

# Temas-11-15.pdf



apunteslr



**Biomembranas, Transporte y Bioenergética**



**2º Grado en Bioquímica**



**Facultad de Ciencias  
Universidad Autónoma de Madrid**

**EOI** Escuela de  
organización  
Industrial

MÁSTER EN

**Gestión Medioambiental  
y Sostenibilidad**

**Empleabilidad del 100%  
en las mejores empresas**

Formamos  
**talento** para un futuro  
**Sostenible**



[www.eoi.es](http://www.eoi.es)



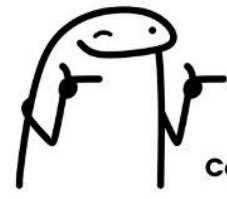
Tú ahora,  
estudiando



Apruebas



Te gradúas



Consigues curro



Esto y mucho más, 100% gratis

Descúbrelo

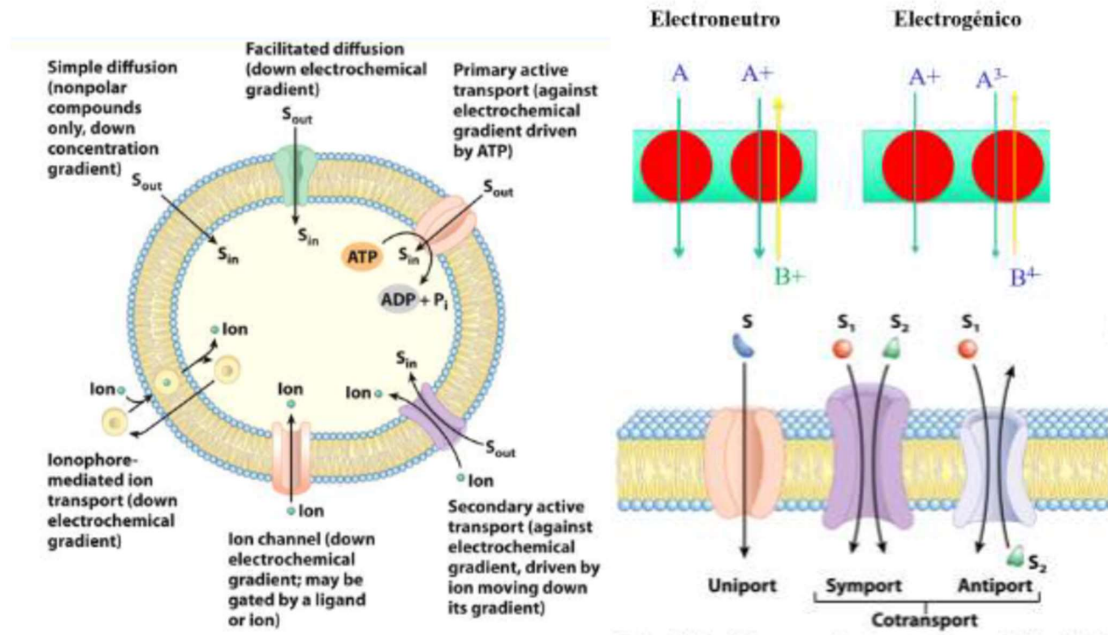
Encuentra oportunidades de  
empleo exclusivas en las  
mejores empresas.

Haz match  
con tu futuro  
profesional



## TRANSPORTE MITOCONDRIAL

Los transportadores en general deshidratan la molécula transportada mediante interacciones no covalentes y baja la energía libre de forma que se facilitan el transporte.



## IONÓFOROS

Un ionóforo es una molécula soluble en lípidos, usualmente sintetizada por microorganismos para transportar iones a través de una bicapa lipídica de membrana celular.

Los ionóforos funcionan a favor de gradiente de concentración.

Pueden ser transportadores móviles → pequeñas moléculas que se unen a un ion particular, protegiendo su carga del ambiente a su alrededor, facilitando así su travesía por el interior hidrofóbico de la membrana lipídica, para ser liberado en el citosol.

- La valinomicina (eléctrico) es un ionóforo transportador de carga no de  $H^+$ . Se carga de potasio y lo saca de la mitocondria. En el caso de la valinomicina genera una estructura donde los grupos carboxílicos se dirigen hacia el centro de la estructura donde se aloja el potasio.
- Nigericina (electroneutro) es un antibiótico que puede permear por la membrana en forma protonada.

También pueden ser formadores de canales, lo que se conoce como desacoplantes (DNP / FCCP) que transportan tanto el protón como la carga positiva.

## TRANSPORTADORES MITOCONDRIALES

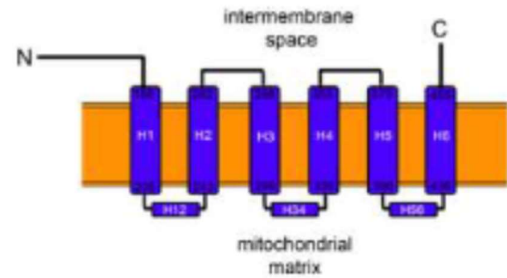
La mayoría de los transportadores de metabolitos de mitocondrias pertenecen a la misma familia ya que tienen la misma estructura proteica y mecanismo de transporte.

Son los MCF (mitochondrial carrier family) clasificados hoy como Slc25 (transportadores de solutos, familia 25). Muchos de ellos son aniones.

La estructura de todos los MC es la misma. Constan de 3 repeticiones de una secuencia conservada de unos 100 aminoácidos formada por 2 hélices TM que flanquean un bucle interior.

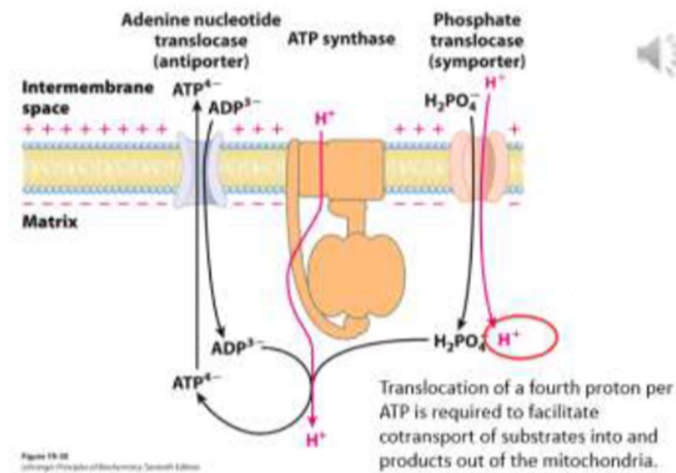


Tanto N como C terminales miran al espacio intermembrana. Todas las hélices TM impares tienen una prolina que proporciona un acodamiento conservado. Las hélices TM pares son más cortas.



## ADP Y PI

El ADP/ATP Carrier está muy acoplado al Carrier de Fosfato por lógica (El ATP sintasoma es el conjunto de ATP sintasa + el carrier de nucleótidos + el de fosfato).



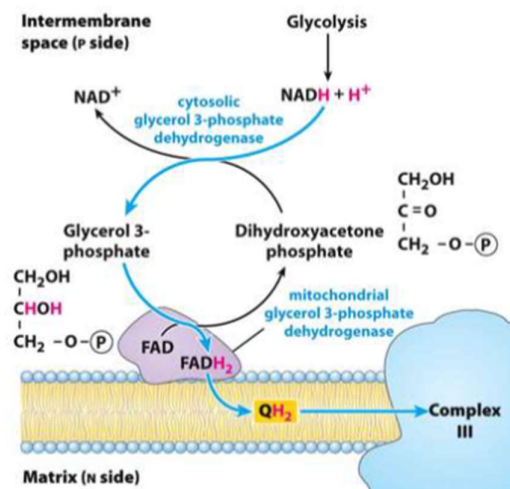
La ATP Translocasa saca ATP y mete ADP en un antiporte. Se genera potencial y se saca ATP. De forma electroforética en intercambia por ADP, es electrogénico, se saca carga negativa. El ADP que entre tiene que ir con fosfato, por ello, hay un simporte de dihidrógeno fosfato con protones. Dentro de la matriz el dihidrógeno fosfato se ioniza y da otro protón más.

En procariotas los carriers de electrones pueden pasar fácilmente a la CTE. En eucariotas la membrana interna mitocondrial no permite el paso de NADH desde el citosol hasta el Complejo I, de forma que, se emplean 2 vías para meter el NADH en la mitocondria. (En el balance global que es lo que importa entran 2 electrones). Se emplean 2 lanzaderas: malato-aspartato y la glicerol-3-P

## LANZADERA GLICEROL-3-P

En el primer paso de la glucólisis hay una reacción redox por la que se obtienen 2 electrones que condensan sobre NADH, el cual viaja al espacio intermembrana y se encuentra con la enzima citosólica glicerol-3-P deshidrogenasa que es una proteína ligada a nucleótidos de flavina. La deshidrogenasa reduce la dihidroxiacetona fosfato y le "mete" los 2 protones y 2 electrones para obtener glicerol-3-P. Este glicerol-3-P se oxida por la acción de la glicerol-3-P deshidrogenasa mitocondrial cediendo los electrones al FAD. Finalmente, el FADH2 cederá los electrones al ubiquinol para formar QH2. La mitocondrial es la crítica.

En esta lanzadera los 2 electrones del NADH son muchos menos energéticos porque se llevan de NADH a FADH2 y en consecuencia el ATP que se genera es menor.



## MALATO-ASPARTATO

En el citoplasma generamos NADH y lo transformamos en NAD+ de forma que los electrones se incorporan al oxalacetato citoplasmático para generar malato.

El malato se transporta a la mitocondria y la malato-deshidrogenasa saca los electrones de malato al NAD+ para formar NADH y oxalacetato.

Para la entrada de malato hacemos un contraporte con cetoglutarato, mientras que para la salida de aspartato (a partir de oxalacetato) hacemos un contraporte con glutamato.

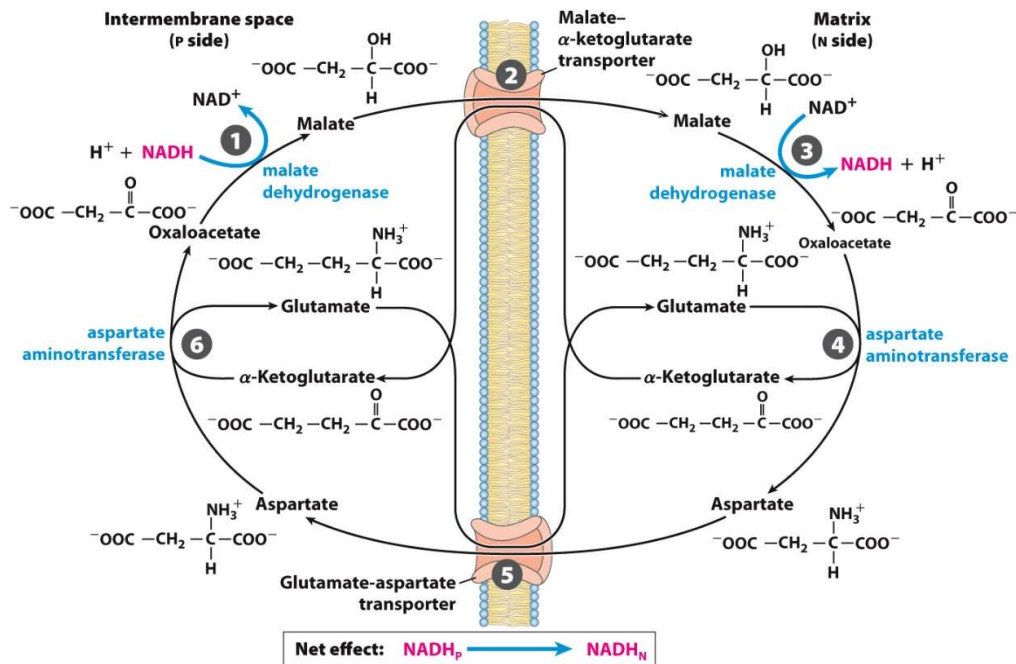


Cerveceros de España recomienda el consumo responsable.

Cuando disfrutas de tu gente y de la cerveza,  
con cabeza, disfrutas el doble.



**UNA GRAN CERVEZA.  
UNA GRAN RESPONSABILIDAD.**

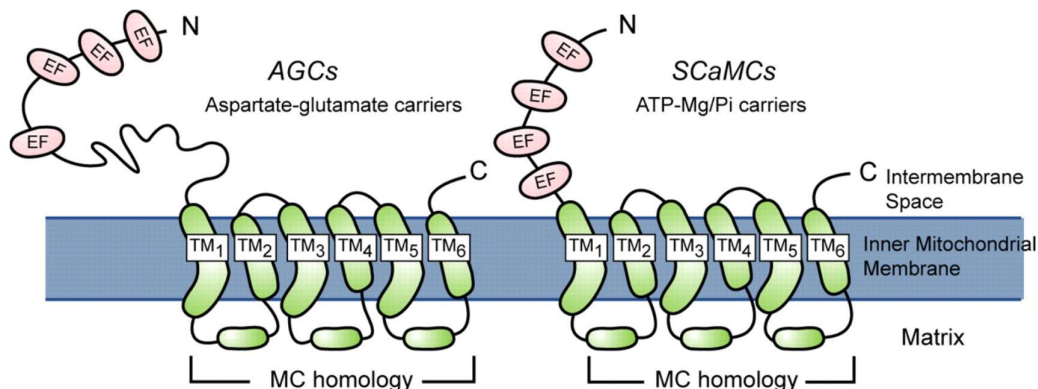


El balance final de esqueletos carbonados es 0 y hemos conseguido introducir dos electrones en el interior mitocondrial.

## CANALES AGCS

Estos canales realizan el intercambio de aspartato y glutamato gracias al gradiente de protones. Presentan 6 dominios transmembrana.

En el dominio N-terminal encontramos una extensión que presenta manos EF (hélice alfa-acodamiento-hélice alfa) que permiten detectar cambios en las concentraciones de calcio para modular la actividad del transporte.



## ACIL-CARNITINA/CARNITINA

Los ácidos grasos están almacenados en el tejido adiposo y es necesaria una señal para su liberación.

En el torrente sanguíneo estos se mueven unidos a albúmina y entran en la célula gracias al transportador CD16.

En la mitocondria son capaces de entrar todos los ácidos grasos excepto los que presentan una cadena demasiado larga.

Para entrar estos necesitan ser activados por la Acil-CoA sintasa (consumo de 2ATP que debemos tener en cuenta cuando calculamos la oxidación de un ácido graso).

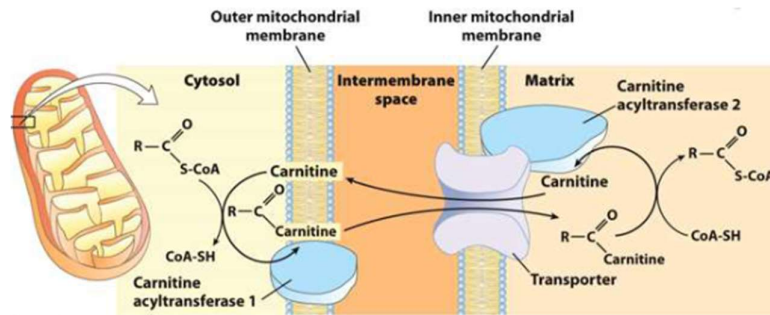
La acetil-CoA interactúa con la carnitina (carnitin aciltransferasa 1 → CPT1 → inhibida con malonilCoA).

La síntesis excluye la degradación de los ácidos grasos y viceversa.

Una vez unido a la carnitina, el ácido graso puede entrar en la mitocondria en contraporte con carnitina aislada.

En la mitocondria la CPT2 libera el acil-CoA que se puede utilizar para generar ATP.

La activación de un ácido graso supone un gasto de ATP que hay que tener en cuenta en el balance final.



