

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

Teoría Quimiosmótica

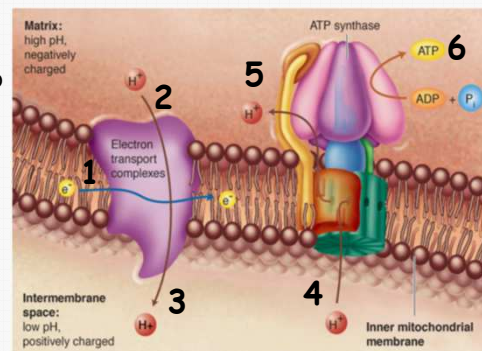
- Propuesta por Peter Mitchell en los años 60 (Premio Nobel 1978)

- **Teoría Quimiosmótica:**

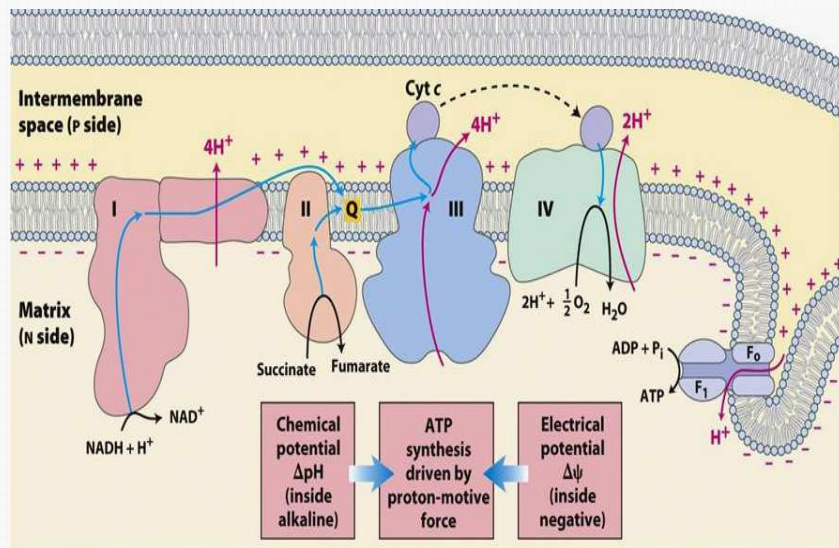
Un gradiente de concentración de H^+ sirve como almacén de energía que dirige la formación de ATP: la **fuerza protonmotriz**

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

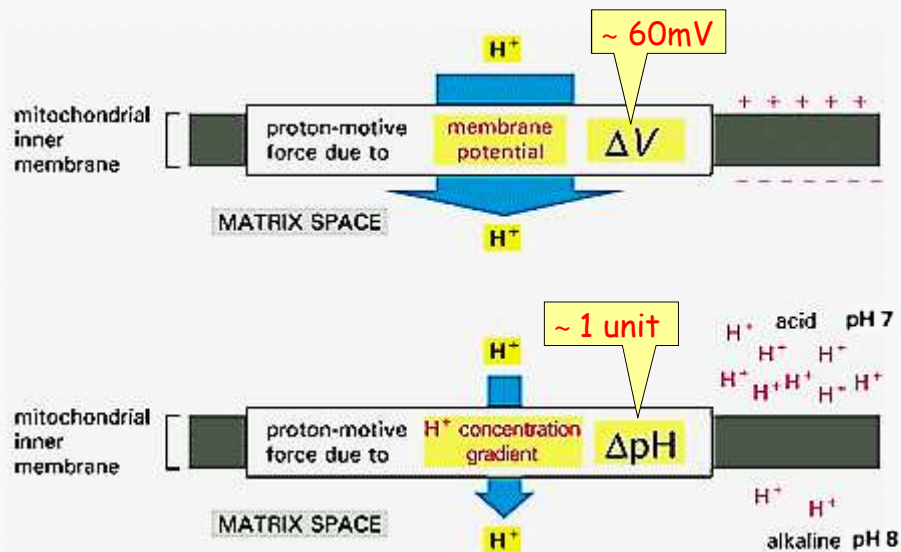
- Los H^+ , que son translocados al espacio intermembrana mitocondrial por la cadena de transporte electrónico, regresan al interior de la matriz mitocondrial vía ATP sintasa (1 $\rightarrow$ 6)

