# Bioenergetic and oxidative phosphorylation

# Bioenergetics

- Is the study of energy changes accompanying biochemical reaction which explains why some reactions occur while others not

> هو دراسة تغيرات الطاقة المصاحبة للتفاعلات الكيميائية الحيوية، والتي تفسر سبب حدوث بعض التفاعلات دون غيرها

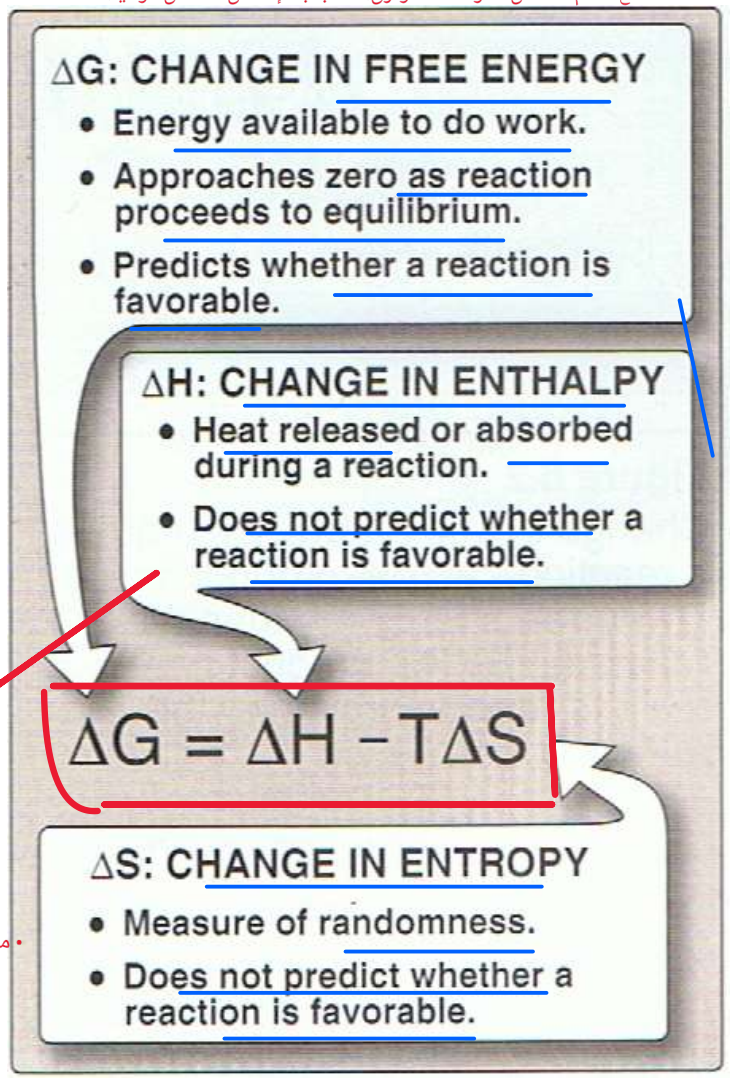
- Biological systems conform to the general laws of thermodynamics

تخضع الأنظمة البيولوجية لقوانين الديناميكا الحرارية العامة

- The free energy (G) predicts the direction in which the reaction will spontaneously proceed

تتنبأ الطاقة الحرة (G) بالاتجاه الذي سيسير فيه التفاعل تلقائيًا

: التغير في الطاقة الحرة • الطاقة المتاحة للقيام بعمل. • تقترب من الصفر مع تقدم التفاعل نحو حالة التوازن. • تتنبأ بما إذا كان التفاعل مواتيًا.




ΔH: التغير في المحتوى الحراري. الحرارة المنطلقة أو الممتصة
• لا يُنبئ ما إذا كان التفاعل مُفضلاً أم لا.أثناء التفاعل.

• مقياس للعشوائية. • لا يتنبأ بما إذا كان التفاعل مواتياً.

