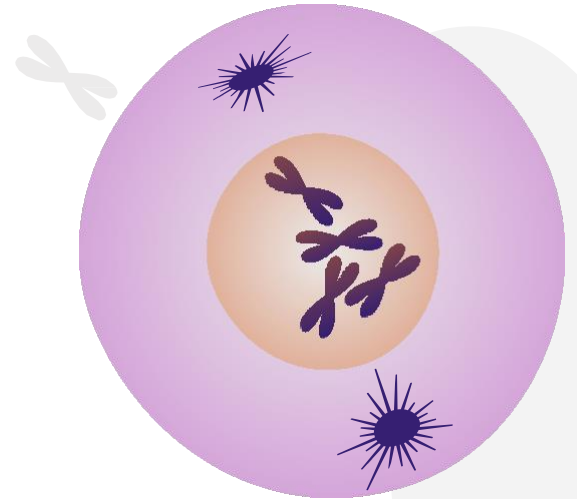


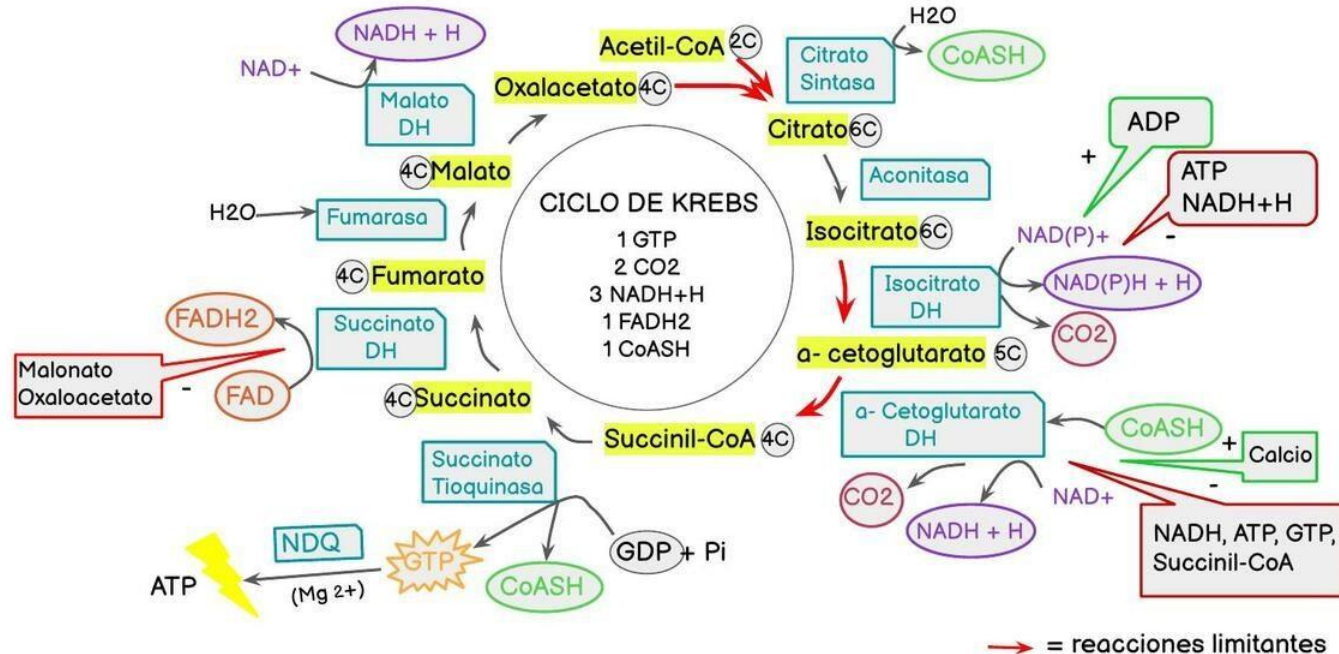
Ciclo de Krebs, cadena respiratoria y transportadores electrónicos y sistema de lanzadera.



ÍNDICE

1. CICLO DE KREBS. REGULACIÓN DEL CICLO DE KREBS.
 1. HISTORIA Y DESCUBRIDOR
 2. ASPECTOS GENERALES
 3. REACCIONES DEL CICLO DE KREBS
 4. REGULACIÓN DEL CICLO DE KREBS
2. CADENA RESPIRATORIA Y TRANSPORTADORES ELECTRÓNICOS. FOSFORILACIÓN OXIDATIVA. RADICALES LIBRE Y ANTIOXIDANTES.
 1. INTRODUCCIÓN
 2. CADENA RESPIRATORIA Y TRANSPORTADORES ELECTRÓNICOS
 3. FOSFORILACIÓN OXIDATIVA
3. TRANSPORTE DE METABOLITOS A TRAVÉS DE LA MITOCONDRIA: SISTEMA DE LANZADERA. BALANCE GLOBAL DE LA DEGRADACIÓN COMPLETA DE LA GLUCOSA
 1. INTRODUCCIÓN
 2. LANZADERA GLICEROL-3-FOSFATO
 3. LANZADERA MALATO-ASPARTATO
 4. BALANCE GLOBAL DE LA DEGRADACIÓN DE LA GLUCOSA

Ciclo de Krebs y su Regulación

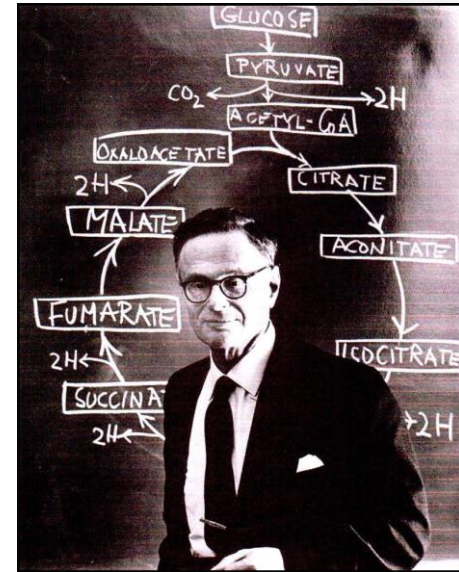


Historia y descubridor.

El Ciclo de Krebs fue descubierto en 1937 por el bioquímico alemán Hans Adolf Krebs mientras trabajaba en la Universidad de Sheffield, Inglaterra. Krebs, que había emigrado debido a la persecución en la Alemania nazi.

Identificó la secuencia de reacciones bioquímicas esenciales para la producción de energía en las células.

Por su descubrimiento y contribuciones al estudio del metabolismo, fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1953.

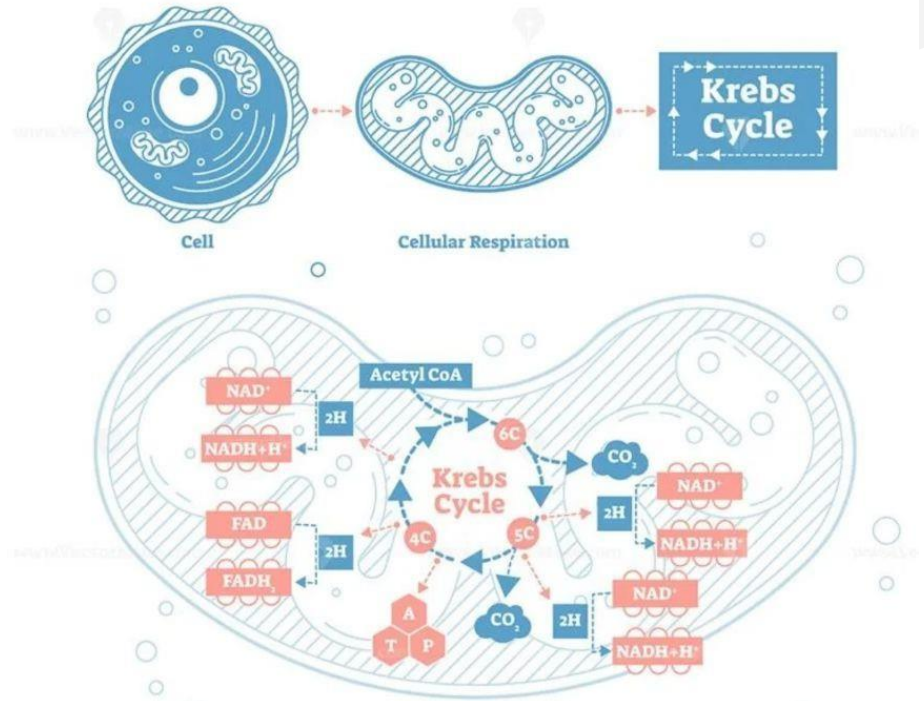


Aspectos generales.