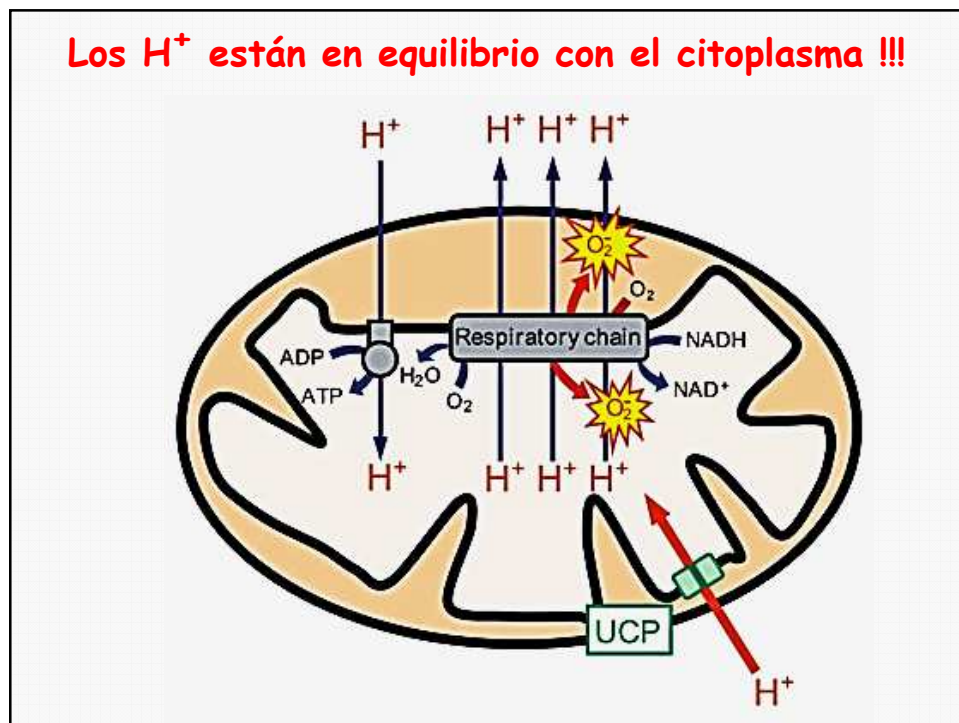
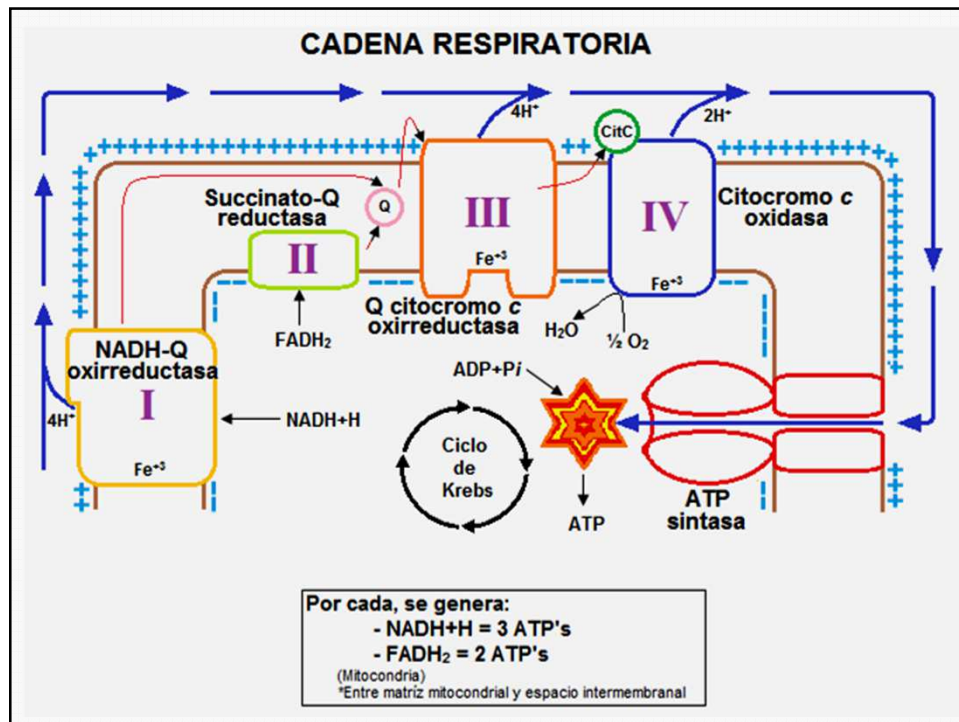


El bombeo de H^+ a través de la cadena de transporte electrónico crea una fuerza **protonmotriz** suma de las contribuciones de un **potencial químico** y un **potencial eléctrico**.



