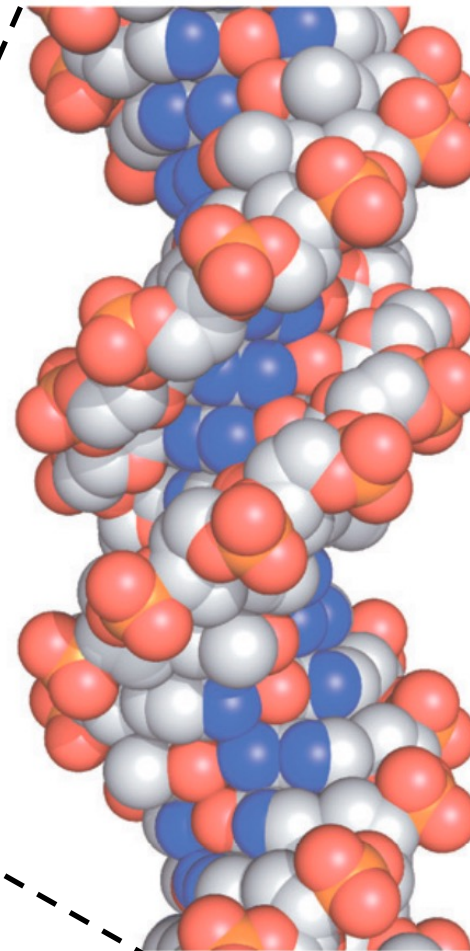
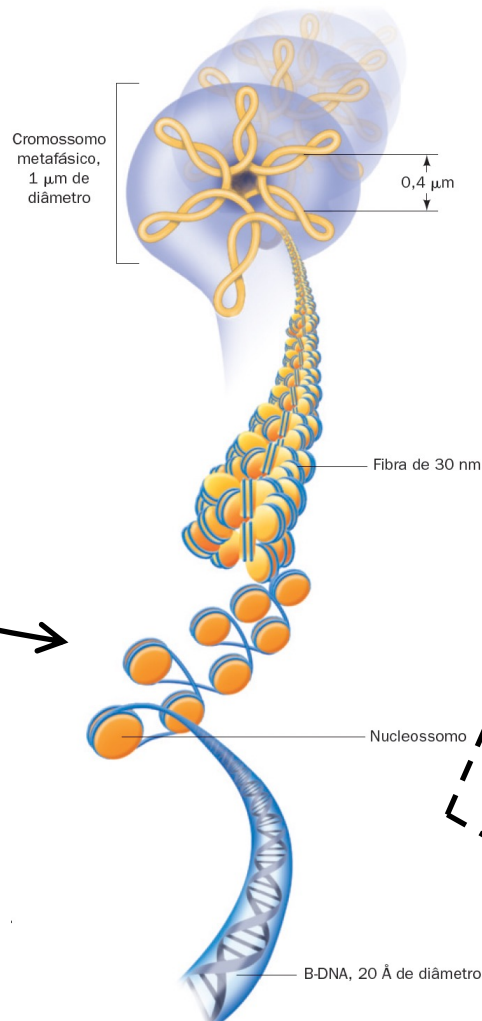
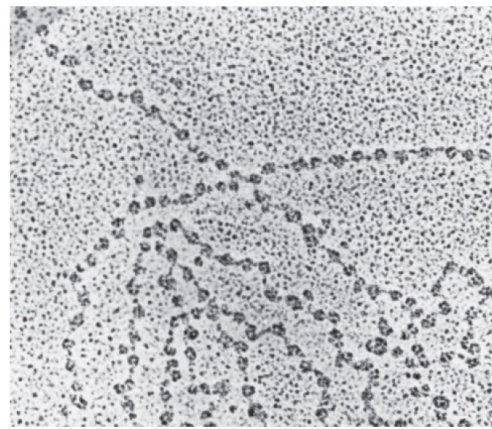


Como o radical hidroxila ($\text{OH}^\bullet$) reage com biomoléculas?

- Abstração de H de bases do DNA.



Como o radical hidroxila ($\text{OH}^\bullet$) alcança o DNA?



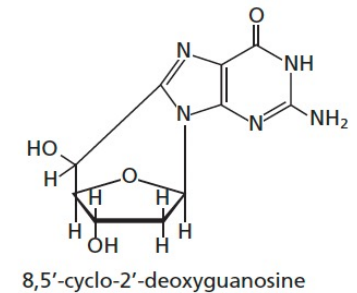
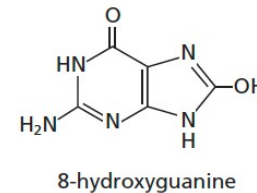
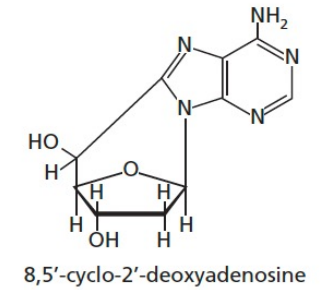
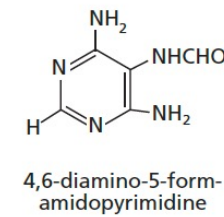
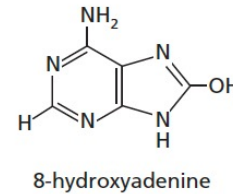
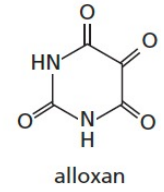
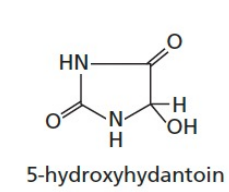
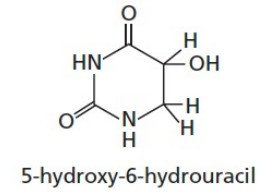
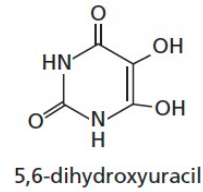
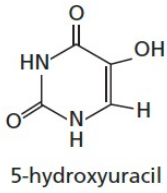
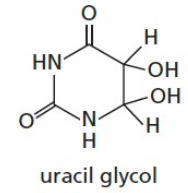
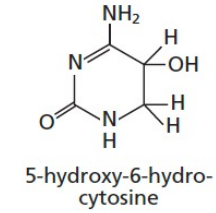
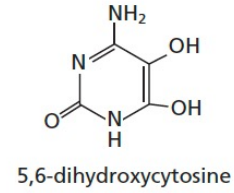
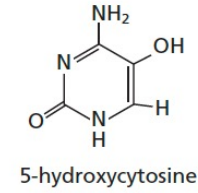
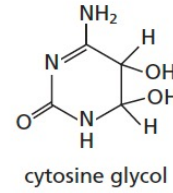
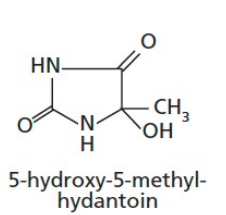
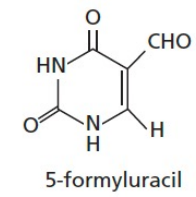
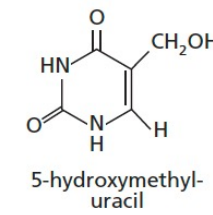
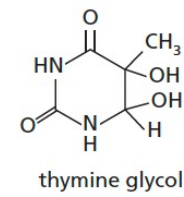
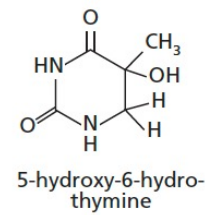
B-DNA

