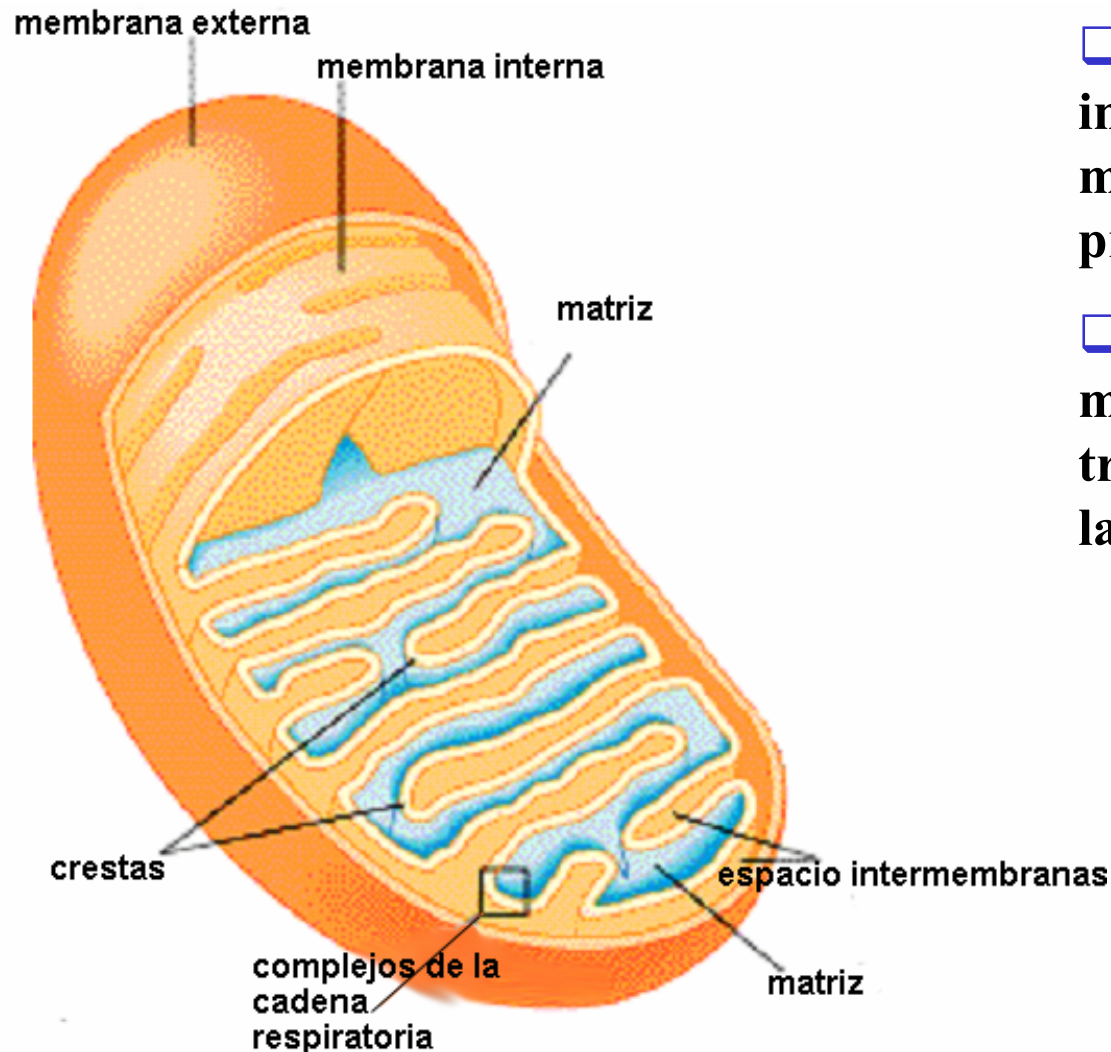


TEMA 7.a

Cadena de Transporte Electrónico Mitocondrial

1. Introducción y repaso:
 - La mitocondria
 - Potencial de transferencia de electrones
2. Transportadores electrónicos
3. Organización y funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial
4. Síntesis acoplada del ATP: fosforilación oxidativa
5. Control respiratorio y desacopladores

La mitocondria es un orgánulo crucial para el metabolismo aerobio de eucariotas



- ❑ La membrana interna es impermeable a la mayoría de moléculas e iones, incluidos los protones
- ❑ En la membrana interna mitocondrial se localizan los transportadores electrónicos y la ATP sintasa

Potencial de transferencia de electrones

□ El movimiento de electrones en las cadenas de transporte electrónico implica una oxidación (compuesto que pierde electrones) y una reducción simultánea (compuesto que acepta electrones):
reacción “redox”



□ Para que los electrones sean transferidos desde el reductor al oxidante, el oxidante debe tener mayor afinidad por los electrones que el reductor (transferencia colina abajo).

□ El E° , **potencial de reducción estándar** es una medida de la afinidad de una molécula por los electrones, en condiciones estándar.

Potencial de reducción estándar (E°)

□ E° está relacionado con la energía libre de una reacción redox

Oxidant	Reductant	n	E°_0 (V)
Succinate + CO ₂	α -Ketoglutarate	2	-0.67
Acetate	Acetaldehyde	2	-0.60
Ferredoxin (oxidized)	Ferredoxin (reduced)	1	-0.43
2 H ⁺	H ₂	2	-0.42
NAD ⁺	NADH + H ⁺	2	-0.32
NADP ⁺	NADPH + H ⁺	2	-0.32
Lipoate (oxidized)	Lipoate (reduced)	2	-0.29
Glutathione (oxidized)	Glutathione (reduced)	2	-0.23
FAD	FADH ₂	2	-0.22
Acetaldehyde	Ethanol	2	-0.20
Pyruvate	Lactate	2	-0.19
Fumarate	Succinate	2	0.03
Cytochrome b (+3)	Cytochrome b (+2)	1	0.07
Dehydroascorbate	Ascorbate	2	0.08
Ubiquinone (oxidized)	Ubiquinone (reduced)	2	0.10
Cytochrome c (+3)	Cytochrome c (+2)	1	0.22
Fe (+3)	Fe (+2)	1	0.77
$\frac{1}{2}$ O ₂ + 2 H ⁺	H ₂ O	2	0.82

□ E° se refiere a las semi-reacciones escritas como:
Oxidante + e⁻ → reductor

□ Especies con mayor E° tienden a aceptar electrones de moléculas con un E° más negativo.

$$\Delta E^{\circ} = E^{\circ}_{\text{aceptor}} - E^{\circ}_{\text{dador}}$$

$$\Delta G^{\circ} = -nF\Delta E^{\circ}$$

n es el número de electrones transferidos
F: cte de Faraday, 96.48 kJ/mol V

El NADH y el FADH₂ poseen un elevado potencial de transferencia de electrones

Transportadores electrónicos

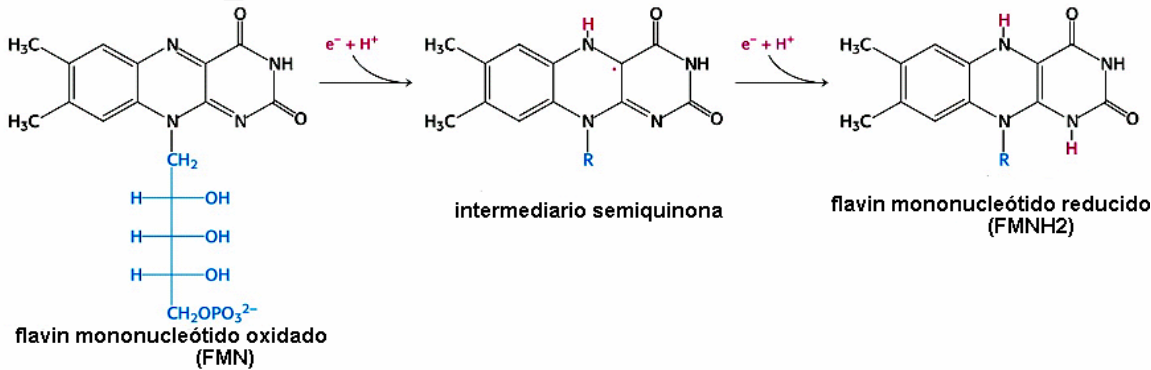
Los electrones proceden de la oxidación de nutrientes que, por la acción de deshidrogenasas, son transferidos a aceptores universales

Principales familias de transportadores electrónicos:

1. NAD^+ y NADP^+ : asociadas a deshidrogenasas, participan en la transferencia de 2 electrones.
 2. Flavinas
 3. Quinonas
 4. Complejos hierro-azufre
 5. Grupos hemo
 6. Iones cobre
- Implicadas en transferencias de 1 ó 2 electrones
- Implicados en transferencias de 1 solo electrón

Transportadores electrónicos

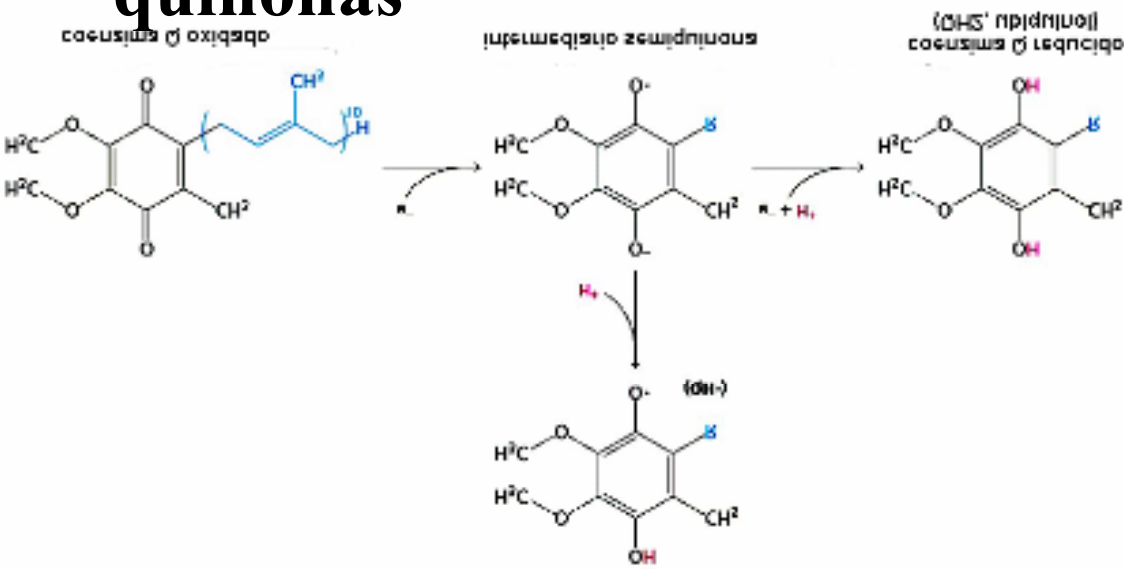
flavoproteínas



□ Poseen de grupo prostético nucleótidos de flavina (FMN y FAD)

□ Pueden aceptar y donar 1 ó 2 electrones

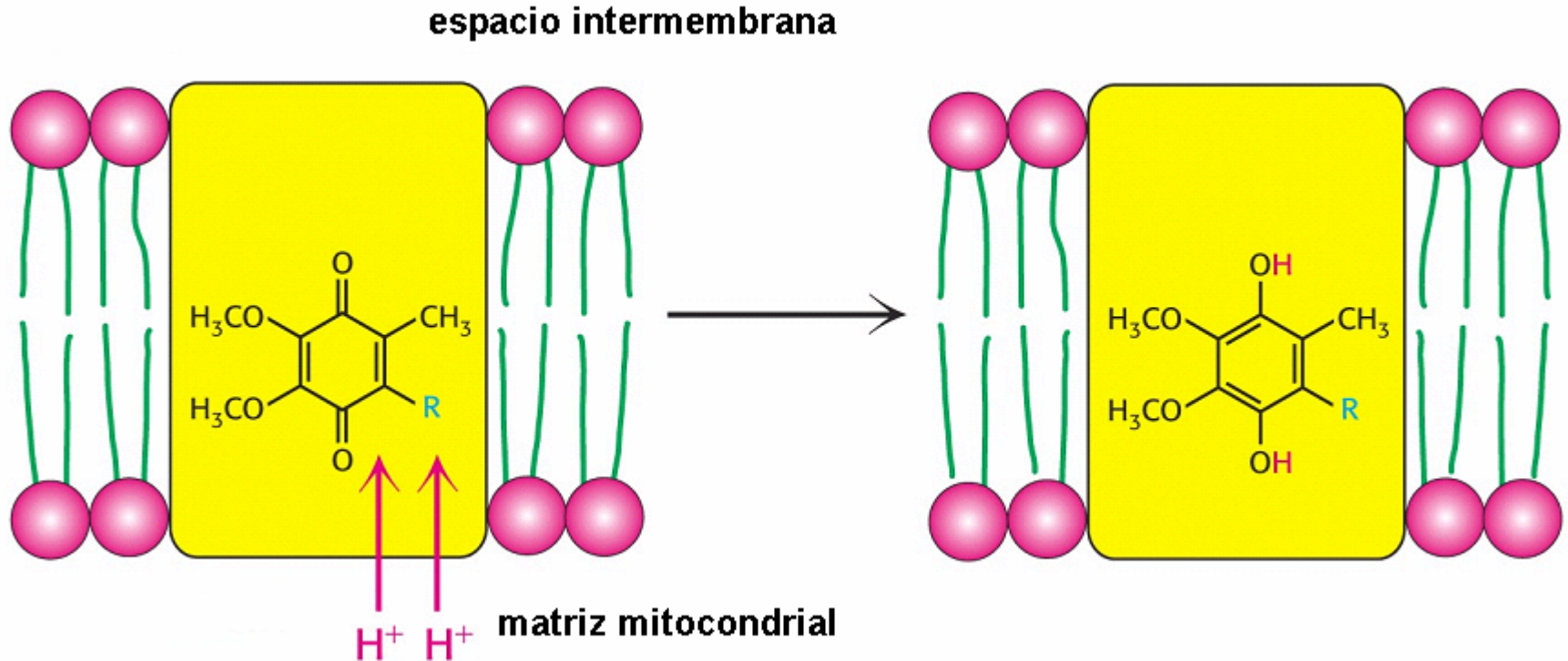
quinonas



□ El coenzima Q (ubiquinona) tiene un largo brazo lipofílico que se inserta en la membrana y le permite difundir libremente por ésta

□ Puede aceptar y donar 1 ó 2 electrones

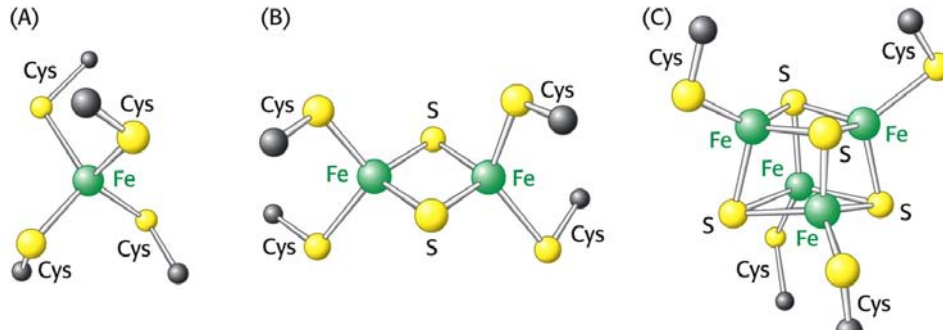
Transportadores electrónicos



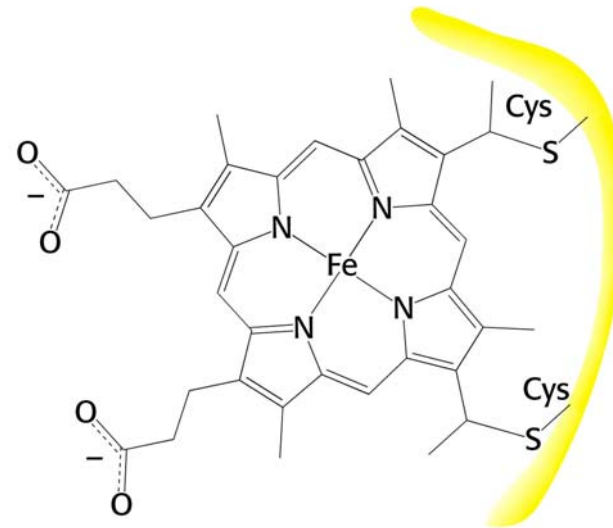
La reducción de una quinona situada en la membrana puede provocar la captura de dos protones de la matriz mitocondrial

