



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
LICENCIATURA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
UNIDAD DE APRENDIZAJE DE BIOQUÍMICA

CADENA DE TRANSPORTE DE
ELECTRONES II: FOSFORILACIÓN
OXIDATIVA

DRA. MARÍA UXÚA ALONSO FRESÁN



FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

- Proceso por el cual la energía generada por la CTE se conserva mediante la fosforilación del ADP para dar ATP.
- **Teoría quimiosmótica.**- en 1961, Peter Mitchell propuso un mecanismo por el que la energía libre que se genera durante el transporte electrónico impulsa la síntesis de ATP. Aceptado actualmente, este modelo que se llama teoría quimiosmótica de acoplamiento tiene estas características:

TEORÍA QUIMIOSMÓTICA

- Al pasar los **electrones** a través de la **CTE**, se transportan **protones** desde la matriz y se liberan en el espacio **intermembrana**.
- Como consecuencia, se crea un **potencial eléctrico** y un **gradiente de protones** a través de la **membrana interna** llamado fuerza protón motriz.
- Los **protones** que se encuentran en exceso en el espacio intermembrana pueden pasar a través de la **membrana interna** y volver a la matriz a favor de su gradiente de concentración sólo a través de canales especiales.
- **Al producirse el flujo termodinámicamente favorable a través de un canal que contiene una actividad ATP sintasa, se produce la síntesis de **ATP**.**

TEORÍA QUIMIOSMÓTICA

- Mitchell sugirió que la **energía libre en el transporte electrónico y la síntesis de ATP se acopla** por la fuerza protón motriz creada por la CTE (quimiosmótico porque las reacciones químicas pueden acoplarse a los gradientes osmóticos).
- Los **gradientes de protones** que generan los sistemas de transporte electrónico **se disipan** con dos fines: el **ATP** se **sintetiza** al fluir los protones a través de la ATP sintasa y se utiliza la pérdida regulada de los protones **para impulsar varias clases de trabajo biológico**.

TEORÍA QUIMIOSMÓTICA

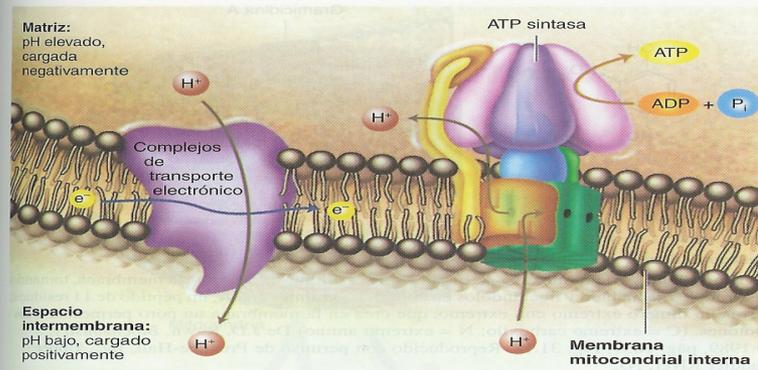


FIGURA 10-11

Teoría quimiosmótica.

El flujo de electrones a través de los complejos de transporte electrónico está acoplado al flujo de protones a través de la membrana interna desde la matriz hasta el espacio intermembrana. Este proceso incrementa el pH de la matriz. Además, la matriz queda cargada negativamente con respecto al espacio intermembrana. Los protones fluyen pasivamente a la matriz a través de un canal en la ATP sintasa. Este flujo está acoplado a la síntesis de ATP.

