

¿Cómo se aprovecha la energía de los e^- para la fosforilación oxidativa?

1

Teoría Quimiosmótica

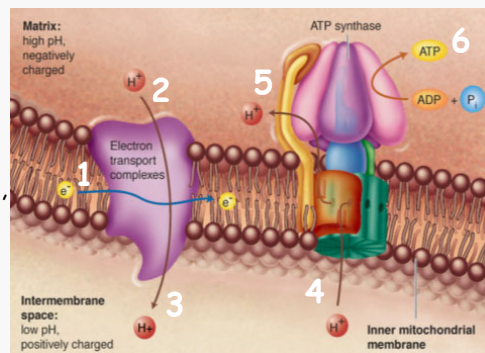
• Propuesta por Peter Mitchell en los años 60 (Premio Nobel 1978)

• **Teoría Quimiosmótica:**

Un gradiente de concentración de H^+ sirve como almacén de energía que dirige la formación de ATP: la **fuerza protonmotriz**

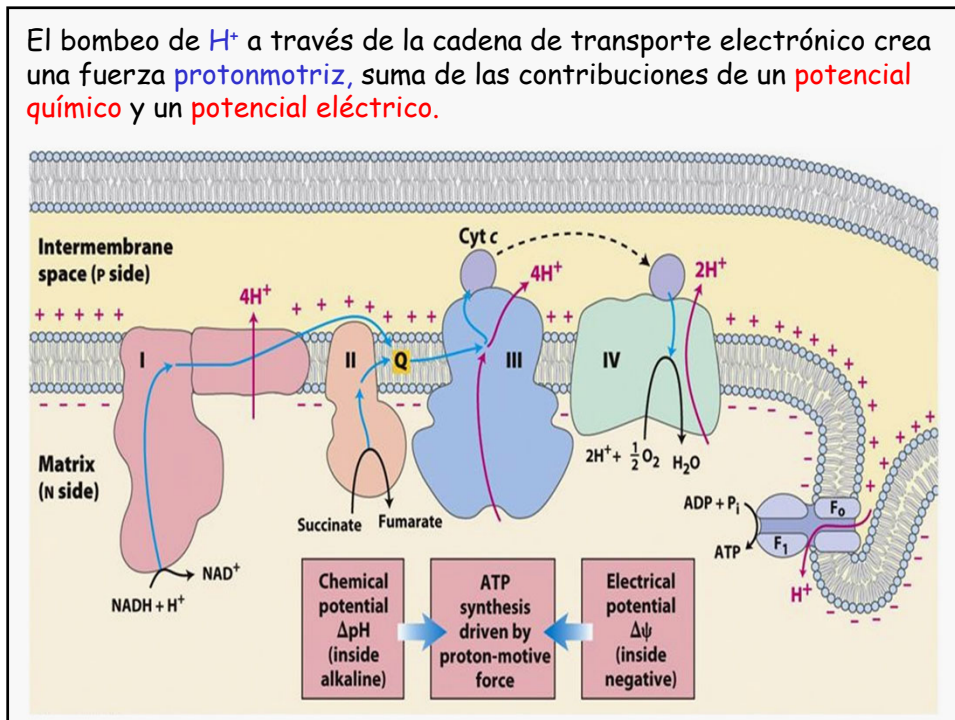
• La **fuerza protonmotriz** (Δp) es la energía almacenada en el gradiente de concentración de H^+

• Los H^+ , que son translocados al espacio intermembrana mitocondrial por la cadena de transporte electrónico, regresan al interior de la matriz mitocondrial vía ATP sintasa (1 → 6)



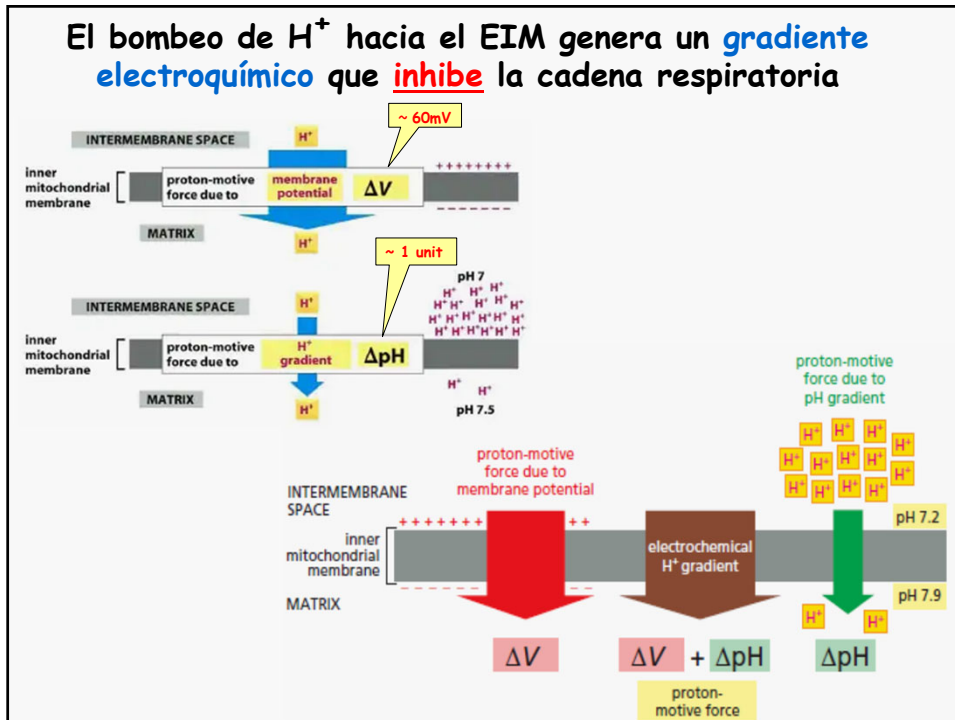
2

El bombeo de H^+ a través de la cadena de transporte electrónico crea una fuerza **protonmotriz**, suma de las contribuciones de un **potencial químico** y un **potencial eléctrico**.

