



ESTRÉS OXIDATIVO Y DISFUNCIONES MITOCONDRIALES: IMPLICACIONES EN LA PRODUCCIÓN LECHERA

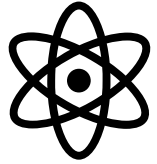
Amaury GREUTER – IDENA
R&D engineer
Sept. 2024



20/10/2024



QUE ES ESTRES OXIDATIVO?

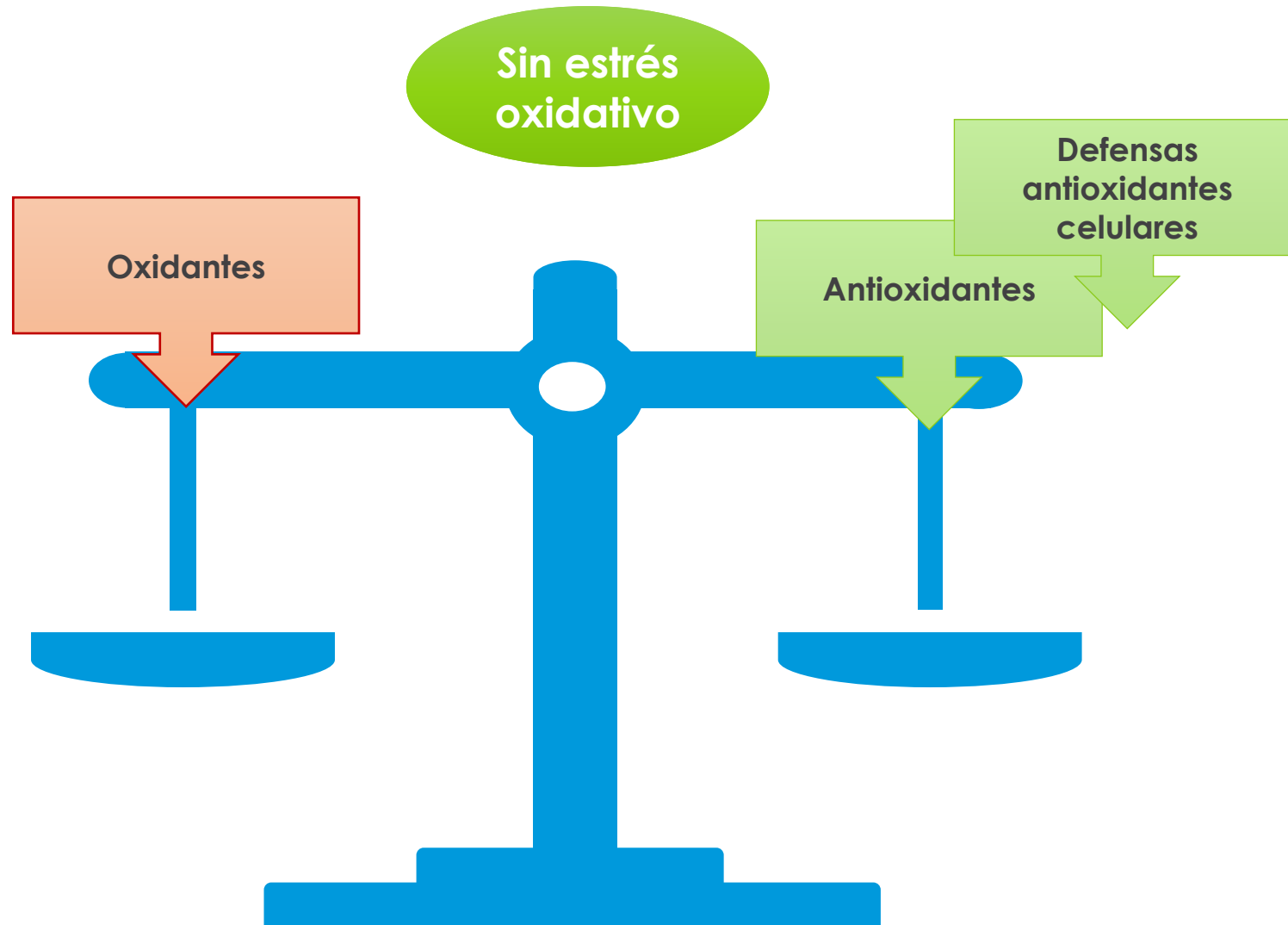


« Un déséquilibre entre oxydants et antioxydants à faveur de los oxydants, lo que puede provocar daños »

