

Metabolismo Oxidativo

Comprende un conjunto de procesos **oxidativos** mediante los cuales se **catabolizan** todos los combustibles **metabólicos** (carbohidratos, lípidos y proteínas) en los organismos y tejidos aerobios

Descarboxilación oxidativa del piruvato

Ciclo del ácido cítrico

Cadena de transporte de electrones

Fosforilación oxidativa



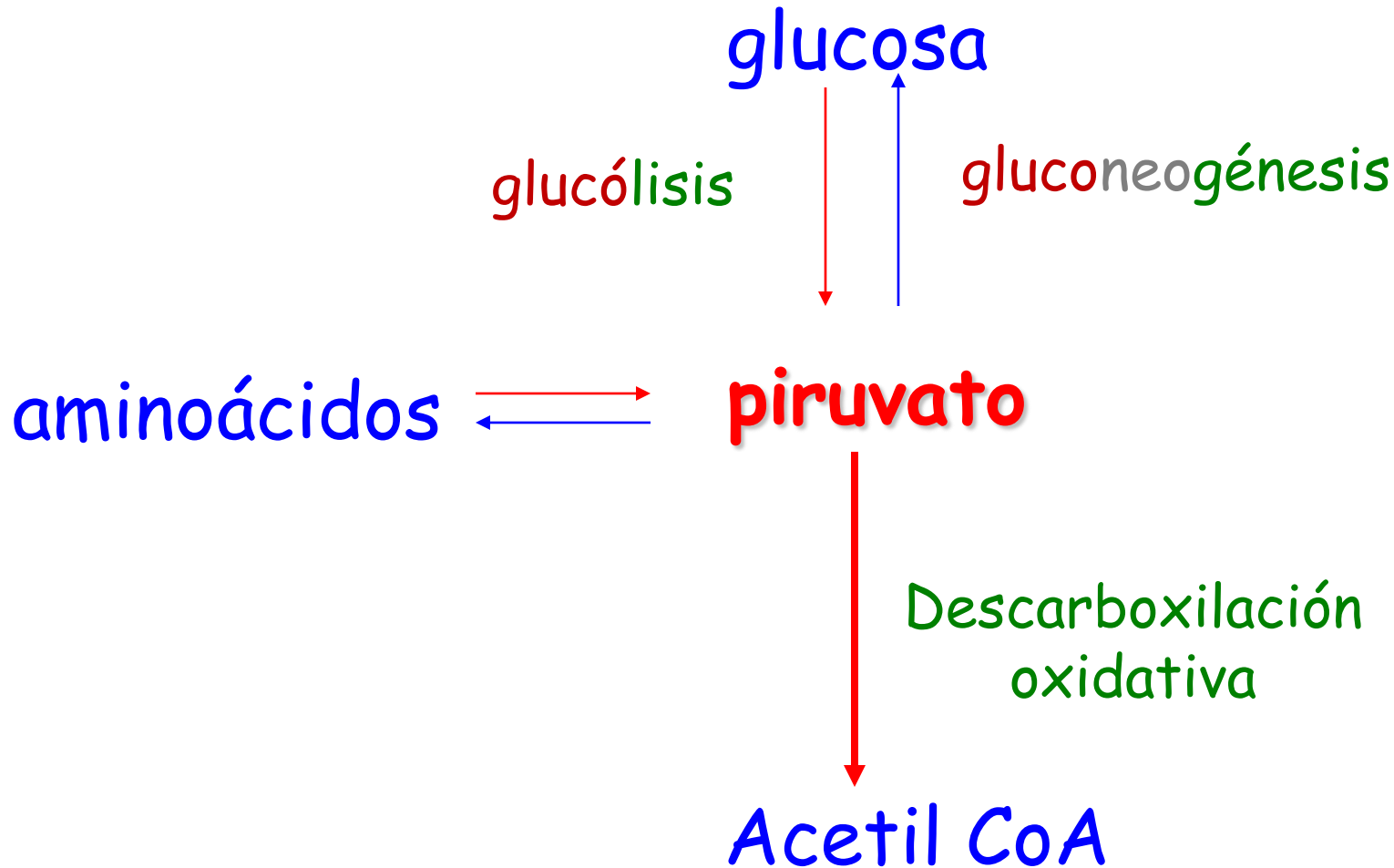


RELACIÓN

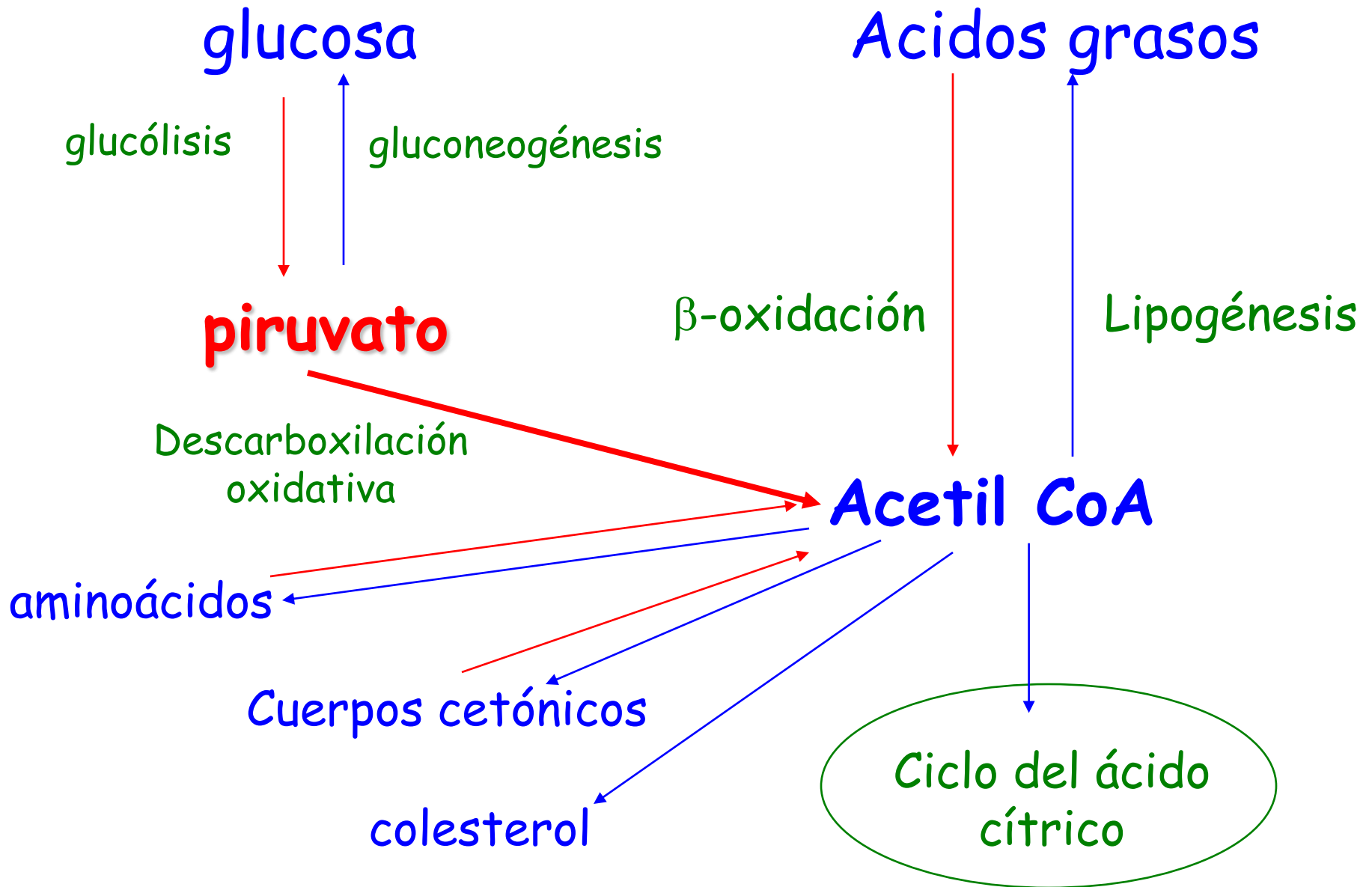
BIOENERGÉTICA

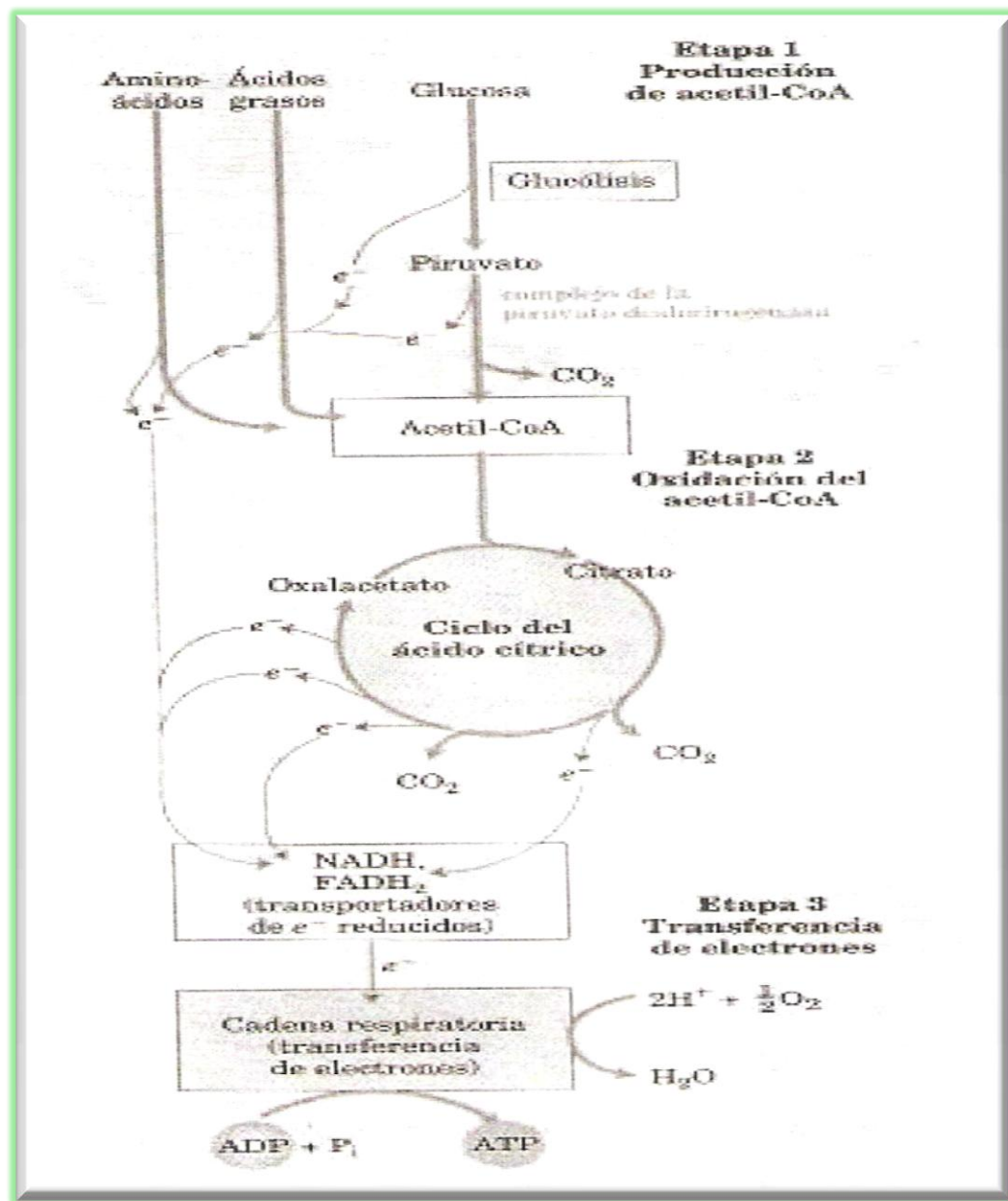
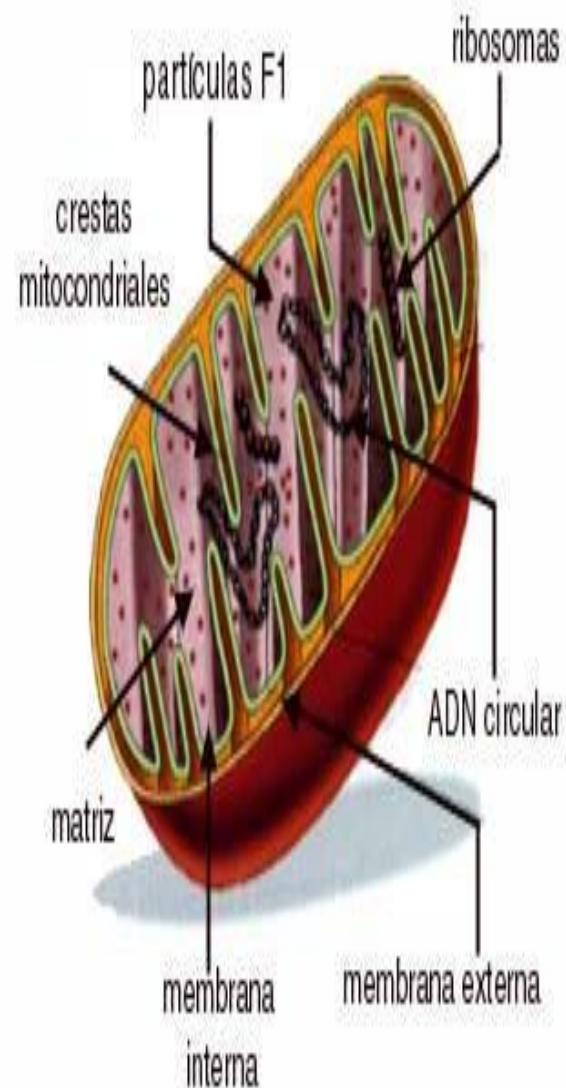
METABOLISMO OXIDATIVO

