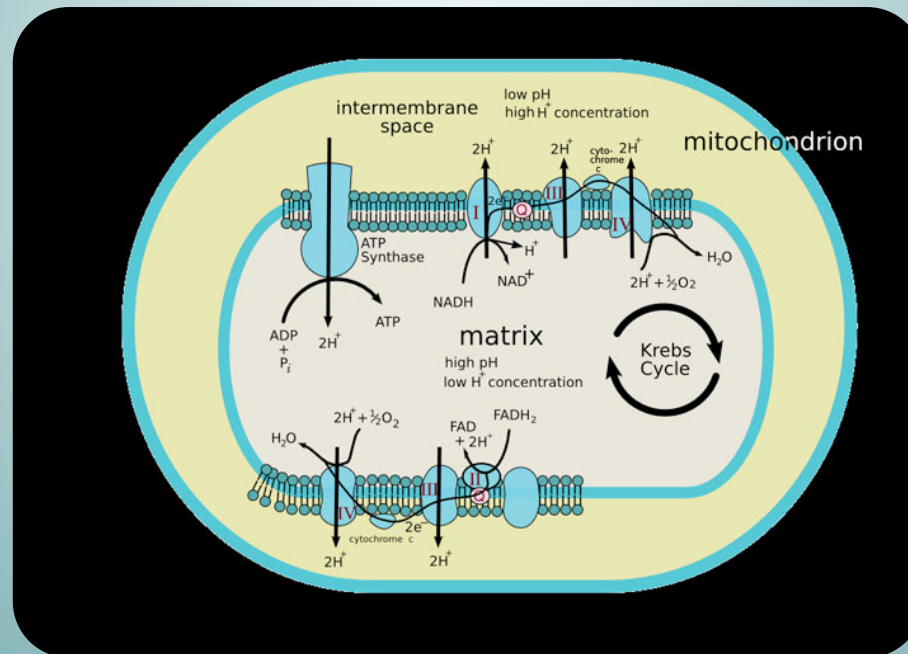


# Bioquímica Estructural y Metabólica

## TEMA 13. Cadena de transporte electrónico



## TEMA 13. Cadena de Transporte electrónico.

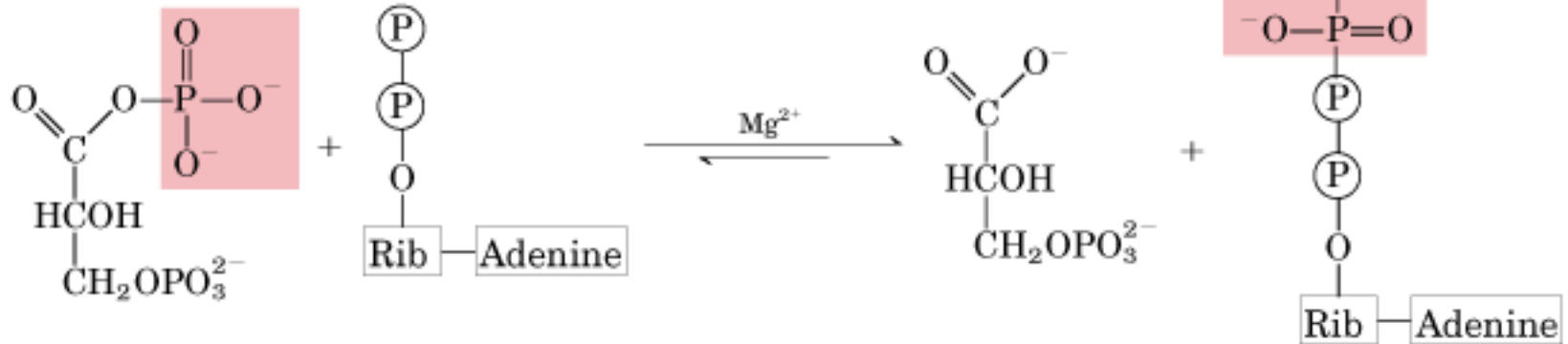
Cadena de transporte electrónico. Conversión del flujo de electrones en energía química. Acoplamiento de la fuerza protón-motriz a la fosforilación del ADP. Transporte a través de la membrana interna mitocondrial: regulación de la respiración mitocondrial y fosforilación oxidativa. Bioquímica de la detoxificación. Especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.

### Origen del ATP

- Fosforilación de nivel de sustrato.
- Fosforilación oxidativa.

La fosforilación a nivel de sustrato es un mecanismo poco habitual de formación de ATP

### FOSFOGLICERATO QUINASA



1,3 Bis-fosfoglicerato

ADP

3- Fosfoglicerato

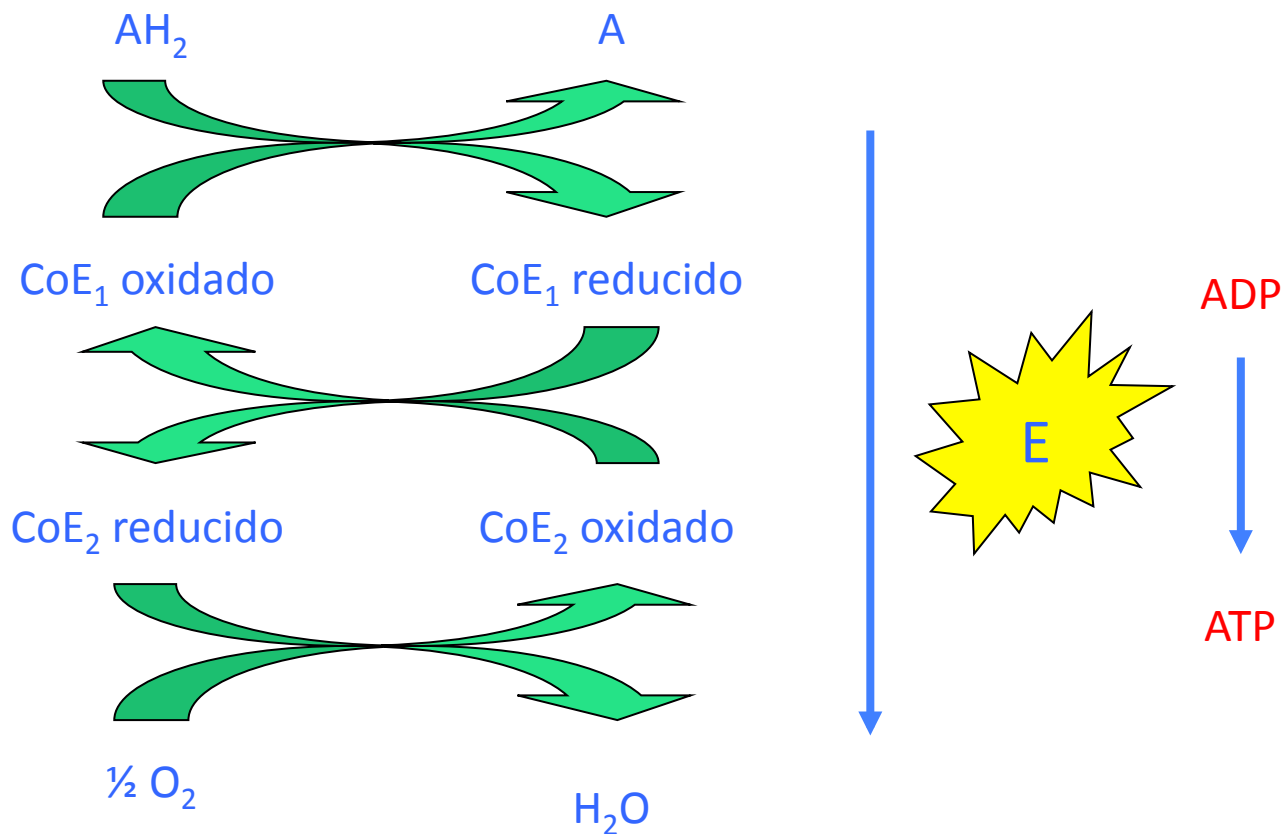
ATP

### SUCCINIL CoA DH (Ciclo de Krebs).

**Conceptos básicos**

1. Las reacciones productoras de energía son procesos de óxido-reducción.
2. Un compuesto se oxida cuando pierde electrones.
3. El aceptor final de los electrones liberados durante los procesos de oxidación biológicos es el oxígeno.
4. La transferencia de electrones desde los compuestos oxidados al oxígeno produce energía.
5. Esta energía se utiliza para la síntesis de ATP.

La energía producida por el transporte electrónico se puede convertir en enlaces fosfato de alta energía en forma de ATP.



$$E = E^{\circ'} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[\text{Aceptor de electrones}]}{[\text{Dador de electrones}]} \quad (\text{Ec de Nernst})$$

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

$$\Delta G^{\circ'} = -RT \ln K_{eq}$$

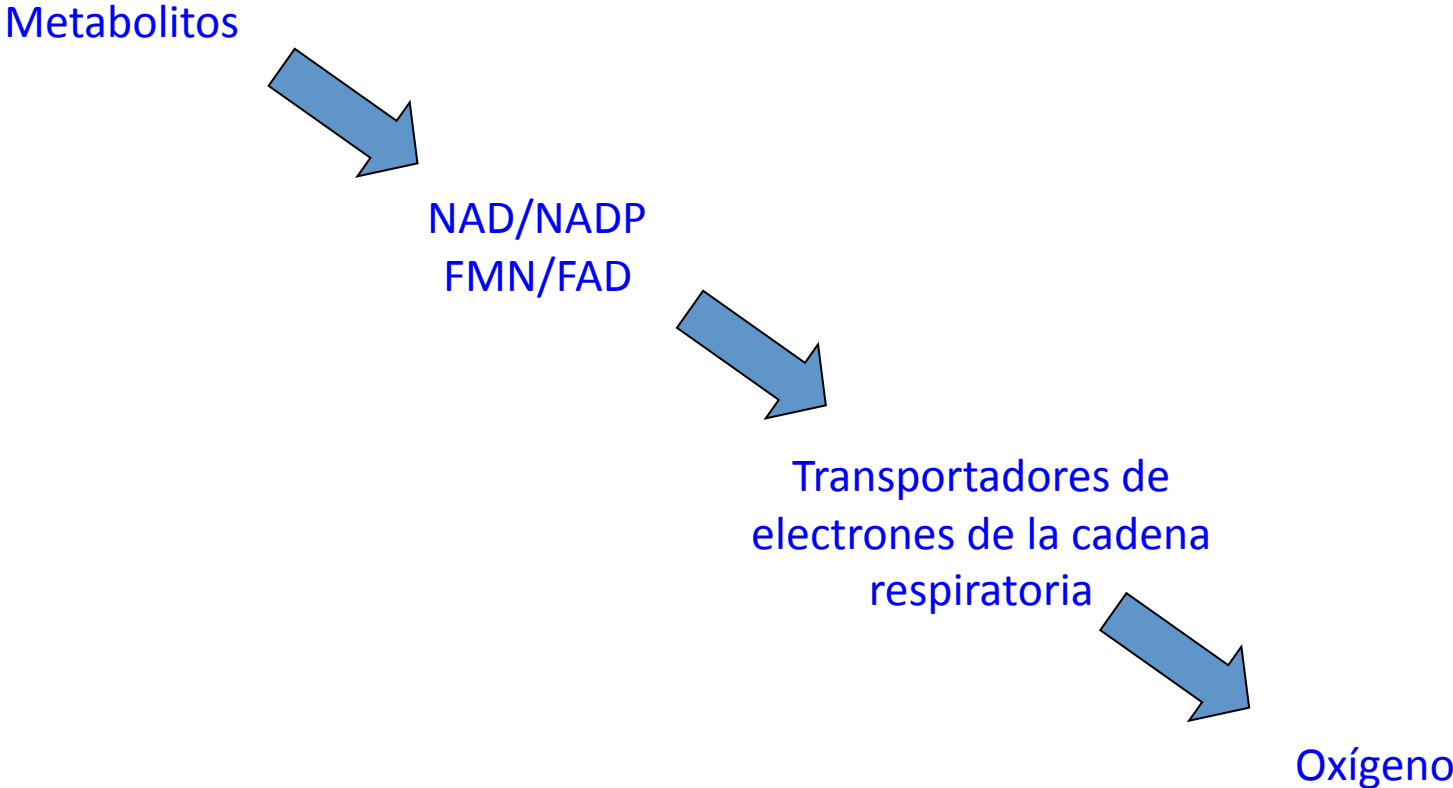
$$\Delta G^{\circ'} = -nF \Delta E^{\circ'}$$

$$\Delta G = -nF \Delta E$$

**R** (constante de los gases) = 8,315 julios/mol. °K

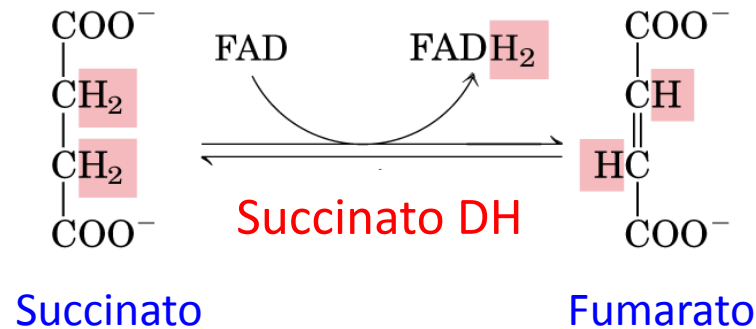
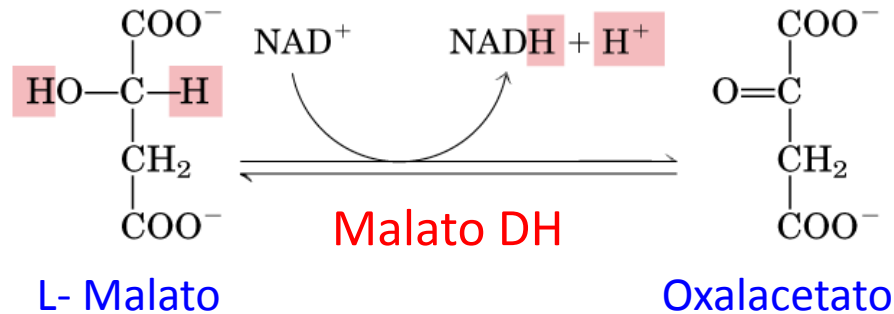
**F** (constante de Faraday) = 96.480 julios/voltio. mol

**Flujo de electrones en las oxidorreducciones biológicas**



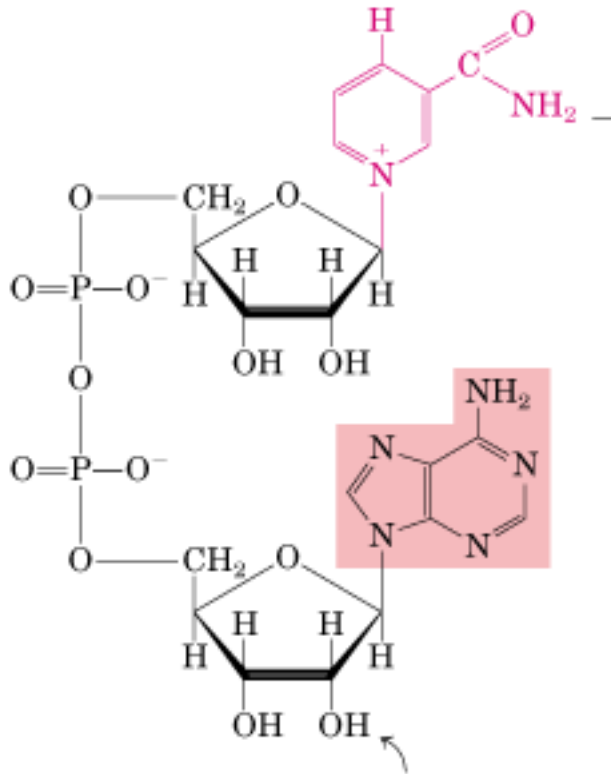


**NAD y FAD son los receptores de los electrones en las reacciones de las rutas metabólicas**



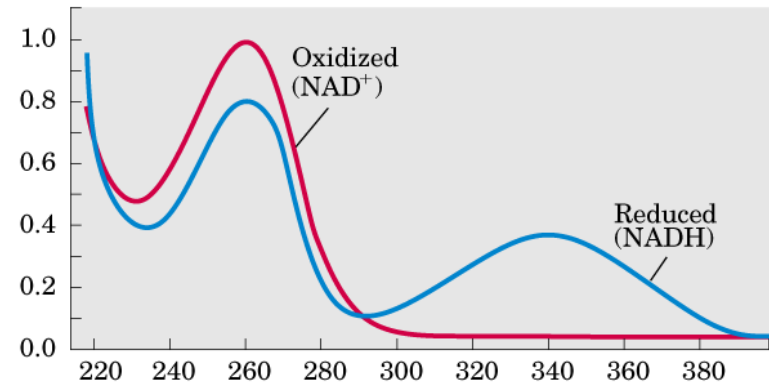
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

**Coenzimas de oxidorreducción 1: NAD(P)<sup>+</sup>**



Fosforilado en el NADP<sup>+</sup>

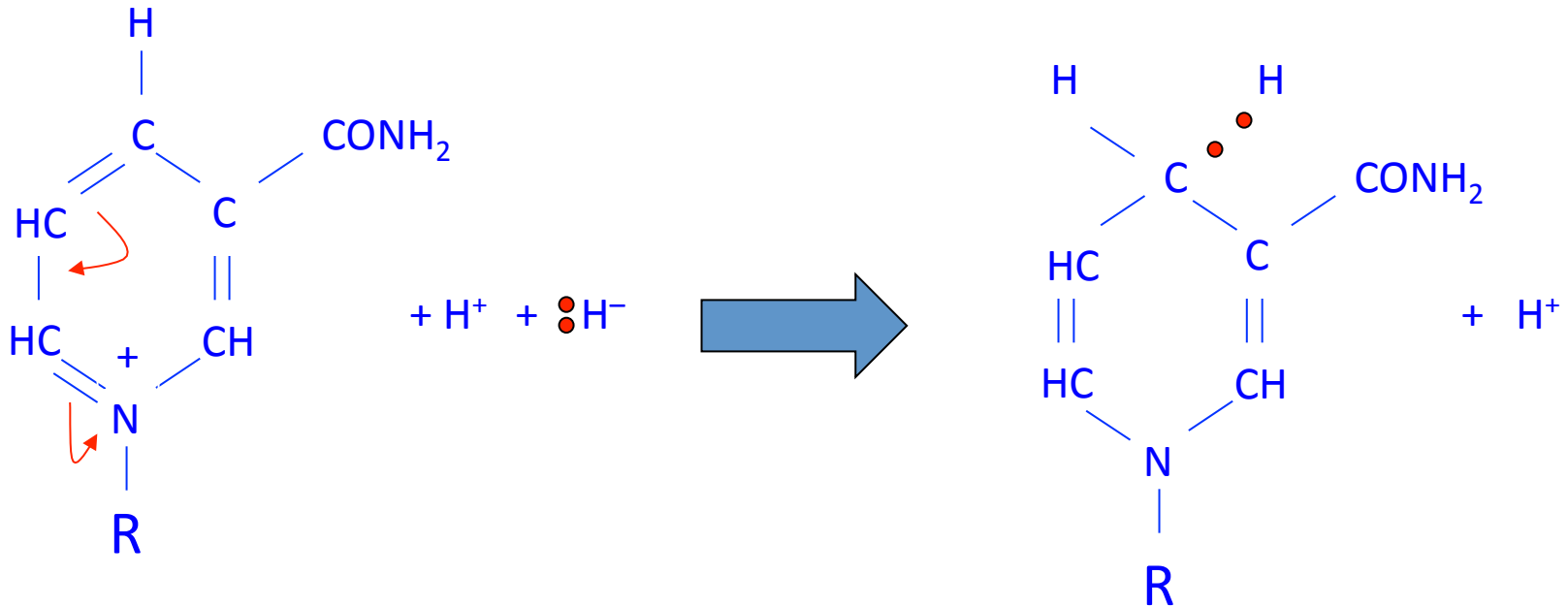
Absorbancia



Longitud de onda (nm)

*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

Transferencia de electrones al NAD(P)<sup>+</sup>



### Algunos enzimas que utilizan NAD(P)<sup>+</sup> como cofactores

#### Enzimas ligadas a NAD<sup>+</sup>:

- Alfa-cetoglutarato DH.
- Malato DH.
- Piruvato DH.
- Gliceraldehido-3-fosfato DH.
- Lactato DH.
- Beta-hidroxiacil-CoA DH.

