

OXIDACIÓN DEL PIRUVATO Y CICLO DE KREBS

Dra. Carmen Aída Martínez

A decorative graphic consisting of several sets of concentric circles in a lighter shade of blue, scattered across the bottom half of the slide.

CICLO DE KREBS





Ciclo de los Ácidos Tricarboxílicos (ATC)

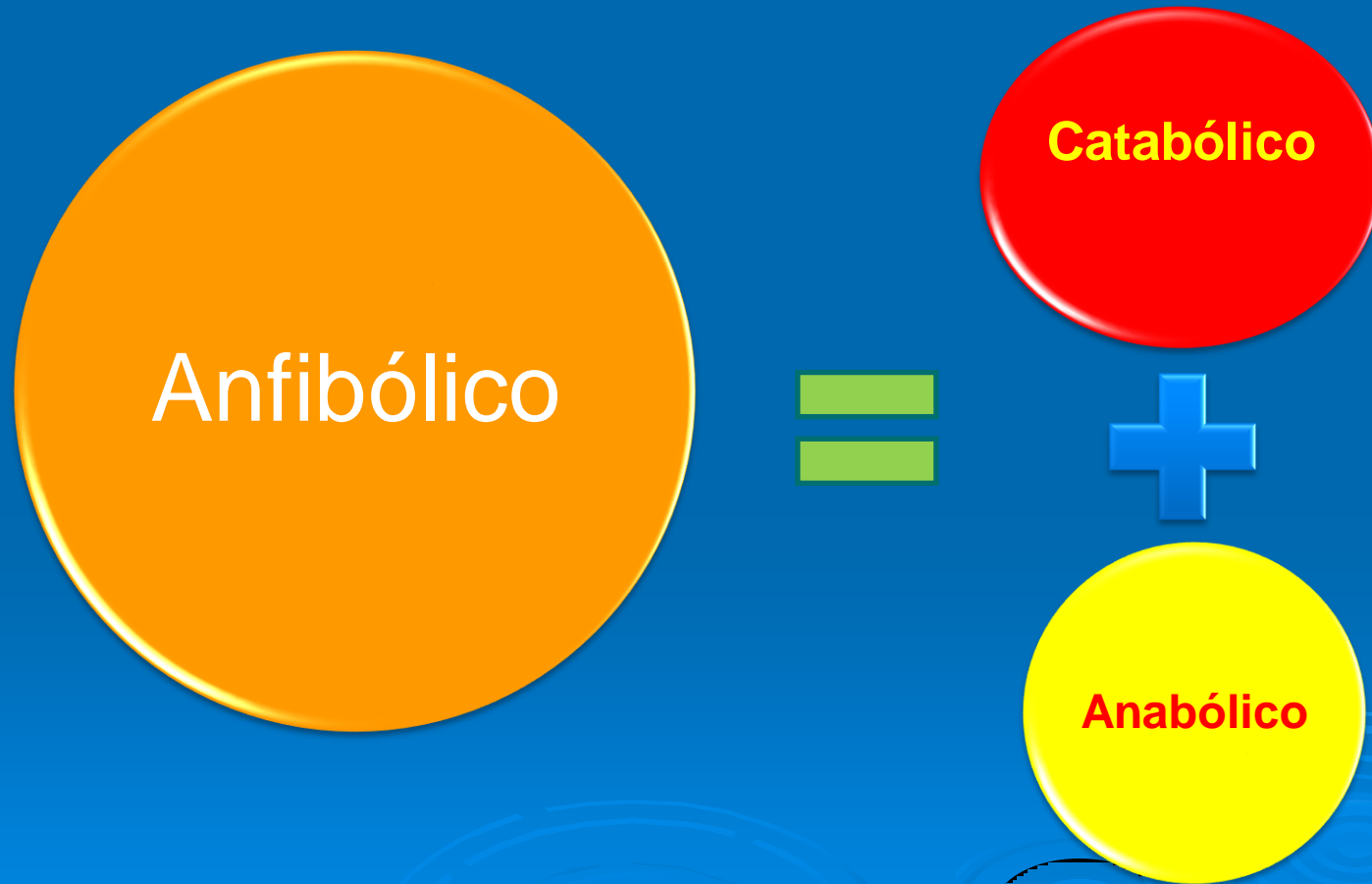
Vía común del metabolismo de todos los combustibles (grasas, Carbohidratos y proteínas)

Localizado en mitocondria

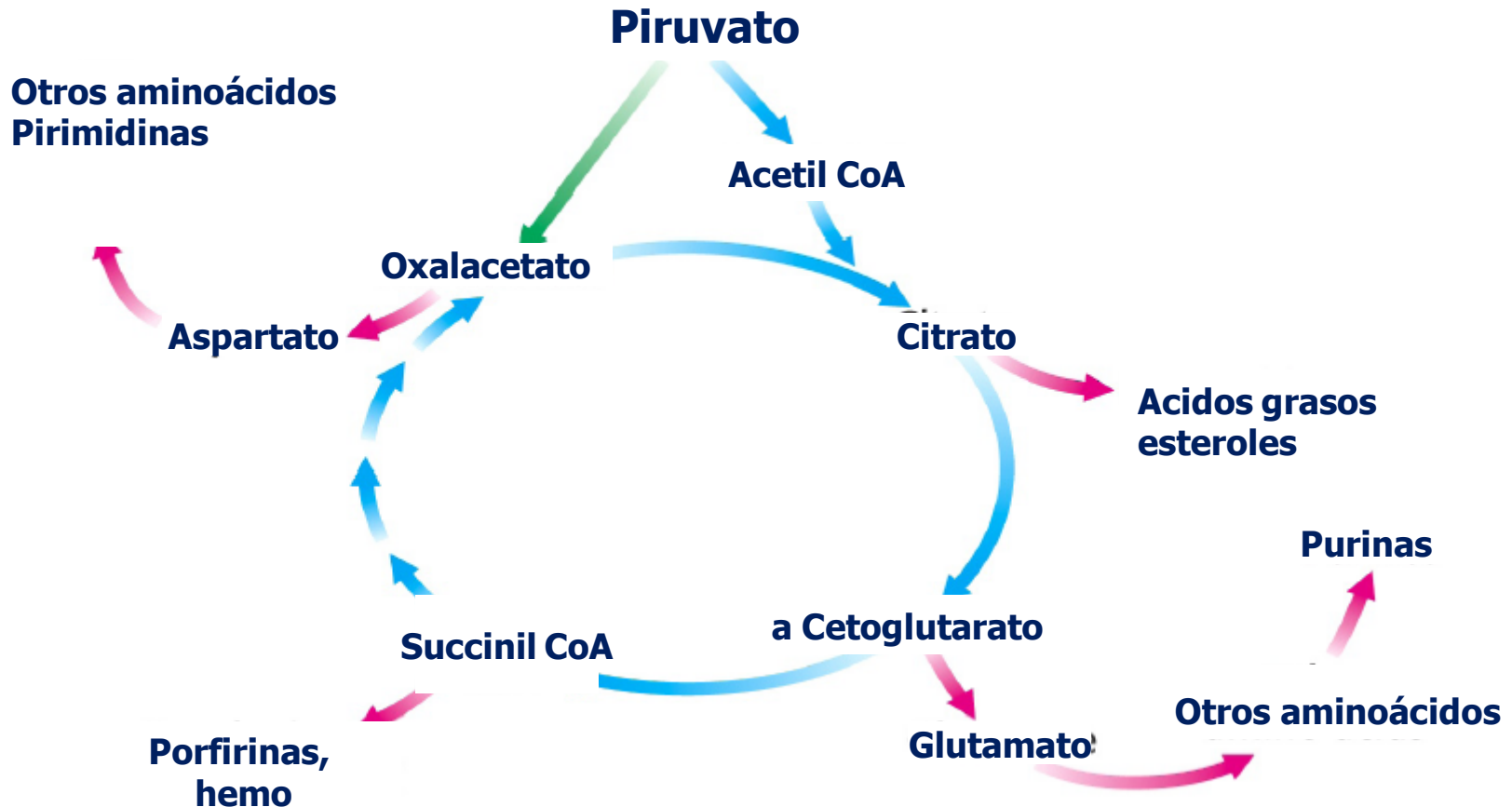
Utiliza coenzimas reductoras para generación de ATP en cadena respiratoria

Consiste en ocho reacciones enzimáticas, todas ellas mitocondriales

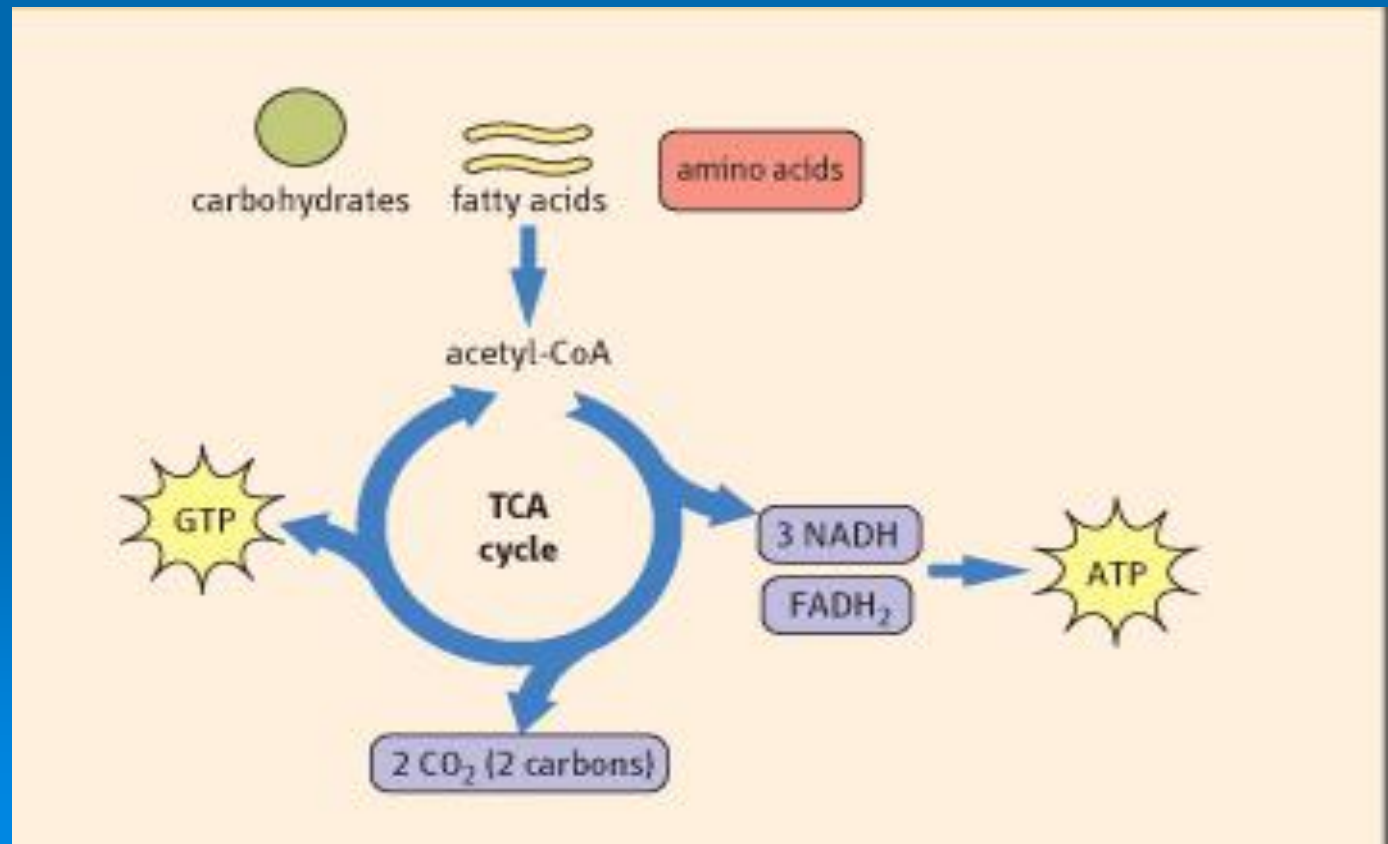
Ciclo de Krebs

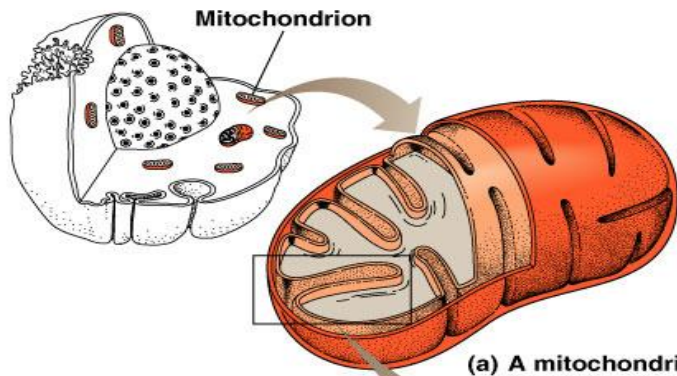


Base común para varias vías metabólicas (gluconeogénesis, conversión de carbohidratos en lípidos, fuente de aminoácidos no esenciales, succinil CoA , síntesis del Hemo)



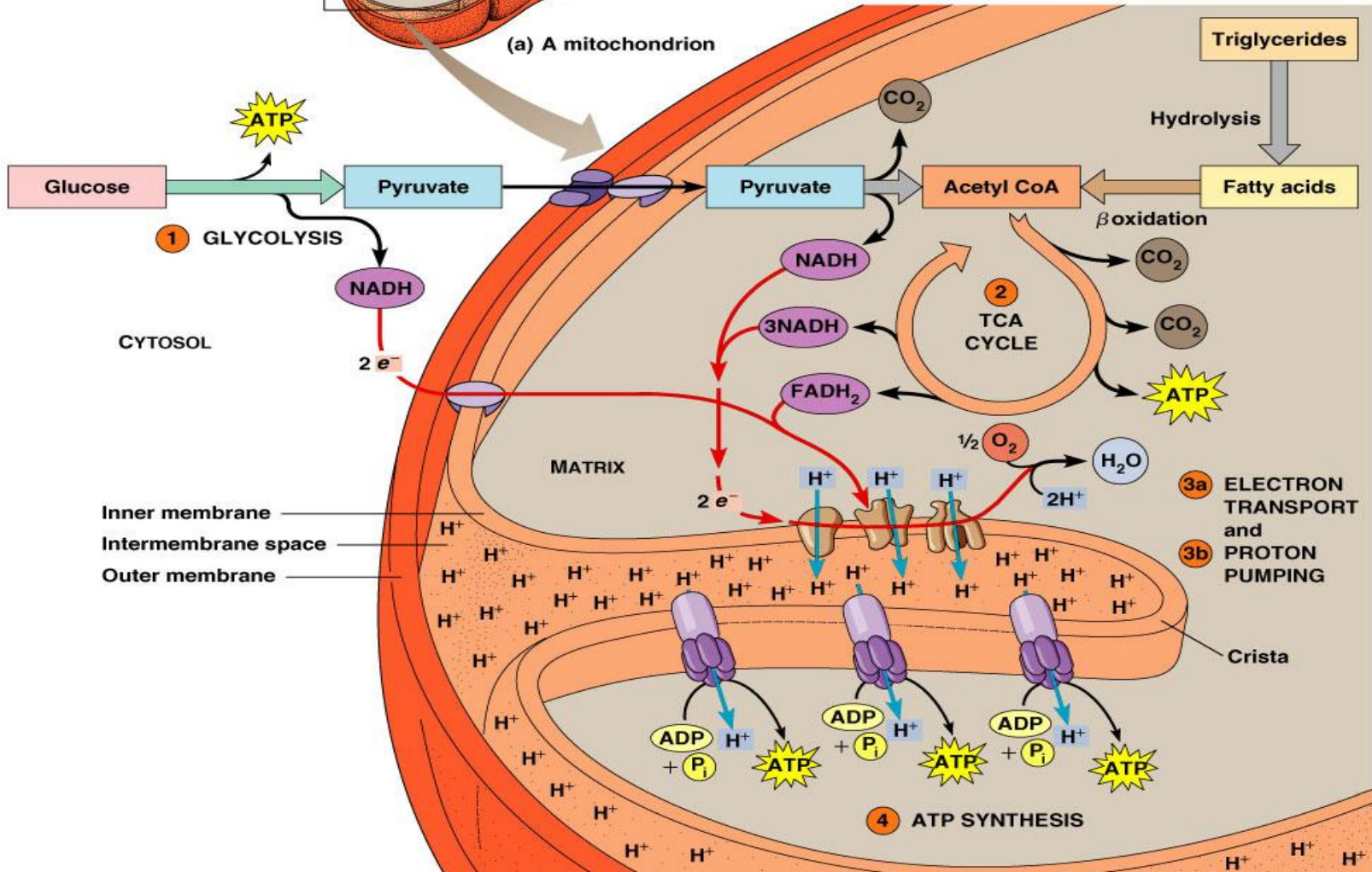
Catabolismo: libera energía en forma de equivalentes reductores y grupo fosforilo (ATP)



