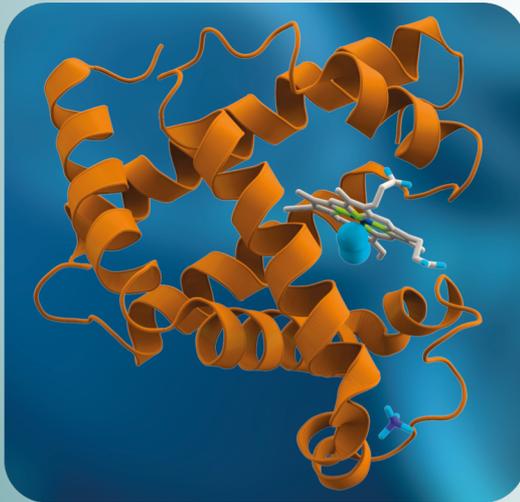


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 9: CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES



Flor María Pérez Campo

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

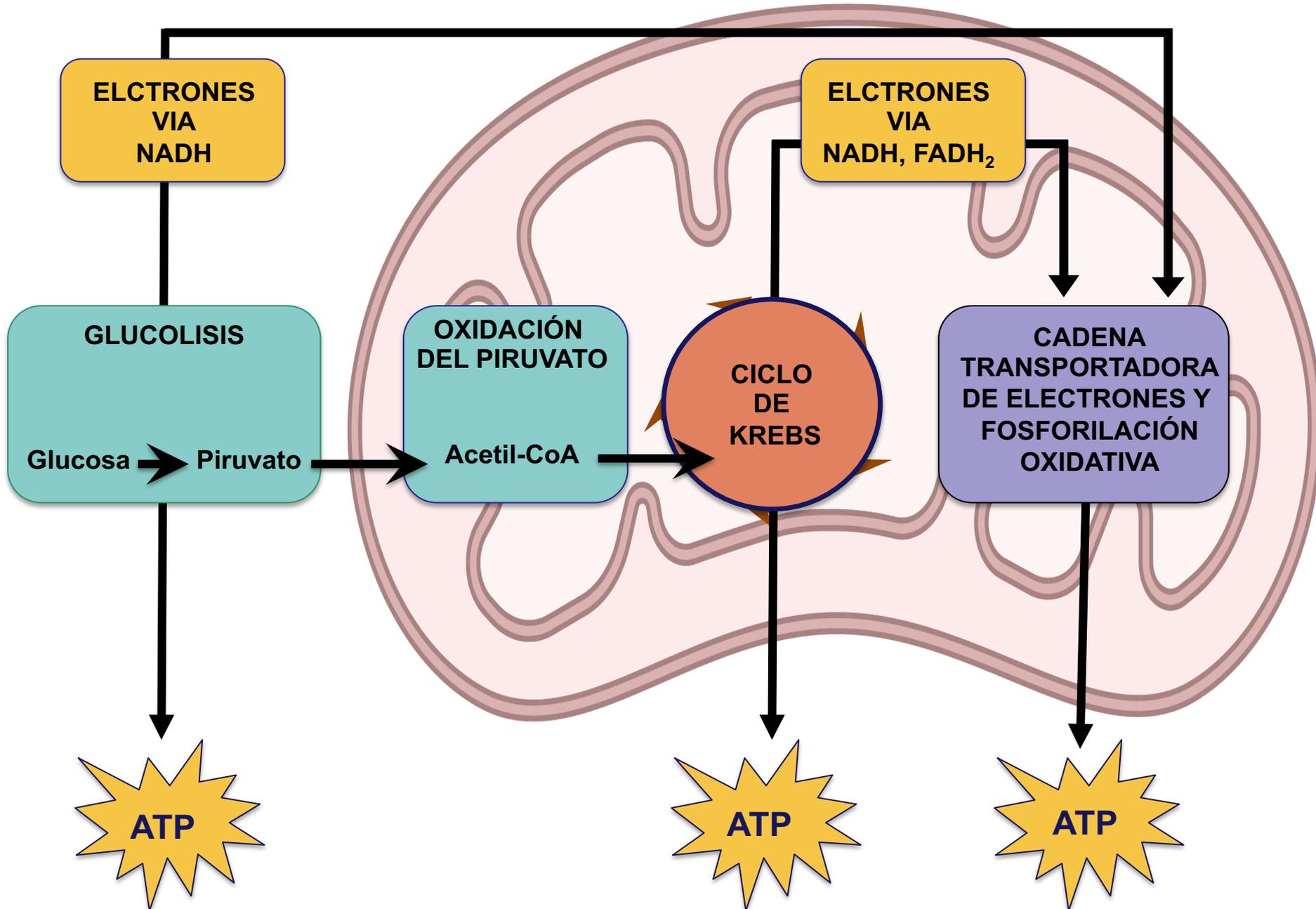
[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



TEMA 9. Cadena de Transporte de Electrones

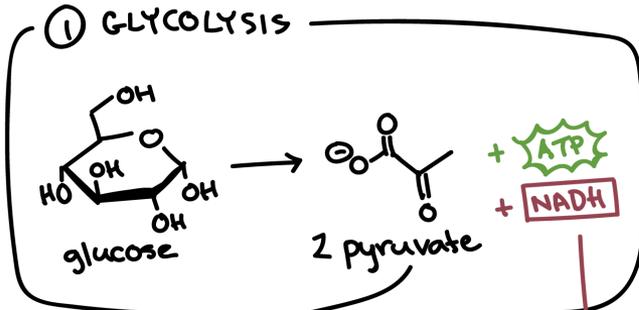
Cadena de Transporte Electrónico Mitocondrial. Energía Libre de Transferencia de Electrones. Fuerza Protón-Motriz. Síntesis de ATP. Transporte a través de la membrana interna mitocondrial. Sistemas de Lanzaderas. Regulación de la Respiración Mitocondrial y Fosforilación Oxidativa. Toxicidad del Oxígeno y daño de los Radicales Libres. Defensas Celulares frente a los Radicales Libres.

OBTENCIÓN DE ENERGÍA EN LA CÉLULA



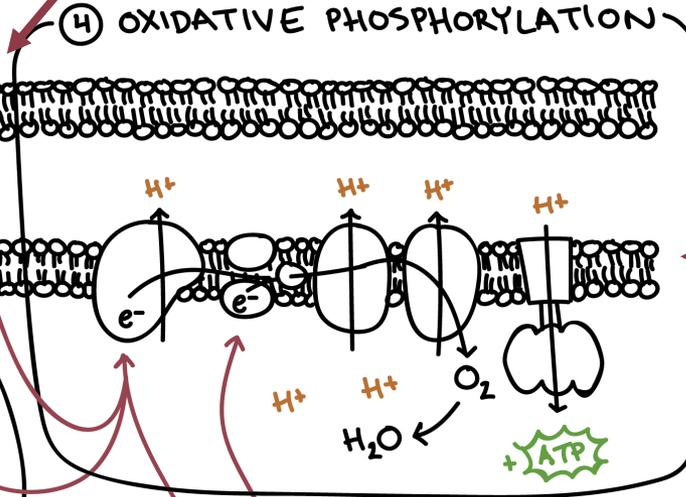
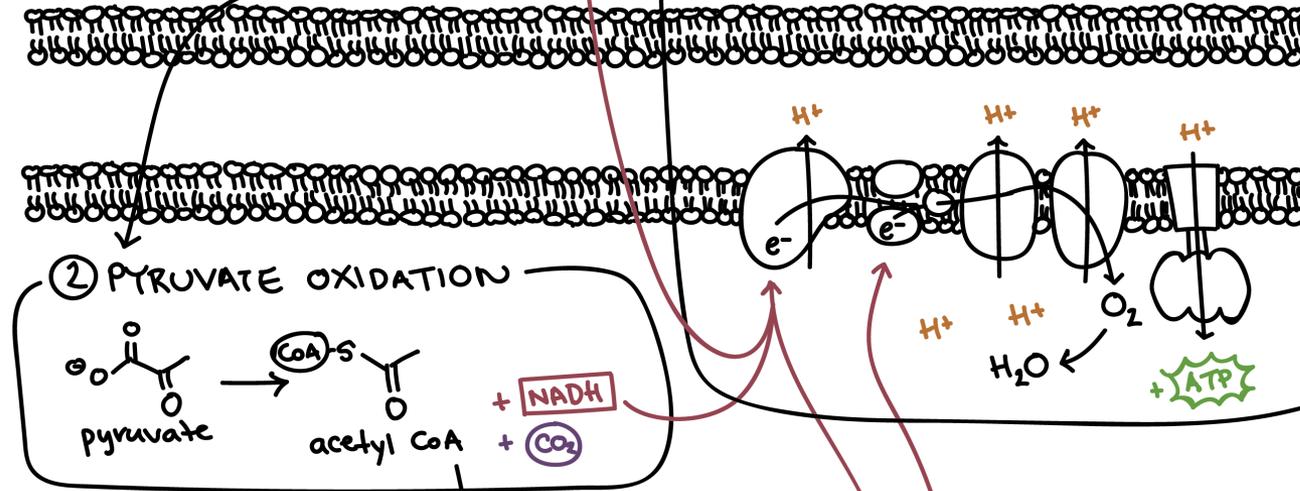
TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Tomado de: KhanAcademy.com

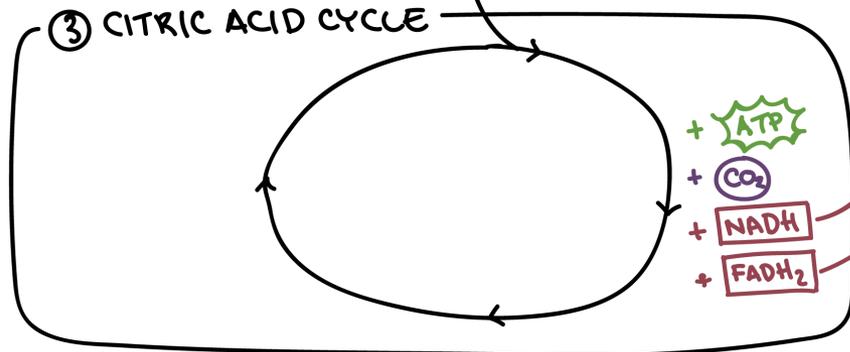


cytosol

Entrada del NADH en la mitocondria a través de sistemas de lanzaderas (malato-aspartato y glicerol-3-P)



La transferencia de electrones proporciona energía que se usa para producir un bombeo de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana de la mitocondria.



Las moléculas de NADH (NAD⁺ en su forma reducida) y de FADH₂ (FAD⁺ en su forma reducida) transferirán sus electrones a los aceptores de electrones presentes en las proteínas que conforman la cadena transportadora de electrones.

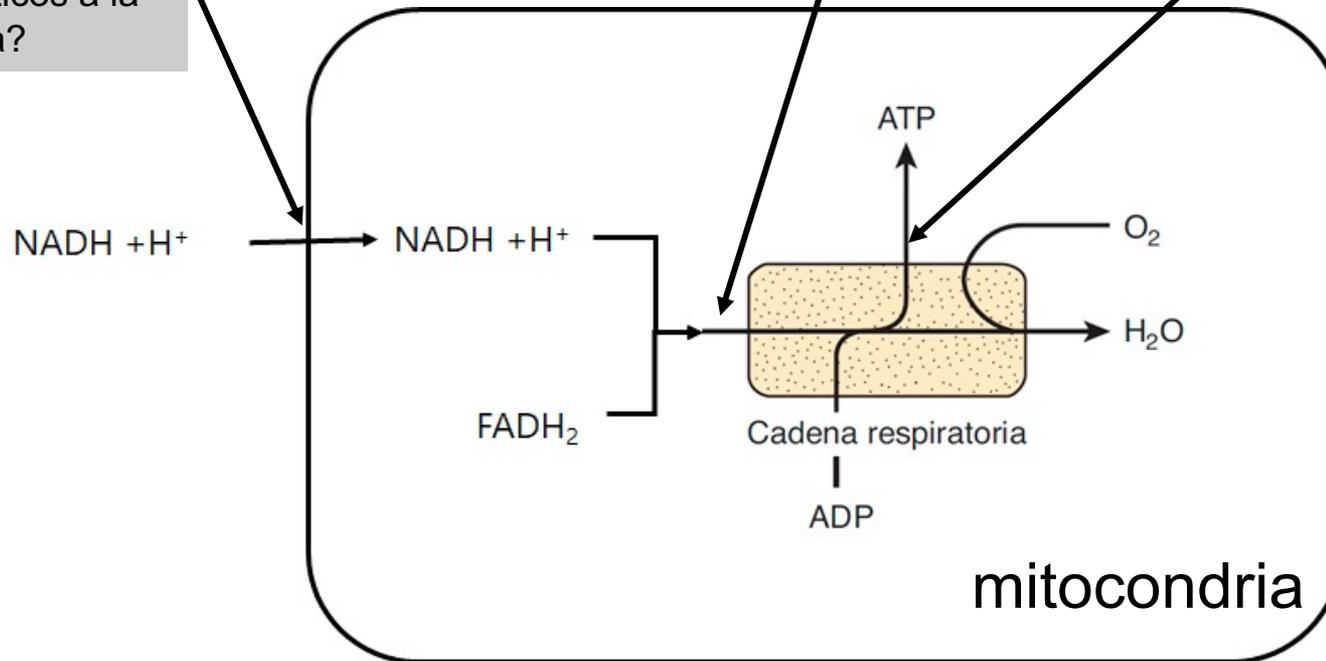
TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Puntos Clave:

3. ¿Cómo se transportan los NADH citoplasmáticos a la mitocondria?

1. ¿Cómo se transfieren los electrones al Oxígeno desde los coenzimas de óxido-reducción?

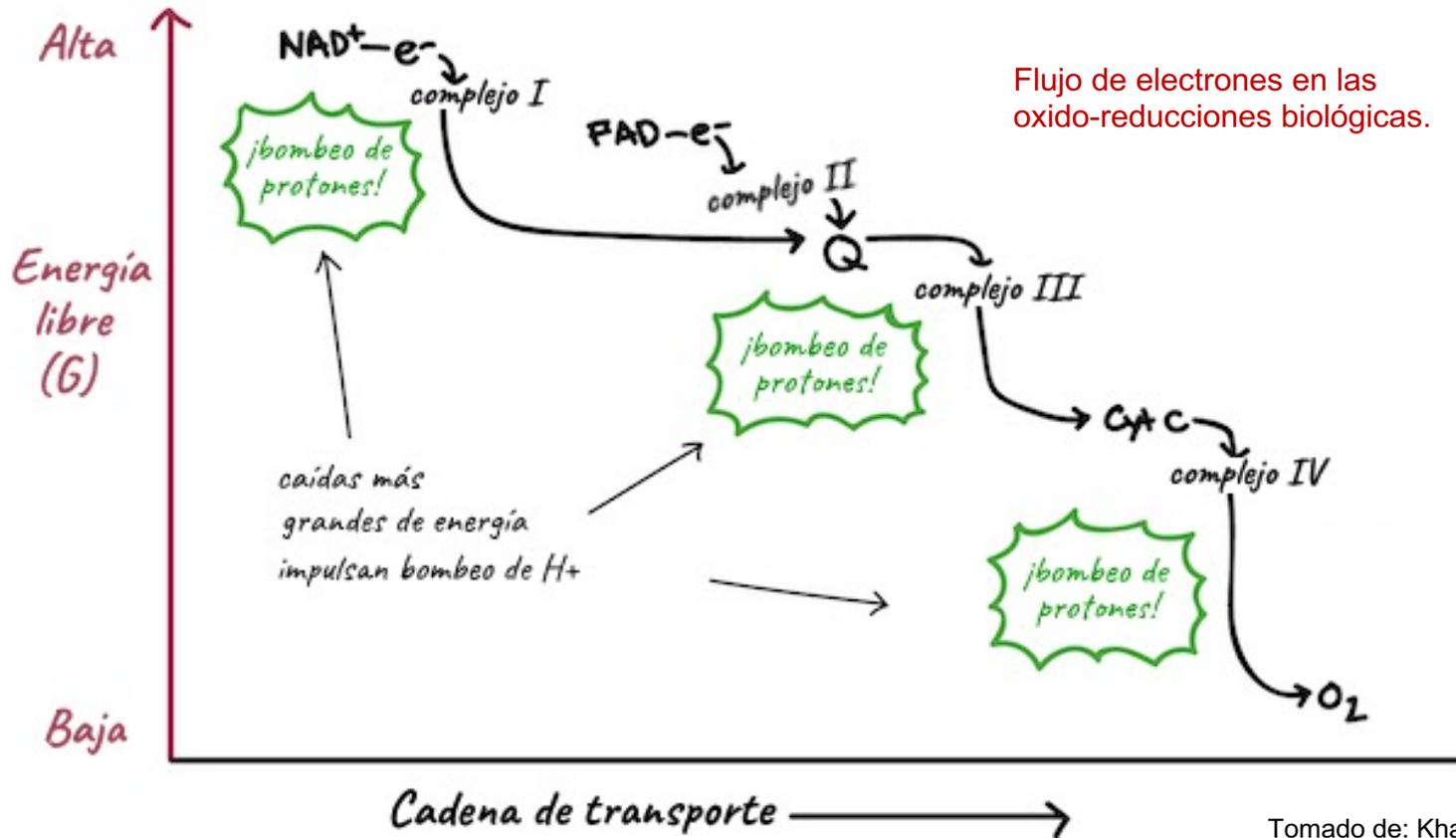
2. ¿Cómo se convierte la energía de la transferencia en ATP?



4. ¿Cuál es el peligro de que se “pierdan” electrones por el camino? Y ¿Qué podemos hacer para evitarlo?

TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA: VISIÓN GENERAL

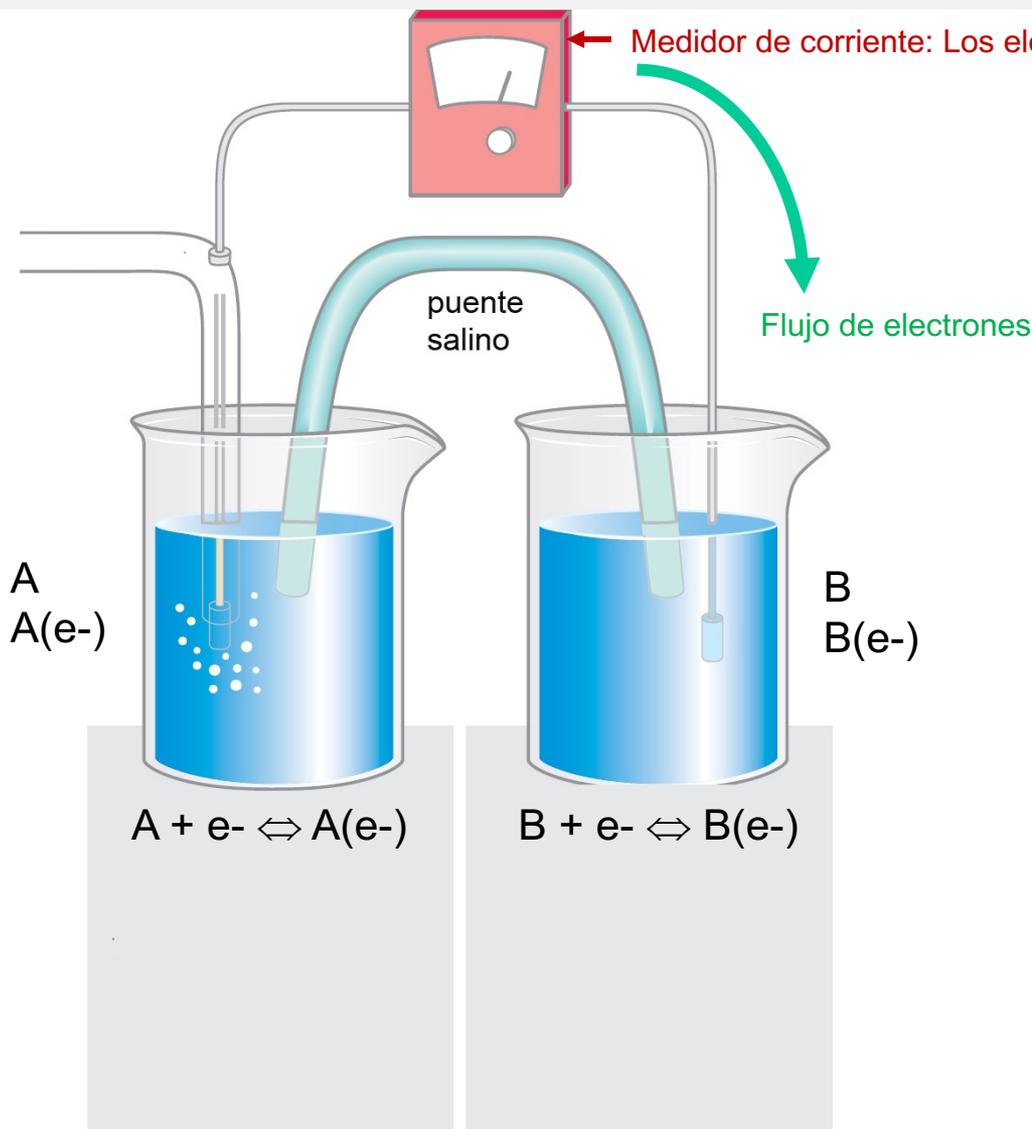
LAS TRANSFERENCIAS DE ELECTRONES ENTRE LOS COENZIMAS DE OXIDORREDUCCIÓN DE LA CADENA TRANSPORTADORA ELECTRONES LIBERAN ENERGÍA.



El flujo de e⁻ a lo largo de la cadena de transporte de e⁻ se acompaña de una pérdida progresiva de energía libre (G) en cada transferencia. De esta manera, la energía almacenada en las moléculas de NADH y FADH₂ se va liberando de forma controlada en sucesivos pasos. Esta energía se usa para impulsar el bombeo de protones (H⁺) a través de la membrana interna mitocondrial, generando un gradiente electroquímico indispensable para la síntesis de ATP.

LOS ELECTRONES SE DESPLAZAN DEL COMPUESTO MÁS REDUCTOR AL COMPUESTO MÁS OXIDANTE.

En una pila electroquímica líquida hay una **sustancia que se oxida** (en el ánodo) y una **sustancia que se reduce** (en el cátodo), lo que permite que fluya la corriente eléctrica (e^-) a través de un circuito externo.

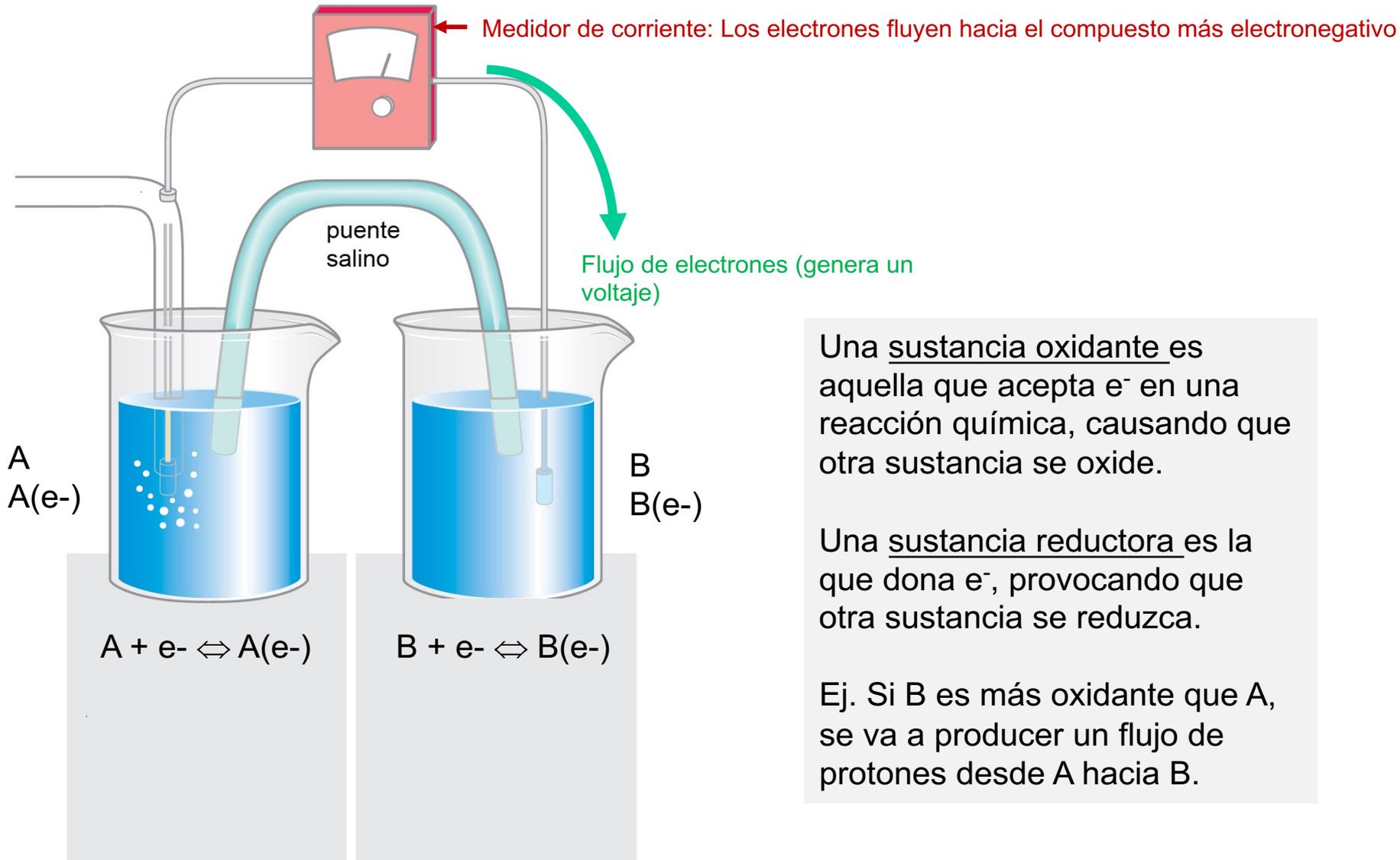


Medidor de corriente: Los electrones fluyen hacia el compuesto más electronegativo

Flujo de electrones

Una reacción redox implica la transferencia de electrones desde una sustancia que se oxida (pierde e^-) a otra que se reduce (gana e^-). Cuando un vaso contiene una sustancia en sus formas oxidada y reducida a la misma concentración molar, el sistema se encuentra en equilibrio redox y no se observa transferencia neta de e^- . Al conectar dos vasos mediante un puente salino, los e^- fluirán desde el compuesto más reductor hacia el más oxidante. El voltímetro mide la dirección y magnitud de la corriente generada, permitiendo identificar cuál de los dos compuestos actúa como agente oxidante.

LOS ELECTRONES SE DESPLAZAN DEL COMPUESTO MÁS REDUCTOR AL COMPUESTO MÁS OXIDANTE.

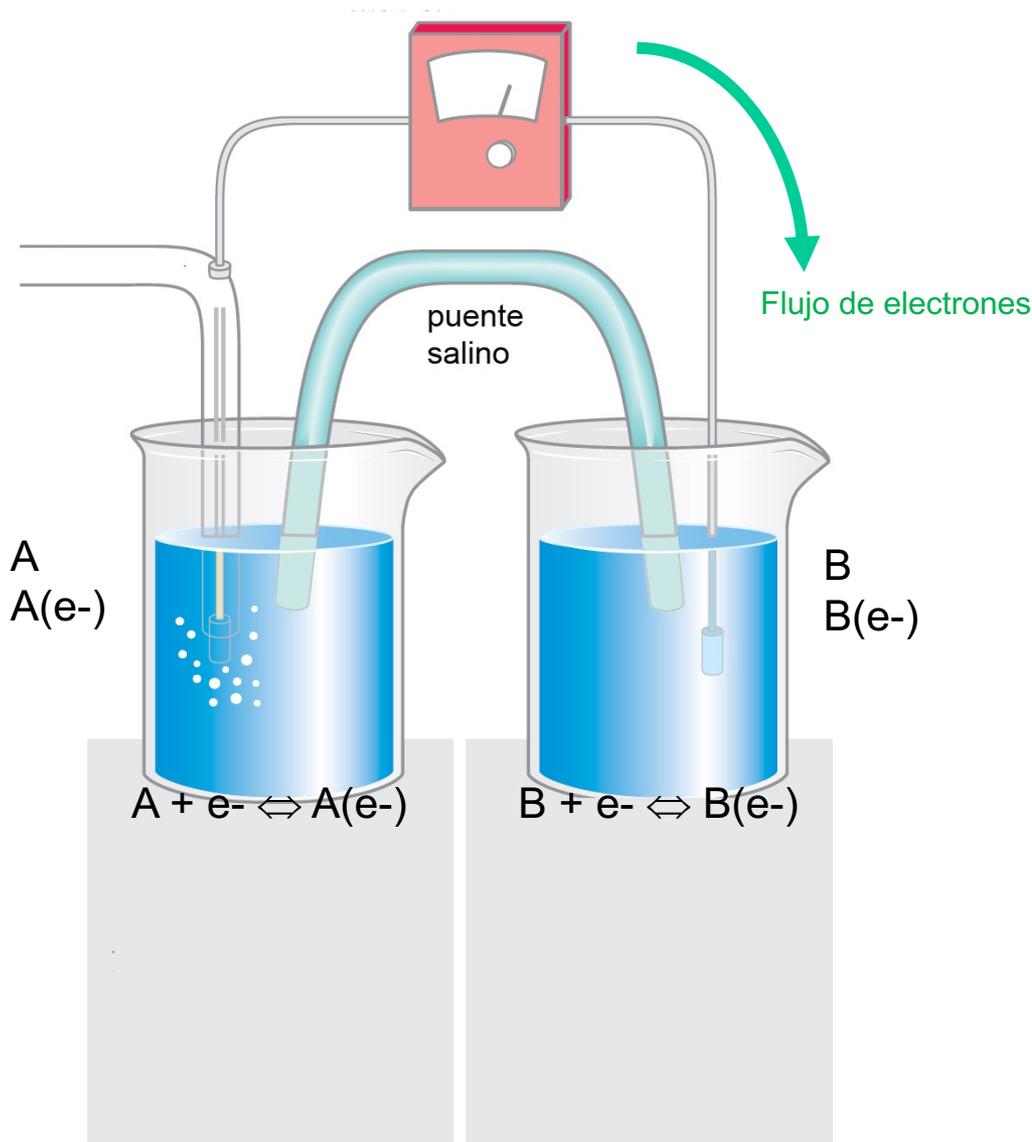


Una sustancia oxidante es aquella que acepta e⁻ en una reacción química, causando que otra sustancia se oxide.

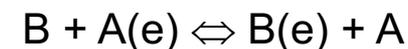
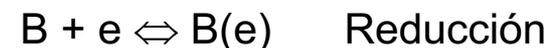
Una sustancia reductora es la que dona e⁻, provocando que otra sustancia se reduzca.

Ej. Si B es más oxidante que A, se va a producir un flujo de protones desde A hacia B.

LOS ELECTRONES SE DESPLAZAN DEL COMPUESTO MÁS REDUCTOR AL COMPUESTO MÁS OXIDANTE.

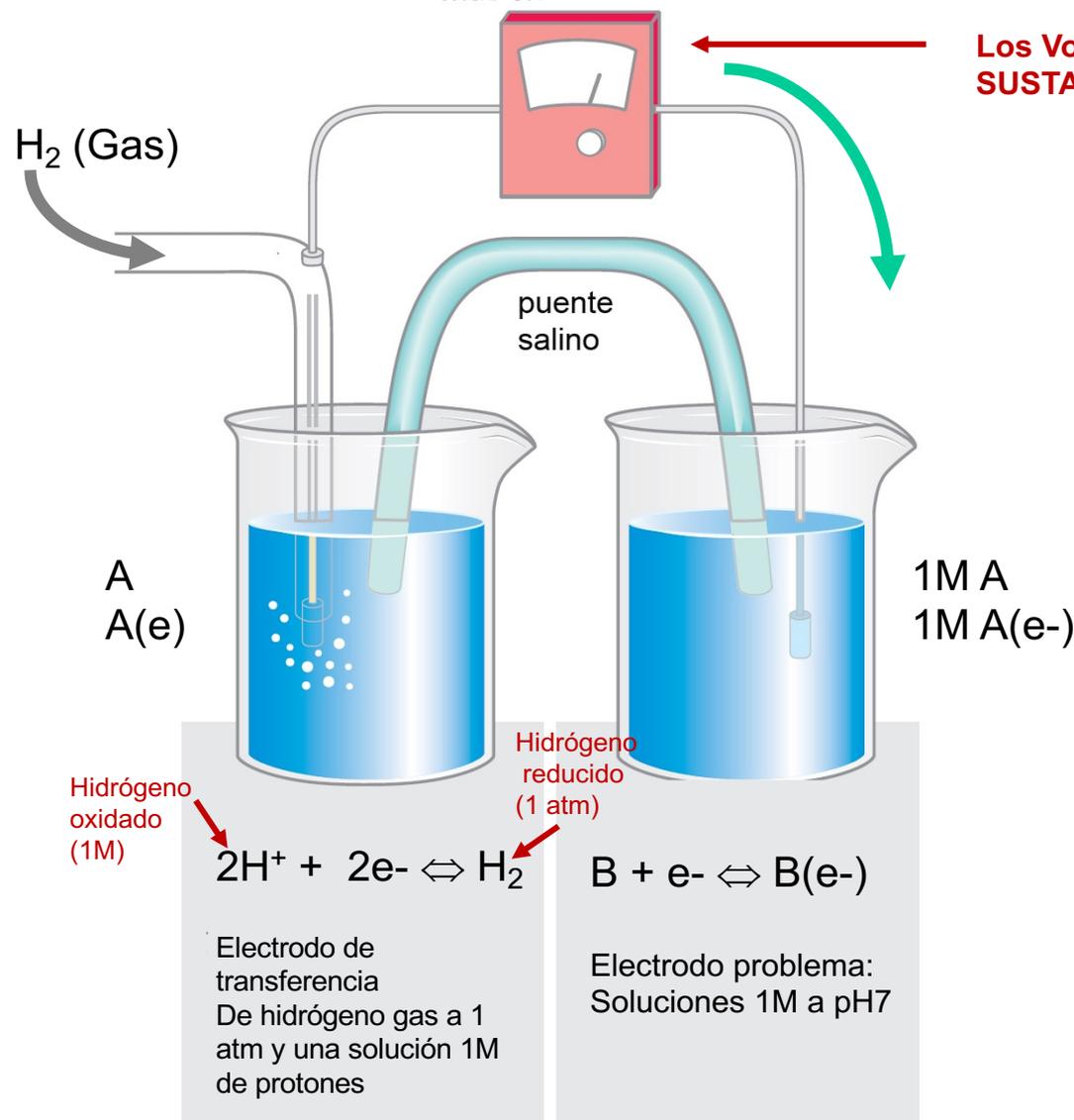


Si el compuesto B es más oxidante que el A, los electrones irán del compuesto A, que se oxidará al B, que se reducirá.



LA SUSTANCIA B TIENE UN MAYOR POTENCIAL DE REDUCCIÓN (Mayor capacidad para reducirse-Ganar e^- - Es más oxidante)

LOS POTENCIALES DE REDUCCIÓN SE MIDEN CON RESPECTO A UN ELECTRODO ESTANDAR



*El electrodo de hidrógeno se usa como referencia para estandarizar la medición de los potenciales de otros electrodos y se le asigna un valor de potencial de reducción (E'^0) = 0 Voltios.

El electrodo de hidrógeno (solución 1M de protones) tiene $pH = 0$, pero todas nuestras medidas de potencial estándar se harán a $pH = 7$ que es el pH de las soluciones fisiológicas. Por eso el hidrógeno tiene un $E'^0 = -0,414$ V.

EL POTENCIAL DE REDUCCIÓN INDICA LA TENDENCIA QUE TIENEN LOS COMPUESTOS A REDUCirse (A GANAR ELECTRONES)

Potenciales de reducción estándar de algunas semirreacciones biológicamente importantes, a pH 7.0 y 25°C (298 K)

Half-reaction	E'° (V)
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0.816
$\text{Fe}^{3+} + \text{e}^- \longrightarrow \text{Fe}^{2+}$	0.771
$\text{NO}_3^- + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NO}_2^- + \text{H}_2\text{O}$	0.421
Cytochrome <i>f</i> (Fe^{3+}) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>f</i> (Fe^{2+})	0.365
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (ferricyanide) + $\text{e}^- \longrightarrow \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	0.36
Cytochrome <i>a</i> ₃ (Fe^{3+}) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>a</i> ₃ (Fe^{2+})	0.35
$\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0.295
Cytochrome <i>a</i> (Fe^{3+}) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>a</i> (Fe^{2+})	0.29
Cytochrome <i>c</i> (Fe^{3+}) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>c</i> (Fe^{2+})	0.254
Cytochrome <i>c</i> ₁ (Fe^{3+}) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>c</i> ₁ (Fe^{2+})	0.22
Cytochrome <i>b</i> (Fe^{3+}) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>b</i> (Fe^{2+})	0.077
Ubiquinone + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ ubiquinol + H_2	0.045
Fumarate ²⁻ + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ succinate ²⁻	0.031
$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2$ (at standard conditions, pH 0)	0.000
Crotonyl-CoA + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ butyryl-CoA	-0.015
Oxaloacetate ²⁻ + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ malate ²⁻	-0.166
Pyruvate ⁻ + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ lactate ⁻	-0.185
Acetaldehyde + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ ethanol	-0.197
FAD + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ FADH ₂	-0.219*
Glutathione + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ 2 reduced glutathione	-0.23
$\text{S} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{S}$	-0.243
Lipoic acid + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ dihydrolipoic acid	-0.29
$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADH}$	-0.320
$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADPH}$	-0.324
Acetoacetate + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ β -hydroxybutyrate	-0.346
α -Ketoglutarate + $\text{CO}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ isocitrate	-0.38
$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2$ (at pH 7)	-0.414
Ferredoxin (Fe^{3+}) + $\text{e}^- \longrightarrow$ ferredoxin (Fe^{2+})	-0.432

Potencial de reducción (E'°), expresado en voltios (V), mide la **tendencia de una sustancia a ganar electrones**, lo que está relacionado directamente con la energía eléctrica involucrada en el proceso de reducción.

Más oxidantes

Más reductores

1. Cuanto mayor es el potencial de reducción, más tendencia tiene el compuesto a ganar e^- (a reducirse).
2. Entre dos compuestos que intercambian electrones, el que tenga mayor potencial de reducción actuará como aceptor de e^- (se reducirá, actuará como oxidante).

