

SEÑALIZACIÓN REDOX EN HIPOXIA

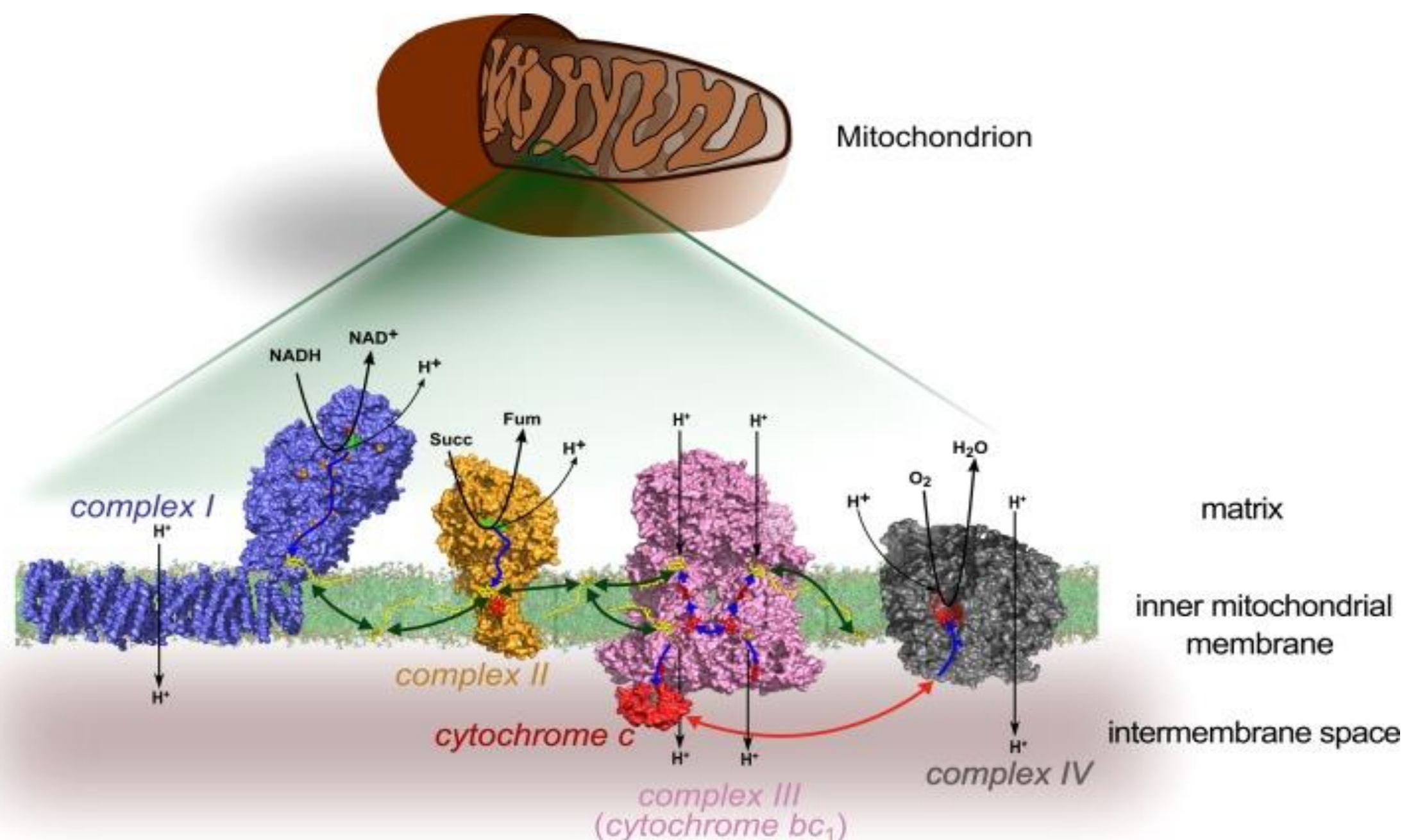
Guillermo Álvarez-Granada Zapirain



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

INTRODUCCIÓN

Sin el oxígeno, no podríamos obtener la energía que necesitamos en la cadena de transporte de electrones de la mitocondria.