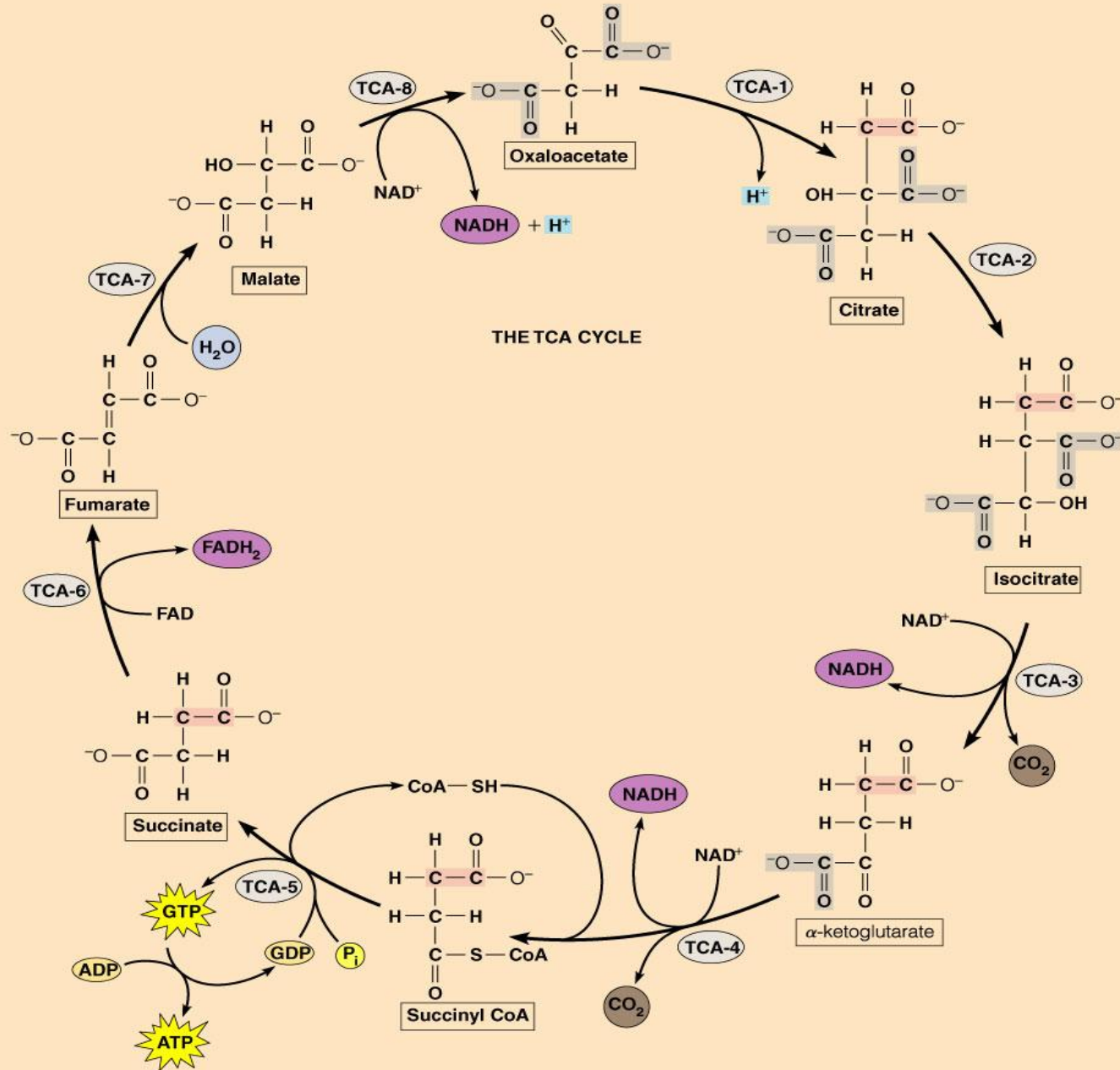


MATRIZ

(a) A mitochondrion



CICLO DE KREBS



EL CICLO DEL CITRATO (CÍTRICO) O CICLO DE KREBS

Krebs (1938) denominó **ciclo del ácido cítrico**, y hoy se conoce también como **ciclo de Krebs**, a la ruta metabólica a través de la cual el ácido acético unido a la coenzima-A va a completar su oxidación en la matriz mitocondrial.

- Este ciclo, no sólo va a ser la última etapa de la degradación de los azúcares, otros compuestos orgánicos (los ácidos grasos y determinados aminoácidos) van a ser también degradados a **acetil-CoA (ACA)** e integrados en el **ciclo de Krebs**.
- El **ciclo de Krebs** es, por lo tanto, la vía fundamental para la degradación de la mayoría de los compuestos orgánicos y para la obtención de coenzimas reductoras. Es la vía más importante para el **catabolismo** de las sustancias orgánicas.

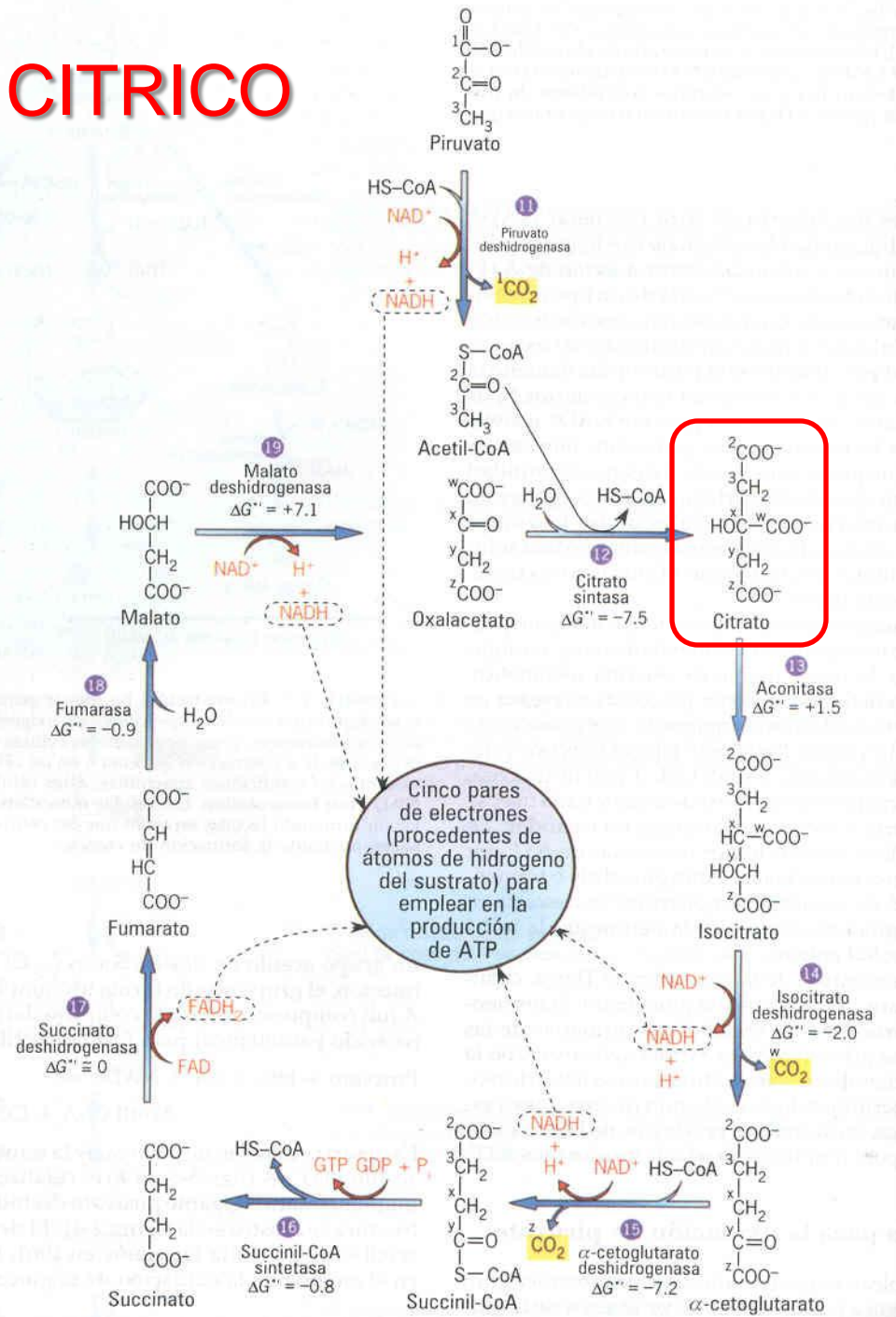
Biografía de Krebs:

http://sharon.p7.org.uk/hans_krebs1953.htm

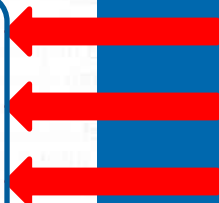
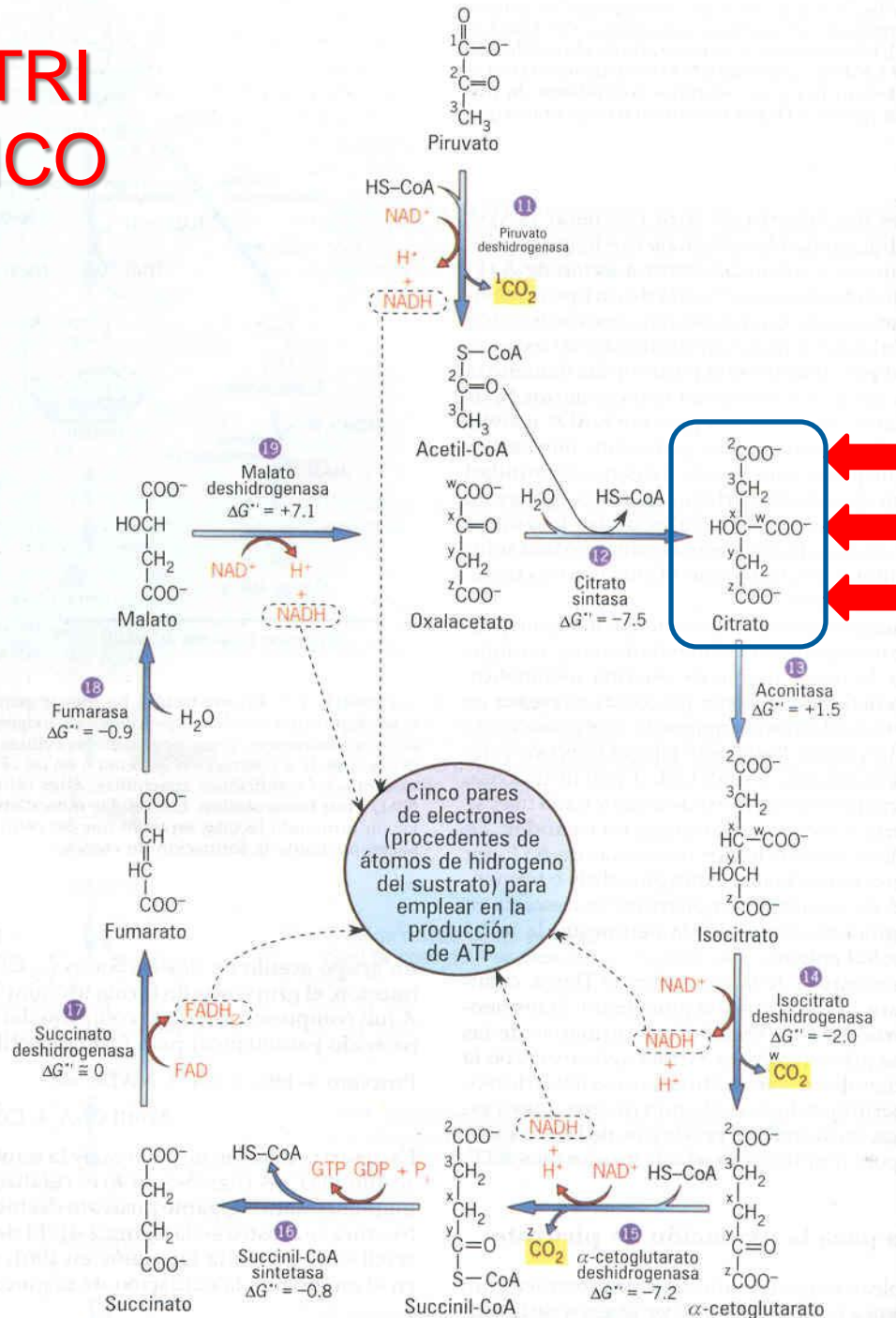


Hans Krebs (Hildesheim –
Alemania -1900-1981)