1. Localización: Tiene lugar en la matriz mitocondrial de las células eucariotas y en el citoplasma de las bacterias.



2. Función: Es una ruta metabólica clave en la respiración celular aerobia, cuyo propósito principal es oxidar el acetil-CoA para generar energía.

3. Actúa: El ciclo de Krebs actúa de manera **anfibia**, integrando **funciones catabólicas y anabólicas** para satisfacer las necesidades energéticas y biosintéticas de la célula.





Vías CATABÓLICAS del Ciclo de Krebs.

- **Oxidación de Acetil-CoA:** El ciclo degrada el acetil-CoA proveniente del catabolismo de carbohidratos (glucosa), lípidos (ácidos grasos) y proteínas (aminoácidos).
 - **Producción de Energía:** Durante el ciclo se generan NADH y FADH₂, que transportan electrones a la cadena de transporte de electrones, produciendo ATP.
 - **Liberación de CO₂:** Se eliminan dos moléculas de dióxido de carbono (CO₂) por cada vuelta del ciclo.
- 
- 

Vías ANABÓLICAS del Ciclo de Krebs.

- **Síntesis de Aminoácidos:** Intermediarios como el α cetoglutarato y el oxalacetato sirven como precursores para la síntesis de aminoácidos (glutamato, aspartato, etc.).
- **Formación de Glucosa:** El oxalacetato puede salir del ciclo y participar en la gluconeogénesis (formación de glucosa).
- **Síntesis de Ácidos Grasos y Colesterol:** El citrato puede ser transportado al citosol y actuar como precursor en la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol.
- **Porfirinas y Hemo:** El succinil-CoA es esencial para la síntesis de porfirinas y el grupo hemo, necesario para la hemoglobina y otras proteínas.



Reacciones del Ciclo de Krebs.

1.- Condensación de acetyl CoA (2C) a oxalacetato (4C).

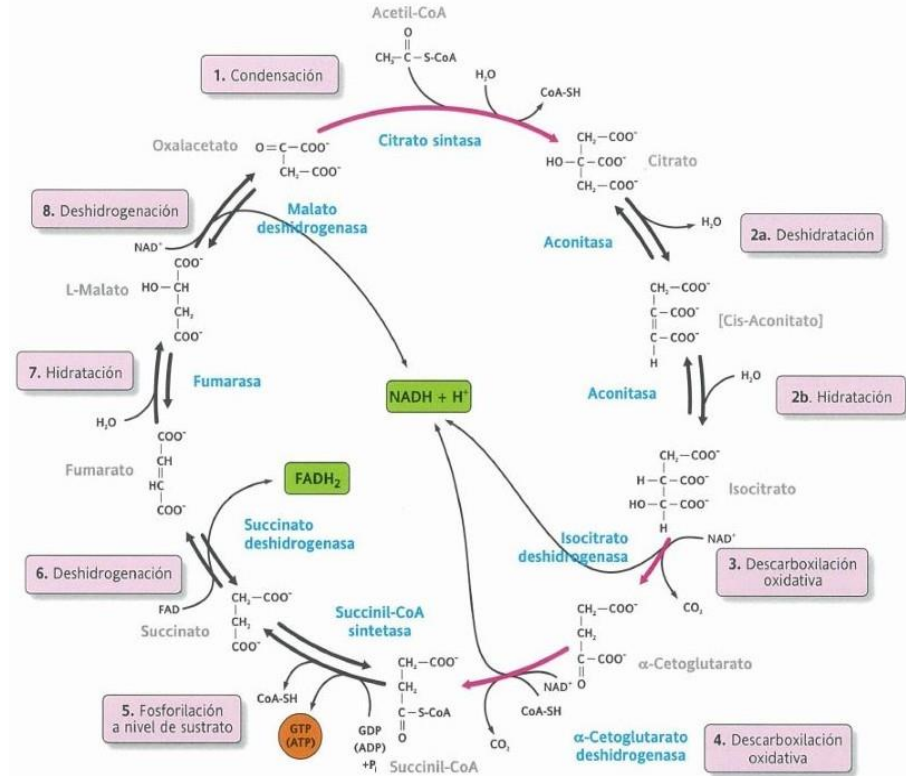
En esta reacción, una molécula de acetyl CoA se combina con oxalacetato, catalizada por la citrato sintasa, formando citrato y liberando coenzima A. Esta es la primera etapa del ciclo, crucial para iniciar el proceso catabólico.

2.- Transformación del citrato a isocitrato

El citrato se convierte en isocitrato en una reacción batenaria que implica una deshidratación seguida de una hidratación. Esta transformación, catalizada por la aconitasa, es esencial para preparar el citrato para la posterior descarboxilación.

3.- Descarboxilación de isocitrato

El isocitrato sufre una descarboxilación oxidativa, convirtiéndose en α -cetoglutarato y liberando CO_2 . Esta reacción es catalizada por la isocitrato deshidrogenasa, y se reduce NAD^+ a NADH , crucial para la producción de energía.



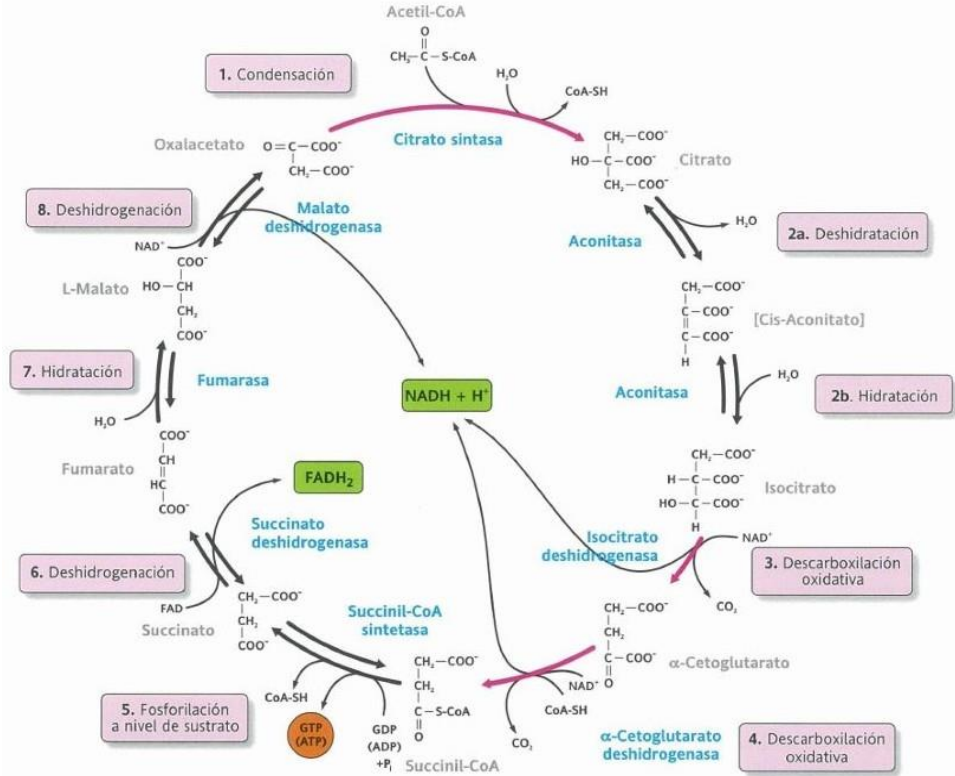
Reacciones del Ciclo de Krebs.

