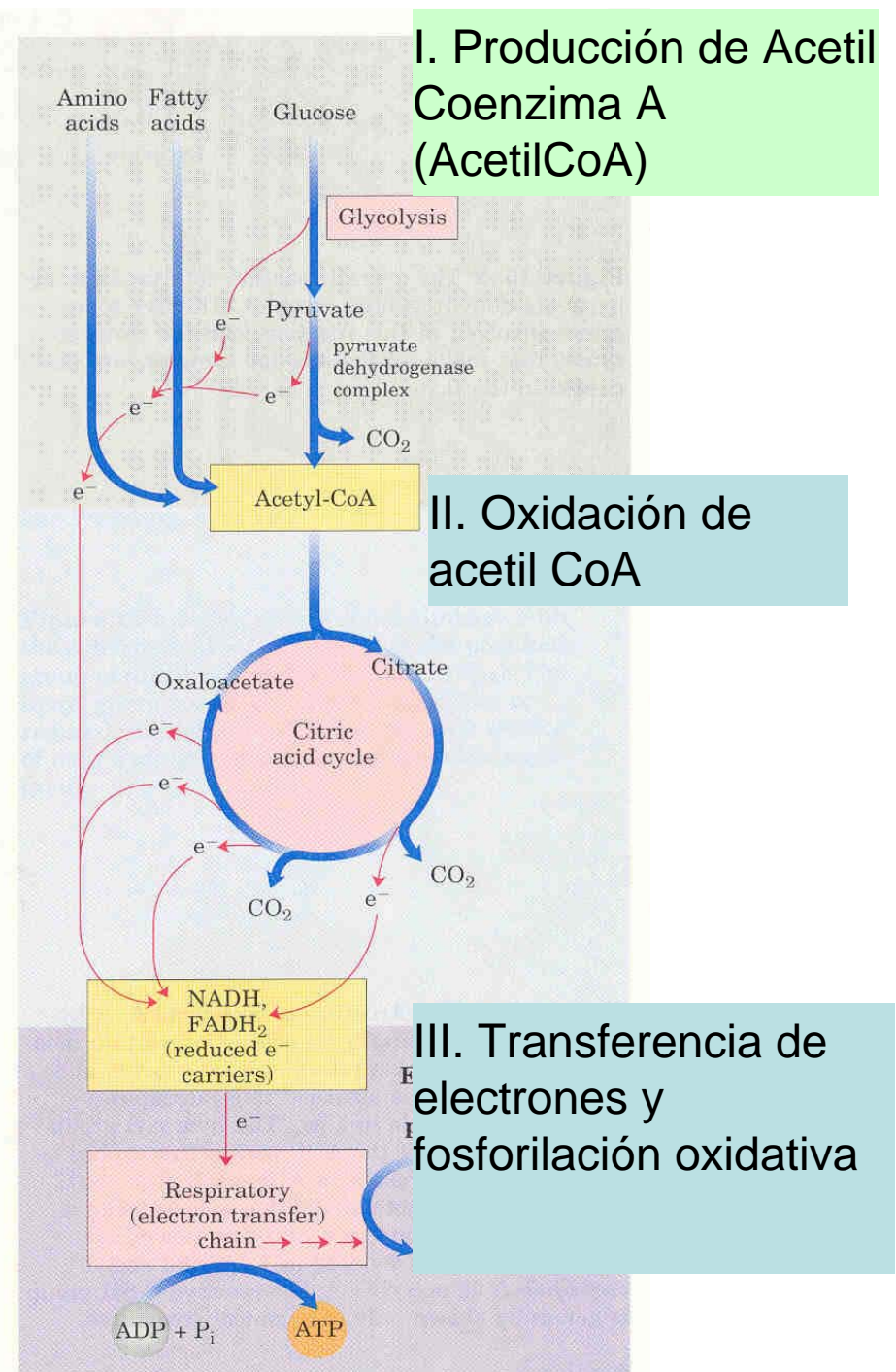
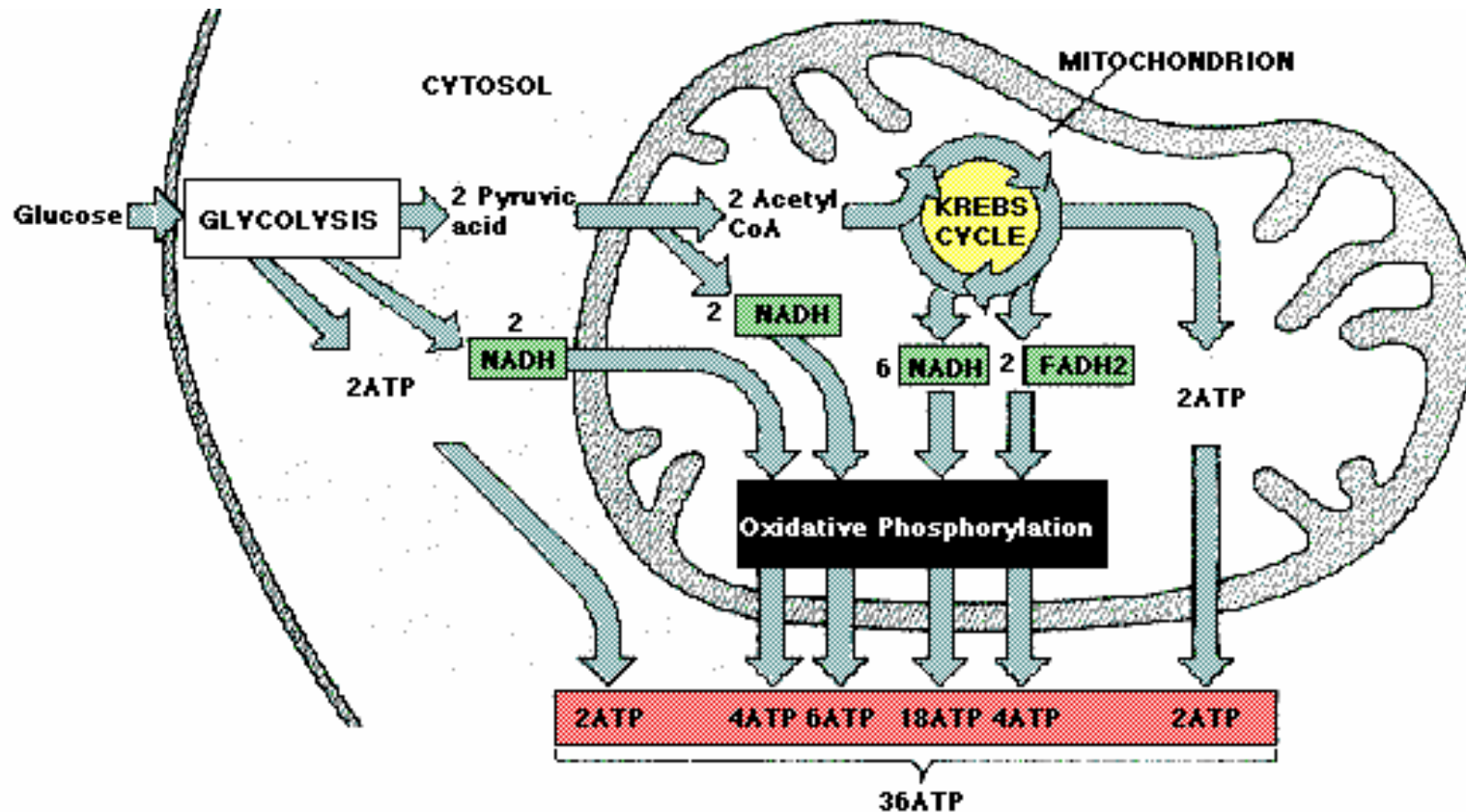


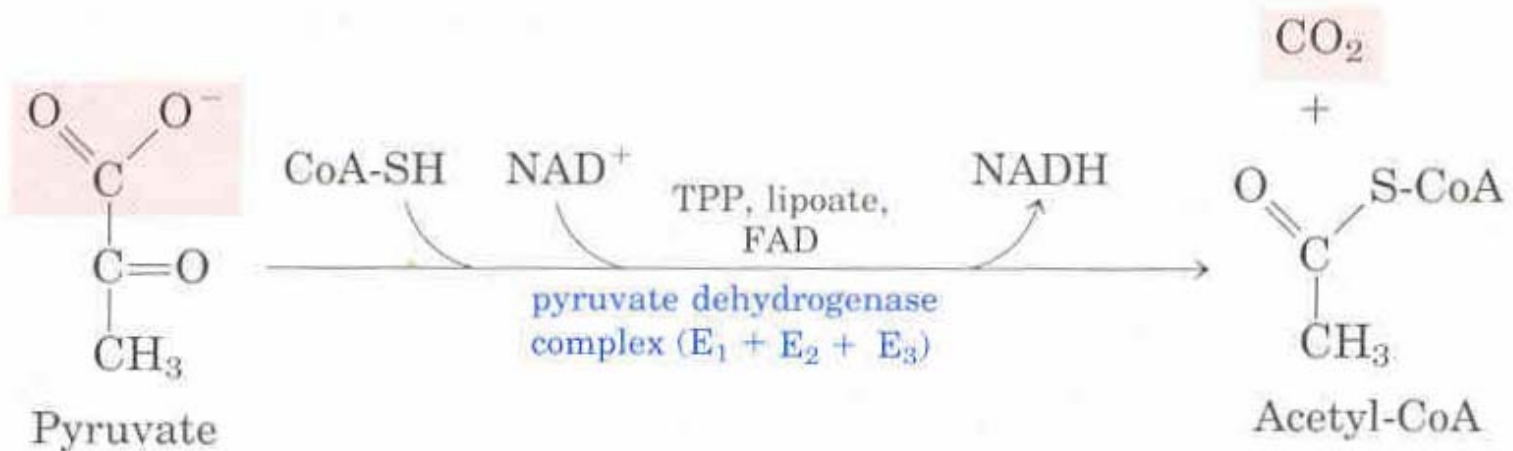
Respiración celular en tres etapas



Compartimentos celulares en que ocurre la respiración celular



Etapa I: Piruvato es oxidado a acetil-CoA y CO₂



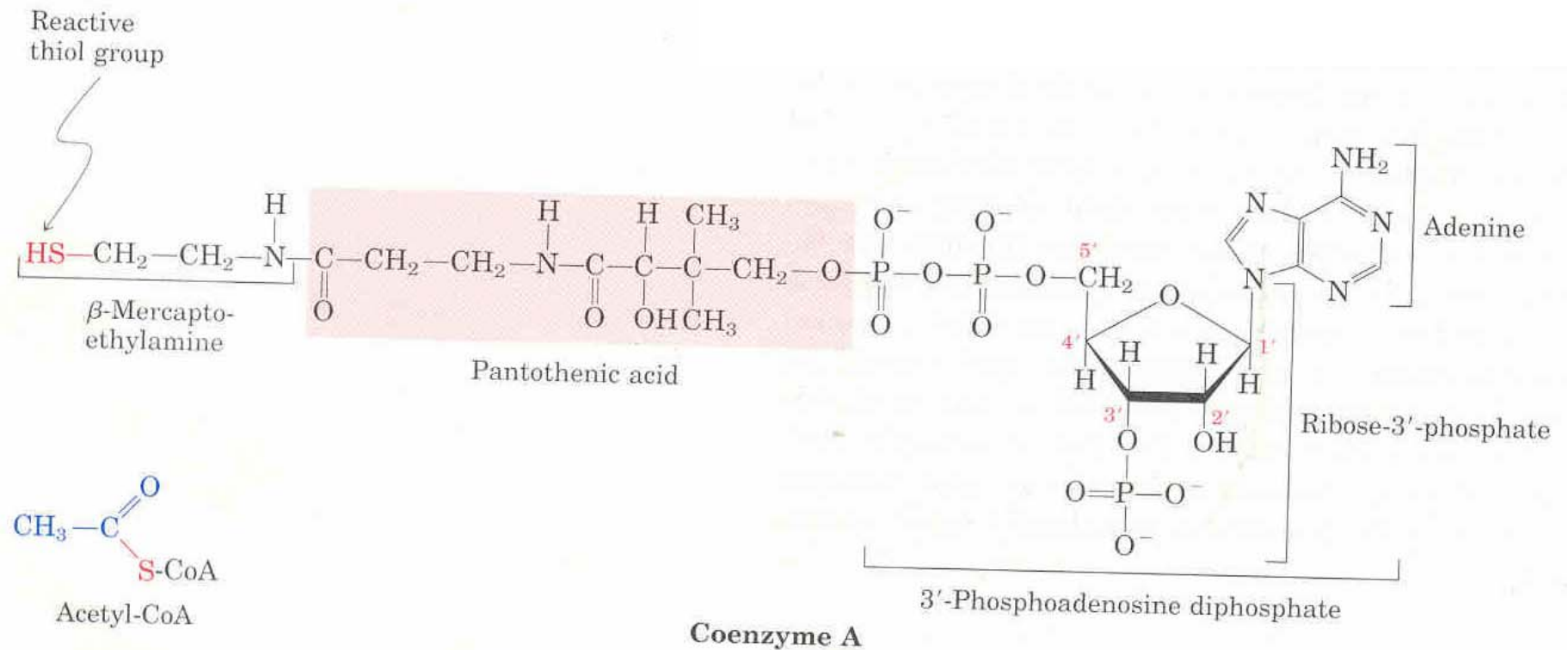
$$\Delta G^{\circ'} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

Complejo **Piruvato deshidrogenasa**: formado por **tres enzimas**

La reacción de **decarboxilación oxidativa** requiere cinco **coenzimas**

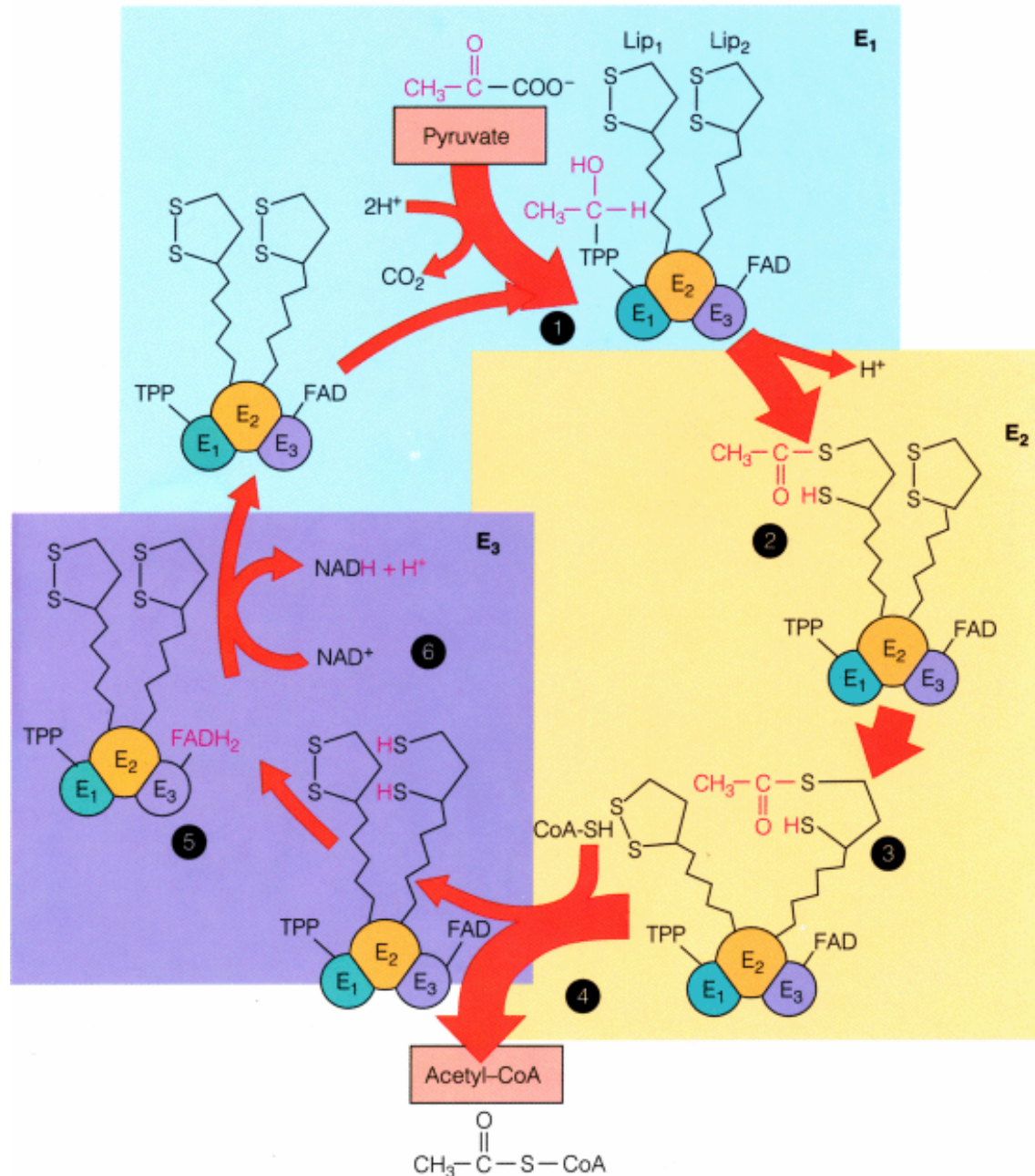
- **Tiamina pirofosfato (TPP)**
- **Flavina adenina dinucleótido (FAD)**
- **Coenzima A (Co-A)**
- **Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD)**
- **lipoato**