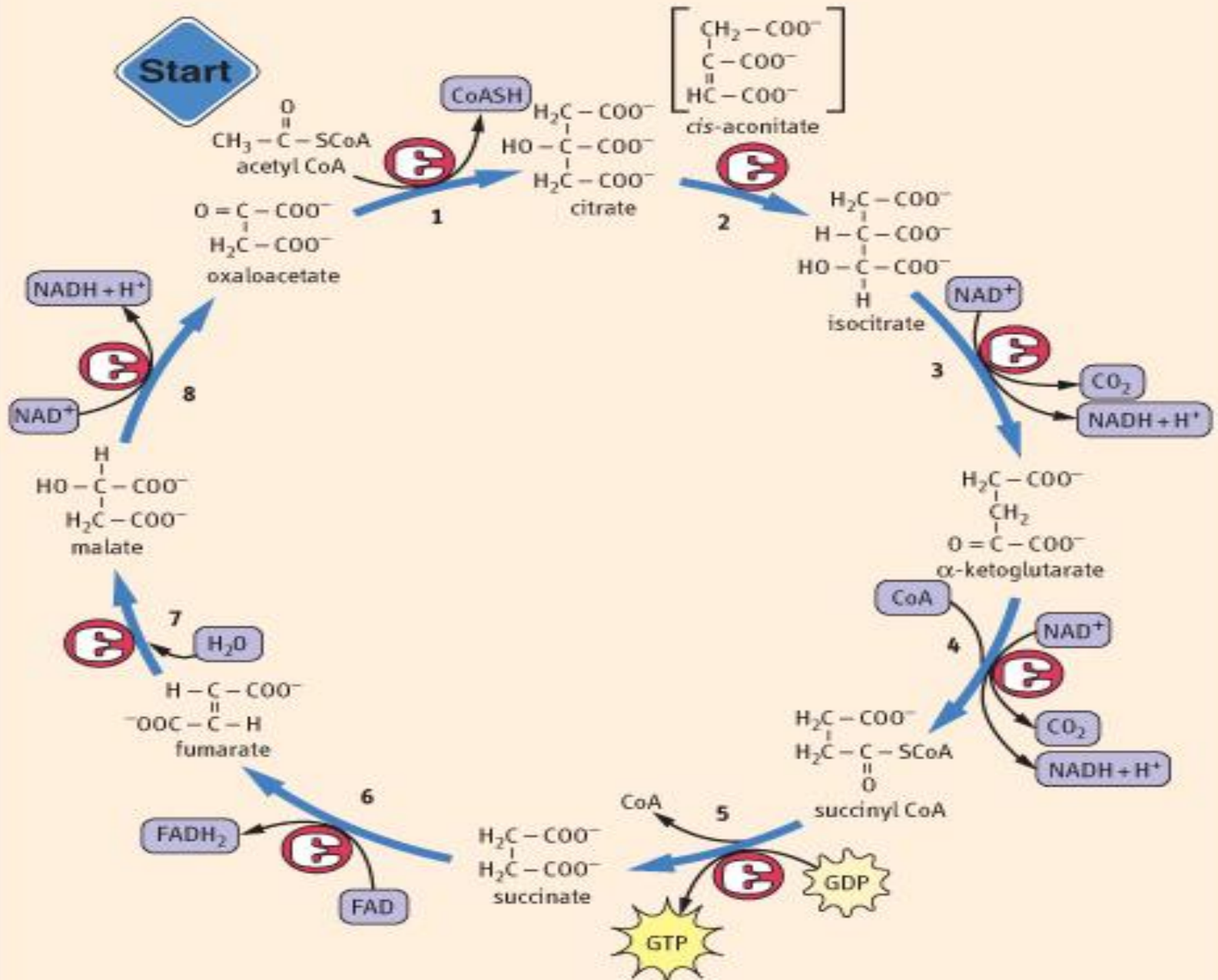
DEL ACIDO CITRICO



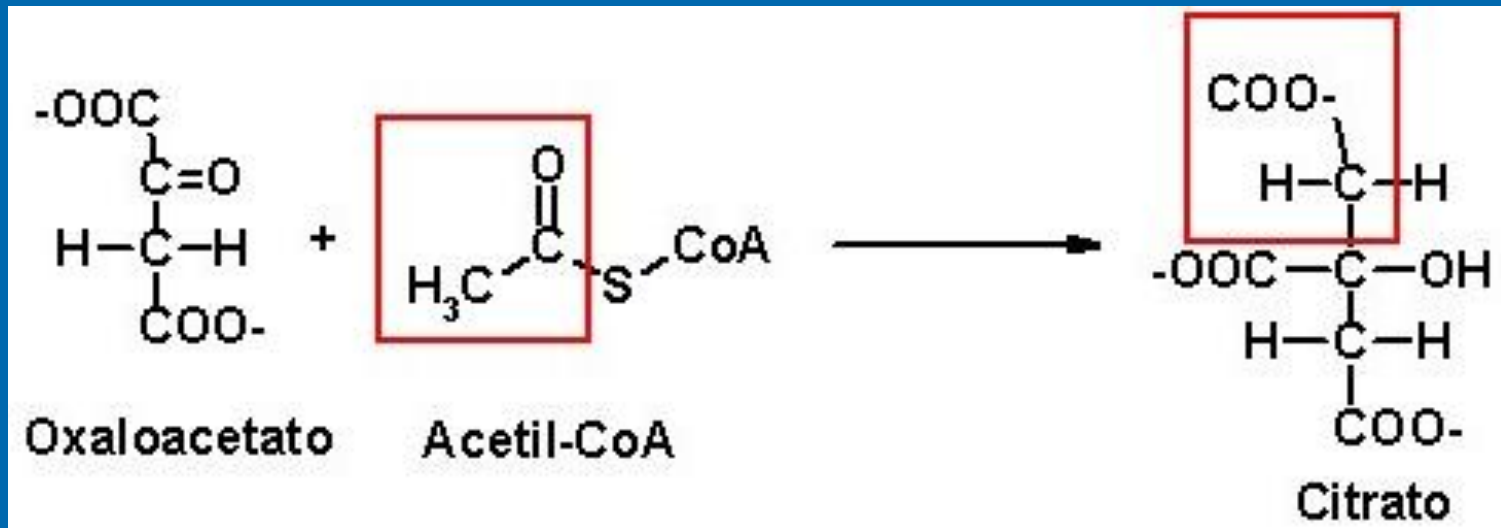
DE ACIDO TRI CARBOXILICO



The TCA cycle

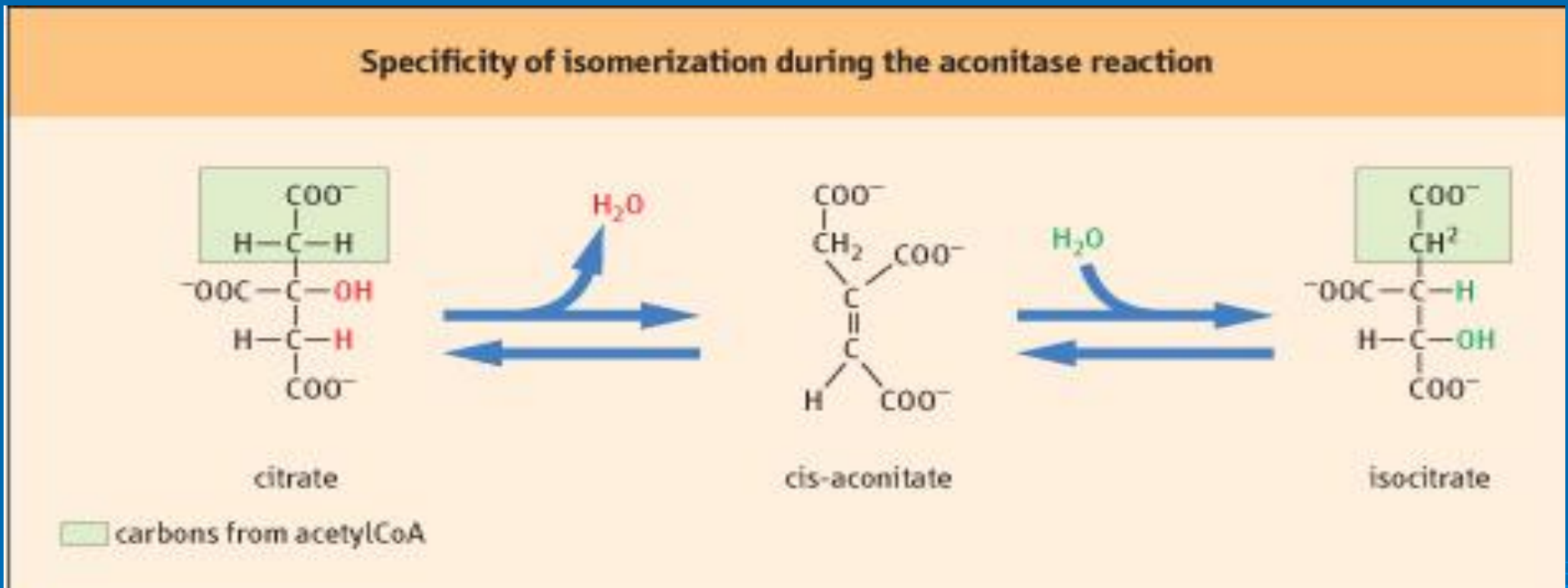


1. Formación del Citrato



- El citroil-CoA es un intermediario transitorio de la reacción
- La hidrólisis del enlace tioéster del intermediario hace que la reacción sea exergónica

2. Formación de isocitrato vía *cis*-aconitato



La aconitasa contiene un centro hierro-azufre que actúa como centro de fijación de sustratos y centro catalítico

3. Oxidación del isocitrato a α -cetoglutarato y CO_2

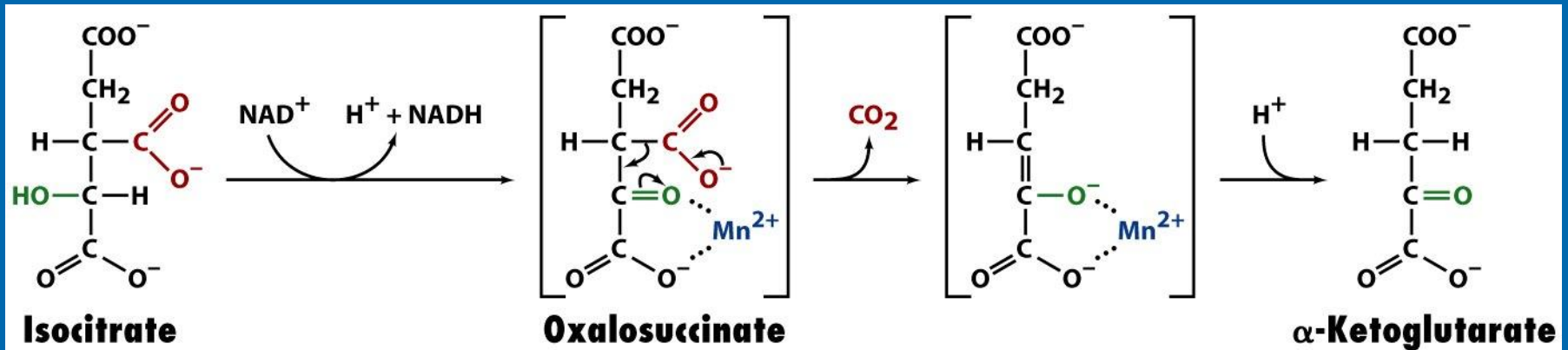
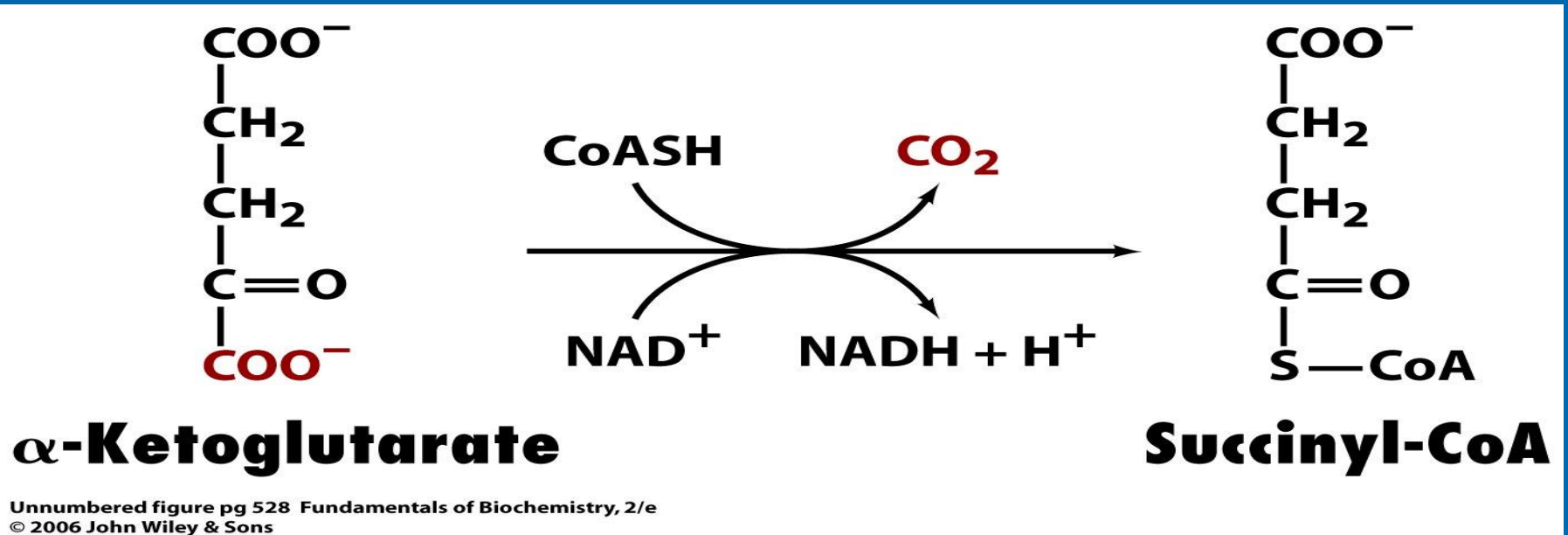


Figure 16-11 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Existen dos formas diferentes de isocitrato deshidrogenasa:

- NAD dependiente (matriz mitocondrial)
- NADP dependiente (matriz mitocondrial y citosol)

4. Oxidación del α -cetoglutarato a succinil-CoA y CO_2



El complejo de la α -cetoglutarato deshidrogenasa es muy parecido al complejo piruvato deshidrogenasa, tanto en estructura como en función, requiere difosfato de tiamina, lipoato, NAD, FAD y CoA

α Cetoglutarato deshidrogenasa

- Localizado en la mitocondria
- Complejo multienzimatico
 - 3 enzimas
 - Alfa cetoglutarato deshidrogenasa (E_1)
 - Dihidrolipoil transsucciniilasa (E_2)
 - Dihidrolipoil deshidrogenasa (E_3)
 - 5 coenzimas
 - Acido lipoico
 - Pirofosfato de tiamina
 - FAD
 - NAD
 - CoA

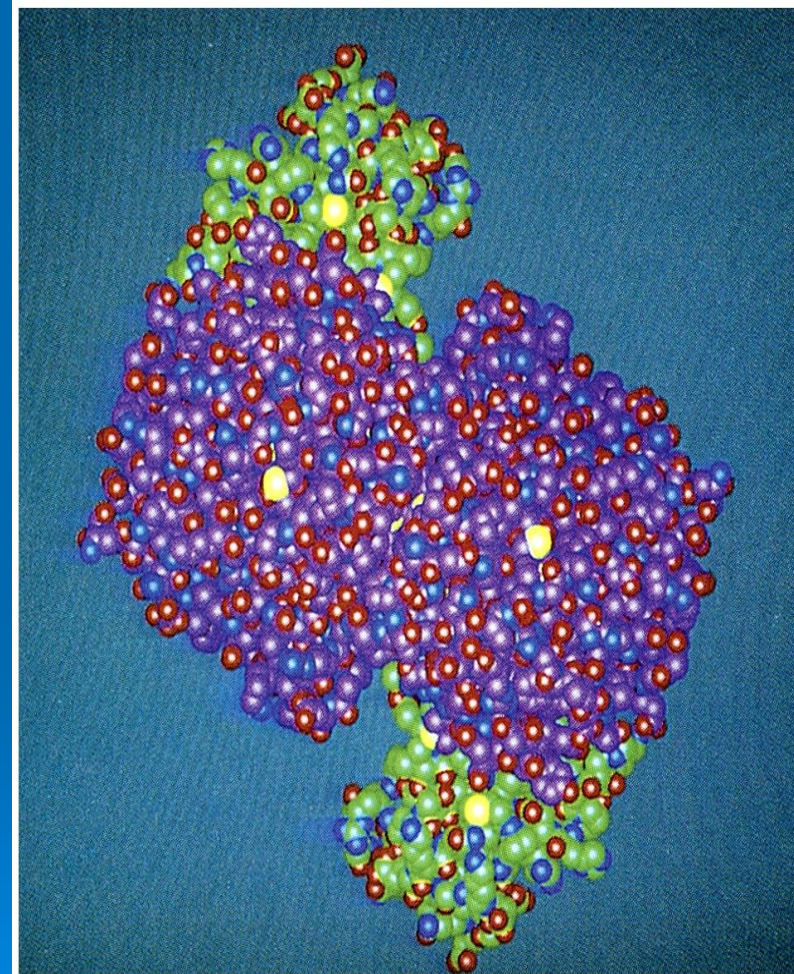
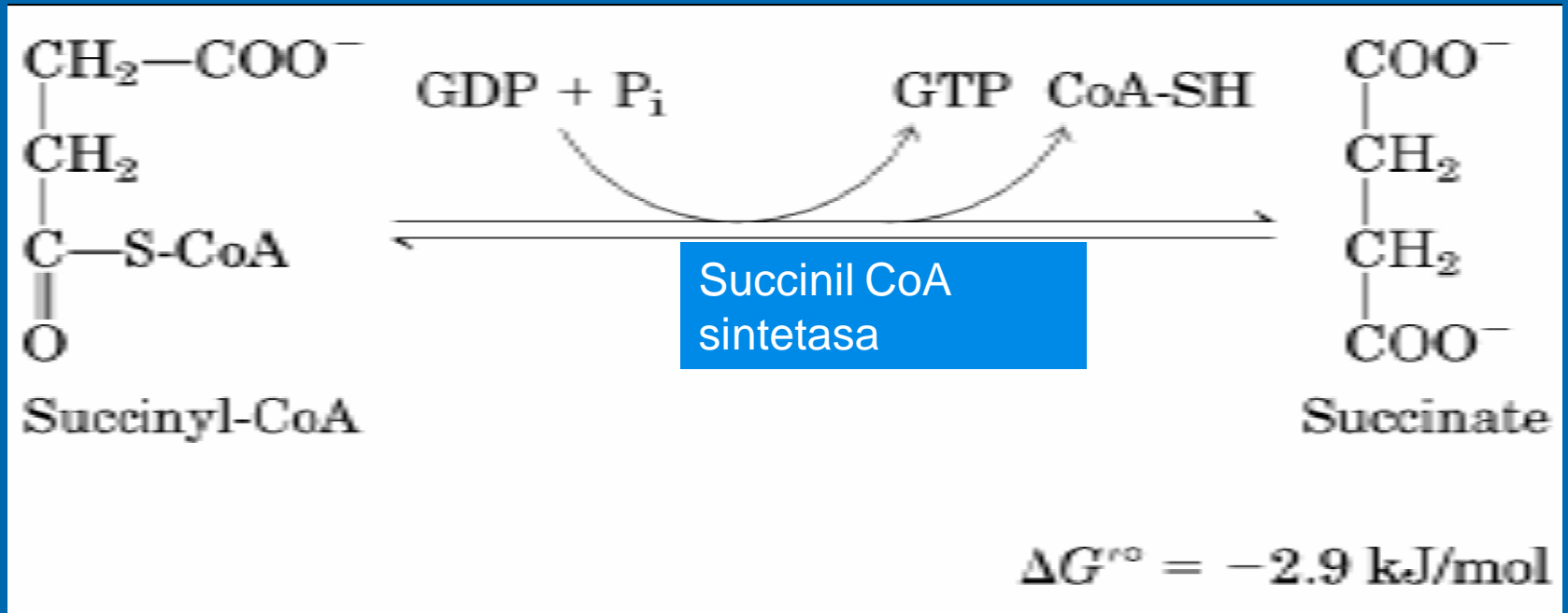