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





Mitocondrias

Estructura

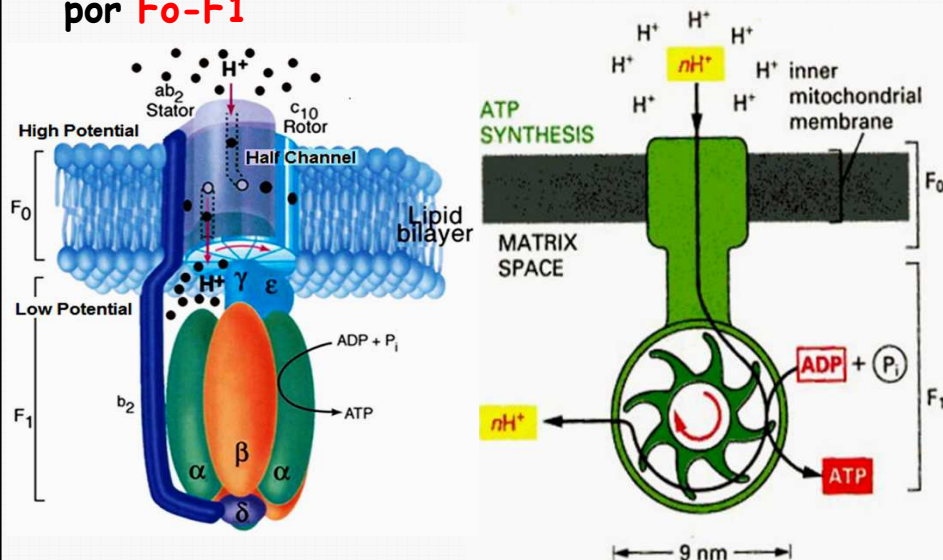
Función (síntesis de ATP)

Cadena respiratoria

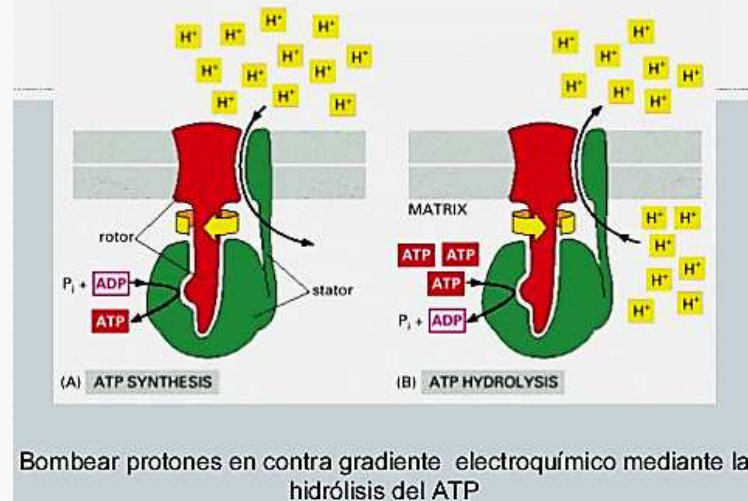
Síntesis de ATP

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

ATP-sintasa



La ATP sintasa es un elemento acoplador reversible

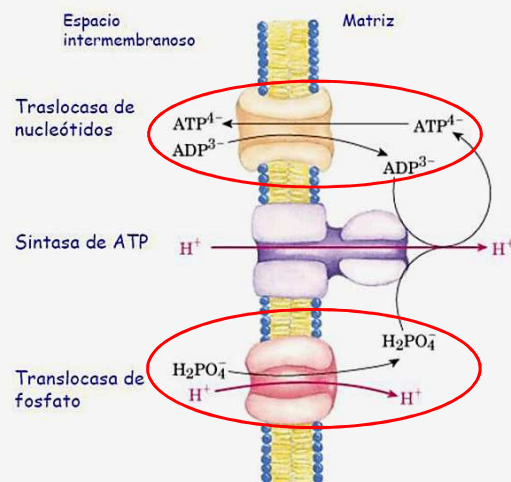


Translocasa ADP-ATP y Transportador de Pi

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

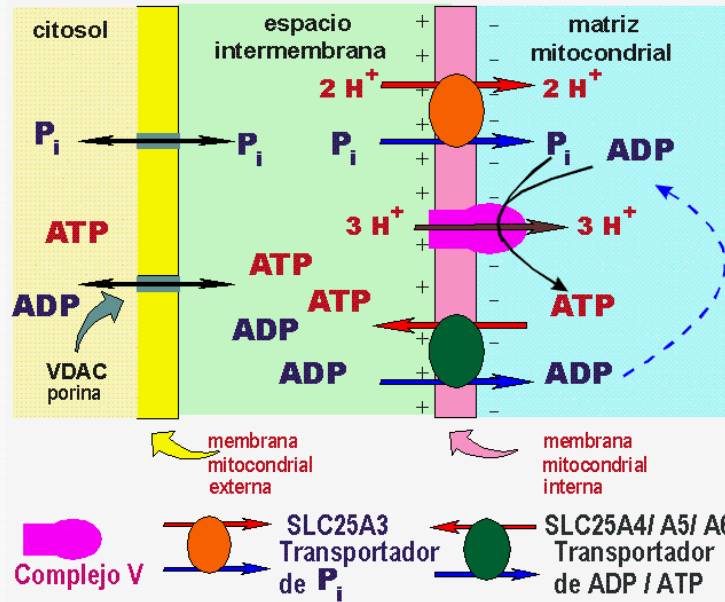
- Esto se hace con un sistema antiporte: 1 ATP sale y 1ADP entra a refosforilarse

