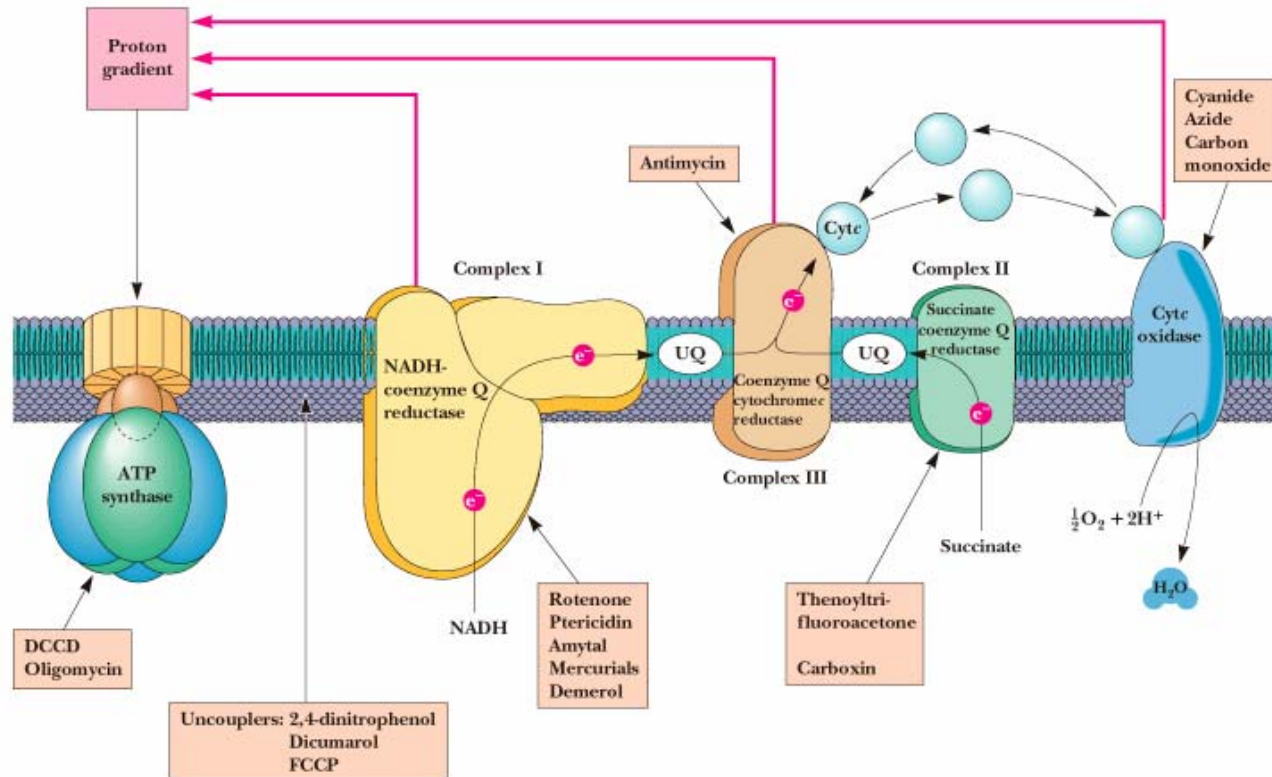
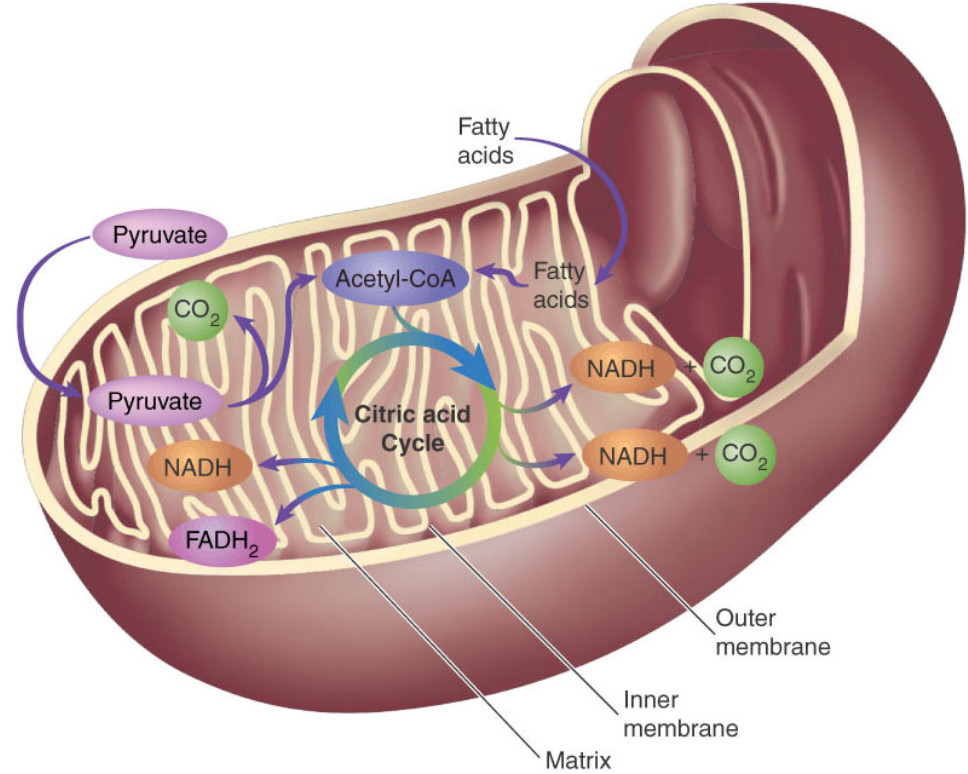
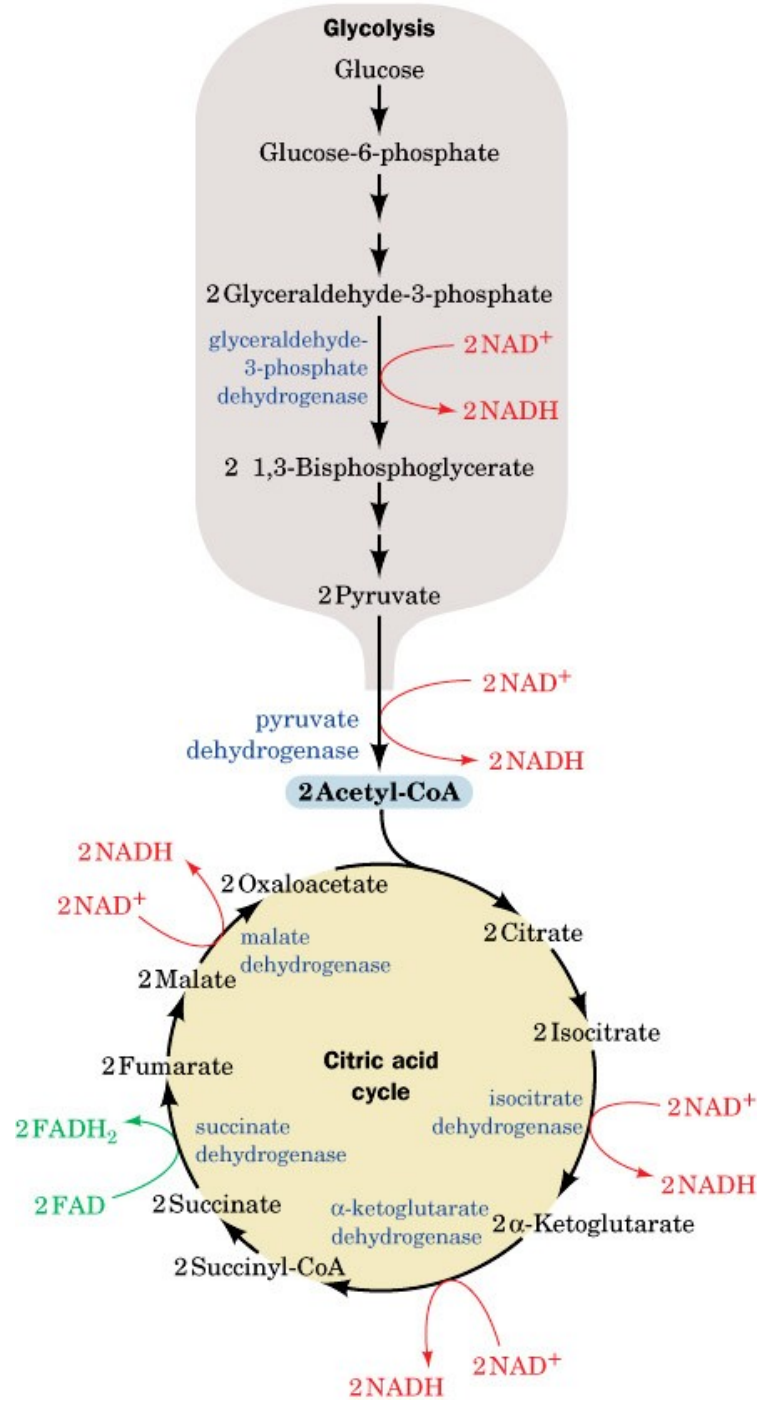


Transporte electrónico y Fosforilación oxidativa

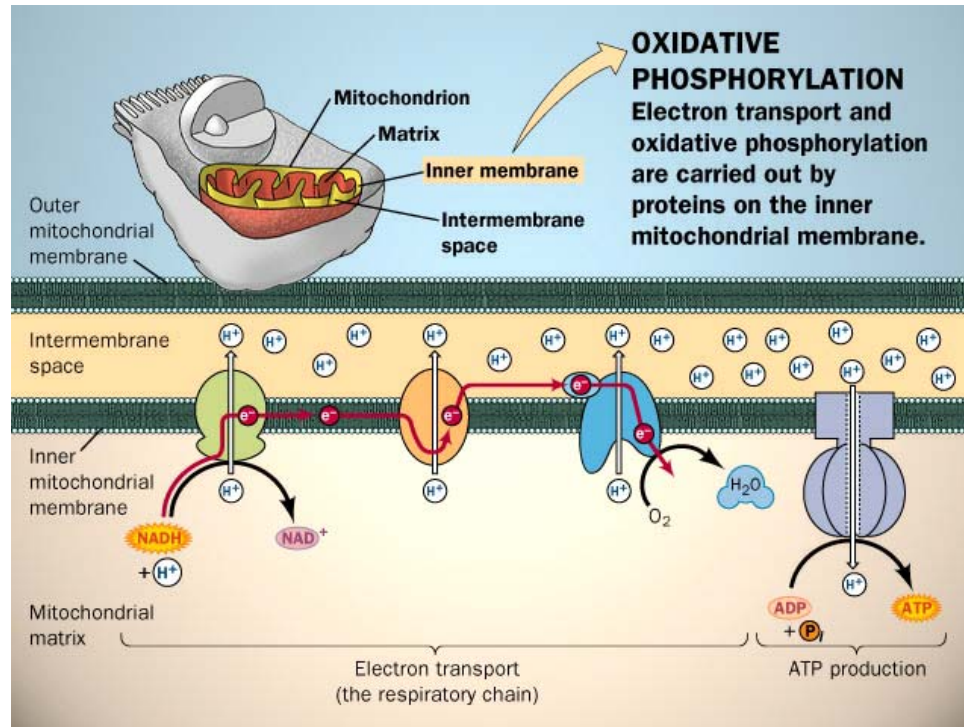
Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 21.30





- **NADH** y **FADH₂** formados durante la glicolisis; degradación de ácidos grasos y aminoácidos y el ciclo del ácido cítrico contienen electrones de alta energía.
- La **fosforilación oxidativa** es el proceso mediante el cual se oxidan estas moléculas transfiriendo sus electrones al O₂ y la energía resultante es aprovechada en forma de síntesis de ATP.
- Tiene lugar en la mitocondria

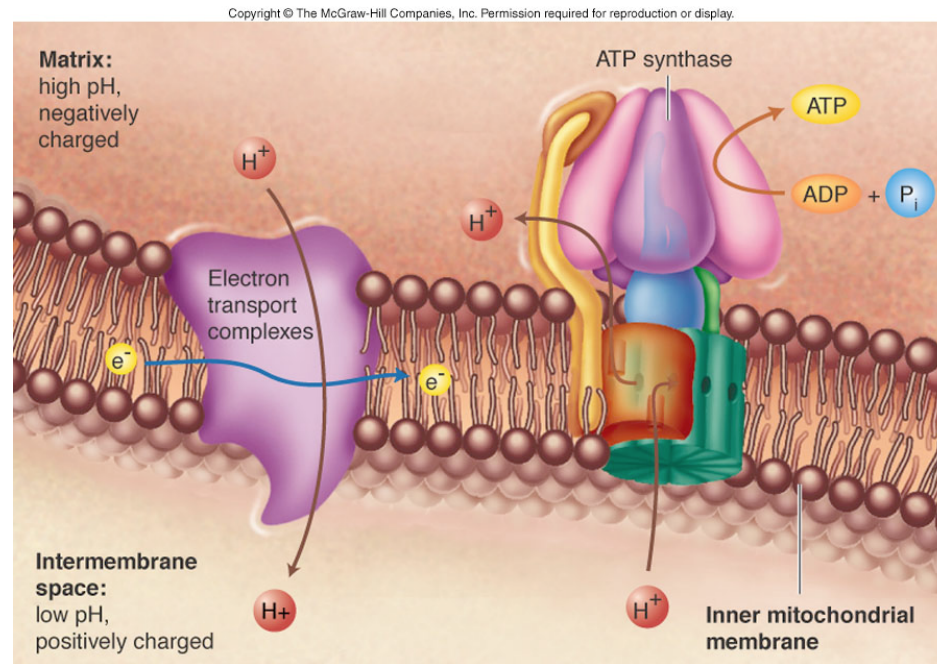
- La **fosforilación oxidativa** es simple en cuanto a concepto, pero compleja en cuanto al mecanismo



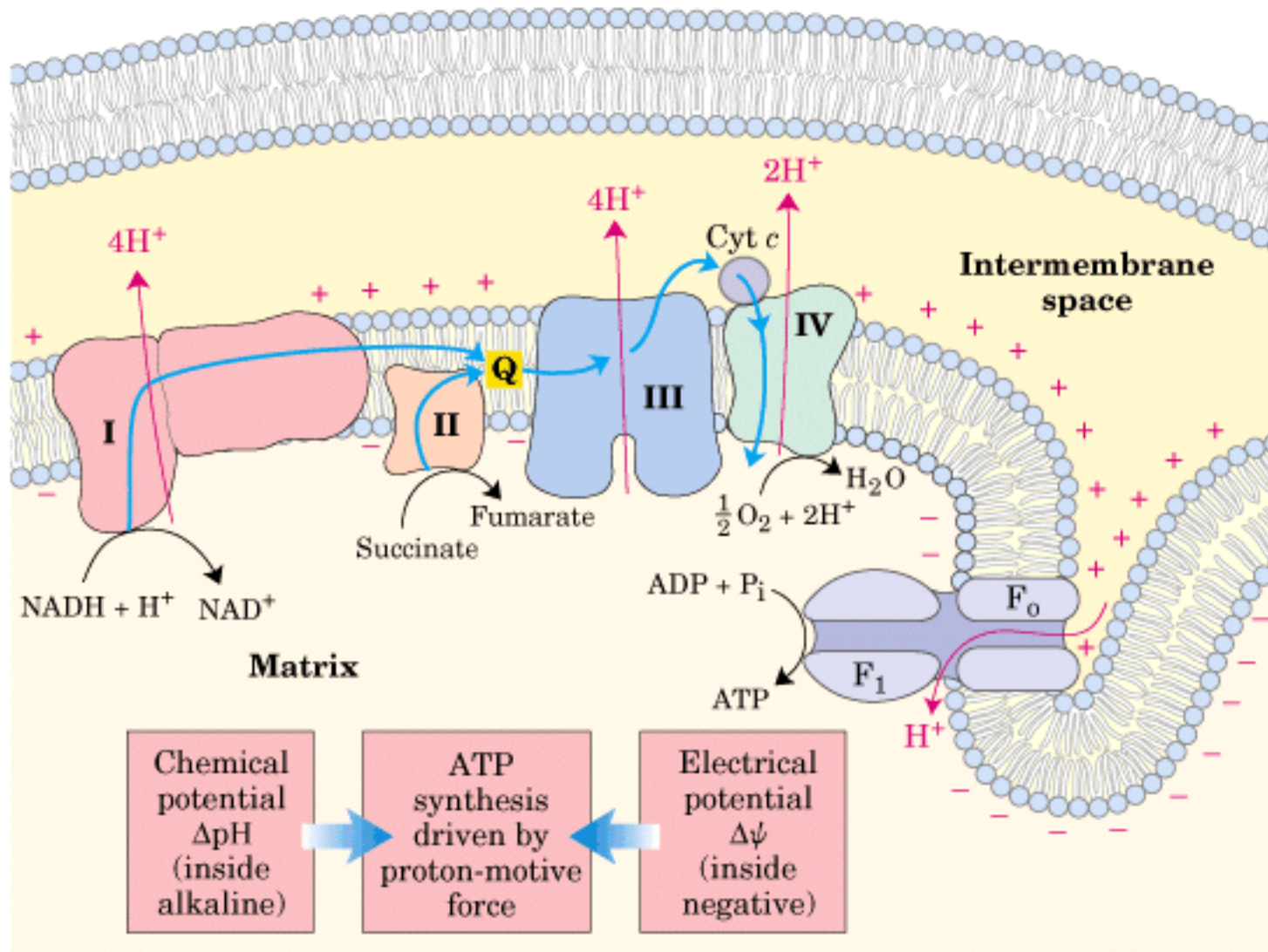
- (1) **Cadena de transporte electronica** Conjunto de complejos enzimáticos embebidos en la membrana mitocondrial que oxidan NADH y FADH_2 generándose un gradiente de protones
- (2) **ATP sintasa** aprovecha la energía del gradiente de protones para producir ATP

Teoría Quimiosmótica

- Propuesta por Peter Mitchell en los años 60 (Premio Nobel 1978)
- **Teoría Quimiosmótica:**
Un gradiente de concentración de protones 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 protones
- Los protones que son translocados al espacio intermembrana mitocondrial por la cadena de transporte electrónico regresan al interior de la matriz mitocondrial via ATP sintasa



- El bombeo de protones a través de la cadena de transporte electrónico crea una fuerza **protonmotriz** suma de las contribuciones de un potencial químico y un potencial eléctrico.



Variación de la energía libre debida al bombeo de protones

1. Contribución química

$$\Delta G_{\text{chem}} = nRT \ln ([\text{H}^+]_{\text{in}} / [\text{H}^+]_{\text{out}})$$

(n = numero de protones translocados)

2. Contribución Electrica : $\Delta\psi$ = potencial de membrana

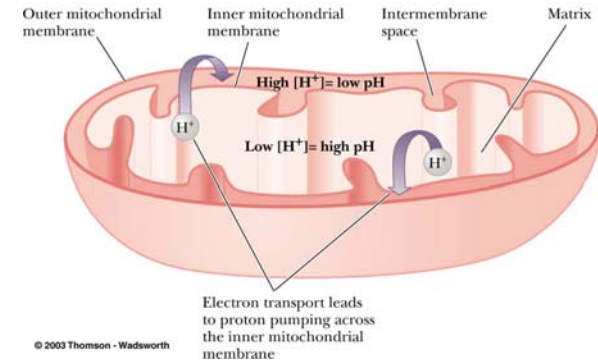
$$\Delta G_{\text{elect}} = zF\Delta\psi$$

(z = carga (1.0 para H^+), $F = 96,485 \text{ J V}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)

- La fuerza protonmotriz es resultado de la contribución de las dos anteriores ecuaciones:

$$\Delta p = \Delta\psi - (0.059 \text{ V}) \Delta\text{pH}$$

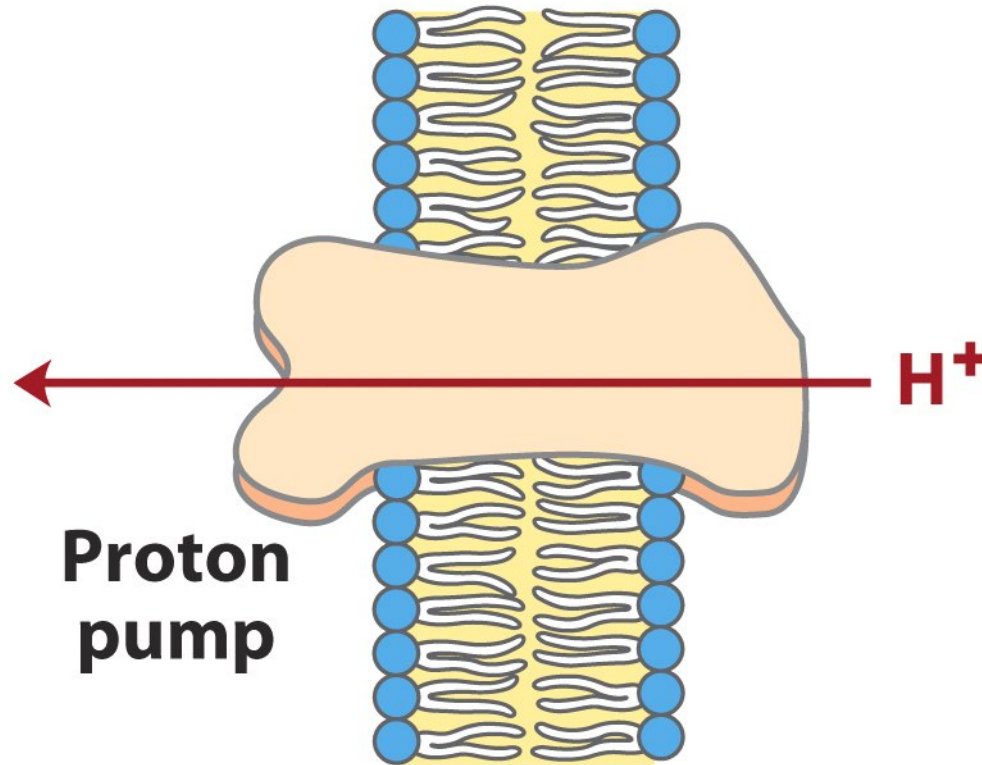
- $\Delta\psi$ = diferencia de carga entre los dos lados de la membrana en voltios (V) volts ($\Delta\psi = \Delta\psi_{\text{in}} - \Delta\psi_{\text{out}}$)
- $\Delta\text{pH} = \text{pH}_{\text{in}} - \text{pH}_{\text{out}}$