Origen y destinos del piruvato:



Origen y destinos del Acetil CoA:





Descarboxilación Oxidativa del Piruvato

Ocurre dentro de las mitocondrias

Reacción general:



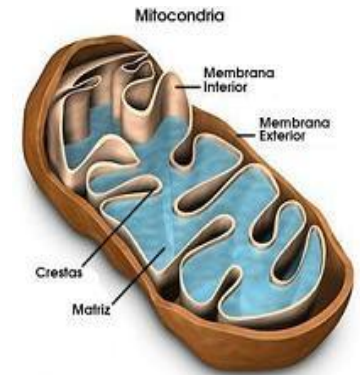
piruvato

Complejo de la piruvato
deshidrogenasa

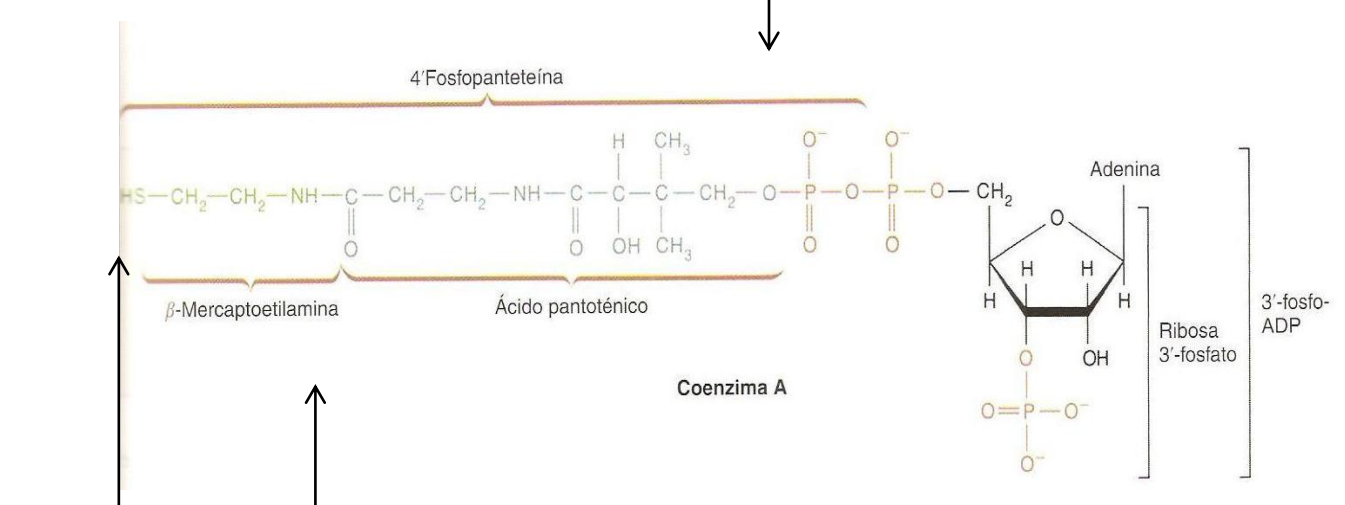


Acetil CoA

$$\Delta G^{\circ} = -33.5 \text{ KJ/mol}$$

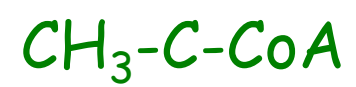


Ester fosfato



Tioester
Con grupos acilo

amida



AcetilCoA



Complejo de la Piruvato Deshidrogenasa

Está formado por tres enzimas:

cadena polipeptídica

Piruvato descarboxilasa (E1)

24

Coenzima: Pirofosfato de tiamina

Dihidrolipoamida transacetilasa (E2)

24

Coenzimas: Ácido lipoico y CoASH

Dihidrolipoamida Deshidrogenasa (E3)

12

Coenzimas: FAD, NAD⁺

Coenzimas que intervienen en la Oxidación del Piruvato

Participan 5 coenzimas

Funciones:

Pirofosfato de tiamina

Descarboxilación y transferencia de grupos aldehídos

Ácido lipoico

Transportador de grupos acetilo o hidrógenos

Coenzima A

Transportador de grupos acetilo

FAD

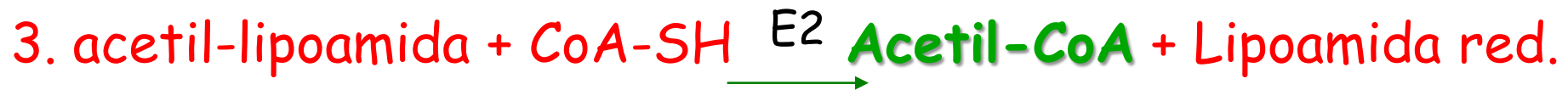
Transportador electrónico

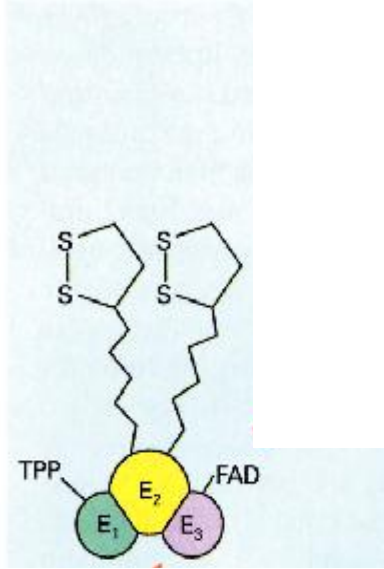
NADH+H⁺

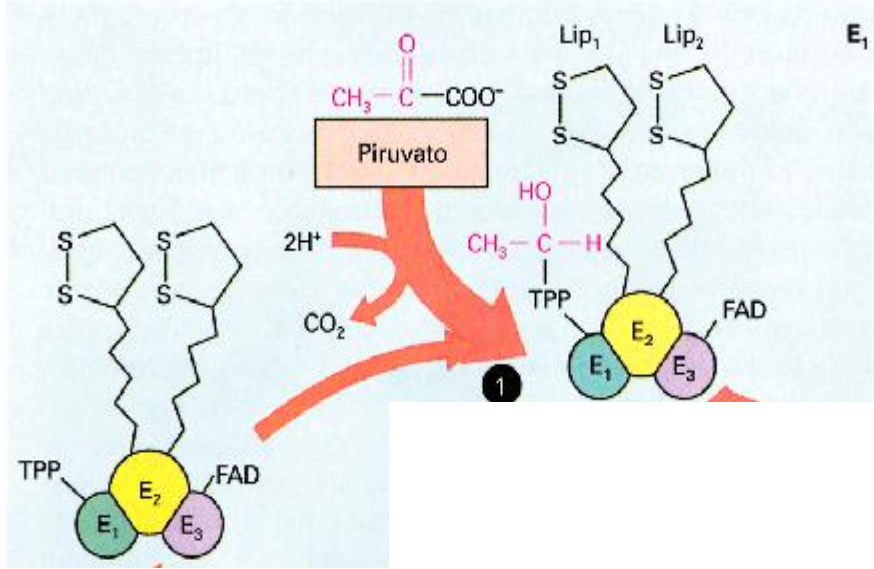
Transportador electrónico

Acción del Complejo Piruvato Deshidrogenasa

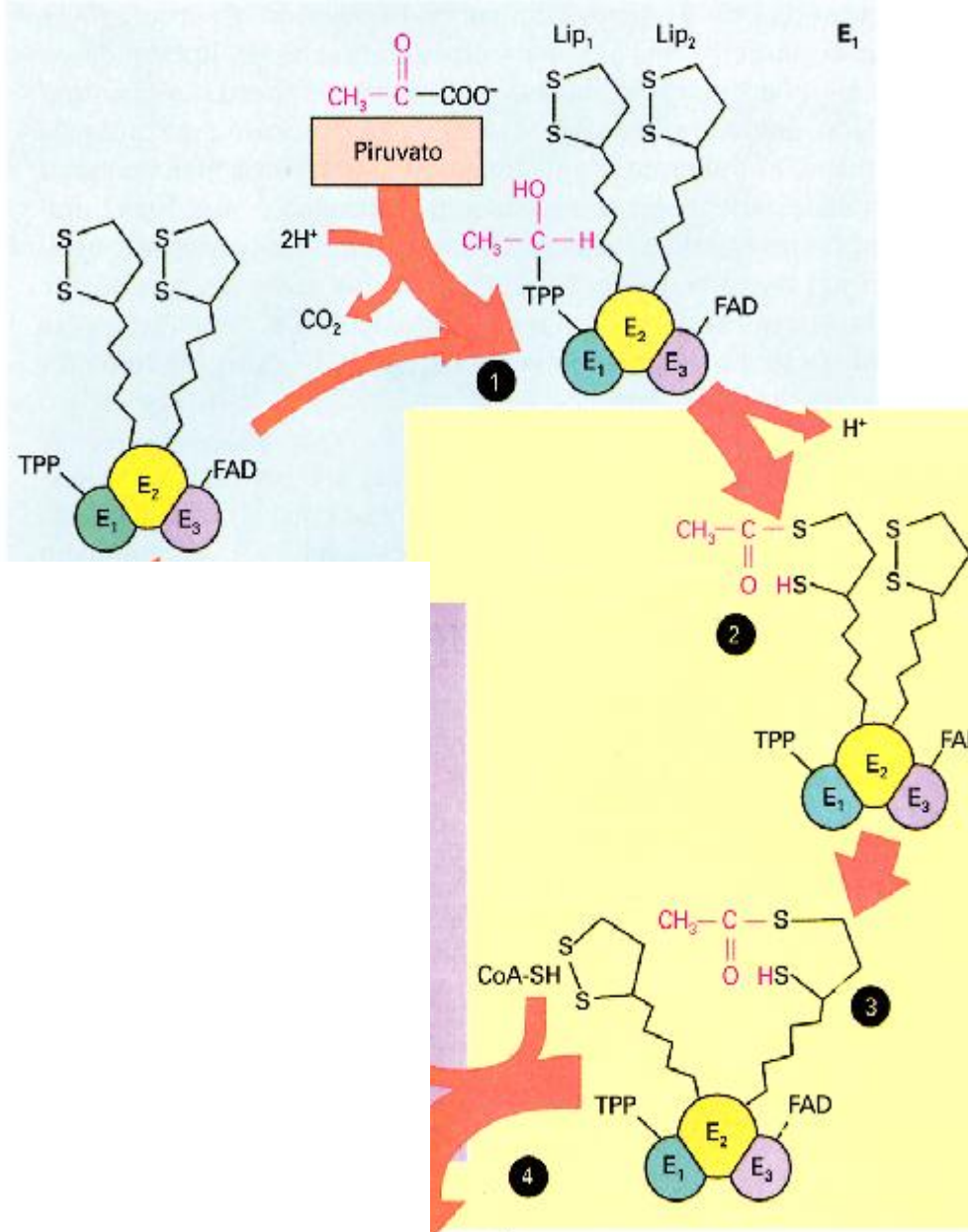
Ocurren 6 reacciones:





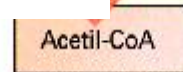
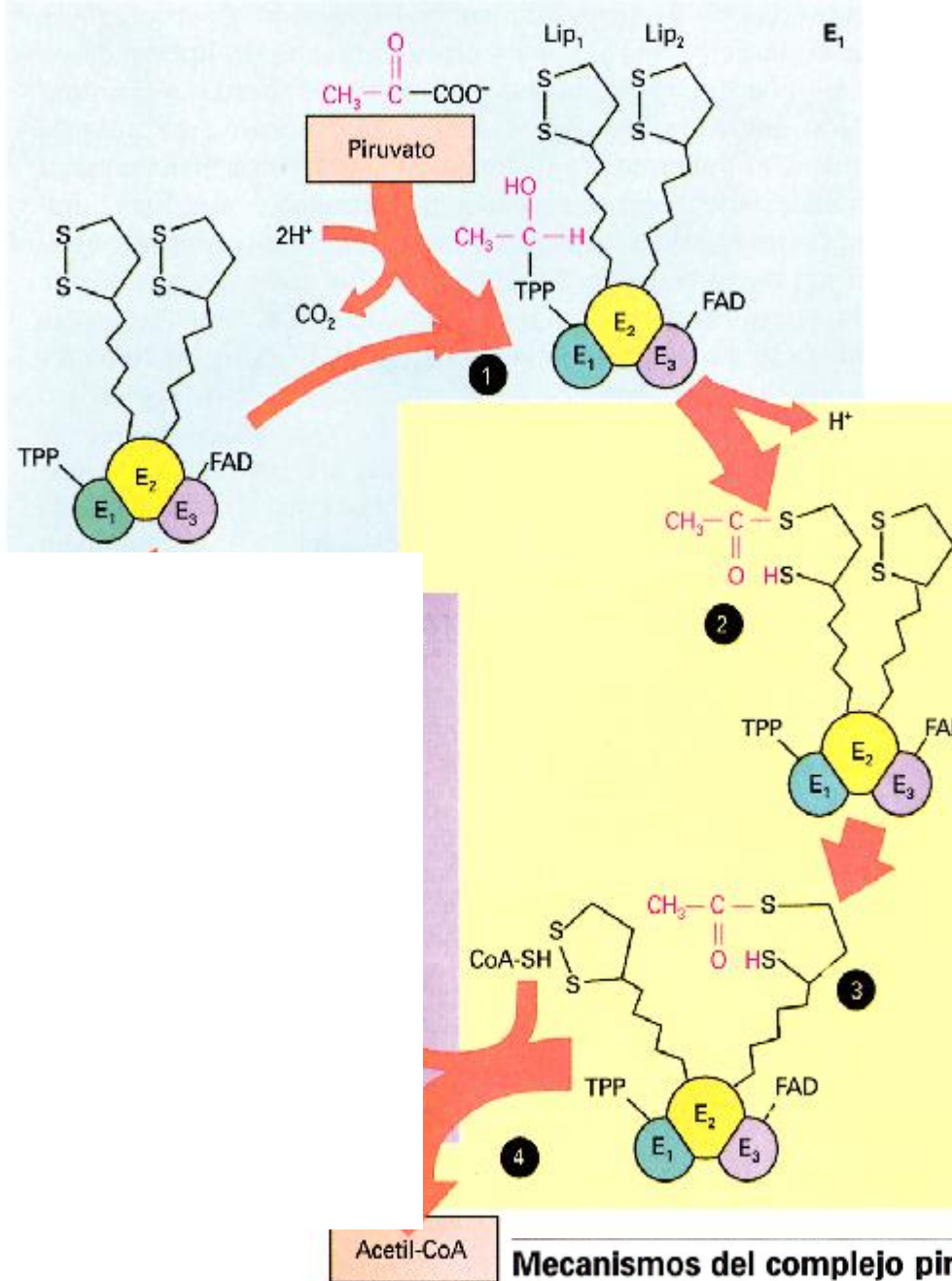