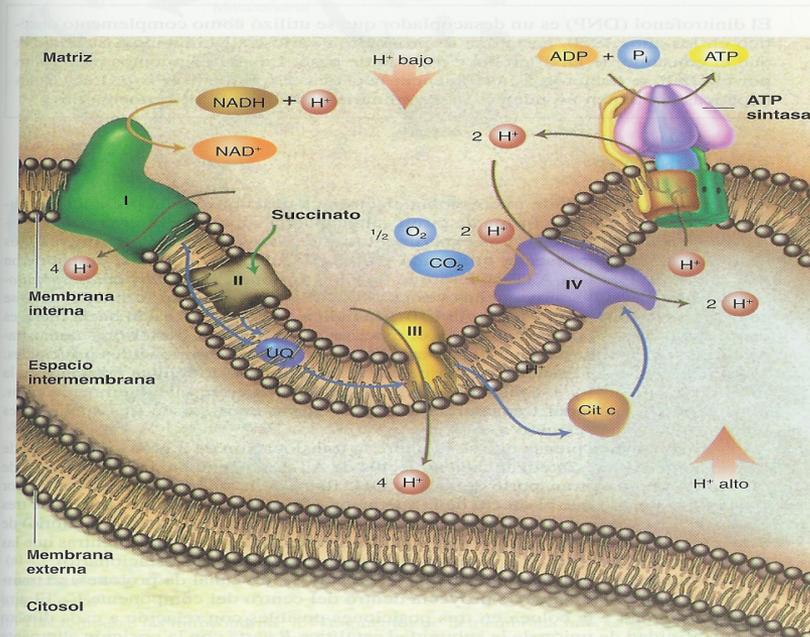


FIGURA 10-12

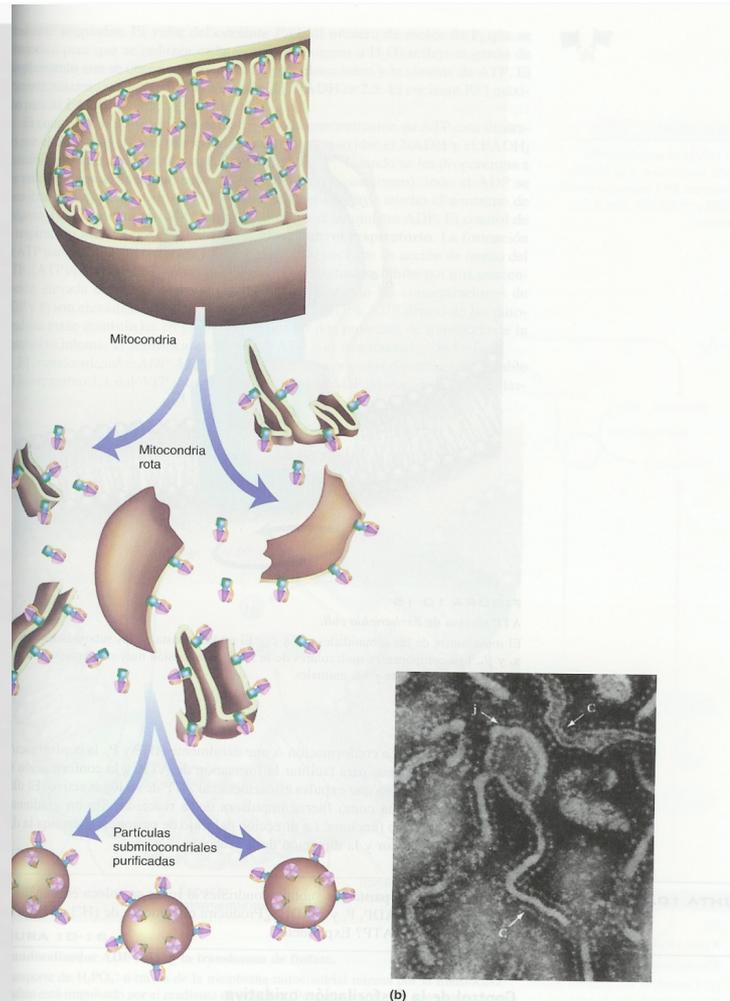
Visión general del modelo quimiosmótico.

En el modelo de Mitchell los protones se impulsan desde la matriz mitocondrial a través de la membrana interna y dentro del espacio intermembrana por el mecanismo de transporte electrónico. La energía capturada del transporte electrónico se utiliza para crear un potencial eléctrico y un gradiente de protones. Debido a que la membrana interna es impermeable a los protones, sólo pueden atravesar la membrana fluyendo a través de canales específicos de protones. El flujo de protones a través de la ATP sintasa impulsa la síntesis de ATP. (Véase la Figura 10-1 para unas breves descripciones de las funciones de los complejos I, II, III y IV en el transporte electrónico.)

ATP SINTASA

- **ATP sintasa** formada por **dos subunidades**: **F1** (ATPasa activa) y **F0**. **F1** formada por **cinco subunidades** diferentes: α_3 , β_3 , γ , δ y ϵ . **F0** es un **canal transmembrana** para los protones, posee **tres subunidades** presentes: **a**, **b₂** y **c₁₂**.
- **Componente rotor** (giratorio).- formado por las subunidades **ϵ , γ y c₁₂**
- **Componente estator** (estacionario): **a**, **b₂**, **δ** , **α_3** y **β_3** .
- Se piensa que se requiere la **traslocación de 3 protones a través de la ATP sintasa para sintetizar cada molécula de ATP**.

ATP SINTASA



URA 10-14
sintasa

As se rompen las mitocondrias, los fragmentos de la membrana interna se vuelven a unir para formar partículas mitocondriales invertidas. (b) Una de las primeras micrografías electrónicas de las partículas submitocondriales descubrió las estructuras en forma de «pirulí» que finalmente se identificaron como la ATP sintasa.

ATP SINTASA

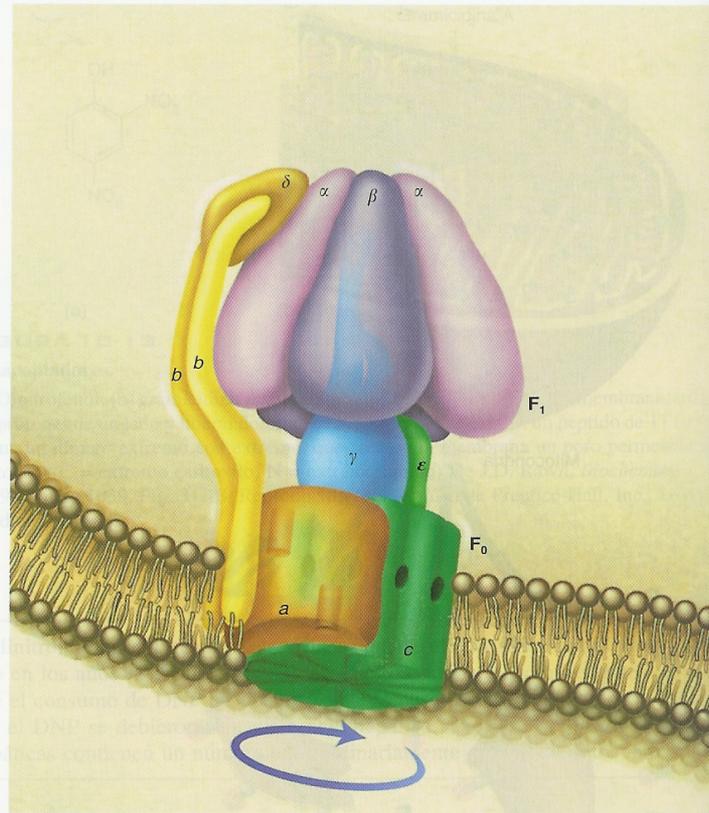


FIGURA 10-15

ATP sintasa de *Escherichia coli*.

