



Curso transevento “Actualización sobre estrés oxidativo”

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

Tema 2. El estrés oxidativo en la modulación de las reacciones celulares.

Sumario:

- ❖ Regulación redox. Las Especies reactivas del oxígeno (EROs) como señales redox).
- ❖ La modificación oxidativa de proteína en la señalización y el control redox.
- ❖ Los factores de transcripción como interruptores moleculares en las vías de señalización redox

Bibliografía recomendada

Aldecoa Bedoya, F. El factor de transcripción nuclear NF-κB en cáncer. Horiz Med (Lima). 2023; 23(1): e1987. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2023.v23n1.12>

Butturini E., Cicererri de Prati Alessandra y Mariotto Sofia. Redox regulation of STAT1 and STAT3 signaling. Int J Mol Sci. 2020 Oct; 21(19). https://www.researchgate.net/publication/344632100_Redox_Regulation_of_STAT1_and_STAT3_Signaling/link/6805224abfbe974b23b1a8ce/download

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

Gil del Valle, I.; Gravier Hernández, R.; Acosta Suárez, M.; Pérez Avila, J.; Garrido, G. El estrés 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>

Bibliografía recomendada

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

Hong, Y.; Boiti, A.; Vallone. D.; Foulkes. N. Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution. *Antioxidants*. 2024, 13(3), 312.
<https://doi.org/10.3390/antiox13030312>

Ulloa, M.; Macías, F.; Martínez de la Escalera, G.; Arnold, E. Acciones del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como señalizador redox y como agente de estrés oxidante en la diabetes mellitus. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*. 2023. 26: 1-14.
<https://www.scielo.org.mx/pdf/tip/v26/1405-888X-tip-26-e597.pdf>

Objetivo:

EXPLICAR la participación del estrés oxidativo en la modulación de las reacciones celulares.

El estrés oxidativo en la modulación de las reacciones celulares.

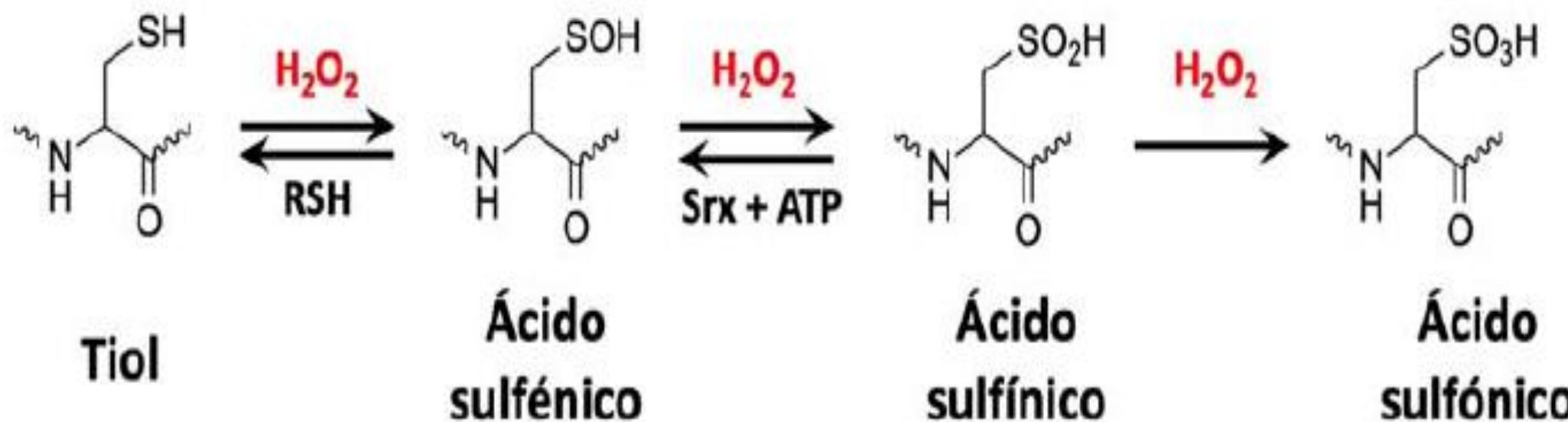
Regulación redox.

- **Se refiere al control de la actividad y cantidad de enzimas y de procesos mediante oxidación-reducción.**
- **El mecanismo de señalización y control redox implica la modificación oxidativa reversible de proteínas.**
- **Los principales sitios blancos de oxidación son los residuos de determinados aminoácidos, entre ellos de las cisteínas.**
- **Las proteínas sensoras transducen la señal a otras proteínas en la cascada de señalización o modifican directamente a factores de transcripción que regulan la transcripción de los genes blancos.**

Oxidación del grupo tiol.

