

CICLO DE KREBS

OBJETIVO:

Explicar las reacciones químicas del ciclo de Krebs y su regulación

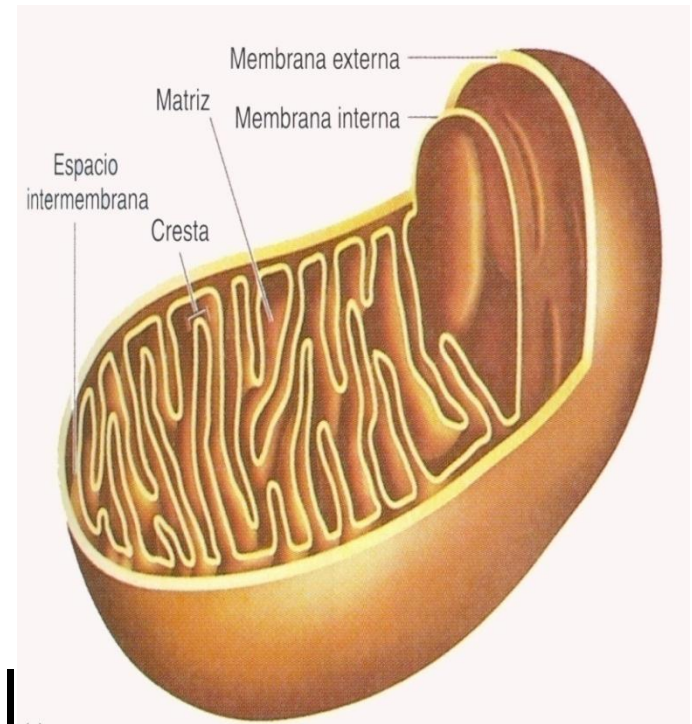
RESULTADO DE APRENDIZAJE:

Relacionar el metabolismo de las distintas macromoléculas alrededor del Ciclo de Krebs

CICLO DE KREBS

Las reacciones se llevan a cabo en la mitocondria, donde se oxidan los acetatos con liberación de e^- .

Grupo de enzimas mitocondrial que oxidan Acetil CoA a partir del piruvato hasta CO_2 y H_2O .



CICLO DE KREBS

- ▶ Su regulación responde a las necesidades energéticas de la célula.
- ▶ Se genera en condiciones aeróbicas

El acetil CoA se oxida rápidamente y genera:

CO₂

Energía metabólica en forma de GTP (eq a ATP)

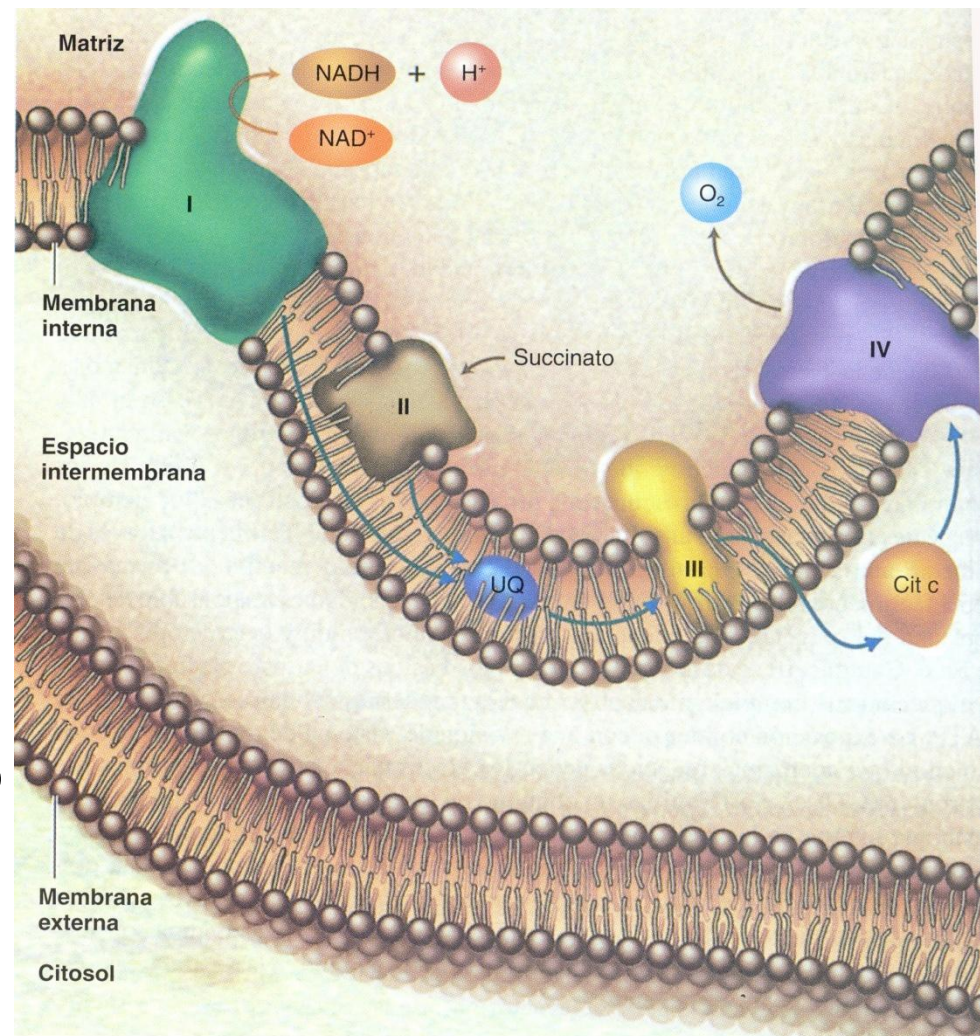
Moléculas energéticas reductoras (NADH y FADH₂).

COMPONENTES

Membrana mitocondrial interna.

Cuatro complejos;

- A. El complejo I (complejo NADH deshidrogenasa).
- B. El complejo II (complejo succinato deshidrogenasa).
- C. El complejo III (complejo citocromo bc).
- D. El complejo IV (citocromo oxidasa).



Regulación de ATP Y ADP en las mitocondrias

Controlada :

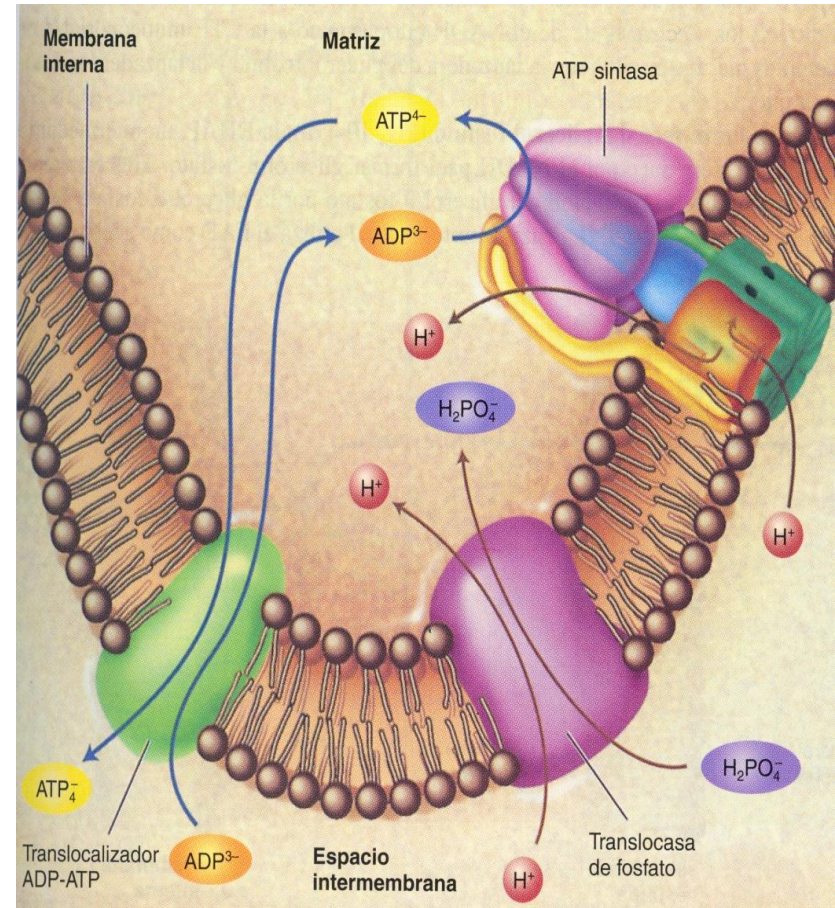
Proteínas de transporte de membrana interna;

Translocalizador ADP-ATP (antiporte ADP/ATP), (nucleótido translocasa o ATP translocasa):

proteína responsable del intercambio 1:1 de ATP intramitocondrial por ADP producido en el citoplasma

Translocasa de fosfato:

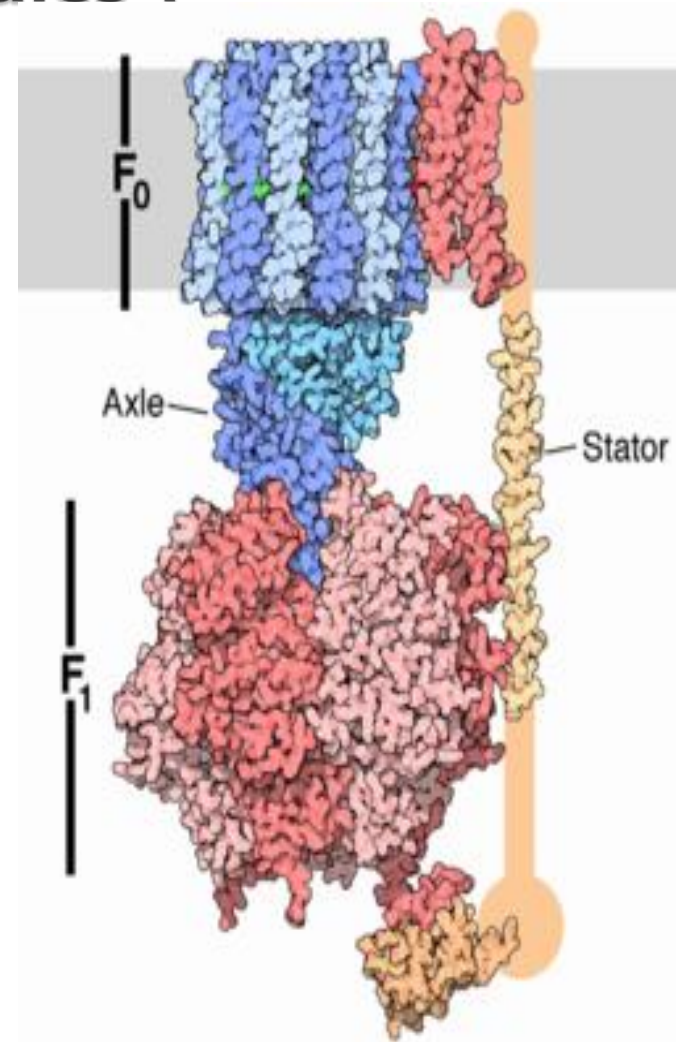
el transporte de H_2PO_4^- junto con un protón se producen por simporte $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{H}^+$



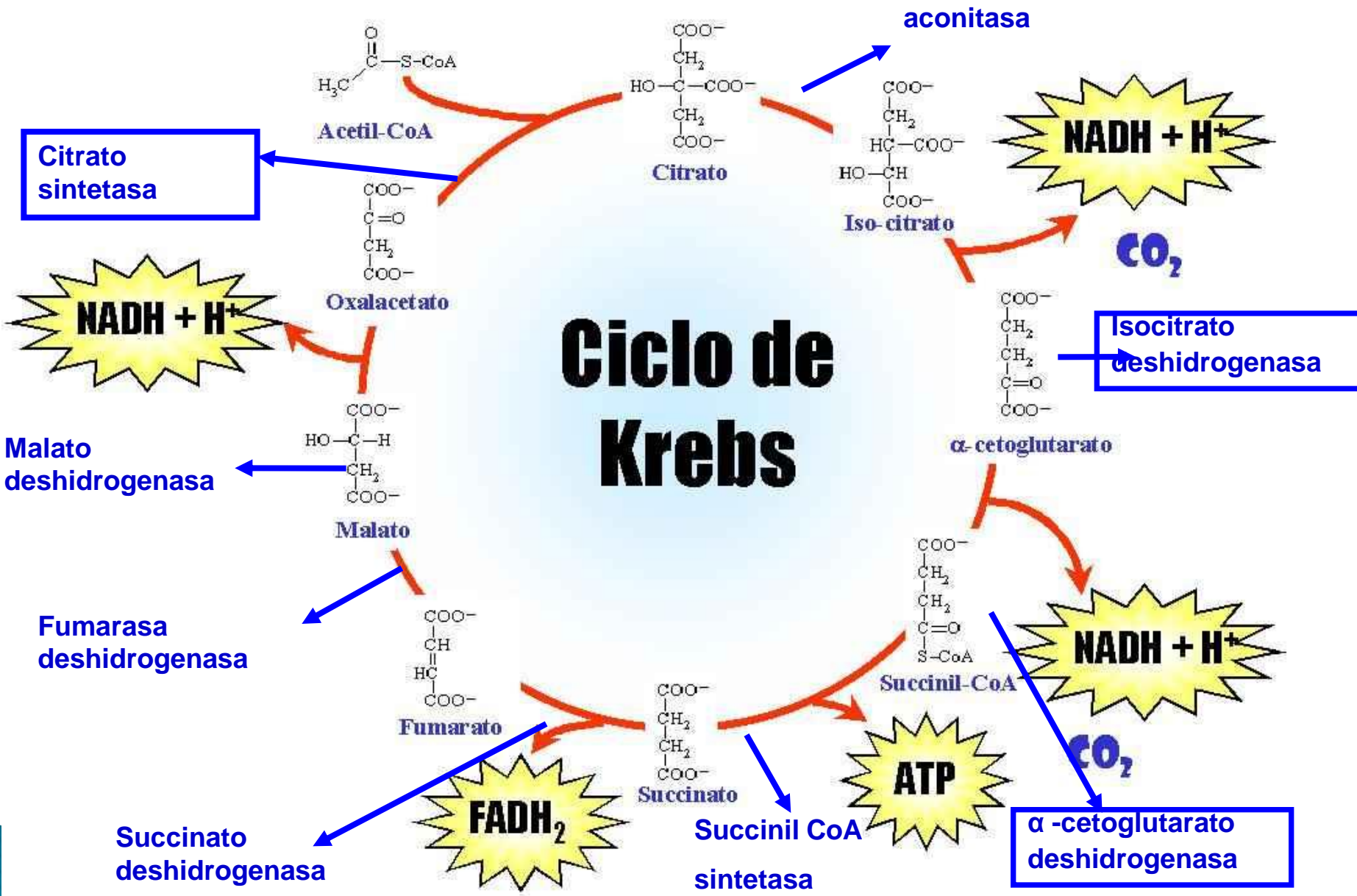
La ATP sintetasa es un complejo que se divide en dos subunidades funcionales :

Subunidad Fo: canal de protones.

Subunidad F1: actividad catalítica



Ciclo de Krebs

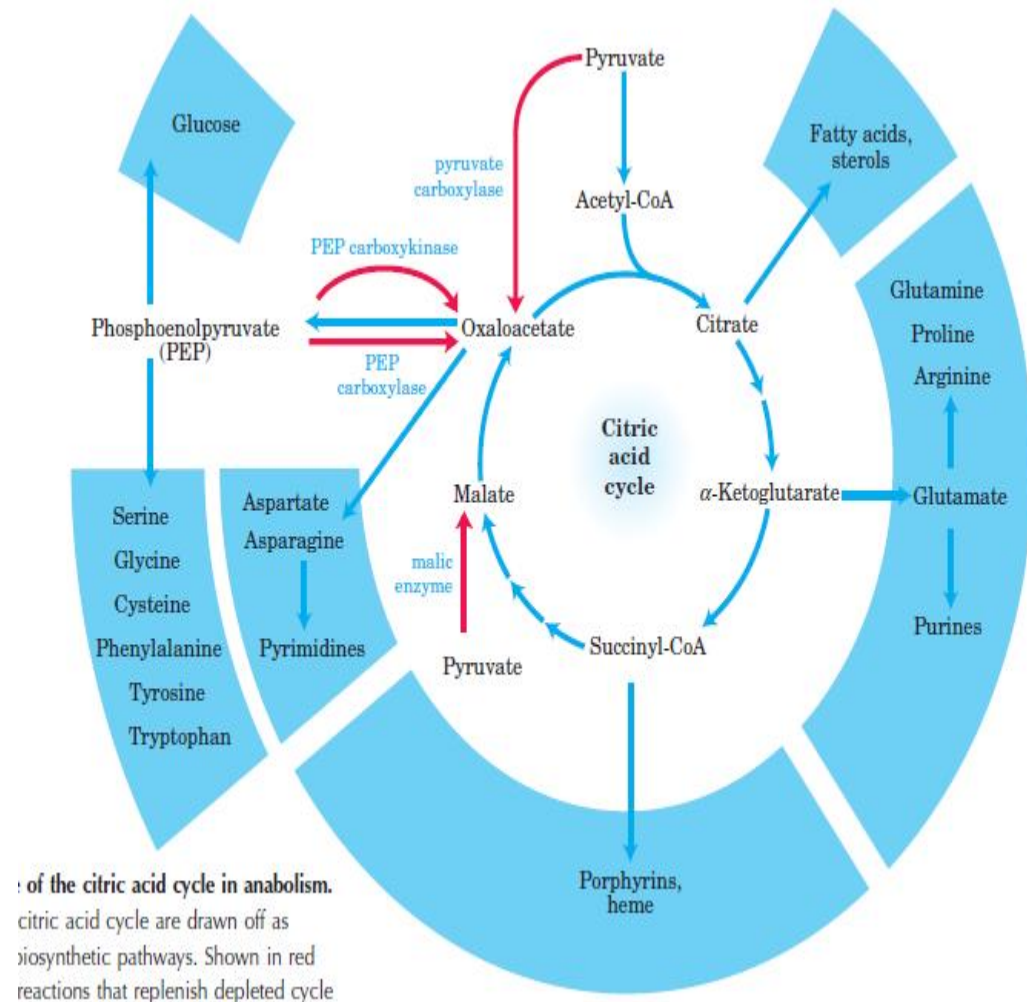


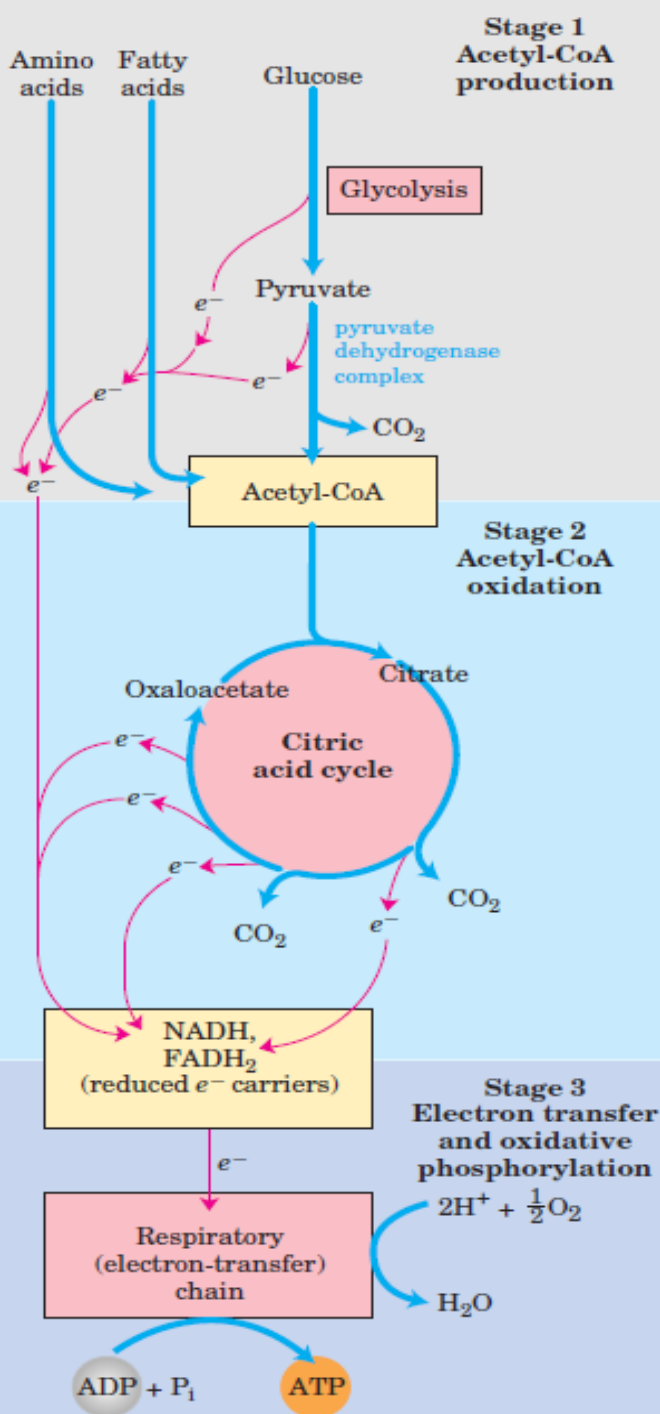
Importancia del Ciclo de Krebs

- ▶ Es una vía anfibólica:
 - Anabólica: provee precursores para reacciones de síntesis
 - Catabólica: Se procesan los combustibles por oxidación del Acetil CoA
- ▶ Es la vía final común del catabolismo de la Glucosa, proteínas y los AG.
- ▶ Es fuente importante de sustratos para la biosíntesis de diversos compuestos:
 - Succinil CoA: Porfirina
 - Oxaloacetato y α - cetoglutarato: algunos aa.

Punto central del metabolismo celular

- ▶ Para proveer energía
- ▶ Provee intermediarios de 4 y 5 carbonos para una gran variedad de productos
- ▶ Para reemplazar los intermediarios que se remueven (mecanismos anapleróticos)





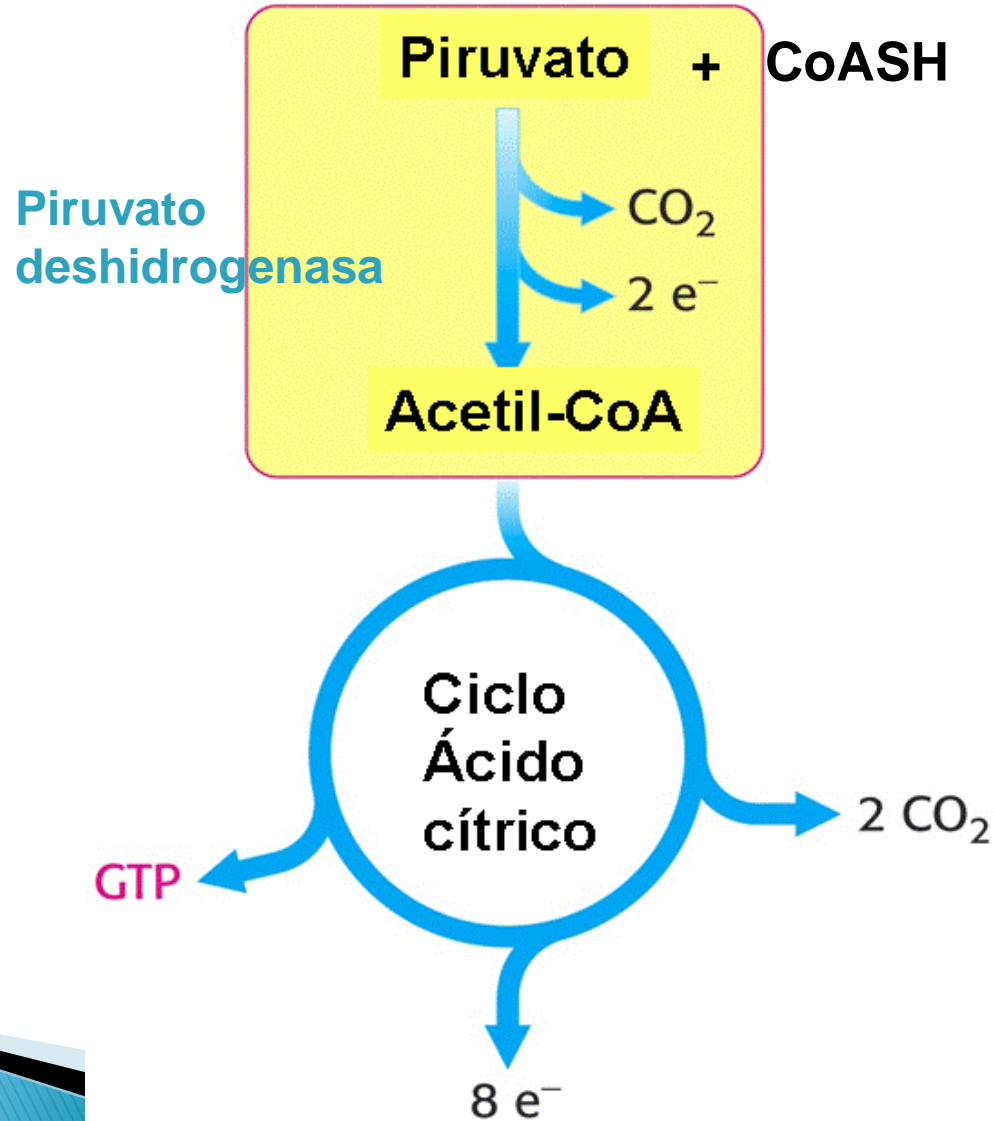
CICLO DE KREBS

Via final del catabolismo de Carbohidratos, Lipidos y proteinas.

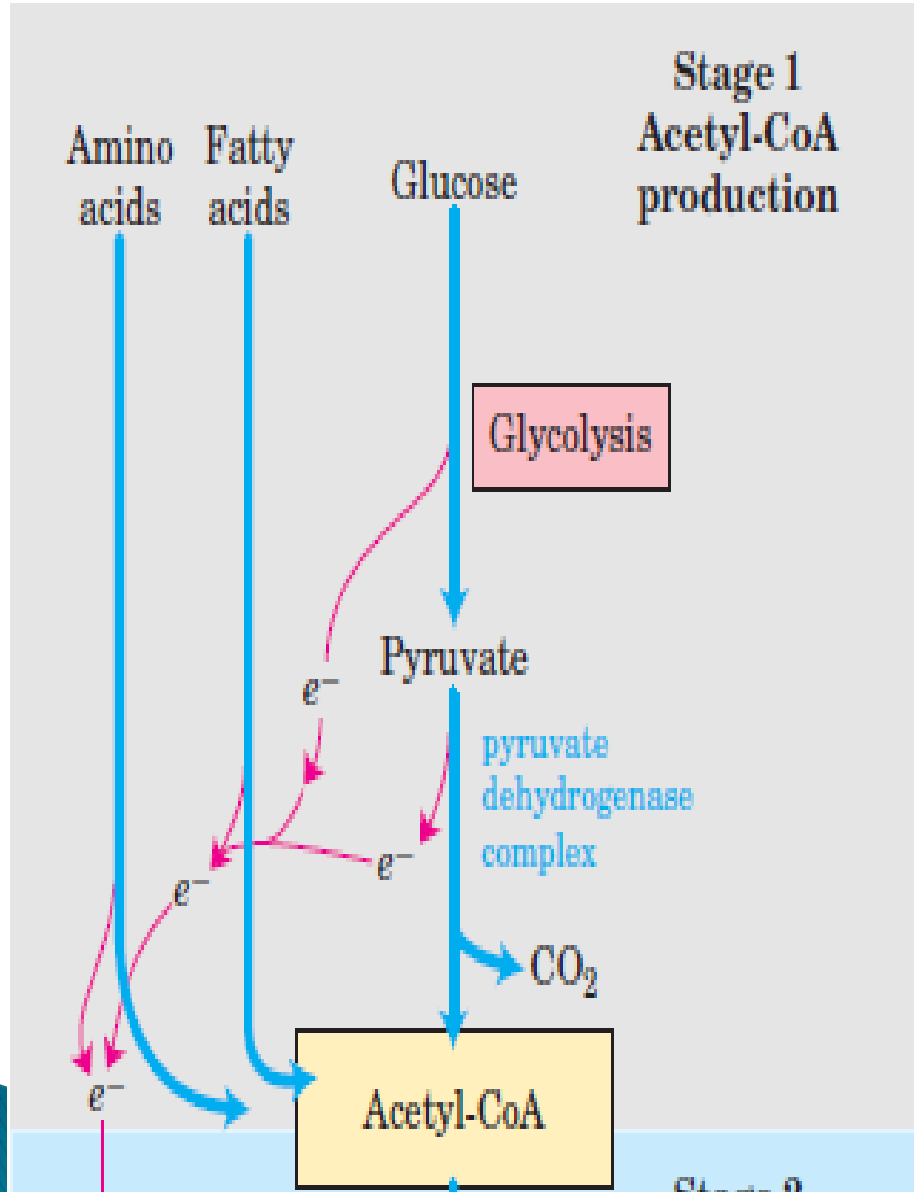
Puede estudiarse en tres etapas:

1. Formacion de Acetil coenzima A
2. Oxidacion de la acetil coenzima A
3. Transferencia de electrones y fosforilacion oxidativa

FORMACION DEL ACETIL CoA



Formacion de Acetil coenzima A



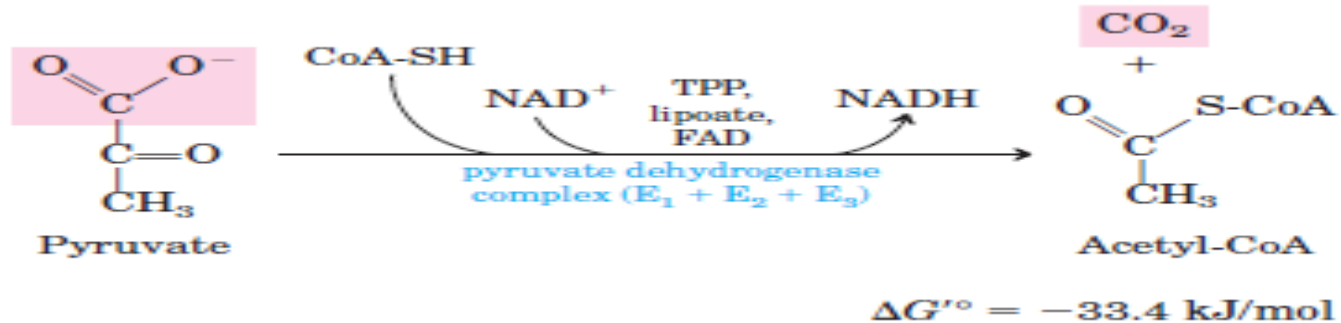
Previamente a su entrada al ciclo de Krebs, los esqueletos carbonatados de los lipidos, carbohidratos y algunos aminoacidos deben degradarse hasta acetilcoenzima A.

Formacion de Acetil coenzima A

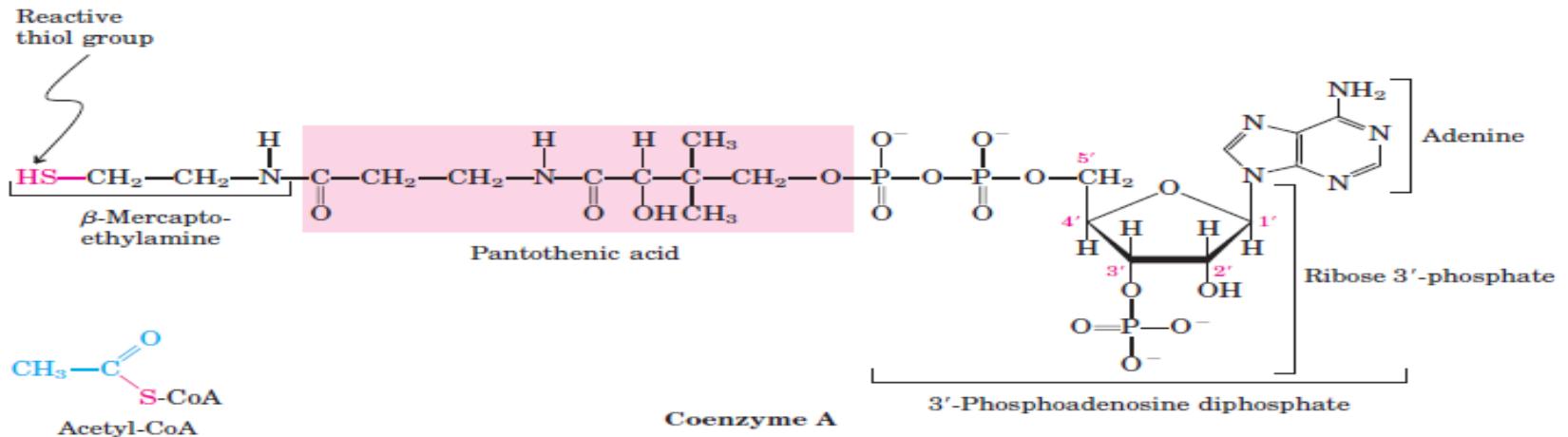
A partir del proceso de la glicolisis el piruvato debe oxidarse para producir Acetilcoenzima A y CO_2 por accion del complejo enzimatico **Piruvato deshidrogenasa (PDH)** formado por tres enzimas localizadas en las mitocondrias de los eucariotas y en el citosol de los procariotas

El complejo PDH es un ejemplo de complejo multienzimatico en el cual una serie de intermediarios quimicos se mantienen unidos a las enzimas mientras se transforma un substrato

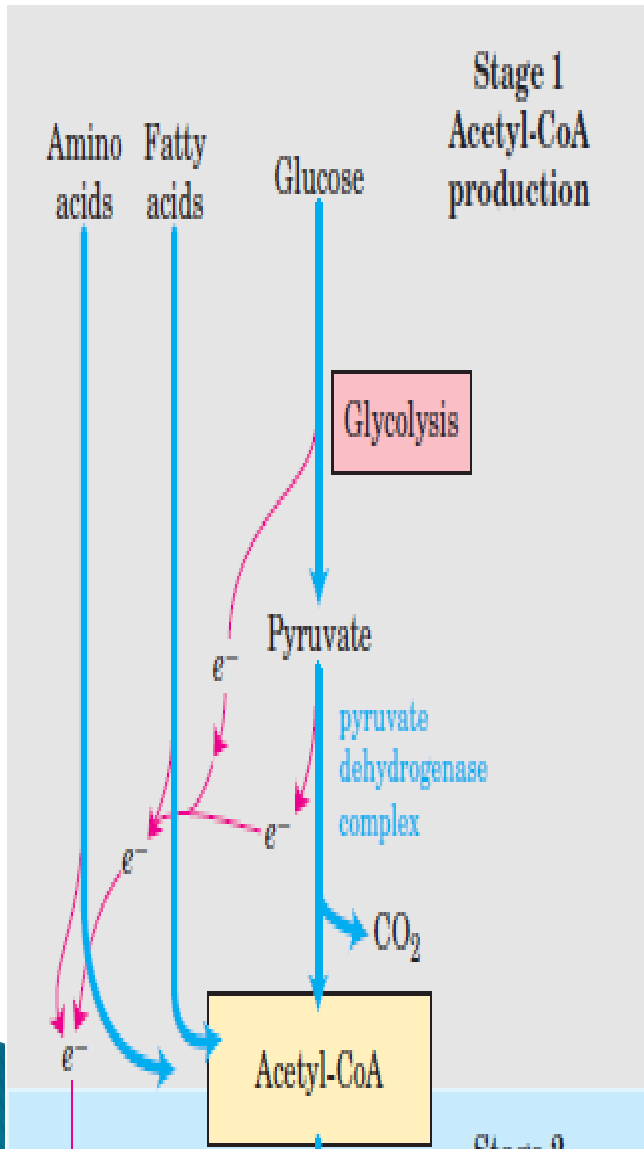
Formacion de Acetil coenzima A



La reaccion general catalizada por la piruvato deshidrogenasa es una descarboxilacion oxidativa irreversible, donde se remueve el grupo carboxilo del piruvato en forma de CO₂



Formacion de Acetil coenzima A



Participan en el mecanismo de la reaccion:

- ▶ 5 cofactores
- ▶ 4 derivados de vitaminas

La regulacion de este complejo enzimatico, lo que permite un flujo bien regulado se lleva a cabo por:

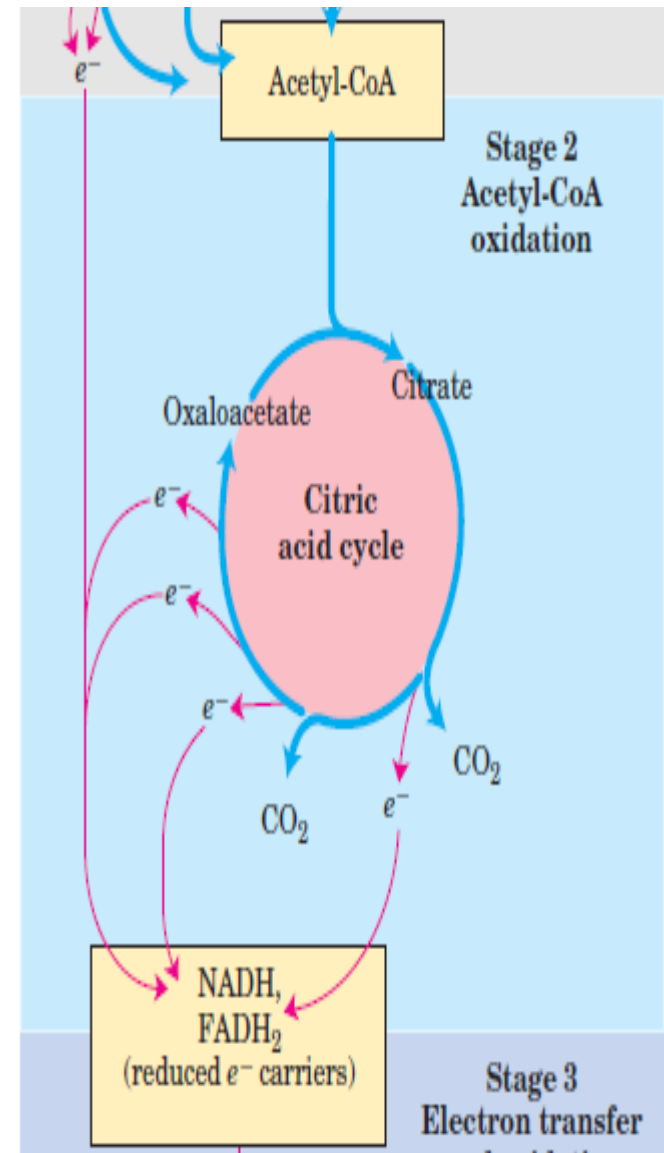
- ▶ modificacion covalente
- ▶ regulacion alosterica

Oxidacion de la acetil coenzima A

En cada ciclo entra un grupo acetilo como **Acetil CoA** (2C) y salen 2 **CO₂**.

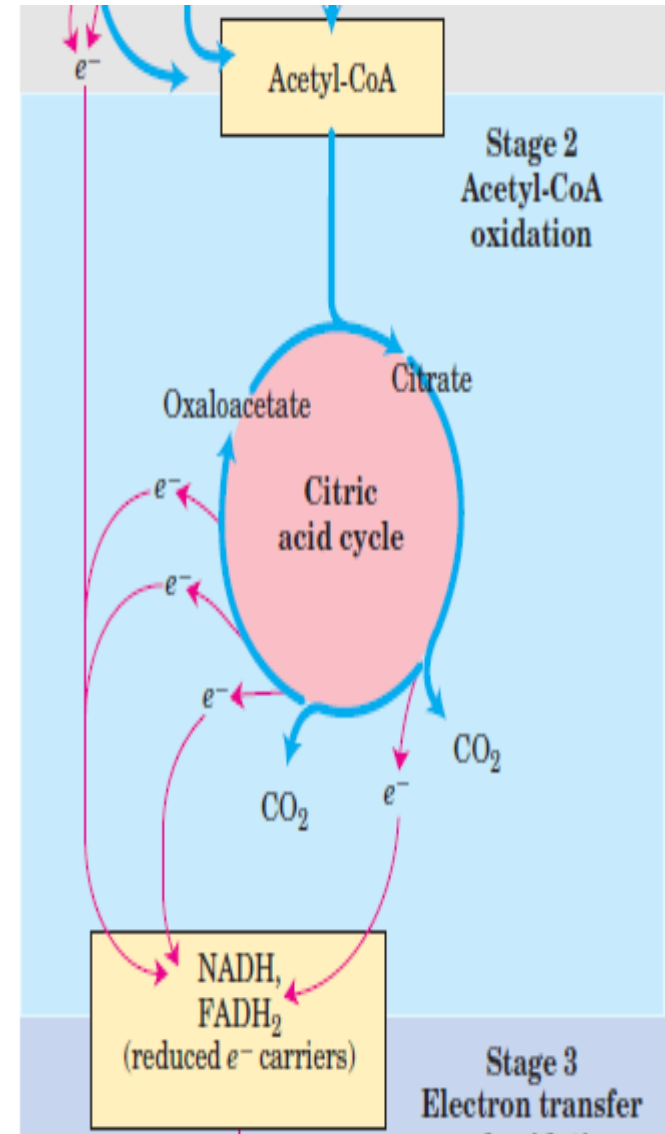
Una molecula de oxaloacetato se convierte en citrato y se regenera el oxaloacetato

Ocho pasos son oxidaciones y esta energia se conserva en forma de coenzimas reducidas **NADH⁺** y **FADH₂**.



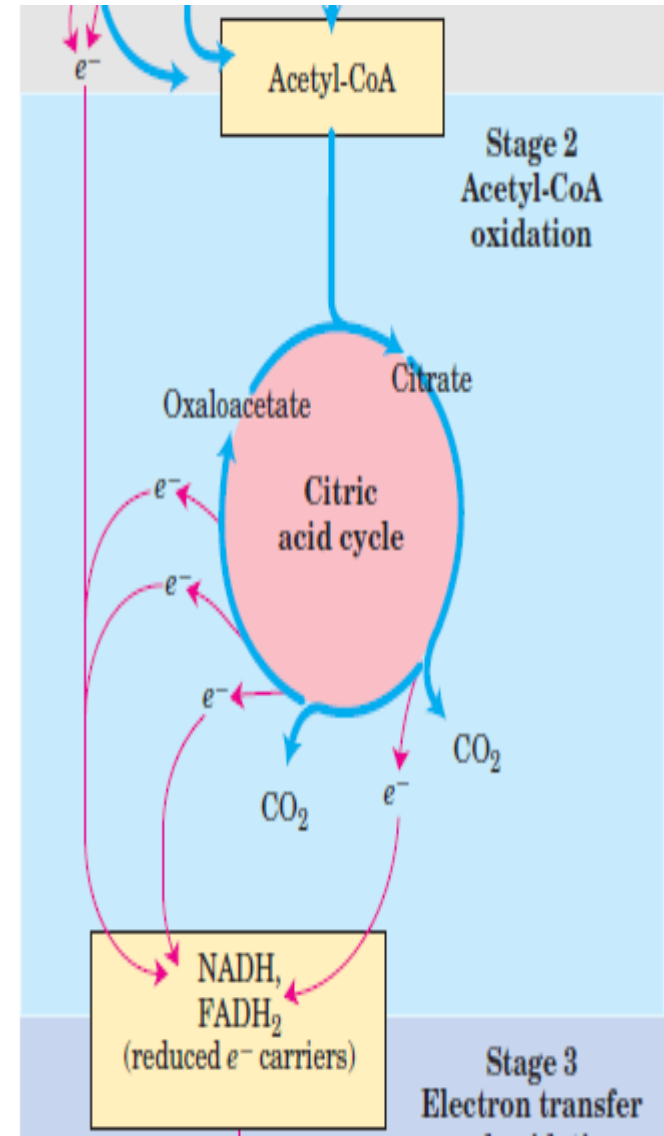
Oxidacion de la acetil coenzima A

- En cada paso por el ciclo de krebs el acetil-CoA dona su grupo acetilo al oxaloacetato (4C) para formar Citrato (6C)
- El citrato se transforma en iso-citrato (6C)
- El isocitrato se deshidrogena y pierde CO₂ para formar cetoglutarato (5C)

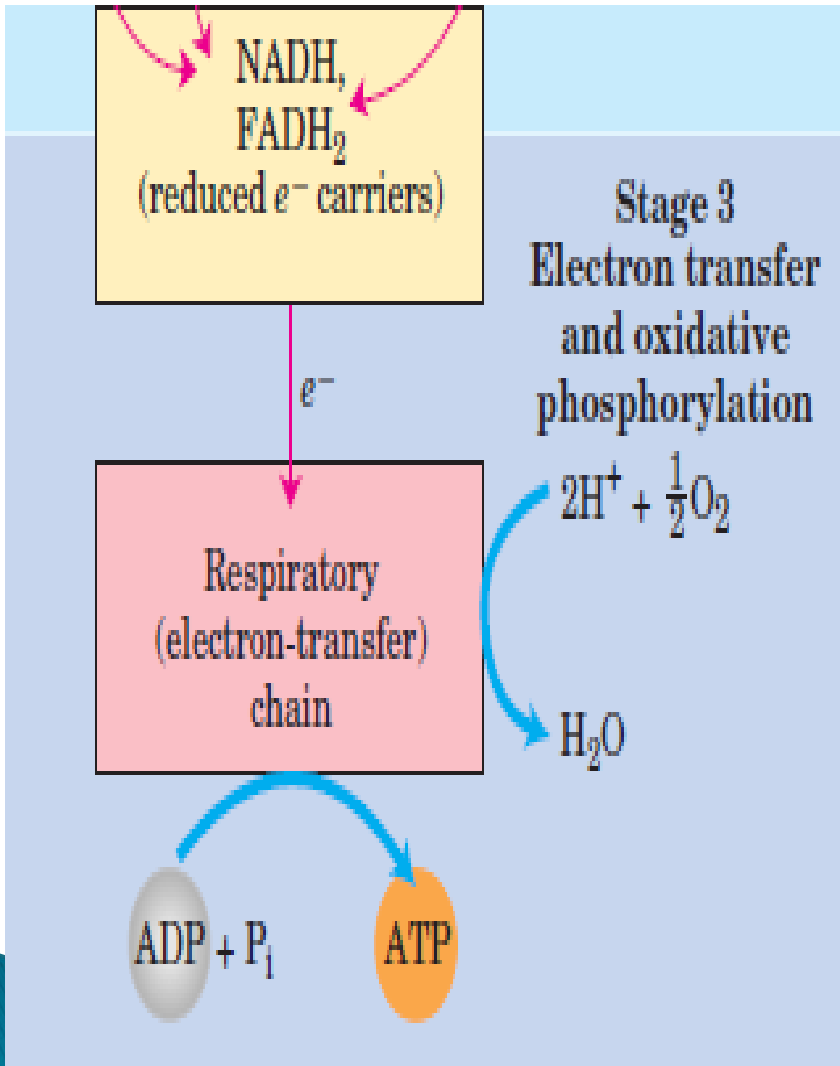


Oxidacion de la acetil coenzima A

- El cetoglutarato pierde otra molecula CO_2 y se convierte en succinato (4C).
- El succinato sufre tres reacciones enzimaticas y se convierte en oxaloacetato para recomenzar el ciclo.



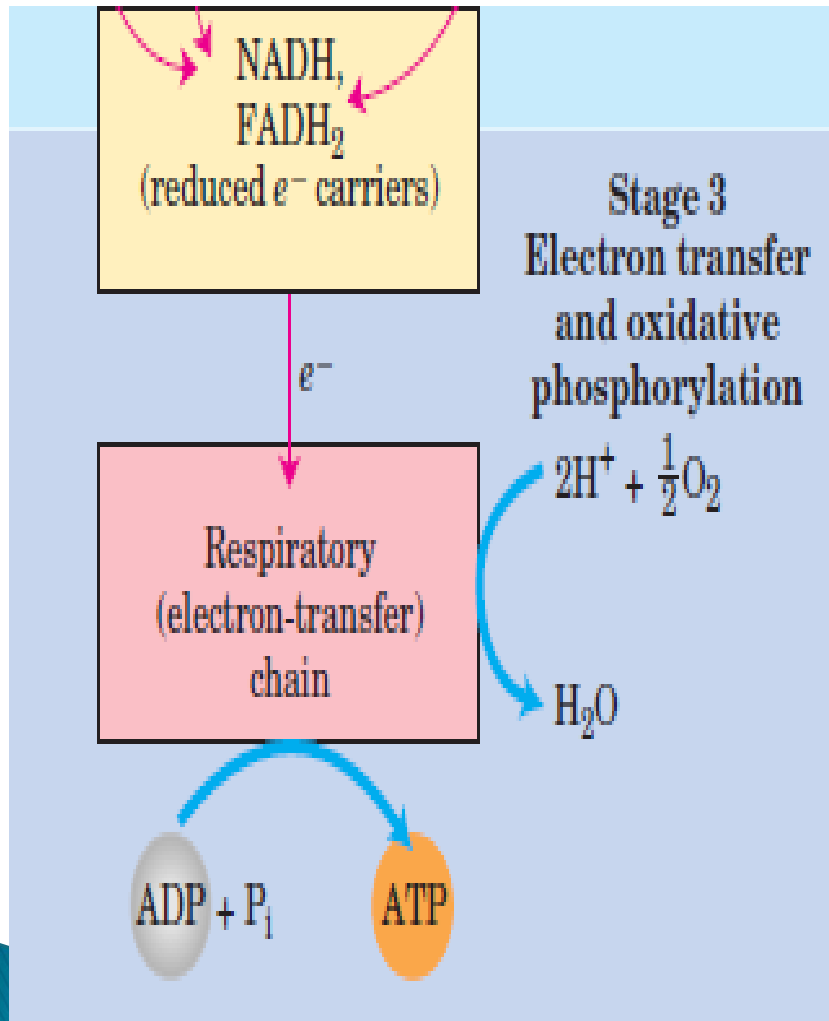
CICLO DE KREBS



En cada ciclo se genera

- ATP (succinyl–CoA to succinato)
- las 4 oxidaciones brindan paso de electrones por medio del NADH y FADH₂ por lo que se puede formar gran numero de moleculas de ATP.

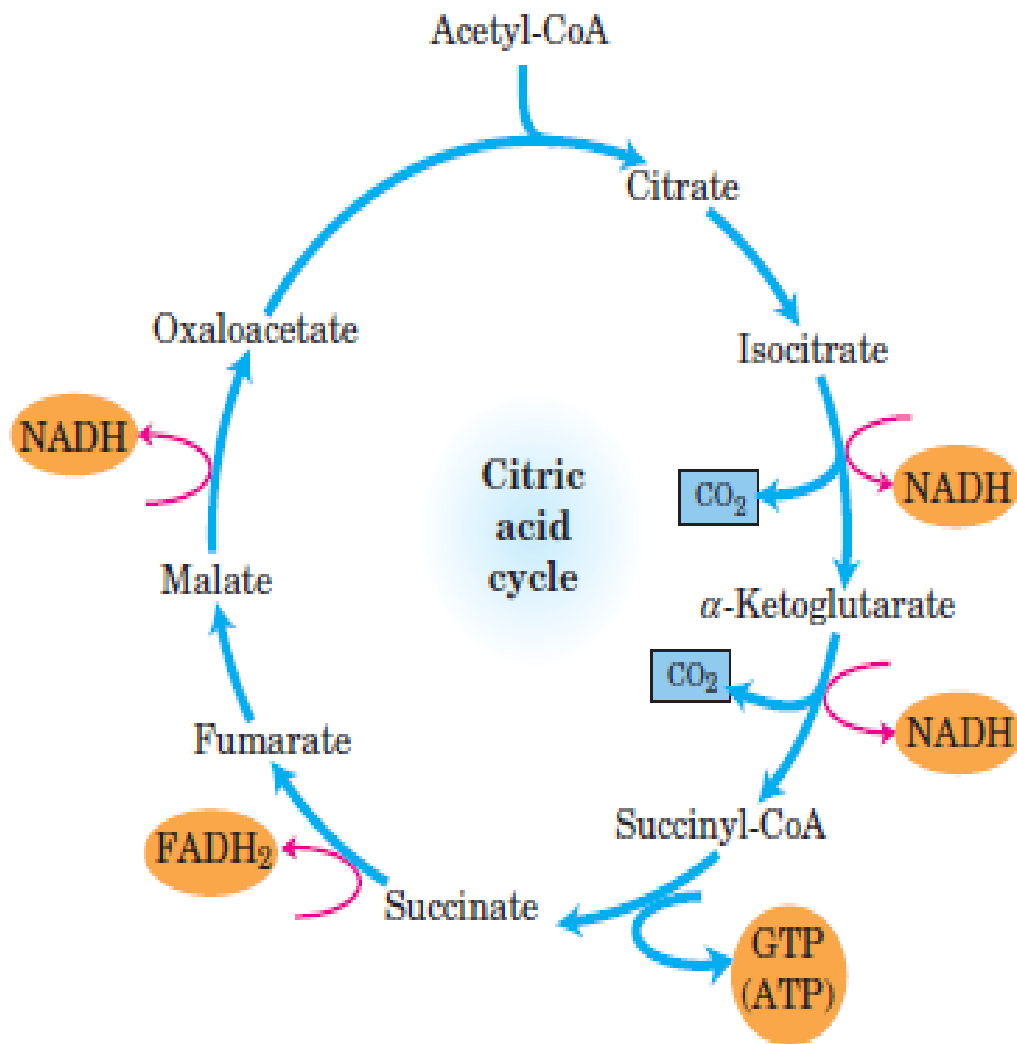
CICLO DE KREBS



El paso de 2 electrones del NADH al O₂ permite la formación de 2.5 ATP.

El paso de 2 electrones del FADH₂ al O₂ produce 1.5 ATP.

Para el ciclo completo se puede calcular un rendimiento de 32 ATP por cada molécula de glucosa



Balance
energetico:

1 ATP

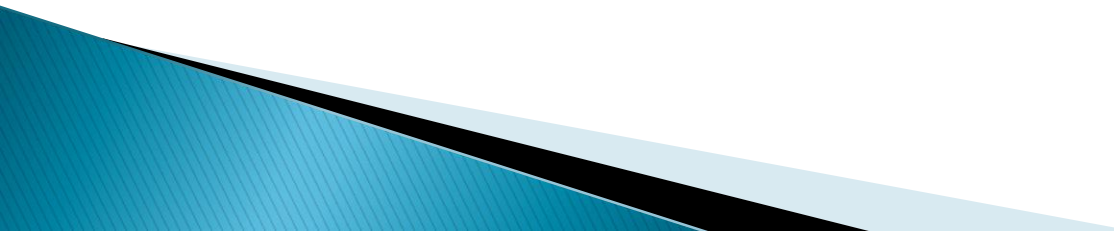
3 NADH

1 FADH

Rendimiento energético de la oxidación completa de la Glucosa

- De Glucosa a piruvato 8 ATP
- Oxidación de piruvato(2x3) 6 ATP
- Ciclo del ácido cítrico (2x12) 24 ATP
- Total **38 ATP**

REGULACION DEL CICLO DE KREBS

- ▶ Formación de Acetil CoA sobre piruvato deshidrogenasa.
 - ▶ Citrato sintetasa.
 - ▶ Isocitrato deshidrogenasa.
 - ▶ α – cetoglutarato deshidrogenasa.
- 

Inhibidores importantes del ciclo de Krebs

- fluoroacetato (acumulación de citrato)
- Arsenito y Mercurio (acumula α - cetoglutarato)
- Malonato (inhibe a la succinato deshidrogenasa)

Integración de las macromoléculas al Ciclo de Krebs:

