

Aspectos generales

| | |
|-------------------------------|---|
| Título: | Bioenergética mitocondrial |
| Semestre: | 2025-2 |
| Sede: | Sala de Seminarios, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Ciudad Universitaria. |
| Horario: | Martes, Jueves y Viernes de 9 a 11 am. |
| No. sesiones: | 39 |
| Duración de la sesión: | 2.00 |
| Cupo total: | 10 |
| Observaciones: | Como el cupo es limitado los alumnos deberán pre-inscribirse con el Dr. Oscar Flores Herrera o con la Dra. Mercedes Esparza a los correos oflores@bq.unam.mx y mesparza@bq.unam.mx. Los alumnos interesados en inscribir este tópico deberán haber cursado las materias de matemáticas, bioquímica, biología celular y biología molecular nivel licenciatura y/o posgrado. |

Tutor responsable

| | |
|------------------|----------------------|
| Nombre: | OSCAR FLORES HERRERA |
| Entidad: | Facultad de Medicina |
| Email: | oflores@bq.unam.mx |
| Teléfono: | 5256232510 |

Métodos de evaluación

| MÉTODO | CANTIDAD | PORCENTAJE |
|----------|----------|------------|
| Exámenes | 9 | 100% |

Integrantes

| INTEGRANTE | ROL | HORAS | ACTIVIDAD COMPLEMENTARIA |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------------------|
| OSCAR FLORES HERRERA | Responsable | 12.00 | |
| HÉCTOR VICENTE MIRANDA ASTUDILLO | Profesor invitado (MDCBQ) | 8.00 | |
| MANUEL GUTIÉRREZ AGUILAR | Profesor invitado (MDCBQ) | 8.00 | |
| RICARDO JASSO CHÀVEZ | Profesor invitado (MDCBQ) | 8.00 | |
| SALVADOR URIBE CARVAJAL | Profesor invitado (MDCBQ) | 8.00 | |
| XOCHITL PÉREZ MARTÍNEZ | Profesor invitado (MDCBQ) | 8.00 | |
| JAIME ABRAHAM DE LIRA SÁNCHEZ | Profesor invitado (Externo) | 8.00 | |
| MERCEDES ESPARZA PERUSQUÍA | Profesor invitado (Externo) | 10.00 | |
| NORMA SILVIA SÁNCHEZ SÁNCHEZ | Profesor invitado (Externo) | 8.00 | |
| | | 78/78 | |

Introducción

Durante el curso se discutirá de manera general los avances y principios que se tienen en la literatura sobre la fisiología mitocondrial con el objetivo de integrar estos procesos, además conocer los aspectos estructurales de las membranas biológicas, su participación en fenómenos de transporte a través de membrana y la relevancia fisiológica. Se revisarán los fundamentos termodinámicos de la generación del potencial electroquímico de protones y el transporte de iones a través de la membrana. Aunado a esto se estudiará el mecanismo y las enzimas que participan en la fosforilación oxidativa; las estrategias en la transferencia de electrones para la producción de energía química y de compuestos reducidos, así como los mecanismos que permiten explicar los fenómenos relativos al acoplamiento energético entre reacciones exergónicas y los procesos o reacciones celulares que requieren energía.

Objetivos

El objetivo en el curso de Bioenergética mitocondrial es que los alumnos adquieran conocimientos sólidos sobre: (1) La aplicación de los principios de la termodinámica clásica para el estudio de los procesos bioquímicos fundamentales; (2) Mecanismos químicos y físicos implicados en la producción de ATP en la respiración; (3) Transformaciones energéticas en los trabajos celulares de biosíntesis y de transporte mitocondrial; (4) Aplicaciones de la termodinámica de sistemas abiertos para el estudio energético de los sistemas vivos; (5) Estructura mitocondrial y las vías oxidativas implicadas en la producción de energía.

Temario

1. Fundamentos de bioenergética para el estudio de la mitocondria (Dr. Oscar Flores Herrera, 6 sesiones, 12 horas totales, del 28 de enero al 11 de febrero. Examen Viernes 14 de febrero).

- a. Las leyes de la termodinámica y las funciones de estado.
- b. Reacciones químicas y acoplamiento.
- c. Potencial químico.
- d. Potencial electroquímico.
- e. El potencial transmembranal mitocondrial.
- f. Estructura y composición de las membranas lipídicas.
- g. Transporte a través de la membrana.
- h. Teoría quimiosmótica y fuerza protón-motriz.
- i. Reacciones de óxido-reducción.
- j. Potencial redox.