# Free energy change

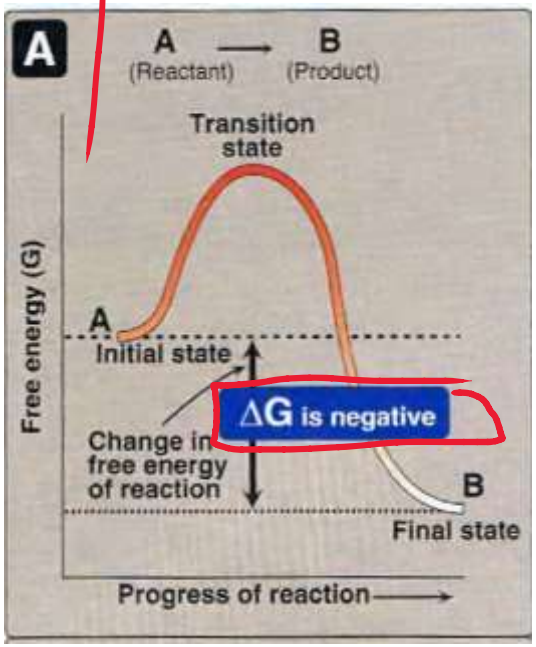
تشير إشارة ΔG إلى اتجاه التفاعل >

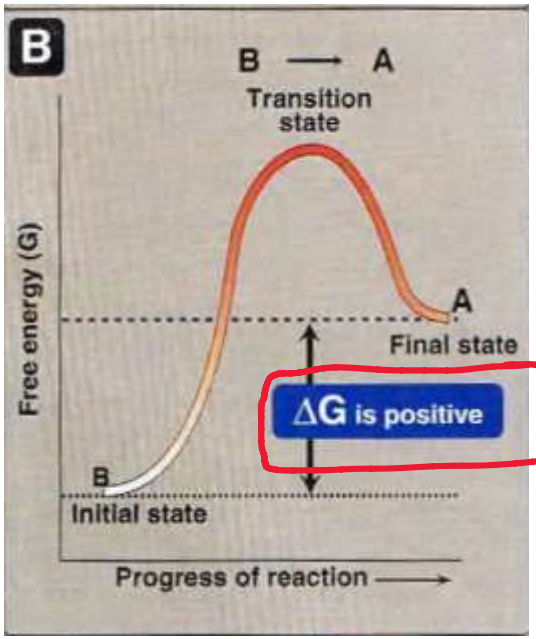
- The sign of ΔG predicts the direction of the reaction
  - -ΔG: there is a net loss of energy, the reaction goes sponatneously (Exergonic)
    needs energy
    هناك خسارة صافية في الطاقة، ويحدث التفاعل تلقائيًا (طارد للطاقة) :ΔG- <
    not spontaneously
  - + ΔG: there is a net gain of energy, reaction needs energy to preceed (energonic)
    هناك مكسب صافٍ للطاقة، يحتاج التفاعل إلى طاقة للمتابعة (ماص للطاقة) :+ ΔG
  - ΔG is zero: reactants are in equilibrium
    يساوي صفرًا: المتفاعلات في حالة توازن ΔG <
- The ΔG of the forward reaction is equal in magnitude but opposite in sign to that of the back reaction
  ΔG للتفاعل العكسي ΔG للتفاعل الأمامي يساوي في المقدار ولكنه معاكس في الإشارة لـ
- ΔG depends on the concentration of the reactants and products at constant temperature and pressure
  يعتمد على تركيز المتفاعلات والنواتج عند درجة حرارة وضغط ثابتين ΔG

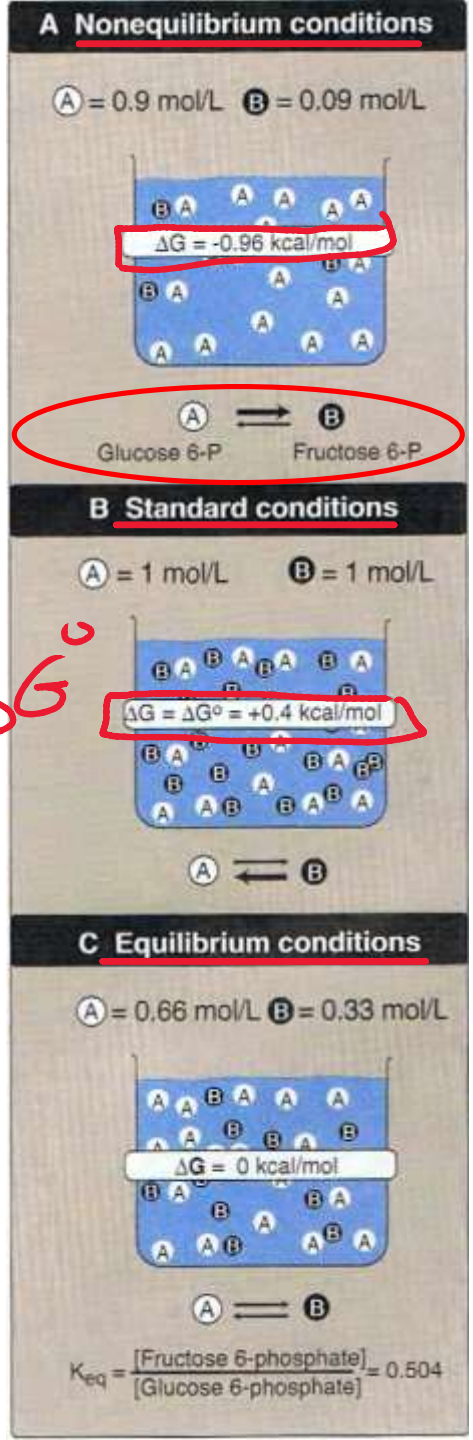
$$\Delta G = \Delta G^{o} + RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

**where**

$\Delta G^{o}$ is the standard free enrgy
T is the absolute temperature ($K^{o}$)
R the gas constant (1.987cal/mol.degree)
[A] and [B] are actual conc. of reactants and products


A
A (Reactant) → B (Product)
Transition state
Free energy (G)
A
Initial state
ΔG is negative
Change in free energy of reaction
B
Final state
Progress of reaction


B
B → A
Transition state
Free energy (G)
A
Final state
ΔG is positive
B
Initial state
Progress of reaction


A Nonequilibrium conditions
A = 0.9 mol/L B = 0.09 mol/L
ΔG = -0.96 kcal/mol
A ⇌ B
Glucose 6-P
Fructose 6-P
B Standard conditions
A = 1 mol/L B = 1 mol/L
ΔG = ΔG° = +0.4 kcal/mol
A ⇌ B
C Equilibrium conditions
A = 0.66 mol/L B = 0.33 mol/L
ΔG = 0 kcal/mol
A ⇌ B
Keq = [Fructose 6-phosphate] / [Glucose 6-phosphate] = 0.504

# Standard free energy change, $\Delta G^o$

- The energy change when the reactants and products are at concentration of 1 mol/L

> التغير في الطاقة عندما يكون تركيز المتفاعلات والنواتج 1 مول

- $\Delta G^o$ can predict the direction of the reaction only under standard conditions ($\Delta G = \Delta G^o$) but not under physiological conditions

> يمكن لـ $\Delta G°$ التنبؤ باتجاه التفاعل فقط في ظل الظروف القياسية ($\Delta G = \Delta G°$) وليس في ظل الظروف الفيزيولوجية. <

- At equilibrium Keq = [B]/[A] and $\Delta G = 0$ so:

عند الاتزان A(B = )Keq) و $\Delta G = 0$، لذا:

$$\Delta G^o = -RT \ln K_{eq}$$

This equation allows some simple predictions:

| | |
|---|---|
| If $K_{eq} = 1$, then $\Delta G^o = 0$ | A ⇌ B |
| If $K_{eq} > 1$, then $\Delta G^o < 0$ | A ⟹ B |
| If $K_{eq} < 1$, then $\Delta G^o > 0$ | A ⟸ B |