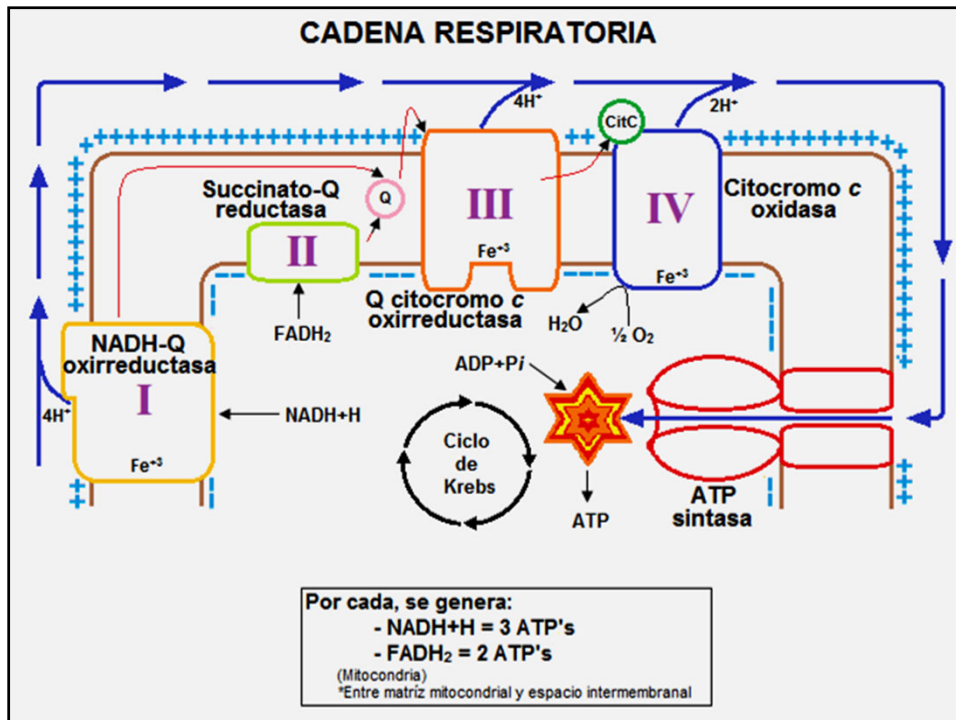


3

El bombeo de H^+ hacia el EIM genera un **gradiente electroquímico** que **inhibe** la cadena respiratoria



4



5

Mitocondrias

Estructura
Función (síntesis de ATP)

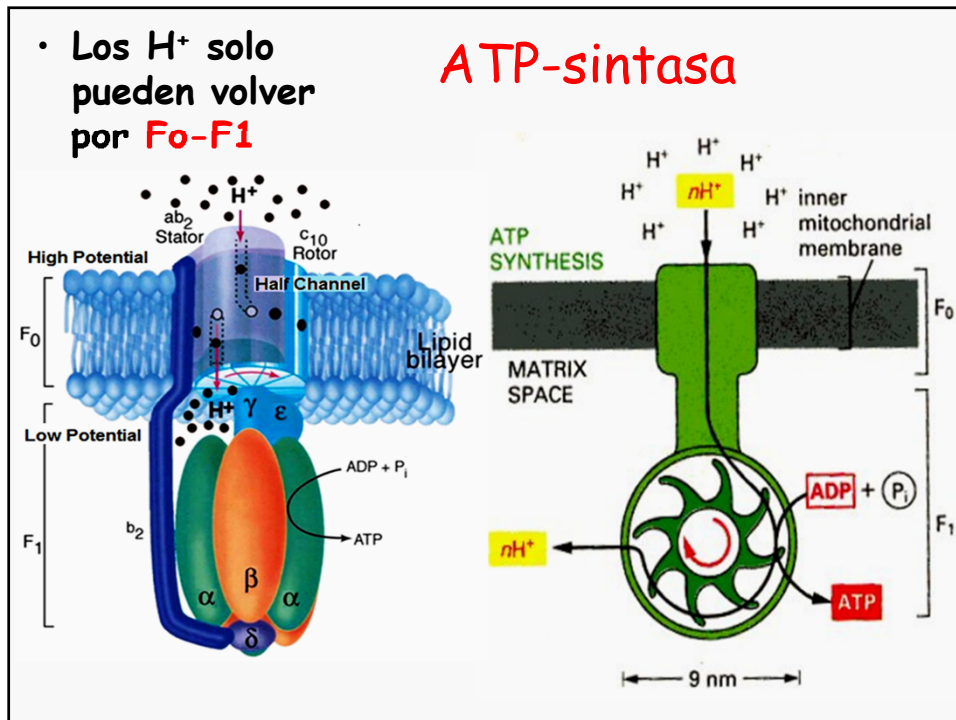
Cadena respiratoria

Síntesis de ATP: ATP sintasa

6

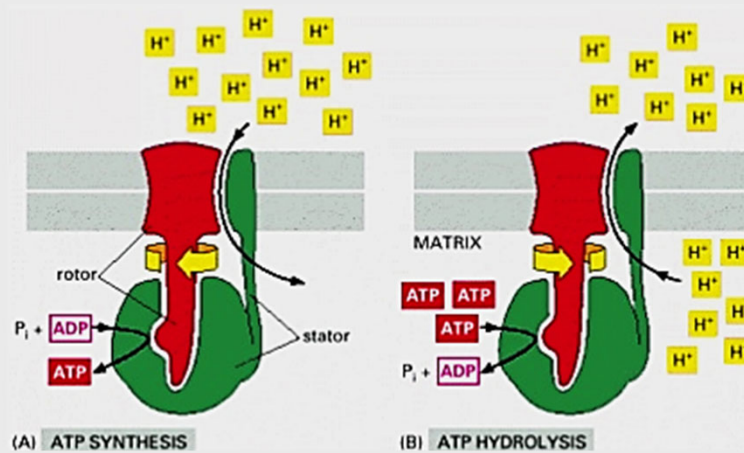
- Los H^+ solo pueden volver por **F_o-F₁**

ATP-sintasa



7

La ATP sintasa es un elemento acoplador reversible



Bombear H^+ en contra gradiente electroquímico mediante la hidrólisis del ATP

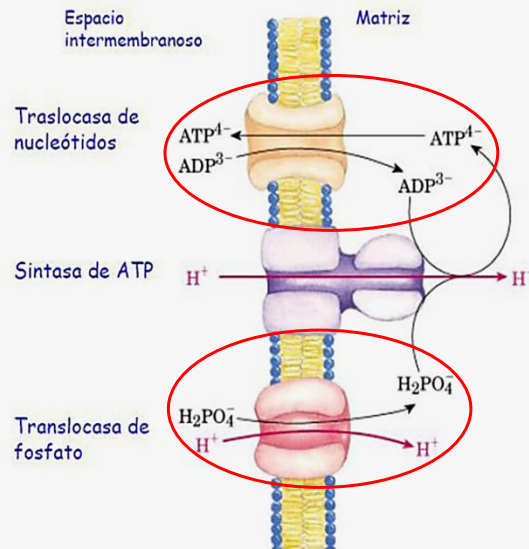
8

Translocasa ADP-ATP y Transportador de Pi

El ATP sintetizado en el interior mitocondrial debe de exportarse al citoplasma para cumplir allí con las necesidades propias

- Esto se hace con un sistema antiporte: 1 ATP sale y 1ADP entra a re fosforilarse