Transportadores electrónicos que contienen hierro

Complejos hierro-azufre

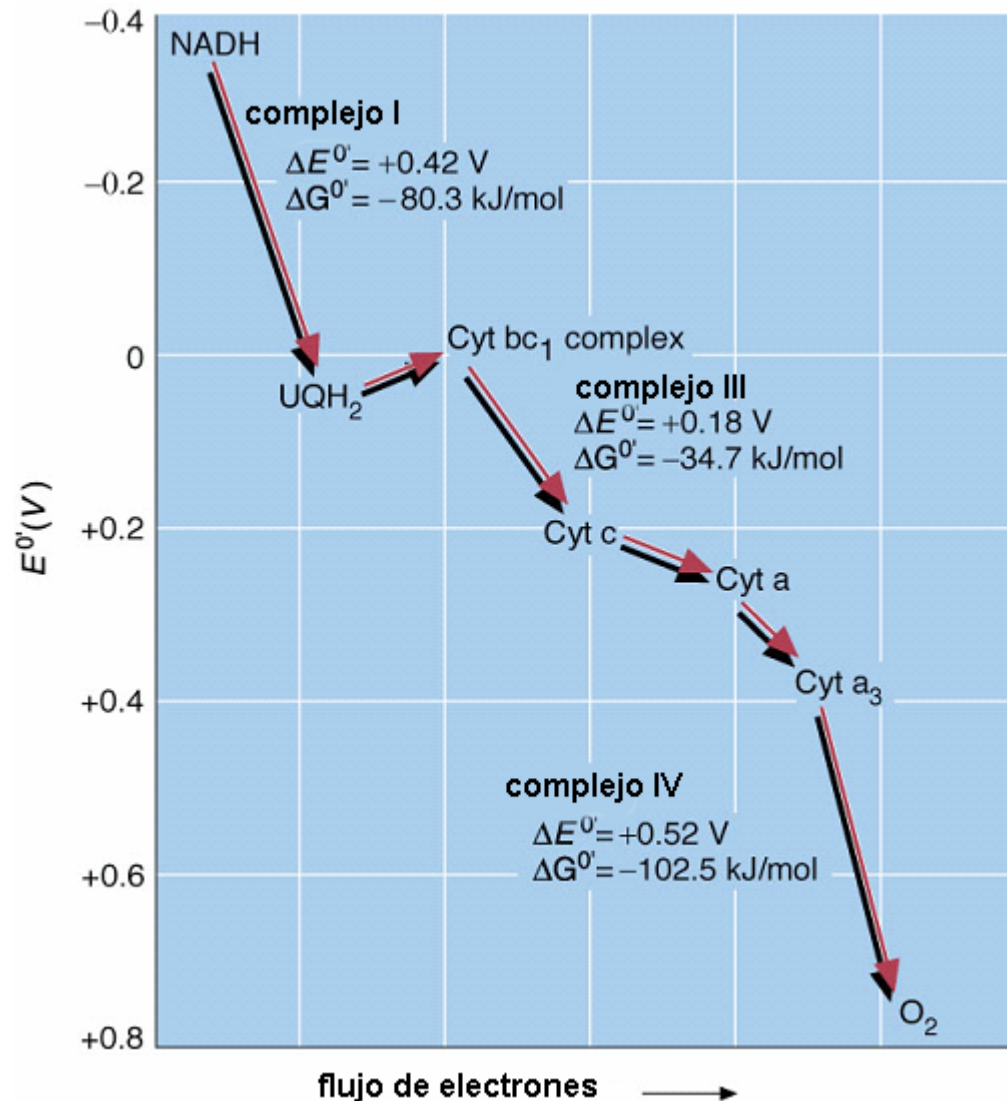


☐ todos participan en transferencias de 1 electrón



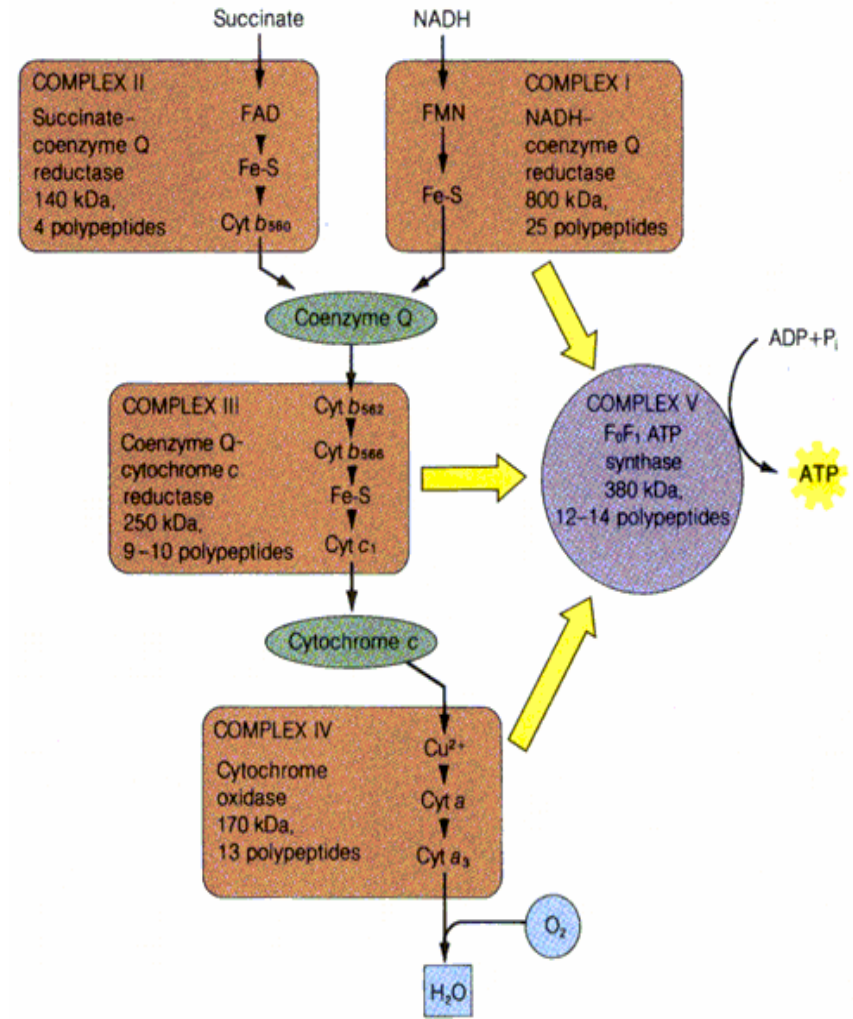
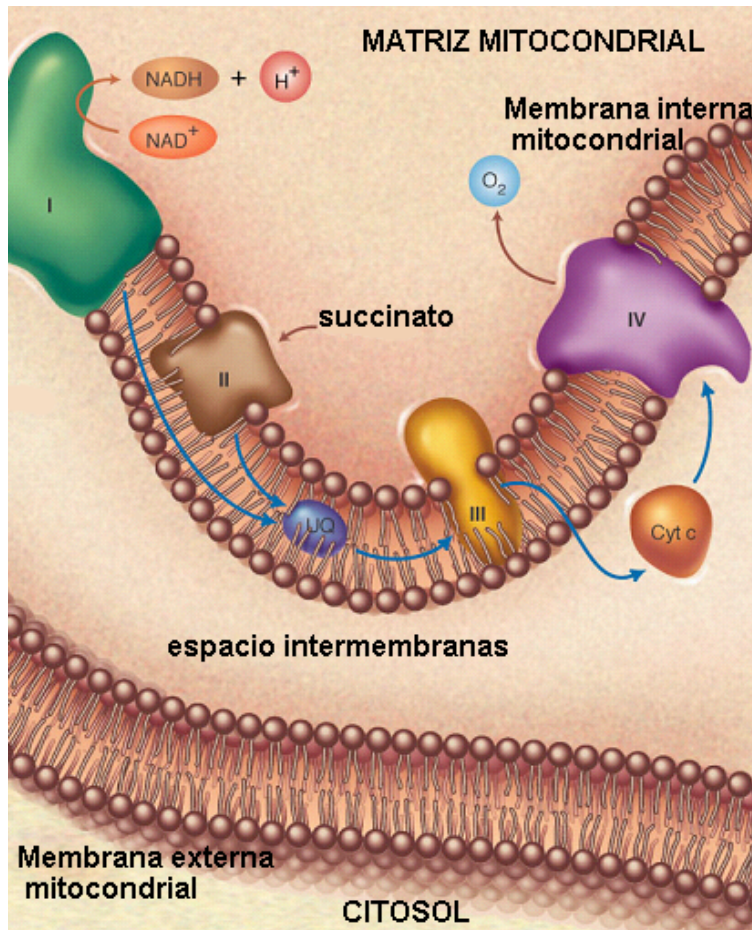
Citocromo tipo c