4.- Conversión de α -cetoglutarato(5C) a succinil CoA (4C)

La conversión de α -cetoglutarato a succinil CoA es la segunda descarboxilación oxidativa del ciclo. Catalizada por el complejo multienzimático α -cetoglutarato deshidrogenasa, genera NADH y CO_2 , conectando reacciones de oxidación y liberación de energía.

5.- Fosforilación a nivel de sustrato

En esta reacción, se acopla la ruptura del enlace de alta energía del succinil CoA a la síntesis de GTP. Este proceso es catalizado por la succinil CoA sintetasa y es un ejemplo de fosforilación a nivel de sustrato, produciendo energía química utilizable.



Reacciones del Ciclo de Krebs

6.- Oxidación del succinato a fumarato

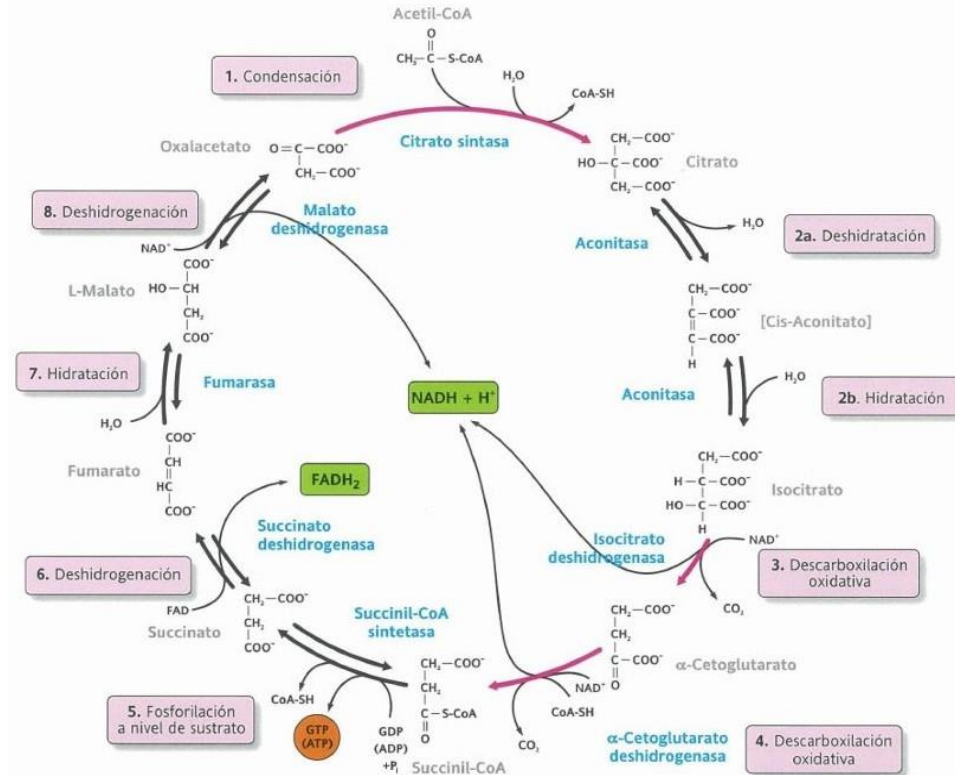
La deshidrogenación del succinato a fumarato es una reacción en la que el succinato pierde hidrógenos (es oxidado) y se convierte en fumarato, con la ayuda de la enzima succinato deshidrogenasa. Durante este proceso, el FAD se reduce a FADH₂

7.- Hidratación y transformación del fumarato a L-malato

El fumarato se hidrata (se le agrega agua) para convertirse en L-malato, con la ayuda de la enzima fumarasa. Este proceso implica la adición de un grupo -OH en una posición específica, transformando el doble enlace del fumarato en un enlace simple.

8.- Oxidación del L-malato a oxalacetato

El L-malato se oxida a oxalacetato por la acción de la enzima malato deshidrogenasa. En este proceso, el L-malato pierde electrones y protones, y el NAD⁺ se reduce a NADH.



Reacciones del Ciclo de krebs

Balance final:

Acetil-CoA(2C)+Oxalacetato(4C)+3NAD+FAD +GDP/ADP+Pi+H₂O→

Oxalacetato(4C)+2CO₂+3NADH+FADH₂+GTP/ATP+CoA-SH

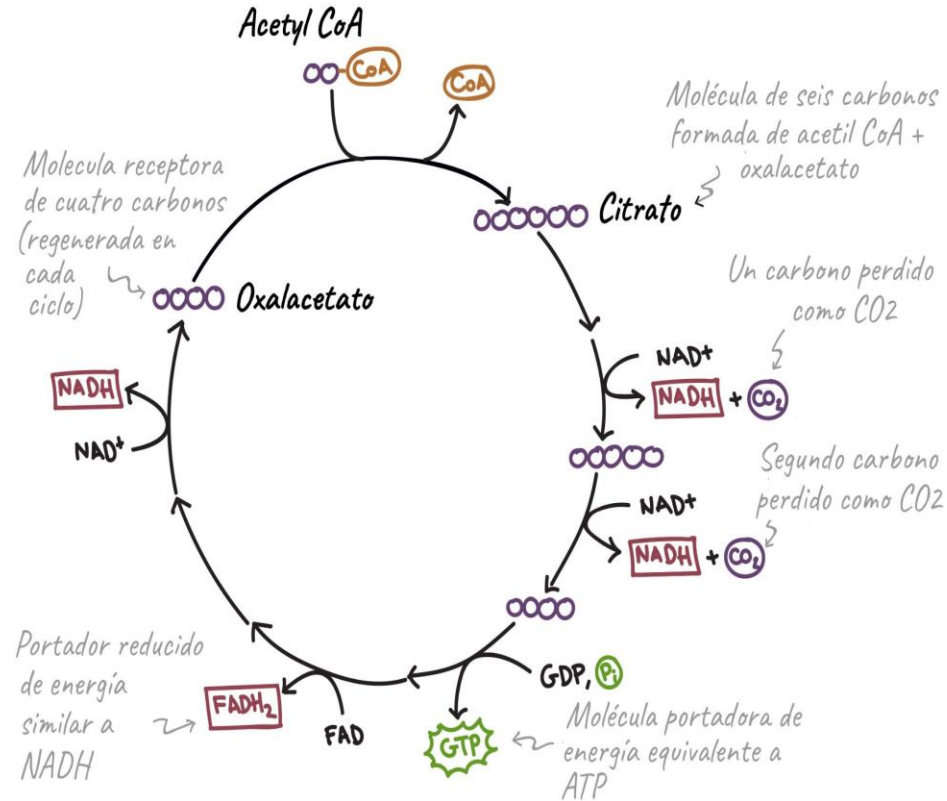
Regulación del Ciclo de krebs

- Disponibilidad de sustrato:

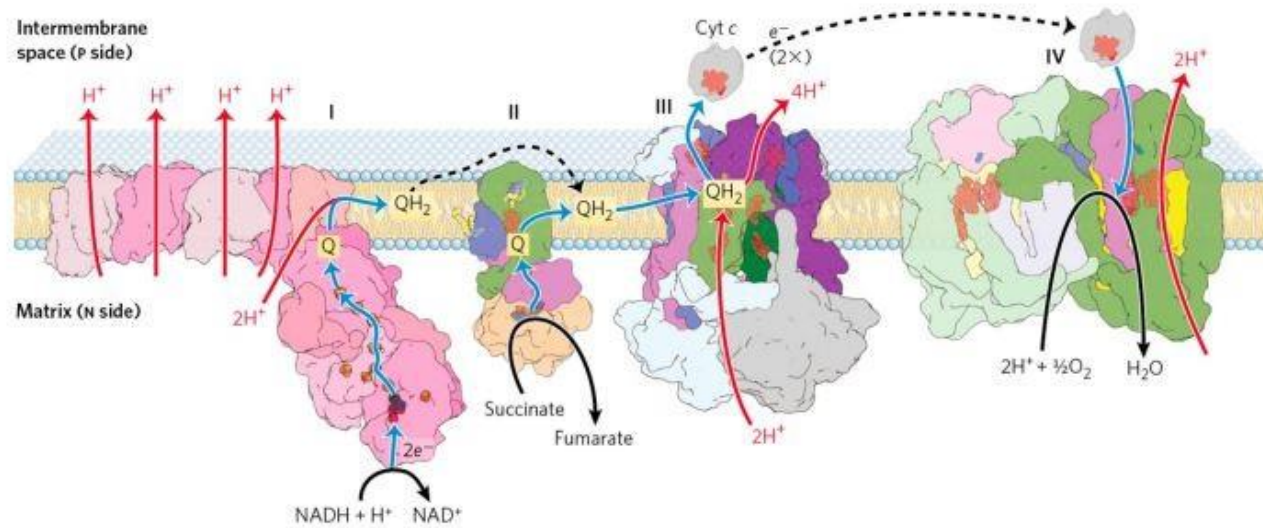
El aumento en la disponibilidad de acetil CoA y oxalacetato estimula la síntesis de citrato, activando así el ciclo de Krebs. Esta regulación asegura que el ciclo funcione eficientemente cuando hay suficientes sustratos disponibles para el metabolismo.