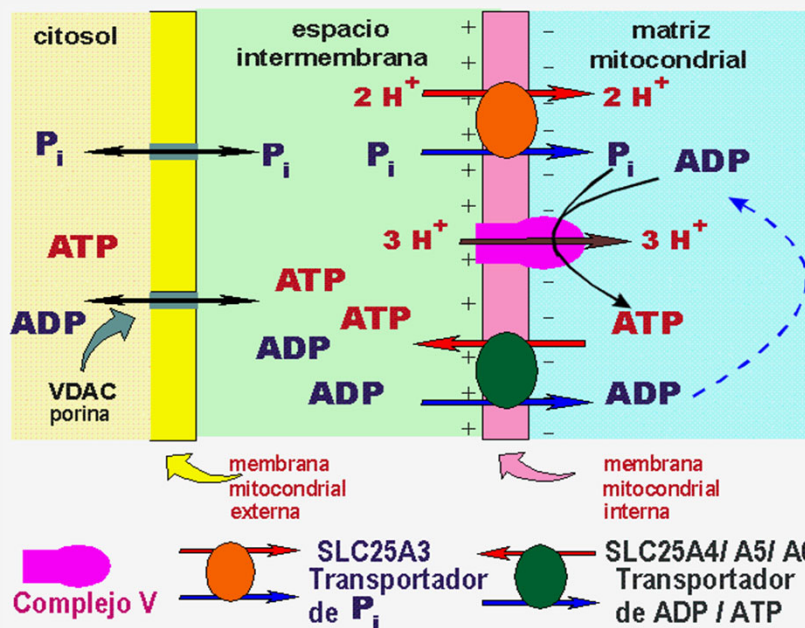
- Hay otro sistema simporte que importa Pi y H⁺



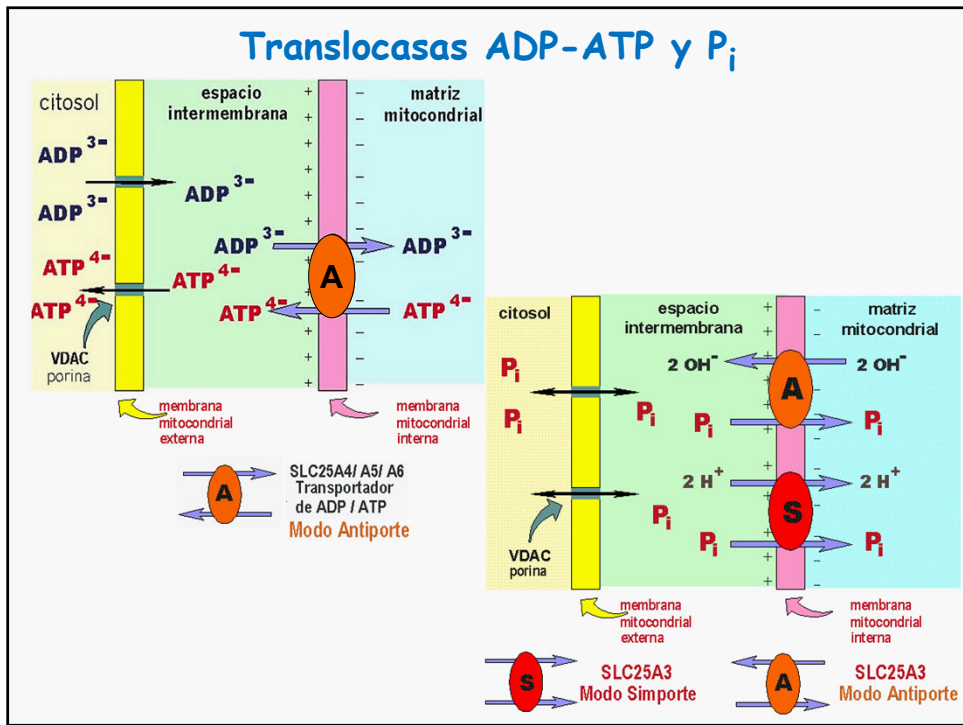
La energía del gradiente de protones se utiliza también para el transporte