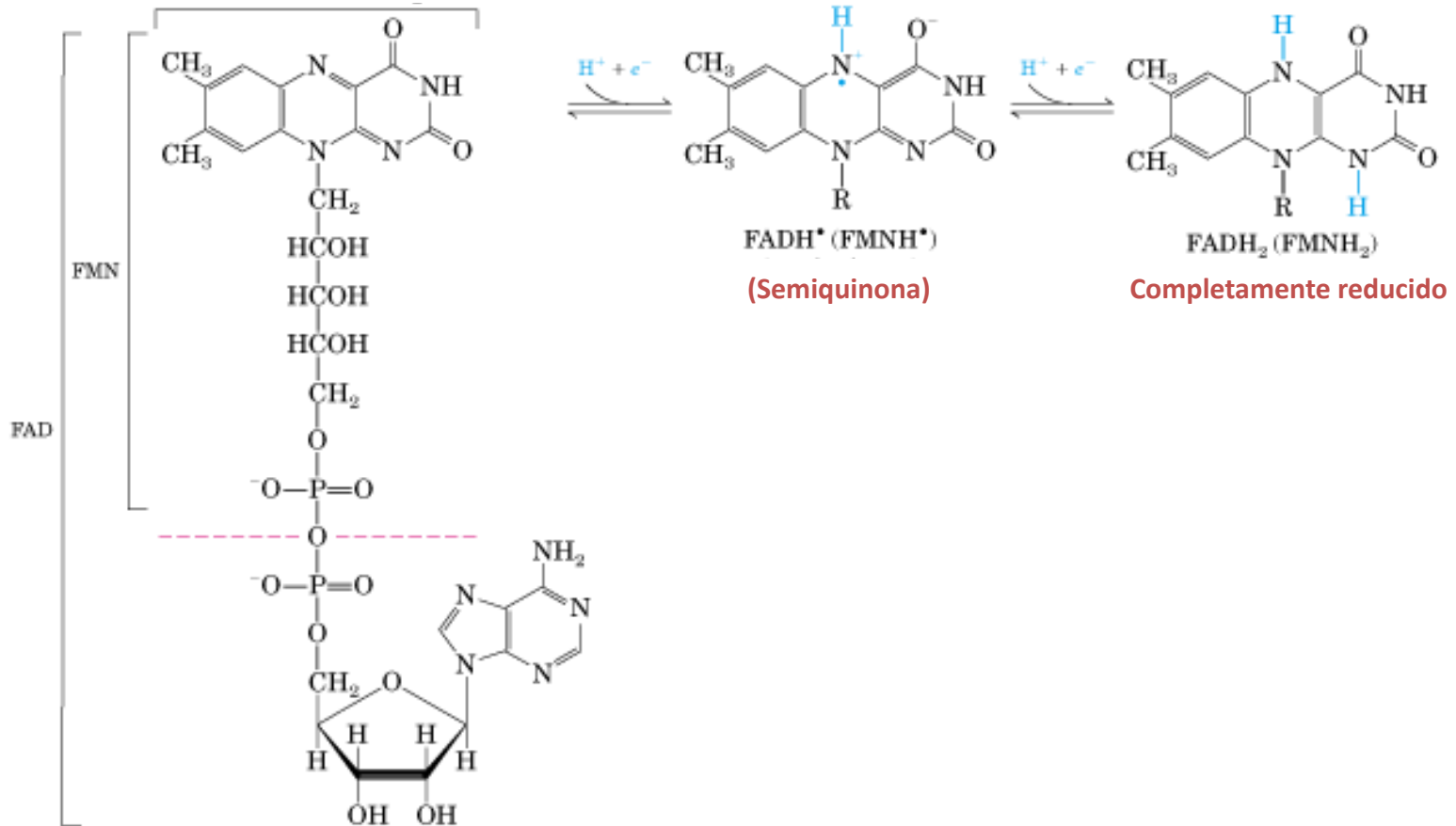
#### Ligadas a NADP<sup>+</sup>:

- Glucosa-6-fosfato DH.

#### Ligadas a NAD<sup>+</sup> o NADP<sup>+</sup>:

- Glutamato DH.

Nucleótidos de flavina



De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.

### Algunos enzimas (Flavoproteínas) que utilizan nucleótidos de Flavina como coenzimas

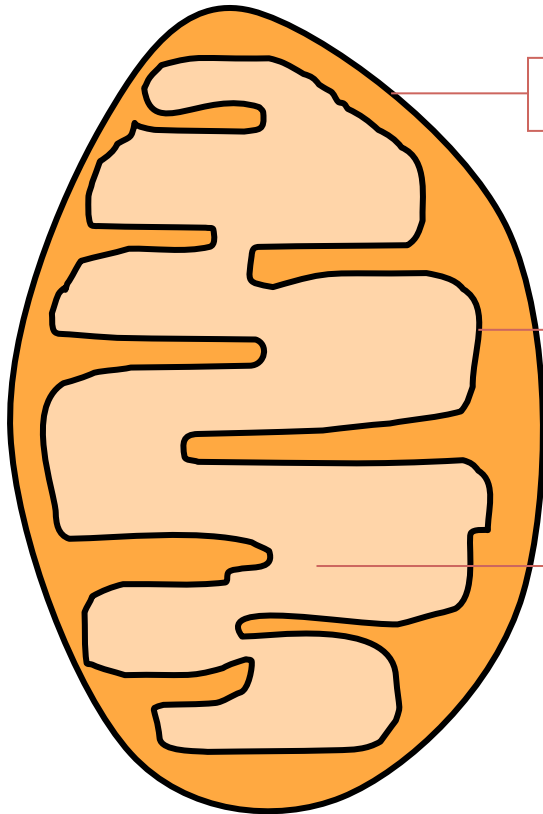
#### Ligadas a FAD:

- Acil CoA DH.
- Dihidrolipoil DH.
- Succinato DH.
- Glicerol3 P DH.

#### Ligadas a FMN:

- NADH DH.

### Estructura bioquímica de la mitocondria



**Membrana externa:** 60% proteínas (alto contenido en PORINA).

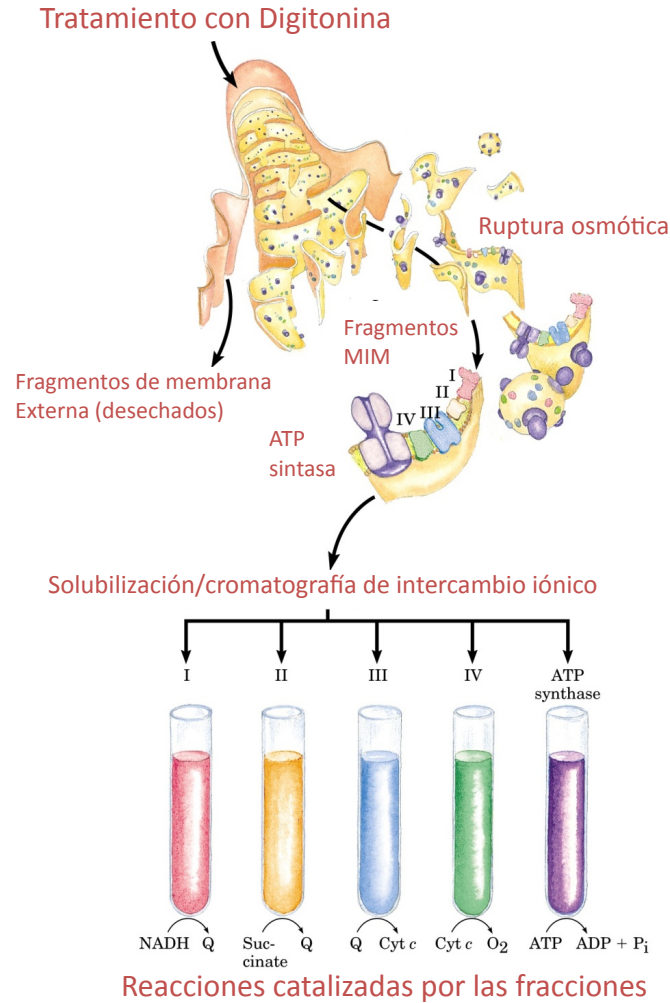
**Membrana interna** (80% de proteínas):

- ATP sintasa.
- Translocasa de ADP-ATP.
- Cadena de transporte electrónico (complejos I-IV).

**Matriz:**

- Enzimas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (excepto Succinato DH).
- Enzimas de la degradación de ácidos grasos.
- Piruvato deshidrogenasa.
- DNA mitocondrial.
- Complejos de transcripción y traducción.
- Ribosomas.
- Iones magnesio, calcio y potasio.

**Separación de los complejos de la cadena respiratoria**



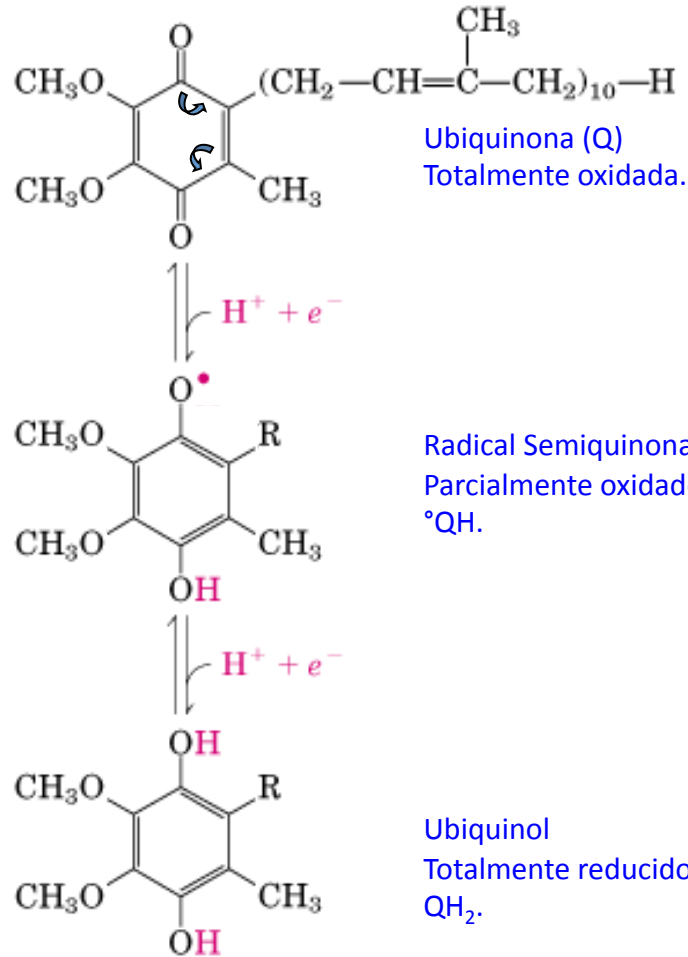
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.*



### Componentes de la cadena de transporte electrónico

Complejo	Masa	Subunidades	Grupos
I NADH DH (I)	850	42	FMN, Fe-S
II Succinato DH	140	5	FAD, Hemo, Fe-S
CoQ (Ubiquinona)			
III Ubiquinona: Citc Oxidorreductasa (cit b y c <sub>1</sub> )	250	11	Hemo, Fe- S
Citocromo C	13	1	Hemo
IV Citocromo oxidasa (Cit a <sub>3</sub> )	160	13	Hemos, CuA, CuB

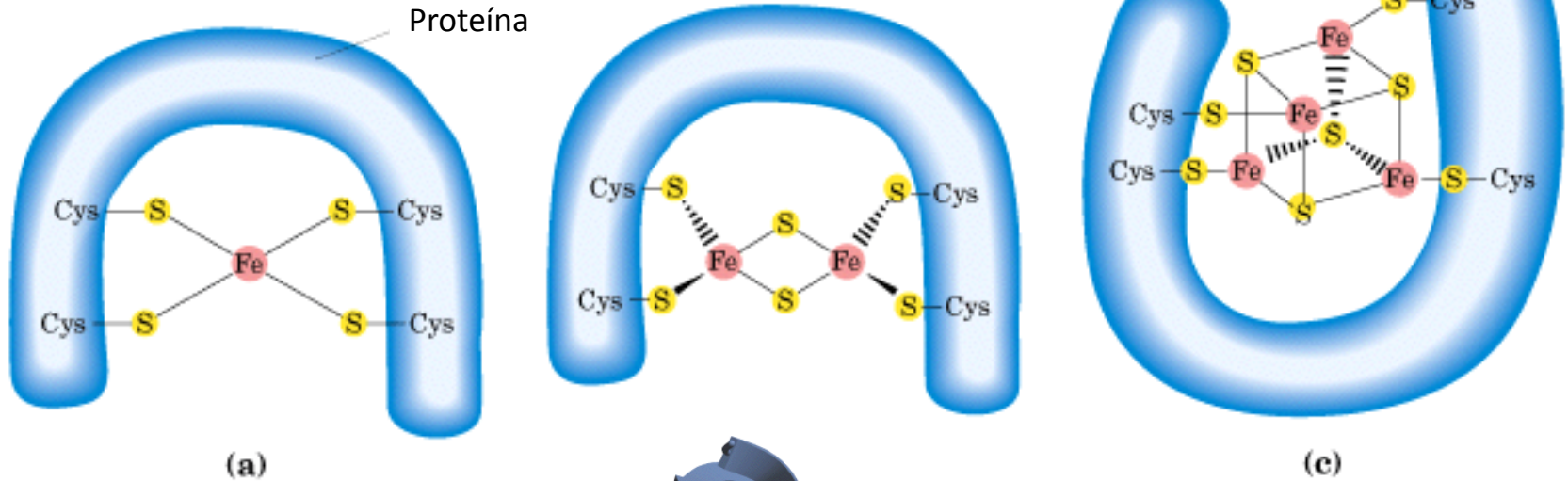
Coenzima Q



De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.



**Estructura de los centros Fe-S**

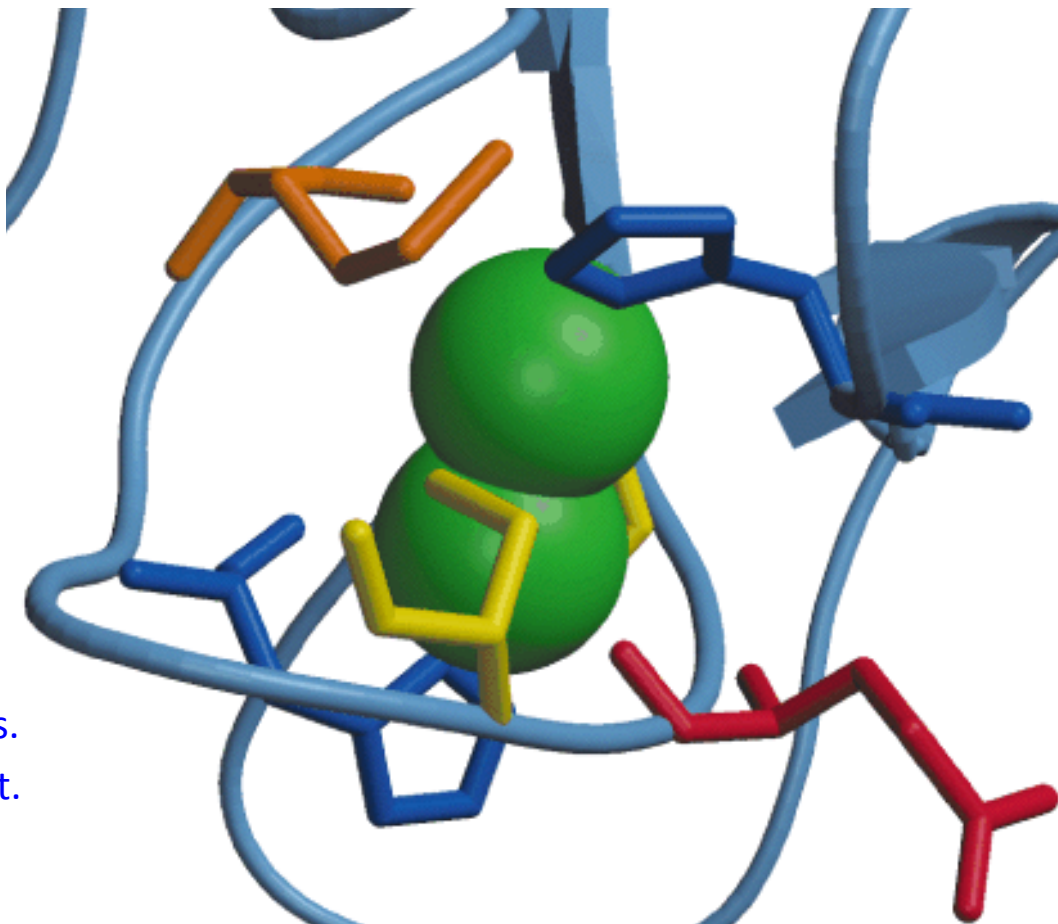


- Fe.
- S inorgánico.
- S Cys.



*De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.*

**Centro de cobre binuclear (Complejo IV)**



En amarillo Cys.  
En naranja Met.  
En azul His.  
En rojo Asp.