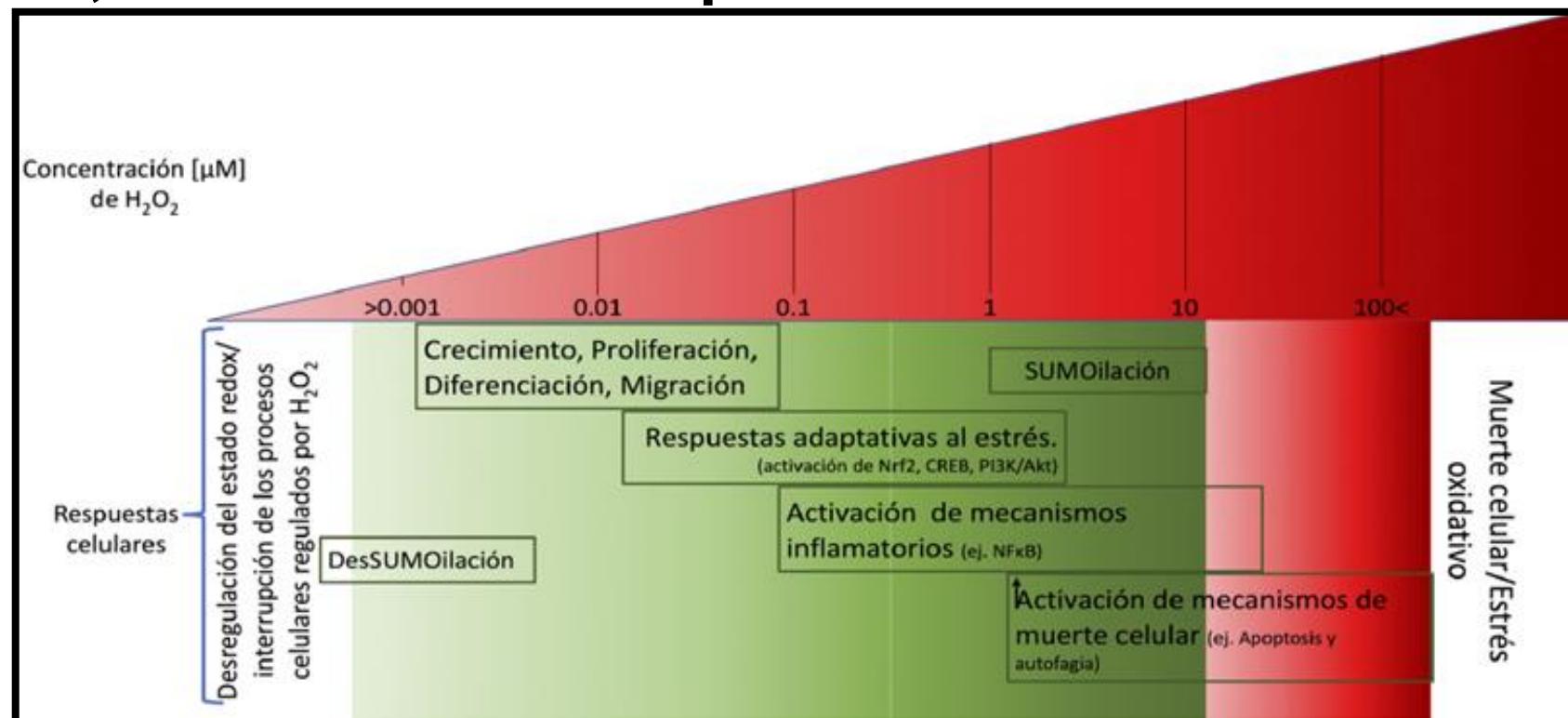
normal → *patológico*

ERO y ERN

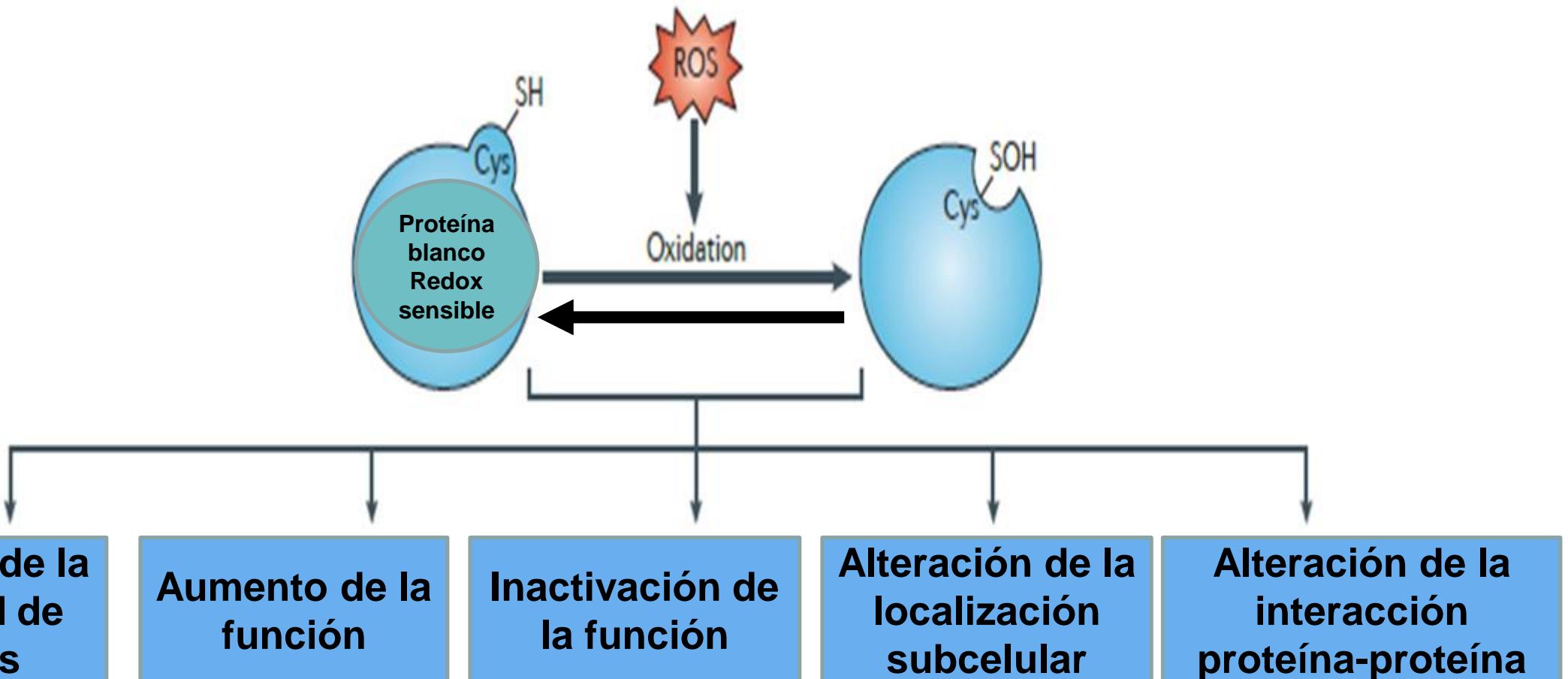


El peróxido de hidrógeno en la señalización redox.

- El H_2O_2 es la principal ERO señalizadora en la fisiología celular.
- Se difunde fácilmente a través de las membranas y es transportado mediante peroxiporinas.
- Las respuestas celulares desencadenadas por el H_2O_2 dependen de su concentración, localización o compartimento celular donde se forme.

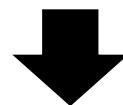
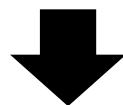