2. Morfología, ultraestructura y vías metabólicas oxidativas que ocurren en la mitocondria (Dr. Héctor Vicente Miranda Astudillo, 4 sesiones, 8 horas totales, del 13 al 20 de febrero. Examen Viernes 21 de febrero).

- a. Composición de las membranas mitocondriales.
- b. Conformaciones ortodoxa y condensada.
- c. Las crestas mitocondriales y los dímeros de ATP sintasa.
- d. Mitocondrias con morfologías inusuales.
- e. Distribución de las enzimas en los compartimentos mitocondriales.
- f. Descarboxilación del piruvato y complejo piruvato deshidrogenasa (PDH).
- g. β -oxidación de los ácidos grasos.
- h. Utilización de cuerpos cetónicos.
- i. Metabolismo de aminoácidos y ciclo de la urea.
- j. Ciclo de Krebs
- k. Balance de poder reductor y ATP producidos en las vías de oxidación aeróbicas.

3. Vías metabólicas oxidativas que ocurren en la mitocondria (Dr. Ricardo Jasso Chávez, 4 sesiones, 8 horas totales, 25 de febrero al 4 de marzo. Examen Viernes 7 de marzo).

- a. Descarboxilación del piruvato y complejo piruvato deshidrogenasa (PDH).
- b. β -oxidación de los ácidos grasos.
- c. Utilización de cuerpos cetónicos.
- d. Metabolismo de aminoácidos y ciclo de la urea.

e. Ciclo de Krebs

f. Balance de poder reductor y ATP producidos en las vías de oxidación aeróbicas.

4. Cadenas respiratorias mitocondriales (Dr. Salvador Uribe Carvajal, 4 sesiones, 8 horas totales, del 6 al 13 de marzo. Examen Viernes 14 de marzo).

a. Modelos de la cadena respiratoria.

b. Componentes clásicos.

c. Secuencia de los componentes para el acarreo de electrones.

d. Mecanismos de transferencia de electrones.

e. Translocación de protones por la cadena respiratoria.

f. Estequiometrías $H^+/2e^-$, P/O, $H^+/NADH$ y $H^+/FADH_2$.

g. Inhibidores clásicos.

h. Cadenas respiratorias ramificadas.

i. Inhibidores de los componentes alternos.

j. Carga energética.

k. Canalización de sustratos.

l. Supercomplejos respiratorios y el modelo de la cuerda respiratoria.

5. Introducción al estudio de la fosforilación oxidativa mitocondrial y síntesis de ATP en la mitocondria (Dra. Mercedes Esparza Perusquía, 5 sesiones, 10 horas totales, del 18 al 27 de marzo. Examen Viernes 28 de marzo).

a. La cadena respiratoria y la ATP sintasa.

b. Estequiometrías de protones bombeados por la cadena respiratoria.

c. Estequiometrías de protones utilizados por la ATP sintasa

d. Síntesis e hidrólisis de ATP.

e. Estructura de la ATP sintasa (complejo V).

f. Mecanismo catalítico.

g. Regulación enzimática.

h. Inhibidores y desacoplantes.

6. Estructura y función del poro de la transición de la permeabilidad mitocondrial (Dr. Manuel Gutiérrez Aguilar, 4 sesiones, 8 horas totales, del 1 al 8 de abril. Examen Viernes 11 de abril).

a. Composición del PTPm

b. Desacoplamiento intrínseco de la fosforilación oxidativa.

c. Regulación y papel fisiológico del PTPm.

7. Transporte de iones y metabolitos en la mitocondria (Dra. Norma Sánchez Sánchez, 4 sesiones, 8 horas totales, del 10 al 24 de abril. Examen Viernes 25 de abril).

a. Familia de los acarreadores mitocondriales.

b. Transporte de cationes.

c. Transporte de aniones y metabolitos.

d. Lanzaderas.

- e. Intercambiador ATP/ADP (ANT) y acarreador de fosfato (PIC).
- f. Metodología para el estudio del transporte mitocondrial.
- g. Enfermedades relacionadas con defectos en los acarreadores mitocondriales.

8. Especies reactivas de oxígeno (ROS) y mecanismos de detoxificación (M. en C. Jaime de Lira Sánchez, 4 sesiones, 8 horas totales, del 29 de abril al 8 de mayo. Examen Viernes 9 de mayo).

- a. Radicales libres y ROS.
- b. Producción de superóxido en los complejos I y III.
- c. Sistemas detoxificantes y antioxidantes.
- d. Papel de las ROS en la señalización celular.

9. Biogénesis mitocondrial (Dra. Xóchitl Pérez Martínez, 4 sesiones, 8 horas totales, del 13 al 22 de mayo. Examen Viernes 23 de mayo).