EL POTENCIAL DE REDUCCIÓN INDICA LA TENDENCIA QUE TIENEN LOS COMPUESTOS A REDUCIRSE (A GANAR ELECTRONES)

Cytochrome <i>b</i> (Fe ³⁺) + e ⁻ → cytochrome <i>b</i> (Fe ²⁺)	0.077
Ubiquinone + 2H ⁺ + 2e ⁻ → ubiquinol + H ₂	0.045
Fumarate ²⁻ + 2H ⁺ + 2e ⁻ → succinate ²⁻	0.031
2H ⁺ + 2e ⁻ → H ₂ (at standard conditions, pH 0)	0.000
Crotonyl-CoA + 2H ⁺ + 2e ⁻ → butyryl-CoA	-0.015
Oxaloacetate ²⁻ + 2H ⁺ + 2e ⁻ → malate ²⁻	-0.166
Pyruvate ⁻ + 2H ⁺ + 2e ⁻ → lactate ⁻	-0.185
Acetaldehyde + 2H ⁺ + 2e ⁻ → ethanol	-0.197
FAD + 2H ⁺ + 2e ⁻ → FADH ₂	-0.219*
Glutathione + 2H ⁺ + 2e ⁻ → 2 reduced glutathione	-0.23
S + 2H ⁺ + 2e ⁻ → H ₂ S	-0.243
Lipoic acid + 2H ⁺ + 2e ⁻ → dihydrolipoic acid	-0.29
NAD ⁺ + H ⁺ + 2e ⁻ → NADH	-0.320
NADP ⁺ + H ⁺ + 2e ⁻ → NADPH	-0.324
Acetoacetate + 2H ⁺ + 2e ⁻ → β-hydroxybutyrate	-0.346
α-Ketoglutarate + CO ₂ + 2H ⁺ + 2e ⁻ → isocitrate	-0.38
2H ⁺ + 2e ⁻ → H ₂ (at pH 7)	-0.414
Ferredoxin (Fe ³⁺) + e ⁻ → ferredoxin (Fe ²⁺)	-0.432

Cálculo de la variación de potencial estándar producido en el intercambio de electrones entre el acetaldehído y el NADH+

El más oxidante se reducirá



El más reductor se oxidará. La reacción habrá que escribirla al revés.



La reacción que ocurre en realidad sería la suma de las dos (la del NAD transcurriría en sentido contrario al que está escrito), como en ambas reacciones hay protones y electrones se eliminan de la ecuación.

Cálculo de la variación de potencial estándar en una reacción redox entre acetaldehído y NADH. El acetaldehído actúa como el agente oxidante, ya que posee un potencial de reducción menos negativo ($-0,197 \text{ V}$) que el NAD^+ ($-0,320 \text{ V}$). Así, el acetaldehído se reduce a etanol captando e^- , mientras que el NADH se oxida liberándolos. Para obtener la reacción global, se suman las semirreacciones redox ajustadas, eliminando los e^- y protones comunes, lo que da como resultado la ecuación global: $\text{acetaldehído} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{etanol}$

Cálculo de la variación de potencial estándar producido en el intercambio de electrones entre el acetaldehído y el NADH+

El más oxidante se reducirá



El más reductor se oxidará. La reacción habrá que escribirla al revés.



$$\Delta E'^{\circ} = -0,197 + 0,320 = 0,123 \text{ V}$$

Indica cuánta energía está asociada con el movimiento de electrones en una reacción redox.

Hay que cambiar el potencial de signo porque la reacción de oxidorreducción del NAD⁺ transcurrirá en el sentido contrario al que está escrito. Se favorece la formación de NAD⁺ a partir de NADH. El NADH va a donar sus e⁻ al acetaldehído porque el potencial reductor del acetaldehído es mayor

Cálculo de la variación de energía libre estándar producida en el intercambio de electrones entre el acetaldehído y el NADH+

La variación de potencial determina la variación de Energía libre estandar ($\Delta G'^0$). Los dos parámetros se relacionan de la forma siguiente:

$$\Delta G'^0 = -nF \times \Delta E'^0$$

n= número de electrones intercambiados

F = constante de Faraday 96,5 KJ/volt.mol

$$\Delta G'^0 = -2 \times 96,5 \times 0,123V = - 23,7 \text{ kJ/mol}$$

Esta ecuación indica que cuanto mayor sea la diferencia de potencial de reducción ($\Delta E'^0$) entre dos reactivos, mayor será la cantidad de energía libre que se puede liberar (o absorber) durante la reacción.

El potencial de reducción indica la tendencia que tienen los compuestos a ganar electrones (a reducirse).

Potenciales de reducción estándar de algunas semirreacciones biológicamente importantes, a pH 7.0 y 25°C (298 K)

Half-reaction	E'° (V)
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0.816
$\text{Fe}^{3+} + e^- \longrightarrow \text{Fe}^{2+}$	0.771
$\text{NO}_3^- + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NO}_2^- + \text{H}_2\text{O}$	0.421
Cytochrome <i>f</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>f</i> (Fe^{2+})	0.365
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (ferricyanide) + $e^- \longrightarrow \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	0.36
Cytochrome <i>a</i> ₃ (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>a</i> ₃ (Fe^{2+})	0.35
$\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0.295
Cytochrome <i>a</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>a</i> (Fe^{2+})	0.29
Cytochrome <i>c</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>c</i> (Fe^{2+})	0.254
Cytochrome <i>c</i> ₁ (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>c</i> ₁ (Fe^{2+})	0.22
Cytochrome <i>b</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>b</i> (Fe^{2+})	0.077
Ubiquinone + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ ubiquinol + H_2	0.045
Fumarate ²⁻ + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ succinate ²⁻	0.031
$2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2$ (at standard conditions, pH 0)	0.000
Crotonyl-CoA + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ butyryl-CoA	-0.015
Oxaloacetate ²⁻ + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ malate ²⁻	-0.166
Pyruvate ⁻ + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ lactate ⁻	-0.185
Acetaldehyde + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ ethanol	-0.197
FAD + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ FADH ₂	-0.219*
Glutathione + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ 2 reduced glutathione	-0.23
$\text{S} + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2\text{S}$	-0.243
Lipoic acid + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ dihydrolipoic acid	-0.29
$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADH}$	-0.320
$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADPH}$	-0.324
Acetoacetate + $2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \beta$ -hydroxybutyrate	-0.346
α -Ketoglutarate + $\text{CO}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow$ isocitrate	-0.38
$2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2$ (at pH 7)	-0.414
Ferredoxin (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ ferredoxin (Fe^{2+})	-0.432

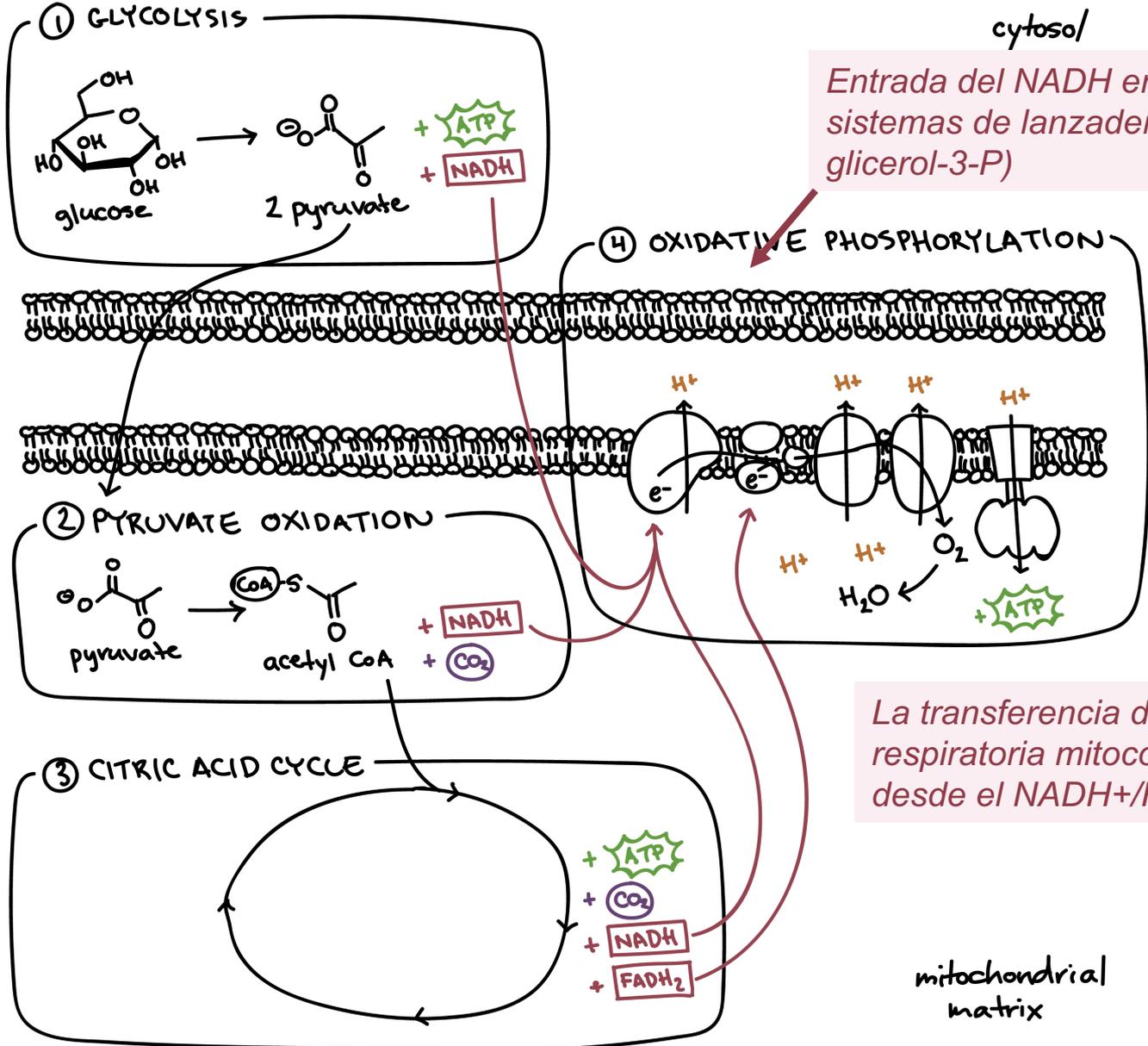
Más oxidantes

Más reductores

El oxígeno es la sustancia que tiene el potencial de reducción más alto y por lo tanto es el más oxidante. El O₂ captará electrones con mucha fuerza en comparación con otras moléculas. Por ello en la cadena transportadora de e⁻, estos se desplazan a lo largo de los diferentes complejos en dirección al oxígeno, liberando energía en cada paso, la cual se utilizará para generar ATP.

El aceptor final de los electrones que pierden los compuestos que se oxidan en el metabolismo es el oxígeno

Tomado de: KhanAcademy.com



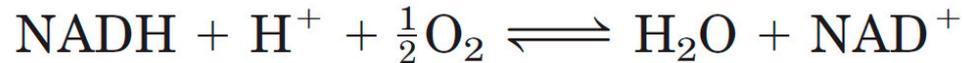
cytosol/
Entrada del NADH en la mitocondria a través de sistemas de lanzaderas (malato-aspartato y glicerol-3-P)

La transferencia de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial se lleva a cabo desde el NADH+/FADH₂ hasta el O₂.

mitochondrial matrix

Ejemplo: Cálculo de la variación del potencial de reducción estándar del transporte de electrones desde el NADH al oxígeno.

La transferencia de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial puede representarse mediante la reacción



- (a) Calcule $\Delta E'^0$ para la reacción neta de la transferencia de transferencia de electrones mitocondrial. Utilice los valores de E'^0 de la Tabla 13-7.
- (b) Calcule $\Delta G'^0$ para esta reacción.
- (c) ¿Cuántas moléculas de ATP pueden generarse teóricamente por esta reacción si la $\Delta G'^0$ de la hidrólisis del ATP= - 30,5 kJ/mol.

Cálculo de la variación del potencial de reducción estándar del transporte de electrones desde el NADH al oxígeno.

Si ponemos juntos el oxígeno y el NAD⁺ por ejemplo, la reacción que sería más probable que ocurriera en el sentido de la reducción sería la que tuviera un potencial de reducción más elevado.

Half-reaction	E' ^o (V)
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0.816
$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADH}$	-0.320

1. El oxígeno, al tener un potencial de reducción más elevado (es más oxidante), funcionará como aceptor de electrones (se reducirá).
2. El NADH, que es menos oxidante (potencial de reducción más bajo) se oxidará (la reacción transcurre entonces en el sentido contrario). La reacción total será la suma de las dos semirreacciones puestas en el sentido correcto.



$$E'^0 = 0,816 \text{ V}$$

$$E'^0 = - (-0,320) = 0,320 \text{ V}$$



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

Cálculo de la variación del potencial de reducción estándar del transporte de electrones desde el NADH al oxígeno.

Si ponemos juntos el oxígeno y el NAD⁺ por ejemplo, la reacción que sería más probable que ocurriera en el sentido de la reducción sería la que tuviera un potencial de reducción más elevado.

Half-reaction	E' ^o (V)
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0.816
$\text{FAD} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{FADH}_2$	-0.219*

1. El oxígeno, al tener un potencial de reducción más elevado (es más oxidante), funcionará como aceptor de electrones (se reducirá).
2. El FADH₂, que es menos oxidante (potencial de reducción más bajo) se oxidará (la reacción transcurre entonces en el sentido contrario). La reacción total será la suma de las dos semirreacciones puestas en el sentido correcto.



$$E'^0 = 0,816 \text{ V}$$



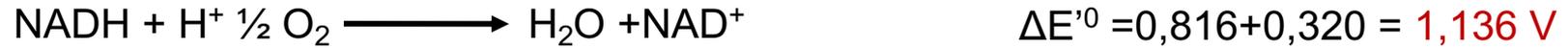
$$E'^0 = - (-0,219) = 0,219 \text{ V}$$



$$\Delta E'^0 = 0,816 + 0,219 = 1,035 \text{ V}$$

Cálculo de la variación del potencial de reducción estándar del transporte de electrones desde el NADH al oxígeno.

Partiendo de esta formula:



Y sabiendo que el NADH + H⁺ transfiere 2 electrones al O₂, Podemos calcular la energía libre que produce la transferencia de electrones desde el NADH al O₂

$$\Delta G'^0 = -nF \times \Delta E'^0$$

n= número de electrones intercambiados (2 electrones)

F = constante de Faraday 96,5 KJ/volt.mol

$$\Delta E'^0 = 1,136 \text{ V}$$

$$\Delta G'^0 = -2 \times 96,5 \times 1,136 = - \mathbf{219,248 \text{ KJ/mol}}$$

Cálculo de la variación del potencial de reducción estándar del transporte de electrones desde el NADH al oxígeno.

Partiendo de esta formula:



Y sabiendo que el **NADH + H+** y el **FADH₂** transfieren 2 electrones al O₂, Podemos calcular la energía libre que produce la transferencia de electrones desde el NADH o el FAD al O₂

$$\Delta G'^0 = -nF \times \Delta E'^0$$

n= número de electrones intercambiados (2 electrones)

F = constante de Faraday 96,5 KJ/volt.mol

$$\Delta E'^0 \text{ NADH} = 1,136 \text{ V}$$

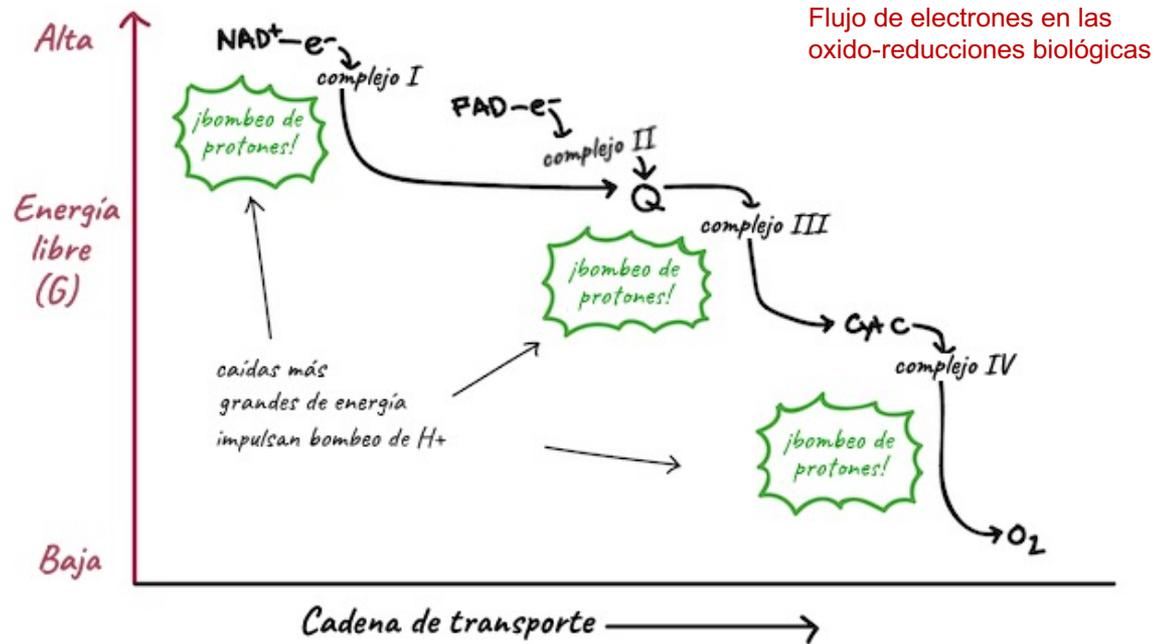
$$\Delta E'^0 \text{ FADH}_2 = 1,035 \text{ V}$$

$$\text{Tranferencia de e- desde el NADH al O}_2 \quad \Delta G'^0 = -2 \times 96,5 \times 1,136 = - \mathbf{219,248 \text{ KJ/mol}}$$

$$\text{Tranferencia de e- desde el FADH}_2 \text{ al O}_2 \quad \Delta G'^0 = -2 \times 96,5 \times 1,035 = - \mathbf{199,755 \text{ KJ/mol}}$$

TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA: VISIÓN GENERAL

Tomado de: KhanAcademy.com



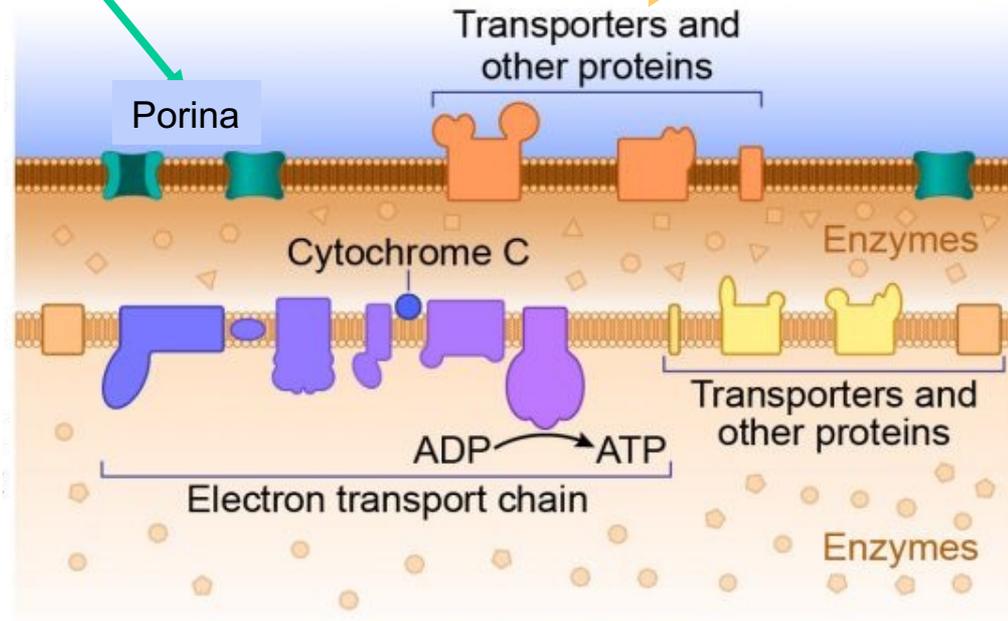
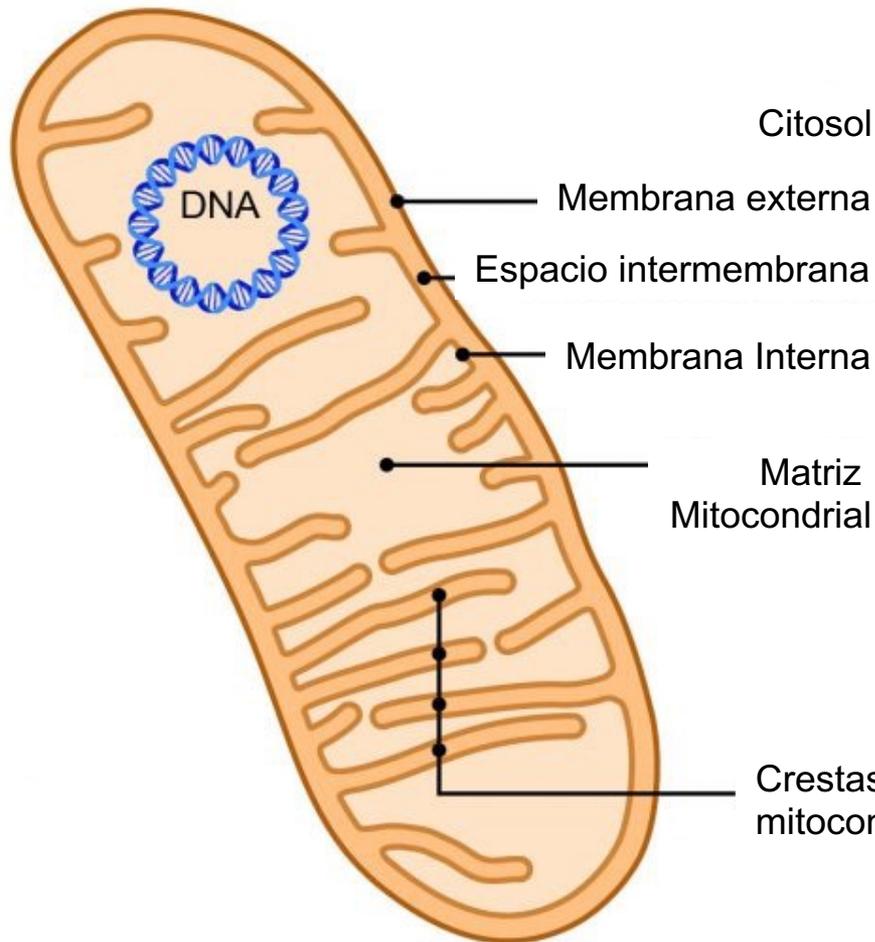
TRES PROCESOS FUNDAMENTALES REFLEJADOS EN ESTE ESQUEMA:

1. Se produce un **FLUJO DE ELECTRONES A TRAVÉS DE UNA CADENA DE PROTEÍNAS (móviles o ancladas a la membrana)**.
2. La energía libre generada por este flujo de electrones “cuesta abajo” (exergónico) está acoplado al **TRANSPORTE DE PROTONES A TRAVÉS DE LA MEMBRANA FORMÁNDOSE UN POTENCIAL ELECTROQUÍMICO TRANSMEMBRANA**.
3. **EL POSTERIOR FLUJO DE PROTONES A FAVOR DE SU GRADIENTE DE CONCENTRACIÓN MEDIANTE CANALES PROTEICOS ESPECÍFICOS PROPORCIONA LA ENERGÍA LIBRE NECESARIA PARA LA SÍNTESIS DE ATP** catalizada por la ATP sintasa

ESTRUCTURA BIOQUÍMICA DE LA MITOCONDRIA

PORINA, canal transmembrana permeable a moléculas pequeñas (<5000 Daltons) e iones.

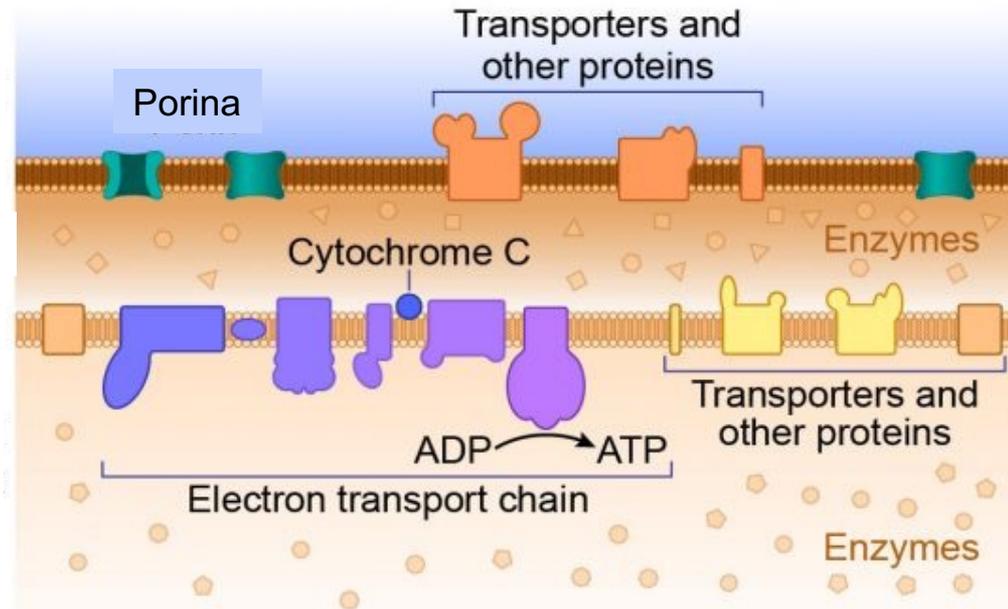
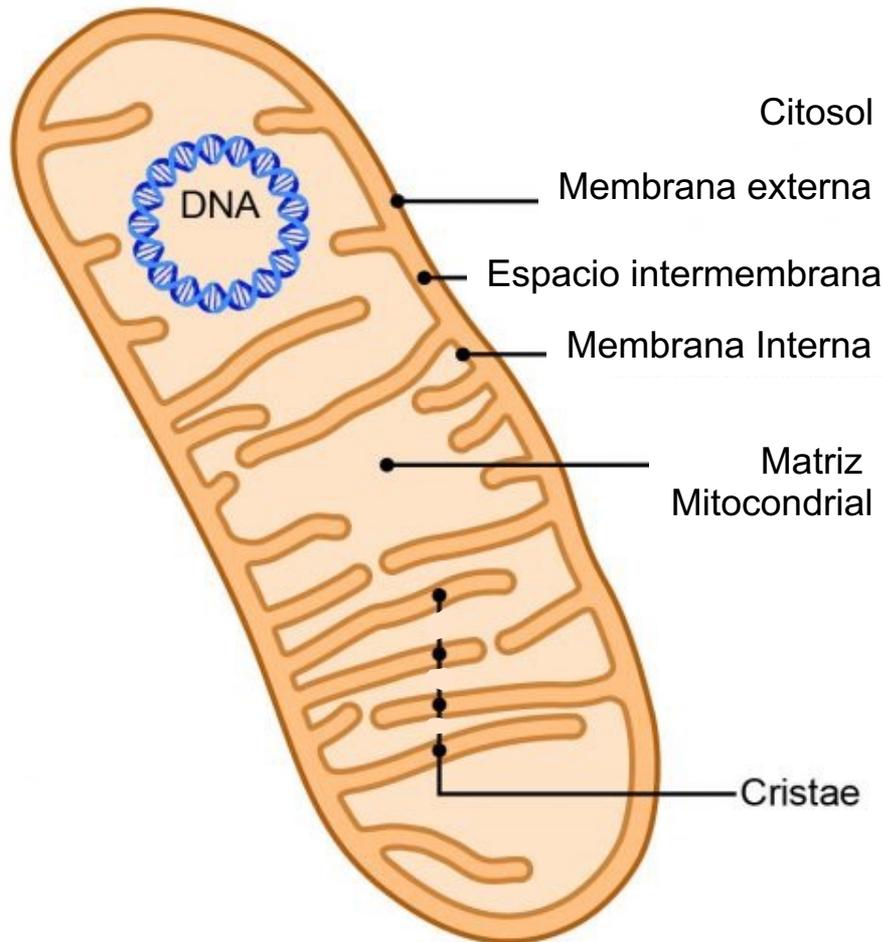
Transportadores específicos para lípidos y otros pequeños solutos que participan en el intercambio de componentes entre el citosol y el espacio intermembrana mitocondrial.



La composición de la membrana mitocondrial externa es 50% lípidos y 50% proteínas.

ESTRUCTURA BIOQUÍMICA DE LA MITOCONDRIA

Modificado de: <https://ohiostate.pressbooks.pub/vethisto/chapter/1-mitochondria/>



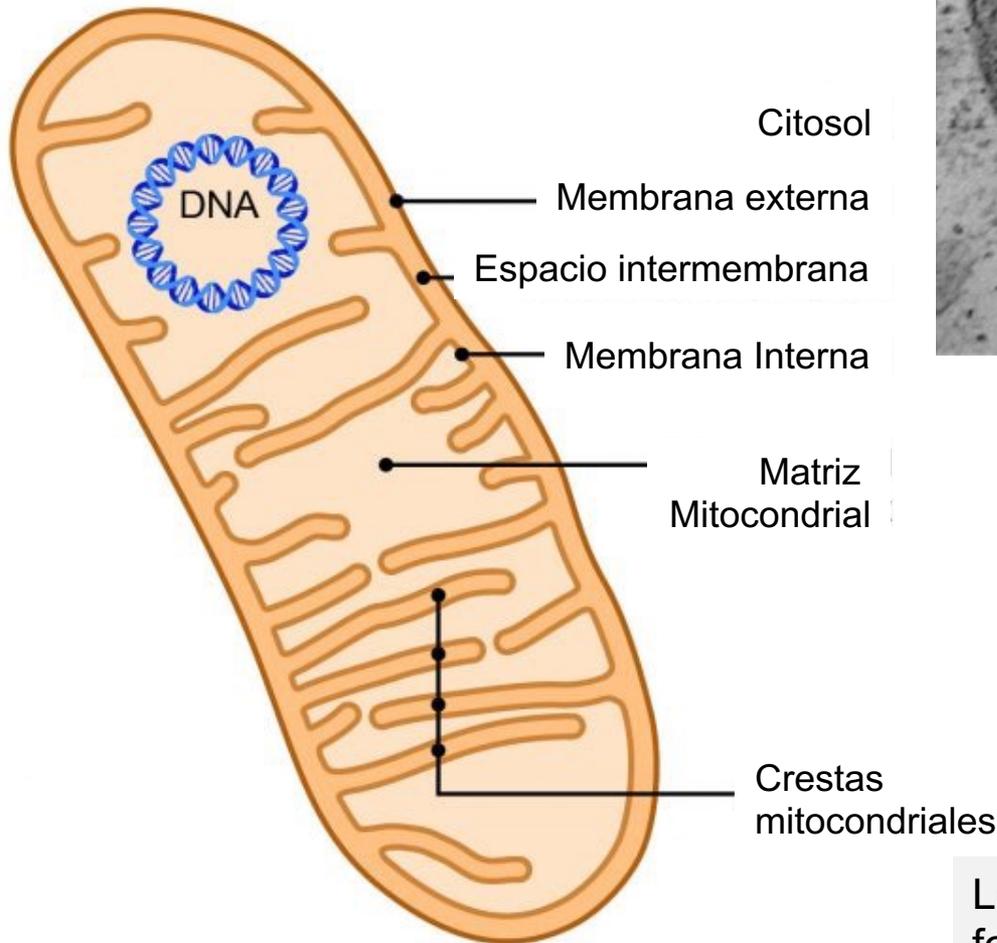
Las proteínas constituyen el 80% de la composición de la membrana mitocondrial interna.

MEMBRANA INTERNA (80% de proteínas)

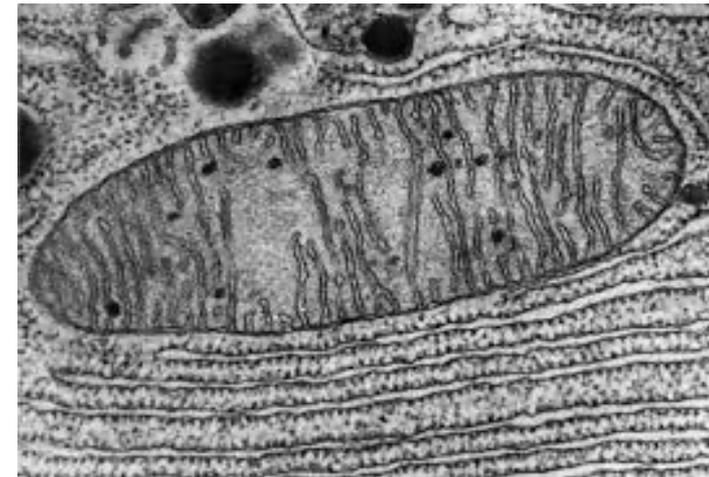
- Permeable a la mayoría de las moléculas
- Muy plegada formando crestas.
- Múltiples proteínas ancladas a esta membrana
 - Cadena de transporte electrónico (complejos I-IV)
 - ATP sintasa
 - Translocasa de ADP-ATP
 - Transportadores (ej piruvato, malato...)

ESTRUCTURA BIOQUÍMICA DE LA MITOCONDRIA

Modificado de: <https://ohiostate.pressbooks.pub/vethisto/chapter/1-mitochondria/>



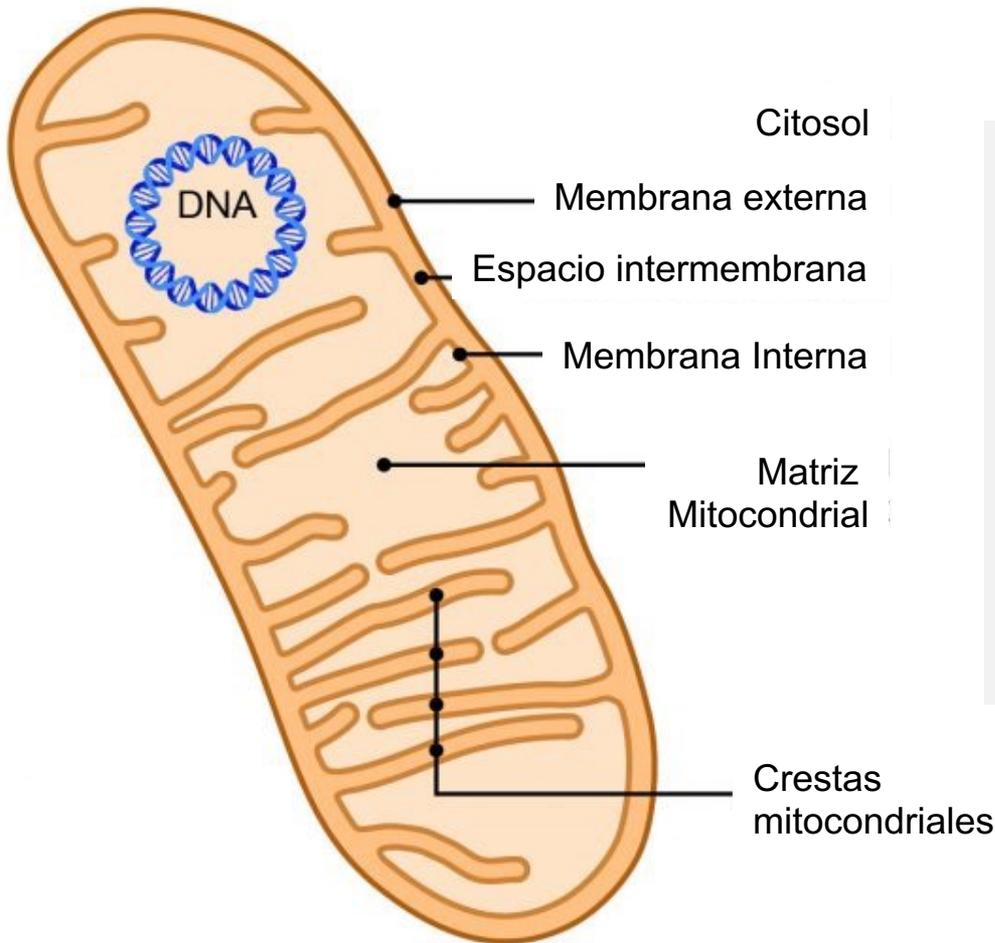
Mitocondria con pocas crestas (ej. Hepatocitos en ayuno)



Mitocondria con muchas crestas (ej. Miocitos cardíacos)

La membrana interna está muy plegada formando crestas que se proyectan hacia el interior de la mitocondria. La densidad de estas crestas está relacionada con la actividad respiratoria de la célula.