*De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.*

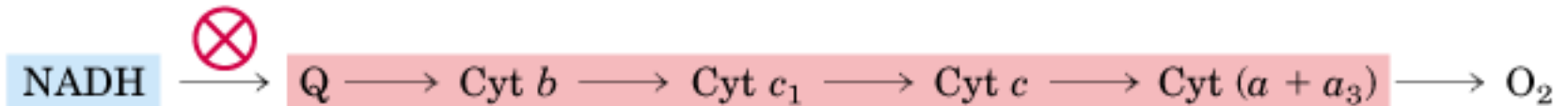
Potenciales de reducción estándar de los componentes de la cadena respiratoria

	Semirreacción	E° (V)
	$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2$	-0.414
I	$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADH}$	-0.320
	$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADPH}$	-0.324
	$\text{NADH dehydrogenase (FMN)} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADH dehydrogenase (FMNH}_2)$	-0.30
	$\text{Ubiquinone} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{ubiquinol}$	0.045
III	$\text{Cytochrome } b (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } b (\text{Fe}^{2+})$	0.077
	$\text{Cytochrome } c_1 (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } c_1 (\text{Fe}^{2+})$	0.22
	$\text{Cytochrome } c (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } c (\text{Fe}^{2+})$	0.254
IV	$\text{Cytochrome } a (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } a (\text{Fe}^{2+})$	0.29
	$\text{Cytochrome } a_3 (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } a_3 (\text{Fe}^{2+})$	0.55
	$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0.816

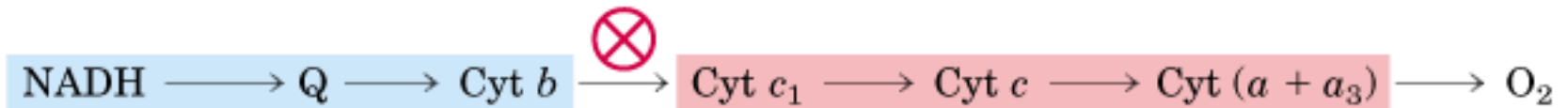


Determinación del orden de los transportadores de la cadena de transporte electrónico

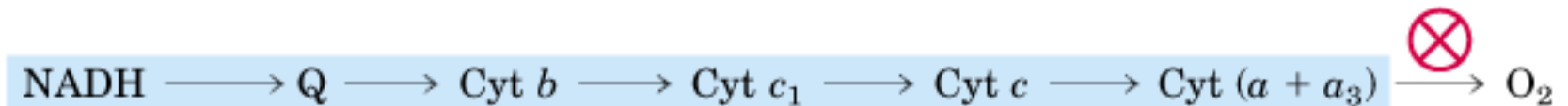
Rotenona, Amital



Antimicina C

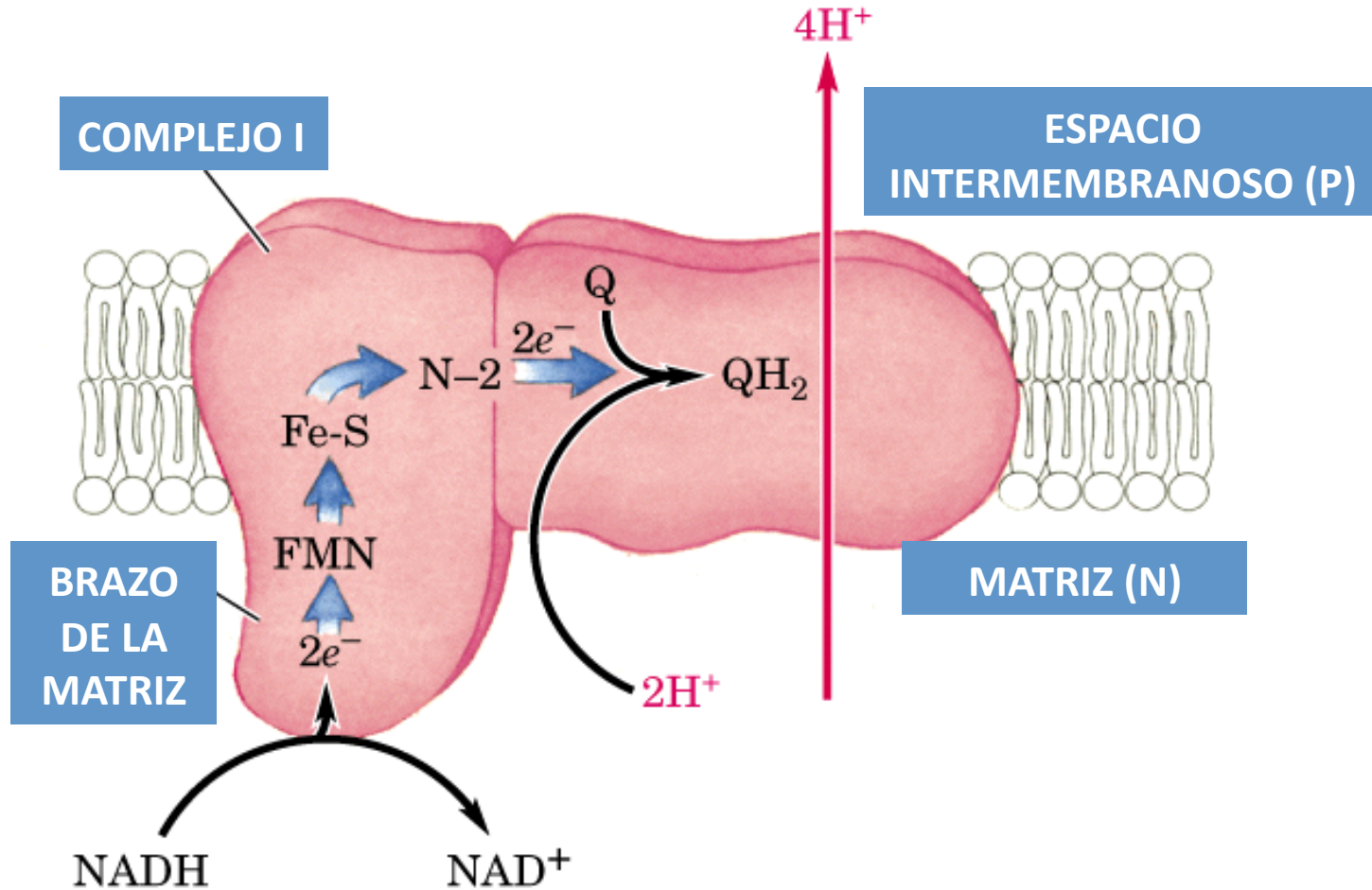


CN<sup>-</sup> o CO



*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

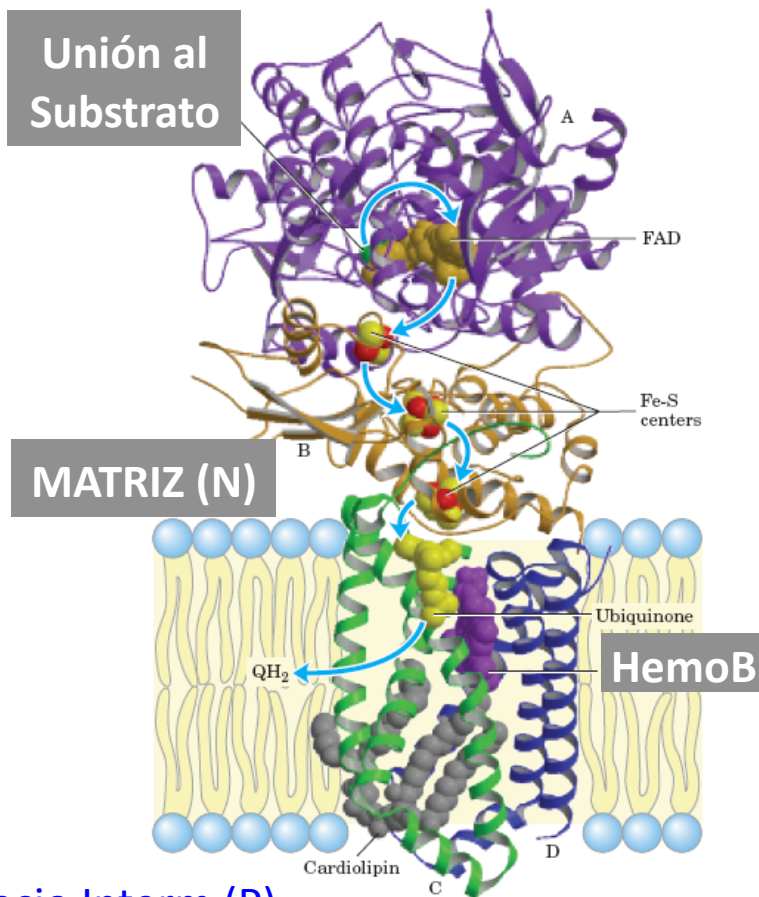
**El complejo I es una bomba de protones**



*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*



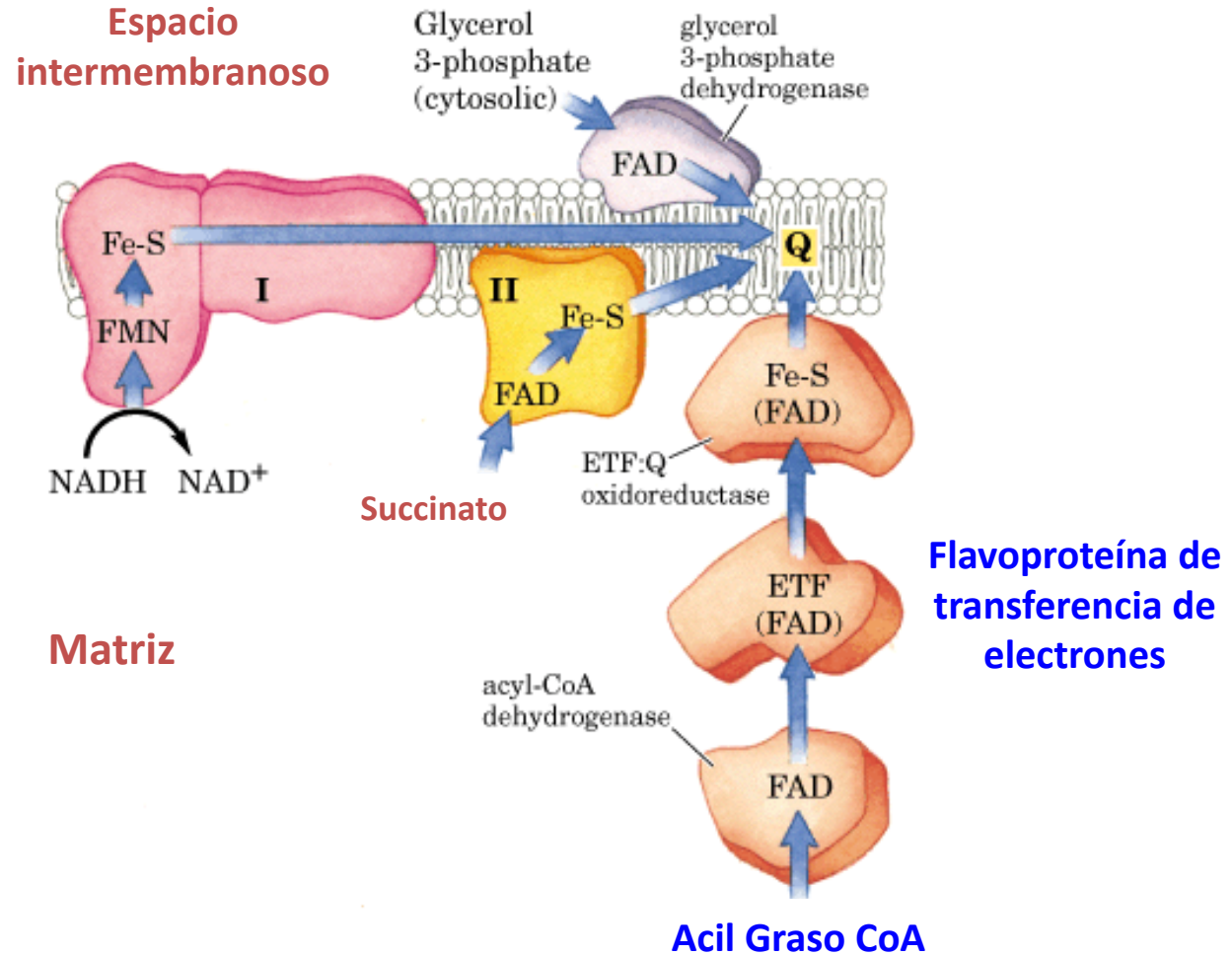
**Estructura del complejo II (Succinato DH)**



Espacio Intermembranal (P)

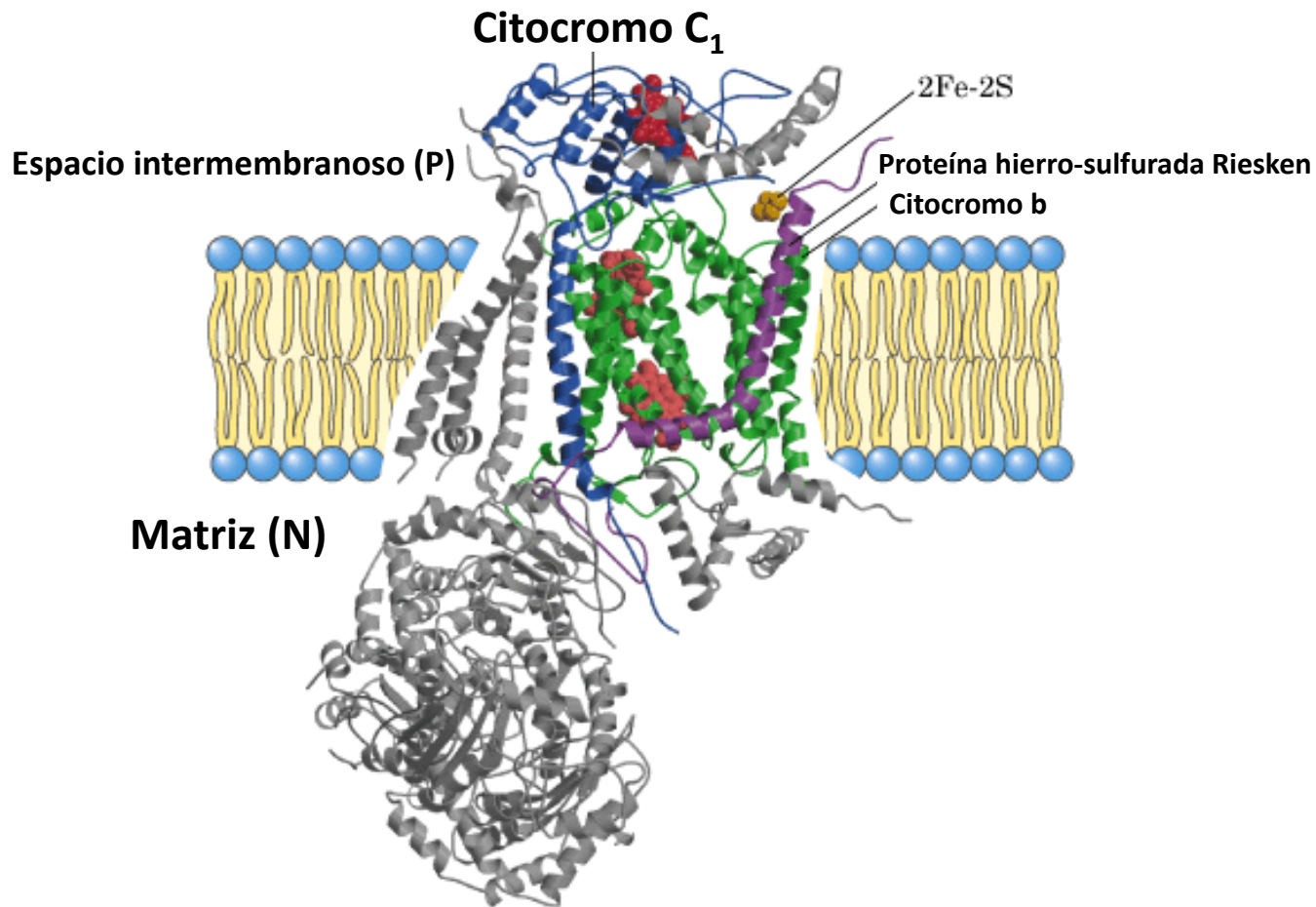
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.*

**El coenzima Q es paso obligatorio de los electrones procedentes de varias vías**



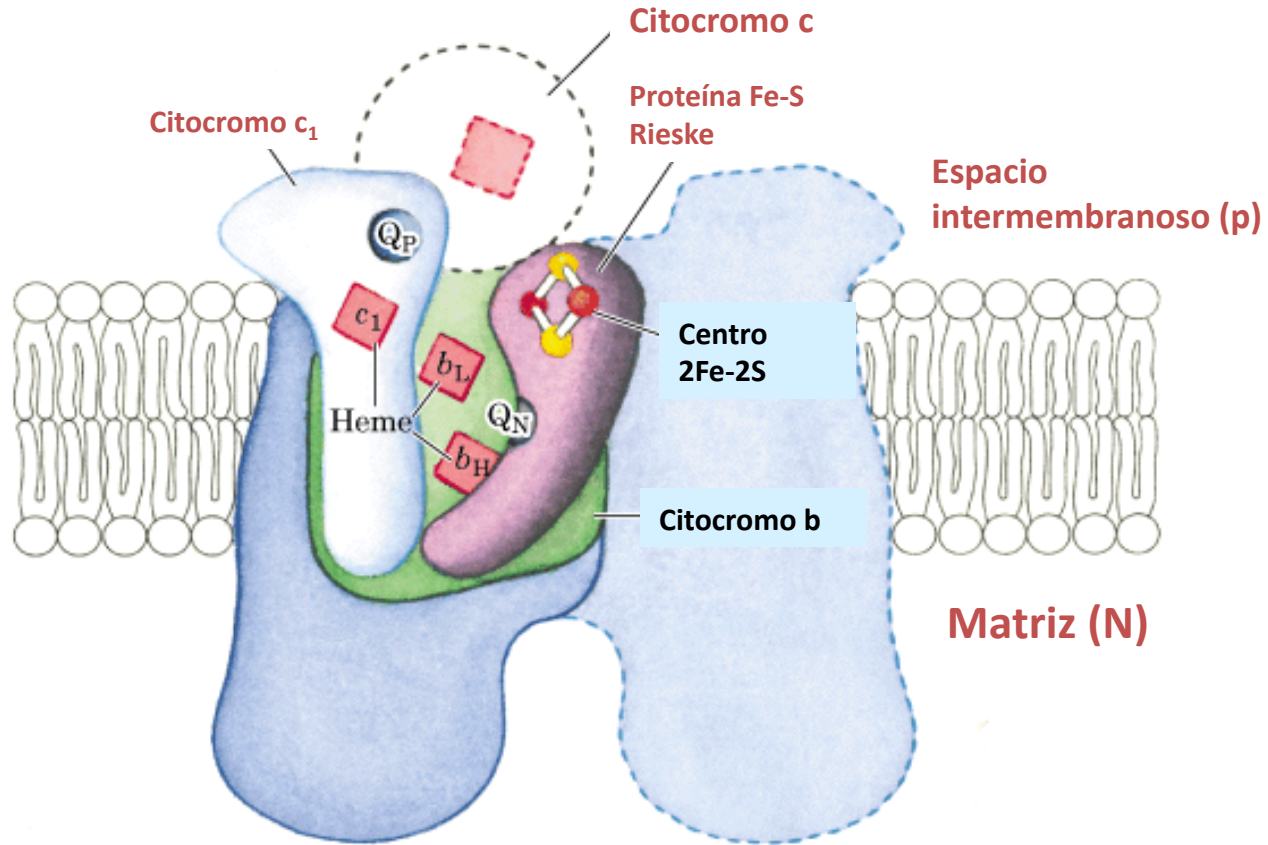
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

**Complejo III: Estructura del monómero**



*De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.*

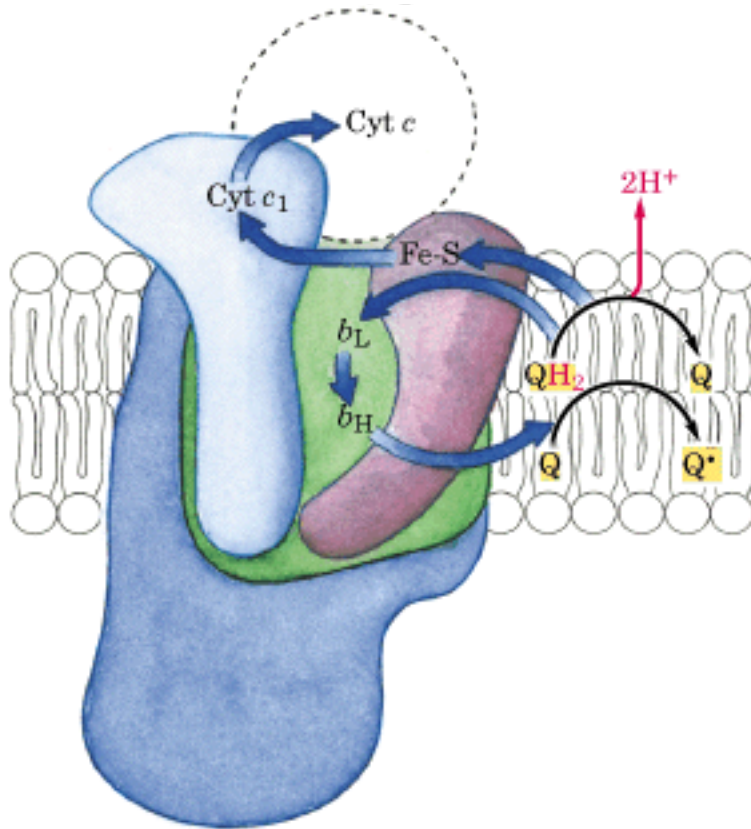
**Ubiquinona- Citocromo c oxidorreductasa (Complejo III)**