El rotor consta de las subunidades c , γ y c_{12} . El estator consta de las subunidades a , b_2 , δ , α_3 y β_3 . Los componentes moleculares de la ATP sintasa están muy conservados entre las bacterias, los vegetales y los animales.

SÍNTESIS DE ATP

- Parece que el efecto de la fuerza protón motriz es inducir un giro de tres pasos de 120° de cada una de las unidades F_0 .
- **Sin un gradiente de protones el rotor no funciona.** La dirección del flujo de protones determina la dirección de giro del rotor y la dirección de la reacción.

CONTROL DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

- Éste permite a la célula producir sólo la cantidad de ATP que se requiere de inmediato para mantener sus actividades.
- La ATP sintasa se inhibe por una concentración elevada de su producto (ATP) y se activa cuando las concentraciones de ADP y Pi son elevadas.
- Las cantidades relativas de ATP y ADP dentro de las mitocondrias están controladas en gran medida por las dos proteínas de transporte de la membrana interna: el translocalizador ADP-ATP y el transportador de fosfato. Se requiere el transporte hacia dentro de 4 protones para la síntesis de cada molécula de ATP, 3 para impulsar el rotor de la ATP sintasa y 1 para impulsar el transporte hacia dentro del fosfato.

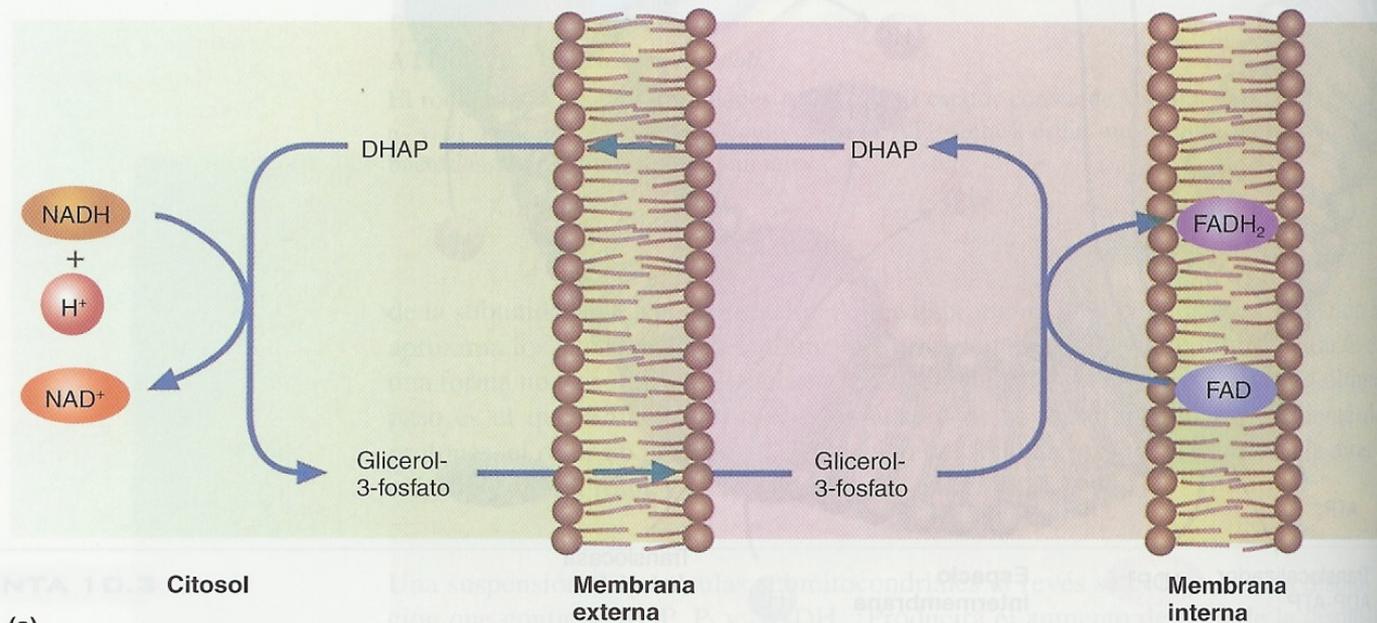
OXIDACIÓN TOTAL DE LA GLUCOSA

- Durante la **glucólisis** se producen **dos NADH**.
- Cuando se dispone de oxígeno, la oxidación de este NADH por la CTE es preferible a la formación de lactato, pero la membrana mitocondrial interna es impermeable al NADH.

OXIDACIÓN TOTAL DE LA GLUCOSA

- Las células animales han generado varios mecanismos de lanzadera para transferir los electrones desde el NADH citoplásmico a la CTE mitocondrial: lanzadera de glicerol fosfato y la de malato-aspartato.
- Dependiendo de la lanzadera que se utilice, el número total de moléculas de **ATP** por cada molécula de glucosa varía desde **29.5** hasta **31**.