9

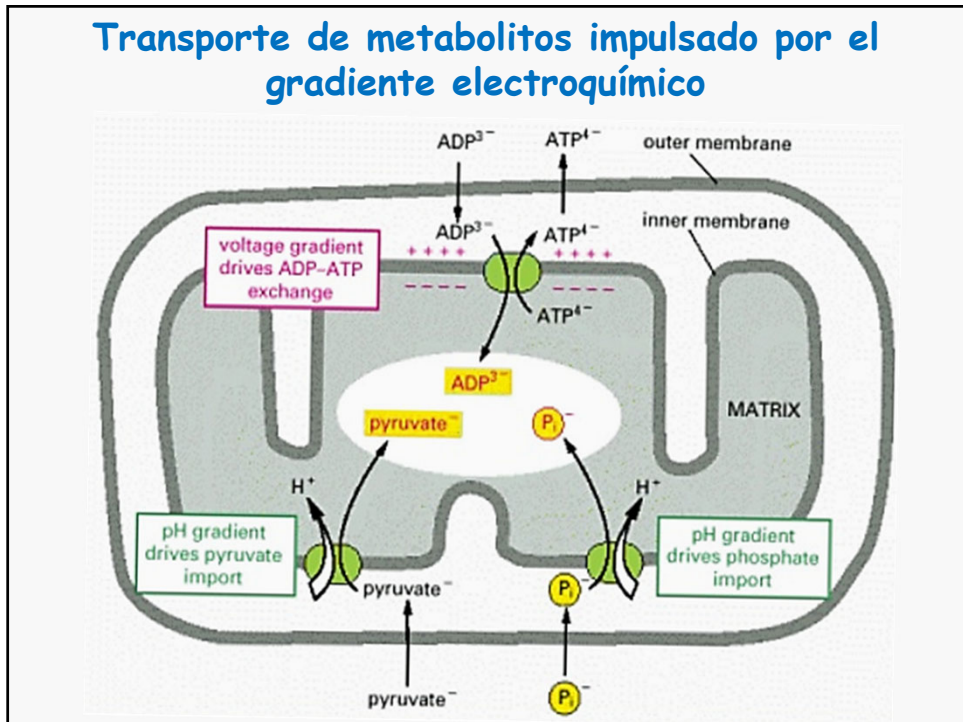
Transportadores de ADP-ATP y de Pi



10

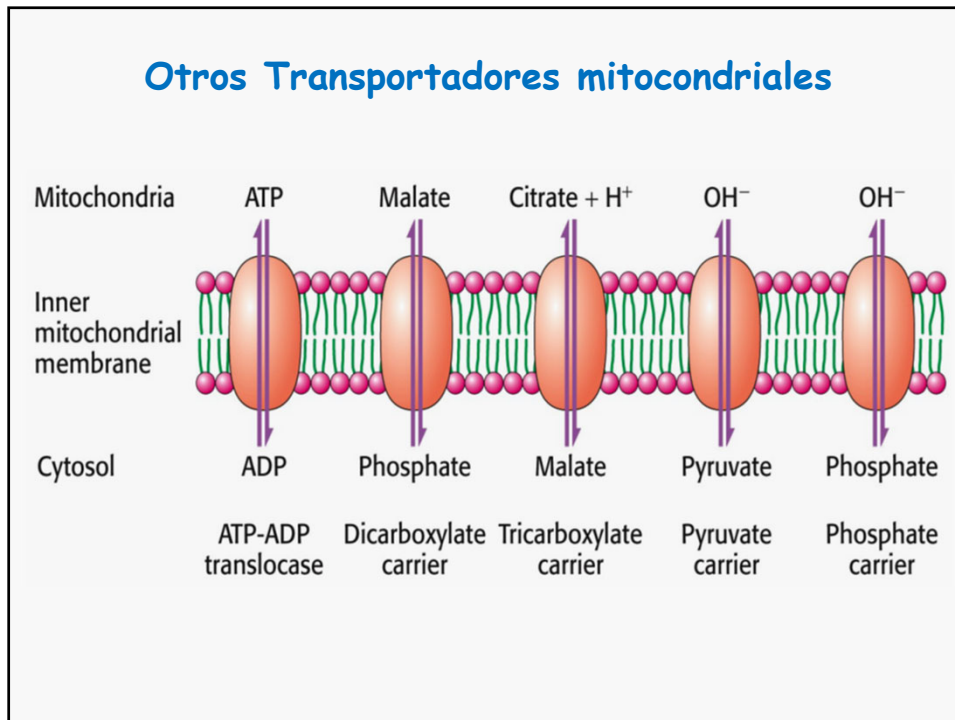


11



12

Otros Transportadores mitocondriales

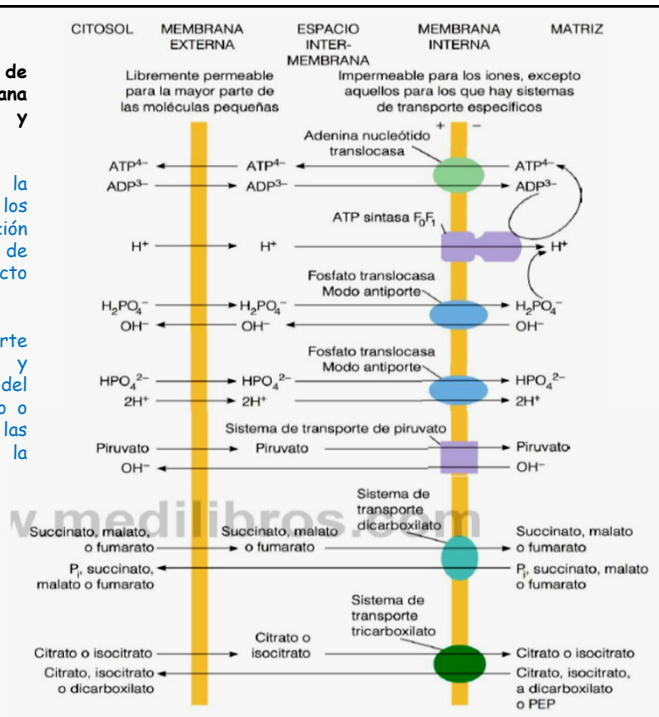


13

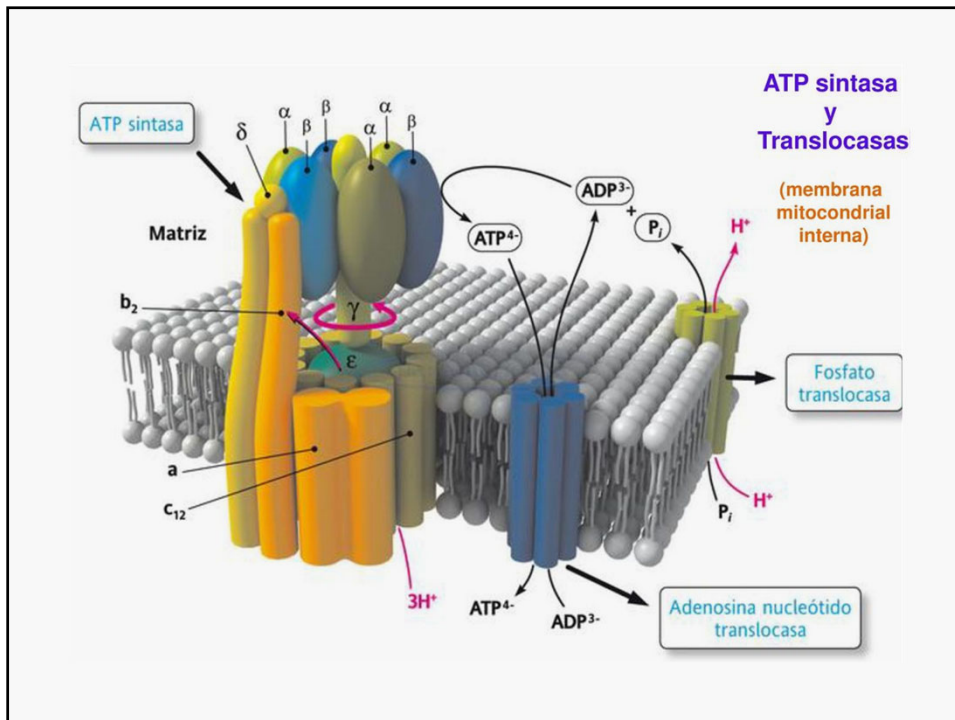
Principales sistemas de transporte de la membrana interna para los sustratos y productos de la respiración.

El transportador ADP/ATP y la fosfato translocasa desplazan los sustratos de la fosforilación oxidativa (ADP y P_i) al interior de la mitocondria, y el producto (ATP) al exterior.

Otros sistemas de transporte desplazan los sustratos y productos de la oxidación del ciclo del ácido cítrico dentro o fuera de la matriz, según las necesidades metabólicas de la célula.