Sies, H. 1997



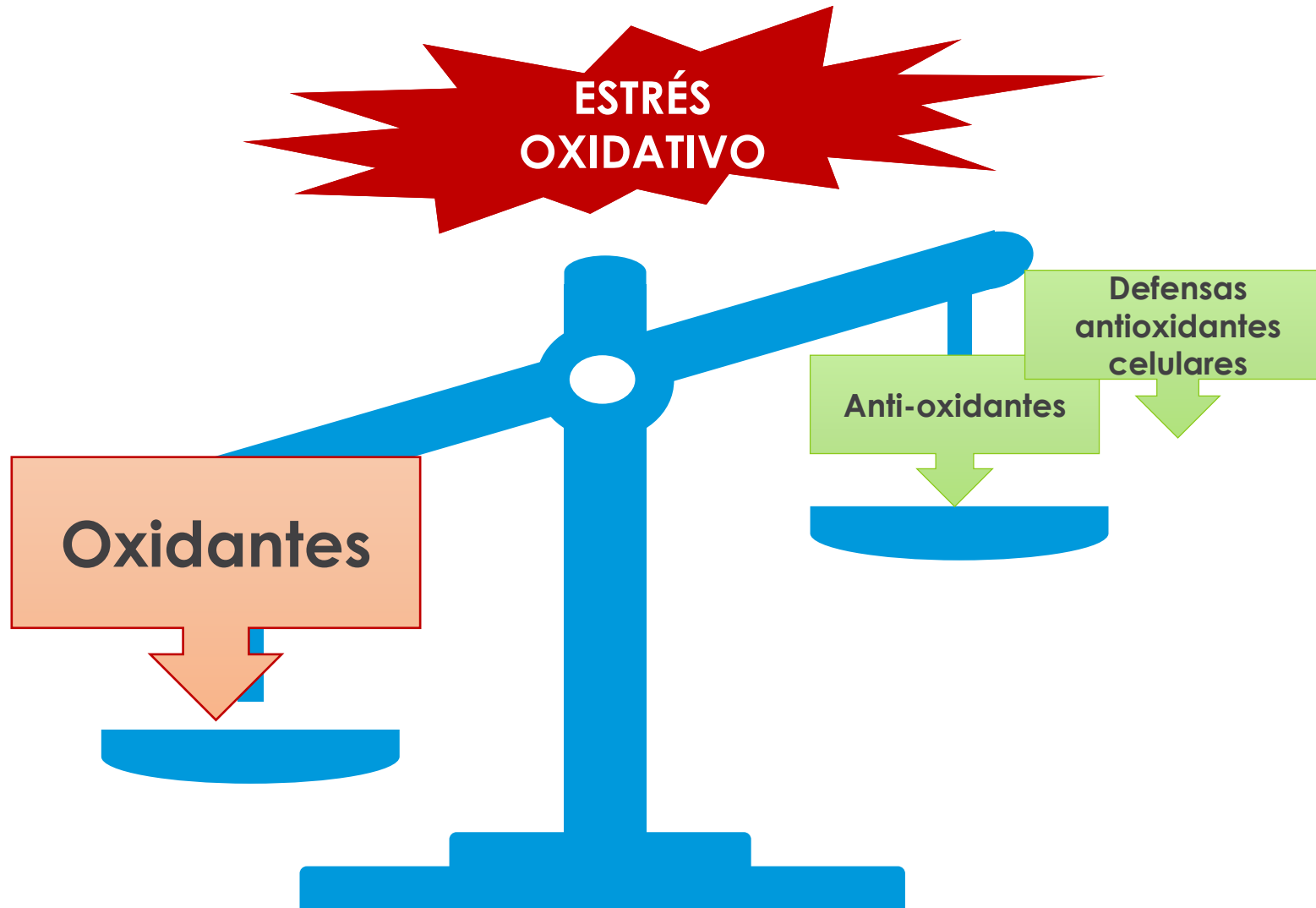
¿QUÉ ES EL ESTRÉS OXIDATIVO?



Equilibrio perfecto entre las ROS producidas por los procesos celulares normales y la presencia de antioxidantes y defensas antioxidantes de la célula



¿QUÉ ES EL ESTRÉS OXIDATIVO?



Desequilibrio entre ROS y la presencia de antioxidantes y defensas antioxidantes de la célula



OXIDANTES

- 2 tipos de oxidantes:
 - **ROS** (Especies Reactivas de Oxígeno) son oxidantes derivados del oxígeno.
 - **RNS** (Especies Reactivas de Nitrógeno) derivado del Nitrógeno
- Están presentes como radicales libres (**FR**)
- El principal **FR** en el organismo es el **Superoxido** ($O_2\cdot^-$). Es formado por autooxidación o por transporte mitocondrial de electrones durante la respiración.
- El radical superoxido tiene funciones fisiológicas (e.g. respiración)
- El exceso de $O_2\cdot^-$ es detrimental para la célula.



Abundance	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
Severity	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
Stability	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>



LA PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES ES UN FENÓMENO NATURAL

- Los radicales libres (**FR**) se forman **continuamente** durante los procesos metabólicos:
 - En la célula, funcionamiento de la cadena respiratoria de la mitocondria
 - Durante la **respuesta inmune**
 - Durante los **fenómenos de inflamación**

- **Algunos roles positivos**

- Activación de rutas de señalización
- Participación en procesos inflamatorios (H_2O_2 , fagocitosis), crecimiento, apoptosis



