

Reatividade de oxidantes e radicais derivados do nitrogênio

QBQ2509: Bioquímica Redox

QBQ5893: Processos Redox em Bioquímica

Dr. Danilo B. Medinas

Material de estudo para prova

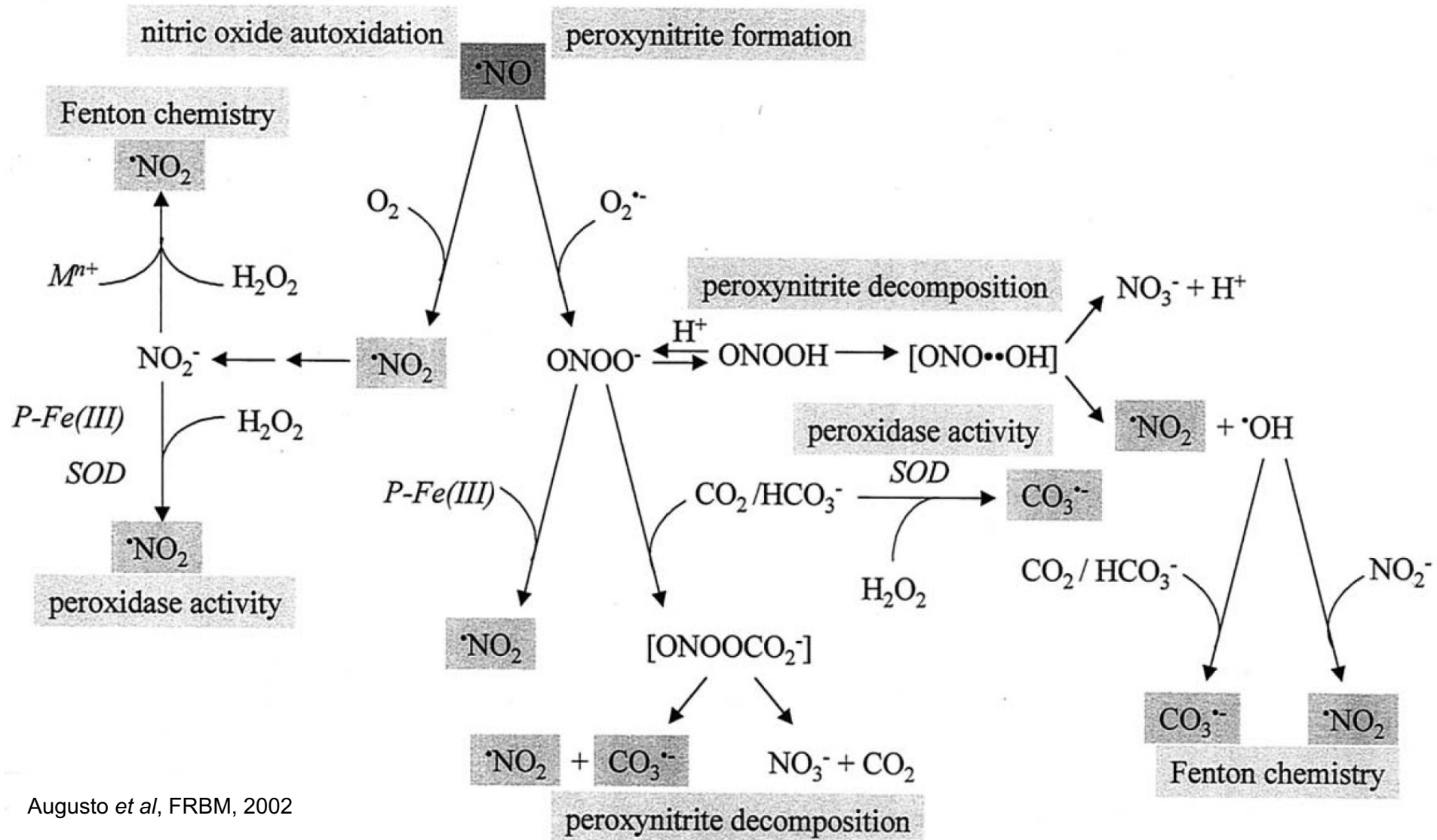
Halliwel: Capítulo 2 e 5