Figure 16-9a Fundamentals of Biochemistry, 2/e

Sustrato: alfa cetoglutarato

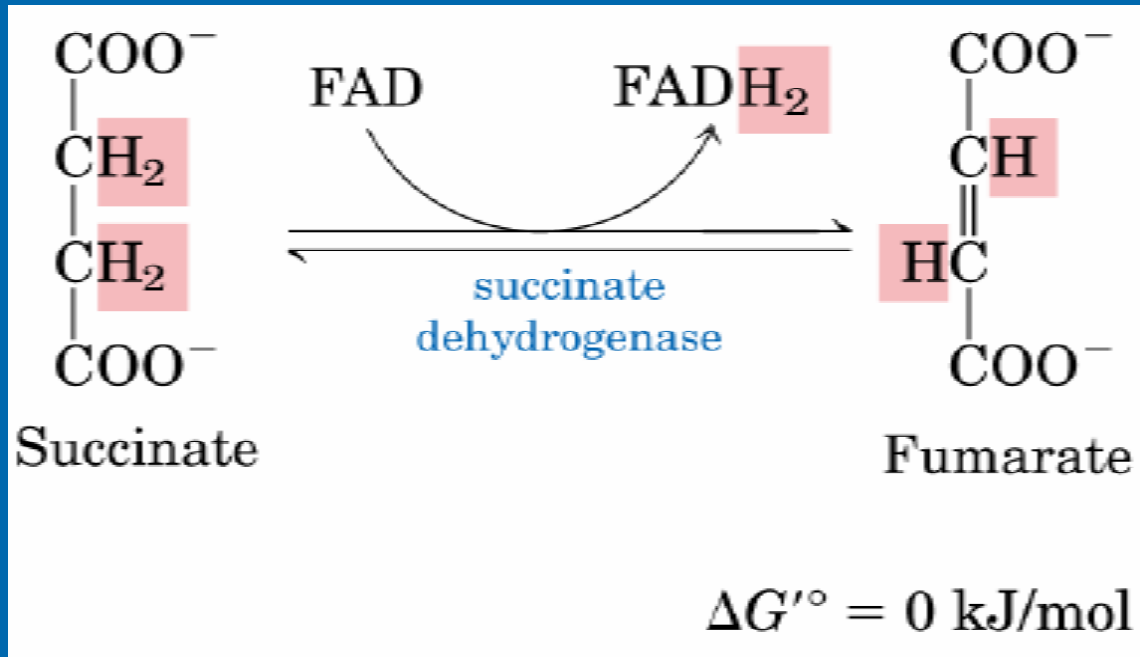
Producto: succinil CoA

5. Conversión del succinil-CoA en succinato

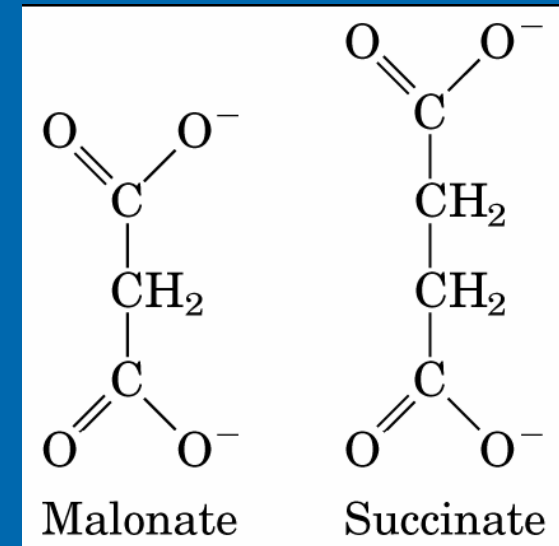


La formación acoplada de GTP (o ATP) a expensas de la energía liberada por la decarboxilación oxidativa del α -ceto-glutarato es otro ejemplo de fosforilación a nivel del sustrato

6. Oxidación del succinato a fumarato

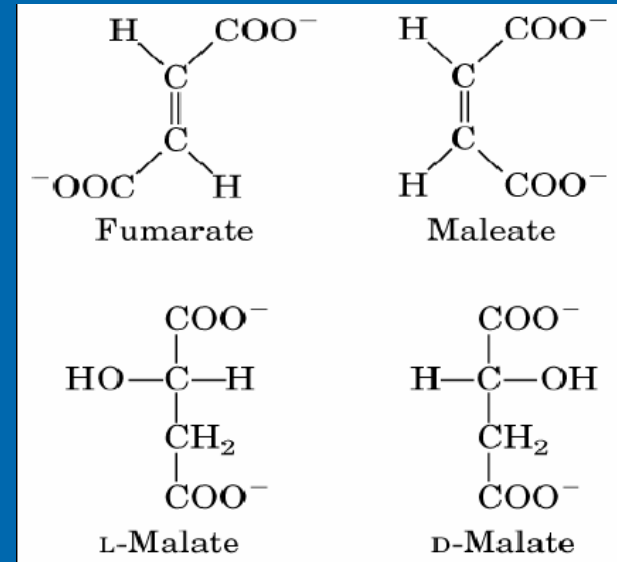
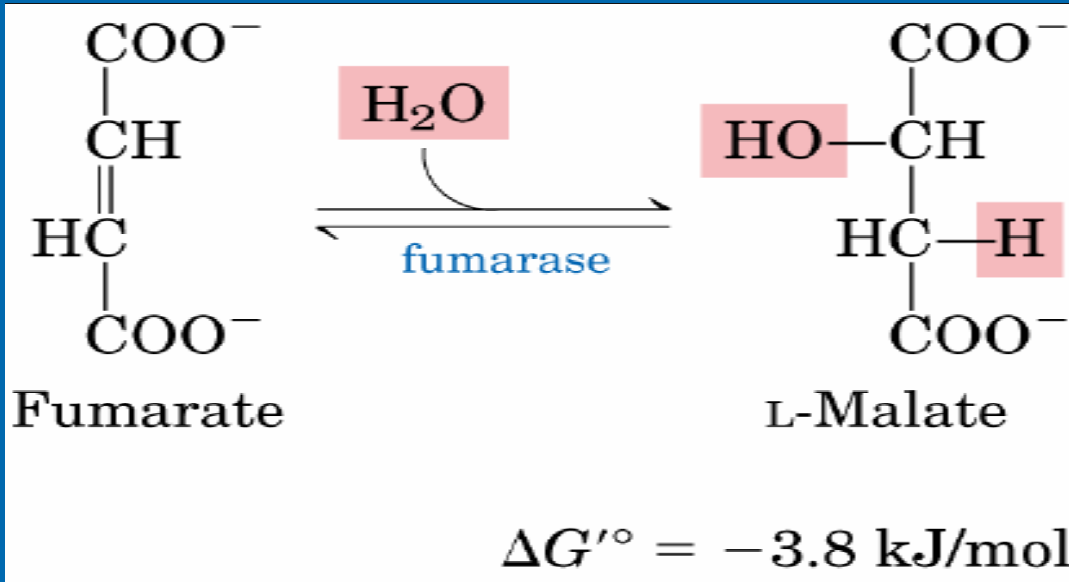


En eucariotas, la succinato deshidrogenasa se encuentra unida a la membrana mitocondrial interna, contiene tres centros hierro-azufre diferentes y una molécula de FAD unida covalentemente.



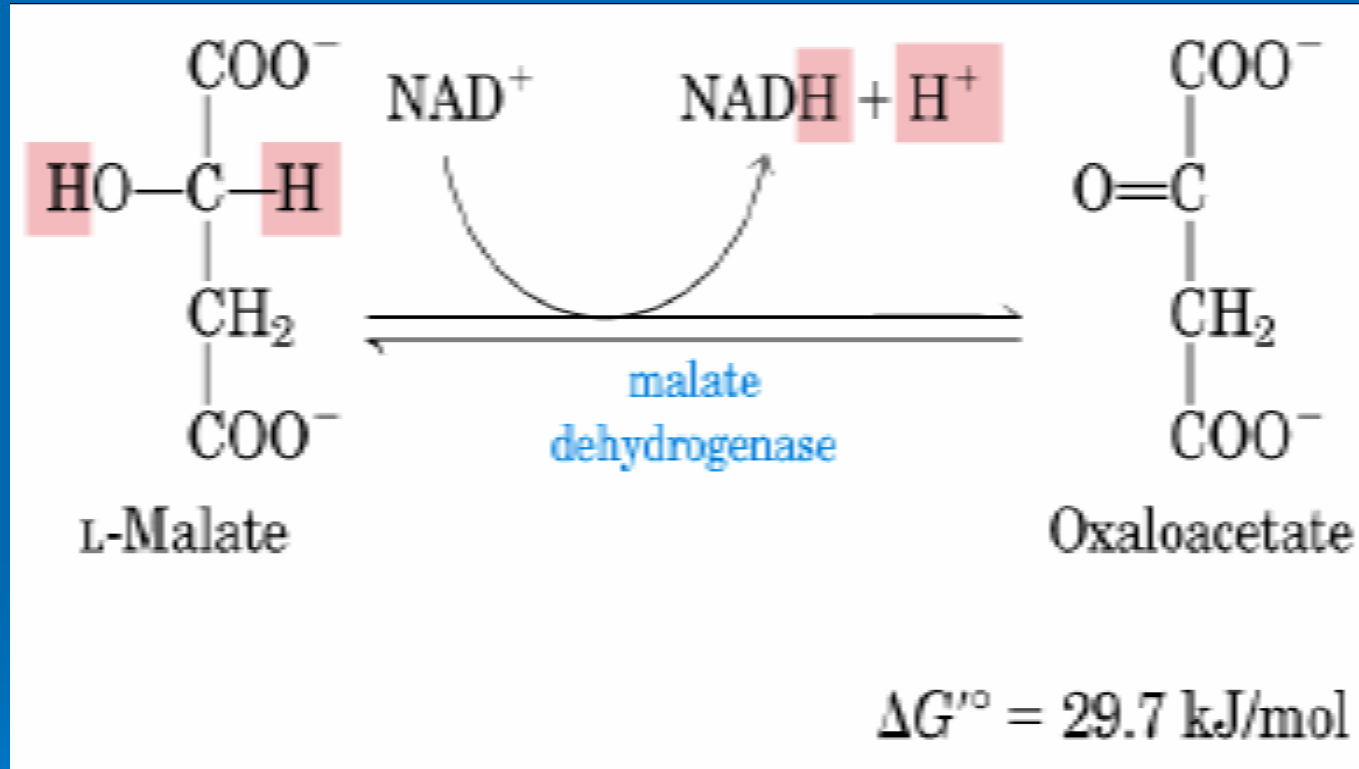
El malonato es un fuerte inhibidor competitivo de esta enzima

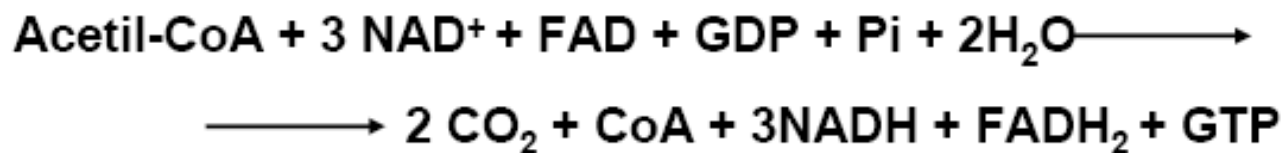
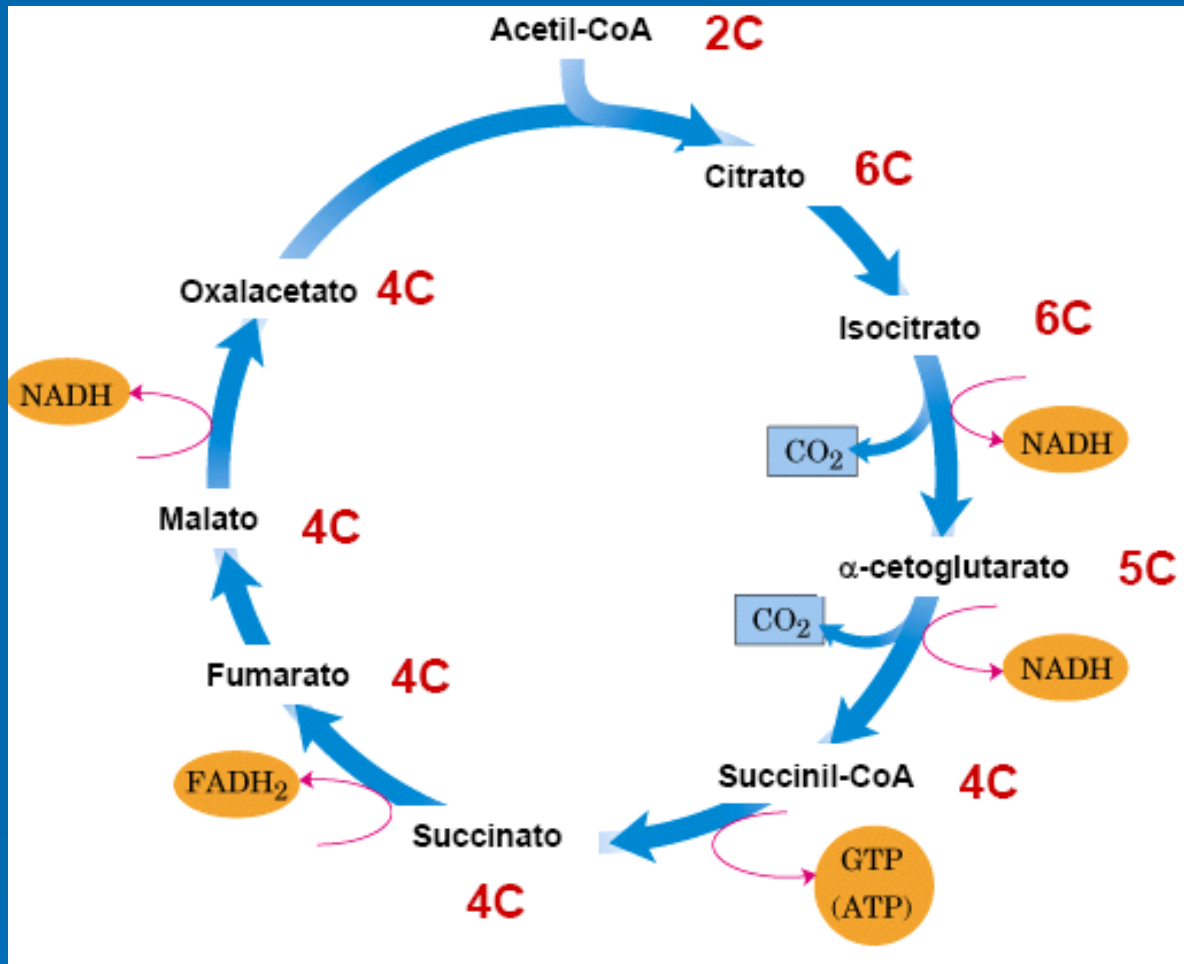
7. Hidratación del fumarato y producción de malato



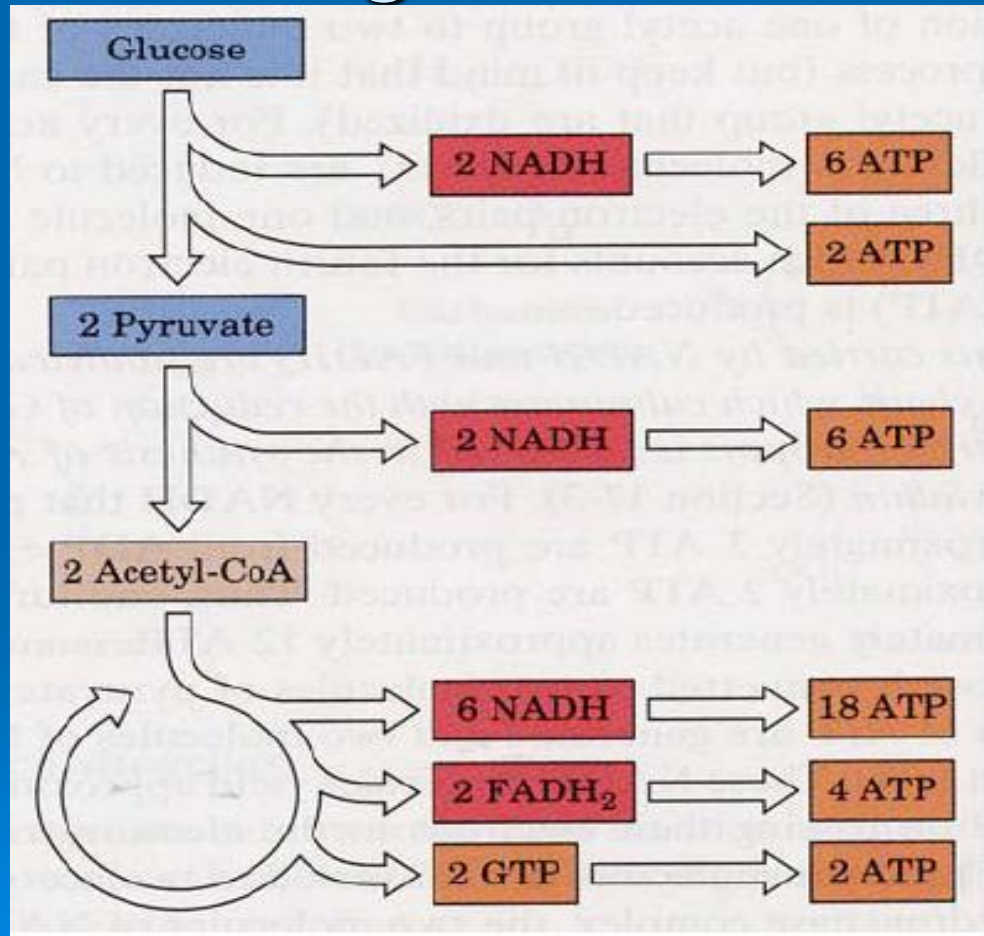
Esta enzima es específica para el fumarato y el L-malato