$\Delta G°$ للتفاعلات المتتالية مضافة
> $\Delta G$s للمسار مضافة

- $\Delta G^o$ of consecutive reactions are additive
- $\Delta G$s of a pathway are additive

A ⟶ B ⟶ C ⟶ D

> طالما أن مجموع $\Delta G$ لتفاعل المسار سالب، فإن التفاعل يستمر حتى لو كان $\Delta G$ للتفاعل الفردي موجبًا

- As far as the sum of $\Delta G$s of the pathway reaction is negative, reaction proceeds even if the $\Delta G$ of the individual reaction is positive

# ATP as energy carrier

إذا كان للتفاعل أو العملية ΔG° (كحركة أيونات ضد تدرج التركيز عبر غشاء الخلية)، فيمكن ربطها بالتحلل المائي التلقائي لـ ATP إلى ADP و Pi

- If the reaction or process has +ΔG (as movement of ions against concentration gradient across cell membrane), it can be coupled with the spontaneous hydrolysis of ATP to ADP and Pi

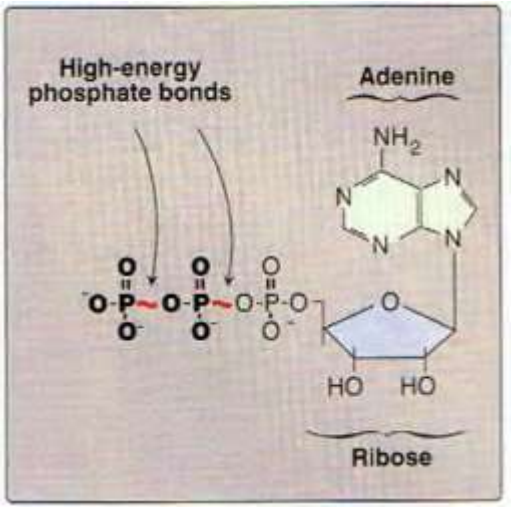
1. Reactions are coupled through common intermediate
2. A + B ⟶ C + D

يتم ربط التفاعلات من خلال وسيط مشترك A+ B → C+D

الطاقة التي تحملها ATP (مركب فوسفات عالي الطاقة)

3. Energy carried by ATP (high energy phosphate compound)

ATP ⟶ ADP + Pi ⟶ AMP + Pi




ΔG° for each hydrolysis = -7300 cal/mol

لكل تحلل مائي = -7300 كالوري/مول ΔG°

# Electron transport chain

> في استقلاب الجلوكوز إلى ثاني أكسيد الكربون والماء، تتبرع العديد من الوسائط الأيضية بالإلكترونات إلى مرافقات إنزيمية محددة (NAD وFAD) لتكوين مرافقات إنزيمية مختزلة غنية بالطاقة NADH وFADH،

- In the metabolism of glucose to $CO_2$ and water, many metabolic intermediates donate electrons to specific coenzymes ($NAD^+$ and FAD) to form energy rich reduced coenzymes NADH and $FADH_2$

NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide

FAD: Flavin adenine dinucleotide

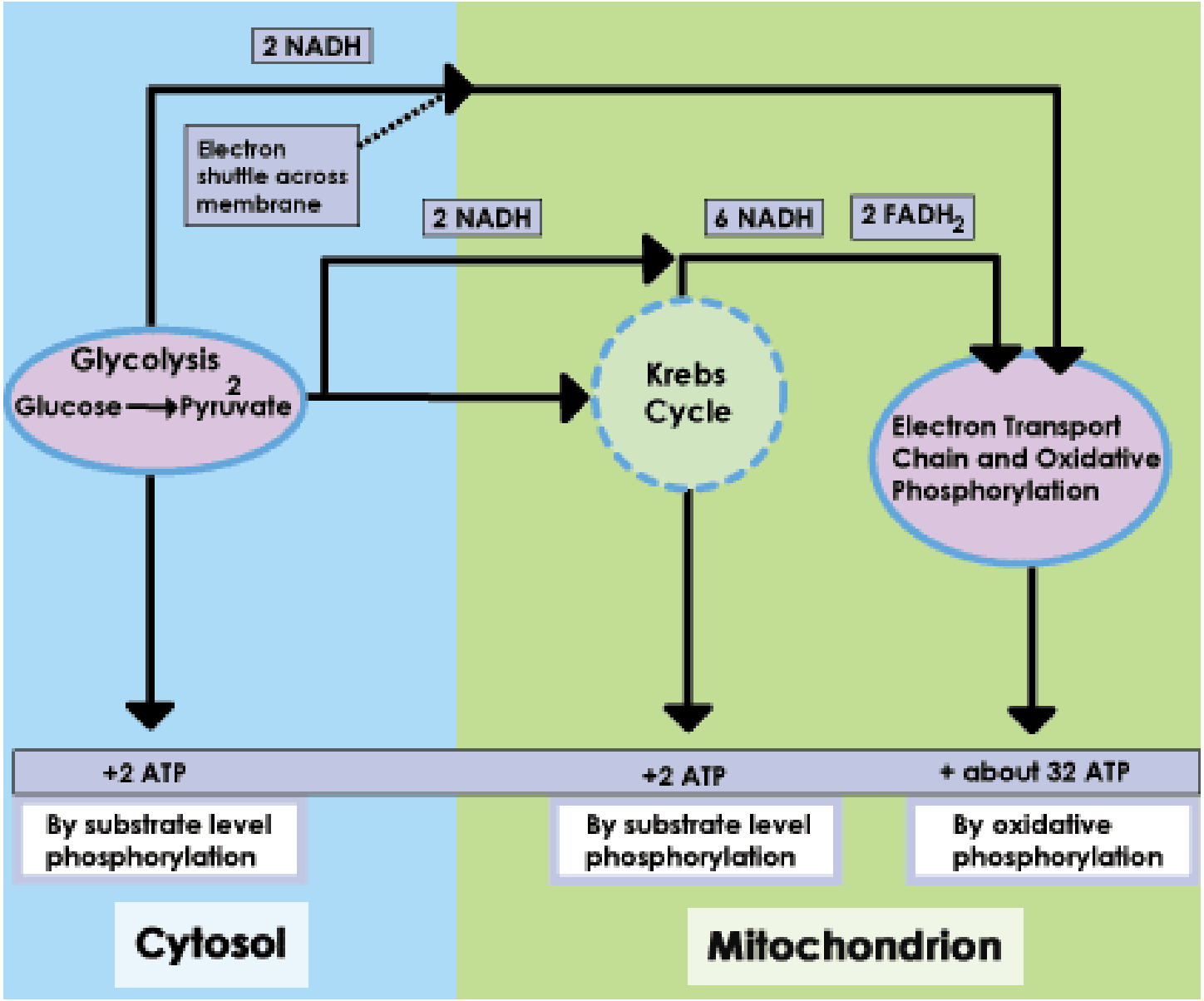
NAD: نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد
FAD: فلافين أدينين ثنائي النوكليوتيد