### LANZADERA PARA TRANSFERIR GRUPOS ACETILO DE LA MITOCONDRIA AL CITOSOL

Para sacar citrato, es decir, esqueletos carbonados para la síntesis de ácidos grasos se emplea la lanzadera del citrato. Ese citrato se forma en el ciclo de Krebs donde el OAA se condensa con el Acetil-CoA para formar citrato que sale de la mitocondria por el transportador de citrato para tenerlo en el citoplasma que es donde se sintetizan los ácidos grasos.

En el citoplasma se genera OAA y ese paso consume ATP porque la enzima que es la ATP citrato liasa emplea ATP con CoA. El Acetil-CoA se genera en ese paso. El OAA se reduce a malato. Creo que en situaciones normales el malato simplemente entraría a la mitocondria y ya está, pero cuando hay fase de síntesis de ácidos grasos se requiere electrones que se obtienen del NADPH. Para ello se oxida el malato a piruvato generando NADPH que se emplea en la síntesis de ácidos grasos.

El piruvato entrará en la mitocondria consumiendo gradiente de protones y ahí se carboxila a OAA. Reservados todos los derechos. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad.

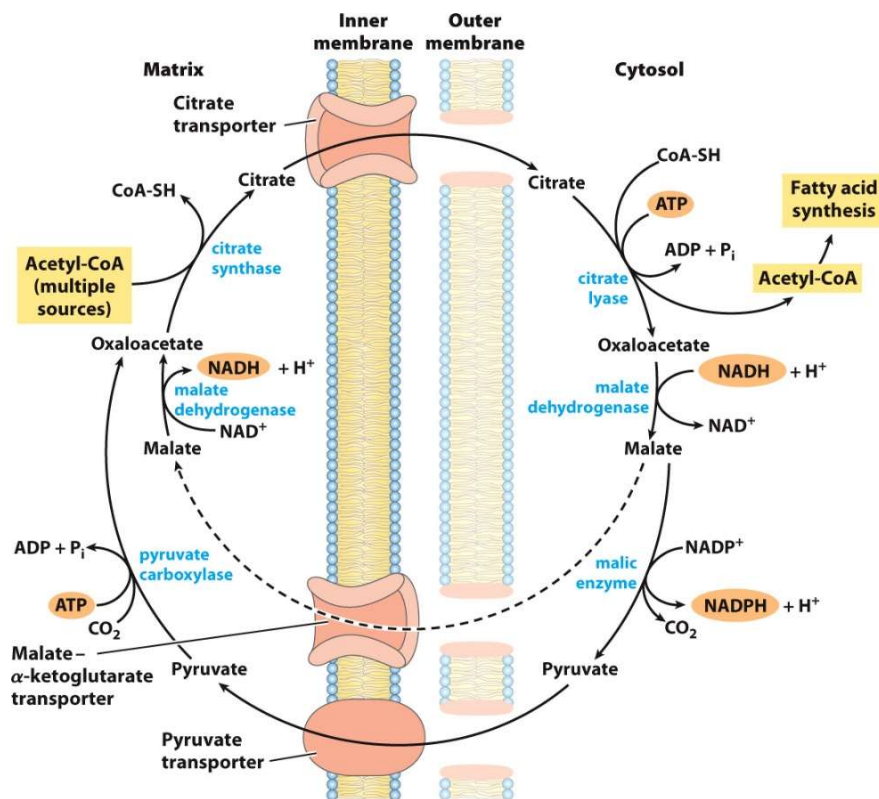


Figure 21-10  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W. H. Freeman and Company



Tú ahora,  
estudiando



Apruebas



Te gradúas



Consigues curro



Esto y mucho más, 100% gratis

Encuentra oportunidades de  
empleo exclusivas en las  
mejores empresas.

Haz match  
con tu futuro  
profesional



Descúbrelo

## IMPORTANCIA DEL CALCIO EN LAS MITOCONDRIAS

1-Porque el calcio es activador de al menos tres deshidrogenasas mitocondriales.

2-Porque la acumulación de Ca en la mitocondria puede ser muy grande. Cuando aumenta [Ca] cito la mitocondria contribuye a regular los niveles de Ca dentro de la célula.

3. Por otro lado, porque altos niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  en mitocondrias pueden ser tóxicos (Recordad PTP → muerte celular).

También se cree que el calcio puede ser un activador y estimulador de la ATPsintasa.

## REGULACIÓN

- ATPsintasa con PTP
- Uniportador de calcio (MCU) → presenta baja afinidad por el calcio. Presneto MICU1 que regula el transporte en función de los niveles de calcio.

Para evitar que los niveles se eleven demasiado:

- Antiporte Ca fuera – 3Na dentro
- Antiporte tres protones por calcio.

En general, la entrada masiva de Ca a la mitocondria se produce en respuesta a estímulos que producen aumentos en  $[\text{Ca}]_{\text{cit}}$  en microdominios, por ejemplo, cerca de los canales de Ca del ER:

Paara ello el calcio es capaz de atravesar los canales MAMs → casi no pasan por el epacio intermembrana.

WUOLAH

## ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO (ROS)

Son moléculas de señalización intra e inter celular, pero cuando se producen en exceso desencadenan problemas patológicos.

El oxígeno se utiliza para conseguir energía mediante la fosforilación oxidativa.

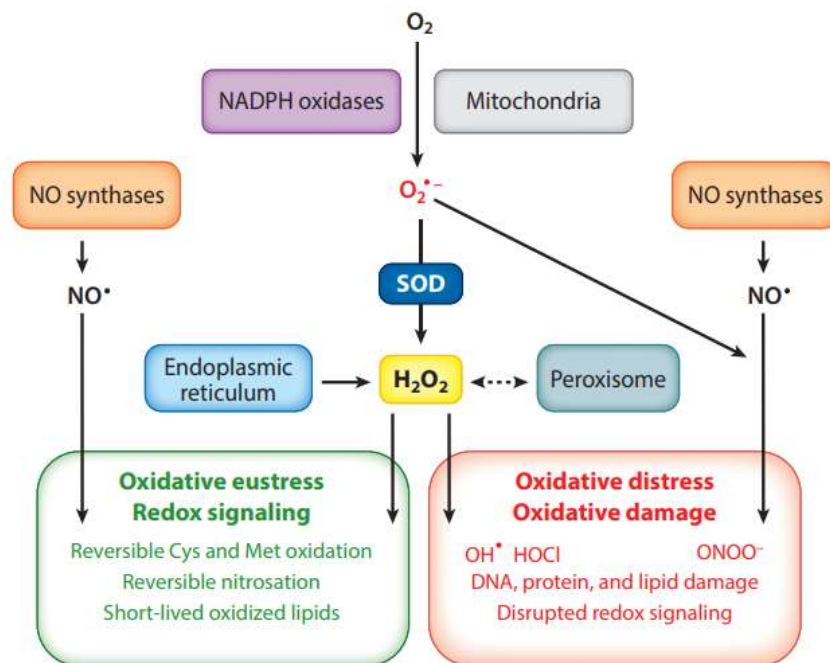
Al mismo tiempo que se genera esta energía se están generando especies reactivas del oxígeno que pueden ser perjudiciales.

Para controlar las cantidades de estas especies utilizamos mecanismos antioxidantes.

- NADPH oxidasas
- Mitocondrias.

El superóxido es una especie reactiva ya que presenta un electrón desapareado y por ello puede reaccionar muy fácilmente.

El radical superóxido es dismutado por las superóxido dismutasas que lo transforman en peróxido de hidrógeno, que ya no es una especie reactiva.



También existen las especies reactivas del nitrógeno, como es el caso del óxido nítrico.

Las ROS se producen en dos sistemas fundamentales. En las NADPH oxidasas que están acopladas a membranas y en las mitocondrias, que puede generar radicales superóxidos, radicales semiquinona, etc.

Un superóxido es una ROS porque tiene electrones desapareados y reacciona fácilmente con el DNA, proteínas, lípidos, etc. Es dismutado por sistemas enzimáticos que son las superóxido dismutasas que lo transforman en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). La molécula de estrés oxidativo es el  $H_2O_2$  que no es una ROS.

El  $H_2O_2$  se produce en el RE y en el peroxisoma y se encarga de que la balanza del sistema oxidante vaya para un lado u otro. Si hay muchos radicales y mucho  $H_2O_2$ , la balanza se desplaza hacia una condición de distrés o daño oxidativo. Ese daño se produce porque el sistema antioxidante no es suficiente para equilibrar la balanza.

Si el sistema apantalla los ROS la balanza se equilibra y estamos en una situación de eustrés oxidativo, que es cuando las ROS actúan como moléculas de señalización. La especie reactiva de nitrógeno es el NO que participa en eustrés y en distrés.

En condiciones de eustrés las ROS modifican el estado de oxidación de las Cys y las Met. Los grupos están como SH o como S-S oxidados, es decir, un ROS activa un FT por un mecanismo que involucra la oxidación de Cys. El FT en el núcleo implica la

transcripción de ciertos genes. Como resumen la acción de las ROS es generar un cambio en el estado de oxidación de los FT, de una fosfatasa, etc.

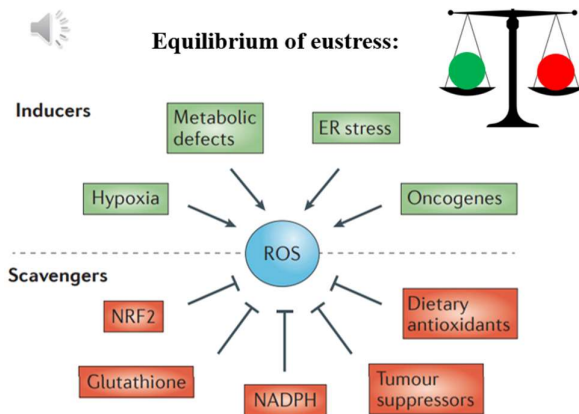
### Equilibrio del eustrés

#### Inductores de ROS

La hipoxia, defectos metabólicos, estrés del RE, oncogenes.

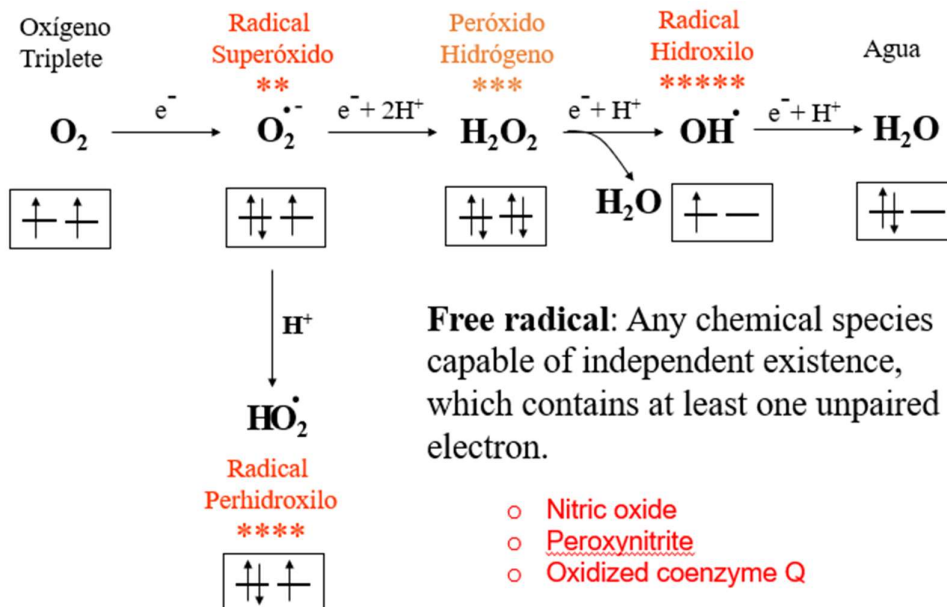
#### Paliadores de ROS

Los antioxidantes de la dieta, genes supresores de tumores que previenen en contraposición a los oncogenes, NADPH que es la **molécula que aporta electrones ricos en energía para mantener el estado REDOX celular**, mantiene niveles de glutatión (GSH) reducido, no como G-S-S-G, que sería oxidado. Finalmente, un FT que desencadena la respuesta antioxidante como NRF2, que va al núcleo y dispara las enzimas del estado antioxidante.



Existen factores de transcripción que desencadenan la respuesta antioxidante.

En el sistema antioxidante de la célula encontramos el componente enzimática y sistemas no enzimáticos.



El número de estrellas en cada especie hace referencia al daño que genera determinada especie.

Cuando el óxido nítrico reacciona con radical sueroxido.

Oxinitrito → sedante muy fuerte.

## Reducción secuencial del oxígeno y formación de ROS

El oxígeno gana un electrón y genera el radical superóxido, que es un radical porque tiene un electrón desapareado que hace que reaccione con cualquier cosa que tenga cerca.

Si el radical recibe otro electrón y dos protones genera agua oxigenada ( $H_2O_2$ ) que no es un radical, pero si es un producto de la producción de radicales en la célula. Este atraviesa membranas, no como el superóxido. Si el  $H_2O_2$  recibe un electrón y un protón se descompone en agua + hidroxilo, que es el peor de todos, daña DNA, proteínas, lípidos, etc.

El radical superóxido aceptando un protón genera el radical perhidroxilo. Además, hay especies reactivas de nitrógeno cuando el NO reacciona con superóxido dando peroxinitrito. El Coenzima Q parcialmente reducido tenía un electrón desapareado que puede generar ROS.

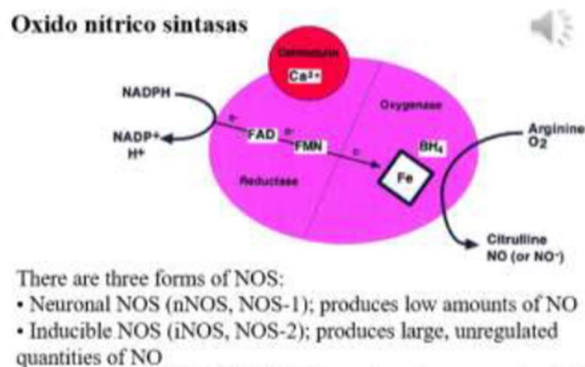
## BIOSÍNTESIS DE NO

El NO es muy importante en señalización, produce relajación del músculo liso y eso regula la presión sanguínea, la formación del coágulo, plaquetas, etc. El NO inhibe la citocromo reductasa y eso hace que se generen más ROS (creo).

Se sintetiza a partir de L-arginina que recibe 2 electrones del NADPH generando agua y produce la hidroxilación de la arginina (hidroxiarginina) en uno de los nitrógenos del anillo guanidinio. Con  $\frac{1}{2}$  NADPH y oxígeno se genera citrulina que es un aa del ciclo de la urea y NO.

### NO sintasas

Las NO sintasas trabajan como dímeros con una subunidad que es la reductasa y otra que es la oxigenasa. Hay 3 formas de NO sintasa: la NOS-1 de la neurona que produce poco NO, la NOS-2 que es la inducible y produce NO de forma desregulada y la del endotelio vascular que es la NOS-3, que produce pocas cantidades de NO. Los electrones del NADPH se transfieren vía FAD/FMN de 1 electrón en 1 electrón y luego llegan a la parte oxigenasa donde hay grupo hemo como el  $BH_4$  que produce la oxidación de la arginina a citrulina y la consiguiente formación de NO. Si la producción de NO es muy alta se produce mucho peróxido porque se inhibe la citocromo reductasa y se produce peroxinitrito.



Una hipercontracción en las mitocondrias debido a ADP por el transportador SCAM, que tiene motivos EF, provoca un mejor acoplamiento de la transferencia electrónica, esto es de otro día lo meto por aquí.

## PRODUCCIÓN Y ELIMINACIÓN DE ROS

Hay 2 sistemas: las oxidasas y la cadena respiratoria (mitocondria). Se genera un radical superóxido que puede dar  $H_2O_2$  por SODs y se transforma en agua por la catalasa o glutatión peroxidasa o peroxirredoxinas. En el momento que haya un radical superóxido o peróxido de hidrógeno se puede llegar al radical malo de la película que es el OH ya sea por una reacción de Haber-Weiss o de Fenton. En ambos casos se requiere de hierro. Ese radical es el que provoca daño en lípidos, DNA y proteínas y es el exponente del estrés oxidativo.