← Grupos fosfato podem coordenar íons metálicos como Fe^{2+} e Cu^{2+}

Reação de Fenton local

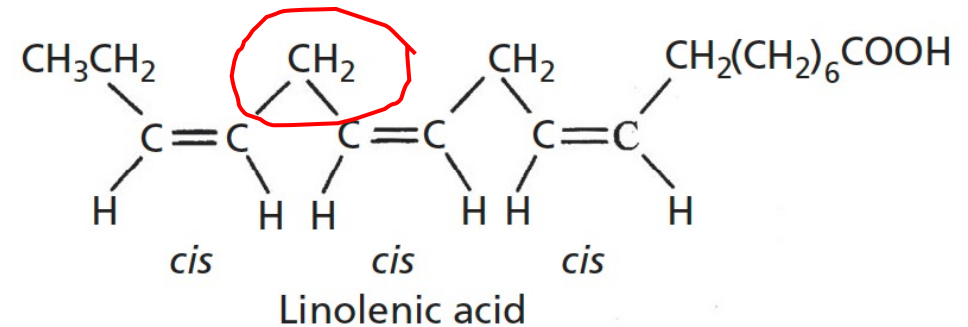
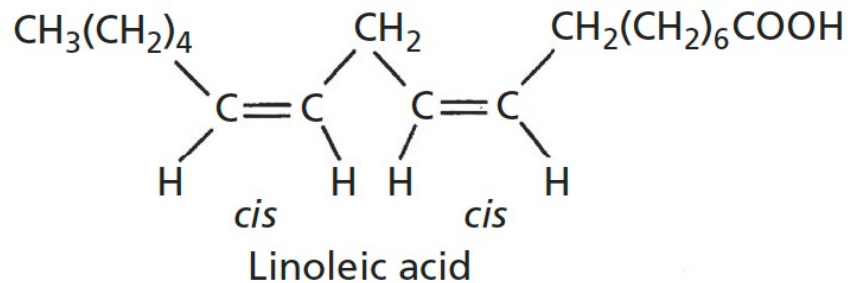
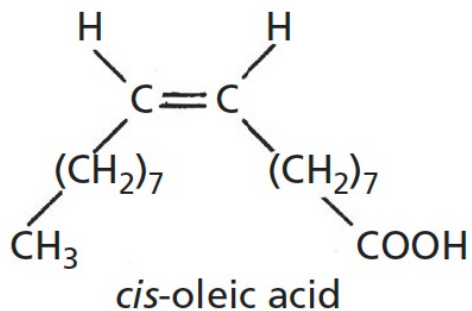
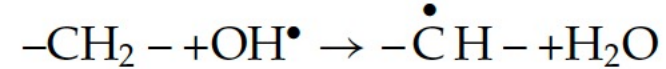
Produtos do ataque do radical hidroxila ($\text{OH}^\bullet$) em bases do DNA

(a)



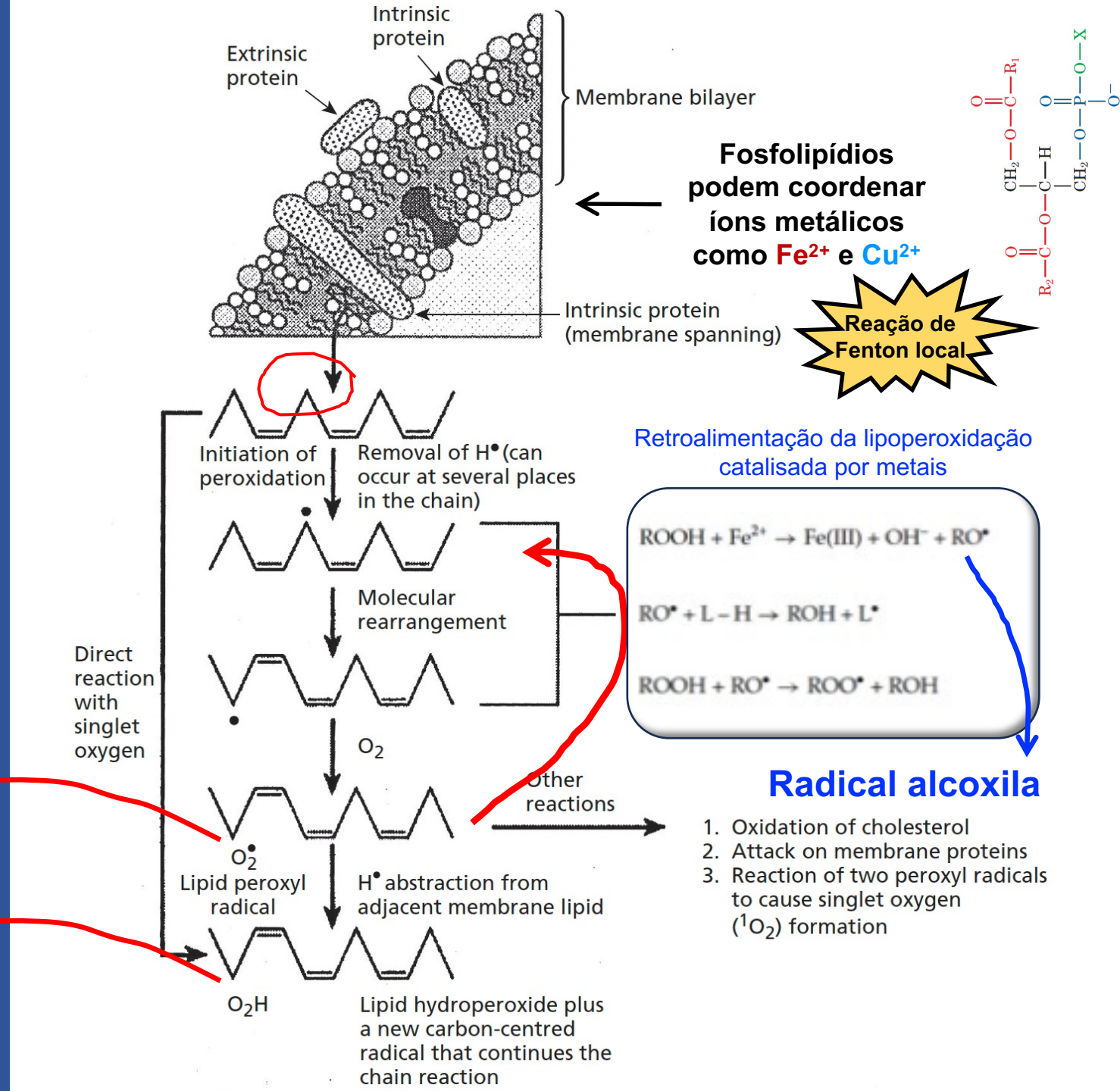
Como o radical hidroxila (OH•) reage com biomoléculas?