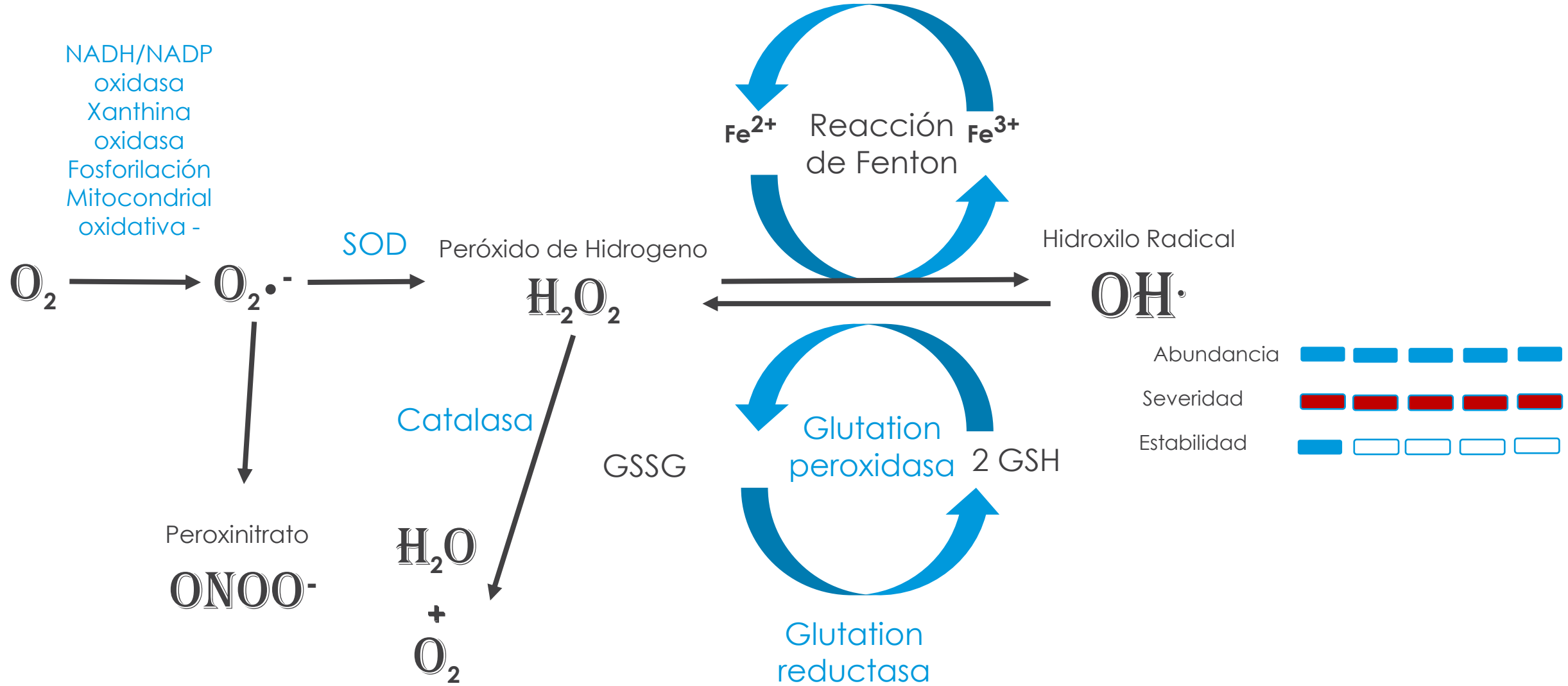
- **Pero en su mayoría negativos**

- Degradación de Ácidos Nucleicos, DNA, RNA
- Mutación de genes
- **Oxidación** de ácidos grasos polinsaturados **de fosfolípidos de membranas** (*Entrada de parásitos, toxinas*)
- **Degradación de proteínas**, hasta su desnaturalización
- **Producción de compuestos tóxicos**
- Degradación de tejidos





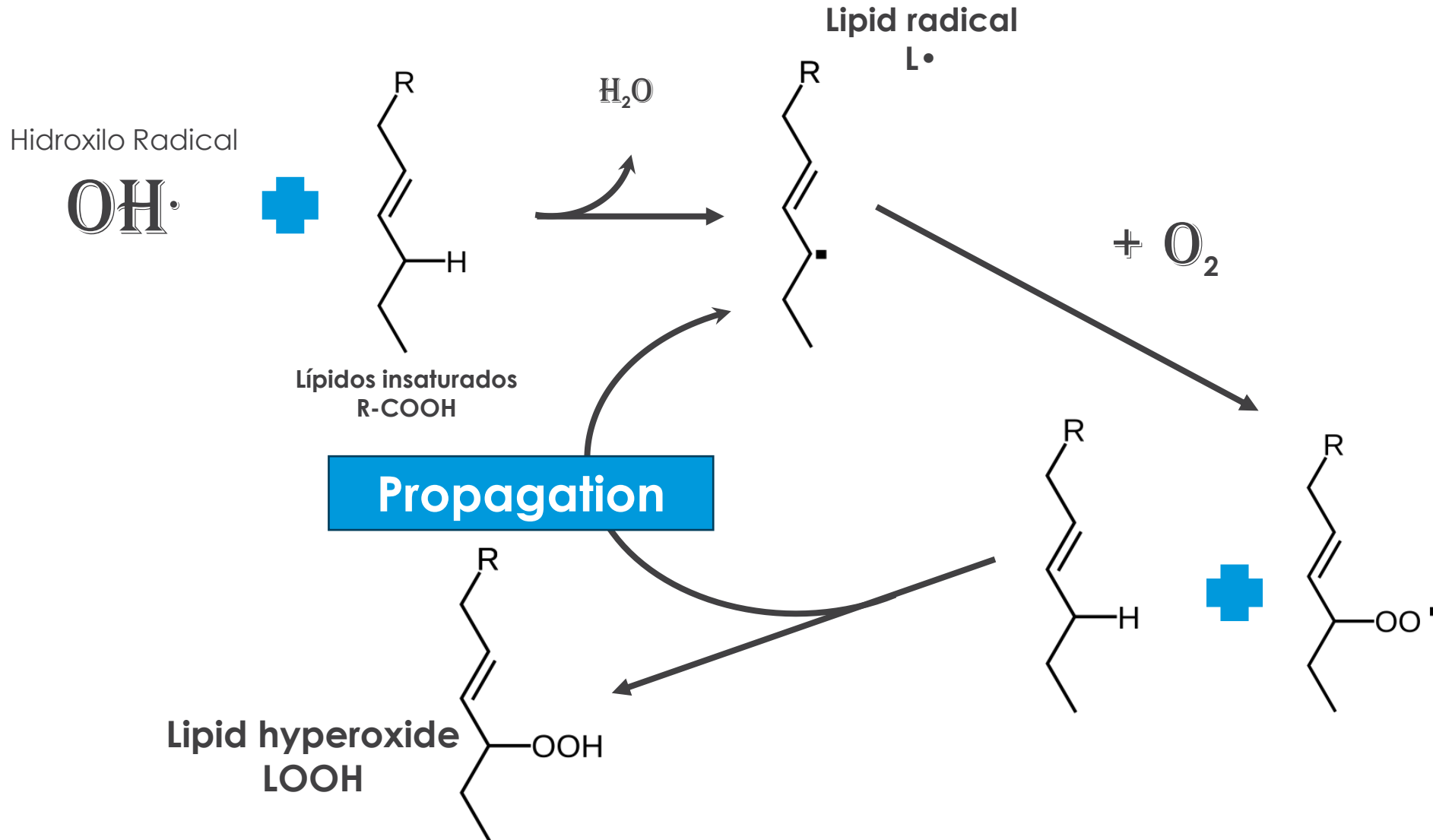
GENERACIÓN Y NEUTRALIZACIÓN DE RADICALES LIBRES



