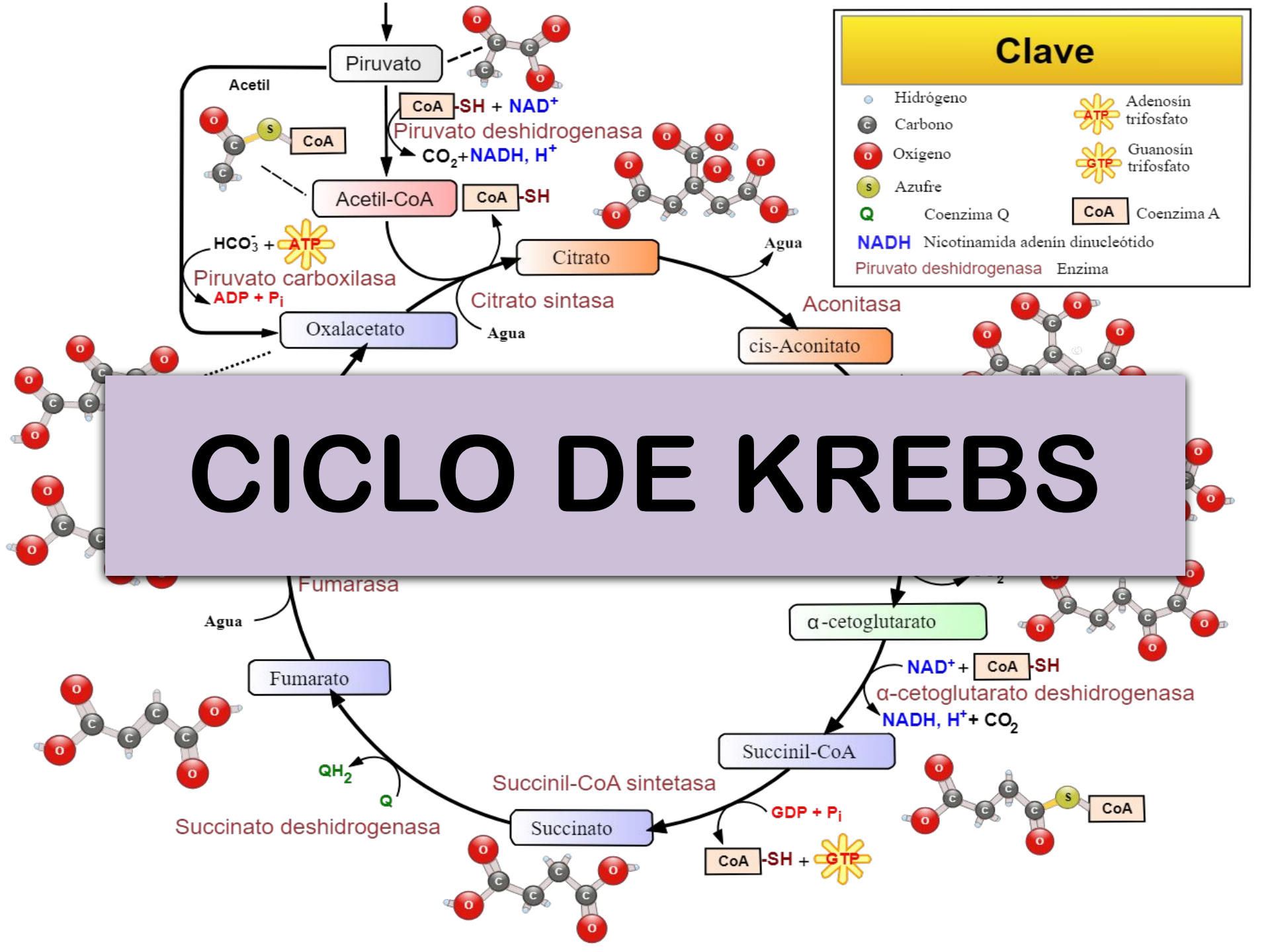

Clave
Hidrógeno
Carbono
Oxígeno
Azufre
Q Coenzima Q
NADH Nicotinamida adenín dinucleótido
Piruvato deshidrogenasa Enzima
Adenosín trifosfato
Guanosín trifosfato
CoA Coenzima A
CICLO DE KREBS
Piruvato
Acetil
CoA -SH + NAD+
Piruvato deshidrogenasa
CO2+NADH, H+
Acetil-CoA
CoA -SH
HCO3- + ATP
Piruvato carboxilasa
ADP + Pi
Oxalacetato
Citrato
Citrato sintasa
Agua
Agua
Aconitasa
cis-Aconitato
Fumarasa
Agua
Fumarato
α-cetoglutarato
NAD+ + CoA -SH