TRANSFERENCIA DE ELECTRONES POR LA LANZADERA GLICEROL FOSFATO



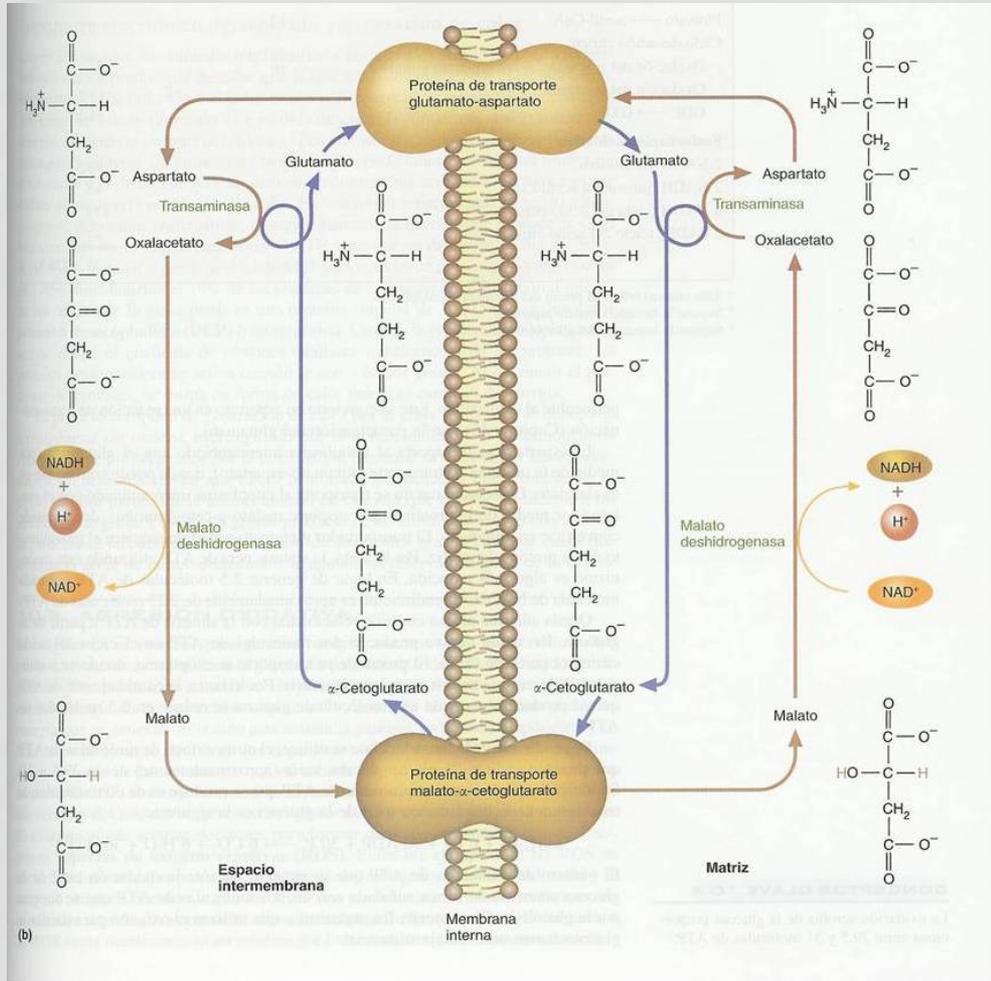
(a)

FIGURA 10-17

Mecanismos de lanzadera que transfieren los electrones del NADH citoplásmico a la cadena respiratoria.

(a) Lanzadera del glicerol fosfato. La dihidroxiacetona fosfato (DHAP) se reduce para formar glicerol-3-fosfato (G-3-P), que se reoxida por la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial. (b) Lanzadera aspartato-malato. El oxalacetato se reduce por el NADH para formar malato, que se transporta a la matriz mitocondrial donde se reoxida para formar oxalacetato y NADH. Debido a que el oxalacetato no puede atravesar la membrana interna, se convierte en aspartato en una transaminación con participación del glutamato. Se requieren dos transportadores de la membrana interna para este mecanismo de lanzadera: la proteína de transporte glutamato-aspartato y la proteína de transporte malato- α -cetoglutarato.

TRANSFERENCIA DE ELECTRONES POR LA LANZADERA ASPARTATO MALATO



RESUMEN DE LA SÍNTESIS DE ATP

CUADRO 10-2

Resumen de la síntesis de ATP a partir de la oxidación de una molécula de glucosa

	NADH	FADH ₂	ATP
Glucólisis (citoplasma)			
Glucosa → glucosa-6-fosfato			-1
Fructosa-6-fosfato → fructosa-1,6-bisfosfato			-1
Gliceraldehído-3-fosfato → glicerato-1,3-bisfosfato	+2		
Glicerato-1,3-bisfosfato → glicerato-3-fosfato			+2
Fosfoenolpiruvato → piruvato			+2
Reacciones mitocondriales			
Piruvato → acetil-CoA	+2		
Ciclo del ácido cítrico			
Oxidación del isocitrato, α-cetoglutarato y malato	+6		
Oxidación del succinato		+2	
GDP → GTP			+1.5*
Fosforilación oxidativa			
2 NADH glucolíticos			+4.5 [†] (3) [‡]
2 NADH (piruvato a acetil-CoA)			+5
6 NADH (ciclo del ácido cítrico)			+15
2 FADH ₂ (ciclo del ácido cítrico)			+3
			<hr/>
			31 (29.5)

* Este número refleja el precio del transporte al citoplasma.

[†] Supone la lanzadera malato-aspartato.

[‡] Supone la lanzadera del glicerol-fosfato.

TRANSPORTE ELECTRÓNICO DESACOPLADO Y GENERACIÓN DE CALOR

- Los **recién nacidos**, los animales que hibernan y los animales adaptados al frío requieren una mayor producción de calor que la que normalmente genera el metabolismo.
- En una forma especializada de **tejido adiposo (pardo)**, la mayor parte de la energía que produce la CTE mitocondrial no se utiliza para generar ATP, sino que se disipa en forma de calor.

TRANSPORTE ELECTRÓNICO DESACOPLADO Y GENERACIÓN DE CALOR

- Aproximadamente el 10% de las proteínas de la membrana mitocondrial interna de las células de la grasa parda es una proteína singular de 33 kD que se llama proteína desacopladora (UCP) o termogenina.
- Cuando la **proteína desacopladora** se activa, **disipa** el **gradiente** de **protones** mediante translocación de los protones.