- Hay otro sistema simporte que importa P_i y H^+

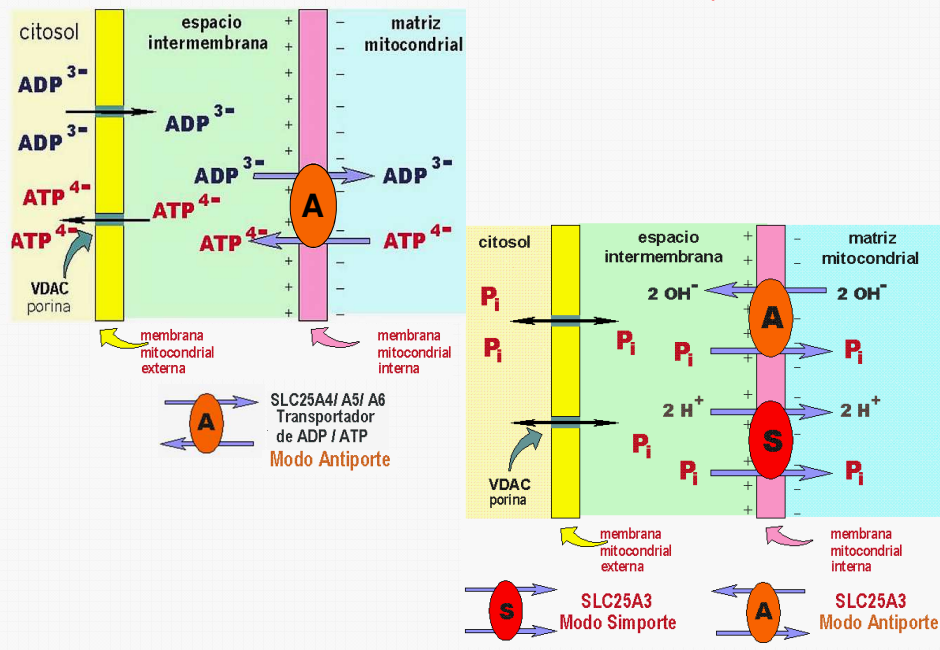


La energía del gradiente de protones se utiliza también para el transporte

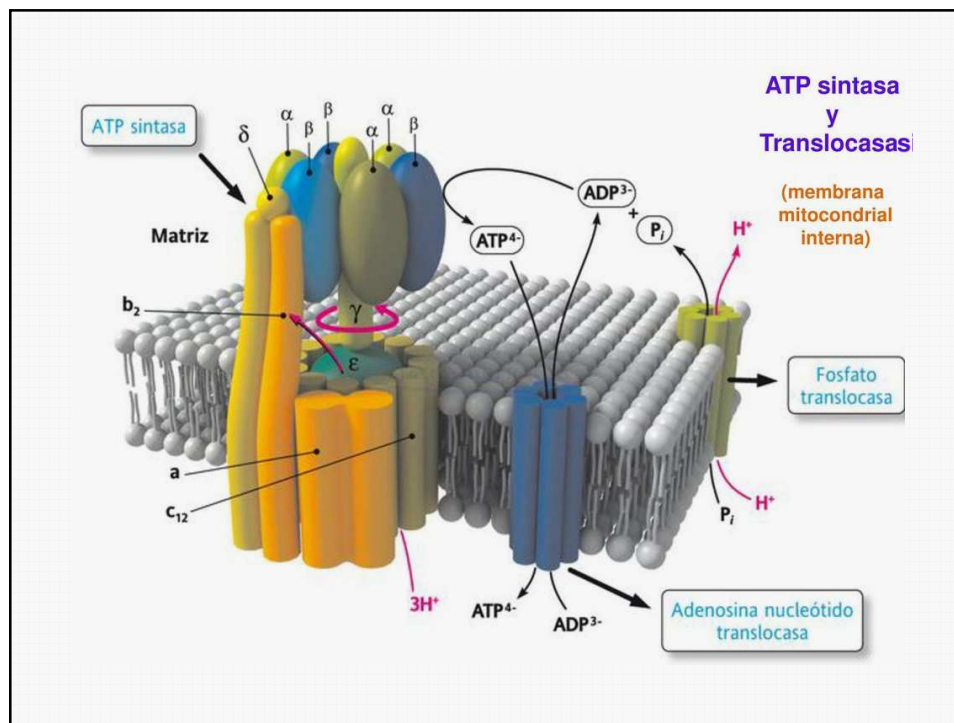
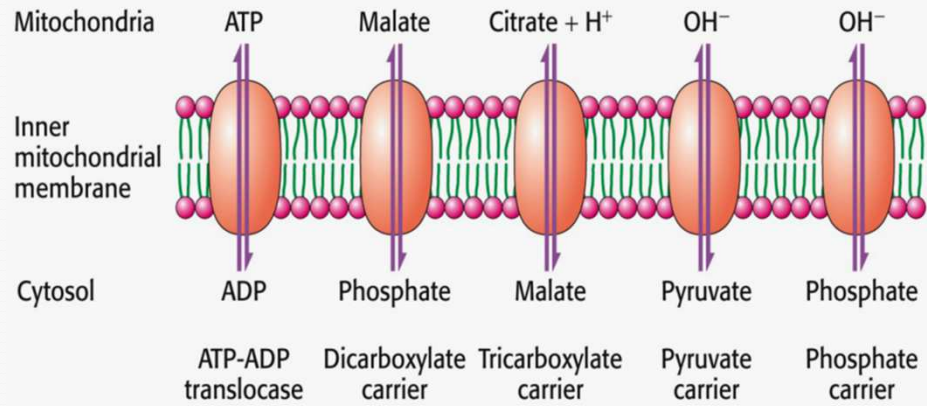
Transportadores de ADP-ATP y de P_i