- The reduced form (NADH and $FADH_2$) donate a pair of electrons to special set of electron carriers (Electron transfer chain)

الشكل المختزل (NADH وFADH) يتبرع بزوج من الإلكترونات لمجموعة خاصة من نواقل الإلكترون (سلسلة نقل الإلكترون)

- The flow of electrons leads to the loss of of free energy which can be captured and stored by the production of ATP from ADP and Pi (oxidative phosphorylation)

> يؤدي تدفق الإلكترونات إلى فقدان الطاقة الحرة التي يمكن التقاطها وتخزينها عن طريق إنتاج ATP من ADP و Pi (الفسفرة التأكسدية)


2 NADH
Electron shuttle across membrane
2 NADH
6 NADH
2 FADH2
Glycolysis
Glucose
2 Pyruvate
Krebs Cycle
Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation
+2 ATP
+2 ATP
+ about 32 ATP
By substrate level phosphorylation
By substrate level phosphorylation
By oxidative phosphorylation
Cytosol
Mitochondrion

# Oxidative phosphorylation occurs in mitochondrion

- The outer membrane is permeable for most of substances

الغشاء الخارجي منفذ لمعظم المواد

- Oxidative phosphorylation occurs in the inner membrane of mitochondrion

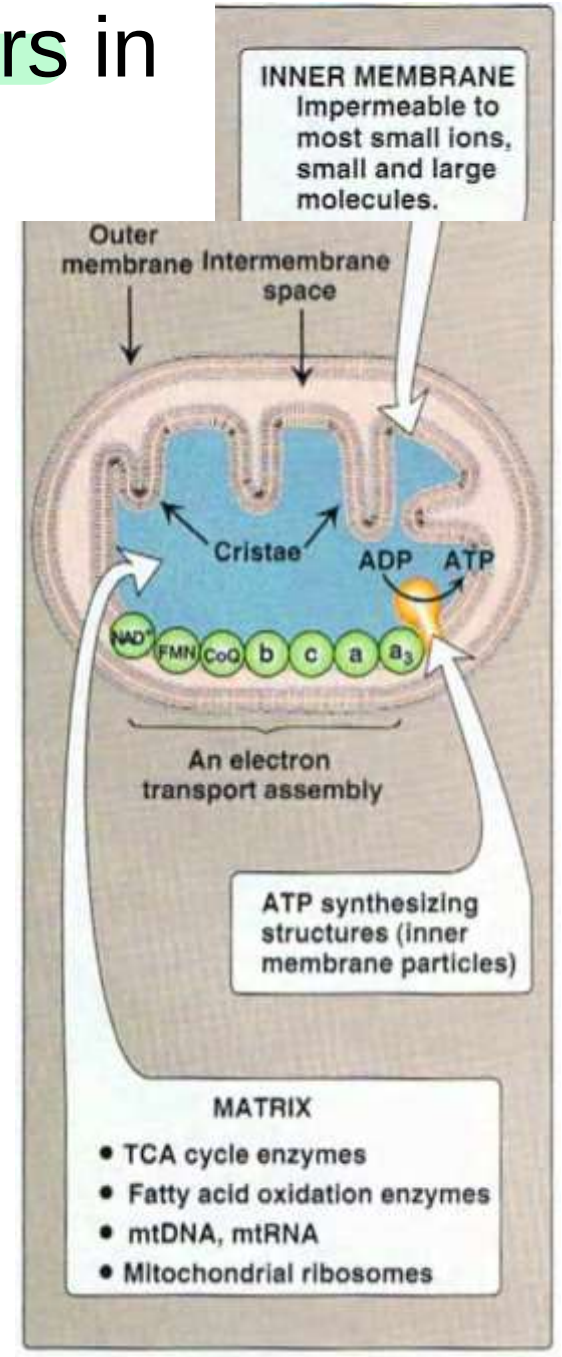
تتم عملية الفسفرة التأكسدية في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا

- ATP synthesizing structures are present at the end of the $e^-$ transport assembly

توجد هياكل تُنتج ATP في نهاية مجمع نقل الإلكترون

- Different enzymes for TCA cycle, fatty acid oxidation, mtDNA, mtRNA and ribosomes are present in the matrix.

توجد إنزيمات مختلفة للدورة التحليلية الثلاثية (TCA)، وoxidation of fatty acids، وmtDNA، وmtRNA والريبوسومات في المصفوفة.