TRANSPORTE ELECTRÓNICO DESACOPLADO Y GENERACIÓN DE CALOR

- Se **activa** cuando se **une** a los **ácidos grasos**. Al disminuir el gradiente de protones, se disipa en forma de calor una gran cantidad de energía.
- Este proceso de generación de calor está **regulado** por la **noradrenalina**.
- Esta inicia un mecanismo en cascada que finalmente hidroliza las moléculas de grasa.
- Los ácidos grasos producto de la hidrólisis de las grasas, activan la proteína desacopladora.
- La oxidación de los ácidos grasos continúa hasta que termina la señal de la noradrenalina o se agotan las reservas de grasa de la leche.

AGRESIÓN OXIDATIVA

- La gran mayoría de los seres vivos usan el oxígeno para extraer grandes cantidades de energía debido a que es de fácil disposición y se distribuye con facilidad dentro de los organismos. Difunde rápidamente dentro y fuera de las células ya que es soluble en el centro lipídico apolar de las membranas.
- El oxígeno puede aceptar electrones para formar derivados inestables, que se llaman especies de oxígeno reactivas (ROS), como el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el oxígeno singlete.

AGRESIÓN OXIDATIVA

- **Las ROS son muy reactivas** y en cantidades significativas pueden dañar a las células. En los seres vivos, su formación suele mantenerse en un mínimo por los mecanismos antioxidantes de defensa.
- **Los antioxidantes son sustancias que inhiben la reacción de moléculas con los radicales de oxígeno.**

AGRESIÓN OXIDATIVA

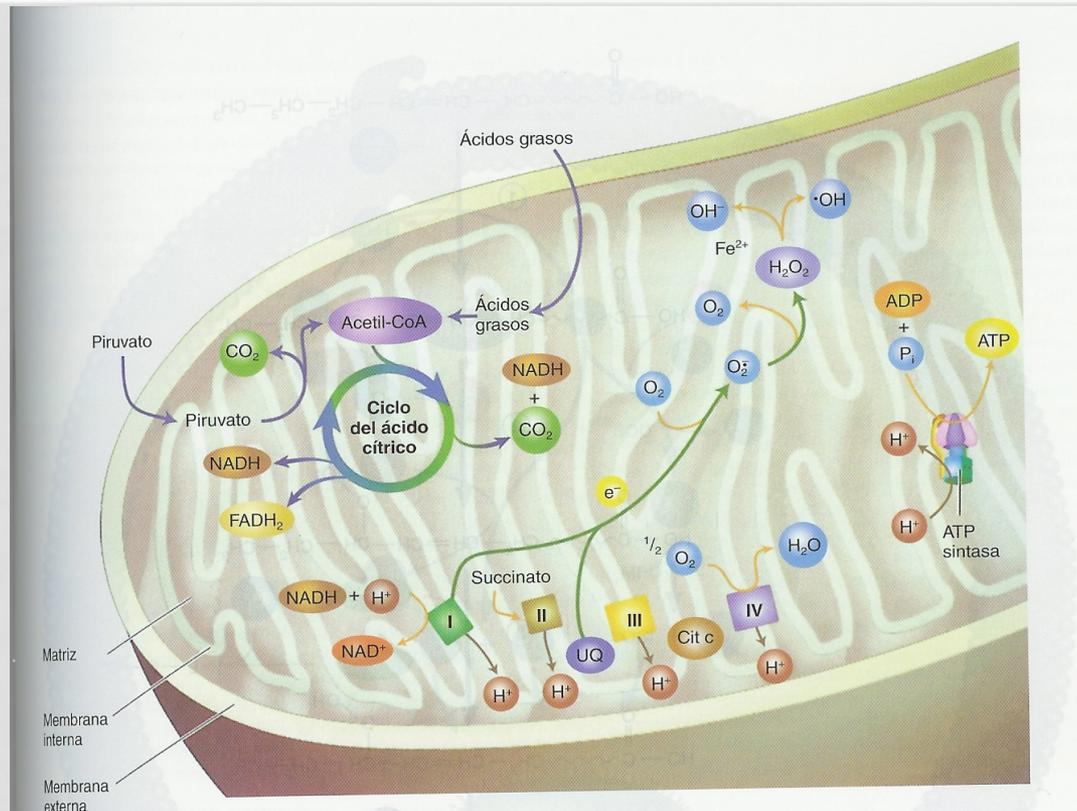


FIGURA 10-8

Visión general de la fosforilación oxidativa y de la formación de ROS en la mitocondria.

La fosforilación oxidativa implica cinco complejos multiproteicos: los complejos I, II, III y IV (componentes principales de la CTE) y la ATP sintasa. El piruvato y los ácidos grasos, las principales moléculas combustibles, se transportan a la mitocondria donde se oxidan por el ciclo del ácido cítrico. Los átomos de hidrógeno que se liberan durante este proceso se transportan a la CTE por el NADH y el FADH₂. La energía que se libera por el sistema de transporte electrónico se utiliza para bombear protones desde la matriz al espacio intermembrana. El gradiente electroquímico que se crea por el bombeo de protones se utiliza para sintetizar ATP, al fluir los protones a través de la ATP sintasa. Sin embargo, ningún sistema es perfecto. Los electrones inadvertidamente salen de la CTE y reaccionan con el O₂ para formar superóxido (O₂⁻). En presencia de Fe²⁺, el superóxido se convierte en el radical hidroxilo (•OH). El superóxido se convierte también en peróxido de hidrógeno.