- Abstração de H de ácidos graxos poliinsaturados.
- Iniciação da peroxidação lipídica.

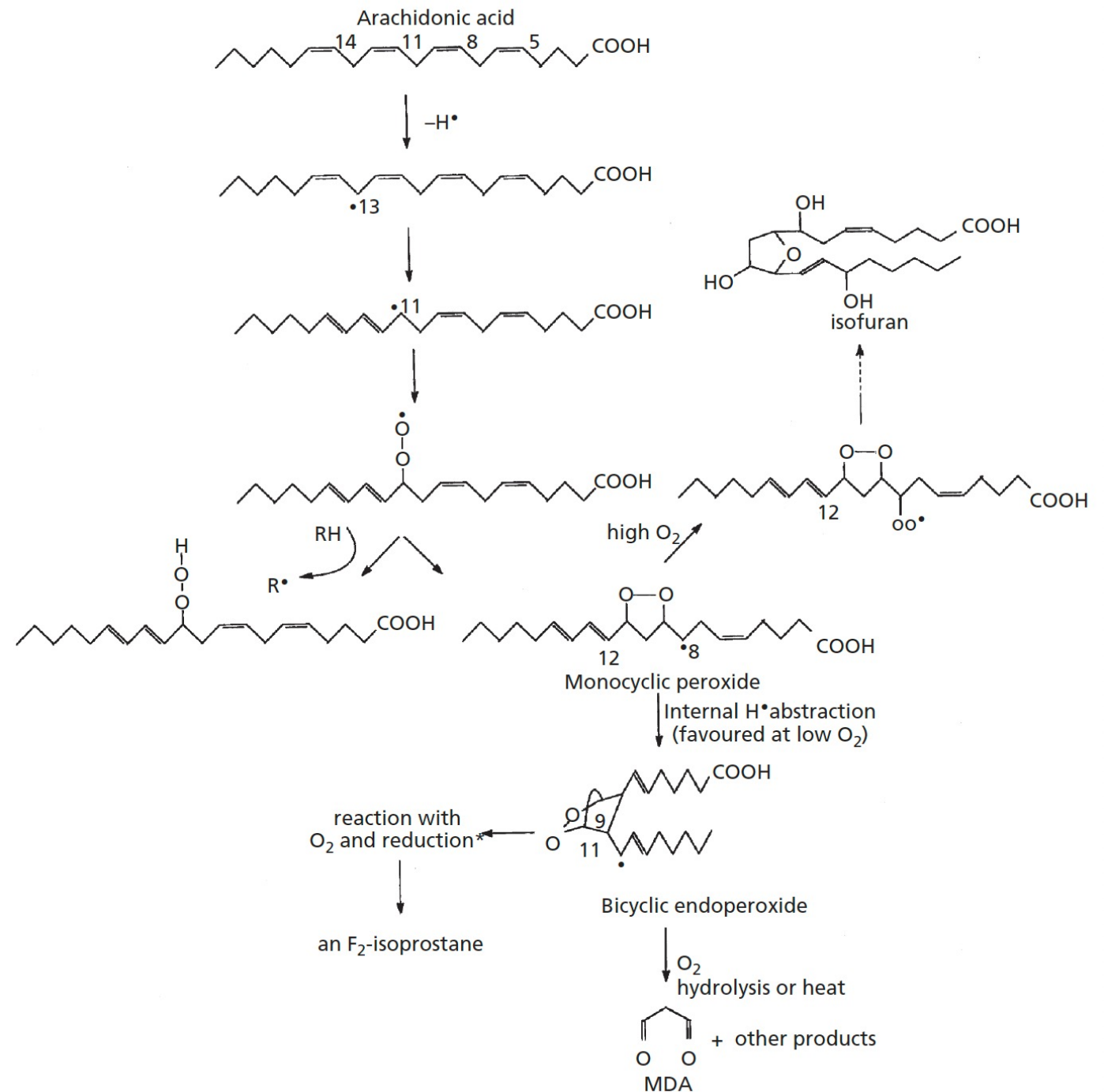


Vulnerabilidade a oxidantes aumenta com aumento do numero de insaturações

Propagação da peroxidação lipídica