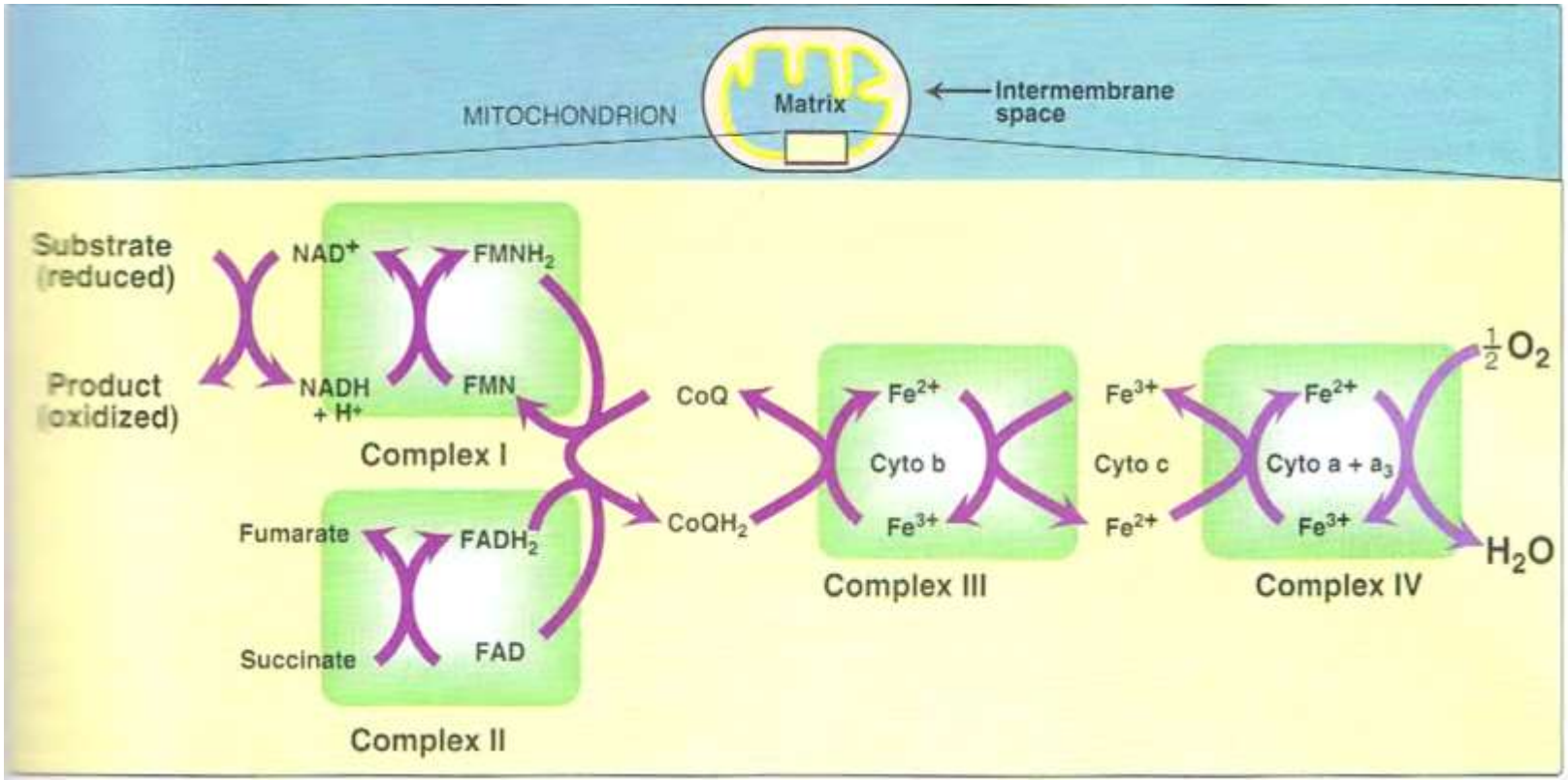
# Organization of the chain

- Present in the inner mitochondrial membrane

موجود في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا

- Consist of 5 separate enzyme complexes until $e^-$ combine with $O_2$ to form water (Respiratory Chain)

يتكون من 5 مركبات إنزيمية منفصلة حتى يتحد مع O، لتكوين الماء (سلسلة التنفس)



# Reactions of the electron transport chain

جميع مكونات هذه السلسلة بروتينات باستثناء الإنزيم المساعد Q.
بعضها يحتوي على معادن (حديد ونحاس) للعمل

- All components of this chain are proteins except coenzyme Q
- Some of them contain metals (iron and copper) to function

1. Formation of NADH: needs dehydrogenase which transfers $2e^-$ and one proton to form NADH + $H^+$

تكوين NADH: يحتاج إلى نازعة هيدروجين تنقل إلكترونين وبروتونًا واحدًا لتكوين NADH +H*

2. NADH dehydrogenase: NADH + $H^+$ is complexed with NADH dehydrogenase which has tightly bound flavin mononucleotide (FMN) which accept $2e^-$ and 2 $H^+$ to become $FMNH_2$
   NADH dehydrogenase has iron-sulfur center necessary for the transfer of $H^+$ to coenzyme Q
3. Coenzyme Q: is quinone derivative which can accept hydrogen atoms from FMNH2 and from FADH2.

الإنزيم المساعد Q: هو مشتق كينوني يمكنه استقبال ذرات الهيدروجين من FMNH2 ومن FADH2.

2.إنزيم نازع هيدروجين NADH: يرتبط NADH + H* بإنزيم نازع هيدروجين NADH المرتبط بإحكام بجزيء فلافين أحادي النوكليوتيد (FMN) الذي يستقبل إلكترونين وذرتي هيدروجين ليتحول إلى FMNH، إن إنزيم ديهدروجيناز الناده يحتوي على مركز يحتوي على حديد وكبريت ضروري لنقل أيونات الهيدروجين إلى كوفاكتور Q

# Reactions of the electron transport chain

4. Cytochromes: the rest of electron transfer chain are cytochromes with heme group (iron)

4. السيتوكرومات: بقية سلسلة نقل الإلكترون هي سيتوكرومات تحتوي على مجموعة هيم (حديد)

5. السيتوكروم a + a3 (أكسيداز السيتوكروم)

5. Cytochrome a + a3 (cytochrome oxidase)

- هو ناقل إلكترون حيث يحتوي حديد الهيم على ربيطة حرة يمكنها التفاعل مباشرة مع الأكسجين الجزيئي، لإنتاج الماء

- is electron carrier in which the heme iron has a free ligand that can react directly with molecular $O_2$ to produce water