El radical superóxido realmente no es muy tóxico a no ser que este en altas cantidades. El peroxinitrito también es agente potente cuando se une NO y superóxido. La Tyr tiene un hidroxilo que puede ser nitrado y las proteínas dejan de ser funcionales.



Tú ahora,  
estudiando



Apruebas



Te gradúas



Consigues curro

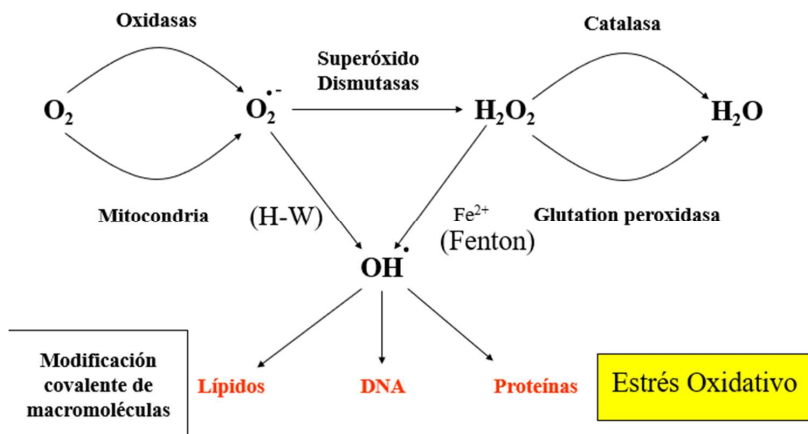


Esto y mucho más, 100% gratis

Descúbrelo

Encuentra oportunidades de  
empleo exclusivas en las  
mejores empresas.

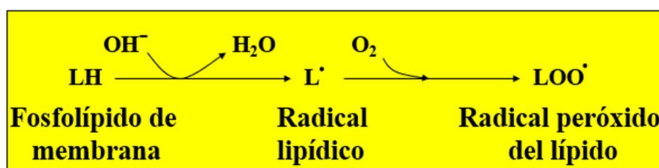
Haz match  
con tu futuro  
profesional



## DAÑO OXIDATIVO CELULAR

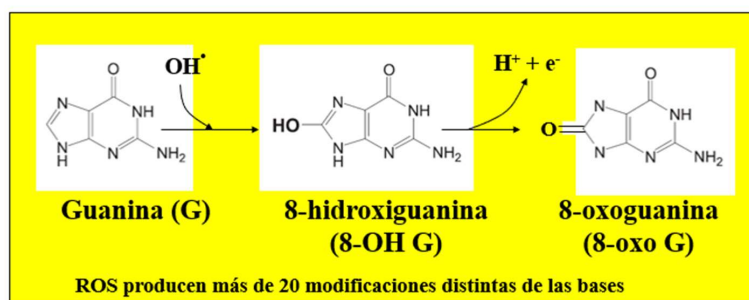
### PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS →

Modifica la fluidez de la membrana y todos los procesos asociados.



### OXIDACIÓN DE BASES →

Ruptura de la doble cadena (letal) o mutaciones por desapareamiento de bases.



### CARBONILACIÓN DE PROTEÍNAS →

#### Daño oxidativo celular: Carbonilación de proteínas en P, R, K y T

El estrés oxidativo en proteínas modifica Pro, Arg, Lys y Thr. En un ejemplo con una Arg con grupo guanidinio que es atacado por una reacción catalizada por metales donde casi siempre actúa el hierro, se produce primero una oxidación y luego la ruptura del grupo guanidinio generando un grupo carbonilo donde se produce la ruptura.

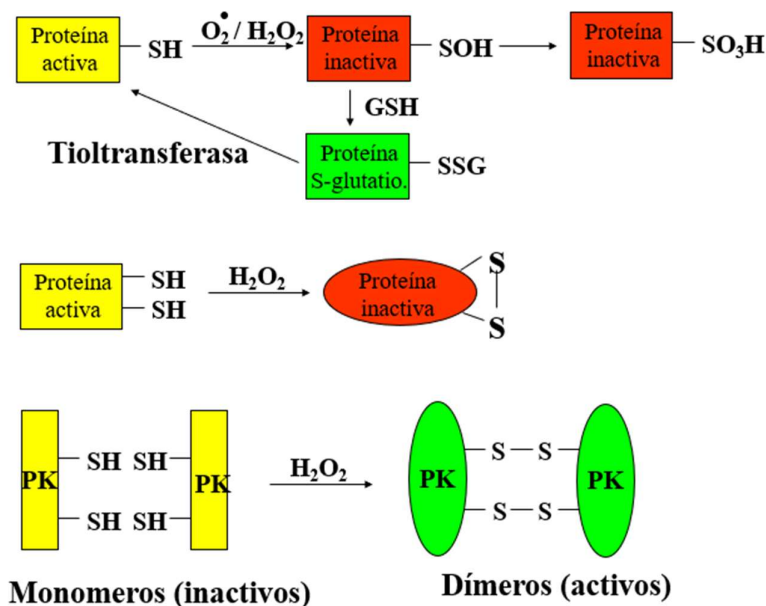
La **proteína carbonilada** se inactiva, y podrá tener dos destinos: si es ubiquitinada se degrada vía proteasoma o puede agregar y generar cuerpos de inclusión.



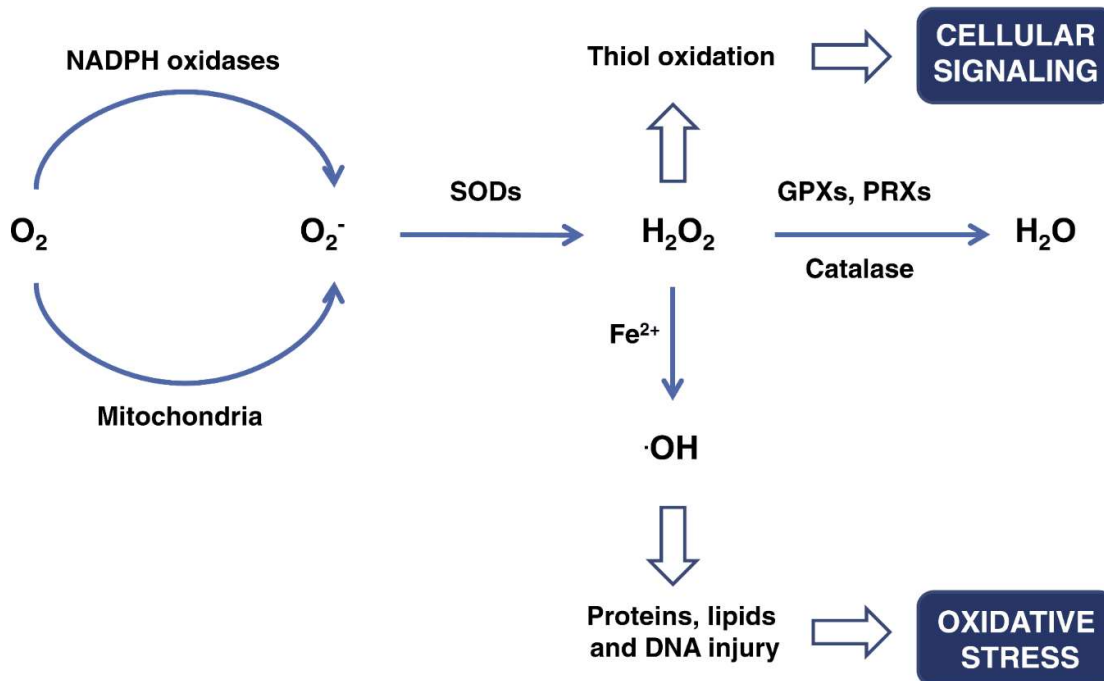
## Modificaciones en las proteínas

El cambio redox de los grupos tioles define la actividad biológica de la proteína. Una proteína con 2 grupo tiólicos por acción del  $\text{H}_2\text{O}_2$  o del radical superóxido oxida sus tioles a puentes disulfuro, esto conduce a la inactivación normalmente. A veces en señalización el  $\text{H}_2\text{O}_2$  provoca ese cambio y nos genera una proteína activa. Todo dependerá de dónde y en qué cascada, pero el mecanismo siempre igual. Esto es lo que se ve con la PK, donde un monómero que tiene grupos tiólicos en respuesta a  $\text{H}_2\text{O}_2$  genera un dímero por puentes disulfuro y la proteína se activa.

Alguna veces el grupo SH se oxida mas de lo debido y en ese caso la proteína sufre un proceso de inactivación, pero se puede recuperar la proteína con GSH, que permite glutationar ese residuo y luego por una tioltransferasa devolver a la proteína a su forma activa normal. Como se llegue al sulfónico que es el  $\text{SO}_3\text{H}$  la proteína se degrada y no es recuperable.



## PRODUCCIÓN



El peróxido puede ser bueno en casos de señalización.

## NADPH OXIDASA

Se encuentra en la membrana plasmática y se encarga de generar dos radicales superóxido.



Es una proteína muy compleja con subunidades en la membrana y en el citoplasma. Cataliza una reacción simple donde 2 O<sub>2</sub> + 2 electrones que aporta el NADPH genera 2 radicales superóxido y NADP.

Está localizada en la mp de macrófagos, neutrófilos y células endoteliales. Es un conglomerado proteico, en la subunidad p22 está el citocromo (cyt b558). Esta subunidad está asociada a gp91, la p47 p67 y p40 sufren una fosforilación cuando llega una señal para que se ensamble el complejo.

Solo saber que está en la mitocondria, se ensambla desde el citosol y es compleja. Cuando un macrófago se come a la bacteria produce superóxido hacia dentro de la mp donde está la bacteria para provocar oxidación.

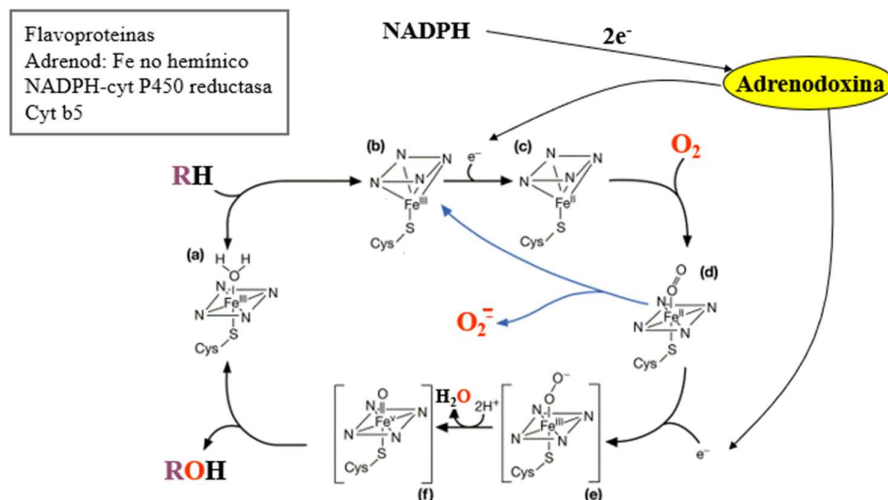
## CITOCROMO P450

Se trata de una monooxigenasa que se encuentra en el retículo.



Su sistema no es muy eficiente ya que pierde muchos electrones para fabricar el radical superóxido.

Tiene una proteína → adrenodoxina encargada de captar los electrones.



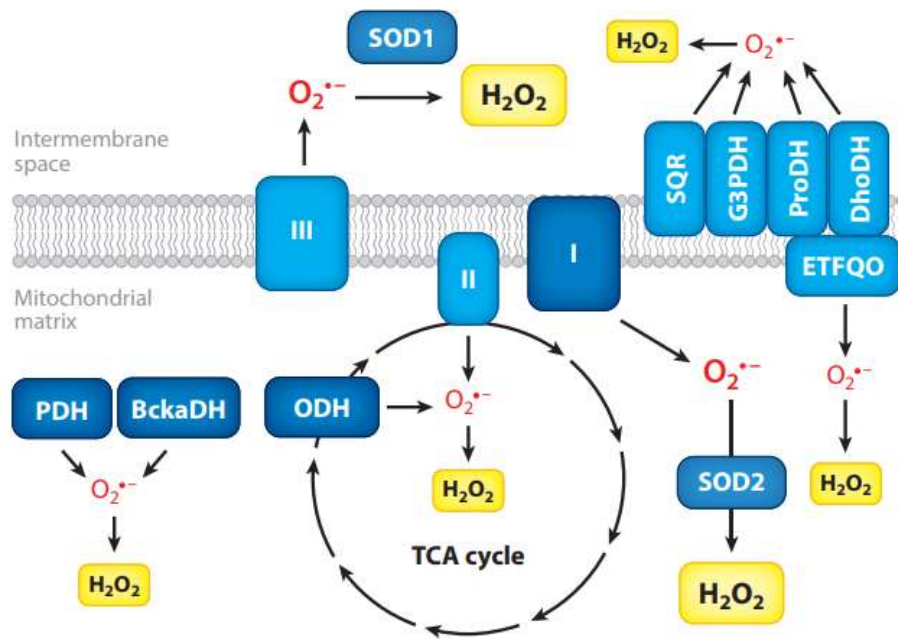
Una molécula es hidroxilada por oxígeno, la fuente de electrones es NADPH. Es decir, se mete un átomo de oxígeno en la molécula que se hidroxila (ROH), el otro átomo de oxígeno va al agua y se genera NADP.

Son proteínas que producen muchos radicales de oxígeno, pierde muchos electrones para generar radical superóxido.

Es una flavoproteína que acepta la parte reductasa del citocromo, además hay adrenodoxina con hierro no hemínico y Cyt b5. A través de la flavoproteína y de uno en uno llegan electrones hasta la adrenodoxina que se oxida, se genera Fe<sup>2+</sup> y entonces puede ligar oxígeno. Parte del oxígeno se escapa y se pierde porque se libera con oxígeno molecular regenerándose así el Fe<sup>3+</sup>. Es una vía muy importante porque está involucrada en la oxidación de muchos metabolitos. Además, actúa sobre xenobióticos para eliminarlos. En algunos casos el xenobiótico al metabolizarlo se convierte en una molécula mucho más tóxica para la célula y eso es lo que pasa con las flatoxinas que son productos de hongos.

## MITOCONDRIA

Las oscuras parten de NADH mientras que las claritas parten de FADH.



La mitocondria también puede producir especies reactivas de oxígeno en dependencia del flujo de la cadena respiratoria.

En los complejos I, II, III siempre se produce el escape de algunos electrones, ya que el acoplamiento del sistema no es perfecto.

Cuando dejamos a la mitocondria sin ADP la respiración mitocondrial es muy pequeño, de forma que el potencial de membrana aumenta → en este momento es cuando se producen más ROS.

Lo que ocurre es que si bloqueamos la cadena se aumenta demasiado la polarización de membrana, al mismo tiempo la cadena de electrones queda muy reducida lo que acaba dando lugar a la sobre producción de especies reactivas.

Cuanto más aumentas el potencial de membrana más ROS se generan.

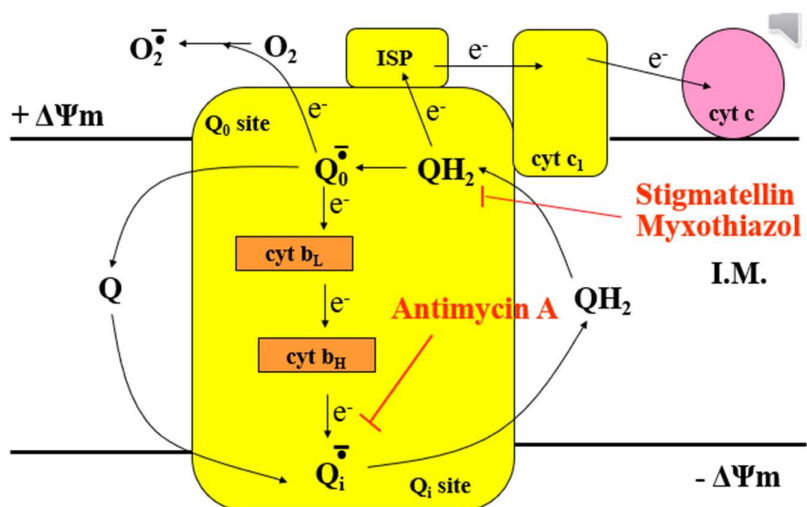
## COMPLEJO III

El segundo electrón viaja al citocromo b para formar la semiquinona.