AGRESIÓN OXIDATIVA

- Son eficaces debido a que se oxidan más fácilmente que los átomos o moléculas que protegen. **En la agresión oxidativa los mecanismos se desbordan y puede producirse algún daño.** La lesión es consecuencia principalmente de la inactivación enzimática, la despolimerización de polisacáridos, la degradación del DNA y la destrucción de membranas.
- Entre las circunstancias que pueden producir una lesión oxidativa grave se encuentran determinadas **anomalías metabólicas, el consumo excesivo de ciertos fármacos, la exposición a radiación intensa, o el contacto repetido con determinados contaminantes ambientales.**

AGRESIÓN OXIDATIVA

- La **lesión oxidativa** además de contribuir al proceso de **envejecimiento**, se ha asociado al menos a **100 enfermedades** en humanos, como el **cáncer**, las **enfermedades cardiovasculares** como **aterosclerosis**, el **infarto de miocardio** y la **hipertensión** y las **enfermedades neurológicas**, como la **esclerosis lateral amiotrófica**, la **enfermedad de Parkinson** y la **de Alzheimer**.
- En los cuerpos animales los fagocitos como los **macrófagos y los neutrófilos**, **buscan** continuamente **microorganismos y células dañadas**. En el **estallido respiratorio** se generan las ROS que se utilizan para **destruir y desmantelar** estas células.

ESTALLIDO RESPIRATORIO

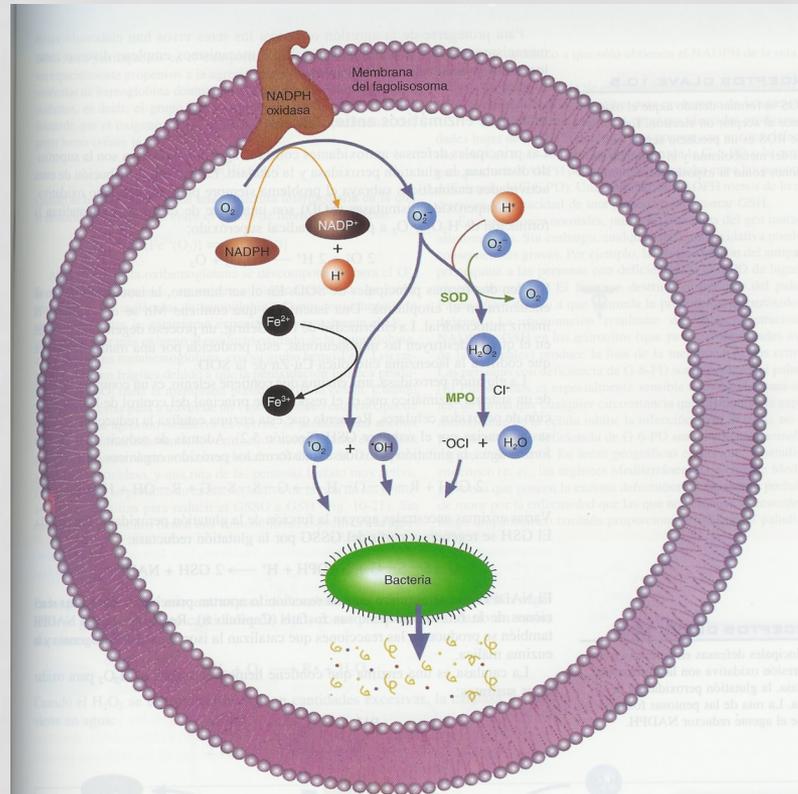


FIGURA 10-20
Estallido respiratorio.

El estallido respiratorio proporciona un ejemplo espectacular del efecto destructivo de las ROS. A los pocos segundos de unirse una célula fagocítica a una bacteria (u otra estructura ajena), su consumo de oxígeno aumenta cerca de 100 veces. Durante la endocitosis, la bacteria se incorpora a una gran vesícula que se denomina fagosoma. Los fagosomas se fusionan con los lisosomas para formar fagolisosomas. Tienen lugar entonces dos procesos destructores: el estallido respiratorio y la digestión por las enzimas lisosómicas. El estallido respiratorio se inicia cuando la NADPH oxidasa convierte el O₂ en O₂⁻. Dos moléculas de O₂⁻ se combinan en una reacción que cataliza la SOD (superóxido dismutasa) para formar H₂O₂. Éste se convierte a continuación en varias clases de moléculas bactericidas por la mieloperoxidasa (MPO), una enzima que se encuentra en abundancia en los fagocitos. Por ejemplo, la MPO cataliza la oxigenación de los iones haluro (p. ej., Cl⁻) para formar hipohaluros. El hipoclorito (el ingrediente activo de la lejía casera) es extremadamente bactericida. En presencia de Fe²⁺, el O₂⁻ y el H₂O₂ reaccionan para formar OH[•] y O₂⁻ (oxígeno singlete), ambos muy reactivos. Tras desintegrarse la célula bacteriana, las enzimas lisosómicas digieren los fragmentos que quedan.