ESTRUCTURA BIOQUÍMICA DE LA MITOCONDRIA



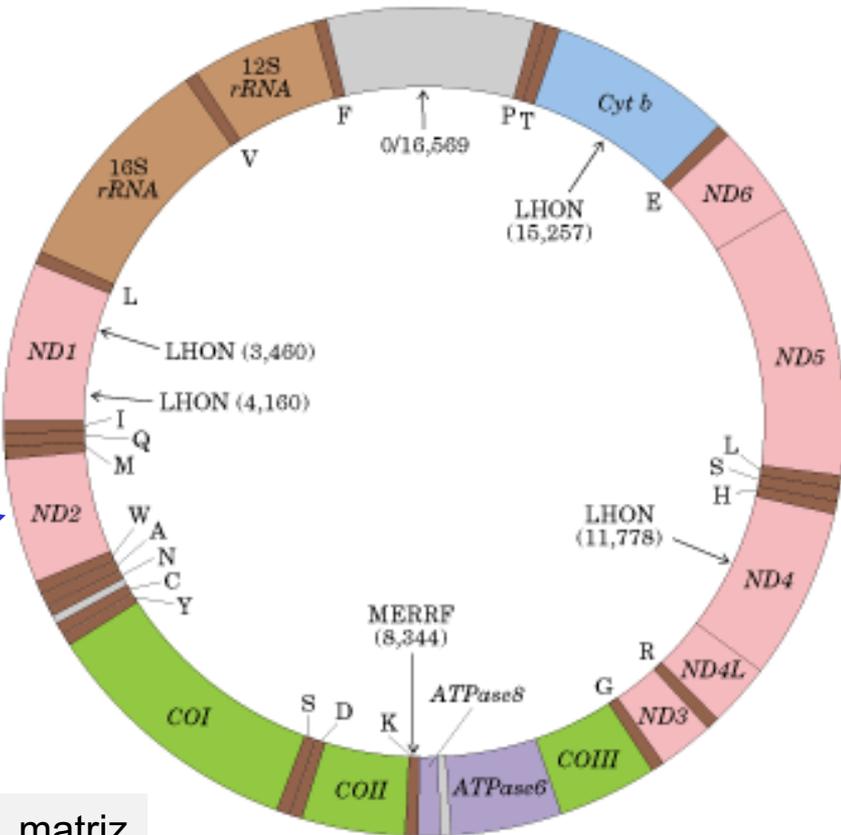
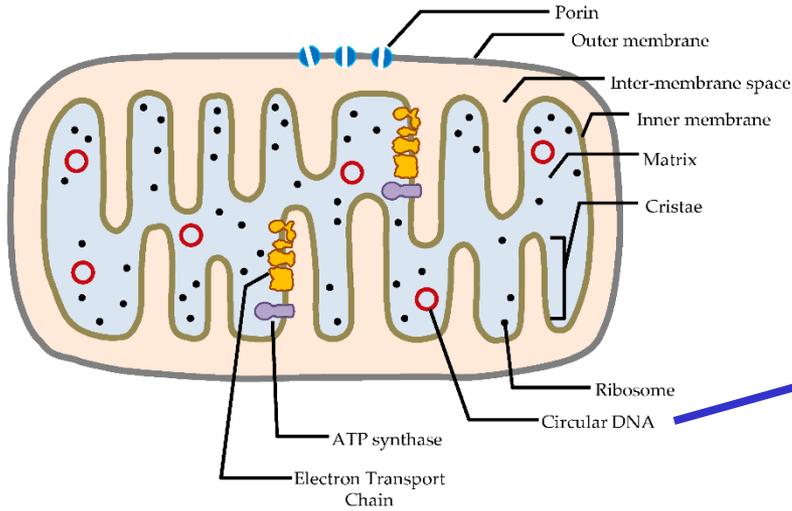
MATRIZ MITOCONDRIAL

(Contiene maquinaria enzimática esencial)

- Complejo Piruvato deshidrogenasa
- Enzimas del ciclo de Krebs (excepto succinato DH)
- Enzimas de la degradación de ácidos grasos
- DNA mitocondrial
- Complejos de transcripción y traducción.
- Ribosomas

DNA MITOCONDRIAL

Mutaciones en genes mitocondriales causan distintas enfermedades



- Complex I
- Complex III
- Complex IV
- ATP synthase
- Transfer RNA
- Ribosomal RNA
- Control region of DNA

El ADN mitocondrial (ADNmt) se localiza en la matriz mitocondrial y presenta forma circular. Codifica para un número limitado de proteínas esenciales para la cadena de transporte de e^- , así como para ARN ribosómicos y ARN de transferencia necesarios para la síntesis proteica mitocondrial. Su herencia es exclusivamente materna y su tasa de mutación es mayor que la del ADN nuclear, lo que contribuye al envejecimiento celular y a diversas enfermedades mitocondriales

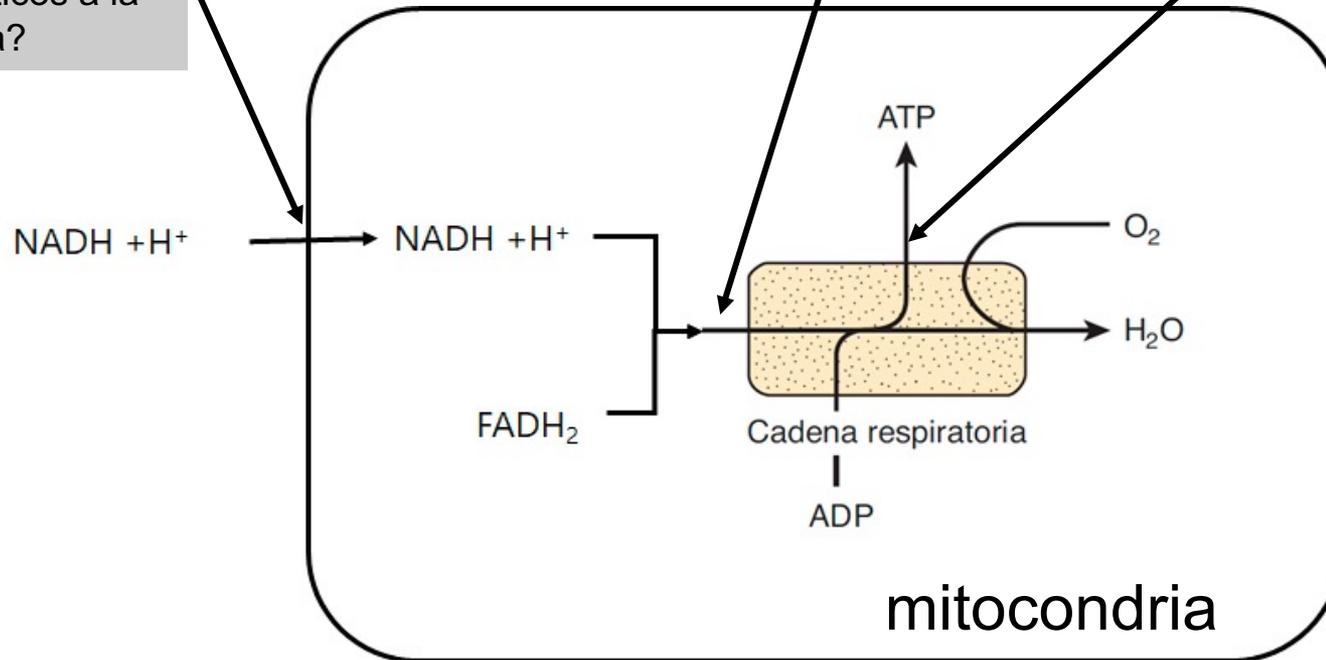
TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Puntos Clave:

3. ¿Cómo se transportan los NADH citoplasmáticos a la mitocondria?

1. ¿Cómo se transfieren los electrones al Oxígeno desde los coenzimas de óxido-reducción?

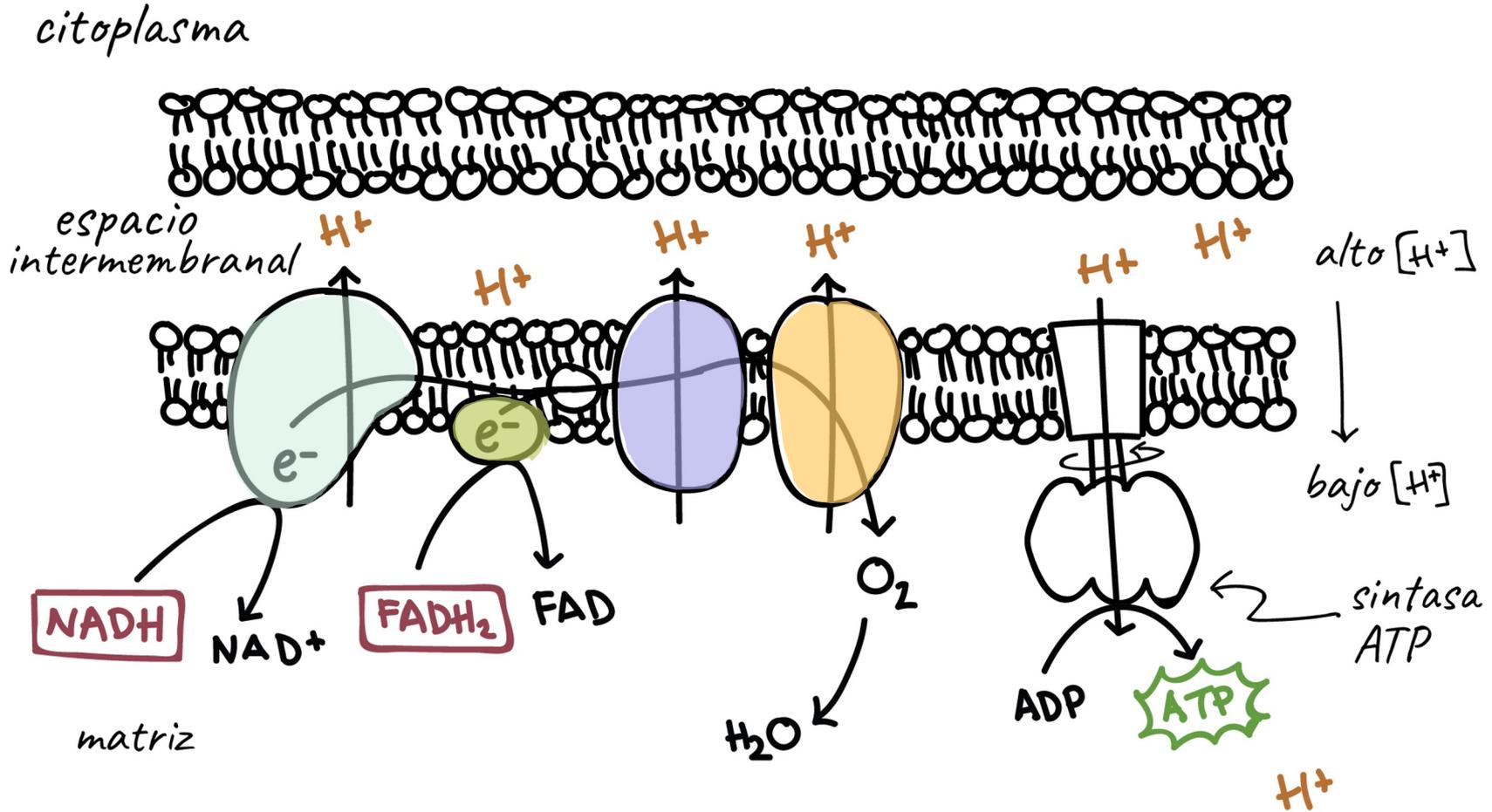
2. ¿Cómo se convierte la energía de la transferencia en ATP?



4. ¿Cuál es el peligro de que se "pierdan" electrones por el camino? Y ¿Qué podemos hacer para evitarlo?

TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA: VISIÓN GENERAL

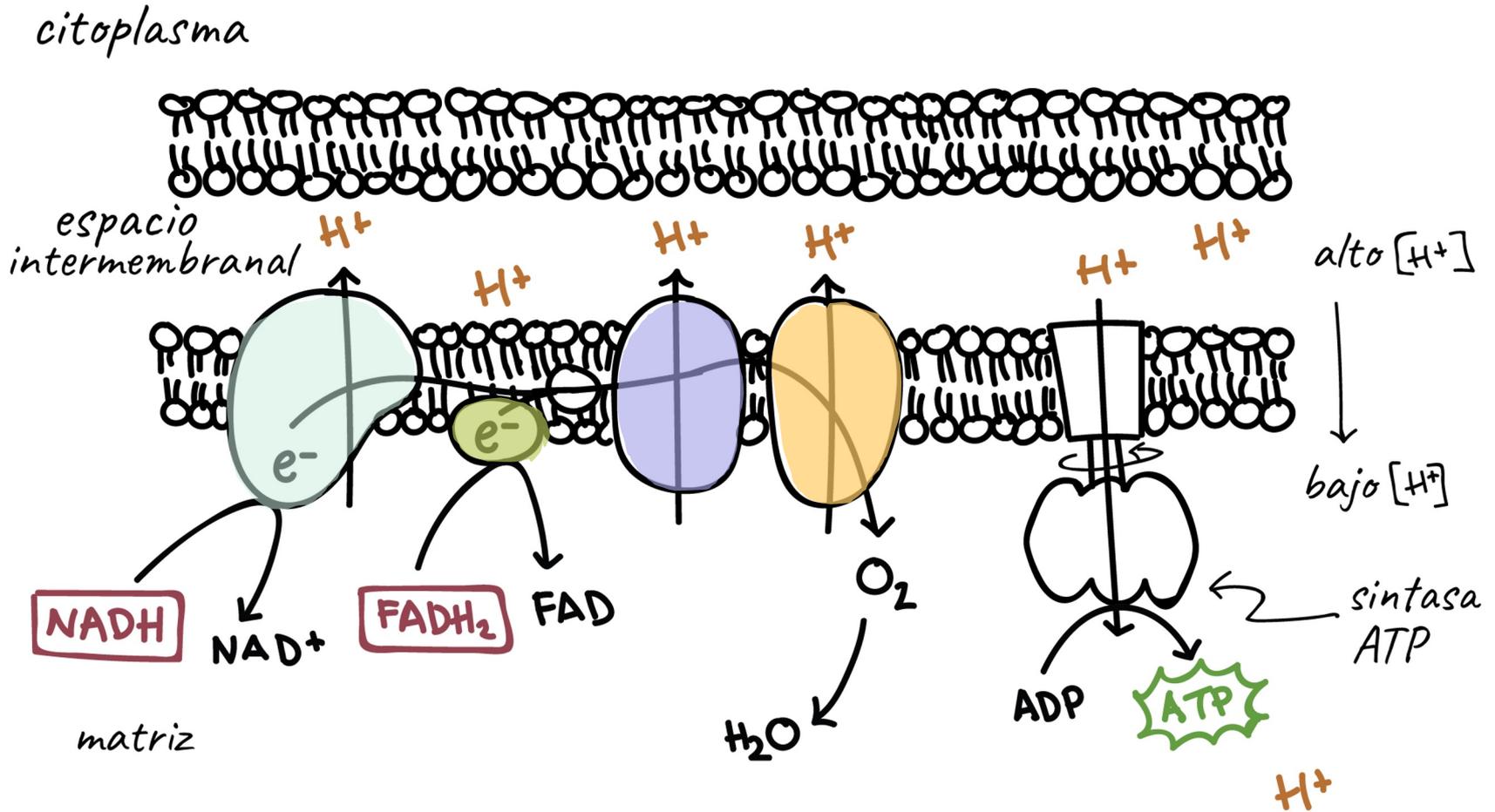
Tomado de: Khan Academy.com



Siempre se mostrará de manera consistente la membrana interna de la mitocondria, con el espacio intermembranoso situado en un lado y la matriz mitocondrial en el otro. Los principales componentes de la cadena de transporte de electrones que se estudiarán en detalle son el complejo I, el complejo II, el complejo III, el citocromo C, el complejo IV y la ATP sintasa. En la matriz mitocondrial se localizan el NADH y el FADH₂, que actuará como donador de e⁻. El flujo de e⁻ será seguido a lo largo de estos complejos hasta su transferencia final al oxígeno molecular.

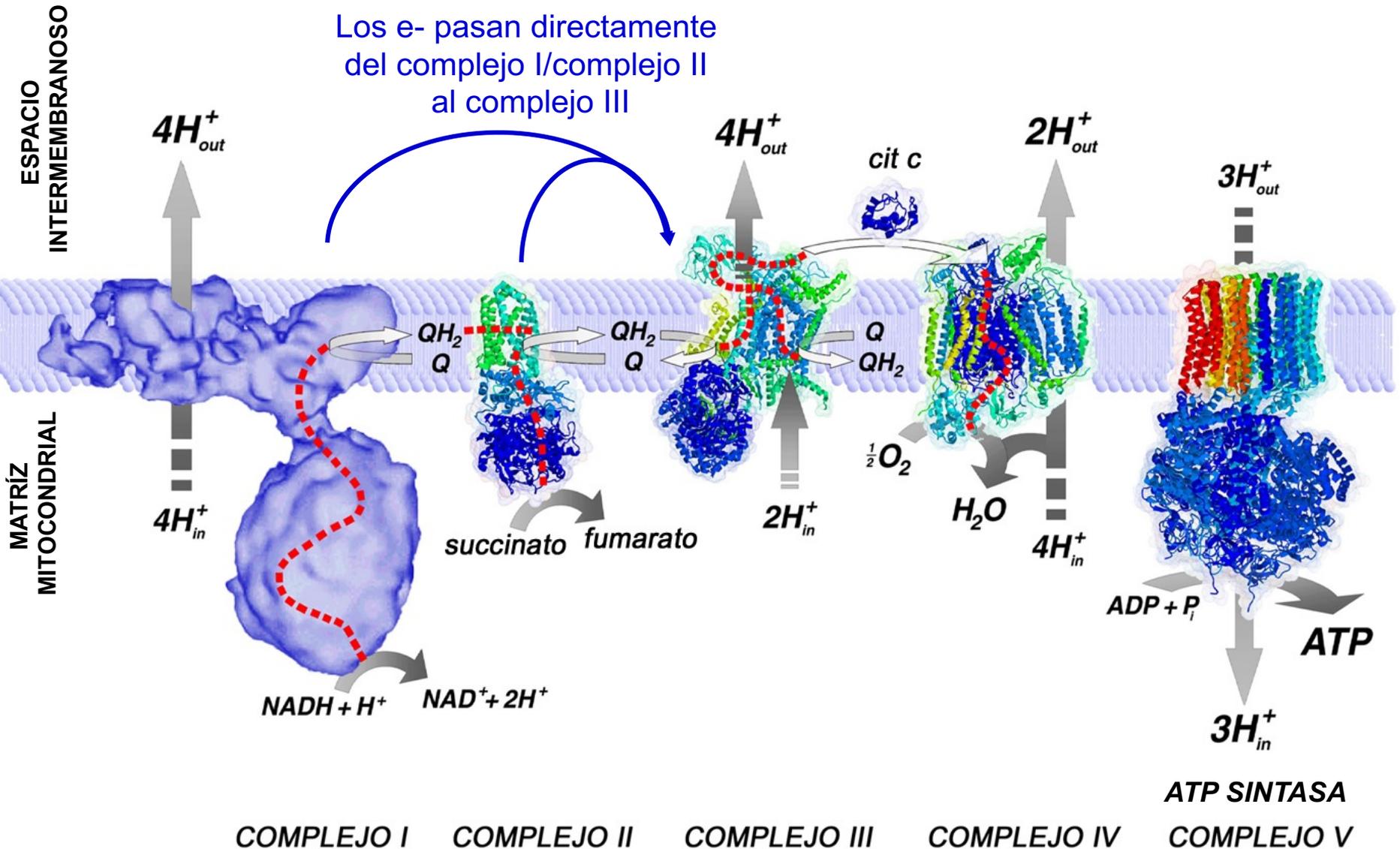
TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA: VISIÓN GENERAL

Tomado de: Khan Academy.com



El flujo de e^- a través de una cadena de transportadores acoplados a complejos proteicos, impulsa el bombeo de protones (H^+) hacia el espacio intermembrana. Este flujo exergónico de e^- genera un gradiente de protones que se utiliza para sintetizar ATP mediante la ATP sintasa.

TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA: VISIÓN GENERAL



TRANSPORTADORES DE ELECTRONES

- Los transportadores de electrones en la membrana interna mitocondrial reciben electrones de moléculas como NADH y FADH_2 , generados durante el metabolismo celular.
- La cadena de transporte de electrones está compuesta por grandes complejos proteicos que contienen grupos prostéticos capaces de aceptar y ceder uno o dos electrones.
- Cada transportador se reduce al captar electrones y se oxida al transferirlos al siguiente componente de la cadena.
- Las transferencias de electrones pueden producirse:

De manera directa, mediante átomos como el hierro en estados de oxidación/reducción.

Mediante equivalentes de reducción (iones hidruro, H^- , o átomos de hidrógeno).

- Este flujo secuencial de electrones es esencial para generar el gradiente de protones que permitirá la síntesis de ATP.

TRANSPORTADORES DE ELECTRONES

En la cadena de transporte de electrones participan distintos tipos de transportadores, clasificados en cofactores orgánicos e inorgánicos.

1.- COFACTORES ORGÁNICOS:

Hidrosolubles,

Intervienen en muchas reacciones REDOX del metabolismo.

NAD⁺, NADP⁺. Cofactores móviles. Se trasladan de un enzima a otro.

FAD y FMN. Grupos prostéticos de las flavoproteínas.

CITOCROMOS C/Grupos Hemo. Localizado en el espacio intermembrana

Liposolubles,

UBIQUINONA (Coenzima Q). Lípido soluble que transporta electrones desde el complejo I y II al complejo III.

2.- COFACTORES INORGÁNICOS:

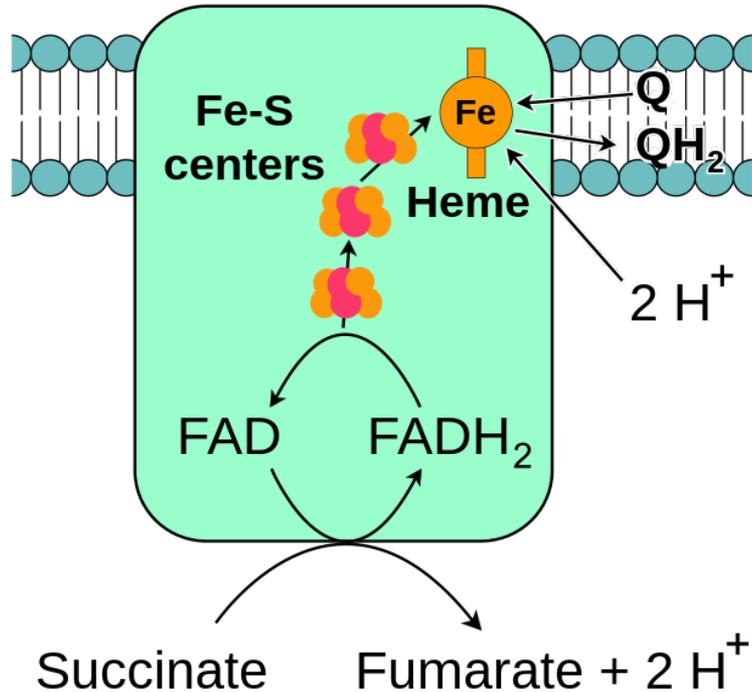
Algunos son solubles, otros son proteínas de membrana

CENTROS FERROSULFURADOS (Fe-S)

CENTROS DE COBRE (Cu)

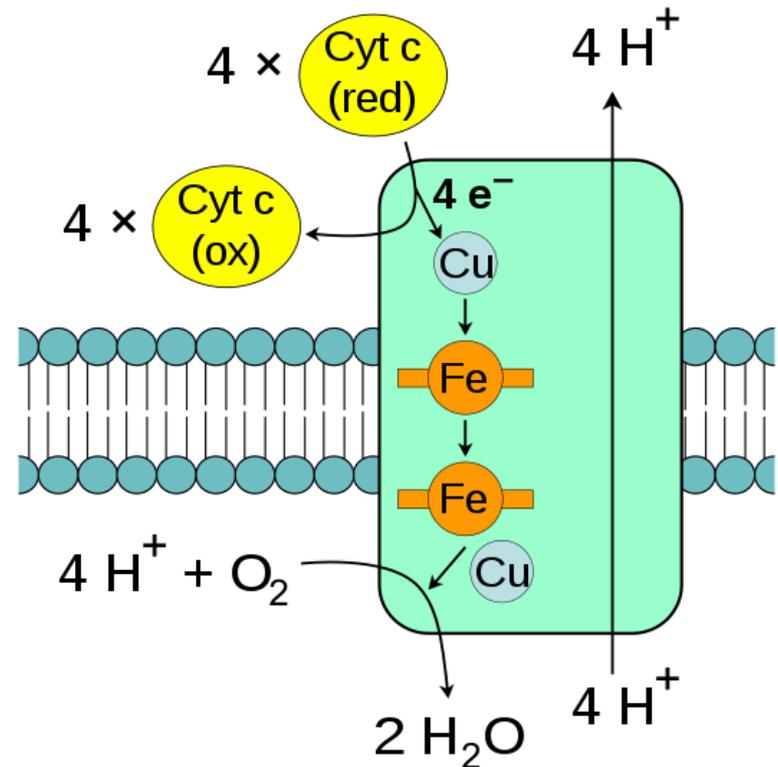
TRANSPORTADORES DE ELECTRONES

Ejemplos de grupos prostéticos implicados en el transporte de electrones en los complejos II y IV de la cadena respiratoria mitocondrial. Los complejos proteicos utilizan diferentes tipos de cofactores, como flavinas (FAD), centros ferrosulfurados (Fe-S), grupos hemo y centros de cobre (Cu), para facilitar la transferencia de electrones.



Esquema de los grupos prostéticos Implicados en el transporte de electrones en el complejo II

Esquema de los grupos prostéticos Implicados en el transporte de electrones en el complejo IV



TRANSPORTADORES DE ELECTRONES

Cada uno de los cofactores que intervienen en la cadena se reduce al aceptar un electrón y luego se oxida al pasar los electrones (o equivalentes de reducción) al miembro siguiente de la cadena.

EXISTEN TRES TIPOS DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA.

Transferencia directa de electrones:

El electrón se transfiere directamente entre moléculas, como ocurre en la reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} en los centros metálicos de la cadena respiratoria.

Transferencia de un átomo de hidrógeno:

Se transfiere un átomo de hidrógeno completo ($\text{H}^+ + \text{e}^-$), un proceso frecuente en reacciones redox catalizadas por flavoproteínas.

Transferencia de un ion hidruro (H^-):

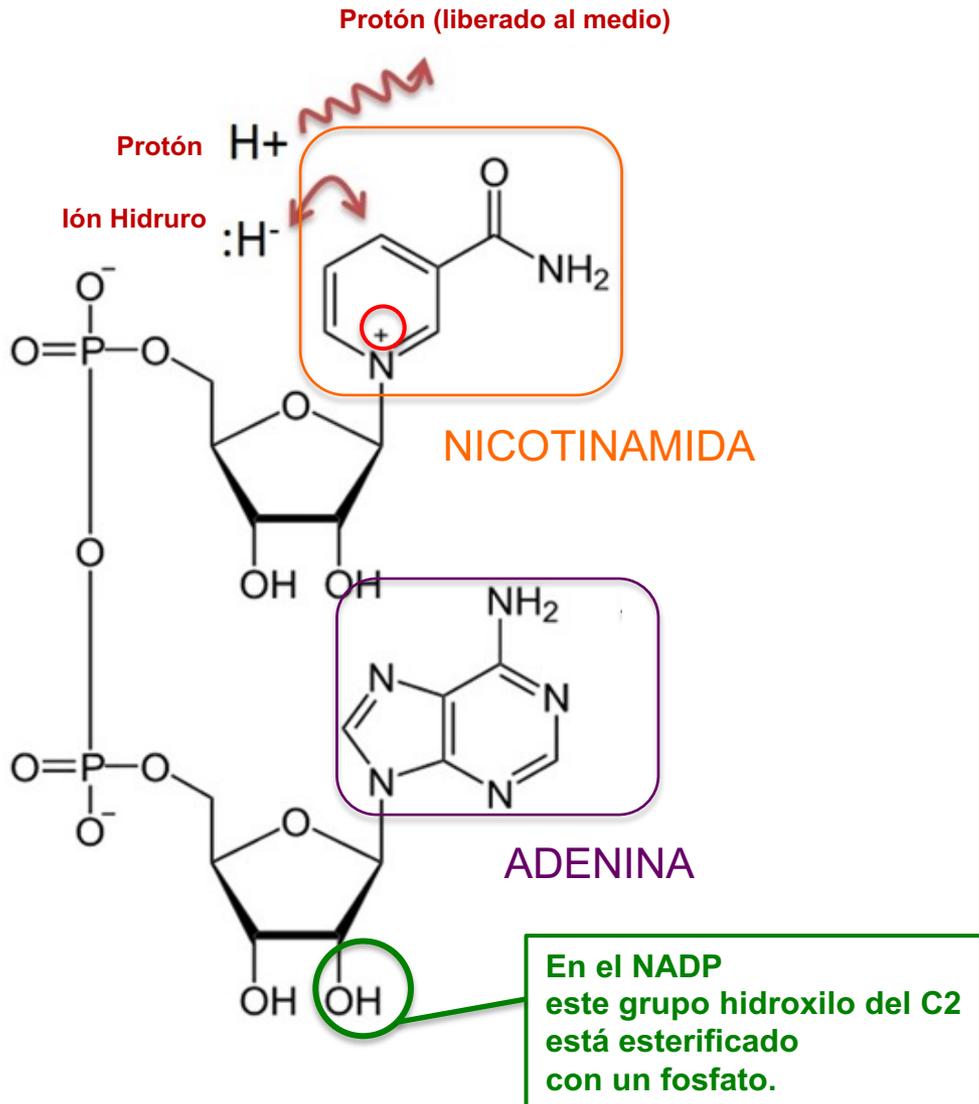
Se transfiere un ion hidruro, que contiene dos electrones, como sucede en las reacciones en las que intervienen NADH o NADPH.

Equivalente de reducción:

Cualquier electrón transferido en cualquiera de estas formas se denomina equivalente de reducción, ya que representa una unidad básica de transferencia electrónica en reacciones redox.

NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEÓTIDO (NAD) Y NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEÓTIDO FOSFATO (NADP)

Tomado de: <https://commons.wikimedia.org/>



NAD⁺/NADP⁺

+ de 200 enzimas utilizan NAD⁺ o NADP⁺ como cofactores



Enzimas ligadas a NAD⁺

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

Ligadas a NADP⁺

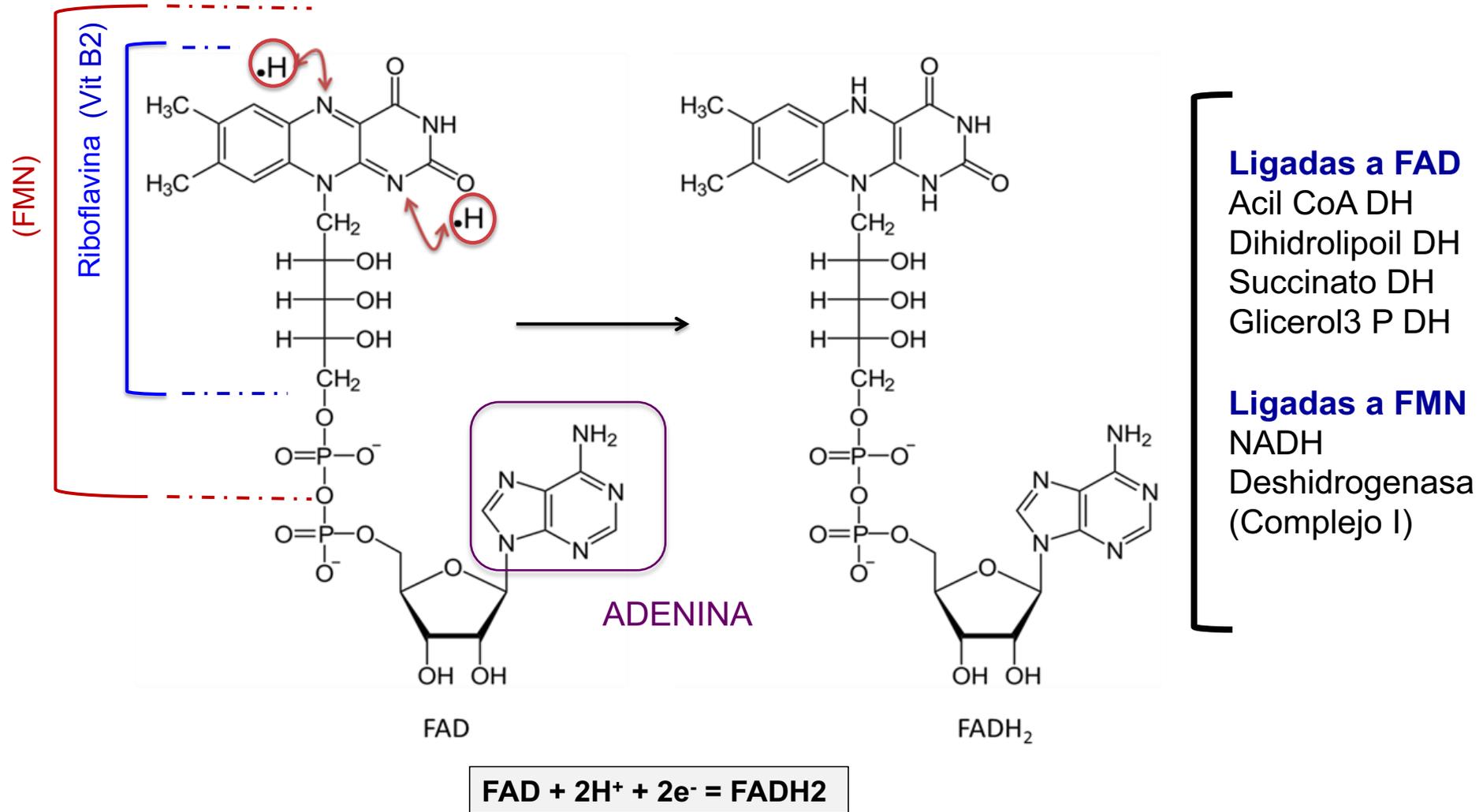
Glucosa-6-fosfato DH

Ligadas a NAD⁺ o NADP⁺

Isocitrato DH
Glutamato DH

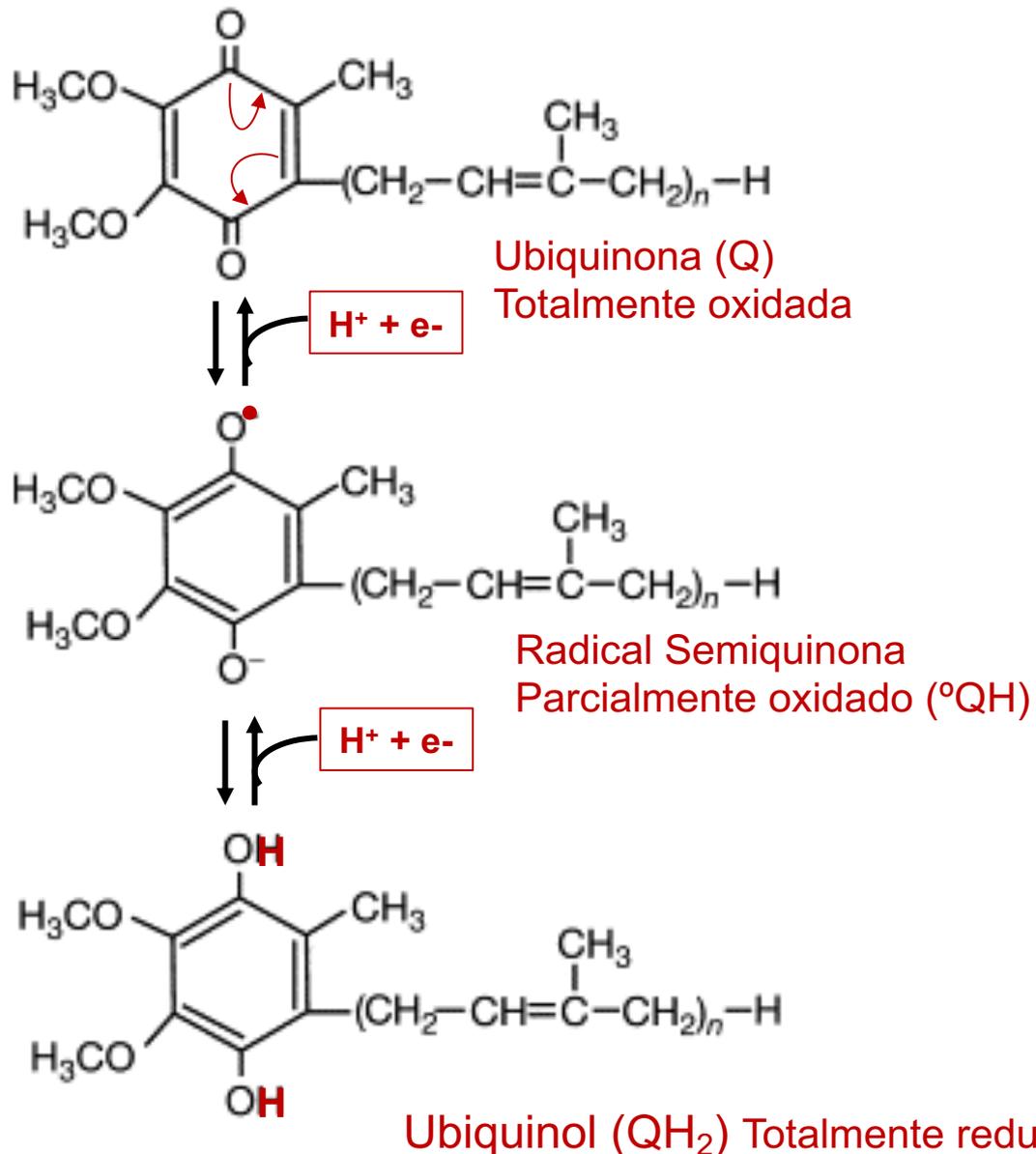
COFACTORES DE LA CADENA TRANSPORTADORAS DE e-: FAD Y FMN

Tomado de: <https://commons.wikimedia.org/>



Flavoproteínas: Enzimas que utilizan FMN/FAD como cofactores

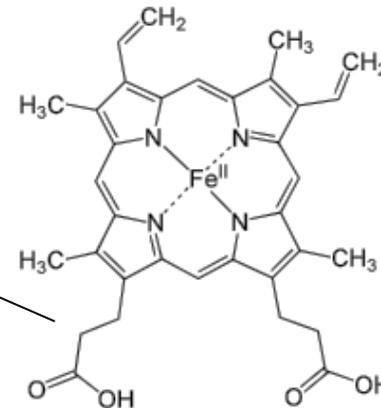
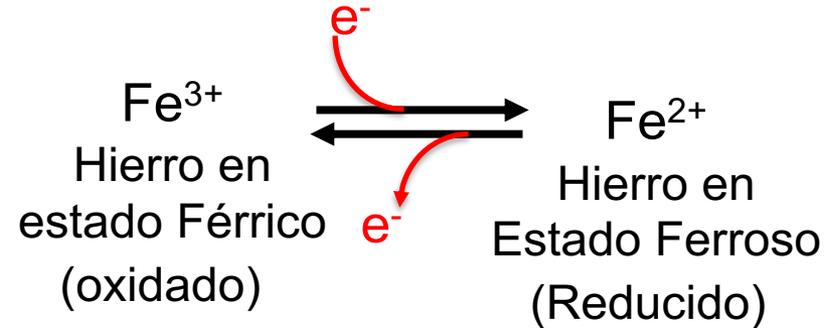
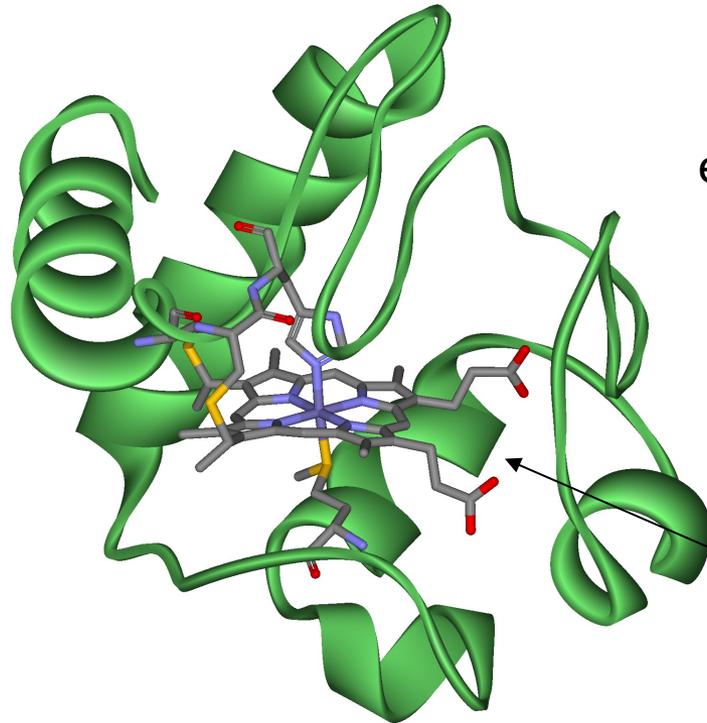
COFACTORES DE LA CADENA TRANSPORTADORAS DE e⁻: UBIQUINONA O COENZIMA Q (Q)



- Benzoquinona *liposoluble* con una *larga cadena isoprenoide*.
- Puede aceptar un electrón (°QH) o dos electrones (QH₂).
- Es pequeña e hidrofóbica. Puede difundir libremente dentro de la bicapa lipídica de la membrana mitocondrial interna y hacer de lanzadera de e⁻ entre otros transportadores de electrones menos movibles.
- También denominada **CITOCROMO C OXIDORREDUCTASA**, porque transfiere sus electrones al citocromo

COFACTORES DE LA CADENA TRANSPORTADORAS DE e⁻: CITOCROMOS

Citocromos: proteínas con el grupo prostético **Hemo (Hemoproteínas)** que contienen un átomo de hierro con capacidad para captar y ceder e⁻

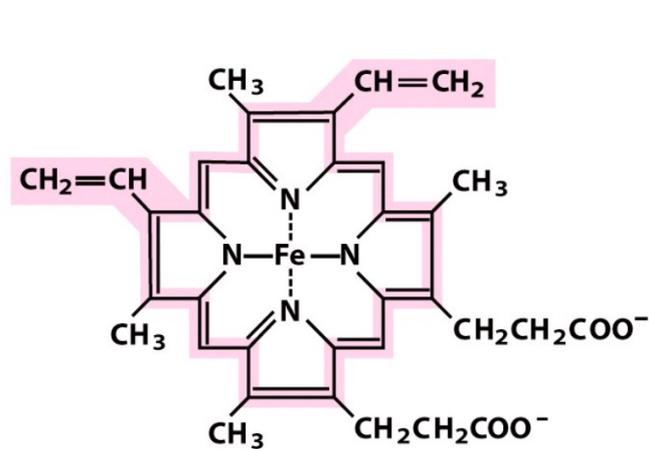


Grupo Hemo (Protoporfirina IX + Fe²⁺)

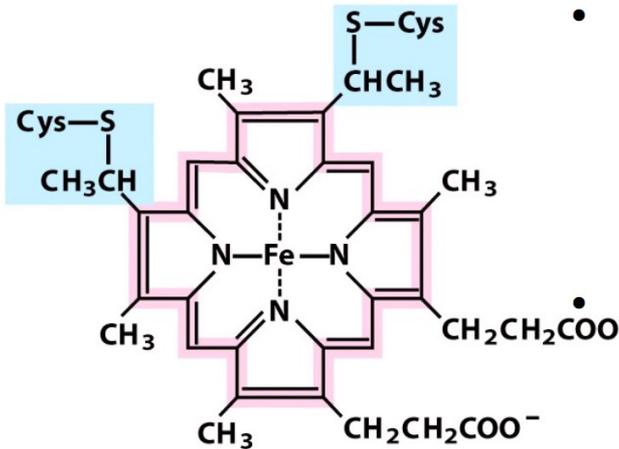
GRUPO HEMO: presente en los citocromos mitocondriales, permite la transferencia de electrones mediante cambios entre los estados férrico (Fe³⁺) y ferroso (Fe²⁺). Existen tres tipos de citocromos (a, b y c), que difieren en la estructura de su grupo hemo y su modo de asociación a la membrana interna.