Manuscritos citados

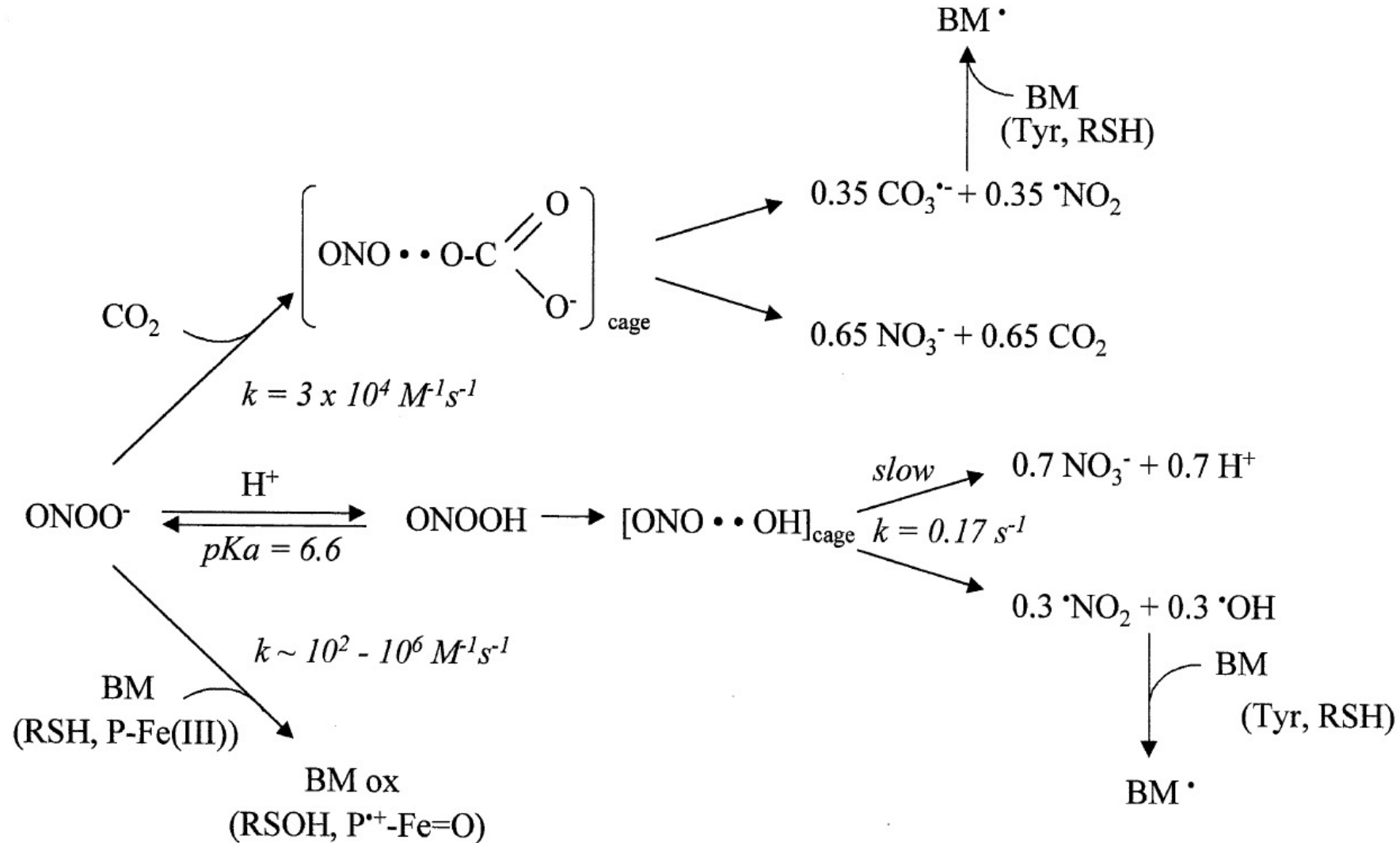


Atmosfera poluída com óxidos de nitrogênio

A rede de oxidantes derivados do nitrogênio

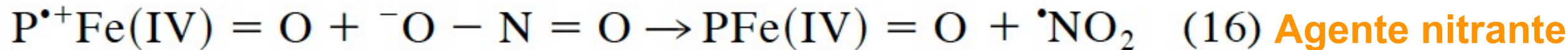
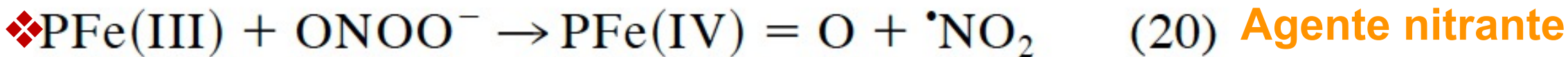