Efectos de las señales oxidantes sobre la función celular



La regulación redox.

Mecanismos mediante los cuales los fenómenos oxidativos pueden regular la función de una proteína.



REGULACIÓN NEGATIVA

Oxidación de cisteínas en el centro catalítico, que deriva en pérdida de la funcionalidad de la proteína (Ej. Quinasas y fosfatasas).

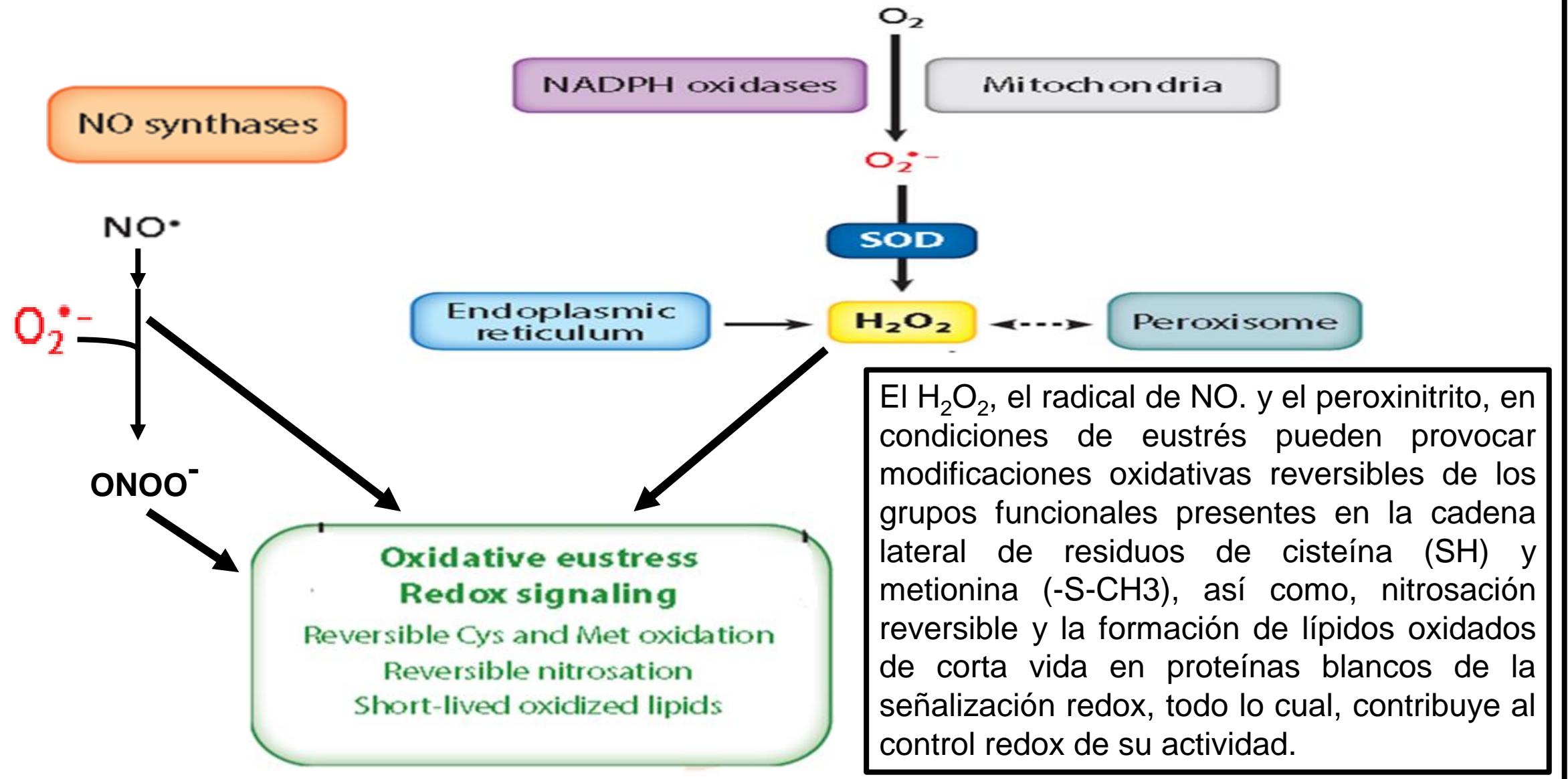
REGULACIÓN NEGATIVA

Oxidación de una cisteína en el dominio de unión al ADN de un factor de transcripción, con pérdida de la afinidad por el elemento de respuesta al ADN.