14



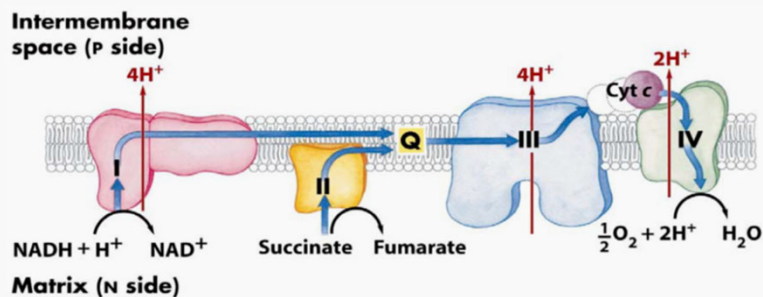
15

Rendimiento neto de la fosforilación oxidativa

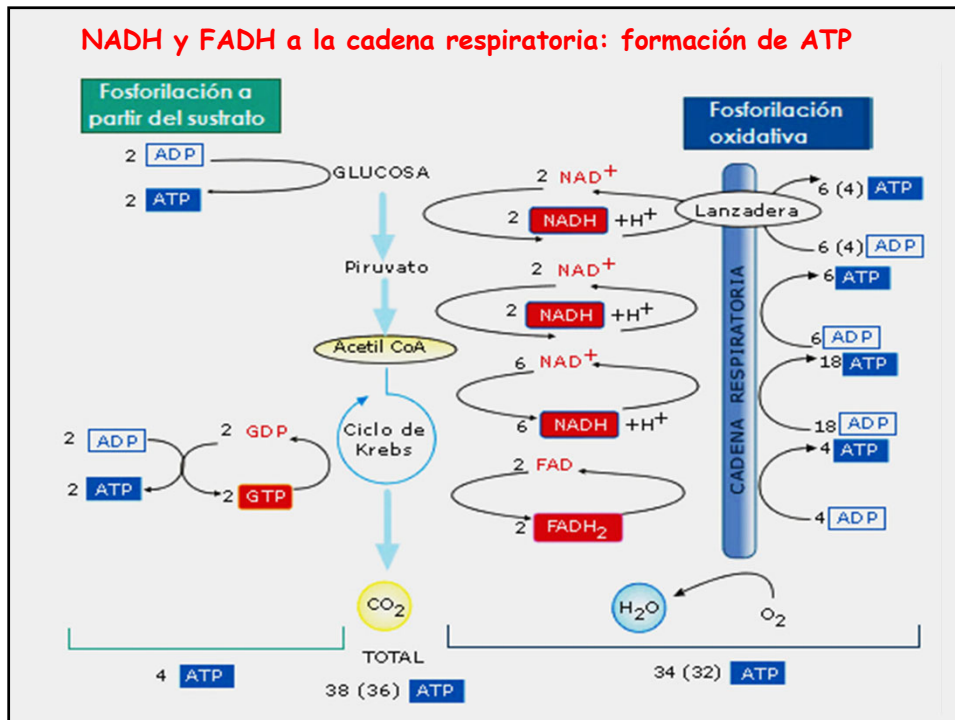
- ATP sintasa requiere la translocación de $3H^+$ por cada ATP que produce
- el transporte al citosol de P_i , ADP and ATP requiere $1H^+$
- Rendimiento neto: $4H^+$ transportados por cada ATP sintetizado

Para NADH: $10 H^+$ bombeados
 $(10 H^+ / 4 H^+) = 2.5 \text{ ATP} \approx 3 \text{ ATP}$

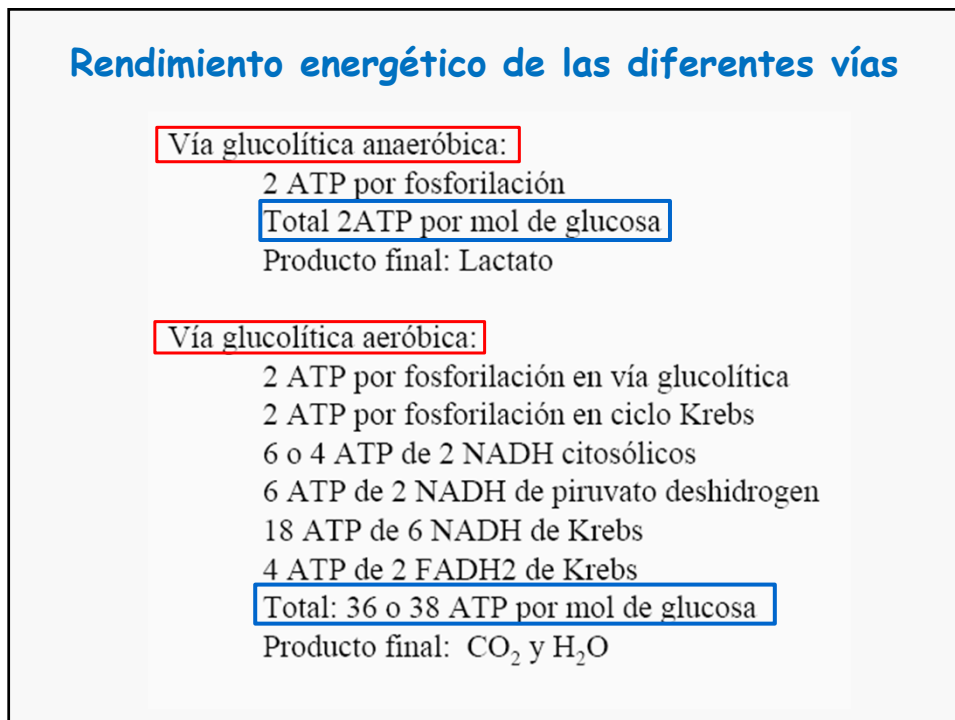
Para $FADH_2$: $6 H^+$ bombeados
 $(6 H^+ / 4 H^+) = 1.5 \text{ ATP} \approx 2 \text{ ATP}$



16



17



18

Rendimiento energético de las diferentes vías

Beta Oxidación de ácidos grasos (ejemplo, C16, palmitato)

14 ATP de 7 FADH₂ (7 ciclos de beta oxidación)

21 ATP de 7 NADH (7 ciclos de beta oxidación)

96 ATP de 8 Acetil-CoA producidos y oxidados en Krebs

8*(3 NADH, 1FADH₂, 1ATP)

Menos 2 ATP para la activación de palmitato a palmitoil-CoA

Total de 129 ATP por mol de palmitato.

Producto final: CO₂ + H₂O

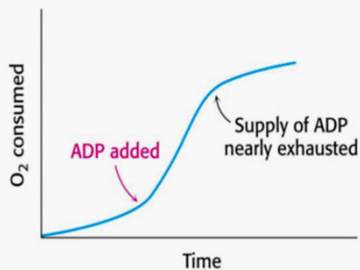
19

Moléculas que afectan a las funciones mitocondriales

20

Control integrado de la síntesis de ATP

- **Transporte electrónico** y **síntesis de ATP**: los e^- no suelen desplazarse por la cadena hasta el O_2 , a menos que al mismo tiempo ADP se fosforile para formar ATP
- El factor más importante que determinar la **velocidad de la fosforilación oxidativa** es el **nivel de ADP**



- La velocidad de **consumo de O₂** por las mitocondrias **↑** cuando se añade **ADP** y recupera su **valor inicial** cuando este ADP añadido se **convierte en ATP**: **Control Respiratorio** o **control por medio del aceptor**.