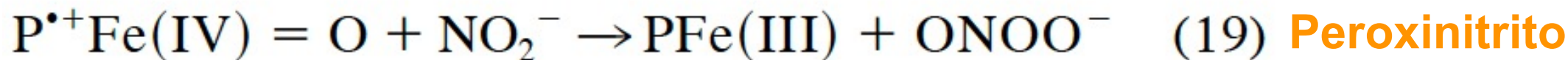
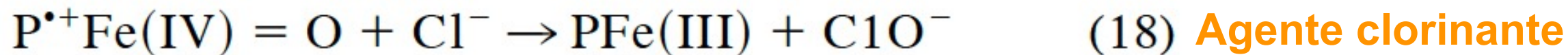
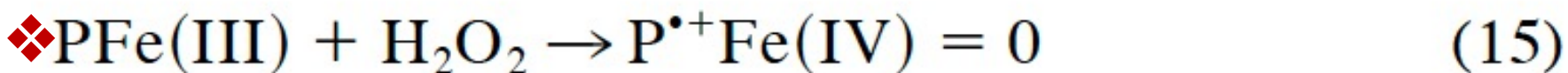


Reatividade do peroxinitrito (ONOO^-)

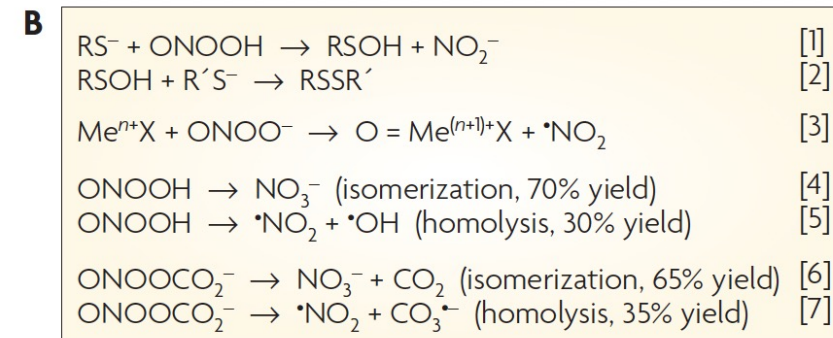
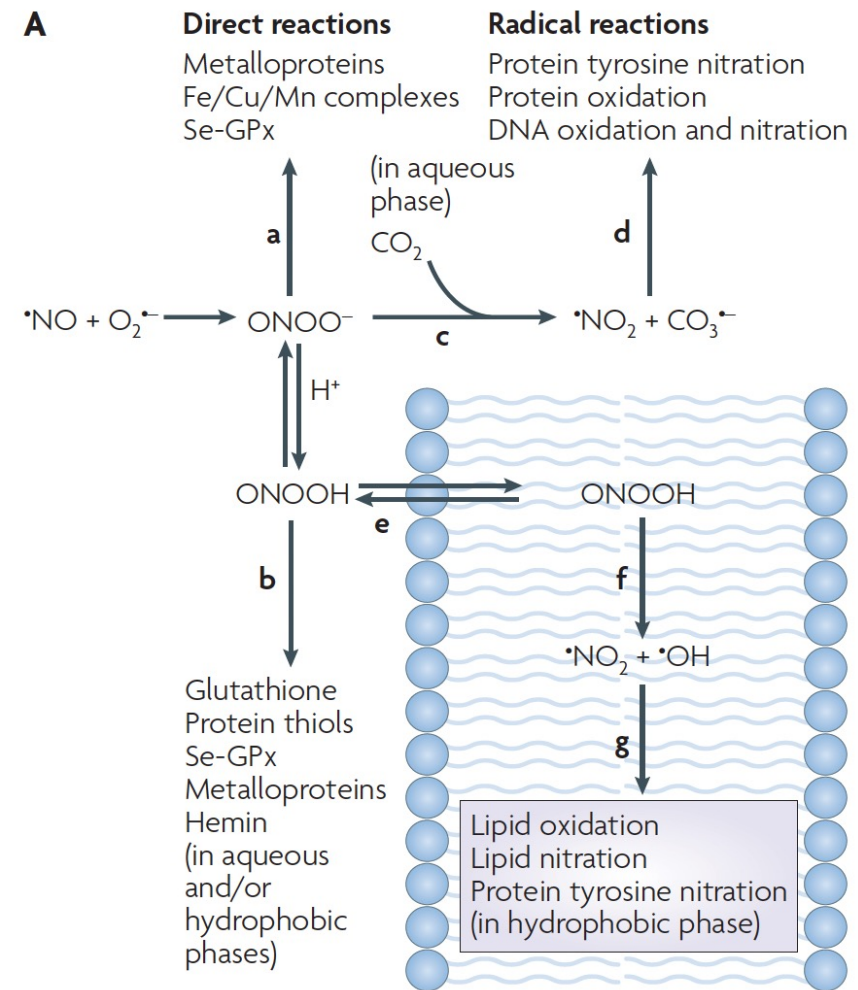