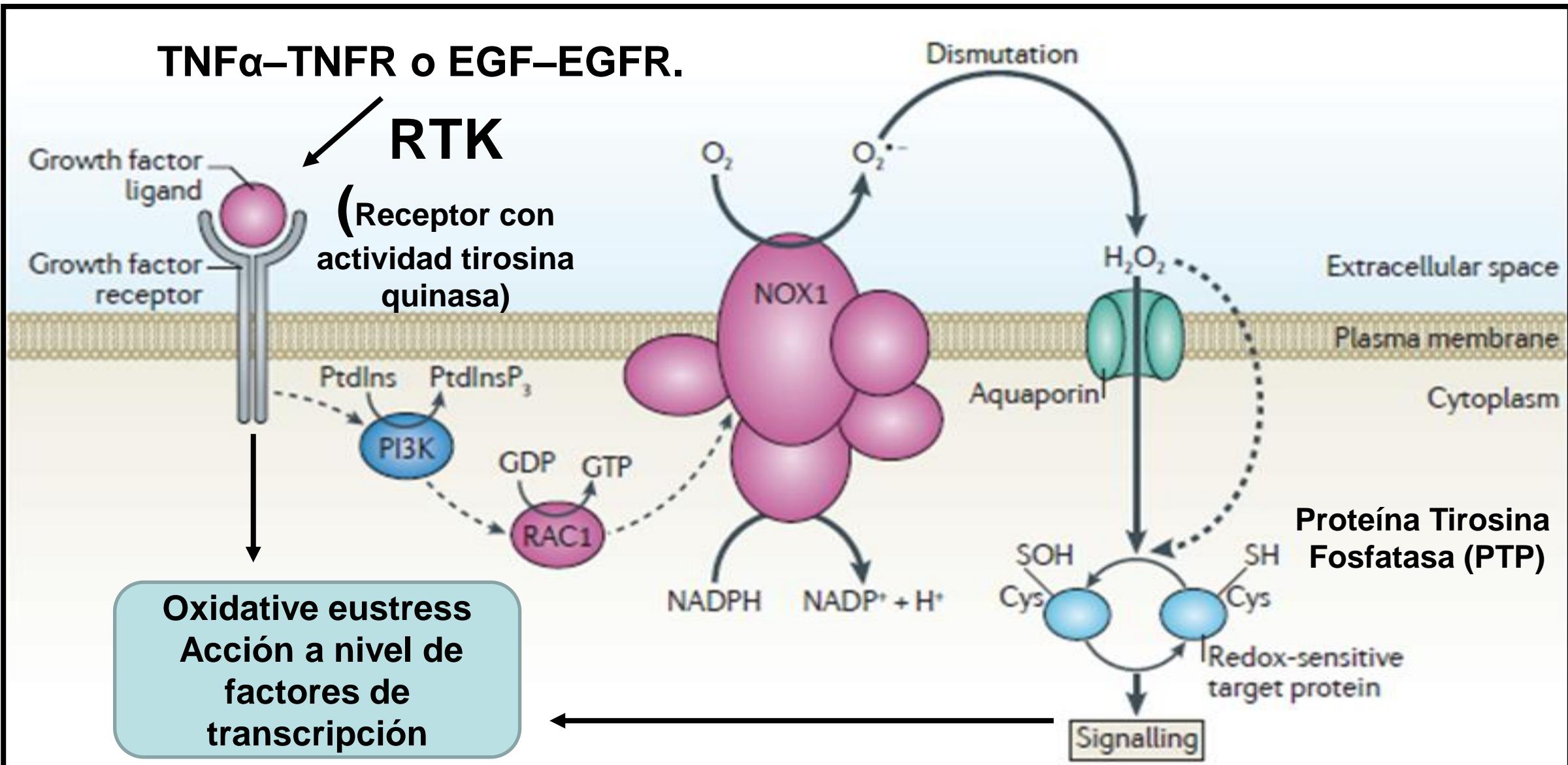
REGULACIÓN POSITIVA

Oxidación de cisteínas con formación de puentes disulfuro en proteínas inhibidoras asociadas a factores de transcripción o enzimas.

