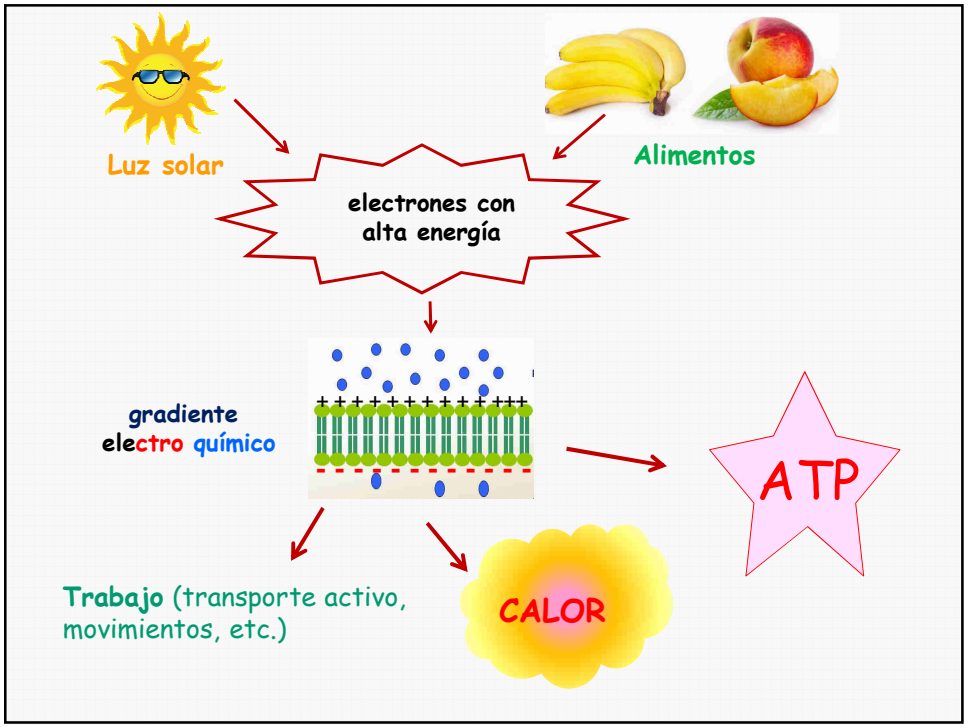
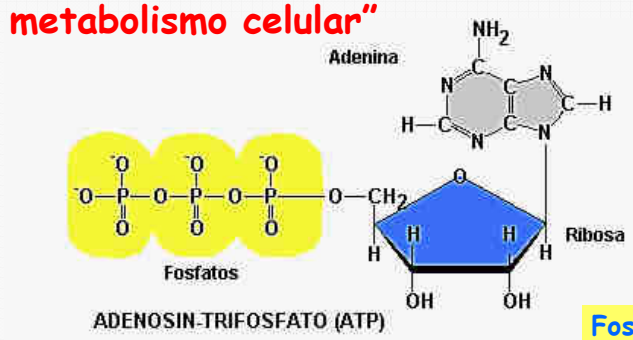
Como las células fabrican ATP

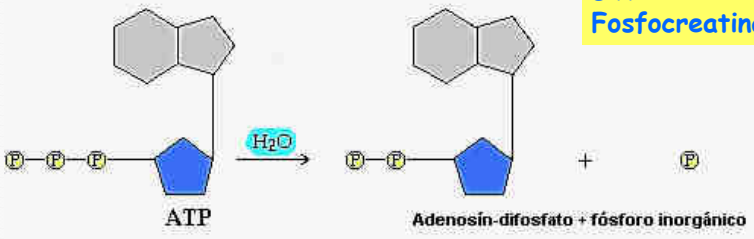
Bioenergética



ATP: "molécula de intercambio de energía del metabolismo celular"



Fosfoenolpiruvato (PEP)
GTP
Fosfocreatina



	Concentración (mM)		
	ATP	ADP	Fosfocreatina
Hepatocitos (rata)	3.38	1.32	0
Miocitos (rata)	8.05	0.93	28
Neuronas (rata)	2.59	0.73	4.7
Eritrocitos (humanos)	2.25	0.25	0

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

¿De dónde se obtiene el ATP?

- Fosforilación a nivel de sustrato
- Fosforilación oxidativa

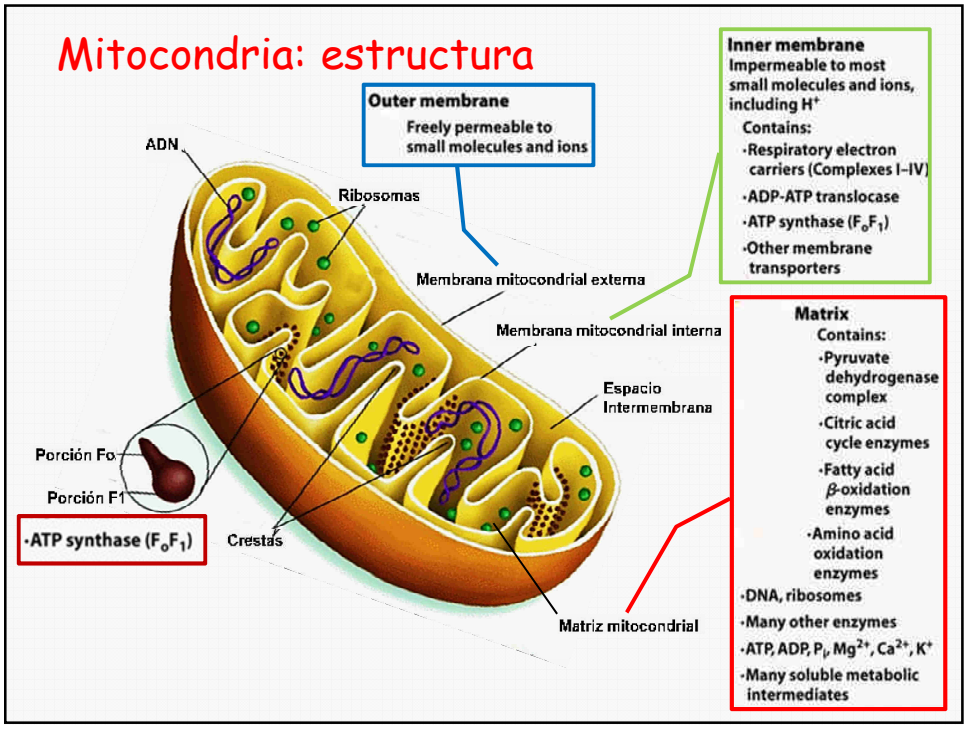
Mitocondria

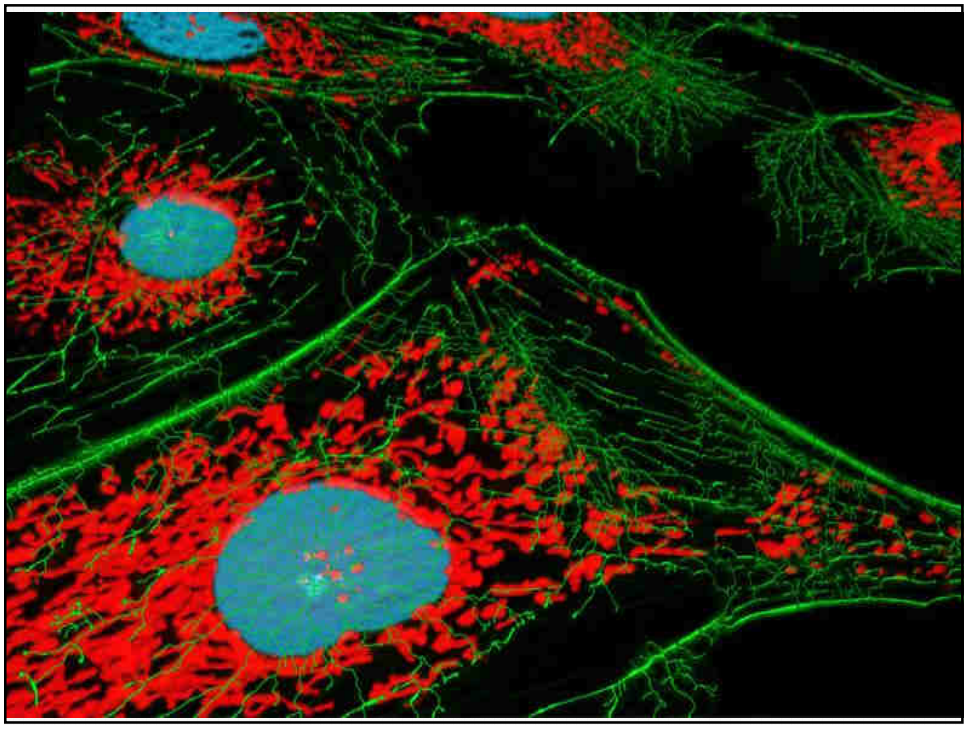
Mitocondrias

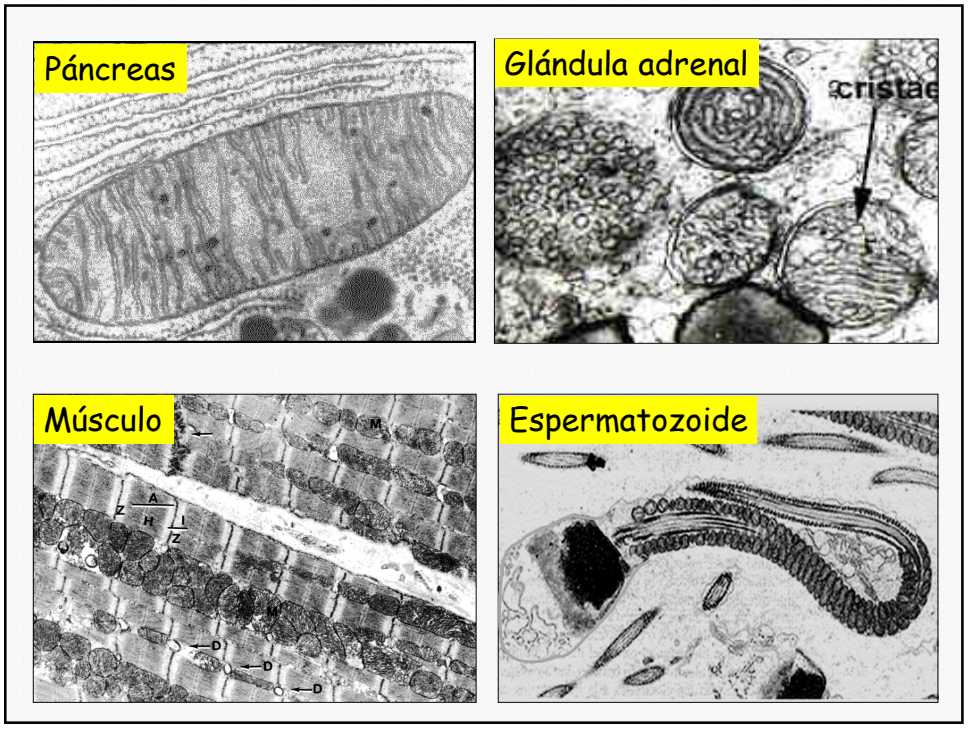
- Estructura
- Función (síntesis de ATP)
- Integración con el citosol
- Origen y duplicación
- Herencia

Peroxisoma

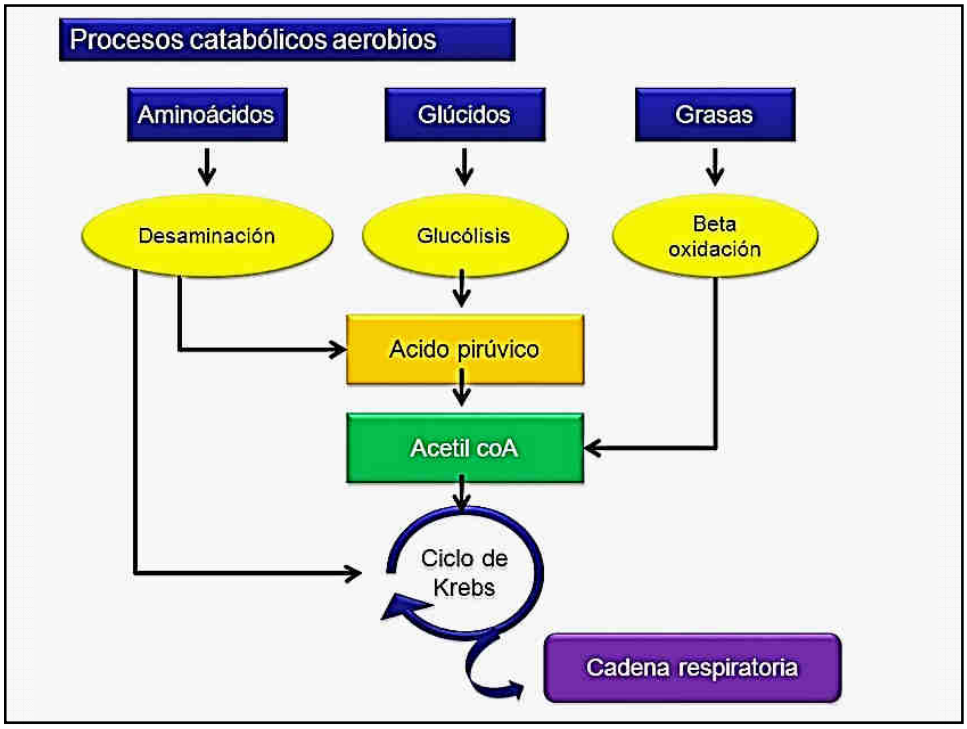
- Estructura
- Función

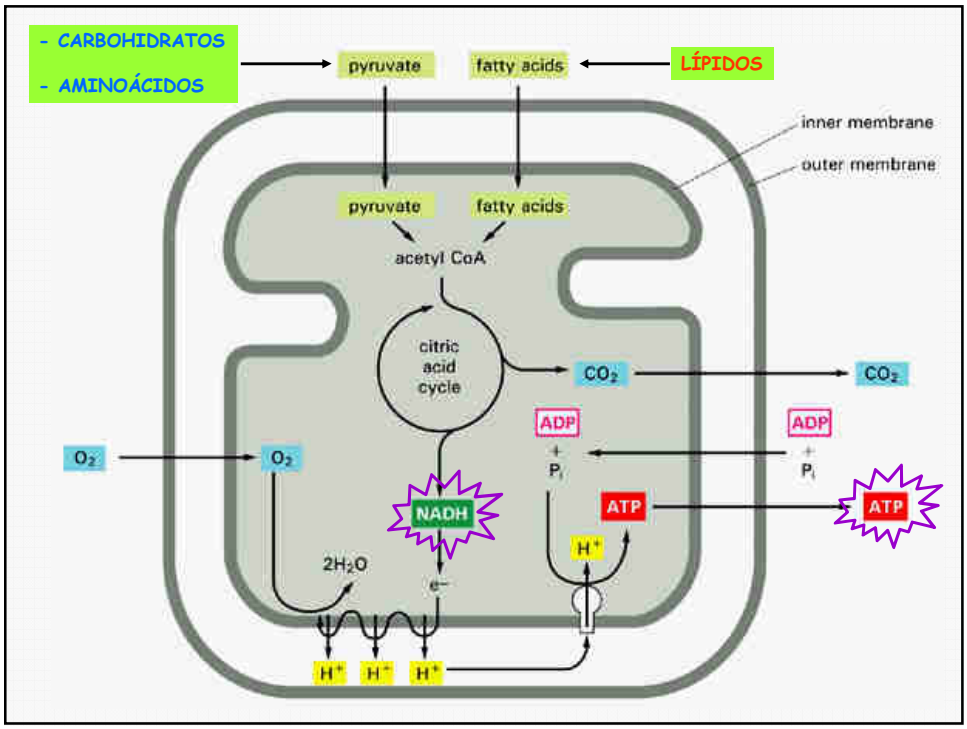

Mitocondria: estructura
Outer membrane
Freely permeable to small molecules and ions
Inner membrane
Impermeable to most small molecules and ions, including H+
Contains:
·Respiratory electron carriers (Complexes I–IV)
·ADP-ATP translocase
·ATP synthase (FoF1)
·Other membrane transporters
ADN
Ribosomas
Membrana mitocondrial externa
Membrana mitocondrial interna
Espacio Intermembrana
Porción Fo
Porción F1
·ATP synthase (FoF1)
Crestas
Matriz mitocondrial
Matrix
Contains:
·Pyruvate dehydrogenase complex
·Citric acid cycle enzymes
·Fatty acid β-oxidation enzymes
·Amino acid oxidation enzymes
·DNA, ribosomes
·Many other enzymes
·ATP, ADP, Pi, Mg2+, Ca2+, K+
·Many soluble metabolic intermediates



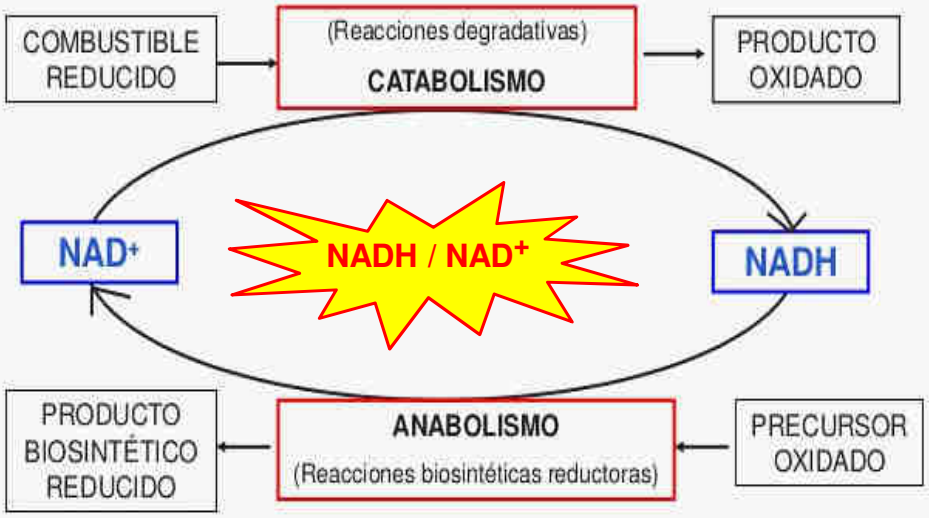


Las mitocondrias como integradores metabólicos


Procesos catabólicos aerobios
Aminoácidos
Glúcidos
Grasas
Desaminación
Glucólisis
Beta oxidación
Acido pirúvico
Acetil coA
Ciclo de Krebs
Cadena respiratoria


- CARBOHIDRATOS
- AMINOÁCIDOS
pyruvate
fatty acids
LÍPIDOS
inner membrane
outer membrane
pyruvate
fatty acids
acetyl CoA
citric acid cycle
CO_2
CO_2
ADP
+
P_i
ADP
+
P_i
O_2
O_2
NADH
ATP
ATP
H^+
$2H_2O$
e^-
H^+
H^+
H^+

Reacciones de óxido-reducción



La importancia de las deshidrogenasas

Captan e^- de alta energía de las vías catabólicas y los ceden a aceptores universales (co-factores): NAD^+ o $NADP^+$, FAD o FMN

Deshidrogenasas asociadas a nucleótidos de nicotina catalizan reacciones reversibles:

Sustrato reducido + NAD^+ $\rightleftarrows$ Sustrato oxidado + NADH + H^+
(NADH: transporta e^- hacia la cadena respiratoria)

Sustrato reducido + $NADP^+$ $\rightleftarrows$ Sustrato oxidado + NADPH + H^+
(NADPH: suministra e^- a reacciones anabólicas)

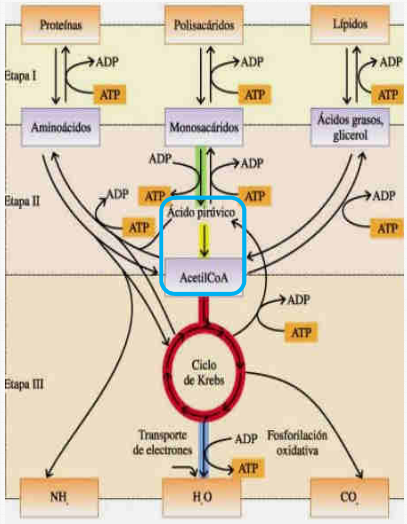
Flavoproteínas: unen fuertemente FAD o FMN (se unen al centro activo)

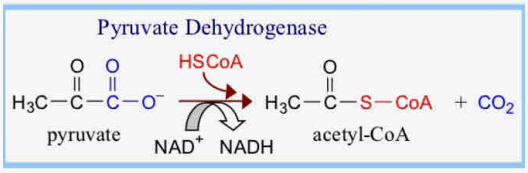
Sustrato reducido + FAD $\rightleftarrows$ Sustrato oxidado + $FADH_2$

TABLA 19-1 Algunas reacciones importantes catalizadas por deshidrogenasas ligadas a NAD(P)H

*Reacción**	*Localización*†
Ligadas a NAD	
α-Cetoglutarato + CoA + $NAD^+ \rightleftharpoons$ succinil-CoA + CO_2 + NADH + H^+	M
L-Malato + $NAD^+ \rightleftharpoons$ oxalacetato + NADH + H^+	M y C
Piruvato + CoA + $NAD^+ \rightleftharpoons$ acetil-CoA + CO_2 + NADH + H^+	M
Gliceraldehído 3-fosfato + P_i + $NAD^+ \rightleftharpoons$ 1,3-bisfosfoglicerato + NADH + H^+	C
Lactato + $NAD^+ \rightleftharpoons$ piruvato + NADH + H^+	C
β-Hidroxiacil-CoA + $NAD^+ \rightleftharpoons$ β-cetoacil-CoA + NADH + H^+	M
Ligadas a NADP	
Glucosa 6-fosfato + $NADP^+ \rightleftharpoons$ 6-fosfogluconato + NADPH + H^+	C
Ligadas a NAD o NADP	
L-Glutamato + H_2O + $NAD(P)^+ \rightleftharpoons$ α-cetoglutarato + NH_4^+ + NAD(P)H	M
Isocitrato + $NAD(P)^+ \rightleftharpoons$ α-cetoglutarato + CO_2 + NAD(P)H + H^+	M y C

Todas estas reacciones y sus enzimas se tratan en los Capítulos 14 a 18.
M indica mitocondria; C, citosol.





El piruvato sufre una **descarboxilación** (pérdida de un grupo CO2) **oxidativa** (perdida de e).

El piruvato (3 atom. De C) queda convertido en ácido acético (2 atom. de C).

En este proceso se une una molécula de coenzima A, formándose una molécula de **Acetil-CoA.**

La reacción está catalizada por un complejo enzimático: **Piruvato deshidrogenasa de la matriz mitocondrial.**
Los electrones que se liberan son recogidos por NAD+ y forman poder reductor (NADH+H+)

Ciclo de Krebs

Durante una vuelta del ciclo de Krebs, a partir de una molécula de acetil-CoA se forman:

a- 3 x NADH

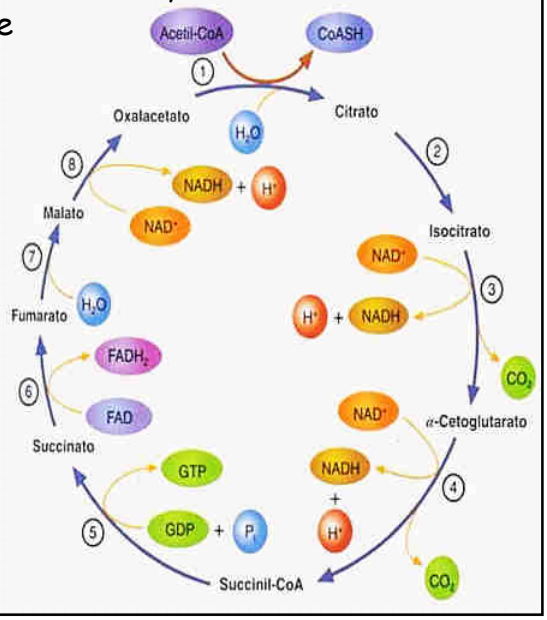
b- 1 x $FADH_2$

c- 2 x CO_2

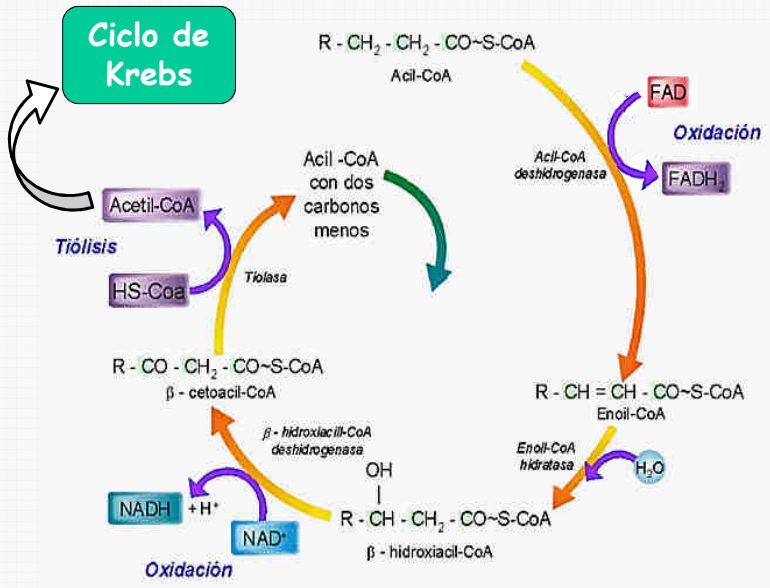
d- 1 x GTP (ATP)

nucleósido difosfato quinasa

GTP + ADP ⟶ GDP + ATP

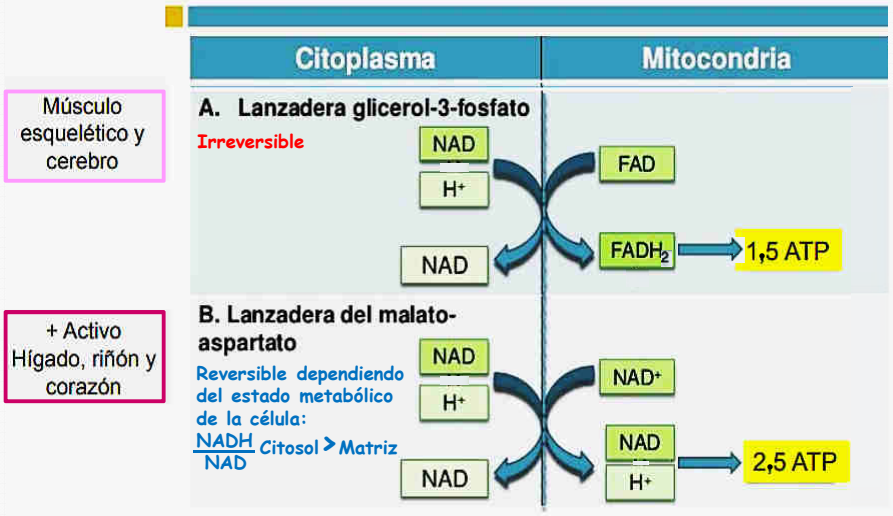


β-oxidación

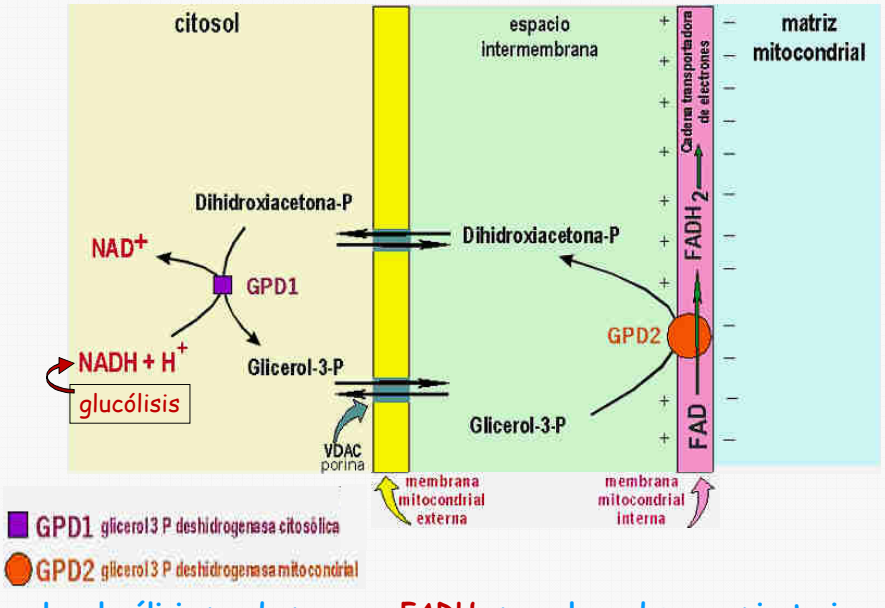


Intercambio de e^- de alta energía con el citoplasma (lanzaderas)

NADH citosólico | Glicolisis – Deshidrogenasas citosólicas

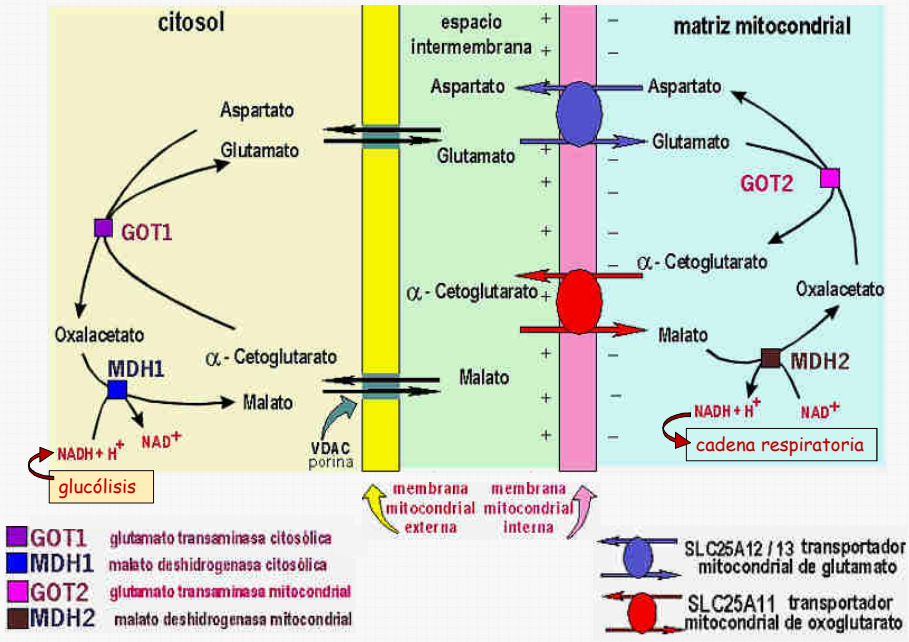


Lanzadera de glicerol-3-fosfato

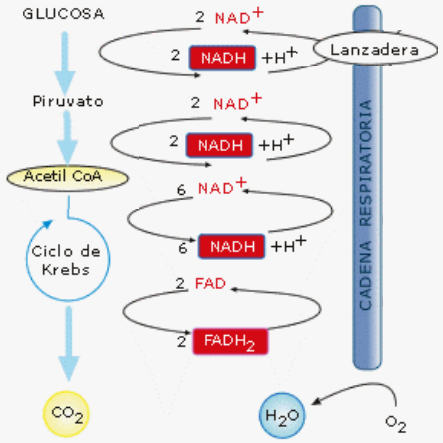


La glucólisis puede proveer $FADH_2$ para la cadena respiratoria

Lanzadera del malato-aspartato



¿Qué reacciones proveen de NADH y $FADH_2$ (electrones) a la cadena respiratoria?



Formas de transferencia de e^- hacia la fosforilación oxidativa

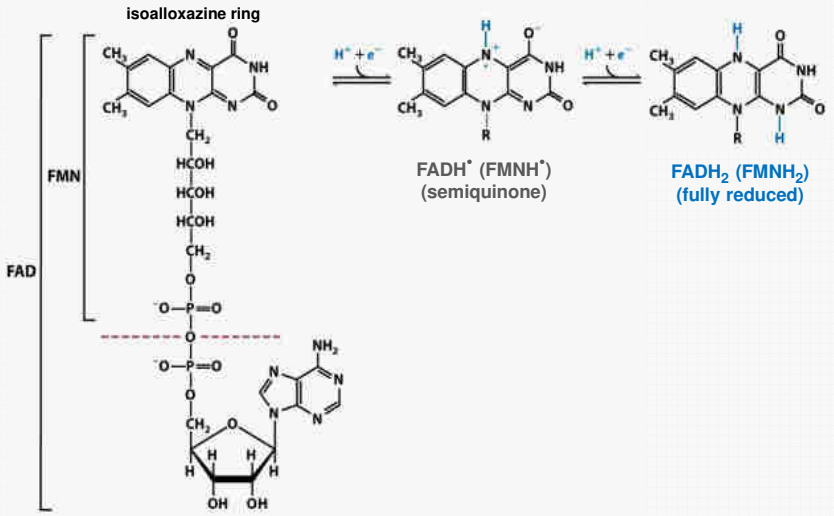
- **Transferencia directa de e^-**
  - Citocromos ($Fe^{3+} \longrightarrow Fe^{2+}$)
- **Transferencia de e^- + H^+**
  - CoQ, FAD (FMN) $\longrightarrow$ formas reducidas
- **Transferencia de ion hidruro $:H^-$ ($2\ e^-$)**
  - NAD $\longrightarrow$ formas reducidas

Componentes de la cadena de transporte electrónico

- **FLAVOPROTEINAS**: FMN o FAD: Transportan 2 e^- y 2 H^+
- **PROTEINAS FERROSULFURADAS**: Transportan e^- ($Fe^{+++} \longrightarrow Fe^{++}$)
- **COENZIMA Q o UBIQUINONA**: Quinona isoprenoide **no proteica**. Transporta 1 e^- y libera 2 H^+.
- **CITOCROMOS** b, c, c_1, a, a_3: **Proteínas** que contienen un **grupo hemo**. Transportan 1 e^-

Flavoproteínas

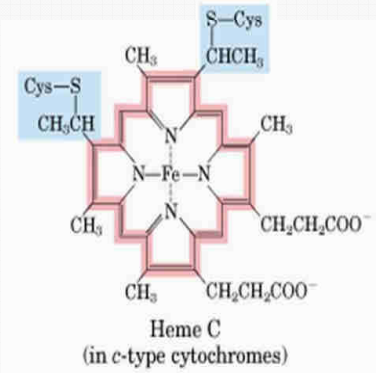
tiene flavina como grupo prostético



Flavin Adenine Dinucleotide FAD
(Flavin Mononucleotide FMN)

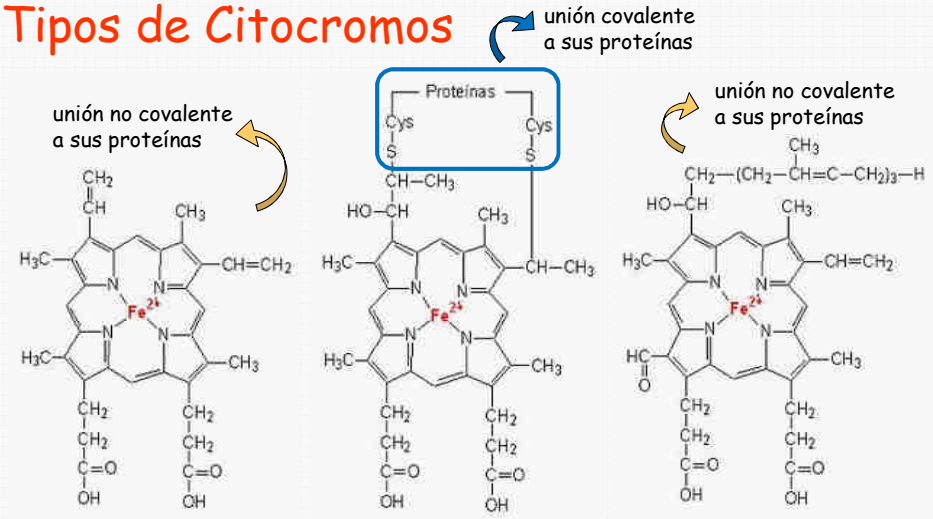
Citocromos

- Hemoproteínas
- $Fe3^{+}$ capta e^{-}
- tipos:
  - a: a y a3
  - b: b566 y b 562
  - c: c y c1
- Potencial de reducción creciente:
  b566 – b562 – c1 – c – a – a3



Heme C
(in c-type cytochromes)

Tipos de Citocromos



citocromo b
- b_{566} y b_{562}
- complejo III

Proteínas integrales en la MMI

citocromo c

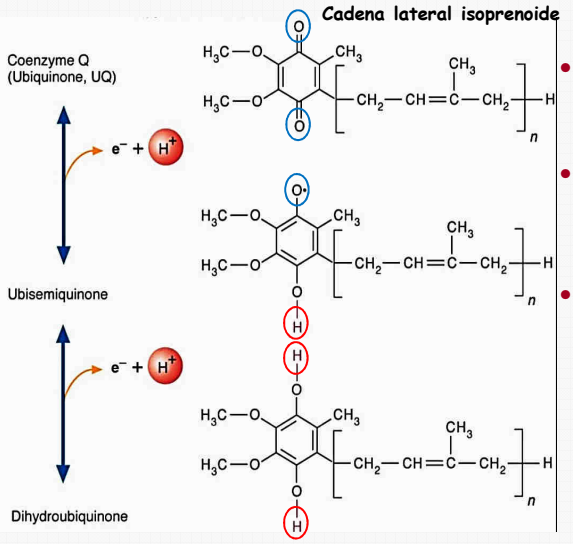
Asociada la MMI por interacciones electrostáticas

citocromo a
- a y a_3
- complejo IV

Proteínas integrales en la MMI

Ubiquinona o Coenzima Q

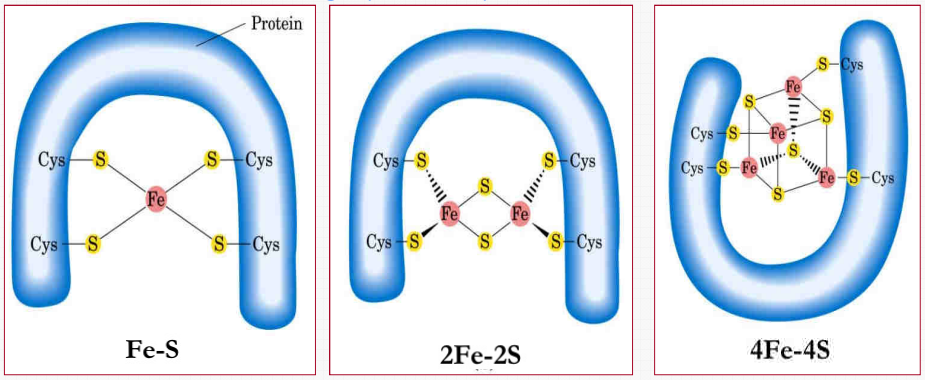
(Otros grupos transportadores de e^-)



- La reducción completa (UQH_2) **requiere 2 e^- y 2 H^+** y se produce en 2 pasos sucesivos
- Capaz de actuar como unión entre un dador de 2 e^- y un aceptor de 1 e^-
- Debido a que es **pequeña e hidrofóbica** difunde a través de la membrana interna, actuando de lanzadera de equivalentes de reducción entre otros transportadores electrónicos de la membrana, menos móviles

Proteínas ferrosulfuradas

(Otros grupos transportadores de e^-)



- En las proteínas ferrosulfuradas, el **Fe** está en asociación con átomos de **S inorgánico**, con **S** de residuos **Cys** de la proteína o con ambos.
- Participan en reacciones de transferencia **de 1 e^- por vez** en la que se oxida o reduce uno de los átomos de Fe
- Centros (Fe-S): estructuras sencilla a complejas
- Al menos, **8 proteínas Fe-S** intervienen en la cadena de transporte de e^-

Mitocondrias

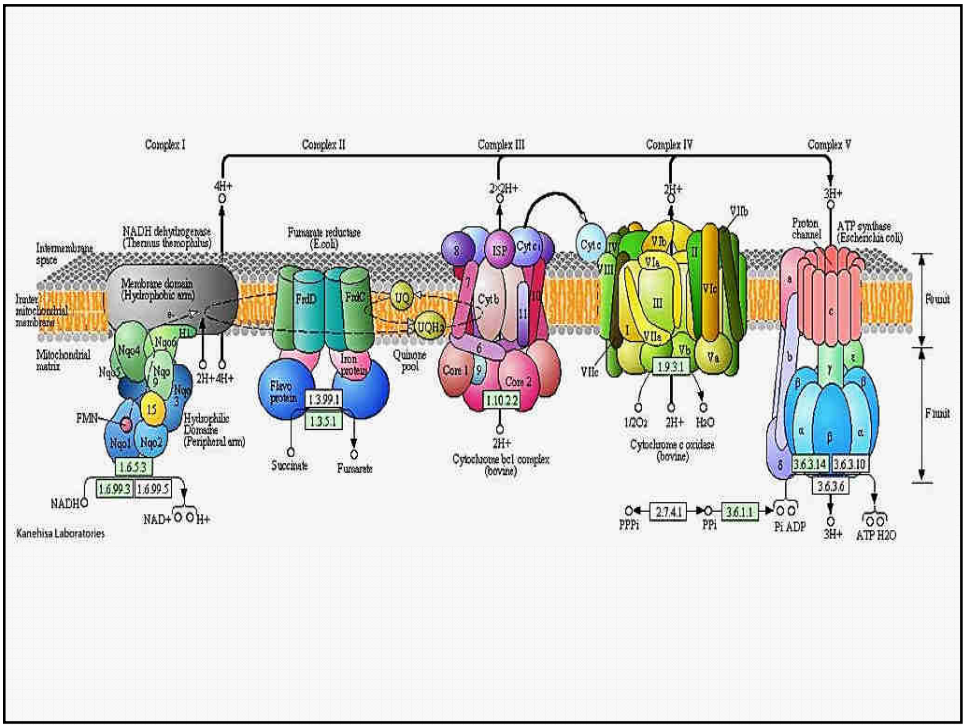
Estructura

Función (síntesis de ATP)

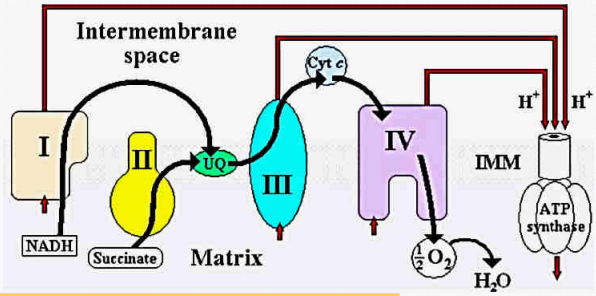
Cadena respiratoria

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 (NADH deshidrogenase)	42 or 43	> 900 000	1 FMN 22–24 Fe–S in 7 or 8 clusters
II. Succinate-ubiquinone oxidoreductase (Succinate deshidrogenase)	4	125 000	1 FAD 3 Fe–S clusters Cytochrome b_{560}
Coenzima Q o Ubiquinona			
III. Ubiquinol–cytochrome *c* oxidoreductase (Complex cytochrome bc_1)	2	~250 000 (dimer of 11-chain subunits)	1 Fe–S cluster Cytochrome *b* Cytochrome c_1
Citocromo c			
IV. Cytochrome *c* oxidase (Cytochrome oxidase)	2	420 000 (dimer of 13-chain subunits)	Cytochrome *a* Cytochrome a_3 2 Copper ions



Transporte de e⁻: 4 complejos enzimáticos y una coenzima (UQ)



Complejo I: NADH Deshidrogenasa

Complejo II: Succinato Deshidrogenasa

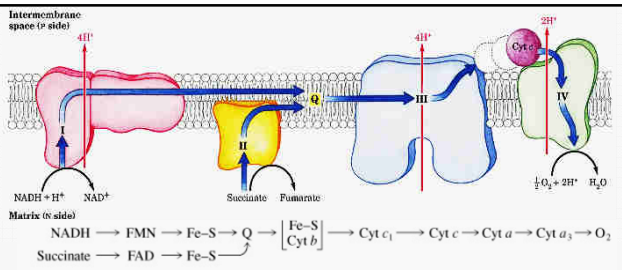
Ubiquinona: Acepta electrones del complejo I y II

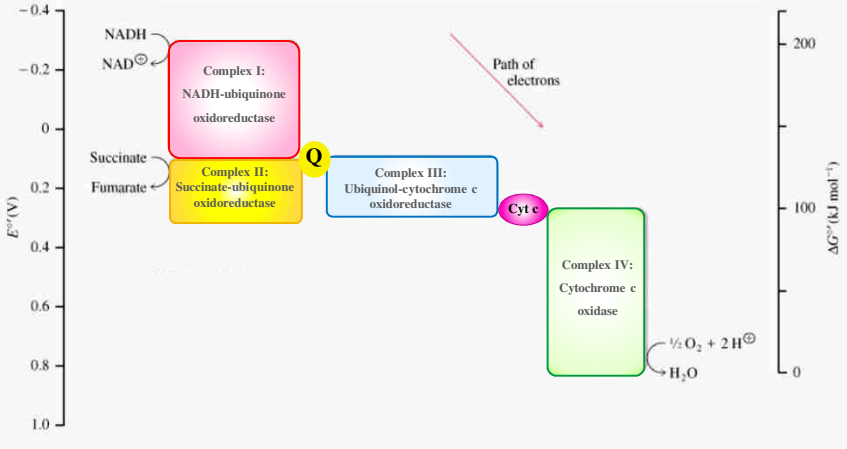
Complejo III: citocromo bc1

Citocromo c: espacio intermembranal

Complejo IV: Citocromo c oxidasa

Potencial redox

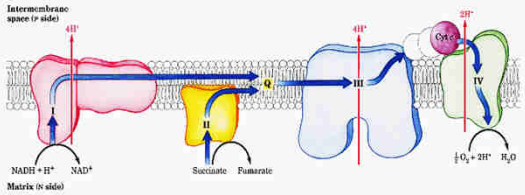


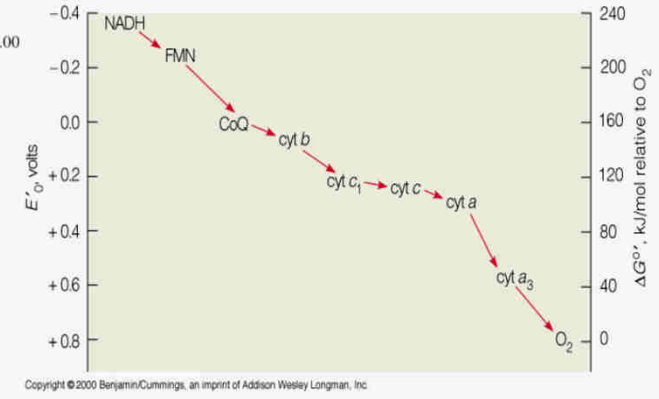


Potencial redox

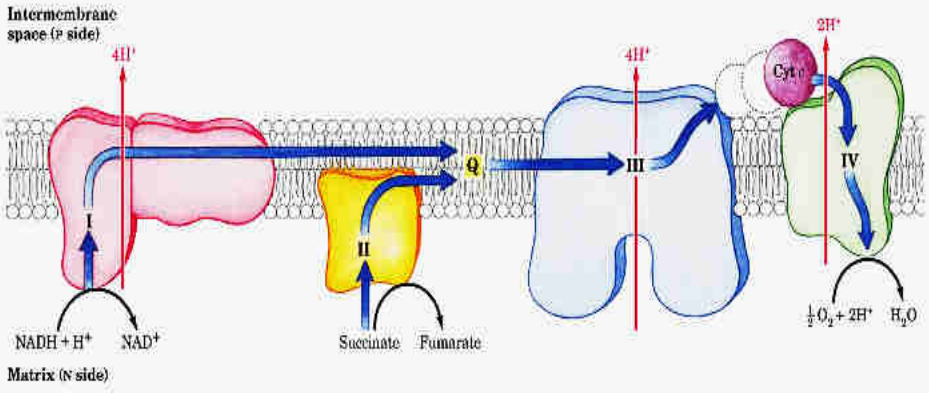
TABLE 14.2 Standard reduction potentials of mitochondrial oxidation-reduction components

Substrate or complex	$E^{\circ\prime}$ (V)
NADH	−0.32
Complex I	
FMN	−0.30
Fe–S clusters	−0.25 to −0.05
Succinate	+0.03
Complex II	
FAD	0.0
Fe–S clusters	−0.26 to 0.00
QH_2/Q	+0.04
$(\cdot Q^{\ominus}/Q$	−0.16)
$(QH_2/\cdot Q^{\ominus}$	+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





La cadena respiratoria: potencial redox

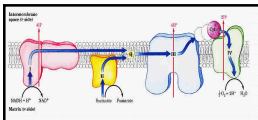


$\Delta G^{\circ\prime}$

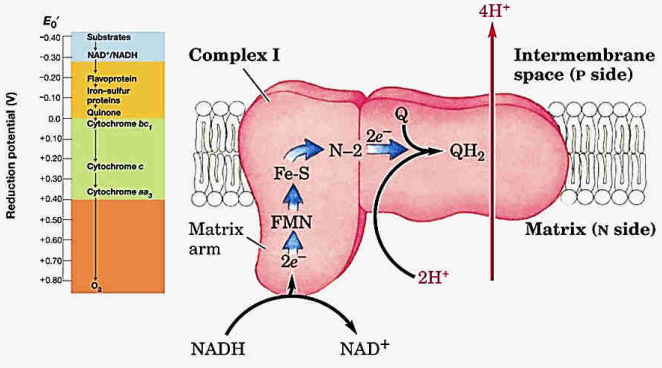
potencial redox

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 (NADH deshidrogenase)	42 or 43	> 900 000	1 FMN 22–24 Fe–S in 7 or 8 clusters
II. Succinate-ubiquinone oxidoreductase (Succinate deshidrogenase)	4	125 000	1 FAD 3 Fe–S clusters Cytochrome b_{560}
Coenzima Q o Ubiquinona			
III. Ubiquinol–cytochrome *c* oxidoreductase (Complex cytochrome bc_1)	2	~250 000 (dimer of 11-chain subunits)	1 Fe–S cluster Cytochrome *b* Cytochrome c_1
Citocromo c			
IV. Cytochrome *c* oxidase (Cytochrome oxidase)	2	420 000 (dimer of 13-chain subunits)	Cytochrome *a* Cytochrome a_3 2 Copper ions

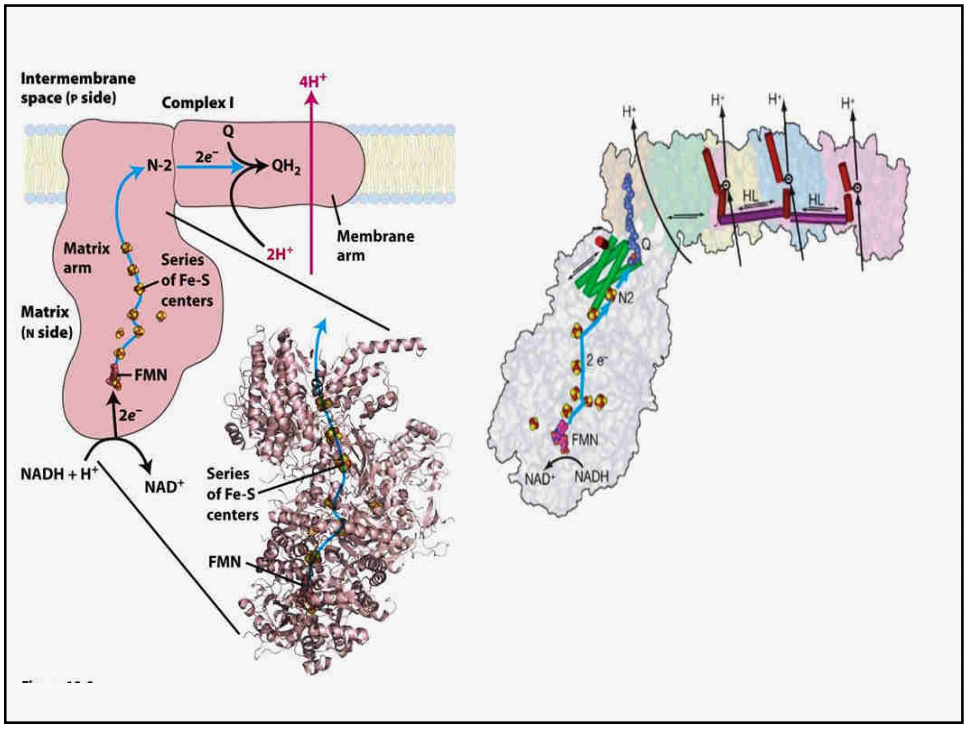


Complejo I: NADH – Ubiquinona oxidoreductasa



$$NADH + 5H^+_N + Q \rightarrow NAD^+ + QH_2 + 4H^+_P$$

Bomba Protónica I



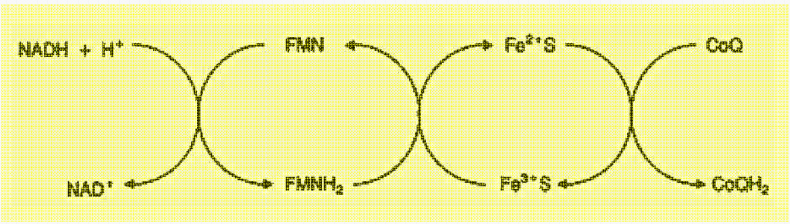
Reacciones del Complejo I

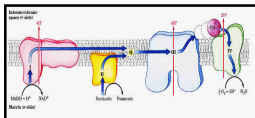
$NADH + H^+ \longrightarrow NAD^+ + 2\,e^- + H^+ \quad (E_o = -0{,}32\ V)$

$FMN + 2\,e^- + 2\,H^+ \longrightarrow FMNH_2 \quad (E_o = -0{,}22\ V)$

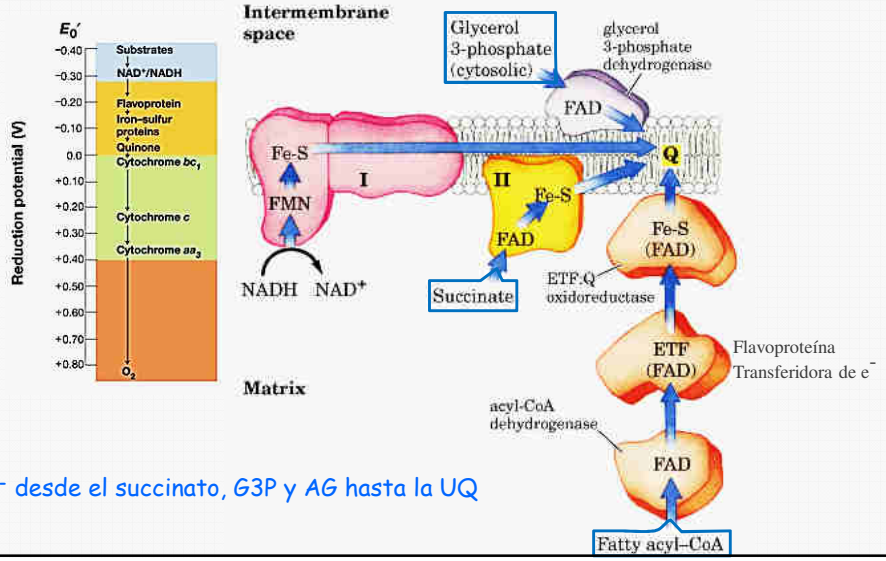
$NADH + H+ + FMN \rightarrow FMNH_2 + NAD+$

Camino de los equivalentes de reducción en el Complejo I





Complejo II: Succinato – Ubiquinona oxidoreductasa

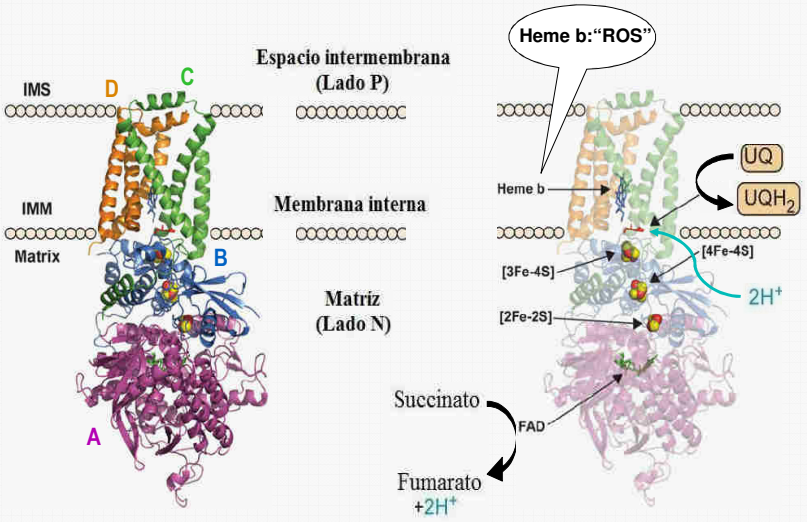


e^- desde el succinato, G3P y AG hasta la UQ

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 (NADH deshidrogenase)	42 or 43	> 900 000	1 FMN 22–24 Fe–S in 7 or 8 clusters
II. Succinate-ubiquinone oxidoreductase (Succinate deshidrogenase)	4	125 000	1 FAD 3 Fe–S clusters Cytochrome b_{560}
Coenzima Q o Ubiquinona			
III. Ubiquinol–cytochrome *c* oxidoreductase (Complex cytochrome bc_1)	2	~250 000 (dimer of 11-chain subunits)	1 Fe–S cluster Cytochrome *b* Cytochrome c_1
Citocromo c			
IV. Cytochrome *c* oxidase (Cytochrome oxidase)	2	420 000 (dimer of 13-chain subunits)	Cytochrome *a* Cytochrome a_3 2 Copper ions

Complejo II: Succinato – Ubiquinona oxidoreductasa



Complejo II

- Succinato-coenzima Q oxidorreductasa (E)
- Coenzima: FAD
- Proteínas ferrosulfuradas
- Transfiere equivalentes de reducción desde succinato a la coenzima Q

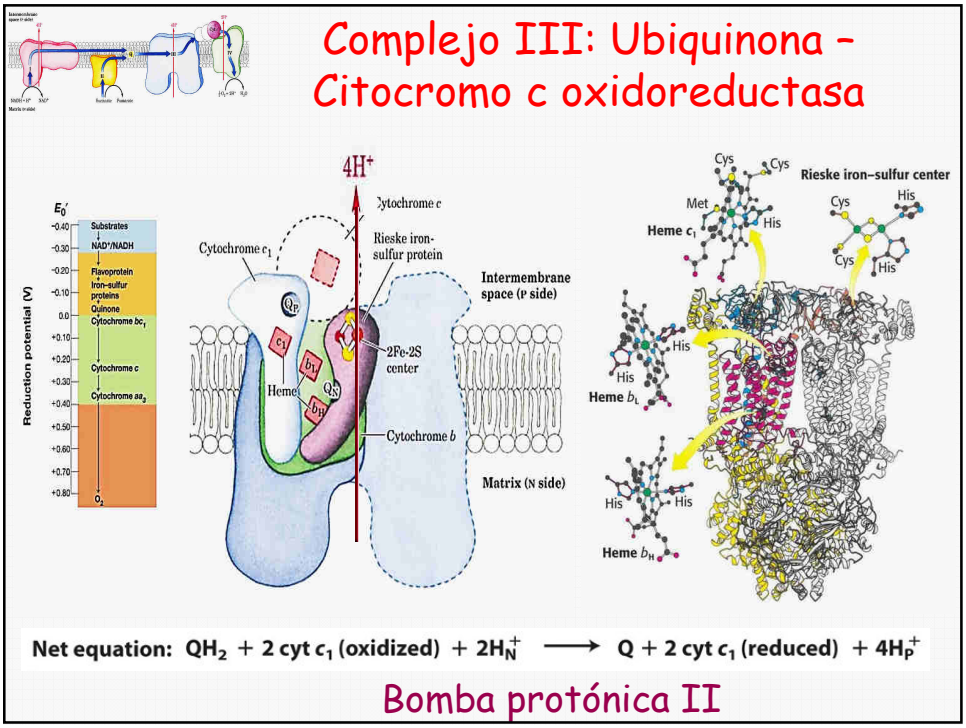
$$\text{Succinato} + \text{E-FAD} \longrightarrow \text{Fumarato} + \text{E-FADH}_2$$

$$\text{E-FADH}_2 + \text{Prot-Fe}^{+++} \longrightarrow \text{E-FAD} + \text{Prot-Fe}^{++}$$

$$\text{Prot-Fe}^{++} + \text{CoQ} \longrightarrow \text{Prot-Fe}^{+++} + \text{CoQH}_2$$

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 (NADH deshidrogenase)	42 or 43	> 900 000	1 FMN 22–24 Fe–S in 7 or 8 clusters
II. Succinate-ubiquinone oxidoreductase (Succinate deshidrogenase)	4	125 000	1 FAD 3 Fe–S clusters Cytochrome b_{560}
Coenzima Q o Ubiquinona			
III. Ubiquinol–cytochrome *c* oxidoreductase (Complex cytochrome bc_1)	2	~250 000 (dimer of 11-chain subunits)	1 Fe–S cluster Cytochrome *b* Cytochrome c_1
Citocromo c			
IV. Cytochrome *c* oxidase (Cytochrome oxidase)	2	420 000 (dimer of 13-chain subunits)	Cytochrome *a* Cytochrome a_3 2 Copper ions



Complejo III: estructura (dímero)

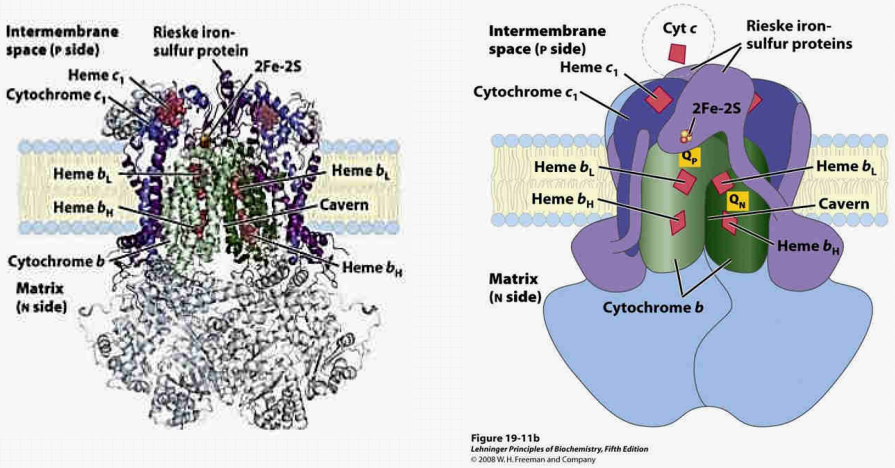


Figure 19-11b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

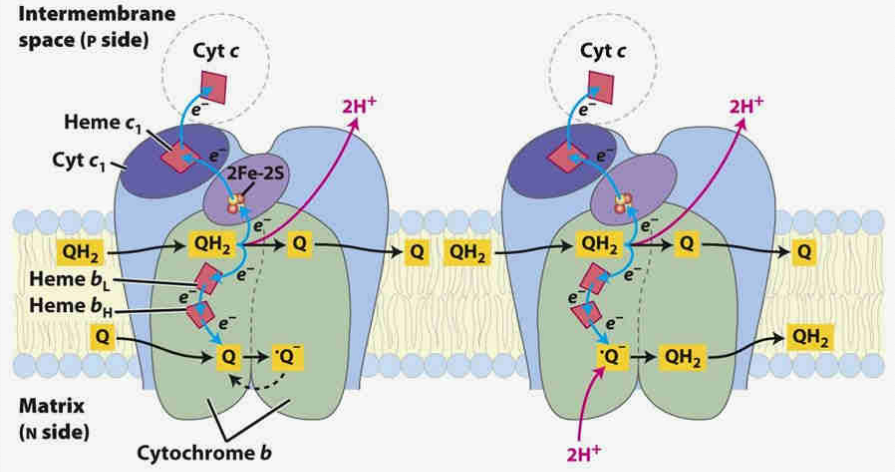


Figure 19-12
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Paso de e⁻ por el Complejo III

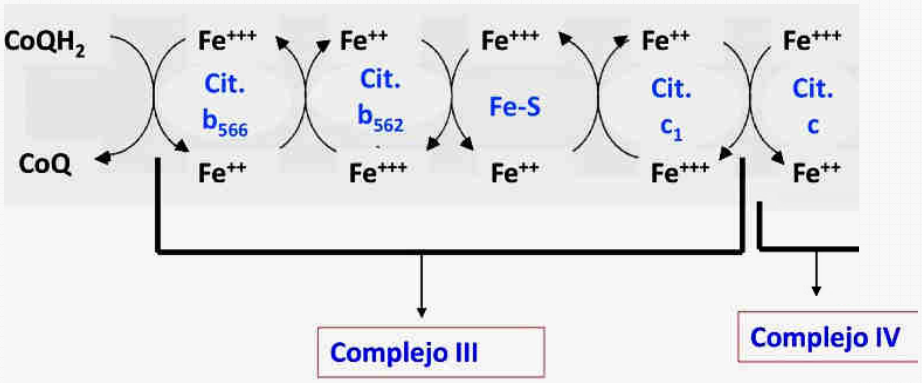
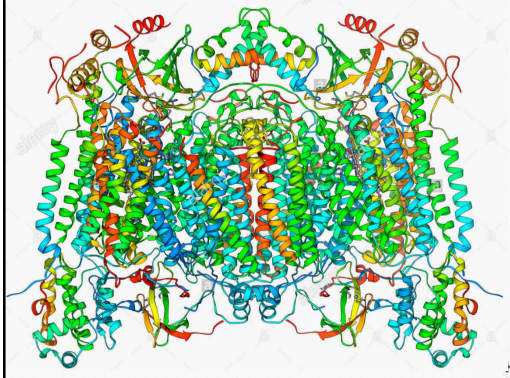
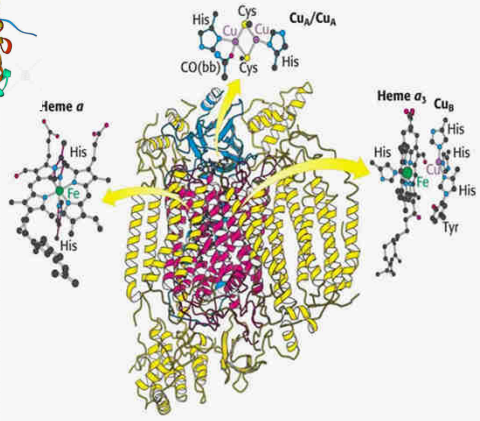


TABLE 14.1 Characteristics of protein complexes of the mitochondrial respiratory electron-transport chain in bovine heart

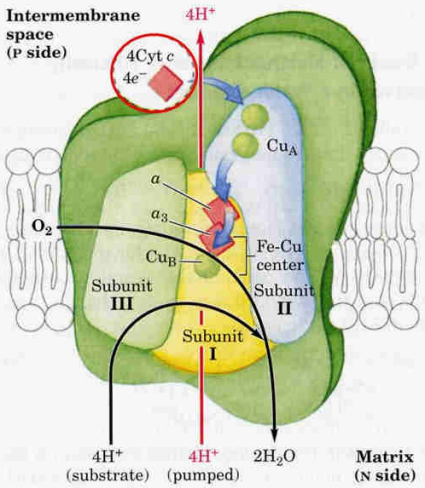
Complex	Subunits	Molecular weight	Oxidation-reduction components
I. NADH-ubiquinone oxidoreductase (NADH deshidrogenase)	42 or 43	> 900 000	1 FMN 22–24 Fe–S in 7 or 8 clusters
II. Succinate-ubiquinone oxidoreductase (Succinate deshidrogenase)	4	125 000	1 FAD 3 Fe–S clusters Cytochrome b_{560}
Coenzima Q o Ubiquinona			
III. Ubiquinol–cytochrome *c* oxidoreductase (Complex cytochrome bc_1)	2	~250 000 (dimer of 11-chain subunits)	1 Fe–S cluster Cytochrome *b* Cytochrome c_1
Citocromo c			
IV. Cytochrome *c* oxidase (Cytochrome oxidase)	2	420 000 (dimer of 13-chain subunits)	Cytochrome *a* Cytochrome a_3 2 Copper ions

Complejo IV: Citocromo Oxidasa

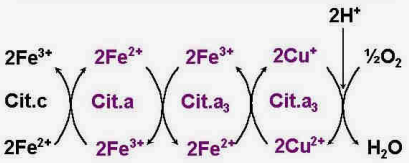




Complejo IV: Citocromo Oxidasa

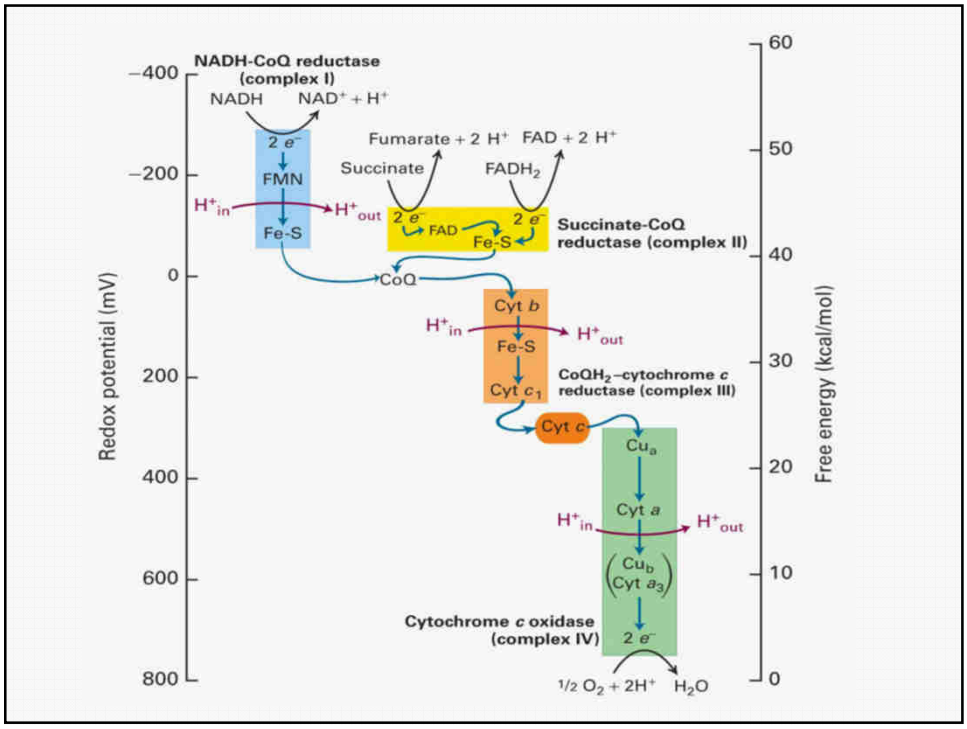


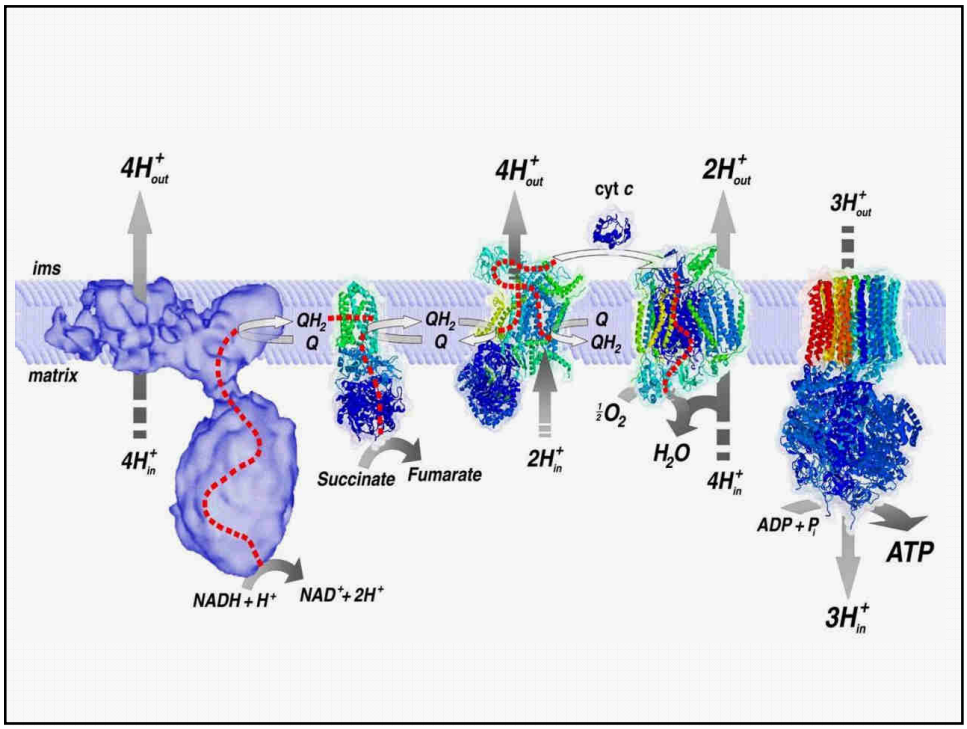
Complejo IV: Citocromo Oxidasa



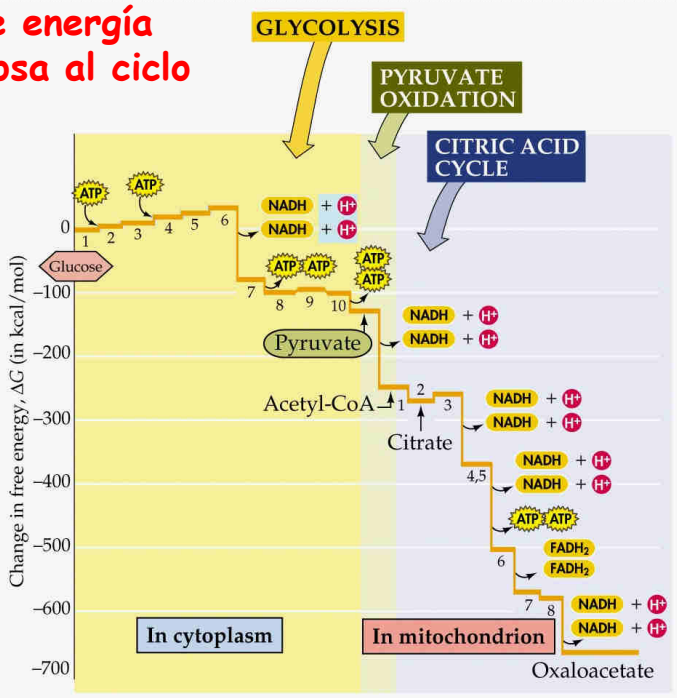
4 Fe^{2+}-cyt. c (reducido) + 8 H^+ matrix + O_2 → 4 Fe^{3+}-cyt. c (oxidado)+ 2 H_2O + 4 H^+cytosol

Bomba protónica III


NADH-CoQ reductase
(complex I)
NADH
NAD+ + H+
2 e−
FMN
Fe-S
H+in
H+out
Fumarate + 2 H+
FAD + 2 H+
Succinate
FADH2
2 e−
FAD
Fe-S
Succinate-CoQ
reductase (complex II)
CoQ
Cyt b
Fe-S
Cyt c1
CoQH2–cytochrome c
reductase (complex III)
Cyt c
Cua
Cyt a
Cub
Cyt a3
Cytochrome c oxidase
(complex IV)
1/2 O2 + 2H+
H2O
Redox potential (mV)
Free energy (kcal/mol)
−400
−200
0
200
400
600
800
60
50
40
30
20
10
0


4H+out
ims
matrix
QH2
Q
4H+in
NADH + H+
NAD+ + 2H+
Succinate
Fumarate
4H+out
cyt c
2H+in
2H+out
Q
QH2
½O2
H2O
4H+in
3H+out
ADP + Pi
ATP
3H+in

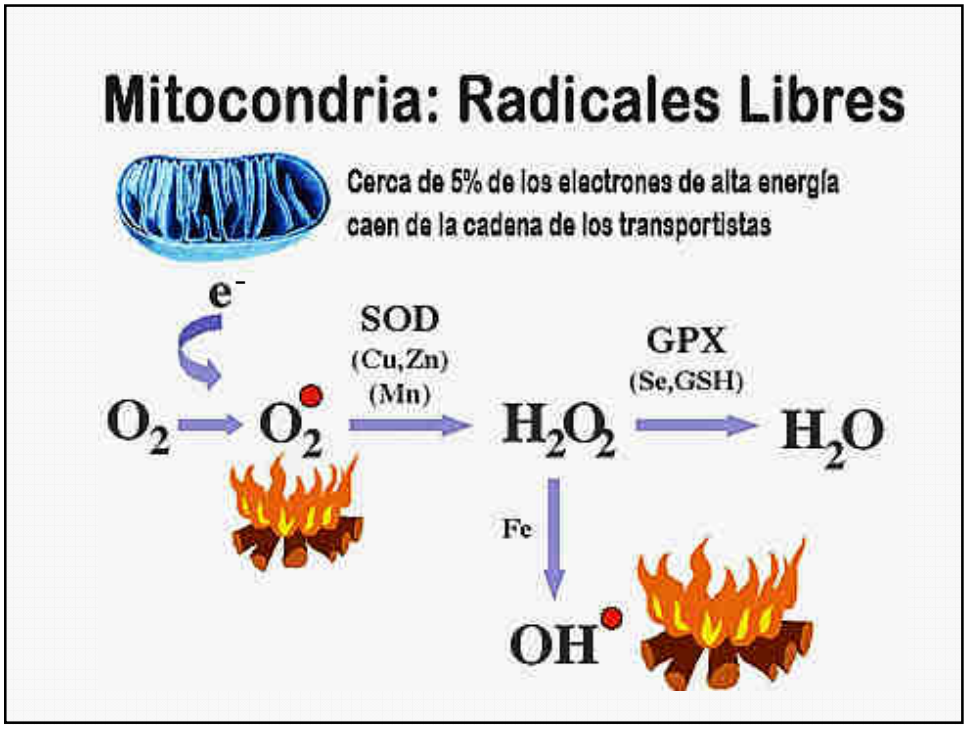
Los niveles de energía desde la glucosa al ciclo de Krebs



Conclusiones

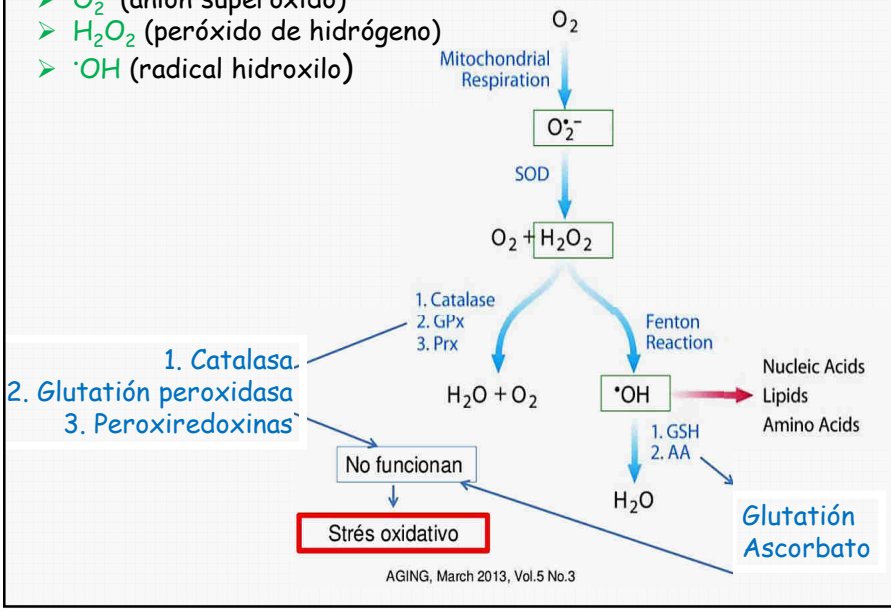
- La energía de la transferencia de electrones se conserva eficientemente en un gradiente de protones.
- La transferencia de dos electrones desde el NADH hasta el O2 molecular se puede expresar asi:
  $NADH + H^+ + ½\ O2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$
- Por cada par de electrones transferidos al O2:
  el complejo I bombea: 4 protones
  el complejo III bombea: 4 protones
  el complejo IV bombea: 2 protones.

$$NADH + 11H^+_N + ½\ O2 \rightarrow NAD^+ + 10H^+_P + H_20$$



↓↓% de e^- puede escapar prematuramente de la CR => reducción incompleta del O_2 => formación de ROS:

- O_2^- (anión superóxido)
- H_2O_2 (peróxido de hidrógeno)
- $^{\cdot}OH$ (radical hidroxilo)



1. Catalasa
2. Glutatión peroxidasa
3. Peroxiredoxinas