Por ello, las células intentan adaptarse a estados de falta de O_2 , conocidos como **hipoxia**. En este intento de adaptación, se pueden generar las especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales pueden generar grandes daños celulares, y al organismo.

OBJETIVOS

- Revisión sobre el mecanismo de señales en hipoxia aguda mediante la producción de ROS en la mitocondria, sintetizando los últimos conocimientos.
- Estudiar la influencia del complejo I mitocondrial sobre las células del cuerpo carotideo, encargadas de la quimiorrecepción de la hipoxia, y sobre la ejecución de estímulos compensatorios por parte del organismo.

RESULTADOS

I Superóxido se dispara en los primeros minutos de hipoxia aguda

Ensayo en células BAEC donde se midió por microscopía electrónica la fluorescencia producida por la reacción del compuesto DHE con el superóxido. Las mayores cantidades de fluorescencia detectadas fueron en los primeros minutos del ensayo.

II ROS son producidas en la mitocondria

Prueba realizada en células BAEC y HUVEC en base a la fluorescencia producida por Mito-HE en el interior mitocondrial. Los resultados confirman los altos niveles de fluorescencia obtenidos en el interior de la mitocondria.

III Hipoxia aguda provoca la activación de NCLX

Con microscopía de fluorescencia se midieron los niveles de Na y Ca citosólicos en células BAEC en diferentes condiciones. Los resultados del ensayo informan que en normoxia no hay alteración pero en estados de hipoxia los niveles de Na y Ca se alteran.

IV El complejo I es necesario para la activación de NCLX

Se midió mediante microscopía de fluorescencia los niveles de Ca y Na citosólicos en hipoxia en células BAEC bajo inhibidores del complejo I y del complejo III. Los niveles solo son estables bajo inhibidores de CI, por lo que CI es el responsable.

V El cambio conformacional de CI de A-CI a D-CI es favorecido en hipoxia independientemente de NCLX

En su cambio conformacional a D-CI, CI deja expuesto el residuo Cys-39. Mediante marcaje fluorescente en hipoxia en células BAEC se midió la relación con NCLX. Los resultados nos dicen que NCLX no influye en el cambio conformacional.

VI CIII genera ROS independientemente de NCLX

Mediante microscopía de fluorescencia se midió el ROS formado en células BAEC bajo diferentes condiciones e inhibidores. En los resultados se puede observar como la producción de ROS por el complejo III es independiente de NCLX

VII Bloquear el flujo de Na^+ hacia la matriz mitocondrial afecta a las respuestas a largo plazo ante la hipoxia

Se midió la estabilización de HIF por Western-Blot en células BAEC y HUVEC bajo diferentes condiciones. Los resultados nos informan que la inhibición del flujo de Na inhibe las respuestas a largo plazo

VIII Animales con inactivación de CI no presentan reflejos fisiológicos ante la hipoxia

Se estudió en ratones la ejecución de hiperventilación en hipoxia aguda con el complejo I alterado. Como resultado se observó que los ratones alterados no producían hiperventilación.

CONCLUSIONES

El superóxido es producido en la mitocondria en hipoxia y su liberación es máxima en los primeros 15 minutos

El complejo III es el principal productor de ROS

La hipoxia aguda provoca la activación de NCLX, y éste necesita del complejo I para activarse

La inhibición de la entrada de Na a la matriz inhibe las respuestas a largo plazo