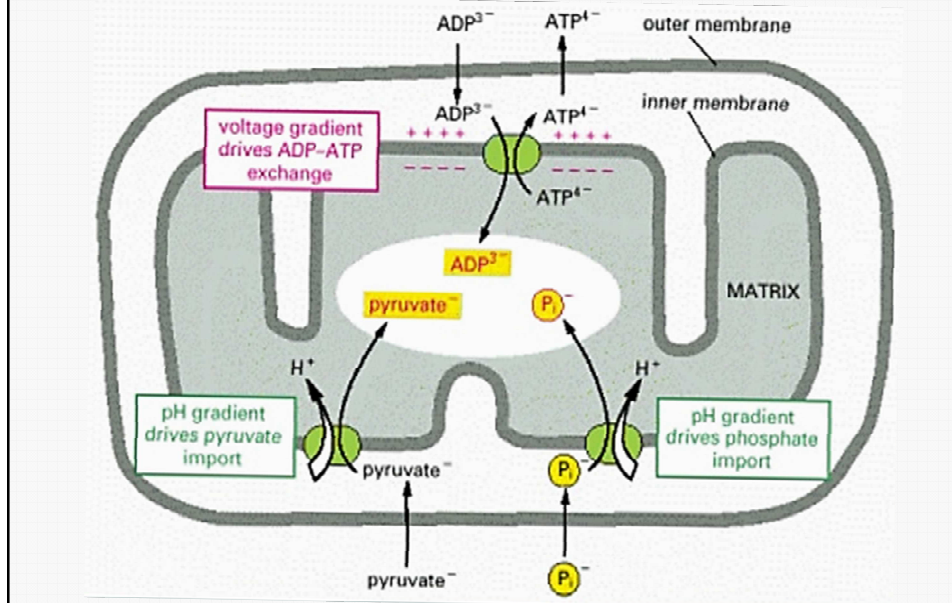
Translocasas ADP-ATP y P_i



Otros Transportadores mitocondriales



Transporte de metabolitos impulsado por el gradiente electroquímico

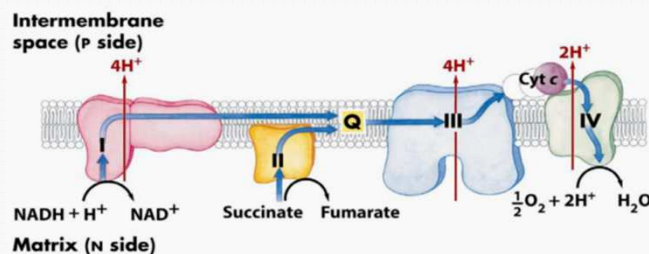


Rendimiento neto de la fosforilación oxidativa

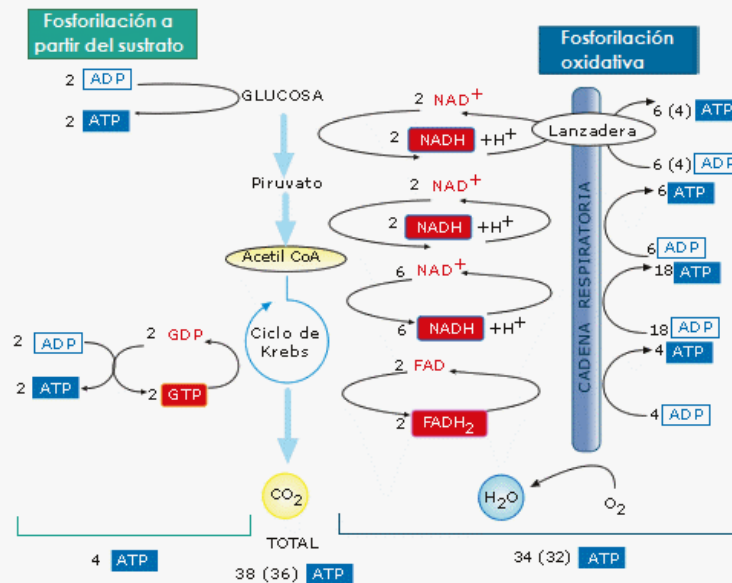
- ATP sintasa requiere la translocación de 3H^+ por cada ATP que produce
- el transporte al citosol de P_i , ADP and ATP requiere 1H^+
- Rendimiento neto: 4H^+ transportados por cada ATP sintetizado

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

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



NADH y FADH a la cadena respiratoria: formación de ATP



Rendimiento energético de las diferentes vías

Vía glucolítica anaeróbica:

2 ATP por fosforilación

Total 2 ATP por mol de glucosa

Producto final: Lactato

Vía glucolítica aeróbica:

2 ATP por fosforilación en vía glucolítica

2 ATP por fosforilación en ciclo Krebs

6 o 4 ATP de 2 NADH citosólicos

6 ATP de 2 NADH de piruvato deshidrogen

18 ATP de 6 NADH de Krebs

4 ATP de 2 FADH₂ de Krebs