- a. Origen endosimbionte.
- b. El genoma mitocondrial.
- c. Replicación, transcripción y traducción en la mitocondria.
- d. Comunicación intergenómica.
- e. Importación y ensamblaje de proteínas.
- f. Dinámica mitocondrial.

Bibliografía

Libros:

- Cramer, W.A. y Knaff, D.B. *Energy Transductions in Biological Membranes. A Textbook in Bioenergetics.* C. R. Springer-Verlag. New York. 1991.
- David G. Nicholls and Stuart J. Ferguson. *Bioenergetics 3.* Academic Press, 2002. UK.
- *Biochemistry*, Stryer. Capítulo 20, Cadena respiratoria y Capítulo 21, Fuerza protón-motriz.

Artículos:

- Berry, B.J., A.J., Amtrano, A.M., Kim, M. and Wojtovich. A.P. 2018. Use the Protonmotive Force: Mitochondrial Uncoupling and Reactive Oxygen Species. *J mol Biol.* 430:3873-3891. DOI:10.1016/j.jmb.2018.03.025.
- Blum, T.B., Hahn, A., Meier, T., Davies, K.M. and Kühlbrandt, W. 2019. Dimers of mitochondrial ATP synthase induce membrane curvature and self-assemble into rows. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116:4250–4255. DOI:10.1073/pnas.1816556116.
- Brand, M.D. 2016. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 100:14-31. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001.
- Cabrera-Orefice, A., Yoga, E.G., Wirth, C., Siegmund, K., Zwicker, K., Guerrero-Castillo, S., Zickermann, V., Hunte, C. and Brandt U. (2018). Locking loop movement in the ubiquinone pocket of complex I disengages the proton pumps. *Nature Communications.* 9(1): 4500. DOI: 10.1038/s41467-018-06955-y.
- Cogliati, S., Enriquez, J.A. and Scorrano, L., 2016. Mitochondrial Cristae: Where Beauty Meets Functionality. *Trends Biochem. Sci.* 41:261–273. DOI:10.1016/j.tibs.2016.01.001.
- Guerrero-Castillo, S., Vázquez-Acevedo, M., González-Halphen, D. and Uribe Carvajal, S. (2009) In *Yarrowia lipolytica*, the alternative NADH dehydrogenase interacts specifically with the cytochrome complexes of the classic respiratory pathway. *BBActa-Bioenergetics.* 1787 75-85. DOI:10.1016/j.bbabi.2008.10.008.
- Janer, A., Prudent, J., Paupe, V., Fahiminiya, S., Majewski, J., Sgarioto, N., Des Rosiers, C., Forest, A., Lin, Z-Y., Gingras, A-C., Mitchell, G., McBride, H.M. and Shoubridge, E.A. 2016. SLC25A46 is required for mitochondrial lipid homeostasis and cristae maintenance and is responsible for Leigh syndrome. *EMBO Mol Med.* 8(9):1019-38. DOI:10.15252/emmm.201506159.
- Kameoka, S., Adachi, Y., Okamoto, K., Iijima, M. and Sesaki, H., 2018. Phosphatidic Acid and Cardiolipin Coordinate Mitochondrial Dynamics. *Trends Cell Biol.* 28:67–76. DOI:10.1016/j.tcb.2017.08.011.
- Kondadi, A.K., Anand, R. and Reichert, A.S., 2020. Cristae Membrane Dynamics – A Paradigm Change. *Trends Cell Biol.* 1631:1–14. DOI:10.1016/j.tcb.2020.08.008.

- Mannella, C.A., 2008. Structural diversity of mitochondria: Functional implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1147:171–179. DOI:10.1196/annals.1427.020.
- Plecítá-Hlavatá, L. and Jezek, P. (2016) Integration of superoxide formation and cristae morphology for mitochondrial redox signaling. *Intl J. Biochem Cell Biol.* 80:31-50. DOI:10.1016/j.biocel.2016.09.010.
- Ruprecht, J.J., and Kunji, E.R.S. 2019. Structural changes in the transport cycle of the mitochondrial ADP/ATP carrier. *Curr Opin Struct Biol.* 57:135-144. DOI:10.1016/j.sbi.2019.03.029.
- Tatsuta, T., Scharwey, M. and Langer, T., 2014. Mitochondrial lipid trafficking. *Trends Cell Biol.* 24:44–52. DOI:10.1016/j.tcb.2013.07.011.
- Zhao, R.Z., Jiang, S., Zhang L. and Yu, Z.B. 2019. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *Inter J Mol Med.* 44: 3-15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188.