From Yoshizumi M et al. 2001



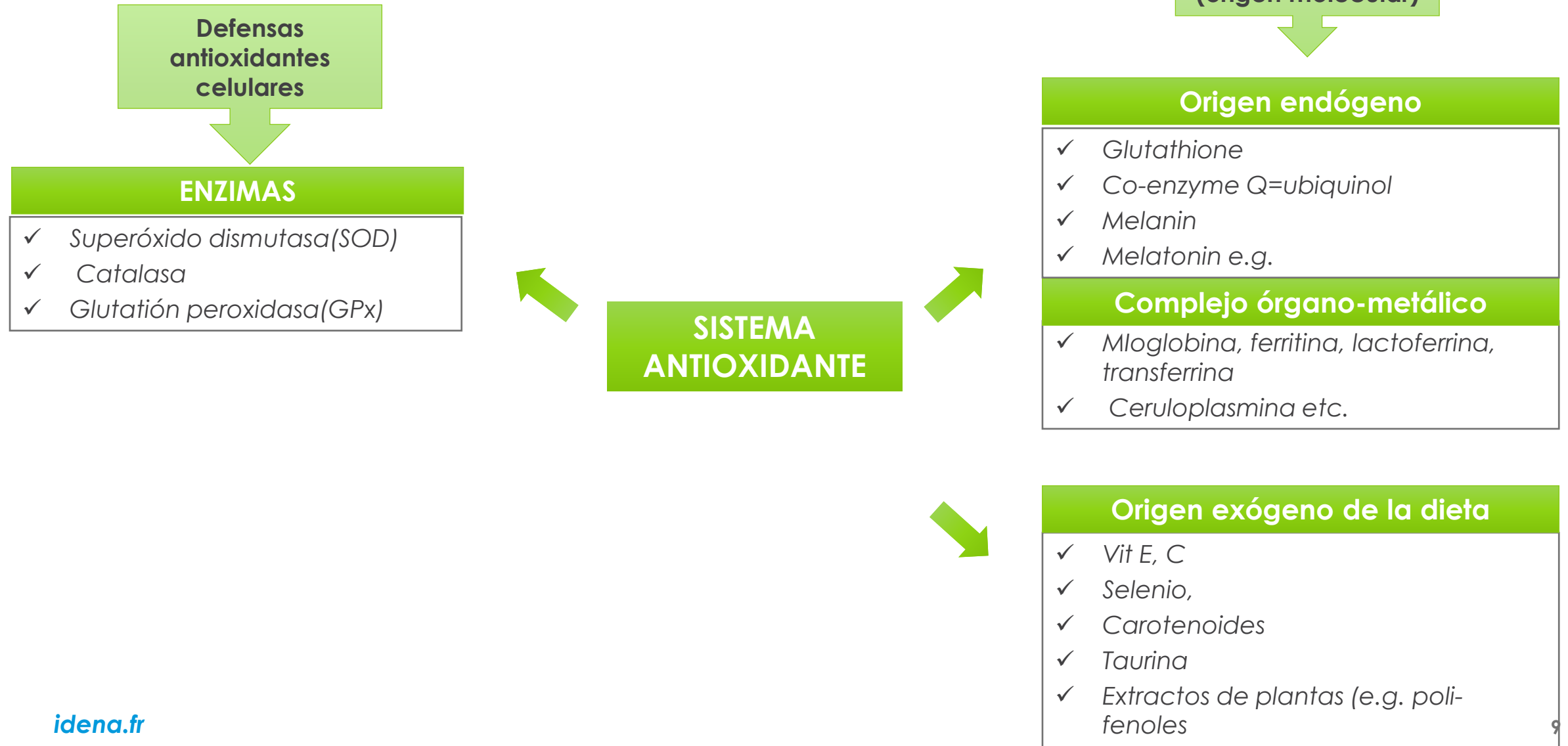
LIPEROXIDACION POR HIDROXILO RADICAL





EL SISTEMA ANTIOXIDANTE

- Para luchar contra la producción de radicales libres:





EL SISTEMA ANTIOXIDANTE ENDOGENO

NADPH oxidasa



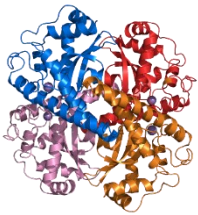
$\text{O}_2^{\bullet -}$
↑ Peroxidación de ácidos grasos o proteínas
↓ NO producción
↑ DNA daño

Superoxido Dismutasa(SOD)

CuZn-SOD en eucariotes
Metalloproteína o oxidoreductasa



SOD es una defensa antioxidante importante =
Esta enzima está implicada en el estallido respiratorio



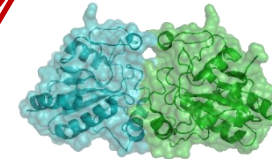
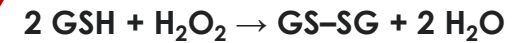
H_2O_2
Agente de señalización multifisiológica a concentración fisiológica (señalización NRF2 como respuesta citoprotectora), pero a baja concentración en la célula
↑ importancia en salud y enfermedad
↑ daño oxidativo a biomoléculas