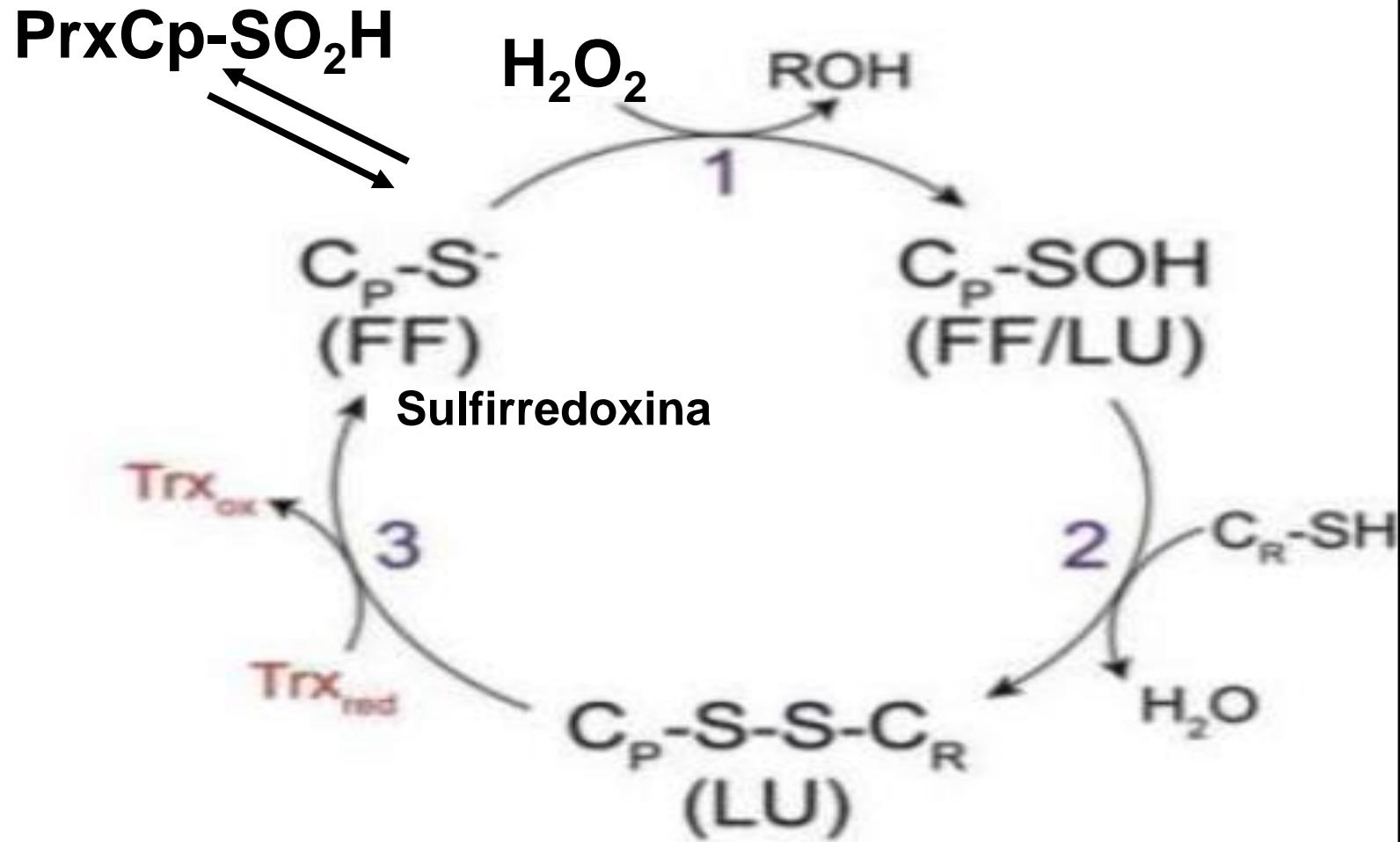
Las ERO como señales redox.



Las ERO como señales redox.



Ciclos de activación/desactivación durante la señalización redox por peroxirredoxinas.



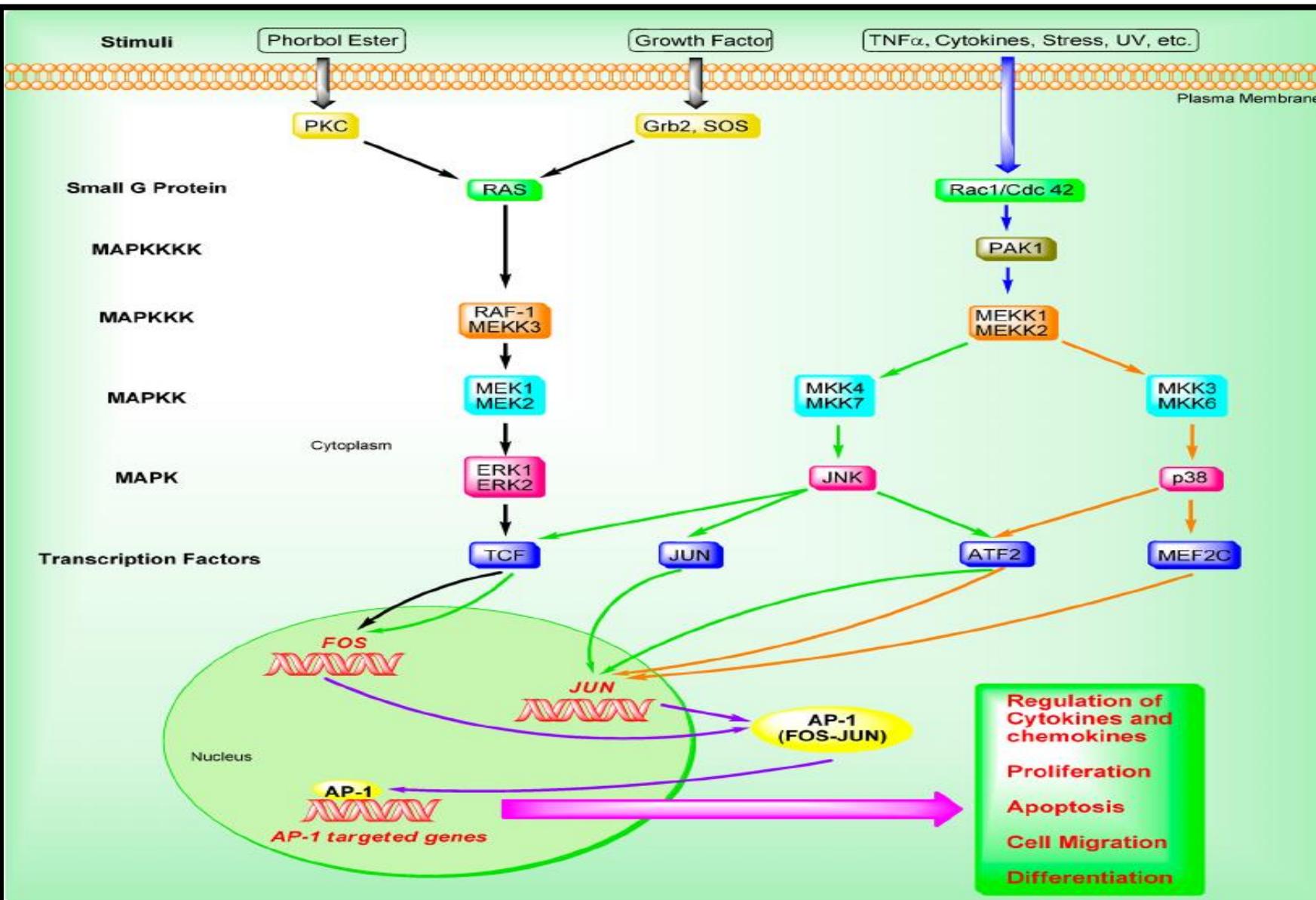
La peroxiredoxina-2 actúa como un receptor primario de H₂O₂ y un grupo SH se oxida a ácido sulfénico. En la Prx con 2 Cys, el ácido sulfénico se condensa con el tiol de la otra Cys. En las Prx típicas se forma un puente disulfuro entre las dos subunidades de la proteína. El disulfuro formado es reducido por una TrxH2, lo que recupera el estado redox del tiol.