- contain bound Cu atoms required for complex reaction to occur

تحتوي على ذرات نحاس مرتبطة ضرورية لحدوث التفاعل المعقد

6. Site specific inhibitor:

Some compounds prevent passage of $e^-$ by binding one of the components of the chain which blocks oxidation/reduction and inhibit ATP synthesis

تمنع بعض المركبات مرور الإلكترون عن طريق ربط أحد مكونات السلسلة مما يمنع الأكسدة/الاختزال ويمنع تخليق ATP

# Release of free energy

- Free energy is released as electrons are transferred along the electron transport chain from an electron donor (reducing agent or reductant) to an electron acceptor (oxidizing agent or oxidant)

تُطلق الطاقة الحرة عند انتقال الإلكترونات على طول سلسلة نقل الإلكترون من مانح الإلكترون (عامل مختزل) إلى مستقبل الإلكترون (عامل مؤكسد)

- The electrons can be transferred in different forms, for example, as hydride ions, as hydrogen atoms, or as electrons

يمكن نقل الإلكترونات بأشكال مختلفة، على سبيل المثال، كأيونات هيدريد، أو ذرات هيدروجين، أو إلكترونات

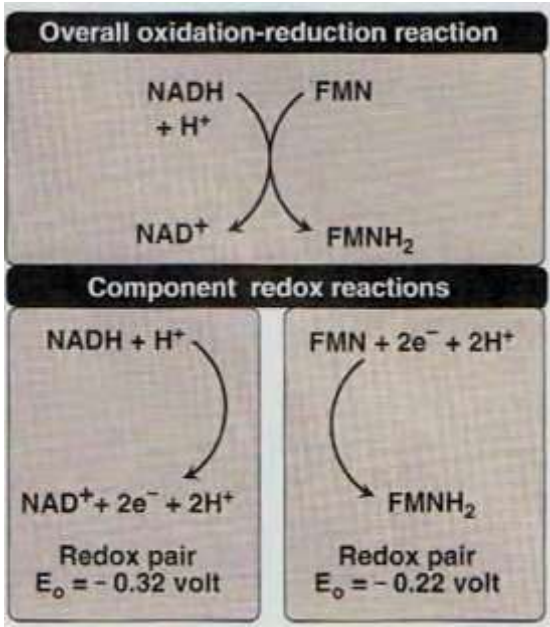
- Oxidation of one compound is always accompanied by reduction of a second substance.

إن أكسدة مركب ما تُصاحَب دائمًا بتخفيض مادة ثانية.

- Redox pairs differ in their tendency to lose electrons, which is a characteristic of a particular redox pair, quantitatively specified by a constant, $E_0$ (the standard reduction potential) in volts

تختلف أزواج الأكسدة والاختزال في ميلها لفقدان الإلكترونات، وهو خاصية معينة لأزواج الأكسدة والاختزال، وتُحدد كمياً بواسطة ثابت E (الجهد الكهربائي القياسي) بالفولت.

| Redox pair | $E_o$ |
|---|---|
| $NAD^+/NADH$ | -0.32 |
| $FMN/FMNH_2$ | -0.22 |
| Pyruvate/lactate | -0.19 |
| Cytochrome c $Fe^{3+}/Fe^{2+}$ | +0.07 |
| $1/2\ O_2/H_2O$ | +0.82 |



# Standard reduction potential ($E_0$)

يمكن سرد جهود الاختزال القياسية لأزواج الأكسدة والاختزال المختلفة لتتراوح من E الأكثر سلبية إلى E الأكثر إيجابية.

- The standard reduction potentials of various redox pairs can be listed to range from the most negative $E_o$ to the most positive.

- The more negative the standard reduction potential of a redox pair, the greater the tendency of the reductant member of that pair to lose electrons.

كلما كان جهد الاختزال القياسي لزوج الأكسدة والاختزال أكثر سلبية، زادت ميل العضو المختزل في ذلك الزوج إلى فقدان الإلكترونات.

- The more positive the $E_o$, the greater the tendency of the oxidant member of that pair to accept electrons.

كلما كان E أكثر إيجابية، زادت ميل العضو المؤكسد في ذلك الزوج إلى قبول الإلكترونات.

- So electrons flow from the pair with the more negative $E_o$ to that with the more positive $E_o$.

> لذلك تتدفق الإلكترونات من الزوج ذي قيمة E الأكثر سلبية إلى الزوج ذي قيمة Eo الأكثر إيجابية

# NADH and FADH2

- Oxidation of one mole of NADH results in free energy sufficient to produce 3 ATP

ينتج عن أكسدة مول واحد من NADH طاقة حرة كافية لإنتاج 3 ATP

- Oxidation of one mole of FADH2 and FMN results in free energy sufficient to synthesize 2 ATP

ينتج عن أكسدة مول واحد من FADH2 وFMN طاقة حرة كافية لتخليق 2 ATP

# ATP synthase (ATPase)

- The enzyme complex ATP synthase synthesizes ATP, using the energy of the proton gradient generated by the electron transport chain.

> يقوم مركب إنزيم ATP synthase بتخليق ATP، باستخدام طاقة تدرج البروتونات الناتج عن سلسلة نقل الإلكترون.

- The chemiosmotic hypothesis proposes that after protons have been transferred to the cytosolic side of the inner mitochondrial membrane. they reenter the mitochondrial matrix by passing through a channel in the ATP synthase complex, resulting in the synthesis of ATP from ADP + Pi and, at the same time, dissipating the pH and electrical gradients.

تقترح فرضية التناضح الكيميائي أنه بعد نقل البروتونات إلى الجانب السيتوبلازمي من الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، فإنها تعود إلى مصفوفة الميتوكوندريا بالمرور عبر قناة في مركب ATP سينثاز، مما يؤدي إلى تخليق ATP من ADP + Pi، وفي الوقت نفسه، تبديد تدرجات الأس الهيدروجيني والكهربائية.