Vitamina E, C

Agentes químicos con efecto antioxidante

Extracelular

Glutation peroxidasa (GPx) = Selenoproteína

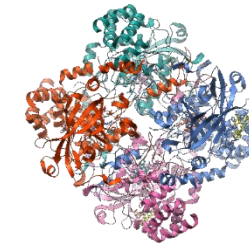


Catalasa

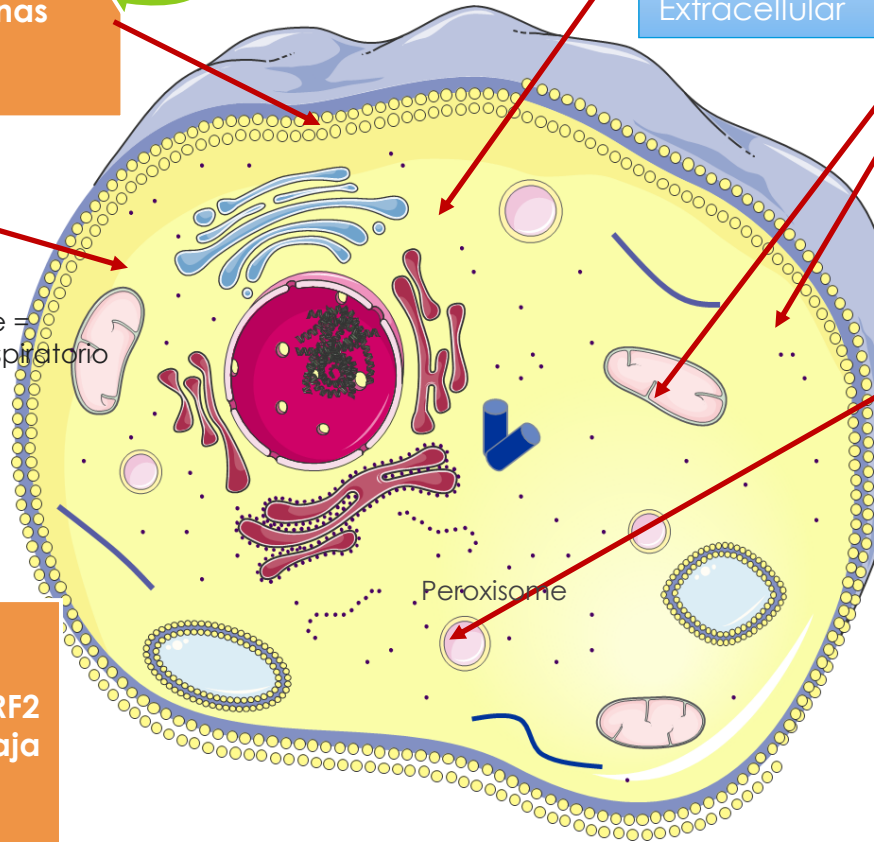
Heme oxidoreductasa



Muy rápida, es una de las enzimas más efectivas que se conocen

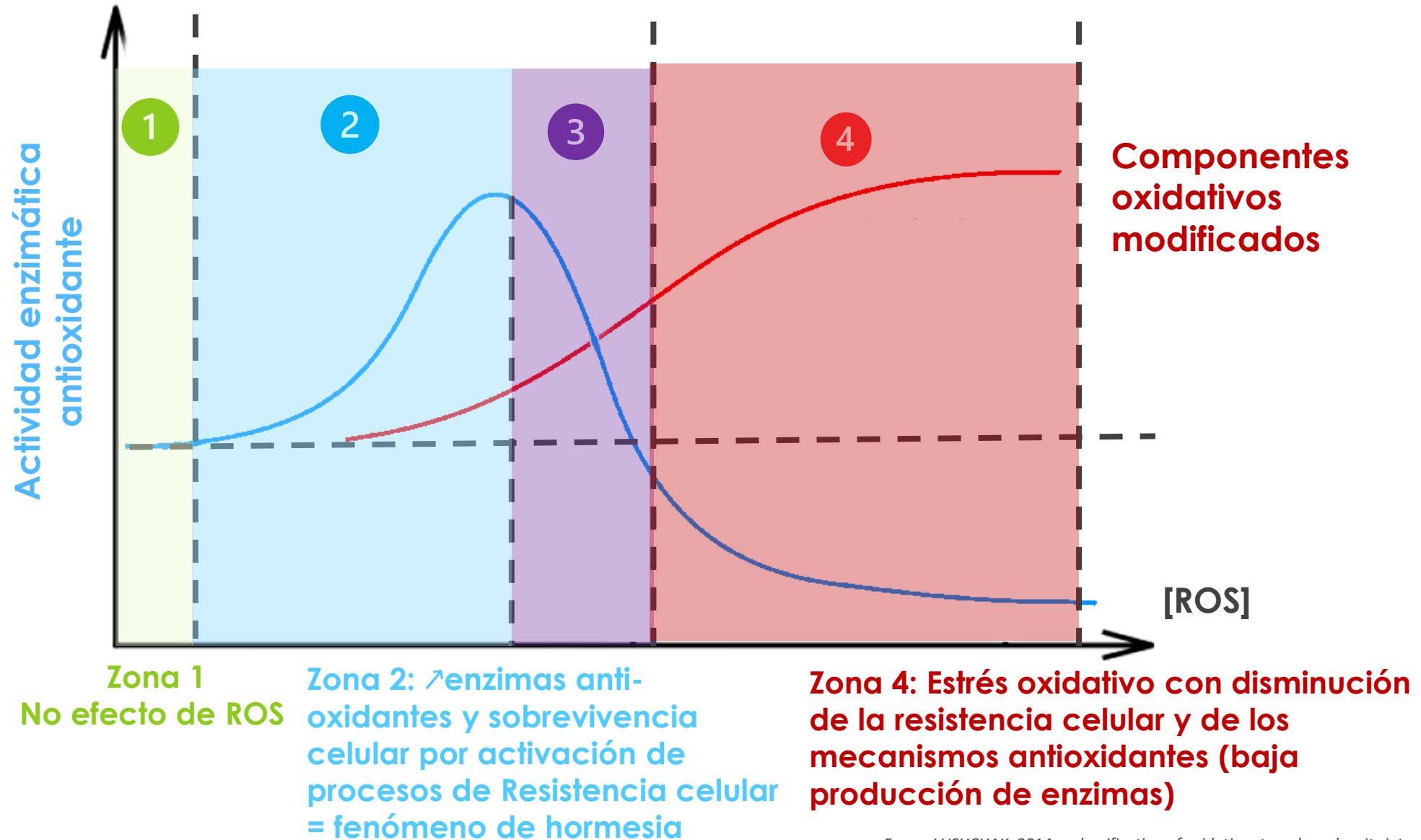


Neutralización del
exceso de H_2O_2





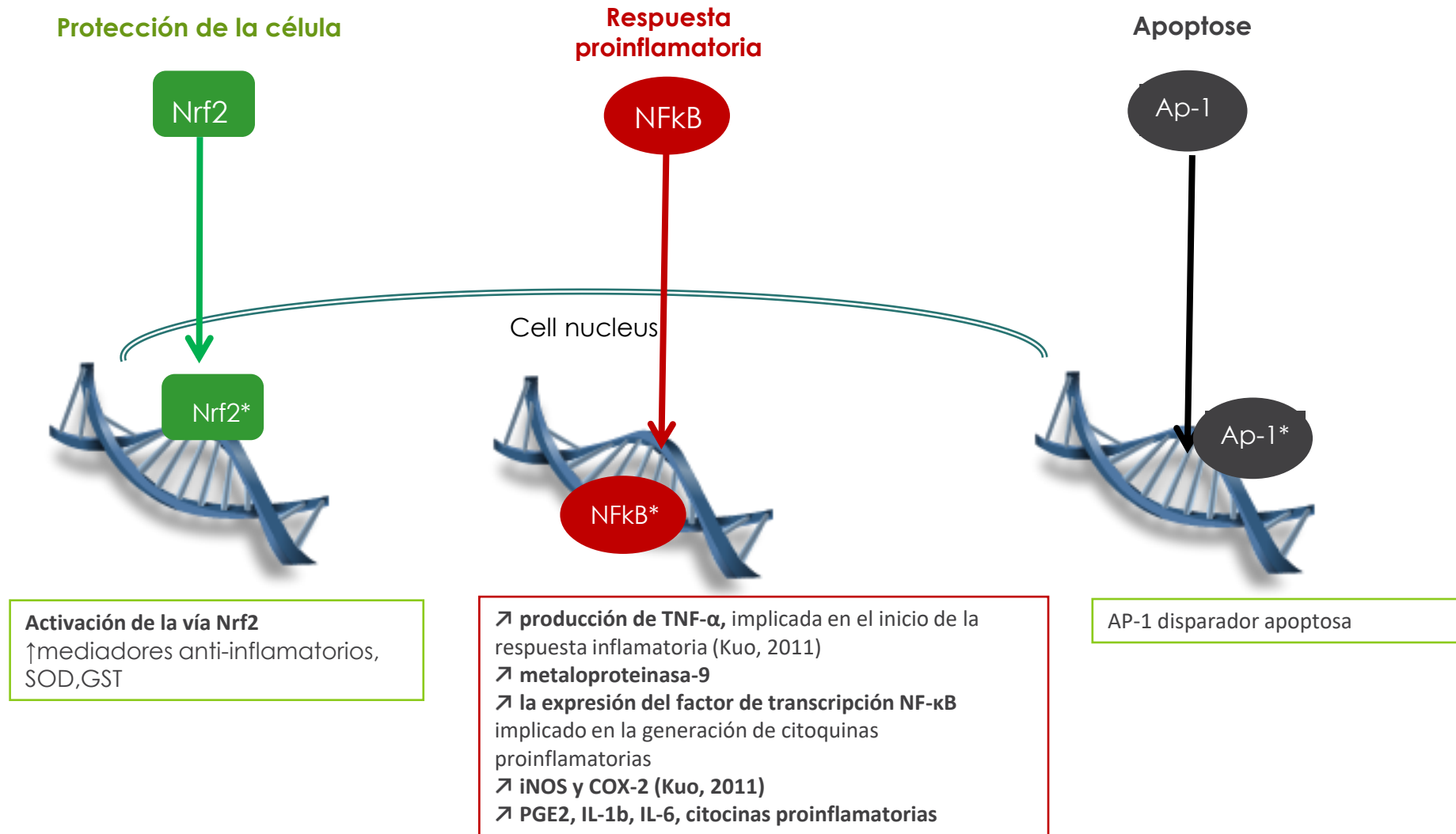
NIVELES DE ESTRÉS OXIDATIVO





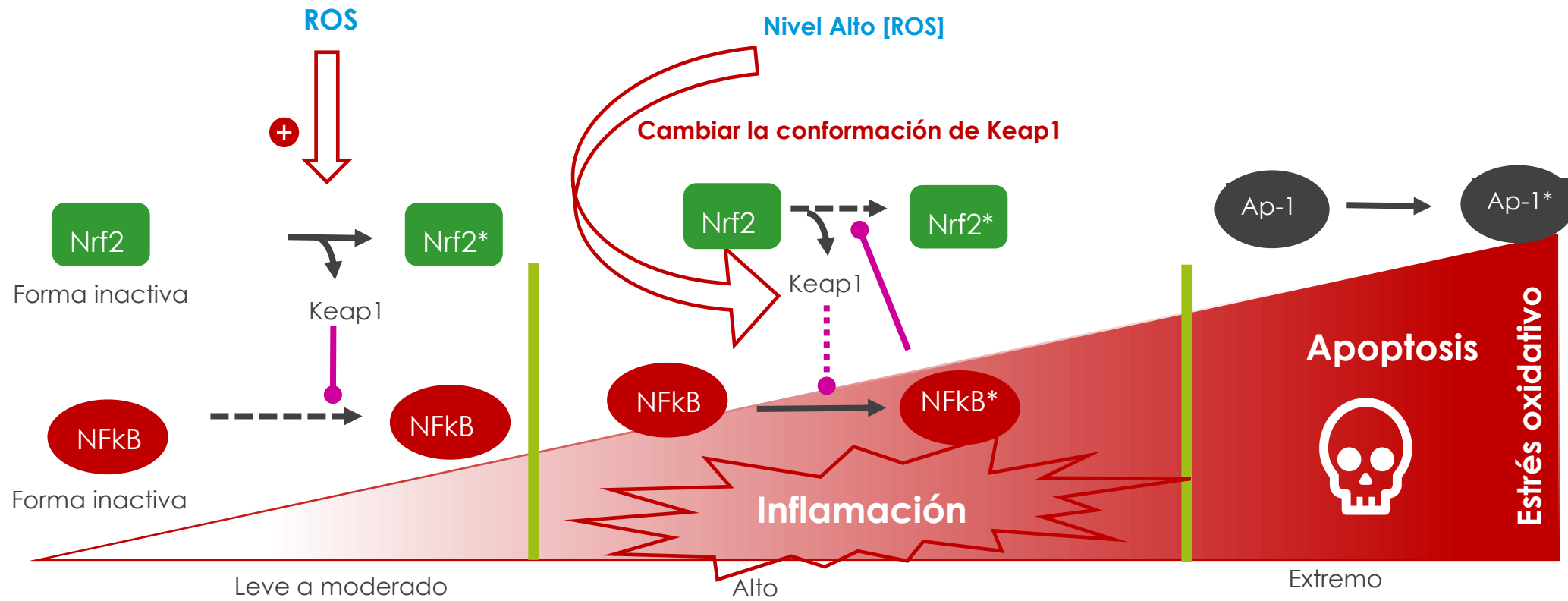
RESPUESTA CELULAR AL ESTRÉS OXIDATIVO

ROS como inductor de factores nucleares





RESPUESTA CELULAR AL ESTRÉS OXIDATIVO



Después de un umbral de ROS, la inflamación se activa de forma irreversible

—● Efecto inhibitorio

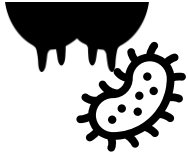


Implicaciones biológicas en la producción lechera





TRASTORNOS DE SALUD Y PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD



Matistis y metritis

⇔ Bacterias y liberación de LPS



Vacas en transición

⇔

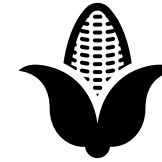
Marcado Balance Negativo de Energía
NEFA contribuyen a la inhibición de la actividad transcripcional de Nrf2, pérdida de potencial de membrana mitocondrial, liberación de factor inductor de apoptosis

↑ ROS
Problemas de
salud y
productividad



Neumonía

El NO-, secretado por los neutrófilos, modula las reacciones inflamatorias agudas y crónicas
El superóxido reacciona con el NO° y produce ONNOO- causando daño tisular