Mecanismos del complejo piruvato deshidrogenasa

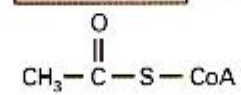


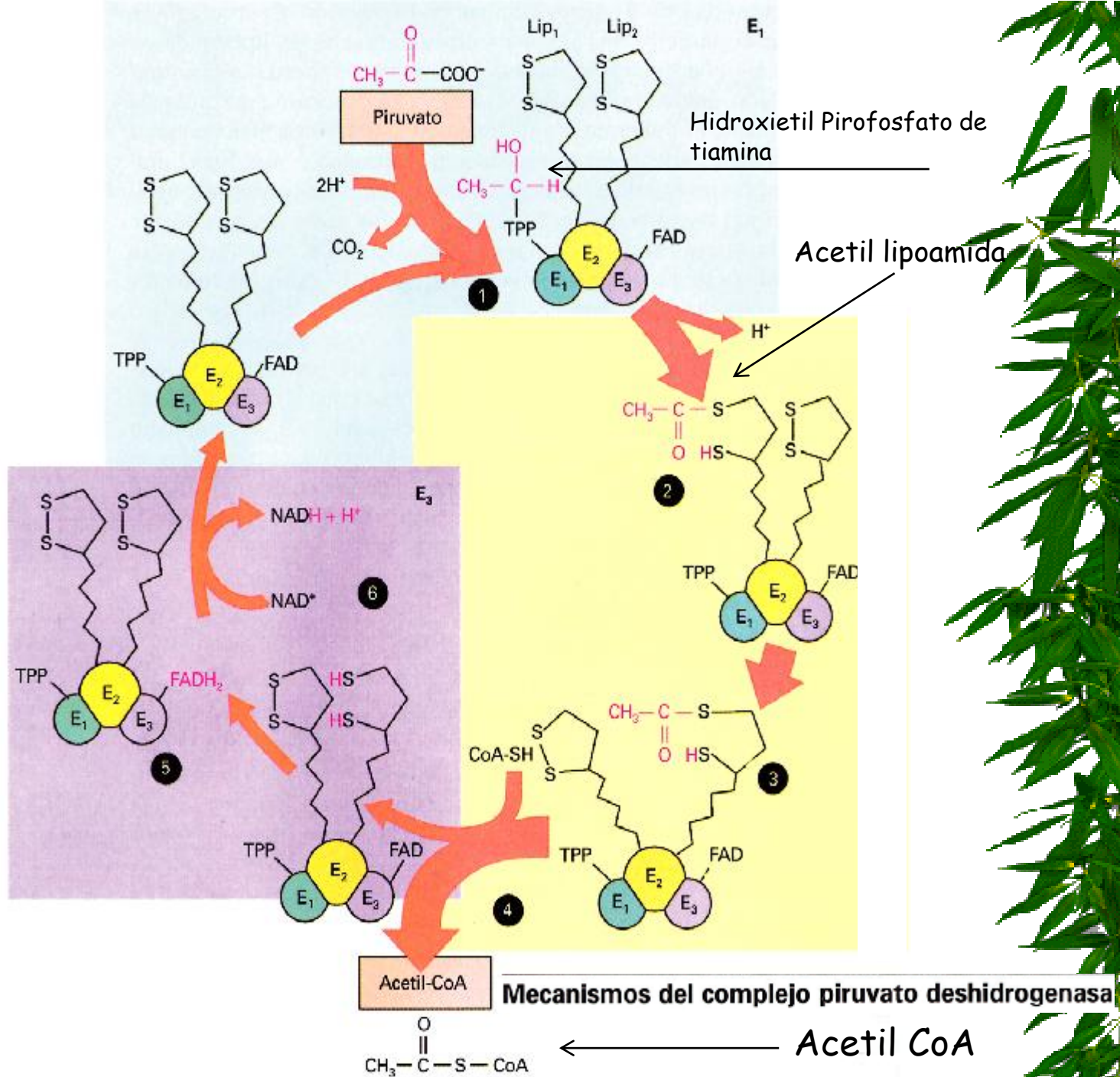
Mecanismos del complejo piruvato deshidrogenasa





Mecanismos del complejo piruvato deshidrogenasa





Regulación de la actividad del Complejo Piruvato Deshidrogenasa

Está regulada por 2 mecanismos:

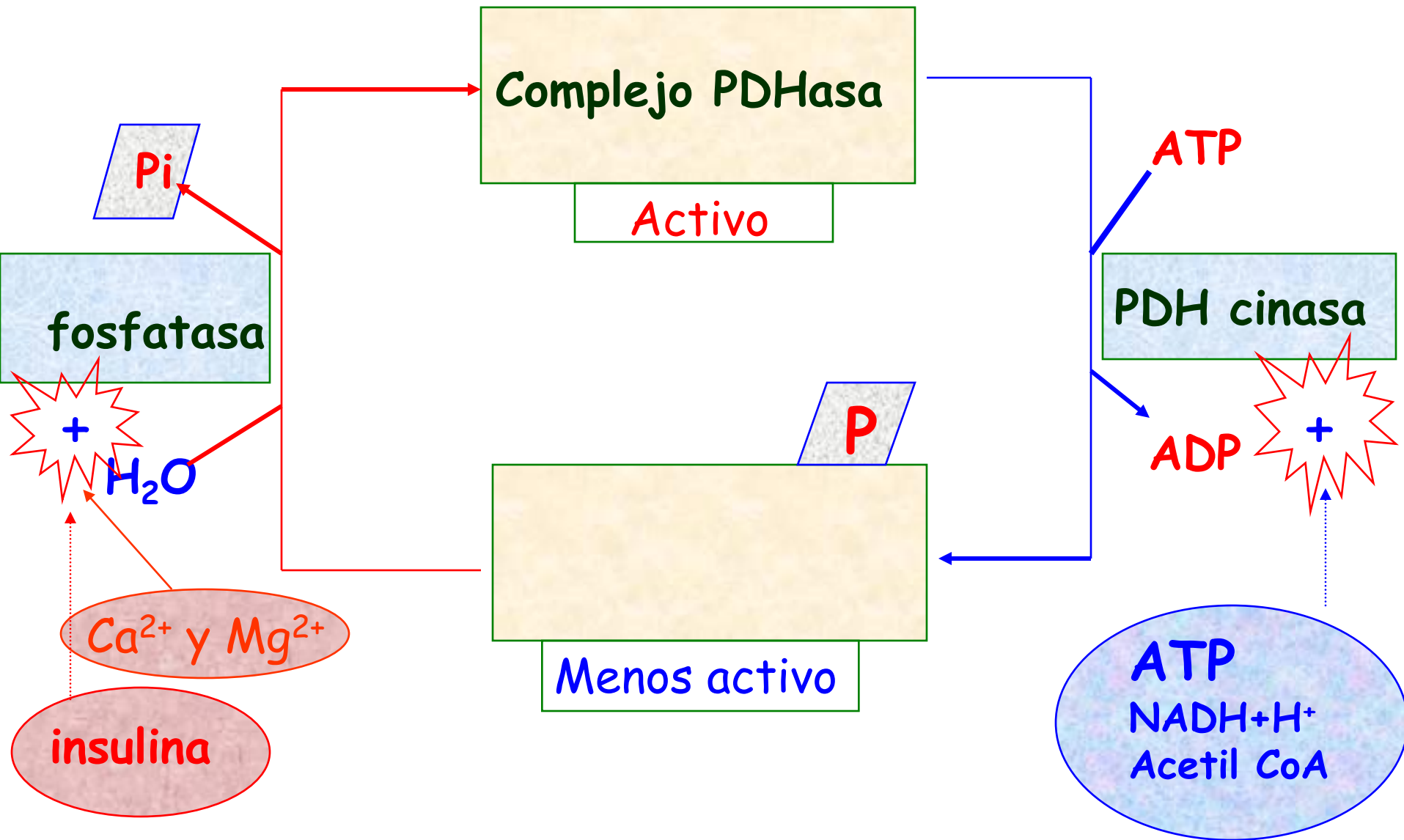
✚ Inhibición por los productos sobre E2:

Acetil CoA NADH+H⁺ ATP

✚ Modificación Covalente Reversible de E1:



Regulación por Modificación Covalente Reversible



La actividad del complejo PDH aumenta en el músculo del sujeto que desarrolla ejercicio físico intenso. Ello se debe a altas concentraciones de ADP y piruvato, que inhiben la **PDH cinasa**, y a un incremento de Ca^{+2} , que estimula la **PDH fosfatasa**.

Como consecuencia del efecto sobre ambas enzimas controladoras se registra un gran incremento de la concentración de PDH activa, es decir, **DESFOSFORILADA**.



En términos estrictos, el complejo de la PDH no forma parte del Ciclo de Krebs, Pero su regulación potencia la sensibilidad Del mecanismo de regulación del Ciclo.

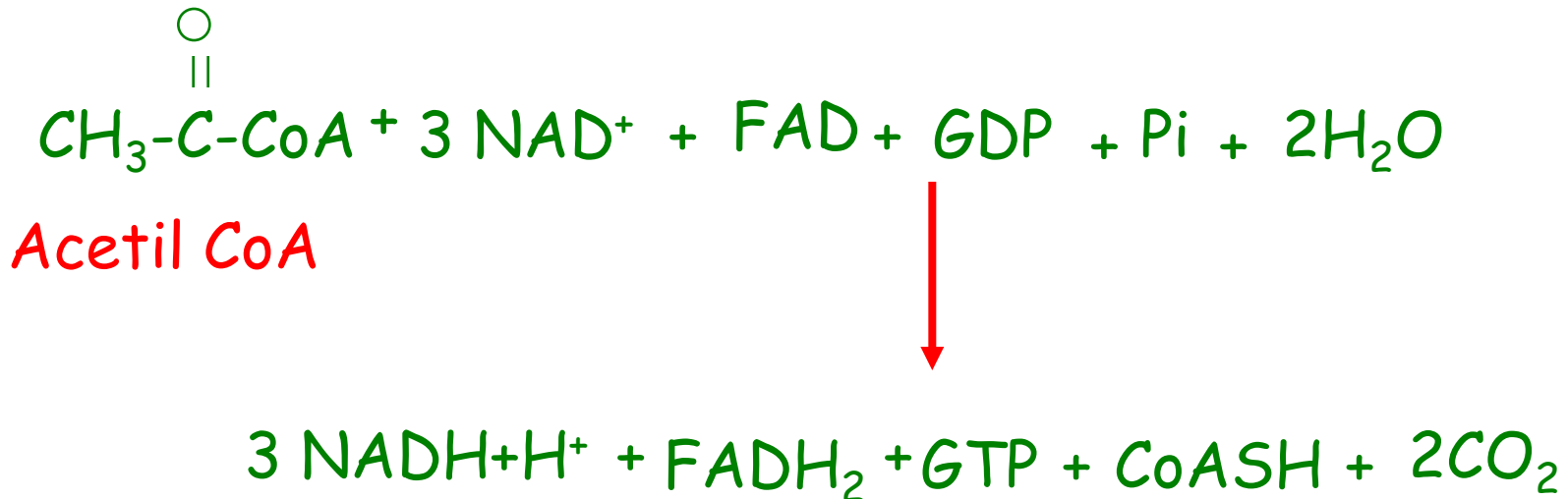


Ciclo del Ácido Cítrico

(Ciclo de los ácidos tricarboxílicos) (Ciclo de Krebs)

Es un conjunto de reacciones bioquímicas que utilizan los organismos **aerobios** para liberar la energía química almacenada en el grupo acetilo de 2 carbonos del Acetil CoA

Reacción general: Ocurre dentro de las mitocondrias (matriz)



Importancia

1.- Sirve como vía final común de la oxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas (**Ruta central metabolismo aerobio**)

2.- Desempeña un papel principal en la gluconeogénesis, transaminación, desaminación y lipogénesis. (Carácter Anfibólico)