La inactivación del complejo I abole el reflejo de hiperventilación en ratones

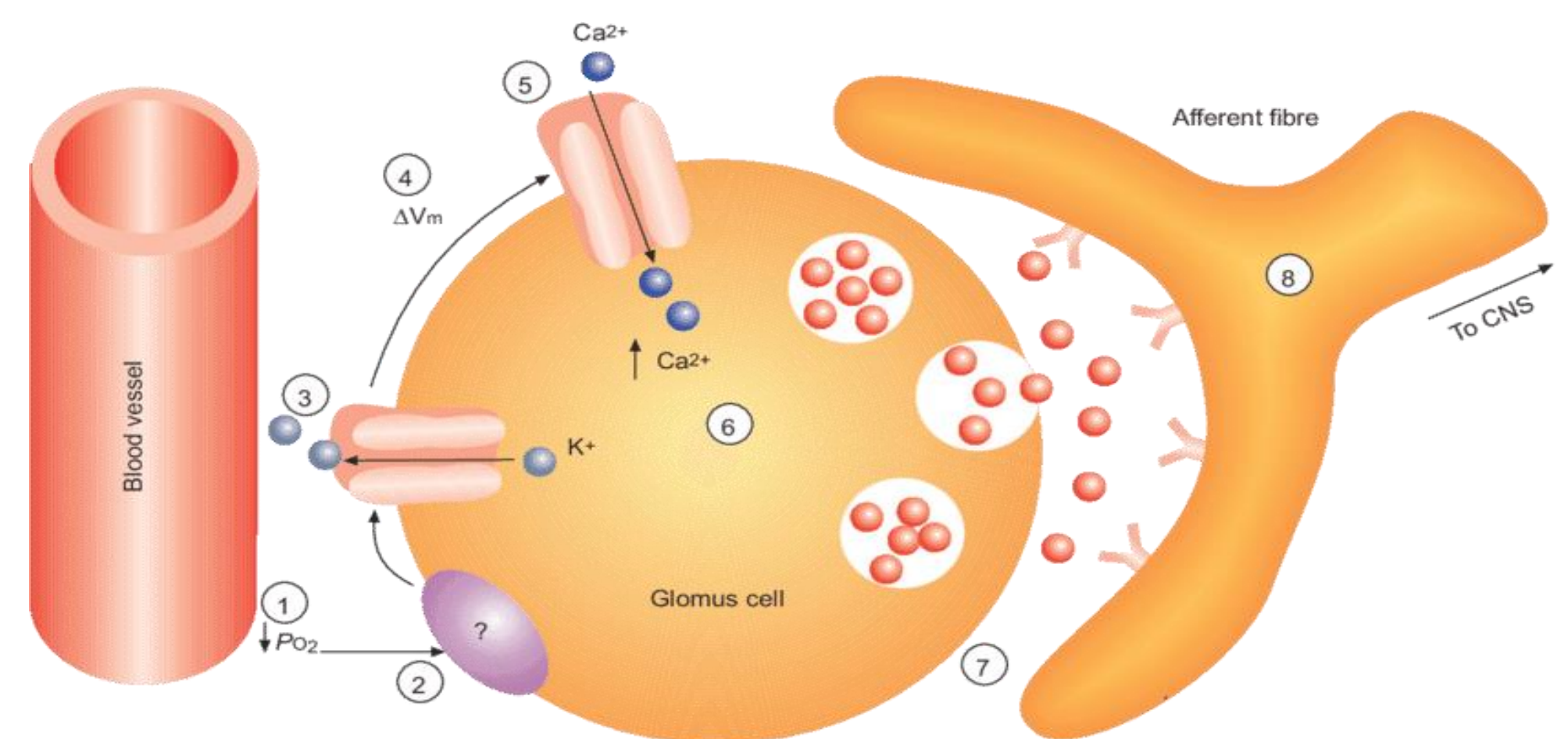
La hipoxia se puede producir en situaciones fisiológicas o en diversas enfermedades, por lo que el estudio del complejo I y la quimiorrecepción de oxígeno puede ser de utilidad para la medicina.

BIBLIOGRAFÍA



Existen respuestas ante la **hipoxia prolongada**, mediadas por HIF, que permite a la células de inducción de genes ante la hipoxia como el cambio hacia un metabolismo anaeróbico, varías el número de eritrocitos o disminuir las necesidades de oxígeno, entre otros.

Existe más controversia en las respuestas ante la **hipoxia aguda**. El papel del transportador NCLX, el cambio conformacional del complejo I o la producción de ROS mediada por el complejo III, son tema de discusión científica hoy en día.



Por último, recalcar las **respuestas fisiológicas** que realizan las células del cuerpo carotideo, principalmente quimiorreceptor de la presión parcial de oxígeno, como la hiperventilación en respuesta a la hipoxia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de artículos científicos consultados en bases de datos electrónicas como:



ScienceDirect®



bioRxiv
beta
THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY