



Memoria del 47º Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Homeostasis redox.

Redox homeostasis.

del Arenal Mena, Irene Patricia*¹; Guevara-Flores, Alberto¹ y Martínez-González, José de Jesús¹.

1. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM.

*Correspondencia. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, Avenida Universidad 3000, Col. Copilco, Coyoacán, CDMX, CP 04510 Tel. +52 (55) 5623-2169, darenal@bq.unam.mx

Resumen

El mantenimiento de la homeostasis redox en los seres vivos es fundamental para evitar el daño que producen las especies reactivas del oxígeno (ERO) o del nitrógeno (ERN) y que ocasionan la pérdida del equilibrio entre moléculas reductoras y moléculas oxidantes originando un estrés oxidante relacionado con la aparición de múltiples enfermedades. Para evitarlo las células tienen sistemas antioxidantes que transfieren electrones a los radicales y los neutralizan y evitar así el daño a las macromoléculas biológicas resultante de oxidación.

Un aminoácido fundamental en la mayoría de estos sistemas es la cisteína, debido a que tiene un grupo tiol que puede transitar reversiblemente entre su forma reducida (R-SH) y su forma oxidada (R-S-S-R). La cisteína se encuentra importantemente en todos los componentes de los sistemas antioxidantes entre estos están: los tioles de bajo peso molecular, los tioles proteicos y en las enzimas encargadas de la transferencia de electrones. La participación de estos componentes en la S-tiolación, como un mecanismo de protección en las proteínas de la oxidación es también discutido.

En este trabajo se presentan algunos de las especies reactivas más abundantes en los seres vivos y su función en la transducción de señales.

Palabras claves: Cisteína, glutatión, redoxinas, estrés oxidante, sistemas antioxidantes.

Abstract

Redox homeostasis maintenance is fundamental for living organisms to prevent the damage that reactive oxygen or nitrogen species (ERO and ERN) cause by disrupting the balance between reduced and oxidized molecules in the cell. This disruption leads to oxidative stress, which has been implicated in the onset of multiple diseases. To prevent oxidative stress, cells utilize antioxidant systems whereby electrons are transferred to reactive species neutralizing them to prevent oxidative damage to biological macromolecules.

The majority of these antioxidant pathways require the amino acid cysteine, which harbors a thiol group and may thus reversibly transition between a reduced (R-SH) and oxidized state (R-S-S-R). It is not surprising then, that cysteine plays a central role in multiple components of antioxidant systems, including low molecular weight thiols, protein thiols, and the enzymes that transfer electrons. In this review, we discuss the role of these components in S-thiolation as a mechanism for protein protection against oxidation.

We also discuss some reactive species and their function in signal transduction.

Keywords: Cysteine, glutathione, redoxins, oxidative stress, antioxidant systems.

Homeostasis

Un requisito para la existencia de vida es el mantenimiento de condiciones estables al interior de las células y de los organismos, evitando los efectos que produce la variación de las condiciones externas del medio que las/los rodea. A este proceso se le denomina *homeostasis* (derivado de las palabras griegas *homeo* = similar o igual, y *stasis*= posición) y conlleva la capacidad para detectar cambios en los organismos y controlarlos, regulando su medio interno para mantener las concentraciones adecuadas de iones, gases y nutrientes; así como la regulación de la temperatura, el metabolismo e inclusive, su morfología. La pérdida de la homeostasis da lugar a enfermedad.

Homeostasis redox

En general el ambiente intracelular es reducido, sin embargo, en algunos compartimientos celulares puede ser oxidado y debe por tanto ser finamente regulado. Los mecanismos encaminados al mantenimiento de la *homeostasis redox* consisten básicamente en mantener un punto medio entre los procesos de oxidación y reducción; un equilibrio que evite oxidaciones no requeridas. Durante la oxidación, son las mismas moléculas electrofílicas las que inducen el regreso al equilibrio y sólo si este se pierde se produce un estado denominado estrés oxidante muy relacionado con inflamación, envejecimiento y diversas enfermedades (1,2).

La presencia de oxidantes -o las reacciones que los producen- son limitadas por los mecanismos de defensa del organismo; para ello existen diversos mecanismos antioxidantes que pueden ser de tipo enzimáticos o no enzimáticos, que permiten eliminar o detener el daño con el fin de prevenir enfermedades (3,4).

Modificadores de la homeostasis redox: Radicales libres.

Se denomina *radicales libres* (RL) a los átomos o moléculas con electrones desapareados lo que determina que sean muy inestables y reactivos, pueden ser derivados del oxígeno y se denominan especies reactivas de oxígeno (ERO) o del nitrógeno (ERN) (5). Éstas pueden ser producidas de forma natural como resultado de la vida aerobia, como consecuencia de algunas reacciones enzimáticas o bien, pueden aumentar su concentración en la célula por causas físicas, como radiaciones o alteraciones químicas producidas por la exposición a xenobióticos (contaminantes, drogas), entre otros (6).

Las funciones biológicas de los radicales libres más reconocibles en organismos superiores, son como agentes microbicidas (1) y como moléculas señaladoras (7); lo primero se produce para destruir organismos patógenos y lo segundo, por su capacidad para funcionar como segundos mensajeros o moléculas efectoras, regulando con ello la expresión génica. En estas situaciones su producción está finamente controlada ya que en un exceso, los radicales libres pueden dañar a las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Es por tanto que el significado biológico y la relevancia de los RL dependerá de su concentración, relacionada en última instancia con la velocidad de su producción y la velocidad de su depuración.

Los siguientes son los principales radicales libres que participan en las funciones arriba mencionadas (Figura 1).

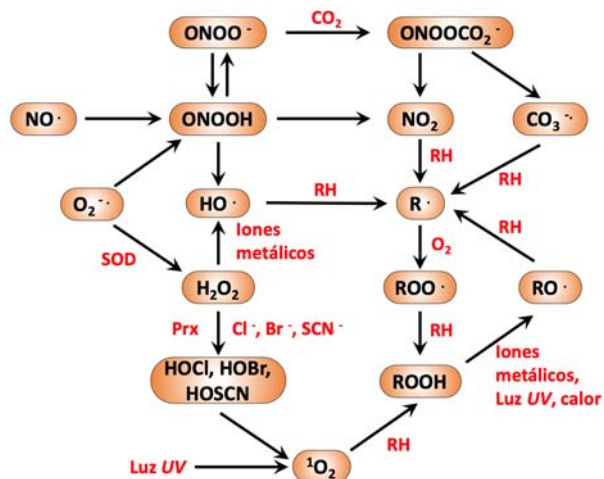


Figura 1. Especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Se indican las reacciones o factores que los originan. *Abreviaturas:* NO· oxido nítrico, ONOO· peroxinitrito, ONOOH ácido peroxinitroso, ONOOCO2· nitrosoperoxicarbonato, NO2· radical ácido nítrico, CO3·- radical carbonato, O2·- anión superóxido, HO· radical hidroxilo, R· radical, RH RO·- radical alcoxilo, ROO· radical piróxilo, ROOH hidroperóxido, ¹O₂ singulete de oxígeno, HOCl ácido hipocloroso, HOBr ácido hipobromoso, HOSCN ácido hipotiocianoso.

Anión Superóxido (O₂·-)

Este radical se genera continuamente en la mayoría de los organismos aerobios, como resultado de la reducción incompleta del O₂ que es el aceptor terminal de electrones en la cadena de transporte de electrones (CTE) dentro de la mitocondria. Otros sitios en donde se produce es a nivel del citocromo P450 (8), en el retículo endoplásmico (RE) y en la membrana plasmática mediante el sistema de NADPH oxidasa (NOXs) el cual participa como una respuesta

para eliminar microbios (9). De 1 a 3% del oxígeno disponible se reduce a O_2^- y éste es rápidamente dismutado a peróxido de hidrógeno (H_2O_2), mediante isoformas de la superóxido dismutasa (SOD) (10), aunque también, existe una dismutación química.

Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)

Adicionalmente a su formación por la dismutación del O_2^- , el H_2O_2 se produce por otras oxidasas (6). La célula lo produce y su cantidad y permanencia son procesos muy regulados; es el sustrato de múltiples enzimas que facilitan su degradación. La importancia de mantener regulada la concentración del peróxido de hidrógeno radica en su capacidad para funcionar como segundo mensajero (11).

El H_2O_2 al reaccionar con Fe^{2+} produce el radical hidroxilo y es por esta razón, que aunque esta molécula no sea un radical, se engloba en esta categoría debido a que puede generar radicales. Finalmente, su baja reactividad (comparada contra un verdadero radical) es una de las razones por lo que funciona como un mensajero en la transducción de mensajes.

Radical hidroxilo ($HO\cdot$)

Se forma al descomponerse el H_2O_2 en presencia de Fe^{2+} o Cu^{2+} por la reacción de Fenton o de la molécula O_2^- las cuales pueden donar un electrón para la ruptura del enlace entre los átomos de O_2 o por la exposición del agua a radiación de alta energía. Este radical abstrae hidrógenos de metilenos de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares y genera lipoperóxidos (LOOH) (6), cuando el hidrógeno se extrae de un aminoácido, se genera un radical peróxido proteico (P-COO).

Ácidos hipohalogenados

La generación de ácidos hipohalogenosos como el ácido hipocloroso (HOCl) y ácido hipobromoso (HOBr) se da a través de la condensación de un halógeno (cloro y en menor medida bromo) con H_2O_2 en presencia de hemoproteínas como la mieloperoxidasa (MPO). De éstos, el ácido HOCl es el compuesto más oxidante que generan los neutrófilos contra patógenos, debido a que este compuesto es más reactivo que el peróxido de hidrógeno, es mejor microbicida (9).

Óxido nítrico ($NO\cdot$)

Es generado a partir de L-arginina, O_2 y NADPH por la óxido nítrico sintasa (NOS); es un regulador

vascular y también un segundo mensajero que se forma en concentraciones nanomolares. Sin embargo, en sitios en donde hay inflamación, puede alcanzar concentraciones micromolares por acción de los macrófagos. Aunque, se ha reportado que es una molécula mucho más versátil de lo que uno creía, porque interviene en diferentes procesos tanto fisiológicos como patológicos (12).

Peroxinitrito ($ONOO\cdot$)

El peroxinitrito es una especie reactiva de nitrógeno que se genera por la condensación del óxido nítrico con el anión superóxido; es un oxidante muy reactivo que puede generar otros radicales libres de uno y dos electrones ($HO\cdot$ y $\cdot NO_2$). Su reactividad es modulada por CO_2 generando nitrosoperoxocarbonato ($ONOOCO_2\cdot$) que se rompe homolíticamente en los radicales carbonato y ácido nítrico ($\cdot CO_3$ y $\cdot NO_2$) ambos difusibles (13).

Oxidación y formación de disulfuros mixtos

Los radicales libres antes mencionados producen un daño importante a nivel de lípidos generan lipoperoxidación, en los ácidos nucleicos producen mutaciones y en las proteínas un daño oxidativo extenso.

Un aminoácido central en la homeostasis redox es la cisteína, el cual presenta un grupo tiol (-SH). Cuando este grupo pierde un protón genera al ion tiolato ($-S^-$), que es altamente reactivo debido a su carácter nucleofílico. La desprotonación del grupo tiol de la cisteína libre ocurre a un pH de ~8.5 sin embargo, el estado en el cual se encuentre presente en las proteínas (tiol o tiolato) no sólo dependerá del pH del medio que rodea a dicha proteína sino también al microambiente generado por los residuos que rodeen al tiol de la cisteína (14). Adicionalmente ese grupo tiene diferentes estados de oxidación reversibles: a ácido sulfénico (-SOH) y a disulfuro (-S-S-) (Figura 2); esto le permite participar en muchos aspectos estructurales y funcionales de las proteínas. Sin embargo, cuando la oxidación es mayor y se forman ácido sulfínico (-SO₂H), o sulfónico (-SO₃H) y las proteínas pueden dañarse irreversiblemente (15) (Figura 2). Las proteínas modificadas deben ser reparadas o eliminadas. Si esto no ocurre, el daño producido da lugar a procesos de envejecimiento y muerte celular, además de la aparición de múltiples enfermedades. Uno de los mecanismos para evitar la sobre-oxidación de los residuos de cisteína es la formación de disulfuros mixtos entre tioles proteicos (P-SH) y tioles de moléculas de bajo peso molecular. A este proceso se denomina S-tiolación y sirve como

un mecanismo de protección de las proteínas cuando la célula se encuentra en condiciones oxidantes (14). Algunos de los tioles pequeños que se unen son por ejemplo: a) el glutatión (GSH); dando lugar a proteínas glutatióniladas (P-SS-G) (16), b) la cisteína,

lo que da origen a proteínas cisteiniladas (P-SS-Cys) (17) y también la bacillitiolación (18). La S-tiolación se revierte cuando las condiciones reductoras se restablecen y los residuos proteicos de cisteína regeneran sus grupos tiol.

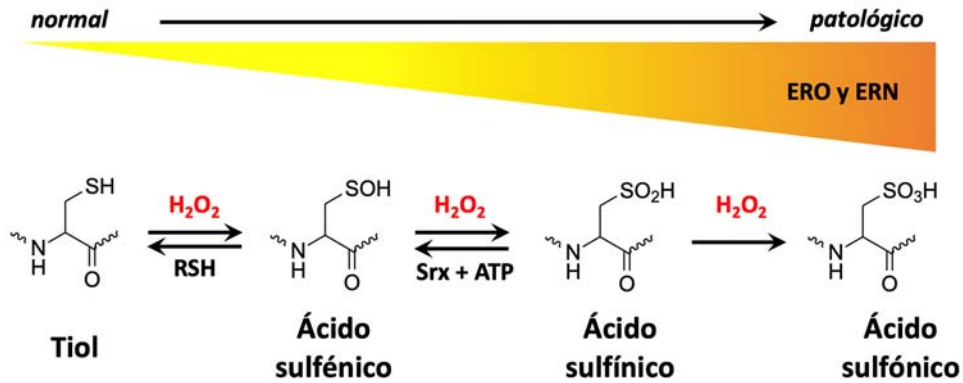


Figura 2. Oxidación del grupo tiol. Efecto de las condiciones oxidantes producidas por ROS o RNS en el grupo tiol de la cisteína. En condiciones patológicas ese grupo se oxida a formas no reversibles. *Abreviaturas:* RSH tiol, Srx sulfiredoxinas.

La transición reversible de tiol a disulfuro de los residuos de cisteína de las proteínas puede ser utilizado como mecanismo de regulación postraduccional de procesos celulares, participando tanto en la modulación de actividad de las enzimas como en la interacción proteína-proteína; por lo que funcionalmente dichos mecanismos son equiparables a la señalización mediada por fosforilación y desfosforilación.

Sistemas antioxidantes

Generalmente, los sistemas antioxidantes dependientes de tioles están basados en el tránsito reversible de la cisteína entre su forma tiol y la forma disulfuro; por lo que es común que este aminoácido

este presente en todos los componentes de dichos sistemas. Adicionalmente, en algunas proteínas es posible encontrar la presencia de un residuo de selenocisteína sustituyendo a la cisteína debido a la capacidad del átomo de selenio de presentar los mismos estados de oxidación que el átomo de azufre (15).

Su función protectora principal es la de mantener el equilibrio redox aunque también sirven, en el caso de organismos patógenos, para defenderse de los RL que el hospedero produce al inicio y durante el proceso inflamatorio ocasionado por la infección (2).

En general un sistema antioxidante consta de al menos tres elementos (5) (Figura 3):

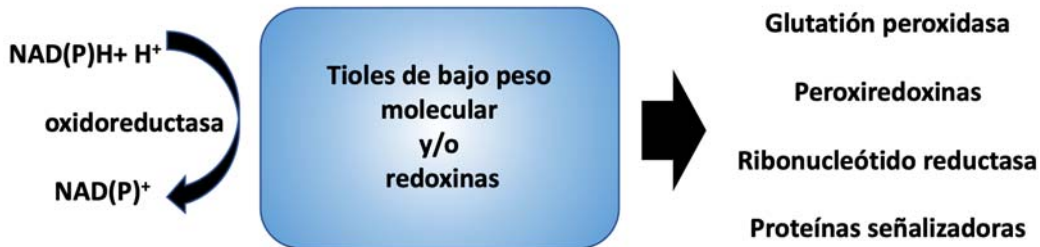


Figura 3. Esquema general de los sistemas antioxidantes y algunas de sus funciones. Los sistemas antioxidantes tienen una oxidoreductasa que transfiere los electrones generalmente del NADPH a moléculas intermediarias (tioles pequeños o redoxinas) que llegan finalmente a proteínas encargadas de la eliminación de moléculas oxidantes (GPx y Prx), la involucrada en la síntesis de desoxirribonucleótidos (Ribonucleótido Reductasa) o en la transducción de señales.

1. Tioles pequeños (moléculas de bajo peso molecular) y tioles proteicos (redoxina).
2. Una oxidorreductasa que transfiere los electrones de la molécula donadora (generalmente NADPH) al disulfuro de una molécula aceptora (tiol pequeño o proteico).
3. Una enzima con actividad de peroxidasa (Px) que participa en la transferencia de electrones entre un tiol (o una redoxina) a una molécula oxidante como el H_2O_2 .

En la mayoría de los sistemas antioxidantes el tiol pequeño (que previamente es reducido por una tiol-oxidorreductasa) transfiere directamente sus electrones a una peroxidasa, la cual se encarga en última instancia de la reducción de peróxidos; o bien, el tiol puede transferir sus electrones a una redoxina o a otra/s proteínas (como en el caso del sistema glutatión) (19). En otros sistemas la tiol-oxidorreductasa transfiere los electrones directamente a su correspondiente redoxina la cual es la encargada de actuar directamente como donadora de electrones a otras proteínas o tioles pequeños (como es el caso del sistema tioredoxina) (Figura 4).

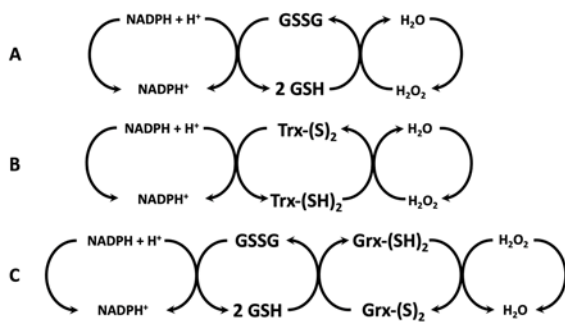


Figura 4. Esquema de los sistemas glutatión y el sistema tioredoxina. El NADPH el donador inicial de electrones que los dona a un tiol de bajo peso molecular (A), o directamente a una redoxina (B) o indirectamente a una redoxina a través de un tiol pequeño (C). Estas reacciones son catalizadas por reductasas específicas. Estos tioles son oxidados cuando donan sus electrones como se indica en la figura 6 y son nuevamente reciclados.

En general la presencia de: *a*) una reductasa que dona electrones a *b*) su sustrato y *c*) una enzima que lo oxida se denomina como sistema. Es interesante notar que mientras que algunos sistemas están ampliamente distribuidas en los seres vivos, otros sólo se han descrito en ciertos organismos (20).

Tioles pequeños y tioles proteicos

Los tioles proteicos o no-proteicos tienen un papel crítico en el mantenimiento del ambiente reducido

intracelular, son moléculas o proteínas de bajo peso molecular que se reciclan entre sus formas reducida y oxidada (21) (Figura 5). Los sistemas antioxidantes reciben su nombre con base al tiol que presentan.

Tioles pequeños

En condiciones oxidantes, estos tioles forman disulfuros intramoleculares entre los residuos de cisteína (como en el caso del tripanotión), intermoleculares (como en el caso del glutatión) o mixtos, al formarse enlaces disulfuro reversibles con tioles de origen proteico (Figura 6). Como se mencionó anteriormente, la formación de estos disulfuros mixtos puede proteger a los tioles de las proteínas de la sobre-oxidación, o pueden regular la actividad de dicha proteína o funcionar como un marcaje de señalización redox al activar de factores de transcripción (22) (Figura 3).

a) Cisteína (CySH)

La cisteína es uno de los aminoácidos menos abundantes de las proteínas. Estructuralmente esta muy conservada entre los dominios de la vida, pero funcionalmente es el más diverso en cuanto a su reactividad química debido a la presencia de un grupo tiol en su cadena lateral (15). En el caso de bacterias como *S. aureus* y *B. subtilis* es el principal tiol de bajo peso molecular que participa directamente como antioxidante (17).

Por otro lado, la cisteína como componente de las proteínas, participa en diversos procesos catalíticos cuando está presente en el sitio activo de las enzimas, que se benefician de la alta reactividad de su forma tiolato. De igual manera, participa en el correcto plegamiento de proteínas que ocurre en el RER ya que el estado redox oxidante de este compartimento celular permite que se forman ahí disulfuros requeridos para el plegamiento de una proteína (23).

b) Glutatión (GSH)

El GSH es el tiol de bajo peso molecular más abundante en las células de la mayoría de los organismos, es un tripéptido que se sintetiza a partir de cisteína (Cys) y-glutamato (Glu) y que por acción de la γ -glutamyl-cisteína sintetasa (γ -ECS), se forma la γ -glutamylcisteína (γ -EC); posteriormente, la glutatión sintetasa (GS) une glicina (Gly), para formar GSH (24). Puede estar presente en su forma reducida (GSH) y oxidada (disulfuro de glutatión, GSSG) (Figura 6) y la relación entre estas dos formas es un indicador del estado redox de la célula. Esta relación (GSH/GSSG que es generalmente de 100/1

en el citoplasma de las células de mamífero) puede variar entre los diferentes compartimentos celulares, así como entre distintos linajes celulares e incluso, puede variar en función del estado metabólico de la célula (división, diferenciación, senescencia, apoptosis, entre otros) (25).

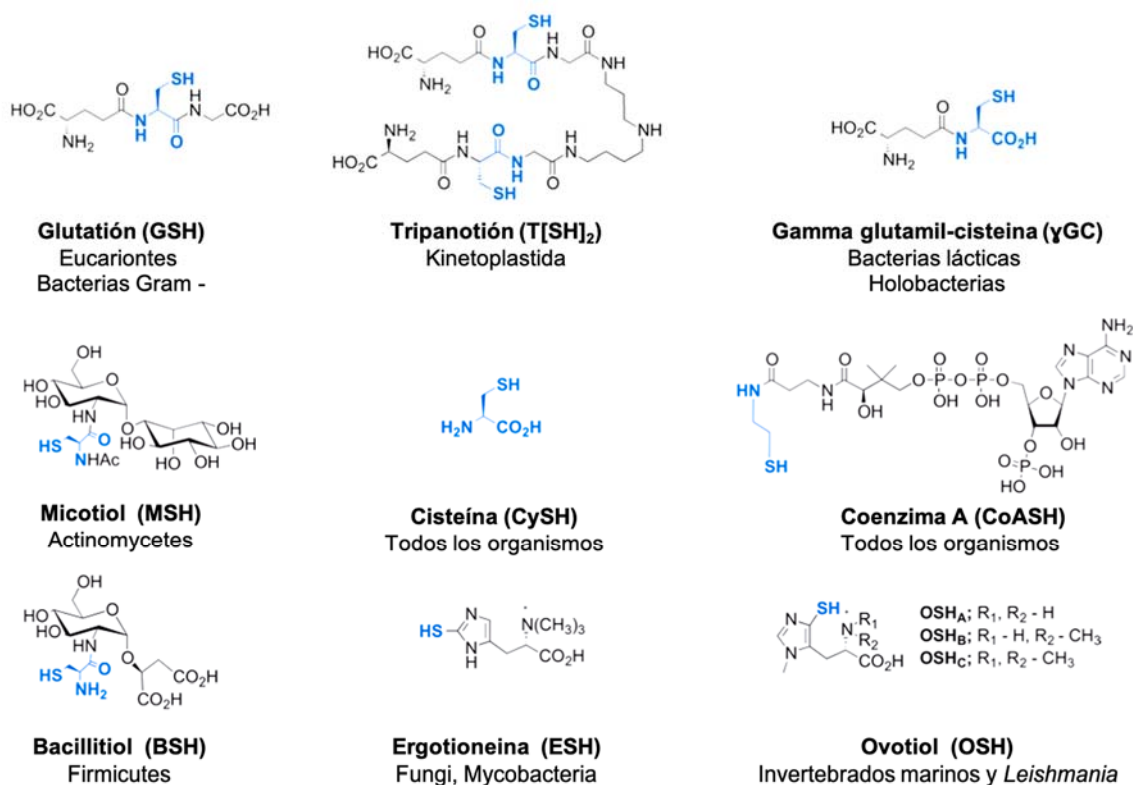


Figura 5. Tioles de bajo peso molecular. Estructura de algunos de los tioles pequeños y los organismos en los que se han descrito (modificada de referencia 22).

Adicionalmente al mantenimiento del estado redox, el GSH tiene múltiples funciones como pueden ser: a) en la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas; b) en el almacenamiento y transporte de cisteína; c) en la regulación de la expresión génica, en la función de la mitocondria, la proliferación celular y la apoptosis, entre varias más. Como consecuencia de esto, su concentración en las células se encuentra entre 1-10 mM (24).

Finalmente, la función del GSH puede ser sustituida por otros tioles en algunos organismos específicos.

c) Tripanoti6n (TSH)

En *T. cruzi*, el tripanoti6n es sintetizado mediante la tripanoti6n sintetasa (TryS) que utiliza dos moléculas de GSH y una de espermidina (Spd) para formar T(SH)₂. En los Kinetoplastida, la Spd se sintetiza a partir de putrescina (Put) y S-adenosilmetionina descarboxilada (dSAM) por la

acción de la espermidina sintasa (SpdS), o bien se transporta desde el medio extracelular por transportadores de alta afinidad (26).

d) Ovotiol (OSH)

El ovotiol A es químicamente una tio-histidina abundante en algunos invertebrados marinos, microalgas y proteobacterias. Descrito por primera vez en huevos de erizo -de ahí su nombre- ha sido poco estudiado (27). Esta mercapto-histidina puede tener derivados con uno o dos grupos metilo en el grupo amino del aminoácido: el ovotiol B y el C, respectivamente. Participa en la reducción del H₂O₂ formándose el disulfuro (OSSO) (Figura 6) que es reducido por una reductasa específica. Algunos resultados sugieren que también puede ser reducido directamente por la tiorredoxina reductasa (TrxR) o el GSH (28).

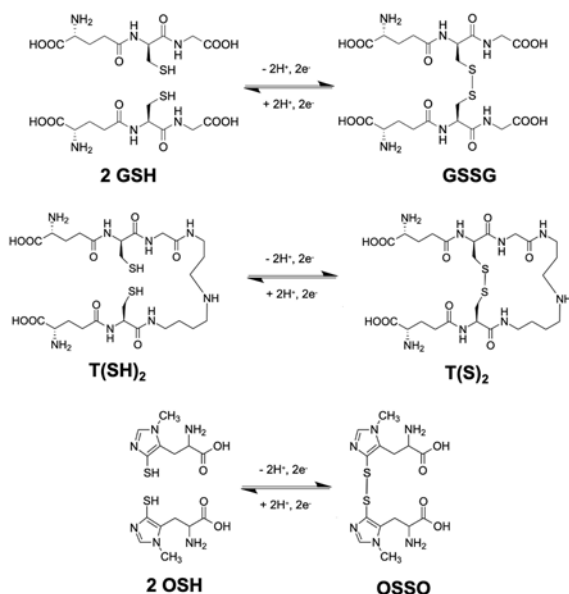


Figura 6. Interconversión de las formas reducida y oxidada de algunos tioles pequeños. Se ilustran las formas reducida y oxidada del glutatión (GSH/GSSG), ovotiol (OSH/OSSO) y tripanotión (T(SH)₂/T(S)₂), respectivamente. En el caso del tripanotión, el puente disulfuro es intramolecular en tanto que GSH y OSH forman disulfuros intermoleculares.

e) Bacillitiol (BSH)

El bacillitiol (BSH) es un tiol de 398 Da, constituido por cisteína, glucosamina y ácido málico (Cys-GlcN-mal) que puede formar complejos S-proteicos (bacili-tiolación) protegiendo en la detoxificación de moléculas electrofílicas. Es el principal tiol en varias bacterias de los géneros *Bacillus*, *Clostridia*, *Erysipelotrichia* y *S. aureus*, aunque adicionalmente tienen otros tioles pequeños (18,21).

Al parecer, su principal función es como quelante de metales (29).

f) Micotiol (MSH)

El micotiol (MSH) está constituido por un residuo de cisteína acetilado en su grupo amino y unido a glucosamina e inositol (AcCys-GlcN-Ins). Se encuentra en concentraciones milimolares en actinomicetos en donde suple al GSH. Es estructuralmente similar a BSH (30,31).

g) Ergotioneina (EGT)

Este tiol se encuentra en algunas bacterias y hongos, en *Micobacterium* tiene una función protectora cuando el hospedero se defiende produciendo RL. Químicamente es un derivado de una betaína de histidina con un átomo de azufre unido en

el anillo de imidazol en la posición 2 (32). No se ha descrito una reductasa específica para reciclar este tiol, que es relativamente resistente a la oxidación (33).

En los organismos pueden existir varios de los tioles aquí descritos e inclusive algunos en concentraciones similares, aunque las estructuras de algunos son muy diferentes. Esto -se especula- que puede estar relacionados con el reconocimiento y función de las proteínas.

Adicionalmente a los tioles pequeños aquí descritos se conoce la existencia de otros (γ -glutamil-cisteína, coenzima A, ácido lipóico, etc) que pueden formar disulfuros mixtos con proteínas e inclusive tener una función antioxidante (22). Sin embargo, este trabajo se centra en aquéllos de los que se tiene más información dentro de un contexto de sistema antioxidante del cual forman parte. Otro aspecto que se consideró es el hecho algunos son característicos de ciertos organismos, en tanto que otros tienen una amplia distribución en los seres vivos (GSH).

Las moléculas biológicas; lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, están inevitablemente expuestas a los oxidantes arriba mencionados. La sobreproducción de estos, o una falla en su depuración afectan a la homeostasis redox produciendo un estrés oxidante. Sin embargo, la producción limitada de oxidantes es también benéfica e incluso cuando se induce su formación para el tratamiento de algunas enfermedades como la radiación o el uso de algunas drogas (doxorubicina etc.).

Tioles proteicos (redoxinas)

Las redoxinas tienen una amplia distribución en la célula y pueden estar en el núcleo, citosol, mitocondria, RER (en el caso de la proteína disulfuro isomerasa, PDI) e inclusive, extracelularmente. Generalmente tienen la misma distribución de los tioles pequeños o de las tiol-oxidoreductasas que las reducen.

En general, son proteínas monoméricas pequeñas (con un peso molecular entre 12-20 KDa) con un motivo estructural CXXC en su sitio catalítico, que transita entre la forma reducida (cuando reciben electrones a través de reductasas específicas) y la forma oxidada (cuando donan sus electrones a otros disulfuros). Debido a que varias de estas proteínas presentan el plegamiento tipo tioredoxina (Trx) (constituido por 5 cadenas β y 4 hélices- α), son agrupadas en la superfamilia tioredoxina, que incluye

a la triparedoxina (TXN), la plasmoredoxina (Plrx) y PDI, entre otras (34) (Figura 7).

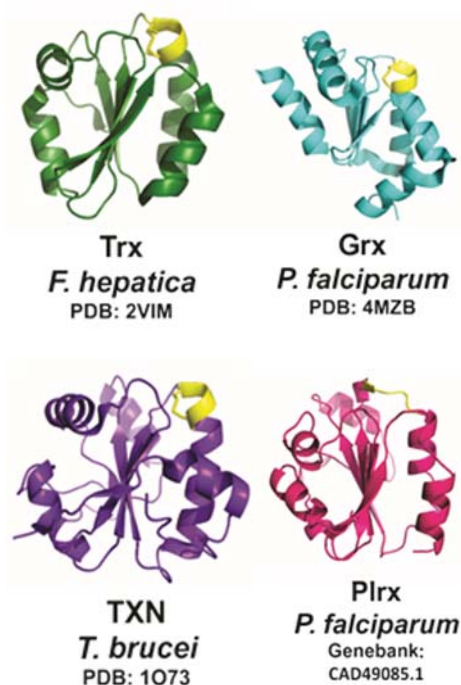


Figura 7. Estructura de redoxinas. Redoxinas con plegamiento tipo tiorredoxina (Trx), glutaredoxina (Grx), triparedoxina (TXN) y plasmoredoxina (Plrx).

La glutaredoxina (Grx) y la tiorredoxina (Trx), son dos proteínas con actividad de oxidoreductasa que tienen una amplia distribución entre los seres vivos, en tanto que otras redoxinas son más específicas, como la micorredoxina descrita en hongos y las baciliorredoxinas (A y B) reportadas en bacterias. Estas redoxinas, -con excepción de la Trx, son reducidas por sus respectivos tioles pequeños (GSH, micotiol ó bacillitiol) para que, posteriormente estos electrones sean utilizados para reducir los disulfuros mixtos de proteínas glutatiniladas, micotioniladas ó bacilitioniladas, respectivamente (16). Al disminuir el estrés oxidante se revierte la S-tiolación y las proteínas recuperan su grupo tiol. Finalmente, las redoxinas oxidadas son recicladas por sus respectivos sistemas antioxidantes (Figura 4).

En el caso específico de la tiorredoxina, esta es directamente reducida por la Trx-reductasa (TrxR) y dona sus electrones no solo a peroxidoreoxinas para eliminar H₂O₂, sino también a varias proteínas como a la ribonucleótido reductasa (35) y a factores de transcripción funcionando así en la regulación génica (36) (Figura 3).

NADPH oxidoreductasas

La participación de tioles de bajo peso molecular y de redoxinas en la eliminación de oxidantes -a través de la transferencia de sus electrones- puede generar: a) la formación de disulfuros intermoleculares, como el micotiol (MSSM) y del ovotiol (OSSO) ó b) la formación de disulfuros intramoleculares como en el tripanotión (22). Para asegurar su participación en el mantenimiento de la homeostasis redox, estos disulfuros son nuevamente reducidos por oxidoreductasas que les transfieren electrones provenientes principalmente del NADPH, aunque algunos pueden utilizar también el NADH (como el sistema bacililitol) pero con menor afinidad (37). El NADPH es producto de la vía de las pentosas en los organismos y es un donador universal de electrones en los sistemas antioxidantes.

A las oxidoreductasas se le denomina generalmente con el nombre del tiol que reconocen y su actividad catalítica de reductasa.

En el caso de plantas superiores, los electrones provenientes de la excitación de la clorofila participan en la reducción de puentes disulfuro con la participación de una ferredoxina-tiorredoxina reductasa (38).

Sin embargo, la presencia de una redoxina no necesariamente implica tener la reductasa específica como en el caso de la plasmoredoxina (presente en *Plasmodium*), en este protozoario no se ha descrito una plasmoredoxina reductasa y es la TrxR quien la reduce, aunque también puede ocurrir directamente a través del GSH (39,40). Finalmente, en el caso de otros tioles no se han identificado quien los reduce (como en el caso la EGT).

Las reductasas presentan algunas características distintivas (5):

- Son flavoproteínas, generalmente homodiméricas.
- Su especificidad ante su tiol/redoxina puede ser muy variable; pueden ser muy específicas (como en el caso de la glutatión reductasa (GR) o bien relativamente inespecíficas (como la tiorredoxina reductasa (TrxR))
- Aunque algunas pueden tener subunidades pequeñas con un peso molecular de 35 kDa (como en el caso de la TrxR de bacterias y hongos), la gran mayoría tienen subunidades de alrededor de 55 kDa como la GR y la tripanotión reductasa (TryR).

- d) En todas, cada subunidad tiene tres dominios estructurales: *i*) un dominio de unión al FAD, *ii*) un dominio de unión al NADPH y *iii*) un dominio de interfase (19). Durante su catálisis, los electrones del NADPH son transferidos a través del FAD al sitio redox CXXXXC localizado en su extremo amino terminal, y de ahí al sustrato oxidado.

En el caso de la TrxR de mamíferos existe adicionalmente un segundo sitio activo carboxilo terminal con una secuencia GCUG en las que puede notarse la presencia de un residuo de selenocisteína (Sec, U). Este aminoácido difiere en su reactividad ya que su contraparte cisteína presenta un pKa de 8.1 mientras que la selenocisteína tiene un pKa de 5, lo que la hace mucho más reactiva a pH fisiológico (41). Un caso especial dentro de la familia de las TrxR es la tiorredoxina-glutatión reductasa (TGR) con monómeros de peso molecular de 65 kDa debido a la presencia de un dominio adicional similar a glutarredoxina que le confiere la capacidad de reducir GSSG, adicionalmente a su sustrato natural Trx (42). Por otro lado, se ha observado también un comportamiento atípico de la TrxR de *E. histolytica* debido a su capacidad de reducir no sólo a su Trx, sino también quinonas, ferricianuro e incluso oxígeno molecular generando H₂O₂ (función de NADPH oxidasa) (43).

Actualmente se continúan describiendo nuevos tipos de reductasas específicas en aquellos taxones en donde el glutatión y la tiorredoxina están ausentes o juegan un papel secundario, por ejemplo: *i*) para el micotiol, se ha descrito su correspondiente micotiol reductasa, la cual es un dímero que puede transitar a tetrámero (44); *ii*) para el bacilitiol, descrito originalmente en *B. subtilis*, se encontró una proteína denominada YpdA (37,45); Mikheyeva y colaboradores demostraron recientemente en *Staphylococcus aureus* que esta proteína es realmente una bacilitiol reductasa (BcR) debido a que en una mutante ypdA (menos), se observa que los niveles de bacilitiol oxidado (BSSB) aumentan al someter a las bacterias a un estrés oxidante; *iii*) se identificó en *S. aureus* la presencia de un Coenzima A disulfuro reductasa (CoADR) (46) con un peso molecular menor al resto de las oxidorreductasas arriba mencionadas (49 kDa), pero con sus mismos 3 dominios estructurales están presentes en cada subunidad. La participación de la CoA en la S-tiolación ha sido reportada, sin embargo, este tiol, tiene funciones metabólicas muy importantes en el organismo y es posible que solo funcione protegiendo proteínas formando disulfuros mixtos con ellas solamente bajo condiciones oxidantes extremas.

Enzimas con actividad de peroxidasa (Px)

Ante un reto oxidativo, la célula activa diversos mecanismos de protección para sus biomoléculas: *a*) protege a sus proteínas a través de sus sistemas antioxidantes mediante la formación de disulfuros mixtos, *b*) a sus lípidos de la lipoperoxidación temprana a través de vitaminas liposolubles y *c*) a los ácidos nucleicos con sus diversos mecanismos de reparación. Otro mecanismo de protección es eliminar a los RL y a sus moléculas precursoras. Un ejemplo muy estudiado es la destrucción del H₂O₂, lo que se logra a través de diversas enzimas como catalasa, glutatión peroxidasa (GPx) y peroxirredoxinas (Prx) que eliminan a este compuesto (Figura 8), evitando así que se convierta en el radical hidroxilo (un oxidante poderoso) (11). Sin embargo, se producen pequeñas cantidades de H₂O₂ de forma natural ya que este compuesto es también un segundo mensajero y por tanto, la célula requiere regular en que magnitud debe eliminarlo.

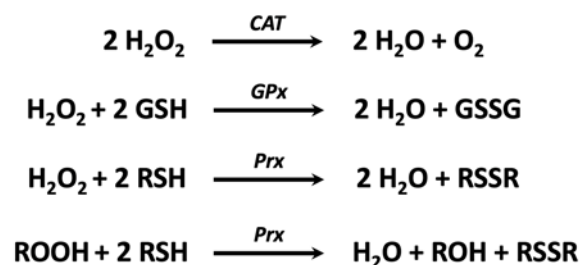


Figura 8. Enzimas involucradas en la eliminación de peróxidos. Reacciones de eliminación de H₂O₂ por las enzimas catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y peroxirredoxinas (Prx); estas últimas pueden reducir otros peróxidos orgánicos. Los disulfuros que se producen son reciclados en sistemas antioxidantes específicos.

Catalasa (CAT)

Se encuentra localizada principalmente en los peroxisomas en las células de organismos aerobios, sin embargo, se ha detectado adicionalmente en el citosol, en las mitocondrias (47) y en el caso de células cancerosas en la membrana plasmática (48). Significativamente, se ha demostrado su ausencia en algunos organismos patógenos como *Plasmodium* y en platelmintos parásitos (49).

Existen varios tipos de catalasas, pero en general están compuestas por 4 subunidades con un peso molecular de aproximadamente 62.5 kDa, cada una con un hemo *b* como grupo prostético. Su función principal es la de dismutar al H₂O₂ generando agua y oxígeno: inicialmente el peróxido reacciona con un grupo hemo, se elimina agua y forma un complejo E-Fe³⁺-OOH; al entrar una segunda molécula de H₂O₂, se liberan O₂, una segunda molécula de agua y la

enzima ($E-Fe^{3+}$). Adicionalmente la catalasa también descompone al peroxinitrito (50) y al óxido nítrico a dióxido de nitrógeno NO_2^* (51).

Glutación peroxidadas (GPx)

Son enzimas generalmente homotetraméricas, con subunidades de entre 19-25 kDa; tienen en su sitio activo un residuo de cisteína o selenocisteína. Se encuentran principalmente en el citosol. En mamíferos se han descrito al menos 6 familias que se consideran como tejido-específico (52).

La reducción del H_2O_2 , (o de otros hidroperóxidos) se da a partir de los electrones transferidos por el GSH para generar H_2O (o un alcohol) y GSSG. Inicialmente en esta reacción el peróxido ataca el tiolato $GPx-S^-$ (o al selenolato, $GPx-Se^-$) de la GPx, produciendo una molécula de agua y la oxidación del grupo tiol a su forma de ácido sulfénico ($GPx-SOH$), posteriormente, este grupo funcional es atacado por una molécula de GSH formando un disulfuro mixto $GPx-S-SG$ y liberando otra molécula de agua, en un paso posterior entra una segunda molécula de GSH que regenera al tiolato y libera GSSG, que es reducido por la GR para regenerar a las dos moléculas de GSH usadas (5).

Peroxiredoxinas (Prx)

Son enzimas tiol-dependientes que catalizan tanto la reducción del H_2O_2 , de hidroperóxidos orgánicos (53), así como de peroxinitrito (54).

Se reporta que son las responsables de reducir el 90% de los peróxidos celulares (55) y se caracterizan por constituir un grupo de 6 subfamilias que comparten la presencia de un motivo estructural muy conservado en todas $-PxxxTxxC-$, esta cisteína tiene una función peroxidativa por lo que se representa como C_P . Las representantes de estas subfamilias difieren en su localización intracelular, su sustrato, el organismo en el cual se encuentran y en forma importante y en la presencia de otra cisteína llamada resolvidora C_R (Prx de 2 cisteínas, 2-Cys Prx) en algunas de estas enzimas. Cuando eliminan a los peróxidos quedan oxidadas y son reducidas por tioles pequeños o redoxinas para que continúe el ciclo (11) (Figura 8). Durante la catálisis de estas enzimas, la cisteína peroxidativa que se encuentra como tiolato ($Prx-C_P-S^-$), es atacada por una molécula de peróxido de hidrógeno liberando una molécula de H_2O , la cisteína queda oxidada en su estado ácido sulfénico ($Prx-C_P-SO^*$) y posteriormente forma un puente disulfuro con la cisteína (intra o intermolecular) resolvidora ($Prx-C_R$); finalmente, este disulfuro Prx-

$C_P-S-S-C_R-Prx$ es reducido por un tiol pequeño o una redoxina (por ejemplo Trx o Txn), para regenerar al $Prx-C_P-S^-$ (52).

Experimentalmente, se ha demostrado que aproximadamente 100 μM de H_2O_2 causa la inactivación por hiper-peroxidación de la Prx-I en humanos (y en otras Prx de eucariotas), lo que le permite a la célula que mantenga el nivel de peróxido que requiere para que se cumpla su función de señalización (56). La hiper-peroxidación puede ser revertida por la acción de un mecanismo dependiente de ATP que lleva a cabo las enzimas sulfirredoxinas (57).

Regulación

En general, para que la homeostasis se mantenga, existen mecanismos homeostáticos que implican a) una señal y b) una molécula blanco c) una respuesta. En la homeostasis redox son las moléculas electrofílicas (pobres en electrones) o nucleofílicas (ricas en electrones) las que dan la señal para mantener el equilibrio dentro de la célula. Usualmente -y debido a las condiciones fisiológicas de los organismos (vida aerobia) o a los diferentes retos a los que se exponen (xenobióticos)- se tiende hacia la oxidación de sus moléculas biológicas. Si los organismos alcanzan un estrés oxidante por diversos factores, es debido a que no hubo una respuesta apropiada para evitarlo. Así, la producción de oxidantes (electrófilos), es continuamente contrarrestada por la producción de moléculas nucleofílicas antioxidantes como el GSH (2).

El GSH es uno de los tioles pequeños y es considerado el tiol más abundante en las células y es indispensable para el mantenimiento de la homeostasis redox en la mayoría de los organismos, ya que participa en la detoxificación de peróxidos y moléculas electrofílicas de forma directa o como sustrato de enzimas de forma indirecta (24). En condiciones oxidantes su síntesis se incrementa a través de la activación de los genes que codifican para las enzimas responsables de su síntesis.

En este sentido, las señales que detecta la célula son principalmente, la presencia de especies reactivas en donde es importante considerar su difusión y su vida media, así, por ejemplo para el H_2O_2 es de 500 s lo que lo hace un buen mensajero, en cambio para las otras especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, su vida media está entre ns-ms (58). No parece haber indicios de que el superóxido y el radical hidroxilo sean segundos mensajeros.

Otra señal de estrés oxidante, es la oxidación de cisteínas en proteínas que modulan diversas vías de señalización involucradas en la transducción de señales (59) como la activación de factores de transcripción como AP-1 y Nrf2 (proteínas con estructura de zipper de leucina) (60), lo que conduce a la expresión de genes de proteínas involucradas en el mantenimiento de la homeostasis redox.

Uno de los mecanismos más estudiados es el que se lleva a cabo por la activación del factor de transcripción Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related*

factor 2), un regulador de los genes que codifican para enzimas que protegen del estrés electrofílico. Este factor se encuentra unido en el citosol a la proteína KEAP, ante un estrés oxidante, -esta proteína se oxida-, formando un disulfuro y lo libera, Nrf2 libre, entra a el núcleo uniéndose al DNA e induce la expresión de genes que dan protección en contra de ERO como son: GPx2, GCLC (Glutamato-cisteína sintetasa o ligasa), GS (glutación sintetasa), estas últimas involucradas en la síntesis de GSH (61) así como la expresión de TrxR (36) (Figuras 9a y 9b).

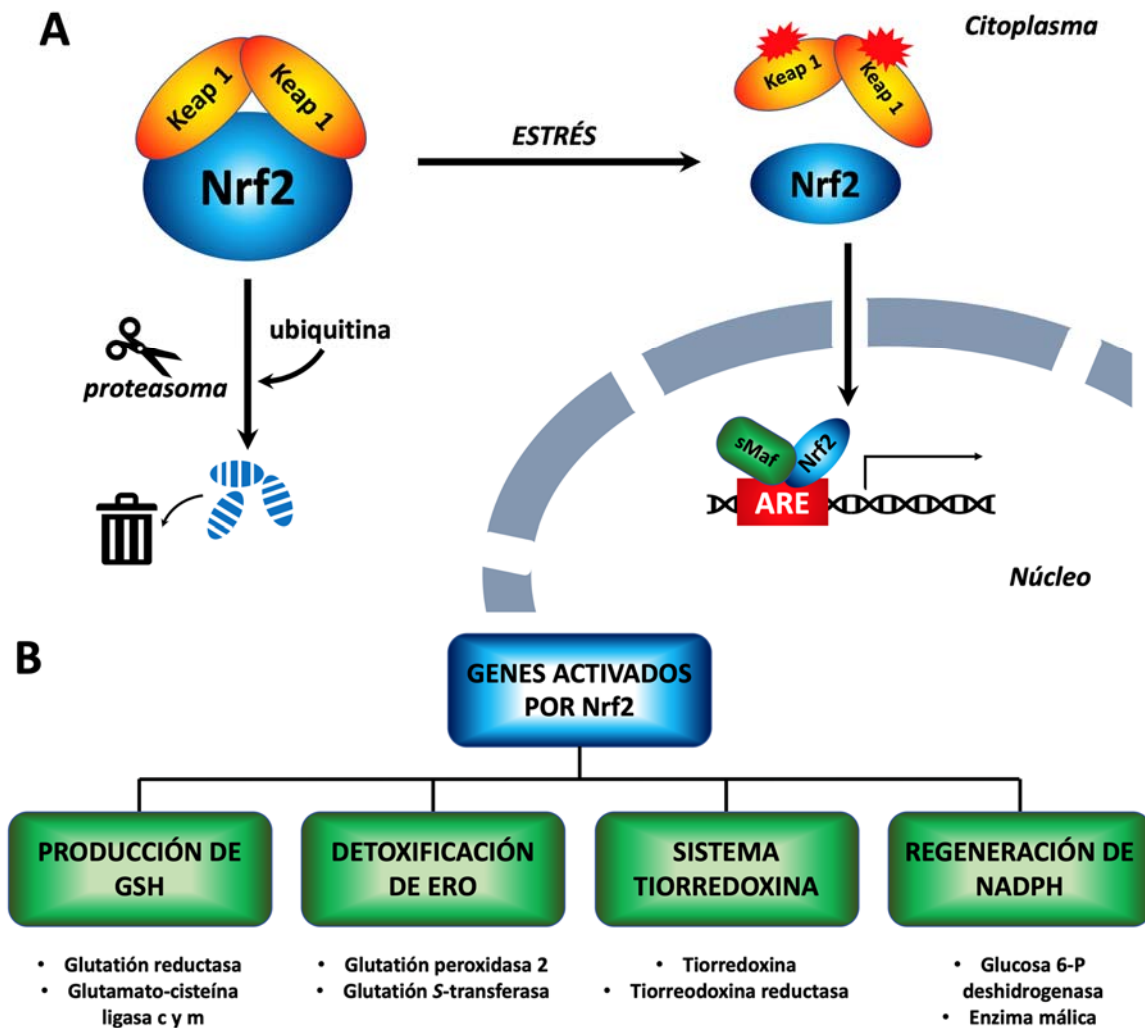


Figura 9. Respuesta a estrés oxidante mediada por Nrf2. (A) *Activación de Nrf2.* En el citosol Nrf2 se encuentra unida a Keap1 (*Keap* *Kealch-like ECH-associated protein*), en condiciones de estrés oxidante éste se libera y entra al núcleo en donde se asocia con sMaf (proteína del fibrosarcoma del músculo aponeurótico) y se une a la región promotora ARE (*antioxidant response element*) activando genes de los sistemas antioxidantes (modificada de 2). (B) *Genes activados por Nrf2.* Se muestran 4 grupos de genes que participan en el mantenimiento de la homeostasis redox y que son activados a través de Nrf2, (modificada de ref. 62).

Otra molécula que funciona también como una señal y que es uno de los productos finales de la peroxidación lipídica de los ácidos grasos (n-6), es

uno de los productos finales es el 4-hydroxy-2-nonenal (HNE), un aldehído insaturado considerado un marcador de estrés oxidante ya que si su

concentración se eleva en plasma se activan genes involucrados también en la síntesis de GSH (GCL) (62).

Los sistemas antioxidantes como blancos terapéuticos

Una de las estrategias usadas para el control de diversas enfermedades se basa en la identificación de moléculas blanco contra de las que se puedan desarrollar fármacos. Es así que para en el control y/o eliminación de parasitosis o de diversas infecciones bacterianas, se busquen componentes celulares (enzimas o canales, por ejemplo) que de preferencia no compartan con el hospedero (63,64). En este sentido, el estudio de los sistemas antioxidantes de ambos organismos (patógeno y huésped) es de gran interés ya que -como se menciona antes- existen diferencias importantes como es el caso del sistema tripanotión presente sólo en kinetoplastidos o el sistema bacilitiol en *S. aureus* en el cual es el principal sistema antioxidante y que hasta donde se sabe, ambos están ausentes en los hospederos. De igual modo es importante ahondar en la arquitectura específica de los sistemas antioxidantes en los parásitos (28,65), un ejemplo de esto es el análisis de la presencia y del papel de otros tioles pequeños, como en *T. cruzi* en donde también se identificó ovotiol (66), sin que se tengan datos de cuál sería su relevancia, en caso de alterar el sistema tripanotión.

Otro enfoque para el diseño de antiparasitarios es el análisis de los componentes claves del sistema antioxidante, por ejemplo, mediante análisis de control de flujo, se ha demostrado la importancia de la γ -glutamilcisteína sintetasa y de la triparredoxina en la regulación del sistema antioxidante de *T. cruzi* y, por tanto, de su viabilidad e infectividad (26,67). Otro

ejemplo contundente es el caso de los platelmintos parásitos en donde se ha encontrado únicamente a la enzima tiorredoxina-glutation reductasa (TGR) como responsable de reducir tanto al glutatión como a la tiorredoxina. Usando como modelo a *Taenia crassiceps* (pariente cercano de *T. solium*, causante de la neurocisticercosis) se demostró que esta reductasa se inhibe completamente con concentraciones nanomolares de auranofin (una sal de oro ocupada en la clínica contra la artritis reumatoide) en condiciones *in vitro* (68). Cuando se ensayó el efecto de este compuesto sobre la viabilidad del cisticerco (forma larval de *T. crassiceps*) en condiciones de cultivo se encontró que la enzima se inhibe de forma temprana a las 2 h de exposición al fármaco en una concentración de 10 micromolar y tras 12 h de exposición el 100% de la población de parásitos murieron (69). Ensayos posteriores demostraron que la inhibición de la TGR provoca un aumento en la concentración de GSSG y de S-glutationilación, a la par de aumentar la síntesis de GSH y la expulsión de GSSG al medio como mecanismos de emergencia para tratar de mantener la homeostasis redox del parásito (70). A pesar de que la TGR también se encuentra en humanos, en estos tiene un papel secundario por ser tejido-específico (71). Debido a esto y a la presencia de un sistema antioxidante más robusto (presencia de TrxR, GR, CAT, GPx y Prx) que el del parásito, la TGR se ha propuesto como un blanco farmacológico prometedor.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico UNAM (Proyecto PAPIIT IN217920). Agradecemos también a la Dr. Patricia V. Torres Duran por la revisión del manuscrito.

Referencias

- Halliwell, B. (1987) Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1, 358-364
- Ursini, F., Maiorino, M., and Forman, H. J. (2016) Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. *Redox biology* 8, 205-215
- Sies, H. (1991) Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine* 91, 31S-38S
- Sies, H. (2015) Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology* 4, 180-183
- Guevara-Flores, A., Martínez-González, J. J., Rendon, J. L., and Del Arenal, I. P. (2017) The Architecture of Thiol Antioxidant Systems among Invertebrate Parasites. *Molecules* 22
- Fang, Y. Z., Yang, S., and Wu, G. (2002) Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 18, 872-879
- Forman, H. J., Maiorino, M., and Ursini, F. (2010) Signaling functions of reactive oxygen species. *Biochemistry* 49, 835-842
- Hrycay, E. G., and Bandiera, S. M. (2015) Involvement of Cytochrome P450 in Reactive Oxygen Species Formation and Cancer. *Advances in pharmacology* 74, 35-84
- Curnutte, J. T., Kuver, R., and Babior, B. M. (1987) Activation of the respiratory burst oxidase in a fully soluble system from human neutrophils. *The Journal of biological chemistry* 262, 6450-6452
- Mondola, P., Damiano, S., Sasso, A., and Santillo, M. (2016) The Cu, Zn Superoxide Dismutase: Not Only a Dismutase Enzyme. *Frontiers in physiology* 7, 594
- Perkins, A., Nelson, K. J., Parsonage, D., Poole, L. B., and Karplus, P. A. (2015) Peroxiredoxins: guardians against oxidative stress and modulators of peroxide signaling. *Trends in biochemical sciences* 40, 435-445
- Moncada, S., Palmer, R. M., and Higgs, E. A. (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews* 43, 109-142

13. Ferrer-Sueta, G., Campolo, N., Trujillo, M., Bartesaghi, S., Carballal, S., Romero, N., Alvarez, B., and Radi, R. (2018) Biochemistry of Peroxynitrite and Protein Tyrosine Nitration. *Chemical reviews* **118**, 1338-1408
14. Hawkins, C. L., and Davies, M. J. (2019) Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *The Journal of biological chemistry* **294**, 19683-19708
15. Poole, L. B. (2015) The basics of thiols and cysteines in redox biology and chemistry. *Free radical biology & medicine* **80**, 148-157
16. Hill, B. G., Ramana, K. V., Cai, J., Bhatnagar, A., and Srivastava, S. K. (2010) Measurement and identification of S-glutathiolated proteins. *Methods in enzymology* **473**, 179-197
17. Pother, D. C., Liebeke, M., Hochgrafe, F., Antelmann, H., Becher, D., Lalk, M., Lindequist, U., Borovok, I., Cohen, G., Aharonowitz, Y., and Hecker, M. (2009) Diamide triggers mainly S Thiolations in the cytoplasmic proteomes of *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology* **191**, 7520-7530
18. Imber, M., Huyen, N. T. T., Pietrzyk-Brzezinska, A. J., Loi, V. V., Hillion, M., Bernhardt, J., Tharichen, L., Kolsek, K., Saleh, M., Hamilton, C. J., Adrian, L., Grater, F., Wahl, M. C., and Antelmann, H. (2018) Protein S-Bacillithiolation Functions in Thiol Protection and Redox Regulation of the Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase Gap in *Staphylococcus aureus* Under Hypochlorite Stress. *Antioxidants & redox signaling* **28**, 410-430
19. Rendon, R., Juarez, O. (2008) *Glutathione reductase: Structural, catalytic and functional aspects*, India
20. Salinas, G., and Comini, M. A. (2018) Alternative Thiol-Based Redox Systems. *Antioxidants & redox signaling* **28**, 407-409
21. Helmann, J. D. (2011) Bacillithiol, a new player in bacterial redox homeostasis. *Antioxidants & redox signaling* **15**, 123-133
22. Van Laer, K., Hamilton, C. J., and Messens, J. (2013) Low-molecular-weight thiols in thiol-disulfide exchange. *Antioxidants & redox signaling* **18**, 1642-1653
23. Go, Y. M., and Jones, D. P. (2008) Redox compartmentalization in eukaryotic cells. *Biochimica et biophysica acta* **1780**, 1273-1290
24. Deponce, M. (2013) Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochimica et biophysica acta* **1830**, 3217-3266
25. Oestreicher, J., and Morgan, B. (2019) Glutathione: subcellular distribution and membrane transport (1). *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire* **97**, 270-289
26. Olin-Sandoval, V., Moreno-Sanchez, R., and Saavedra, E. (2010) Targeting trypanothione metabolism in trypanosomatid human parasites. *Current drug targets* **11**, 1614-1630
27. Turner, E., Klevit, R., Hager, L. J., and Shapiro, B. M. (1987) Ovothiols, a family of redox-active mercaptohistidine compounds from marine invertebrate eggs. *Biochemistry* **26**, 4028-4036
28. Krauth-Siegel, R. L., and Comini, M. A. (2008) Redox control in trypanosomatids, parasitic protozoa with trypanothione-based thiol metabolism. *Biochimica et biophysica acta* **1780**, 1236-1248
29. Newton, G. L., Rawat, M., La Clair, J. J., Jothivasan, V. K., Budiarto, T., Hamilton, C. J., Claiborne, A., Helmann, J. D., and Fahey, R. C. (2009) Bacillithiol is an antioxidant thiol produced in *Bacilli*. *Nature chemical biology* **5**, 625-627
30. Reyes, A. M., Pedre, B., De Armas, M. I., Tossounian, M. A., Radi, R., Messens, J., and Trujillo, M. (2018) Chemistry and Redox Biology of Mycothiol. *Antioxidants & redox signaling* **28**, 487-504
31. Newton, G. L., and Fahey, R. C. (2002) Mycothiol biochemistry. *Archives of microbiology* **178**, 388-394
32. Liao, C., and Seebeck, F. P. (2017) Convergent Evolution of Ergothioneine Biosynthesis in Cyanobacteria. *ChemBiochem : a European journal of chemical biology* **18**, 2115-2118
33. Wang, M., Zhao, Q., and Liu, W. (2015) The versatile low-molecular-weight thiols: Beyond cell protection. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* **37**, 1262-1267
34. Lu, J., and Holmgren, A. (2014) The thioredoxin superfamily in oxidative protein folding. *Antioxidants & redox signaling* **21**, 457-470
35. Kolberg, M., Strand, K. R., Graff, P., and Andersson, K. K. (2004) Structure, function, and mechanism of ribonucleotide reductases. *Biochimica et biophysica acta* **1699**, 1-34
36. Sakurai, A., Nishimoto, M., Himeno, S., Imura, N., Tsujimoto, M., Kunimoto, M., and Hara, S. (2005) Transcriptional regulation of thioredoxin reductase 1 expression by cadmium in vascular endothelial cells: role of NF-E2-related factor-2. *Journal of cellular physiology* **203**, 529-537
37. Gaballa, A., Newton, G. L., Antelmann, H., Parsonage, D., Upton, H., Rawat, M., Claiborne, A., Fahey, R. C., and Helmann, J. D. (2010) Biosynthesis and functions of bacillithiol, a major low-molecular-weight thiol in *Bacilli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107**, 6482-6486
38. Schurmann, P., and Buchanan, B. B. (2008) The ferredoxin/thioredoxin system of oxygenic photosynthesis. *Antioxidants & redox signaling* **10**, 1235-1274
39. Jortzik, E., and Becker, K. (2012) Thioredoxin and glutathione systems in *Plasmodium falciparum*. *International journal of medical microbiology : IJMM* **302**, 187-194
40. Buchholz, K., Rahlfs, S., Schirmer, R. H., Becker, K., and Matuschewski, K. (2008) Depletion of *Plasmodium berghei* plasmoredoxin reveals a non-essential role for life cycle progression of the malaria parasite. *PLoS one* **3**, e2474
41. Wessjohann, L. A., Schneider, A., Abbas, M., and Brandt, W. (2007) Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. *Biological chemistry* **388**, 997-1006
42. Alger, H. M., and Williams, D. L. (2002) The disulfide redox system of *Schistosoma mansoni* and the importance of a multifunctional enzyme, thioredoxin glutathione reductase. *Molecular and biochemical parasitology* **121**, 129-139
43. Arias, D. G., Regner, E. L., Iglesias, A. A., and Guerrero, S. A. (2012) *Entamoeba histolytica* thioredoxin reductase: molecular and functional characterization of its atypical properties. *Biochimica et biophysica acta* **1820**, 1859-1866
44. Kumar, A., Subramanian Manimekalai, M. S., and Gruber, G. (2018) Substrate-induced structural alterations of Mycobacterial mycothione reductase and critical residues involved. *FEBS letters* **592**, 568-585
45. Mikheyeva, I. V., Thomas, J. M., Kolar, S. L., Corvaglia, A. R., Gaiotaa, N., Leo, S., Francois, P., Liu, G. Y., Rawat, M., and Cheung, A. L. (2019) YpdA, a putative bacillithiol disulfide reductase, contributes to cellular redox homeostasis and virulence in *Staphylococcus aureus*. *Molecular microbiology* **111**, 1039-1056
46. del Cardayre, S. B., and Davies, J. E. (1998) *Staphylococcus aureus* coenzyme A disulfide reductase, a new subfamily of pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase. Sequence, expression, and analysis of cdr. *The Journal of biological chemistry* **273**, 5752-5757
47. Radi, R., Turrens, J. F., Chang, L. Y., Bush, K. M., Crapo, J. D., and Freeman, B. A. (1991) Detection of catalase in rat heart mitochondria. *The Journal of biological chemistry* **266**, 22028-22034
48. Bauer, G. (2012) Tumor cell-protective catalase as a novel target for rational therapeutic approaches based on specific intercellular ROS signaling. *Anticancer research* **32**, 2599-2624

49. Zamocky, M., Furtmuller, P. G., and Obinger, C. (2008) Evolution of catalases from bacteria to humans. *Antioxidants & redox signaling* **10**, 1527-1548
50. Gebicka, L., and Didik, J. (2009) Catalytic scavenging of peroxynitrite by catalase. *Journal of inorganic biochemistry* **103**, 1375-1379
51. Brunelli, L., Yermilov, V., and Beckman, J. S. (2001) Modulation of catalase peroxidatic and catalytic activity by nitric oxide. *Free radical biology & medicine* **30**, 709-714
52. Poole, L. B., and Nelson, K. J. (2016) Distribution and Features of the Six Classes of Peroxiredoxins. *Molecules and cells* **39**, 53-59
53. Karplus, P. A. (2015) A primer on peroxiredoxin biochemistry. *Free radical biology & medicine* **80**, 183-190
54. Wood, Z. A., Schroder, E., Robin Harris, J., and Poole, L. B. (2003) Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. *Trends in biochemical sciences* **28**, 32-40
55. Adimora, N. J., Jones, D. P., and Kemp, M. L. (2010) A model of redox kinetics implicates the thiol proteome in cellular hydrogen peroxide responses. *Antioxidants & redox signaling* **13**, 731-743
56. Woo, H. A., Chae, H. Z., Hwang, S. C., Yang, K. S., Kang, S. W., Kim, K., and Rhee, S. G. (2003) Reversing the inactivation of peroxiredoxins caused by cysteine sulfinic acid formation. *Science* **300**, 653-656
57. Biteau, B., Labarre, J., and Toledano, M. B. (2003) ATP-dependent reduction of cysteine-sulphinic acid by *S. cerevisiae* sulphiredoxin. *Nature* **425**, 980-984
58. Kalyanaraman, B., Darley-Usmar, V., Davies, K. J., Dennery, P. A., Forman, H. J., Grisham, M. B., Mann, G. E., Moore, K., Roberts, L. J., 2nd, and Ischiropoulos, H. (2012) Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations. *Free radical biology & medicine* **52**, 1-6
59. Paulsen, C. E., and Carroll, K. S. (2013) Cysteine-mediated redox signaling: chemistry, biology, and tools for discovery. *Chemical reviews* **113**, 4633-4679
60. Antelmann, H., and Hellmann, J. D. (2011) Thiol-based redox switches and gene regulation. *Antioxidants & redox signaling* **14**, 1049-1063
61. Tonelli, C., Chio, I. I. C., and Tuveson, D. A. (2018) Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxidants & redox signaling* **29**, 1727-1745
62. Zhang, H. M., Chen, S. R., and Pan, H. L. (2007) Regulation of glutamate release from primary afferents and interneurons in the spinal cord by muscarinic receptor subtypes. *Journal of neurophysiology* **97**, 102-109
63. Jeelani, G., Husain, A., Sato, D., Ali, V., Suematsu, M., Soga, T., and Nozaki, T. (2010) Two atypical L-cysteine-regulated NADPH-dependent oxidoreductases involved in redox maintenance, L-cystine and iron reduction, and metronidazole activation in the enteric protozoan *Entamoeba histolytica*. *The Journal of biological chemistry* **285**, 26889-26899
64. Jeelani, G., and Nozaki, T. (2016) Entamoeba thiol-based redox metabolism: A potential target for drug development. *Molecular and biochemical parasitology* **206**, 39-45
65. Flohe, L. (2012) The trypanothione system and the opportunities it offers to create drugs for the neglected kinetoplast diseases. *Biotechnology advances* **30**, 294-301
66. Ariyanayagam, M. R., and Fairlamb, A. H. (2001) Ovoid thiol and trypanothione as antioxidants in trypanosomatids. *Molecular and biochemical parasitology* **115**, 189-198
67. Gonzalez-Chavez, Z., Olin-Sandoval, V., Rodriguez-Zavala, J. S., Moreno-Sanchez, R., and Saavedra, E. (2015) Metabolic control analysis of the *Trypanosoma cruzi* peroxide detoxification pathway identifies trypanedoxin as a suitable drug target. *Biochimica et biophysica acta* **1850**, 263-273
68. Rendon, J. L., del Arenal, I. P., Guevara-Flores, A., Uribe, A., Plancarte, A., and Mendoza-Hernandez, G. (2004) Purification, characterization and kinetic properties of the multifunctional thioredoxin-glutathione reductase from *Taenia crassiceps* metacestode (cysticerci). *Molecular and biochemical parasitology* **133**, 61-69
69. Martinez-Gonzalez, J. J., Guevara-Flores, A., Alvarez, G., Rendon-Gomez, J. L., and Del Arenal, I. P. (2010) In vitro killing action of auranofin on *Taenia crassiceps* metacestode (cysticerci) and inactivation of thioredoxin-glutathione reductase (TGR). *Parasitology research* **107**, 227-231
70. Martinez-Gonzalez, J. J., Guevara-Flores, A., Rendon, J. L., and Arenal, I. P. D. (2015) Auranofin-induced oxidative stress causes redistribution of the glutathione pool in *Taenia crassiceps* cysticerci. *Molecular and biochemical parasitology* **201**, 16-25
71. Sun, Q. A., Kimarsky, L., Sherman, S., and Gladyshev, V. N. (2001) Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**, 3673-3678



**DRA. IRENE PATRICIA DEL
ARENAL MENA**

Licenciada en Biología por la Facultad de Ciencias, UNAM. Realizó sus estudios de Maestría en Ciencias Químicas con orientación en Bioquímica y sus estudios de Doctorado en Ciencias Biomédicas

(Bioquímica) en la Facultad de Química y en la Facultad de Medicina, respectivamente; ambas de la UNAM.

Realizó una estancia posdoctoral en el laboratorio del Dr. Anthony Andreoli en la California State University, USA y una estancia de investigación en la Universidad de Sheffield (U.K.) en el laboratorio del Dr. Robert K. Poole. Actualmente es Profesora-Investigadora de Tiempo Completo adscrita al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM.

Es Socia Numeraria de la Sociedad Mexicana de Bioquímica. Ha impartido el curso de Biología y Biología Molecular para la Licenciatura de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina, UNAM; como también otros cursos de Posgrado en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Sus principales líneas de investigación es el estudio comparado del metabolismo redox de parásitos con especial énfasis en los platelmintos parásitos (metacéstodo de *Taenia crassiceps*).