El flujo de electrones discurre desde moléculas con un $E^{\circ'}$ más negativo a otras de $E^{\circ'}$ más positivo

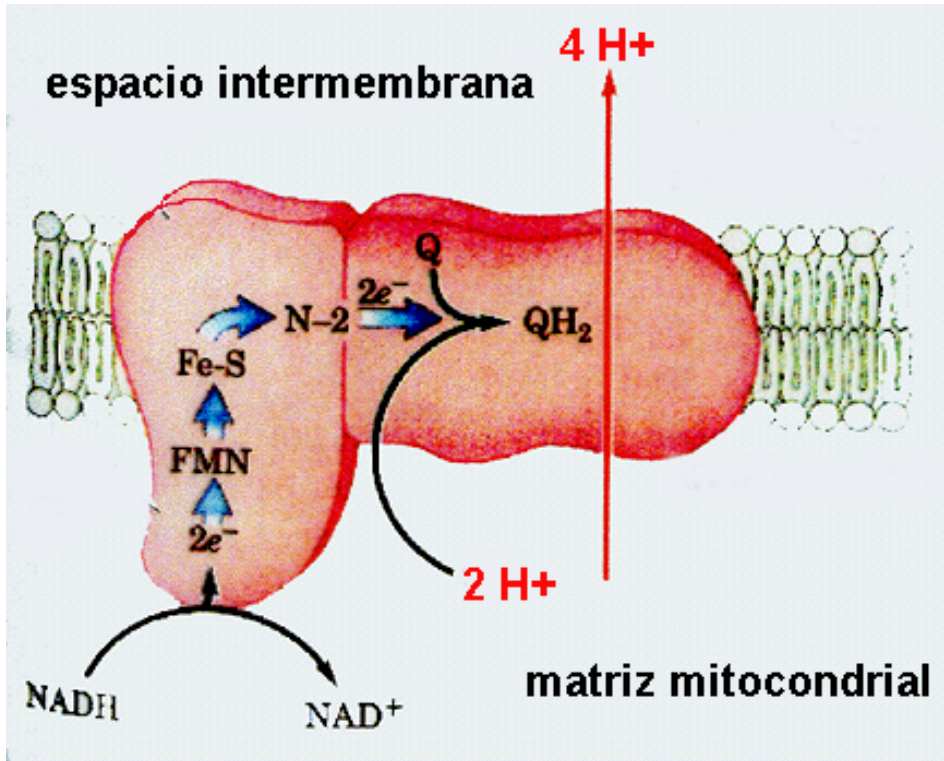


Complejos de la cadena de transporte electrónico mitocondrial

Los transportadores de electrones se asocian a proteínas formando 4 complejos multienzimáticos embebidos en la membrana interna mitocondrial.



Complejo I: NADH-ubiquinona oxido-reductasa.



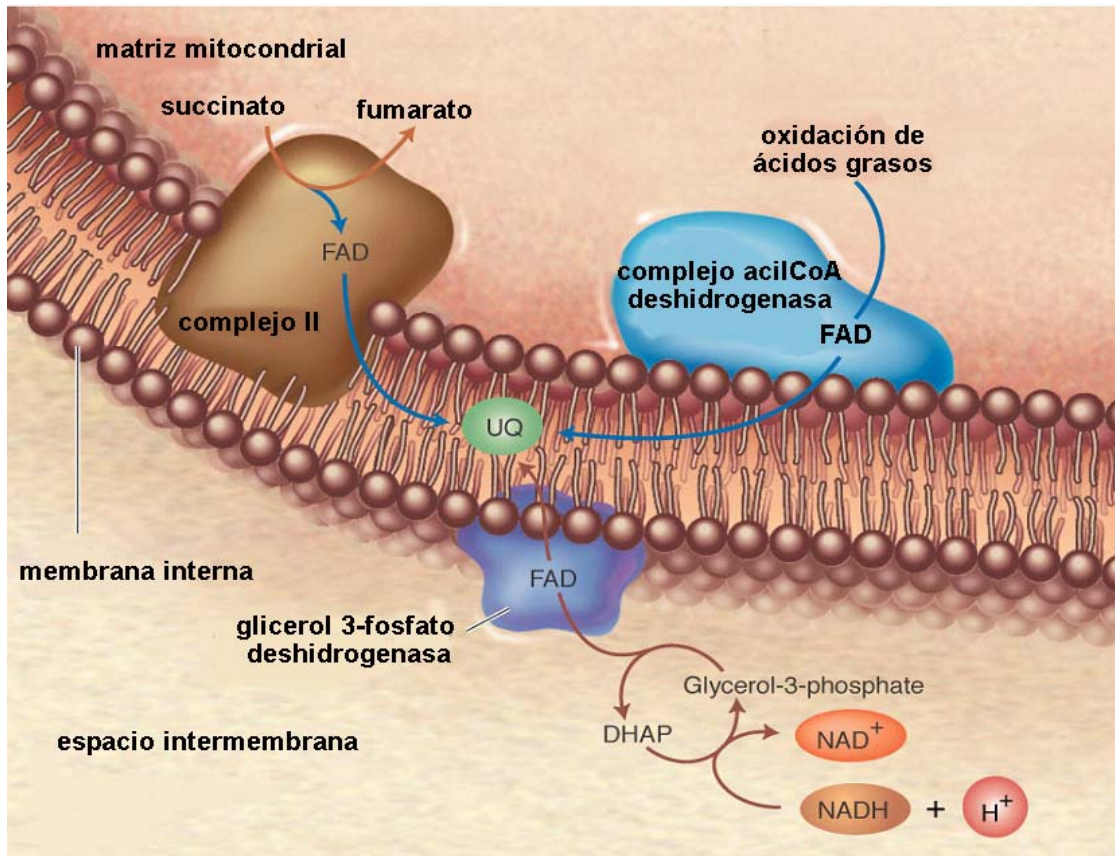
Complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial

□ Transfiere los 2 electrones del NADH a una flavina (FMN), que de uno en uno iran pasando por centros de Fe-S hasta reducir ubiquinona (Q): Proceso exergónico

□ Por cada par de electrones transferido se bombean, desde la matriz hasta el espacio intermembrana, 4 protones: Proceso endergónico

Complejo II: succinato deshidrogenasa

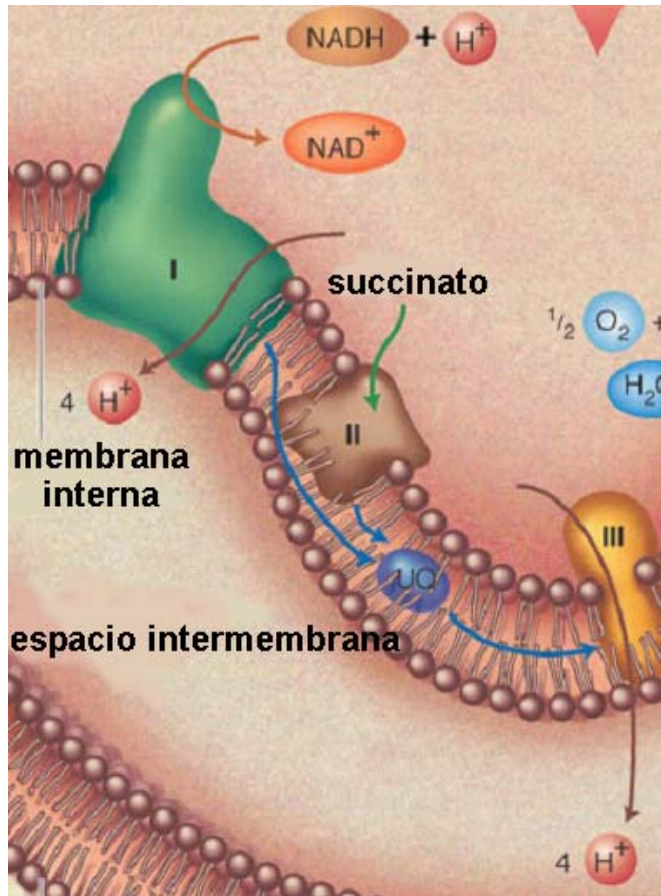
❑ Toma electrones del succinato. Otros intermediarios metabólicos, el glicerol 3-fosfato y el acil-CoA, transfieren electrones a la ubiquinona sin pasar por el complejo II.