Efecto del uso Elevado de concentrados

⇔ Bacterias y liberación de LPS



Estrés por calor

Desequilibrio energético a nivel mitocondrial



**Producción de
leche**

**Estado de salud
Salud hepática**

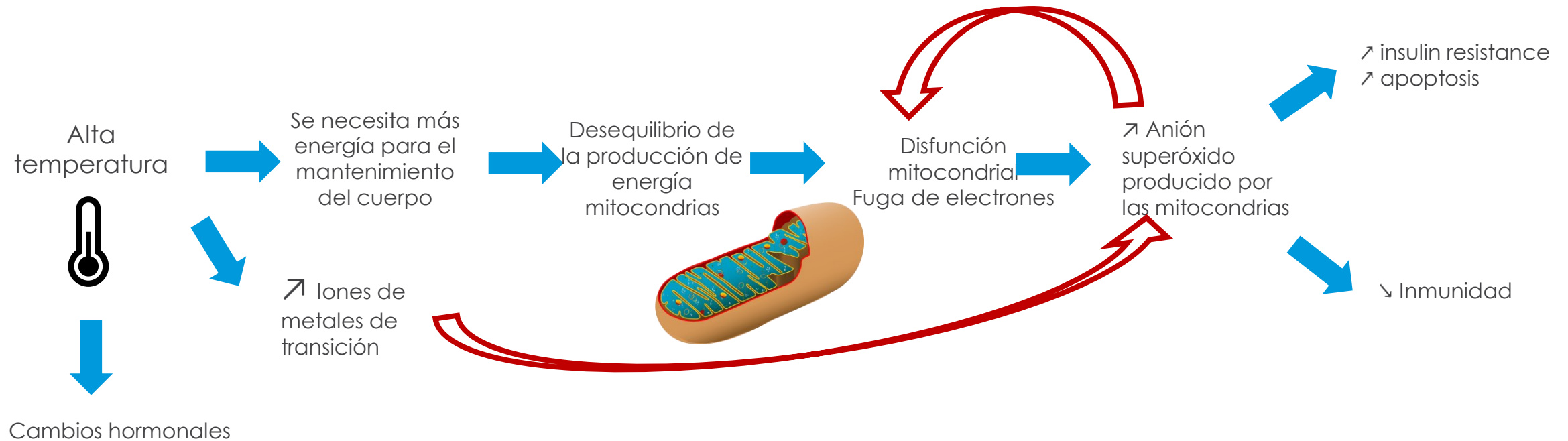


Rendimientos reproductivos

Bajo peso al nacer
Mortalidad embrionaria
Restricción del crecimiento fetal



ESTRÉS POR CALOR Y ESTRÉS OXIDATIVO



Rakib, M.R.H., Zhou, M., Xu, S., Liu, Y., Khan, M.A., Han, B., Gao, J., 2020. Effect of heat stress on udder health of dairy cows. Journal of Dairy Research 87, 315–321. 16
<https://doi.org/10.1017/S0022029920000886>



MANEJO DE LA RESPUESTA OXIDATIVA/INFLA MATORIA CON bioactivos



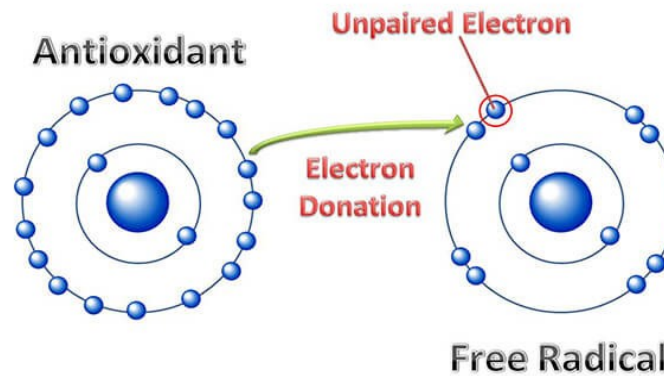


APORTE DE ANTIOXIDANTES

Para contrarrestar el estrés oxidativo y las consecuencias de la disfunción inflamatoria