Coenzima A

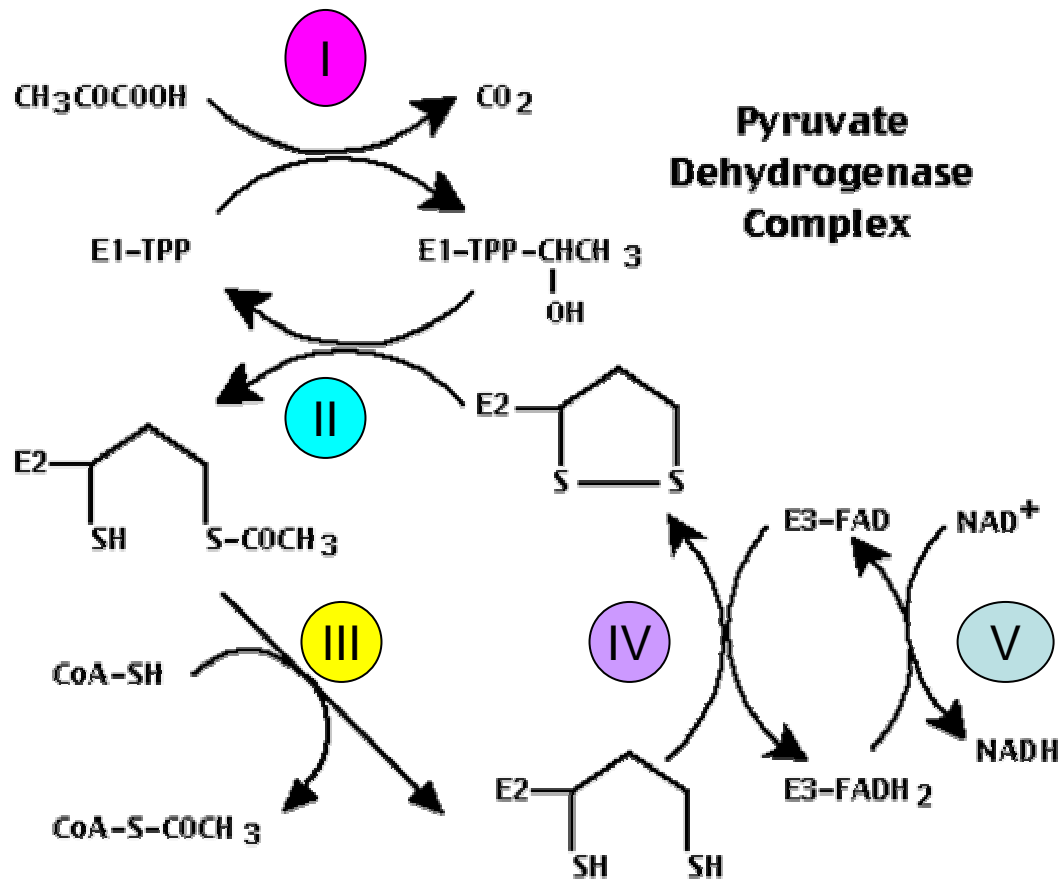


Mecanismo de piruvato decarboxilasa

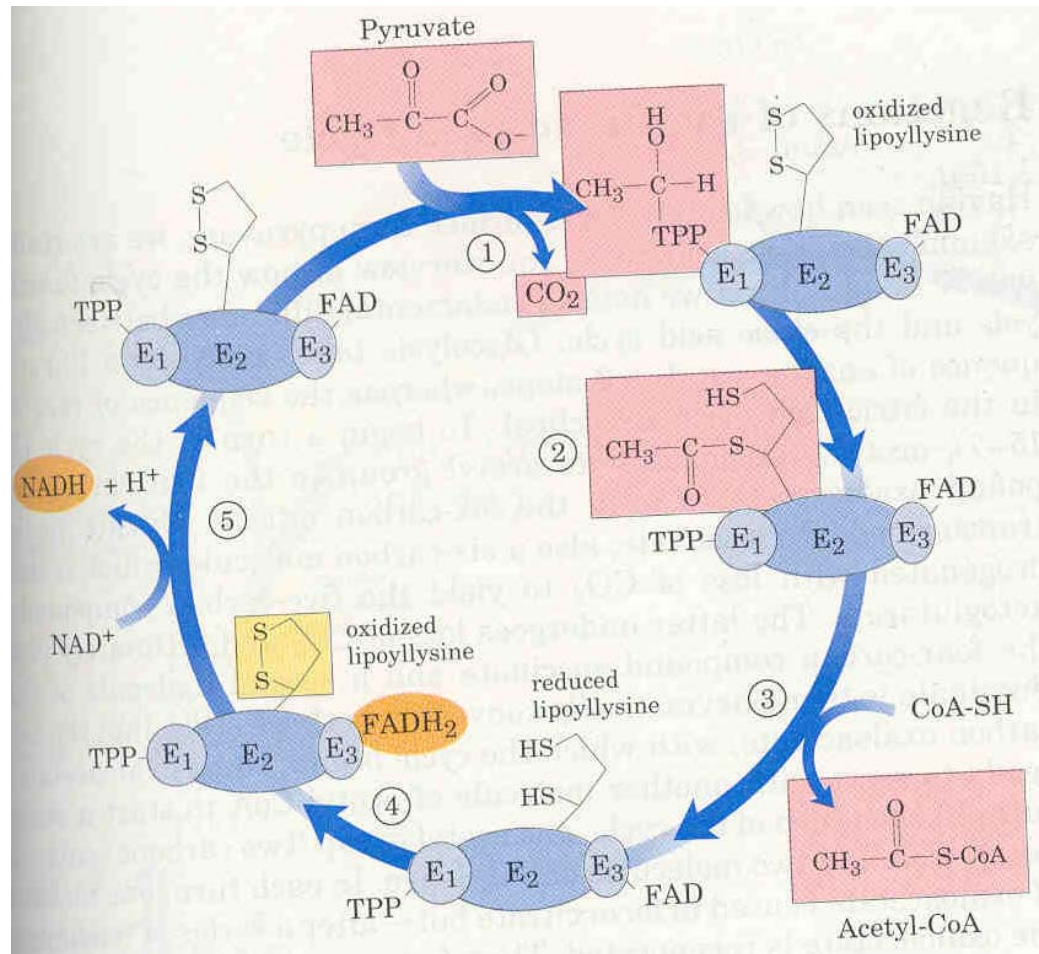
E1 = pyruvate decarboxylase
 E2 = lipoate transacetylase
 E3 = lipoate dehydrogenase
 = lipoamide dehydrogenase



Mecanismo de Piruvato Decarboxilasa



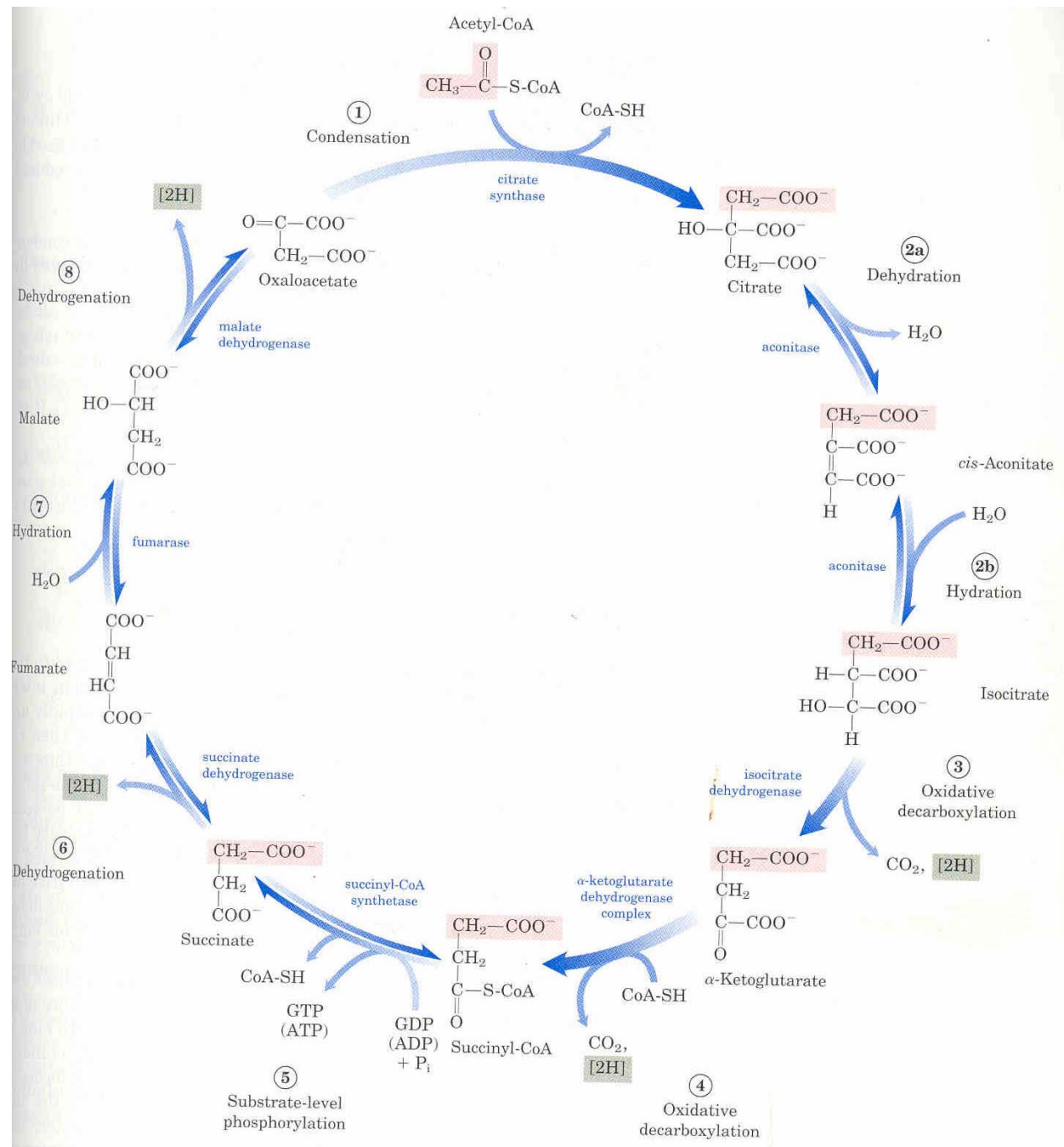
Mecanismo de Piruvato Decarboxilasa



Reacciones del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA)