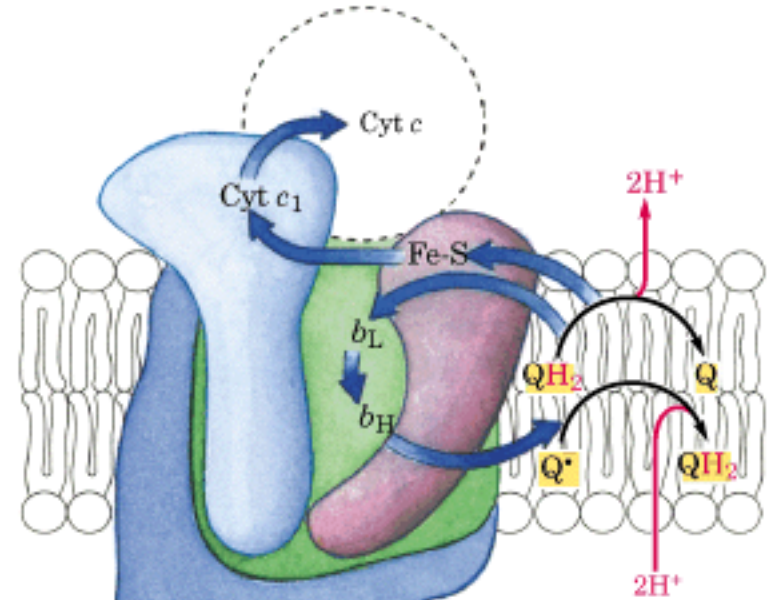
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

**Ciclo Q (complejo III)**

Oxidación de la primera  $QH_2$



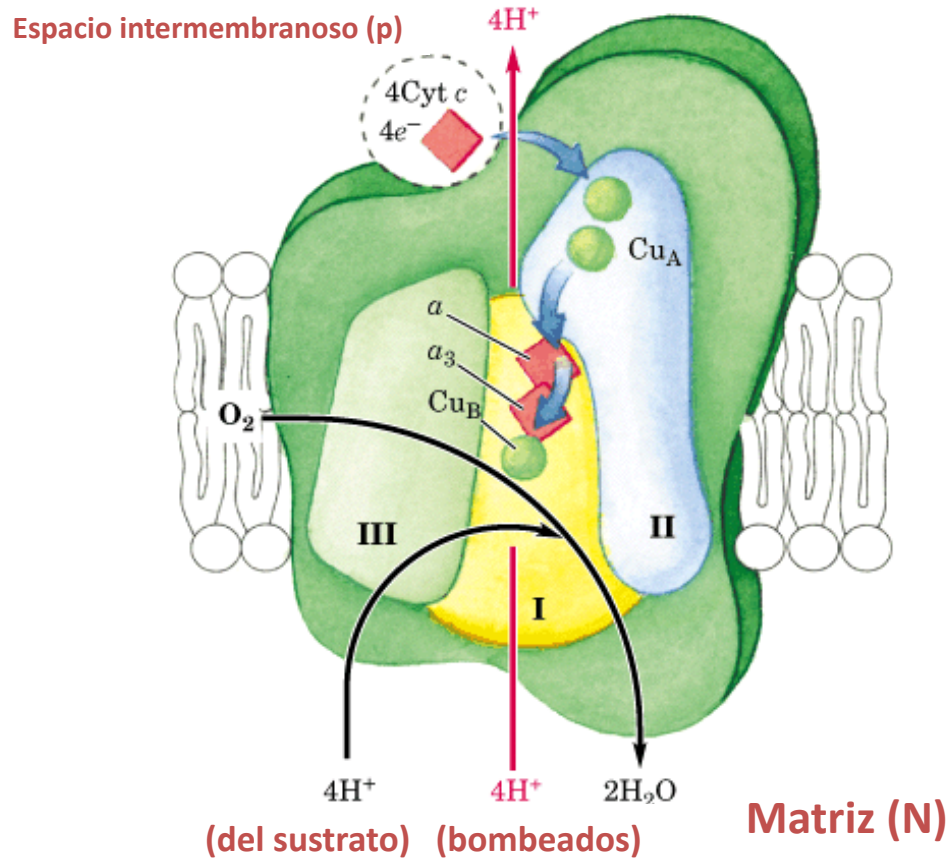
Oxidación de la segunda  $QH_2$



**MATRIZ**

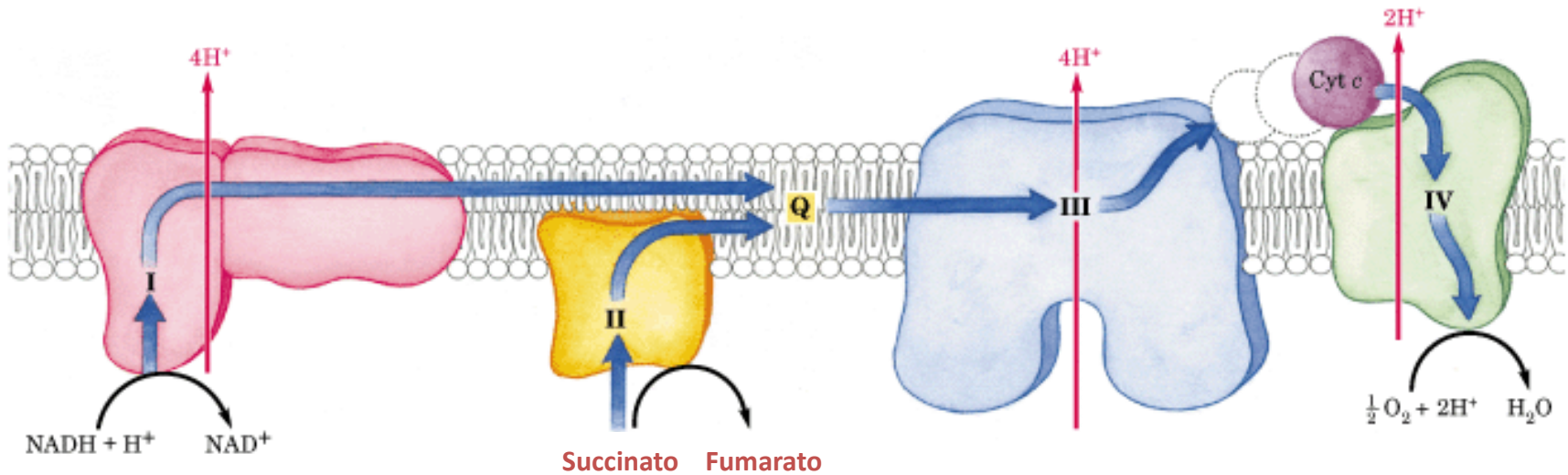
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

**Citocromo oxidasa: mecanismo**



*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

**El transporte de electrones origina un gradiente de protones**



**Matriz**

**Valores para 2 electrones transferidos.**

*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

### Energía producida en la cadena de transporte electrónico

Potencial reducción



$$\Delta G^{\circ'} = -nF \Delta E^{\circ'}$$

F (constante de Faraday) = 96.480 julios/voltio.mol

$$\Delta E^{\circ'} = 0,816 + 0,320 = 1,136 \text{ Volts}$$

$$\Delta G^{\circ'} = -2 \times 96.480 \times 1,136 = 219.202 \text{ julios/mol} = 219,2 \text{ KJ/mol}$$



**Fuerza proton-motriz**

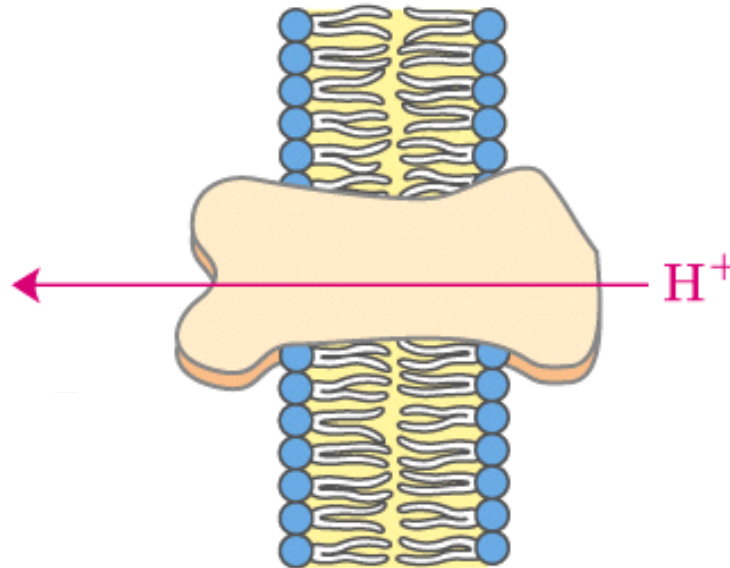
Espacio intermembranoso

Matriz

$$[H^+]_P = C_2$$

$$[H^+]_N = C_1$$

H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup>



OH<sup>-</sup>  
OH<sup>-</sup>  
OH<sup>-</sup>  
OH<sup>-</sup>  
OH<sup>-</sup>  
OH<sup>-</sup>  
OH<sup>-</sup>

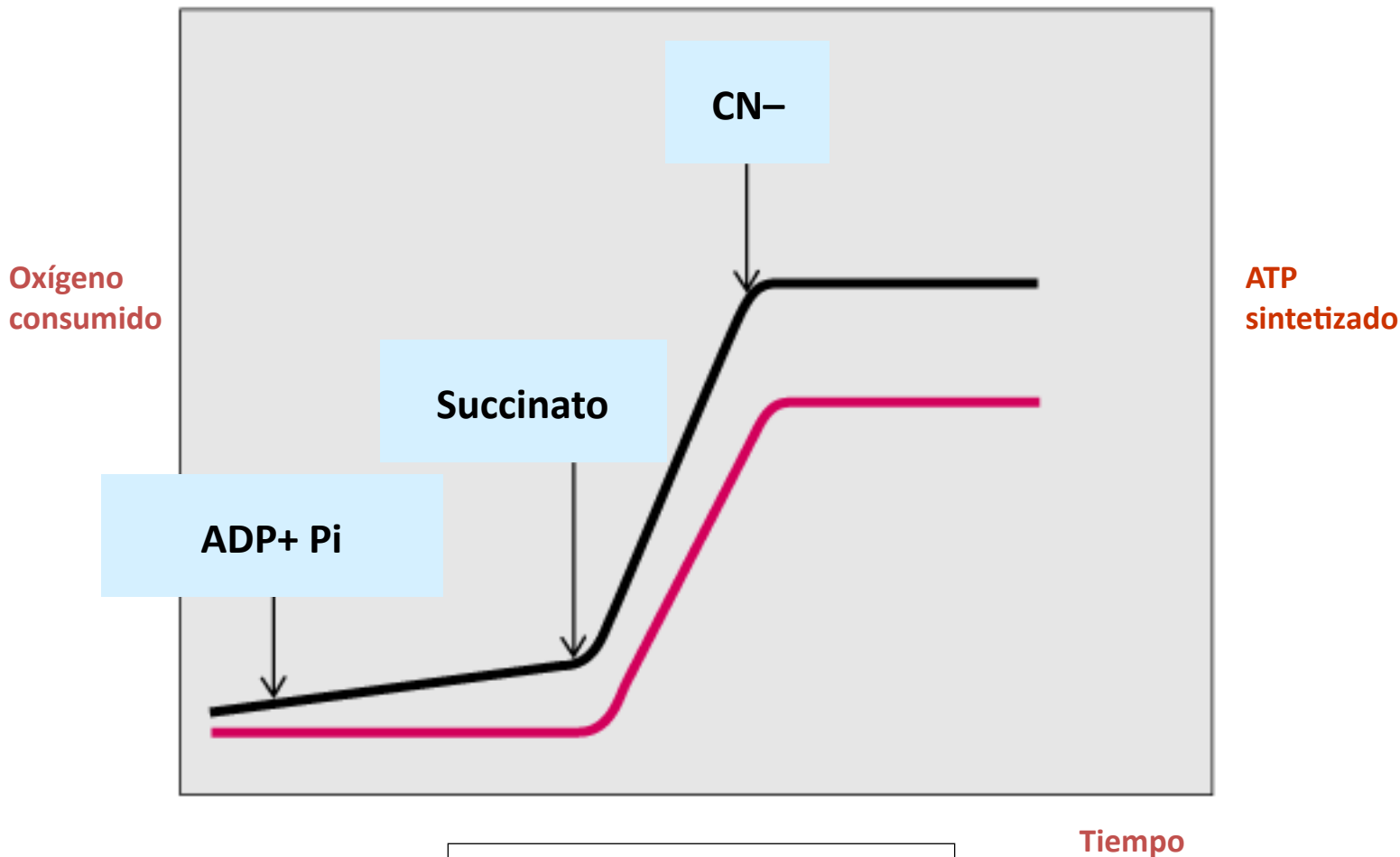
$$\begin{aligned} \Delta G &= RT \ln (C_2/C_1) + ZF\Delta\psi \\ &= 2.3RT \Delta\text{pH} + F\Delta\psi \end{aligned}$$

*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

**El transporte electrónico genera la energía suficiente para la síntesis de ATP**

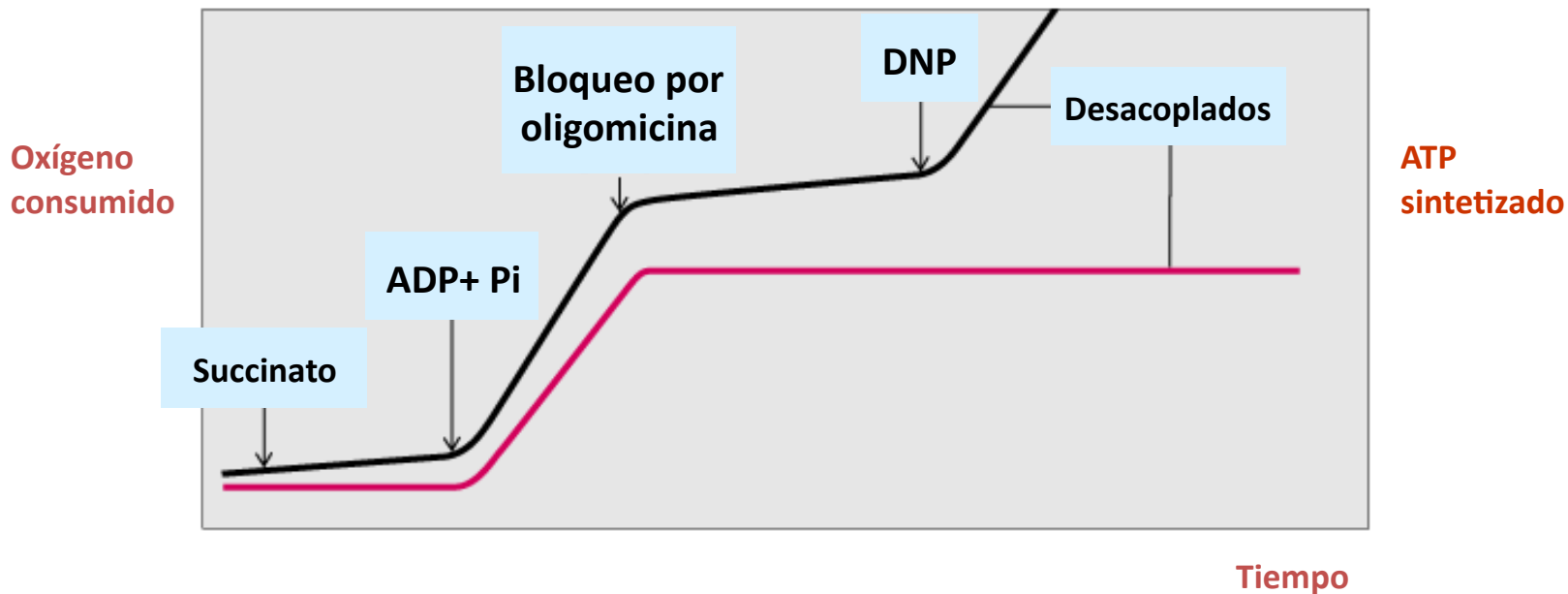
- La Energía generada por la transferencia de electrones entre los CoE de óxidorreducción se transforma en enlaces fosfato de alta energía mediante la fosforilación oxidativa.
- El transporte de electrones lo llevan a cabo cuatro complejos situados en la membrana interna mitocondrial.
- El transporte de electrones genera un gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana interna.
- La Energía almacenada en forma de gradiente (Fuerza protón- motriz) es suficiente para la síntesis de varias moléculas de ATP.