Reatividade do peroxinitrito (ONOO⁻)

- **Reações com centros Fe-heme.**



Reatividade do peroxinitrito (ONOO⁻)

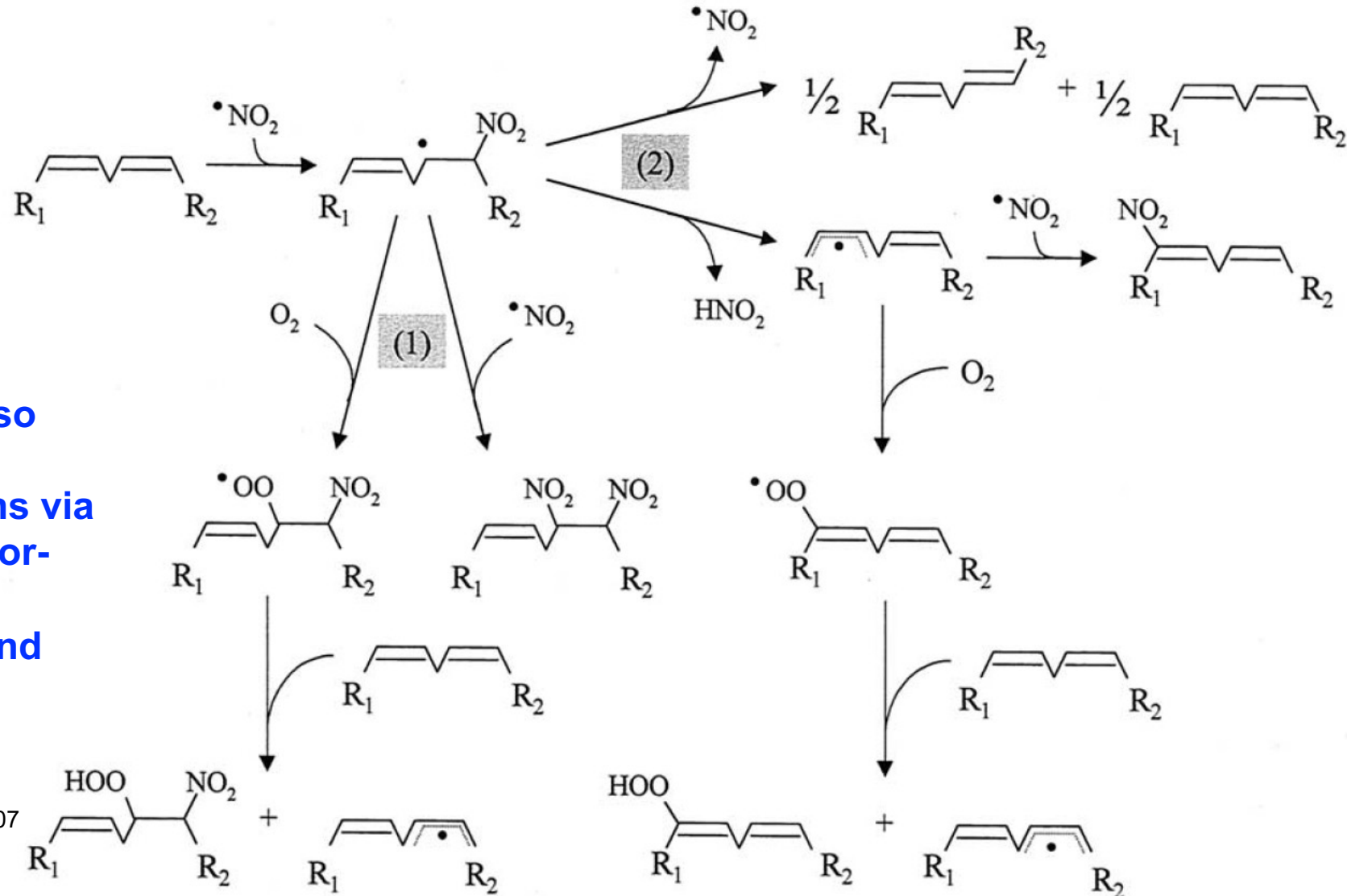


A reatividade do NO_2^\bullet

Table 1. Rate Constant and Probable Mechanism of Nitrogen Dioxide Reactions with Some Organic and Inorganic Compound