COFACTORES DE LA CADENA TRANSPORTADORAS DE e⁻: CITOCROMOS

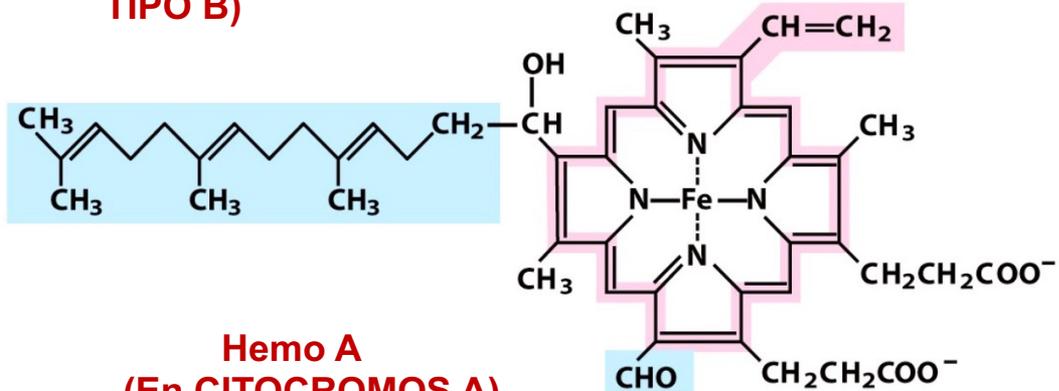
Estructuras de los grupos hemo de lo distintos tipos de citocromos.



Protoporfirina IX
(En **CITOCROMOS**
TIPO B)



Hemo C
(En **CITOCROMOS TIPO C**)



Hemo A
(En **CITOCROMOS A**)

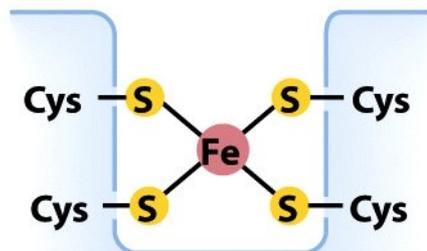
Los diferentes citocromos (tipos A, B y C) contienen grupos hemo que se diferencian entre sí por los sustituyentes unidos a los anillos de pirrol de la estructura porfirínica. Estas modificaciones estructurales determinan las propiedades redox y la asociación a membranas características de cada tipo de citocromo.

Los **CITOCROMOS A** y **B** y **ALGUNOS DE TIPO C** son proteínas integrales de la membrana mitocondrial interna.

Una excepción es el **CITOCROMO C**, una pequeña proteína soluble que se asocia con la parte exterior de la membrana mitocondrial interna.

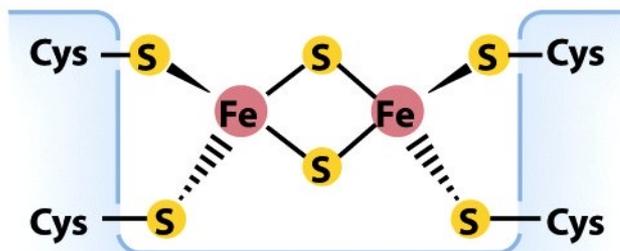
COFACTORES DE LA CADENA TRANSPORTADORAS DE e⁻: CENTROS FERROSULFURADOS (Fe-S)

(a) Fe

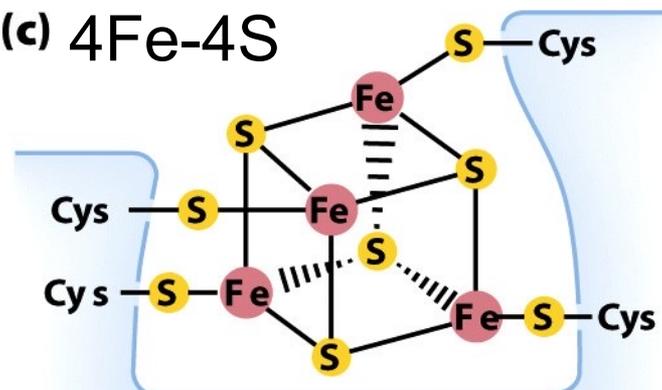


Protein

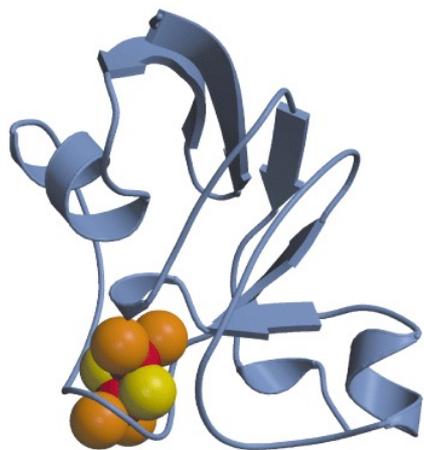
(b) 2Fe-2S



(c) 4Fe-4S



Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)



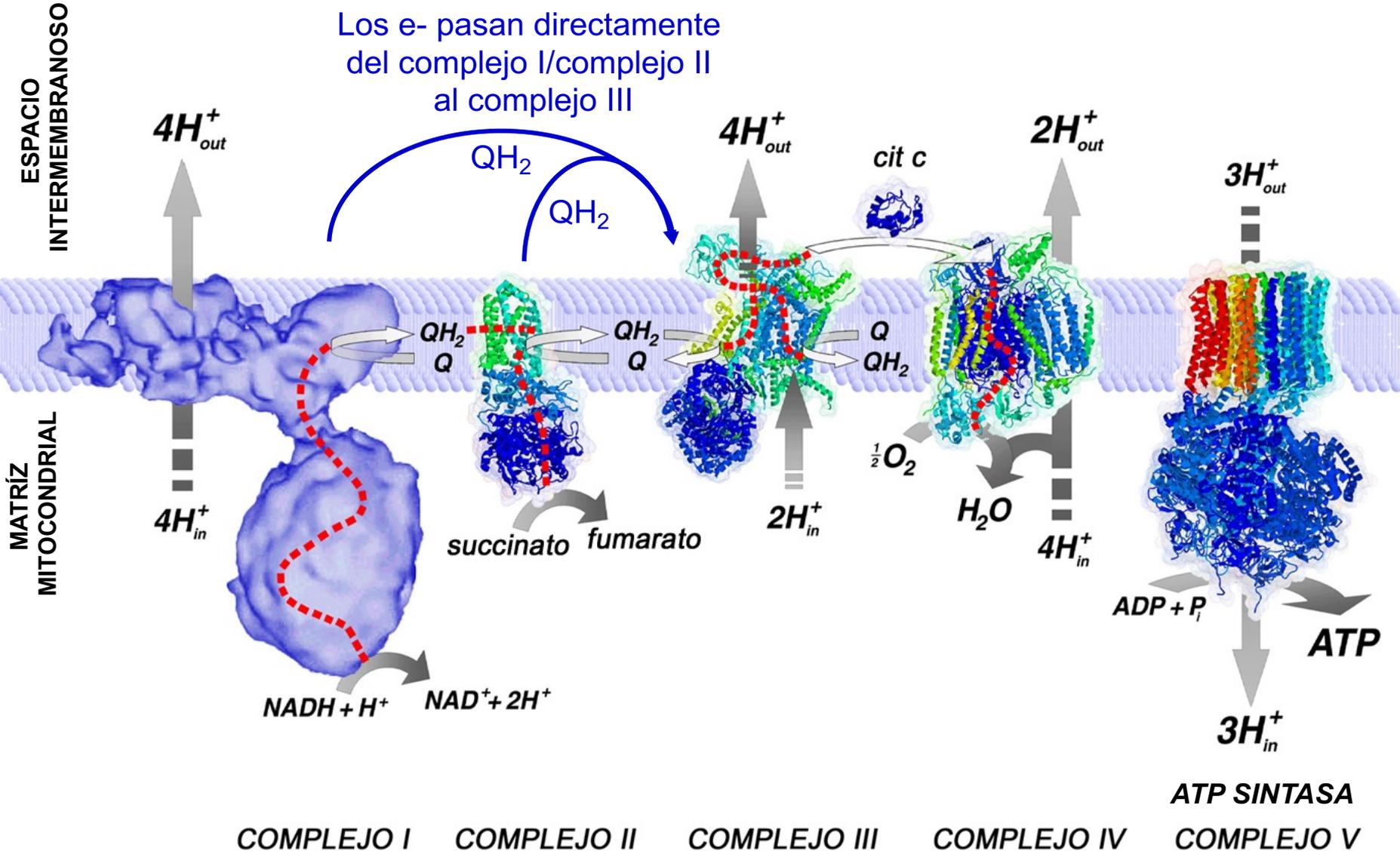
Estructuras representativas de centros ferro-azufrados (Fe-S) presentes en proteínas transportadoras de electrones. En estos centros, los átomos de hierro se coordinan con átomos de azufre inorgánico o con los grupos tiol de residuos de cisteína de la proteína. Se distinguen distintos tipos de centros, como los de tipo 2Fe-2S y 4Fe-4S, que difieren en el número y disposición de los átomos de hierro y azufre. Estos centros participan en la transferencia de electrones mediante procesos redox que implican cambios en el estado de oxidación de los átomos de hierro.

COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL

COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL

TRANSFERENCIA DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA: VISIÓN GENERAL

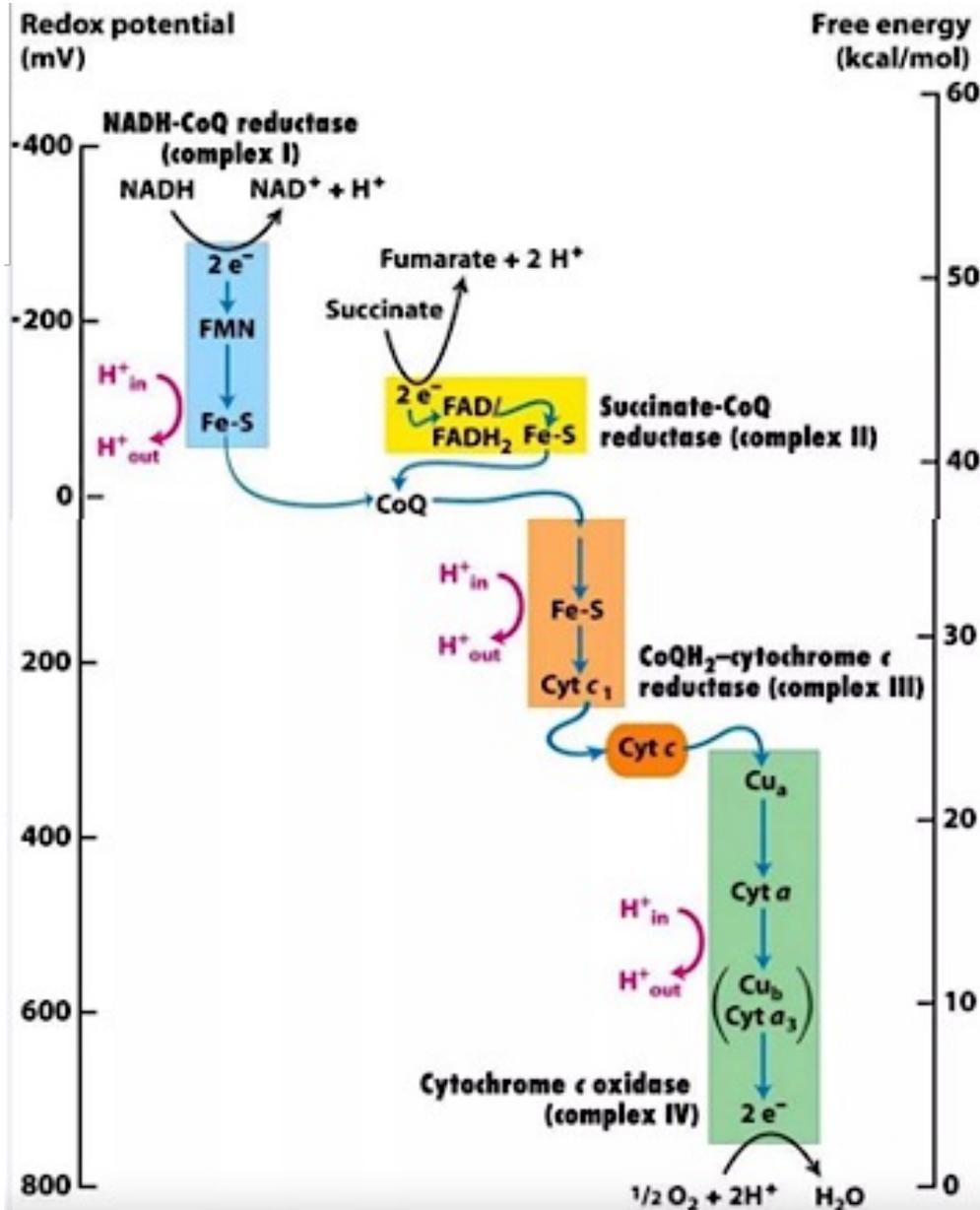
Para ver el funcionamiento de la cadena de Trpte de e- consultar este link:<https://www.youtube.com/watch?v=VALSIDZN-pY>



Los e- pasan directamente del complejo I/complejo II al complejo III

Tomado de :Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)

FLUJO DE e- EN LA CADENA TRANSPORTADORA



El *potencial de reducción*, (potencial redox) es una *medida de la tendencia de una sustancia química a adquirir electrones* y reducirse. Se mide en voltios (V) y puede ser positivo o negativo.

En la cadena transportadora de electrones, el flujo de electrones desde donadores de electrones (como NADH y FADH₂) hasta el aceptador final de electrones (oxígeno molecular, O₂) se guía por diferencias en el potencial de reducción entre los sucesivos componentes de la cadena.

Los electrones fluyen de componentes con un potencial Redox más negativo (menor tendencia a adquirir electrones) a componentes con un potencial de Redox más positivo (mayor tendencia a adquirir electrones).

PROTEÍNAS DE LA CADENA DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO

Los transportadores de e⁻ de la cadena respiratoria están organizados en complejos multienzimáticos incrustados en la membrana

Complejo	Nombre	Subunidades	Cofactores
I	NADH Deshidrogenasa	43	FMN, Fe-S
II	Succinato Deshidrogenasa	4	FAD, Hemo, Fe-S
III	Ubiquinona: Citocromo C oxidorreductasa	11	Hemo, Fe-S
	Citocromo C	1	Hemo
IV	Citocromo oxidasa CuB	13	Hemo, CuA, CuB
V	ATP sintasa (no capta ni cede e ⁻)		

Los complejos están formados por múltiples subunidades proteicas y asociados a diversos cofactores (FMN, FAD, grupos hemo, centros Fe-S, centros CuA y CuB) que actúan como transportadores de electrones. La ATP sintasa, aunque designada como complejo V, no participa en el transporte de electrones, sino que utiliza el gradiente de protones generado para sintetizar ATP. El citocromo c, que no constituye un complejo multienzimático sino una proteína móvil. La ubiquinona no se ha incluido en esta representación, dado que no es de naturaleza proteica. Los nombres de los complejos reflejan su función principal en el flujo de electrones: el complejo I acepta electrones de NADH, el complejo II de FADH₂, el complejo III transfiere electrones al citocromo c, y el complejo IV los recibe del citocromo c para reducir oxígeno molecular a agua. Todos estos elementos están organizados en complejos multienzimáticos incrustados en la membrana mitocondrial interna.

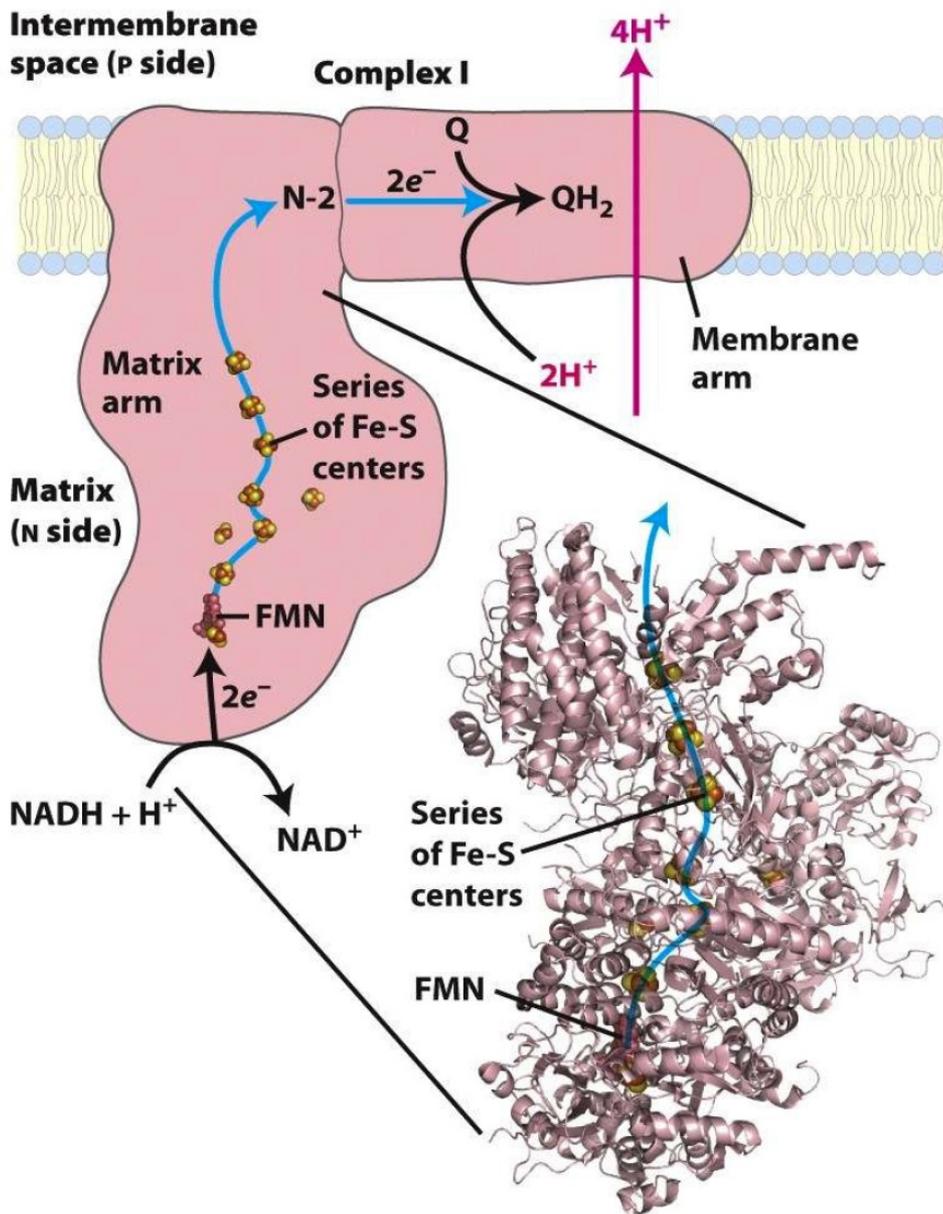
PROTEÍNAS DE LA CADENA DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO

Los transportadores de e^- de la cadena respiratoria están organizados en complejos multienzimáticos incrustados en la membrana

Complejo	Nombre	Subunidades	Grupos Prostéticos
I	NADH Deshidrogenasa	43	FMN, Fe-S
II	Succinato Deshidrogenasa	4	FAD, Hemo, Fe-S
III	Ubiquinona: Citocromo C oxidorreductasa	11	Hemo, Fe-S
	Citocromo C	1	Hemo
IV	Citocromo oxidasa CuB	13	Hemo, CuA, CuB
V	ATP sintasa (no capta ni cede e^-)		

El complejo I de la cadena de transporte electrónico, también denominado NADH deshidrogenasa, constituye la principal puerta de entrada de electrones procedentes de NADH en la mitocondria. Está formado por 43 subunidades proteicas y contiene como cofactores flavín mononucleótido (FMN) y centros hierro-azufre (Fe-S). Su función principal es transferir electrones desde el NADH al aceptor de electrones ubiquinona, acompañada por el bombeo de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana, contribuyendo así al establecimiento del gradiente electroquímico necesario para la síntesis de ATP. El FMN actúa como primer aceptor de electrones, seguido por la transferencia a través de múltiples centros Fe-S hasta la ubiquinona. Este proceso es esencial para el acoplamiento entre la oxidación de NADH y la fosforilación oxidativa.

COMPLEJO I (NADH DESHIDROGENASA). NADH A UBIQUINONA.



Nombre: NADH deshidrogenasa

Enzima enorme, flavoproteína que contiene:

- FMN
- Seis centros ferro-sulfurados
- Sitio de unión para el NADH
- Sitio de unión para Q

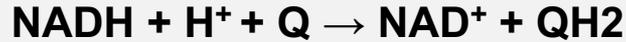
Flujo de e⁻: Del NADH al Coenzima Q

Los electrones se transfieren secuencialmente desde el FMN a través de varios centros hierro-azufre (Fe-S) hasta la ubiquinona (coenzima Q), que se encuentra libremente en la membrana mitocondrial interna y no forma parte estructural del complejo. La reducción completa de la ubiquinona mediante la captación de dos electrones da lugar a la formación de ubiquinol (QH₂). Durante este proceso de transferencia electrónica, se libera energía libre en cada paso de oxidación-reducción, lo que permite el acoplamiento al transporte de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana.

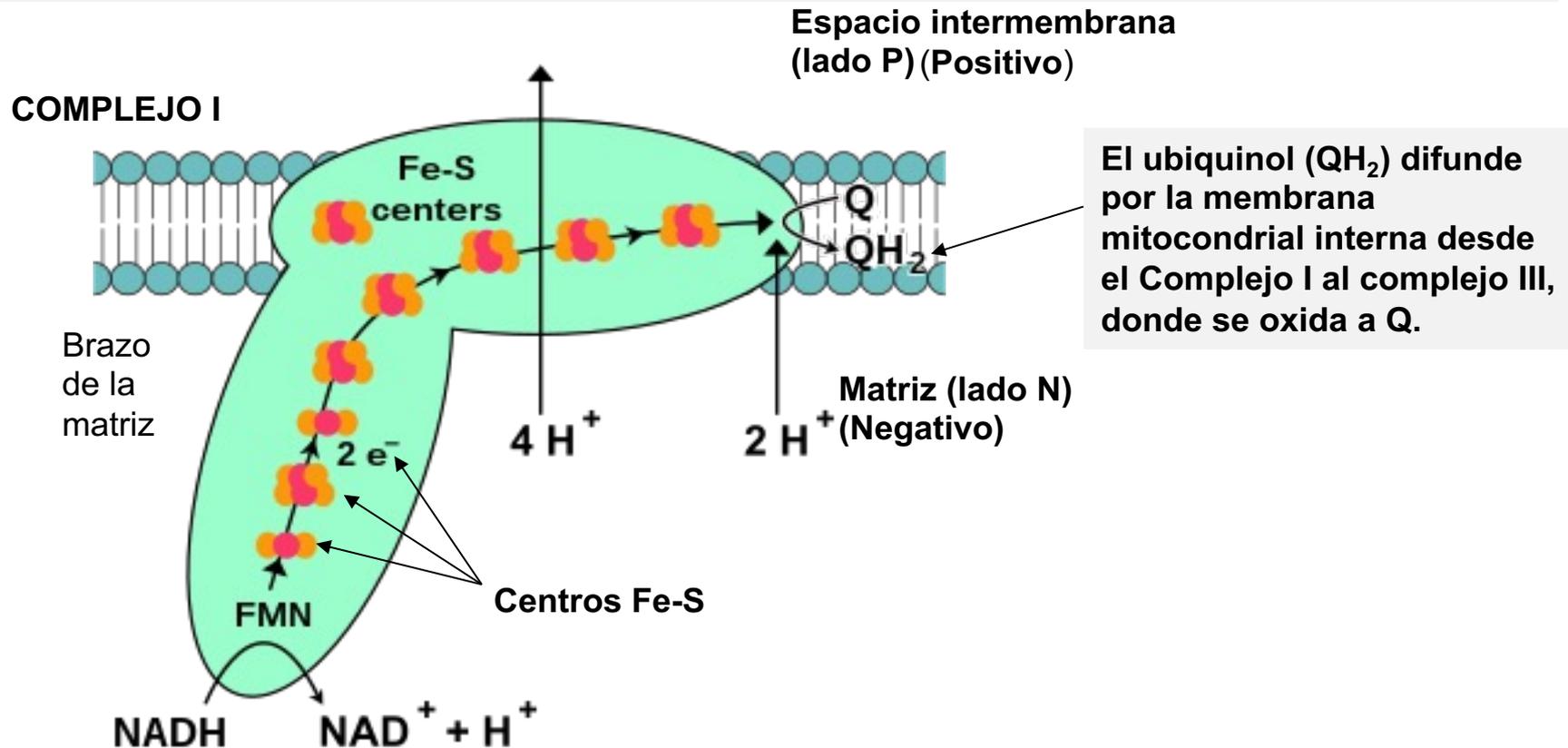
COMPLEJO I (NADH DESHIDROGENASA). NADH A UBIQUINONA.

Cataliza dos procesos acoplados:

(1) la transferencia exergónica de un ión hidruro ($2e^-$) del NADH y de un protón de la matriz mitocondrial ($1H^+$) a la ubiquinona:



(2) la transferencia endergónica de 4 protones de la matriz hacia el espacio intermembrana.



Tomado de: <https://commons.wikimedia.org/>

- El complejo I es una **FLAVOPROTEINA** que funciona como una **bomba de protones**

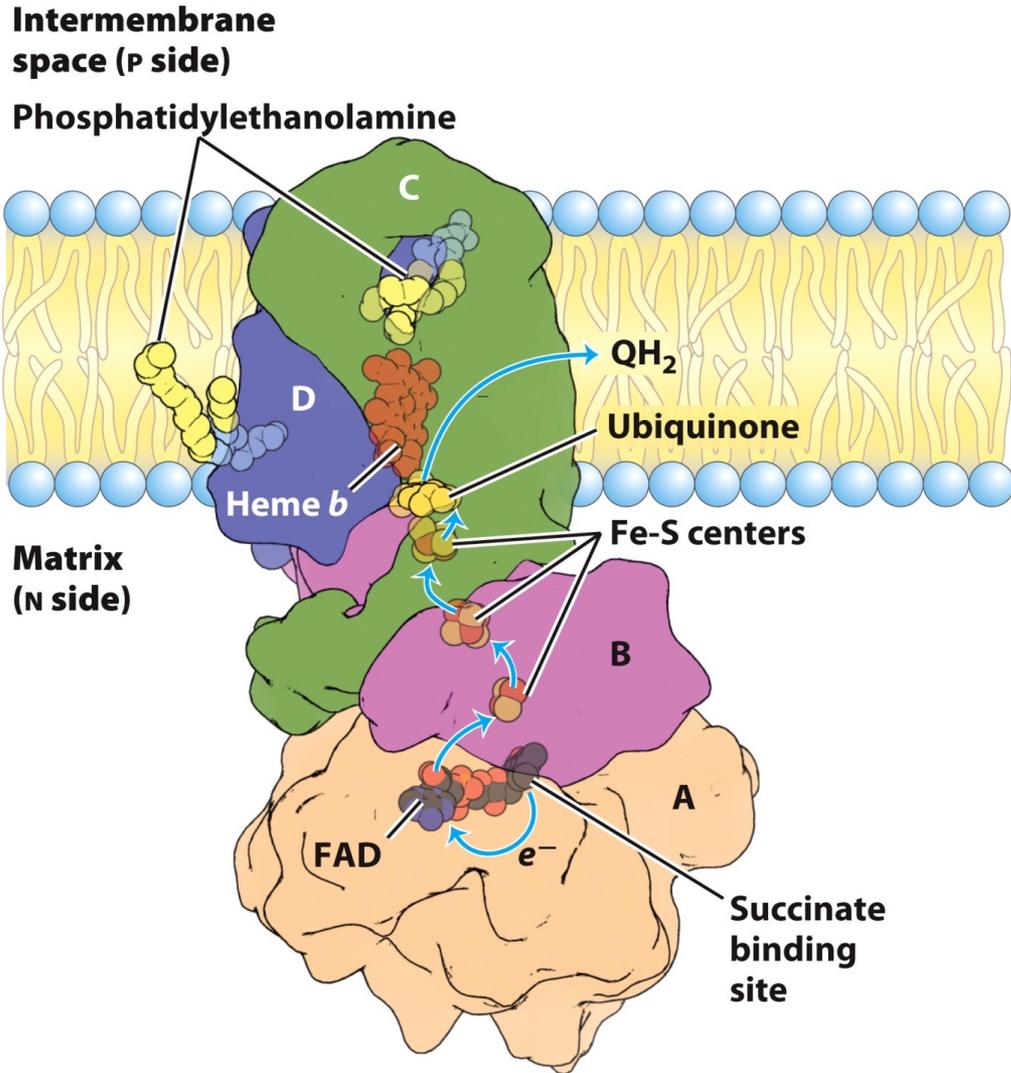
PROTEÍNAS DE LA CADENA DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO

Complejo	Nombre	Subunidades	Grupos Prostéticos
I	NADH Deshidrogenasa	43	FMN, Fe-S
II	Succinato Deshidrogenasa	4	FAD, Hemo, Fe-S
III	Ubiquinona: Citocromo C oxidorreductasa	11	Hemo, Fe-S
	Citocromo C	1	Hemo
IV	Citocromo oxidasa CuB	13	Hemo, CuA, CuB
V	ATP sintasa (no capta ni cede e-)		

El complejo II, conocido como succinato deshidrogenasa, es el único componente de la cadena de transporte electrónico que también participa directamente en el ciclo de Krebs. Cataliza la oxidación de succinato a fumarato, transfiriendo los electrones liberados al FAD, que se reduce a FADH₂.

Posteriormente, los electrones fluyen a través de varios centros hierro-azufre (Fe-S) y un grupo hemo b hacia la ubiquinona (coenzima Q), reduciéndola a ubiquinol (QH₂). A diferencia del complejo I, **el complejo II no bombea protones a través de la membrana mitocondrial interna**. Su función es esencial tanto para la producción de energía como para la conexión metabólica entre el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa.

COMPLEJO II (SUCCINATO DESHIDROGENASA): SUCCINATO A UBIQUINONA



Nombre: Succinato deshidrogenasa

Enzima del ciclo de Krebs ligado a membrana.

Contiene:

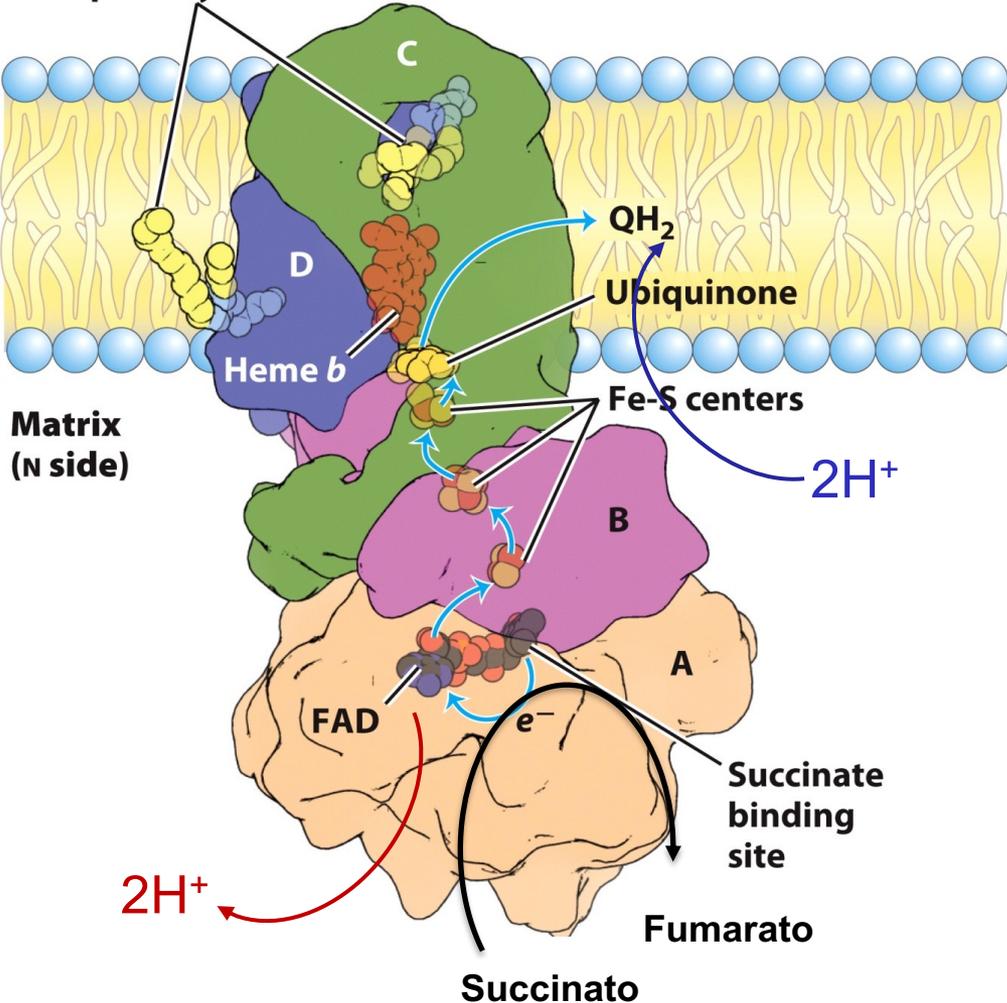
- un sitio de unión para el succinato (sustrato)
- FAD unido
- 3 centros ferro-sulfurados,
- un sitio de unión para Q (aceptor de e⁻)
- un grupo hemo (hemo b)

Flujo de e⁻: Del FADH₂ al Coenzima Q

COMPLEJO II (SUCCINATO DESHIDROGENASA): SUCCINATO A UBIQUINONA

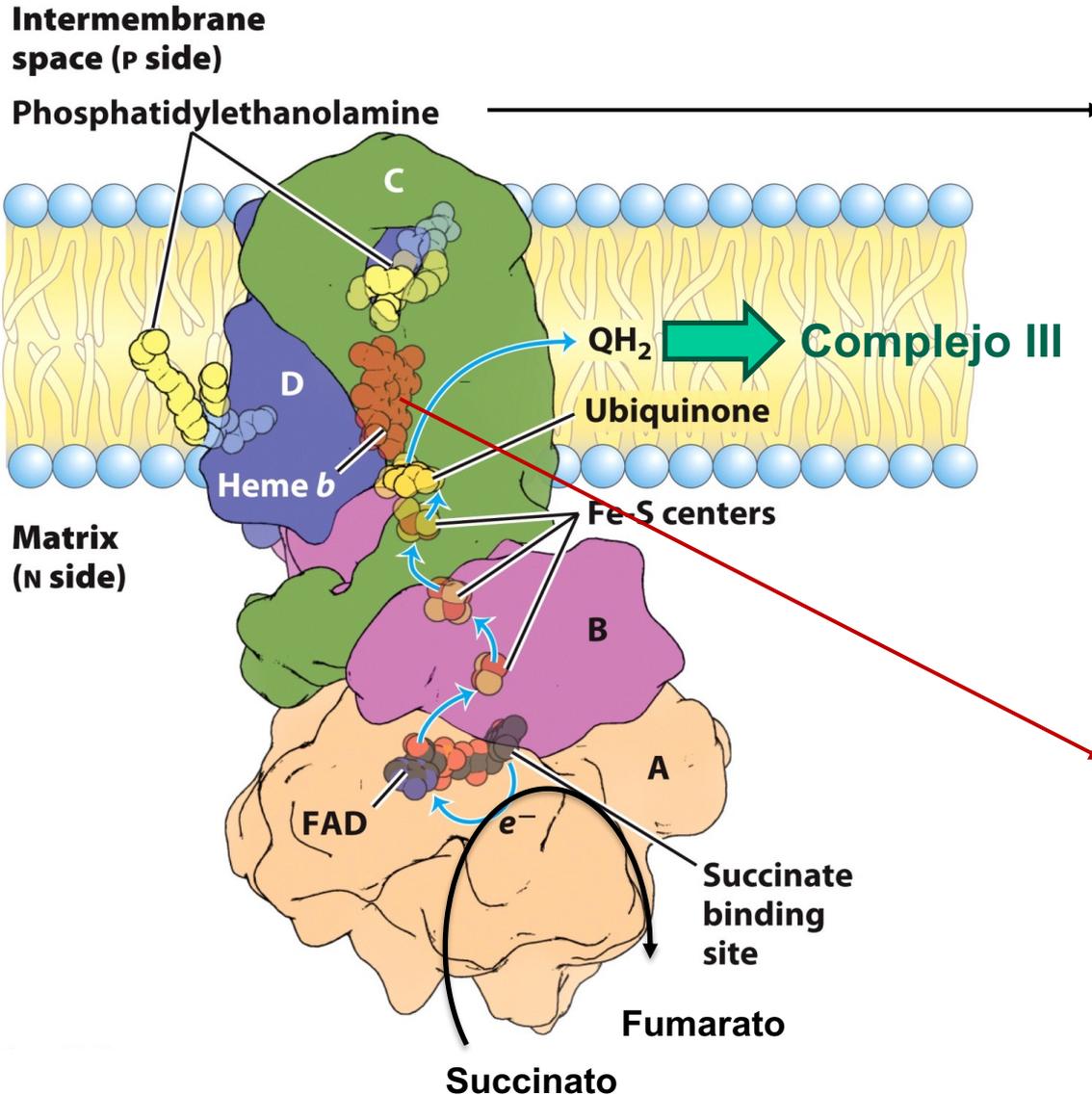
Intermembrane space (P side)

Phosphatidylethanolamine



Los electrones se transfieren desde el FAD reducido ($FADH_2$) a través de varios centros hierro-azufre (Fe-S) y un grupo hemo b hasta la ubiquinona (coenzima Q), que se encuentra libremente en la membrana mitocondrial interna y no forma parte estructural del complejo.