- Significado fisiológico: el nivel de **ADP ↑** cuando **se consume ATP**. Solo se realizara **transporte electrónico** hacia el O_2 cuando **se necesite sintetizar ATP**

La relación ATP/ADP controla la producción de energía celular

21

AGENTES QUE AFECTAN EL METABOLISMO AEROBICO

- ➔ **INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE ELECTRONES (CADENA RESPIRATORIA)**
- ➔ **INHIBIDORES DE LA ATP SINTASA**
- ➔ **DESACOPLANTES**
- ➔ **INHIBIDORES DE ATP-ADP TRANSLOCASA**

"De la relación ATP/ADP se decide hacia donde se va a dirigir el metabolismo"

22

RESPIRACION

ACTIVADORES

- ADP
- Piruvato
- O_2
- NADH / FADH₂

INHIBIDORES

- ATP
- ΔH^+
- inhibidores del T-ADP/ATP
- Inhibidores de la cadena respiratoria
- NAD⁺/ FAD

"De la relación ATP/ADP se decide hacia donde se va a dirigir el metabolismo"

23

FOSFORILACION OXIDATIVA

ACTIVADORES

- ADP y Pi
- ΔH^+
- NADH y FADH₂
- Sustratos

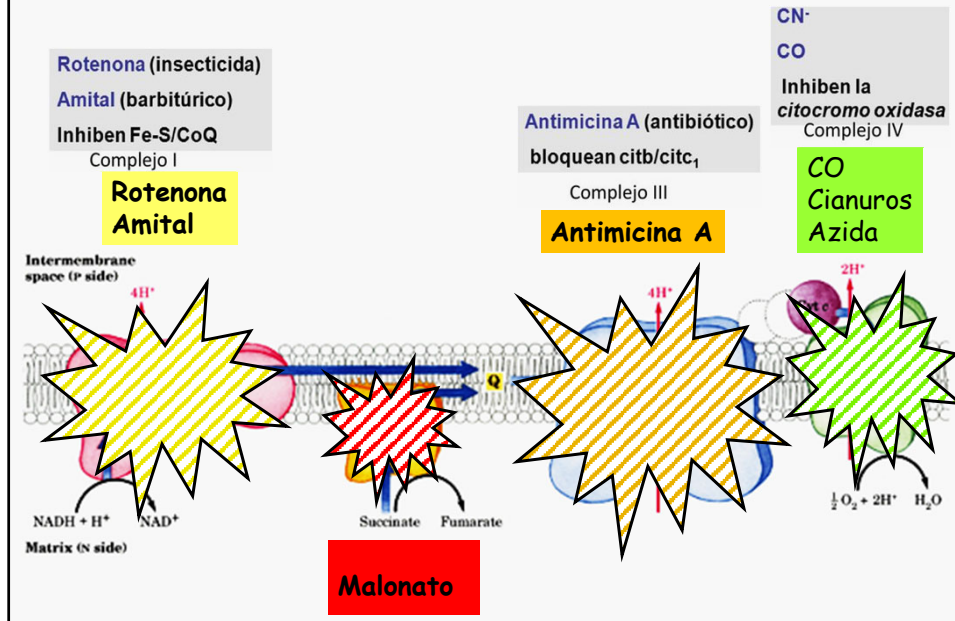
INHIBIDORES

- ATP
- Ca²⁺
- Inhibidores de la cadena respiratoria
- Oligomicina
- Desacoplantes
- NAD⁺/ FAD

"De la relación ATP/ADP se decide hacia donde se va a dirigir el metabolismo"

24

Moléculas que afectan la cadena respiratoria



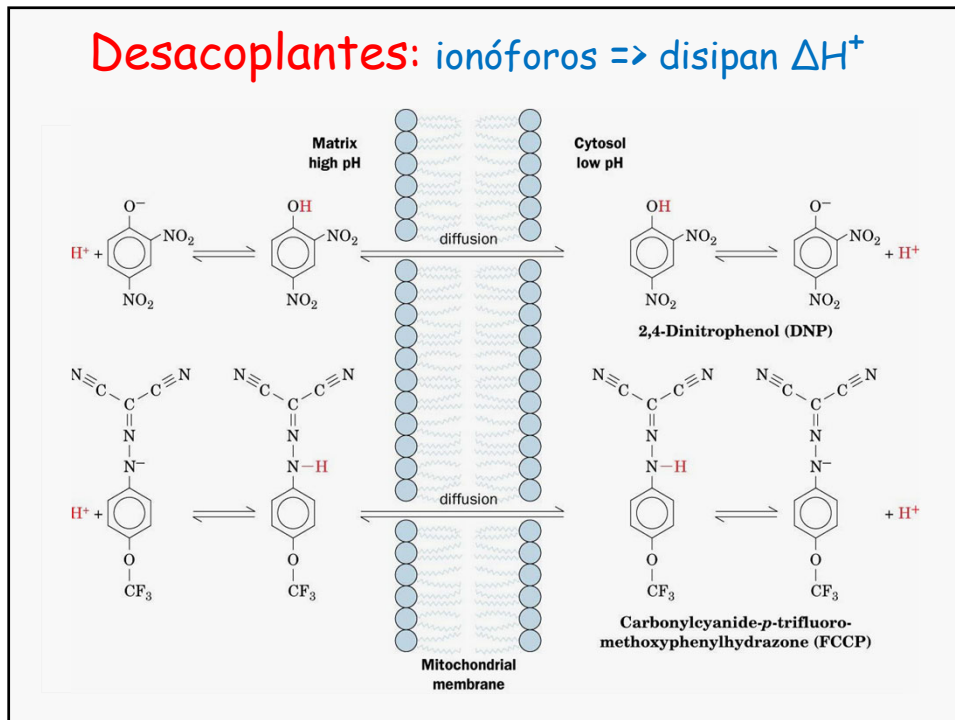
25

Inhibidores y desacoplantes...