Reactant	Reaction mechanism	Rate constant ($\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) (pH)	Reference
$\text{O}_2^{\bullet-}$	Radical recombination	4.5×10^9 (9.7)	[44]
$\bullet\text{NO}_2$	Radical recombination	4.5×10^8	[32,33]
Gly-Tyr- O^\bullet	Radical recombination	3.0×10^9 (9.3)	[41]
1-Butene ^a	Addition to double bond	1.0×10^{-2}	[56]
1,3-Butadiene ^a	Addition to double bond	19.0	[56]
→ Linoleate	Addition to double bond	2.0×10^5 (9.5)	[41]
→ Arachidonate	Addition to double bond	$\sim 1.0 \times 10^6$ (9.0)	[41]
→ Gly-Tyr-OH	Hydrogen abstraction	3.2×10^5 (7.5)	[41]
→ Gly-Trp-H	Hydrogen abstraction	$\sim 1.0 \times 10^6$ (6.5)	[41]
Gly-Met	No reaction	No reaction (6.2)	[41]
→ Gly-Tyr- O^-	Electron transfer	2.0×10^7 (11.3)	[41]
→ Cys- S^-	Electron transfer	2.4×10^8 (9.2)	[41]
Ascorbate	Electron transfer	3.5×10^7 (6.7)	[57]
Urate	Electron transfer	1.8×10^7 (7.0)	[58]
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	Electron transfer	4.3×10^6 (7.0)	[59]