COMPLEJO II (SUCCINATO DESHIDROGENASA): SUCCINATO A UBIQUINONA



La fosfatidiletanolamina no solo está presente en el entorno lipídico de la membrana interna mitocondrial, sino que está directamente unida a algunas de las subunidades proteicas del complejo II. Su unión ayuda a estabilizar la estructura tridimensional de la proteína y asegura el correcto plegamiento y ensamblaje del complejo.

Este grupo hemo no participa directamente en la transferencia de electrones en el complejo. Este grupo hemo actúa como una barrera de seguridad que impide que los electrones que se transfieren a través del complejo II se desvíen hacia el oxígeno molecular, lo que podría generar especies reactivas de oxígeno (ROS).

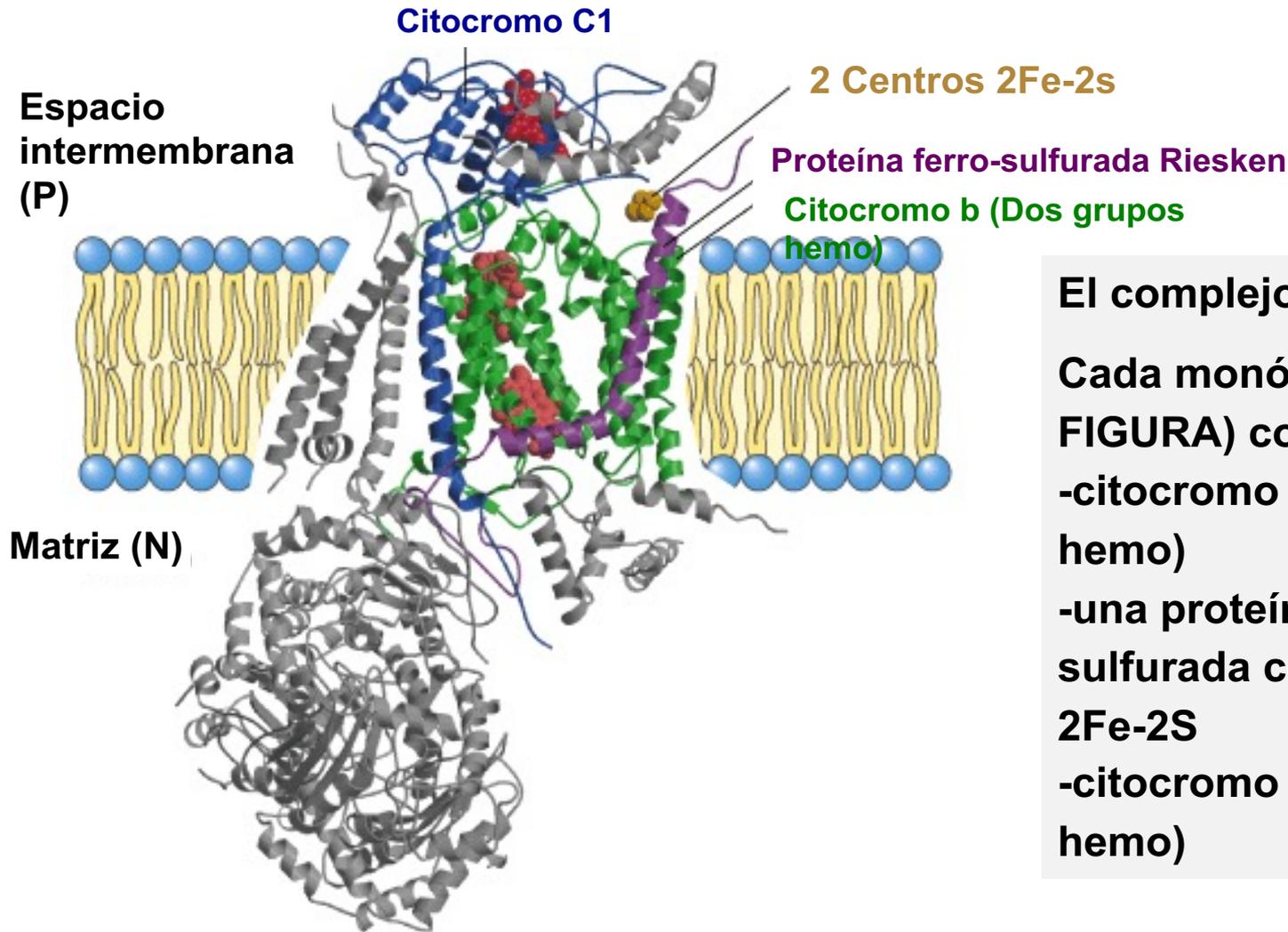
PROTEÍNAS DE LA CADENA DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO

Complejo	Nombre	Subunidades	Grupos Prostéticos
I	NADH Deshidrogenasa	43	FMN, Fe-S
II	Succinato Deshidrogenasa	4	FAD, Hemo, Fe-S
III	Ubiquinona: Citocromo C oxidorreductasa	11	Hemo, Fe-S
	Citocromo C	1	Hemo
IV	Citocromo oxidasa CuB	13	Hemo, CuA, CuB
V	ATP sintasa (no capta ni cede e-)		

El complejo III, (ubiquinona:citocromo c oxidorreductasa), transfiere electrones desde el ubiquinol (QH₂) al citocromo c, un pequeño transportador soluble localizado en el espacio intermembrana. Este complejo está formado por 11 subunidades proteicas y contiene como cofactores esenciales varios grupos hemo y centros hierro-azufre (Fe-S). Este proceso está acoplado al bombeo de protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana

COMPLEJO III (CITOCROMO C OXIDORREDUCTASA): UBIQUINONA A CITOCROMO C

Nombre: UBIQUINONA:CITOCROMO C OXIDO REDUCTASA

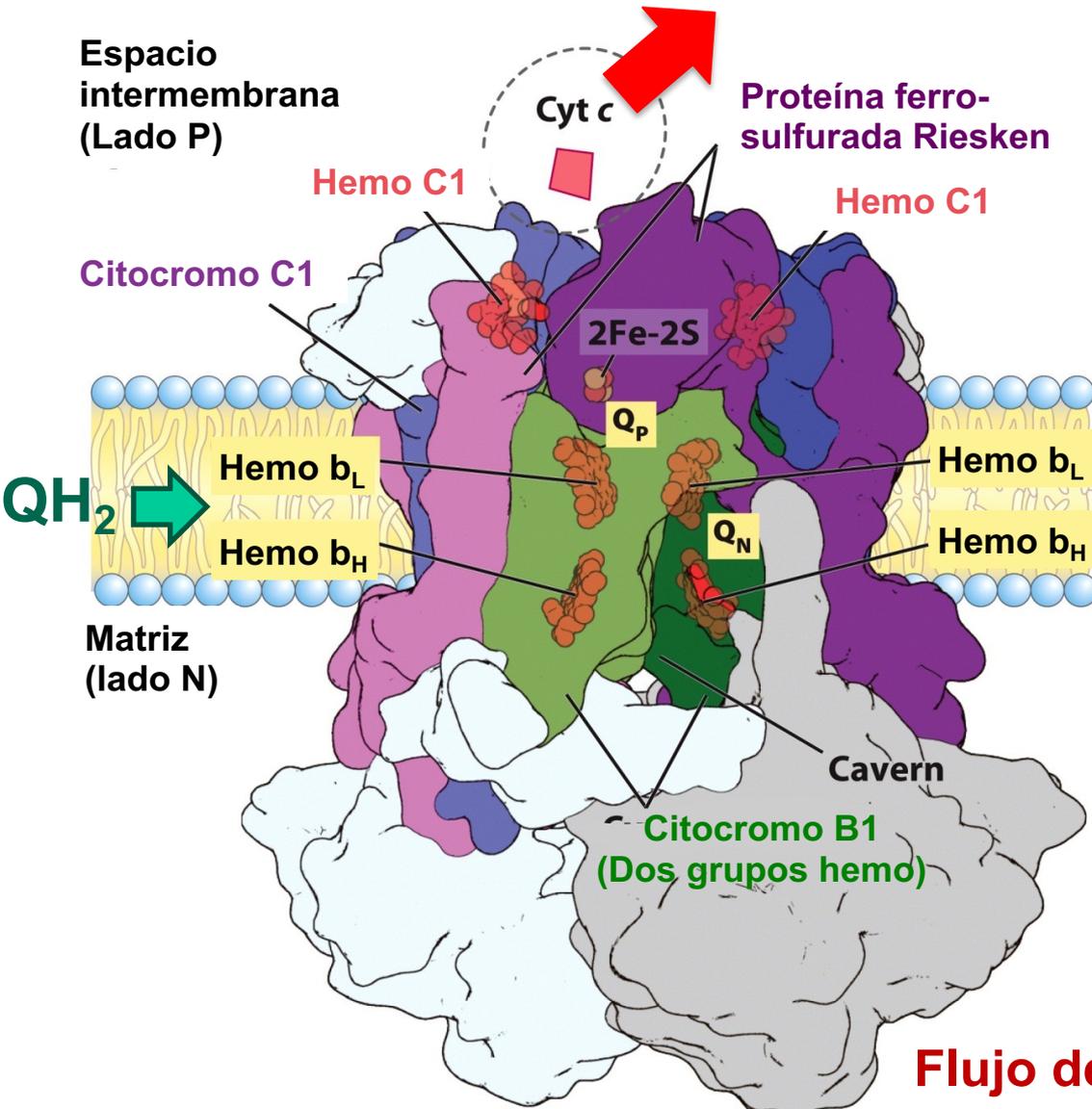


El complejo III es un dímero.

Cada monómero (EN LA FIGURA) consta de:

- citocromo b (2 grupos hemo)
- una proteína ferro-sulfurada con dos centros 2Fe-2S
- citocromo c1 (1 grupo hemo)

COMPLEJO III (CITOCROMO C OXIDORREDUCTASA): UBIQUINONA A CITOCROMO C



Nombre:

UBIQUINONA:CITOCROMO C
OXIDO REDUCTASA

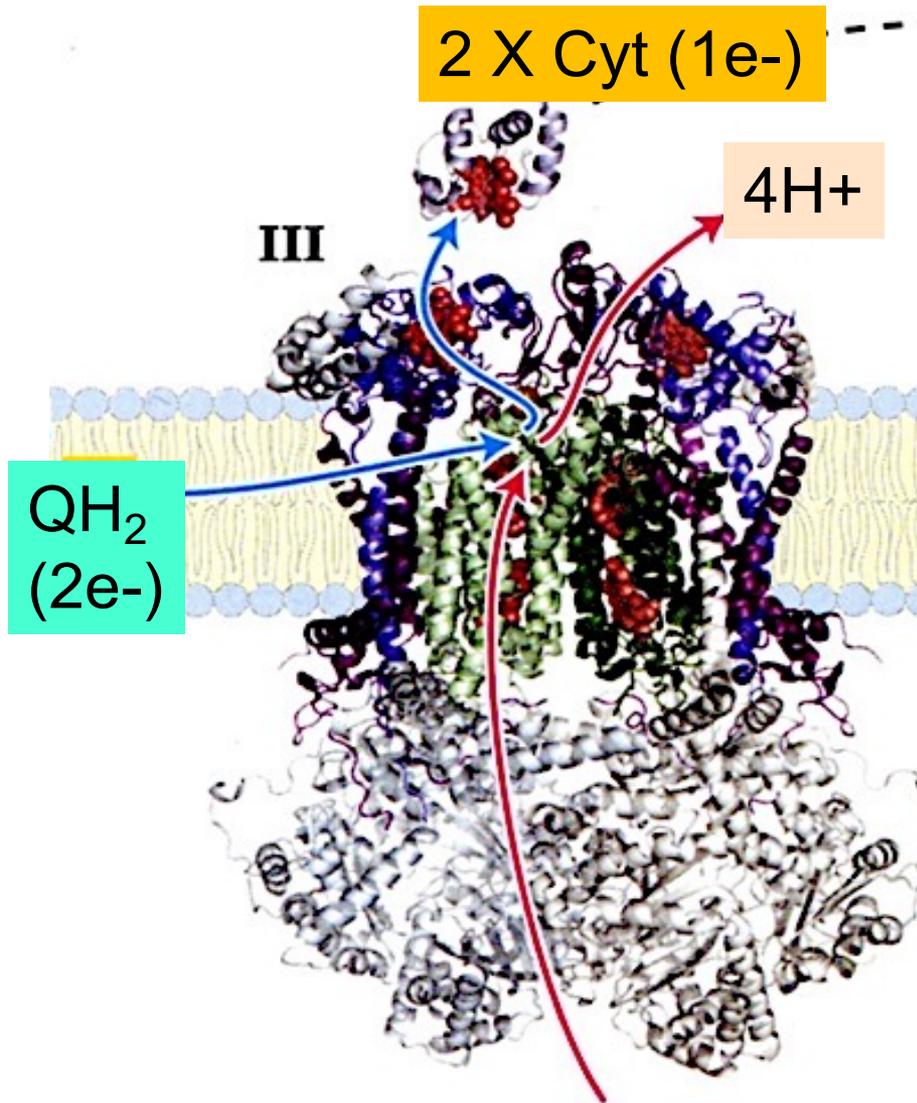
El complejo III es un dímero.

Cada monómero consta de:

- Un **Citocromo B1** (2 grupos hemo b_L y b_H)
- Una **Proteína ferro-sulfurada** con dos centros $2Fe-2S$
- Un **Citocromo C1** (1 grupo hemo c_1)

Flujo de e^- : del Coenzima Q reducido (Ubiquinol) al Citocromo C1

COMPLEJO III: UBIQUINONA A CITOCROMO C



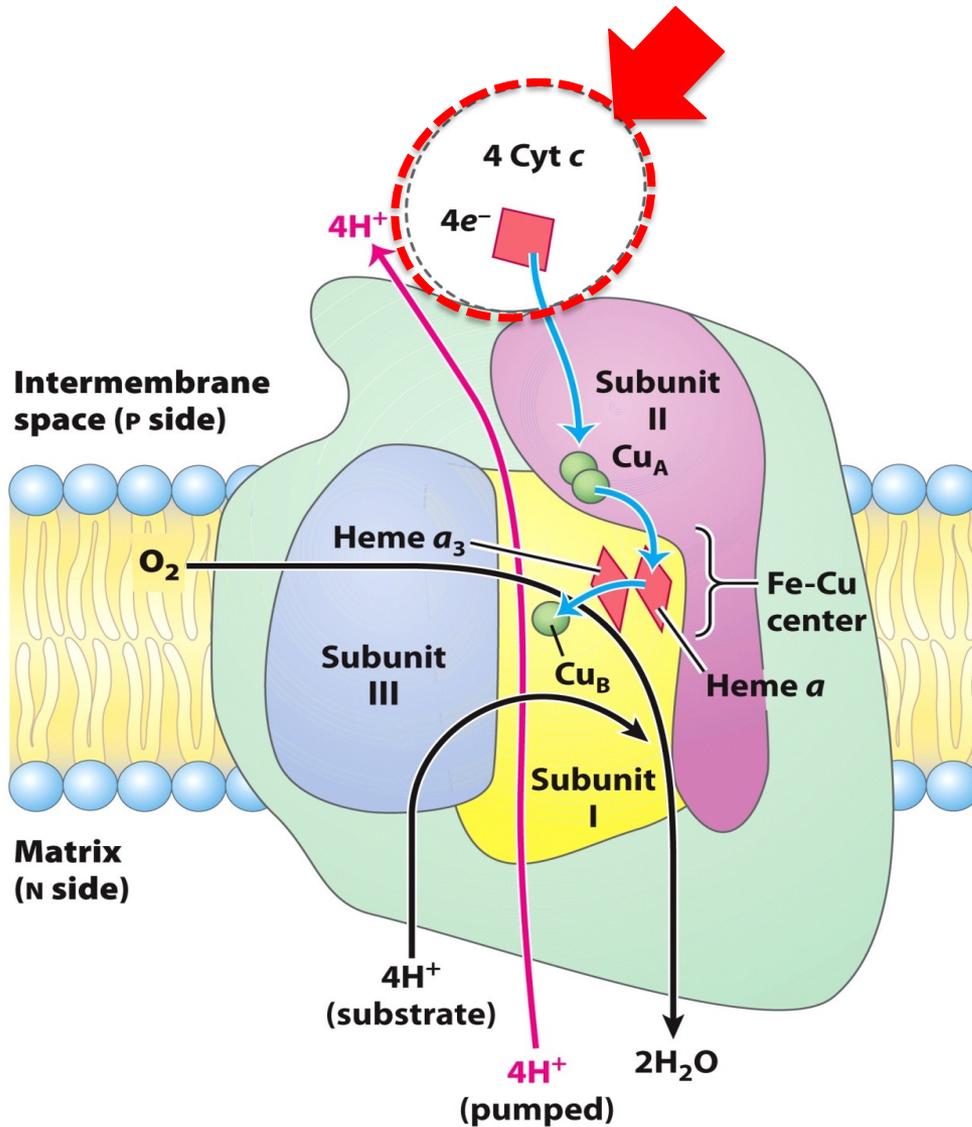
- El complejo III interacciona con el citocromo c del espacio intermembrana. El resultado final es que QH₂ se oxida a Q y se reduce el citocromo c.
- El Citocromo C Reducido (con 1 electrón) se desplaza hacia el Complejo IV. **Por cada molécula de ubiquinol que llega al complejo III (es decir, por cada dos electrones) saldrán dos citocromos C reducidos.**
- Este complejo funciona como una **bomba de protones** que se libera 4 protones al espacio intermembrana por cada dos electrones cedidos por el ubiquinol (QH₂).

PROTEÍNAS DE LA CADENA DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO

Complejo	Nombre	Subunidades	Grupos Prostéticos
I	NADH Deshidrogenasa	43	FMN, Fe-S
II	Succinato Deshidrogenasa	4	FAD, Hemo, Fe-S
III	Ubiquinona: Citocromo C oxidorreductasa	11	Hemo, Fe-S
	Citocromo C	1	Hemo
IV	Citocromo oxidasa CuB	13	Hemo, CuA, CuB
V	ATP sintasa (no capta ni cede e-)		

El complejo IV, o citocromo c oxidasa, es el último componente de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Su función principal es aceptar electrones del Citocromo C reducido y transferirlos al oxígeno molecular (O_2), que se reduce a agua (H_2O). El complejo contiene como cofactores dos grupos hemo (hemo a y hemo a_3) y dos centros de cobre (Cu_a y Cu^B). Los electrones se transfieren secuencialmente desde el citocromo c al centro Cu_a , luego al hemo a y finalmente al centro catalítico hemo a_3 - Cu^B , donde se lleva a cabo la reducción del oxígeno. Además, el proceso está acoplado al bombeo de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana, contribuyendo de manera esencial al gradiente electroquímico necesario para la síntesis de ATP

COMPLEJO IV: De CITOCROMO C a O₂



Nombre: CITOCROMO OXIDASA

- Contiene Citocromos A y A₃, cada uno con un grupo Hemo.
- Contiene dos centros de cobre (Cu)
- Transporta electrones desde el citocromo c al oxígeno molecular, reduciéndolo a H₂O. Se consumen 4 H⁺ como sustrato para la formación de agua.
- Utiliza la energía de esta reacción redox para bombear un protón hacia el lado de la membrana por cada e⁻ que pasa (**cada cit C lleva un solo electrón**)

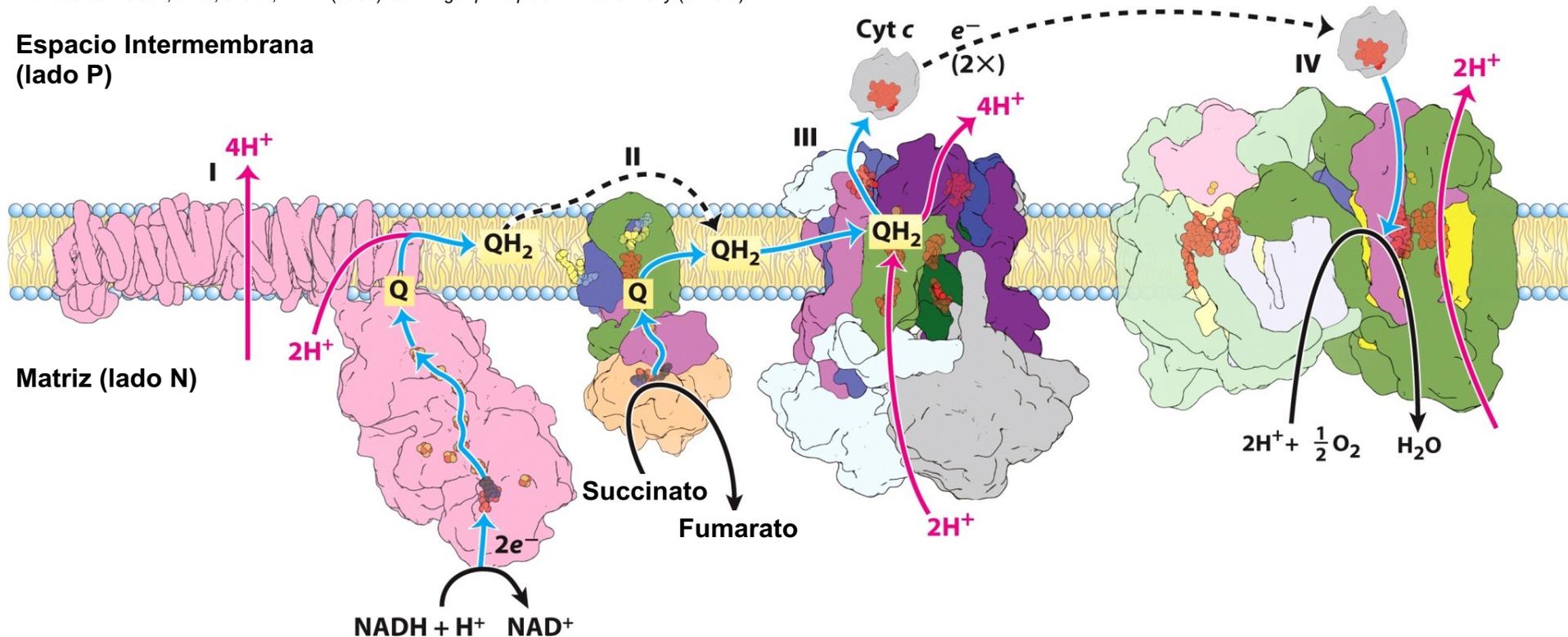


EL TRANSPORTE DE ELECTRONES ORIGINA UN GRADIENTE DE PROTONES

Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)

Espacio Intermembrana
(lado P)

Matriz (lado N)



Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (6th ed.)

Cada dos electrones que transferimos del NADH hasta el oxígeno se bombean 10 protones (4 en el complejo I, 4 en el complejo III, cuatro en el complejo III y el complejo IV bombea dos protones= 10 protones), pero si cogemos los protones que cede el FADH₂, vemos que bombean 4 protones en el complejo III y dos en el complejo IV, por lo tanto 6 protones en total.

Valores para 2 electrones transferidos

1 NADH.....10 H⁺ bombeados

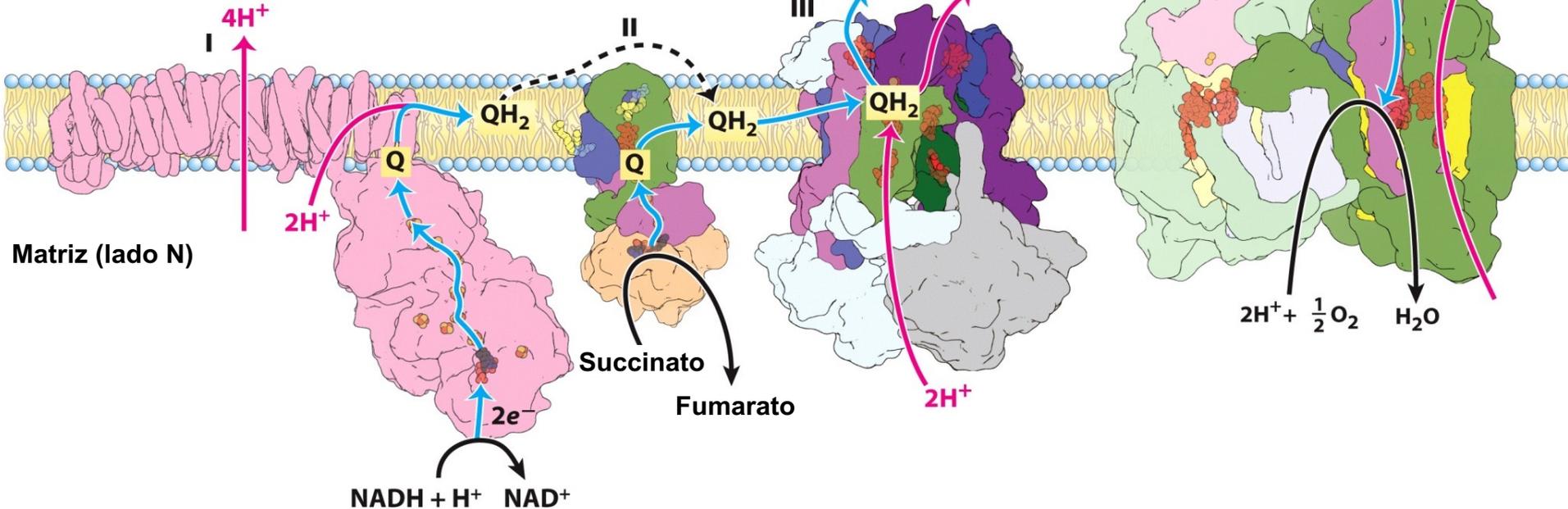
1 FADH₂.....6 H⁺ bombeados

1 NADH = 2,5 ATP
1 FADH₂ = 1,5 ATP

ENERGÍA LIBRE DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES

Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)

Espacio Intermembrana
(lado P)

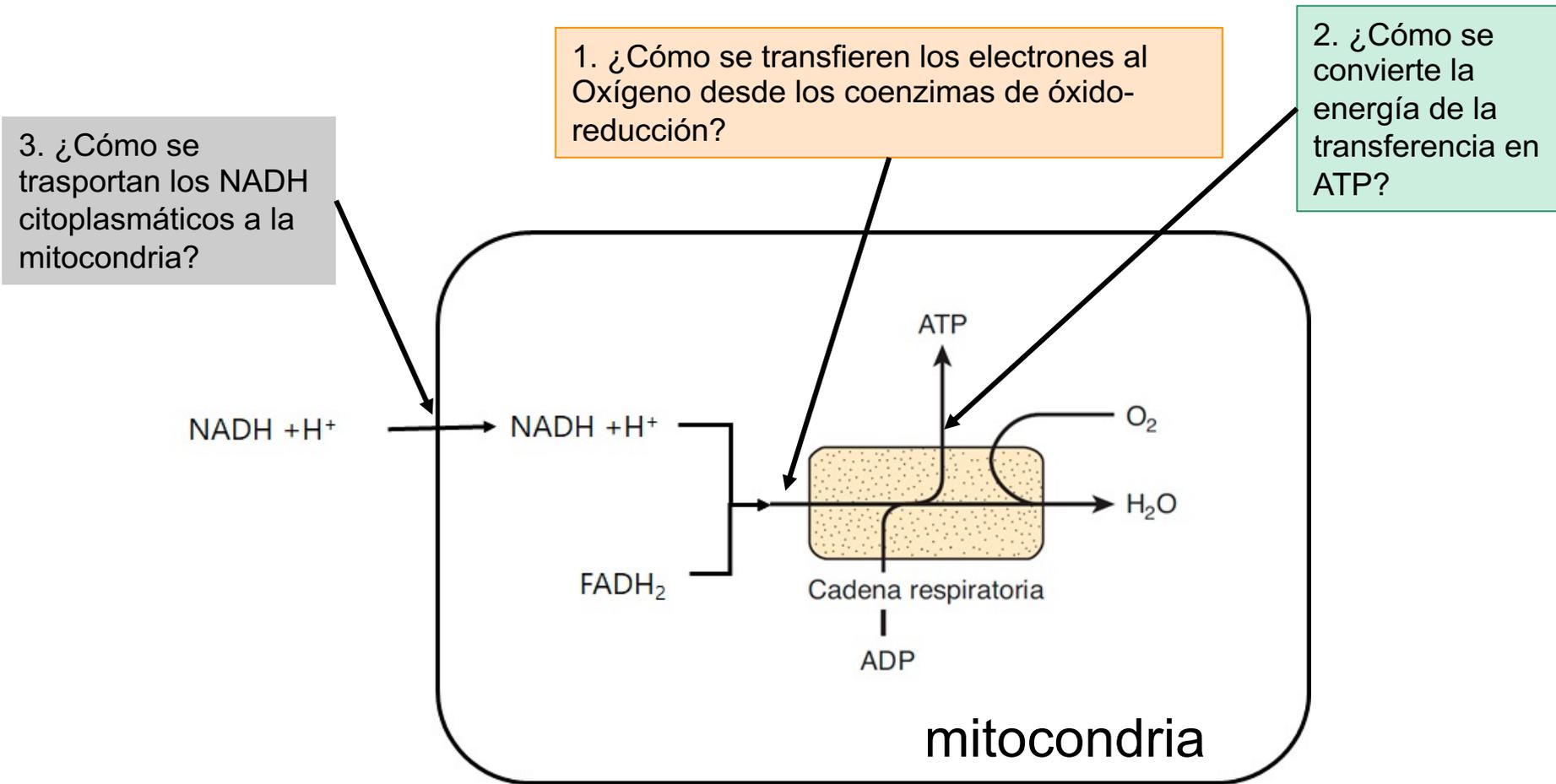


Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (6th ed.)

La transferencia de e^- desde el NADH o desde el succinato hasta el O_2 es muy exergónica



2. ¿CÓMO SE CONVIERTE LA ENERGÍA DE TRANSFERENCIA DE e- EN ATP?

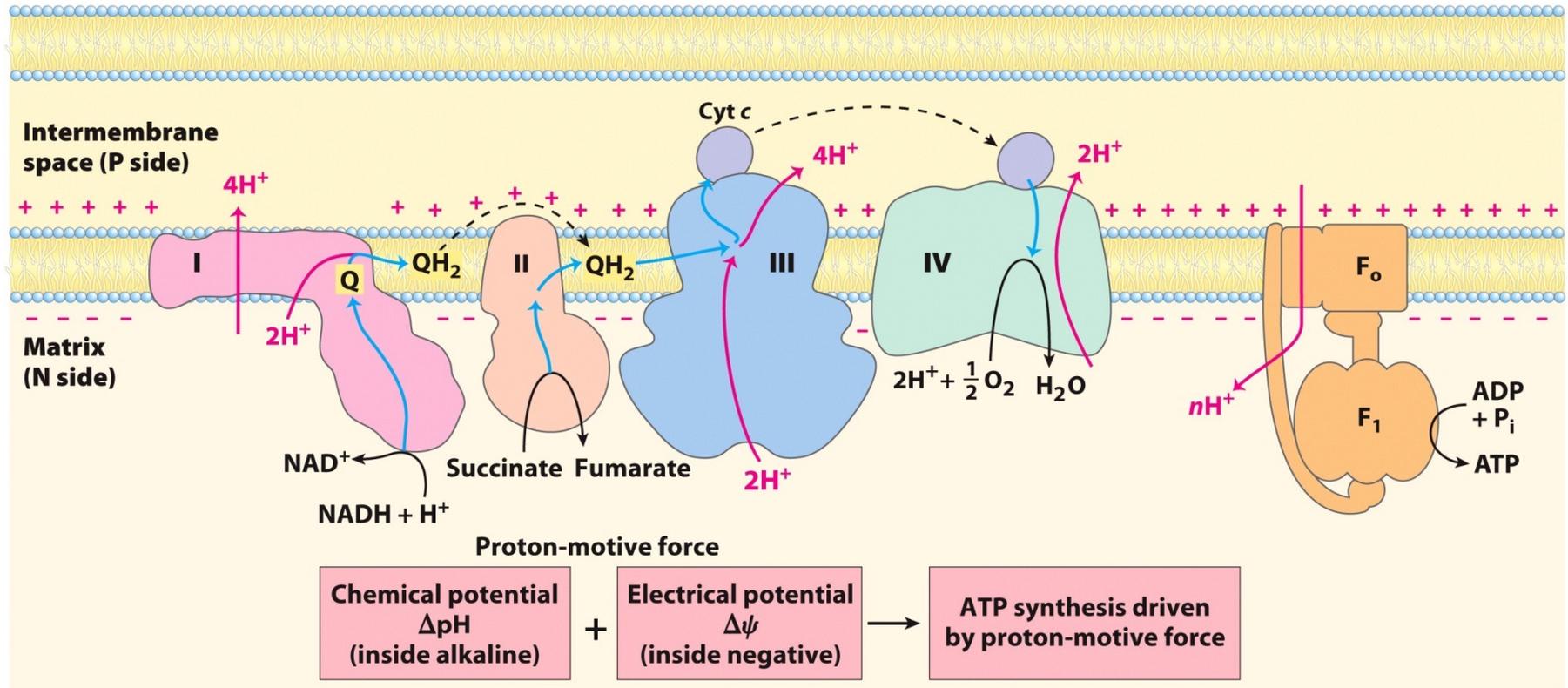


4. ¿Cuál es el peligro de que se “pierdan” electrones por el camino? Y ¿Qué podemos hacer para evitarlo?

MODELO QUIMIOSMÓTICO: UNO DE LOS GRANDES PRINCIPIOS DE LA BIOQUÍMICA DEL SIGLO XX.

Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)

Propuesto por Peter Mitchell en 1961 (Premio Nobel 1978)

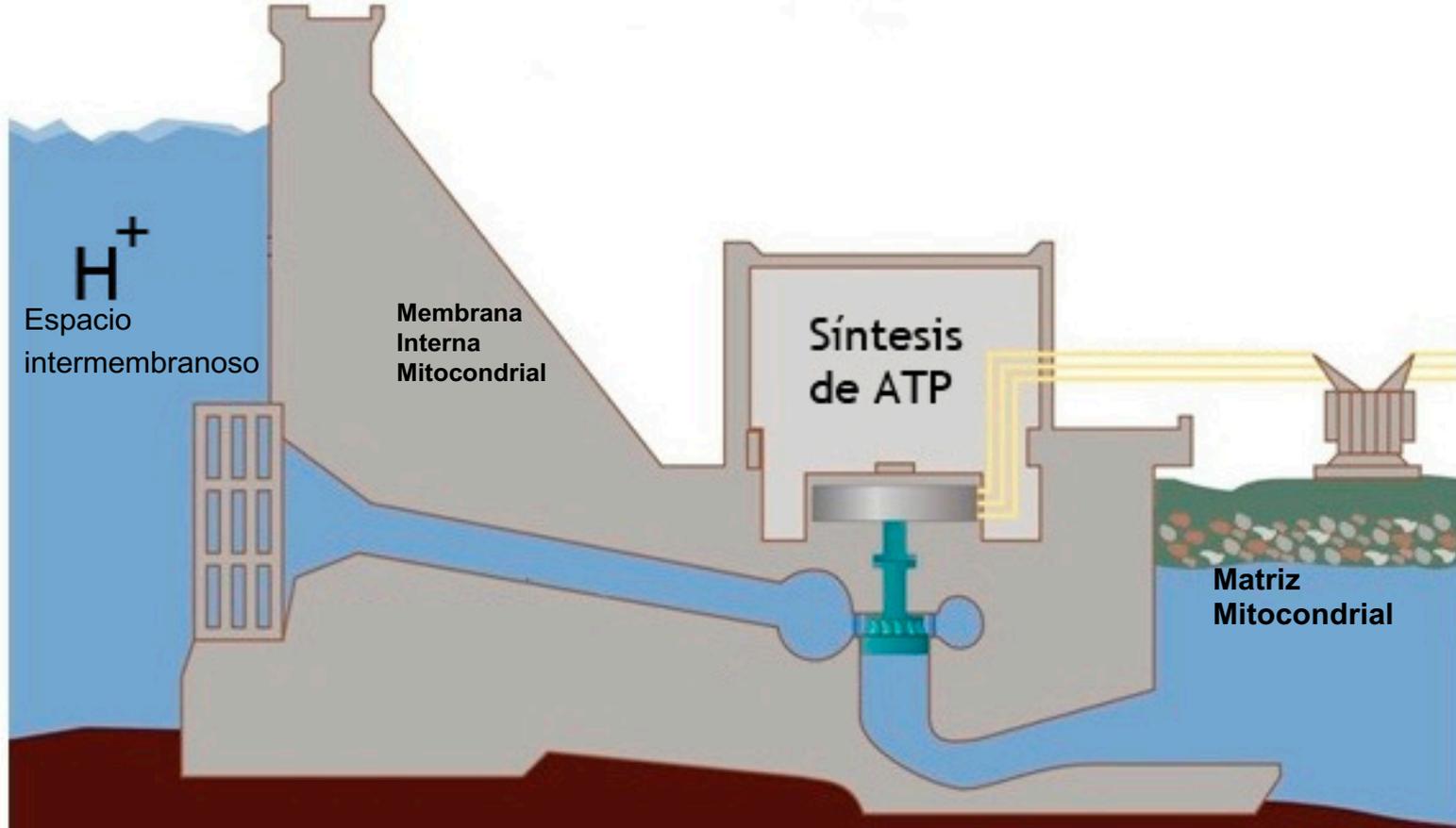


Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (6th ed.)

El flujo de los electrones está acompañado de la transferencia de protones a través de la membrana produciendo un gradiente químico (diferencia de pH, la matriz se vuelve alcalina) y un gradiente eléctrico (en el espacio intermembrana hay más cargas positivas por la abundancia de protones). Los protones pueden reentrar a la matriz solo a través de canales específicos de protones. La fuerza protón-motriz que dirige a los protones de vuelta a la matriz proporciona la energía para la síntesis de ATP, catalizada por la ATP sintasa

SÍNTESIS DE ATP EN LA ATP SINTASA

La salida de protones a través de la **ATP sintasa** puede compararse con el **desembalse de agua en una presa**. En ambos casos, una diferencia de potencial —un gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna o un desnivel de agua en la presa— almacena energía potencial. Cuando los protones atraviesan el canal de la ATP sintasa, al igual que el agua liberada fluye por las compuertas de la presa, esta energía potencial se convierte en energía mecánica: en la mitocondria, el flujo de protones impulsa la rotación de la subunidad F_0 de la ATP sintasa, lo que permite la síntesis de ATP en la subunidad F_1 . En una presa, la energía del agua en movimiento se convierte en energía mecánica que puede ser aprovechada para producir electricidad mediante turbinas.