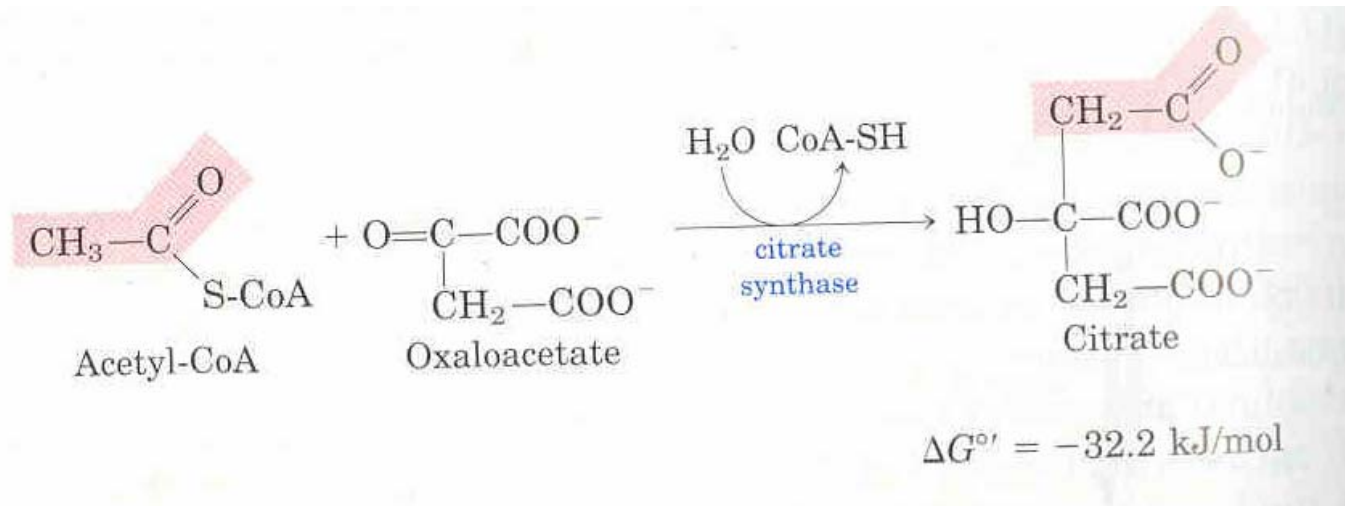
- En el TCA la secuencia de reacciones es cíclica, no lineal como en la glicólisis
- 8 reacciones, de las cuales 4 son decarboxilaciones (eliminación de CO_2)
- La energía de estas reacciones es conservada con alta eficiencia en las reacciones en la formación de cofactores reducidos (NADH y FADH_2).
- El ciclo es central en el metabolismo productor de energía, y también fundamental en la generación de precursores de biosíntesis (aminoácidos).

Reacciones del ciclo de TCA



1. Formación de citrato

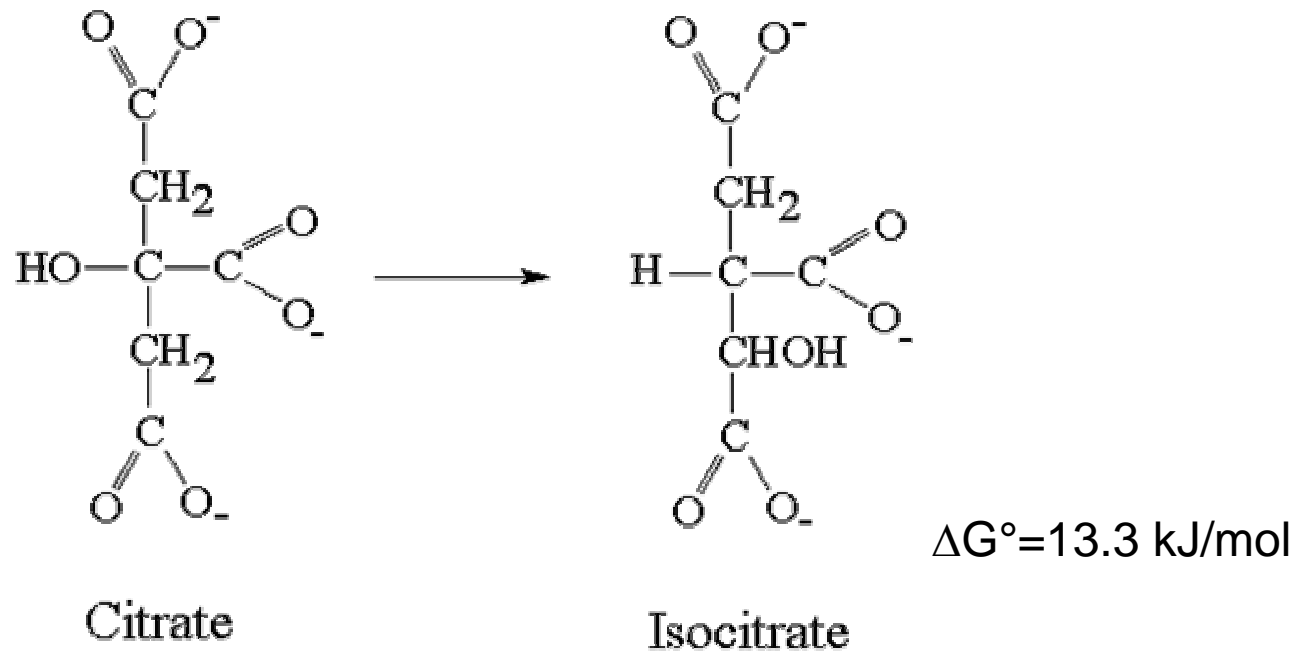
La primera reacción del ciclo es la condensación de carbono metílico de acetyl-CoA con el carbono cetónico (C-2) de oxaloacetato (OAA).