P side

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

H^+
 H^+
 H^+
 H^+
 H^+
 H^+
 H^+



N side

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

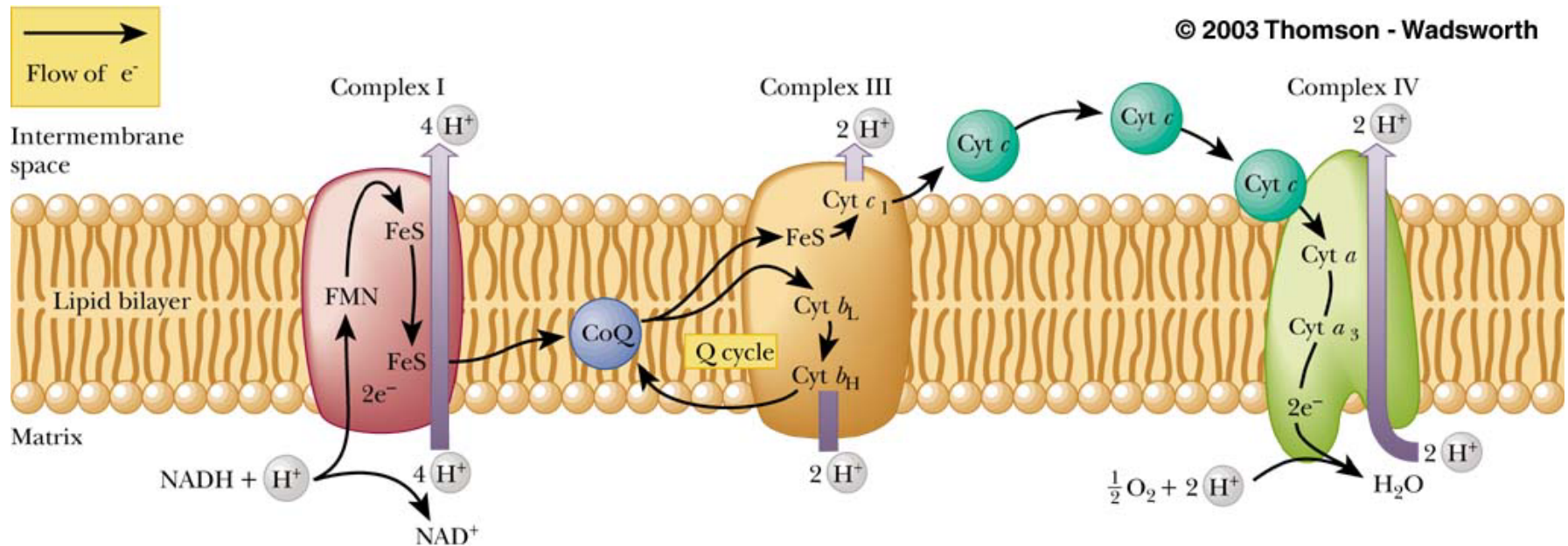
OH^-
 OH^-
 OH^-
 OH^-
 OH^-
 OH^-
 OH^-

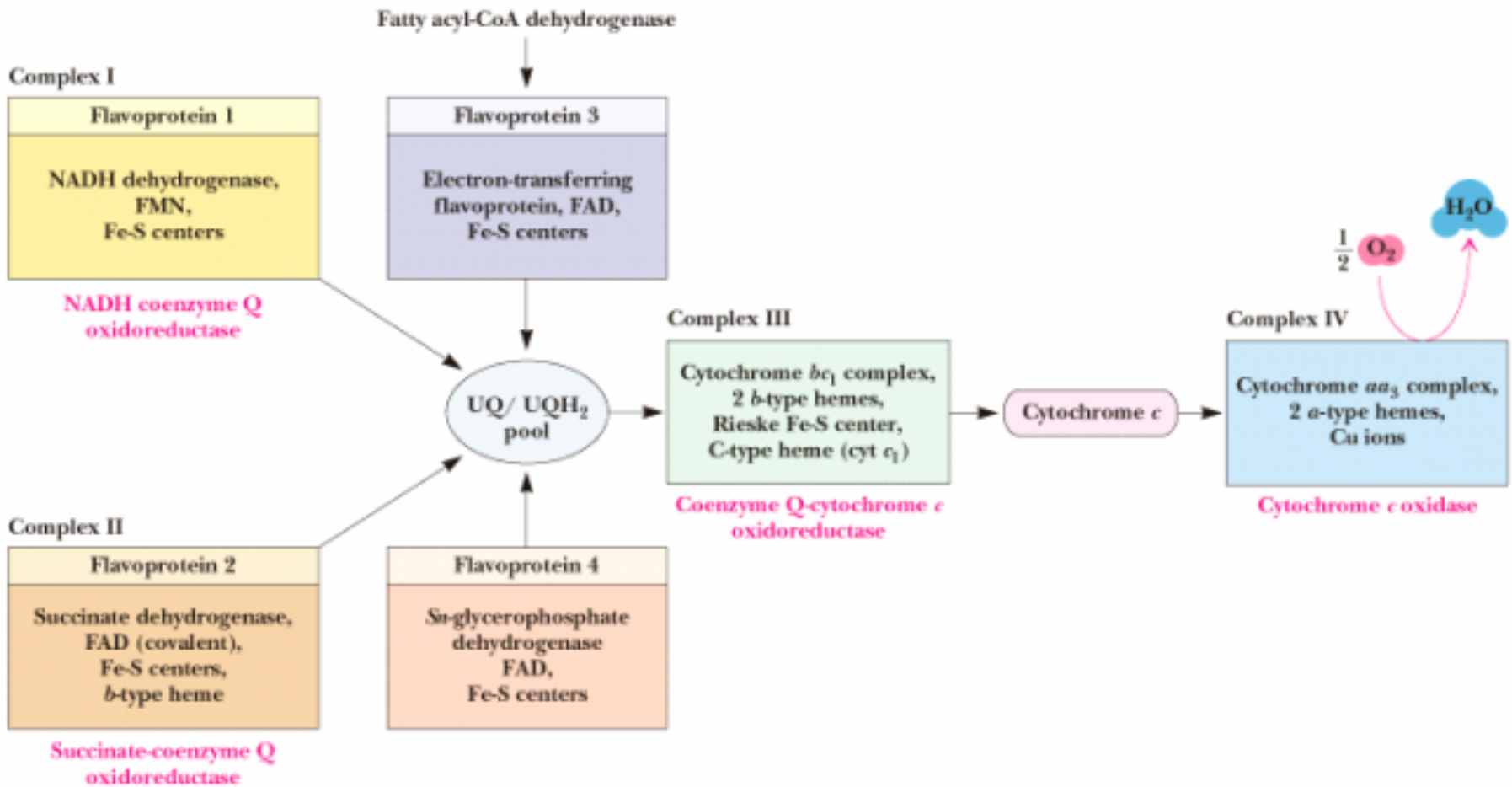
$$\begin{aligned}\Delta G &= RT \ln (C_2/C_1) + Z\mathcal{F} \Delta\psi \\ &= 2.3RT \Delta\text{pH} + \mathcal{F} \Delta\psi\end{aligned}$$

La cadena de transporte electrónico mitocondrial

consiste en una serie de transportadores electrónicos, la mayoría proteínas integrales de membrana, con grupos prostéticos capaces de aceptar y ceder uno o dos electrones.

El flujo de electrones a través de estos complejos produce también un bombeo de protones al espacio intermembranal





- Cada componente de la cadena puede aceptar electrones del transportador precedente y transferirlos al siguiente en una secuencia específica.
- Ubiquinona (Q) y citocromo c sirven de puentes móviles entre los diferentes complejos proteicos de la cadena de transporte electrónico .
- El Complejo IV reduce O₂ a agua

La complejos proteicos de la cadena de transporte electrónico mitocondrial poseen grupos prostéticos capaces de aceptar y ceder uno o dos electrones.

TABLE 14.1 Characteristics of protein complexes of the mitochondrial respiratory electron-transport chain in bovine heart

Complex	Subunits	Molecular weight	Oxidation-reduction components
I. NADH-ubiquinone oxidoreductase	42 or 43	> 900 000	1 FMN 22–24 Fe–S in 7 or 8 clusters
II. Succinate-ubiquinone oxidoreductase	4	125 000	1 FAD 3 Fe–S clusters Cytochrome <i>b</i> ₅₆₀
III. Ubiquinol–cytochrome <i>c</i> oxidoreductase	2	~250 000 (dimer of 11-chain subunits)	1 Fe–S cluster Cytochrome <i>b</i> Cytochrome <i>c</i> ₁
IV. Cytochrome <i>c</i> oxidase	2	420 000 (dimer of 13-chain subunits)	Cytochrome <i>a</i> Cytochrome <i>a</i> ₃ 2 Copper ions

El flujo de electrones a través de los componentes de la cadena de transporte electrónico se realiza en orden de **potencial de reducción creciente**

NADH (agente reductor fuerte, $E_o' = -0.32$ volts)

O₂ (aceptor final de los electrones agente oxidante fuerte, $E_o' = +0.82$ volts)

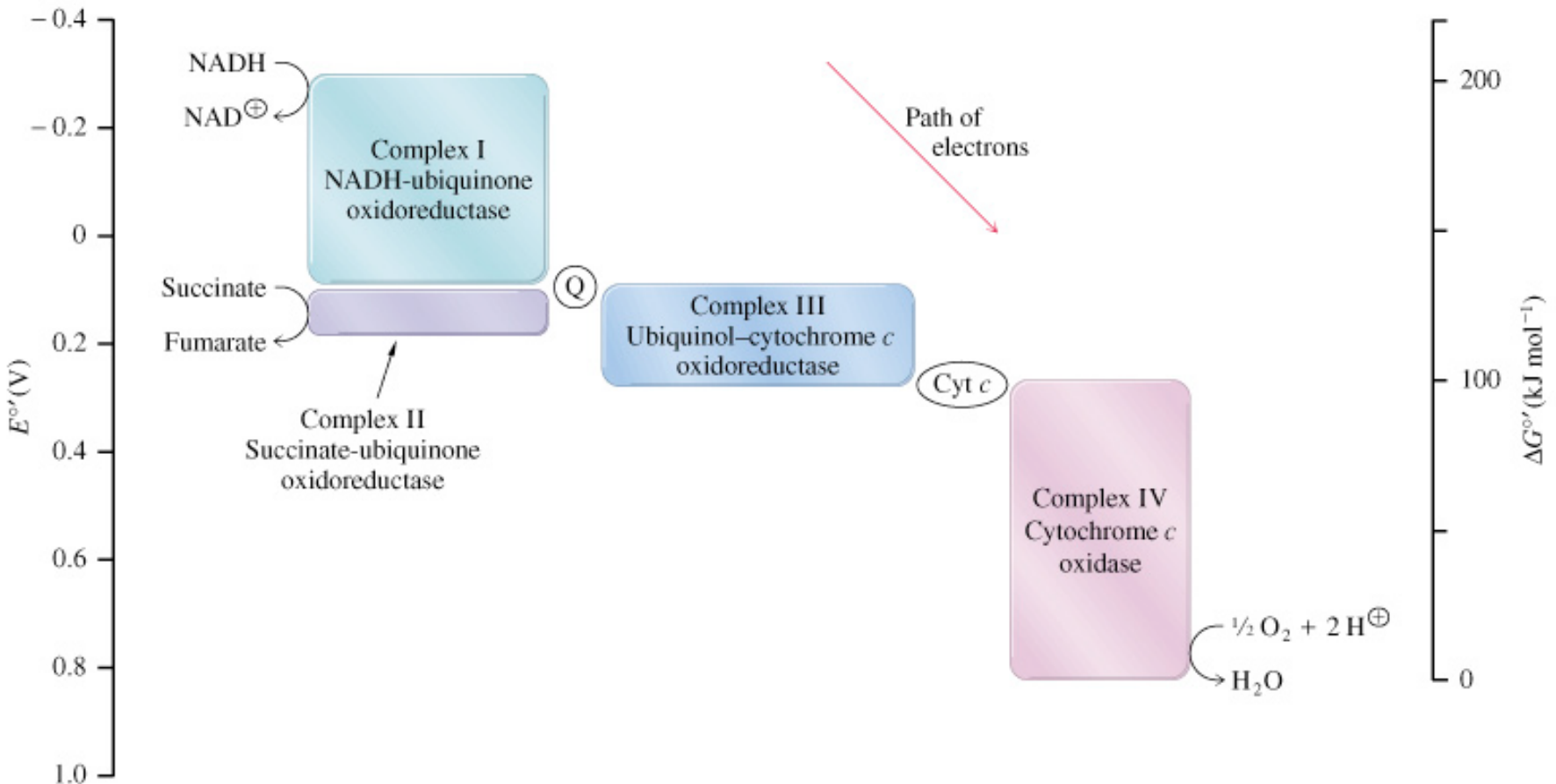
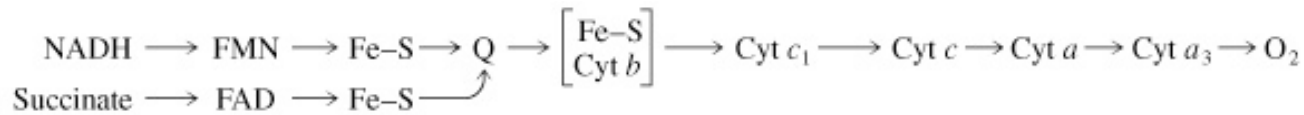
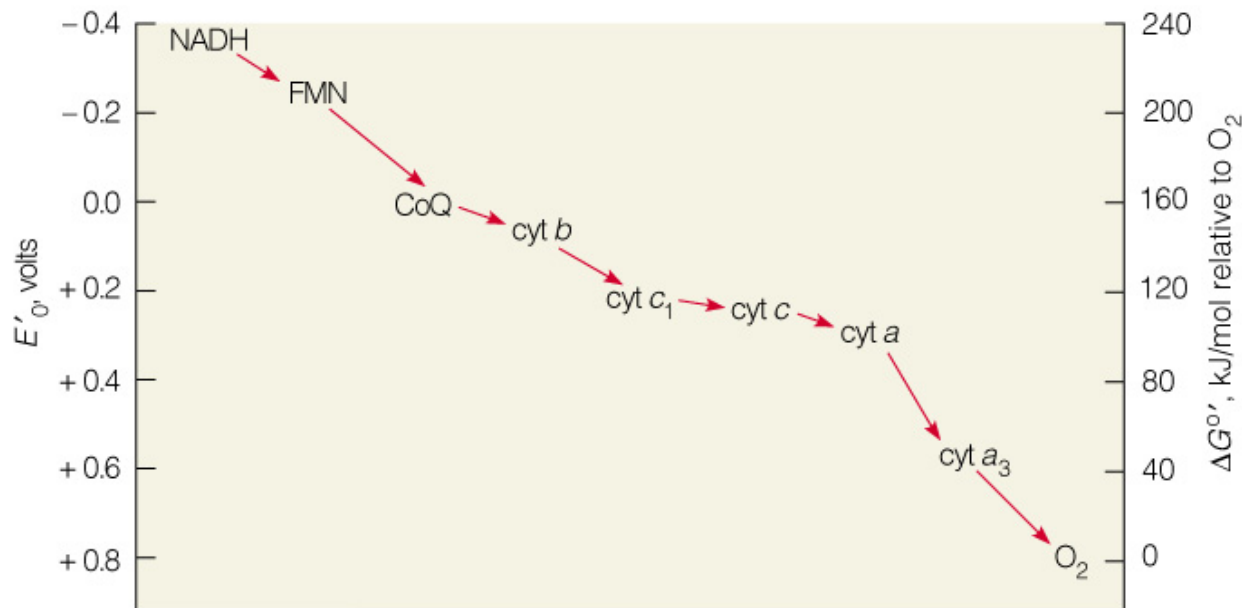


TABLE 14.2 Standard reduction potentials of mitochondrial oxidation-reduction components

Substrate or complex	$E^{\circ'}$ (V)
NADH	-0.32
Complex I	
FMN	-0.30
Fe-S clusters	-0.25 to -0.0
Succinate	+0.03
Complex II	
FAD	0.0
Fe-S clusters	-0.26 to 0.00
QH_2/Q	+0.04
($\cdot\text{Q}^{\ominus}/\text{Q}$)	-0.16
($\text{QH}_2/\cdot\text{Q}^{\ominus}$)	+0.28
Complex III	
Fe-S cluster	+0.28
Cytochrome b_{560}	-0.10
Cytochrome b_{566}	+0.05
Cytochrome c_1	+0.22
Cytochrome c	+0.23
Complex IV	
Cytochrome a	+0.21
Cu_A	+0.24
Cytochrome a_3	+0.39
Cu_B	+0.34
O_2	+0.82

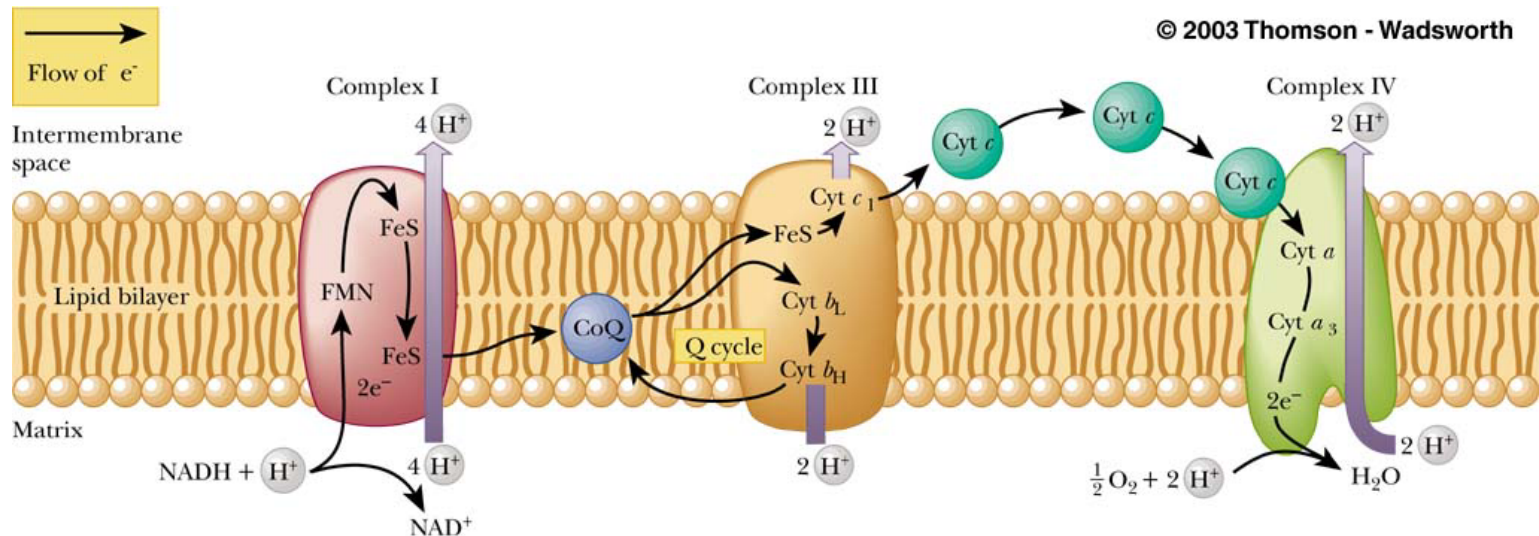
Los grupos prostéticos de cada uno de los componentes tienen **diferentes potenciales redox** y pueden intervenir en diferentes pasos en la cadena de transporte de electrones.



Copyright © 2000 Benjamin/Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

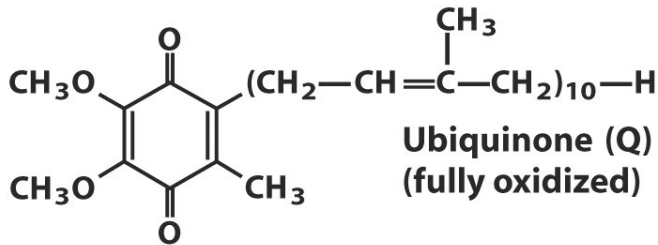
Grupos transportadores de electrones de la cadena

- Ubiquinona (coenzima Q) (Q)
- Flavina Mononucleótido (FMN)
- Grupos hemo de los citocromos
- Centros Fe-S

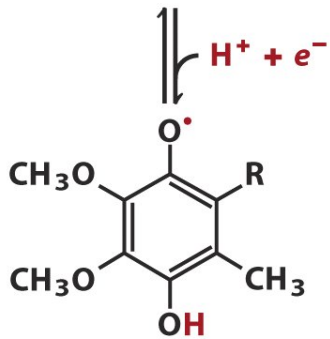


Ubiquinona (coenzima Q)

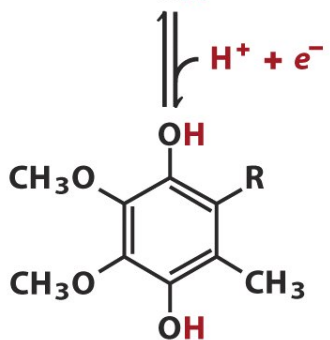
- Derivado quinona con larga cadena isoprenoide, el numero de unidades de isopreno depende de la especie.