- Modulación alostérica de enzimas clave

Las enzimas del ciclo de Krebs, como la citrato sintasa y la isocitrato deshidrogenasa, son reguladas por moléculas como el ATP y el NADH. Estas moléculas actúan como señales que afectan la actividad de las enzimas. Cuando el cuerpo tiene mucha energía (es decir, cuando hay mucho ATP o NADH), estas moléculas inhiben las enzimas, ralentizando el ciclo de Krebs. Esto evita que se produzca más energía de la necesaria. Por el contrario, cuando se necesita más energía, estas moléculas no inhiben tanto las enzimas, lo que permite que el ciclo siga funcionando para generar más ATP.

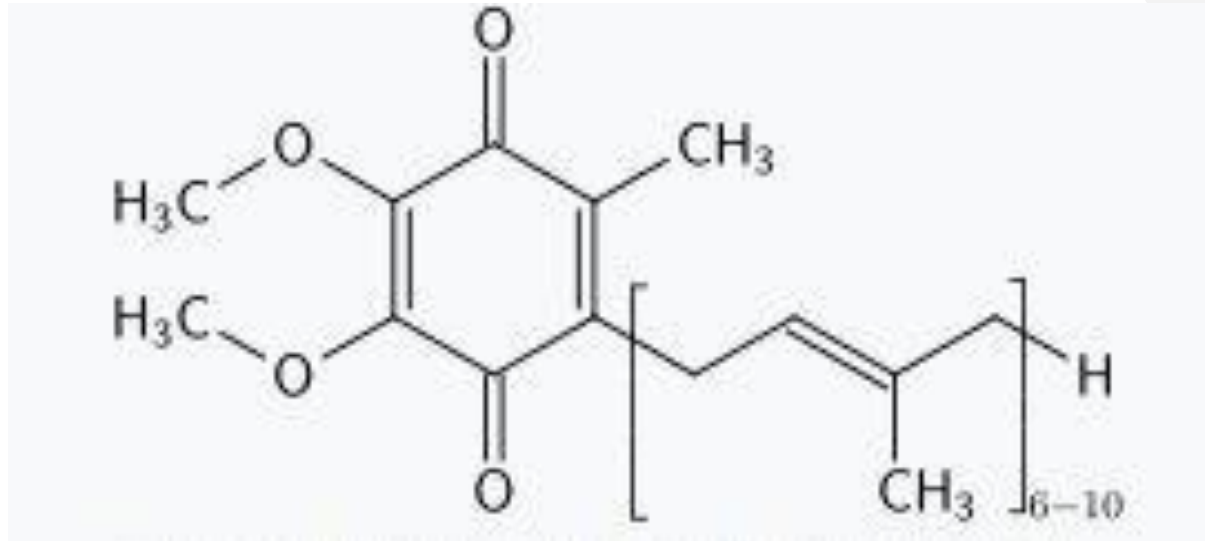


Cadena respiratoria y transportadores electrónicos. Fosforilación oxidativa. Radicales libre y antioxidantes.



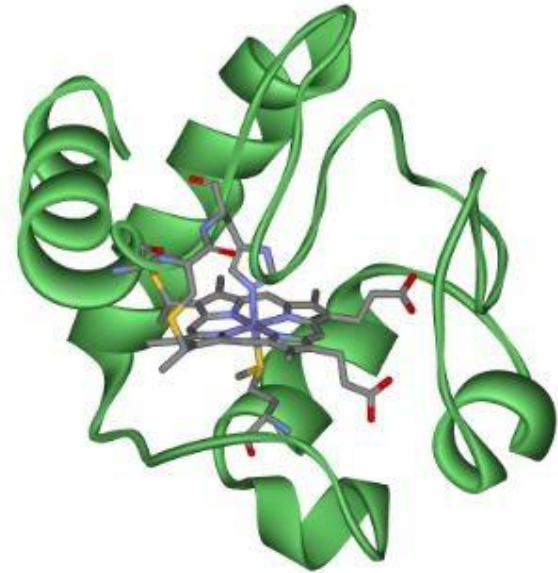
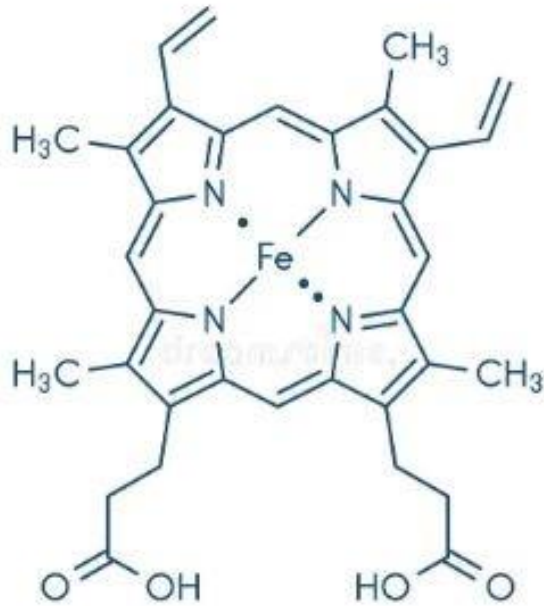
Tres tipos de moléculas capaces de transferir electrones:

- **Ubiquinona (CoQ) o coenzima Q:** Una molécula liposoluble que transporta electrones entre los complejos proteicos.

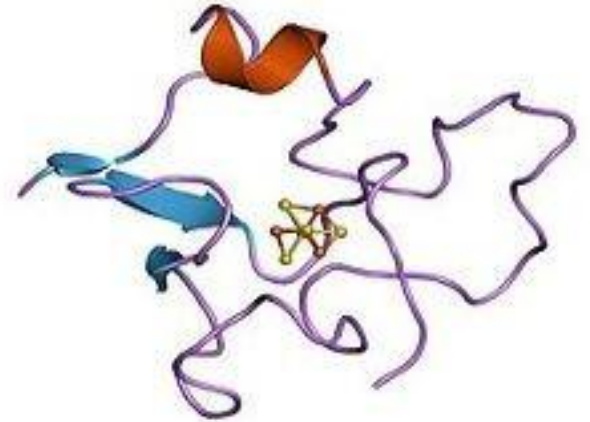
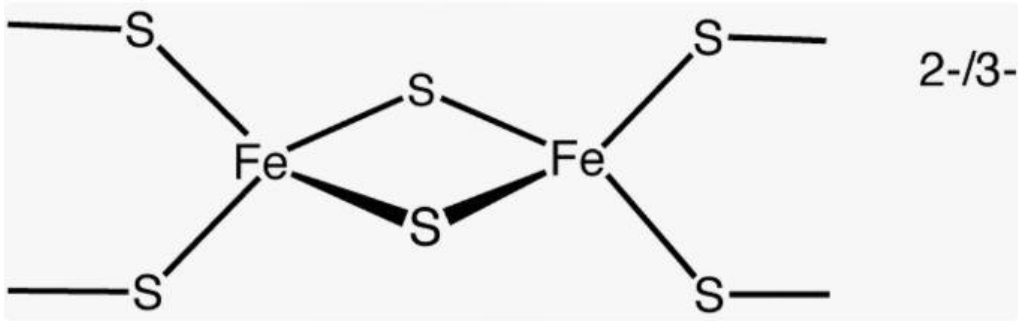


Estructura química de la ubiquinona

- **Citocromos:** Proteínas que contienen un grupo hemo, similar al de la hemoglobina, y que pueden aceptar y donar electrones.