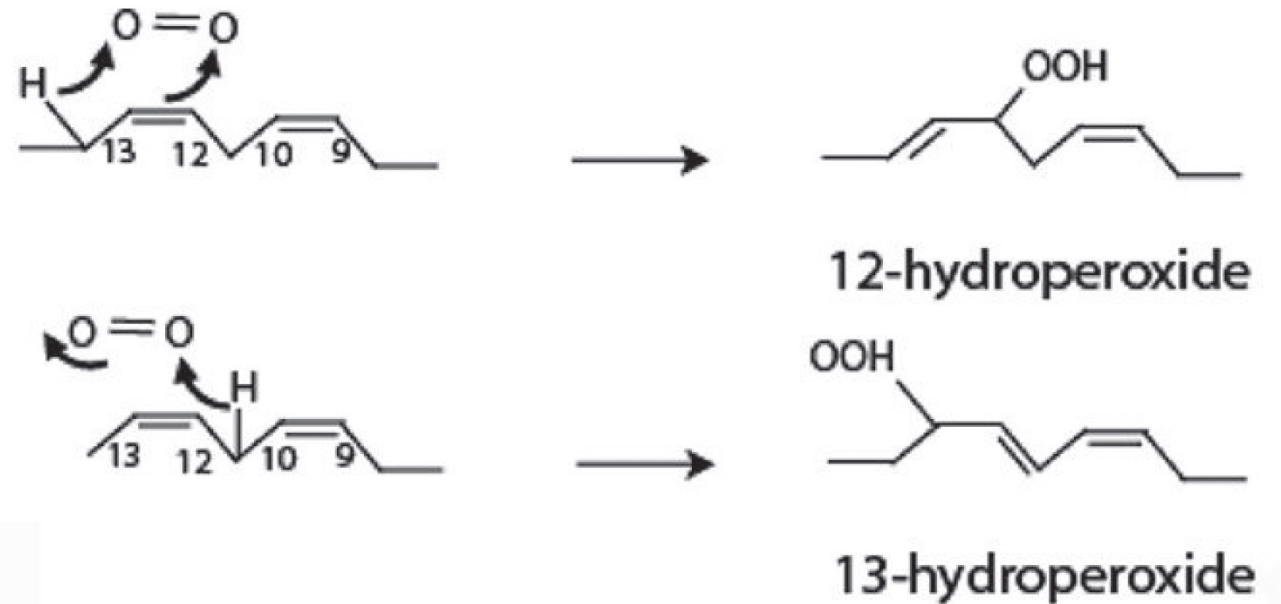


Terminação da peroxidação lipídica



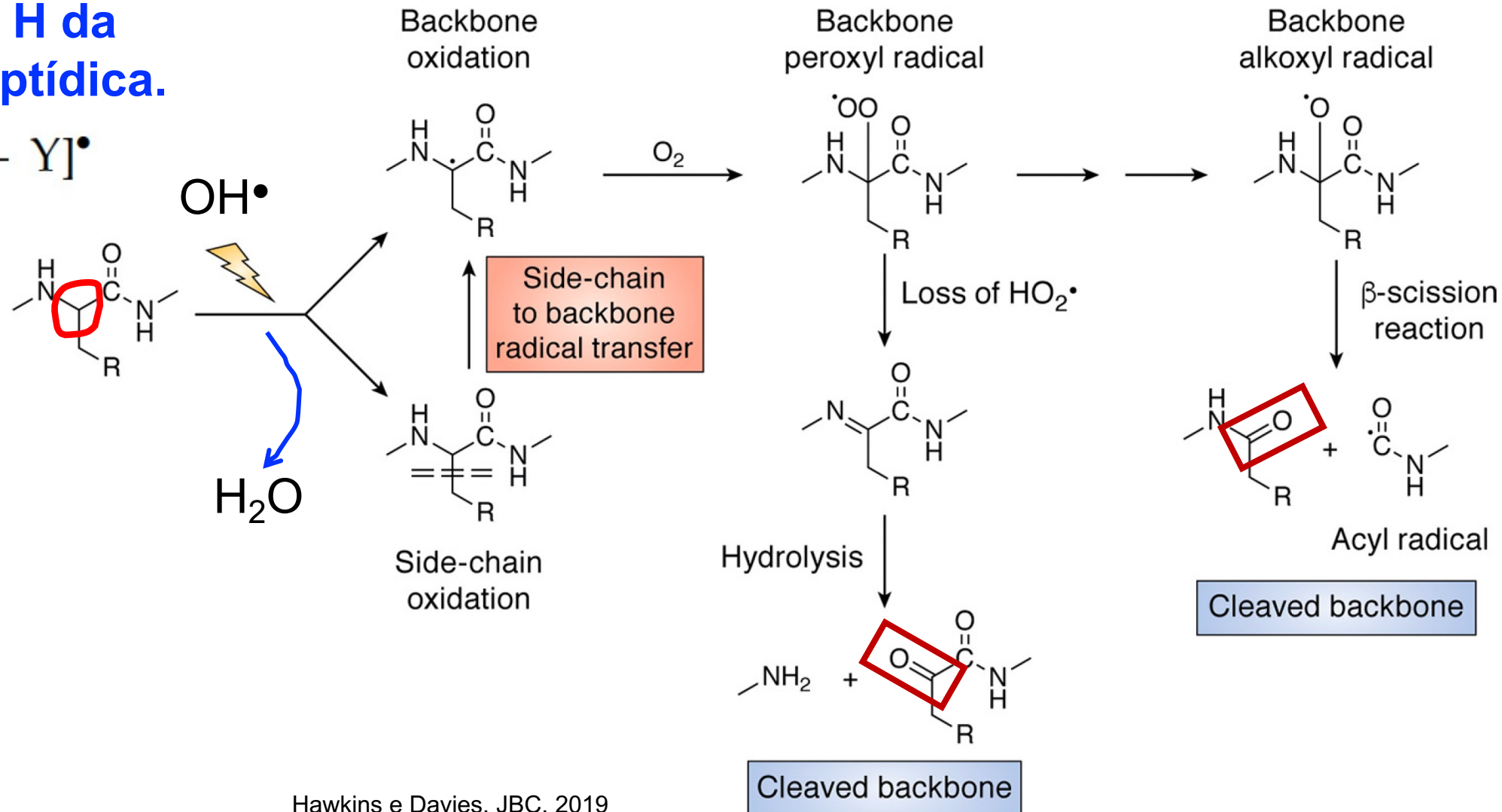
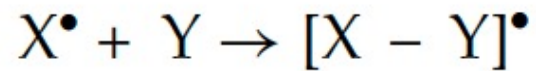
Oxidação de lipídios induzida por oxigênio singlete