**El Transporte electrónico y la síntesis de ATP son procesos acoplados.**  
**1. Efecto del bloqueo del transporte electrónico**



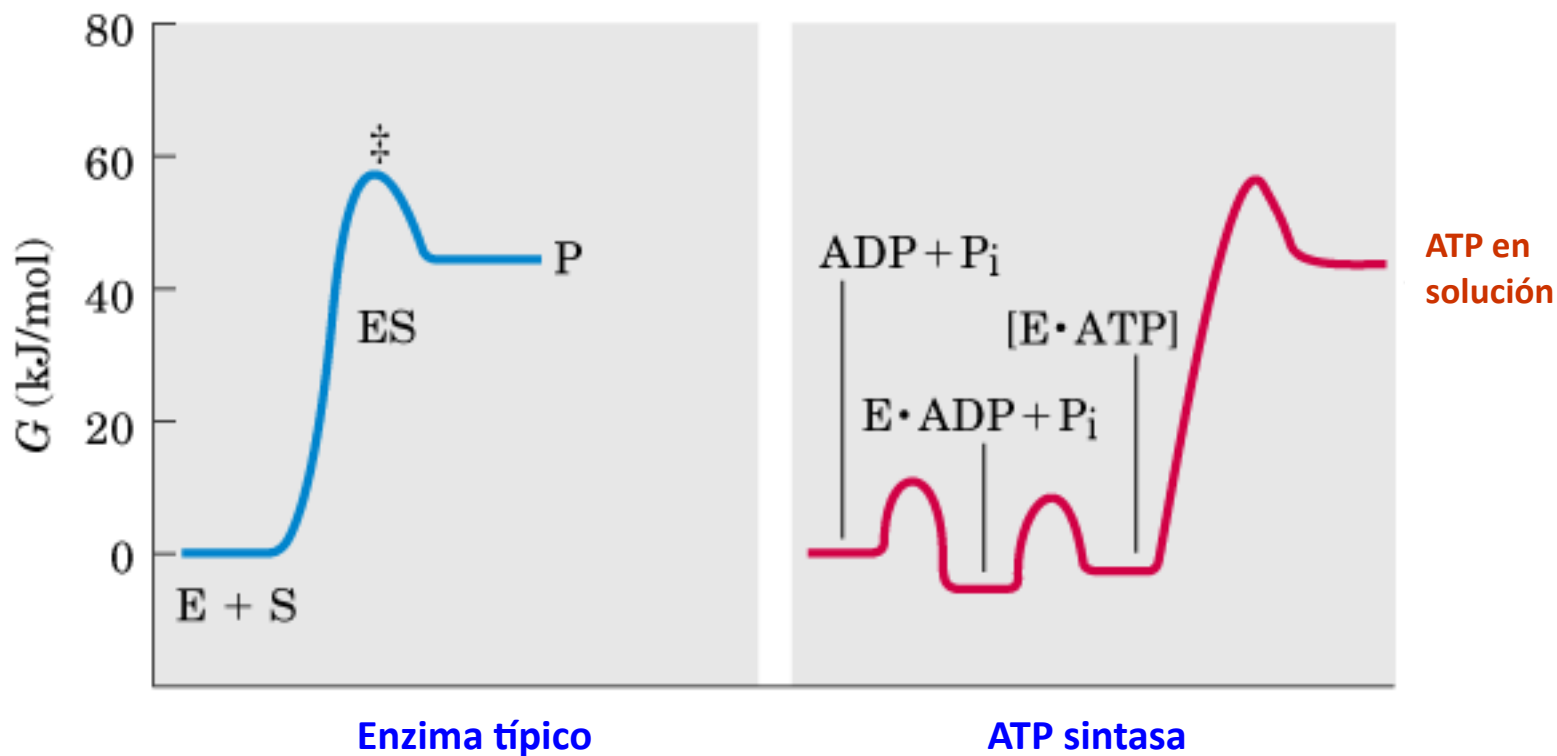
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.*

**El Transporte electrónico y la síntesis de ATP son procesos acoplados.**  
**1. Rotura del gradiente y agentes desacoplantes**



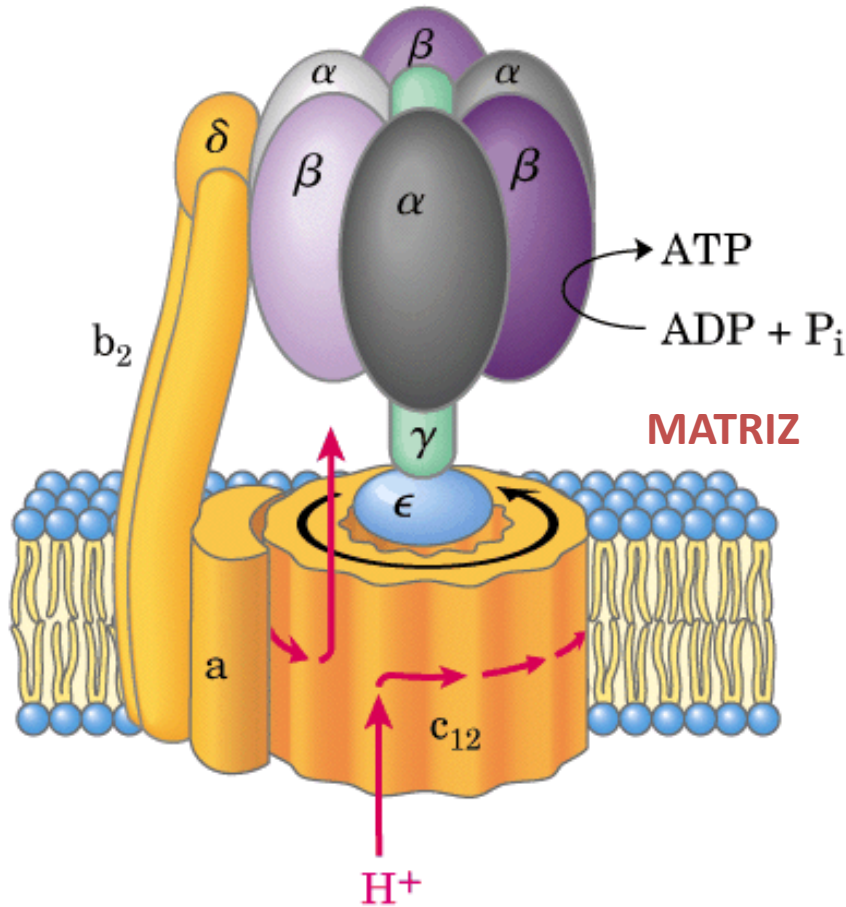
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.*

La energía del gradiente de protones se utiliza sobre todo para liberar al ATP del enzima



De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.

La Sintasa de ATP es una ATPasa de tipo F

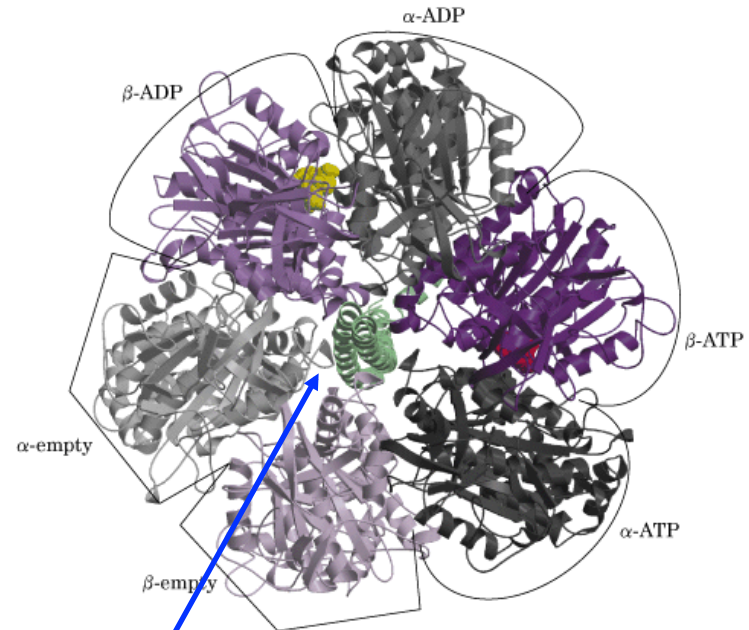
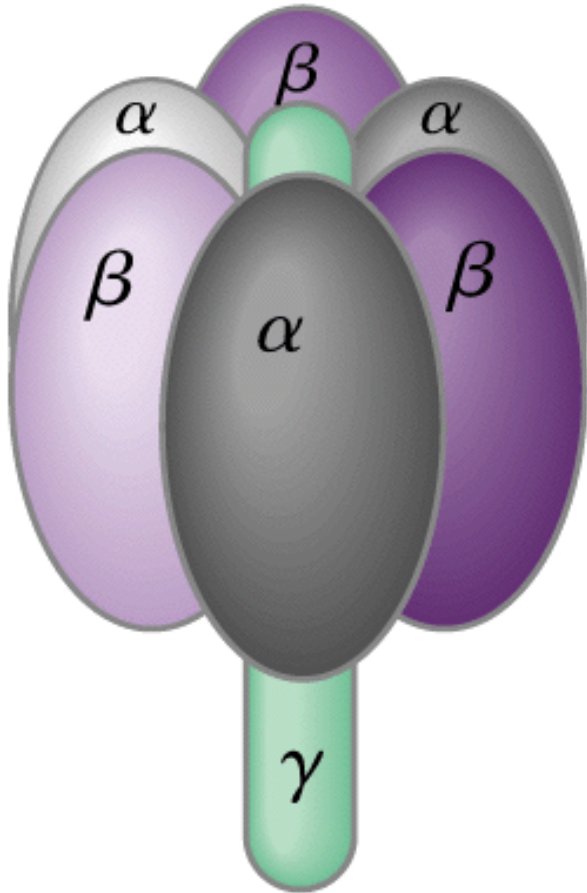


**Dominio F1**  
 **$\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$**

**Dominio Fo**  
 **$A b_2 c_{10-12}$**

De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.

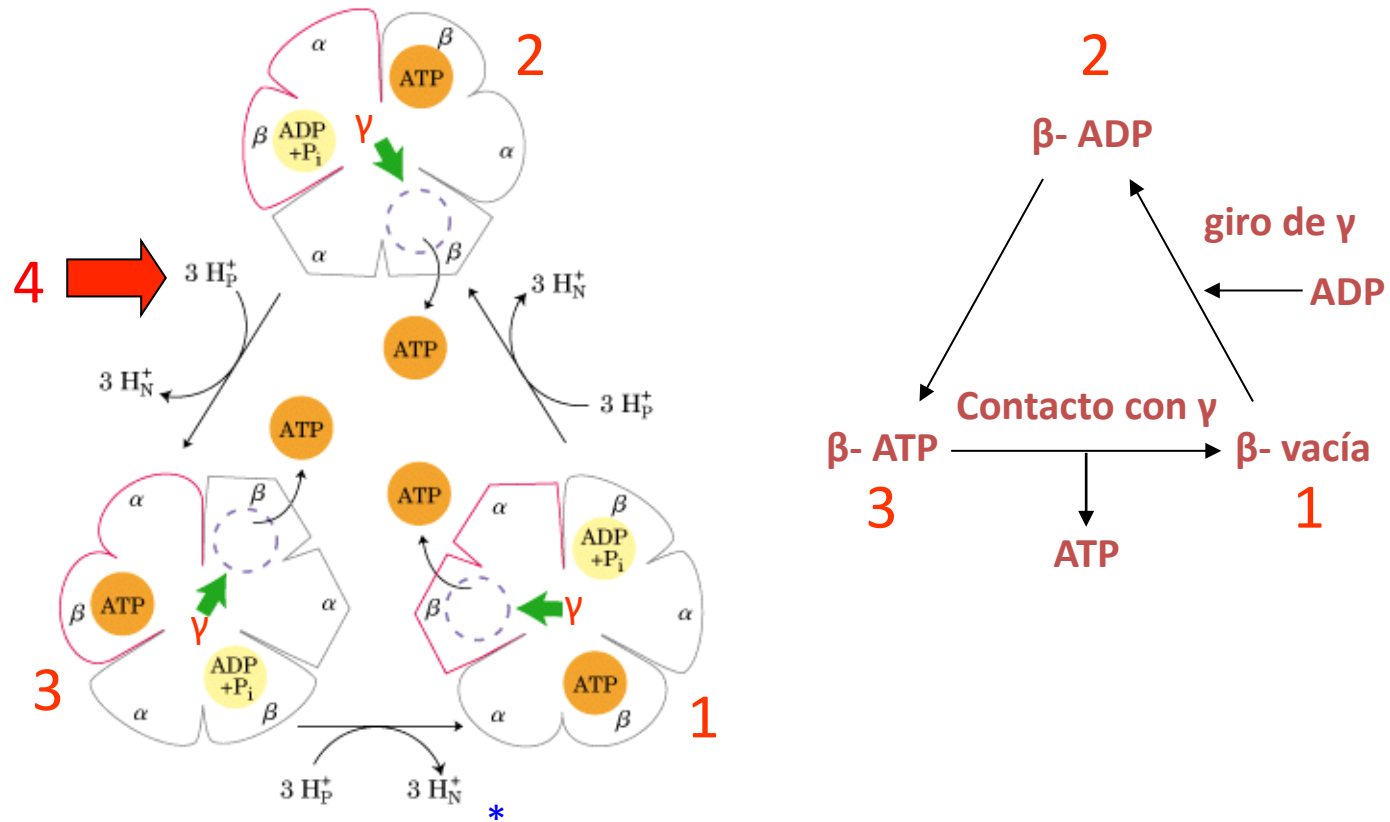
Las subunidades  $\beta$  pueden adoptar tres tipos de conformación



La subunidad  $\gamma$  se une a una subunidad  $\beta$  vacía.

De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

**El Mecanismo de síntesis de ATP es una catálisis rotacional mediada por el giro de la subunidad  $\gamma$**

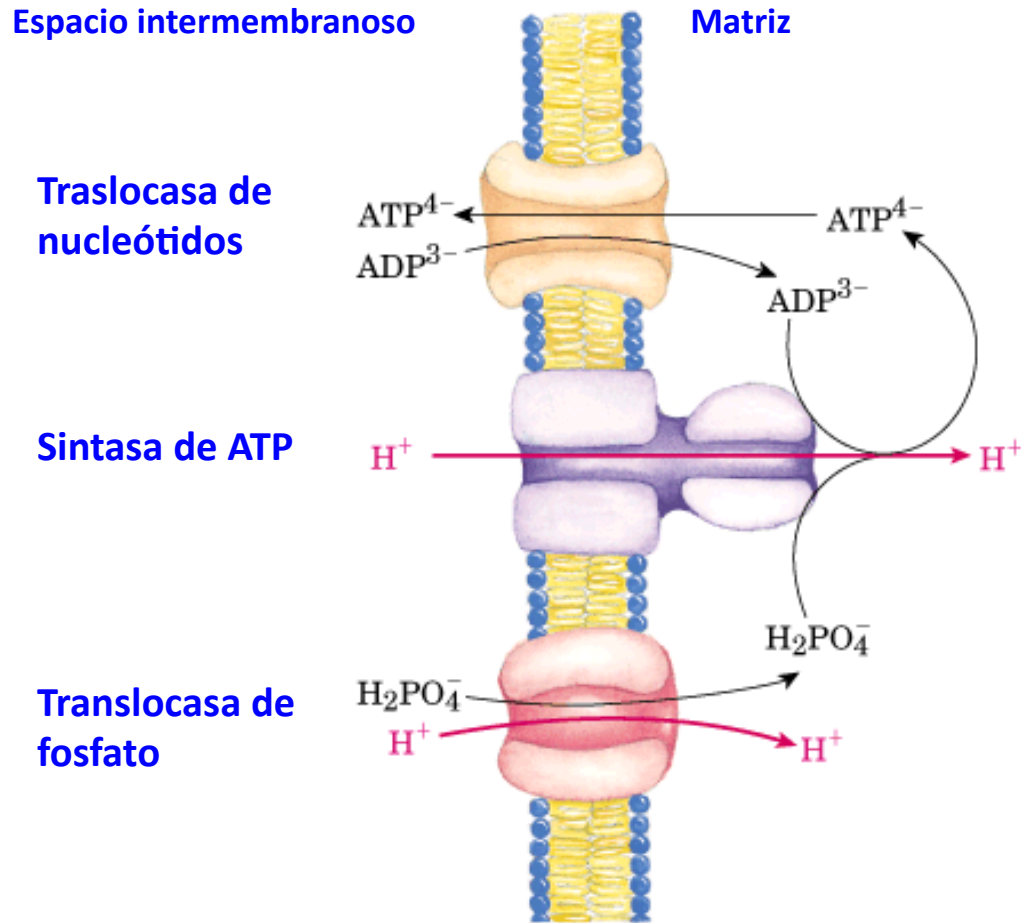


\* En la actualidad se considera 4 H<sup>+</sup>/ATP.

De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

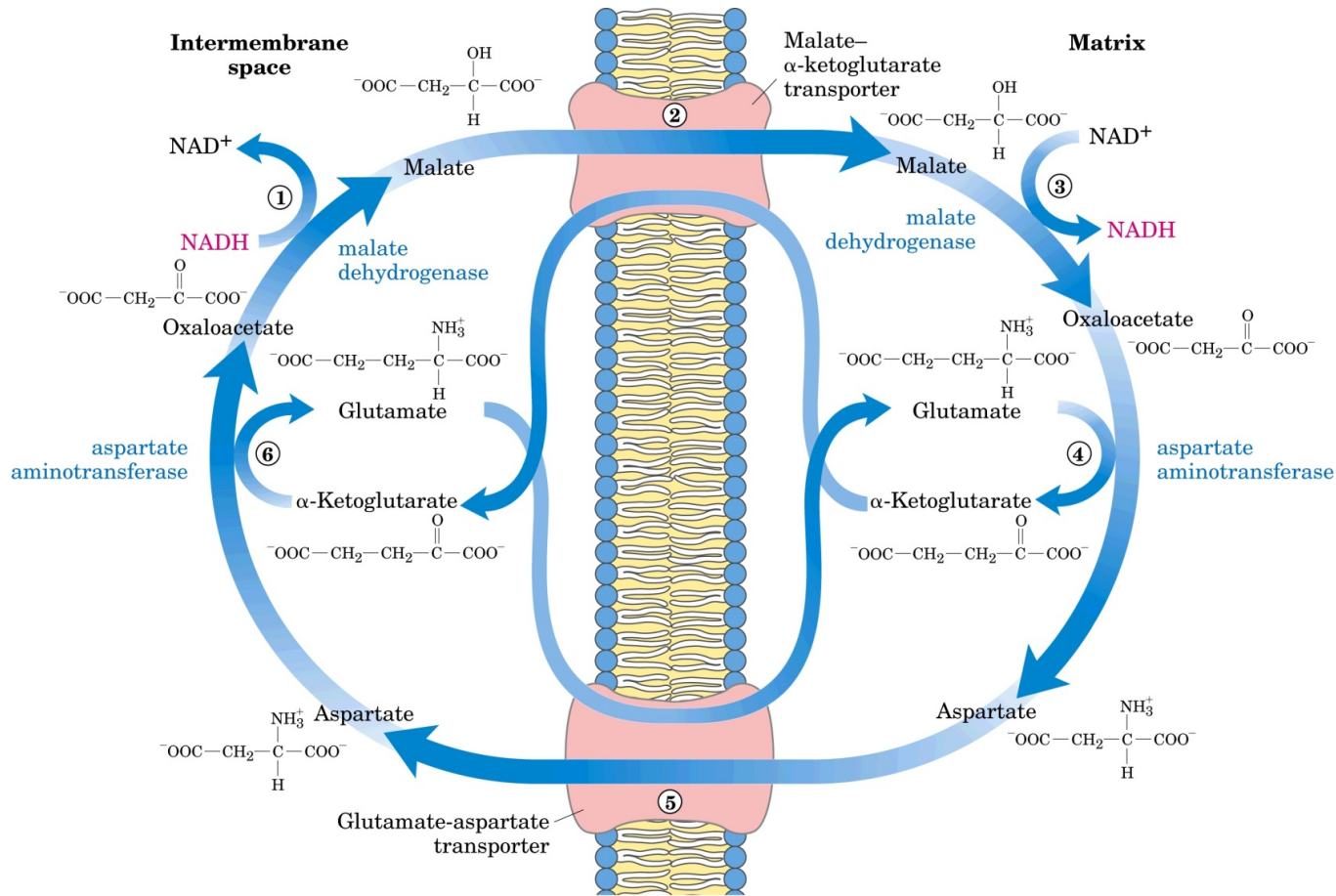


La energía del gradiente de protones se utiliza también para el transporte



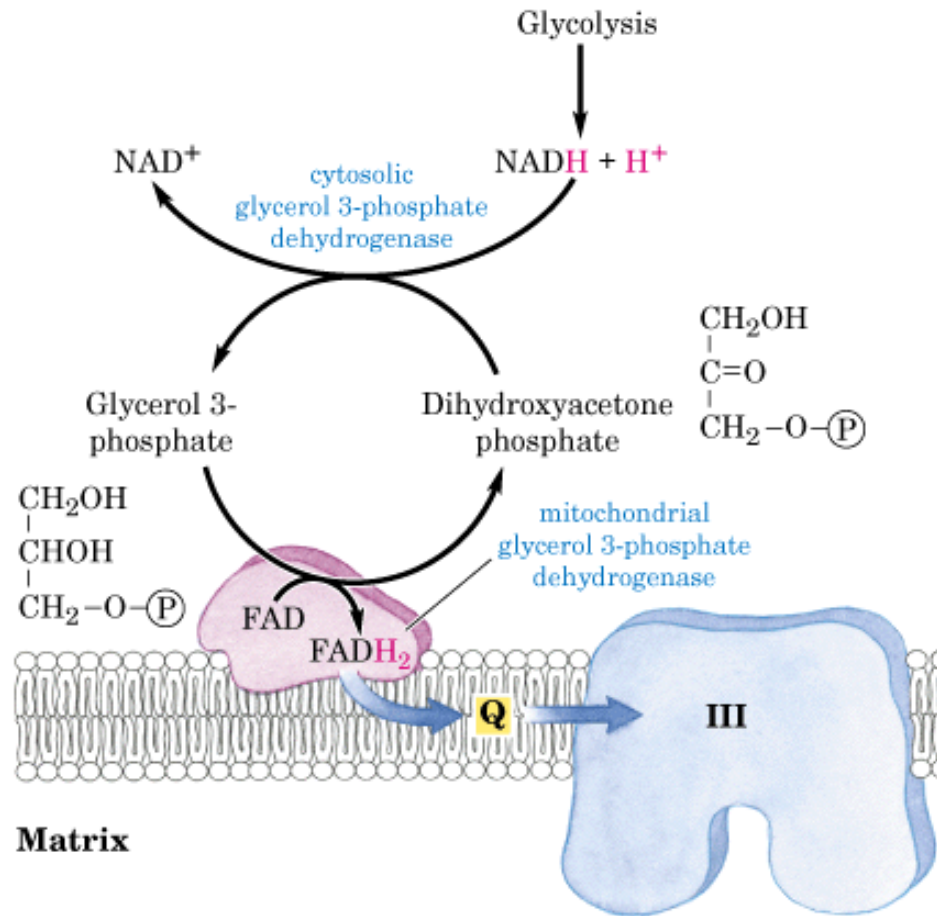
De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

**En el hígado, riñón y músculo cardíaco la Lanzadera del Malato-Aspartato transporta equivalentes de reducción al interior de la mitocondria**



De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.