8. Oxidación del malato a oxalacetato





Generación de fosfato de alta energía en el catabolismo de la glucosa



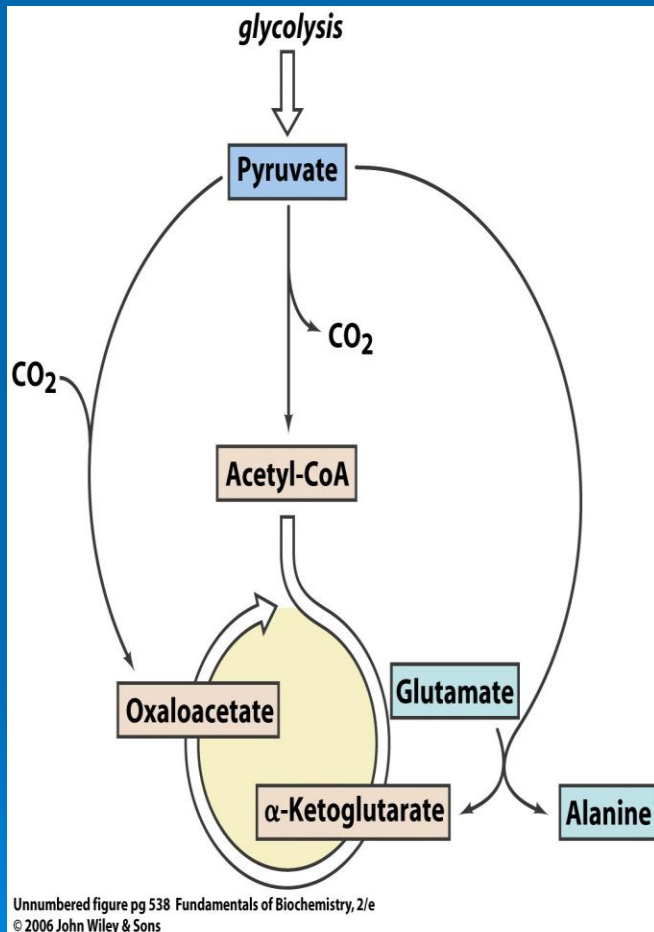
Vías Anapleróticas

Ana: arriba

Plerotikos:
llenar

Son reacciones
que reponen
intermediarios
del ciclo

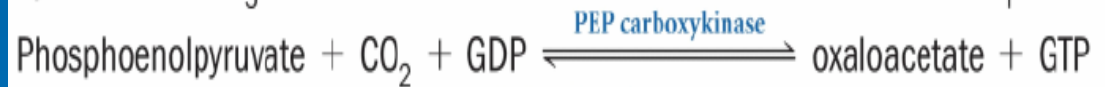
Principales vías biosintéticas y anapleróticas



• Ejemplos de reacciones **ANAPLEROTICAS**:

TABLE 16-2 Anaplerotic Reactions

Reaction



Regulación del ciclo de Krebs

Disponibilidad de sustratos

Necesidad de intermediarios como precursores biosintéticos

Demanda de ATP

El factor regulador más importante es la relación

- intramitocondrial de $[NAD^+]$ / $[NADH]$

Regulación del ciclo de Krebs

Citrato sintasa

- Inhibidores: NADH, succinil-CoA, citrato, ATP
- Activadores: ADP

Isocitrato deshidrogenasa

- Inhibidores: NADH
- Activadores: Ca⁺⁺, ADP

α -cetoglutarato deshidrogenasa

- Inhibidores: succinil-CoA, NADH
- Activadores: Ca⁺⁺

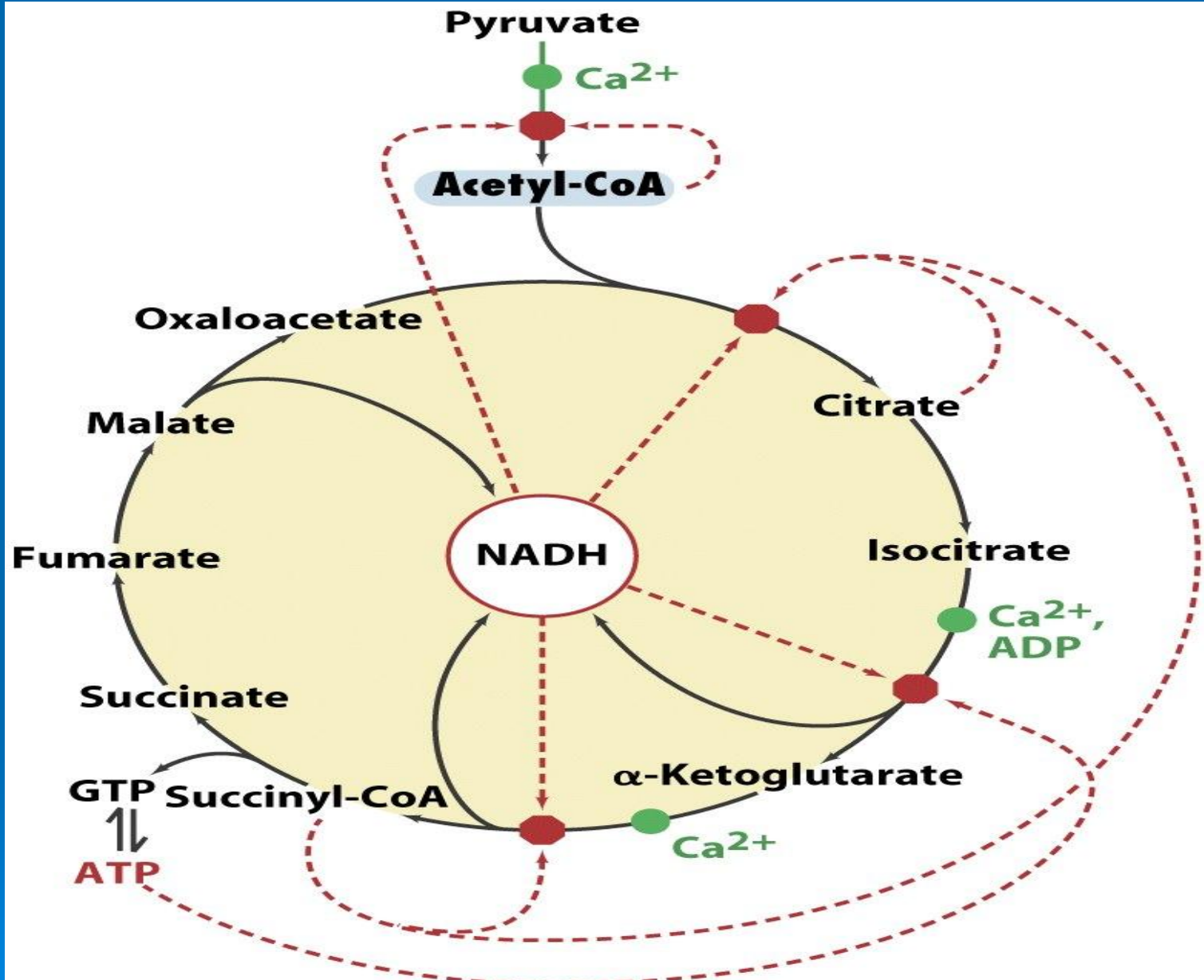


Figure 16-15 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons

Sistema de Lanzaderas Cadena Respiratoria Fosforilación Oxidativa



Dra. Carmen Aída Martínez

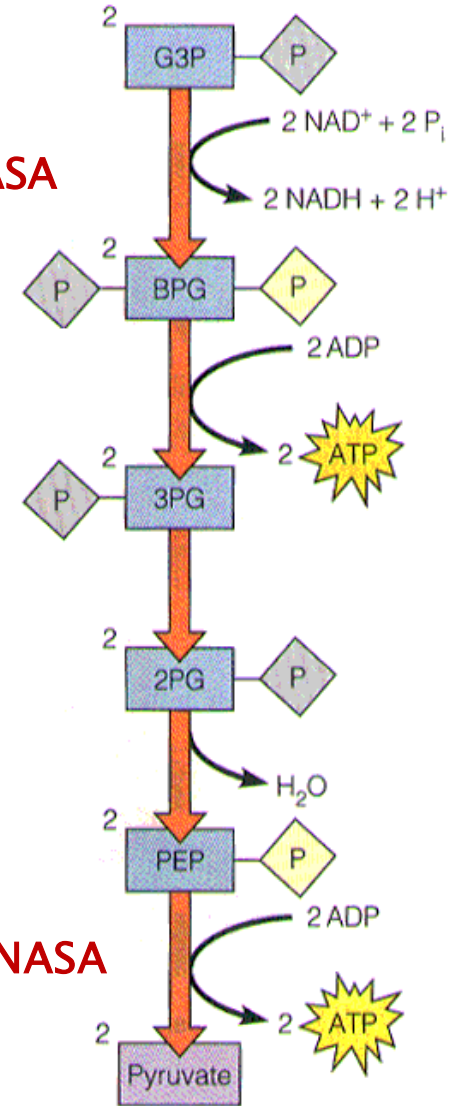
Origen del ATP

- ▶ **Fosforilación a nivel de sustrato**

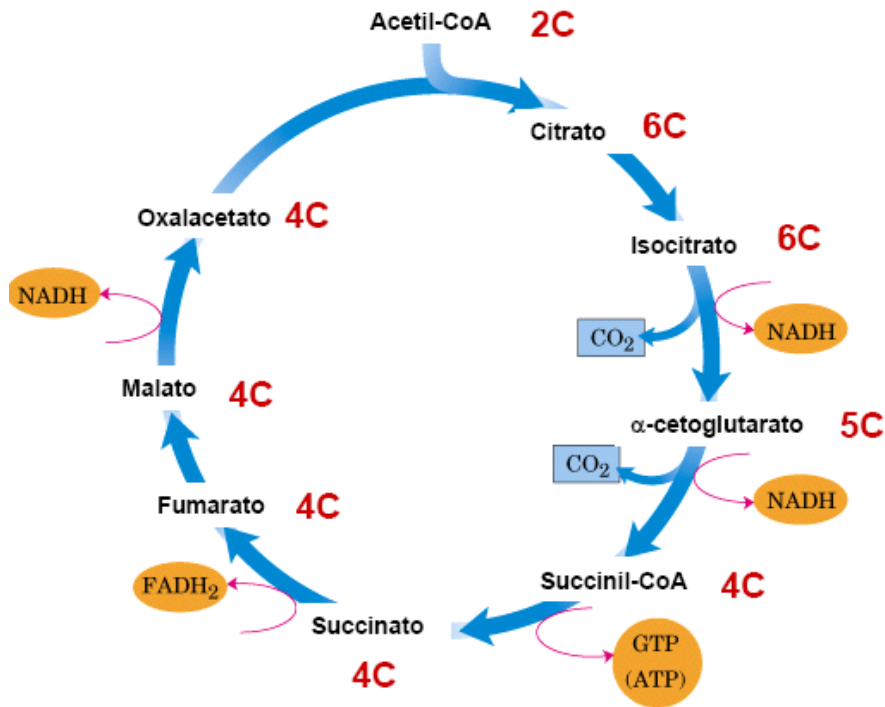
- ▶ **Fosforilación Oxidativa (Fosforilación a nivel de Cadena Respiratoria).**

La Fosforilación a nivel de sustrato es un mecanismo poco habitual de formación de ATP

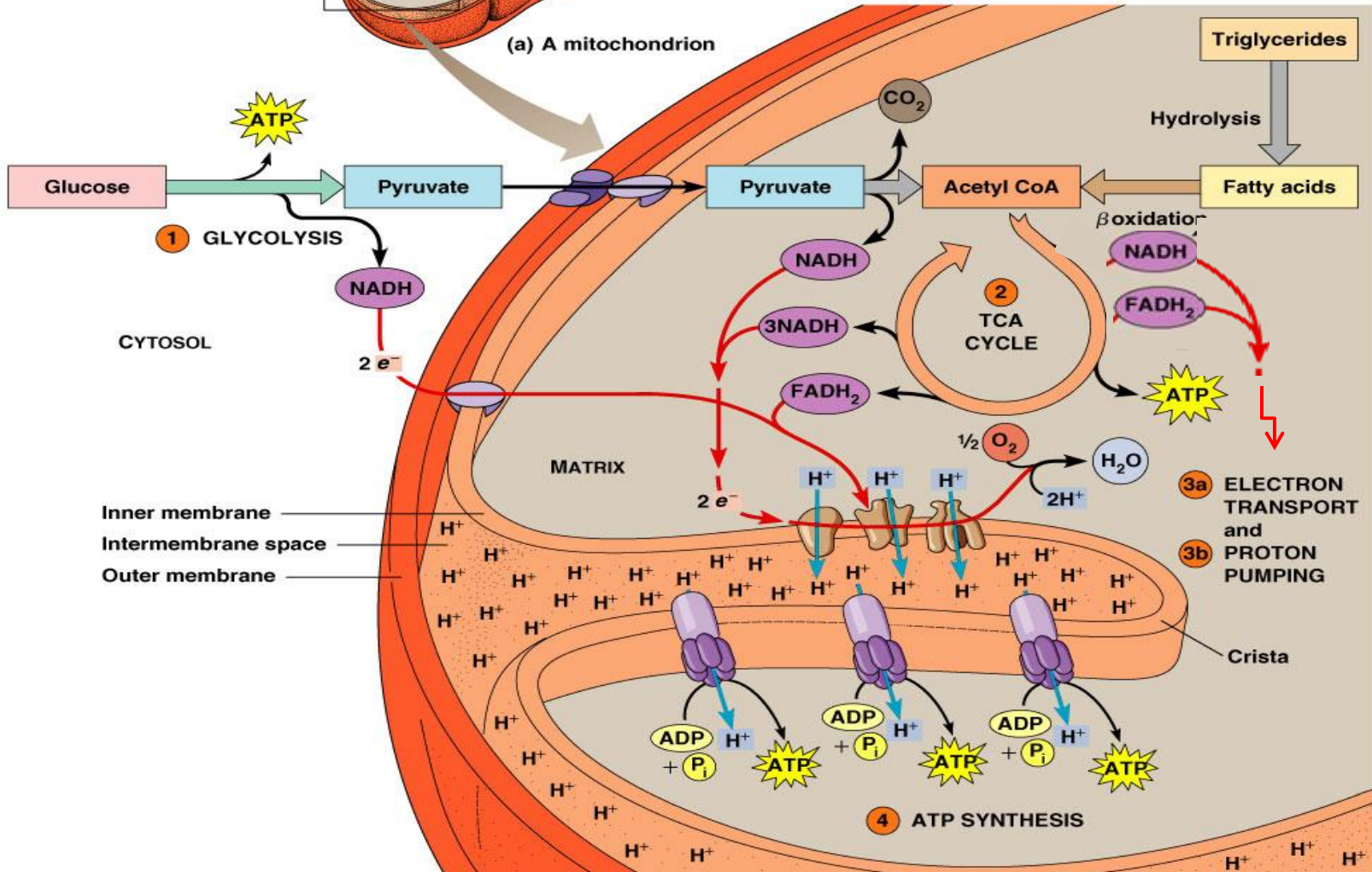
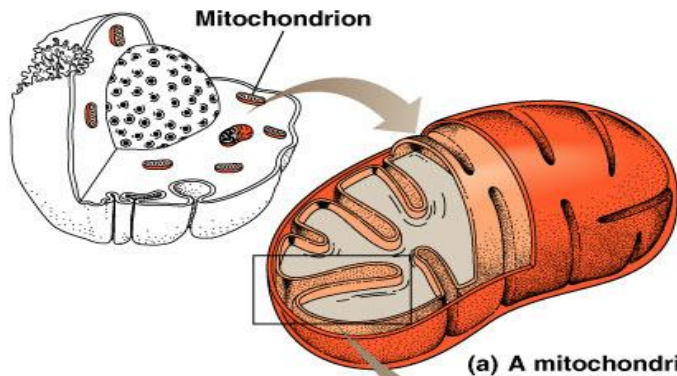
FOSFOGLICERATO CINASA



PIRUVATO CINASA



SUCCINIL CoA SINTASA (Ciclo de Krebs)