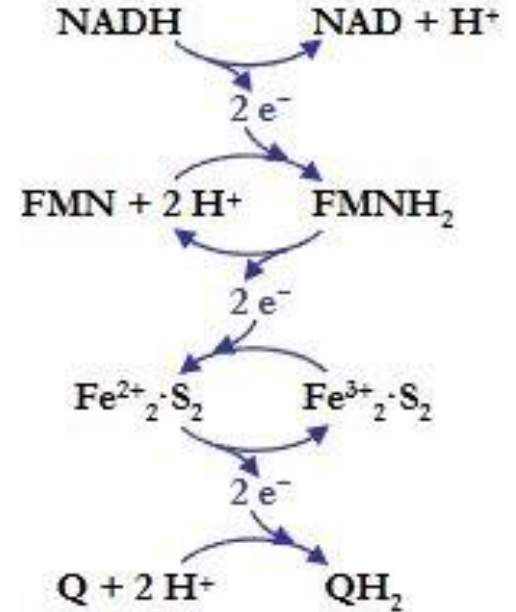
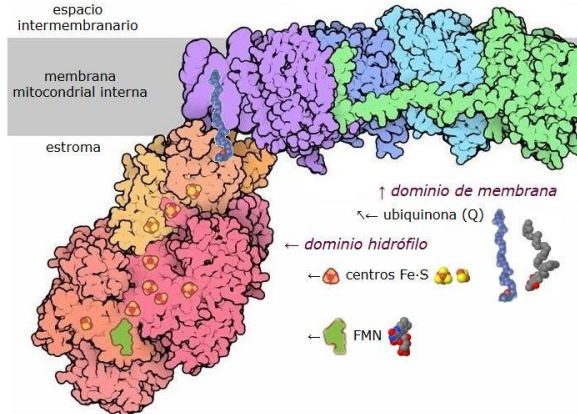
- **Proteínas con agrupaciones sulfo-férricas:** proteínas que se caracterizan por la presencia de centros hierro-azufre, que contienen varios grupos sulfuro unidos a entre dos y cuatro átomos de hierro en estados de oxidación variables.



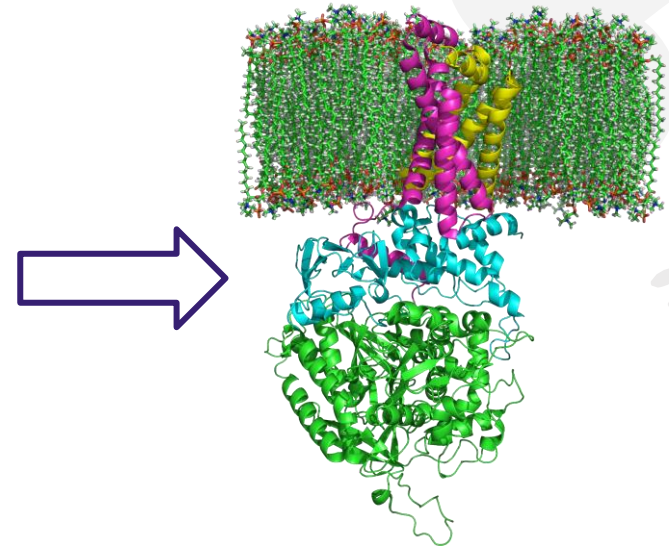
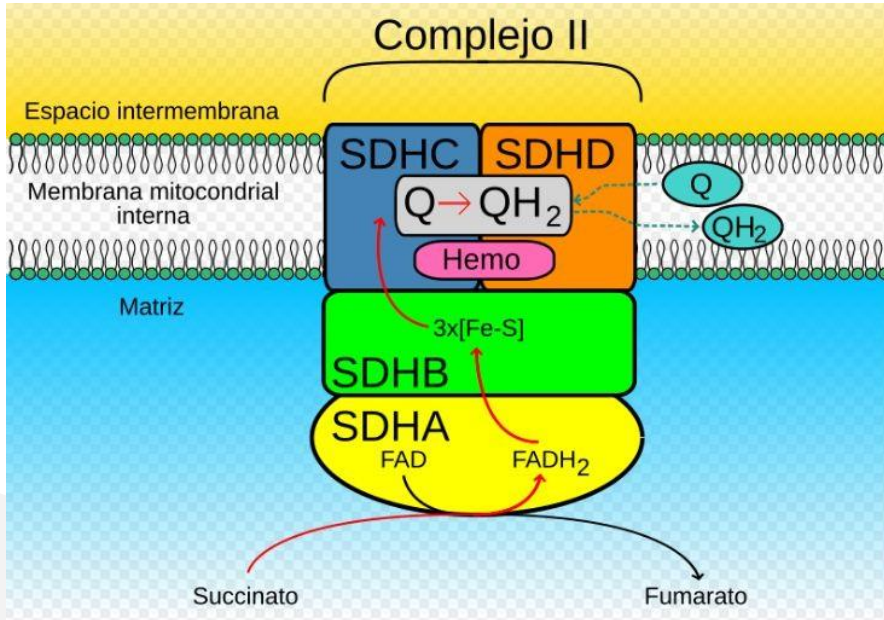
Estructura de la proteína de hierro-azufre de alto potencial oxidado.

Esta ruta metabólica está formada por tres grandes complejos enzimáticos

Complejo I: NADH (quinona oxidorreductasa): es un gran complejo multienzimático que cataliza la transferencia de electrones del NADH al coenzima Q en la cadena respiratoria. Constituye el punto de entrada a la cadena de transporte electrónico en las bacterias y en la membrana interna de las mitocondrias de las células eucariota. La transferencia electrónica se inicia mediante la oxidación del NADH y desde allí, a través de una serie de proteínas con agrupaciones sulfo-férricas, al aceptor final.

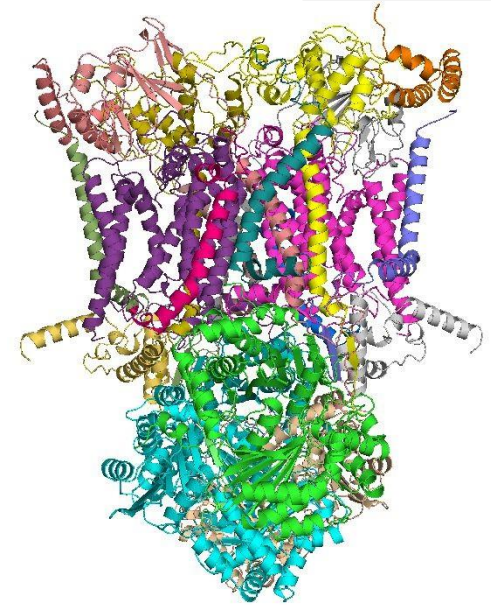
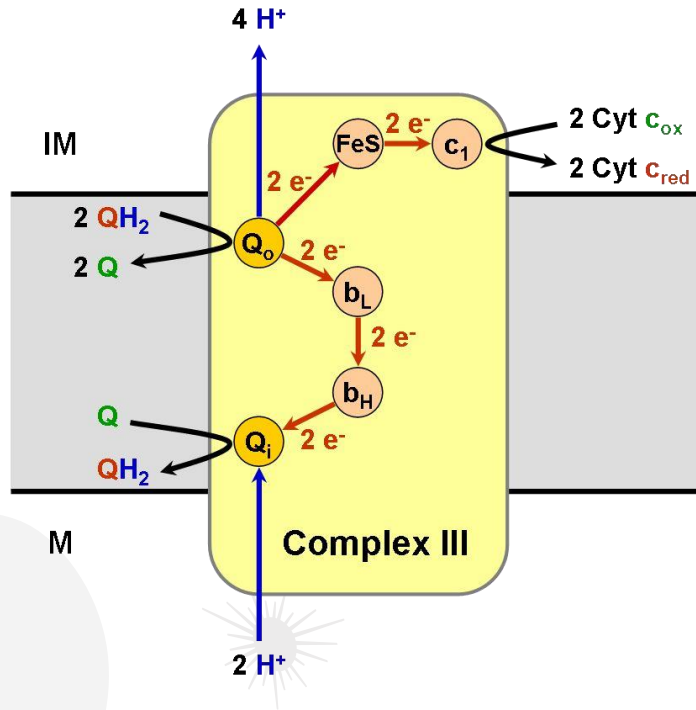


Complejo II, succinato deshidrogenasa: Se trata de un complejo formado por 4 subunidades proteicas. Cataliza la reacción de oxidación del succinato a fumarato acoplándose con la reducción de la ubiquinona, a ubiquinol. El acoplamiento se realiza gracias a una cadena de oxidaciones en varios coenzimas redox incluidos en este complejo.