En tejidos como el cerebro y el músculo esquelético los equivalentes se transportan por la lanzadera del Glicerol fosfato

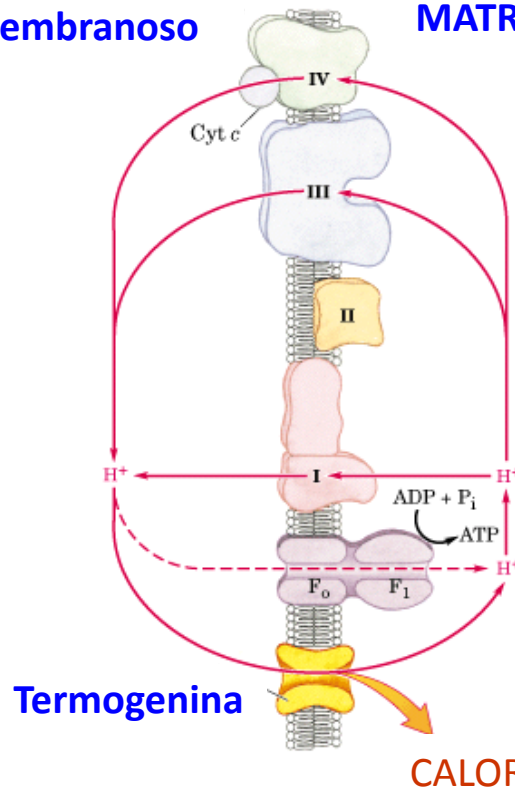


De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

**Las proteínas desacoplates aprovechan la energía del gradiente para la producción de calor**

**Espacio intermembranoso**

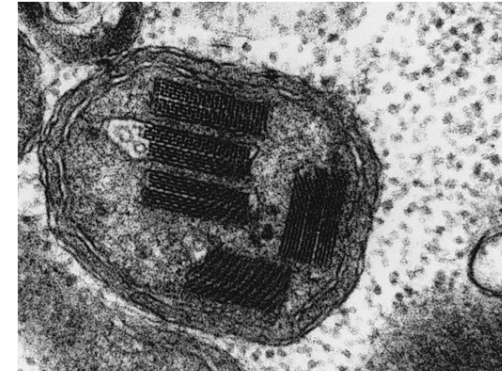
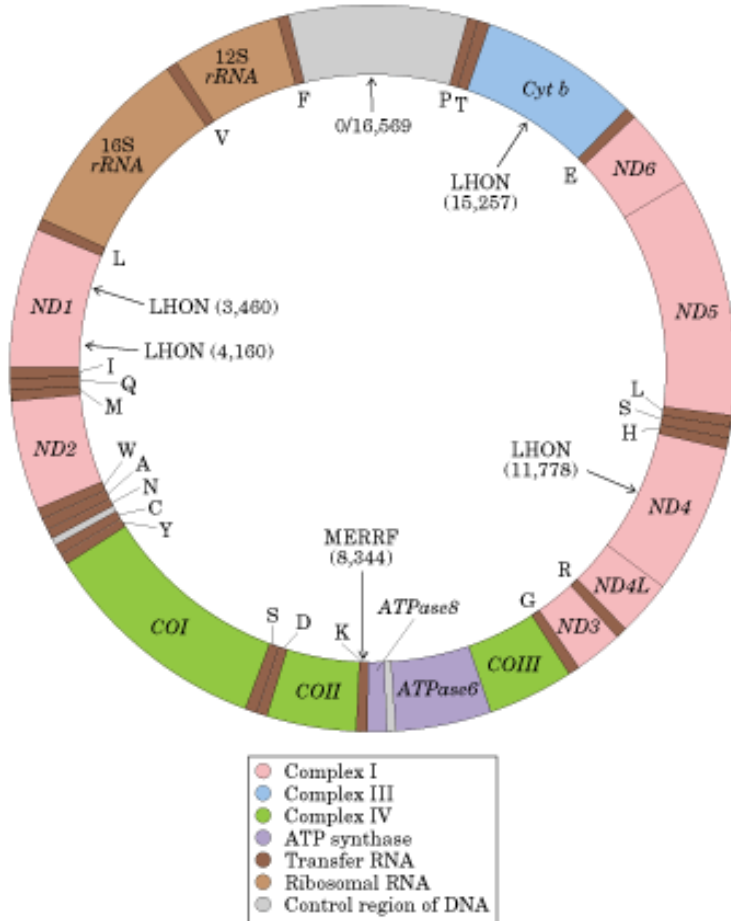
**MATRIZ**



- UCP-1** Grasa marrón.
- UCP-2** Ubicua.  
Inducida por T3.
- UCP-3** Músculo esquelético.  
Inducida por T3.
- UCP-4** Cerebro.
- UCP-5** Cerebro.

*De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.*

DNA mitocondrial y patologías asociadas



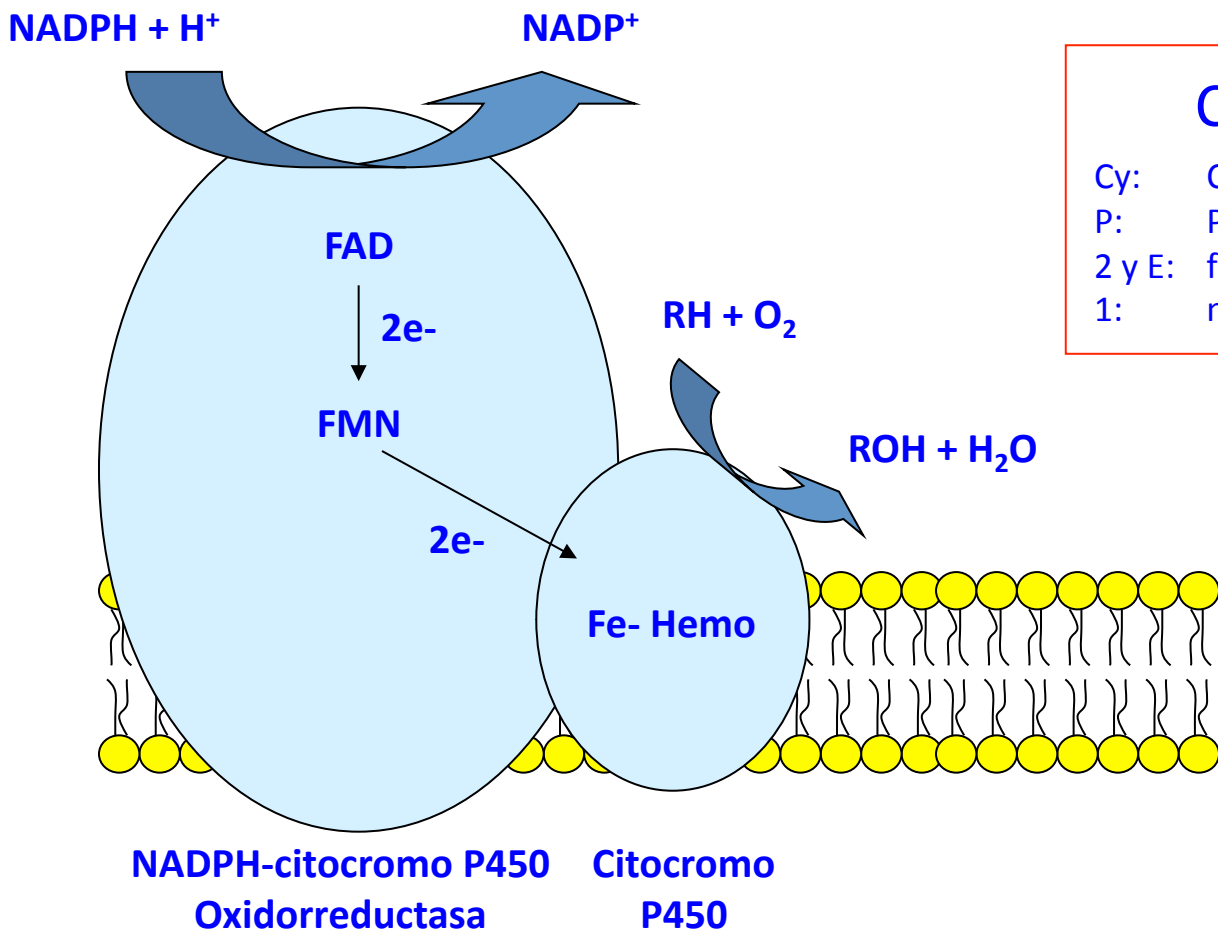
Encefalomiopatía de **Fibras Rojas Rasgadas** (MERRF) (NADH DH)

Neuropatía Óptica **Hereditaria de Leber** (LHON) (tRNA<sup>leu</sup>/subunidades F<sub>0</sub>)

MELAS (**M**yopathy, **E**ncephalomyopathy **L**actic Acidosis láctica, **S**troke-like episodes) (tRNA<sup>lys</sup>)

De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

Estructura general de las enzimas asociadas al Citocromo P450



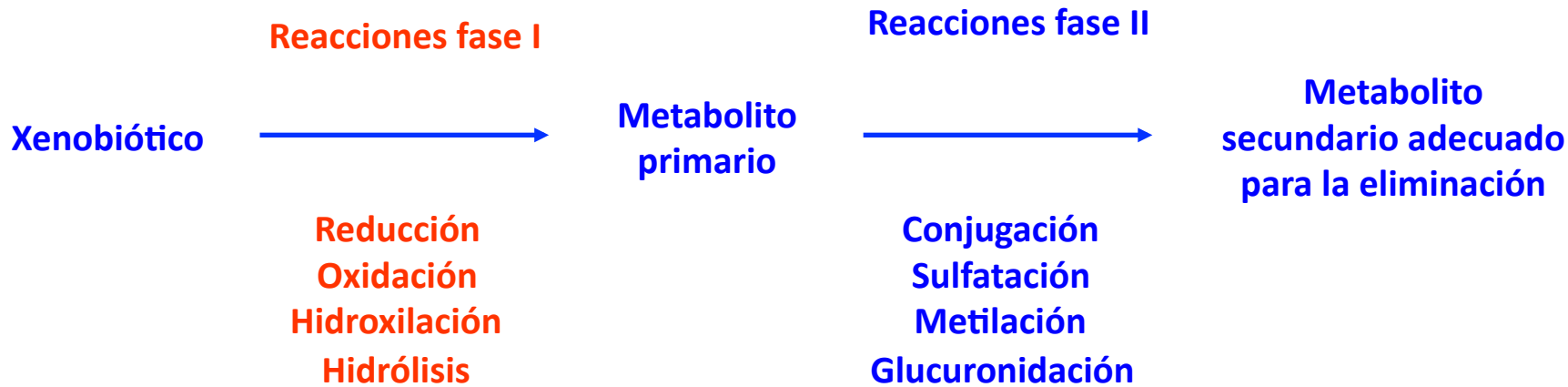
CYP2E1

Cy: Citocromo.  
P: P450.  
2 y E: familia y subfamilia.  
1: número del enzima.

### Características generales de los isoenzimas P450

1. Todas contienen citocromo P450 y una subunidad que contiene nucleótidos de flavina y que utiliza NADPH como sustrato.
2. Están localizadas en el retículo endoplásmico liso (fracción microsómica).
3. Unidas a la porción lipídica de la membrana.
4. Son inducibles por su sustrato y a veces por sustratos de otras isoenzimas P450.
5. Todas generan radicales libres como intermedios de la reacción.

**Esquema general de los procesos de eliminación de Xenobióticos**

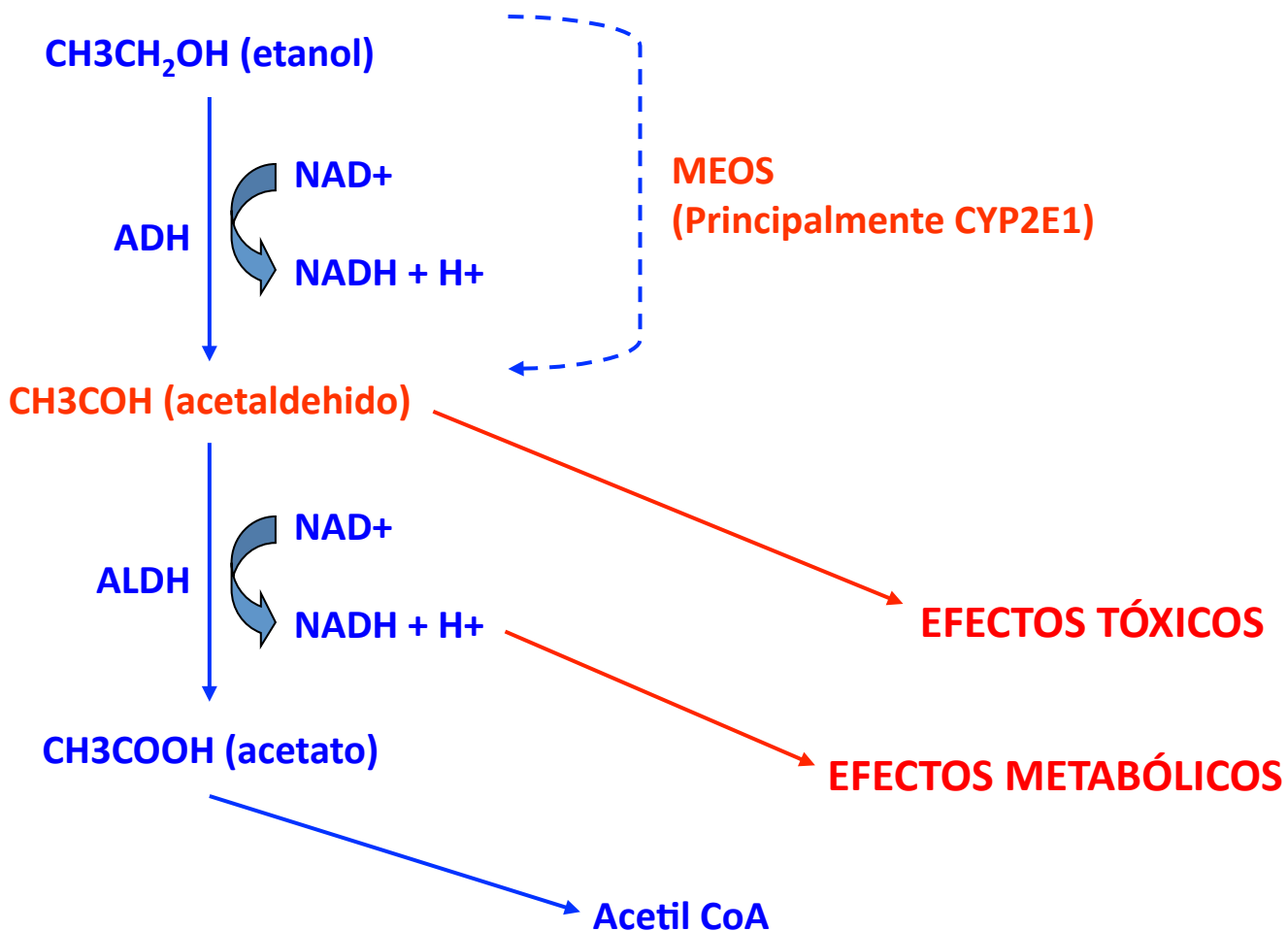




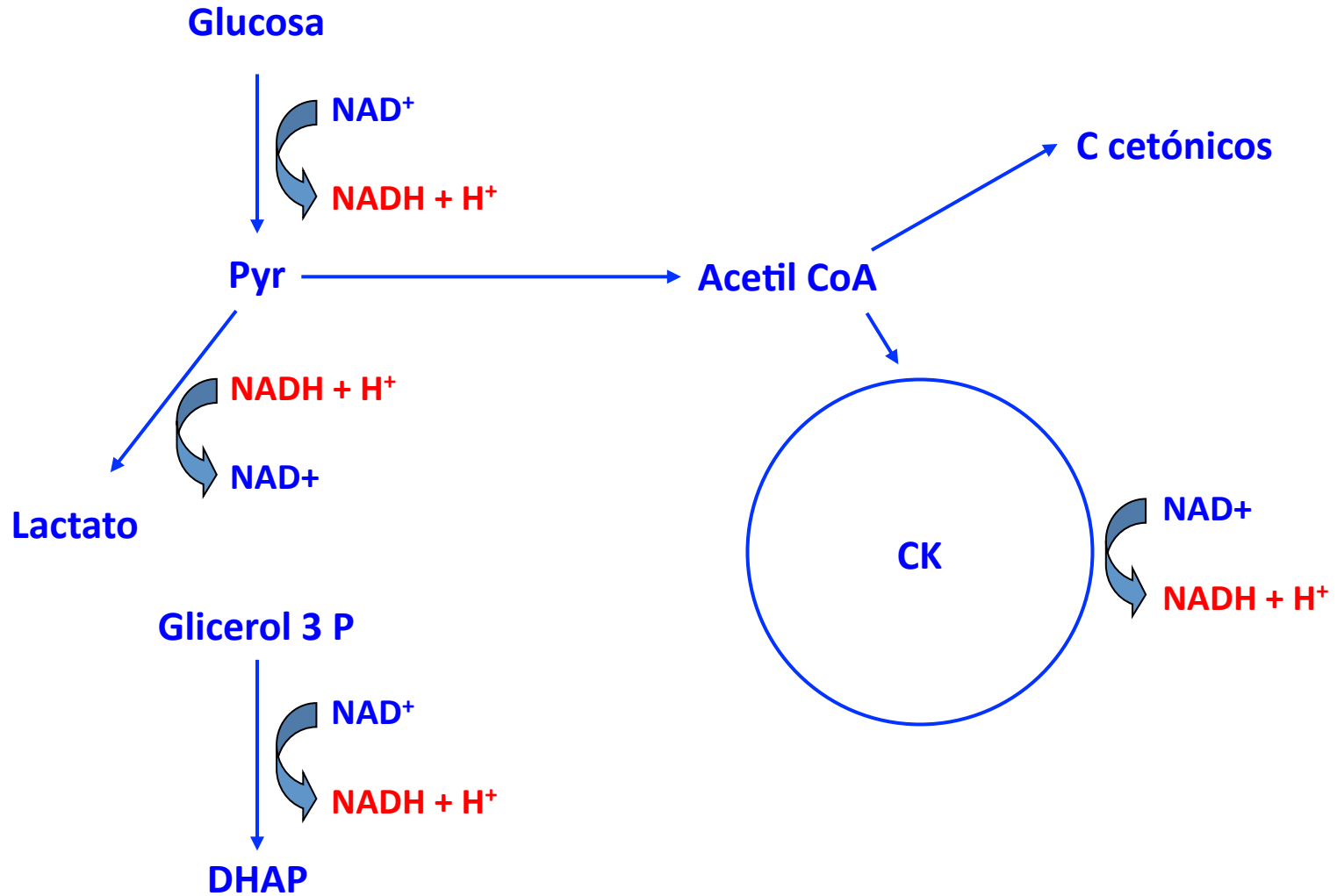
### Algunos sustratos de isoenzimas P450