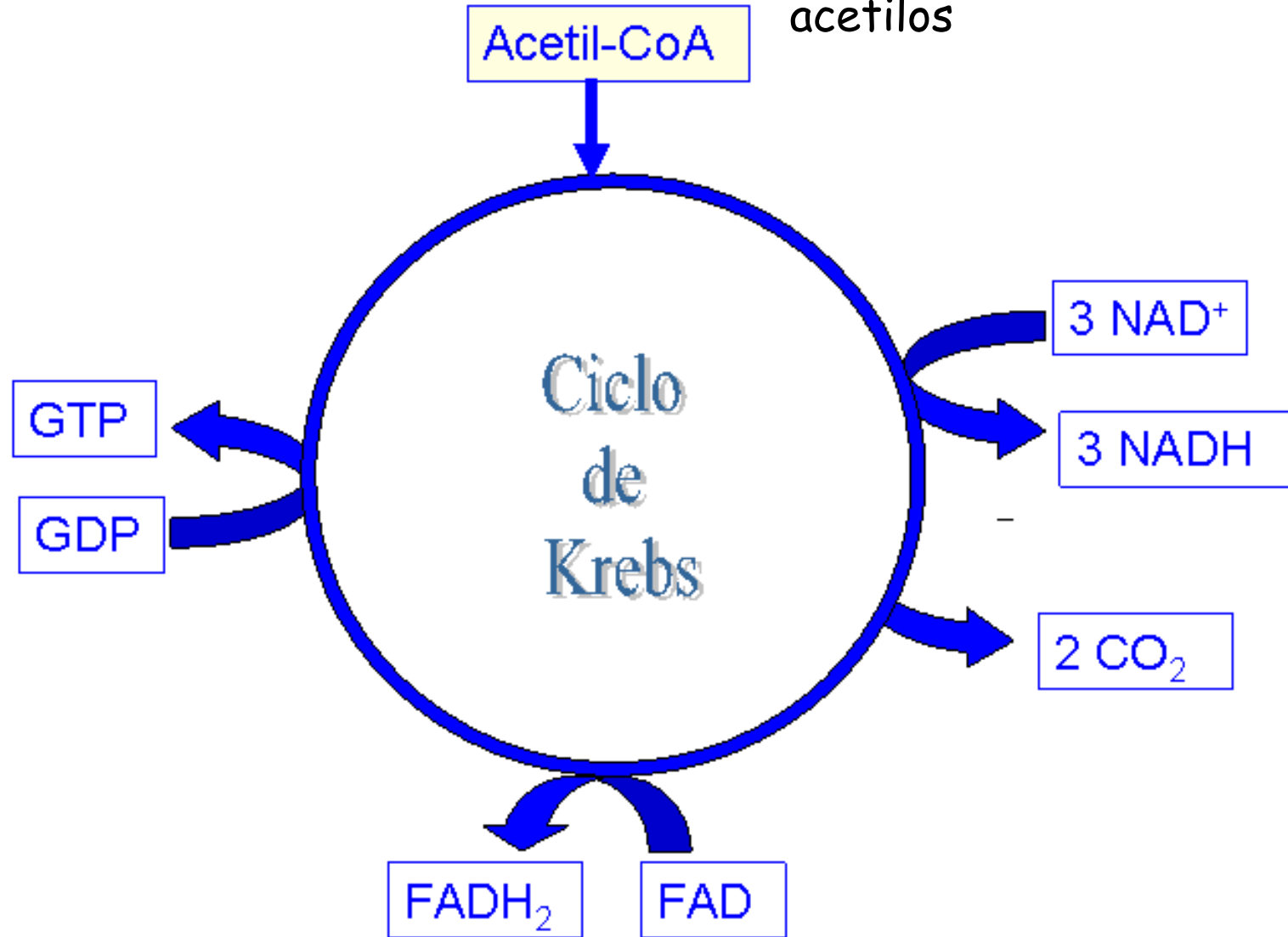


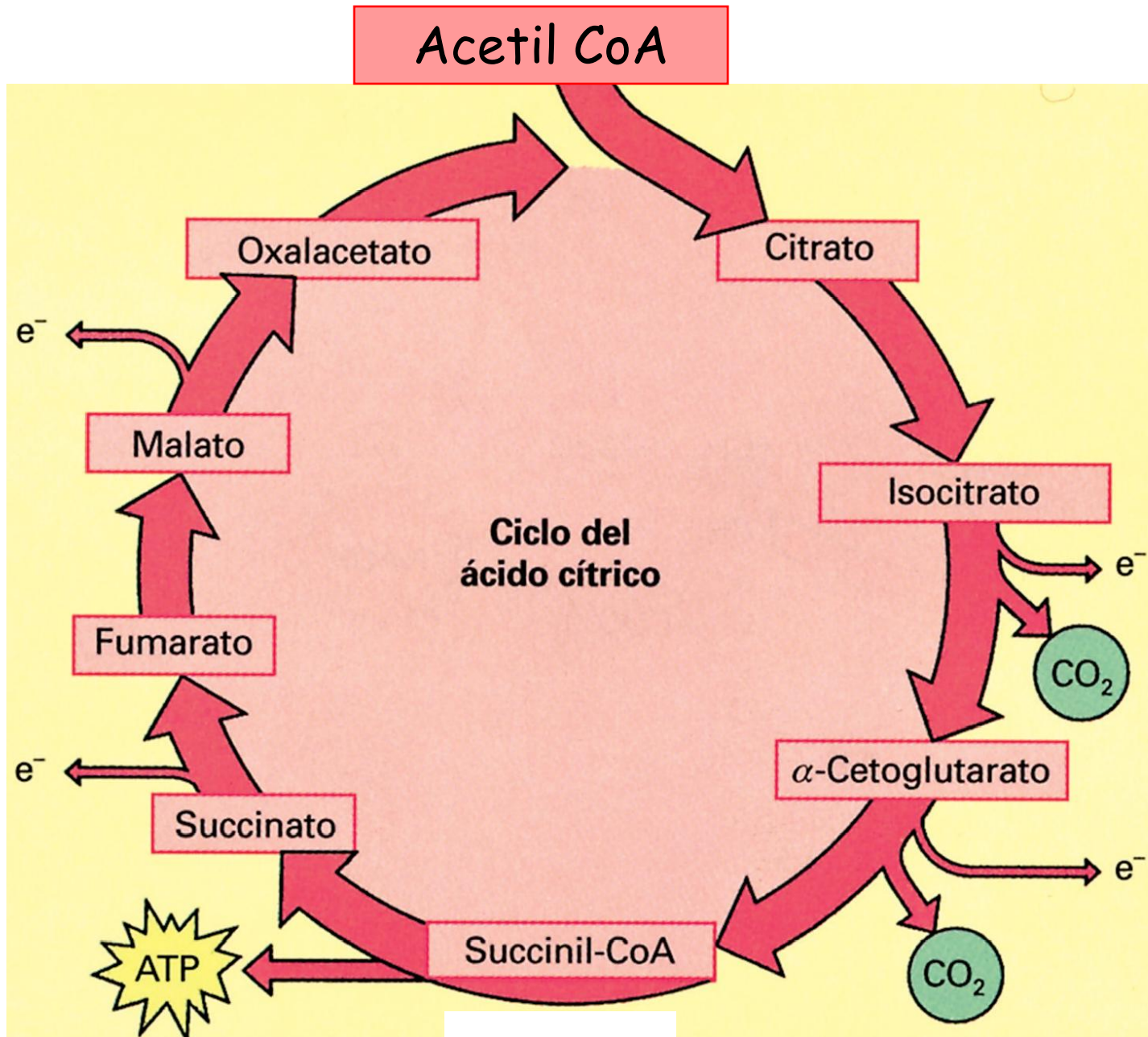
3.- Las enzimas del ciclo se localizan en la matriz mitocondrial , lo cual facilita la transferencia de equivalente reductores a las enzimas adyacentes a la cadena respiratoria que también están situadas en memb. mitocondrial

4.- Este proceso es aerobio , por tanto, la ausencia (anoxia) o deficiencia (hipoxia) de oxígeno causa la inhibición total o parcial del ciclo.