Si la cadena de electrones está muy reducida porque el movimiento de protones es bajo → el electrón de la semiquinona puede escaparse y formar ROS.

Los que aparecen en naranja son los inhibidores del complejo.

Los ROS de este complejo pueden ir tanto hacia la matriz mitocondrial como hacia el citoplasma.





Tú ahora,  
estudiando



Apruebas



Te gradúas



Consigues curro



Esto y mucho más, 100% gratis

Descúbrello

Encuentra oportunidades de  
empleo exclusivas en las  
mejores empresas.

Haz match  
con tu futuro  
profesional

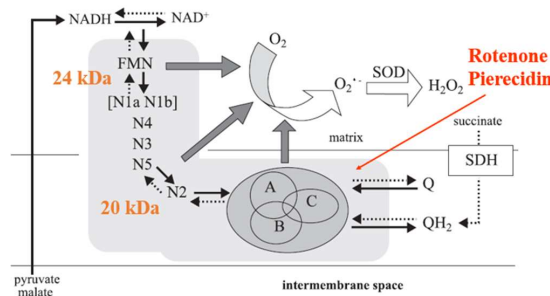


## COMPLEJO I

Los electrones están entrando desde el NADH y van saltando por varios complejos. Es por este elevado número de complejos que existe una mayor probabilidad de el escape de un electrón.

Igual que en los casos anteriores, cuando el traspaso de electrones se ralentiza, ya sea porque hay mucho succinato o por que no está ocurriendo la respiración (cadena muy reducida); tiene lugar un rebote inverso (reverse electrón transfer cercano a la CoQ).

Este movimiento inverso nos lleva al escape de electrones.



La rotenona reduce la generación de especies reactivas de oxígeno.

En este caso los ROS se liberan hacia la matriz mitocondrial.

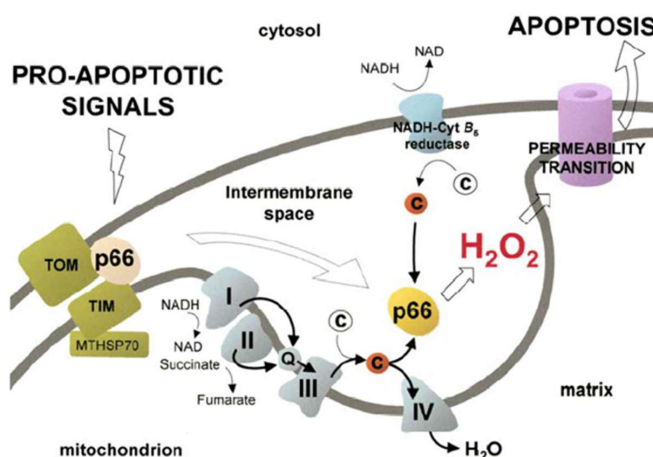
## P66

En condiciones de estrés celular se despega del complejo TOM/TIM y puede oxidar

El citocromo C de forma que le quita electrones a la cadena transportadora de electrones y genera peróxido de hidrógeno.

Las monoamino oxidasas son también oxidasas de los neurotransmisores.

Se produce la generación de peróxido de nitrógeno.



## DEFENSA ANTIOXIDANTE

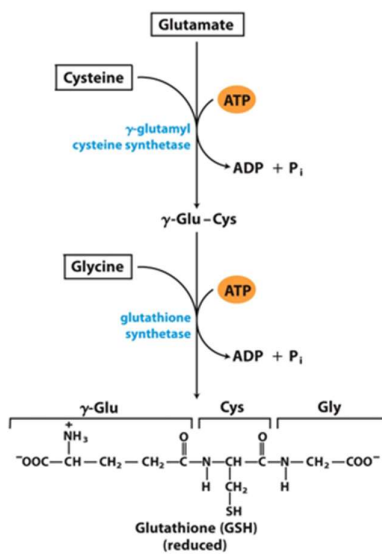
Enzimáticos →

No enzimáticos → glutatión, vitaminas C y E (tocoferol) y el ácido úrico → eliminan especies reactivas de oxígeno antes de que estas generen daño.



## GLUTATIÓN

Es un tripéptido formado por glutámico y cisteína unidos por un enlace del grupo gamma carboxilo.



La síntesis de glutatión necesita de energía (ATP).

La forma activa del glutatión es la reducida, ya que puede devolver electrones de proteínas o grupos tiólicos que han sido oxidados.

Esta presente en todas las células en grandes cantidades.

También se encarga de eliminar peróxidos tóxicos.

El glutatión no se sintetiza en la mitocondria, sino que se sintetiza en el citoplasma y se importa a la mitocondria (fuente muy grande de producción de ROS = estrés oxidativo alto).

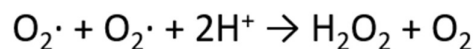
Los transportadores son el del oxoglutarato y el de bicarboxilato.

## SISTEMAS ENZIMÁTICOS

### SUPERÓXIDO DISMUTASA

La superóxido dismutasa es la encargada de eliminar los superóxidos.

Dismutación  $\rightarrow$  un oxígeno forma agua y otro oxígeno molecular.



Existen tres formas de superóxido dismutasa. SOD1 se encuentra en el citoplasma, SOD2 en las mitocondrias y SOD3 en el líquido extracelular. La primera es un dímero, mientras que las otras son tetrameros.

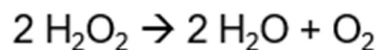
SOD1 y SOD3 contienen cobre y zinc, mientras que SOD2 tiene manganeso en su centro reactivo.

Los ratones a los que se les eliminan SOD1 pueden desarrollar algunas patologías, pero la deficiencia de SOD2 causa la muerte.

### CATALASA

Se encarga de eliminar el peróxido de hidrógeno.

Es una hemo proteína tetramérica con una actividad muy alta. Se encuentra en los peroxisomas.



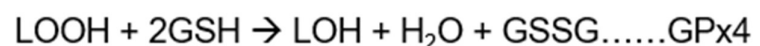
### GLUTATIÓN PEROXIDASA

Tenemos 8 diferentes, destacando la GPX4.

Cataliza la desaparición de peróxido de hidrógeno.



La GPX4 también cataliza la reacción de GPX1.



## REGENERACIÓN DE GLUTATIÓN

Los cuatro sitios de producción en el citoplasma → donación de electrones por NADH para ceder gracias al glutatión reductasa.

De la misma manera que la enzima málica o la isocitrato deshidrogenasa que generan NADPH.

En la mitocondria:

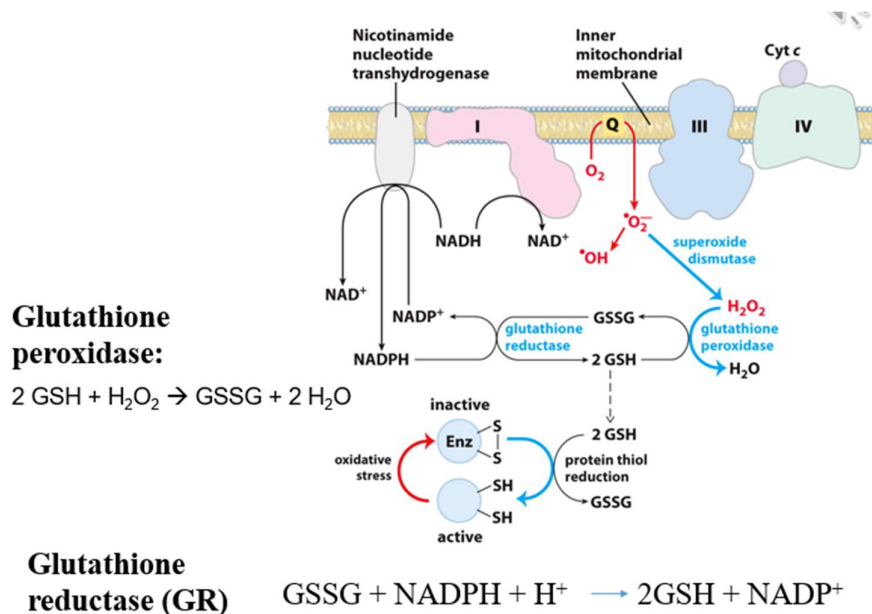


La mayoría de radicales se forman en los complejos I y III de forma que estos pueden atacar a la aconitasa (proteína ligada a hierro).

Dos glutatión reducidos para generar un glutatión oxidado.

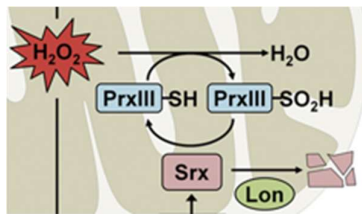
El NADH cede electrones a NADP<sup>+</sup> que genera NADPH que puede regenerar el glutatión. Este proceso tiene lugar en función de las necesidades metabólicas de la célula.

El estrés oxidativo puede suponer la formación de puentes disulfuro, los cuales se pueden recuperar con glutatión.



## SISTEMA DE LA PEROXIREDOXINA

Enzima más importante en la detoxificación dentro de mitocondria. Se encarga de eliminar peróxido de hidrógeno.



Funciona como un dímero → catalítica (se oxida) + resolutiva (fomenta el proceso de recuperación de la catalítica)

La oxidación es de grupo SH a SO<sub>2</sub>H. Esto se puede recuperar mediante la sulfiredoxina.

La enzima presenta el siguiente mecanismo:

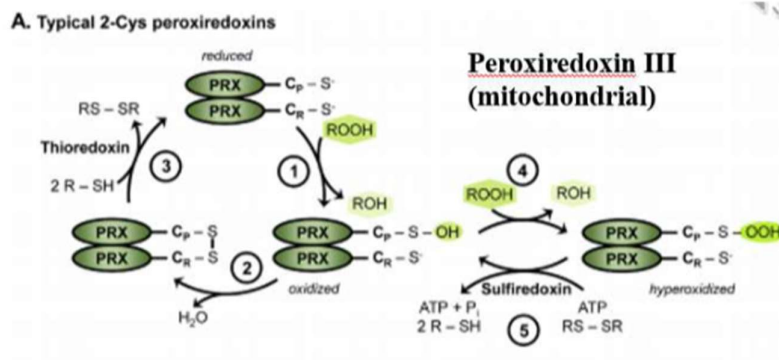
1. Peroxidación → de la cisteína catalítica
2. Resolución →
3. Reciclaje → mediante una proteína pequeña (tioredoxina) que presenta dos grupos tiólicos que se oxidan para reducir la enzima.

Puede tener lugar una hiperoxidación (sulfínico). Esta proteína se puede recuperar mediante sulfiredoxina (gasto energético) que vuelve a la situación del paso 2 donde podemos resolver y reciclar.

## Defensa antioxidante: Sistemas enzimáticos 4b

Se aprecia el ciclo catalítico de la Prx. Hay 2 formas: producir la reducción del  $\text{H}_2\text{O}_2$  o de hidroperóxidos, en la imagen se ven los hidroperóxidos que pueden conducir a dos grados distintos de oxidación de las peroxiredoxinas. En el primer caso se dan las fases 1, 2 y 3. Son las fases de peroxidación, resolución y reciclaje de la peroxiredoxinas, la cual funciona como dímero con dos grupos tiólicos, uno en el sitio catalítico y el otro en la subunidad resolutoria. El hidroperóxido oxida el tiol a ácido sulfénico que es resuelto mediante el grupo tiólico del sitio catalítico de la segunda subunidad, la que actúa como resolutoria, para generar un puente disulfuro. La parte 3 del ciclo es el reciclaje, dónde participa la tioredoxina que aporta sus dos grupos tiólicos que permiten reducir los grupo tiólicos a expensas de que ella se oxide. Ese es el ciclo más sencillo de la actividad de la PrxIII

Puede haber una hiperoxidación llegando en vez de a sulfénico a sulfínico, que la proteína puede recuperar mediante sulfiredoxina, lo que implica gasto energético.



**1. Peroxidación; 2. Resolución; 3. Reciclaje; 4. Hiperoxidación; 5. Rescate**

### Thioredoxina (Trx): rol principal de mantener los grupos tiol en proteínas reducidos

Hay 3 posibilidades. Una de ellas es que se dé el ataque oxidativo sobre una proteína que tiene un grupo tiólico y al oxidarse genera un puente disulfuro, que se puede recuperar con Trx directamente. Eso va a expensas de que ella se oxide y luego se recupera por la Tiorredoxina reductasa.

En otra vía el ataque genera sulfénico, con GSH se puede glutationar proteína y luego con glutarredoxina (Grx) y más GSH se puede generar la proteína activa.

Si el ataque llega a sulfónico, no hay nada que hacer y la proteína va a degradación.

La última opción es que la proteína también se puede inactivar a través de especies reactivas de nitrógeno.



Tú ahora,  
estudiando



Apruebas



Te gradúas



Consigues curro



Esto y mucho más, 100% gratis

Descúbrelo

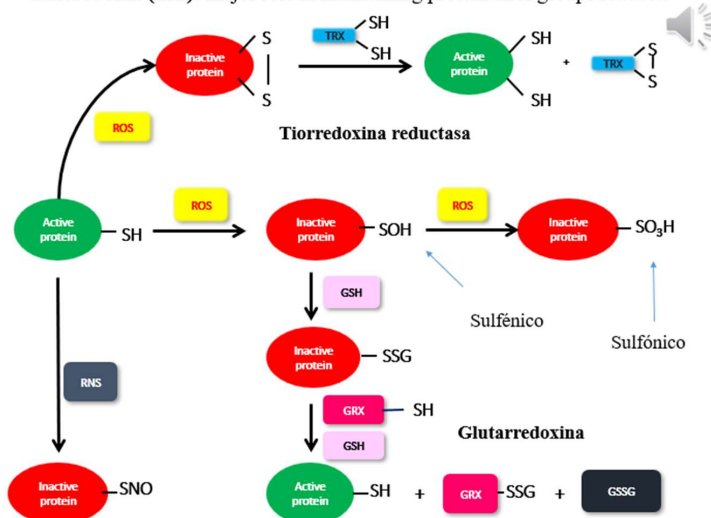
Encuentra oportunidades de  
empleo exclusivas en las  
mejores empresas.

Haz match  
con tu futuro  
profesional



## ESQUEMA GENERAL

**Thioredoxin (Trx):** major role in maintaining protein thiol groups reduced



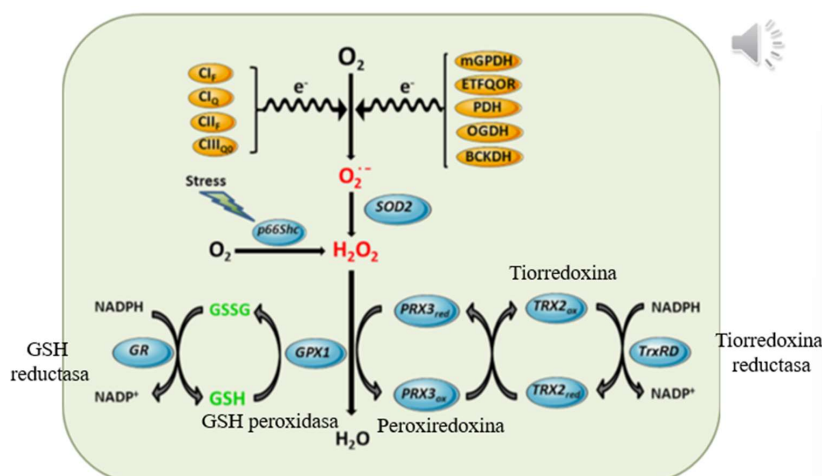
## Resumen de generación de ROS y defensa de la mitocondria

El oxígeno puede generar especies reactivas debido a deshidrogenasas como la superóxido por deshidrogenasa o por el complejo I y III.