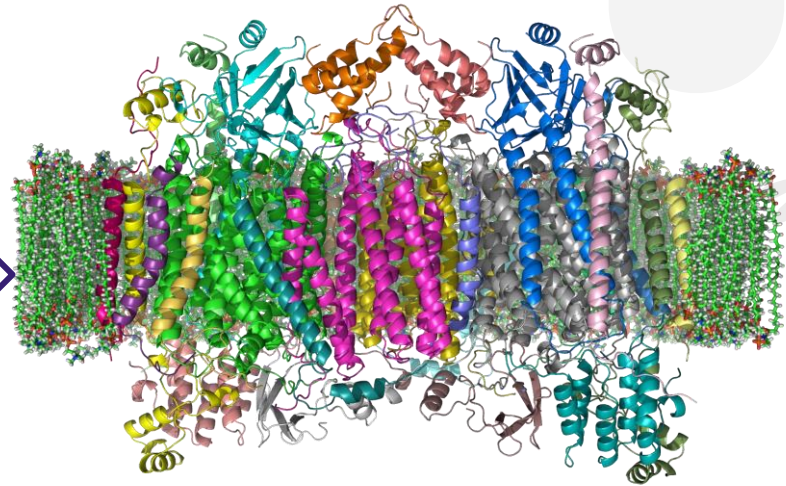
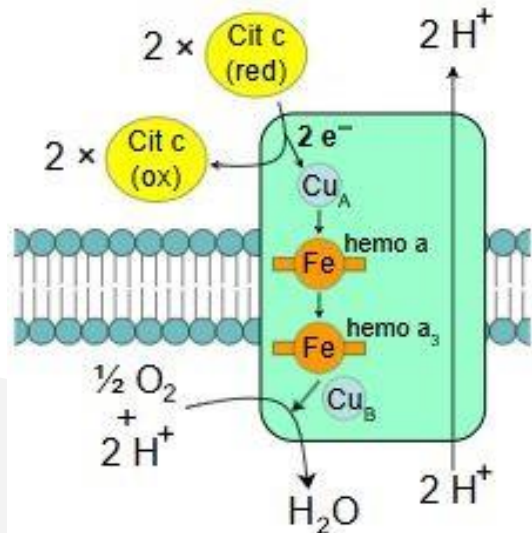
Estructura del complejo Succinato coenzima Q en la membrana mitocondrial interna.

Complejo III, citocromo bc_1 : Interviene en la respiración celular y la generación bioquímica de adenosín trifosfato (ATP) mediante fosforilación oxidativa. es una lipoproteína multimérica transmembrana, codificada tanto por el genoma nuclear como por el mitocondrial. Consta de 11 subunidades y tres de estas tienen función respiratoria.



Estructura cristalina del complejo bc_1 mitocondrial unido a la ubiquinona.

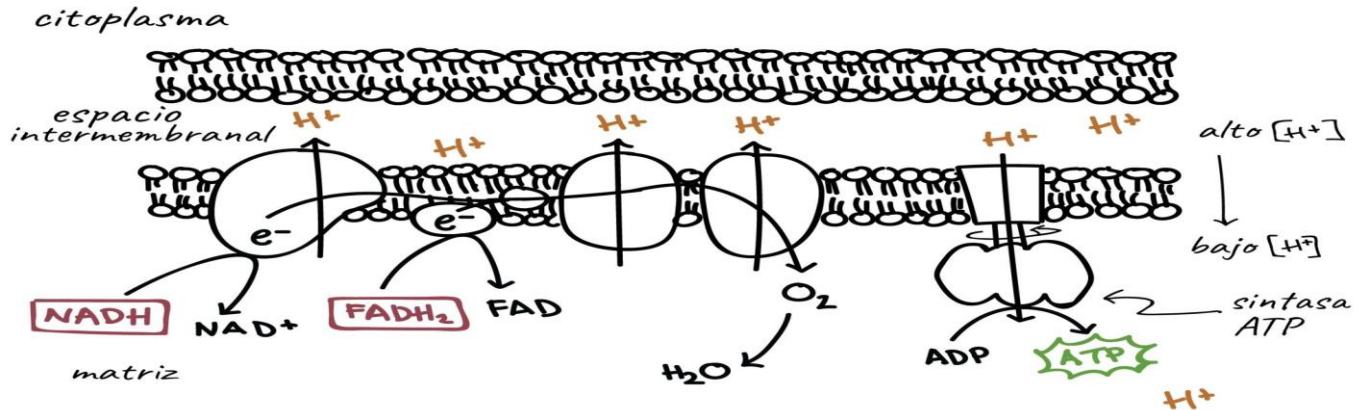
Complejo IV, citocromo c oxidasa: es una proteína integral de membrana que incluye varios grupos prostéticos metálicos así como 13 subunidades que contienen dos grupos hemo (citocromos a y a₃) y 2 núcleos formados por iones Cu²⁺. Los electrones se transportan de uno en uno hasta acumular 4 en el último centro redox, una vez acumulados, pueden cederse a una molécula de oxígeno. Como consecuencia de todo esto, por cada electrón transferido se capta un protón del estroma o matriz mitocondrial y se libera un protón al espacio intermembranal.



Estructura cristalina del citocromo c oxidasa, en la bicapa lipídica.

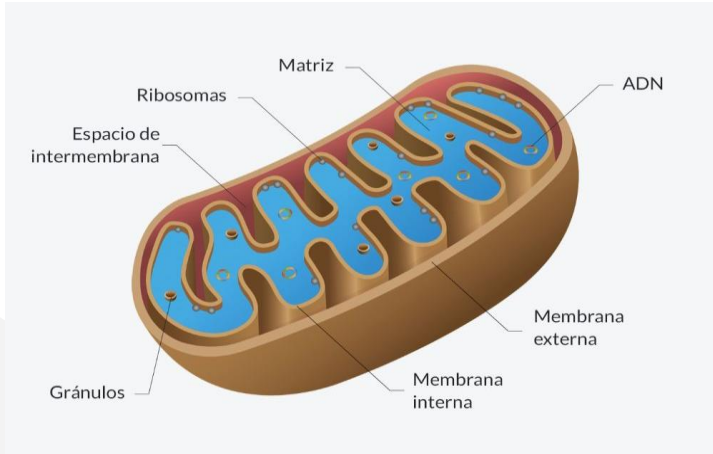
FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

La **fosforilación oxidativa** es un proceso metabólico clave en las células que ocurre en las mitocondrias y está encargado de producir la mayor parte del ATP, la principal molécula de energía en los organismos. Se lleva a cabo en dos etapas principales: La cadena de transporte de electrones y la síntesis de ATP mediante la ATP sintasa.

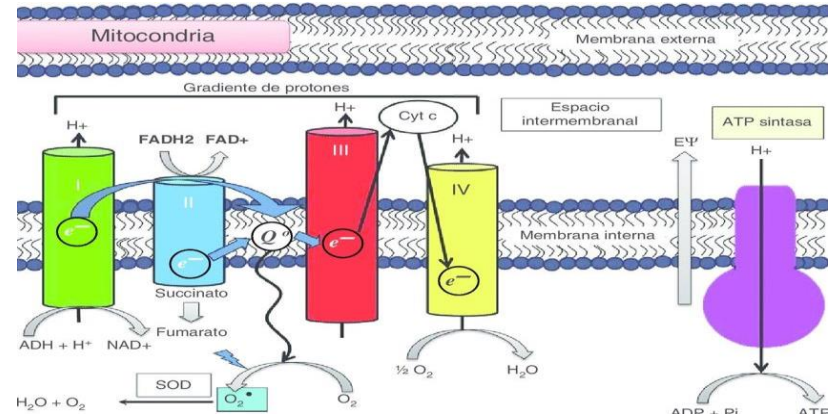


¿QUIÉN INTERVIENE EN LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA?