Complejo	Inhibidor	Mecanismo de acción
Complejo I	Rotenona Amital Piericidina A	Impiden la transferencia electrónica desde un centro Fe-S a la ubiquinona
Complejo II	Malonato	Inhibidor competitivo de la succinato deshidrogenasa
Complejo III	Antimicina A	Bloquea la transferencia electrónica desde el citocromo b al citocromo c_1
Complejo IV	Cianuro Azida de sodio	Inhiben la citocromo oxidasa
ATP sintasa	Oligomicina	Inhiben la F_0 y CF_0

26

Desacoplantes: ionóforos => disipan ΔH^+



27

Transporte de iones distintos del H⁺: fosforilación oxidativa?

Valinomicina:

- ionóforo liposoluble,
- forma un complejo específico con K⁺,
- difunde por la membrana (= DNP protonado),
- reduce el **componente $\Delta\psi$** (potencial de membrana) de la fpm
- sin efecto directo sobre el ΔpH .

Nigericina:

- antiporte K⁺/H⁺, introduce H⁺ y saca K⁺,
- disipa el **componente pH** de la fpm,
- con un efecto escaso sobre $\Delta\psi$.

Individuamente ambos antibióticos son ineficaces como desacoplantes de la fosforilación oxidativa, en combinación provocan el colapso de ambos elementos de la fpm → inhiben eficazmente la síntesis de ATP..

28

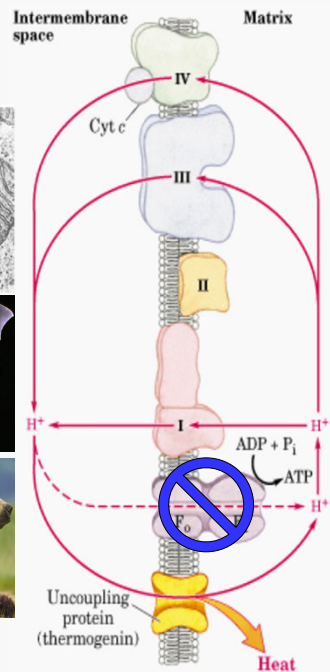
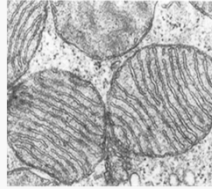
Mitocondrias Grasa Parda:

Termogenina (desacoplante natural)

- Desacoplamiento de la Cadena de transporte electrónica para generar calor.

- Las mitocondrias del **tejido adiposo** pardo poseen grandes cantidades del termogenina.

- Se activa en presencia de AG generados de TG



29

Oxidaciones mitocondriales alternativas en plantas

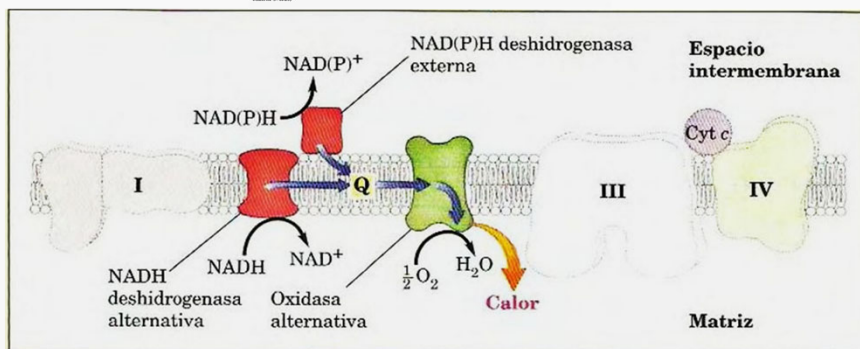
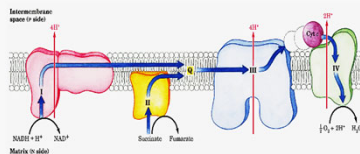


FIGURA 2 Transportadores de electrones de la membrana interna de las mitocondrias de plantas. Los electrones pueden fluir a través de los Complejos I, III y IV, al igual que en las mitocondrias de animales, o a través de transportadores alternativos específicos de plantas mediante las vías mostradas con flechas azules.

Lehninger, A.L., Nelson, D., Cox M. "Principios de Bioquímica", 2006

30

Cadena de transporte electrónica alternativa en plantas: Papel Fisiológico

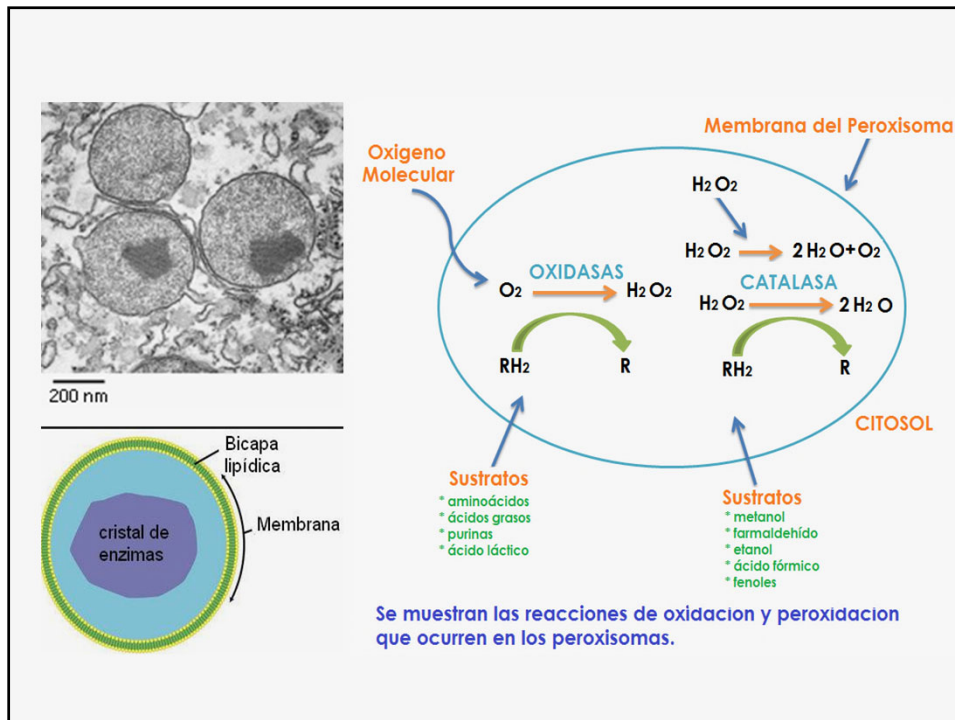
- Producción de calor en algunas especies vegetales como por ej. *Araceae* especies en un etapa anterior a la polinización para producción de compuestos aromáticos que atraen a los polinizadores.
- Es activa durante períodos de altas velocidades de oxidación de sustratos para evitar la producción de radicales libres. (Esqueletos carbonados C.Krebs)
- Es activa en situaciones de estrés (sequia, temperaturas extremas, tóxicos presentes en el suelo, falta de Pi, patógenos) (en estas situaciones disminuye la velocidad de la cadena respiratoria normal)