El **radical superóxido** se dismuta por acción de la **SOD<sub>2</sub>** la cual es crucial (si hay KO de SOD<sub>2</sub> es fatídico). **p66** también puede generar **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** en respuesta a estrés.

Luego el sistema deshace el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a **agua**. **Prx3** en la mitocondria se oxida y con Tiorredoxina (**Trx2**) se reduce la Prx3 gracias al NADPH intramitocondrial que aporta la Tiorredoxina reductasa (**TrxRD**).

Otra vía que detoxifica radicales que generan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es la de la **GPX1**, que se oxida y el GSH de dicha proteína se recupera por el NADPH y la **GSH reductasa**. En la mitocondria la **nicotinamida nucleótido transhidrogenasa** aporta el NADPH.



Fuente de NADPH : Nicotinamida nucleótido transhidrogenasa

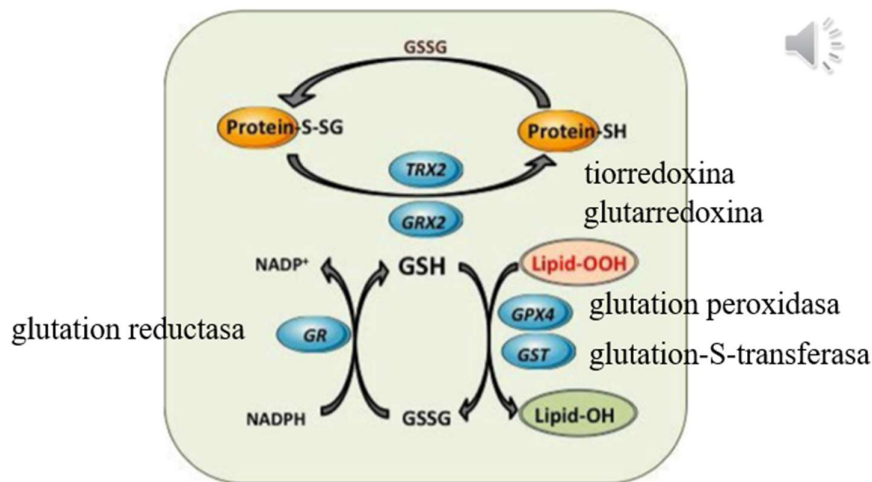


## PROTEÍNAS DE RESCATE DE PROTEÍNAS

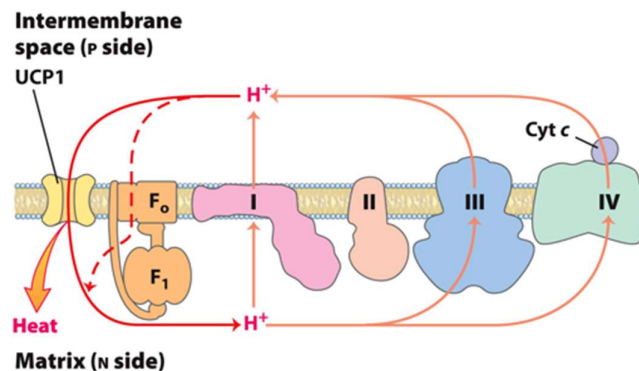
Otras proteínas ayudan a rescatar proteínas. Con TRX2 se recupera la proteína, al igual que con GRX2.

Para recuperar la situación lipídica se tiene a la glutatión peroxidasa (GPX4) y a la glutatión-S- transferasa (GST) a expensas de consumir GSH que se recupera con la glutatión reductasa.

Como ya sabemos, si no se respira fuerte, el potencial de membrana se acumula y aumenta. Si esa mitocondria expresa una proteína desacoplante se crea un agujero en la membrana y se elimina la propiedad de ser impermeable. UCP1 colapsa el potencial de mmebrana y disminuye la generación de ROS. Hay una relación prácticamente lineal, es sigmoide, entre el potencial de membrana y la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Si aumenta el potencial aumenta el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Cualquier mecanismo que disipe el potencial de membrana, disipa la producción de ROS.



## EXAMEN



Se ha introducido una proteína desacopladora de la cadena de elctrones de forma que el gradiente de protones que está generando la cadena ya no se utiliza para la síntesis de ATP, sino que se utiliza para generar calor.

Este desacoplamiento de la cadena reduce la formación de especies reactivas de oxígeno, ya que la cadena está siempre en movimiento para intentar reponer el gradiente y potencial de membrana que se está eliminando con las proteínas desacoplantes.

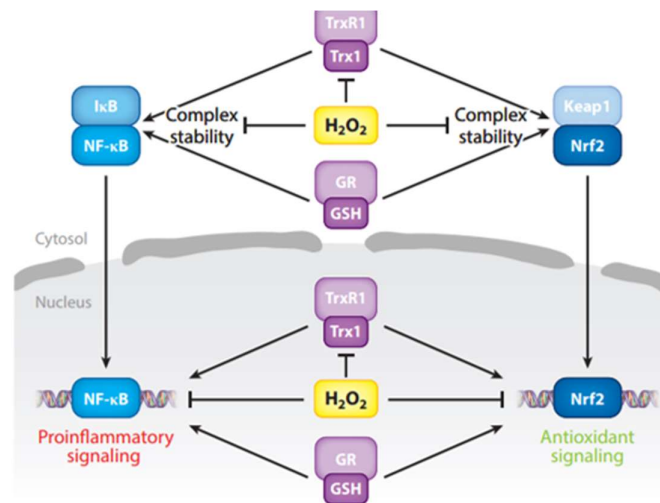
El potencial está directamente relacionado con la formación de especies reactivas de oxígeno → a más potencial más especies.

## SEÑALIZACIÓN DE LAS ESPECIES REACTIVAS

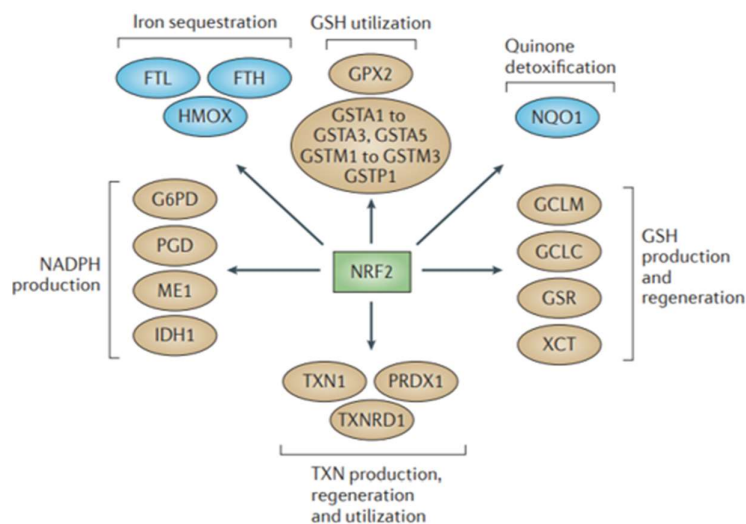
Los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y Nrf2 están muy controlados por el estado oxidativo celular.

Nrf2 se une a Keap1 cuando no hay estrés oxidativo, de forma que ubiquitinado y se degrada. Cuando se detecta un aumento de peróxido de hidrógeno, se oxidan los tioles de Keap1 de forma que Nrf2 queda libre y puede ir al núcleo a estimular la transcripción de determinados genes.

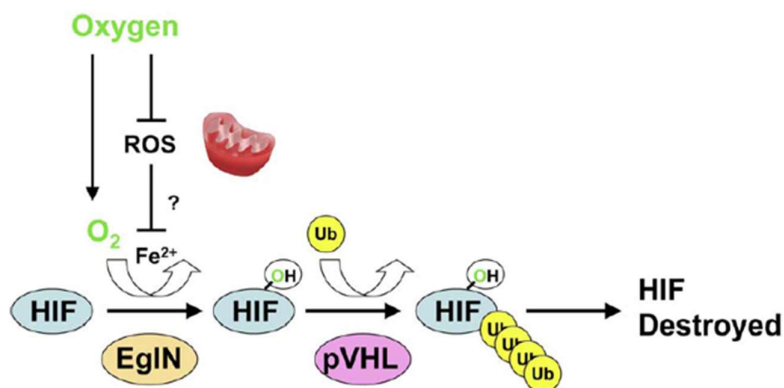
NfκB regula la inflamación Cuando aumenta el peróxido de hidrógeno se elimina IκB de forma que el factor de transcripción queda libre para ir al núcleo.



Nrf2 controla los genes del metabolismo antioxidante → glutatión, quinona, tioredoxina, NADPH, secuestro de hierro



Existen también efectos de los radicales libres sobre quinasas y otros genes del metabolismo. Esenciales para la regulación y adaptación a diferentes situaciones (hipoxia, apoptosis, proliferación).



### ROS mitocondriales: Sensores de la respuesta celular a hipoxia

En un estado de normoxia actúan las prolin hidroxilasas sobre HIF que se une a pVHL, que es una ubiquitina ligasa y degrada HIF. Los ROS inactivan a las prolin hidroxilasas y por ello HIF puede hacer su efecto de unirse a sus elementos de respuesta de glucólisis, angiogénesis, etc.

Por último, destacar que hay marcadores de estrés oxidativo en casi todas las patologías, es decir, las ROS no son algo ajeno a la patología humana.

Importante

Puedo eliminar la publi de este documento con 1 coin

¿Cómo consigo coins? → Plan Turbo: barato  
→ Planes pro: más coins

perdo espacio



Necesito concentración

ali ali ooh esto con 1 coin me lo quito yo...

WUOLAH

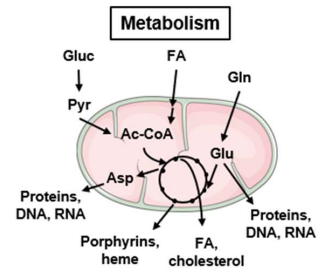
## BIOGÉNESIS DE LA MITOCONDRIA Y PATOLOGÍA

La mitocondria es un orgánulo muy importante para el metabolismo celular y la obtención de energía; pero también participa en mecanismos de señalización inter e intracelular, así como en mecanismos de muerte celular.

La mitocondria también es la responsable de la activación de algunas respuestas inmunes innatas.

Los fallos en el mecanismo mitocondrial pueden derivar en el envejecimiento celular y en enfermedades muy variadas como el cáncer o la diabetes.

Estos fallos en el comportamiento mitocondrial pueden estar causados tanto por modificaciones genéticas o epigenéticas.



## ESTRUCTURA

Las mitocondrias son muy diferentes entre unos tejidos y otros. De esta forma cada tipo de mitocondria está compuesto por proteínas muy diferentes. Lo que se ha descubierto al analizar estas proteínas es que incluso tejidos con funciones similares y una demanda energética similar, la composición proteica de las mitocondrias cambia.

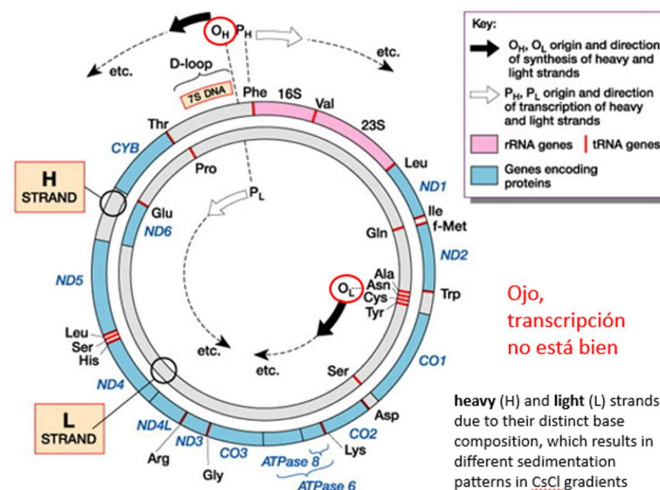
Todas las mitocondrias humanas presentan el mismo ADN mitocondrial (circular y pequeño). 7 genes del complejo I, 3 del complejo II, 1 del complejo III y dos de la ATP sintasa. Estas proteínas son tan hidrofóbicas que no pueden ser codificadas en el núcleo y transportadas hasta la mitocondria.

Además, este genoma presenta dos ARNr que van a generar el ribosoma mitocondrial y ARNt para la síntesis de estas proteínas.

En el genoma encontramos una región operadora (D-loop) que se encarga de la regulación de replicación y transcripción.

Este genoma se hereda de la madre ya que en el oocito encontramos un gran número de copias de este ADN mitocondrial (aunque solo existan dos copias del genoma nuclear → cromosomas). Este ADN mitocondrial se va distribuyendo en los diferentes tipos celulares.

## REPLICACIÓN



Tenemos dos cadenas y dos sitios de origen de replicación → OH (cadena pesada) y OL (cadena ligera). Estos sitios se encuentran muy separados, y hasta que no acaba la replicación de una cadena no comienza la de la otra.

La síntesis del DNA se inicia en OH y es realizada por una polimerasa específica de la mitocondria, la **DNA pol γ**, que extiende un cebador iniciador de RNA.

La replicación continúa de modo unidireccional hasta alcanzar OL, momento en el cual comienza la síntesis de la segunda cadena del DNA, empleando un cebador de RNA.

Ojo, transcripción no está bien

heavy (H) and light (L) strands due to their distinct base composition, which results in different sedimentation patterns in CsCl gradients

## TRANSCRIPCIÓN

La cadena pesada tiene dos sitios de transcripción (HSP1 y HSP2), mientras que la cadena ligera solo presenta un sitio de transcripción.

HSP1 no es capaz de traducir toda la cadena pesada (solo ARNr) mientras que HSP2 sí que es capaz de realizar la transcripción de toda la cadena pesada.

WUOLAH

La terminación de la transcripción de HSP1 se consigue gracias a una serie de factores de transcripción (Term) que generan un bucle en el genoma.

El fragmento de ARN mitocondrial se procesa posteriormente para obtener los diferentes ARNm gracias a la presencia de ARNt como dianas de corte.

La mitocondria presenta su propio código genético, aunque no difiere demasiado del código nuclear.

## BIOGÉNESIS

Es un proceso perfectamente coordinado entre el núcleo y la mitocondria.

Hay dos factores de transcripción fundamentales → NRF-1 y NRF-2/GABP (no el mismo que antioxidante).

Los genes que codifican para proteínas mitocondriales están controlados por los factores de transcripción nombrados.

Las proteínas que están implicadas en la importación de proteínas mitocondriales, así como una proteína relacionada con el correcto funcionamiento del hierro como cofactor en la hemoglobina; también se encuentran controladas por este factor de transcripción.

Biogénesis → generación de más masa mitocondrial dentro de la célula. Esto ocurre durante la división celular, pero también durante la generación de masa muscular o durante el crecimiento en general.

La exposición a oxígeno y la demanda de energía acaba causando la biogénesis mitocondrial.

Por encima de los factores de transcripción encontramos el coactivador transcripcional → PGC-1α. Este se activa mediante ayuno, ejercicio, oxígeno u óxido nítrico.

---

## MEDICIÓN

El resultado es un aumento de la masa mitocondrial que se puede medir mediante un fenómeno de **proliferación (long-term regulation)** que se puede ver por un aumento del mtDNA con respecto al DNA nuclear. Se hace el ratio del incremento del mtDNA con respecto al DNA nuclear.

Otra forma de “medir” que ha habido biogénesis mitocondrial es por fenómenos de **diferenciación mitocondrial (short-term regulation)**. Por ejemplo, en respuesta a oxígeno en un recién nacido, los mtRNA y los nucleares que están acumulados en el hígado fetal y traduccionalmente reprimidos se disparan y se traducen muy rápidamente, generándose diferenciación de la mitocondria. En cuestión de minutos las mitocondrias son funcionales, y esto está regulado a nivel de traducción. Esto implica que algunos genes mitocondriales tienen que tener ventaja traduccional en comparación con los mensajeros acumulados en ese momento.