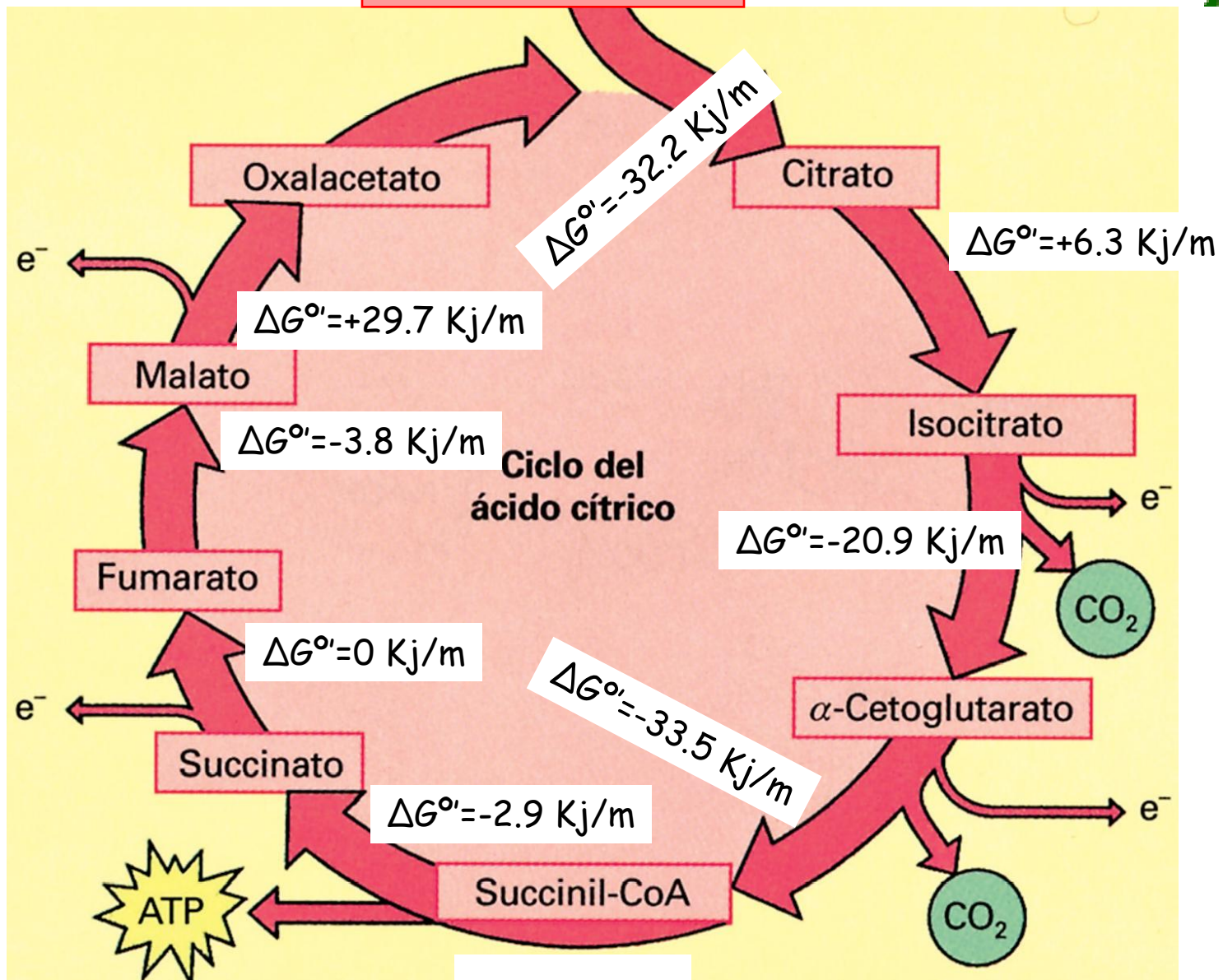


Catabolismo de los residuos acetilos

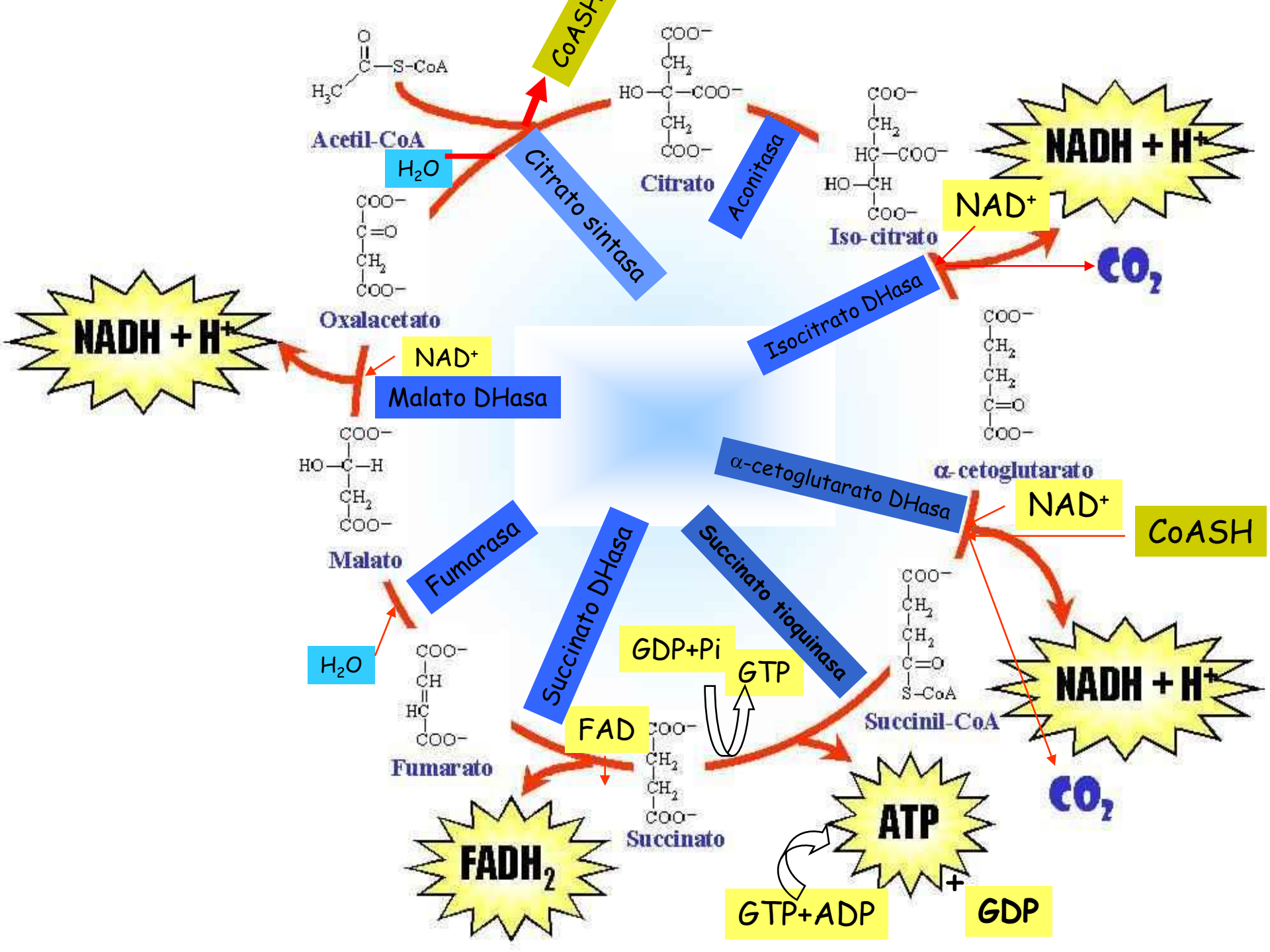


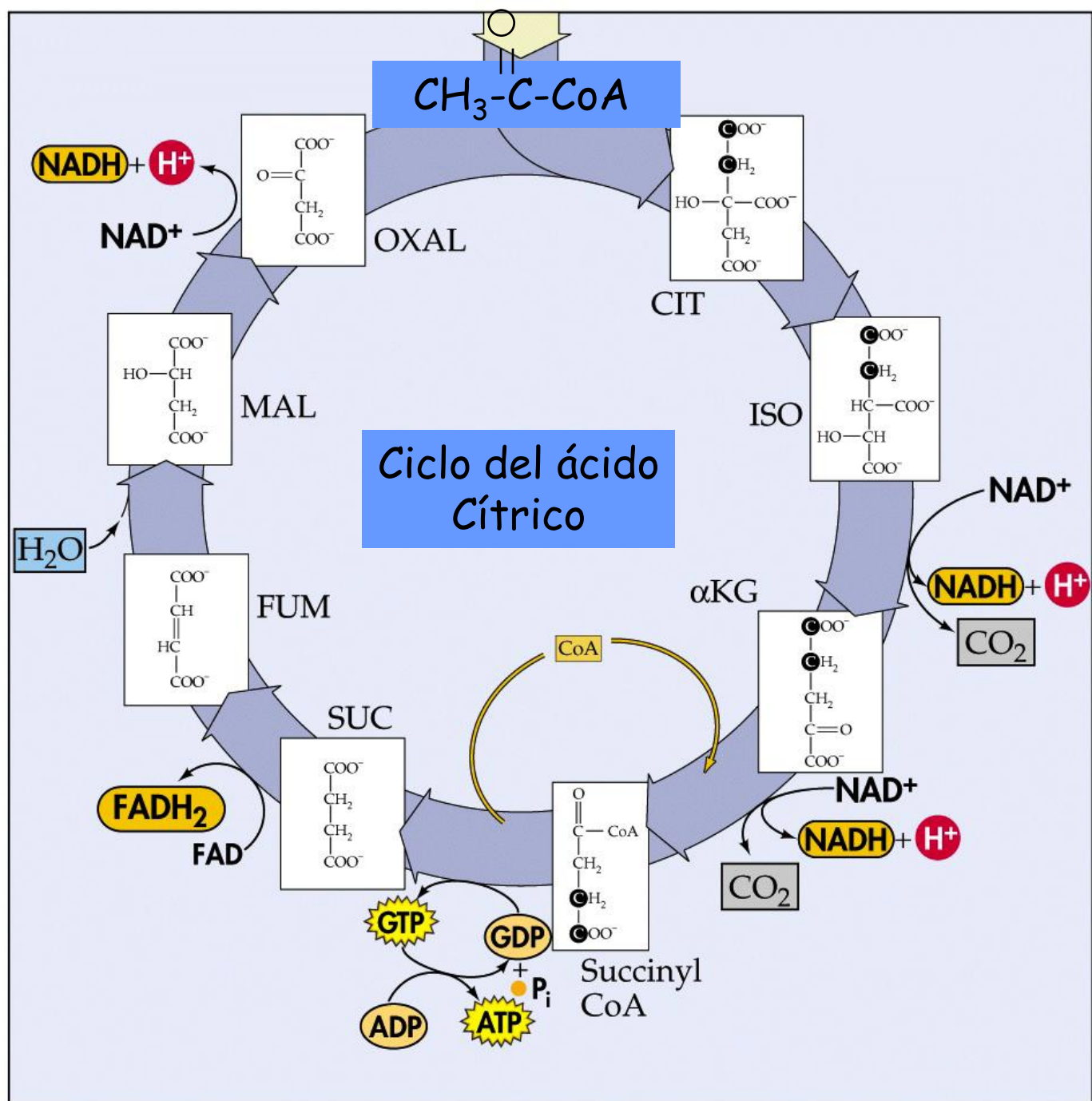


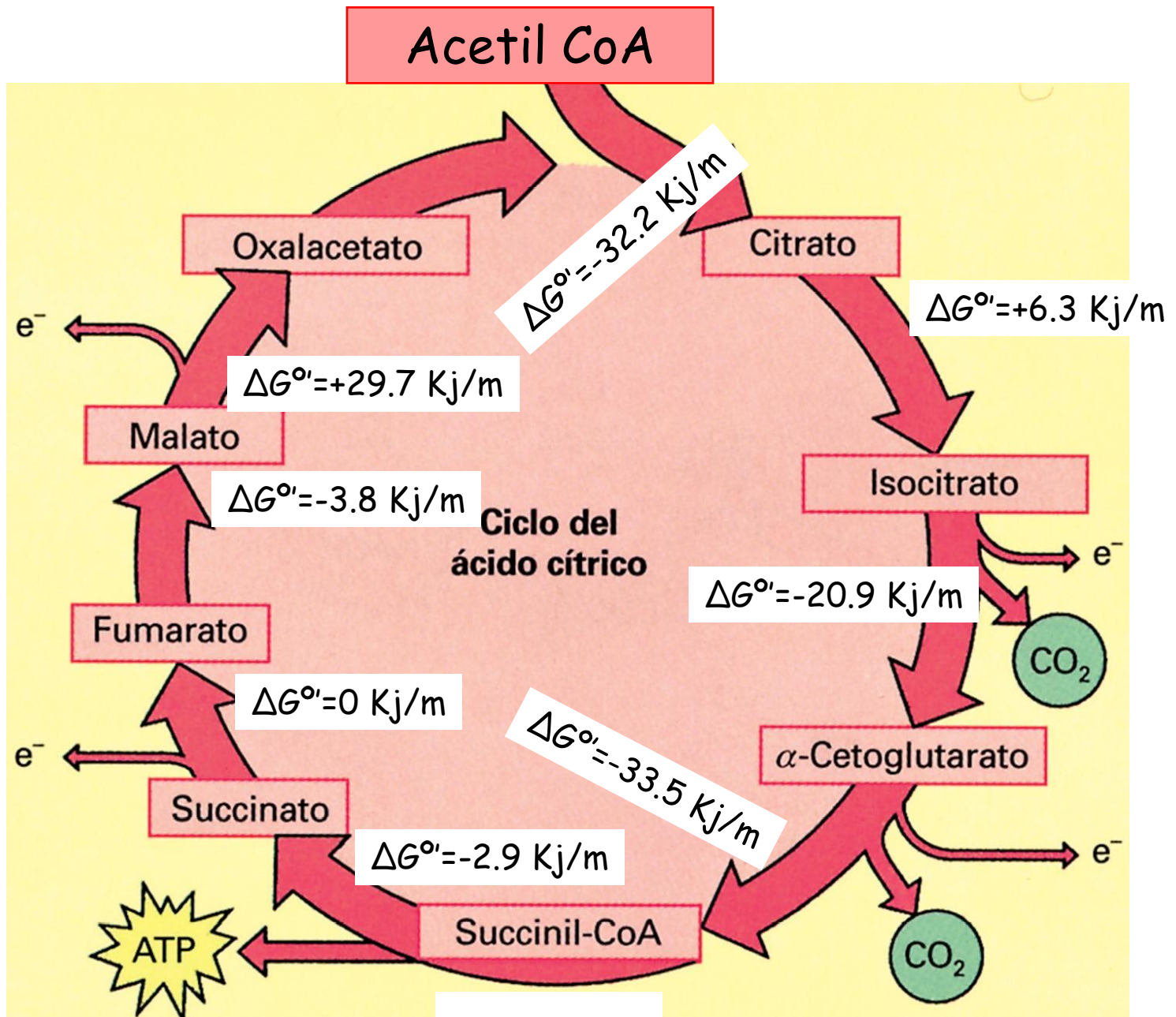
Acetil CoA



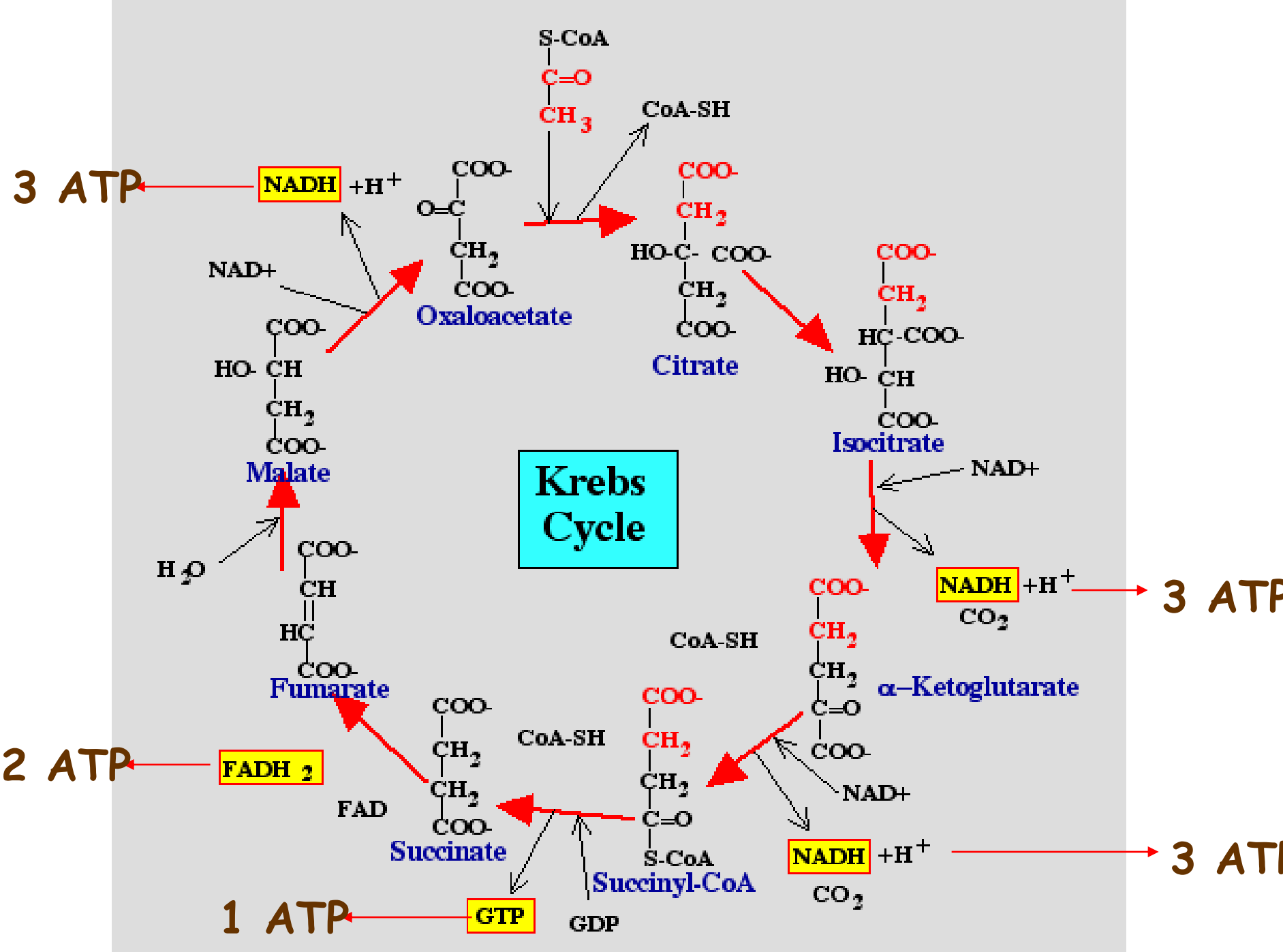
$$\Delta G^{\circ} \text{neto} = -57.3 \text{ KJ/m}$$







$$\Delta G^{\circ} \text{neto} = -57.3 \text{ KJ/m}$$



BALANCE ENERGETICO DEL CICLO DEL ACIDO CITRICO

En general:

1 $\text{NADH} + \text{H}^+$	Al reoxidarse en la cadena de electrones:	3 ATP
1 FADH_2	Al reoxidarse en la cadena de electrones:	2 ATP
1 GTP	Fosforilación a nivel de sustrato:	1 ATP

En el Ciclo del ácido cítrico:

3 $\text{NADH} + \text{H}^+$	→	9 ATP
1 FADH_2	→	2 ATP
1 GTP	→	1 ATP
		<hr/>
		12 ATP

BALANCE ENERGETICO DEL CICLO DEL ACIDO CITRICO

Por cada molécula de Acetil CoA que ingresa al ciclo
se producen 12 moléculas de ATP