α-cetoglutarato deshidrogenasa
NADH, H+ + CO2
Succinil-CoA
QH2
Q
Succinil-CoA sintetasa
Succinato deshidrogenasa
Succinato
GDP + Pi
CoA -SH + GTP
CoA

Descarboxilación oxidativa del Piruvato

Cuando existe buen suministro de oxígeno el Piruvato es oxidado a CO_2 y H_2O en las mitocondrias.

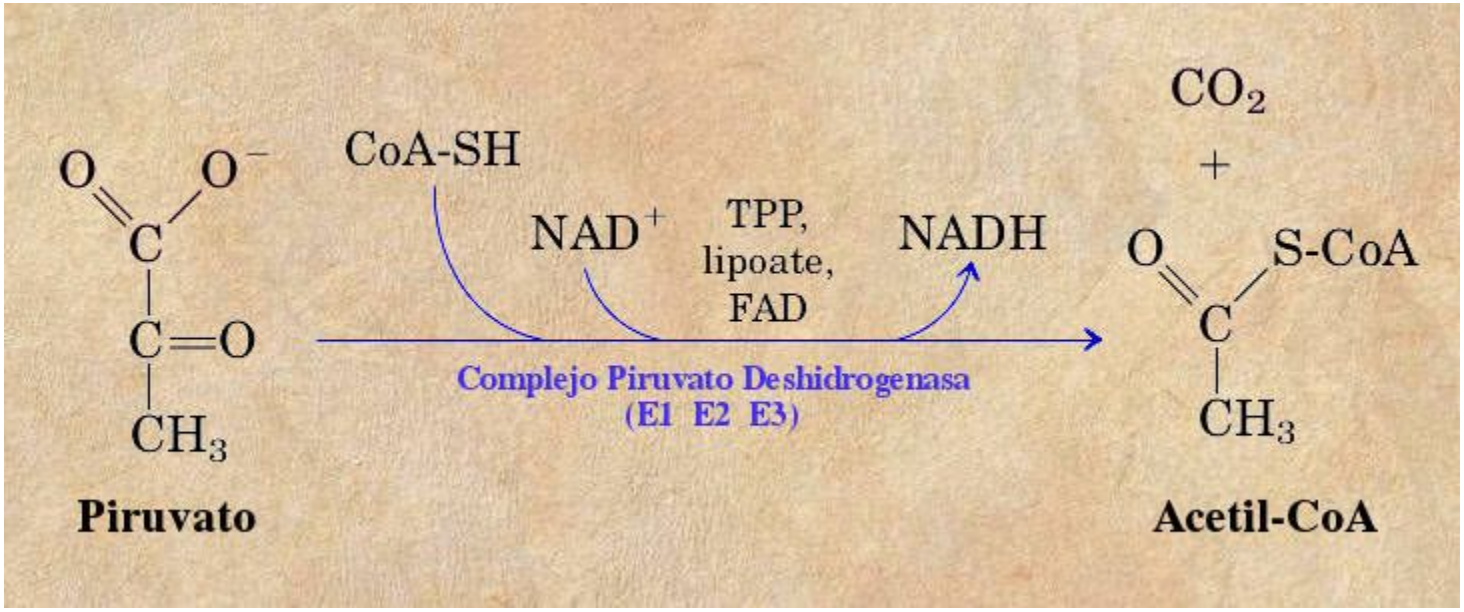
Mediante un simportador el Piruvato ingresa a la mitocondria donde se descarboxila oxidativamente a AcetilCoA mediante un complejo multienzimático denominado Piruvato Deshidrogenasa.

La reacción que cataliza este complejo es IRREVERSIBLE y en ella se pierde el grupo carboxilo como CO_2 y queda un resto de 2 carbonos que se une a la coenzima A formando Acetil Coa.

Se forma además NADH que cede sus H a la cadena respiratoria.

Complejo Piruvato Deshidrogenasa

Constituida por tres enzimas: Piruvato descarboxilasa, Dihidrolipoil transacetilasa y Dihidrolipoil deshidrogenasa.



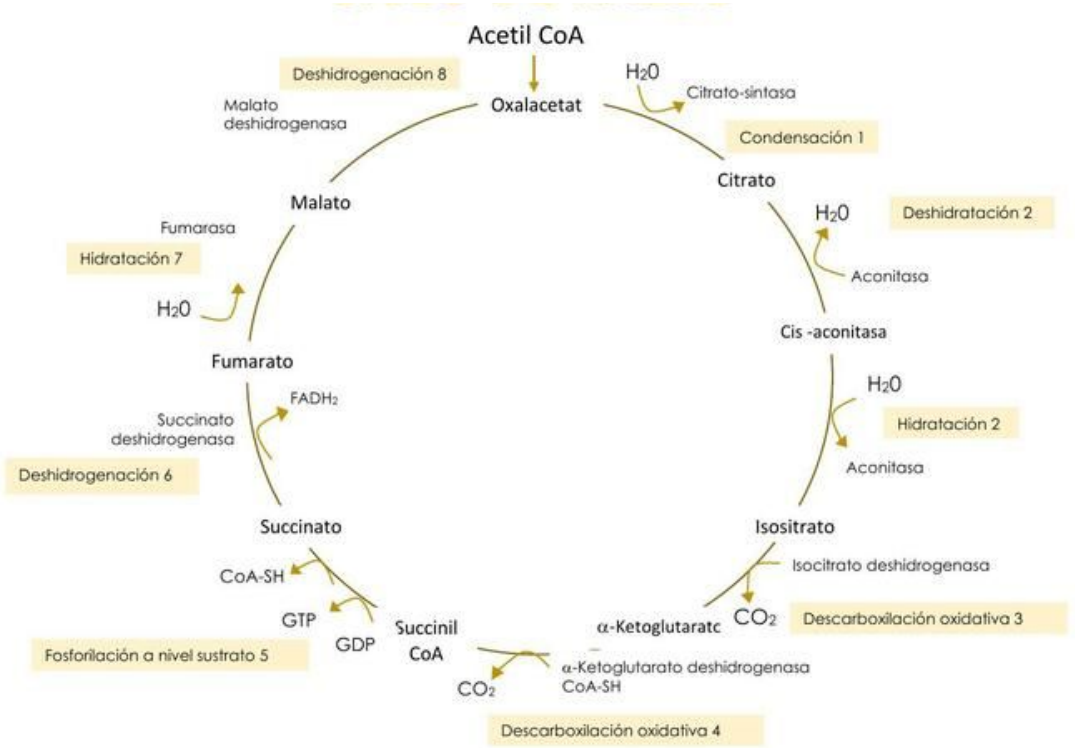
En dicho complejo participan 5 cofactores: a) Pirofosfato de tiamina(PPT), b) ácido lipoico, c) coenzima A, d) FAD y NAD.

El pirofosfato de tiamina deriva de la Tiamina(vitamina B1) por lo que vemos que el alcoholismo al generar déficit de esta vitamina, se tendrá cuadros de deficiencia de metabolismo de hidratos de carbono.

CICLO DE KREBS

Serie de reacciones ocurrentes en la matriz mitocondrial las cuales se produce la oxidación total de ACETILCoA procedente de varios orígenes (glúcidos, lípidos, aminoácidos). El ACETILCoA es el alimentador del ciclo.

Se genera como productos 2 CO2, GTP, 3 NADH y 1 FADH. Los NADH Y FADH se descargan en la cadena respiratoria y mediante ésta y la fosforilación oxidativa se forman como producto final H20 y ATP.



Reacción 1: Formación de ácido cítrico

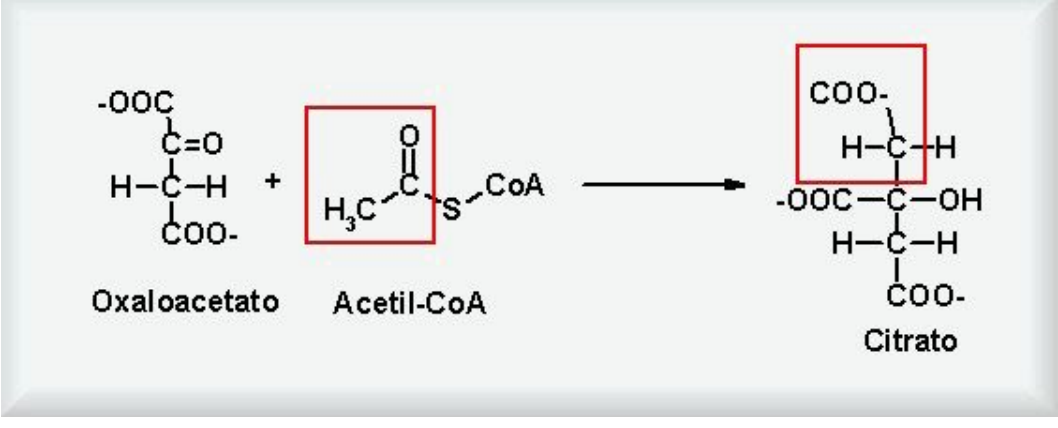
-Catalizada por la CITRATO SINTASA de matriz mitocondrial.

-Altamente exergónica ($\Delta G°$= -9 kcal.mol-1) es IREEVERSIBLE

-Es una reacción de CONDENSACIÓN DEL ACETILO (de la AcetilCoA) con la función del A-ceto del acido dicarboxilico OXALACETATO.

-El intermediario: CITROIL S-CoA no se libera, sino que permanece en el sitio catalítico de la *Citrato sintasa.*

La concentración de OXALACETATO de la mitocondria es MUY BAJA, sin embargo al ser MUY EXERGONICA (muy negativa), impulsa la reacción hacia adelante (hacia el citrato) para que avance el ciclo.



Reacción 2: Formación de Isocitrato

- Catalizada por la ***ACONITASA***, es una reacción reversible.

- El grupo –OH (hidroxilo u oxhidrilo) del citrato se transfiere a un carbono adyacente con el enlace C-H.

- El grupo –OH está así localizado próximo al grupo carboxilo del ISOCITRATO, en donde va a tener lugar la DESCARBOXILACIÓN OXIDATIVA (en la próxima reacción: reacción 3)

- La conversión de citrato a Isocitrato ocurre sobre la superficie de la enzima(sitio activo), sin que se libere el supuesto intermediario CIS-ACONITATO.

- La ***ACONITASA*** contiene un agrupamiento FERROSULFURADO NO HEMO que participa en el mecanismo catalítico.

- EL FLUOROACETATO ES UN POTENTE INHIBIDOR DEL CICLO aunque no INHIBE DIRECTAMENTE a ninguna de las enzimas del ciclo, dicho fluruoacetato se convierte (mediante dos pasos) en FLUOROCITRATO que es un potente inhibidor de la ***ACONITASA*** y ASÍ SE INHIBE EL CICLO.

Reacción 3: Oxidación de Isocitrato

- **Catalizada por la *ISOCITRATO DESHIDROGENASA***

- **Concierte el ISOCITRATO en α-CETOGLUTARATO en una reacción de DESCARBOXILACIÓN OXIDATIVA, donde el ISOCITRATO se oxida y en forma conjunta el NAD+ se reduce a NADH + H+, y con la Descarboxilación del posición β del intermediario OXALSUCCINATO, liberándose CO2.**

- **La *ISOCITRATO DESHIDROGENASA* consta de 8 subunidades idénticas.**
- **La reacción requiere un catión divalente: Mg^{+2} o Mn^{+2}.**

- **El equilibrio está fuertemente desplazado hacia la formación de α cetoglutarato, tiene un $\Delta G°= -5$ Kcal.mol es decir es EXERGÓNICA.**

- **La mitocondria posee también una Isocitrato Deshidrogenasa que requiere NADP+. Esta enzima también está en el citoplasma donde cumple la función de proporcionar EQUIVALENTES DE REDUCCIÓN (H+,e-) a procesos o vías reductoras citosólicas.**

RECORDATORIO: Las síntesis reductoras requieren equivalentes de reducción (H+,e-) provistos por el NADPH.
El NADPH proviene de: -Vía de las pentosas –Isocitrato Deshidrogenasa Citoplasmática –Enzima Málico o Málica.

Reacción 4: Descarboxilación de Oxalosuccinato.

-Catalizada por el COMPLEJO *MULTIENZIMATICO αCETOGLUTARATO DESHIDROGENASA*.
-La reacción catalizada es una DESCARBOXILACIÓN OXIDATIVA, en la cual el α-CETOGLUTARATO se convierte en SUCCINIL CoA.

-Este complejo es casi idéntico al complejo Piruvato deshidrogenasa (de la descarboxilación oxidativa del Piruvato).
-Aquí también participan en el mecanismo catalítico los cofactores: TPP (Tiamina pirofosfato), ÁCIDO LIPOICO (lipoamida), FAD Y ESTEQUIOMETRICOS: CoaASH y NAD+

-Posee un $\Delta G°$= -8 Kcal.mol ósea es EXERGONICA y entonces el equilibrio está fuertemente desplazado hacia la formación de SuccinilCoA.

-Aquí se libera la segunda molécula de CO_2 y se genera el segundo EQUIVALENTE DE REDUCCIÓN NADH+H (2do redox)

-El SuccinilCoA es un compuesto TIOESTER ALTAMENTE ENERGÉTICO (similar a la AcetilCoA).

Reacción 5: Formación de Succinato

- Catalizada por la ***SUCCUNILCOA SINTETASA*** (ó ***SUCCINATO TIOQUINASA***).

- El elevado contenido de energía del enlace tioester del SuccinilCoA se conserva para una FOSFORILACIÓN A NIVEL DE SUSTRATO (FNS).

- Esta reacción es fácilmente REVERSIBLE; su $\Delta G°$= -0,7 kcal. Mol (poco exergónica)

- El MECANISMO CATALICO DE LA ENZIMA (succinato tioquinasa)implica un INTERMEDIARIO: SUCCILFOSFATO.

- Esta enzima ***(Succinato tioquinasa o SuccinilCoA sintetasa)*** se fosforila en la posición 3 de un residuo de HISTIDINA (aminoácido) que conserva la energía del TIOESTER(de la SuccinilCoA) en forma de GTP.

- Mediante la ***NUCLEOSIDO DIFOSFATO QUINASA*** se permite la transferencia del fosfato del GTP al ADP para generar ATP (GTP+ADP → ATP+GDP).

Reacción 6: Deshidratación de succinato

- Catalizada por la ***SUCCINATO DESHIDROGENASA***

- El SUCCINATO se oxida a FUMARATO, y el FAD se reduce a FADH2 (Es un REDOX, es una DESHIDROGENACIÓN, (el succinato se deshidrogena y pierde H+ y se oxida a fumarato)).

- Esta enzima se encuentra estrechamente unida a la membrana mitocondrial interna (<u>asociado al complejo II de la cadena de transportadora de electrones</u>).

- Esta enzima esta compuesta por 4 subunidades:

1) Una que contiene el sitio de fijación del sustrato (FAD) unido covalentemente a un residuo de HISTIDINA.
2) Otra que contiene tres centros FERROSULFURADOS (Hierro NO HEMO).
3) Otras proteínas hidrofóbicas pequeñas.

- Esta enzima es un ejemplo típico de **FLAVOPROTEÍNA** (utiliza FAD como cofactor y grupo prostético).
- Esta enzima es fuertemente INHIBIDA por Malonato y Oxalacetato.
- El Malonato inhibe a la Succinato deshidrogenasa en FORMA COMPETITIVA, debido a que es muy parecido estructuralmente al succinato (que es el sustrato).

Reacción 7: Hidratación del Fumarato

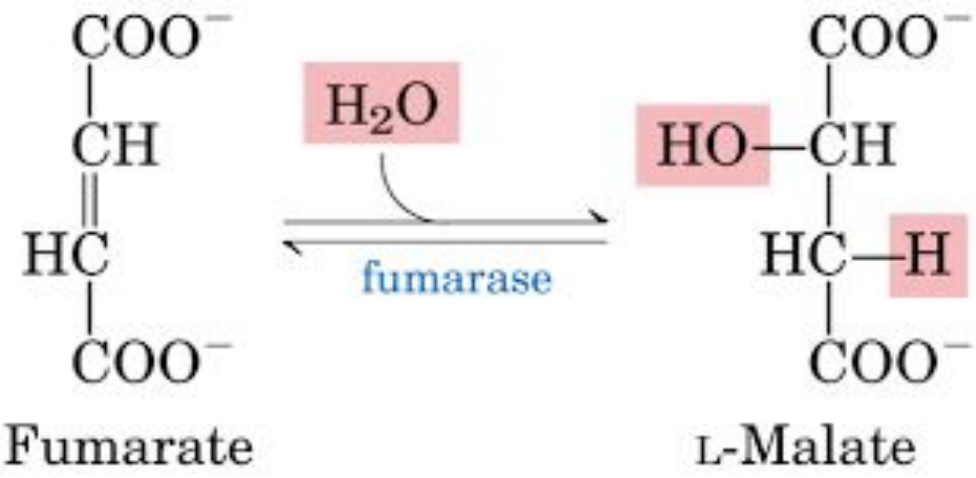
- Catalizada por la ***FUMARASA*** O ***FUMARATO HIDRATASA***

- Esta reacción es ESTEREO ESPECIFICA para la forma TRANS DEL SUSTRATO que es el FUMARATO (y NO para la forma CIS que es el MALEATO, que NO ES EL SUSTRATO).

- Además el producto que se formará es ESPECÍFICAMENTE el L-MALATO (y NO el D-MALATO).

- La ***FUMARASA*** es un TETRAMERO de elevada masa.

- La reacción es fácilmente REVERSIBLE.



Reacción 8: Oxidación del MALATO

- Catalizada por la ***MALATO DESHIDROGENASA***.

- En está reacción el L- MALATO se oxida a OXALACETATO. Es un REDOX/ es una deshidrogenización.

- Y los EQUIVALENTES de reducción se transfieren al NAD+ para formar NADH+ H+ (El L-Malato que pierde un H+ y se oxida a Oxalacetato).

- Posee un $\Delta G°= +7$ kcal.mol o sea que es ENDERGONICA, por lo cual el equilibrio está desplazado hacia la formación de L-MALATO (Su sustrato).

- Pero esta reacción ENDERGONICA es IMPULSADA por las acciones de CITRATO SINTASA (reacción 1) (Reacción MUY EXERGONICA) Y otras reacciones del ciclo que eliminan OXALACETATO.

- El NADH formado en las 3 DESHIDROGENASAS del ciclo (1ero, 2do y 4to redox) (que están ligadas a NAD+), se oxida rápidamente a NAD+ en la cadena respiratoria lo que constituye un factor que favorece la dirección hacia delante de la MALATO DESHIDROGENASA.

BALANCE ENERGÉTICO DEL CICLO DE KREBS

Isocitrato - Oxalosuccinato	NADH	+3 mol de ATP
A-Cetoglutarato-Succinil CoA	NADH	+3 mol de ATP
SuccinilCoA-Succinato	GTP	+1 mol de ATP
Succinato-Fumarato	FADH2	+2 mol de ATP
Malato- Oxalacetato	NADH	+3 mol de ATP
BALANCE POR MOL DE ACETATO(AcetilCoA)		+12 mol de ATP

Como tengo 2 Acetil CoA serian +24 moles de ATP (dos vueltas a Krebs)