Formação de hidroperóxido de lipídio



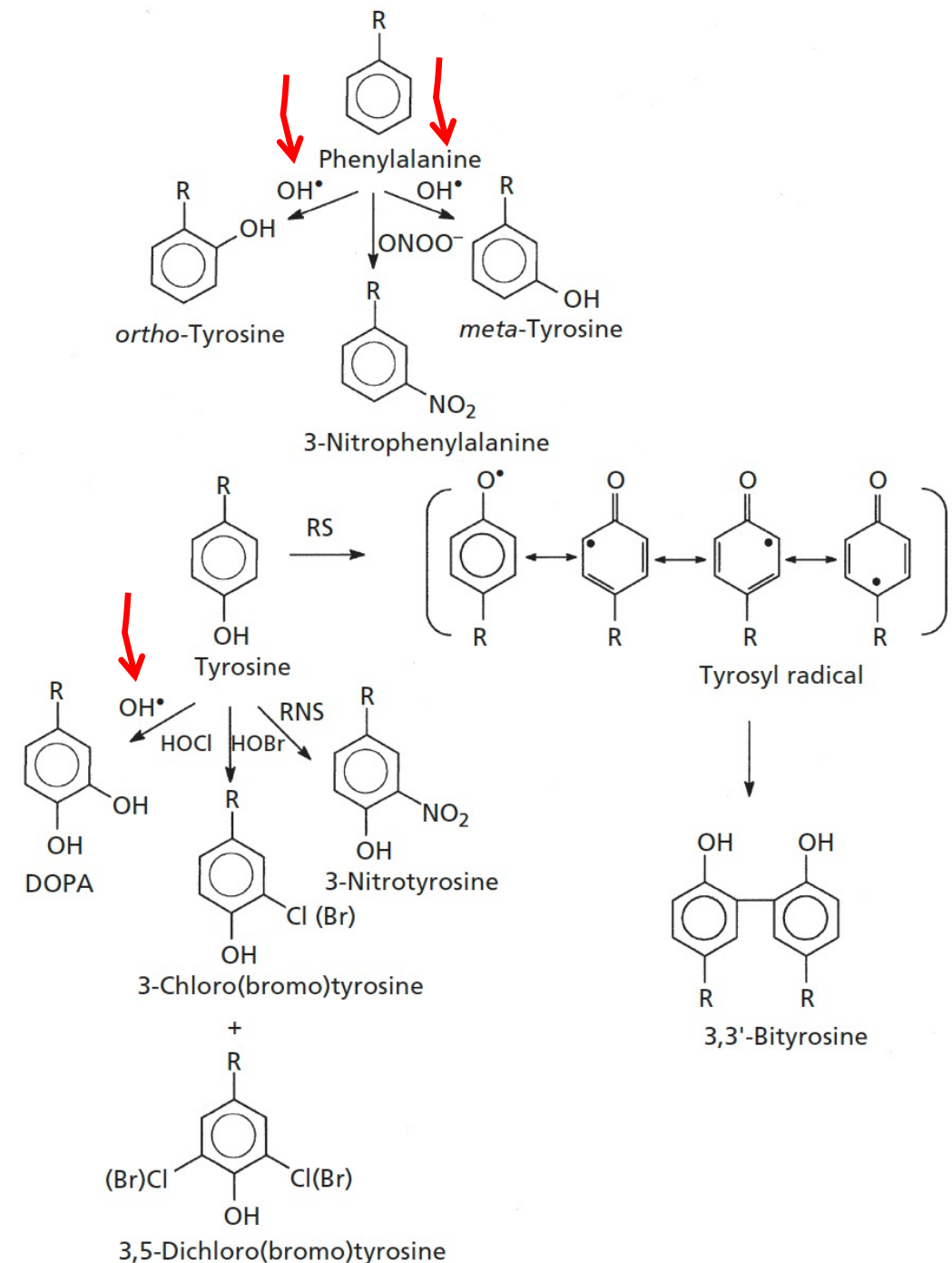
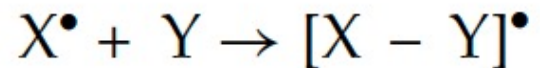
Como o radical hidroxila (OH•) reage com biomoléculas?

- Abstração de H da cadeia polipeptídica.



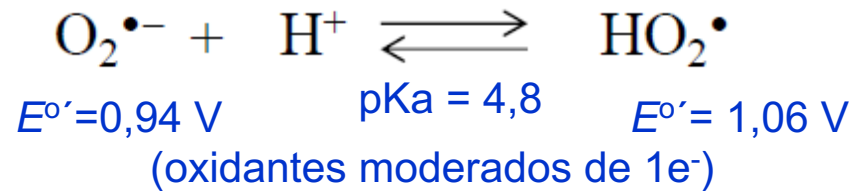
Como o radical hidroxila ($\text{OH}^\bullet$) reage com biomoléculas?

Adição em cadeias laterais de resíduos de aminoácidos.



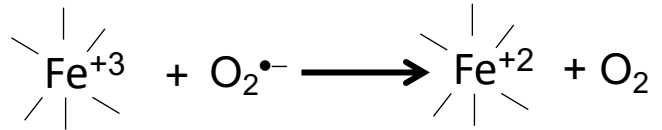
Como o radical superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) reage com biomoléculas?

- O superóxido existe em equilíbrio ácido-base.

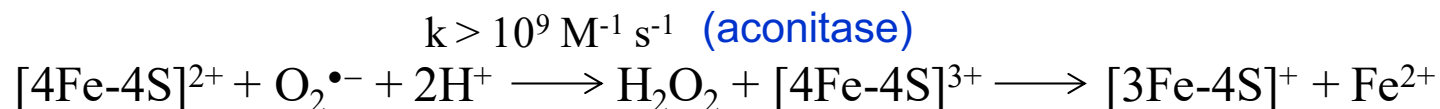


- Pode atuar tanto como redutor quanto como oxidante.