Algunas enzimas que utilizan NAD Como cofactores

Alfa- cetoglutarato DH

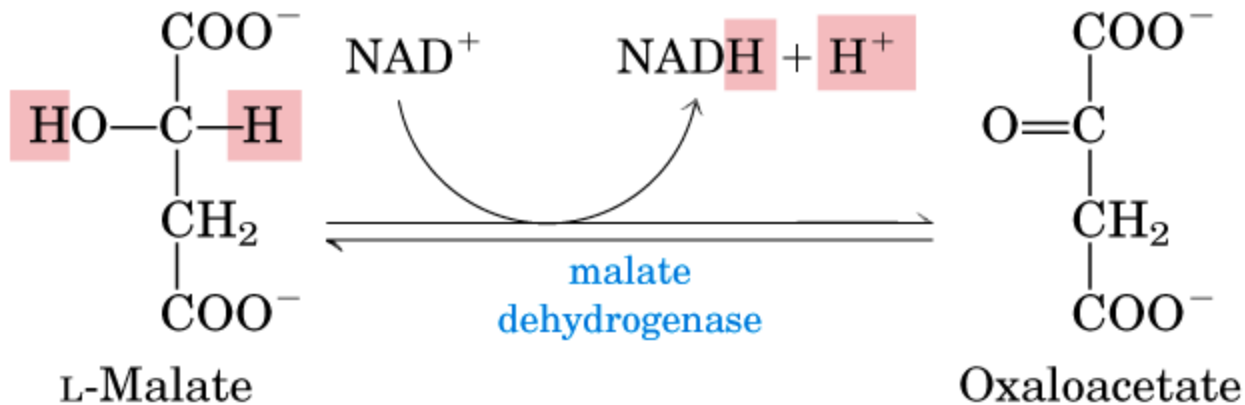
Malato DH

Piruvato DH

Isocitrato DH

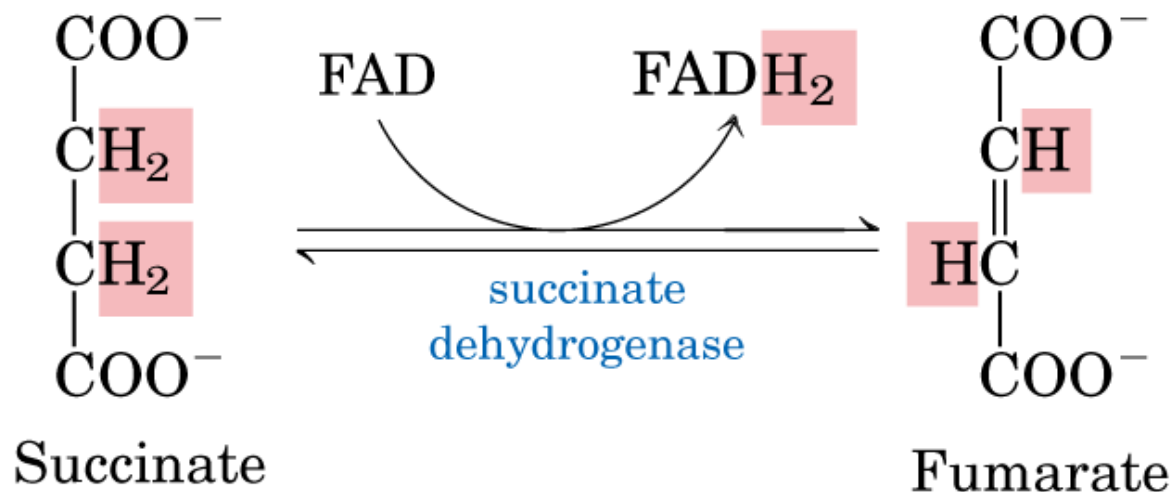
Gliceraldehido- 3 -fosfato DH

Beta- hidroxiacil- CoA DH

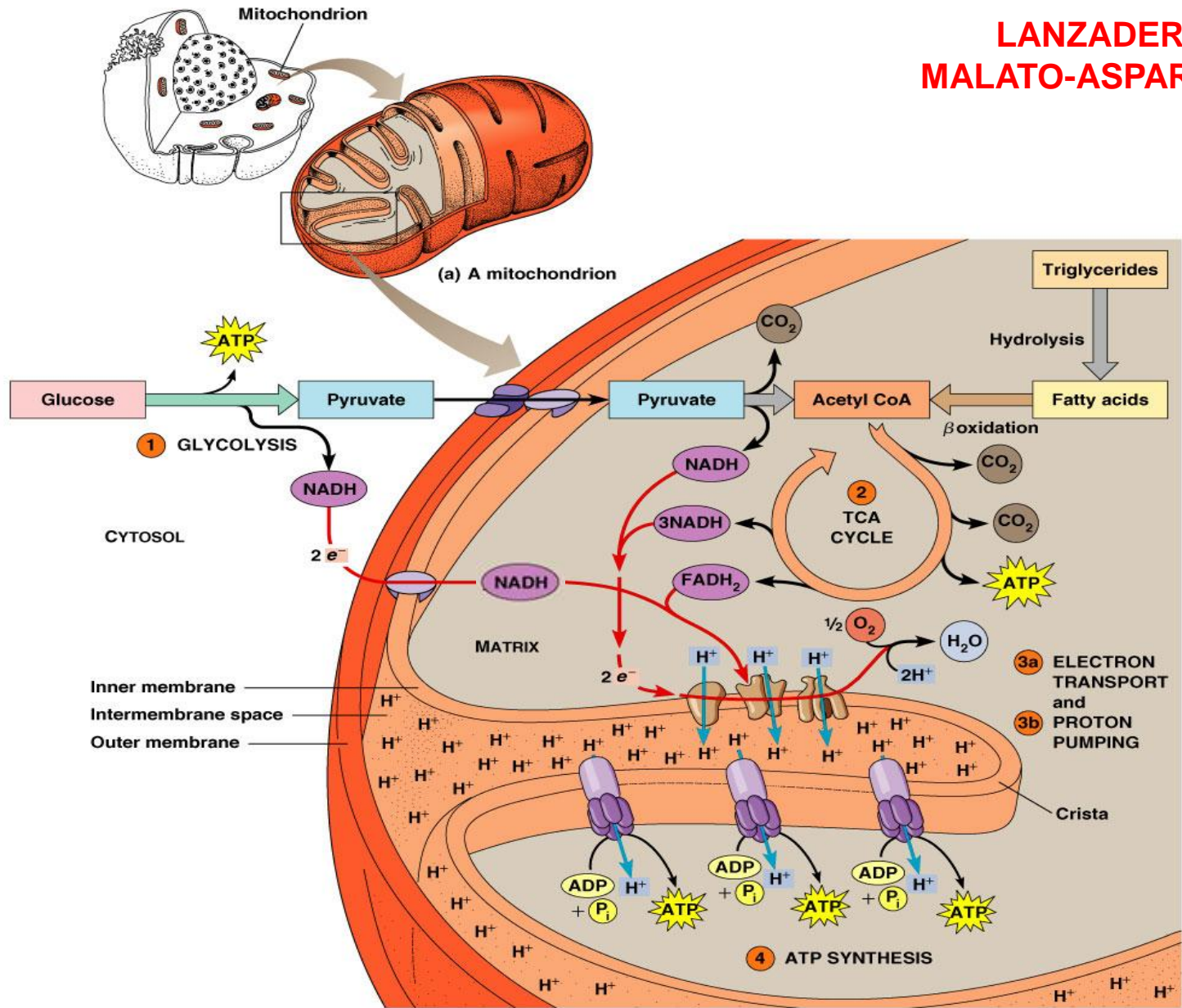


Enzimas (Flavoproteínas) que utilizan nucleótidos de Flavina como coenzimas

Acil CoA DH
Succinato DH
Glicerol-3 P DH



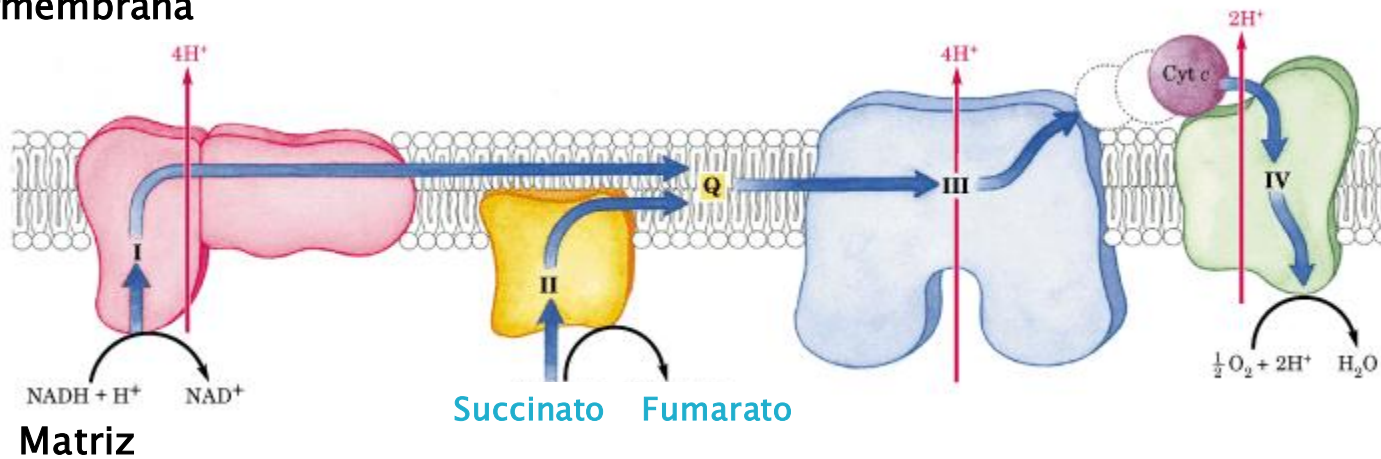
LANZADERA MALATO-ASPARTATO



(b) Localization of aerobic respiration within the mitochondrion

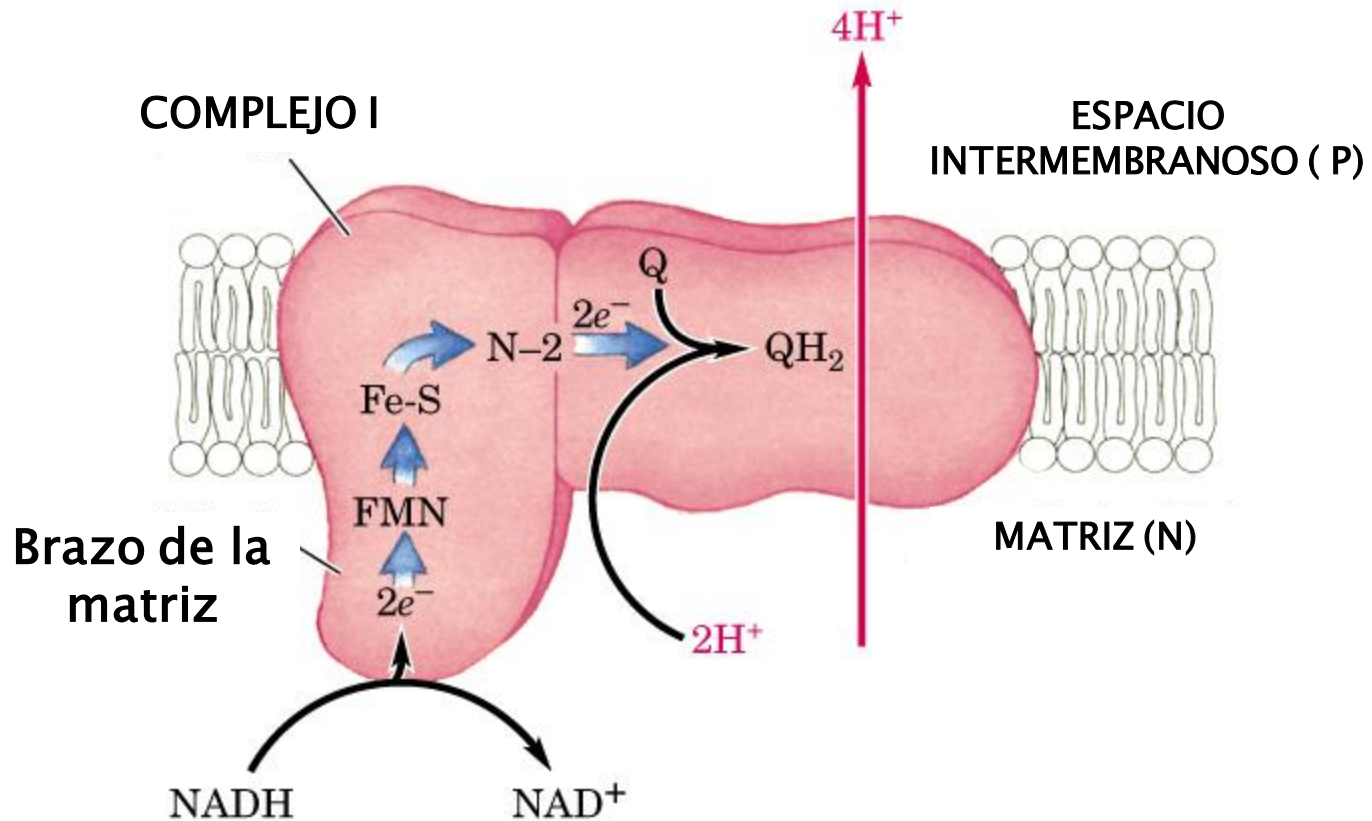
Cadena transportadora de electrones

Espacio Intermembrana



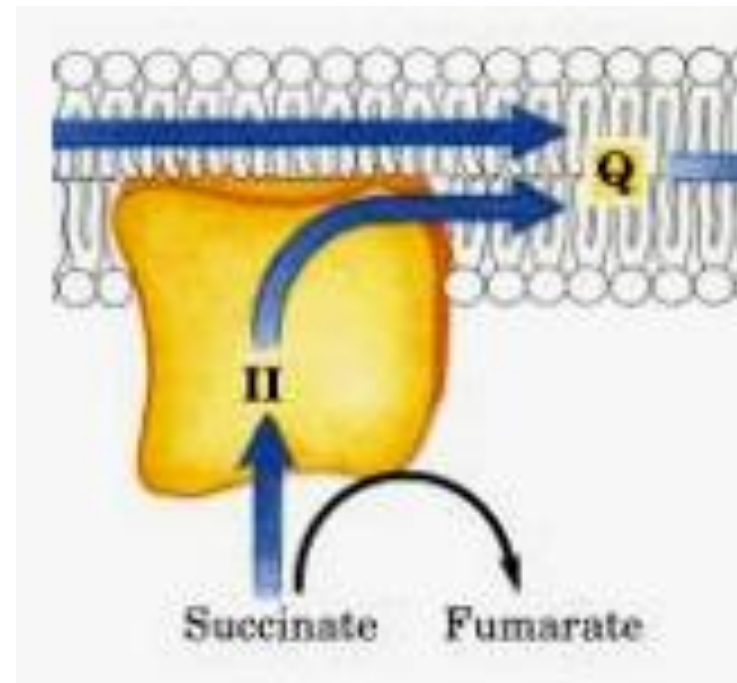
Complejo I:

NADH-Q Oxidoreductasa
(NADH deshidrogenasa)



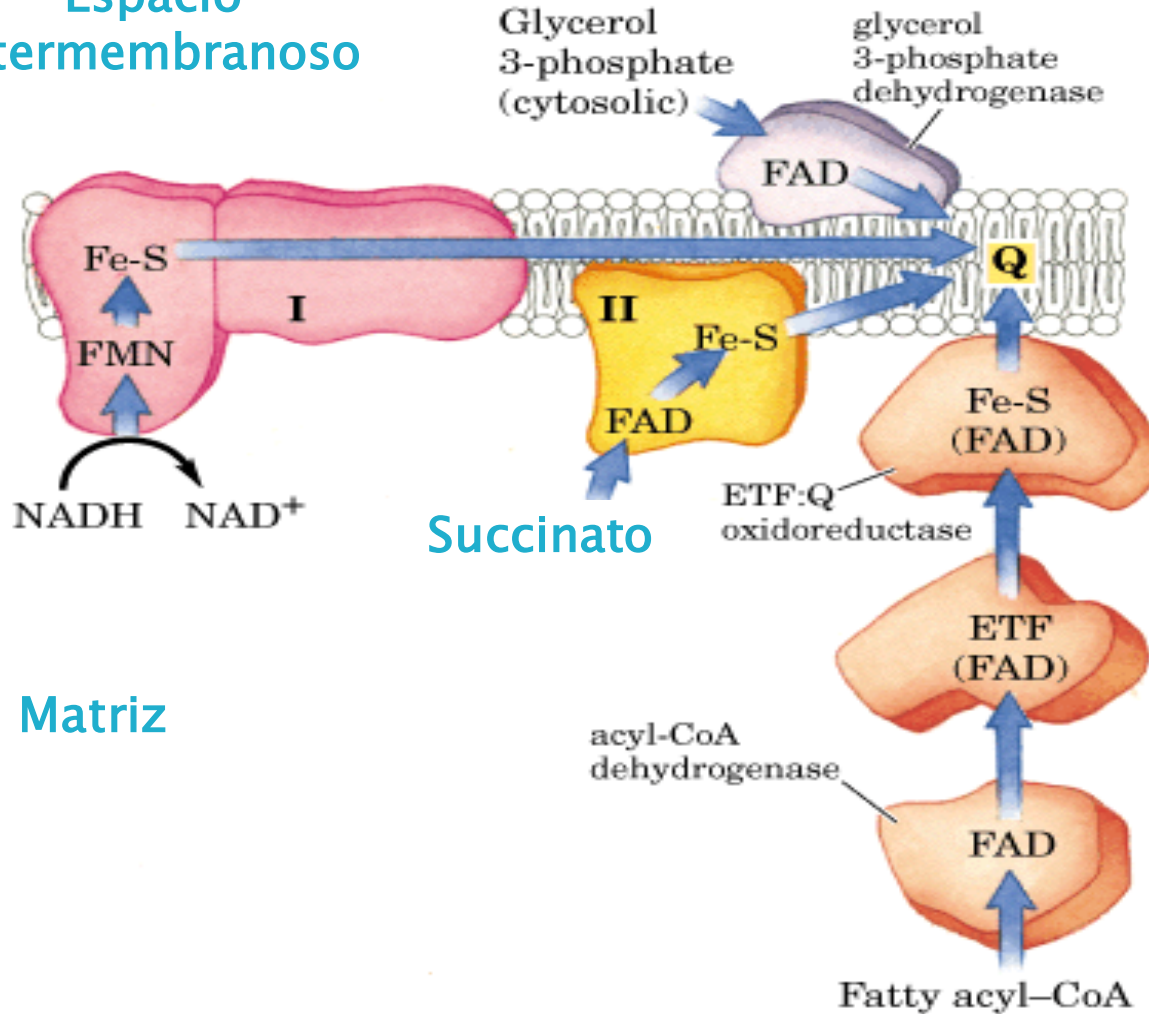
Complejo II succinato deshidrogenasa

- ▶ Compuesto por:
FAD, Centro
ferrosulfurada
- ▶ Transferencia de
 e^- del succinato al
FAD y a la
ubiquinona.



El coenzima Q es paso obligatorio de los electrones procedentes de varias vías

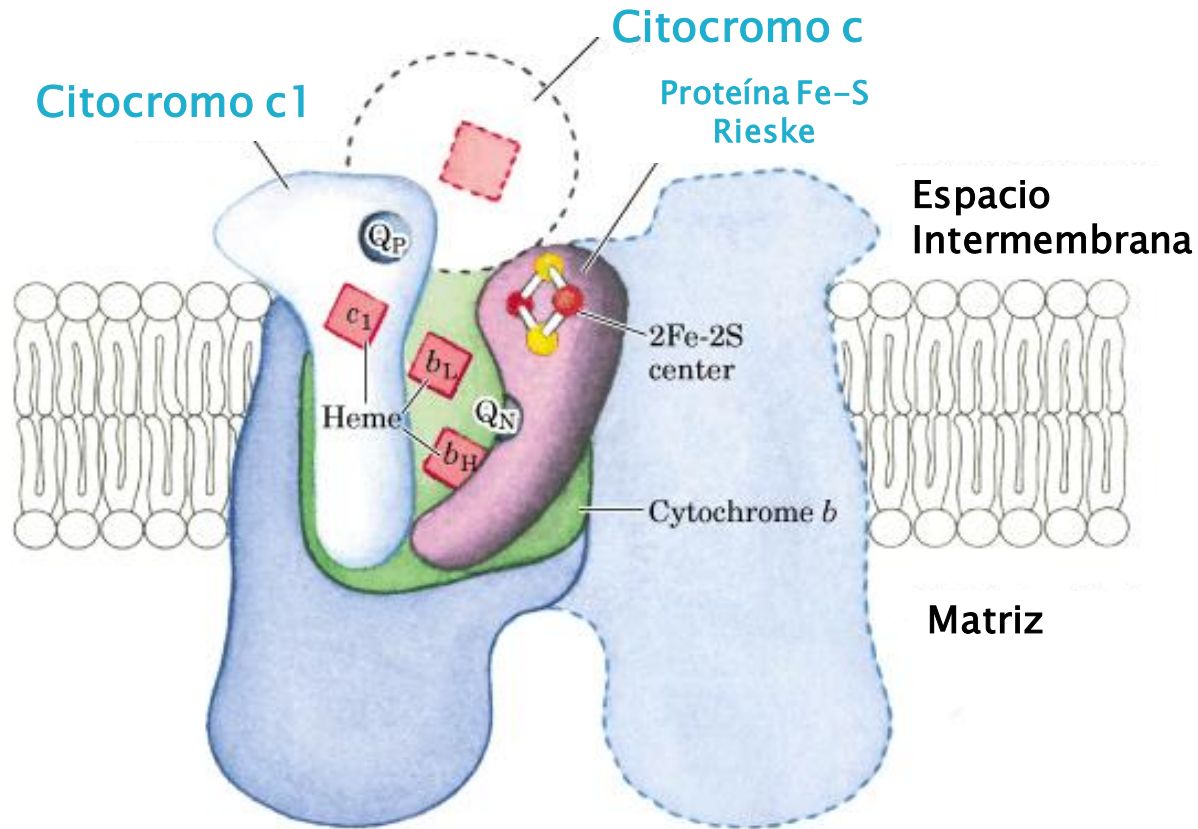
Espacio intermembranoso



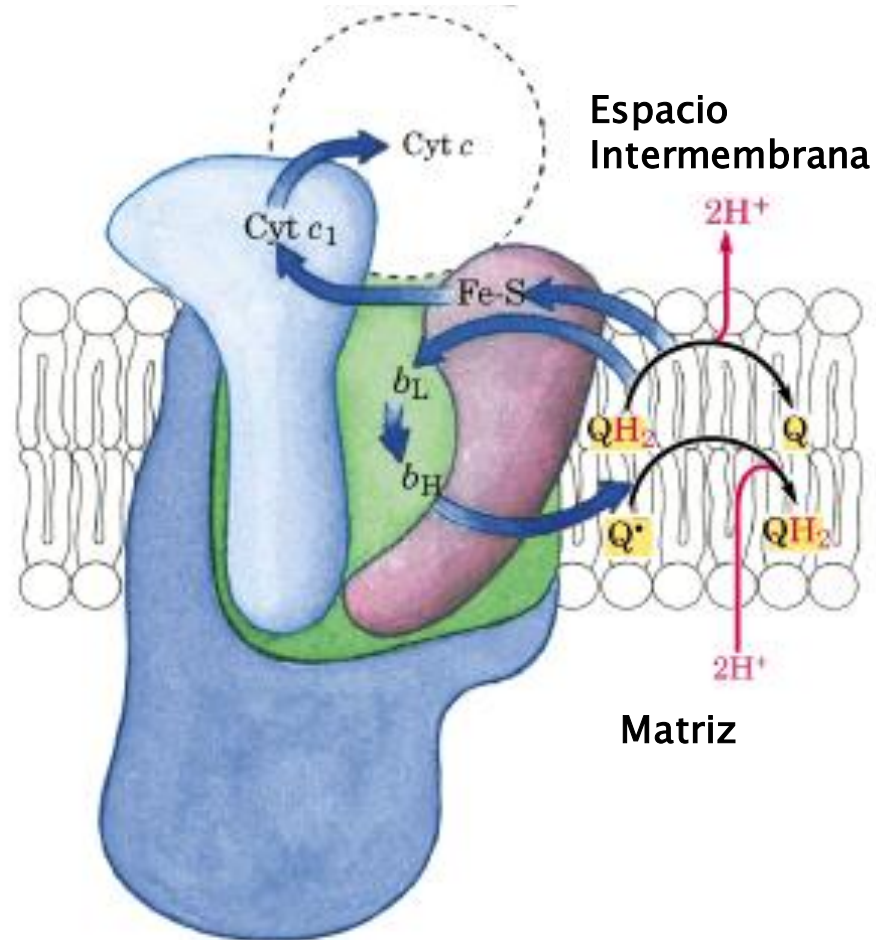
Matriz

Flavoproteína de transferencia de electrones

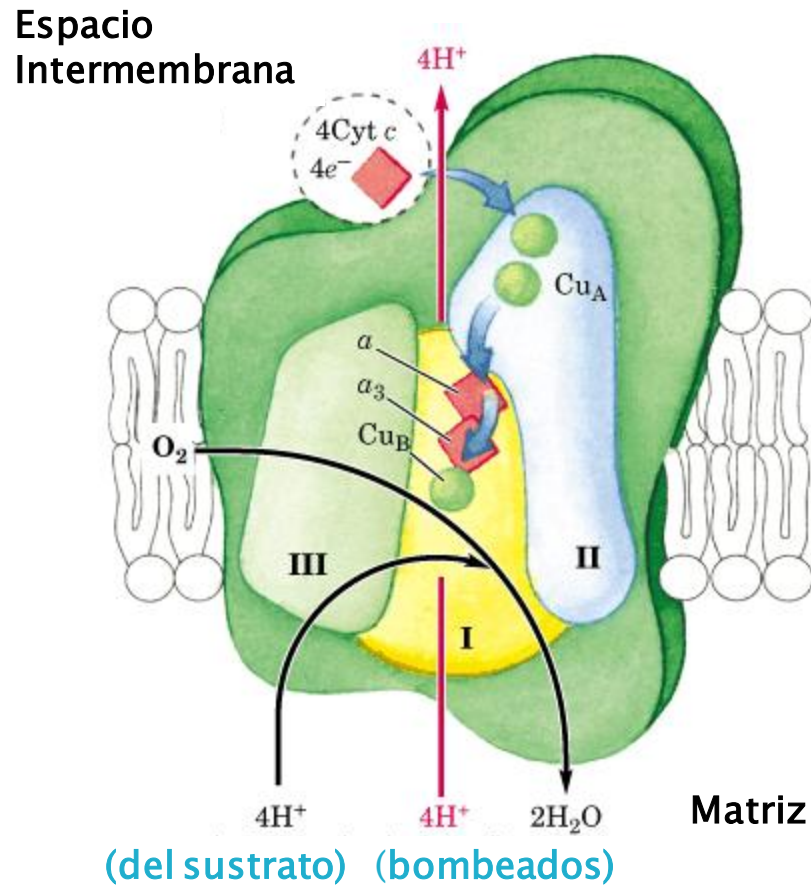
Ubiquinona- Citocromo c Oxidoreductasas (Complejo III)



Complejo III

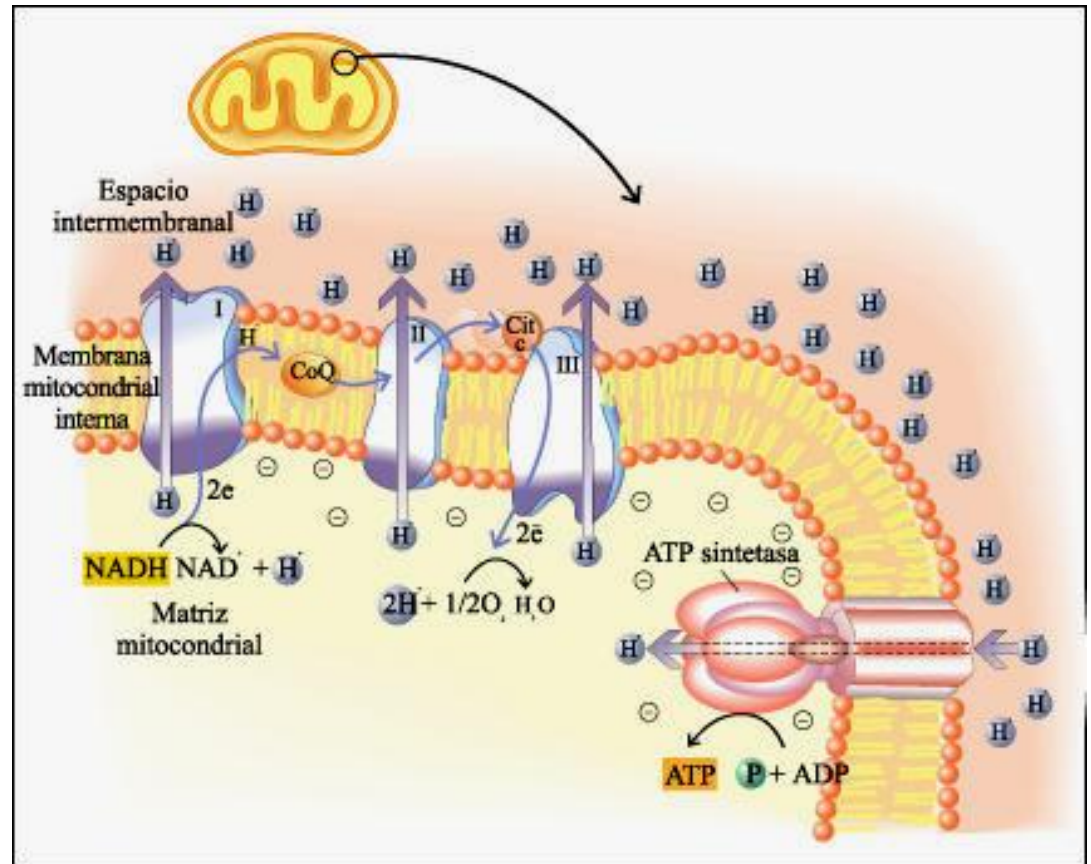


CITOCROMO OXIDASA: MECANISMO

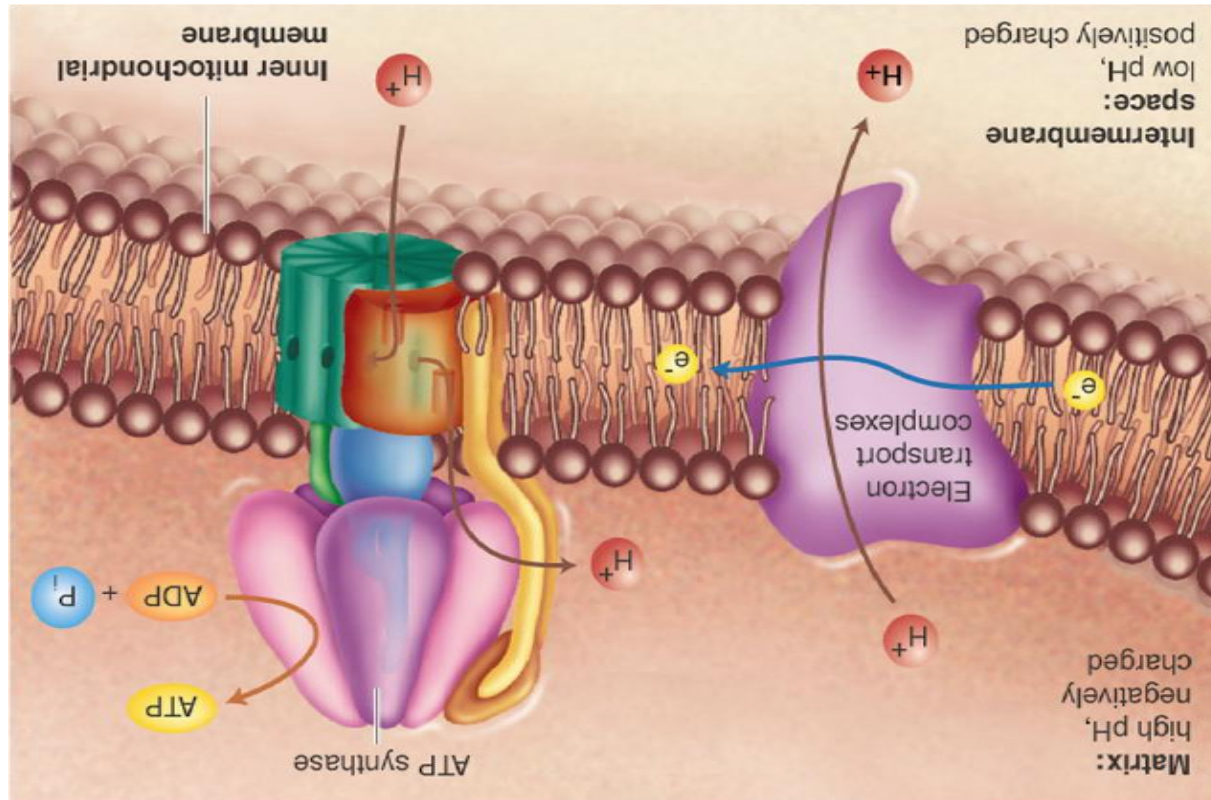


Gradiente quimiosmótico

- ▶ Suma de los gradientes de concentración y de cargas eléctricas de un ión a través de una membrana.
- ▶ Energía química potencial
- ▶ Energía eléctrica
- ▶ Fuerza protón motriz

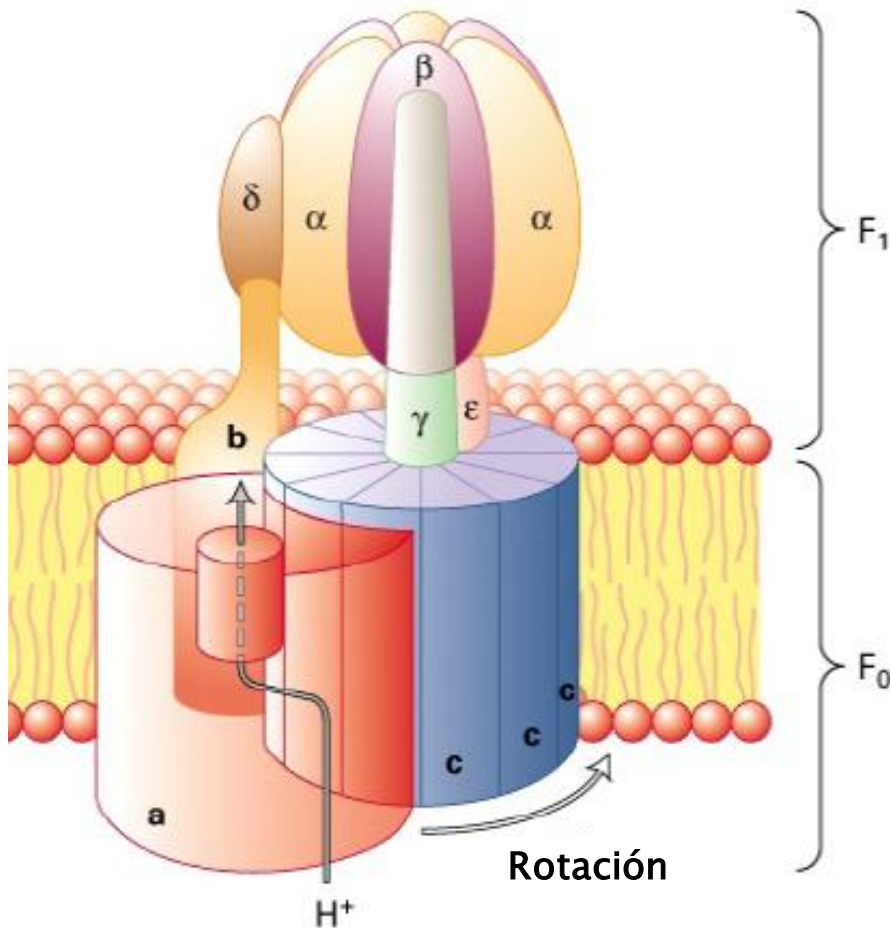


FOSFORILACION OXIDATIVA



- (1) **Cadena de transporte electrónica** Conjunto de complejos enzimáticos colocados en la membrana mitocondrial que oxidan NADH y FADH₂ generándose un gradiente de protones
- (2) **ATP sintasa** aprovecha la energía del gradiente de protones para producir ATP