### Experimento para ver preferencia a la hora de traducirse de los genes mitocondriales

Las secuencias 3'UTR regulan la traducción y en este experimento están fusionadas con GFP. Cuando se expresan las construcciones in vitro se ve que Tfam y Beta que es una subunidad de la ATPsintasa se expresan por igual, pero que cuando transfectas en células el mensajero que lleva la región 3'UTR de un RNA de la cadena respiratoria (Beta) produce mucha más proteína que el constructor que lleva Tfam.

Hay 2 o 3 categorías de **RNAs importados a las mitocondrias**. Una categoría es que un mensajero sale del núcleo, se traduce en los ribosomas citoplasmáticos libres y esa proteína se importa. Otros se ensamblan en RNPs que llegan a la vecindad de la mitocondria descargando el mensajero ya traducido o puede llegar inhibido a la vecindad de la mitocondria y ahí quitar la inhibición, traducirse e importarse a la mitocondria.

Reservados todos los derechos. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad.

## IMPORTACIÓN

Los componentes son el complejo **TOM**, el complejo **TIM23** que lleva asociado **PAM** que es un motor, las **small Tims**, otro complejo **TIM22** y el complejo **SAM** que dirige la incorporación de proteínas a la membrana externa de la mitocondria.

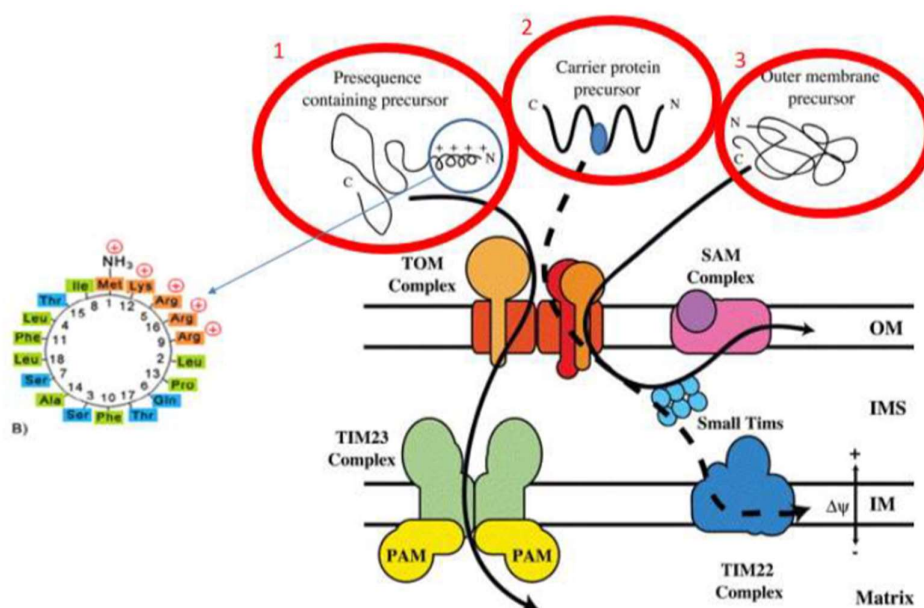
1. La mayor parte de las proteínas codificadas en el núcleo de la mitocondria tienen una secuencia  $\alpha$ -hélice anfifílica, que tiene una cara polar y otra hidrofóbica. La secuencia anfifílica de 15-30 residuos es reconocida por el sistema de importación de proteínas que van a la membrana interna o a la matriz.
2. Hay transportadores que tienen una secuencia crítica en algún sitio de la cadena polipeptídica, que no es una secuencia N-terminal luego no se corta cuando la proteína entra.
3. Por otro lado, tenemos proteínas que van a la membrana externa que son de tipo porina que tienen 6-20 láminas- $\beta$  que forman canales para importar metabolitos al espacio intermembrana.

Las proteínas del **tipo 1** entran por TOM40, pasan a TIM23 y con PAM y HSP70 se meten dentro. Se corta la parte N-terminal y la proteína acaba en la matriz o en la membrana interna.

Las proteínas de tipo transportador (**tipo 2**) pasan por TOM, small Tims, de ahí a TIM 22 y finalmente se insertan en la membrana interna.

Las proteínas de tipo transportador (**tipo 2**) pasan por TOM, small Tims, de ahí a TIM 22 y finalmente se insertan en la membrana interna.

Finalmente, **las de tipo 3** pasan por TOM, small Tims y de ahí a SAM, desde donde se incorpora a la membrana externa.



---

## TOM

Presenta un motón de subunidades que generan un poro por el que pasa la cadena polipeptídica reconocida por otras subunidades.

Se regula con proteínas quinasas en función de necesidades metabólicas.

---

## TIM

Reconoce la secuencia y la inserta en el poro para el paso al interior.

Para esta entrada es necesaria la presencia de PAM, que mediante la hidrólisis de ATP va tirando de la cadena para que esta pueda entrar.

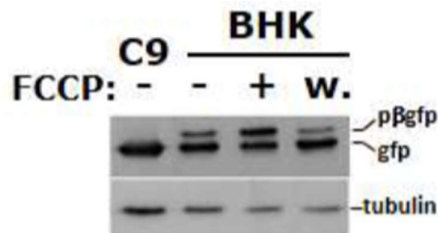
También hace falta un potencial de membrana que tire de la proteína hacia el interior.

### ¿Como se puede demostrar que es necesaria la presecuencia?

(Intuyo que será en las de “tipo 1” que menciono arriba, que son las que tienen esa presecuencia)

Se tiene la subunidad  $\beta$  de target mitocondrial fusionada con GFP y luego se añade el 3'UTR de  $\beta$  que como ya sabemos tiene actividad enhancer por así decirlo ya que tiene ventaja traduccional frente a otros RNA.

En la línea celular BHK se ve que cuando no pones nada, en el gel se ve que está la forma madura de la proteína y encima la banda de la forma pre- $\beta$ -GFP. Cuando colapsas el potencial de membrana se acumula el precursor y se importa peor ya que la banda grande del precursor es más grande. Si quitas del medio FCCP (efecto reversible), se importa ya que la banda vuelve a ser menor en el gel. Esto nos indica la importancia de tener potencial de membrana para importar proteínas.





Tú ahora,  
estudiando



Apruebas



Te gradúas



Consigues curro



Esto y mucho más, 100% gratis

Descúbrela

Encuentra oportunidades de  
empleo exclusivas en las  
mejores empresas.

Haz match  
con tu futuro  
profesional



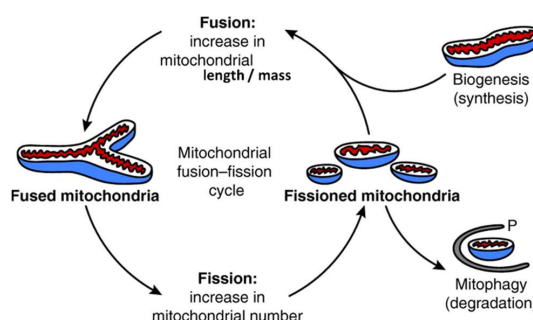
## FUSIÓN Y FISIÓN

Siempre está controlado por GTPasas.

La mitocondria no solo tiene una dinámica estructural, sino que además se mueve dentro del interior celular.

Una célula infectada se diferencia porque podemos ver el núcleo y la factoría viral (las mitocondrias se agrupan para la síntesis del genoma exógeno).

- Fusión → generamos mitocondrias más elongadas (más capacidad energética). Controlado por mitofusinas 1 y 2 (GTPasas) que trabajan sobre la membrana externa. También tenemos OPA1 (en la región profunda de las crestas).
- Fisión → La fisión mitocondrial tiene lugar en zonas de contacto de la mitocondria con el retículo endoplásmico. Aumenta el número de mitocondrias y disminuye su tamaño. Controlado por Drp1 (GTPasa) recibido en el receptor Fis1.
- Mitofagia → degradación



Estos movimientos nos permiten homogeneizar el genoma mitocondrial, de forma que ante una división células las copias queden mejor repartidas (más variabilidad).

## MAMS

MAMS → yuxtaposiciones entre el retículo y la membrana externa de la mitocondria gracias a HERMES.

Hermes → Mmm1 y Mdm10,12,34

Esto facilita la señalización por calcio entre ambos complejos, así como otros procesos de señalización y regulación. También facilita el transporte de la fosfatidilocolina de forma directa desde el retículo hasta la membrana externa para que allí se descarboxilen y puedan volver a retículo para formar parte de su membrana.

Se cree que la replicación del ADN mitocondrial tiene lugar anclada a estas estructuras.

## PATOLOGÍA

El ADN mitocondrial procede exclusivamente de los oocitos. Lo que ocurre a lo largo del desarrollo es la mutación del ADN mitocondrial. Esto se debe a que se encuentra desnudo, por lo que tiende a mutar 10 veces más que el ADN nuclear.

La frecuencia también ha aumentado por la alta concentración de radicales libres generados en la mitocondria. No obstante, este daño no es muy elevado ya que al existir tantas copias de ADN mitocondrial (poliplasmia heterótica) es necesario que muchas de ellas (80%) se encuentren dañadas para tener una patología.

El ADN mitocondrial se utiliza mucho para los estudios de evolución.

En una célula que se divide poco no se transmiten los daños que aparecen en el genoma. Sin embargo, las células que se regeneran (epitelio intestinal) existe una segregación mitótica muy elevada. Esto puede hacer que determinadas células acumulen un gran número de cromosomas mitocondriales dañados.

## SEGREGACIÓN MITÓTICA

Cuando se estudian enfermedades mitocondriales es muy importante el grado de heteroplasmia, ya que a partir de un 50% de cromosomas dañados cuando se produce la segregación puede aumentar el número de copias dañadas en una célula.



## ENFERMEDADES

Son de tipos muy variados.

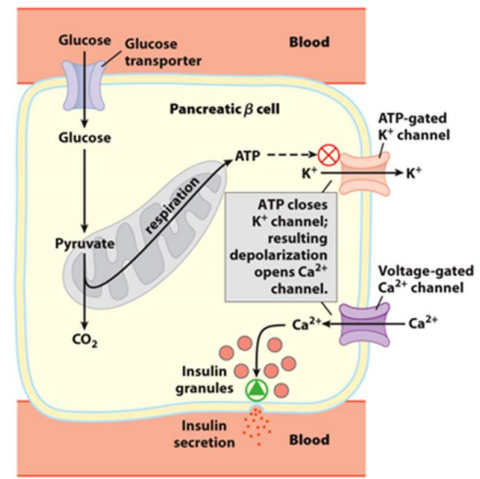
No solo pueden ser de origen genético, sino que también pueden estar causadas por

Mutación que genera diabetes → MECANISMO

Cuando uno come la glucosa circulante estimula su entrada en las células  $\beta$  pancreáticas, que “queman” la glucosa para generar ATP suficiente y así provocar el cierre de los canales de potasio. Ese cierre provoca una despolarización por lo que se abren canales de calcio que promueven la liberación de insulina, pero si se dan estas mutaciones no se libera insulina.

Con una mutación en el proceso de fosforilación oxidativa no se genera suficiente ATP para cerrar los canales de calcio, por lo que no se genera suficiente insulina y los niveles de glucosa en sangre permanecen elevados.

Las patologías mitocondriales casi siempre están ligadas al daño oxidativo. Por ello en muchos casos el daño molecular es similar, aunque tenga diferentes efectos fisiológicos y estén causadas por diferentes mutaciones. Deficiencias en catalasa y oxido dismutasa



## FOTOSÍNTESIS

La fotosíntesis es el proceso que permite convertir energía lumínica en energía química (compuestos orgánicos reducidos a partir de CO<sub>2</sub> y una fuente de hidrógeno).

En la fotosíntesis **oxigénica** el donador de electrones es el agua, y se liberan carbohidratos y oxígeno → plantas, algas.



En la fotosíntesis **anoxigénica** el donador no es el agua y se produce otra cosa en lugar de oxígeno → bacterias (verde del azufre).



### OXIGÉNICA

En un principio se pensaba que el oxígeno podría provenir tanto del agua como del CO<sub>2</sub>. A través de los experimentos de Robert Hill se demostró que el oxígeno procede del agua.

Se hizo una preparación de cloroplastos en ausencia de CO<sub>2</sub> y se irradió con luz. Se observó que se seguía produciendo reducción de un aceptor de electrones y producción de oxígeno. De esta forma se determinó que el oxígeno procede del agua.



La liberación de oxígeno se puede dissociar de la reducción del CO<sub>2</sub> → la fotosíntesis ocurre en dos fases.

En la fotosíntesis oxigénica el aceptor final de electrones es el NADP<sup>+</sup>. Esto se determinó gracias a los experimentos de Severo Ochoa.

### FASE LUMÍNICA

Estrictamente dependiente de la luz, la cual produce NADPH y ATP.

### FASE OSCURA

Los compuestos obtenidos en la fase lumínica se utilizan para fijar el CO<sub>2</sub> y formar carbohidratos sencillos (proceso anabólico).

### CLOROPLASTOS

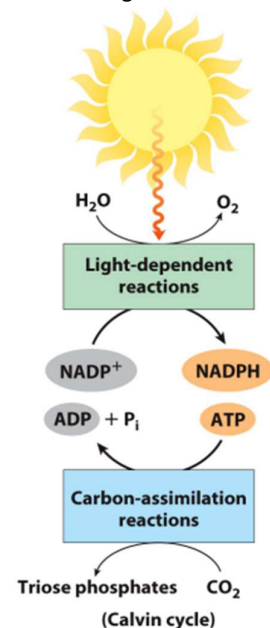
Presentan una doble membrana y una serie de tilacoides apilados formando la grana. Los tilacoides también se comunican entre ellos gracias a lamela.

**Similitudes con la mitocondria** → origen (teoría endosimbiótica), presentan un genoma activo, son capaces de generar energía.

**Diferencias con la mitocondria** →

Los cloroplastos solo son capaces de realizar procesos de fotosíntesis, nunca de fisión.

Los cloroplastos presentan dos membranas "externas" y otra membrana tilacoidal, lo que genera tres compartimentos internos en lugar de dos como ocurre en las mitocondrias.



Diferencias en algunos lípidos de membrana (cardiolipina en el caso de la mitocondrial).

No todas las células de una planta contienen cloroplastos (sí plastos de otros tipos), mientras que si que contienen mitocondrias.

## ENERGÍA LUMÍNICA

La luz está formada por fotones, lo cuales presentan una energía asociada (cuantos).

$$\text{Ecuación de Plank : } E = h\nu = h \frac{c}{\lambda}$$

La energía de un fotón es inversamente proporcional a su longitud de onda.

La energía de un mol de fotones se conoce como Einstein, lo cual varía en función de la longitud de onda del fotón. Ya solo se suele utilizar para hacer referencia a la cantidad de fotones que tenemos ( $2E = 2\text{mol}$ ).

Solo con un fotón de luz se puede obtener mucha más energía de la que es necesaria para la síntesis de ATP.

## CLOROFILAS

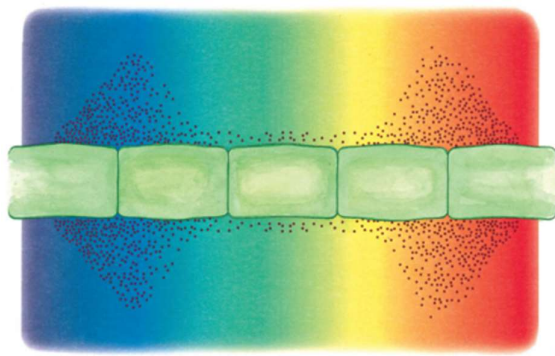
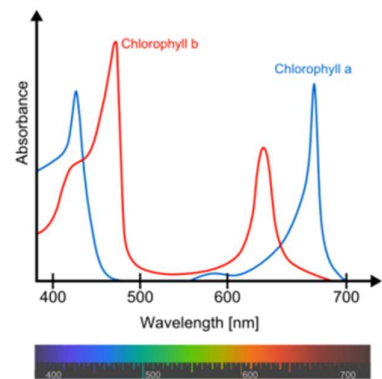
Son el principal pigmento fotosintético.

Presentan un anillo de porfirina similar al del grupo hemo pero con Mg en lugar de Fe en su parte central.

Estas clorofilas presentan un color verde ya que absorben la luz roja y la luz azul, rebotando la verde.

Para llegar a estas conclusiones Engelmann hizo un experimento para averiguar cuales eran las luces más eficientes para la fotosíntesis. Cogió un filamento de algas fotosintéticas y lo iluminó con luz descompuesta gracias a un prisma.

A continuación, añadió una serie de bacterias que se acumulan en regiones con alta concentración de oxígeno. De esta forma observó como las bacterias se encontraban aglomeradas en las regiones azul y roja, lo que le llevó a concluir que en estas regiones era en las que se estaba produciendo la fotosíntesis.



## PIGMENTOS FOTOSINTÉTICOS ACCESORIOS

Aumentan la eficiencia de absorción aumentando el rango en el que pueden trabajar las clorofilas.

Las ficobilinas son pigmentos accesorios muy abundantes en cianobacterias y algas rojas. Esto genera una ventaja sobre estos organismos ya que son capaces de absorber luz a mayores profundidades (a donde solo llegan determinadas longitudes de onda).

Los carotenoides son pigmentos accesorios abundantes en plantas.



Tú ahora,  
estudiando



Apruebas



Te gradúas



Consigues curro



Esto y mucho más, 100% gratis

Encuentra oportunidades de  
empleo exclusivas en las  
mejores empresas.

Descúbrelo

Haz match  
con tu futuro  
profesional



## ABSORCIÓN DE LA LUZ

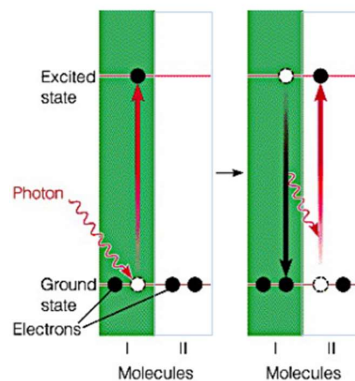
Cuando un pigmento es excitado por un fotón uno de sus electrones asciende a un orbital de energía superior. Para que eso ocurra la energía que aporta el fotón debe ser exactamente igual a la energía necesaria para esa transición de orbital (ni por encima ni por debajo).

Por ello, las diferentes clorofilas absorben a determinadas longitudes de onda.

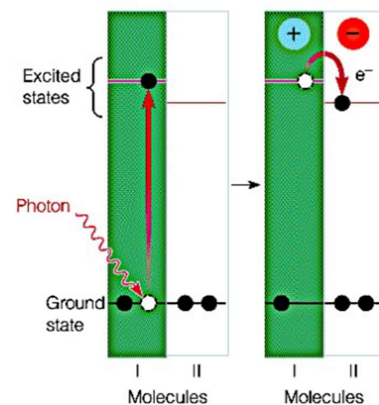
El estado excitado es transitorio e inestable, por lo que la molécula va a querer regresar a su estado basal lo antes posible. Existen diferentes estrategias para liberar esta energía y regresar a este estado basal:

- Calor
- Luz de mayor longitud de onda (menos energía)
- Transferencia de esta energía a un aceptor que se encuentra muy cercano (transferencia de excitones).
- En lugar de volver el electrón a su estado basal este se transfiere a una molécula potencial cercana que tenga afinidad por el mismo (foto-oxidación). Solo ocurre de forma espontánea si el aceptor presenta un redox superior al del donador (mayor afinidad por los electrones).

### TRANSFERENCIA DE EXCITONES



### TRANSFERENCIA DE ELECTRONES (FOTOOXIDACIÓN)



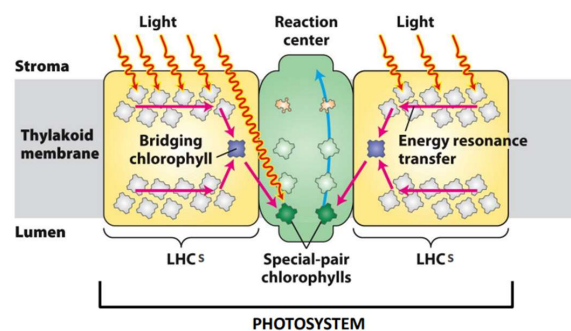
## FOTOSISTEMAS

Los pigmentos que captan la luz están asociados a proteínas y se encuentran formando estructuras organizadas → Fotosistemas

Los pigmentos antena (situados en la periferia) van a absorber luz y van a transmitir la energía obtenida hacia el pigmento del centro de reacción en forma de excitones.

Los pigmentos antena se encuentran unidos a complejos proteicos embebidos en la membrana → complejos captadores de luz (LHC).

En este centro de reacción es donde tiene lugar la foto-oxidación (transformación de energía lumínica en química).

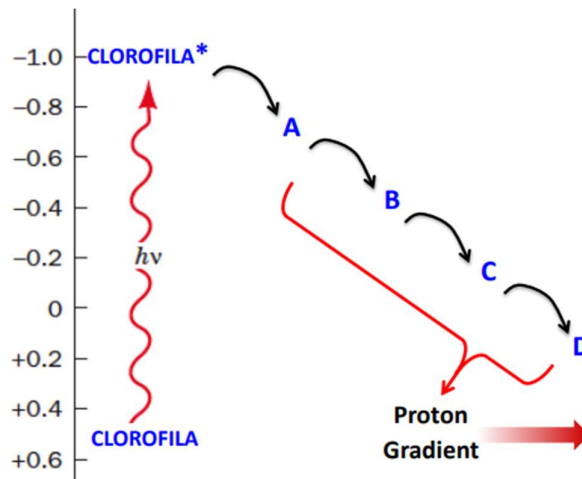
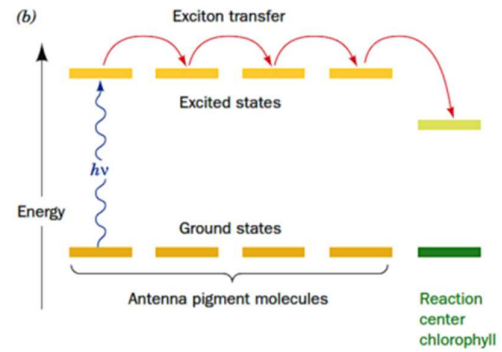


En el centro de reacción encontramos el par especial de clorofilas. En realidad, son estructuralmente idénticas al resto de clorofilas, pero por su orientación y localización presentan un comportamiento diferente.

La energía tiende a llegar al centro de reacción por que su nivel energético se encuentra algo por debajo del de las demás. Además, esto hace que una vez la energía se transfiere a esta clorofila el excitón quede atrapado.

En esta situación lo que ocurre es que el electrón se transfiere a otra especie aceptora ya que no es posible la transición a otra clorofila.

Una vez se ha transferido este electrón al primer aceptor (separación de cargas), continúan una serie de transferencias redox hacia potenciales superiores, de forma similar a como ocurre en la cadena transportadora de electrones. Conforme esto ocurre se genera un bombeo de protones a ambos lados de la membrana tilacoidal para la producción de ATP.



Los pigmentos del centro de reacción también pueden ser excitados por fotones.

## RECUPERACIÓN DE ELECTRÓN

El complejo de la clorofila necesita recuperar el electrón que ha donado (ya se encuentra en el nivel energético basal ya que la energía se transfirió con el electrón).

La reducción de la clorofila se encuentra mediada por el agua.

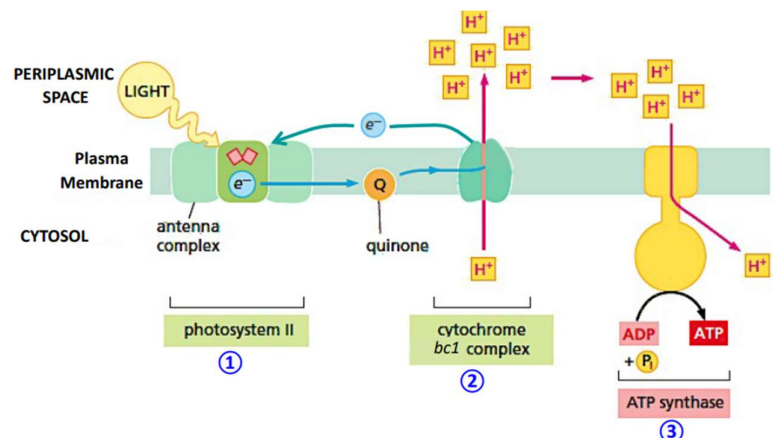
## BACTERIAS PÚRPURAS (CIRCUITO CERRADO)

Estos organismos presentan un centro de reacción de tipo II.

Vamos a tener los distintos elementos embebidos en la membrana plasmática (no hay cloroplastos).

Podemos distinguir tres módulos:

- Fotosistema tipo II
- Complejo del citocromo bc1 (análogo complejo III CTE)
- ATP sintasa

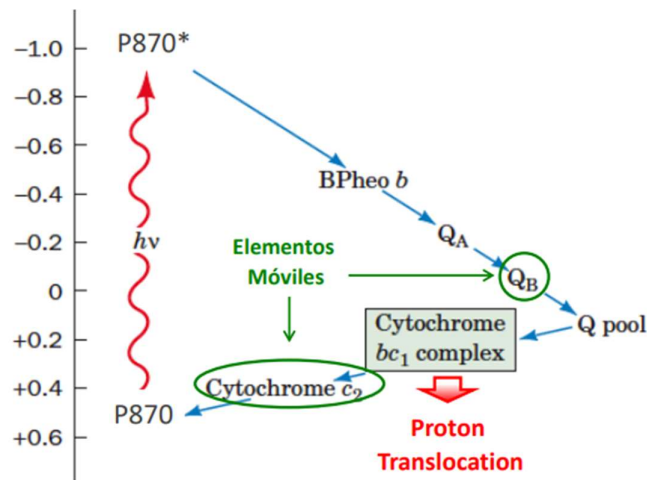


En este caso el pigmento del par especial es una bacterioclorofila A (P870) con su pico de absorción a 870nm.

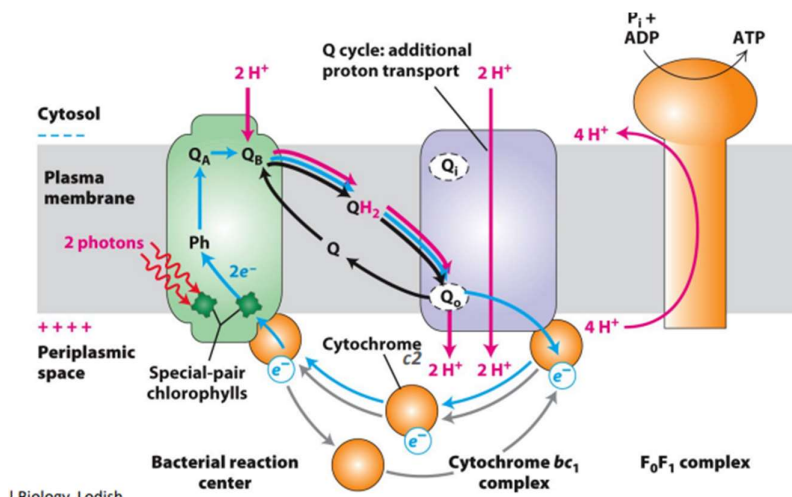
Esta clorofila excitada cede su electrón a una BPheofitina – quinona A – quinona B.

La quinona B se puede desplazar hasta el complejo del citocromo bc1.

Finalmente, los electrones pasan de este complejo al citocromo c2 que retorna los electrones a la bacteriofita A reduciéndola.



En realidad, la quinona B solo se traslada al complejo citocromobc1 cuando se encuentra cargada con dos electrones (uno de cada componente del par). Para poder desplazarse también necesita captar dos protones que después cederá en el lado contrario de la membrana, colaborando a generar el gradiente.



## RESUMEN

No es necesario un donador exógeno de electrones ya que el mecanismo es cíclico.

El mecanismo nos genera un gradiente de protones que permite la síntesis de ATP. Sin embargo no se genera poder reductor (NADH).

El balance total es el transporte de 4 protones por cada par de electrones.

## BACTERIAS VERDES DEL AZUFRE

Estos organismos presentan un centro de reacción de tipo I.

En este caso el pigmento del par especial es una clorofila (P840) con su pico de absorción a 840nm.

Esta clorofila excitada cede su electrón a una quinona.

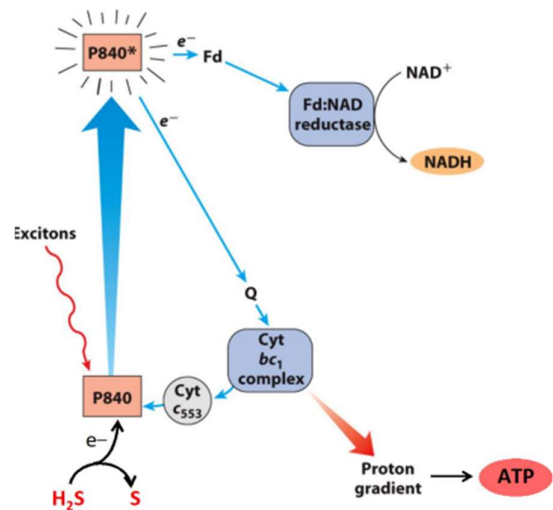
La quinona se puede desplazar hasta el complejo del citocromo bc1.

Finalmente, los electrones pasan de este complejo al citocromo que retorna los electrones a la clorofila reduciéndola.

En algunos casos los electrones van por una vía alternativa para la generación de poder reductor (NADH).

En este caso necesitaremos un donador externo de electrones → ácido sulfúrico.

BALANCE →

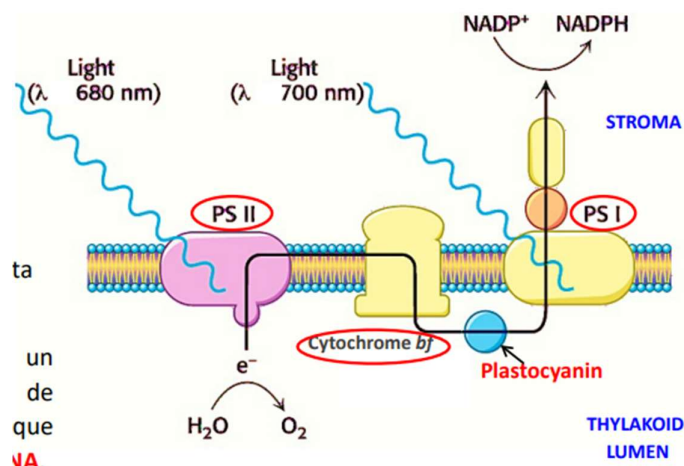


## PLANTAS / ALGAS / CIANOBACTERIAS

Tenemos dos fotosistemas en tándem: uno tipo II y otro tipo I. Cada uno de ellos tiene un par especial de clorofilas algo diferente: II 680nm y I 700nm.

Los electrones parten del agua y se desplazan desde el complejo II al citocromo bf y al complejo I. Finalmente llegan al NADP para generar NADPH.

El transporte de electrones entre el citocromo y el fotosistema I se realiza gracias a una plastocianina.