NO₂[•] na peroxidação lipídica

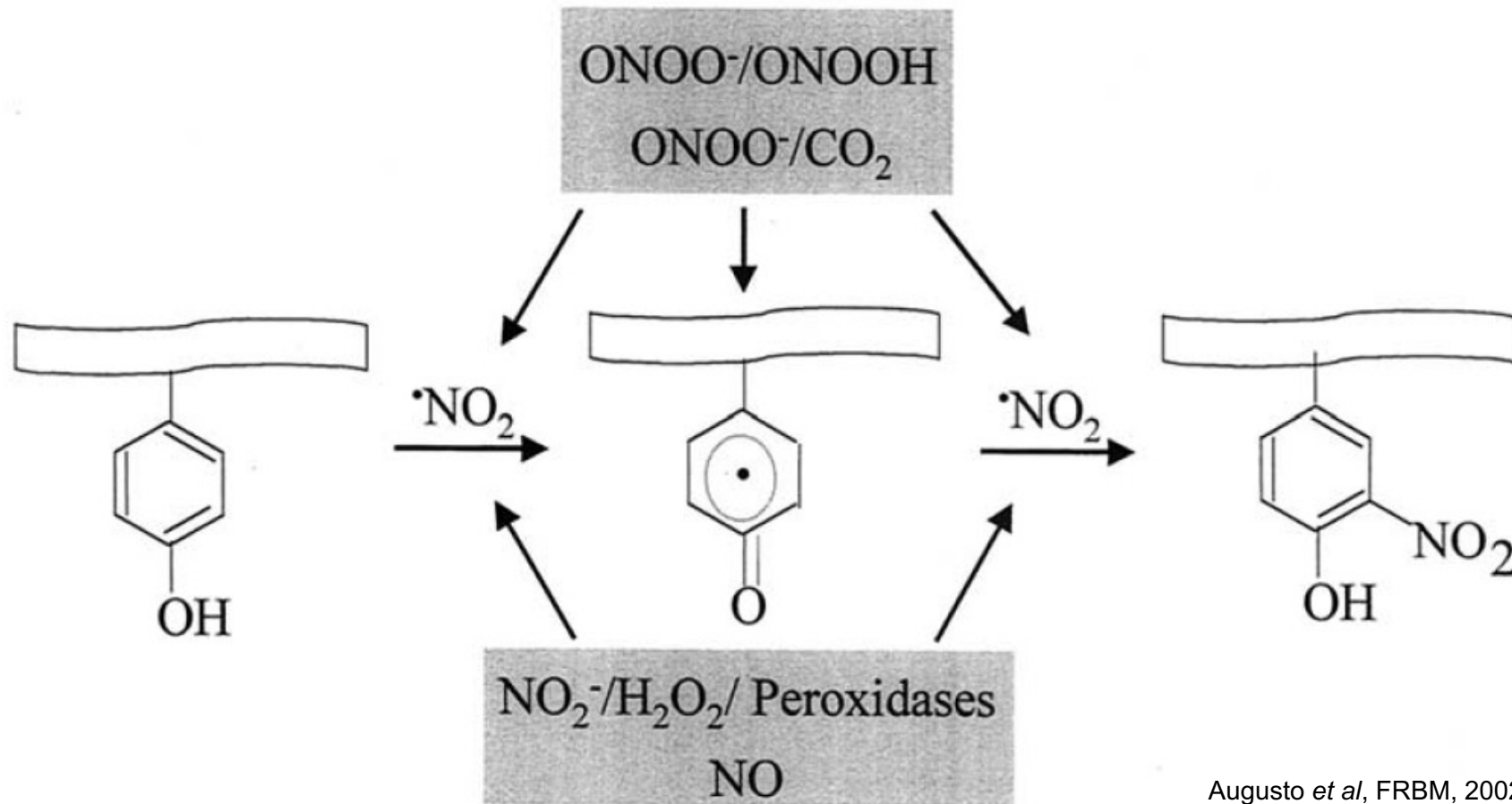


‘Nitrated lipids can also have direct anti-inflammatory functions via peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ)-dependent and PPAR γ -independent pathways.’