❑ Los electrones pasarán a través de flavoproteínas (FAD) y varios centros de Fe-S hasta la ubiquinona.

❑ En el complejo II no hay bombeo de protones

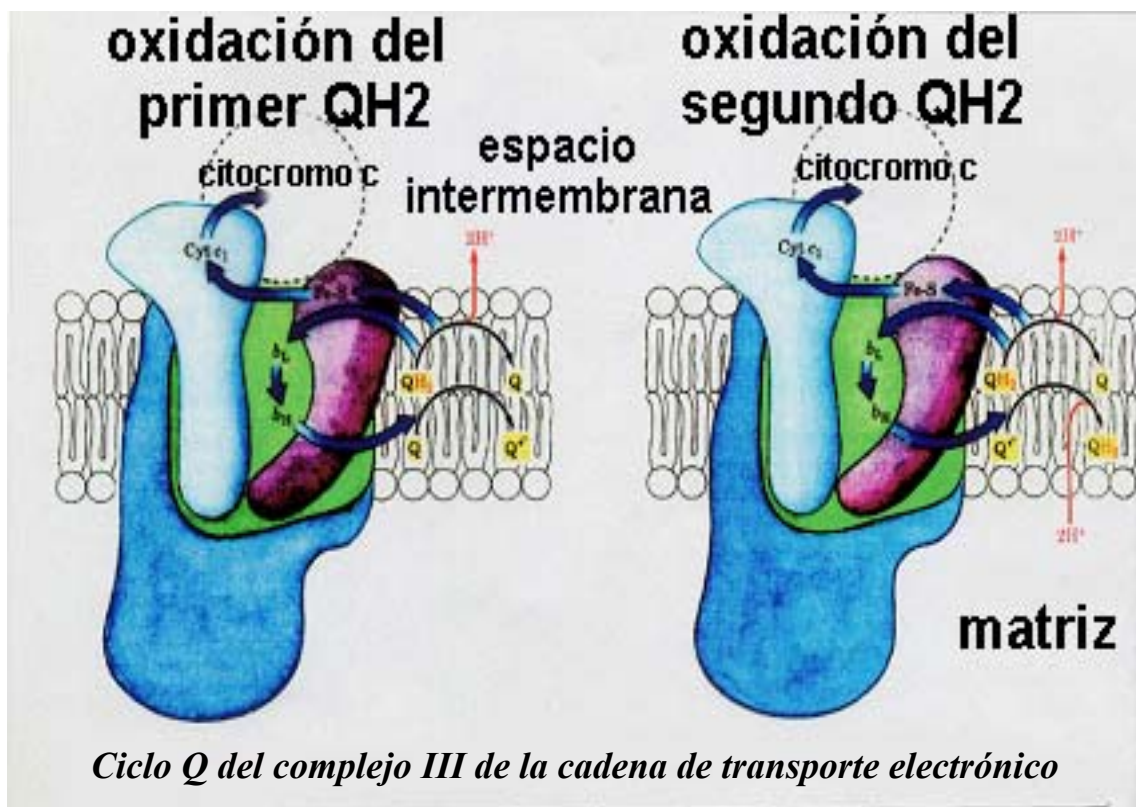
La ubiquinona reducida (QH₂)



- ❑ Es un transportador de electrones móvil que se desplaza por la bicapa lipídica de la membrana interna mitocondrial.
- ❑ Lleva dos electrones y dos protones, tomados del complejo I o del complejo II, hasta el complejo III.

Complejo III: ubiquinona-citocromo c oxido-reductasa

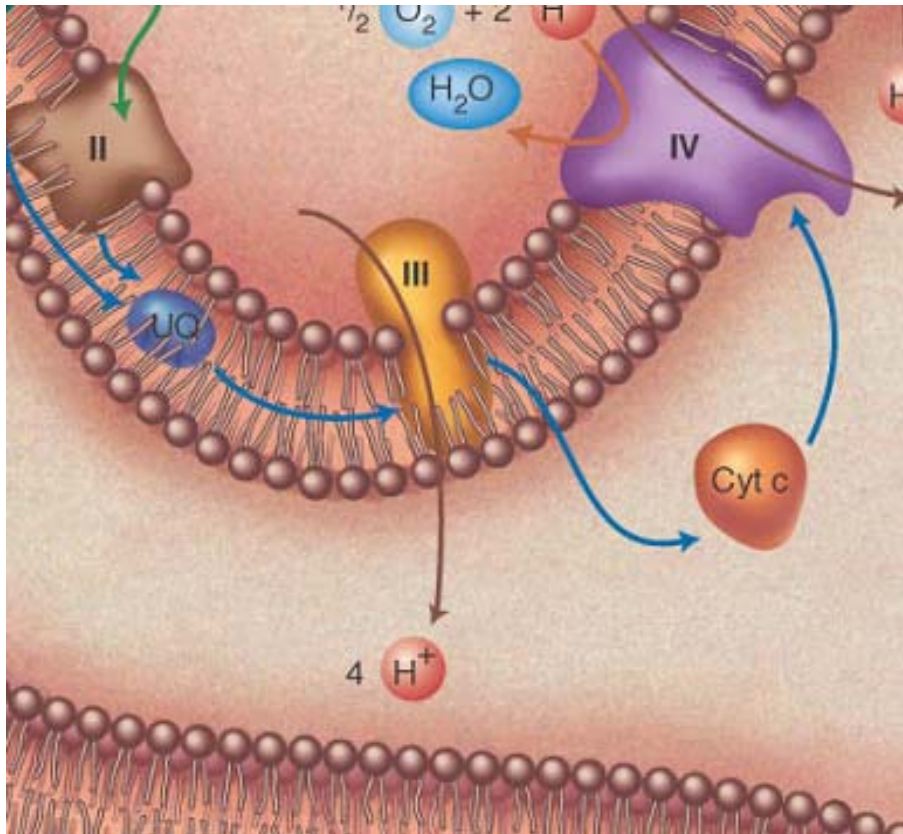
□ Transfiere, de uno en uno, los dos electrones de la ubiquinona reducida al citocromo c. Para ello los electrones pasan por distintas subunidades que contienen grupos prostéticos hemo del tipo *b* y *c* y centros Fe-S, realizando el denominado *ciclo Q*.



□ El resultado neto de todo el proceso es el bombeo de 4 protones desde la matriz hasta el espacio intermembrana, por cada 2 electrones transferidos.

□ Se forman 2 citocromos reducidos por cada 2 electrones transferidos.

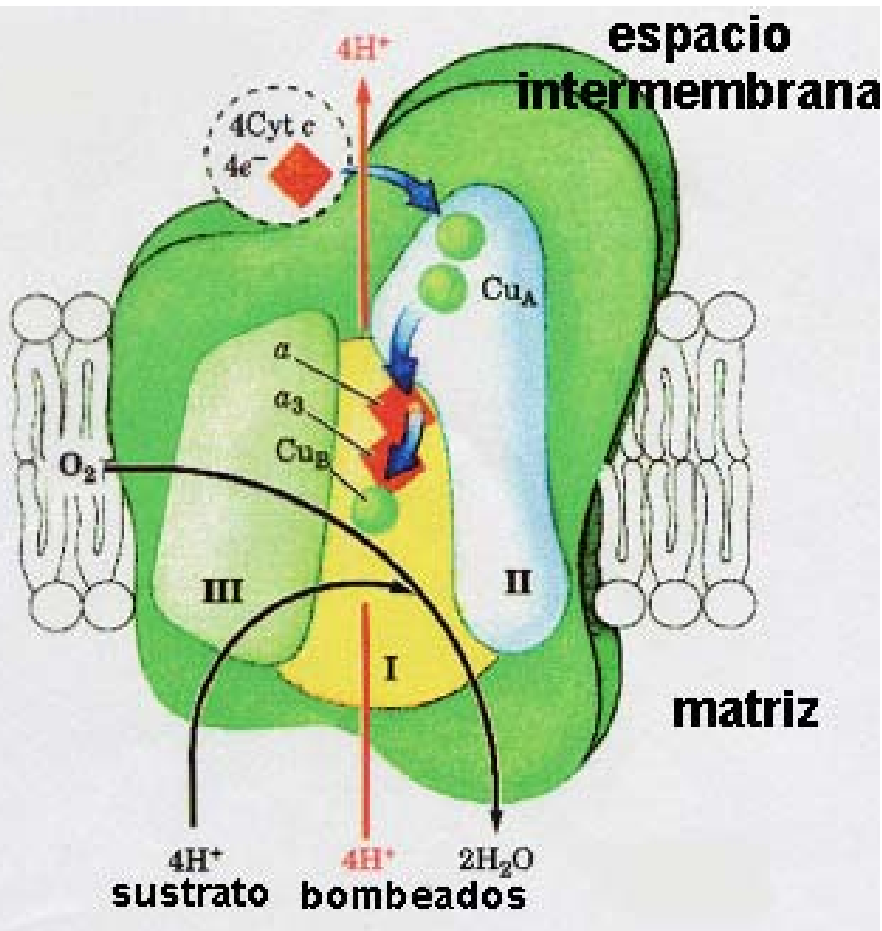
El citocromo c: un intermediario móvil entre los complejos III y IV