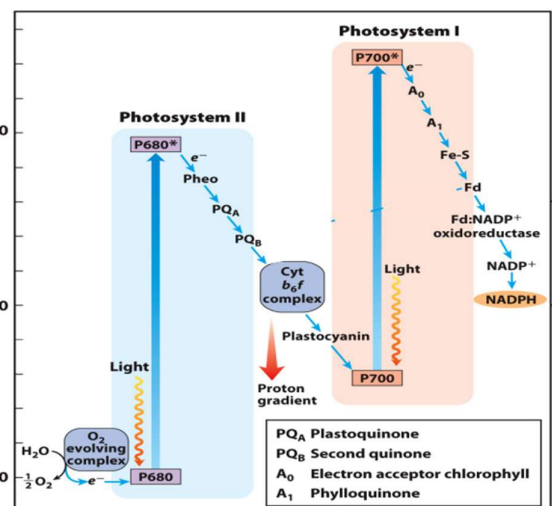
## ESQUEMA Z

Los electrones del P680 pasan a una Pheofitina – Q1 – Q2 (2e<sup>-</sup>) – citocromoBf – plastocianina – P700 – Hierro azufre – ferredoxina – NADP<sup>+</sup> para producir NADPH.

El donador externo de electrones será el agua.

**IMPORTANTE** → cambios bruscos en los potenciales redox de los centros de reacción permiten que tengan lugar transferencias electrónicas que de otra forma serían imposibles.

Si nos damos cuenta en la respiración los electrones se transfieren desde el NADH hasta formar una molécula de agua, mientras que en la fotosíntesis la transferencia va desde el agua hasta generar NADPH. Aunque son procesos opuestos y por ello no deberían ocurrir los dos en la naturaleza, la energía de la luz hace que esto sea posible.





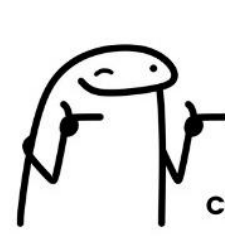
Tú ahora,  
estudiando



Apruebas



Te gradúas



Consigues curro



Esto y mucho más, 100% gratis

Descúbrelo

Encuentra oportunidades de  
empleo exclusivas en las  
mejores empresas.

Haz match  
con tu futuro  
profesional



## REDUCCIÓN NADP+

Para esta reducción necesitamos dos electrones, por lo que la ferredoxina cede sus electrones al FAD<sup>+</sup> (de uno en uno) para dar lugar a FADH.

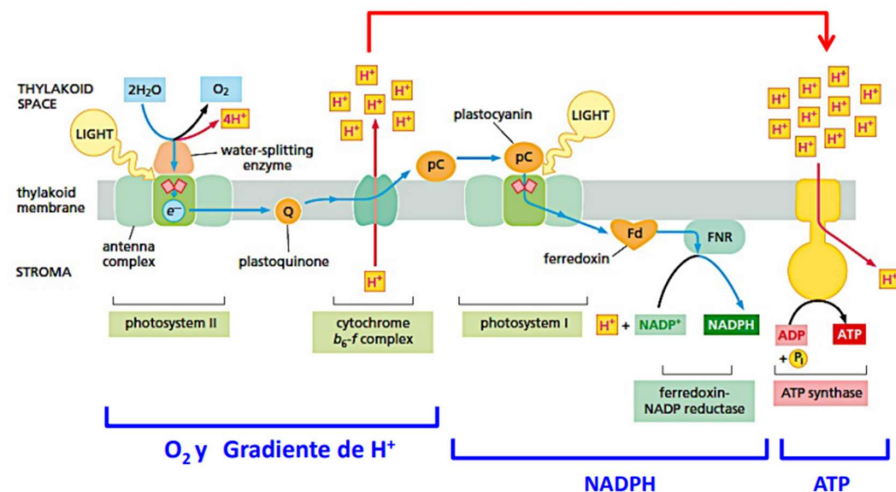
A continuación, se transfiere otro electrón para generar FADH<sub>2</sub>. Finalmente, estos dos electrones se pueden transferir al NADP<sup>+</sup> para generar NADPH.

## RESUMEN

En el estroma es donde tiene lugar el ciclo de Calvin, por lo que el ATP y el NADPH necesitan estar en el estroma para poder ser utilizados.

Para ello es necesario que los protones se tienen que acumular en el lumen de los tilacoides (dentro).

La oxidación del agua también tiene lugar en el lumen tilacoidal, ya que la oxidación del agua libera protones, los cuales colaboran a generar el gradiente.



Los elementos móviles son → la quinona del fotosistema II, la plastocianina y la ferredoxina.

De los elementos móviles la plastocianina y la ferredoxina son solubles, mientras que la quinona se encuentra embebida en la membrana.

Los complejos que transportan dos electrones son la quinona del fotosistema II y la reductasa.

## OXIDACIÓN DEL AGUA EN EL FTII

Para liberar una molécula de oxígeno serán necesarias dos moléculas de agua.

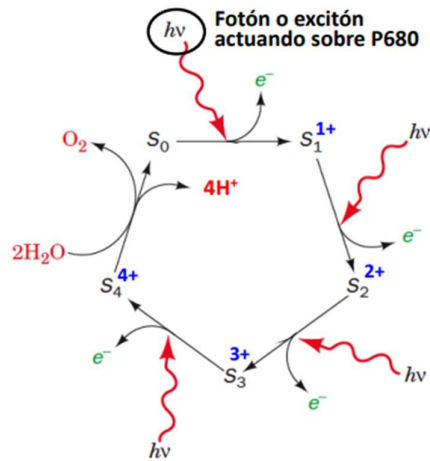


Se necesitan cuatro fotones para la liberación de una molécula de oxígeno, lo que indica que hacen falta dos fotones para oxidar una molécula de agua.

Los electrones que reducen P680 no proceden directamente del agua, sino de un residuo de tirosina de una proteína que se encuentra en el centro de reacción.

Esta tirosina consigue reponer sus electrones captándolos del agua a través de un cluster.

Este cluster puede pasar por diferentes estados conforme va transfiriendo los electrones a la tirosina. Cuando el cluster se queda sin electrones oxida dos moléculas de agua para generar una molécula de oxígeno y reponer así sus electrones.



Este complejo formador de oxígeno (OEC) se encuentra en la cara luminal de la membrana tilacoidal. En esta región también se liberan dos protones que aportan al gradiente de protones que se está formando.

### BALANCE GLOBAL

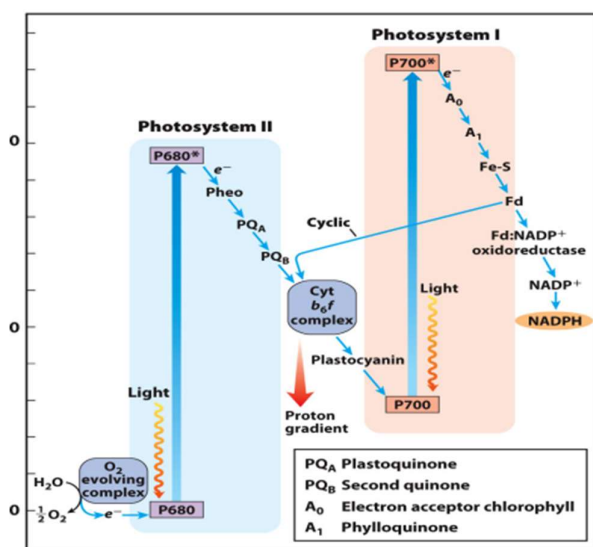
Son necesarios 2 fotones para el transporte de un electrón a lo largo de la cadena ya que para el transporte de dos electrones hace falta que dos fotones exciten cada uno de los fotosistemas. Es decir  $2e^- = 4$  fotones //  $1e^- = 2$  fotones.

Para la oxidación del  $NAD^+$  son necesarios dos electrones.

Para la formación de una molécula de agua necesitaremos cuatro fotones sobre el fotosistema II ya que de esta forma reducimos dos moléculas de agua. Esto quiere decir que sobre todo el sistema incide ocho fotones, cuatro en cada fotosistema.

**BALANCE : 8 FOTONES  $\longrightarrow$  1  $O_2$  + 12 $H^+$  en el lumen + 2 NADPH en el estroma**

### FLUJO ELECTRÓNICO ALTERNATIVO



Cuando los electrones llegan a la ferredoxina en lugar de producir NADPH, regresan a la plastoquinona para repetir el ciclo.

Esto no genera NADPH, pero sí que genera un gradiente electroquímico de protones para la obtención de ATP. Es decir, este mecanismo se activa cuando tenemos suficiente poder reductor y necesidad energética, de forma que podemos potenciar la creación del gradiente de protones.

También se produce en situaciones en las que la luz es muy intensa, escasez de agua, escasez de  $CO_2$  o escasez de  $NADP^+$ .

### FOSFORILACIÓN

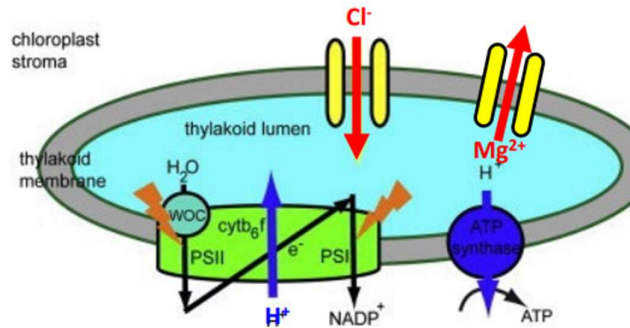
Ocurre a través de una ATPsintasa que disipa el gradiente de protones para la fosforilación de moléculas de ADP.

Los dominios principales se denominan  $cF1$  y  $cF0$ .

## GRADIENTE

Generalmente un gradiente electroquímico presenta dos componentes: el químico y el eléctrico. En el caso de los protones del cloroplasto el gradiente eléctrico prácticamente desaparece ya que existen canales aniónicos y catiónicos que van a moverse en función de las necesidades para reducir al máximo el potencial de membrana.

Por ello el potencial principal de los protones será en químico. En consecuencia, la diferencia de concentraciones entre ambos lados de la membrana puede alcanzar valores más alto (mayores diferencias de pH que en la mitocondria).



## ORIENTACIÓN

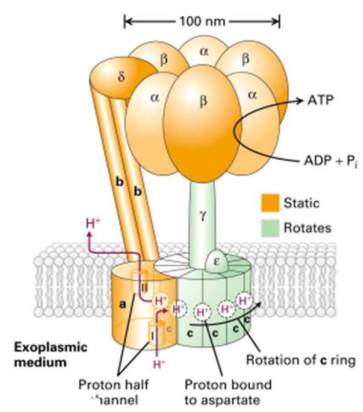
Puede parecer que la orientación de la ATPasa es inversa pero funcionalmente esta es igual. Esto ocurre ya que en los cloroplastos el dominio cF1 se encuentra en la cara externa de la membrana ya que los protones se acumulan en el interior. Por el contrario, en la mitocondria la subunidad F1 se encuentra en la membrana interna ya que los protones se acumulan en el exterior.

## SUBUNIDADES C

El número de subunidades C de la F0 es variable y determina el número de Protones que deben atravesar la membrana para la síntesis de tres ATPs.

En el caso de la ATPasa de los cloroplastos tenemos 14 subunidades C, lo que quiere decir que necesitamos mover un mayor número de protones para la formación del mismo número de ATPs.

Esto quiere decir que con los 12 protones que se mueven para la formación de una molécula de oxígeno no llegamos a formar tres moléculas de ATP.



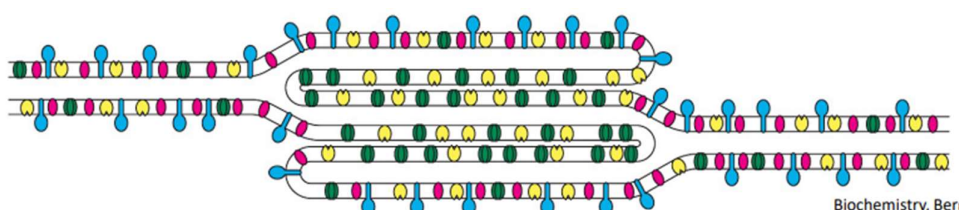
## DISTRIBUCIÓN DE LOS COMPLEJOS

El fotosistema I y la ATP sintetasa se sitúan preferentemente en las zonas de lamelas, es decir en las zonas intercomunicantes no apiladas. Esto favorece que que ambos complejos se encuentren más en contacto con el estroma y por ello tenga un mayor aporte de ADP, P y NAD+. Además, podrían aparecer problemas en el apilamiento de las membranas causado por las subunidades de la ATPasa.

En cambio, el fotosistema II se encuentra en las zonas de grana, es decir en las regiones apiladas de membrana. Esto se debe a que el fotosistema II no necesita ningún aporte concreto desde el estroma.

Por último, el citocromo bf se encuentra en cualquiera de las regiones.

Es importante que los dos fotosistemas no se encuentren demasiado juntos (centros de reacción) para que no se produzca el paso de la energía de los fotones en forma de escitones de un complejo a otro (ya que uno tiene mayor energía que el otro).

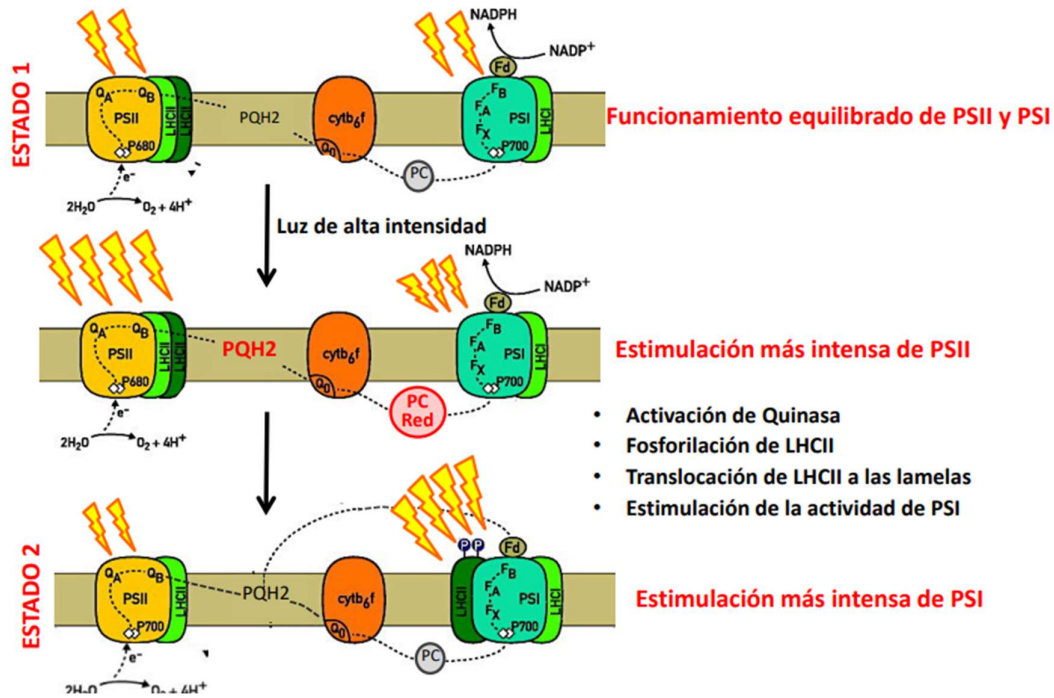


## MODULACIÓN

En una situación normal ambos fotosistemas se estimulan por igual, pero se puede regular la estimulación de uno u otro fotosistema.

En situaciones de luz intensa se produce una sobre estimulación del fotosistema II por lo que se acumula plastoquinona y plastocianina reducida. Para solventar esta situación el complejo LHC2 se libera del fotosistema II y en lugar de actuar como antena para el fotosistema II comienza a trabajar como antena para el I.

Esta situación no se puede mantener durante mucho tiempo, ya que induce el transporte cíclico de electrones, de forma que LHC2 regresa al fotosistema II.



Este paso de un fotosistema a otro se encuentra regulado por fosforilación. Cuando se acumula plastoquinona reducida se activa una quinasa que fosforila LHC2 en un dominio que interacciona con la membrana. Esta fosforilación despega el complejo de la membrana permitiendo su difusión.

Cuando se acumula la plastoquinona oxidada se estimula una fosfatasa que defosforila al LHC2 y hace que regrese al fotosistema II.