Total: 36 o 38 ATP por mol de glucosa

Producto final: CO₂ y H₂O

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

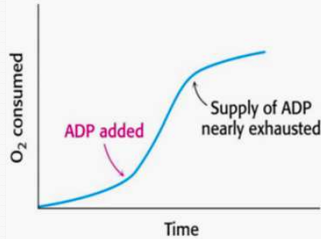
Total de 129 ATP por mol de palmitato.

Producto final: CO₂ + H₂O

Moléculas que afectan a las funciones mitocondriales

Control integrado de la síntesis de ATP

- Transporte electrónico y síntesis de ATP relacionados estrechamente: 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 O_2 por las mitocondrias $\uparrow$ 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 $\uparrow$ cuando se consume ATP. Solo se realizará 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

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"

RESPIRACION

ACTIVADORES

- ADP
- Piruvato
- O_2
- NADH / $FADH_2$

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"

FOSFORILACION OXIDATIVA

ACTIVADORES

- ADP y Pi
- ΔH^+
- NADH y $FADH_2$
- Sustratos

INHIBIDORES

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

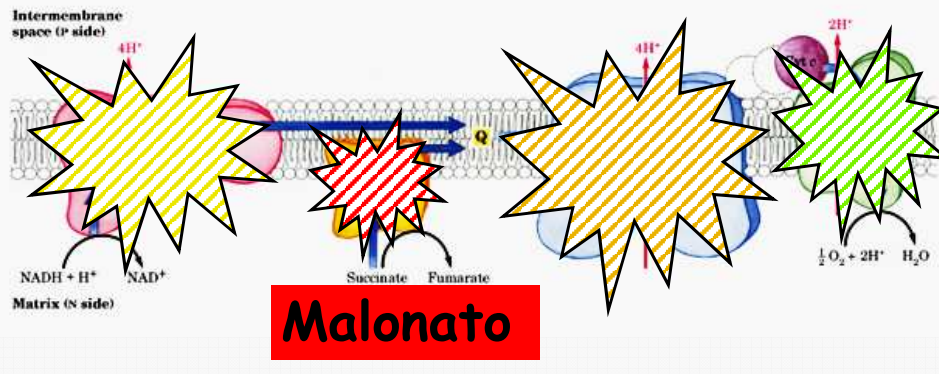
"De la relación ATP/ADP se decide hacia donde se va a dirigir el metabolismo"