(i) redução de íons de metais de transição coordenados a compostos de baixa massa e/ou a proteínas e/ou ácidos nucleicos



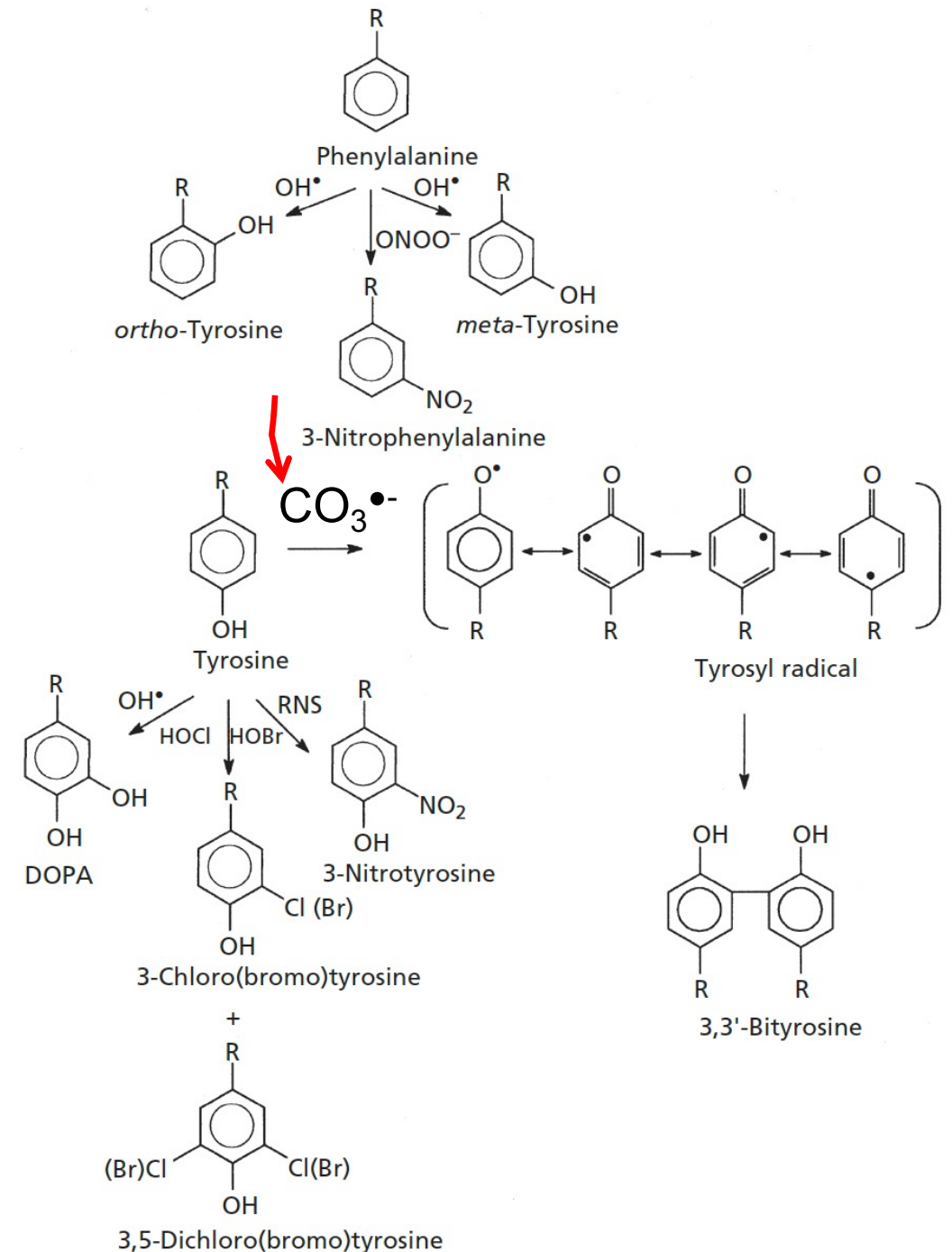
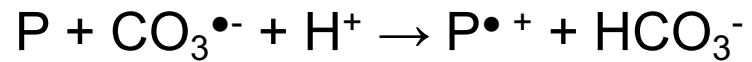
(ii) oxidação de centros Fe-S em proteínas