Los residuos de cisteína pueden también hiperoxidarse mediante peróxido de hidrógeno al ácido sulfínico, lo que resulta en la inactivación de la peroxidasa. El circuito funcional lo cierran las sulfiredoxinas, capaces de reducir las peroxirredoxinas hiperoxidadas para restaurar la funcionalidad.

Los factores de transcripción como interruptores moleculares en las vías de señalización redox.

- **Factores de transcripción redox sensibles.**
 - **Proteína activadora 1 (AP1)**
 - **Factor nuclear kB (NF-kB)**
 - **El factor 2 relacionado con NF-E2 (Nrf2)**
 - **STAT1 y STAT3**

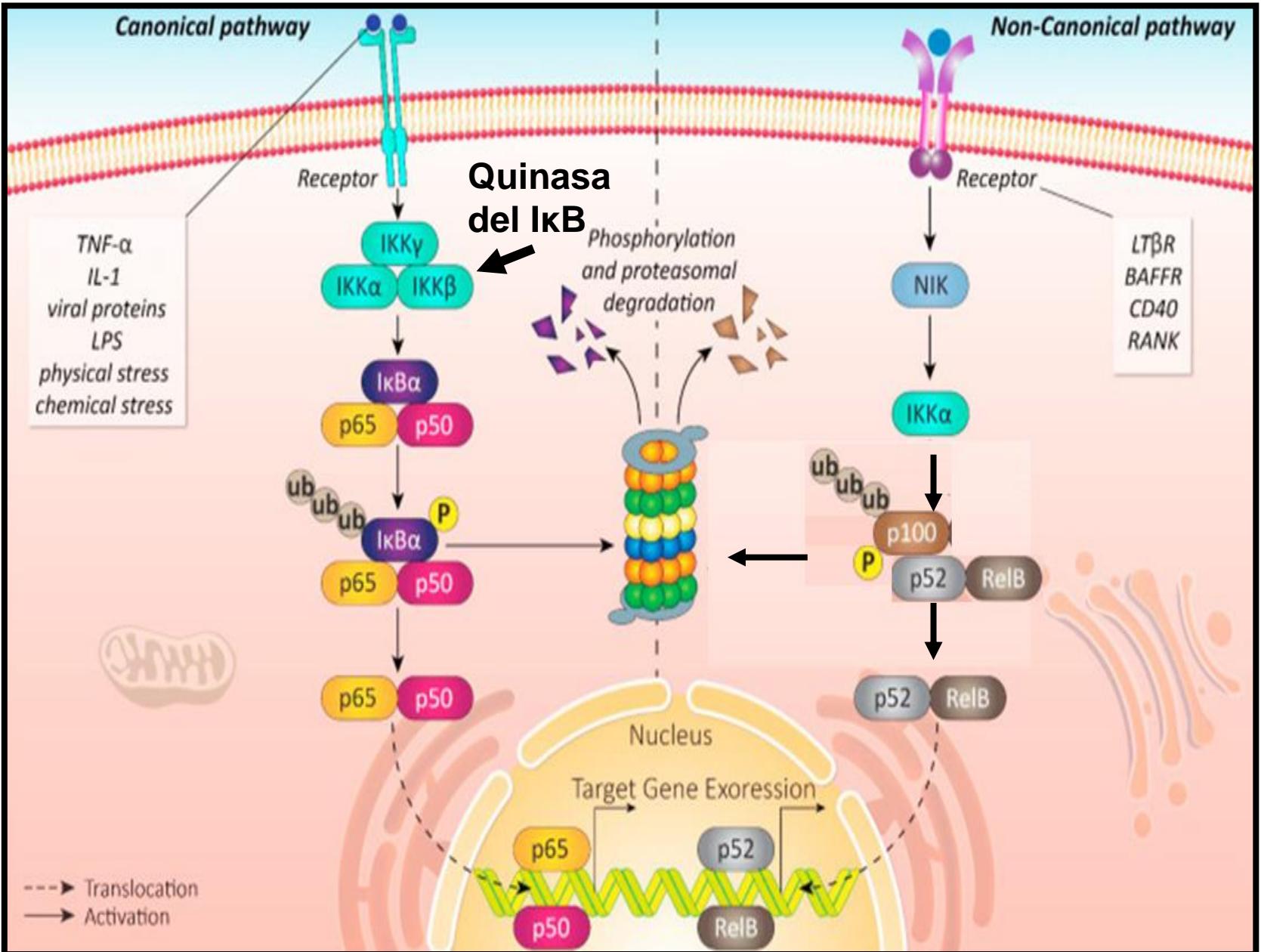
Proteína activadora 1. Activación y efectos