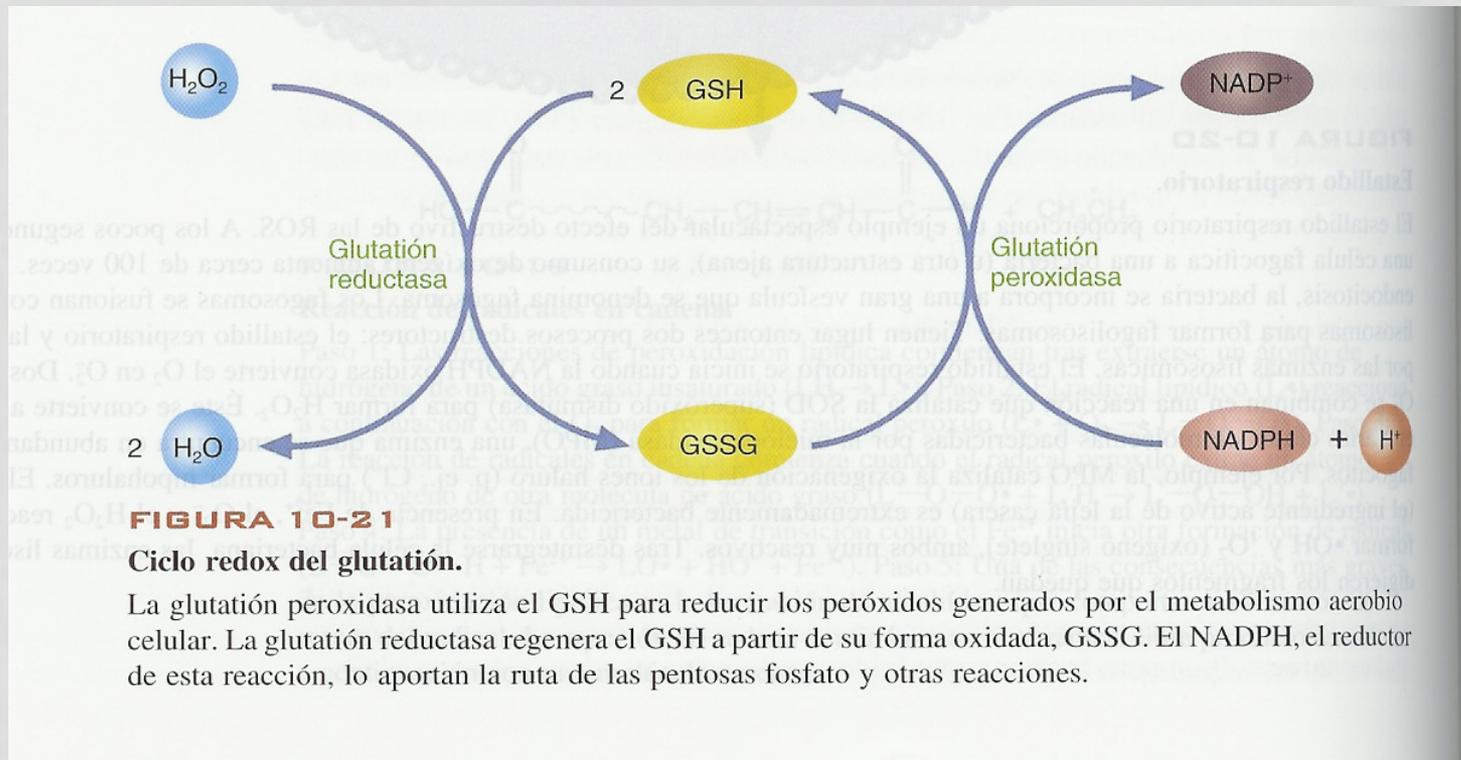
ANTIOXIDANTES

- Para protegerse de la agresión oxidativa los seres vivos han elaborado varios mecanismos de defensa antioxidante.
- Estos emplean diversas **metaloenzimas** y moléculas **antioxidantes**.
- **Sistemas enzimáticos antioxidantes**: Las principales defensas antioxidantes contra la agresión oxidativa son **la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa**.
- **La superóxido dismutasa cataliza la formación de peróxido de hidrógeno y oxígeno a partir del radical superóxido**. Hay dos formas principales de isozimas Cu-Zn en el citoplasma y Mn en la matriz mitocondrial.
- La **glutatión peroxidasa** contiene Se, es un componente clave de un sistema enzimático que es el responsable principal del **control de la concentración de peróxidos celulares**.

ANTIOXIDANTES

- La catalasa contiene hemo y utiliza el peróxido de hidrógeno para oxidar otros sustratos.
- En los peroxisomas se encuentran cantidades abundantes de catalasa.
- En éstos se producen grandes cantidades de peróxido de hidrógeno como producto secundario de las reacciones oxidativas.
- **Cuando se encuentra el peróxido en cantidades excesivas, la catalasa lo convierte en agua.**
- Moléculas antioxidantes.- α -tocoferol, vitamina E, β -caroteno, ascorbato.