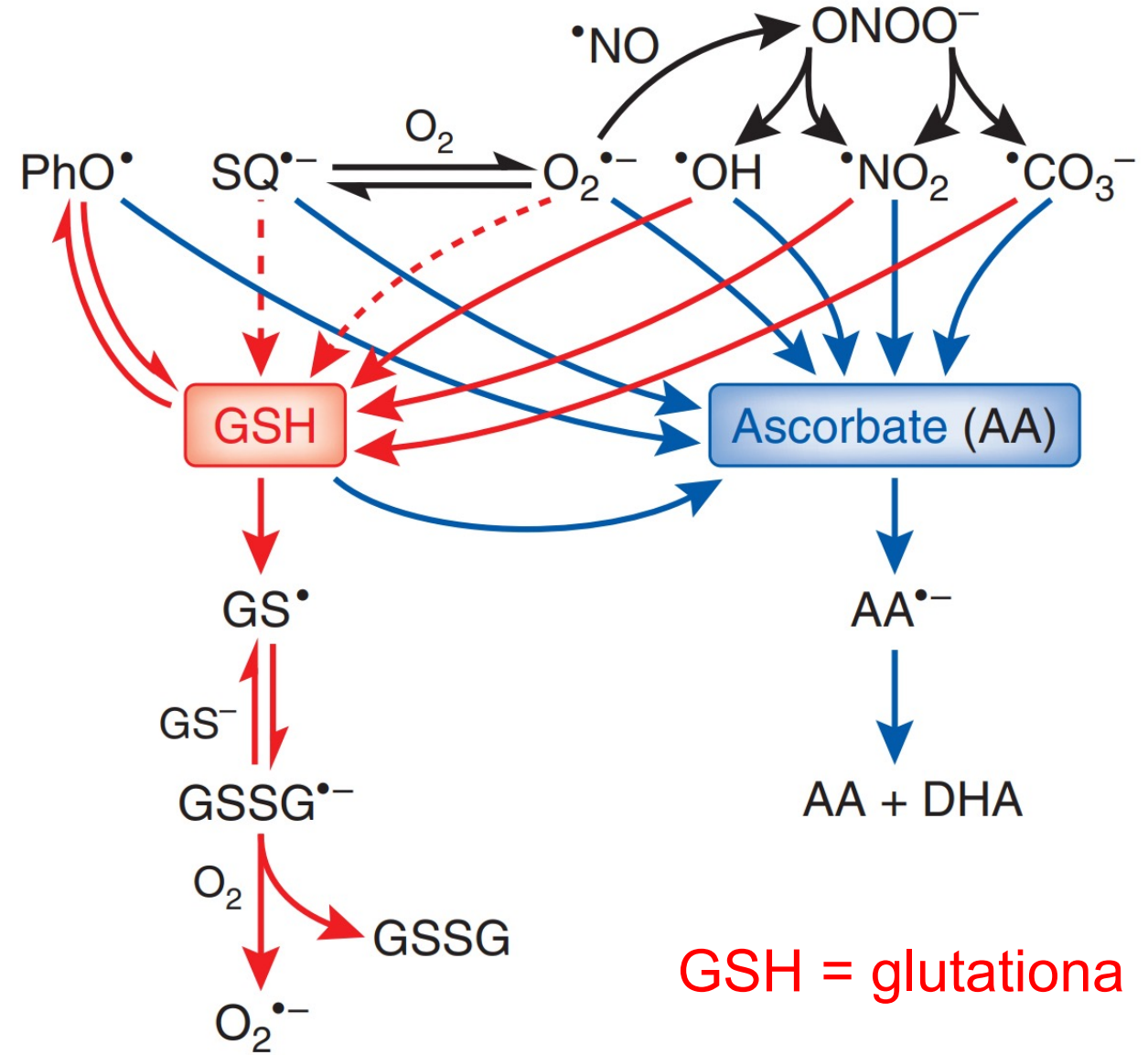
Reação de Fenton

Como o radical carbonato ($\text{CO}_3^{\bullet-}$) reage com biomoléculas?

Abstração de e^- .



Antioxidantes endógenos e suas reações com oxidantes



Reação com glutathiona como referência de reatividade.

Mecanismo de

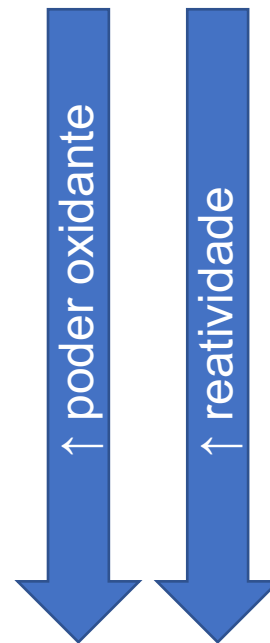
1 elétron:



2 elétrons:

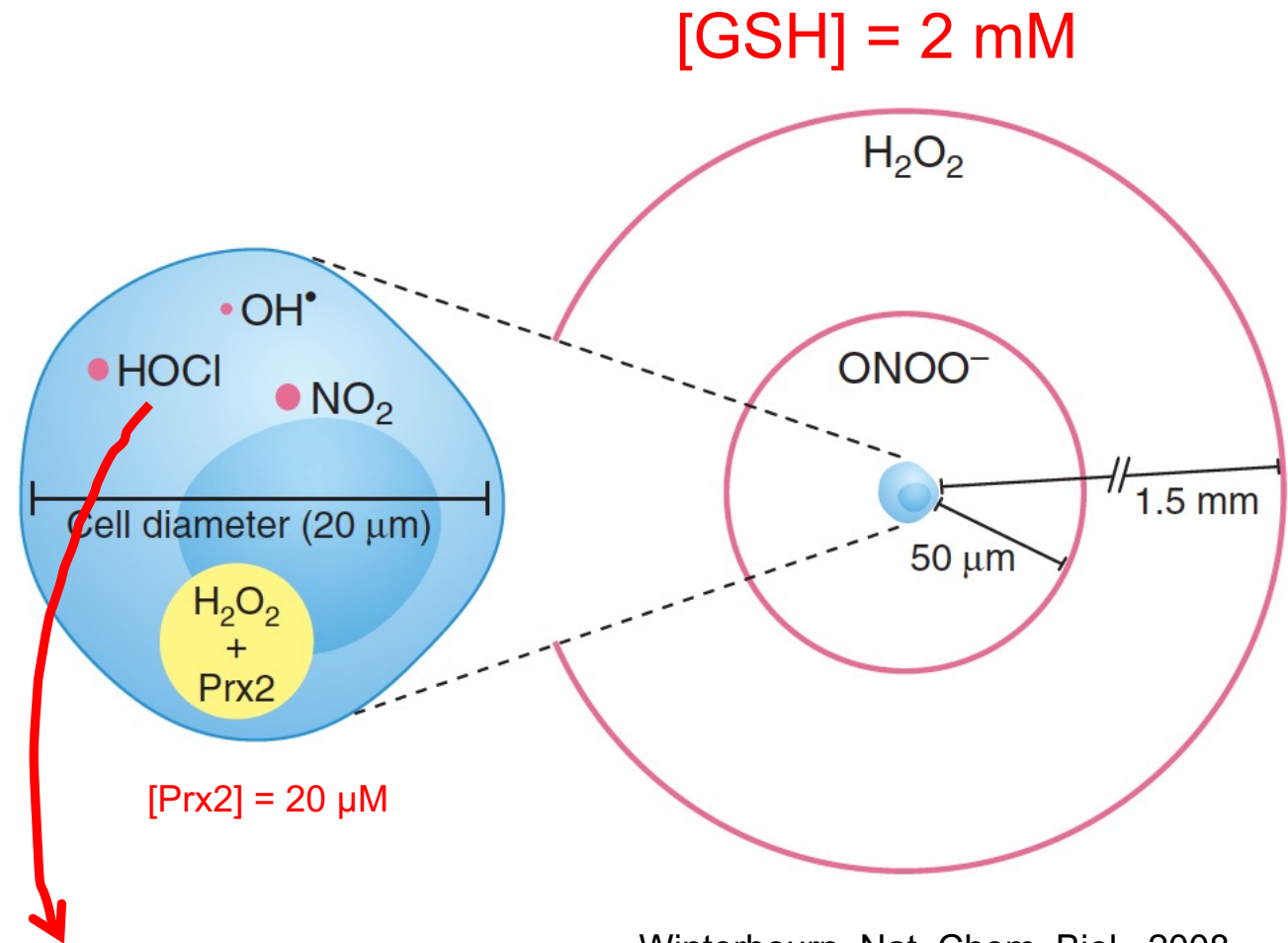


	Oxidante	Potencial de redução (E°, V)	k _{GSH} (M ⁻¹ s ⁻¹) ^c	
1 elétron	Radicais (1 elétron) ^a			
	NO [•] /3NO ⁻	-0.80	non detectable	
	RS [•] /RS ⁻ (Cys)	0.92	8.0 x 10 ⁸	
	O ₂ ^{•-} , 2H ⁺ /H ₂ O ₂	0.94	~10 to 10 ³	
	HO ₂ ^{•-} , H ⁺ /H ₂ O ₂	1.06	n.d.	
	ROO [•] , H ⁺ /ROOH	1.00	n.d.	
	NO ₂ [•] /NO ₂ ⁻	1.04	3.0 x 10 ⁷	
	RO [•] , H ⁺ /ROH	1.60	n.d.	
	CO ₃ ^{•-} , H ⁺ /HCO ₃ ⁻	1.78	4.6 x 10 ⁷	
	O ₃ ^{•-} , 2H ⁺ /H ₂ O, O ₂	1.80	7.0 x 10 ⁷	
	HO [•] , H ⁺ /H ₂ O	2.31	1.0 x 10 ¹⁰	
2 elétrons	Não radicais (2 elétrons) ^b			
	ONOOH, H ⁺ /NO ₂ ⁻ , H ₂ O	1.40	6.6 x 10 ²	Potencial de redução e reatividade não correlacionam
	HCIO, H ⁺ /Cl ⁻ , H ₂ O	1.28	3.0 x 10 ⁷	
	H ₂ O ₂ , 2H ⁺ /2 H ₂ O	1.77	0.9	
	H ₂ CO ₄ 2H ⁺ /2 H ₂ O	1.77	1.6 x 10 ²	



A ação dos oxidantes depende de sua compartimentalização e raio difusão

- As constantes de velocidade de reação de segunda ordem das diferentes espécies oxidantes com seus alvos biológicos, além da abundância e localização dos mesmos, determina as principais vias de oxidação biológica.

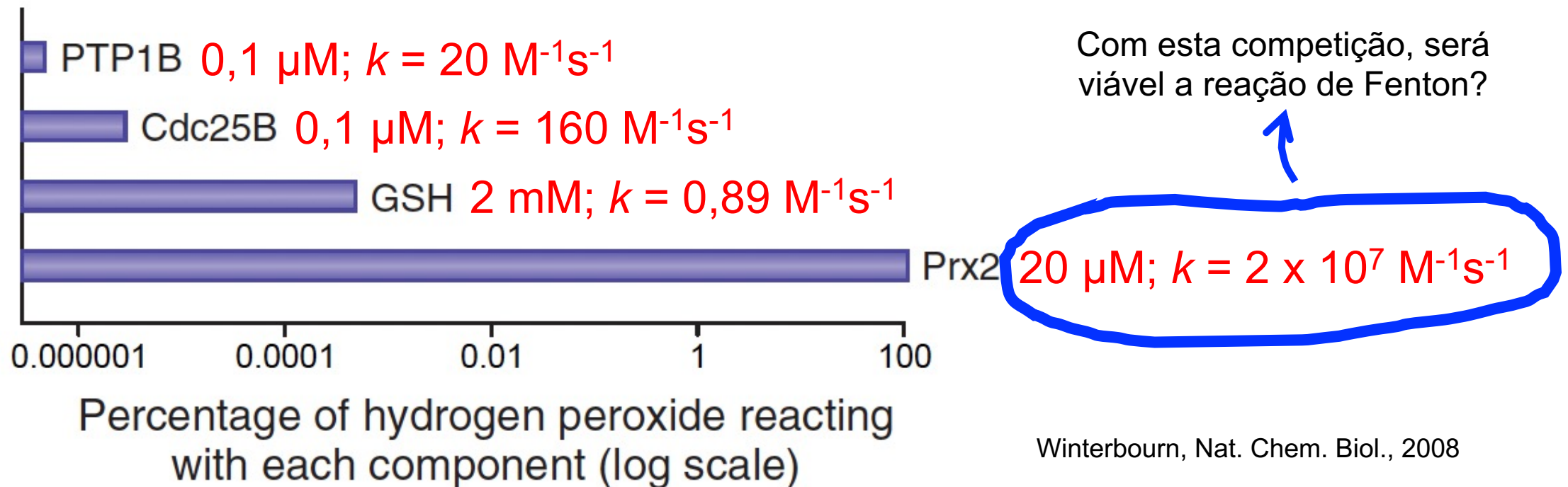


Potente oxidante em condições inflamatórias; ataca grupos amina e enxofre (metionina)

Winterbourn, Nat. Chem. Biol., 2008

A ação dos oxidantes depende de sua compartimentalização e raio difusão

- Oxidação relativa dos alvos intracelulares do H_2O_2 .
- Local de produção deve ser determinante para efeitos biológicos.



Questões e Exercícios

1. Explique a correlação entre potencial de redução e reatividade de radicais livres.
2. A 8-hidroxi guanina pode ser detectada na urina como marcador de estresse oxidativo. Discuta o mecanismo de sua formação.
3. Que espécies oxidantes podem participar da iniciação da peroxidação lipídica? Como a oxidação de membranas biológicas pode ser propagada? Quais são as possíveis consequências da peroxidação lipídica?
4. Comente o porquê do ácido hipocloroso ser primariamente um agente citotóxico e o peróxido de hidrogênio um mensageiro celular. Argumente em função da compartimentalização da produção destas espécies, seu raio de ação estimado, e alvos biológicos.
5. Danos oxidativos em células e tecidos estão associados a modificações reversíveis ou irreversíveis? Por quê? Exemplifique.

Bibliografia

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