Moléculas que afectan la cadena respiratoria

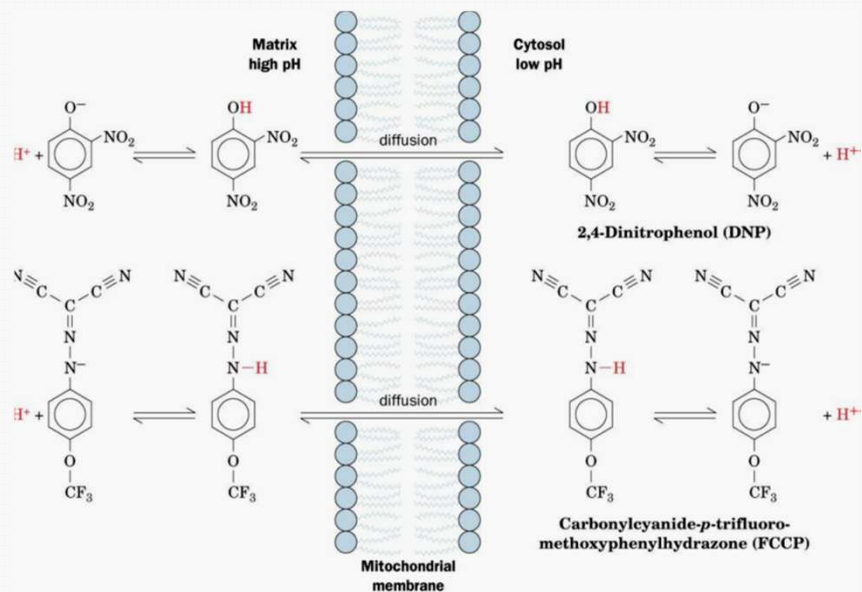
Rotenona
Amital

Antimicina A

CO
Cianuros
Azida



Desacoplantes: ionóforos $\Rightarrow$ disipan ΔH^+



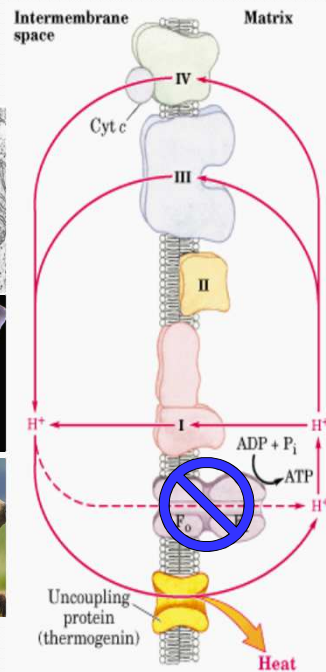
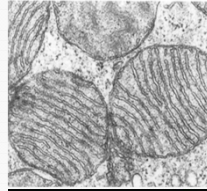
Mitocondrias Grasa Parda:

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



Oxidaciones mitocondriales alternativas en plantas

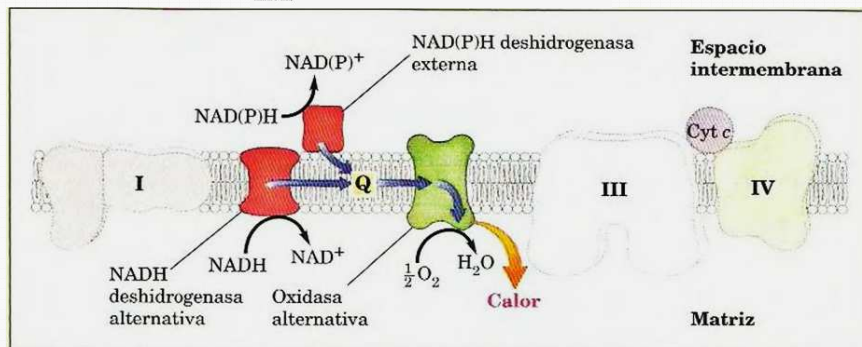
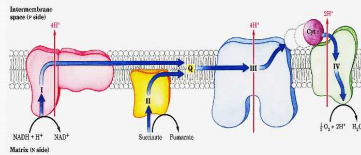


FIGURA 2 Transportadores de electrones de la membrana interna de las mitocondrias de plantas. Los electrones pueden fluir a través de los Complejos I, III y IV, al igual que en las mitocondrias de animales, o a través de transportadores alternativos específicos de plantas mediante las vías mostradas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