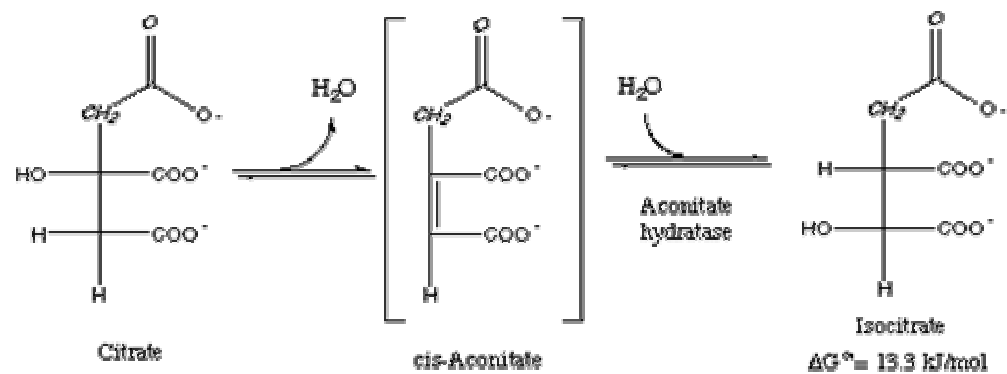
Enzima citrato sintetasa

Reacción fundamental para asegurar la continuidad del ciclo

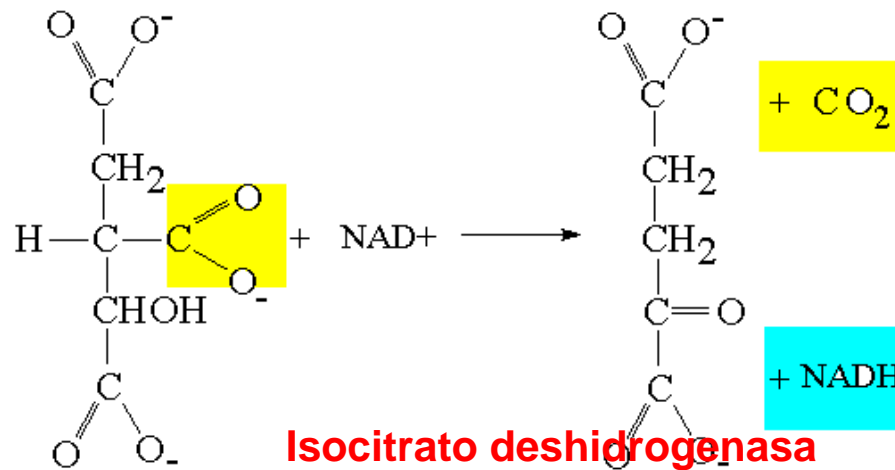
2. Formación de isocitrato



Aconitasa



3. Oxidación de isocitrato a α -cetoglutarato y CO_2 .



Isocitrate

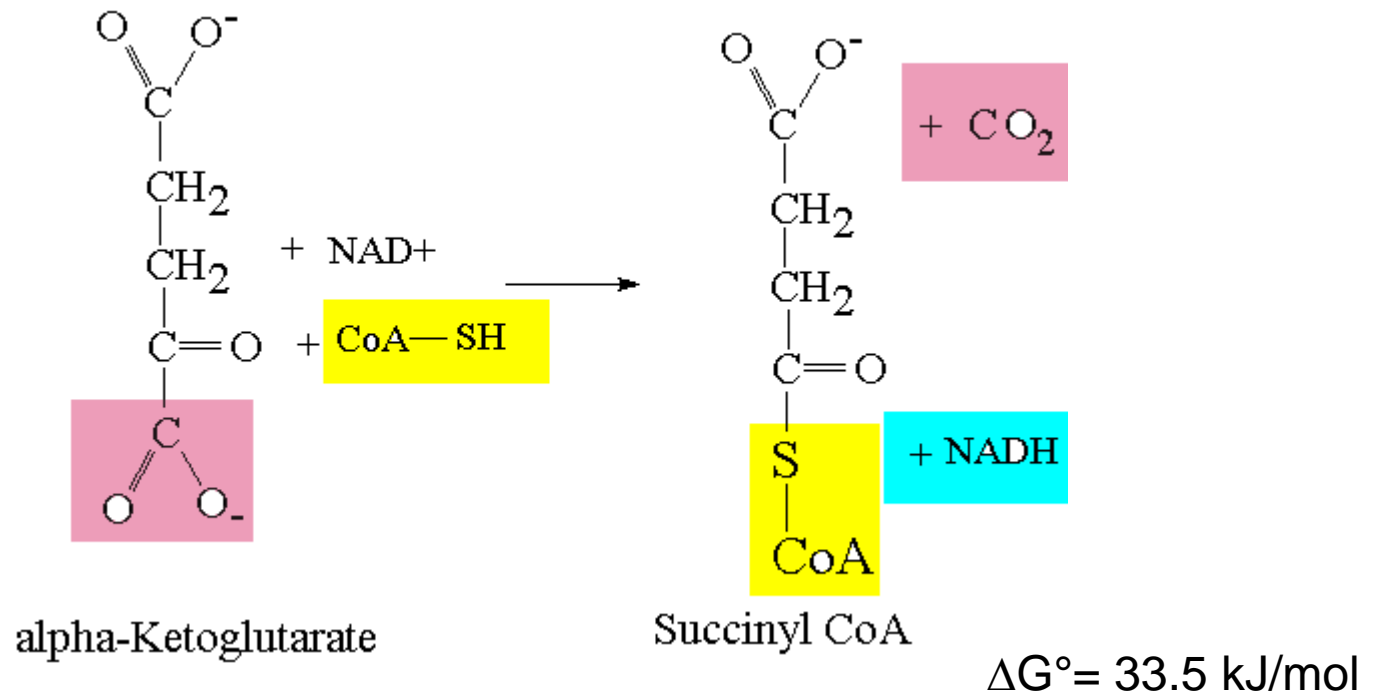
α -Ketoglutarate

$$\Delta G^\circ = -20.9 \text{ kJ/mol}$$

Isocitrato es oxidado con [NAD⁺](#) produciendo [NADH](#), una molécula de alta energía. Esta reacción de oxidación también libera una segunda molécula de CO_2 .

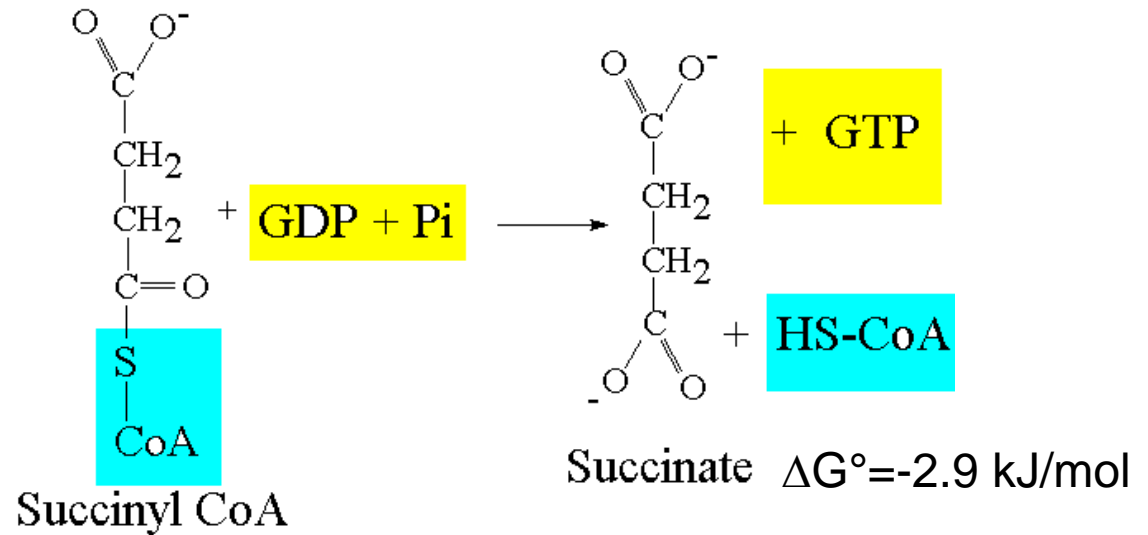
Existen dos isoenzimas: usa NAD^+ , en mitocondria
 usa NADP^+ , en mitocondria y citoplasma

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



Rx catalizada por el complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa

5. Conversión de succinil CoA a succinato



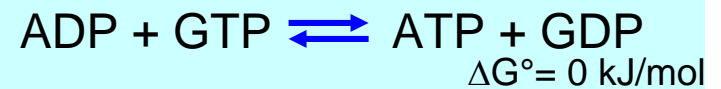
Rx catalizada por Succinil CoA sintetasa, tb llamada tioquinasa succínica

Existen dos isoenzimas,

En animales usa GDP y ADP

En plantas y bacterias usa ADP

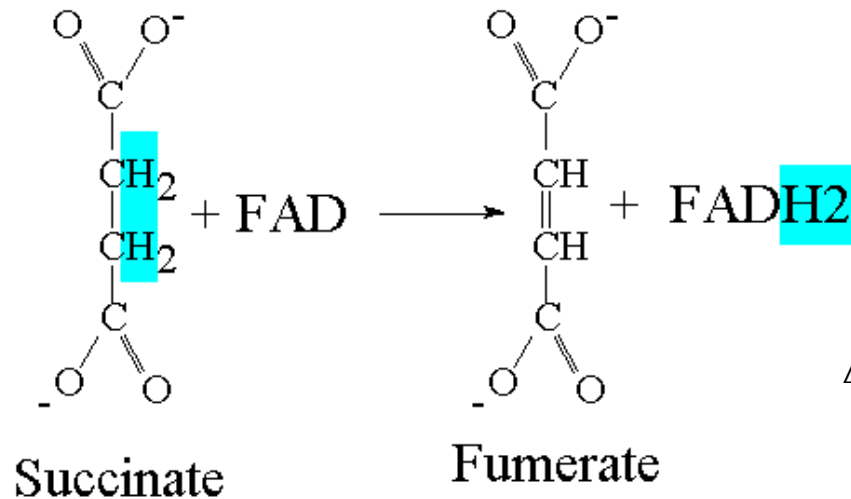
Se produce fosforilación a nivel de sustrato:



Nucleosido difosfato quinasa

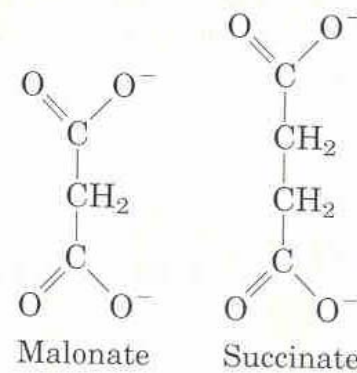
ATP y GTP son energéticamente equivalentes

6. Oxidación de succinato a fumarato



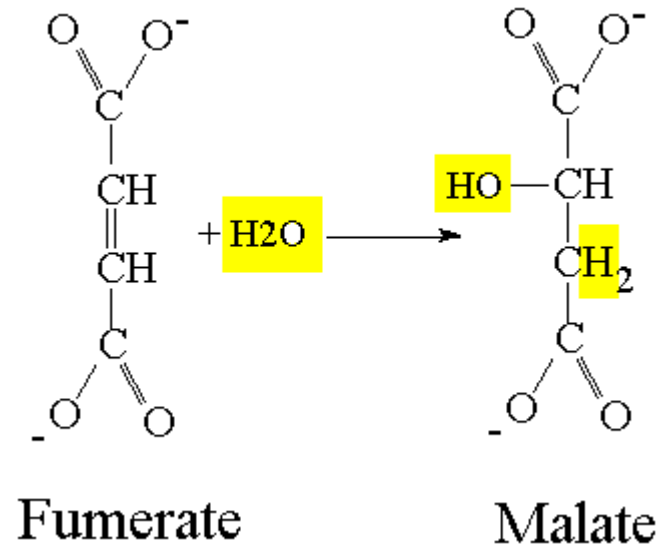
Succinato deshidrogenasa

Malonato es un análogo de succinato, es un fuerte inhibidor competitivo de la succinato deshidrogenasa, así bloquea el ciclo.



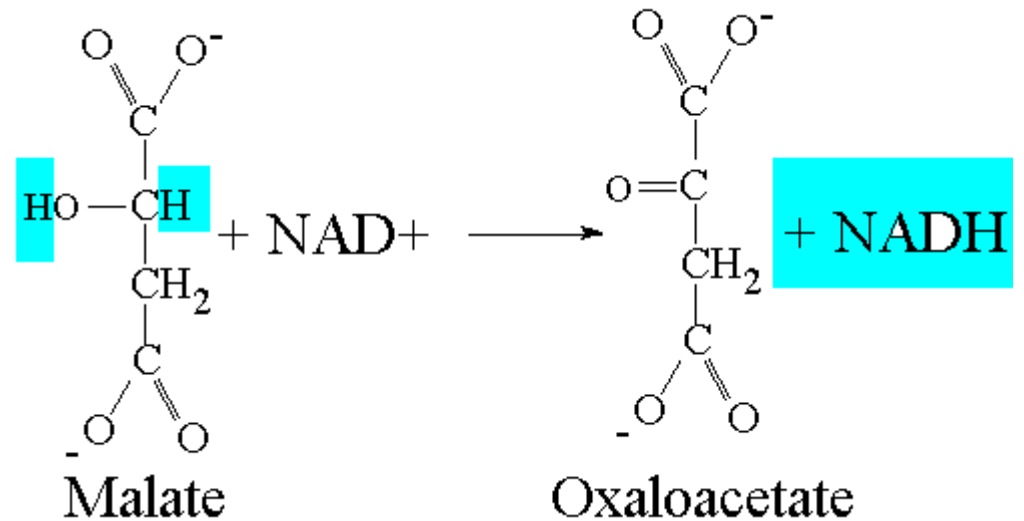
7. Hidratación de fumarato para producir malato