31

Peroxisomas

- Presentes en todas las células eucariotas
- Abundantes en el hígado: **DESINTOXICACION**. También en **SN, piel y riñón**
- Biogénesis: a) por crecimiento y división de los preexistentes, y b) por generación a partir del RE y de las mitocondrias.
- Degradan el H_2O_2 , etanol y ácidos grasos

32

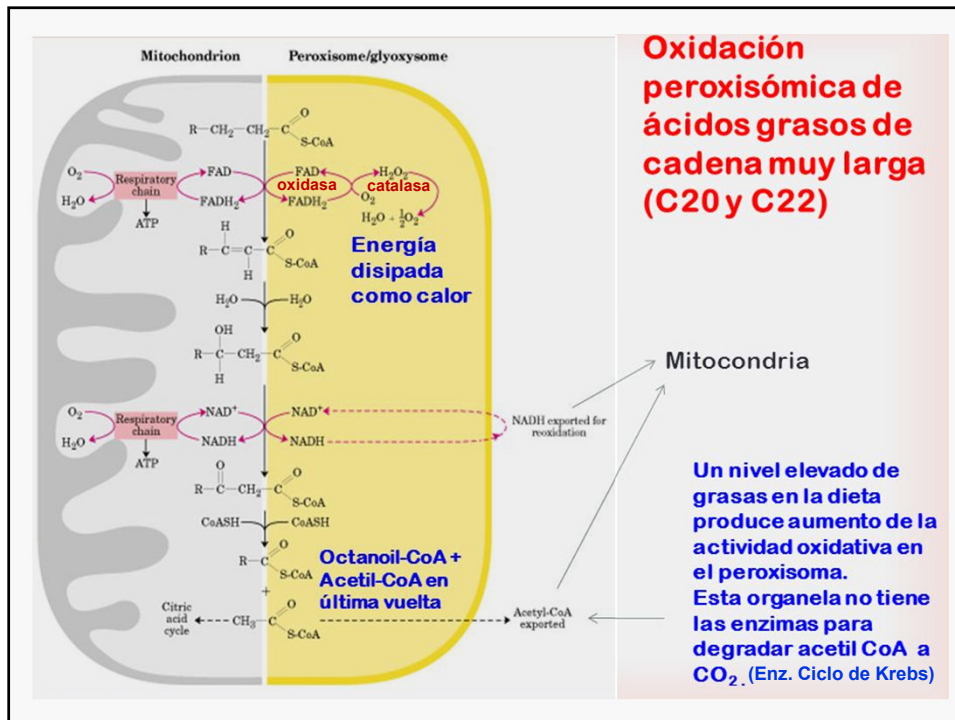


33

Oxidación de ácidos grasos en peroxisomas

- Contienen **enzimas similares** (no idénticas) a las de β -oxidación en mitocondrias.
- Oxidan **parcialmente** los ácidos grasos de cadena más larga [Ác. hexanoico, (26:0), AG ramificados]
- La principal diferencia con la β -oxidación es que el $FADH_2$ y $NADH$ son consumidos para la **producción de H_2O_2**

34



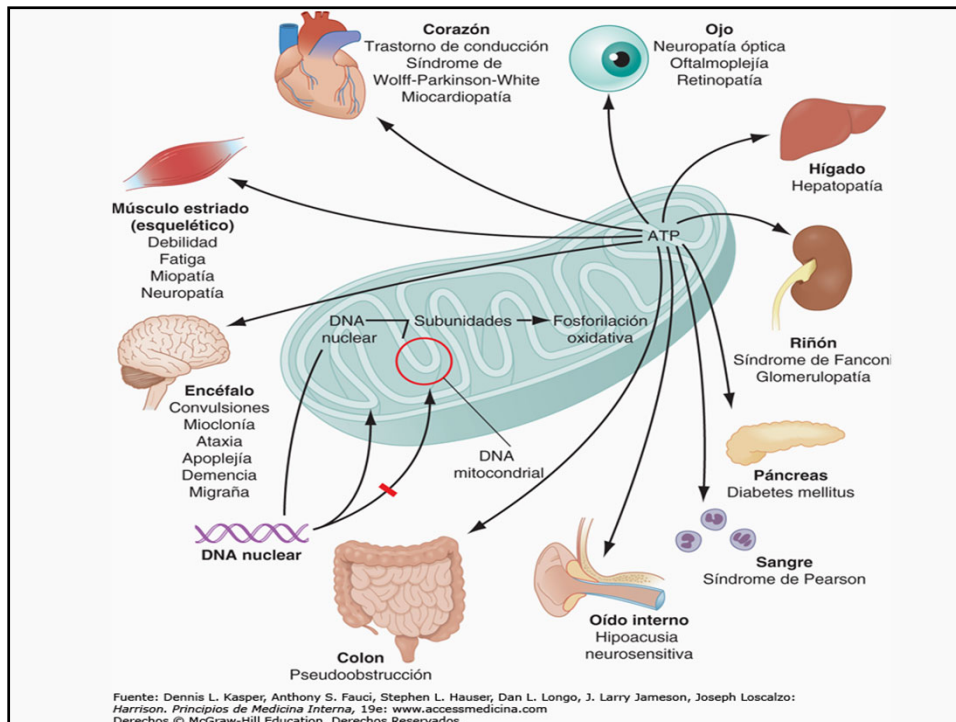
35

Enfermedades mitocondriales

- Clásicas, con mutaciones identificadas:
 - **MELAS** (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios stroke-like)
 - **MERFF** (epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas)
 - **NARP** (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa)
 - **Kearns-Sayre**
 - Síndrome de **Leigh**
- Rol del DNA nuclear en enfermedades mitocondriales
 - Mayor parte de los genes son nucleares (1500 aprox.)
 - Revisión enfocada en alteraciones de cadena respiratoria en contexto de neurología clínica y efectos multisistémicos
- **Alteración genética** de la **mitocondria** (origen materno), también por **alteración genética** en el **núcleo** de la célula (materno y paterno).
- La mitocondria no funciona bien, **errores innatos del metabolismo**, la célula **no tiene suficiente energía** para trabajar y **enferma**.

La alteración de material genético de la mitocondria causa enfermedad.

36



37

<https://www.youtube.com/watch?v=rdF3mnyS1p0>

<https://www.youtube.com/watch?v=vkYEEYjintqU>

<https://www.youtube.com/watch?v=At16hpHSE4c>

<https://www.youtube.com/watch?v=6W-7FG9KlpA>

https://www.youtube.com/watch?v=CN2XOe_c0iM

https://www.youtube.com/watch?v=b_cp8MsnZFA

<https://youtu.be/XEXe9cAewUs>

38