La modificación de la cisteína 154 en Fos o de la 272 en Jun genera la perdida de la regulación redox de AP1 y de su unión al DNA, lo que representa una regulación negativa de la actividad de AP1 por las ERO dentro del núcleo.

Entre los genes que se encuentran regulados por AP1 se destacan los que codifican para proteínas relacionadas con procesos de proliferación, reparación e inflamación.

Factor nuclear κB (NF-κB) y su activación.

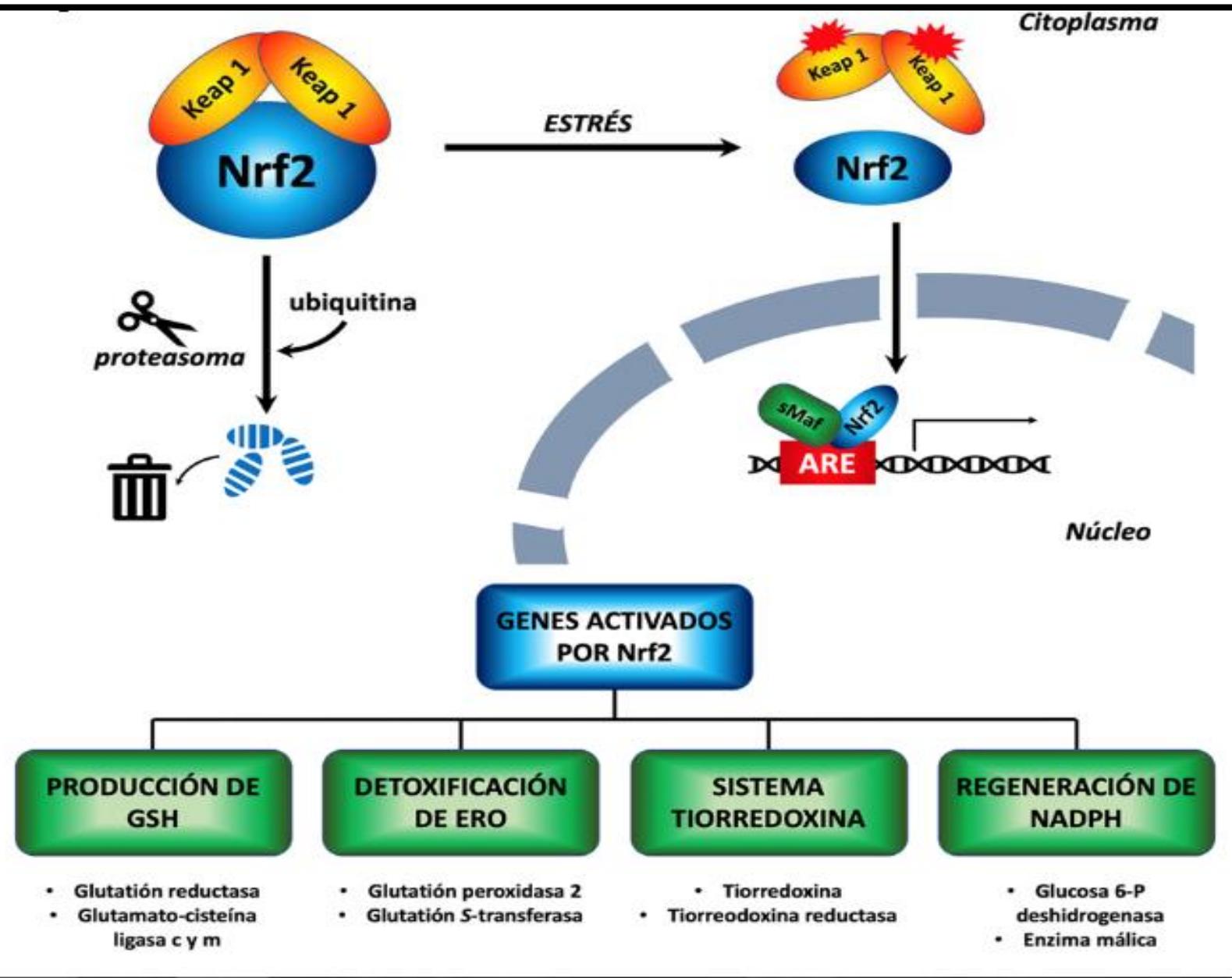


Bajo condiciones oxidantes la cisteína 62 de p50 es oxidada lo que hace que disminuya su afinidad por su secuencia en el ADN, el óxido nítrico (NO \cdot) también puede tener este efecto por nitrosilación. La activación del NF-κB induce la expresión de la iNOS,, lo que sugiere que el NO \cdot puede ser un regulador negativo en la activación del NF-κB.