Szabó *et al*, Nat Rev Drug Discov, 2007

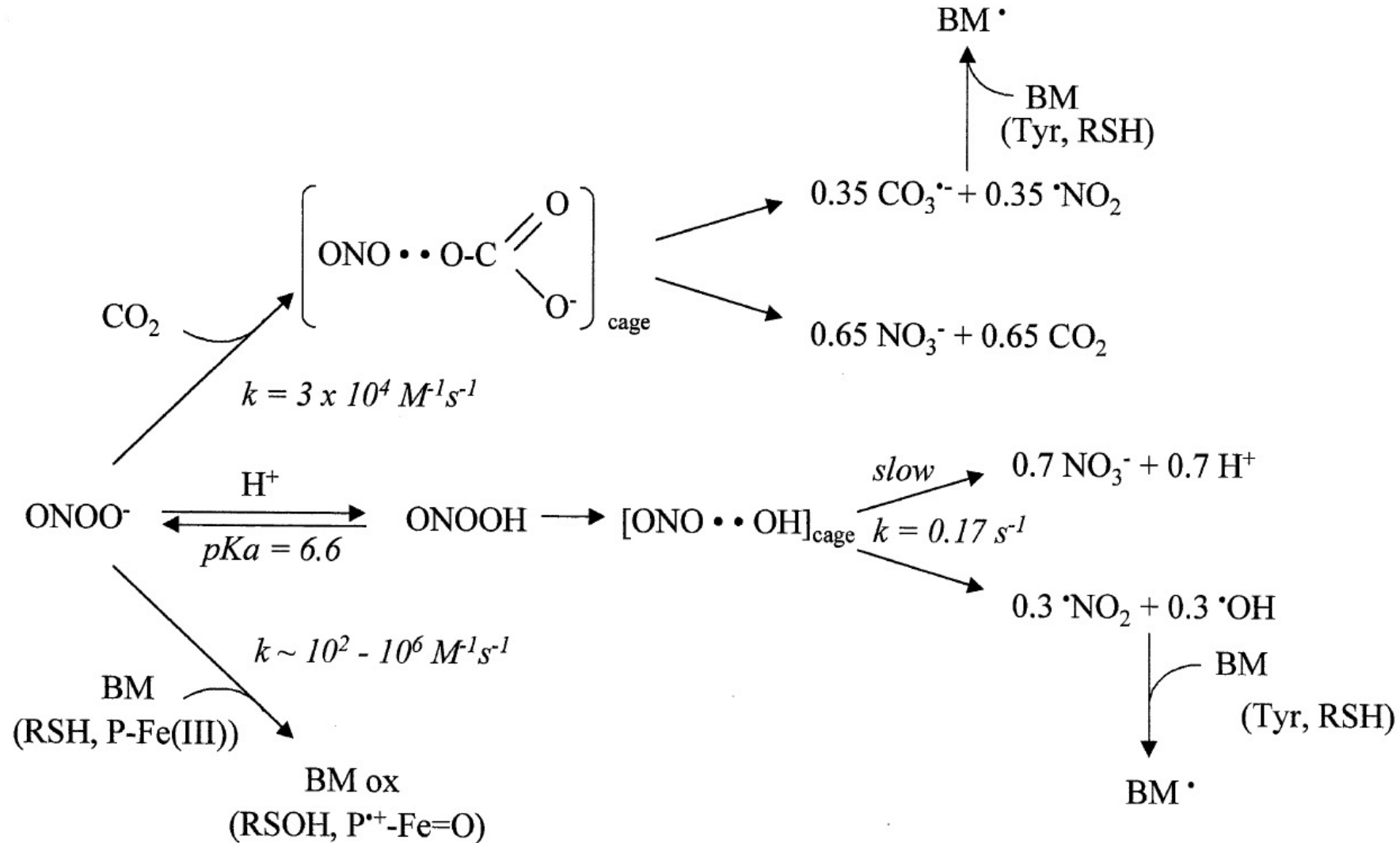
Augusto *et al*, FRBM, 2002

NO_2^\bullet na nitração de proteínas



Assim como hidroxilações para o OH^\bullet , as nitrações deixam um rastro molecular da produção do NO_2^\bullet .

Reatividade do peroxinitrito (ONOO^-)



O radical carbonato não pode ser produzido pela oxidação de bicarbonato por peroxidases devido ao seu alto potencial de redução.

Table 1. Relative reactivity of selected radical and non-radical oxidants

Oxidant	Reduction potential (E° , V)	k_{GSH} ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$) ^c
Radicals (one electron) ^a		
$\text{NO}^{\bullet}/^{\beta}\text{NO}^-$	-0.80	non detectable
$\text{RS}^{\bullet}/\text{RS}^-$ (Cys)	0.92	8.0×10^8
$\text{O}_2^{\bullet-}, 2\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}_2$	0.94	~ 10 to 10^3
$\text{HO}_2^{\bullet}, \text{H}^+/\text{H}_2\text{O}_2$	1.06	n.d.
$\text{ROO}^{\bullet}, \text{H}^+/\text{ROOH}$	1.00	n.d.
$\text{NO}_2^{\bullet}/\text{NO}_2^-$	1.04	3.0×10^7
$\text{RO}^{\bullet}, \text{H}^+/\text{ROH}$	1.60	n.d.
$\text{CO}_3^{\bullet-}, \text{H}^+/\text{HCO}_3^-$	1.78	4.6×10^7
$\text{O}_3^{\bullet-}, 2\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}, \text{O}_2$	1.80	7.0×10^7
$\text{HO}^{\bullet}, \text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$	2.31	1.0×10^{10}
Non-radicals (two electron) ^b		
$\text{ONOOH}, \text{H}^+/\text{NO}_2^-, \text{H}_2\text{O}$	1.40	6.6×10^2
$\text{HOCl}, \text{H}^+/\text{Cl}^-, \text{H}_2\text{O}$	1.28	3.0×10^7
$\text{H}_2\text{O}_2, 2\text{H}^+/2 \text{H}_2\text{O}$	1.77	0.9

A reatividade do $\text{CO}_3^{\bullet-}$

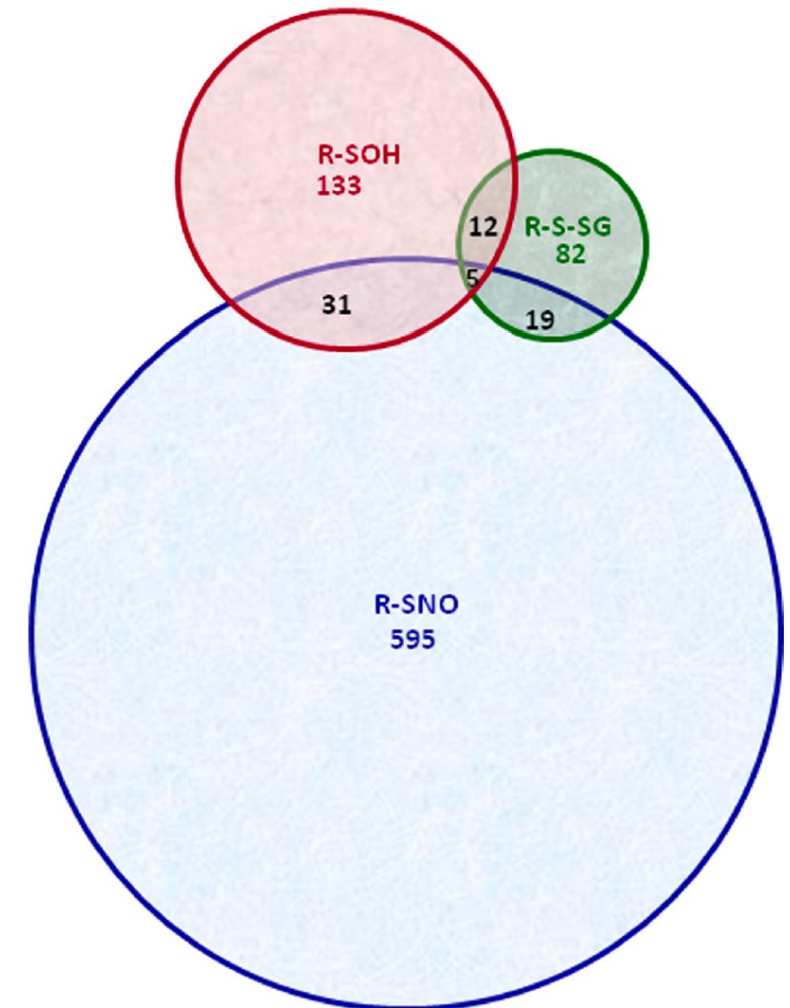
Table 2. Rate Constant and Proposed Mechanism of Carbonate Radical Anion Reactions with Some Organic and Inorganic Compounds