- Oligomycin binds to the stalk of ATP synthase, closing the H channel, and preventing reentry of protons into the mitochondrial matrix leading to stop in electron transport

يرتبط الليغوميسين بساق إنزيم ATP synthase، ويغلق قناة H، ويمنع إعادة دخول البروتونات إلى مصفوفة الميتوكوندريا مما يؤدي إلى توقف نقل الإلكترون

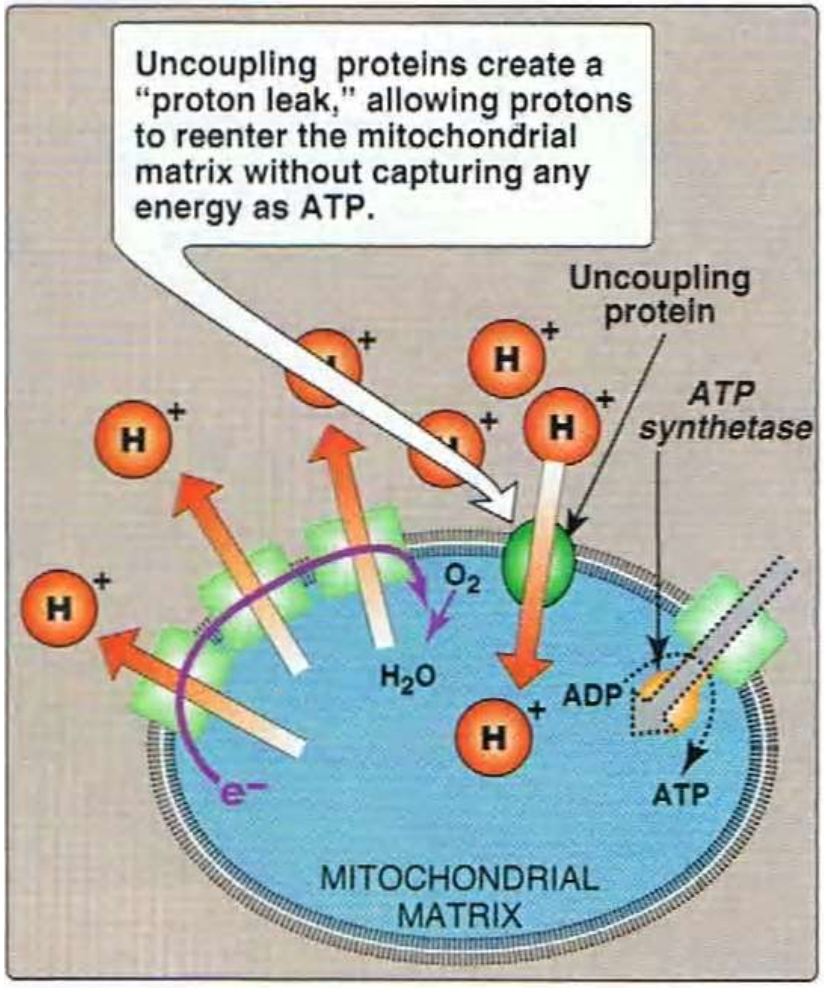
- Electron transport and phosphorylation are tightly coupled processes and inhibition of phosphorylation inhibits oxidation.

يُعد نقل الإلكترون والفسفرة عمليتين مرتبطتين ارتباطًا وثيقًا، ويؤدي تثبيط الفسفرة إلى تثبيط الأكسدة.

# Uncouplers of oxidative phosphorylation

> هي مواد تثبط الفسفرة التأكسدية بواسطة سلسلة نقل الإلكترون.

- Are substance that inhibit the oxidative phosphorylation by ETC.
- They dissociate oxidation from phosphorylation
> تفصل الأكسدة عن الفسفرة
- The oxidation of hydrogen with $O_2$ to form water proceed while there is no conversion of ADP to ATP
- The free energy librated during reaction is librated as heat leading to increase in body temperature.
- Billirubin, high Ca level, hyperthyroidism, toxins from bacteria, some drugs (warfarin, aspirin) and 2,4-dinitrophenol.




تحدث أكسدة الهيدروجين بالأكسجين لتكوين الماء دون تحويل ADP إلى ATP.
تنطلق الطاقة الحرة أثناء التفاعل على شكل حرارة مما يؤدي إلى ارتفاع درجة حرارة الجسم.
البيليروبين، ارتفاع مستوى الكالسيوم، فرط نشاط الغدة الدرقية، سموم البكتيريا، بعض الأدوية (الوارفارين، الأسبرين) و2،4-ثنائي نيتروفينول.