Algunas diferencias con la ubiquinona:

- ☐ Transporta electrones de uno en uno
- ☐ Es hidrosoluble

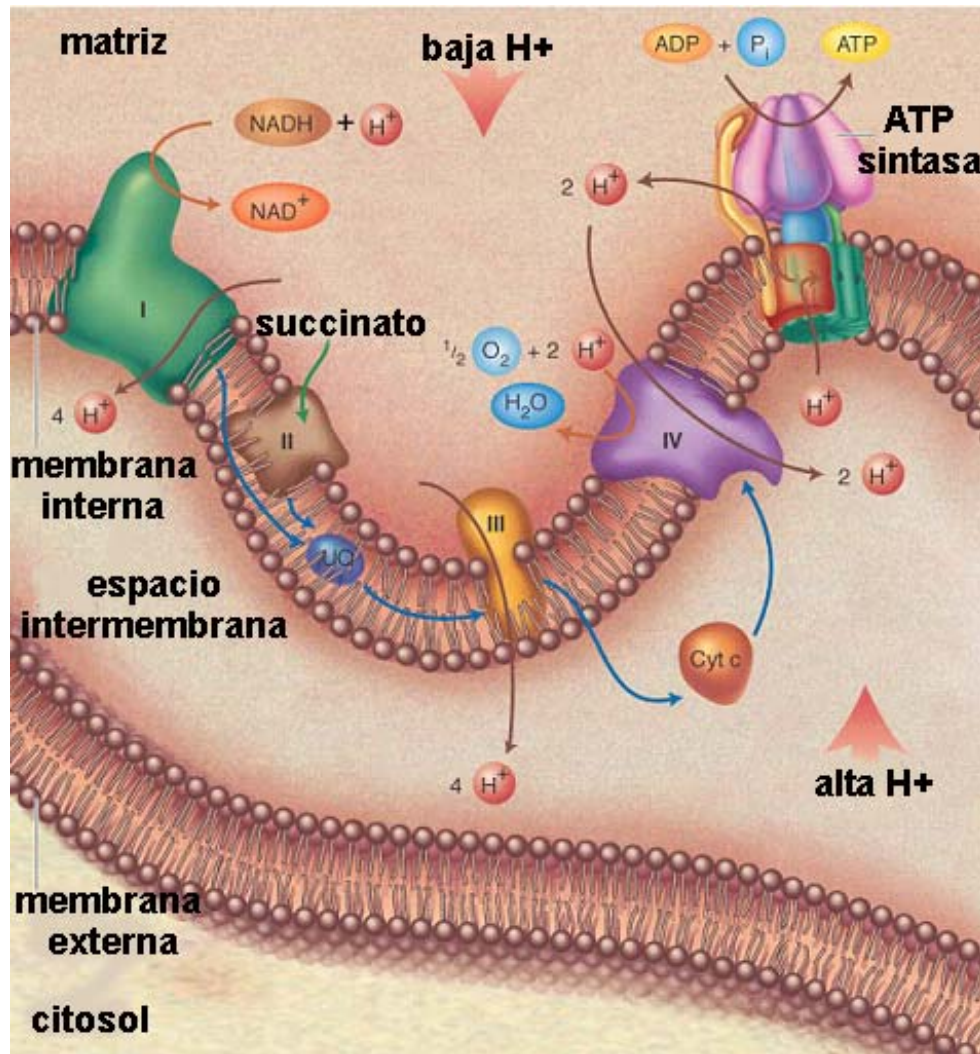
Complejo IV: citocromo oxidasa



Complejo IV de la cadena de transporte electrónico

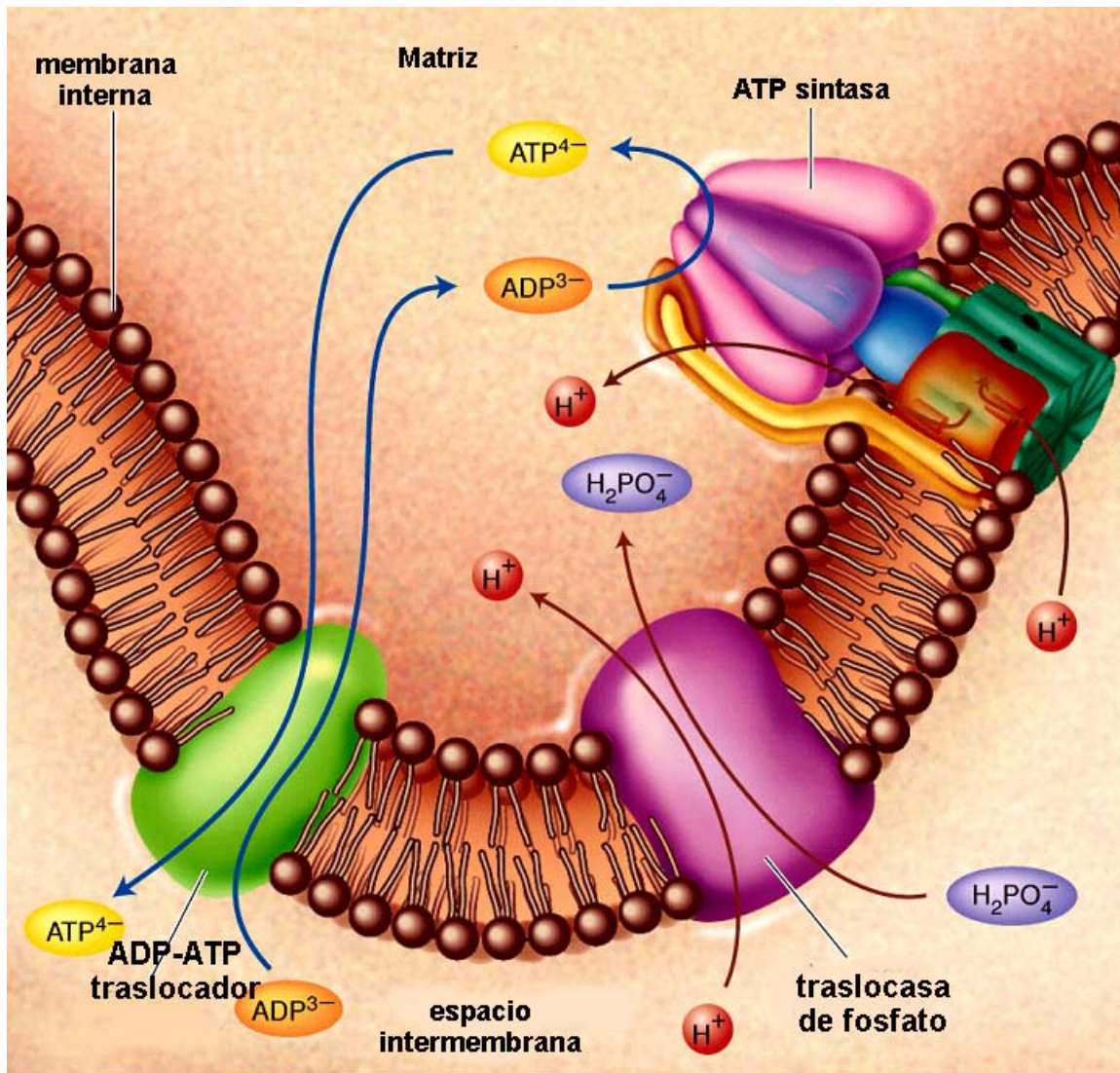
- ❑ LLeva los electrones del citocromo c al oxígeno, reduciéndolo a H_2O .
- ❑ Contiene subunidades con grupos hemo tipo α y con centros binucleares que contienen iones Cu. Todos ellos implicados en la transferencia de electrones de uno en uno.
- ❑ Por cada 4 electrones que pasan a través del complejo, se consumen 4 protones de la matriz para generar 2 H_2O y otros 4 son bombeados al espacio intermembrana.
- ❑ Las formas parcialmente reducidas del oxígeno son radicales libres muy tóxicos. Quedan retenidas en el complejo hasta que se forman 2 moléculas de H_2O .