Xenobiótico	Enzima	Interacción
Cloruro de vinilo	CYP2E1	
Aflatoxina B1	CYP2A1	
Paracetamol	CYP2E1	Etanol
Barbitúricos	CYP2B2	Etanol (inhibición)

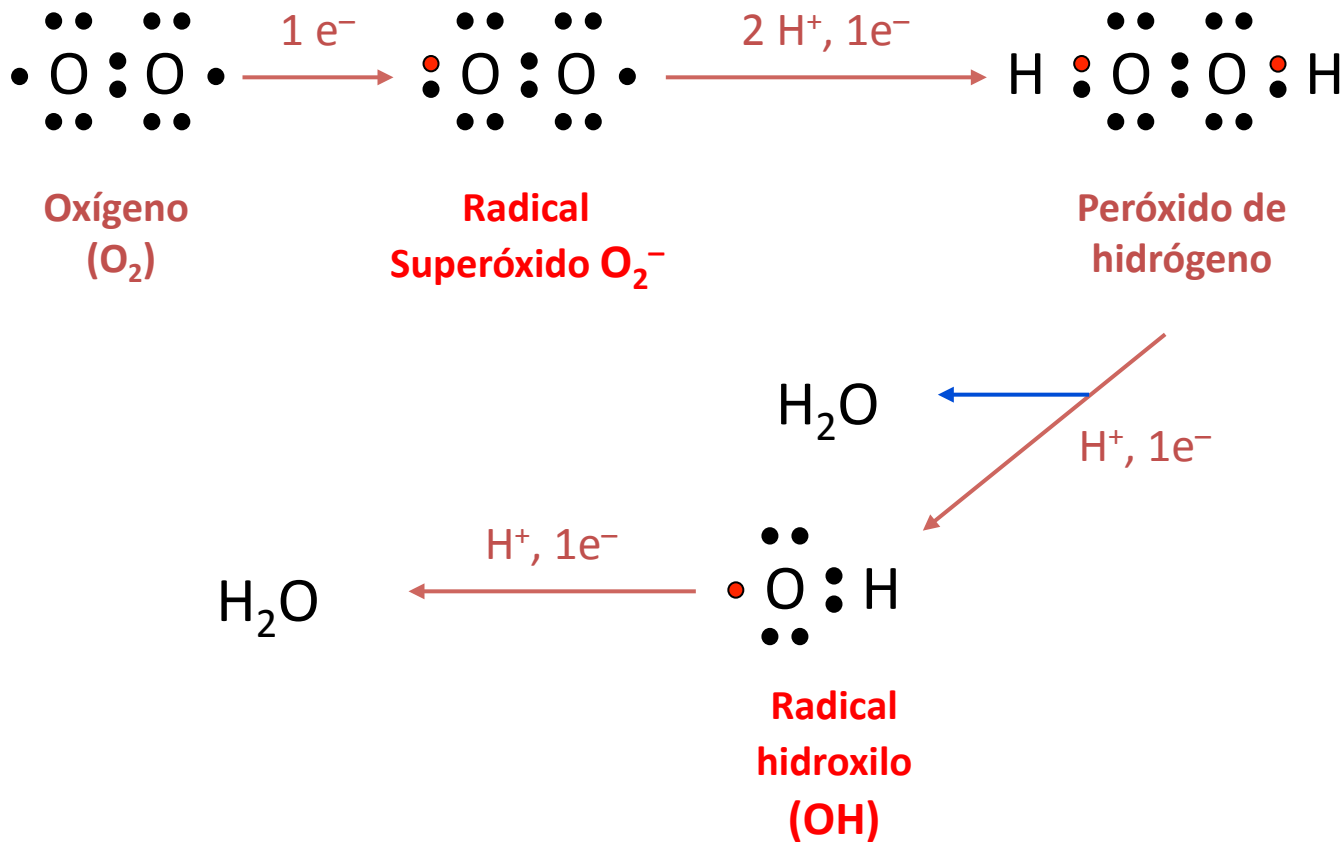
**Metabolismo del etanol**



**Efectos metabólicos del etanol**

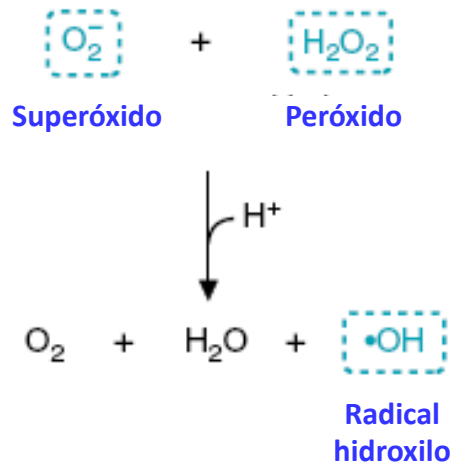


Las especies reactivas de oxígeno (ROS) se originan por reducción parcial de la molécula de oxígeno

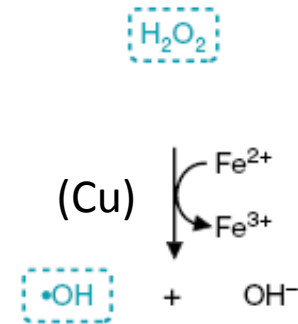


**El peróxido de hidrógeno como precursor del radical hidroxilo**

**Reacción de Haber-Weiss**

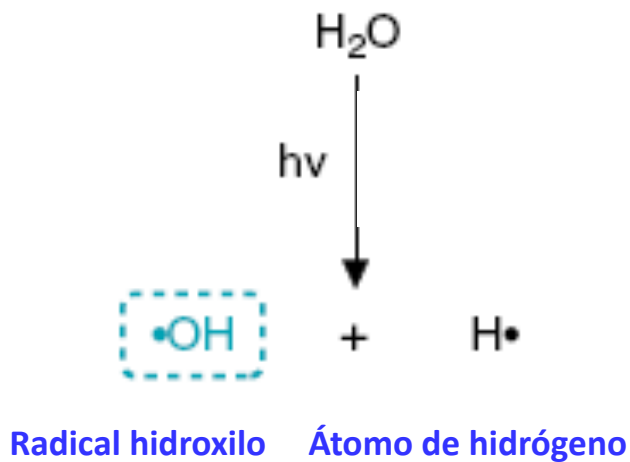


**Reacción de Fenton**

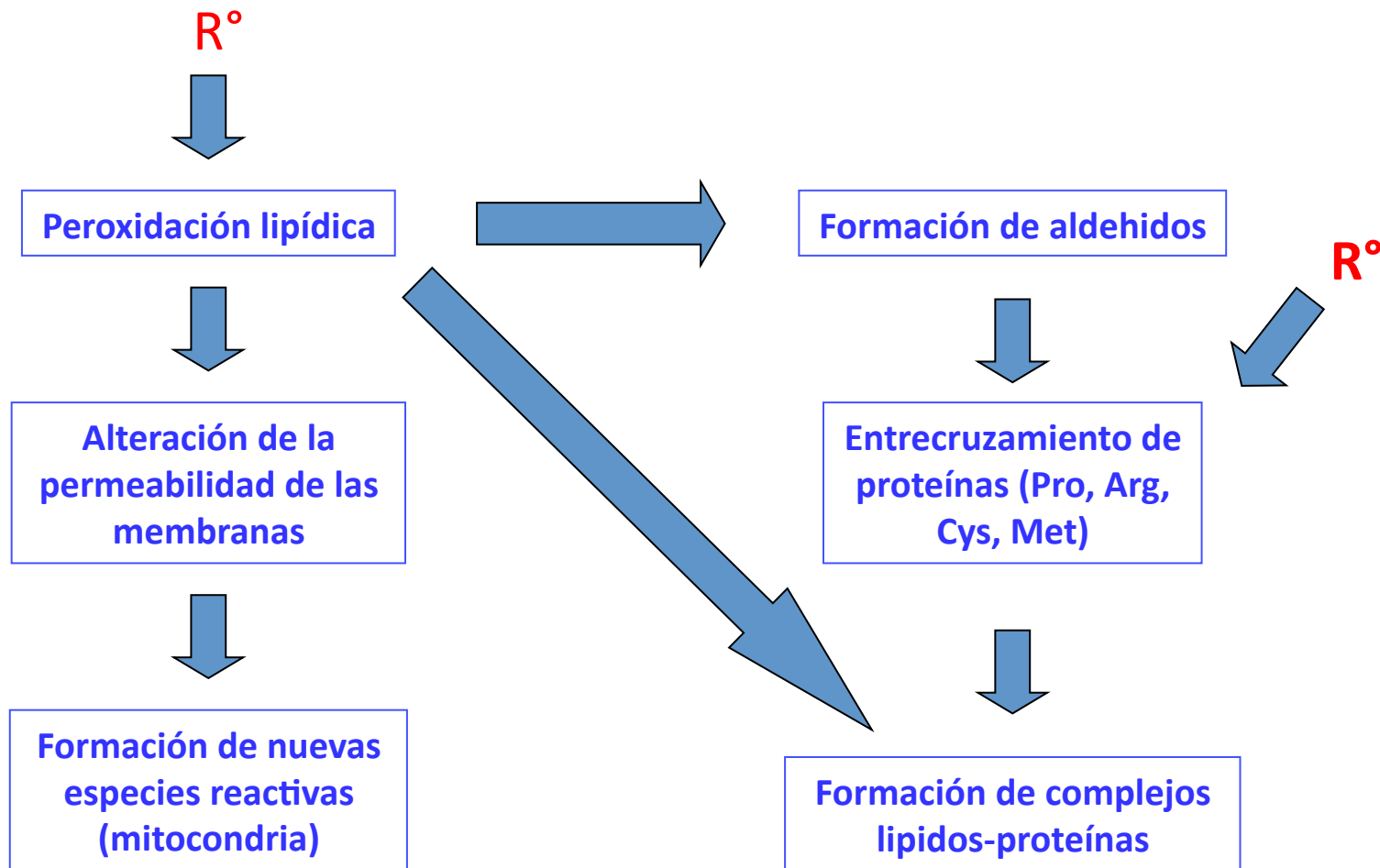


Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach. 3ª Ed.

La formación de radical hidroxilo por las radiaciones ionizantes es la base de la radioterapia



**Efectos de los radicales libres**

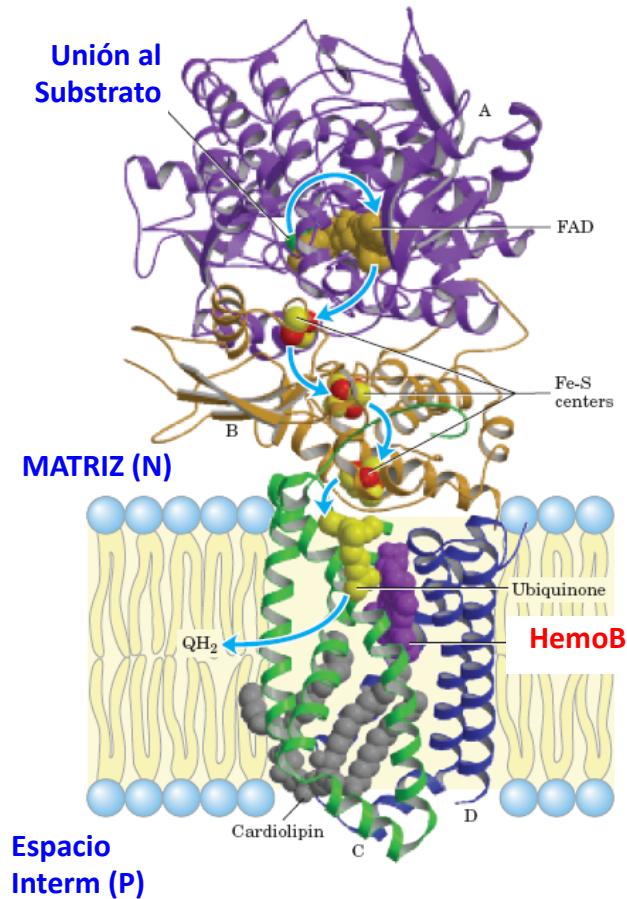


### Defensas del organismo frente a los radicales libres

1. Mecanismos preventivos de la cadena respiratoria.
2. Secuestrantes de metales (ferritina, hemosiderina).
3. Enzimas.
4. Antioxidantes no enzimáticos.

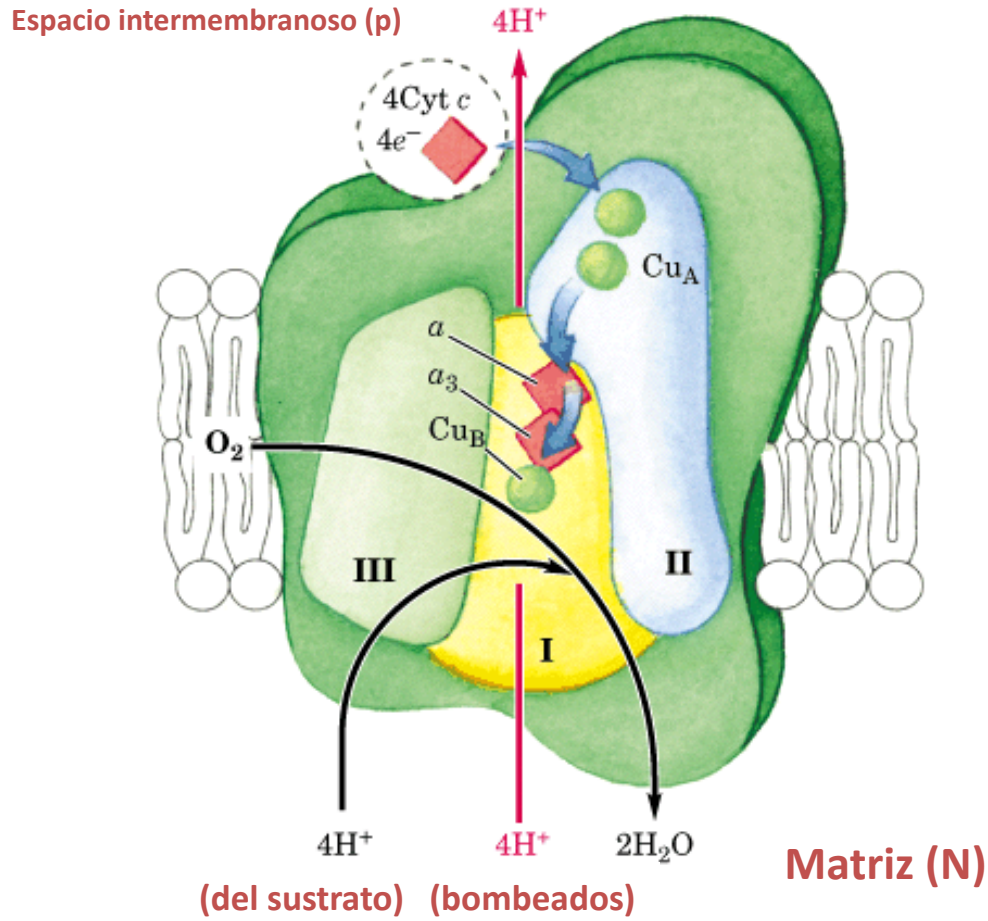


**El Hemo B del complejo II (Succinato DH) actúa como un sumidero de electrones libres para prevenir la formación de radicales libres**



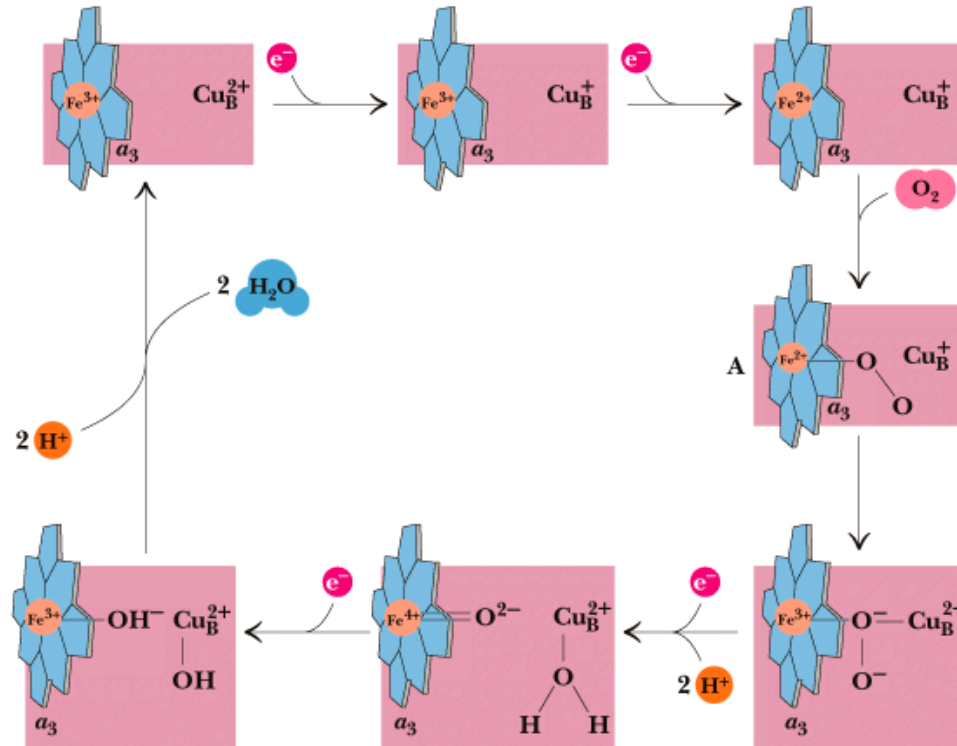
*De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.*

**El centro Fe-Cu<sub>B</sub> del citocromo a<sub>3</sub> previene la formación de radicales libres**



De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

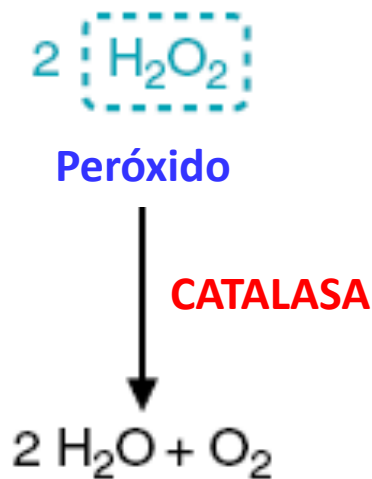
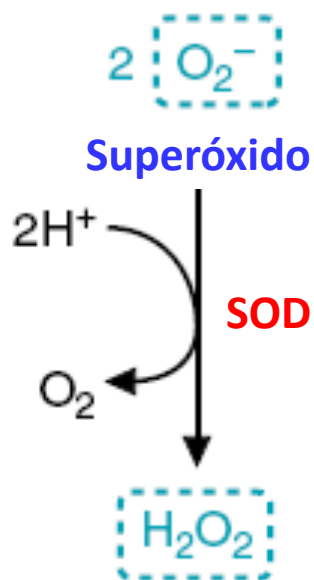
**El centro de Fe-Cu de la citocromo oxidasa (complejo IV) disminuye la formación de peróxidos**



Saunders College Publishing

Garrett & Grisham. *Biochemistry*. 2ª ed. Figura 21.20.