1

Aportar antioxidantes en la dieta



Neutralización de radicales libres
↳ ROS/RNS

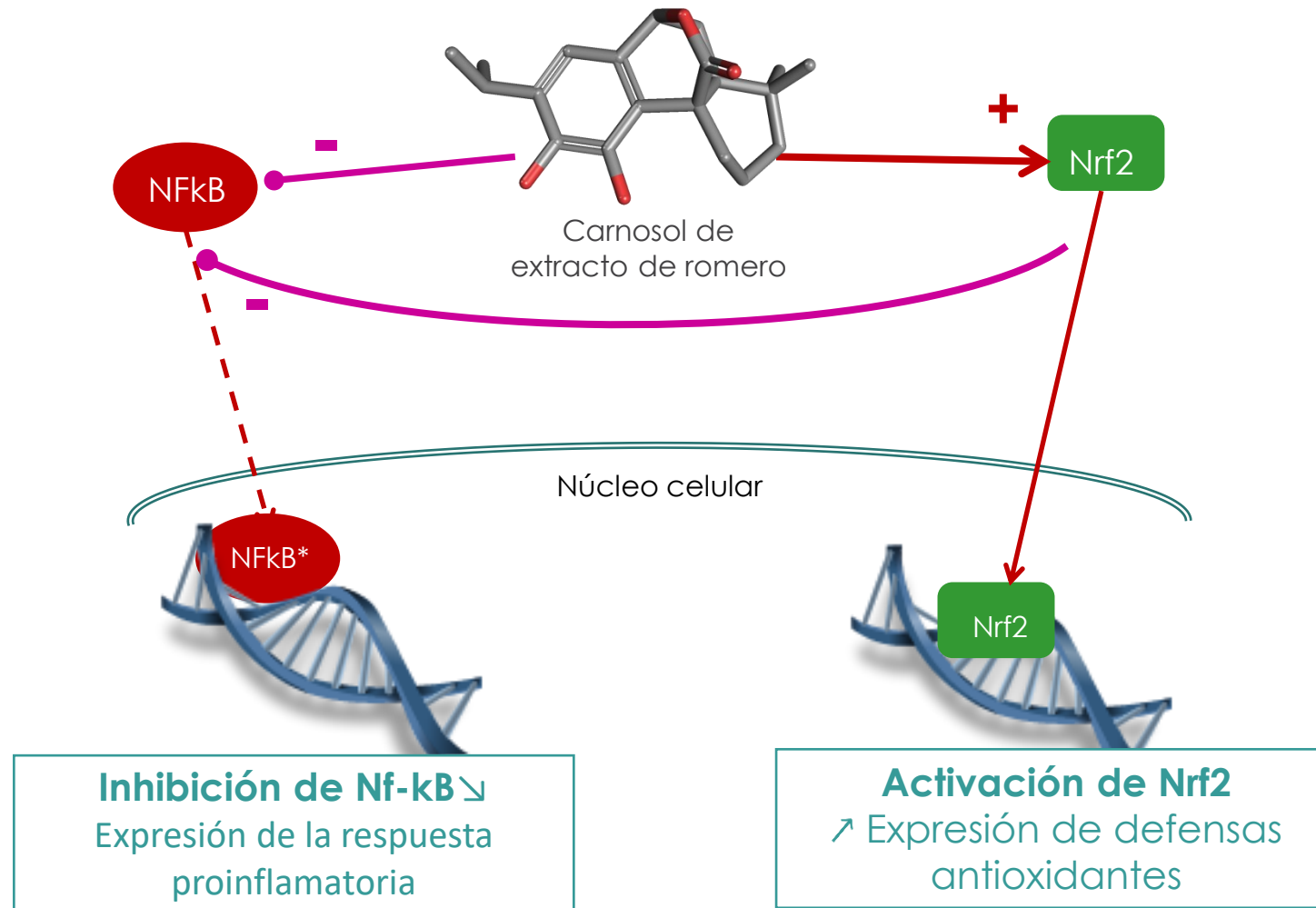


BIOACTIVOS Y LAS RUTAS NFR2 Y NF-KB

Para contrarrestar el estrés oxidativo y las consecuencias de la disfunción inflamatoria

2

Suministrar antioxidantes que podrían interactuar con NFkB y Nrf2.





MANEJO DE LA RESPUESTA OXIDATIVA

Para contrarrestar el estrés oxidativo y las consecuencias de la disfunción inflamatoria

3

Impregnación de antioxidantes (inductor de Nrf2) ante el estrés oxidativo

Consumo de fitógenos antes del ataque oxidativo

Nivel alto

Nivel bajo

Nrf2*

NFkB*

Ap-1*

Apoptose

Estrés oxidativo

Leve a moderado

Alto

Extremo

Mejor resistencia a la inflamación y a la apoptosis

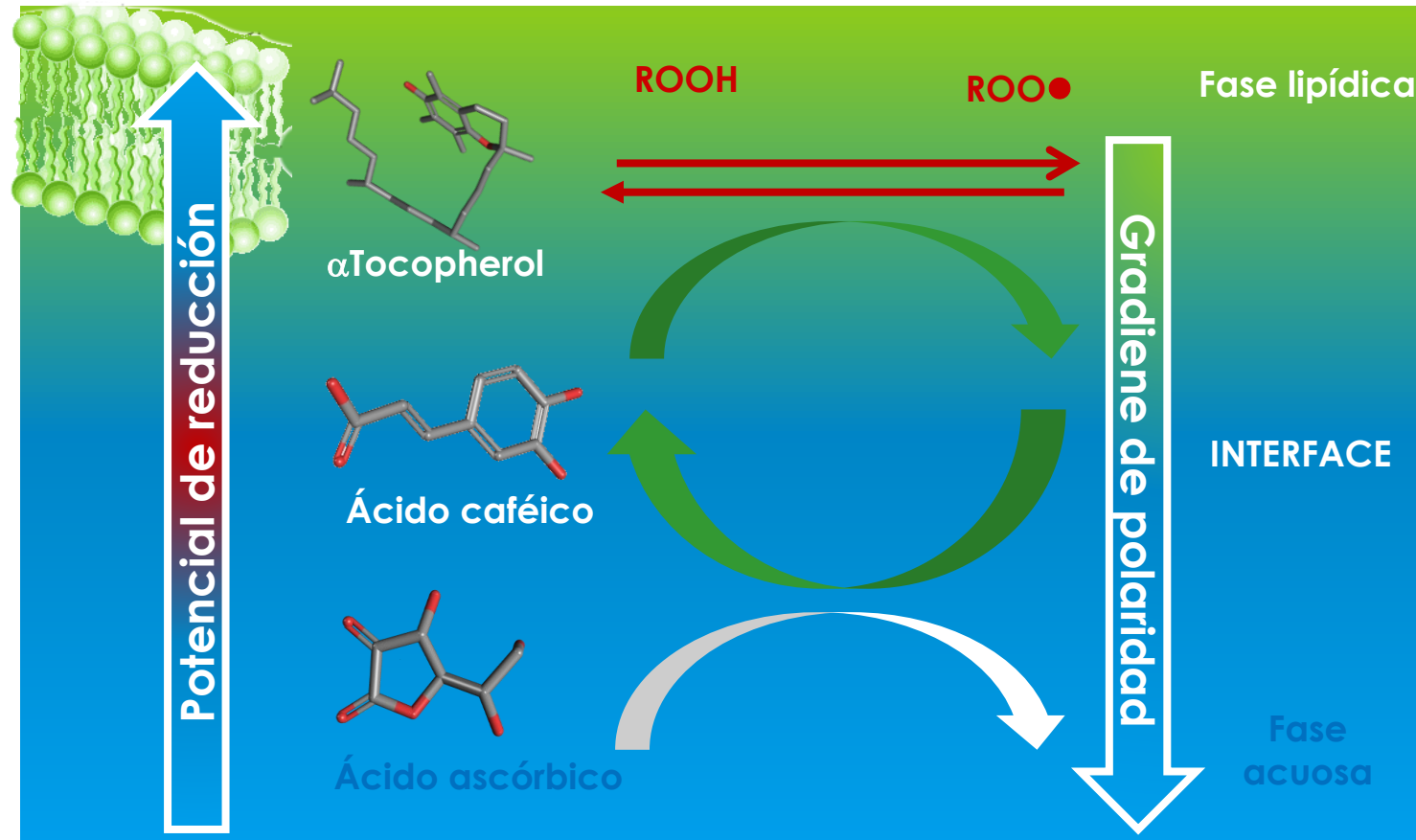


SINERGIA ENTRE ANTIOXIDANTES

Para contrarrestar el estrés oxidativo y las consecuencias de la disfunción inflamatoria

4

Mezcla antioxidante de diferentes solubilidades





CONCLUSIÓN

- La producción de radicales libres es un **proceso metabólico normal**
- El estrés oxidativo debe mantenerse bajo control
- Para aumentar la resiliencia de los animales, se debe prestar atención a las vías de señalización **Nrf2** y **NF-kB**
- Es mejor **preparar una situación** poco saludable que **acompañarla**.



Merci pour votre attention.