$$\Delta G^{\circ} = -3.8 \text{ kJ/mol}$$



Enzima fumarasa o fumarato hidratasa

8. Oxidación de malato a oxaloacetato

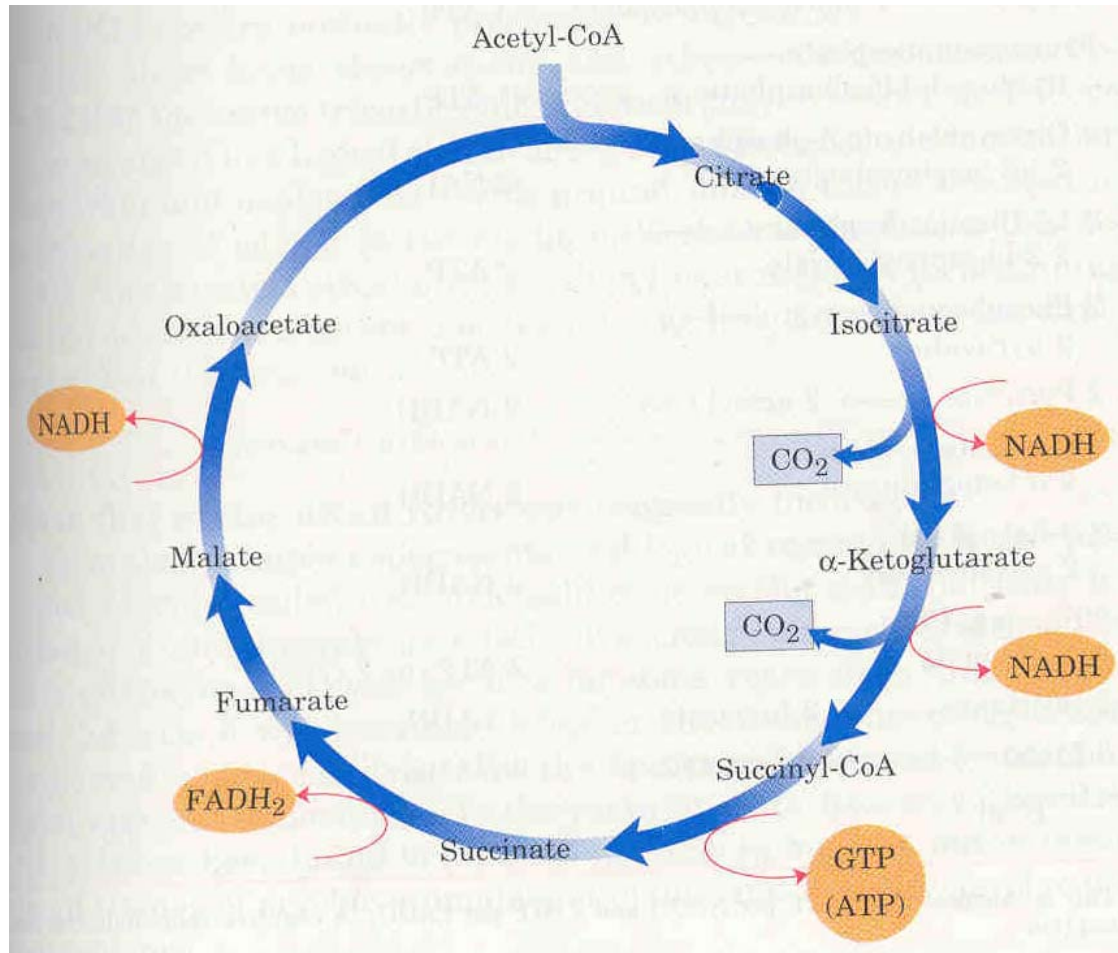


$$\Delta G^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$

Enzima malato deshidrogenasa

Reacción endergónica, pero en la mitocondria oxaloacetato reacciona con acetil-CoA

La energía de las oxidaciones del ciclo es eficientemente conservada



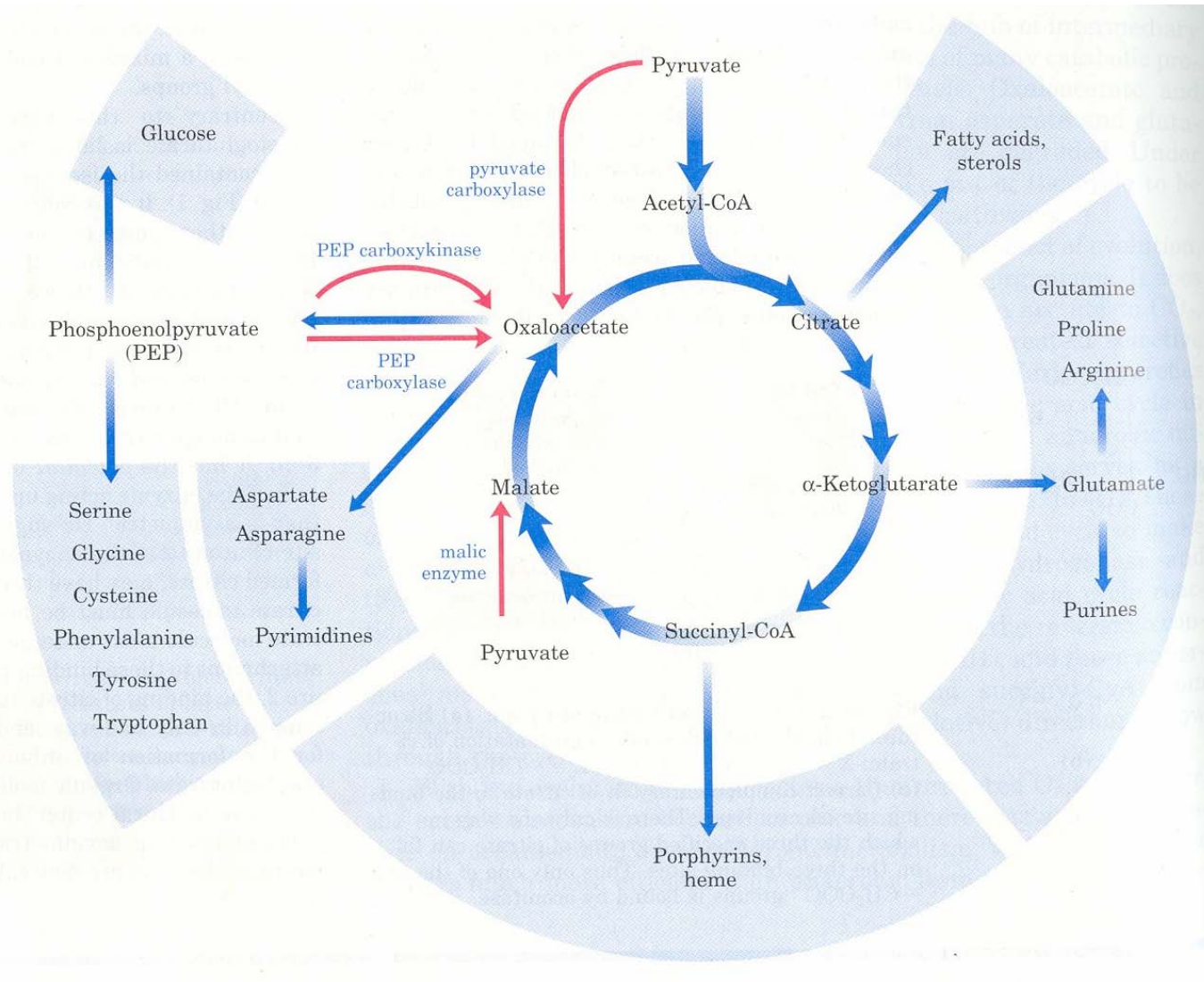
- Vía anfibólica
- Directamente, sólo generación de un GTP o ATP. Las 4 oxidaciones del ciclo generan un gran flujo de electrones hacia la cadena respiratoria. Así eventualmente conducirán a la formación de una gran cantidad de ATP durante la fosforilación oxidativa.

Table 15–2 The stoichiometry of coenzyme reduction and ATP formation in the aerobic oxidation of a molecule of glucose via glycolysis, the pyruvate dehydrogenase reaction, and the citric acid cycle

Reaction	Number of ATP or reduced coenzymes directly formed	Number of ATP ultimately formed*
Glucose \longrightarrow glucose-6-phosphate	-1 ATP	-1
Fructose-6-phosphate \longrightarrow fructose-1,6-bisphosphate	-1 ATP	-1
2 Glyceraldehyde-3-phosphate \longrightarrow 2 1,3-bisphosphoglycerate	2 NADH	6
2 1,3-Bisphosphoglycerate \longrightarrow 2 3-phosphoglycerate	2 ATP	2
2 Phosphoenolpyruvate \longrightarrow 2 pyruvate	2 ATP	2
2 Pyruvate \longrightarrow 2 acetyl-CoA	2 NADH	6
2 Isocitrate \longrightarrow 2 α -ketoglutarate	2 NADH	6
2 α -Ketoglutarate \longrightarrow 2 succinyl-CoA	2 NADH	6
2 Succinyl-CoA \longrightarrow 2 succinate	2 ATP (or 2 GTP)	2
2 Succinate \longrightarrow 2 fumarate	2 FADH ₂	4
2 Malate \longrightarrow 2 oxaloacetate	2 NADH	6
Total		38

* This is calculated as 3 ATP per NADH and 2 ATP per FADH₂. A negative value indicates consumption.