Balance total de la cadena respiratoria mitocondrial



- ❑ El flujo de electrones a través de los complejos I, III y IV implica el bombeo de unos 10 protones por cada 2 electrones
- ❑ Cuando la cadena se inicia en el complejo II, el bombeo neto será de 6 protones.
- ❑ El gradiente de protones generado, permite la síntesis acoplada de ATP por la ATP sintasa (fosforilación oxidativa).

Transportadores necesarios para que funcione correctamente la fosforilación oxidativa



El gradiente de protones favorece el funcionamiento de los dos transportadores:

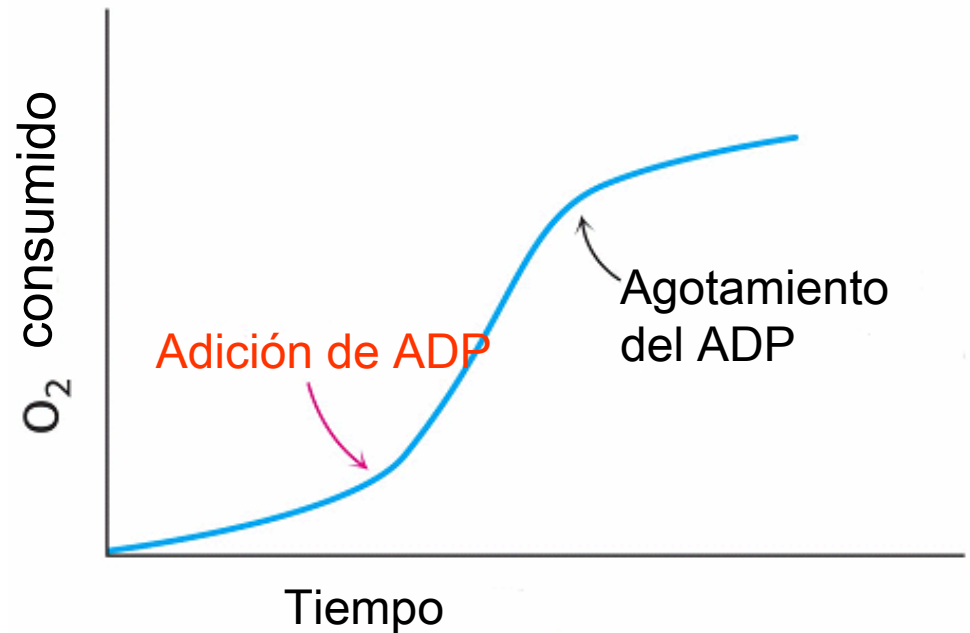
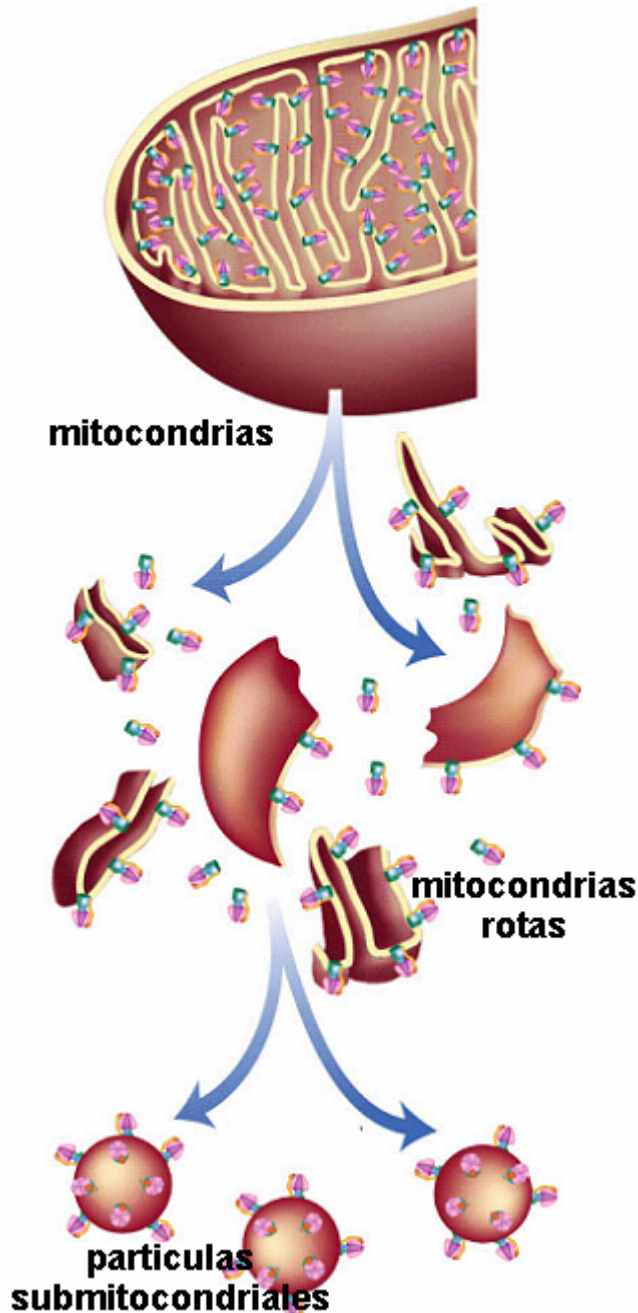
1. El translocador ADP-ATP
2. La translocasa de fosfato

Fosforilación oxidativa y acoplamiento quimiosmótico

- ☐ La fosforilación oxidativa es el proceso mediante el cual se genera ATP como resultado de la transferencia de electrones desde el NADH o el FADH_2 al O_2 .
- ☐ Es la principal fuente de ATP en los organismos aerobios.
- ☐ La cadena de transporte electrónico se llama respiratoria porque solo funciona si hay oxígeno para hacer de aceptor último de los electrones.
- ☐ La integridad de la membrana donde se localiza es esencial para mantener el gradiente de protones.

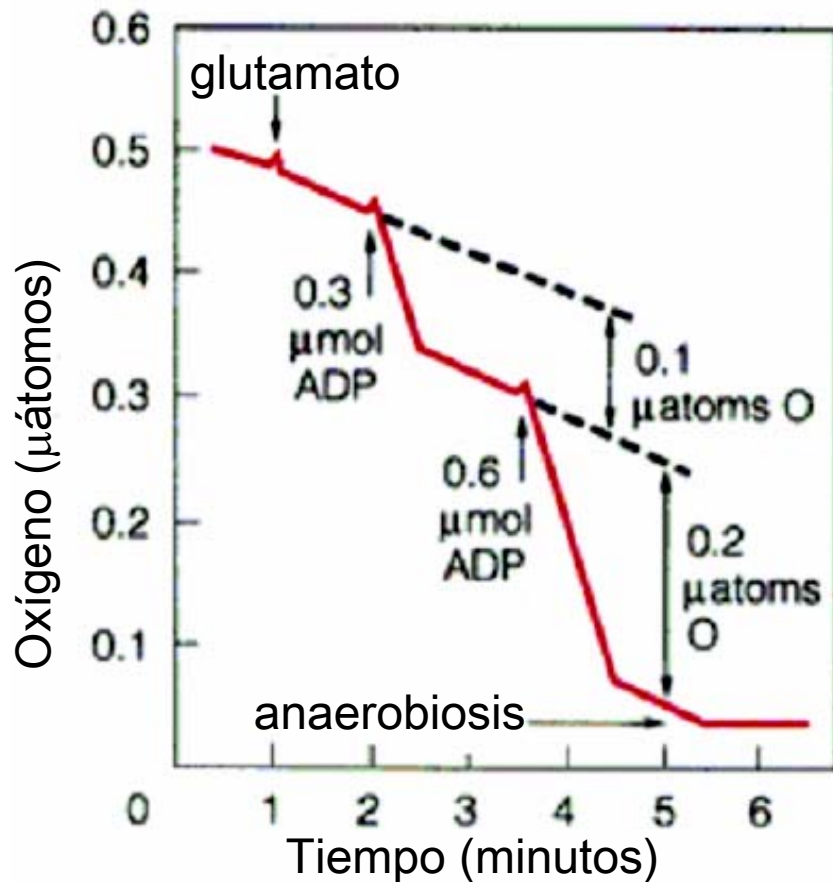
Técnicas de estudio de la cadena respiratoria

Preparación de partículas submitocondriales

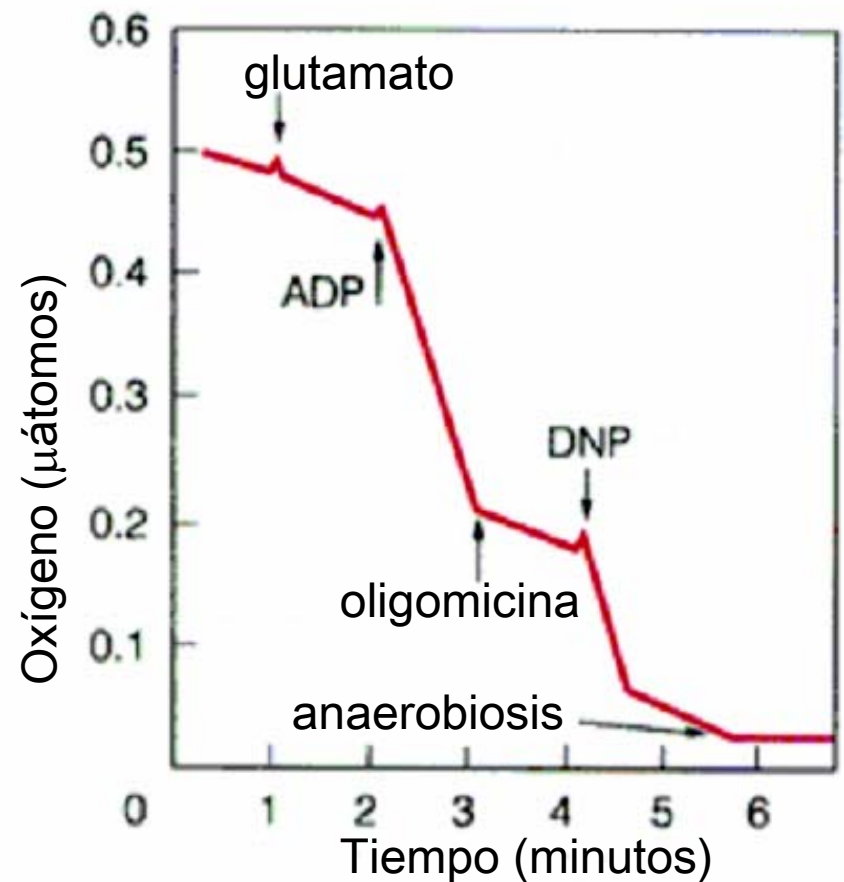


El consumo de O_2 de una suspensión de mitocondrias permite seguir el funcionamiento de la cadena respiratoria

Como identificar inhibidores y desacopladores

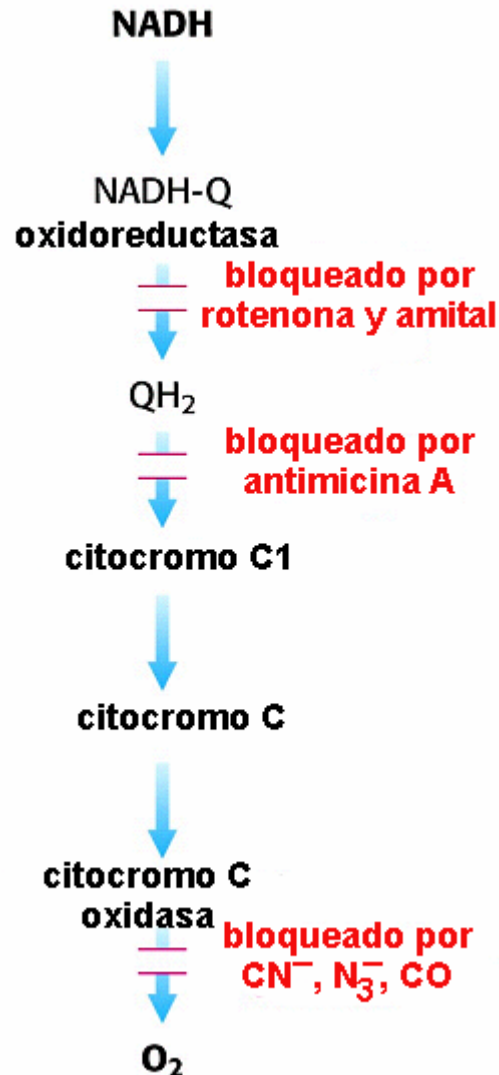


Suspensión de mitocondrias, respirando en condiciones normales



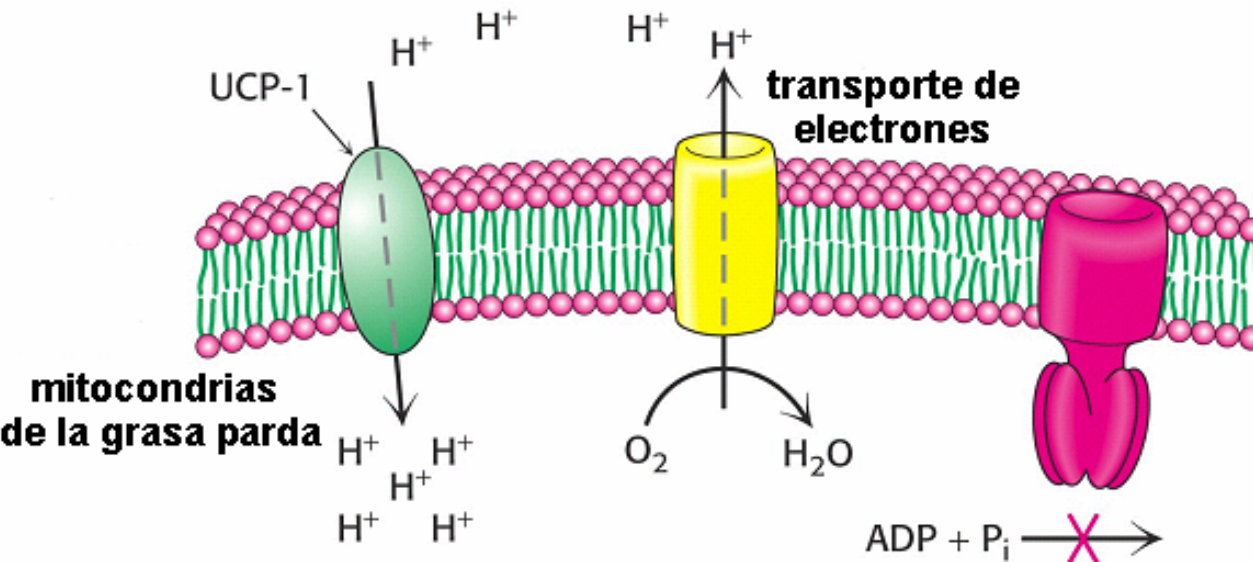
Suspensión de mitocondrias, respirando en presencia de inhibidores (oligomycin) y desacopladores (DNP)

Lugares de acción de algunos inhibidores de la cadena respiratoria

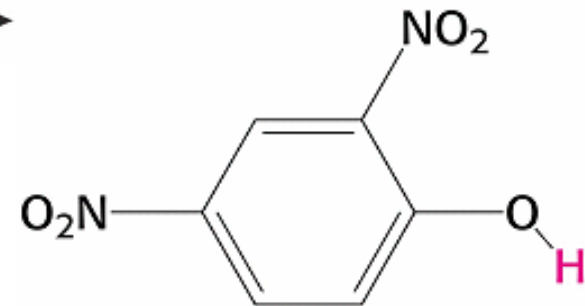


Termogenina y dinitrofenol son desacopladores de la fosforilación oxidativa

El desacoplamiento regulado provoca la generación de calor



UCP-1, *proteína desacoplante* o termogenina, es un poro que permite la salida de protones



2,4-dinitrofenol (DNP)

Atraviesa las membranas mitocondriales e incrementa la concentración de protones en la matriz