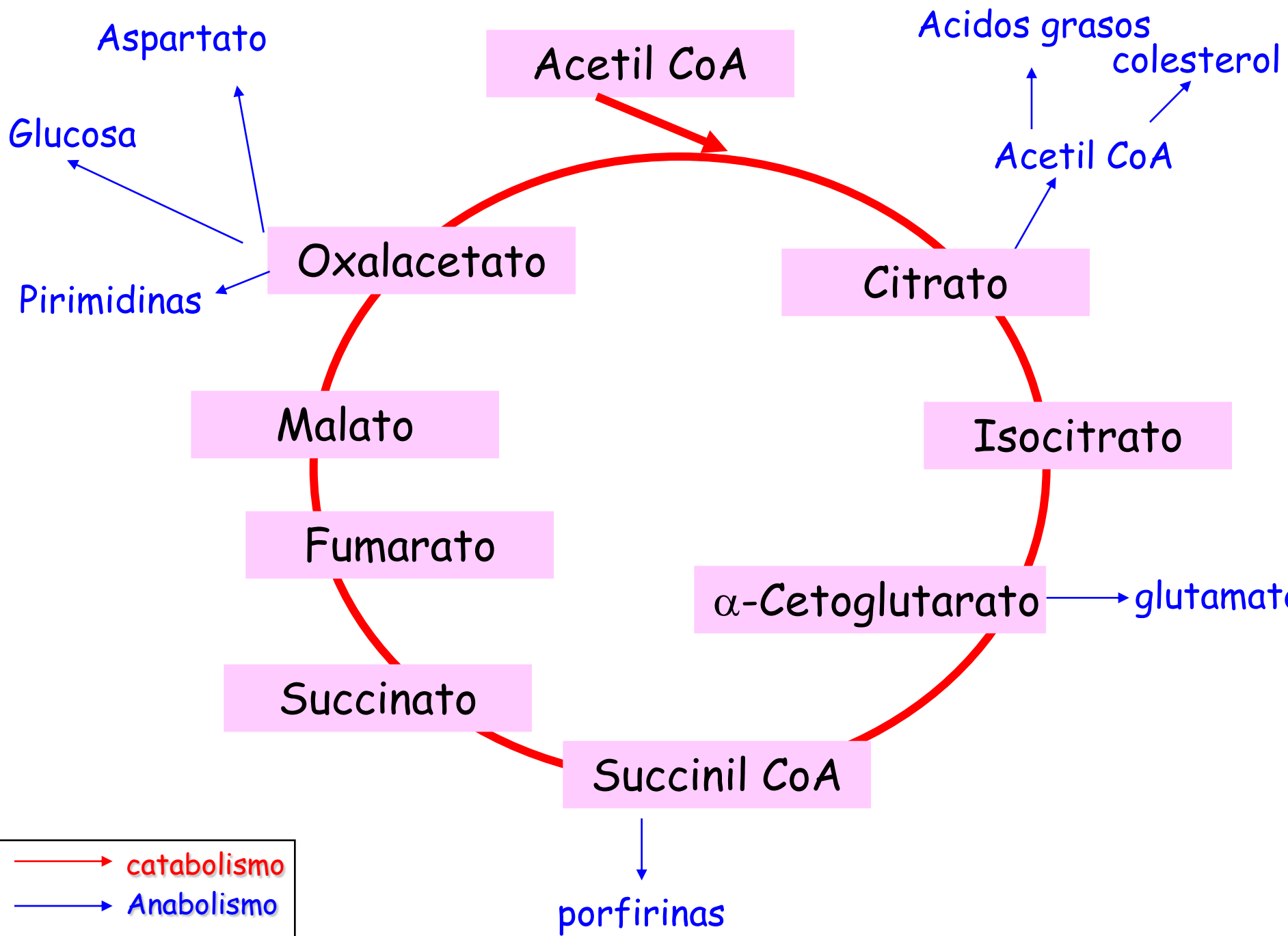
CARÁCTER ANFIBÓLICO DEL CICLO DEL ACIDO CITRICO

Las rutas anfibólicas pueden actuar como procesos
Catabólicos ó Anabólicos

El Ciclo del ácido cítrico es **CATABÓLICO** por que los grupos acetilo de las moléculas de AcetilCoA se **oxidán** para formar CO_2 y energía libre almacenada en moléculas de coenzimas reducidas y GTP

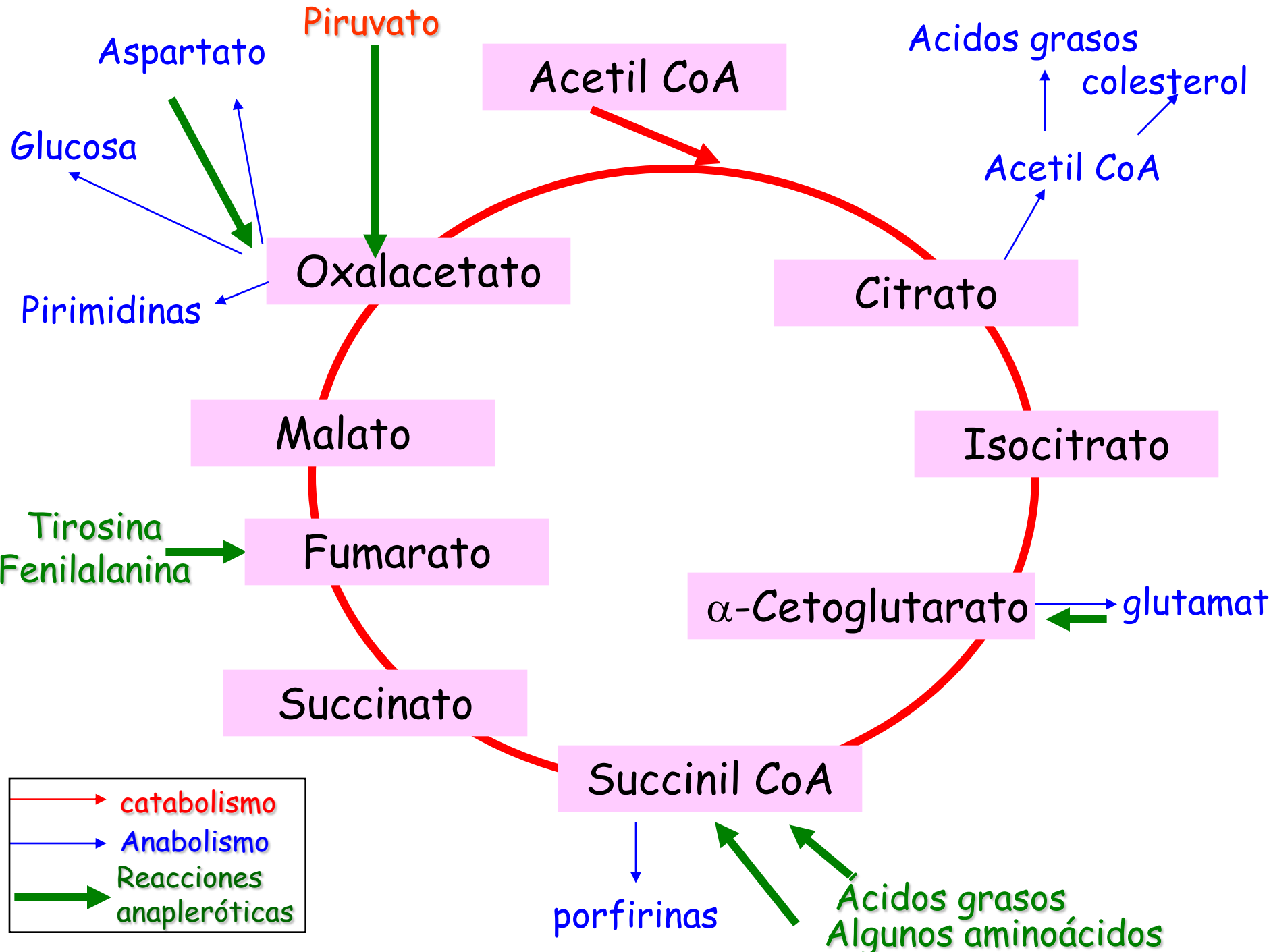
CARÁCTER ANFIBÓLICO DEL CICLO DEL ACIDO CITRICO

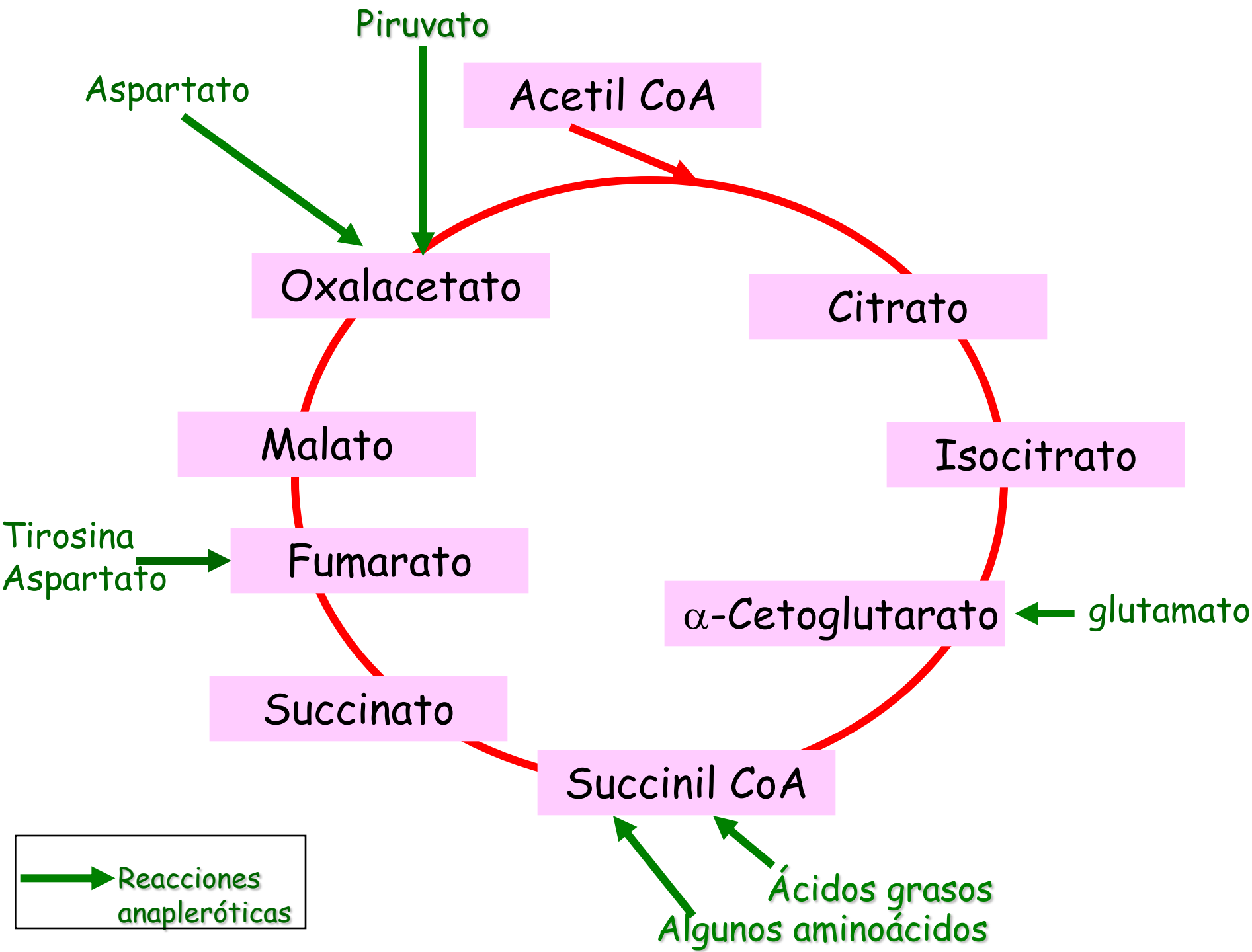
El Ciclo del ácido cítrico también es **ANABÓLICO**
por que
algunos de sus intermediarios son precursores en
rutas de **biosíntesis**



Reacciones Anapleróticas

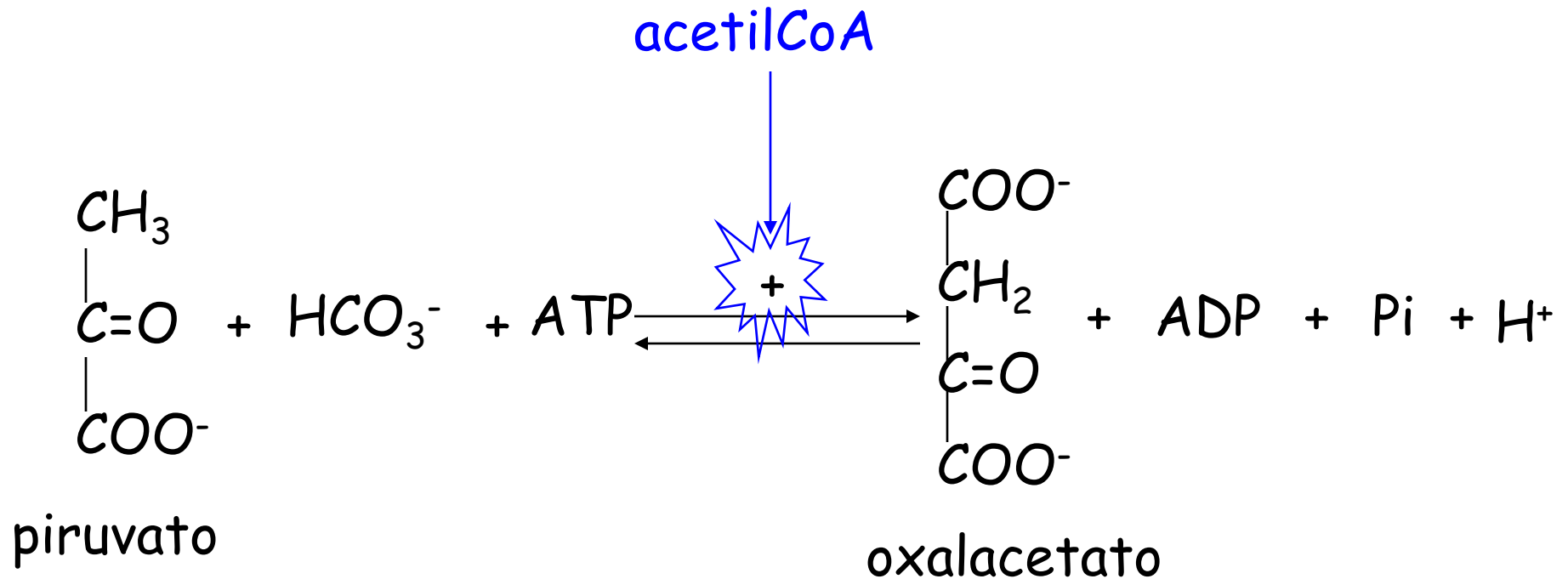
Son reacciones que permiten formar
intermediarios
del Ciclo del ácido Cítrico