Ubiquinone (Q)
(fully oxidized)

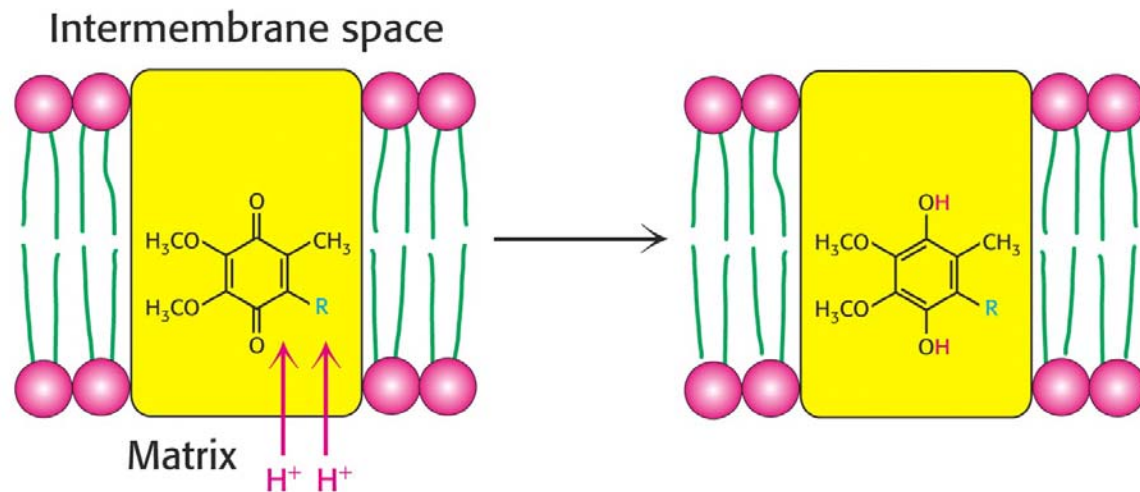


Semiquinone radical
([•]QH)



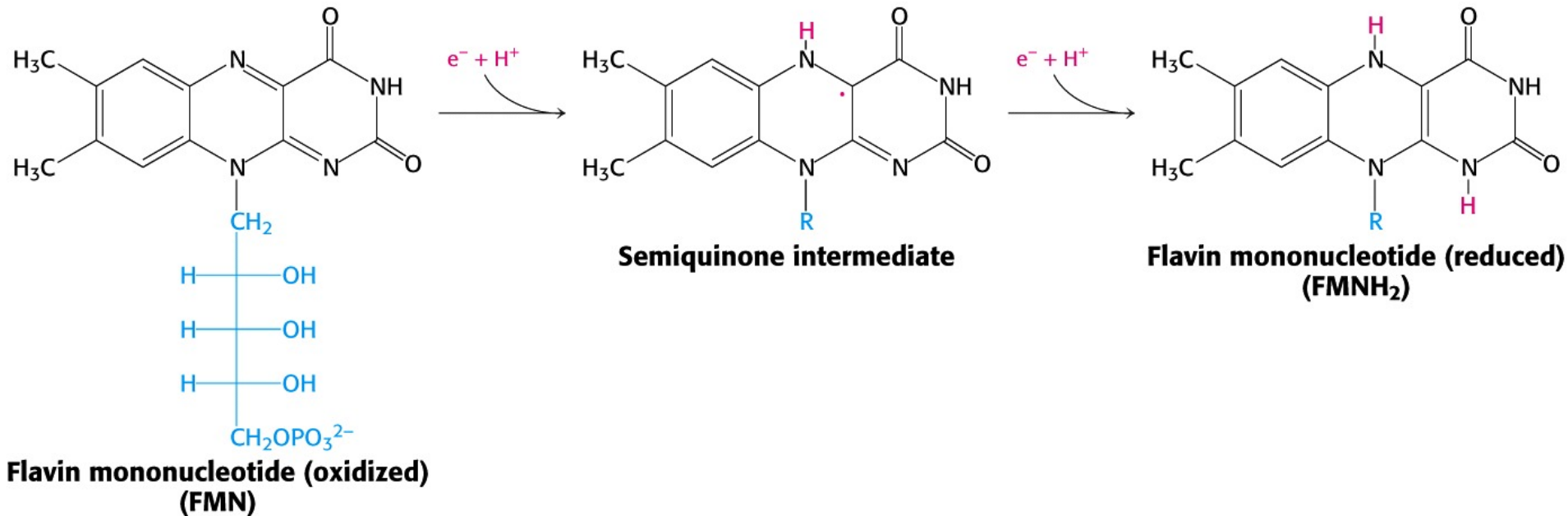
Ubiquinol (QH₂)
(fully reduced)

- Puede presentar tres estados de oxidación
- Sus reacciones de transferencia de electrones estan acopladas a la unión o liberación de protones: propiedad clave a la hora de transportar protones a traves de la membrana ya que al ser al mismo tiempo pequeña e hidrofóbica puede difundir libremente a través de la membrana interna mitocondrial.



Flavina Mononucleótido (FMN)

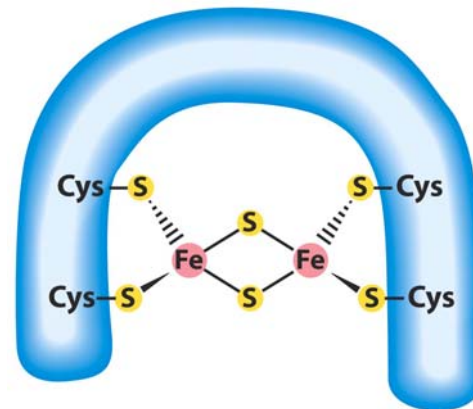
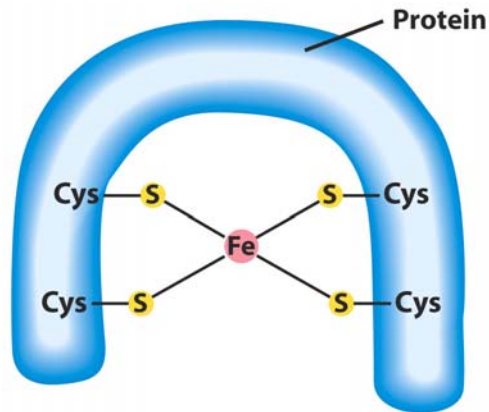
- Presente en las flavoproteínas.



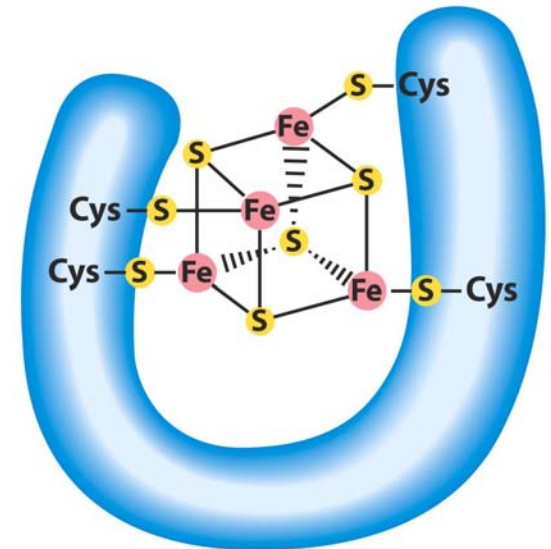
- Al igual que la ubiquinona, sus reacciones de transferencia de electrones están acopladas a la unión o liberación de protones. También al poder existir en forma de semiquinona, transportar tanto un electrón como un par.
- El **ceptor** de los electrones es el **anillo de isoaloxazina**, que es idéntico al del FAD

Centros Fe-S

- Fe está presente no en forma de hemo (como en los citocromos) sino en asociación con átomos de azufre inorgánico o con átomos de azufre de residuos de Cys de la proteína transportadora, o con los dos al mismo tiempo.
- Se pueden presentar en tres tipos



[2Fe-2S]

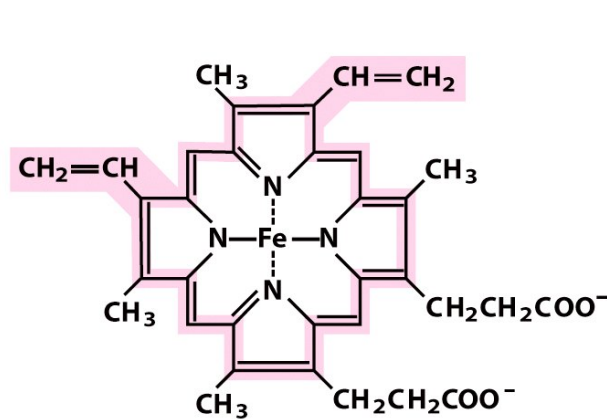


[4Fe-4S]

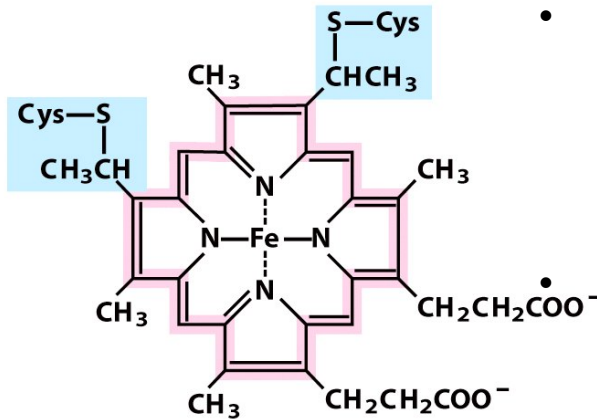
- Centro de Rieske: complejo [2Fe-2S] donde los S son de His en lugar de Cys.
- El Fe de estos complejos alterna entre los estados oxidado Fe^{3+} y reducido Fe^{2+}
- Suelen intervenir en reacciones redox **sin aceptar o liberar protones.**

Grupos Hemo

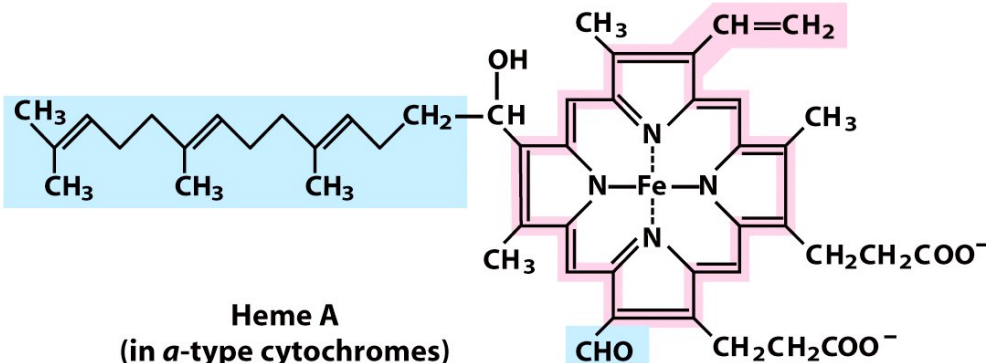
- Presentes en los citocromos. Los fuertes colores característicos de los citocromos se deben a la presencia del grupo prostético hemo.
- Los citocromos que intervienen en la cadena de transporte electrónico se designan a, b, y c y se distinguen por sus diferentes espectros de absorción. (cerca de 600 nm para tipo a, cerca de 560 nm en los del tipo b y cerca de 559 nm en los del tipo c). Para distinguir entre citocromos de un tipo estrechamente relacionados, se utiliza en su nombre la longitud de onda de absorción máxima (citocromo b_{562})



Iron protoporphyrin IX
(in *b*-type cytochromes)



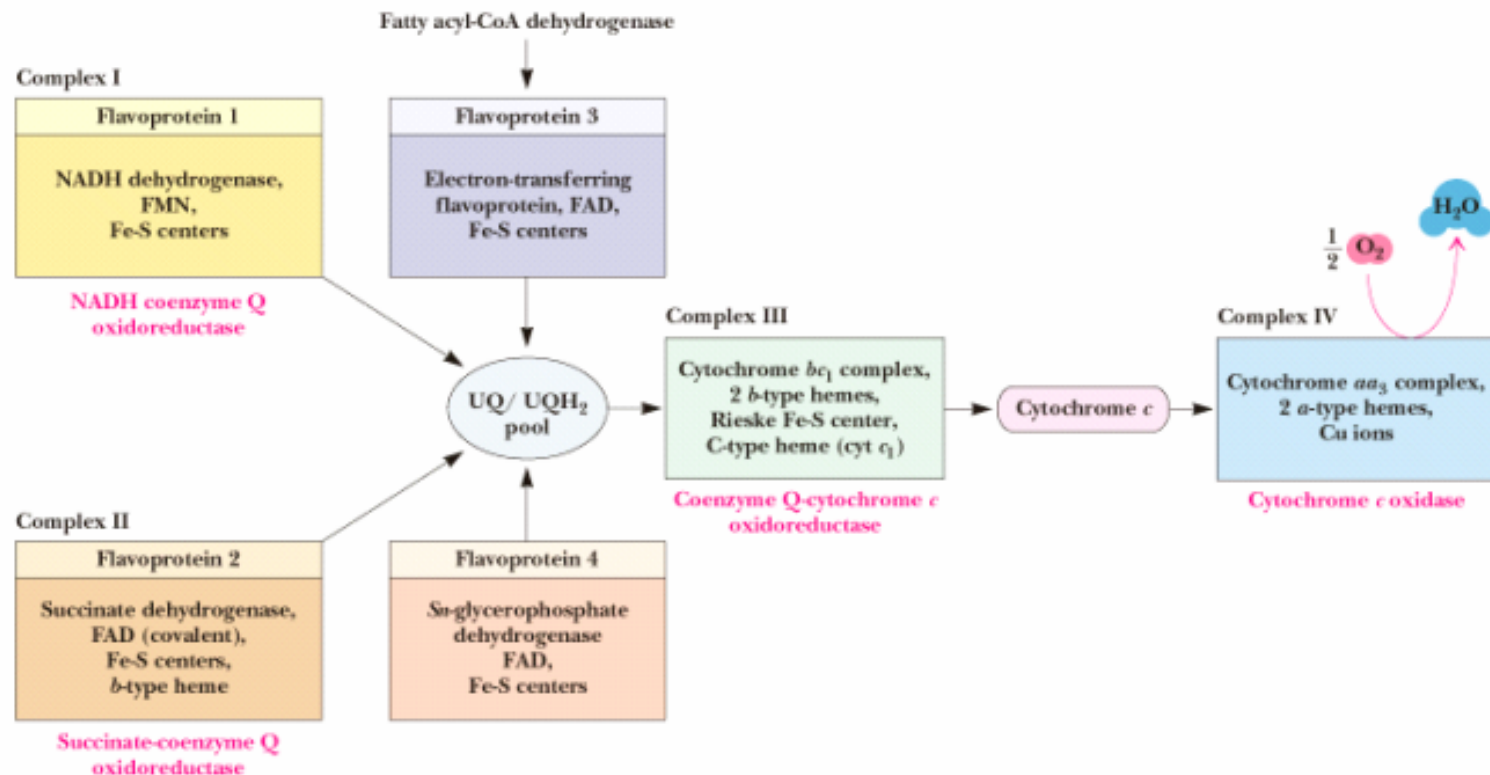
Heme C
(in *c*-type cytochromes)



Heme A
(in *a*-type cytochromes)

- Los grupos hemo de los **citocromo a y b**: unidos fuertemente de manera **no covalente**, a sus proteínas respectivas;
- los grupos hemo de los **citocromos c** están unidos de forma **covalente** a través de residuos de Cys.
- Su átomo de hierro oscila entre Fe^{3+} y Fe^{2+} .
- Diferentes citocromos tienen diferentes potenciales redox (diferente entorno para cada grupo hemo): intervienen en diferentes pasos en la cadena de transporte de electrones

La cadena de transporte electrónico mitocondrial:



NADH CoQ oxidoreductasa

Succinato Q reductasa

Q citocromo c oxidoreductasa

Citocromo c oxidasa

Complejo I

Complejo II

Complejo III

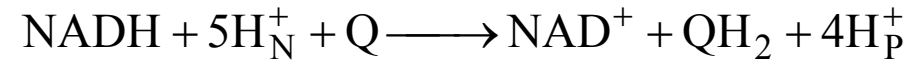
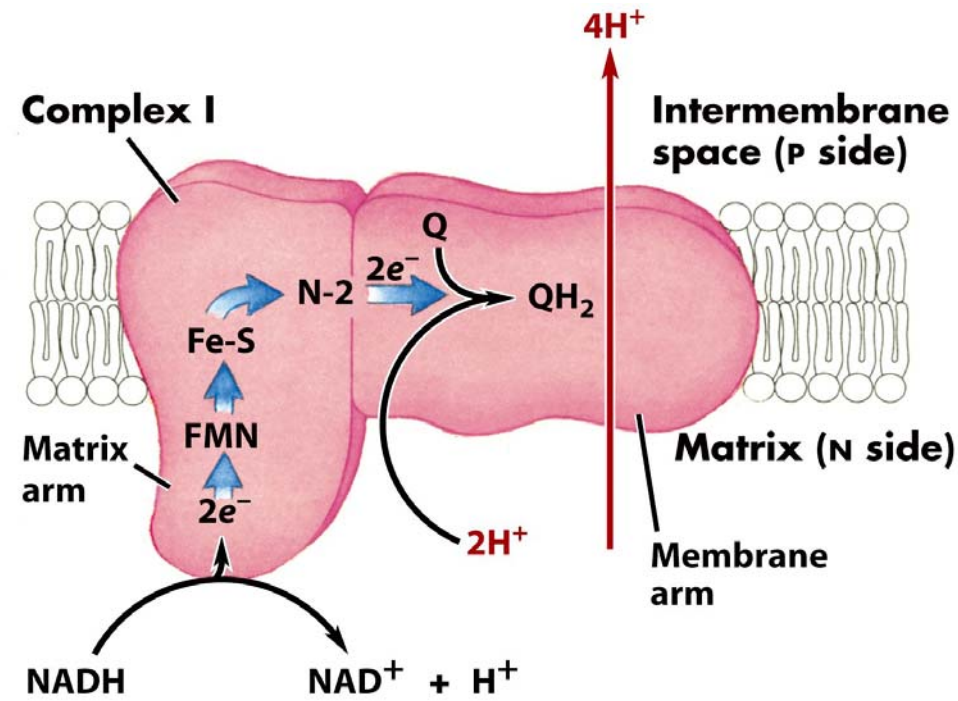
Complejo IV

(unico complejo que no bombea H⁺)

Complejo I: NADH-Q oxidorreductasa

(NADH deshidrogenasa)

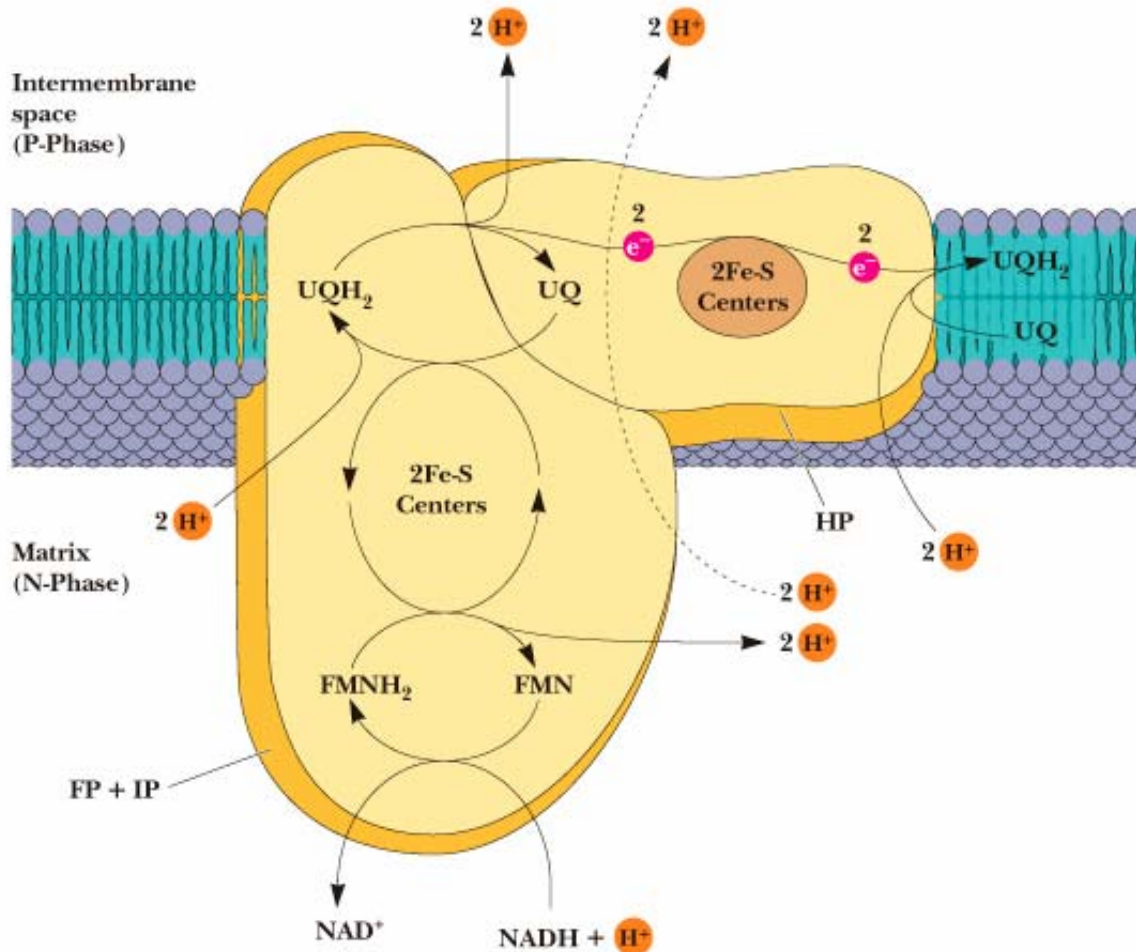
- Punto de entrada de los electrones del NADH
- Enzima enorme (880 Kd). 34 cadenas polipeptídicas, codificadas tanto por genoma mitocondrial como genoma nuclear
- Estructura en forma de L: - Brazo anclado en la membrana interna
- Brazo vertical en la matriz mitocondrial



- No se conoce con exactitud el mecanismo

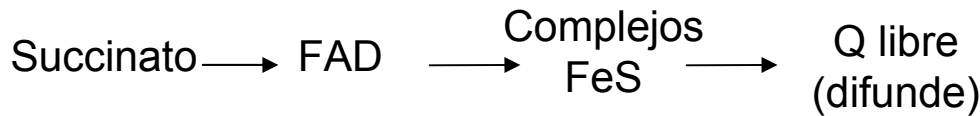
Mecanismo postulado para complejo I

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 21.6



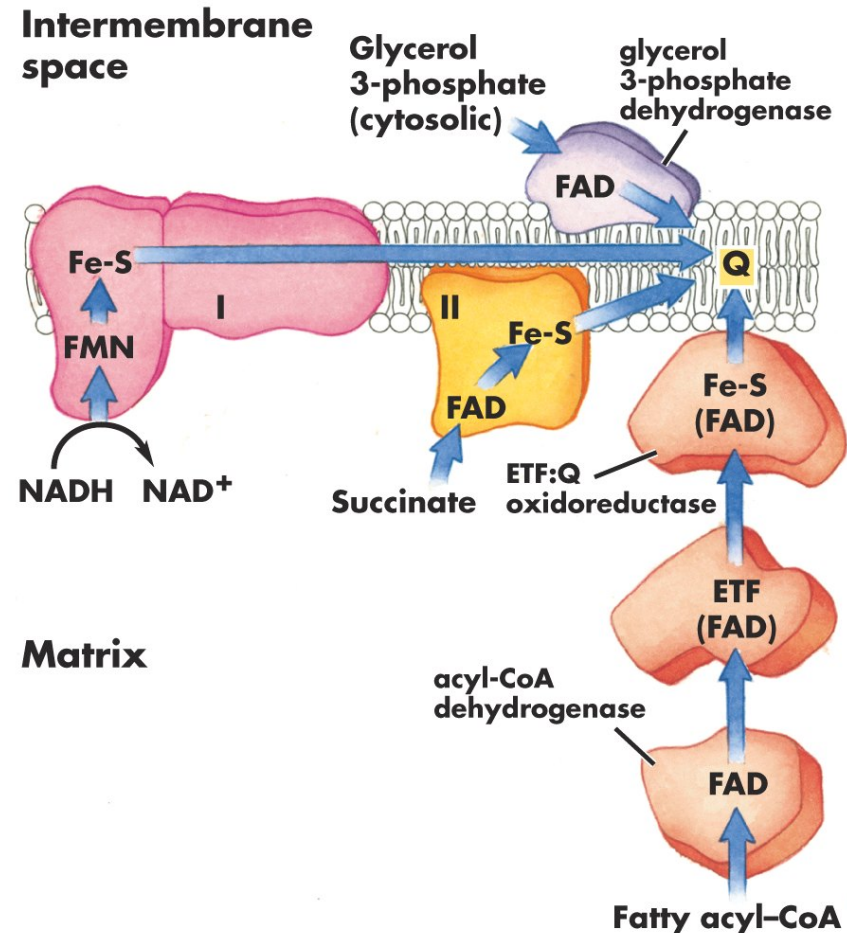
Complejo II: Succinato-Q reductasa

- Complejo proteico más pequeño que el Complejo I: dos tipos de grupos prostéticos y al menos cuatro proteínas diferentes. Incluyendo:
 - 2 proteínas Fe-S
 - Succinato deshidrogenasa (ciclo del ácido cítrico). Posee FAD unido covalentemente

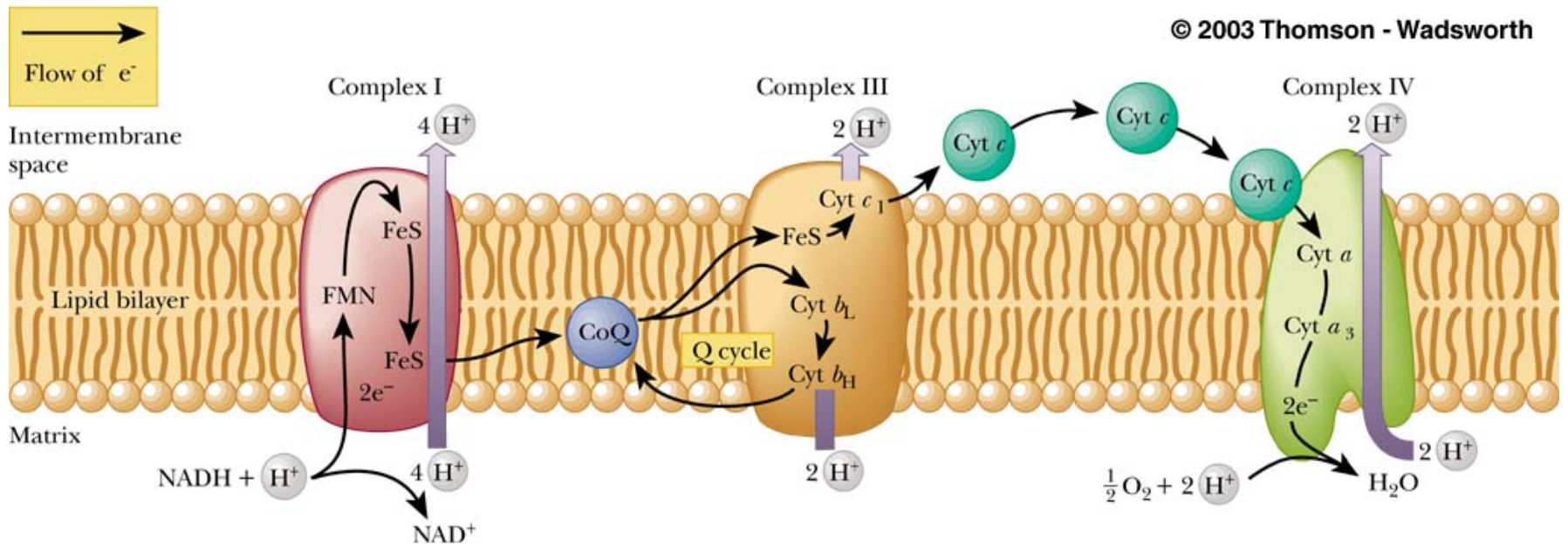


- No se produce transporte de H^+

• De manera análoga, Glicerol fosfato deshidrogenasa y Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos transfieren sus electrones de alta energía del $FADH_2$ a Q para formar QH_2

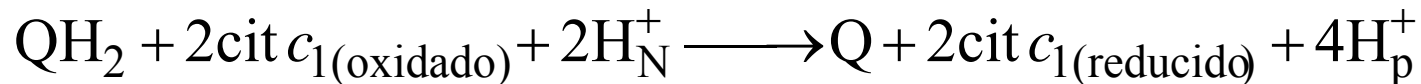


cadena de transporte electrónico mitocondrial



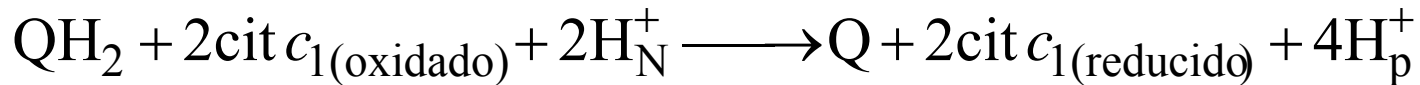
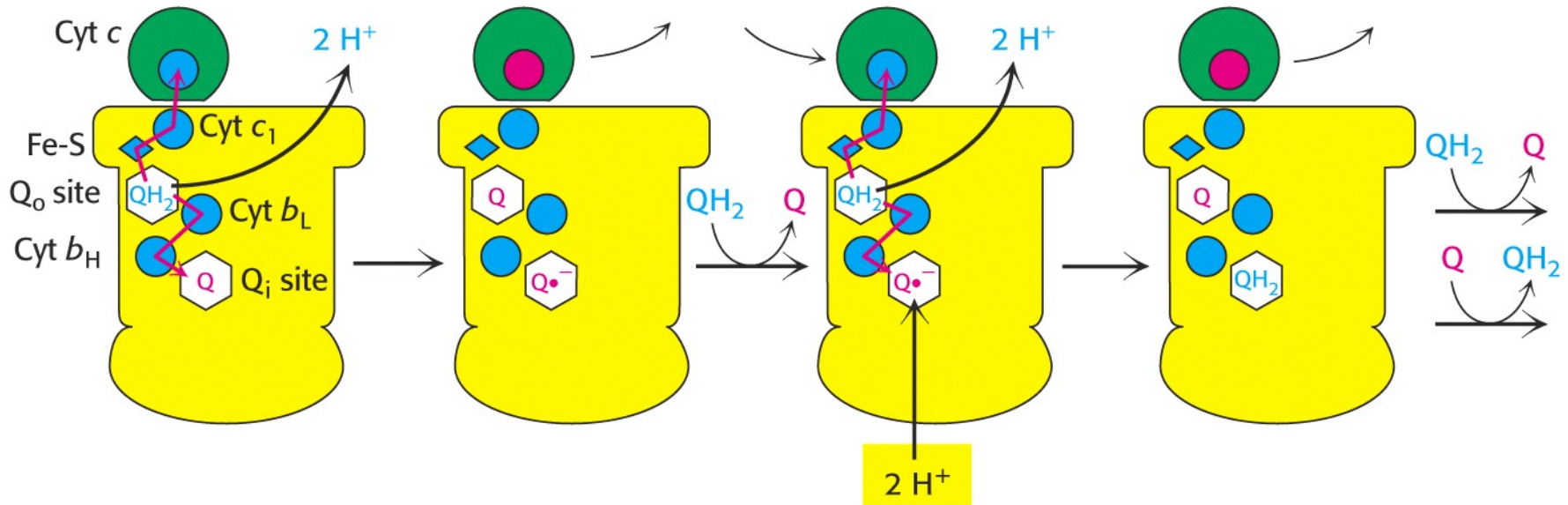
Complejo III: Q-citocromo c oxidorreductasa

- Segunda bomba de H⁺ de la cadena de transporte.
- Dímero donde cada monómero está formado por 11 subunidades.
- En su estructura podemos encontrar:
 - 2 citocromos
 - citocromo b: contiene 2 grupos hemo tipo b
 - b_L (baja afinidad)
 - b_H (alta afinidad)
 - citocromo c₁:
 - proteína con centro de Rieske 2Fe-2S
 - dos sitios de unión distintos para la unión de Ubiquinona:
 - Q_o
 - Q_i (más cerca del interior de la matriz)
- En conjunto el paso de electrones y bombeo de protones por el complejo III puede resumirse en:



- mecanismo: **CICLO-Q**

Ciclo-Q

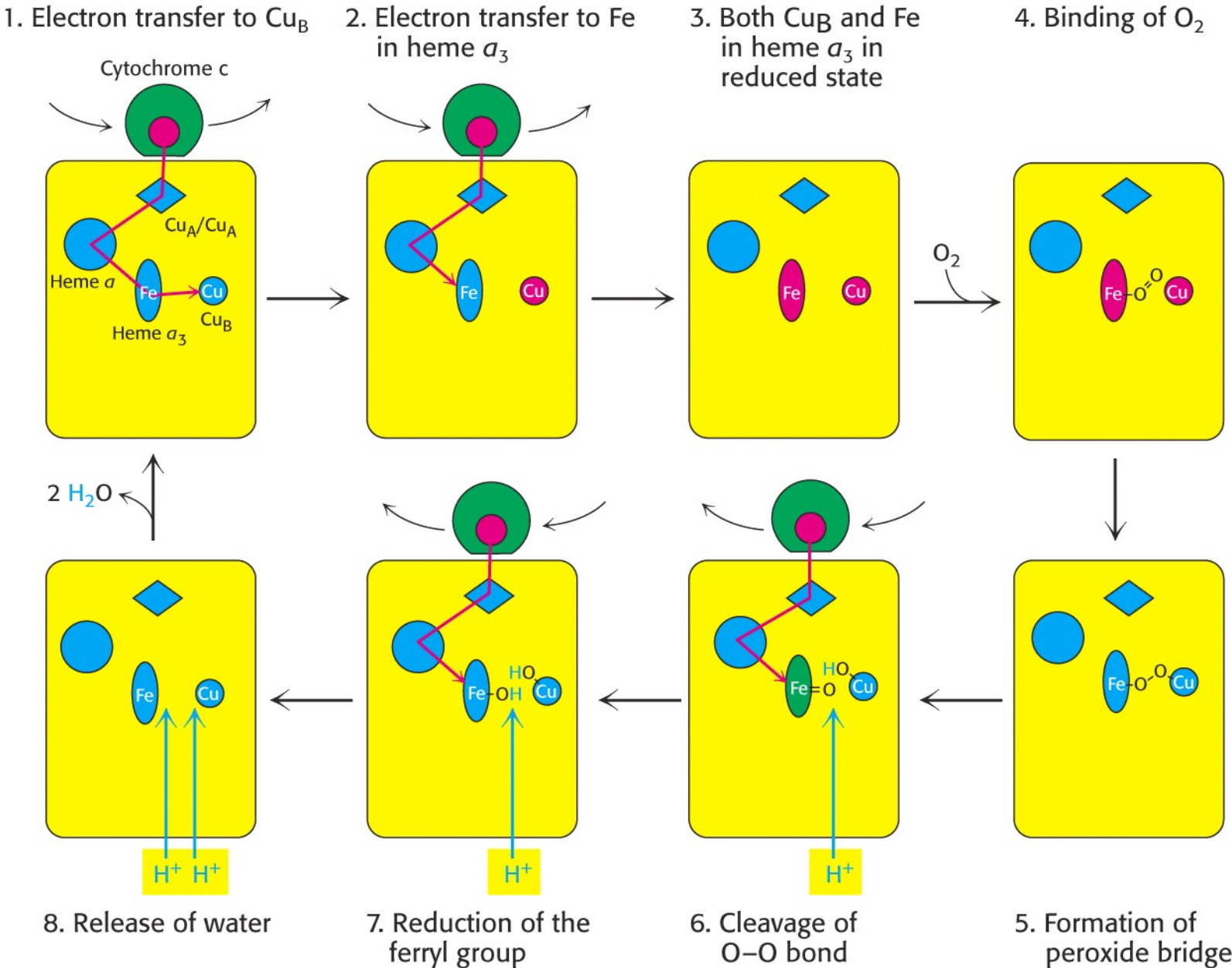


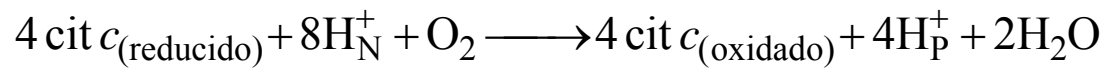
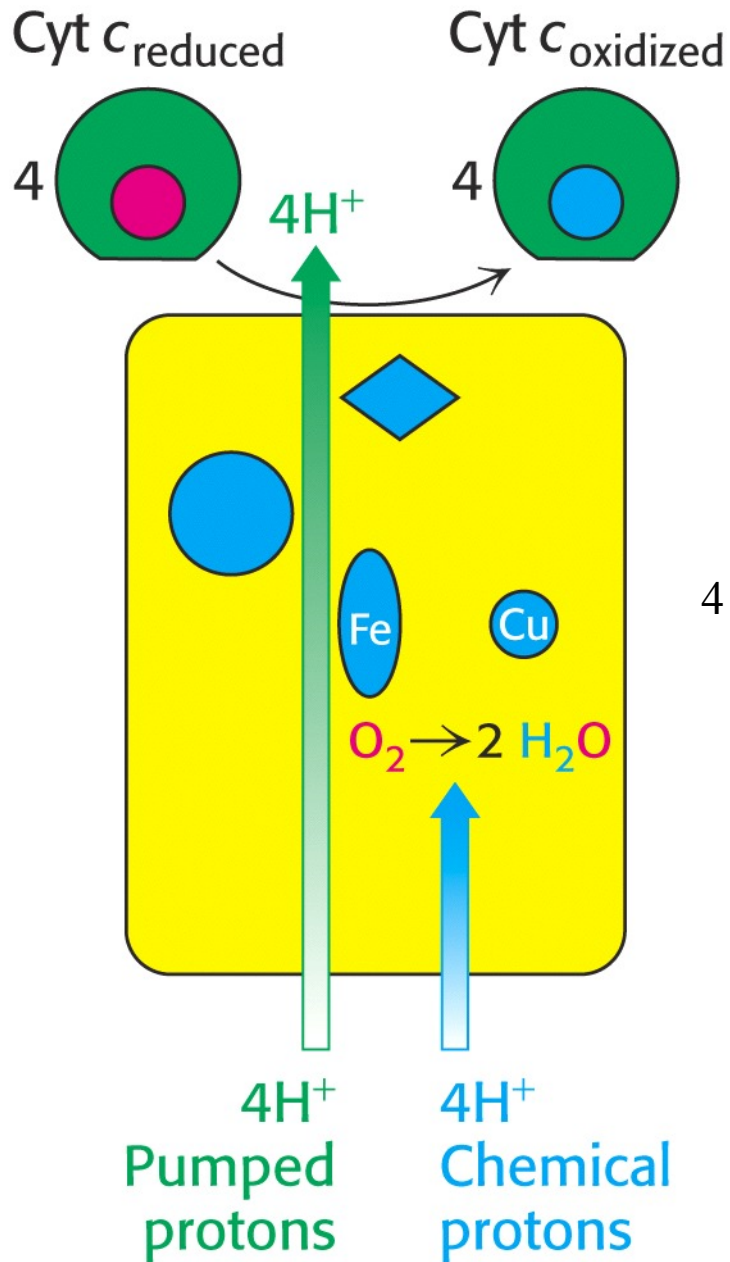
- **Los electrones pasan al citocromo c**, proteína **soluble** presente en el espacio intermembranar. , que es una proteína hidrosoluble que se asocia mediante interacciones electrostáticas con la parte exterior de la membrana interna de la mitocondria.
- Después de aceptar un electrón procedente del complejo III, el citocromo c difunde hacia el complejo IV

Complejo IV: citocromo c oxidasa

- Etapa final de la cadena de transporte electrónico: .
- En la estructura de la citocromo c oxidasa bovina:
 - 11 subunidades: 3 codificadas por genoma mitocondrial (I,II,III)
 - 2 grupos hemo de tipo a:
 - hemo a
 - hemo a₃con propiedades redox distintas (diferente entorno)
 - 2 centros de cobre:
 - Cu_A / Cu_A dos iones cobre conectados mediante dos residuos de Cys
 - Cu_B Cu coordinado por 3 residuos de His
- Cu_A / Cu_A aceptor de los electrones del citocromo c reducido
- hemo a aceptor de los electrones de Cu_A / Cu_A
- Hemo a₃/ Cu_B forman parte del centro activo donde O₂ se reduce a H₂O

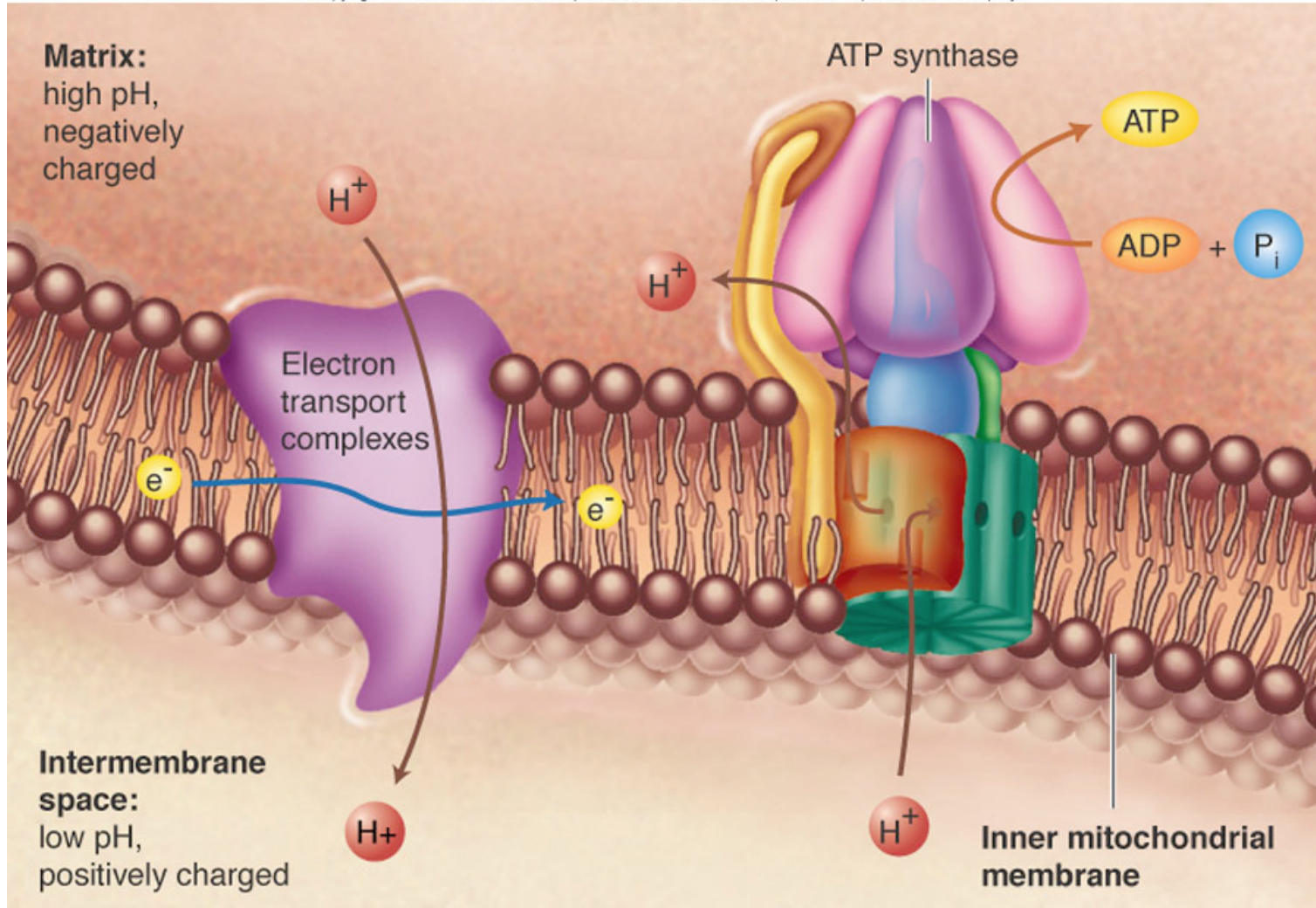
Mecanismo de citocromo c oxidasa



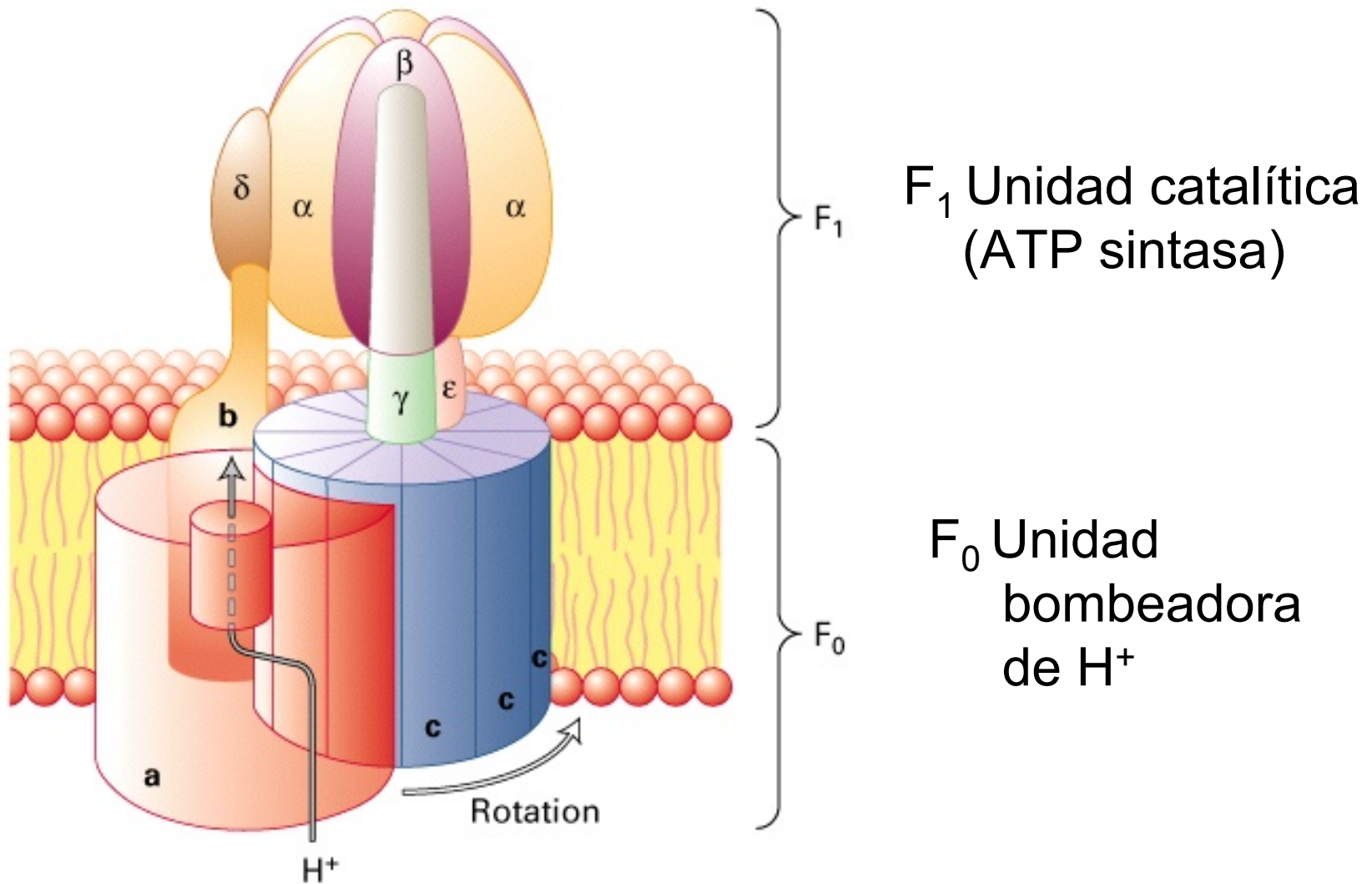


Teoría quimiosmótica: el gradiente de protones generado impulsa la síntesis de ATP mediante la ATP sintasa

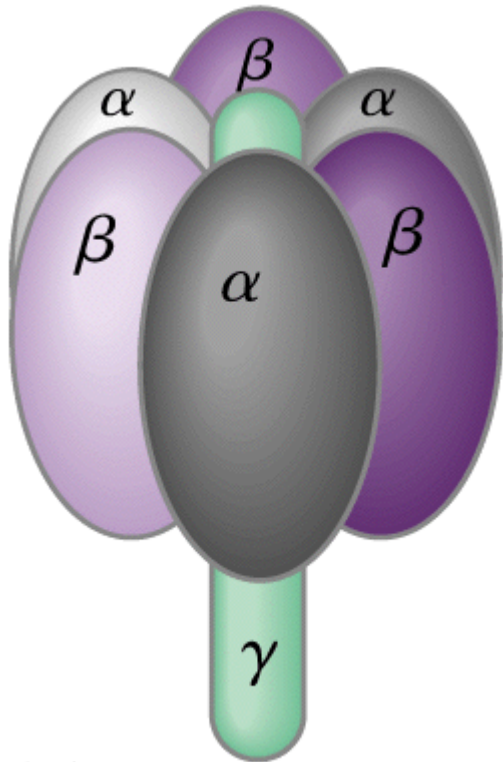
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



ATP sintasa de levadura



F_1 : unidad catalítica



(a)

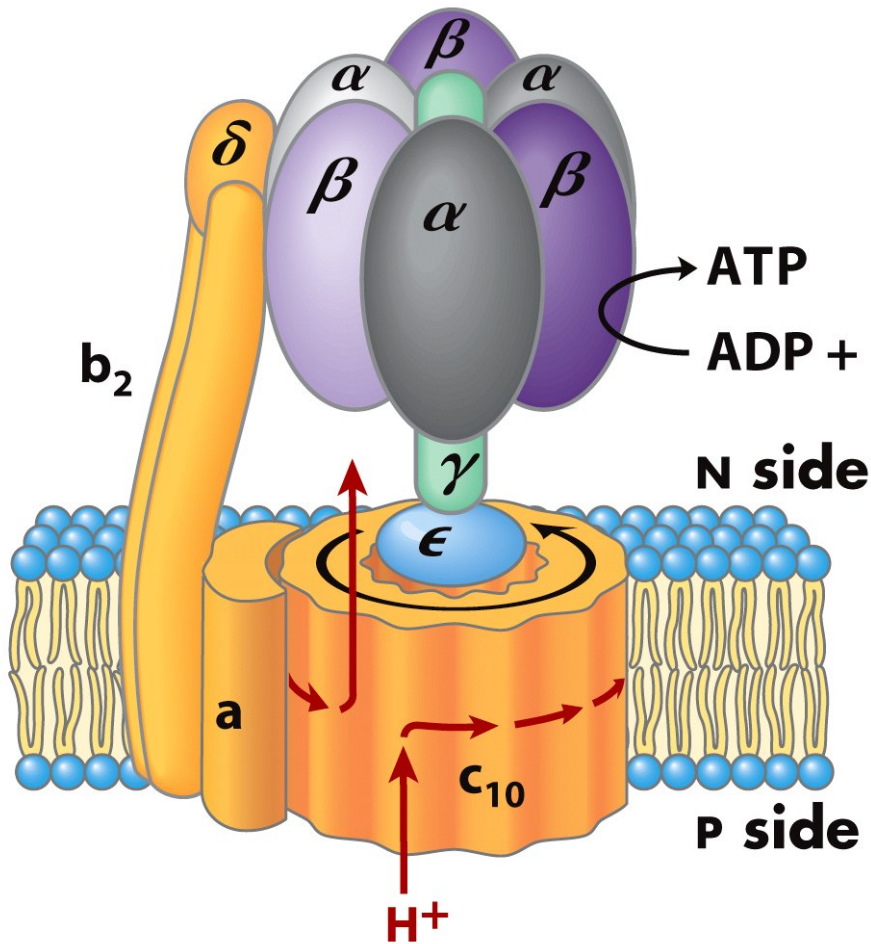
- formada por 5 cadenas polipeptídicas:
 - 3 cadenas α
 - 3 cadenas β
 - cadenas γ δ ϵ
- α y β alternadas en anillo hexámero
 - miembros de la familia de NTPasas
 - ambas unen nucleótidos, solo β participa en la catálisis
- γ y ϵ forman el tallo central de la estructura.
- γ **rompe la simetría** del hexámero $\alpha_3\beta_3$: cada subunidad β adopta diferente conformación debido a su interacción con γ

F_0 : bomba de H^+

- Segmento hidrofóbico que atraviesa la membrana interna mitocondrial
- Contiene conducto de H^+ del complejo
- Formado por
 - 10-14 subunidades c
 - 1 subunidad a en la periferia del anillo

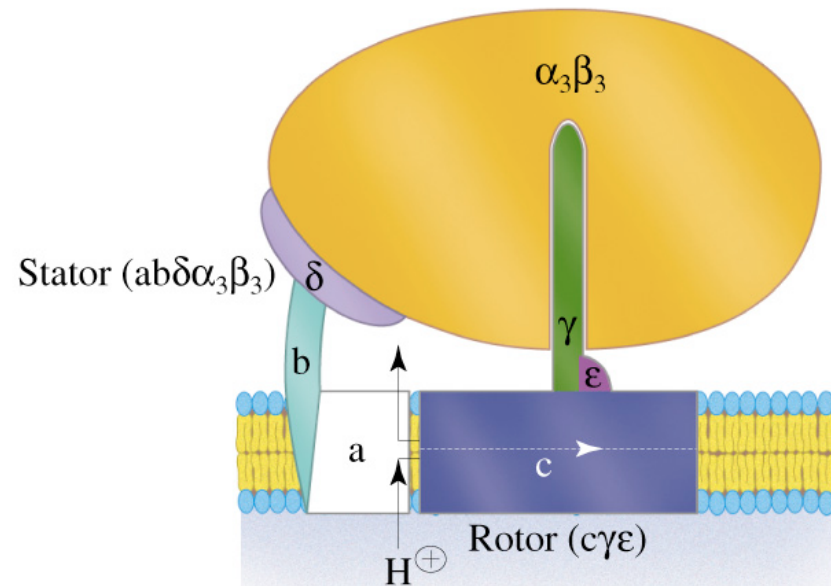


- F_1 y F_0 están conectadas por el tallo γ y por una columna externa formada por b_2 y δ



- Podemos considerar que el enzima está formado por dos componentes funcionales:
 - UNIDAD MOVIL: anillo c y tallo γ ϵ
 - UNIDAD ESTÁTICA: resto de la molécula

(b)



Mecanismo de la ATP sintasa

- Tenemos que tener en cuenta que:
 - La ATP sintasa en si no precisa del gradiente de protones para generar el ATP (comprobado por experimentos de marcaje)
 - PERO por si sola la ATP sintasa no es capaz de liberar este ATP del centro catalítico una vez formado.
 - SOLO cuando existe el flujo de protones se produce esa liberación
- El mecanismo que se propone tiene en cuenta la diferente interacción de la subunidad γ con las diferentes subunidades β , de tal manera que dichas subunidades pueden estar en tres conformaciones:
 - TENSA (T)
 - RELAJADA (L)
 - ABIERTA (O)

Conformaciones de la Subunidad β

- **TENSA (T):**

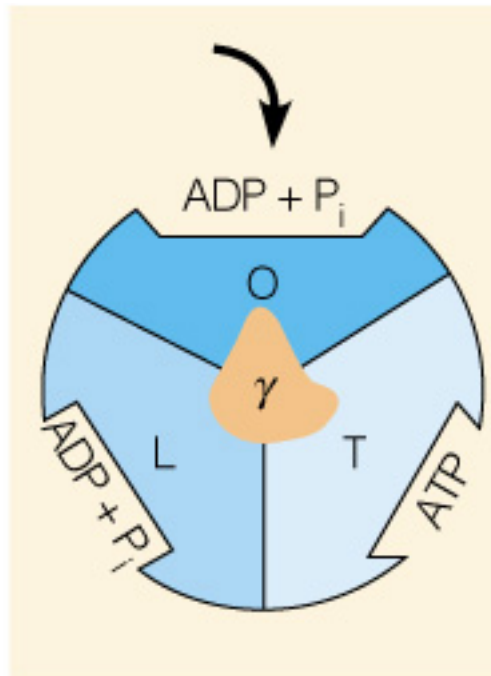
cataliza la transformación de ADP+Pi en ATP, una vez fuertemente el ATP generado sin permitir su liberación: demasiado apretado, encajado en el centro activo

- **RELAJADA (L):**

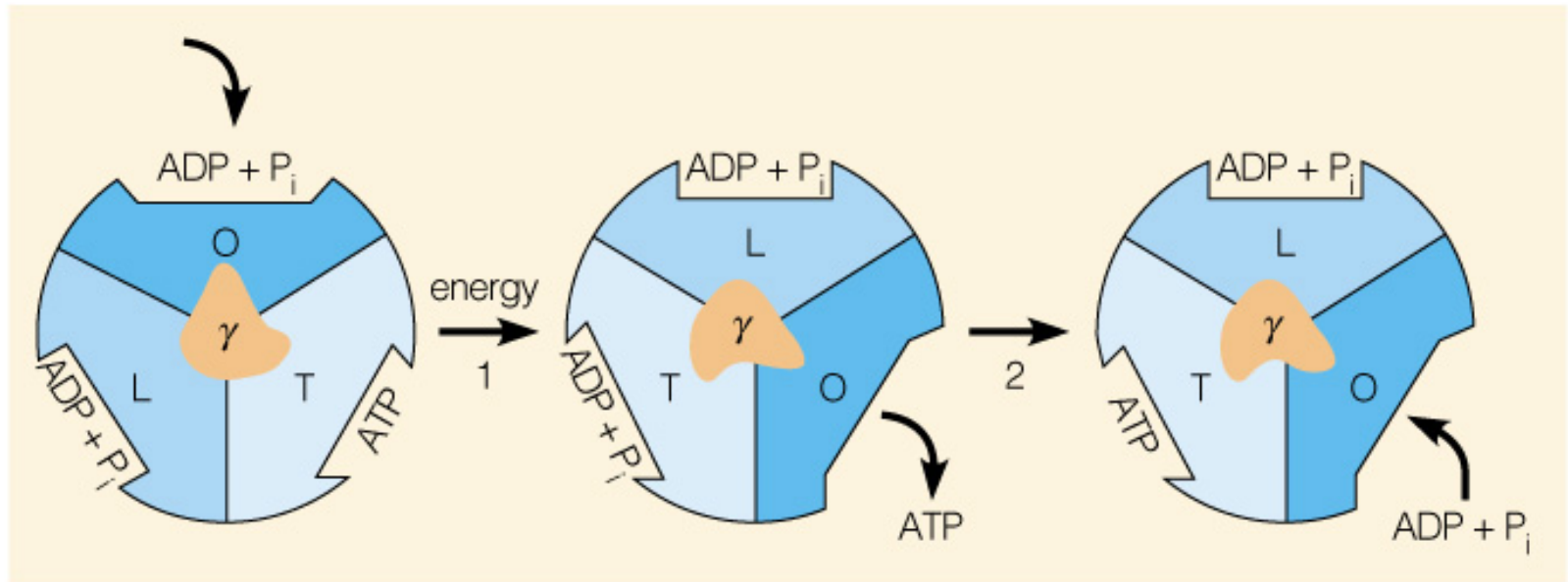
une ADP y Pi en conformación lo suficientemente apretada para que no se desprenda

- **ABIERTA (O):**

puede tanto unir como desprender nucleotidos al ser la conformación mas abierta



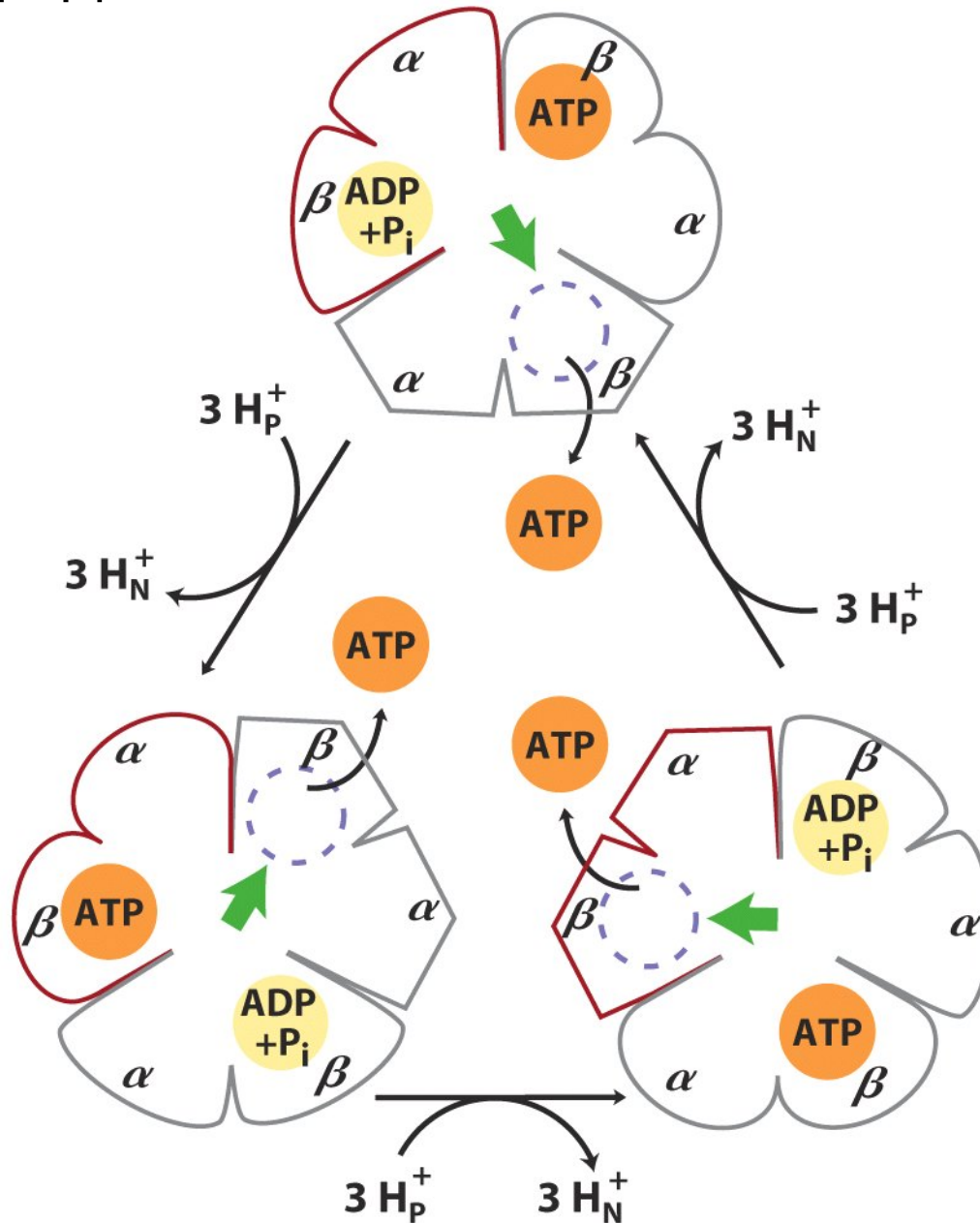
- La interconversión entre las tres formas puede ser dirigida mediante la rotación de γ

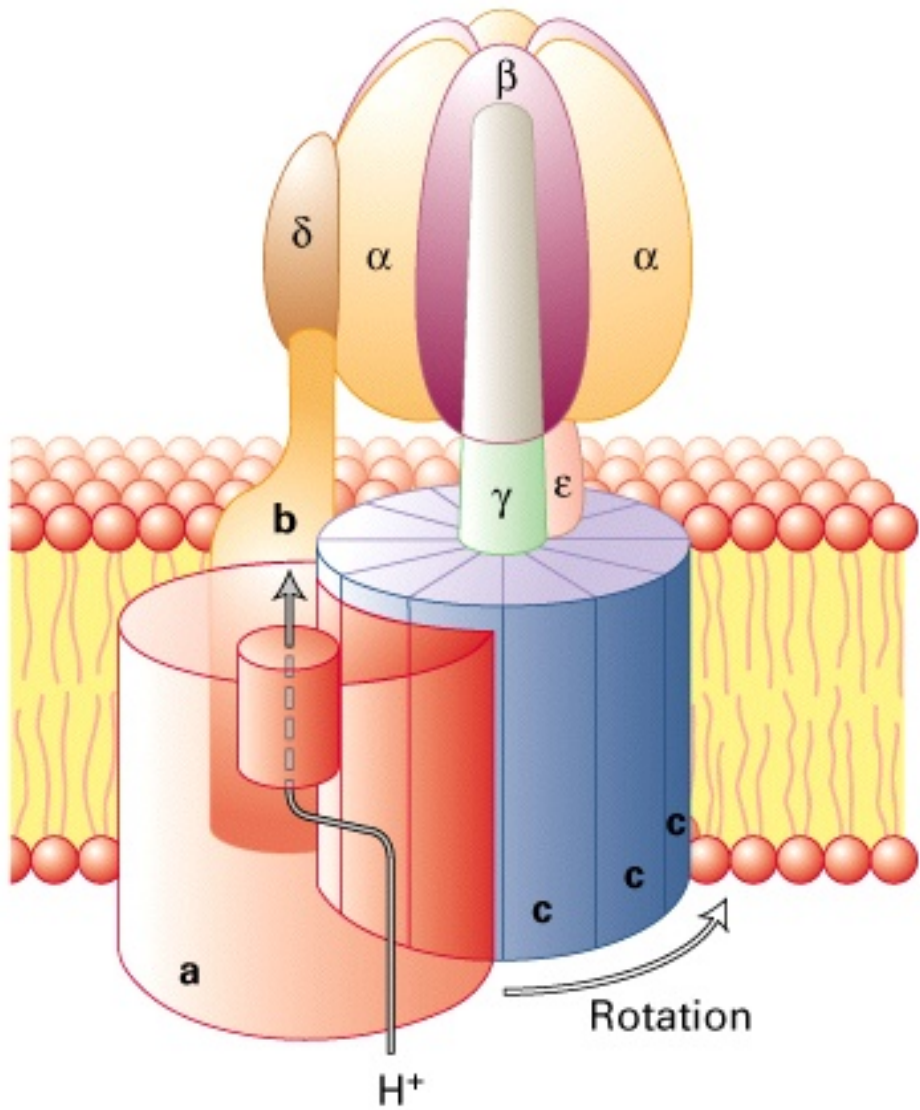


Copyright © 2000 Benjamin/Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

- Por cada rotación de 120° de γ : liberación de ATP y unión de un nuevo ADP+ P_i

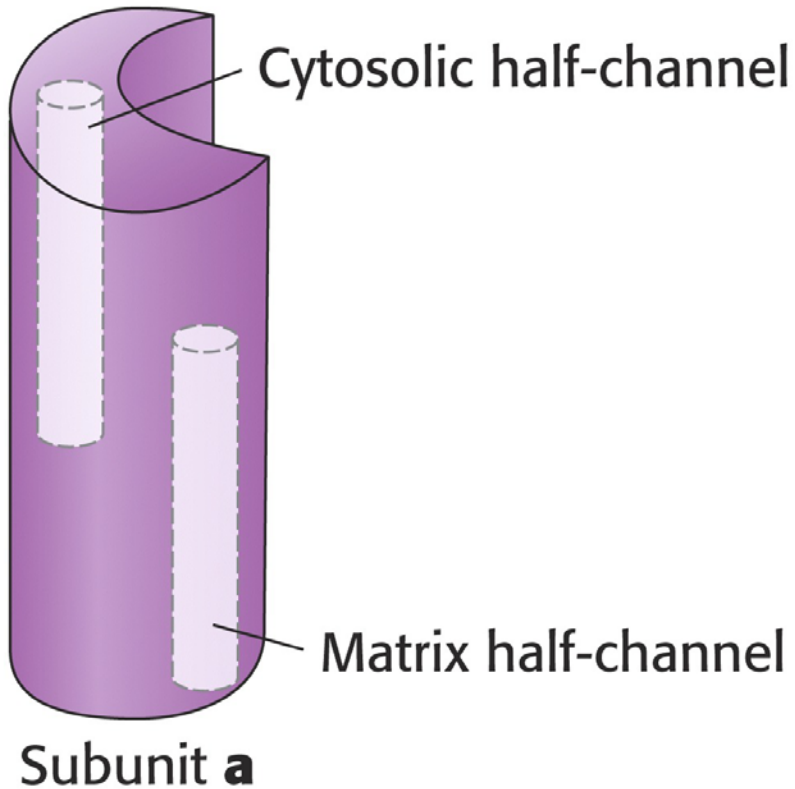
- Por cada rotación de 120° de γ : liberación de ATP y unión de un nuevo $\text{ADP} + \text{P}_i$



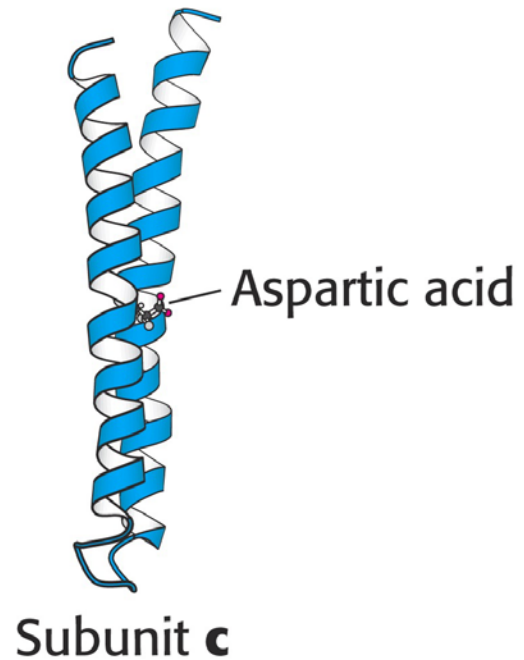


- La rotación de γ es producida por el paso de protones a través de la subunidad a , que produce una rotación del anillo de subunidades c

- La subunidad a parece contener dos semiconductos que permiten la entrada de protones pero no pueden atravesar completamente la membrana

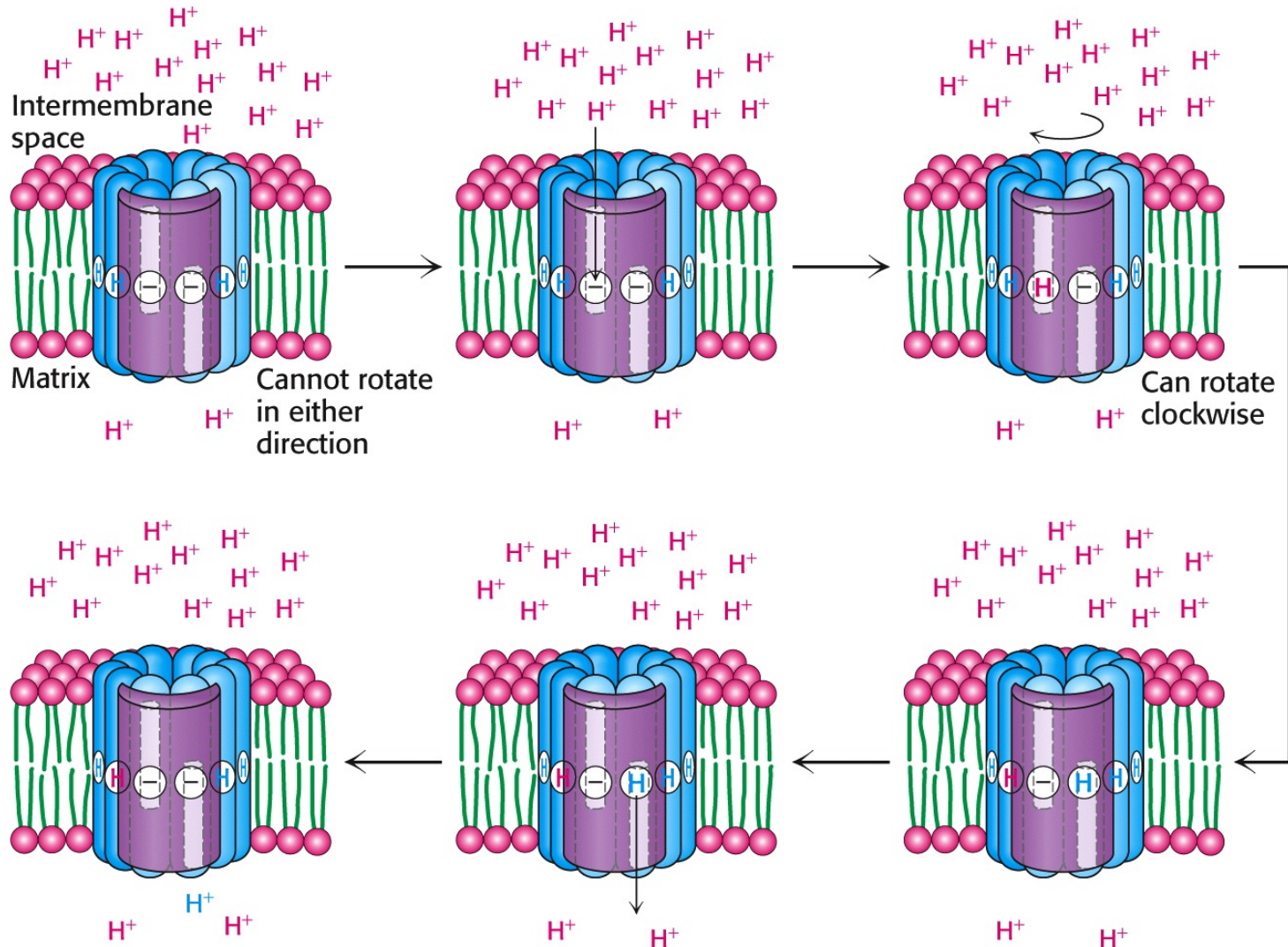


- Cada subunidad c esta formada por dos hélices transmembrana con un residuo de aspártico en la segunda hélice situado en el centro de la membrana

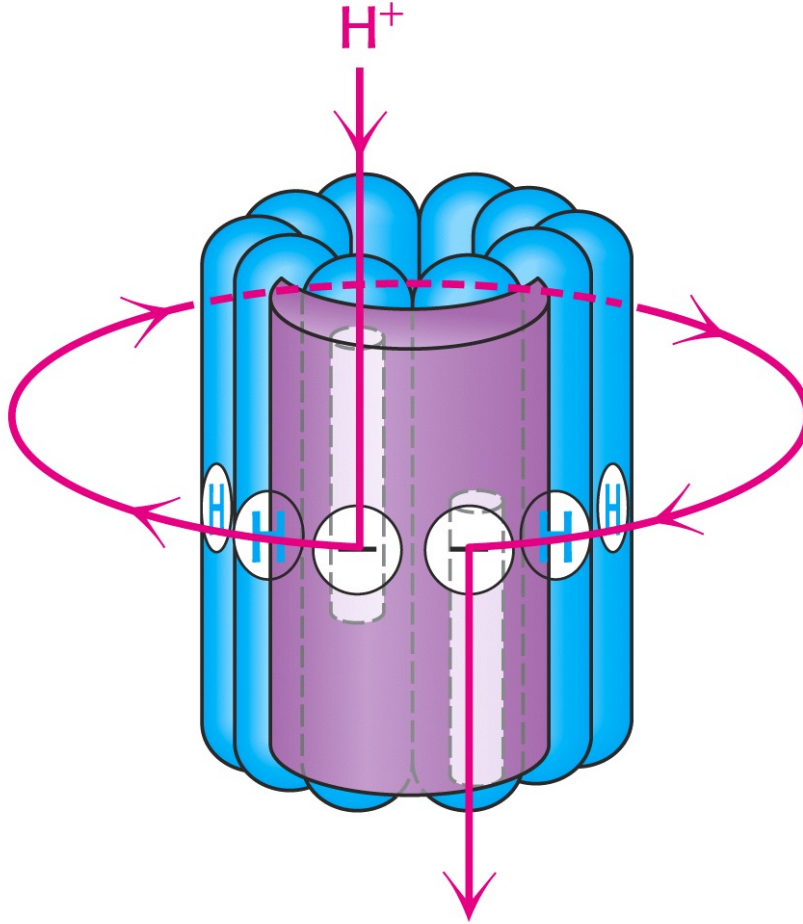


Mecanismo de rotación del anillo c

- Se supone que los dos residuos Asp en contacto con cada semiconductor han cedido sus protones pasando a ser aspartato cargado negativamente



Mecanismo de rotación del anillo c

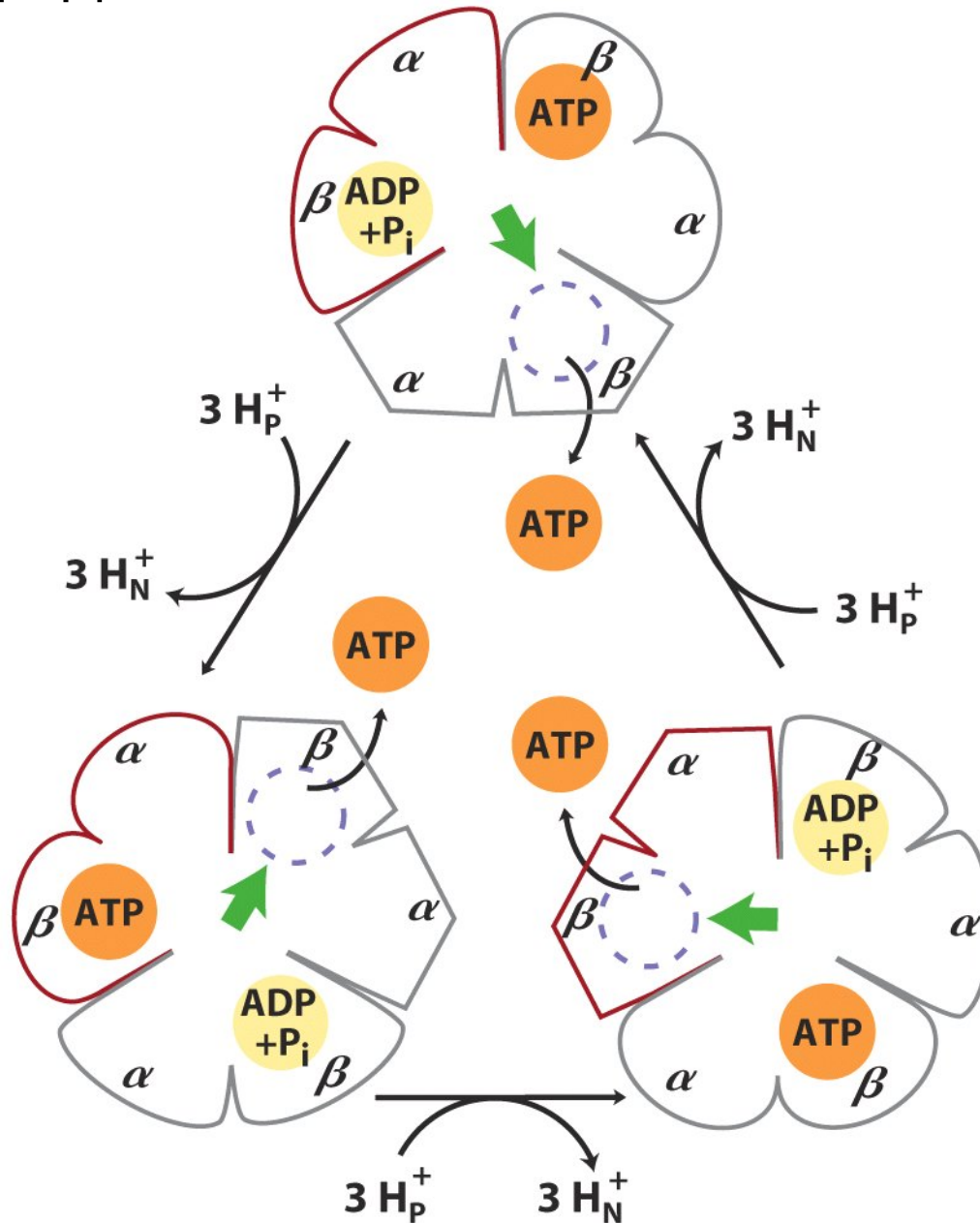


- cada protón entra por el semiconductor citosólico, sigue una vuelta completa por el anillo c y sale por el otro semiconductor hacia la matriz
- Según este modelo: el número de protones que se han de transportar para generar una molécula de ATP dependerá del número de subunidades del anillo c

- Si el anillo tiene 10 subunidades (ATP sintasa de levadura): cada vuelta del anillo generará 3 ATP y fluirán 10 protones:

$$10/3 \sim 3 \text{ H}^+ \text{ por ATP}$$

- Por cada rotación de 120° de γ : liberación de ATP y unión de un nuevo ADP+P_i



Inhibidores de la fosforilación oxidativa

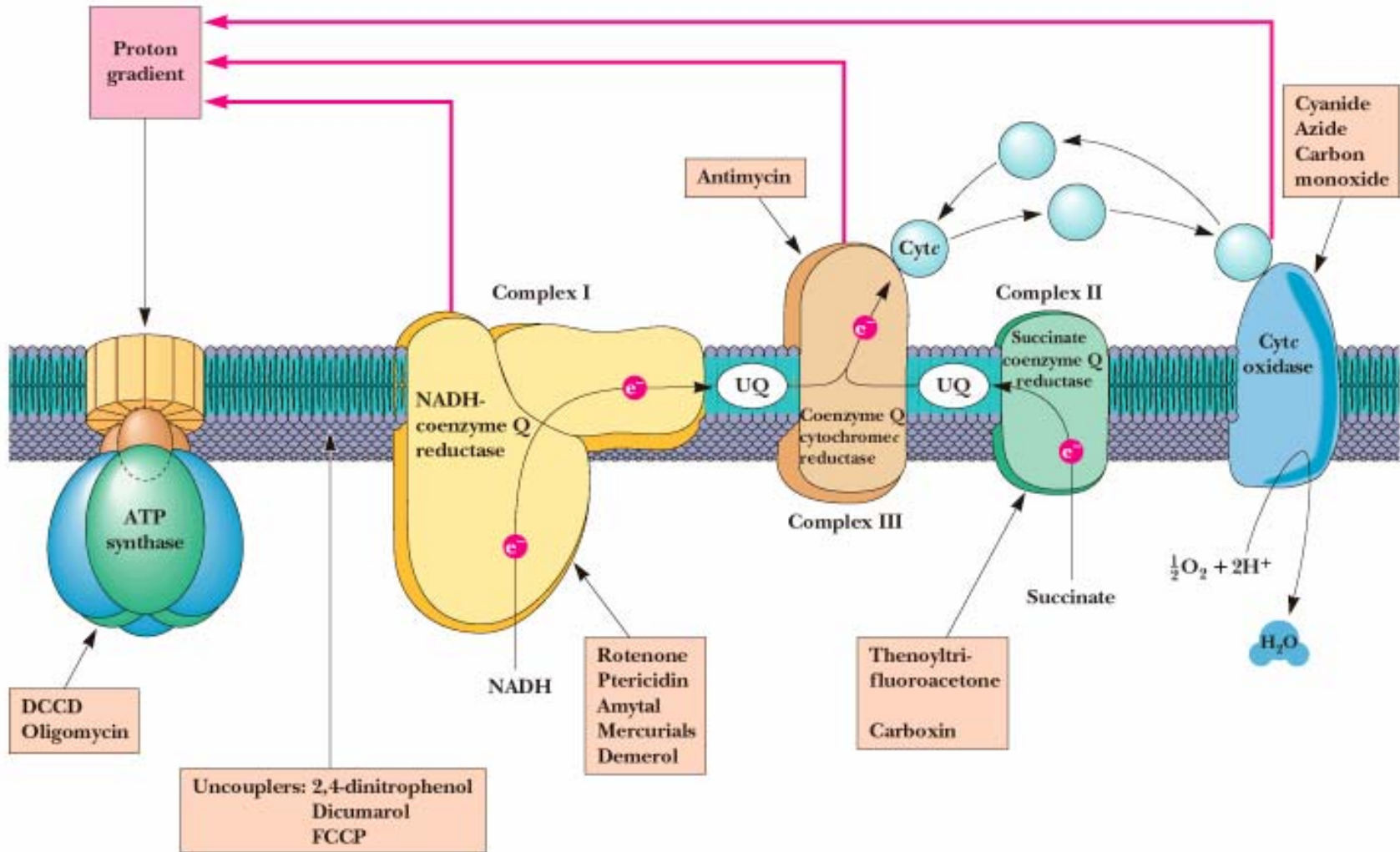
TABLE 19-4 Agents That Interfere with Oxidative Phosphorylation or Photophosphorylation

<i>Type of interference</i>	<i>Compound*</i>	<i>Target/mode of action</i>	
Inhibition of electron transfer	Cyanide	Inhibit cytochrome oxidase	
	Carbon monoxide		
	Antimycin A	Blocks electron transfer from cytochrome <i>b</i> to cytochrome <i>c</i> ₁	
	Myxothiazol		
	Rotenone		
	Inhibition of ATP synthase	Amytal	Prevent electron transfer from Fe-S center to ubiquinone
		Piericidin A	
DCMU		Competes with Q _B for binding site in PSII	
Aurovertin			
Uncoupling of phosphorylation from electron transfer	Oligomycin	Inhibits F ₁	
	Venturicidin		
	DCCD		
Inhibition of ATP-ADP exchange	FCCP	Blocks proton flow through F _o and CF _o	
	DNP		
	Valinomycin	K ⁺ ionophore	
	Thermogenin	In brown fat, forms proton-conducting pores in inner mitochondrial membrane	
	Atractyloside	Inhibits adenine nucleotide translocase	

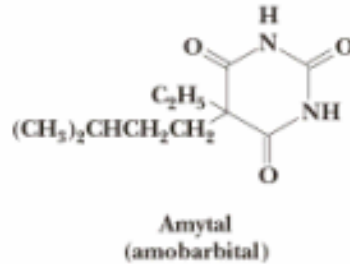
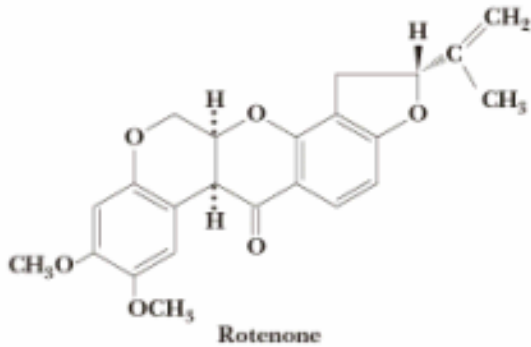
*DCMU is 3-(3,4-dichlorophenyl)-1,1-dimethylurea; DCCD, dicyclohexylcarbodiimide; FCCP, cyanide-*p*-trifluoromethoxyphenylhydrazone; DNP, 2,4-dinitrophenol.

Inhibidores de la fosforilación oxidativa

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 21.30

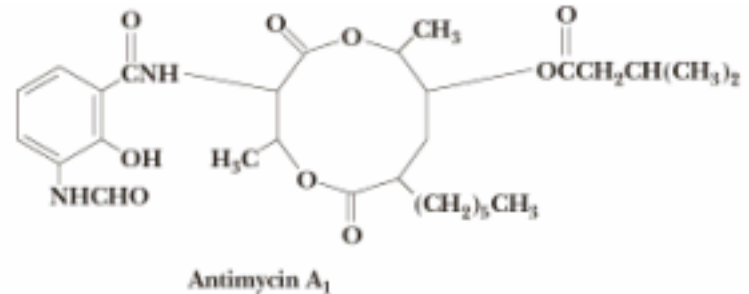


Inhibidores de la ruta de transporte electrónico



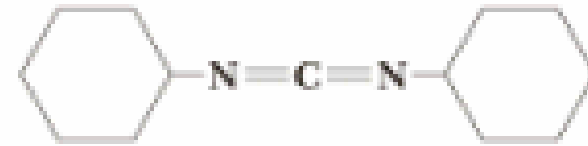
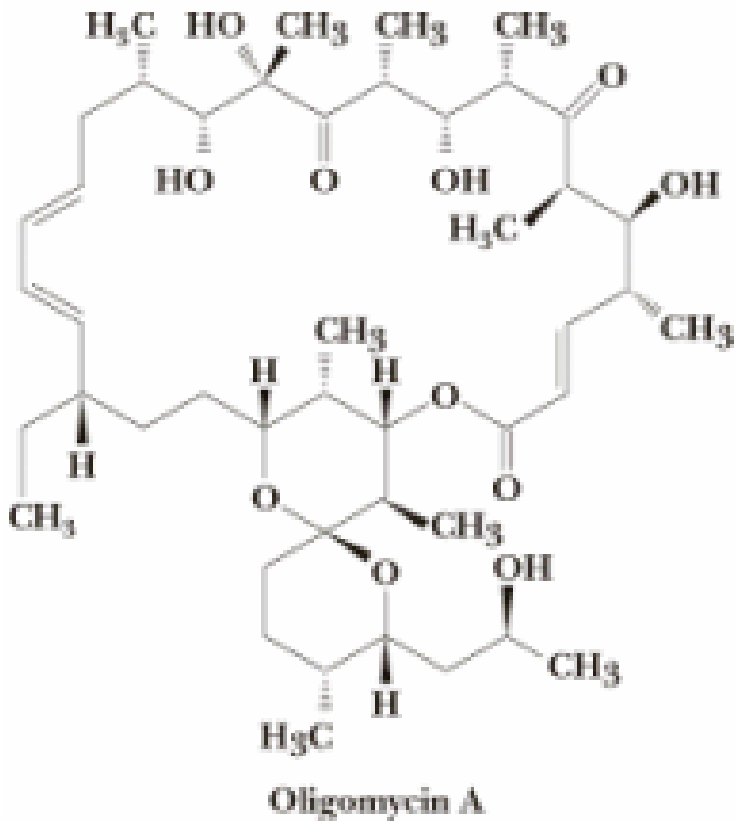
- **Rotenona y Amital** bloquean transferencia de electrones en la NADH-Q oxidoreductasa. Impiden utilización de NADH como sustrato pero no el flujo de electrones correspondiente a la utilización de succinato

- **Antimicina A** interrumpe el flujo de electrones a nivel del citocromo b_H de la citocromo c oxidoreductasa



- **Cianuro (CN⁻), azida (N₃⁻) y monóxido de carbono (CO)** bloquean el flujo de electrones a nivel de la citocromo c oxidasa.
 - cianuro y azida bloquean la forma férrica (Fe³⁺) del hemo a₃
 - CO bloquea la forma ferrosa (Fe²⁺) del hemo a₃

Inhibidores de ATP sintasa

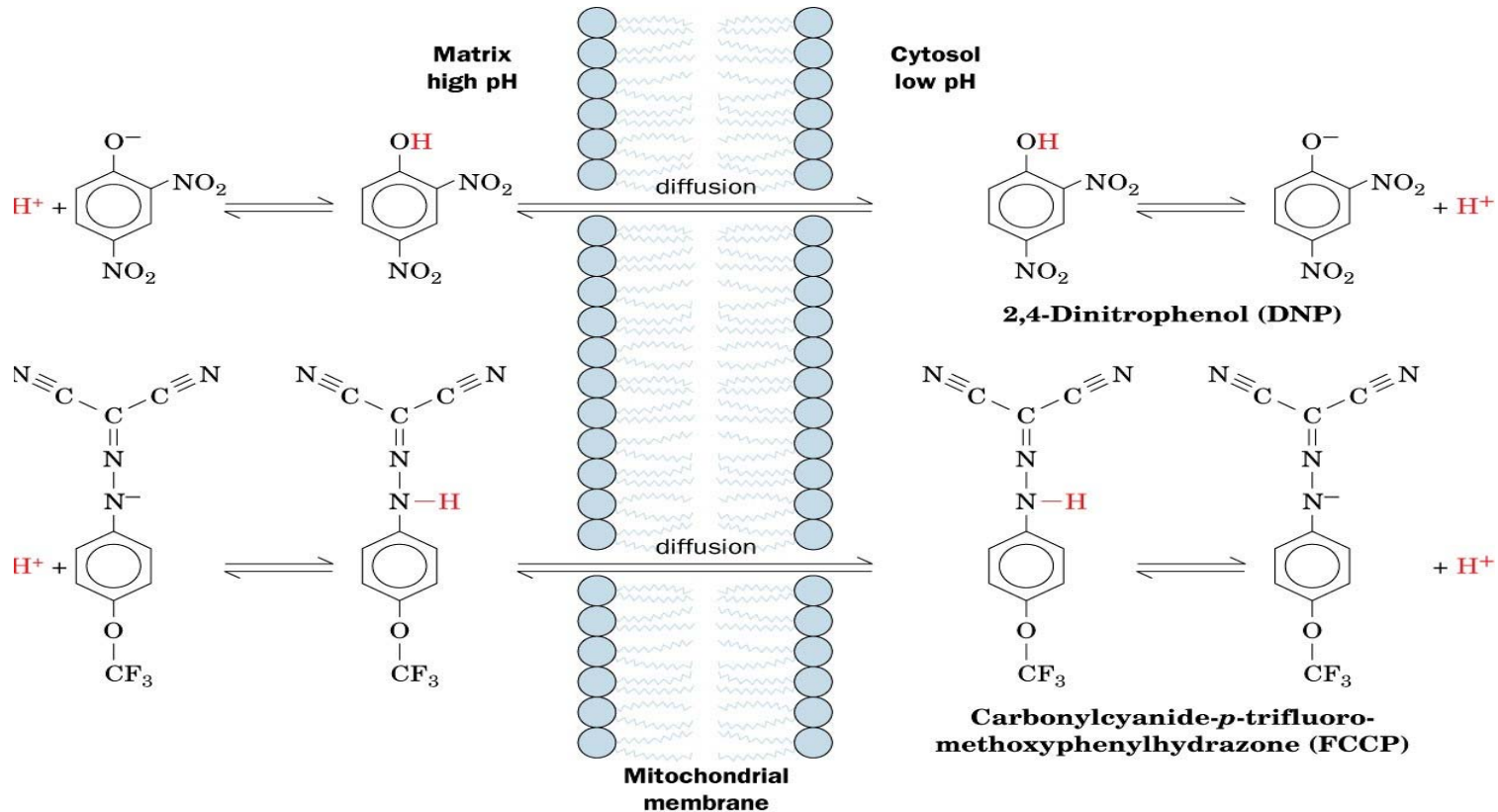


Dicyclohexylcarbodiimide (DCCD)

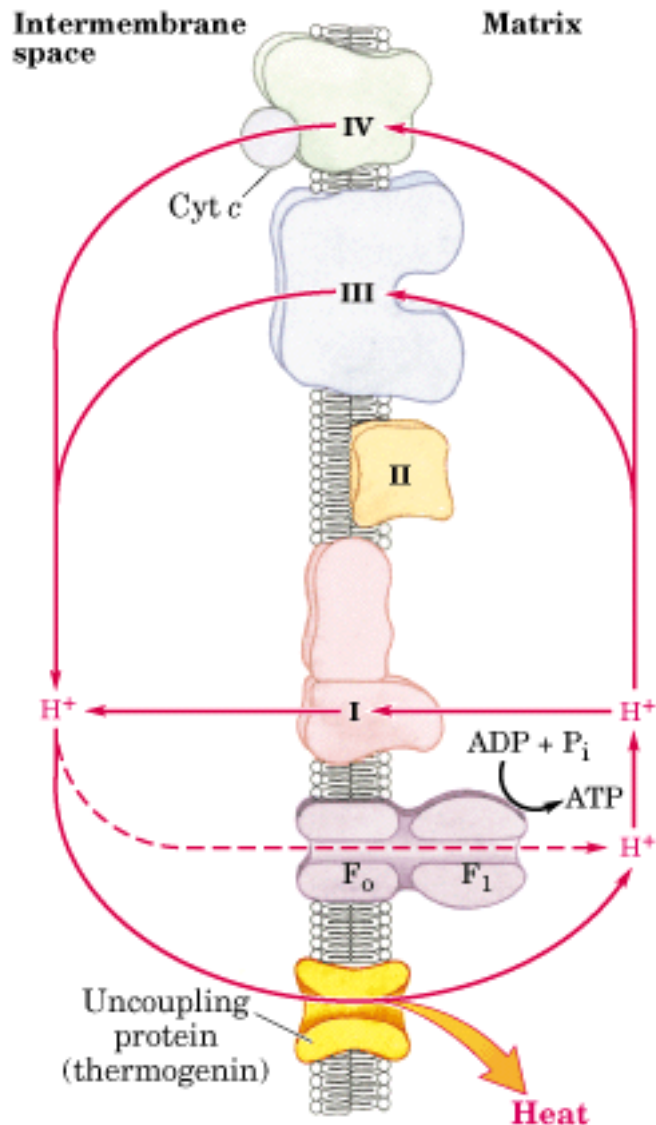
- **Oligomicina A y dicitclohexilcarbodiimida (DCCD)** impiden la entrada de H⁺ a nivel de la ATP sintasa

Desacopladores

- Actúan disipando el gradiente de protones
- Son moléculas hidrofóbicas con un protón dissociable, que pueden atravesar la membrana mitocondrial interna transportando protones.



- En presencia de estas moléculas el transporte de electrones se realiza de manera normal, se consume NADH , FADH_2 , y O_2 pero no se produce ATP: los desacopladores **disipan la fuerza protonmotriz**. La energía se libera en forma de calor.



- **Termogenina** es un ejemplo de aprovechamiento del desacoplamiento de la cadena de transporte electronica para generar calor.

- Las mitocondrias del tejido adiposo pardo poseen grandes cantidades del termogenina (UCP-1)

- Se activa en presencia de ácidos grasos generados a partir de triacilglicéridos

Sistemas mitocondriales de transporte

- La mitocondria posee dos membranas:

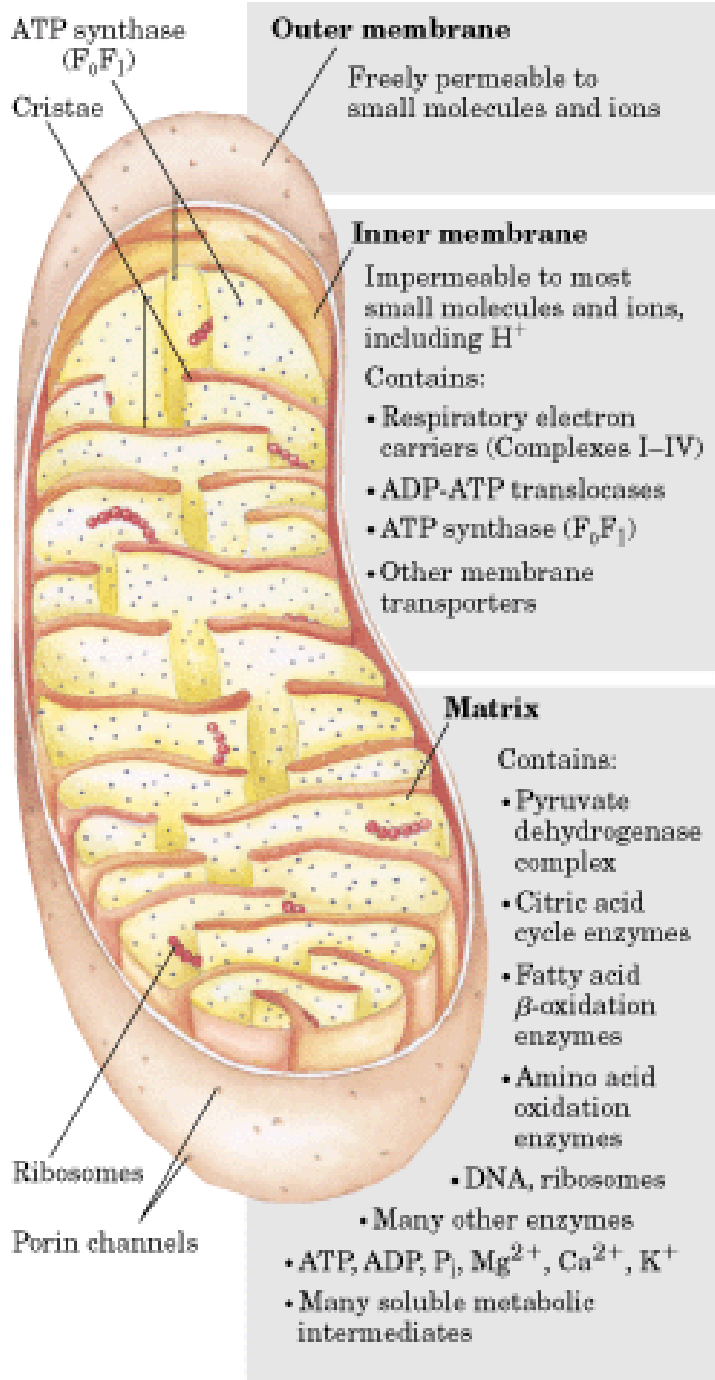
- **EXTERNA:** bastante permeable a un gran número de iones y moléculas pequeñas. Debido a presencia de muchas copias de la **purina mitocondrial** (VDAC).

- **INTERNA:** impermeable a la mayoría de las moléculas, PERO deben producirse numerosos intercambios entre citosol y matriz mitocondrial. Este intercambio esta mediado por una serie de proteínas transportadoras de membrana:

- NADH citosólico producido por la glicolisis:
 - lanzadera glicerol-3-fosfato
 - lanzadera malato-aspartato

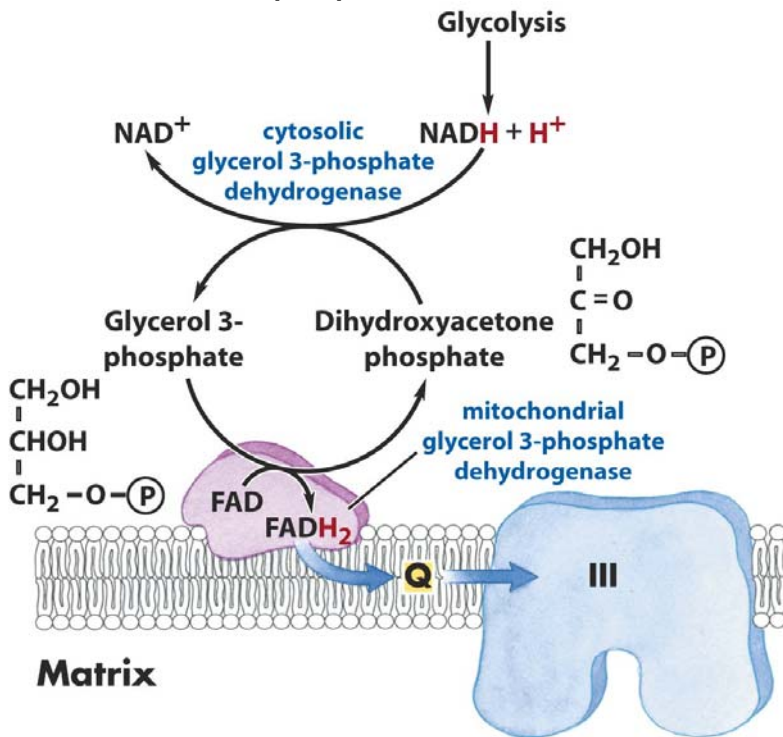
- Transporte ATP/ADP:
 - ATP/ADP translocasa
 - fosfato translocasa

- otros transportadores:
 - transportador de compuestos dicarboxilicos
 - transportador de compuestos tricarboxilicos
 - transportador de piruvato

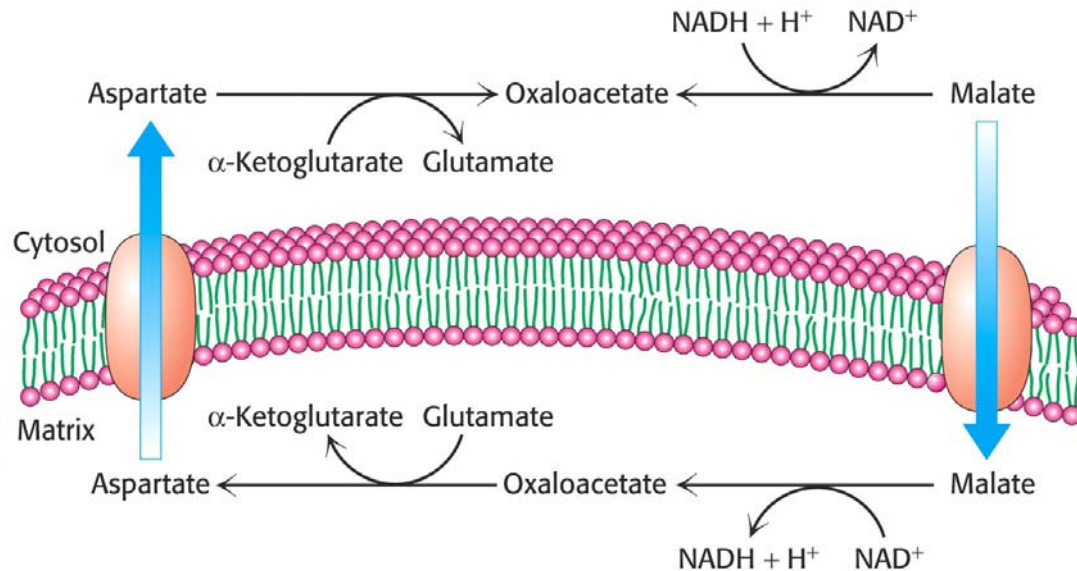


Lanzaderas de electrones del NADH

• El **NADH citosólico** debe ser regenerado a NAD^+ para que pueda continuar la glicólisis. En condiciones aerobias sus electrones deben entrar a la matriz mitocondrial para ser transferidos a la cadena de transporte electrónico. PERO la membrana interna mitocondrial es **impermeable a NADH y NAD^+** . La SOLUCION que ha diseñado la célula son **sistemas lanzadera** donde se realiza la transferencia de los electrones del NADH y no de la propia molécula

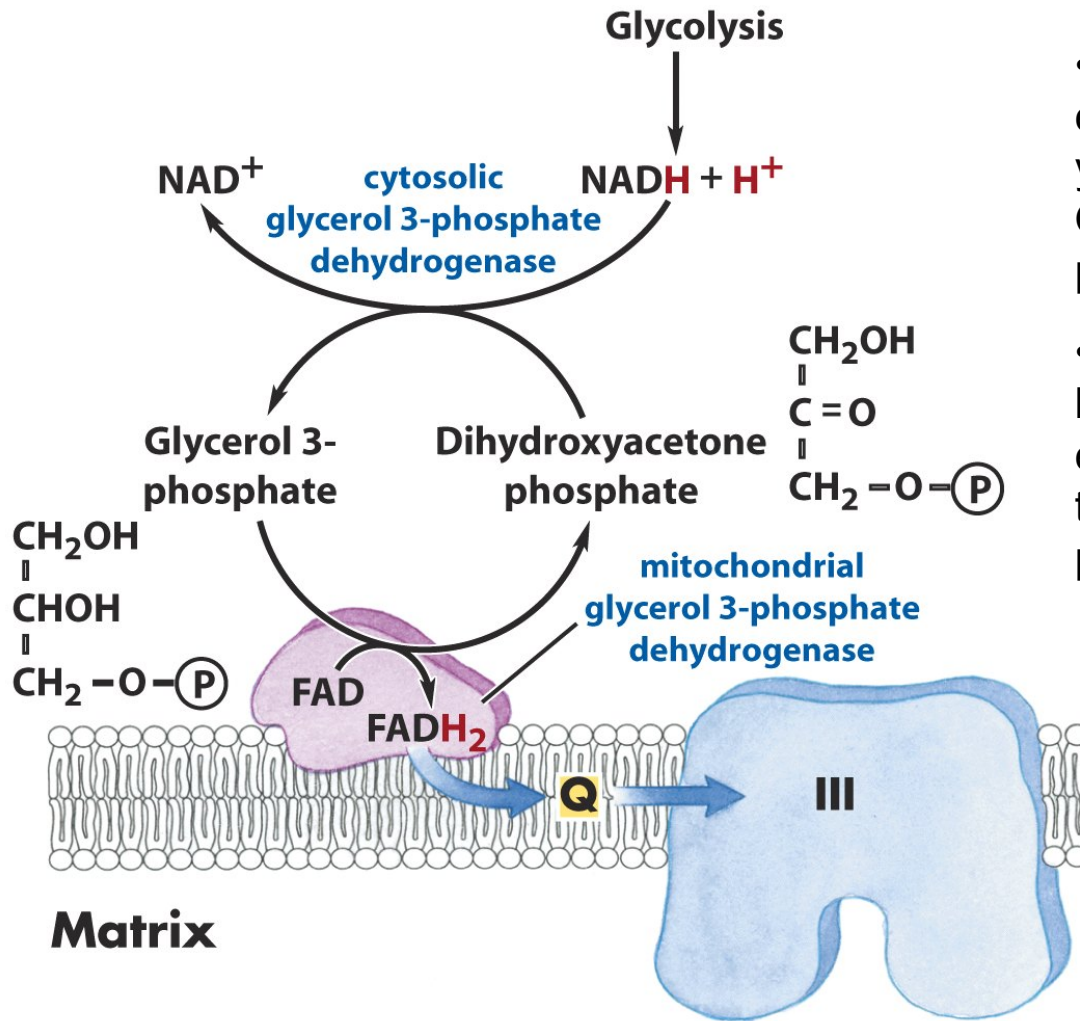


• En la **lanzadera glicerol-3-fosfato**: los electrones son transferidos a glicerol-3-P, que los transfiere posteriormente al FAD



• En la **lanzadera malato-aspartato** se usa el malato como transportador de los electrones a través de la membrana

Lanzadera glicerol-3-fosfato

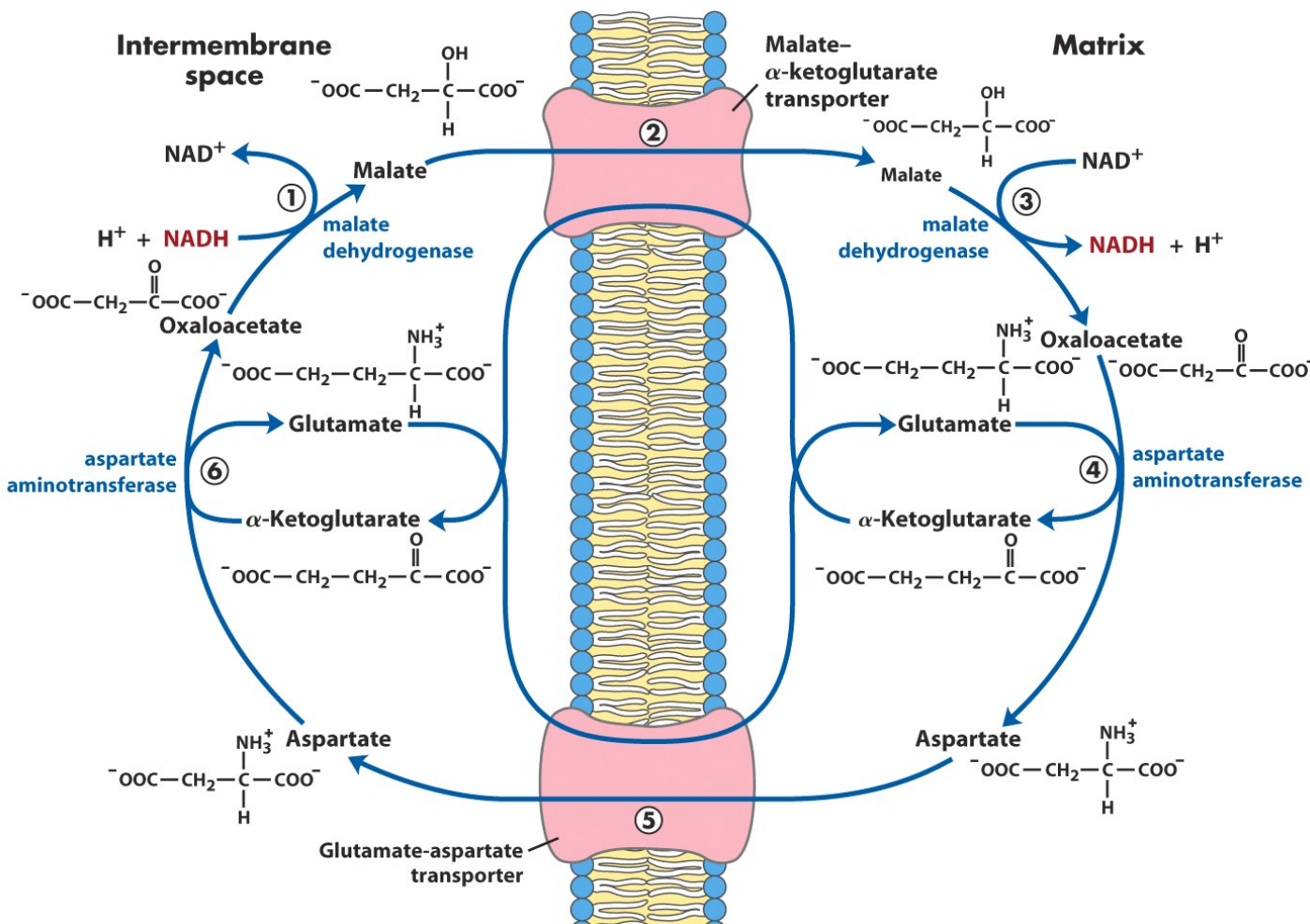


- Con esta lanzadera el rendimiento energético del NADH citosólico es menor ya que el aceptor final de los electrones es Q: el resultado es un menor bombeo de protones.

- en balance neto la utilización de esta lanzadera permite el transporte de electrones pero implica un coste termodinámico de una molécula de ATP por cada dos electrones.

- La lanzadera glicerol-3-P es muy abundante en músculo, lo que permite realizar la fosforilación oxidativa a velocidad muy alta.

Lanzadera malato-aspartato



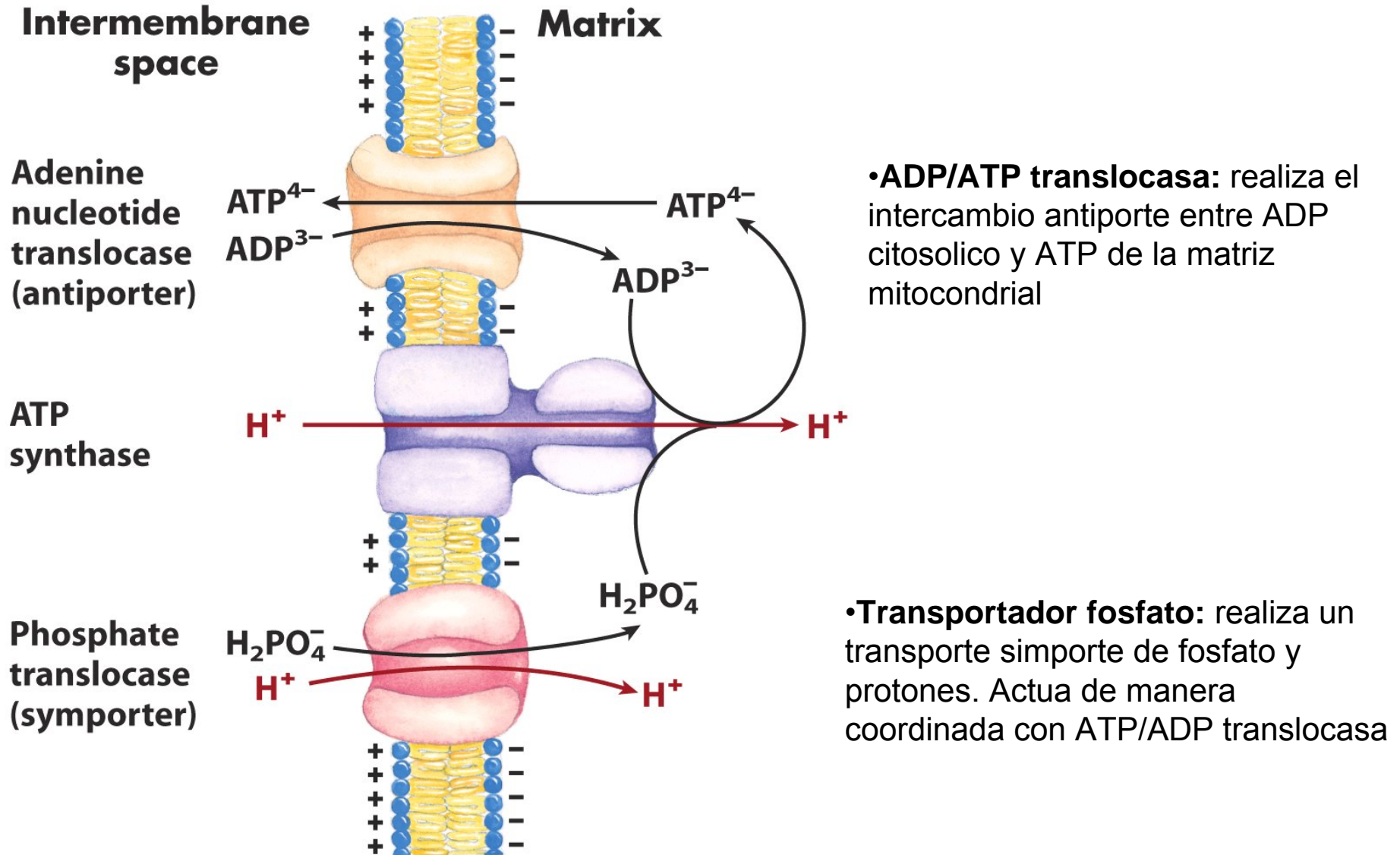
- lanzadera más compleja, pero **más eficiente** energéticamente, el resultado final es NADH en la matriz mitocondrial

- sistema especialmente activo en hígado y corazón

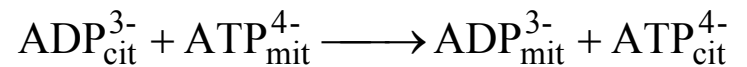
- Sistema **reversible**: solo se producirá transporte de NADH a la matriz mitocondrial cuando la relación NADH/NAD sea mayor en el citosol que en la matriz mitocondrial

Transporte ATP/ADP

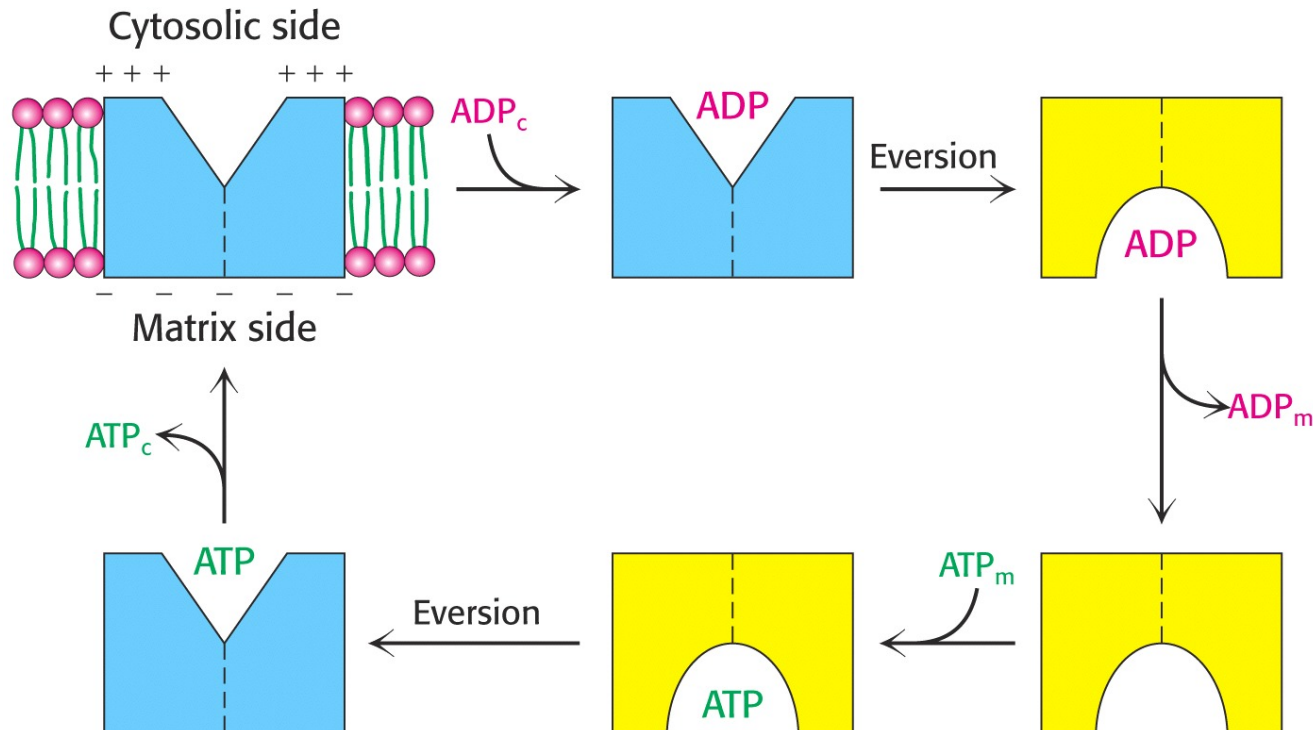
- El **ATP** que se genera en el proceso de la fosforilación oxidativa esta **en el lado de la matriz mitocondrial**. No puede atravesar la membrana interna mitocondrial, al igual que ADP y la molécula de fosfato inorganico (Pi). Es necesario un sistema de transporte de membrana:



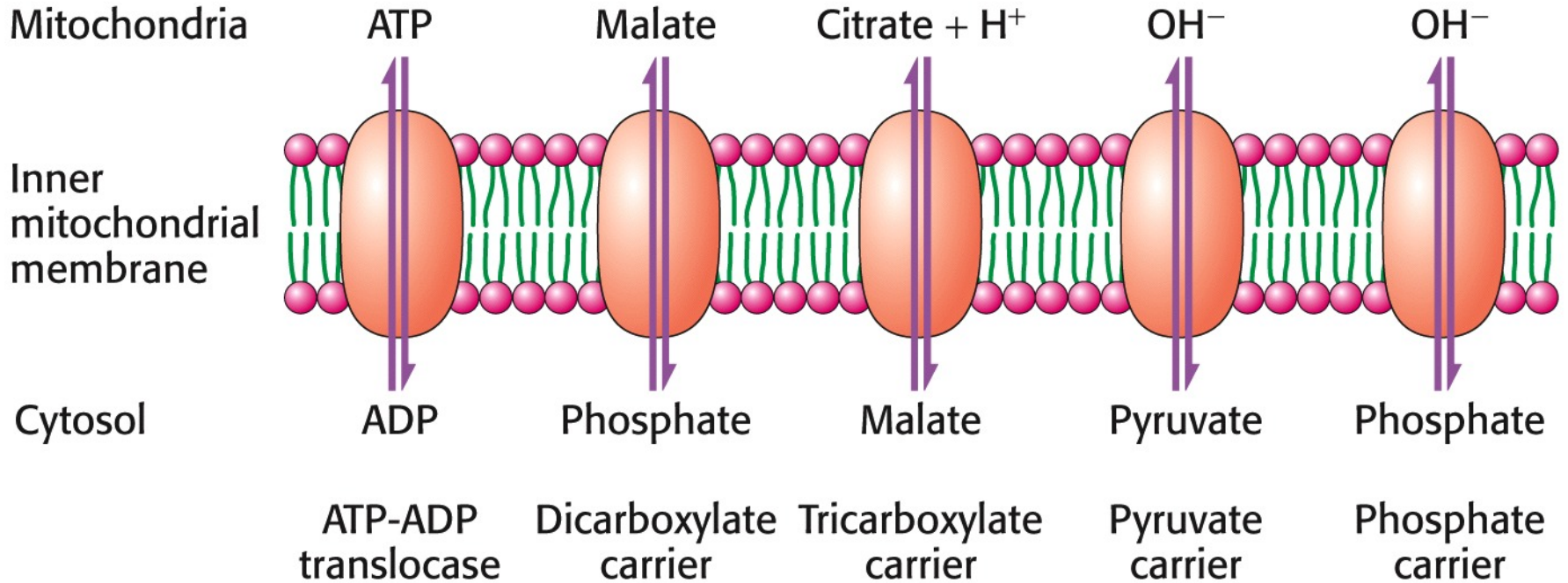
ATP/ADP translocasa



- **Dímero** de subunidades idénticas con un **único centro** de union a nucleótidos que puede **orientarse alternativamente** a ambos lados de la membrana interna mitocondrial.
- Dicho centro une con igual afinidad ATP que ADP, pero la velocidad de transporte de ATP al lado citosólico estará favorecida por el potencial de membrana generado por el gradiente de H^+ que se genera en mitocondrias que estén respirando activamente. (ATP posee 4 cargas negativas, ADP sólo 3)
- ADP/ATP translocasa solo funciona cuando una molécula de ADP se une a su centro activo: Se asegura así que la entrada de ADP se acople necesariamente a salida de ATP.
- Tanto el antiporte ATP/ADP como el simporte H^+/P_i son procesos energéticamente costosos : **consumen fuerza protón-motriz**. Se calcula que aproximadamente la cuarta parte de la energía producida por la transferencia de electrones se pierde en este proceso de intercambio



Otros transportadores mitocondriales



Rendimiento neto de la fosforilación oxidativa

- ATP sintasa requiere 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**: 10H^+ bombeados

$$(10\text{H}^+ / 4\text{H}^+) = \mathbf{2.5\text{ ATP}}$$

para **FADH₂** = 6H^+ bombeados

$$(6\text{H}^+ / 4\text{H}^+) = \mathbf{1.5\text{ ATP}}$$

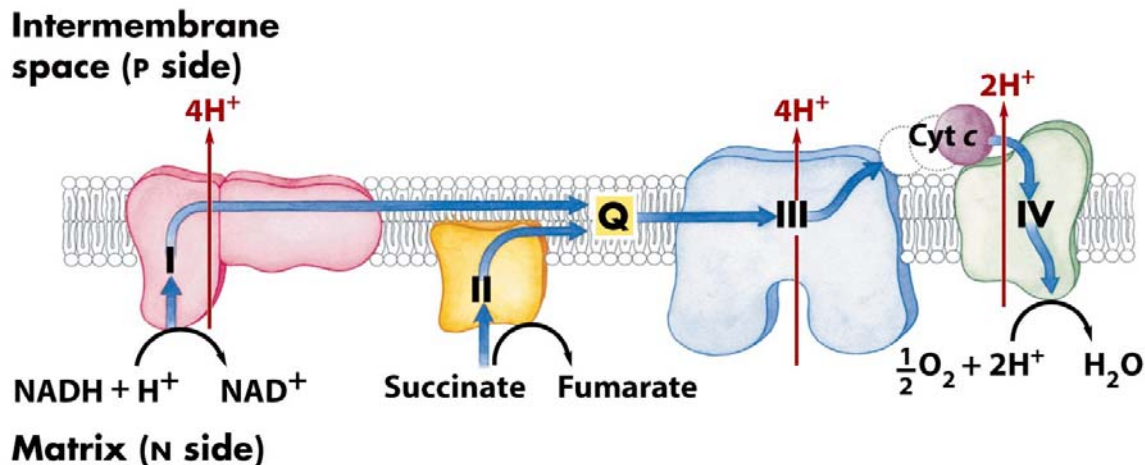


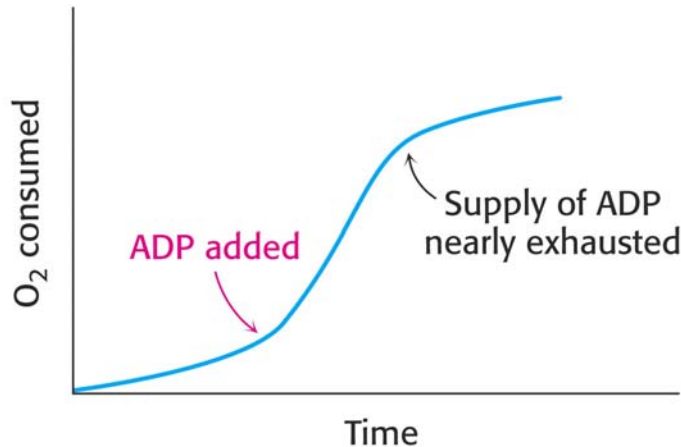
TABLE 19–5 ATP Yield from Complete Oxidation of Glucose

<i>Process</i>	<i>Direct product</i>	<i>Final ATP</i>
Glycolysis	2 NADH (cytosolic) 2 ATP	3 or 5* 2
Pyruvate oxidation (two per glucose)	2 NADH (mitochondrial matrix)	5
Acetyl-CoA oxidation in citric acid cycle (two per glucose)	6 NADH (mitochondrial matrix) 2 FADH ₂ 2 ATP or 2 GTP	15 3 2
Total yield per glucose		<hr/> 30 or 32

*The number depends on which shuttle system transfers reducing equivalents into the mitochondrion.

Control integrado de la síntesis de ATP

- **Transporte electrónico y síntesis de ATP** se encuentran **íntimamente ligados**: los electrones no suelen desplazarse a lo largo de la cadena hasta el O_2 a menos que al mismo tiempo ADP se fosforile para formar ATP
- El factor más importante a la hora de determinar la velocidad de la fosforilación oxidativa es el nivel de ADP



- La velocidad de consumo de oxígeno por las mitocondrias **AUMENTA** 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 sencillo: el nivel de ADP aumenta cuando se consume ATP. Solo se realizara transporte electrónico hacia el O_2 cuando se necesite sintetizar ATP
- En definitiva, la carga energética, la relación ATP/ADP es la que controla la producción de energía por parte de la célula

TABLE 19–6 Respiratory Proteins Encoded by Mitochondrial Genes in Humans

<i>Complex</i>	<i>Number of subunits</i>	<i>Number of subunits encoded by mitochondrial DNA</i>
I NADH dehydrogenase	>43	7
II Succinate dehydrogenase	4	0
III Ubiquinone:cytochrome c oxidoreductase	11	1
IV Cytochrome oxidase	13	3
V ATP synthase	8	2

Radicales Libres

- O_2 : excelente aceptor de electrones

- **Riesgo:**

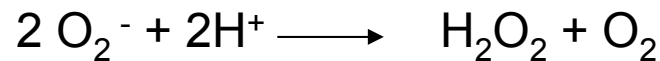
producción de intermediarios anión superóxido (O_2^-) y anión peróxido O_2^{2-} y radical hidroxilo $OH\cdot$, también llamados **ROS** (Reactive oxygen species) **dañinos** para una serie de componentes celulares

- **Solución:**

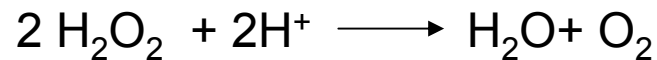
- en la cadena de transporte electronico se opta por unir estos intermediarios fuertemente unidos hasta su completa conversión en agua (complejo IV)

- Sin embargo pueden producirse pérdidas, la retencion no es eficiente al 100%: necesidad de otras estrategias defensivas:

-**Superoxido dismutasa (SOD)** neutraliza el anion superóxido dismutándolo:

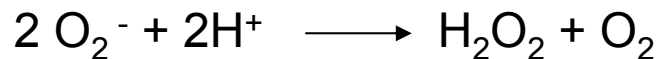


-**Catalasa** dismuta el peroxido producido por SOD y otros enzimas



•Superoxido dismutasa (SOD)

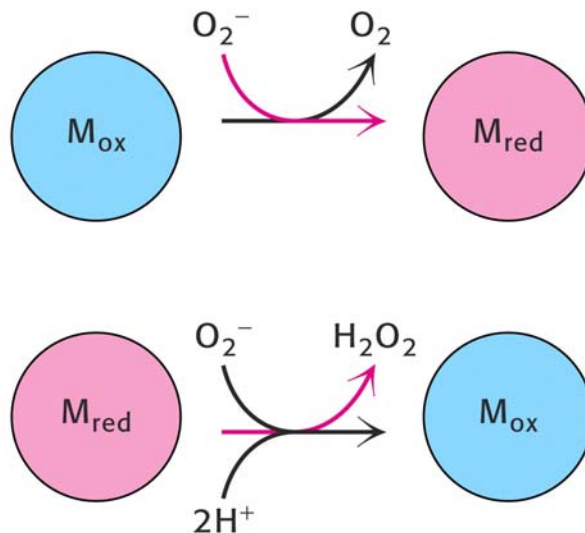
- neutraliza el anion superóxido dismutándolo:



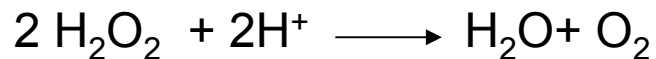
-los eucariotas presentan dos formas de este enzima:

-variante mitocondrial: dependiente de Mn

-variante citosólica: dependiente de Cu y Zn

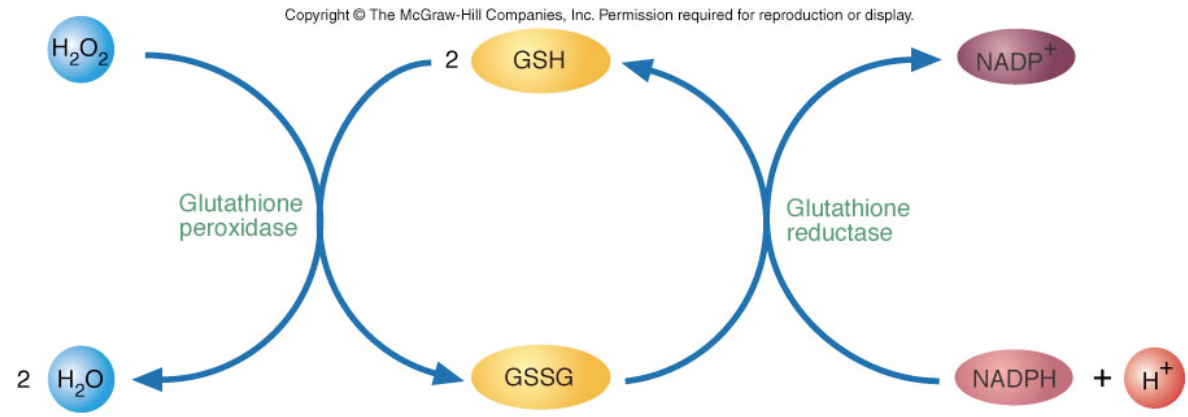


-**Catalasa** dismuta el peroxido producido por SOD y otros enzimas

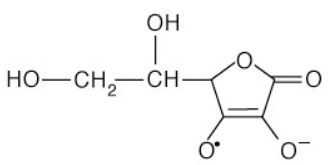
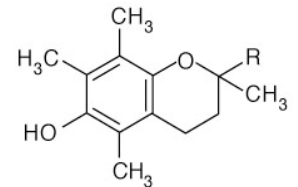
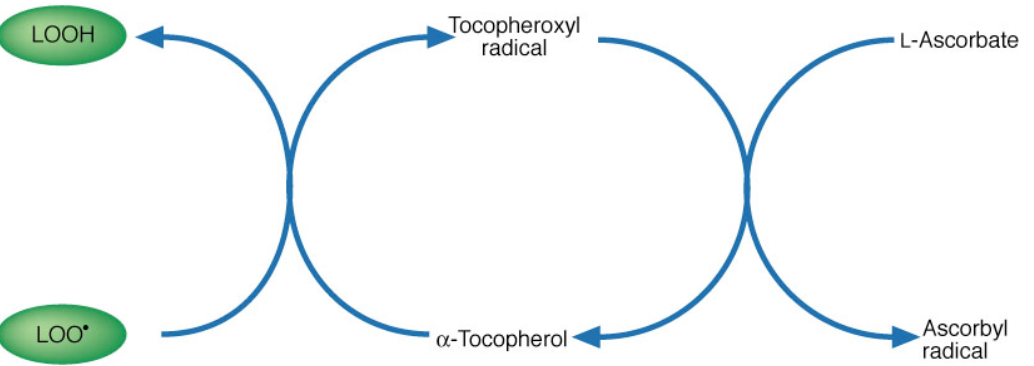
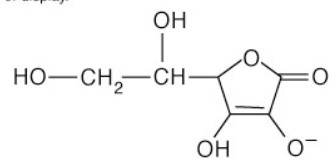
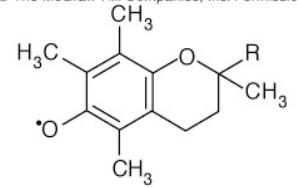


Contiene grupo hemo que cataliza la dismutación.

•Glutation peroxidasa es capaz de neutralizar el peróxido oxidando glutatión



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



•Vitamina E (tocoferol) y Vitamina C (ascorbato) actúan como antioxidantes atrapando el radical libre y estabilizándolo en su anillo. El radical ascorbilo puede ser de nuevo regenerado por GSH.

TABLE 18.3 Pathological and other conditions that may entail free-radical injury

Atherogenesis
Emphysema; bronchitis
Parkinson disease
Duchenne muscular dystrophy
Cervical cancer
Alcoholic liver disease
Diabetes
Acute renal failure
Down syndrome
Retrolental fibroplasia
Cerebrovascular disorders
Ischemia; reperfusion injury

Source: After D.B. Marks, A.D. Marks, and C.M. Smith, *Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach* (Williams & Wilkins, 1996, p. 331).