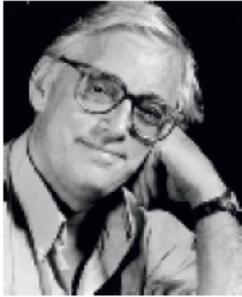


EL TRANSPORTE ELECTRÓNICO GENERA LA ENERGÍA SUFICIENTE PARA LA SÍNTESIS DE ATP

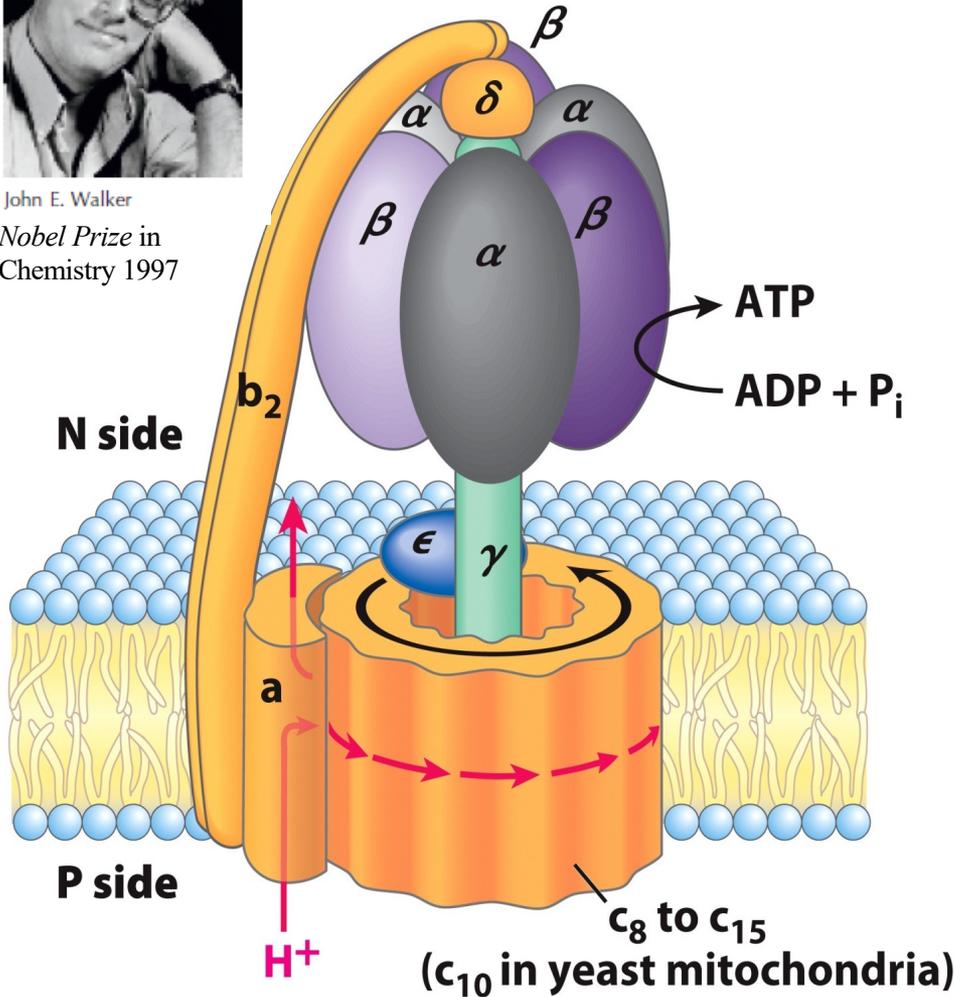
- La Energía generada por la transferencia de electrones entre los CoE de óxidoreducción se transforma en enlaces fosfato de alta energía mediante la fosforilación oxidativa.
- El transporte de electrones genera un gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana interna.
- La energía almacenada en forma de gradiente = Fuerza protón- motriz : *FUERZA QUE PROMUEVE EL MOVIMIENTO DE PROTONES A TRAVÉS DE UNA MEMBRANA BIOLÓGICA*. Tiene 2 componentes:
 - ENERGÍA QUÍMICA POTENCIAL...diferencia en la concentración de protones a los dos lados de la membrana (gradiente de pH)
 - ENERGÍA ELÉCTRICA POTENCIAL por la separación de cargas
- El Transporte electrónico y la síntesis de ATP son procesos acoplados.

ATP SINTASA

Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)



John E. Walker
Nobel Prize in
Chemistry 1997



Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (6th ed.)

Dominio F1: Catalítico

Síntesis de ATP a partir de ADP + P_i
(Mirando hacia la matriz mitocondrial)

Dominio Fo : Canal de protones

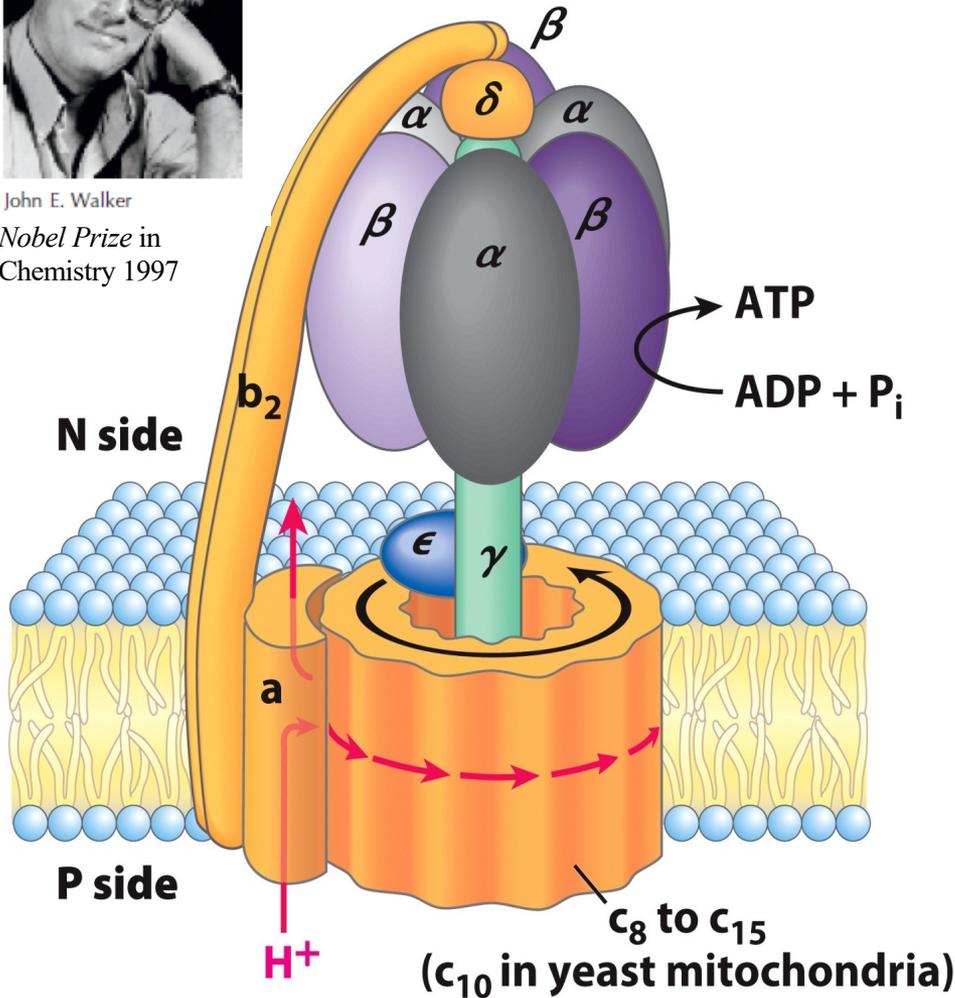
- Proteína integral de membrana.
- Forma un canal a través del cual los protones atraviesan la membrana.
- La entrada de los protones hace rotar a Fo. El giro impulsa la síntesis de ATP por F1 (**CATÁLISIS ROTACIONAL**).
- La ATP sintasa requiere la entrada de **3 H^+** por cada ATP que produce

ATP SINTASA

Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)



John E. Walker
Nobel Prize in
Chemistry 1997

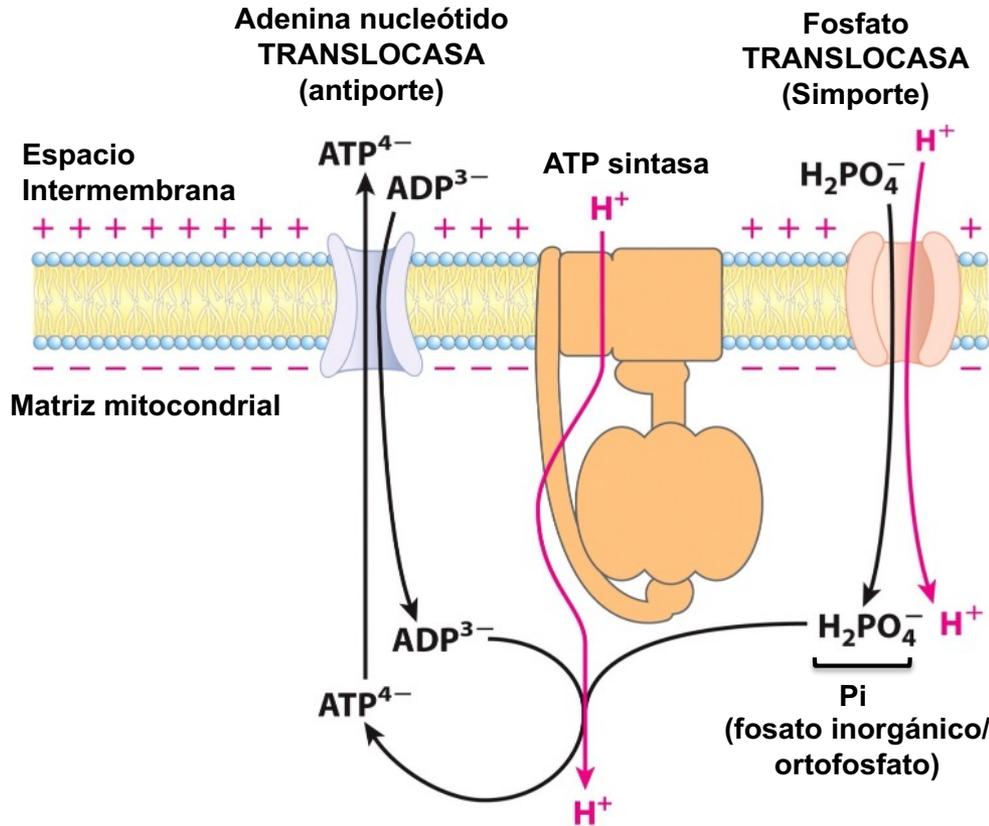


Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (6th ed.)

La **ATP sintasa** es una enzima que sintetiza ATP utilizando la energía del gradiente de protones generado a través de la membrana mitocondrial interna. Está formada por dos dominios: el dominio F_0 , embebido en la membrana, permite el paso de protones desde el espacio intermembrana hacia la matriz. Este flujo de protones impulsa la rotación del anillo de subunidades c y del eje central γ . La rotación del eje γ provoca cambios conformacionales en el dominio F_1 , localizado en la matriz, donde las subunidades β alternan entre estados abiertos, sueltos y tensos. Estos cambios permiten la unión de ADP y fosfato inorgánico, su conversión en ATP y la liberación del ATP formado. De este modo, la ATP sintasa convierte la energía almacenada en el gradiente electroquímico de protones en energía química en forma de ATP

Para ver el funcionamiento de la ATP sintasa consultar este link: <https://www.youtube.com/watch?v=MdNo0IKGt8E>

TRANPORTE DE ADP Y PI A LA MATRIZ Y ATP AL CITOSOL



Fosfato translocasa:
Transporte de fosfato y protones al interior de la matriz (1 H^+ por cada P_i)

Adenosina nucleótido translocasa:
Transporte de ADP a la matriz y ATP al citosol

Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (6th ed.)

La energía almacenada en el gradiente de protones no solo impulsa la síntesis de ATP mediante la ATP sintasa, sino que también se utiliza para procesos de transporte activo esenciales para la fosforilación oxidativa. La adenina nucleótido translocasa facilita el intercambio antiparalelo de ATP y ADP a través de la membrana mitocondrial interna, exportando ATP al citosol e importando ADP hacia la matriz. Paralelamente, la fosfato translocasa permite el cotransporte de fosfato inorgánico (P_i) junto con un H^+ hacia la matriz, asegurando así el suministro de sustratos necesarios para la síntesis de ATP. Como resultado, el coste energético total para disponer de una molécula de ATP en el citosol es de 4 H^+ : tres son requeridos para la síntesis de ATP en la ATP sintasa y uno adicional para su transporte al exterior de la mitocondria.

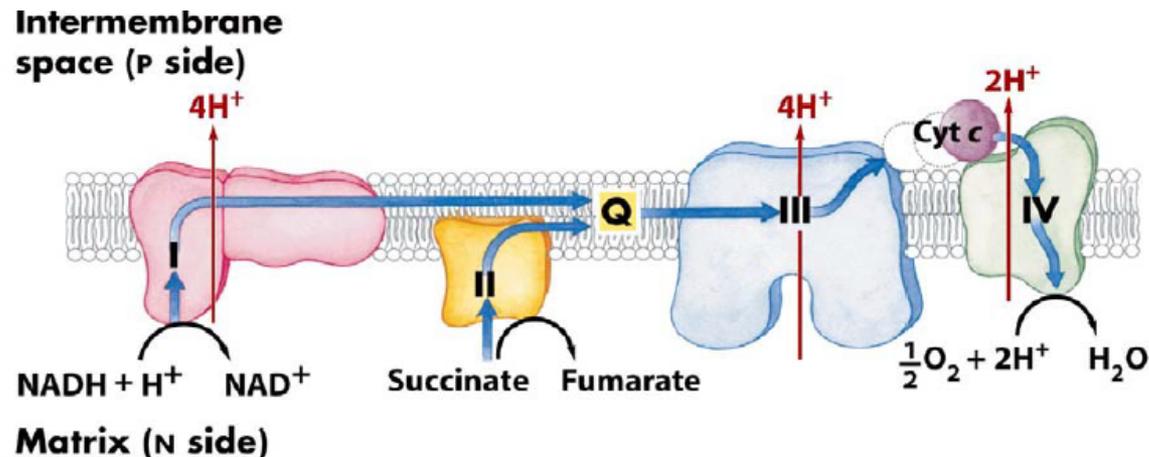
RENDIMIENTO NETO DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

- La ATP sintasa requiere la entrada de 3 H⁺ por cada ATP que produce
- El transporte de Pi a la matriz, requiere 1 H⁺
- Rendimiento neto: 4 H⁺ transportados por cada ATP sintetizado

1 NADH.....10 H⁺ bombeados (10/4 = 2,5 ATP)

1 FADH₂.....6 H⁺ bombeados (6/4 = 1,5 ATP)

1 NADH = 10 H⁺ = 2,5 ATP
1 FADH₂ = 6 H⁺ = 1,5 ATP



Cálculo de la variación de potencial estándar producido en el intercambio de electrones entre el NADH + H⁺ y el Oxígeno

Partiendo de esta formula:



Y sabiendo que el **NADH + H⁺** y el **FADH₂** transfieren 2 electrones al O₂, Podemos calcular la energía libre que produce la transferencia de electrones desde el NADH o el FAD al O₂

$$\Delta G'^0 = -nF \times \Delta E'^0$$

n = número de electrones intercambiados (2 electrones)

F = constante de Faraday 96,5 KJ/volt.mol

$$\Delta E'^0 \text{ NADH} = 1,136 \text{ V}$$

$$\Delta E'^0 \text{ FADH}_2 = 1,035 \text{ V}$$

$$\text{Tranferencia de e}^- \text{ desde el NADH al O}_2 \quad \Delta G'^0 = -2 \times 96,5 \times 1,136 = - \mathbf{219,248 \text{ KJ/mol}}$$

$$\text{Tranferencia de e}^- \text{ desde el FADH}_2 \text{ al O}_2 \quad \Delta G'^0 = -2 \times 96,5 \times 1,035 = - \mathbf{199,755 \text{ KJ/mol}}$$

RENDIMIENTO NETO DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

- La energía generada en el transporte es mayor que la que se necesita para la síntesis de ATP
- La ΔG^0 de la síntesis del ATP es de 30,5 kJ/mol.
- En la fosforilación oxidativa, a partir del $\text{NADH} + \text{H}^+$ se generan 2,5 ATPs. Multiplicando los ATPs generados por la cantidad de energía libre estandar que conlleva su síntesis (30,5 kJ/mol) nos da que para esa síntesis se usan 76,25 kJ/mol.
- En base a la ΔE^0 habíamos calculado que la ΔG^0 generada por el transporte de dos electrones desde el NADH al Oxígeno era aprox 220kJ/mol
- ¿Qué ocurre con el resto de la energía generada que no se usa para la síntesis de ATP?

El proceso de fosforilación oxidativa no es 100% eficiente. No toda la energía libre disponible se convierte en ATP. Parte de la energía se disipa como calor, lo cual es una característica importante en los sistemas biológicos para mantener la temperatura corporal y prevenir un sobrecalentamiento excesivo del sistema mitocondrial.

REGULACIÓN

REGULACIÓN GENERAL DE LAS VIAS PRODUCTORAS DE ATP

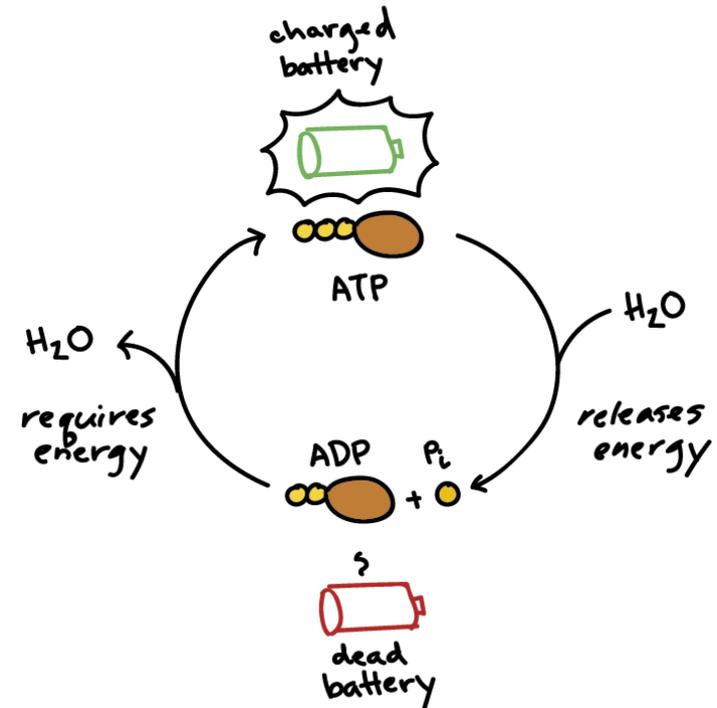
EL EXCESO DE ENERGÍA DE LA CADENA TRANSPORTADORA DE ELECTRONES SE USA PARA PRODUCIR CALOR

Tomado de: Khanacademy.com

En una célula sana, el total de nucleótidos que contienen adenosina (ATP + ADP + AMP) permanece relativamente constante, aunque las proporciones individuales de ATP, ADP y AMP pueden variar considerablemente en función del estado energético de la célula.

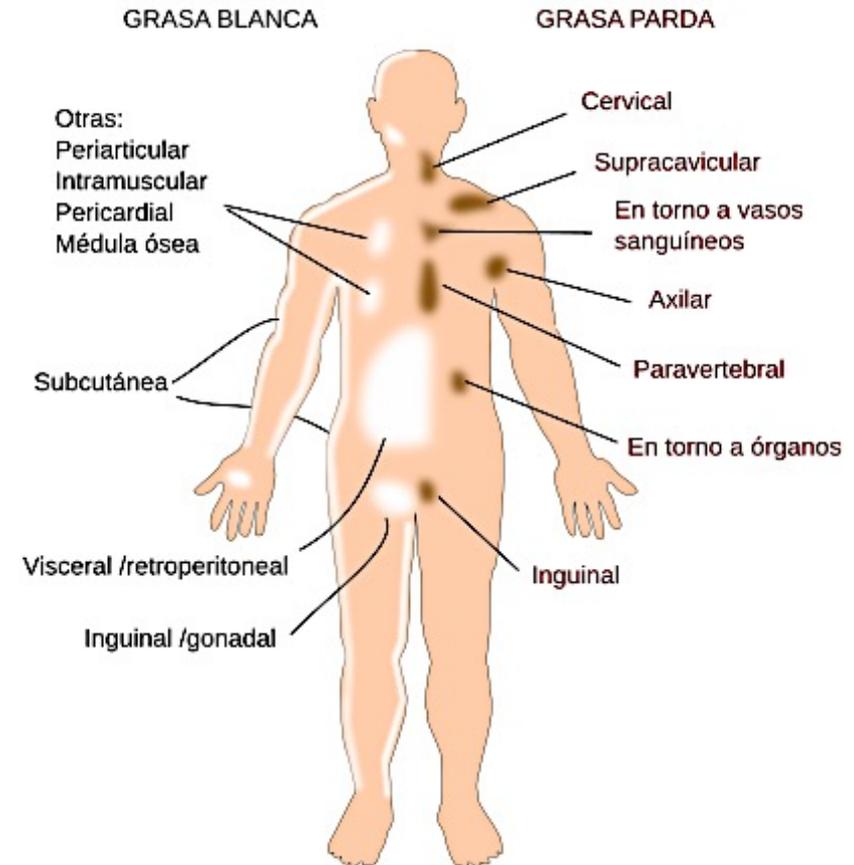
Cuando hay una deficiencia de ATP en la célula, la concentración de ADP aumenta.

****Al aumentar [ADP] aumenta el transporte y el consumo de oxígeno para generar más ATP (por ejemplo con la contracción muscular). Se genera más calor por las pérdidas de energía durante el transporte, esta es la base de las tiritonas cuando hace frío.**



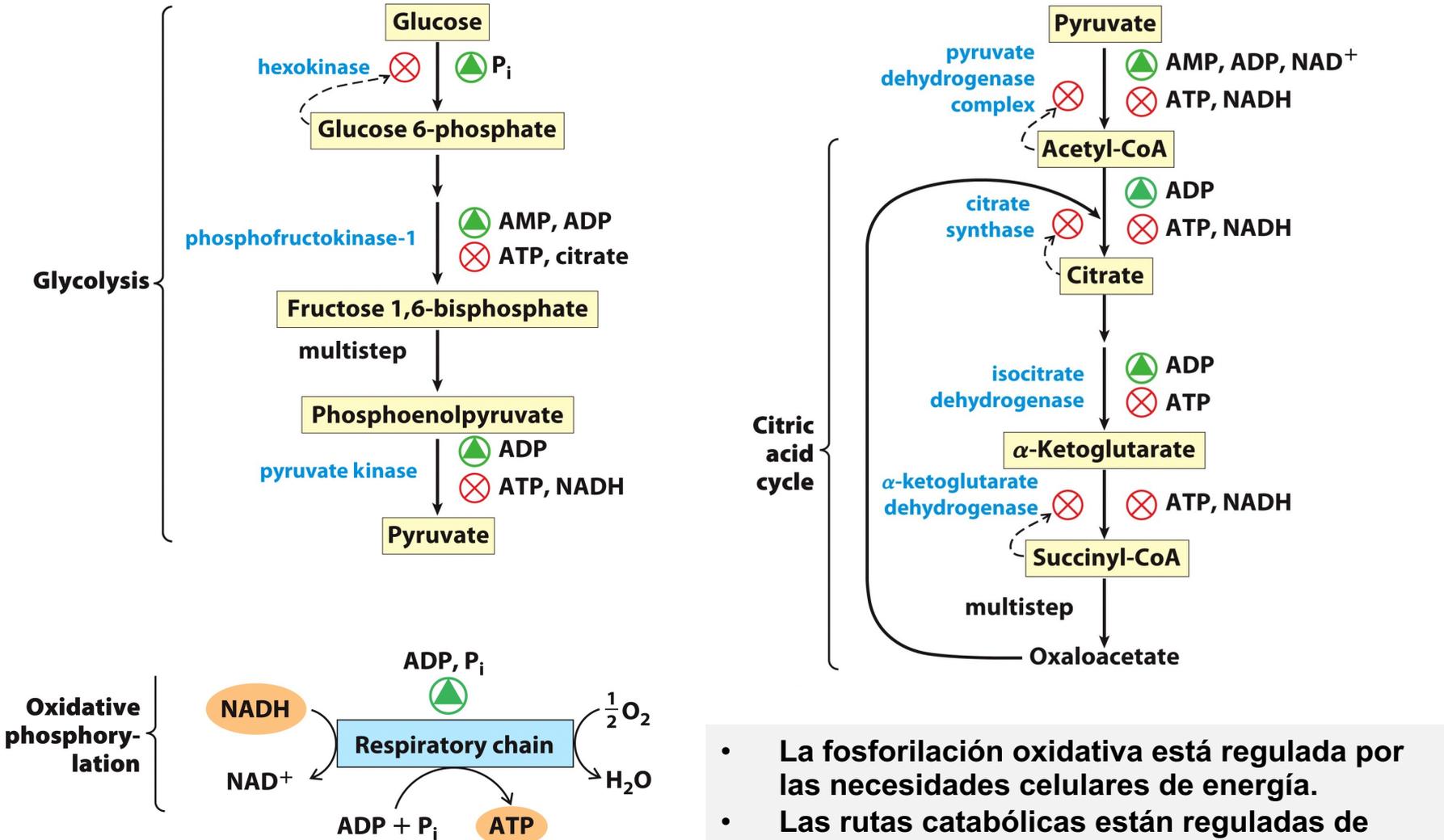
EL EXCESO DE ENERGÍA DE LA CADENA TRANSPORTADORA DE ELECTRONES SE USA PARA PRODUCIR CALOR

En los mamíferos, especialmente en los recién nacidos y en los animales hibernantes, existe un tejido especializado denominado grasa parda o grasa marrón, caracterizado por un elevado contenido en mitocondrias ricas en citocromos, cuyo grupo hemo confiere el color característico al tejido. A diferencia de otros tejidos, las mitocondrias de la grasa parda oxidan combustibles, principalmente ácidos grasos, no para sintetizar ATP, sino para generar calor. Este fenómeno se debe a la presencia de la termogenina o proteína desacopladora (UCP1) en la membrana mitocondrial interna, que permite el retorno de los protones a la matriz mitocondrial sin pasar por la ATP sintasa. Como resultado, la energía del gradiente de protones se disipa en forma de calor en lugar de conservarse en enlaces de alta energía del ATP, contribuyendo así al mantenimiento de la temperatura corporal, especialmente en recién nacidos y en animales hibernantes.



Tomado de: https://mmegias.webs.uvigo.es/guiada_a_adiposo-c.php

BALANCE ENERGÉTICO GLOBAL DE LA OXIDACIÓN DE LA GLUCOSA



- La fosforilación oxidativa está regulada por las necesidades celulares de energía.
- Las rutas catabólicas están reguladas de forma coordinada.
- Las concentraciones de **ATP y ADP** controlan la velocidad de estas rutas

Figure 19-35 part 3
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

VENENOS Y MECANISMOS DESACOPLANTES

AGENTES QUE INTERFIEREN CON LA FOSFORILACIÓN
OXIDATIVA

VENENOS DE LA CADENA RESPIRATORIA

Tipo de interferencia	Compuesto	Diana / Modo de acción
Inhibición de la transferencia de electrones	Cianuro, Monóxido de carbono	Inhiben la citocromo oxidasa
	Antimicina A	Bloquea la transferencia de electrones del citocromo b al citocromo c ₁
	Mixotiazol, Rotenona, Amytal, Piercidina A	Previenen la transferencia de electrones desde los centros Fe-S a la ubiquinona
	DCMU	Compite con QB por el sitio de unión en PSII
Inhibición de la ATP sintasa	Aurovertina	Inhibe el dominio F ₁
	Oligomicina, Venturicidina	Inhiben los dominios F ₀ y CF ₀
	DCCD	Bloquea el flujo de protones a través de F ₀ y CF ₀
Desacoplamiento de la fosforilación del transporte electrónico	FCCP, DNP	Transportadores de protones hidrófobos
	Valinomicina	Ionóforo de potasio (K ⁺)
	Termogenina	En tejido adiposo pardo forma poros conductores de protones en la membrana interna
Inhibición del intercambio ATP-ADP	Atractilósido	Inhibe la translocasa de nucleótidos de adenosina

AGENTES DESACOPLANTES

La determinación experimental de la estructura funcional y el orden de actuación de los componentes de la cadena transportadora de electrones no se basó únicamente en el estudio de los potenciales redox de los diferentes elementos, sino también en el empleo de inhibidores específicos de la cadena respiratoria. Entre los inhibidores representados en esta figura, destacan el cianuro, que bloquea la actividad de la citocromo c oxidasa (complejo IV), y el monóxido de carbono, que también inhibe este complejo. Además, el efecto tóxico del monóxido de carbono está relacionado con su alta afinidad por los grupos hemo, lo que interfiere en la unión del oxígeno tanto a la citocromo c oxidasa como a la hemoglobina.

SUSTANCIAS DESACOPLANTES: THE CANARY GIRLS



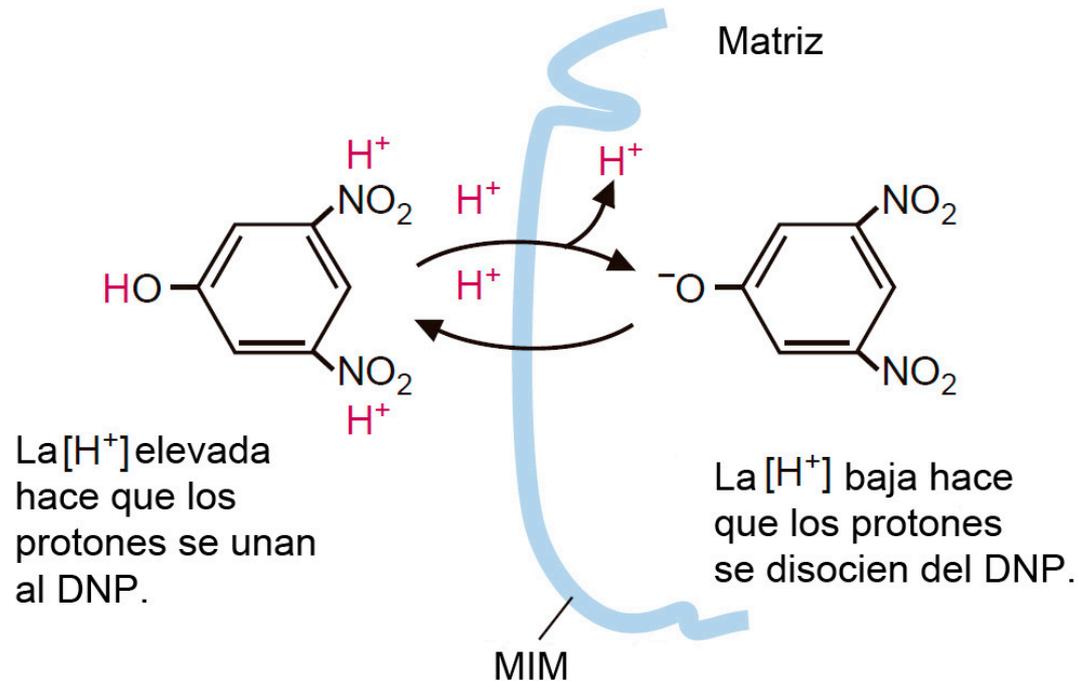
Mujeres en fábricas de explosivos durante la primera guerra mundial



"the Canary Girls"

Durante la Primera Guerra Mundial, la incorporación de las mujeres al trabajo en fábricas de explosivos expuso a muchas de ellas a sustancias químicas peligrosas como el trinitrotolueno (TNT). En el proceso de síntesis del TNT se empleaba 2,4-dinitrofenol (DNP), un compuesto que actúa como agente desacoplante. Las trabajadoras expuestas sufrían pérdida de peso, ictericia y, en algunos casos, la muerte. La coloración amarillenta de su piel se atribuía a la interacción de metabolitos del TNT, como el dinitrobenzeno, con la hemoglobina, afectando su estructura, induciendo la formación de metahemoglobina y reduciendo la capacidad de transporte de oxígeno. Debido a su aspecto, estas mujeres fueron conocidas como "Canary Girls". Un ejemplo histórico es Margaret Silcock, reconocida como heroína de guerra tras fallecer por exposición a estas sustancias. Aunque el DNP fue posteriormente utilizado como agente adelgazante, su alta toxicidad provocó prohibiciones regulatorias, y la Agencia Europea de Medicamentos mantiene alertas activas sobre su venta ilícita.

SUSTANCIAS DESACOPLANTES: THE CANARY GIRLS



Tomado de: Marks, D. B., Marks, A. D., & Smith, C. M. *Bioquímica médica básica* (5.º edición)

El 2,4-dinitrofenol actúa como un IONÓFORO que facilita el paso de protones a través de la membrana mitocondrial interna, evitando que se genere el gradiente de protones necesario para la producción eficiente de ATP. Es un compuesto que atraviesa fácilmente la membrana lipídica (membrana interna mitocondrial). Como resultado, aunque el transporte de electrones continúa, la energía que normalmente se usaría para producir ATP se disipa en forma de calor. El aumento de la producción de calor se debe a que el gradiente de protones no puede ser aprovechado por la ATP sintasa para generar ATP, lo que lleva a la célula a quemar más sustratos (como glucosa y ácidos grasos) en un intento de producir energía. Sin embargo, esta energía se pierde principalmente como calor, en lugar de almacenarse en forma de ATP.

SALUD

Reino Unido incluye la píldora adelgazante 2,4-Dinitrofenol en la lista de sustancias venenosas controladas

MARÍA SIERRA
Londres

Actualizado Lunes, 30
enero 2023 - 15:27

En España no hay ningún medicamento autorizado que contenga esta sustancia en su composición.



El Gobierno británico incluirá el componente químico 2,4 Dinitrofenol (DNP) en la lista de sustancias venenosas controladas a fin de restringir su distribución y consumo **entre la población como remedio adelgazante.**

La reforma legislativa, que podría entrar en vigor a finales de año, es el resultado de una intensa campaña de presión de distintos entes públicos y de familiares de jóvenes, que murieron tras seguir una dieta con pastillas de DNP.

*

VENENOS DE LA CADENA RESPIRATORIA

Tipo de interferencia	Compuesto	Diana / Modo de acción
Inhibición de la transferencia de electrones	Cianuro, Monóxido de carbono	Inhiben la citocromo oxidasa
	Antimicina A	Bloquea la transferencia de electrones del citocromo b al citocromo c ₁
	Mixotiazol, Rotenona, Amytal, Piercidina A	Previenen la transferencia de electrones desde los centros Fe-S a la ubiquinona
	DCMU	Compite con QB por el sitio de unión en PSII
Inhibición de la ATP sintasa	Aurovertina	Inhibe el dominio F ₁
	Oligomicina, Venturicidina	Inhiben los dominios F ₀ y CF ₀
	DCCD	Bloquea el flujo de protones a través de F ₀ y CF ₀
Desacoplamiento de la fosforilación del transporte electrónico	FCCP, DNP	Transportadores de protones hidrófobos
	Valinomicina	Ionóforo de potasio (K ⁺)
	Termogenina (UCP1)	En tejido adiposo pardo forma poros conductores de protones en la membrana interna
Inhibición del intercambio ATP-ADP	Atractilósido	Inhibe la translocasa de nucleótidos de adenosina

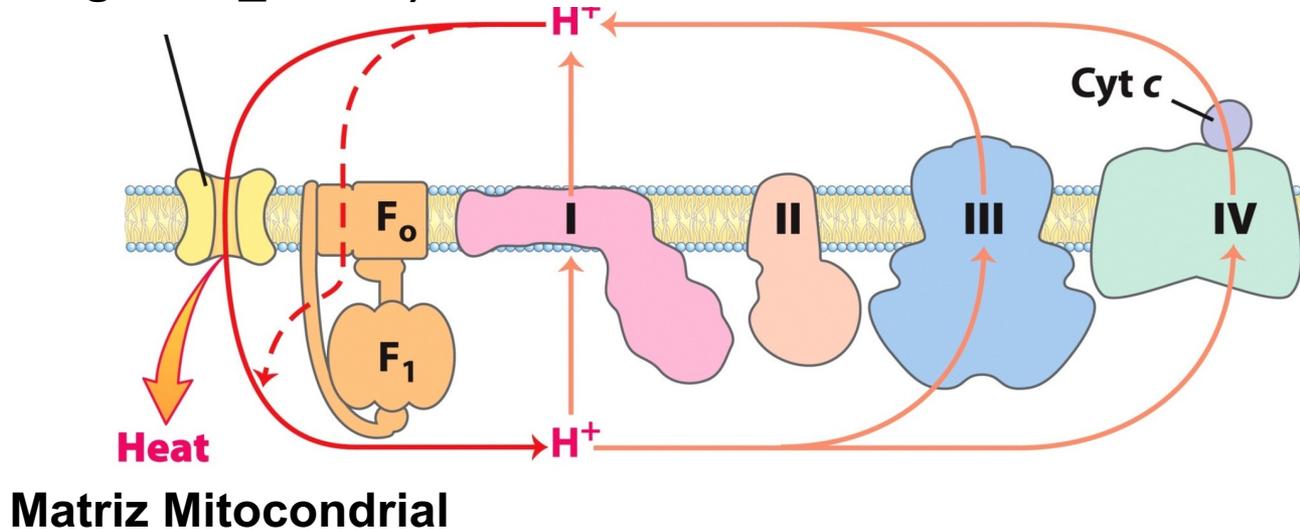
AGENTES DESACOPLANTES

La termogenina, también conocida como proteína desacoplante 1 (UCP1, Uncoupling Protein 1), es una proteína localizada en la membrana interna de las mitocondrias del tejido adiposo pardo. Su función principal es disipar el gradiente de protones generado por la cadena de transporte de electrones, permitiendo el reingreso de protones a la matriz mitocondrial sin la síntesis concomitante de ATP. Este proceso, denominado desacoplamiento, convierte la energía almacenada en el gradiente electroquímico en calor, contribuyendo a la termogénesis no temblorosa.