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

Cadena de transporte electrónica alternativa en plantas: **Papel Fisiológico**

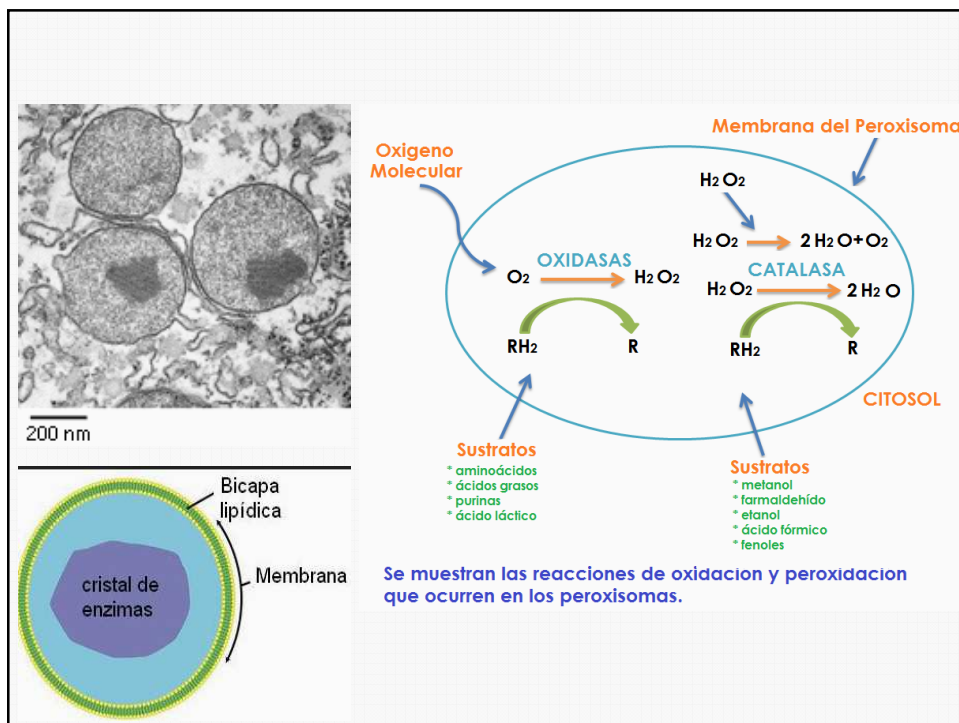
- Producción de calor en algunas especies vegetales como por ej. *Araceae* especies en un etapa anterior a la polinización para producción de compuestos aromáticos que atraen a los polinizadores.
- Es activa durante períodos de altas velocidades de oxidación de sustratos para evitar la producción de 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)

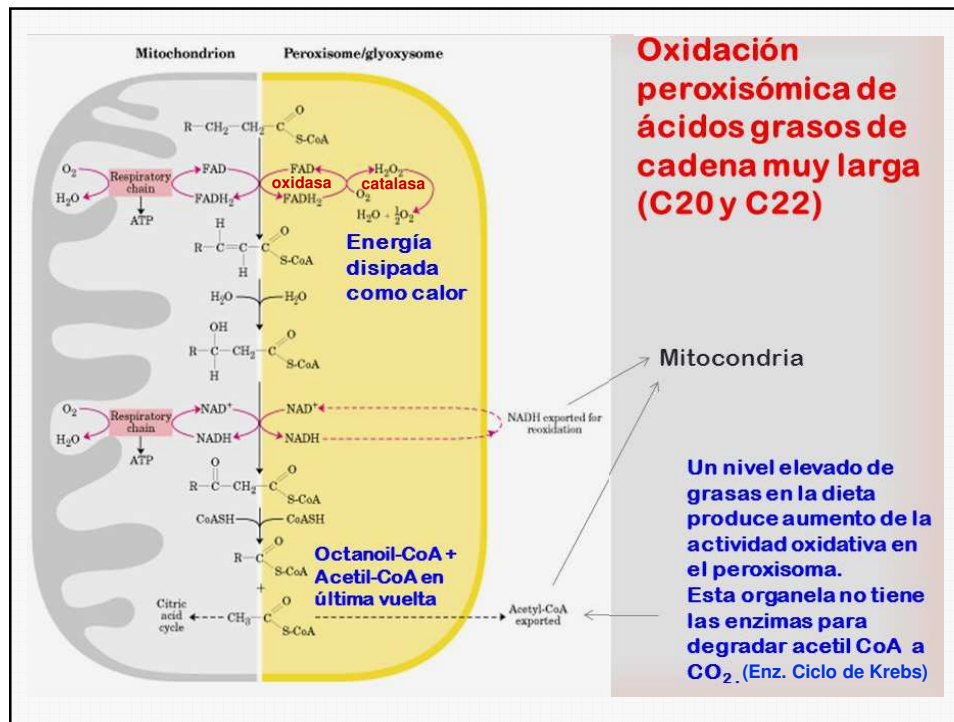
Peroxisomas

- Presentes en todas las células eucariotas
- Abundantes en el hígado: **DESINTOXICACION**. También en **SN, piel y riñón**
- Capacidad **autoreplicativa** (y también del RE)
- Degradan el H_2O_2 , etanol y ácidos grasos

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**





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 apróx.)
 - Revisión enfocada en alteraciones de cadena respiratoria en contexto de neurología clínica y efectos multisistémicos