Reactant	Reaction mechanism	Rate constant ($\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) (pH)	Reference
$\bullet\text{NO}_2$	O^- transfer	1.0×10^9 (11)	[89]
$\bullet\text{NH}_2$	O^- transfer	1.5×10^9 (7.8)	[90]
Ascorbate	Intermediate addition complex	1.1×10^9 (11)	[91]
Trp-H	Intermediate addition complex	7.0×10^8 (7.0)	[94]
Tyr-O-	Intermediate addition complex	1.4×10^8 (11.0)	[95]
Met	Intermediate addition complex	3.6×10^7 (7.0)	[94]
CH_2NO_2^-	Addition to carbon atom	1.5×10^7 (12.0)	[95]
→ Cys-SH	Hydrogen abstraction	4.6×10^7 (7.0)	[94]
→ Tyr-OH	Hydrogen abstraction	4.5×10^7 (7.0)	[94]
CH_3OH	Hydrogen abstraction	6.0×10^3 (alkaline)	[93]
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	Hydrogen abstraction	4.0×10^5 (11.5)	[92]
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	Electron transfer	9.8×10^6 (13.0)	[91]
→ His	Electron transfer	5.6×10^6 (7.0)	[94]
→ GS^-	Electron transfer	7.1×10^8 (alkaline)	[96]
→ CysS^-	Electron transfer	1.8×10^8 (11.4)	[96]
8-oxo-dGuo	Electron transfer	7.9×10^8 (7.5)	[97]
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	Electron transfer	3.6×10^8 (11.5)	[91]

Além do ONOO⁻ e seus radicais derivados

- A presença de nitrosotióis derivados do óxido nítrico.
 - Proteínas mitocôndrias e envolvidas no controle metabólico estão enriquecidas dentre proteínas S-nitrosadas.
 - Metade depende de eNOS.
 - Geralmente localizada em resíduos de cisteína expostos ao solvente, na vizinhança de aminoácidos carregados e em hélices α .
 - S-transnitroação envolvendo glutatona e tioredoxina pode prover um mecanismo para especificidade desta modificação.

Redox proteome of Cys modifications



Questões e Exercícios

1. Sabendo que a concentração da enzima superóxido dismutase atinge níveis de $10 \mu\text{M}$, use a reação de dismutação do ânion radical superóxido catalisada pela SOD ($k_1 = 1,6 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) e a reação de formação do peroxinitrito ($k_1 = 1,2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) para avaliar a formação de peroxinitrito quando a concentração de estado estacionário do NO^\bullet é de $15 \mu\text{M}$, 150nM e 15nM . a) Escreva as reações e as equações de velocidade para cada condição); b) Qual reação será prevalente em cada caso? Justifique.
2. Explique as possíveis rotas de formação do radical NO_2^\bullet e $\text{CO}_3^{\bullet-}$.
3. Esquematize reações em que o peroxinitrito atue como oxidante de $2 e^-$.
4. Como o peroxinitrito pode contribuir para a peroxidação lipídica?
5. Cite alguns fatores relacionados com a dificuldade de provar a existência do radical carbonato em células e organismos.
6. Qual a diferença entre nitração e nitrosação? Explique mencionando as espécies oxidantes envolvidas, as biomoléculas alvo e modificações introduzidas com os mecanismos de reação associados.

Bibliografía

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