- **MITOCONDRIA:** Es el lugar donde ocurre este proceso, específicamente la membrana interna.



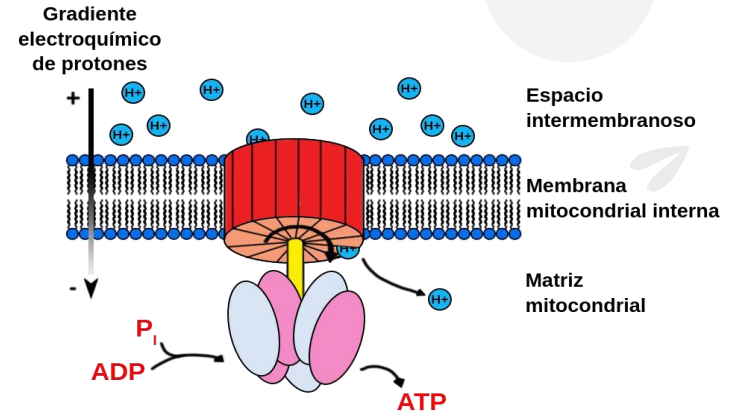
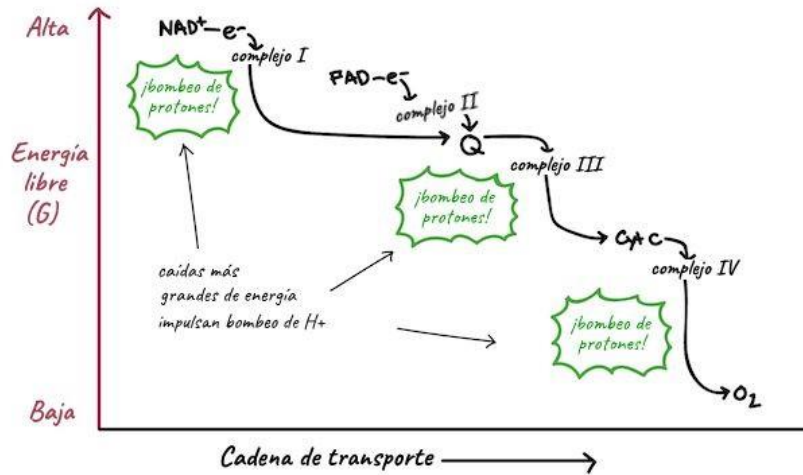
- **COMPLEJOS DE LA CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES:** Estos complejos (I, II, III y IV), transfieren los electrones y generan un gradiente de protones (H^+) a través de la membrana.



¿QUIÉN INTERVIENE EN LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA?

OXÍGENO: Actúa como aceptor final de electrones.

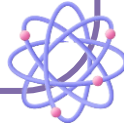
- **ATP SINTASA:** Enzima responsable de sintetizar ATP al aprovechar el gradiente de protones.



DESARROLLO DEL PROCESO

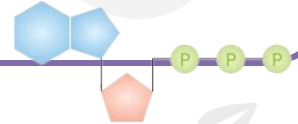
PRIMER PASO: Transporte de electrones

- Los electrones del NADH y el FADH₂ (moléculas generadas en el ciclo de Krebs) se transfieren a los complejos de la cadena de transporte de electrones.
- Estos electrones pasan de un complejo a otro, liberando energía.



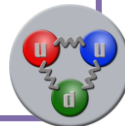
TERCER PASO: Síntesis de ATP

- Los protones fluyen de regreso a la matriz a través de la ATP sintasa, aprovechando el gradiente
- Este flujo impulsa la ATP sintasa para fosforilar ADP (adenosín difosfato), formando ATP.



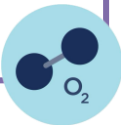
SEGUNDO PASO: Formación del gradiente de protones

- La energía liberada por los electrones es usada por los complejos para bombear protones (H⁺) desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana.
- Esto genera un gradiente electroquímico, conocido como la fuerza protón-motriz.



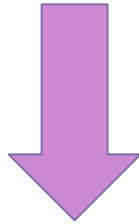
CUARTO PASO: Reducción de oxígeno

- Los electrones, junto con protones y oxígeno, forman agua como producto final.

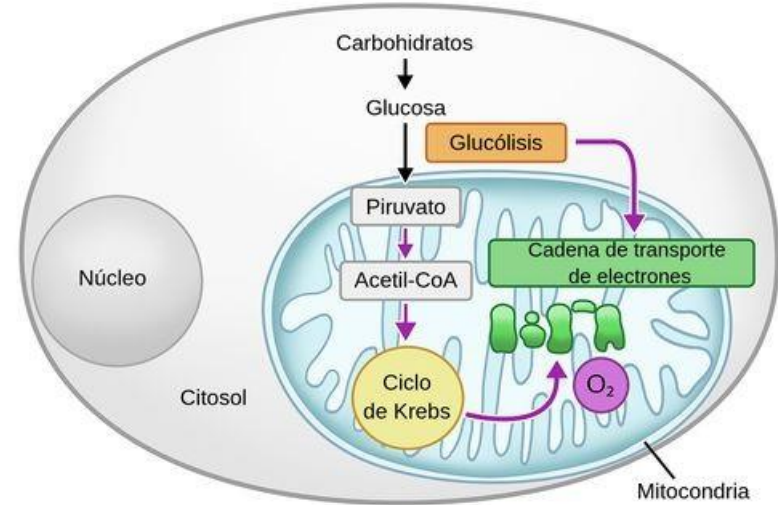
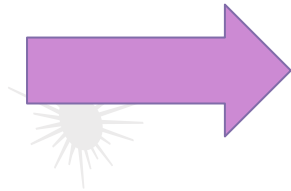


PRODUCTOS OBTENIDOS

El principal producto de la fosforilación oxidativa es el **ATP**, que las células utilizan como fuente de energía para diversas funciones celulares.

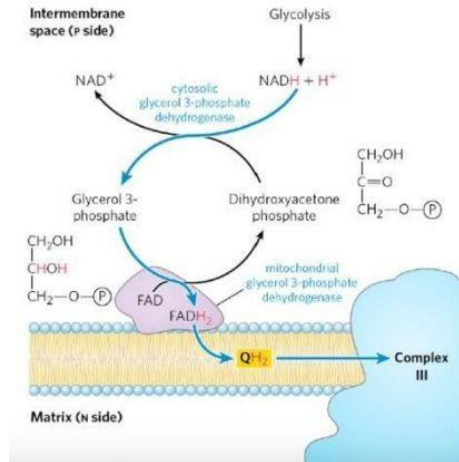


También se produce **agua** como subproducto, cuando los electrones se combinan con oxígeno y protones.

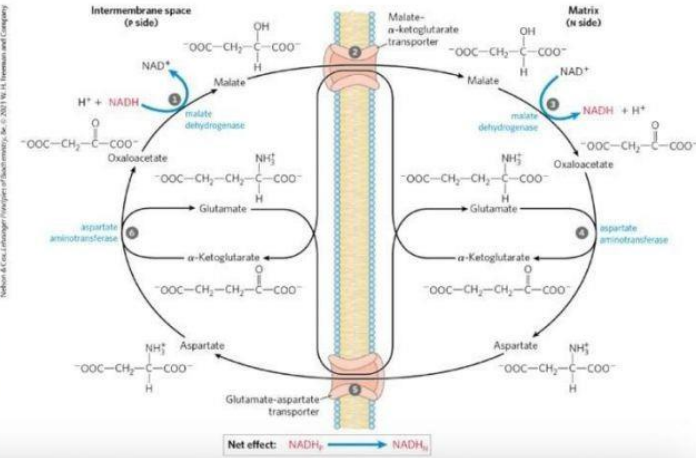


Este proceso es fundamental para la respiración celular aeróbica y es la principal forma en que las células generan la energía necesaria para llevar a cabo sus funciones vitales.