El ciclo de los ATC provee de intermediarios para la biosíntesis



Reacciones anapleróticas

- Si los intermediarios del ciclo son removidos o para ser utilizados en procesos de biosíntesis, ellos son regenerados mediante **reacciones anapleróticas**

Table 15–3 Anaplerotic reactions

Reaction	Tissue(s)/organism(s)
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{ADP} + \text{P}_i$	Liver, kidney
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}} \text{oxaloacetate} + \text{GTP}$	Heart, skeletal muscle
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{P}_i$	Higher plants, yeast, bacteria
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}} \text{malate} + \text{NAD(P)}^+$	Widely distributed in eukaryotes and prokaryotes

Bajo condiciones normales las concentraciones de los intermediarios no varían, gracias a que las reacciones que drenan y reaprovisionan el ciclo están en un balance dinámico

Regulación del ciclo de los ATC

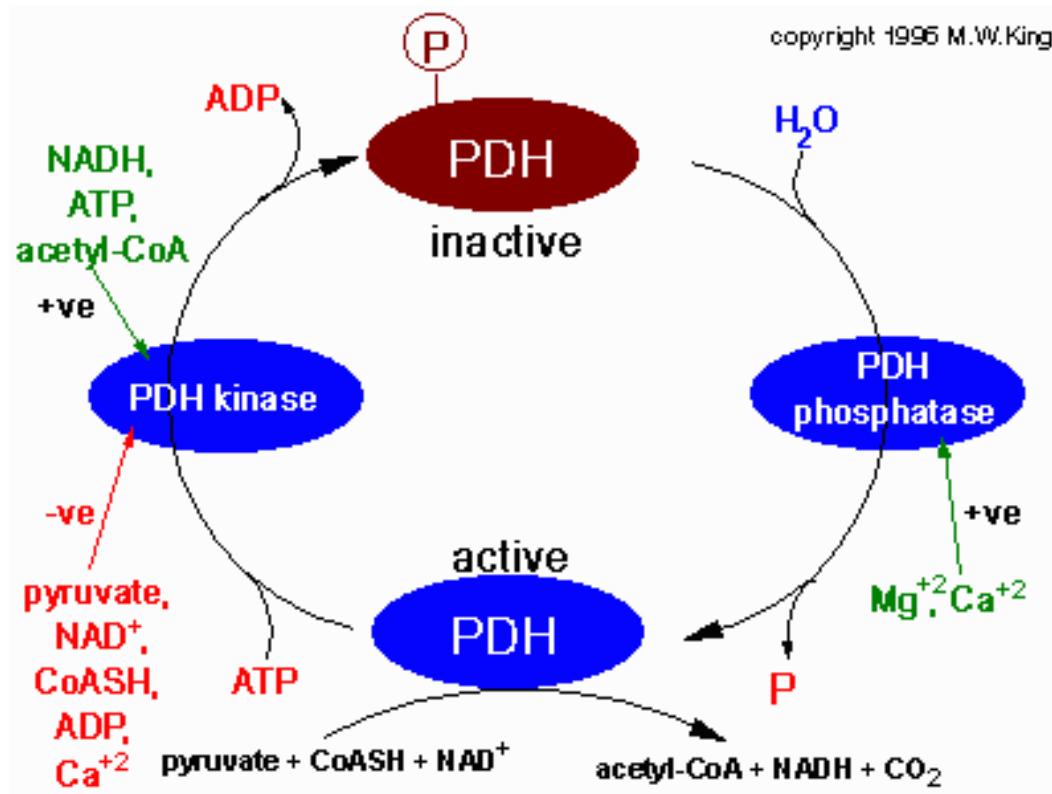
- Dos puntos importantes de control:
 - Conversión de piruvato en acetil CoA (piruvato deshidrogenasa);
 - La entrada de Acetil CoA al ciclo (citrato sintetasa).
 - Tb: isocitrato deshidrogenasa y α -cetoglutarato son reguladas.

Regulación del ciclo de los ATC

- **Previo al ciclo: Piruvato deshidrogenasa**

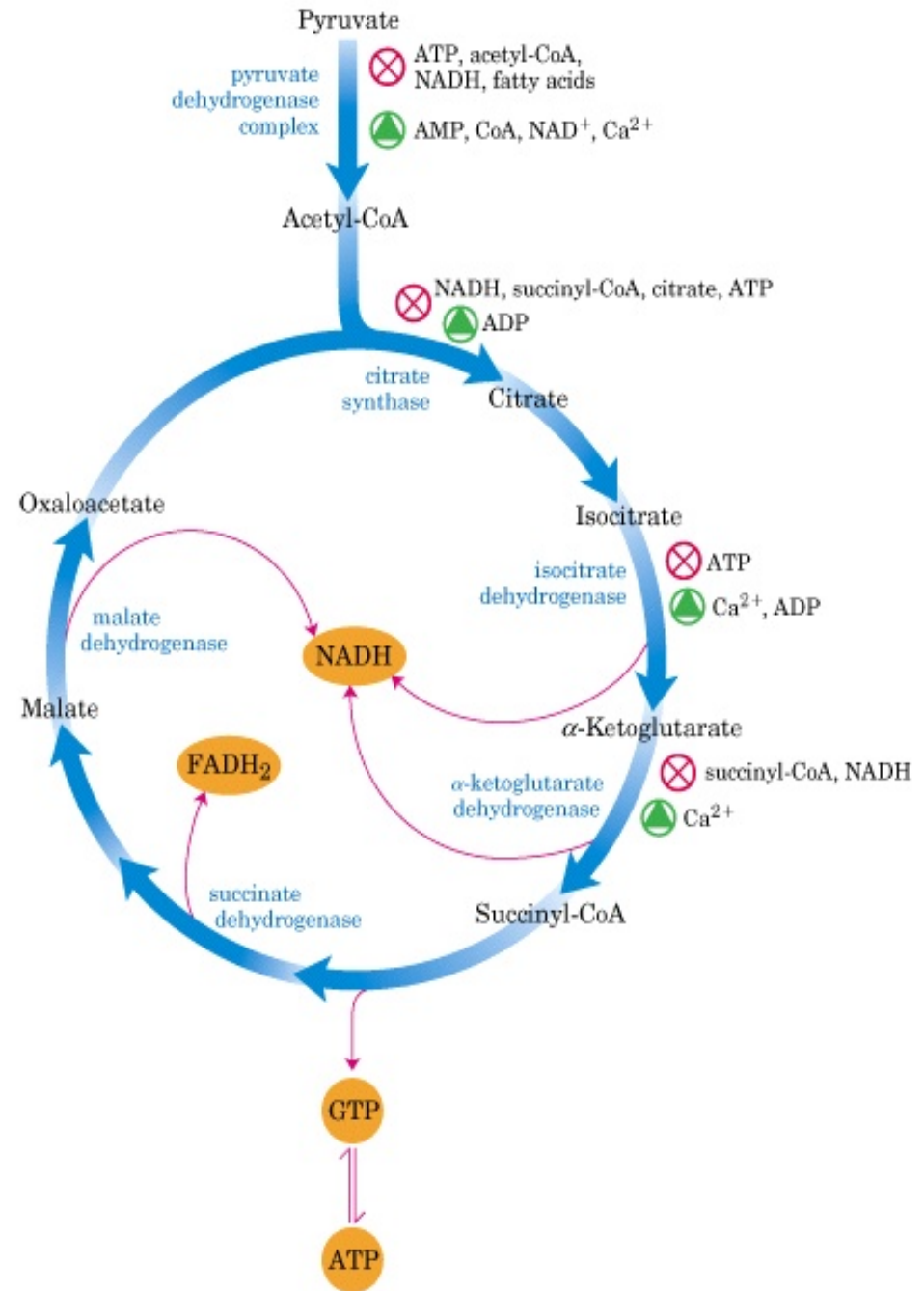
- Reg. Alostérica:
 - ATP – NADH –
 - ADP + Ac grasos –
 - Acetil CoA – Ca^{2+} +
- Reg. por modificación covalente
(fosforilación/desfosforilación)