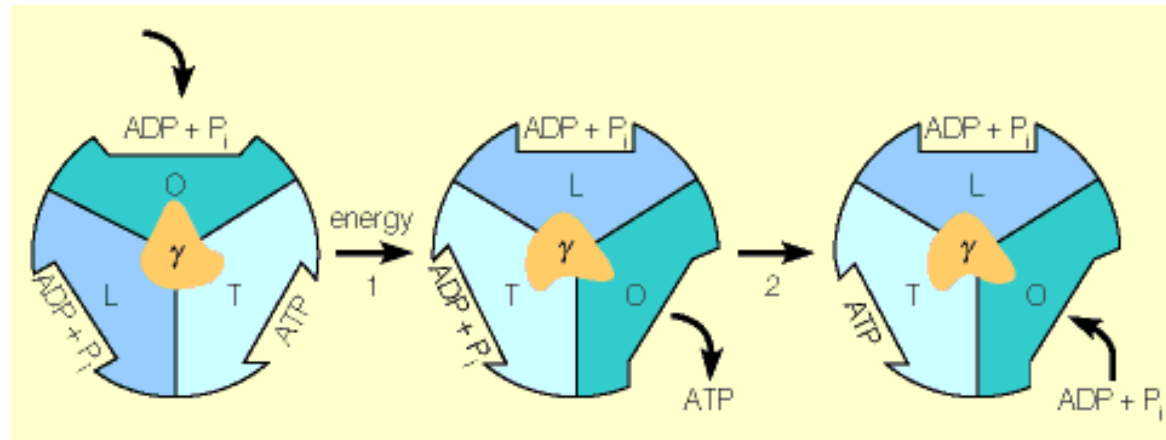
La ATP sintasa



- La rotación de γ es producida por el paso de protones a través de la subunidades, que produce una rotación del anillo de subunidades C

Formación de ATP

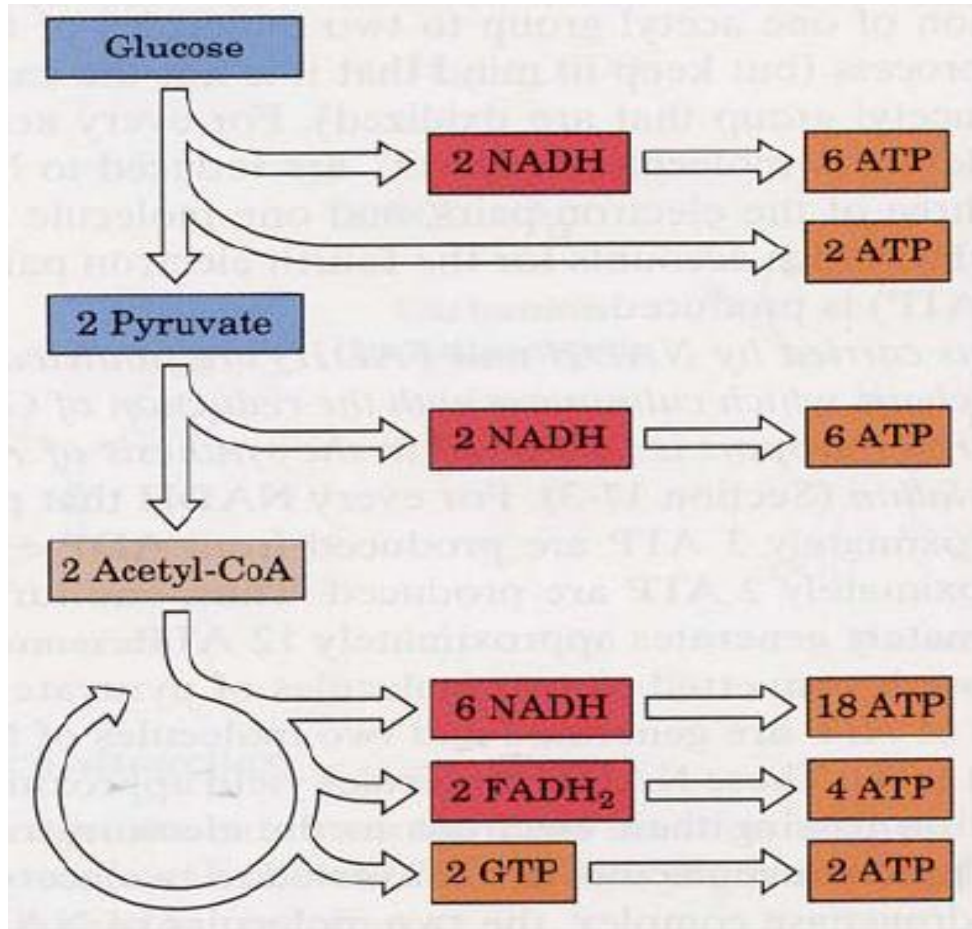
- ▶ Tres sitios catalíticos:
- ▶ Conformación apretada o T
- ▶ Conformación laxa o L
- ▶ Conformación abierta u O



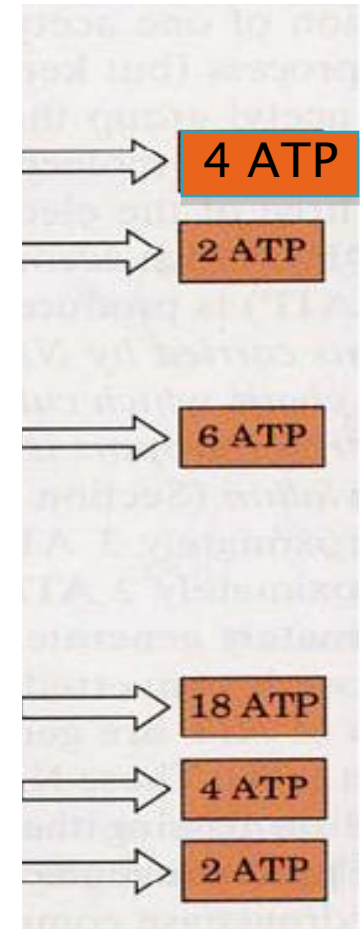
ORIGEN DEL ATP

lanzadera
del malato

lanzadera
del glicerol



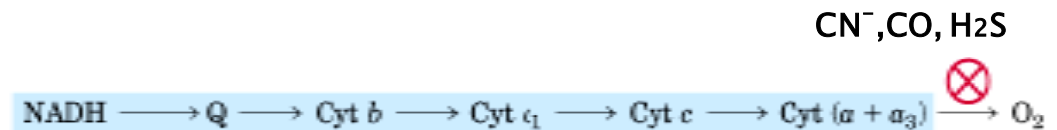
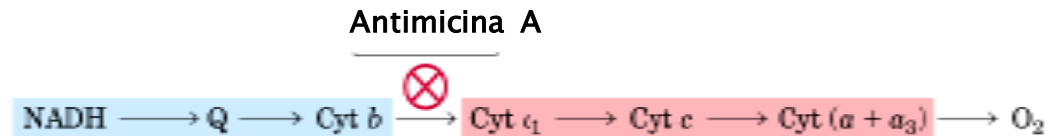
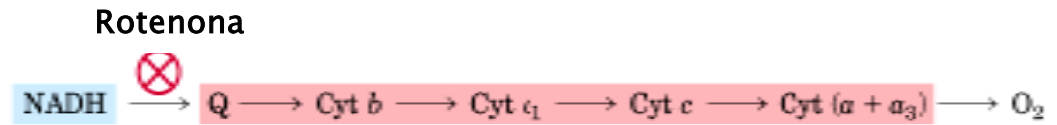
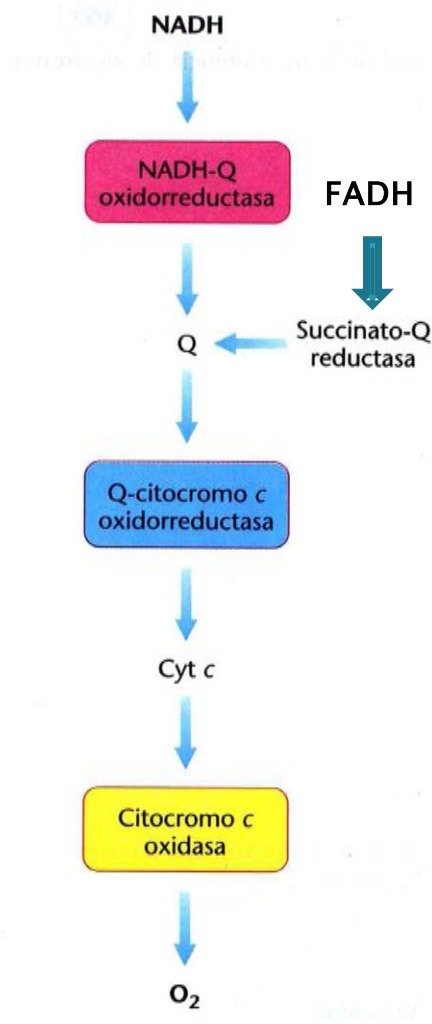
2 FADH



38 ATP

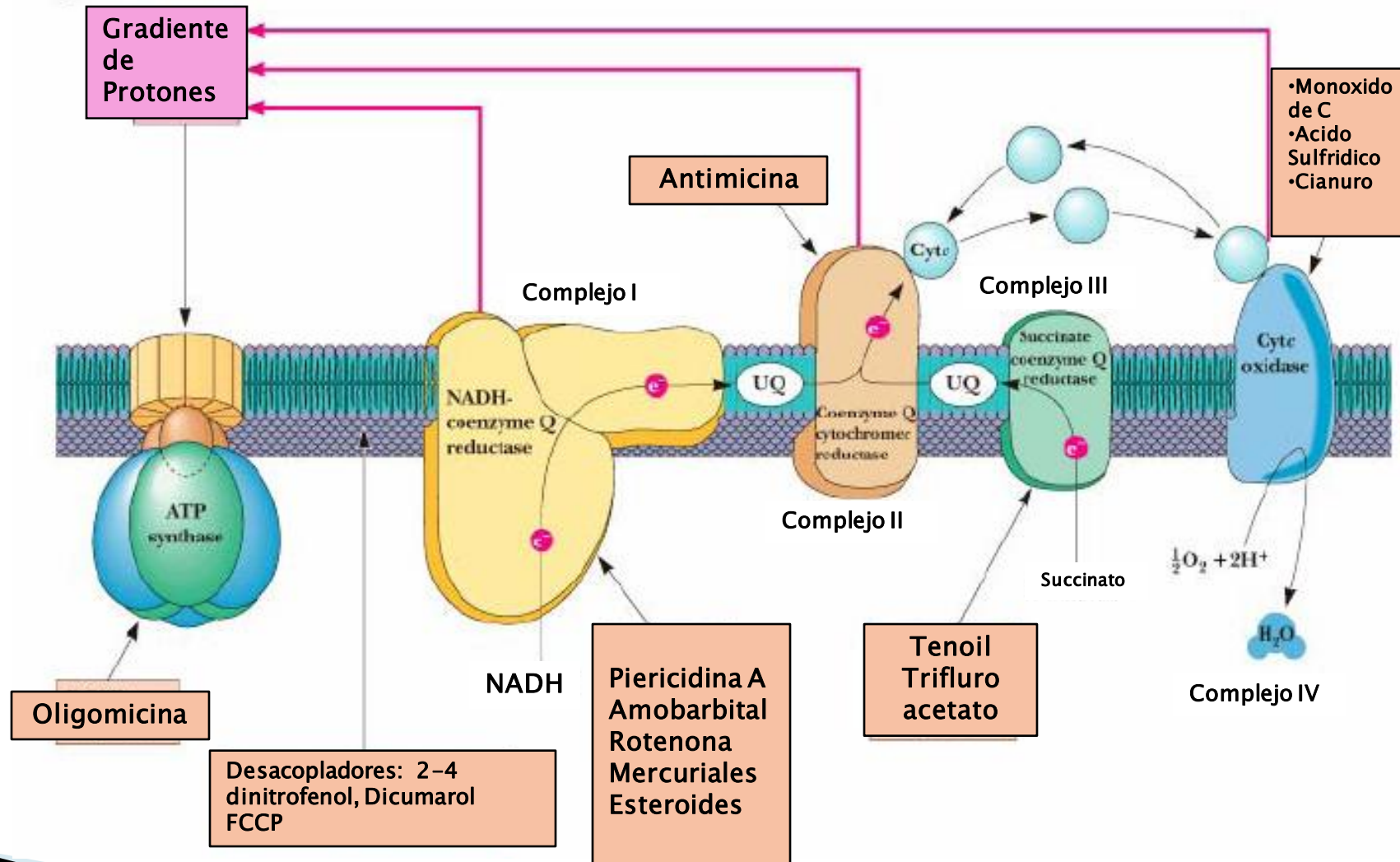
36 ATP

Inhibidores del Transporte Electrónico

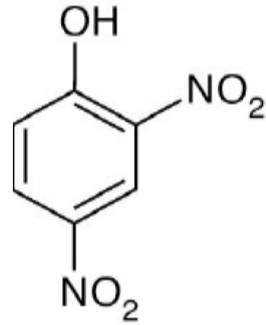


Inhibidores de la fosforilación oxidativa

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 21.30



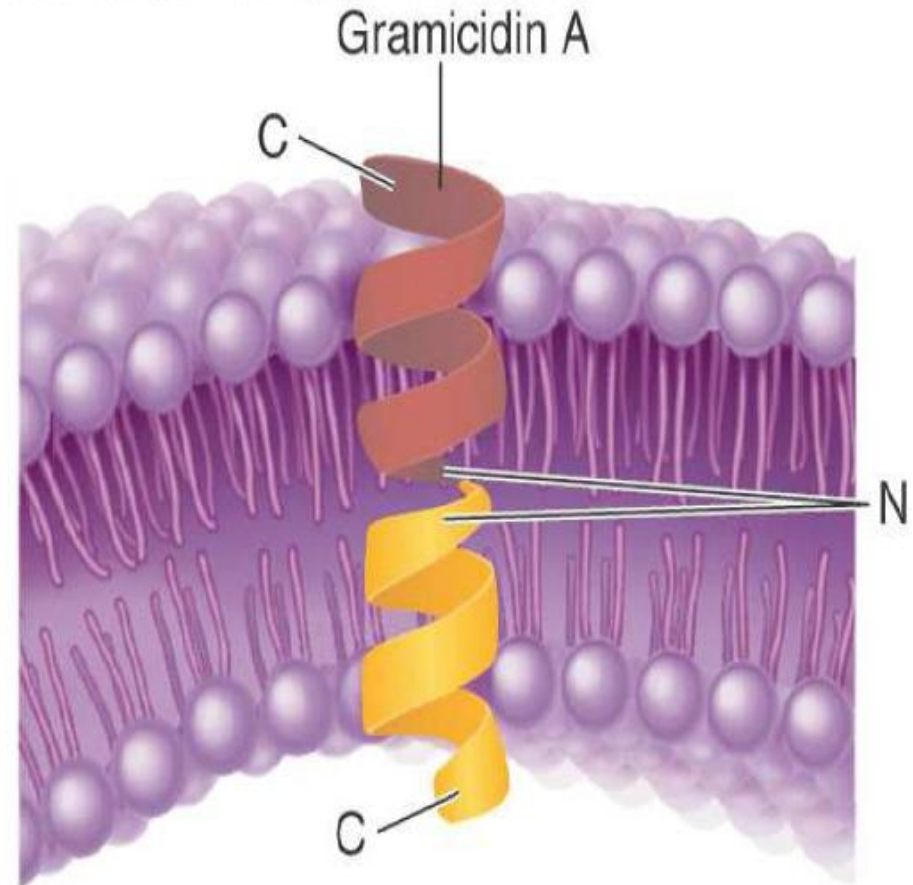
Agentes desacoplantes del gradiente de H⁺, Ionóforos



:Graw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Los agentes desacoplantes son sustancias que introducen H⁺ desde el espacio intermembranoso hacia el interior mitocondrial y disminuyen la fuerza protón-motriz; por lo tanto disminuye la síntesis de ATP.

El 2,4-DNF entra en las células en estado molecular, en el espacio intermembranoso (pH bajo) no se disocia y pasa a la mitocondria, allí hay un pH superior y se disocia, luego introduce H⁺.



(b)