Transporte de metabolitos a través de la mitocondria: sistema de lanzadera. Balance global de la degradación completa de la glucosa.

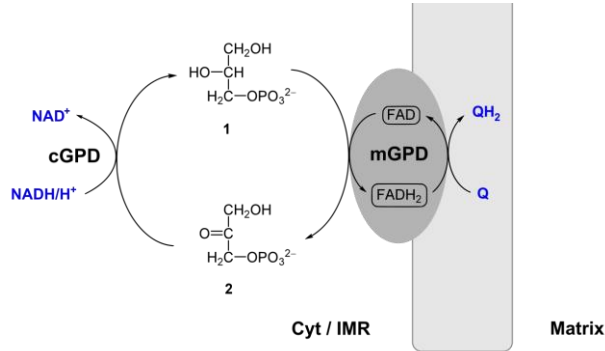


Neelson et al. Cell Biology (Figura 19-16) © Garland Science 2014



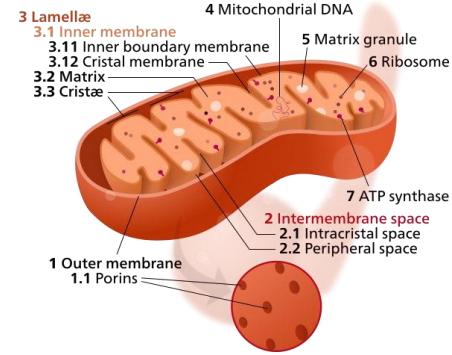
Introducción

La membrana interna mitocondrial resulta impermeable no sólo a los protones sino también a otra gran cantidad de moléculas, entre las que se encuentra el NADH + H



Existen dos sistemas lanzadera:

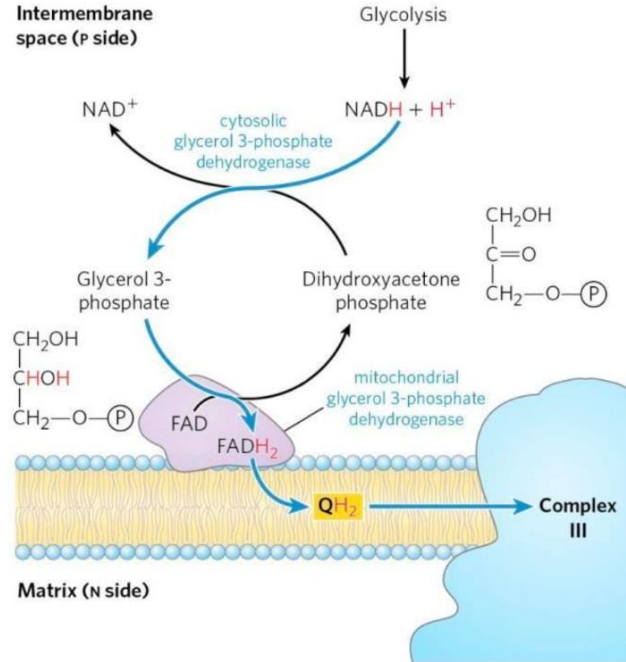
- Lanzadera glicerol-3-fosfato
- Lanzadera malato-aspartato



Esto significa que el NADH + H citosólico no puede entrar libremente en la mitocondria para ser reoxidado. Por ello, las células eucariotas han generado varios mecanismos que permiten la entrada a la mitocondria de los electrones fijados en el NADH + H citosólico denominados sistemas lanzadera.

Lanzadera glicerol-3-fosfato

Es muy importante en las células del cerebro y del músculo esquelético. Transfiere los electrones del NADH + H⁺ citosólico a una molécula de FADH₂ mitocondrial.



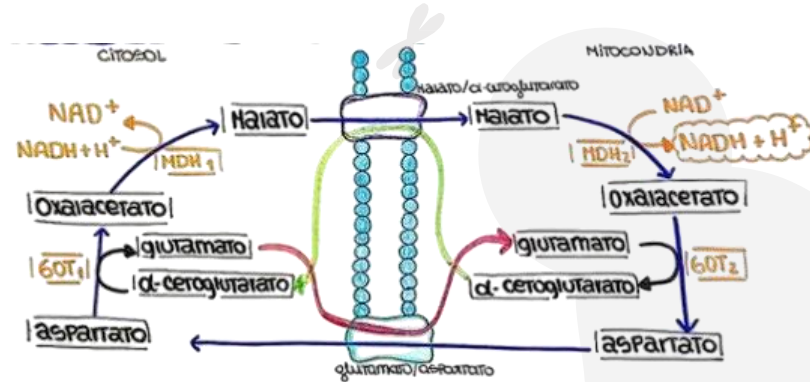
Lanzadera malato-aspartato.

- Este tipo de lanzaderas son muy importantes en las células del hígado y del corazón.

Se encarga de transferir los electrones del $\text{NADH} + \text{H}^+$ citosólico a una molécula de $\text{NADH} + \text{H}^+$ mitocondrial.

Gracias al malato deshidrogenasa, en el espacio intermembranoso reduce el oxalacetato a malato. Este malato que se ha conseguido penetra en la mitocondria a través de un cotransporte con α -cetoglutarato.

El malato se oxida a oxalacetato gracias a la malato deshidrogenasa mitocondrial, para esto utiliza el NAD^+ como cofactor, reduciéndolo a $\text{NADH} + \text{H}^+$.



↳ en hígado y corazón

↳ 2 pares de enzimas

↳ 5 intermediarios.

↳ 2 transportadores.

↳ Mayor rendimiento energético.

↳ $\text{NADH} = 2,5 \text{ ATP}$

↳ catalizan reacciones reversibles \rightleftharpoons
↳ tiene isoformas en citoplasma y mitocondria.



La aspartato aminotransferasa mitocondrial convierte el oxalacetato a aspartato, este se libera al espacio intermembranoso mediante un cotransporte con glutamato. El aspartato es desaminado a oxalacetato por acción de la aspartato aminotransferasa en el espacio intermembranoso completando el ciclo.

Balance global de la degradación completa de la glucosa



• Glucólisis (citoplasma):

Fase preparatoria:

- 1 ATP (hexoquinasa)
- 1 ATP (fosfofructoquinasa - 1)

Fase de beneficios:

- + 2 NADH + H⁺ (gliceraldehído - 3-P deshidrogenasa)
- + 2 ATP (fosfoglicerato quinasa)
- + 2 ATP (piruvato quinasa)

Descarboxilación oxidativa del piruvato (mitocondria)

- + 2 NADH + H⁺ (piruvato deshidrogenasa).

● Ciclo de Krebs:

- + 2 NADH + H⁺ (isocitrato deshidrogenasa)
- + 2 NADH + H⁺ (α-cetoglutarato deshidrogenasa)
- + 2 GTP (succinil CoA sintetasa)
- + 2 FADH₂ (succinato deshidrogenasa)
- + 2 NADH + H⁺ (malato deshidrogenasa)

Lo cual hace un total de:

- + 2 ATP
- + 2 GTP ≈ 2 ATP
- + 2 NADH + H⁺ citosólicos (x 1,5 = 3 ATP, o x 2,5 = 5 ATP según la lanzadera).
- + 8 NADH + H⁺ mitocondriales (x 2,5 = 20 ATP)
- + 2 FADH₂ (x 1,5 = 3 ATP).

Las moléculas de NADH+ H⁺ mitocondriales originan 2,5 ATP cada una, las moléculas de FADH₂, generan 1,5 ATP cada una y las moléculas NADH+ H⁺ citosólicos darán 1,5 ATP, al entrar en la mitocondria por la lanzadera glicerol-3-fosfato, o 2,5 ATP al usar la lanzadera malato-aspartato. El total es de **30 ATP** al usar la lanzadera glicerol-3-fosfato o **32 ATP** al intervenir la lanzadera malato-aspartato