**La Superóxido Dismutasa y la Catalasa son enzimas que degradan las especies reactivas de oxígeno**

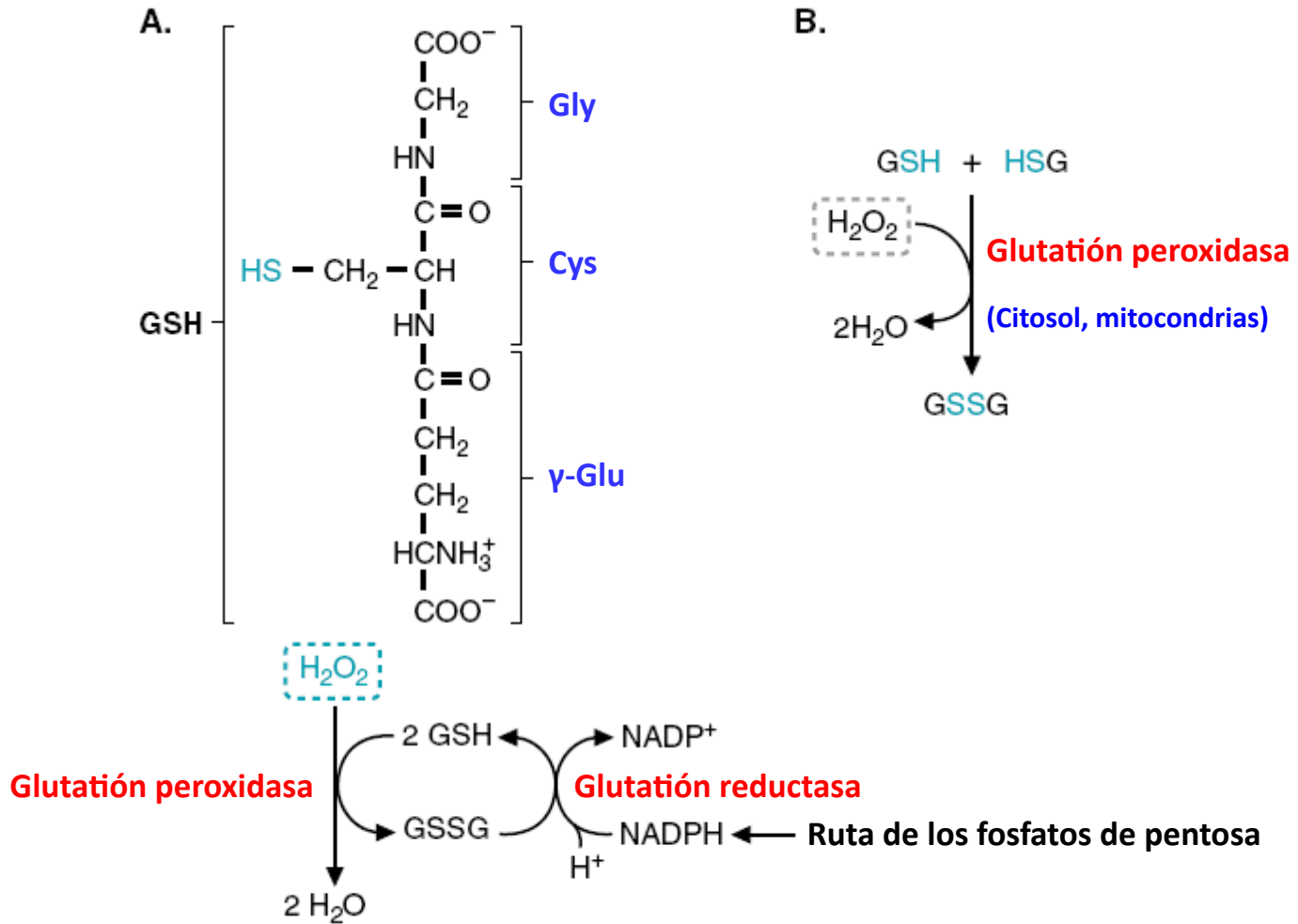


Citosol:  $\text{Cu}^+ \text{Zn}^{2+}$  (*SOD1*)

Medio extracelular:  $\text{Cu}^+ \text{Zn}^{2+}$

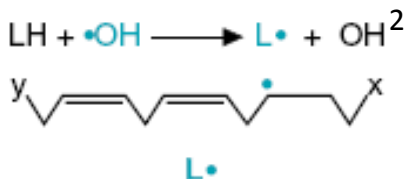
Mitocondria:  $\text{Mn}^{2+}$

**Glutación reductasa y glutación peroxidasa eliminan peróxido de hidrógeno y peróxidos lipídicos**

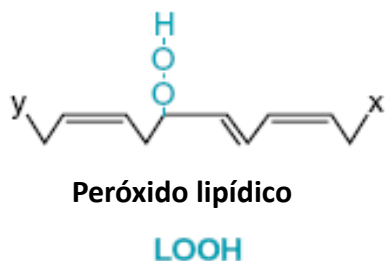
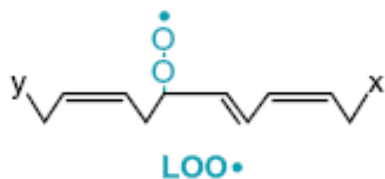
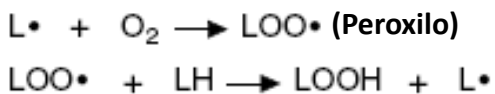


**Terminación de la peroxidación lipídica por la vitamina E**

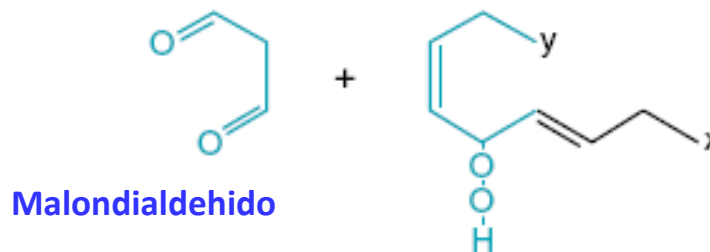
**A. Iniciación**



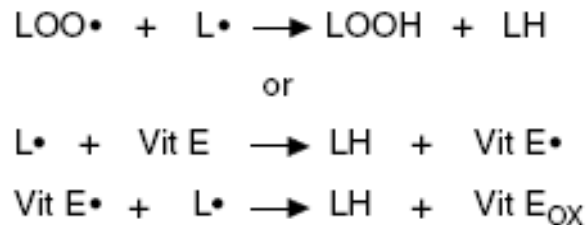
**B. Propagación**



**C. Degradación**

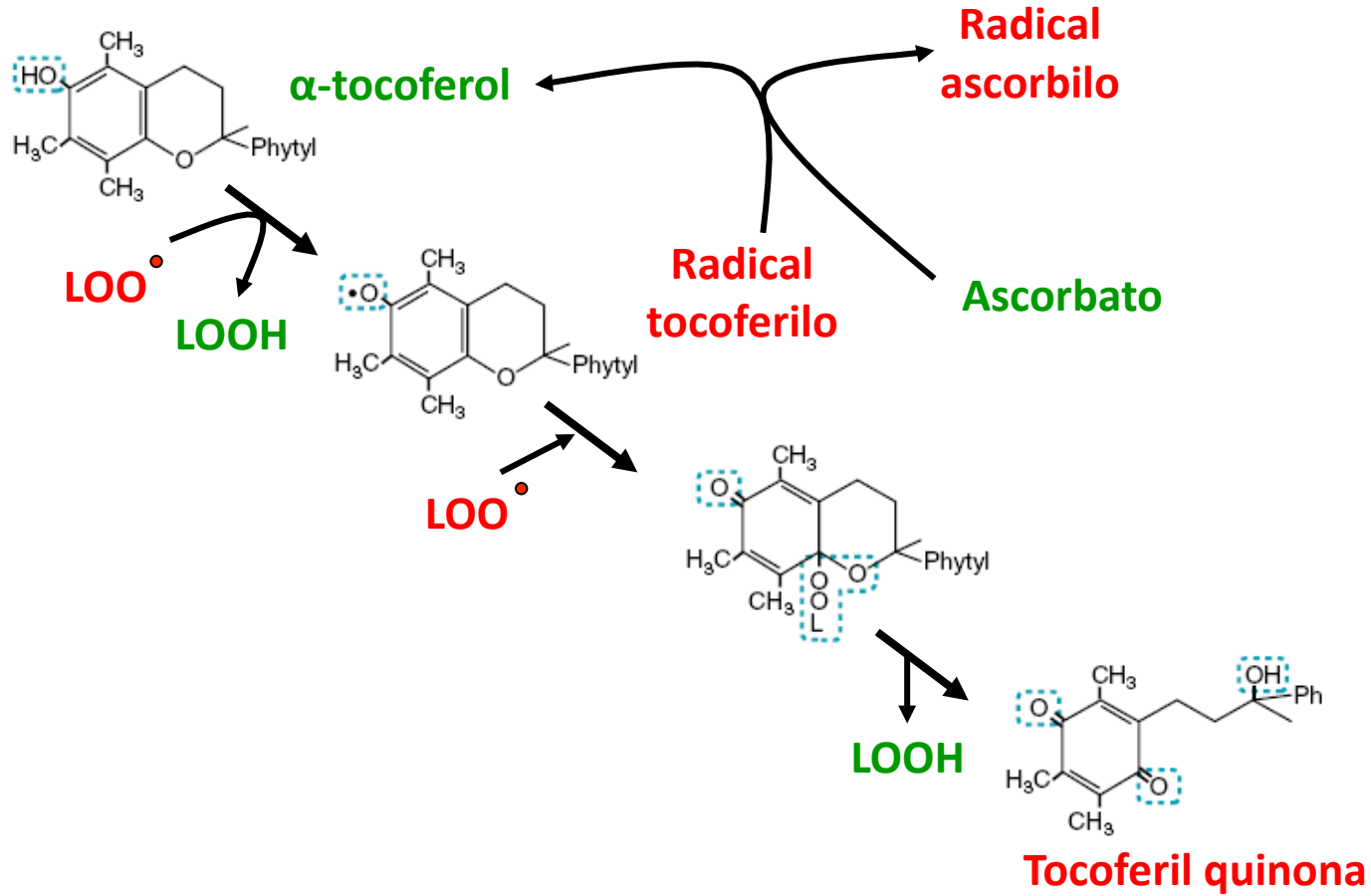


**D. Terminación**



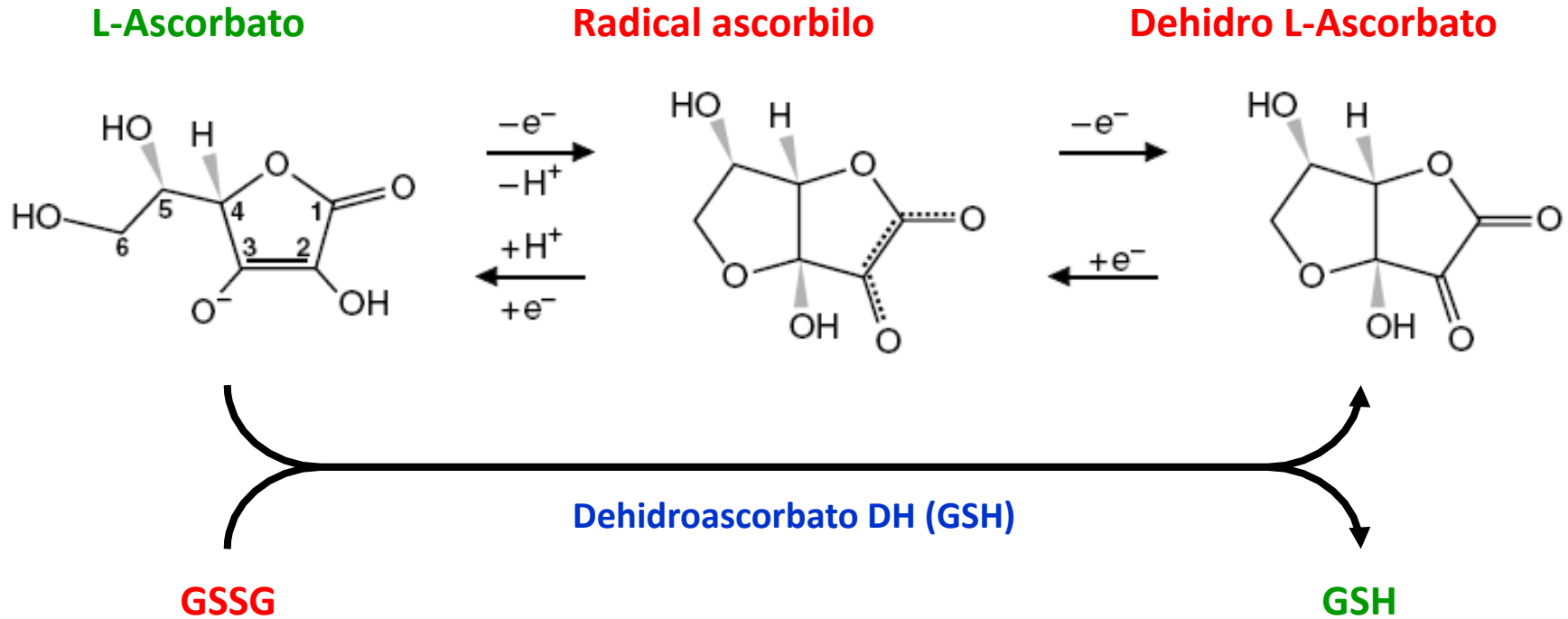
Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach. 3ª Ed.

Las vitaminas E y C como antioxidantes en la peroxidación lipídica



Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach. 3ª Ed.

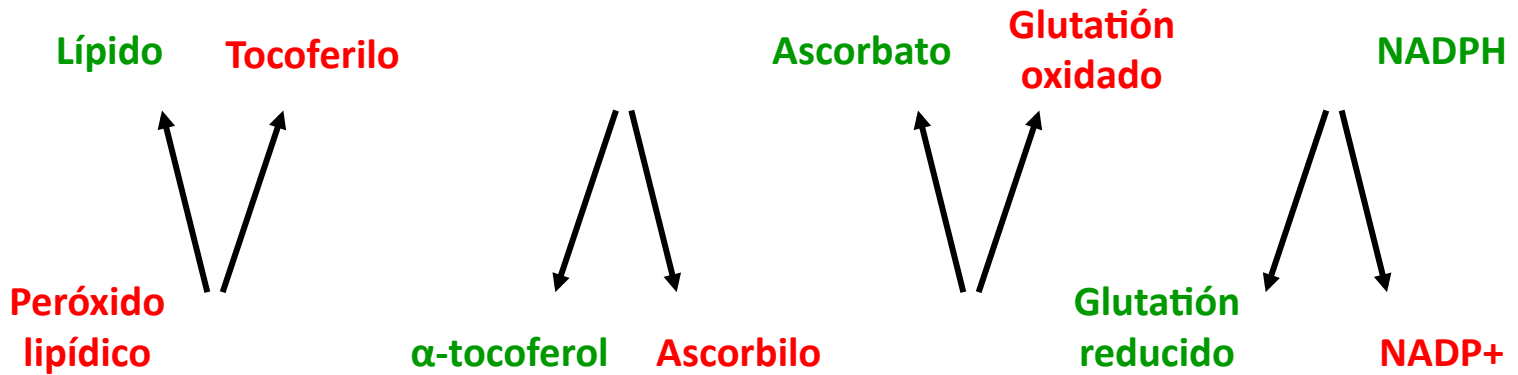
El ascorbato se regenera por el poder reductor del glutatión



Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach. 3ª Ed.

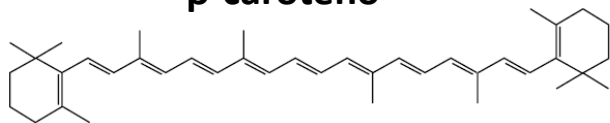


Ciclos de óxidorreducción de los compuestos antioxidantes

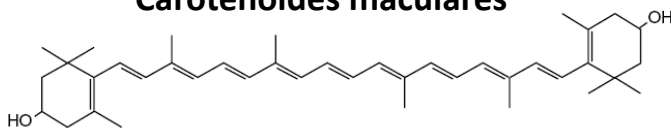


**Otras moléculas con propiedades antioxidantes**

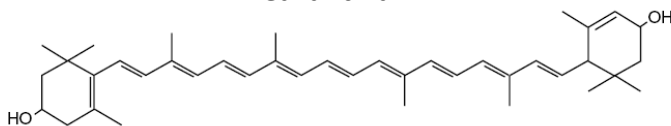
**$\beta$ -caroteno**



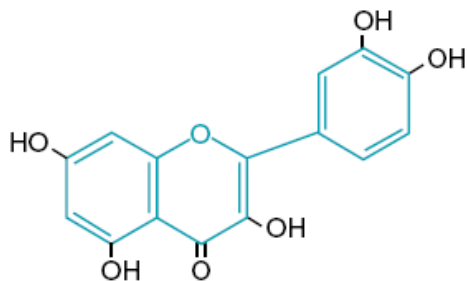
**Carotenoides maculares**



**Zeaxantina**

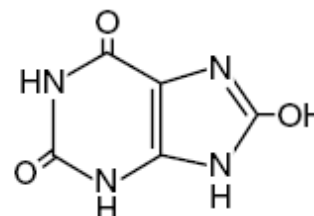


**Luteína**

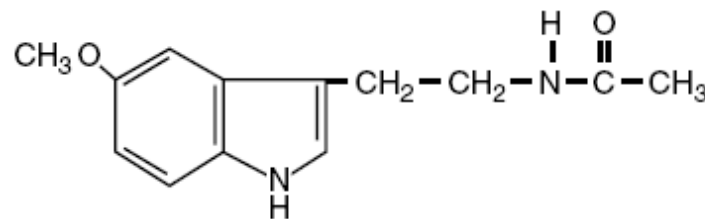


**Flavonoides**

**Endógenos**



**ÁCIDO ÚRICO**



**MELATONINA**

# BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Cap 19.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach*. 3ª ed. LWW., 2008. Caps 21, 24.
- Feduchi y cols. *Bioquímica: conceptos esenciales*. Panamericana, 2011. Cap 13.
- Berg, Tymoczko and Stryer. *Biochemistry*. 7ª ed. WH. Freeman, 2011. Cap 18.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Cap 22.
- Baynes and Dominiczak. *Bioquímica Médica*. 3ª ed. Elsevier, 2011. Cap 8.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Cap 20.
- Devlin. *Textbook of Biochemistry with Clinical correlations*. 7ª ed. Wiley, 2010. Cap 14.