LAS PROTEÍNAS DESACOPLANTES APROVECHAN LA ENERGÍA DEL GRADIENTE PARA LA PRODUCCIÓN DE CALOR

Espacio intermembranoso

Proteínas desacoplantes/desacopladoras
(Termogenina_ UCP1)

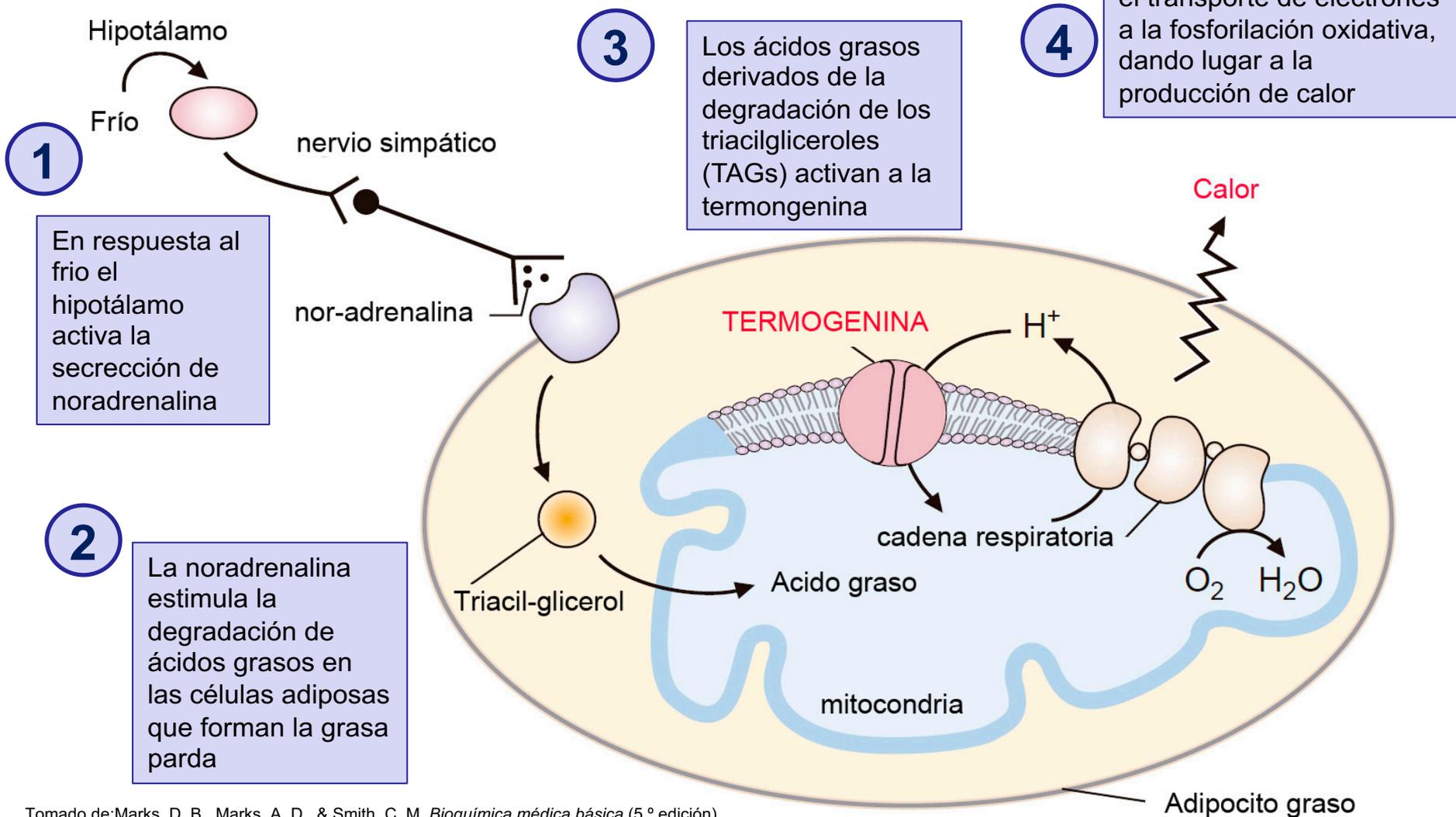


Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)

La TERMOGENINA, es una proteína mitocondrial que desacopla la fosforilación oxidativa al permitir el paso de protones a través de la membrana interna sin generar ATP, produciendo calor en el proceso. La rotura del gradiente de protones debido a la acción de la termogenina impide la formación de ATP pero parte de la energía de la cadena de transporte de e⁻ se sigue liberando en forma de calor. La termogenina no está siempre activa, sino que se activa en determinadas circunstancias, cuando hay que aumentar la temperatura corporal. La activación de UCP1 está regulada por ácidos grasos libres y es inhibida por nucleótidos de purina, como el ATP y el GDP. Su expresión es inducida en respuesta a estímulos como el frío, a través de la activación del sistema nervioso simpático y la liberación de noradrenalina. De esta manera, la termogenina actúa como un desacoplante "natural", esencial para la regulación de la temperatura corporal en mamíferos.

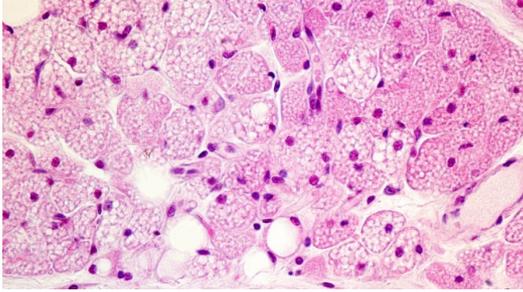
EL DESACOPLAMIENTO ES UN MECANISMO NATURAL DE LA PRODUCCIÓN DE CALOR

RESPUESTA DE LA GRASA PARDA AL FRÍO

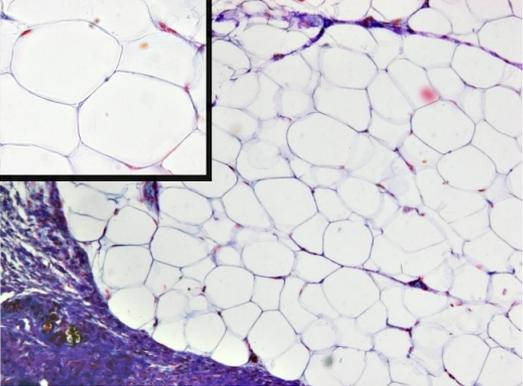


EL DESACOPLAMIENTO ES UN MECANISMO NATURAL DE LA PRODUCCIÓN DE CALOR

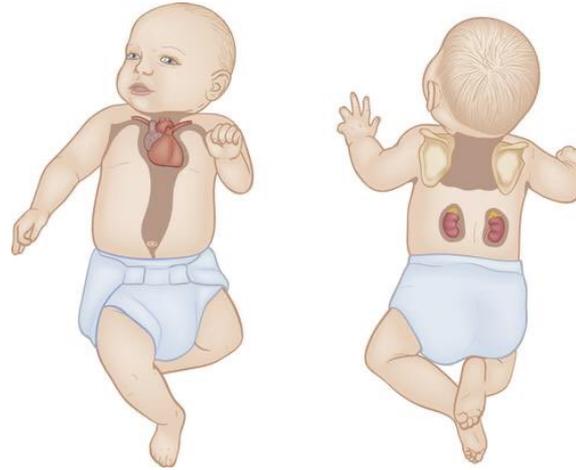
Grasa parda



Grasa blanca



RESPUESTA DE LA GRASA PARDA AL FRIO



La grasa parda es más abundante en los primeros estadios de la vida y en aquellas poblaciones que viven en ambientes muy fríos

Tomado de <https://mmegias.webs.uvigo.es>

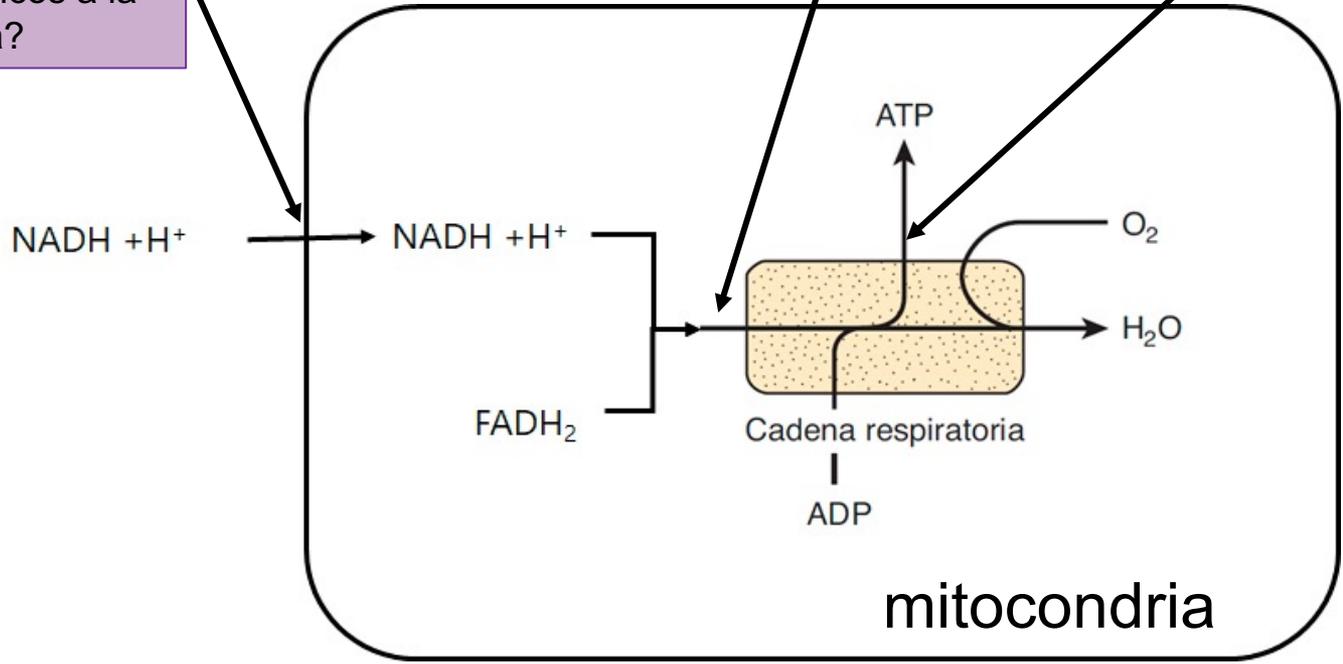
El tejido adiposo marrón (grasa parda) tiene su color pardo debido a la alta concentración de mitocondrias que contienen Citocromo c, cuyo grupo hemo absorbe luz por su estructura de anillos de porfirina (dobles enlaces conjugados del anillo tetrapirrólico). Esta absorción confiere la tonalidad marrón característica, ya que el tejido está especializado en la producción de calor mediante la termogénesis.

3. ¿CÓMO SE TRANSPORTAN LOS NADH CITOPLÁSMICOS A LA MITOCONDRIA?

3. ¿Cómo se transportan los NADH citoplasmáticos a la mitocondria?

1. ¿Cómo se transfieren los electrones al Oxígeno desde los coenzimas de óxido-reducción?

2. ¿Cómo se convierte la energía de la transferencia en ATP?



4. ¿Cuál es el peligro de que se “pierdan” electrones por el camino? Y ¿Qué podemos hacer para evitarlo?

SISTEMAS DE LANZADERAS EN LA MEMBRANA MITOCONDRIAL INTERNA

Los sistemas de lanzaderas permiten el transporte de electrones del NADH generado en el citosol hacia la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, ya que la membrana mitocondrial interna es impermeable al NADH. Estos sistemas permiten la regeneración de NAD⁺, esencial para la continuidad de la glucólisis.

•Mecanismo:

Las lanzaderas transfieren los electrones, pero no el NADH directamente. Utilizan intermediarios que pueden atravesar la membrana mitocondrial interna.

•Principales tipos de lanzaderas:

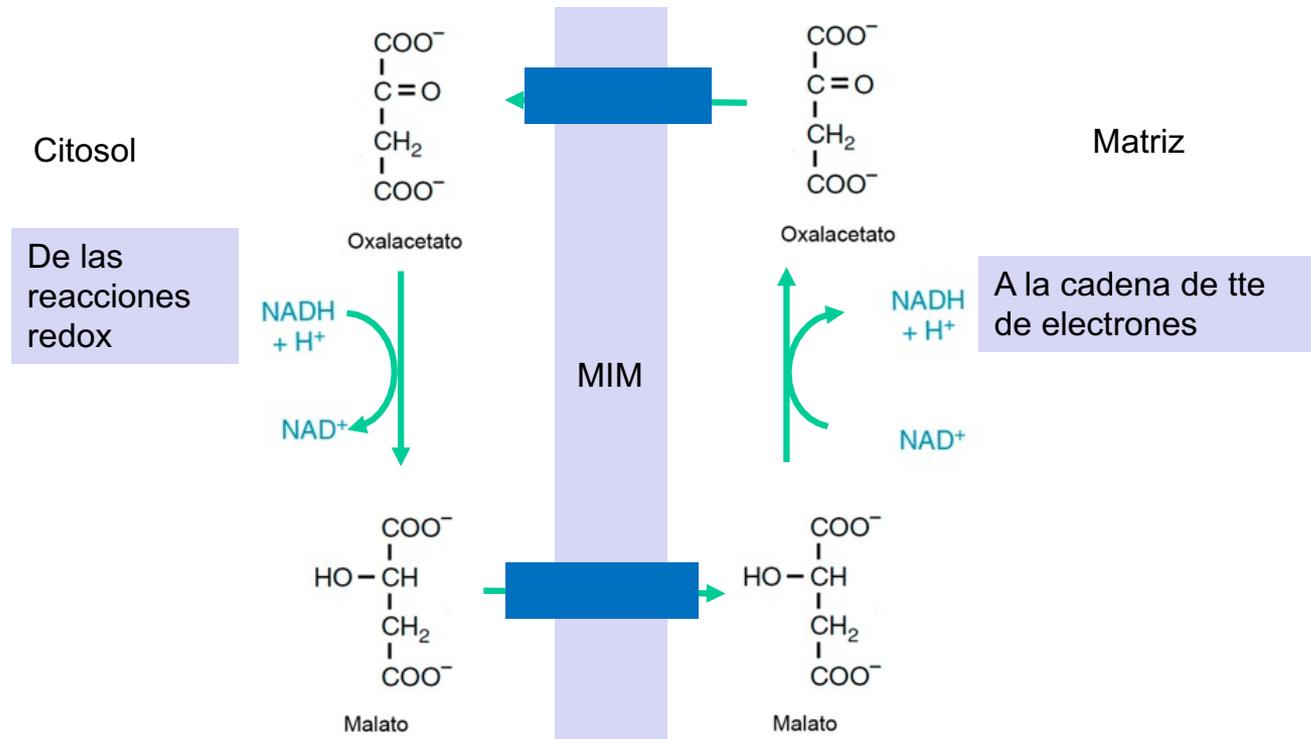
- **Lanzadera de glicerol-3-fosfato:**
Lanzadera de malato-aspartato:

La lanzadera de malato-aspartato preserva el rendimiento energético total de la oxidación de la glucosa, mientras que la lanzadera de glicerol-3-fosfato genera menos ATP por mol de glucosa oxidada debido al menor potencial redox del FADH₂.

•Distribución tisular:

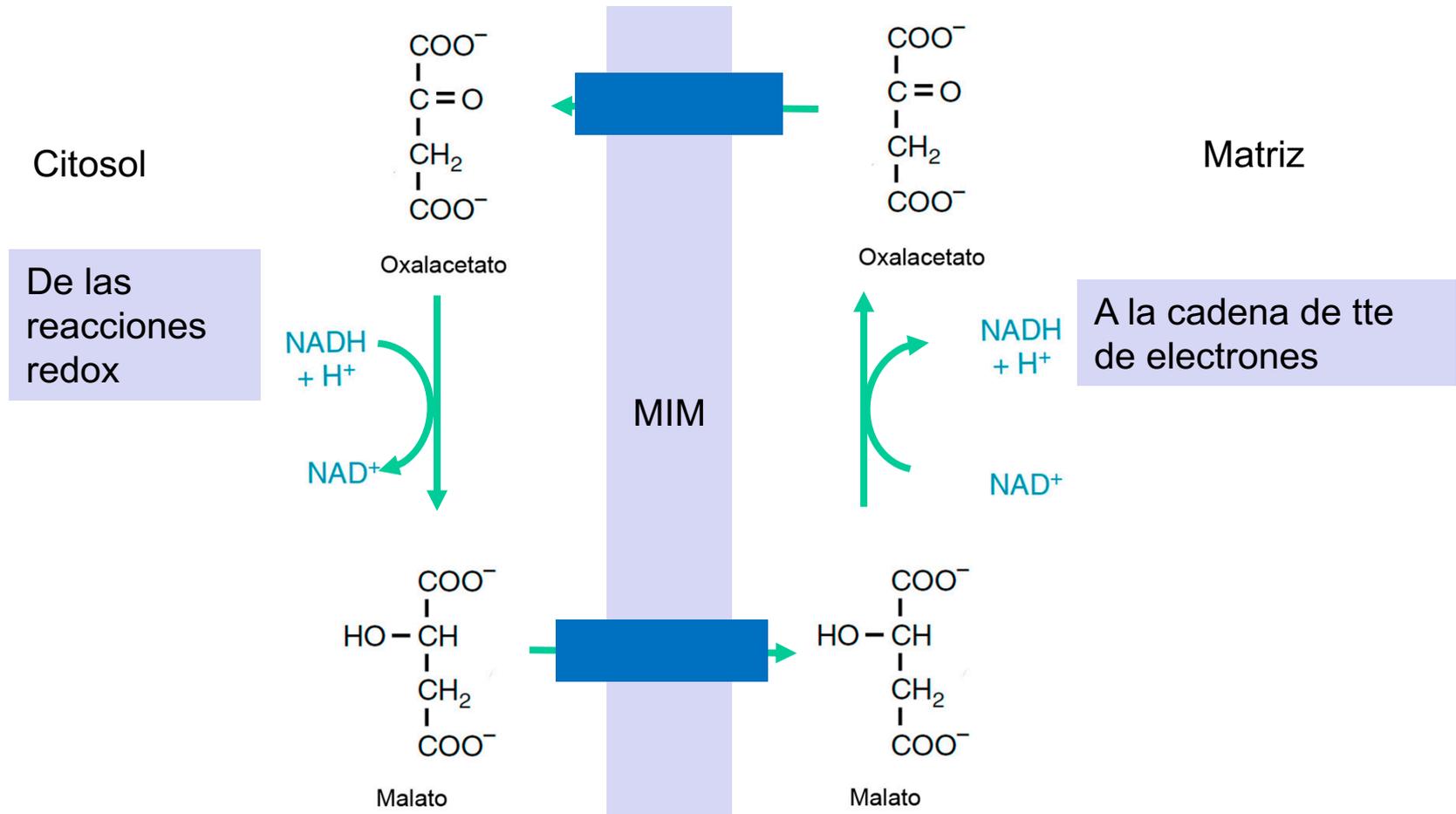
- **Lanzadera de glicerol-3-fosfato:** Predomina en el músculo esquelético y el cerebro.
- **Lanzadera de malato-aspartato:** Es más abundante en el hígado, corazón y riñones.

LANZADERA DEL MALATO-ASPARTATO



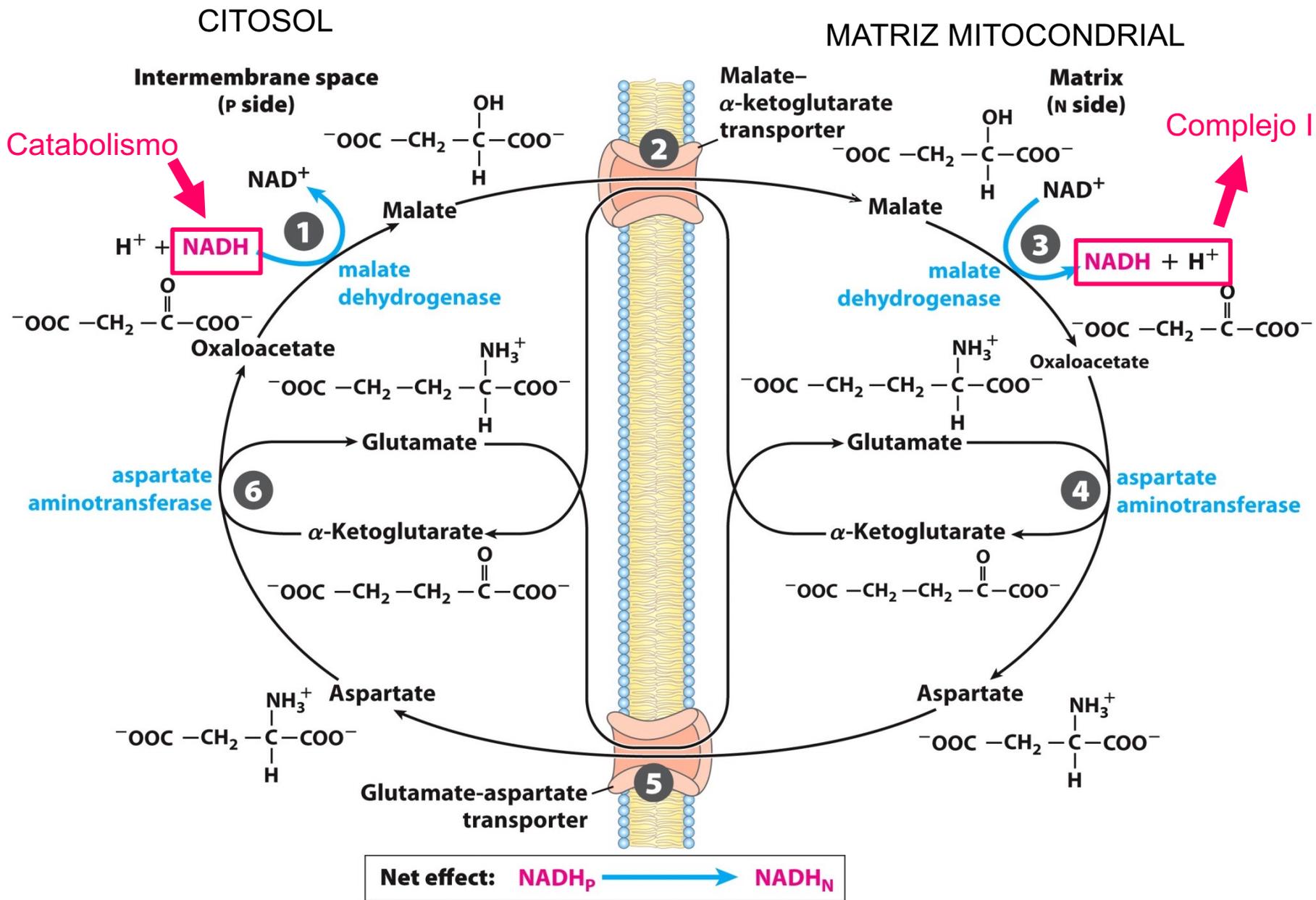
La lanzadera del malato-aspartato es un mecanismo bioquímico que permite transferir los electrones del NADH generado en el citosol hacia la mitocondria, dado que la membrana mitocondrial interna es impermeable al NADH. En el citosol, el oxalacetato se reduce a malato por acción de la malato deshidrogenasa citosólica, utilizando NADH como donante de electrones. El malato atraviesa la membrana mitocondrial interna mediante un transportador específico y, una vez en la matriz mitocondrial, es oxidado de nuevo a oxalacetato por la malato deshidrogenasa mitocondrial, regenerando NADH en el interior de la mitocondria. Como el oxalacetato no puede cruzar la membrana mitocondrial, se convierte en aspartato mediante una transaminasa. El aspartato es transportado de vuelta al citosol, donde se transforma nuevamente en oxalacetato, cerrando así el ciclo. Este sistema es fundamental para preservar el potencial energético de los electrones del NADH citosólico, contribuyendo a una producción eficiente de ATP durante la respiración celular.

LANZADERA DEL MALATO-ASPARTATO



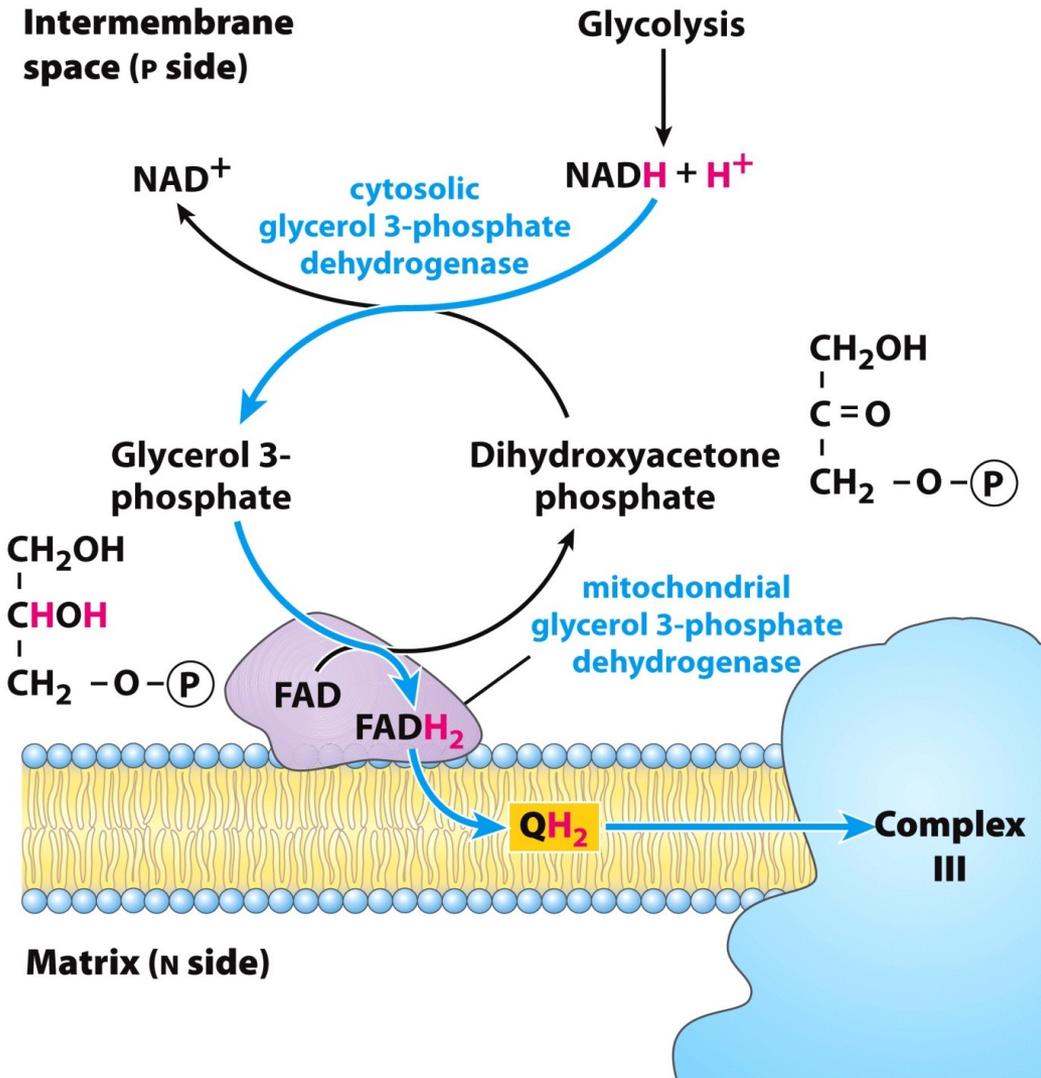
Los equivalentes entran en la cadena respiratoria por el Complejo I. En el paso de un par de electrones al O₂ se generan **2,5 moléculas de ATP**

LANZADERA DEL MALATO-ASPARTATO: VISIÓN EN DETALLE



Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (5th ed.)

LANZADERA DEL GLICEROL-FOSFATO



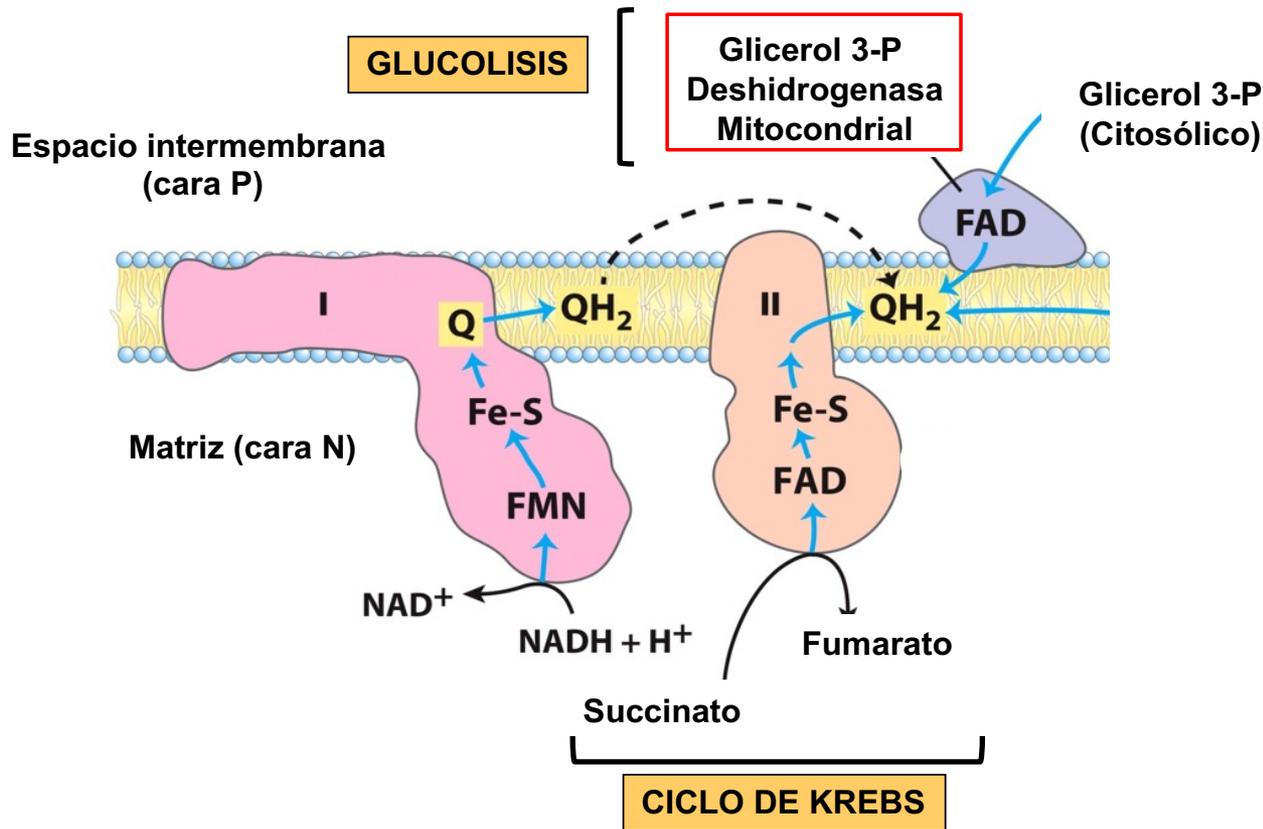
En la lanzadera del Glicerol-fosfato, los e- procedentes de ese NADH entran en realidad como FADH₂ (a nivel del complejo II) y a nivel del complejo I como el NADH mitocondrial.

Los equivalentes entran por la ubiquinona y de ella al complejo III, por lo que la entrada del NADH citosólico a la mitocondria a través de la lanzadera del glicerol fosfato, solo proporciona energía para la síntesis de

1,5 moléculas de ATP por par de electrones. Se bombean únicamente 6 protones en lugar de los 10 protones que corresponderían si fuese el NADH el que donase directamente los electrones al complejo I.

EL COENZIMA Q ES PASO OBLIGATORIO DE LOS ELECTRONES PROCEDENTES DE VARIAS VÍAS

Tomado de: Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition



La coenzima Q (ubiquinona) actúa como punto de convergencia para los electrones procedentes de varias rutas metabólicas. Además de los electrones transferidos desde el complejo I (NADH deshidrogenasa) y el complejo II (succinato deshidrogenasa), otras proteínas también ceden sus electrones directamente a la ubiquinona. Los electrones del NADH generado en la glucólisis pueden acceder a la cadena respiratoria a través de la lanzadera del glicerol-3-fosfato, en el cual la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial transfiere electrones a la ubiquinona vía FAD. Además, una flavoproteína de transferencia electrónica, implicada en la β -oxidación de los ácidos grasos, también contribuye al flujo de electrones hacia la ubiquinona utilizando FAD y centros Fe-S.

EL COENZIMA Q ES PASO OBLIGATORIO DE LOS ELECTRONES PROCEDENTES DE VARIAS VÍAS

Tomado de: Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition

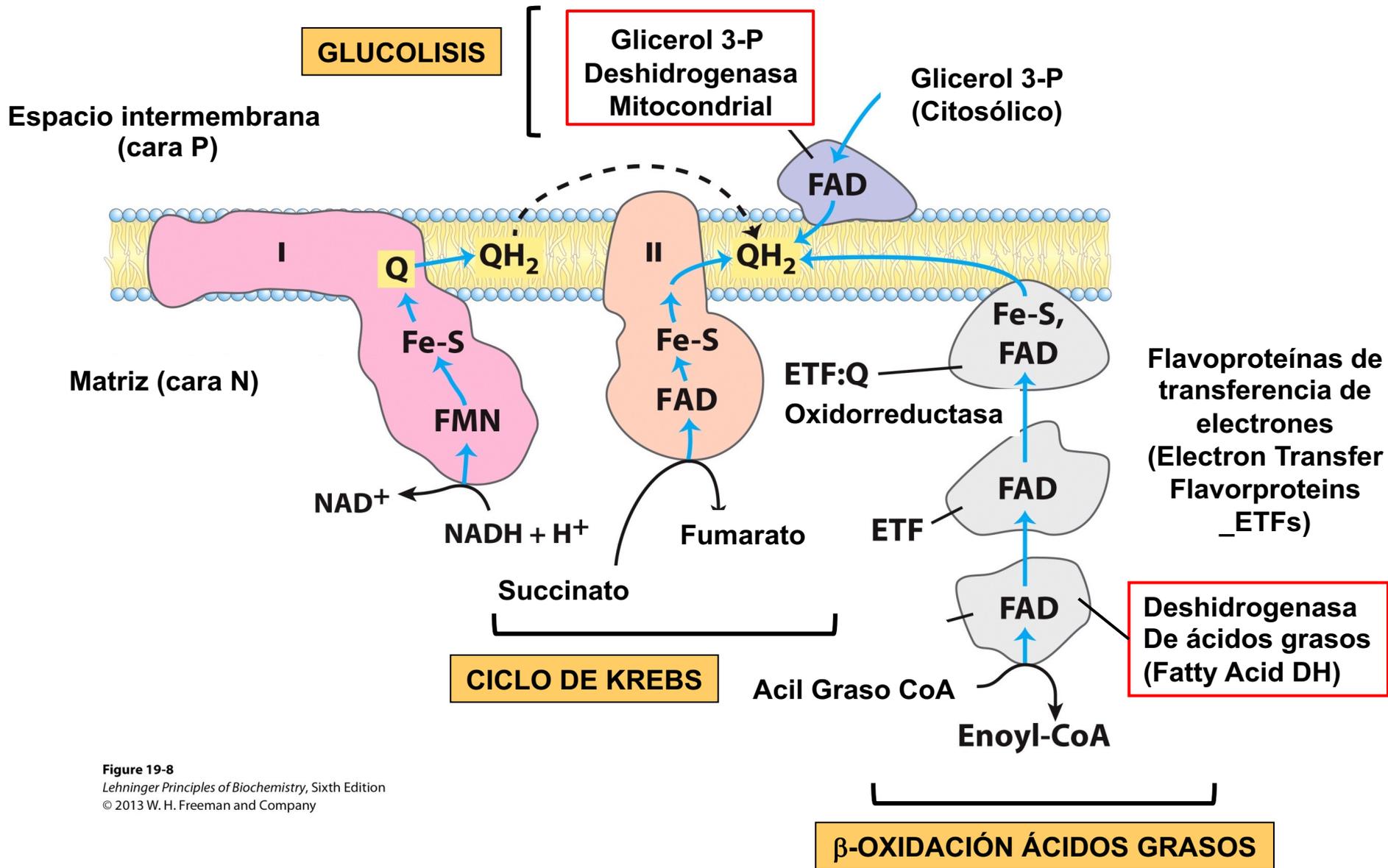


Figure 19-8
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

BALANCE ENERGÉTICO GLOBAL DE LA OXIDACIÓN DE LA GLUCOSA

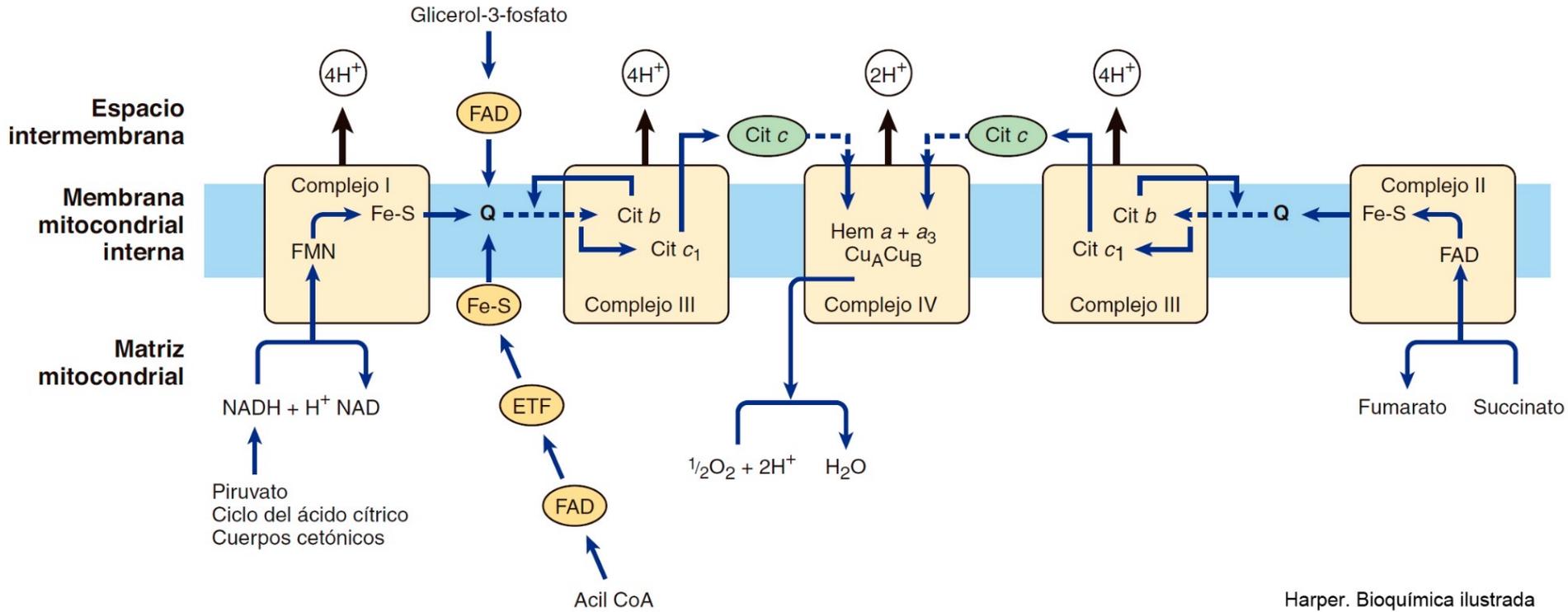
Rendimiento energético

NADH producido en la mitocondria-----	2,5 ATP
NADH producido en el citoplasma	
Lanzadera malato/Aspartato-----	2,5 ATP
Lanzadera glicerol fosfato-----	1,5 ATP
FADH ₂ -----	1,5 ATP

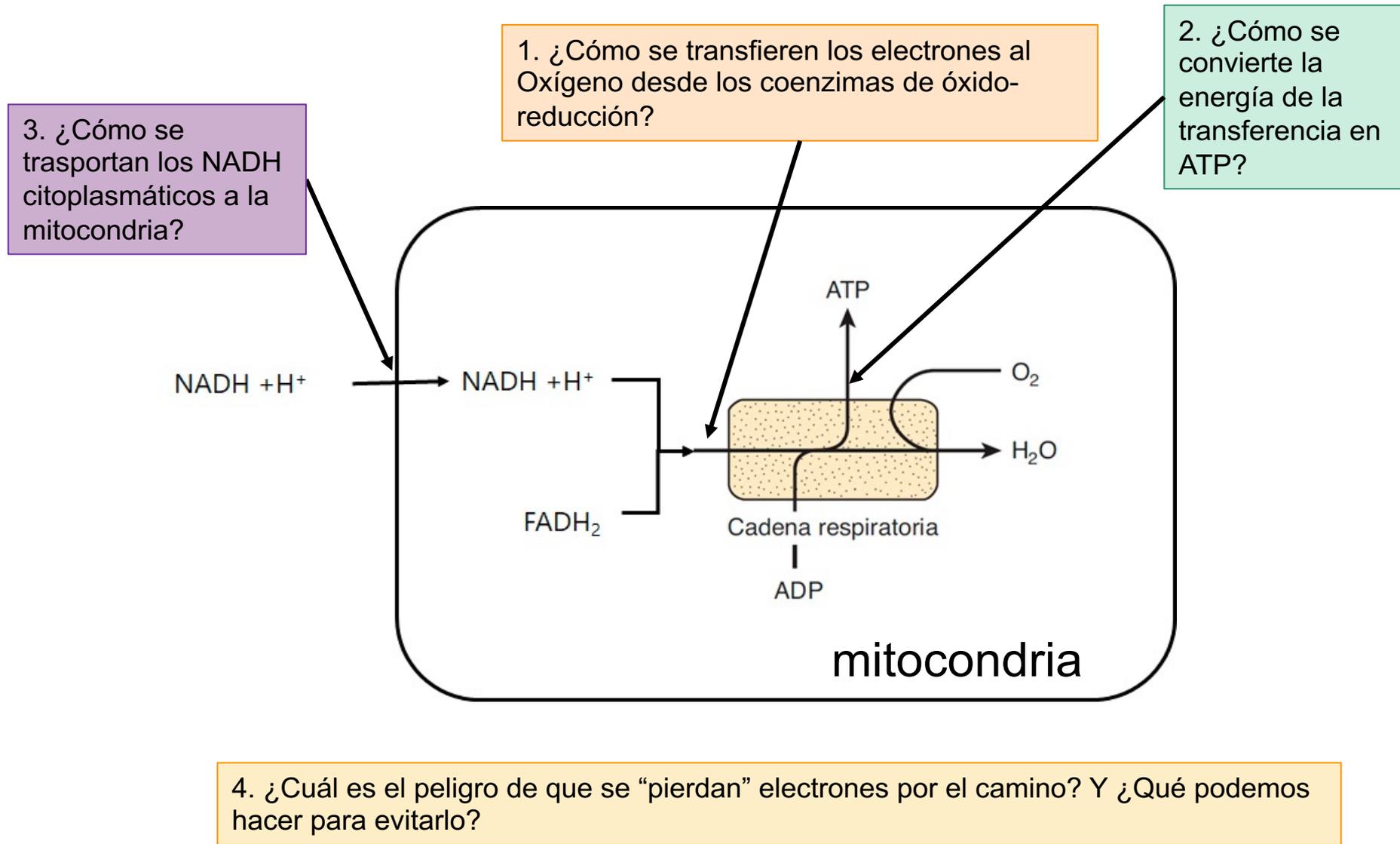
$$\begin{aligned} 1 \text{ NADH (mit)} &= 10 \text{ H}^+ = 2,5 \text{ ATP} \\ 1 \text{ FADH}_2 &= 10 \text{ H}^+ = 1,5 \text{ ATP} \end{aligned}$$

El rendimiento energético de la oxidación de la glucosa depende de la localización en la que se genera el NADH y del tipo de lanzadera utilizada para transferir sus electrones a la mitocondria. El NADH producido en la mitocondria y el NADH citosólico que utiliza la lanzadera malato-aspartato generan aproximadamente 2,5 ATPs por molécula. Sin embargo, en tejidos que emplean la lanzadera del glicerol-3-fosfato, el poder reductor del NADH citosólico se transfiere a un FADH₂, lo que resulta en una menor producción de ATP (1,5 ATPs por molécula), debido al menor potencial energético del FADH₂

RESUMEN ENTRADA DE LOS ELECTRONES EN LA CADENA RESPIRATORIA



4. ¿CUÁL ES EL PELIGRO DE QUE SE PIERDAN ELECTRONES EN LA CADENA TRANSPORTADORA DE ELECTRONES?