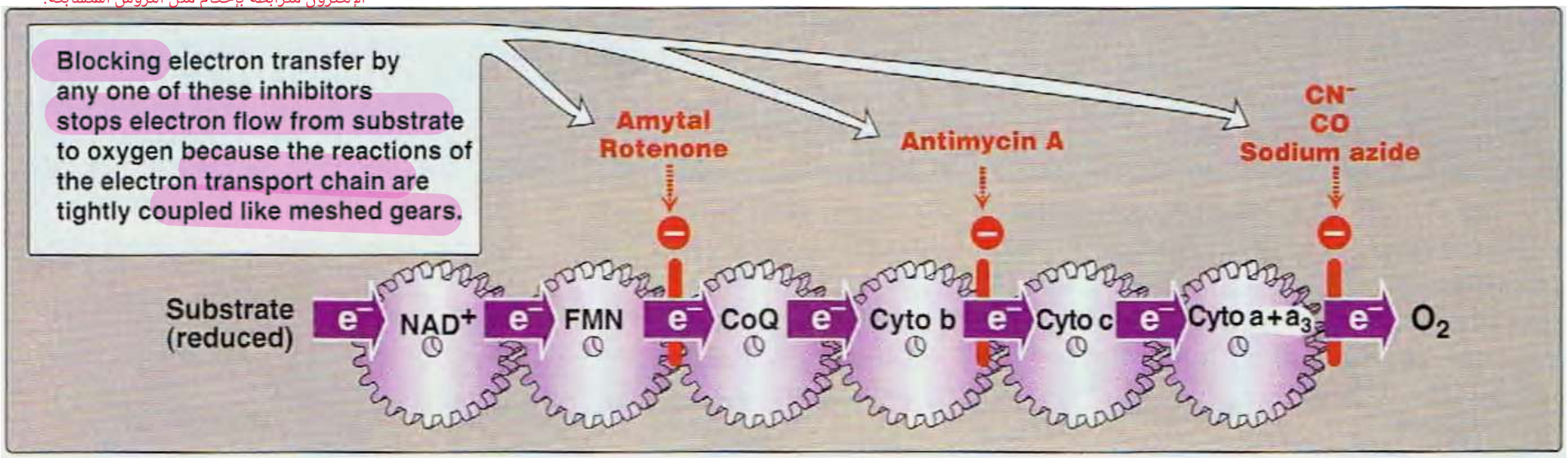
الأدوية التي تثبط سلسلة نقل الإلكترون

# Drugs that inhibit ETC

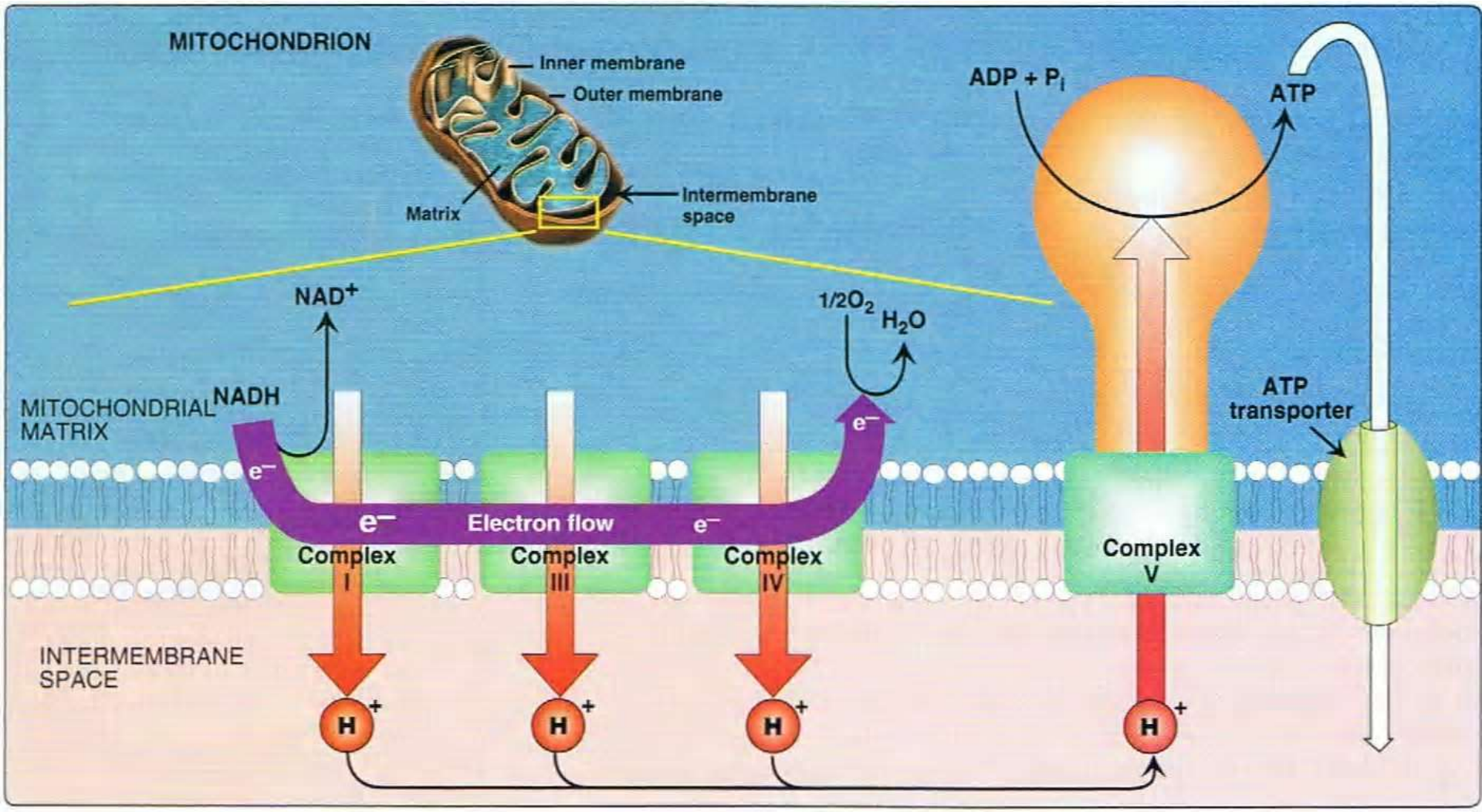
- CO, CN-, sodium azide inhibit the cytochrome oxidase which is fatal
- Rotenone used insecticide
- Amytal as hypnotic
- Antimycin A as antibiotic

أزيد الصوديوم تثبط سيتوكروم أوكسيداز وهو قاتل ،CN- ،CO >
أنتيمايسين أ كمضاد حيوي <
الروتينون يستخدم كمبيد حشري >
الأميتال كمنوم <

يؤدي منع نقل الإلكترون بواسطة أي من هذه المثبطات إلى إيقاف تدفق الإلكترون من الركيزة إلى الأكسجين لأن تفاعلات سلسلة نقل الإلكترون مترابطة بإحكام مثل التروس المتشابكة.



# Summary


MITOCHONDRION
Inner membrane
Outer membrane
Matrix
Intermembrane space
ADP + $P_i$
ATP
$NAD^+$
NADH
$1/2O_2$
$H_2O$
MITOCHONDRIAL MATRIX
ATP transporter
$e^-$
Electron flow
Complex I
Complex III
Complex IV
Complex V
INTERMEMBRANE SPACE
$H^+$