Se han identificado una gran cantidad de genes que son regulados por este factor de transcripción.

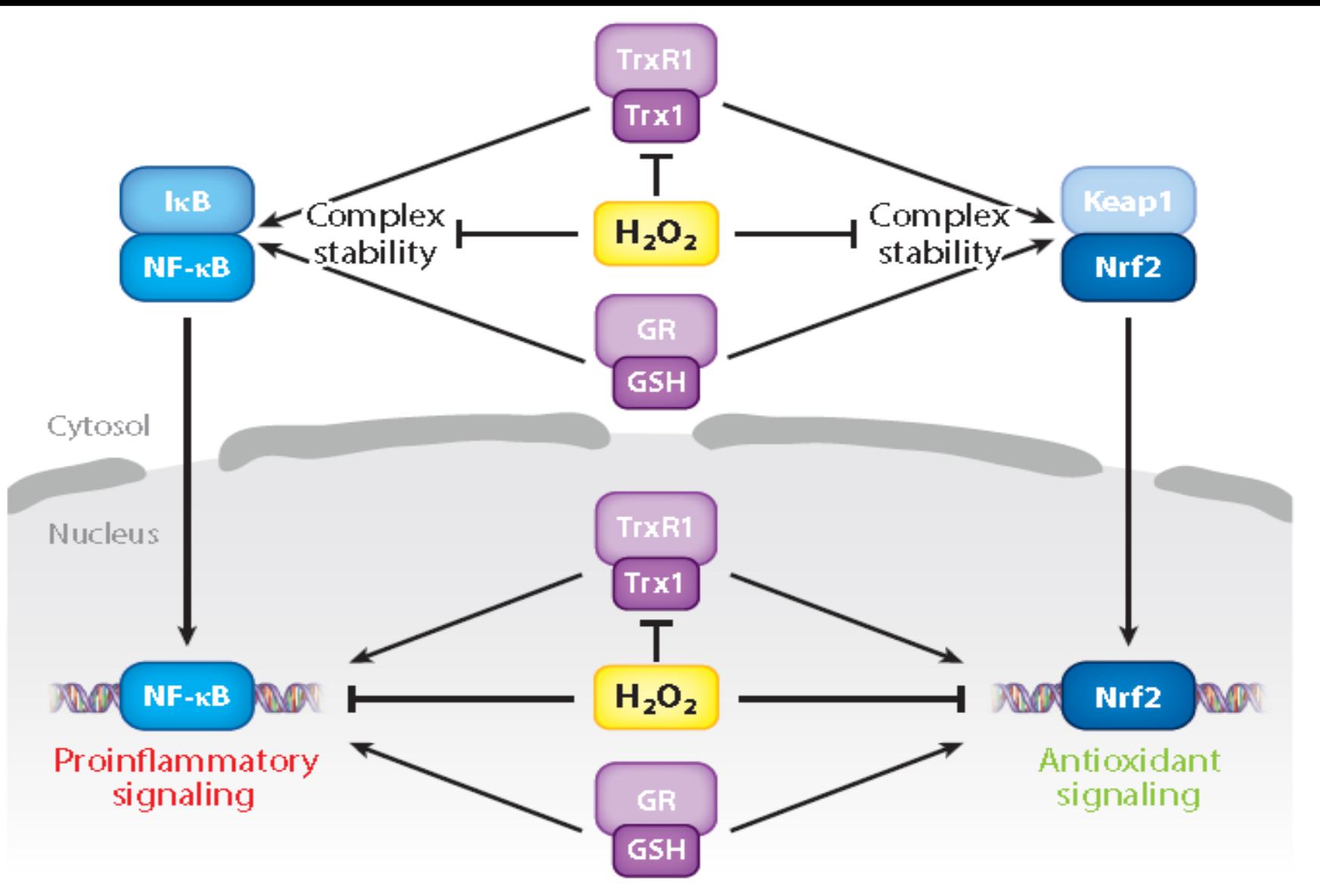
La sobreexpresión de Rac (codifica una GTPasa de la superfamilia de las Ras) induce la activación del NF-κB, y el empleo de antioxidantes disminuye esta activación.

Factor de transcripción Nrf2. Activación y acciones.



Nrf2 bajo condiciones basales se encuentra en el citoplasma unido a Keap1 que le impide su traslocación al núcleo, ya que somete a Nrf2 a una rápida ubiquitinación y degradación en condiciones sin estrés. Bajo estrés oxidativo, los residuos de cisteínas específicos de Keap1 se modifican y Keap1 pierde su capacidad de ubiquitinizar Nrf2. Nrf2 pasa al núcleo y se une a Maf para inducir la expresión de sus genes diana mediante su unión al elemento de respuesta antioxidante. La importancia de Nrf2 reside en su capacidad para controlar la expresión de varias proteínas de defensa antioxidante y de detoxificación. Se le ha dado el nombre de regulador máster de la respuesta antioxidante.

Los factores de transcripción Nrf2 y NF-κB y la regulación redox.



La tioredoxina reductasa y la glutatión reductasa mantienen la estabilidad de los complejos NF-κB/IκB y Nrf2/Keap1. El H₂O₂ citosólico conduce a la disociación de los complejos, lo que permite el transporte de NF-κB y Nrf2 a través de los poros nucleares hasta los sitios de unión del ADN. Sin embargo, la activación genética en el núcleo necesita condiciones reductoras.

Regulación redox de STAT1 y STAT3