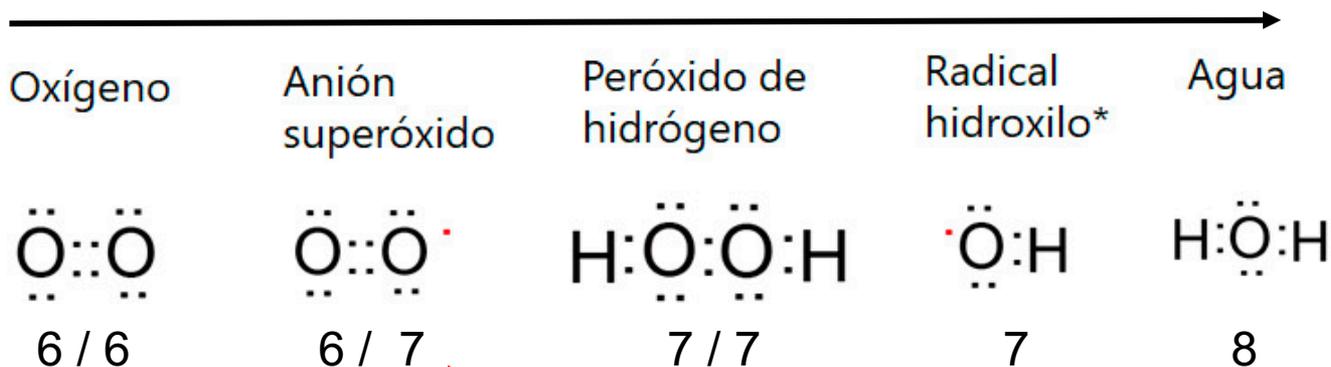
ROS (ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO)

TOXICIDAD DEL OXÍGENO
Y
DAÑO DE LOS RADICALES LIBRES

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS)

Las especies reactivas de oxígeno (REACTIVE OXIGEN SPECIES-ROS) se originan por reducción parcial de la molécula de oxígeno

Ganancia de electrones



Estas formas son radicales libres porque tienen un número impar de electrones en un orbital externo

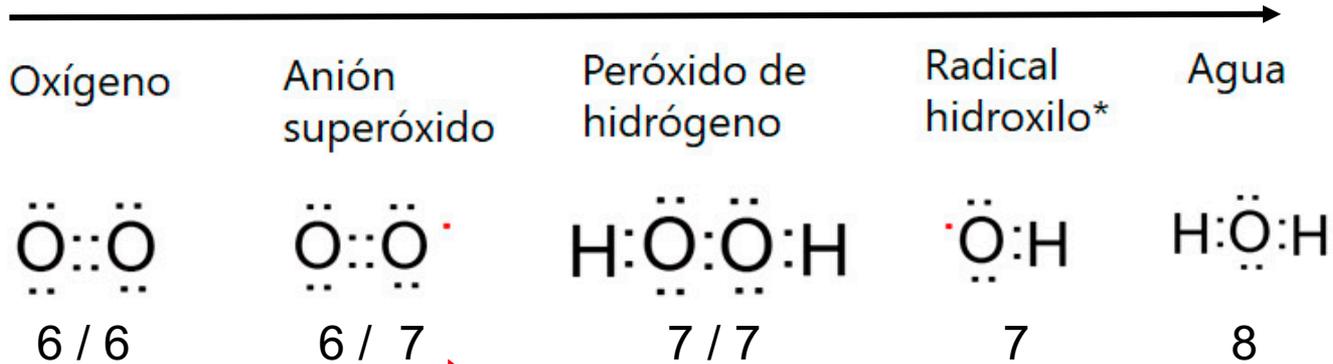
* No confundir con el ión hidroxilo que no tiene electrones desapareados

El O_2 es esencial para la vida, pero también es tóxico. Cuando el O_2 se reduce parcialmente, se transforma en radicales de oxígeno muy reactivos que dañan los lípidos, proteínas y DNA y contribuye a muchas enfermedades.

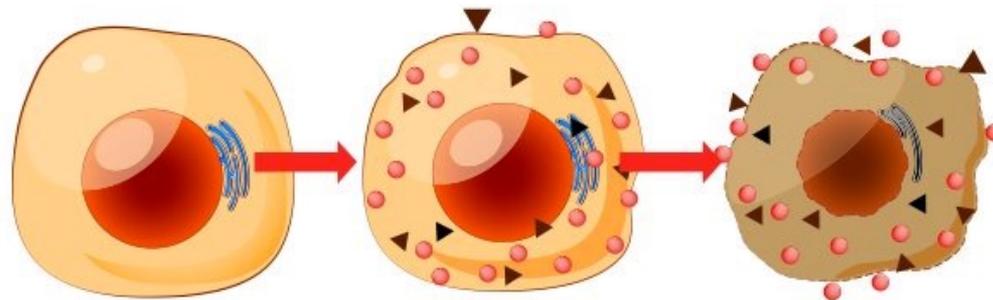
ROS (ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO)

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

Ganancia de electrones



ESTRÉS OXIDATIVO



PRINCIPALES FUENTES DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS)

1. Cadena Transportadora de e- (Coenzima Q).
2. Oxidasas (Reacciones donde interviene el oxígeno)
 - Oxidasas ligadas al citocromo P450. Reacciones de detoxificación. Inducidas por etanol. Participan en la eliminación de fármacos y otros tóxicos.
 - Xantina oxidasa. Daño al endotelio en la lesión por isquemia y reperfusión.
 - Oxidasa de ácidos grasos peroxisómica.
3. Radiaciones ionizantes, tabaco, contaminación, etc.

PRINCIPALES FUENTES DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS)

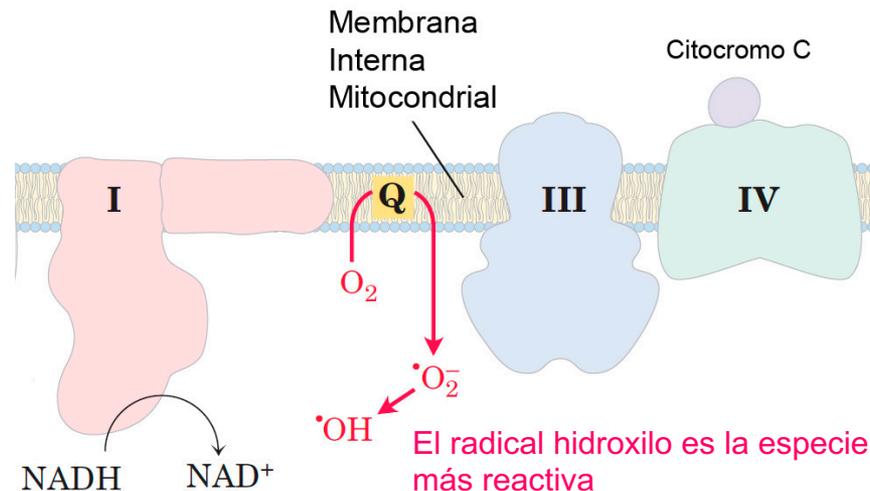
1. Cadena Transportadora de e⁻ (Coenzima Q).

2. Oxidasas (Reacciones donde interviene el oxígeno)

- Oxidasas ligadas al citocromo P450. Reacciones de detoxificación. Inducidas por etanol. Participan en la eliminación de fármacos y otros tóxicos.
- Xantina oxidasa. Daño al endotelio en la lesión por isquemia y reperfusión.
- Oxidasa de ácidos grasos de cadena muy larga peroxisómica.

3. Radiaciones ionizantes, tabaco, contaminación, etc.

Aproximadamente entre un 0,1% y un 4% de los electrones transportados se “escapan” de la cadena de transporte.



Toxicidad del OXÍGENO y daño de los radicales libres

La cadena de transporte electrónico mitocondrial es una de las principales fuentes generadoras de radicales libres.

Cuando la velocidad de entrada de electrones en la cadena respiratoria y la velocidad de transferencia de electrones a través de la cadena no está ajustada, aumenta la formación de ROS.

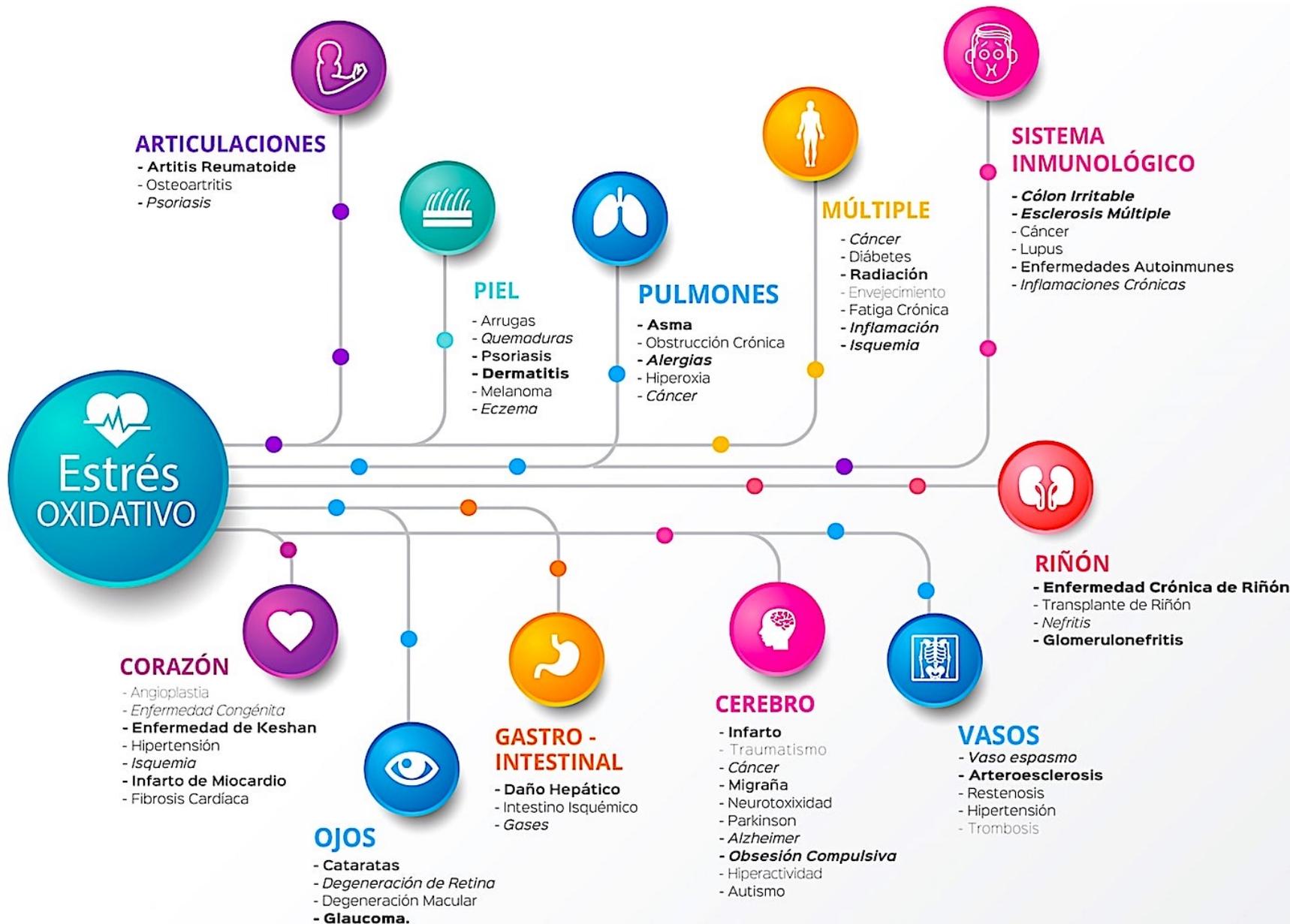
La formación de ROS se produce fundamentalmente en dos situaciones.

- 1.- Cuando las mitocondrias no están sintetizando ATP por falta de ADP o por falta de oxígeno (tejido en hipoxia).
- 2.- Cuando hay mucho NADH acumulado en la mitocondria.

Es decir, en estas dos situaciones hay más electrones disponibles para entrar en la cadena respiratoria de los que puede aceptar el oxígeno. Esta es una situación de estrés oxidativo.

Este estrés oxidativo desaparece cuando el suministro de dadores de electrones (fundamentalmente NADH) se corresponde con el suministro del último aceptor que es el oxígeno.

PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL ESTRÉS OXIDATIVO

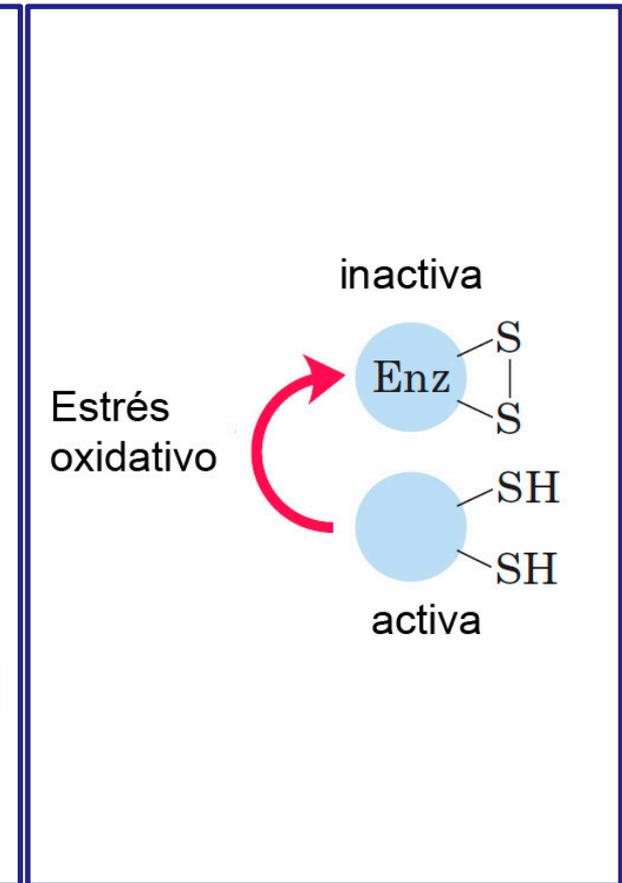
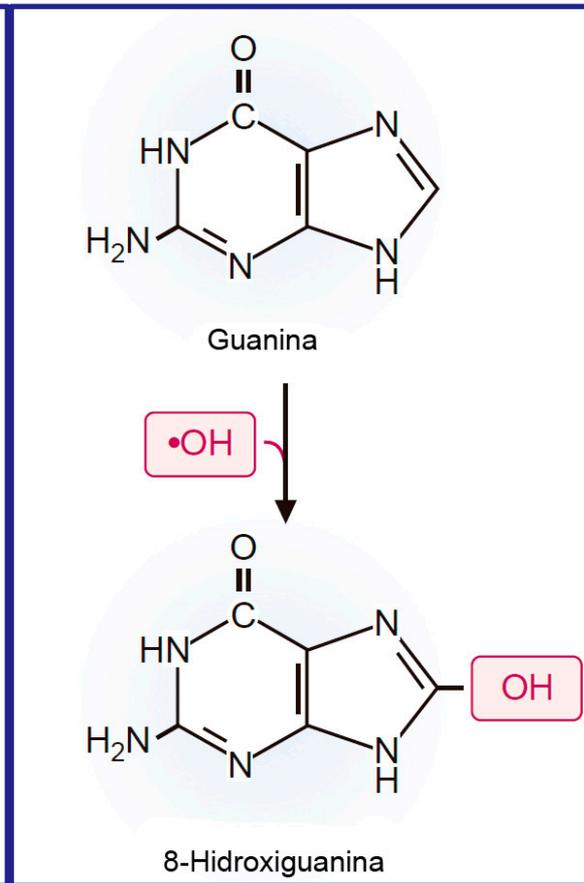
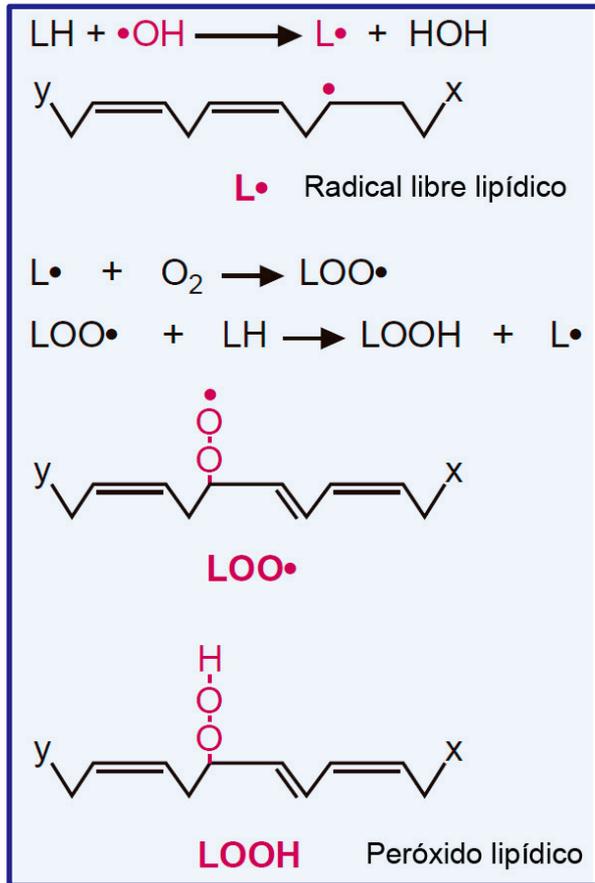


LAS ROS MODIFICAN LOS LÍPIDOS DE MEMBRANA, LAS BASES DE LOS ÁCIDOS NUCLEÍCOS Y LAS PROTEÍNAS

LÍPIDOS

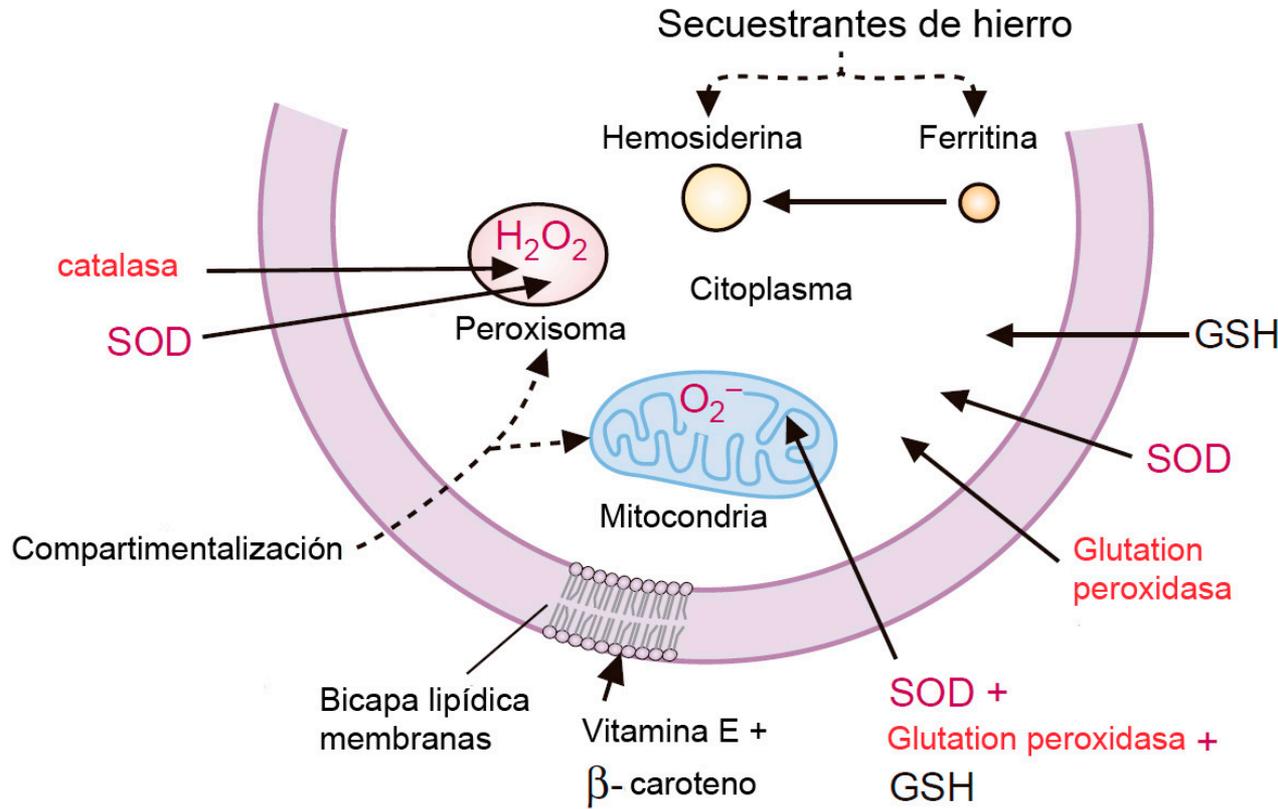
BASES NITROGENADAS

PROTEÍNAS



La peroxidación lipídica altera la estructura de las membranas, fenómeno especialmente crítico en el tejido nervioso debido a su dependencia de la integridad membranosa para la conducción del impulso nervioso. Las ROS también inducen la formación de 8-hidroxiguanina a partir de guanina en el ADN, favoreciendo mutaciones, y modifican proteínas al oxidar residuos de cisteína, pudiendo inactivar enzimas esenciales. Los ROS pueden modificar la estructura y por lo tanto, la actividad de los enzimas por ejemplo, reduciendo enlaces por puentes disulfuro.

MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE A LAS ROS



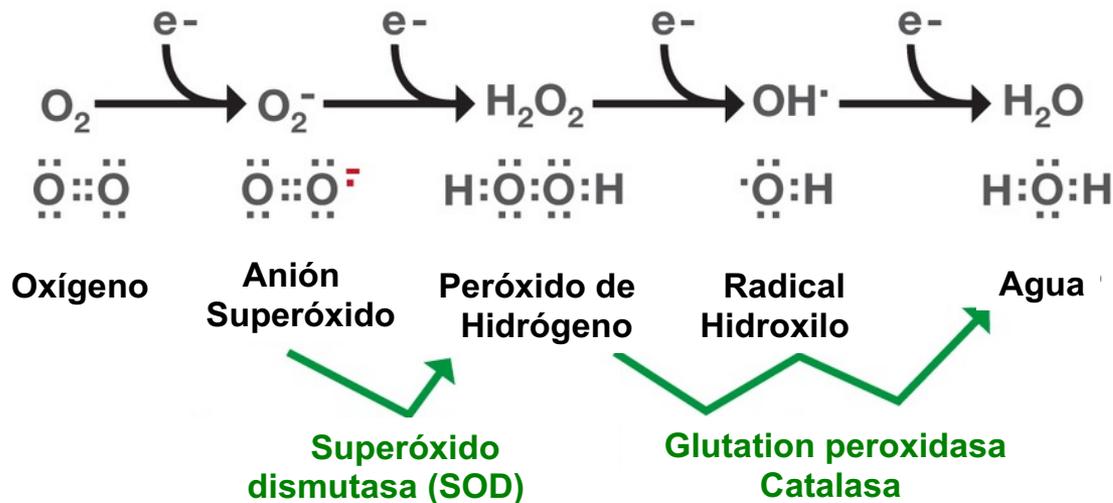
1. Compartimentalización
2. Secuestrantes de hierro
 - Ferritina
 - Hemosiderina

3. Enzimáticos
 - SOD
 - Glutacion peroxidasa
 - Catalasa

4. No enzimáticos
 - Dieta
 - Vitamina E
 - Acido ascórbico
 - Carotenoides
 - Flavonoides
 - Endógenos
 - Ácido úrico
 - Melatonina

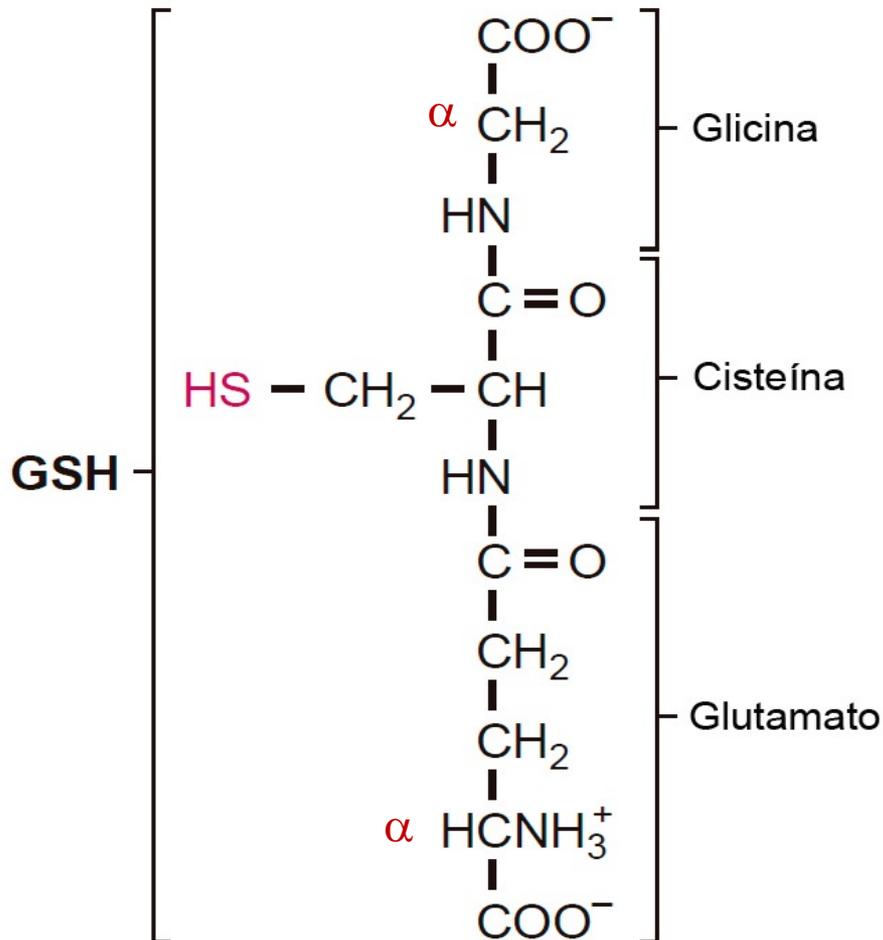
ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS)

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



Las especies reactivas de oxígeno (ROS) se forman a partir de la reducción parcial secuencial de la molécula de oxígeno (O_2). El oxígeno acepta electrones de forma progresiva, originando primero el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), luego el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y finalmente el radical hidroxilo ($\cdot OH$) antes de convertirse en agua (H_2O). Cada una de estas especies presenta diferente reactividad y potencial de daño celular. Sistemas enzimáticos como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutathion peroxidasa neutralizan estos intermediarios para limitar el estrés oxidativo y proteger la integridad celular

ESTRUCTURA DEL GLUTATIÓN (γ -glutamilcisteinilglicina)



EL GLUTATIÓN ES UNA DE LAS PRINCIPALES MOLÉCULAS ANTIOXIDANTES DEL ORGANISMO. El glutati3n es un TRIPEPTIDO, formado por una mol3cula de glut3mico, cisteina y glicina.

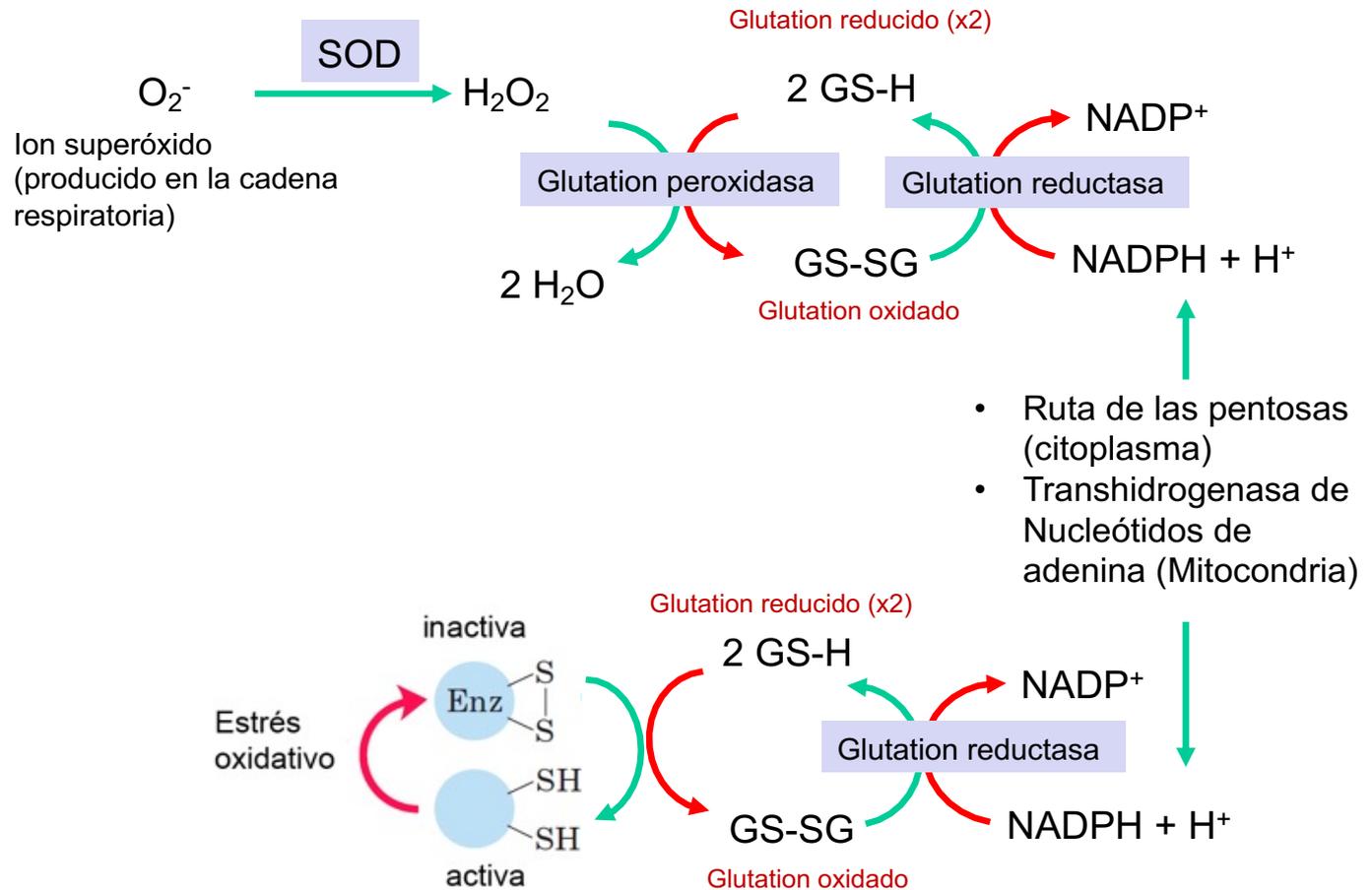
El carboxilo en γ del glutamato es el que forma el enlace pept3dico, dando lugar a la γ -glutamilcisteinilglicina que es el glutati3n. La sntesis de glutati3n sirve a la vez como un sistema de transporte de aa a trav3s de la membrana en algunos tejidos (intestino y ri3n3n). El glutati3n (GSH) es un trip3ptido compuesto por 3cido glut3mico, ciste3na y glicina, y constituye uno de los antioxidantes m3s abundantes e importantes de las c3lulas. Su estructura se caracteriza por un enlace pept3dico at3pico entre el grupo γ -carboxilo del glutamato y el grupo amino de la ciste3na. La actividad antioxidante del glutati3n reside principalmente en su grupo tiol (-SH) de la ciste3na, que act3a como un nucle3filo capaz de neutralizar especies reactivas de ox3geno (ROS) y radicales libres.

PAPEL ANTIOXIDANTE DEL GLUTATIÓN

Mecanismo de acción del glutatión. El GSH dona un electrón para reducir peróxidos, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), a agua. Esta reacción es catalizada por la glutatión peroxidasa, en la que el glutatión es oxidado formando glutatión disulfuro (GSSG).

Posteriormente, el glutatión disulfuro es reducido de nuevo a GSH por la acción de la glutatión reductasa, utilizando NADPH como donante de electrones, manteniendo así un elevado cociente GSH/GSSG

intracelular, esencial para la homeostasis redox

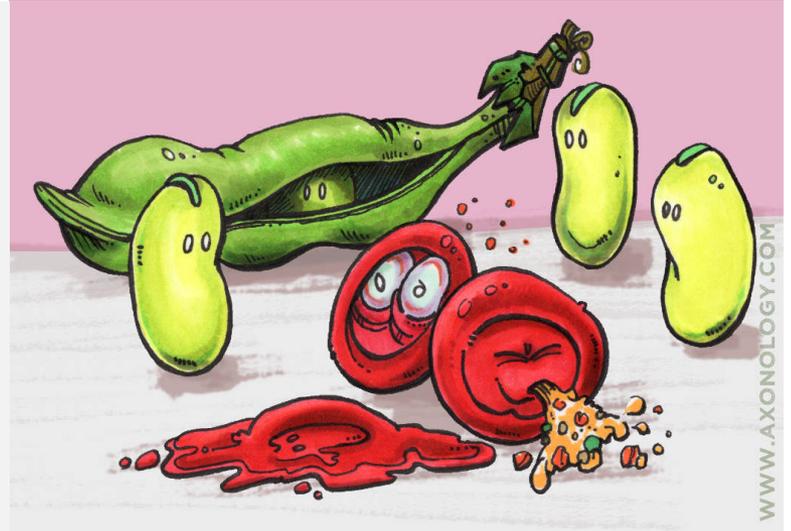


FAVISMO: Enfermedad asociada a un déficit de glutatión

“[El haba] se estima que embota los sentidos y también que infunde sueños, por lo cual la doctrina de Pitágoras condena su consumo; según otros, porque en el haba están las almas de los muertos. “ Plinio el Viejo [Historia natural. XVIII. 117 – 122]

El **favismo** es una enfermedad caracterizada por una crisis hemolítica aguda (destrucción rápida de glóbulos rojos) que ocurre tras la ingestión de habas (*Vicia faba*) o exposición a ciertos medicamentos u otros agentes oxidantes.

Esta condición es causada por un déficit de la enzima **glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)**. Las habas contienen compuestos que pueden inducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (vicina y convicina)



Causas metabólicas:

Déficit de G6PD: enzima clave en la vía de las pentosas fosfato, que genera **NADPH** en las células, especialmente en los glóbulos rojos.

El NADPH es esencial para mantener el **glutatión** en su forma reducida (GSH), lo cual es necesario para neutralizar las especies reactivas de oxígeno (ROS).

Efecto de los oxidantes: En individuos con déficit de G6PD, los glóbulos rojos son incapaces de neutralizar los peróxidos y otros oxidantes presentes en las habas o provocados por ciertos fármacos. Esto provoca daño oxidativo a la membrana celular, lo que resulta en **hemólisis** (ruptura de los glóbulos rojos).