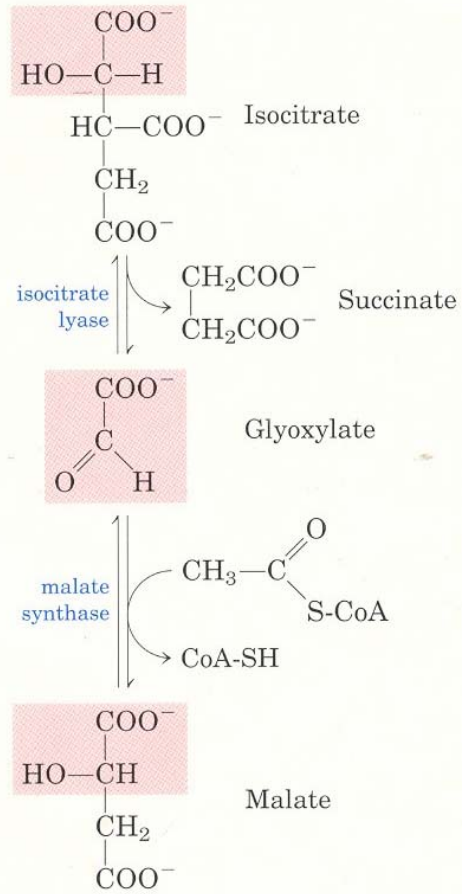
Regulación de PDH



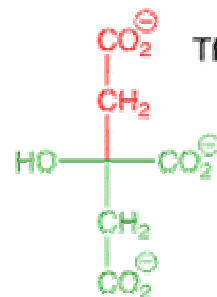
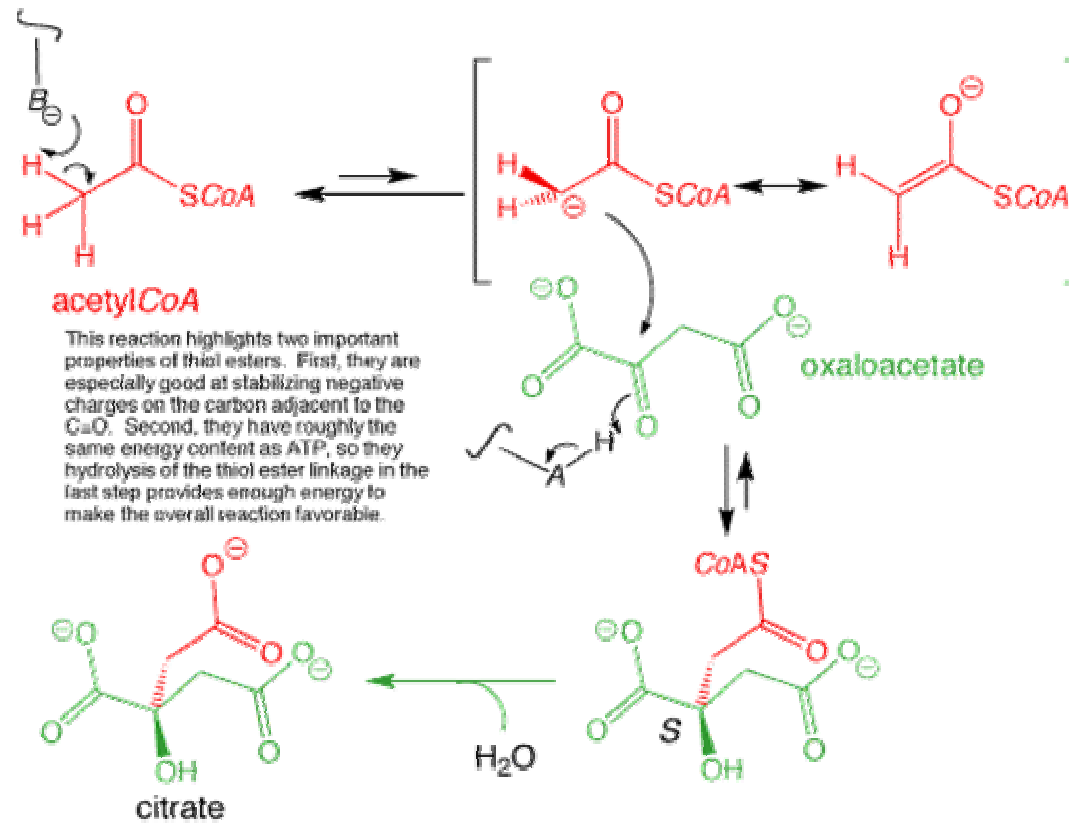
Enzimas del ciclo que son reguladas

- Inhibición *feedback* de los primeros pasos por:
 - Succinil CoA
 - Citrato
 - ATP



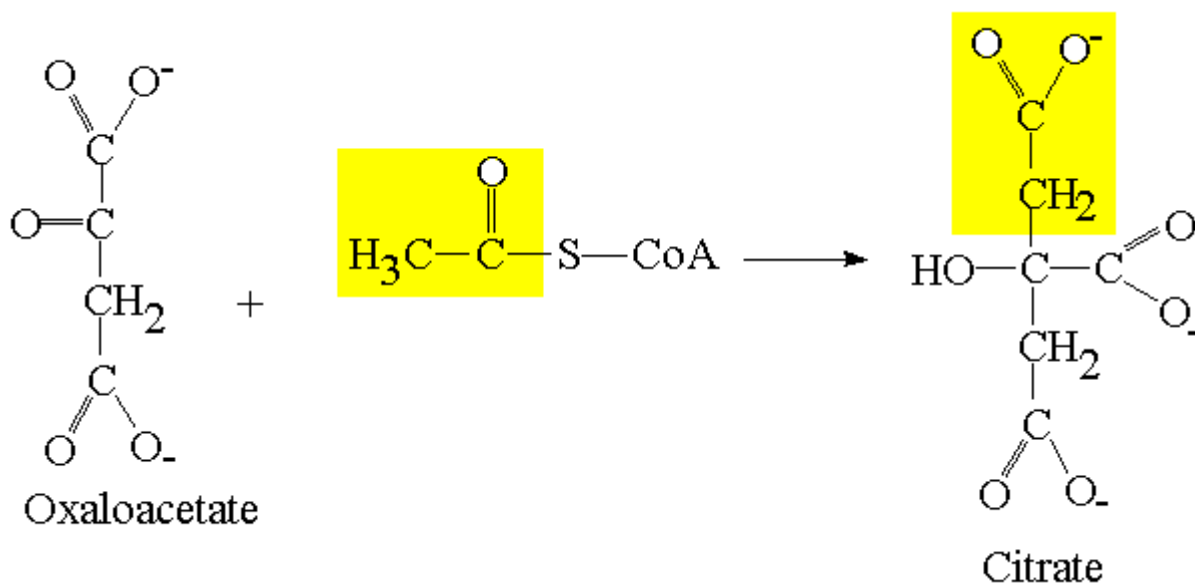


Citrate Synthase

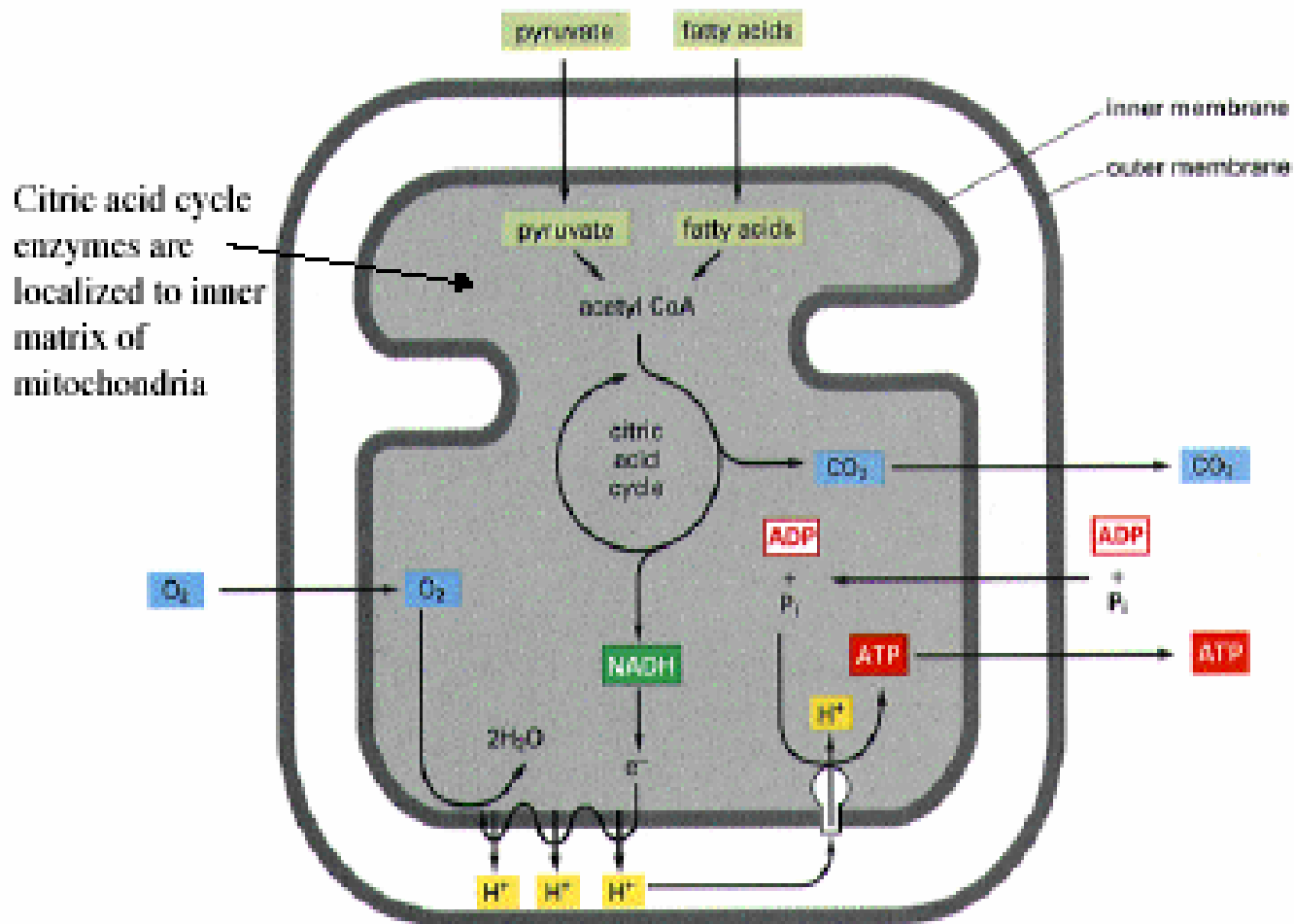


The *pro-S* arm of citrate derives from **acetylCoA**.

1.



Citric acid cycle occurs in the matrix of mitochondria



Glycolysis and the citric acid cycle form the central backbone of all biochemical reactions in cells