ANTIOXIDANTES



ANTIOXIDANTES

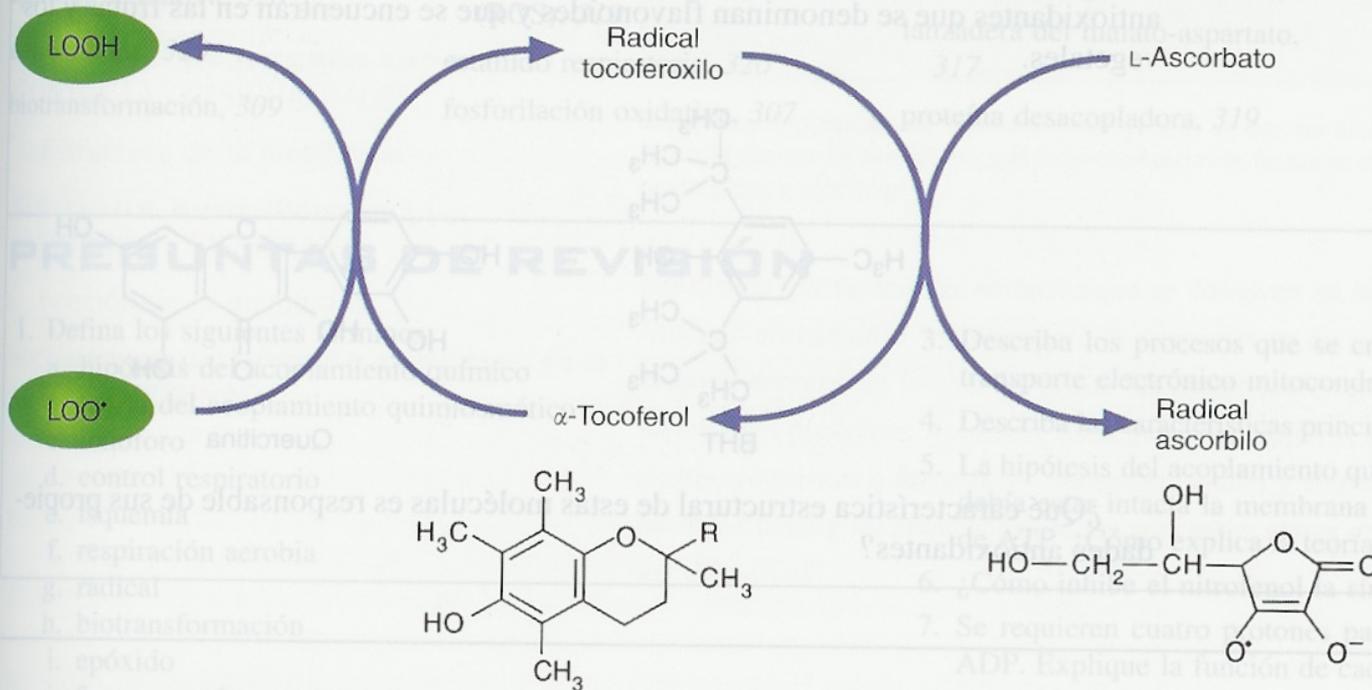


FIGURA 10-23

Regeneración del α -tocoferol por el L-ascorbato.

El L-ascorbato, una molécula hidrosoluble, protege a las membranas del daño oxidativo regenerando el α -tocoferol a partir del radical α -tocoferilo. El radical ascorbilo que se forma en este proceso se reconvierte en L-ascorbato durante una reacción con GSH.

COMPONENTES DE LA CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES

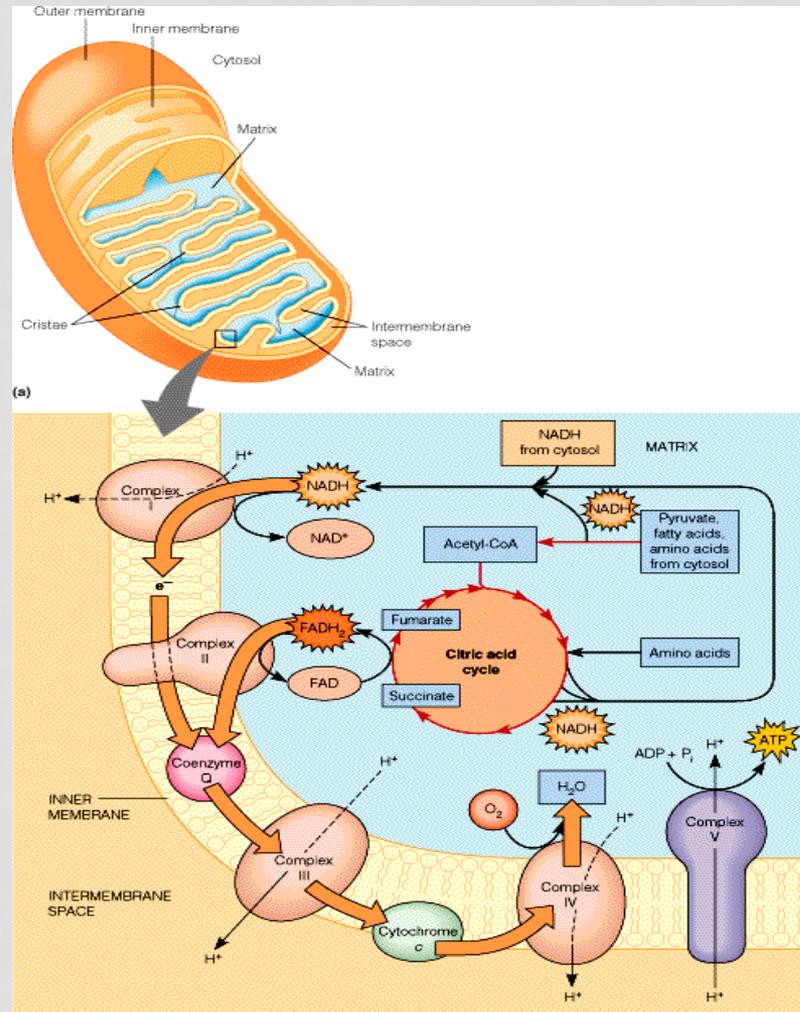
CUADRO 10-1

Componentes supramoleculares de la cadena de transporte electrónico

Complejo enzimático	Grupos prostéticos
Complejo I (NADH deshidrogenasa)	FMN, FeS
Complejo II (Succinato deshidrogenasa)	FAD, FeS
Complejo III (Complejo citocromo bc ₁)	Hemos, FeS
Citocromo c	Hemo
Complejo IV (Citocromo oxidasa)	Hemos, Cu

10.2. FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

VISIÓN EN CONJUNTO DEL CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO, CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA



BIBLIOGRAFÍA

- Appleton, A. Y Vanbergen, O. 2013. Lo Esencial en Metabolismo y Nutrición. Cursos Crash. 4ª edición. Elsevier. España.
- Campbell, M.K. y Farrell, S.O. Bioquímica. 2009. 6ª Edición. CENGAGE Learning. México.
- Horton H.R., Moran L.A., Scrimgeour K.G., Perry M.D. y Rawn J.D. Principios de Bioquímica. 2008. 4ª Edición. Pearson Educación. México
- Mathews C.K., Van Holde K.E. y Ahern K.G. 2002. Bioquímica. Pearson educación S.A. 3ª edición. España.
- McKee T. McKee J.R. 2009. Bioquímica. Las bases moleculares de la vida. 4ª edición. McGraw–Hill Interamericana. México.
- Murray R.K., Mayes, P.A., Granner D.K. y Rodwell, V.W. 2004. Harper. Bioquímica Ilustrada. 16a. edición. El Manual Moderno. México.