Conversión de Piruvato a Oxalacetato

(Reacción anaplerótica)



Enzima: *Piruvato carboxilasa*

Coenzima: Biotina

$\Delta G^{\circ} = -2.1 \text{ KJmol}$

Regulación del Ciclo del Ácido Cítrico

Regulación alostérica de enzimas clave:

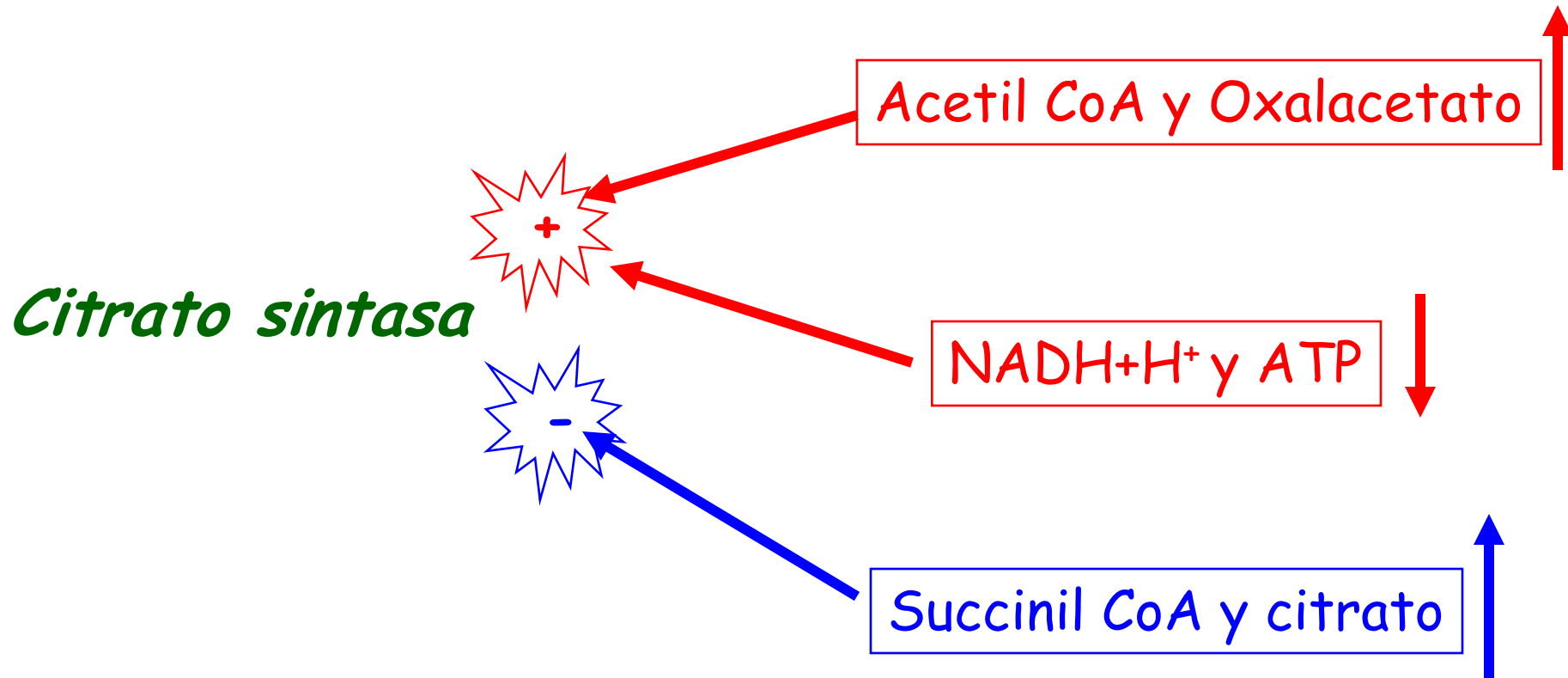
Citrato sintasa

Isocitrato Deshidrogenasa

α -Cetoglutarato Deshidrogenasa

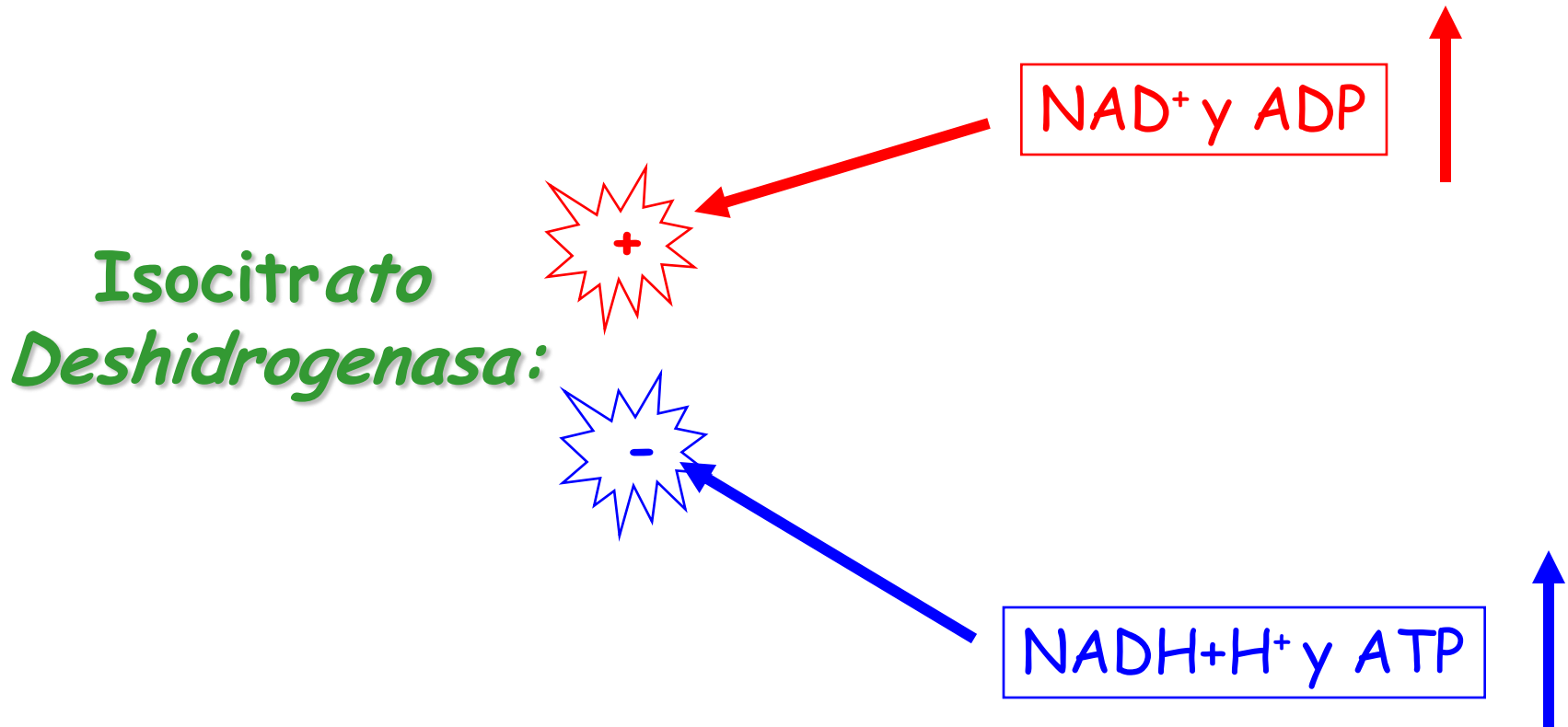
Regulación del Ciclo del Ácido Cítrico

Regulación alostérica de la enzima *Citrato sintasa*:



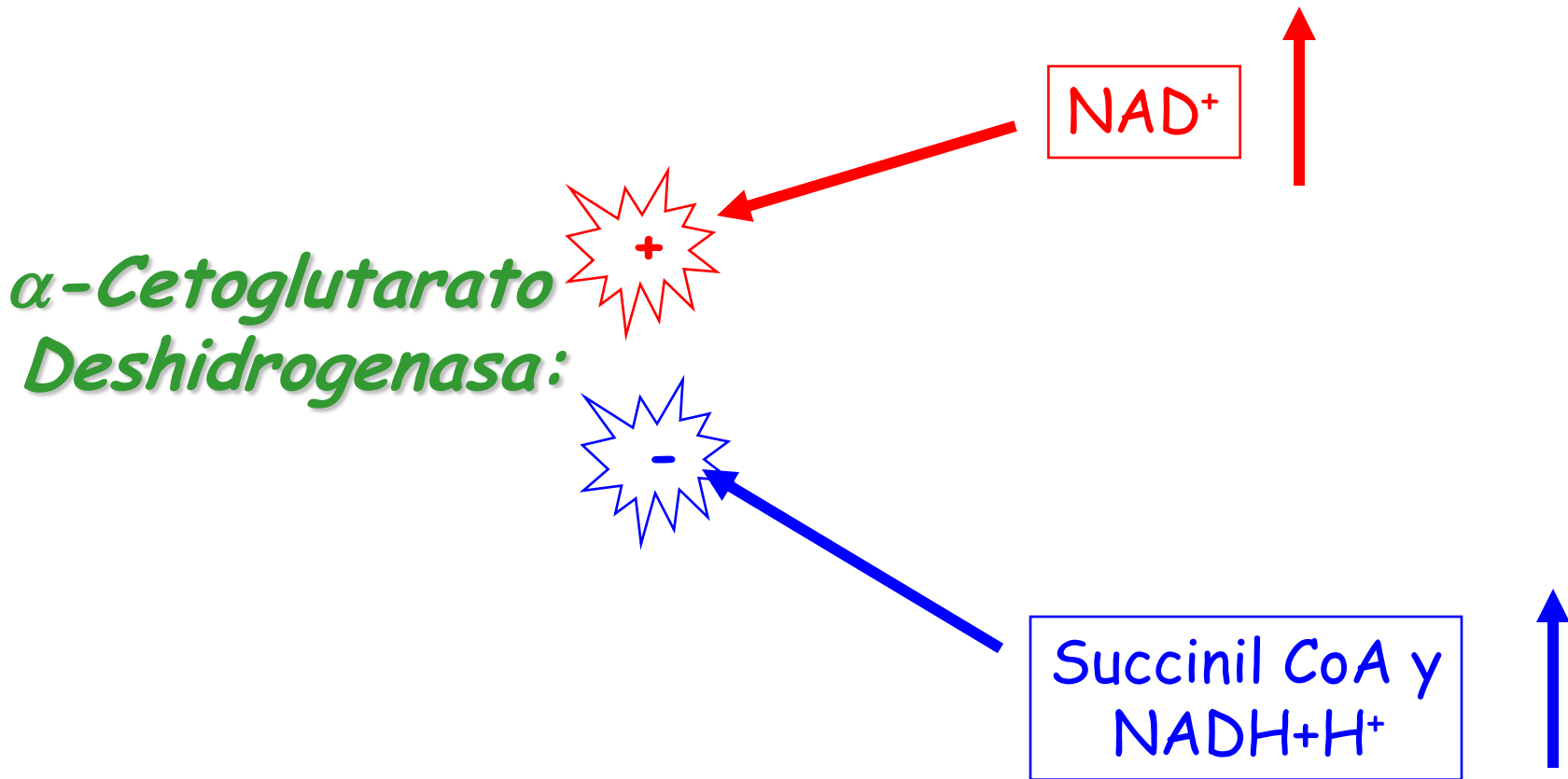
Regulación del Ciclo del Ácido Cítrico

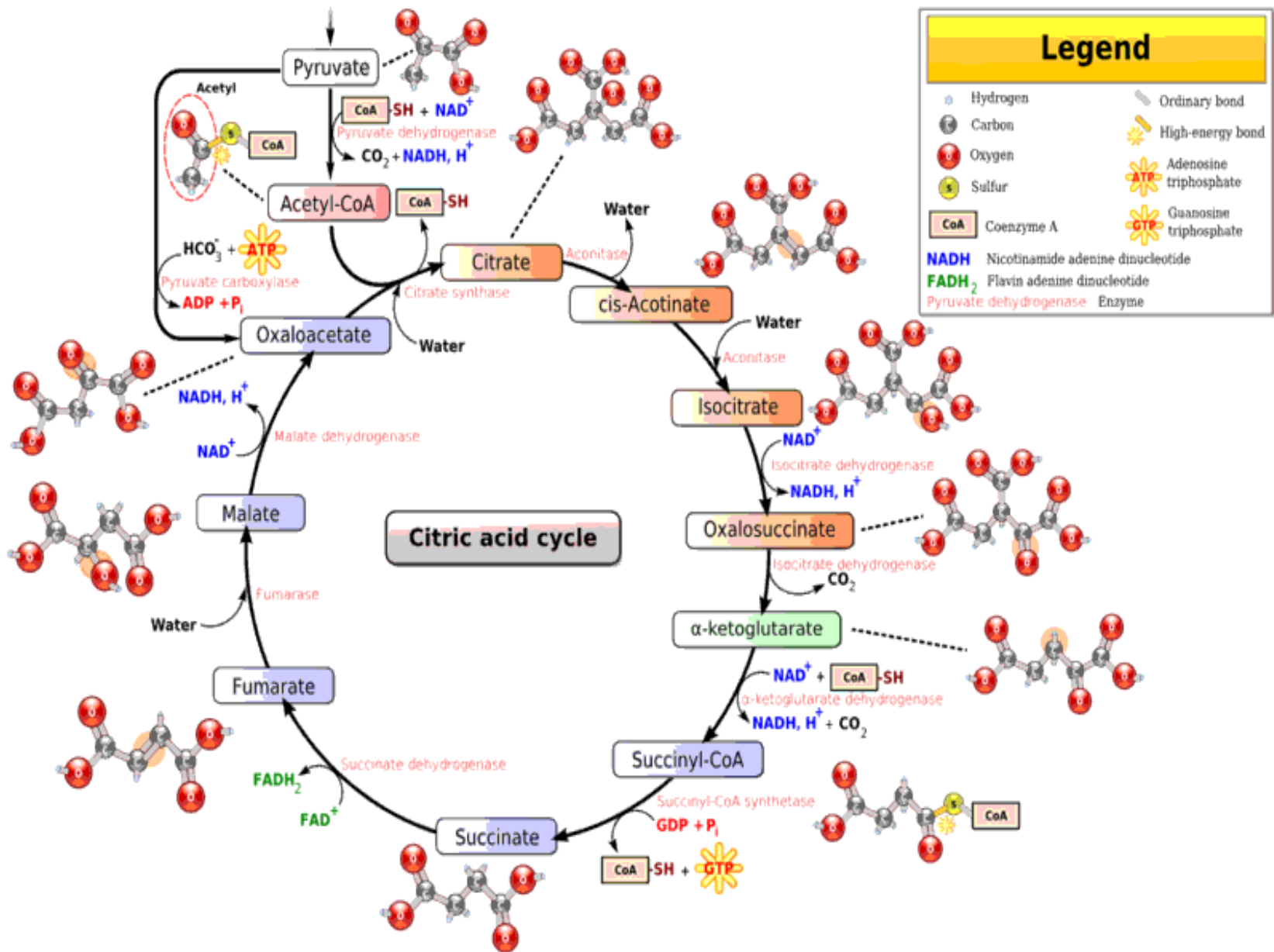
Regulación alostérica de la enzima
Isocitrato Deshidrogenasa:



Regulación del Ciclo del Ácido Cítrico

Regulación alostérica de la enzima
 α -Cetoglutarato Deshidrogenasa:





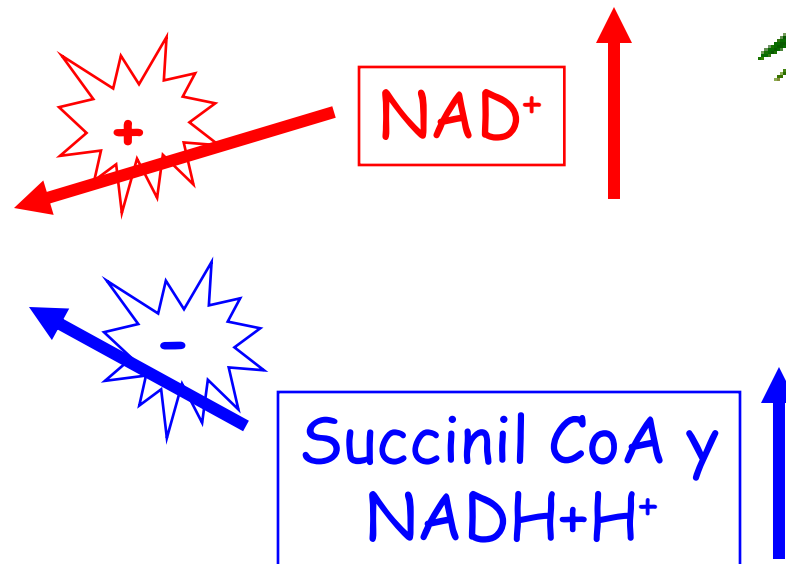
Si una célula, esta utilizando un intermediario del ciclo del Acido Cítrico como el α -cetoglutarato en la biosíntesis, la concentración de oxalacetato cae y se acumula Acetil CoA.

Dado que el Acetil es un activador de la piruvato carboxilasa (e inhibidor de la piruvato Dhasa), se produce mas oxalacetato a partir del piruvato, rellenando el ciclo.



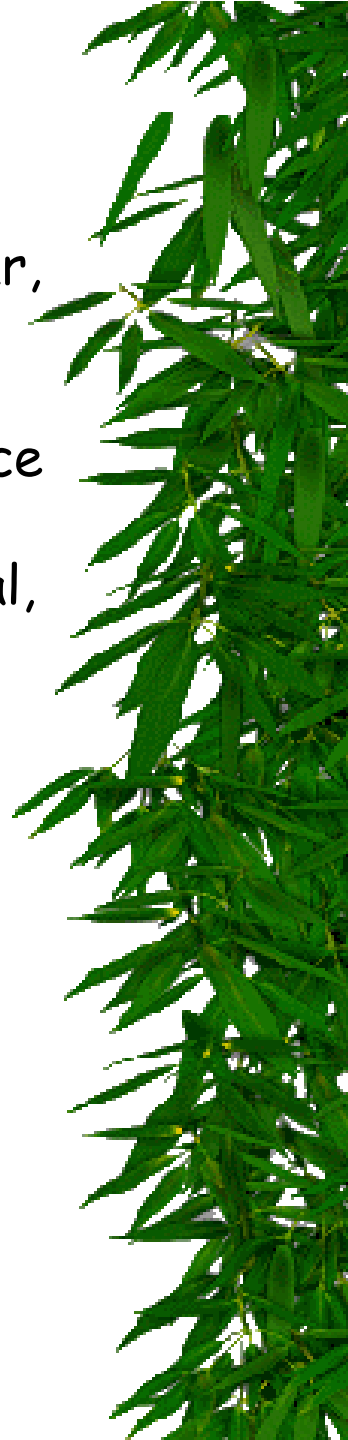
Cuando los almacenes celulares de energía son bajos, la α cetoglutarato Dhasa, se activa y se retiene el α cetoglutarato dentro del ciclo a expensas de los procesos de biosíntesis. Al aumentar el suministro celular de NADH, la enzima se inhibe, y las moléculas de α cetoglutarato quedan disponibles para las reacciones de biosíntesis.

*α -Cetoglutarato
Deshidrogenasa:*

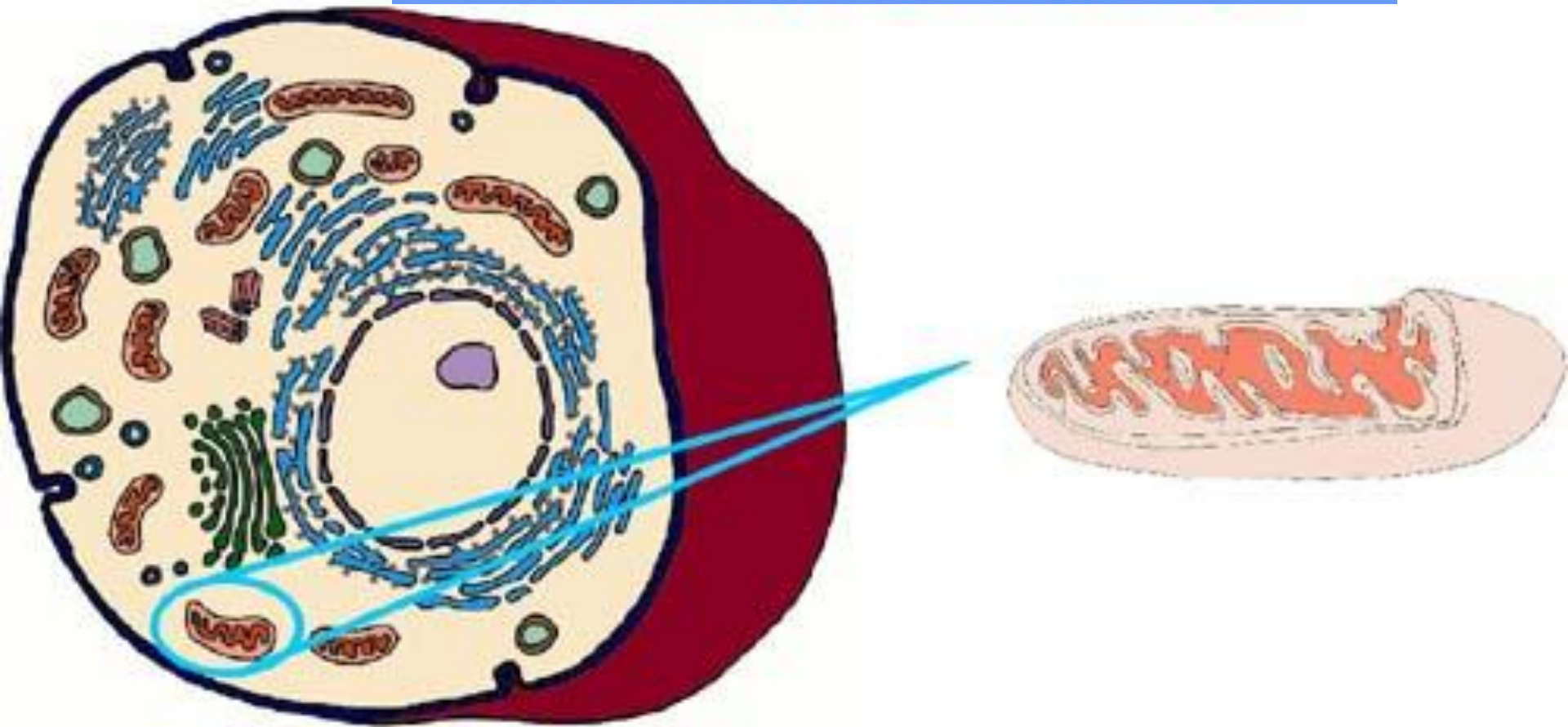


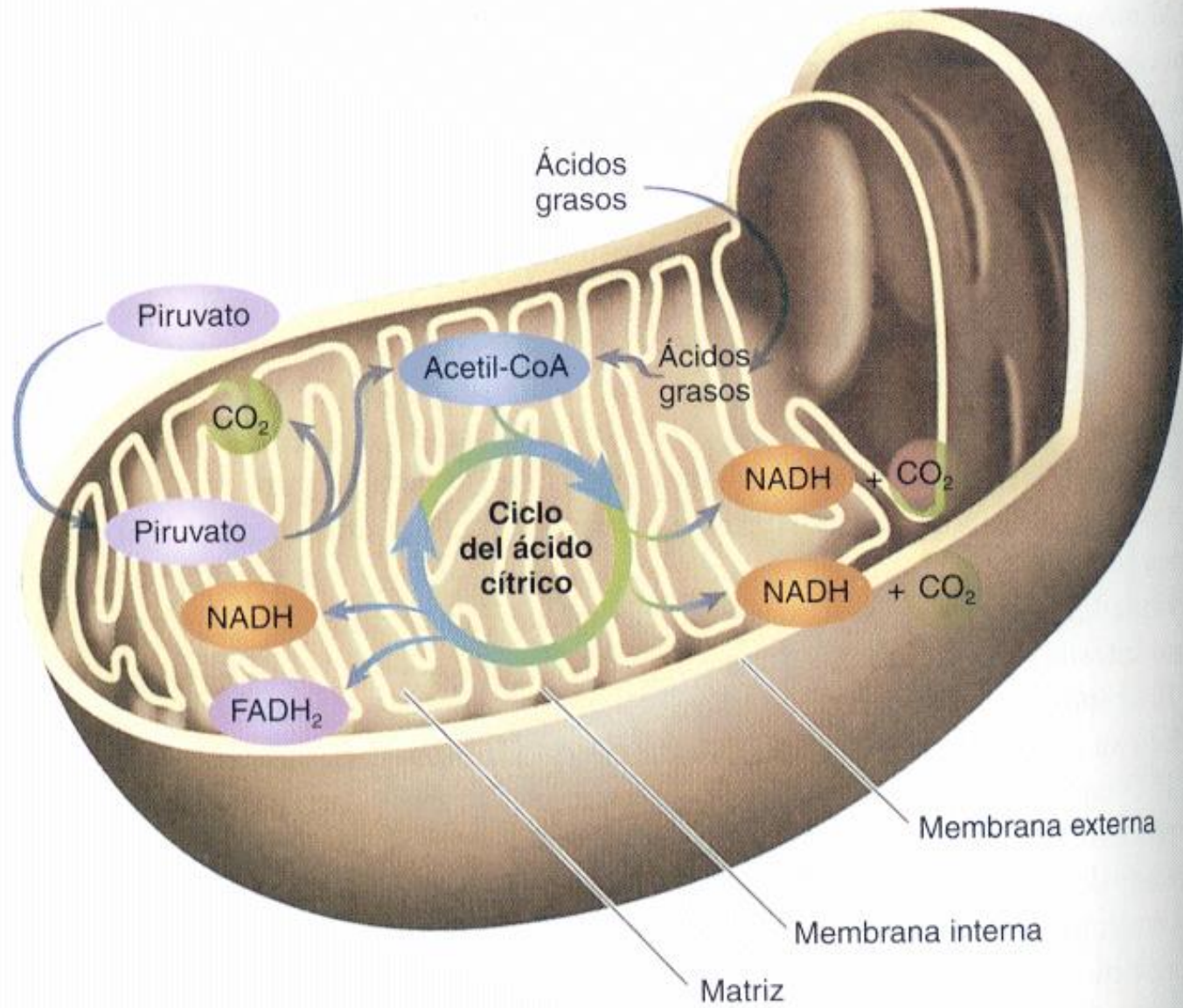
Seminario Metabolismo oxidativo

- Esquema de fuentes y destino del Piruvato y Acetil CoA
- Descarboxilación oxidativa del Piruvato : localización celular, ecuación general, enzimas y coenzimas
- Descarboxilación oxidativa del Piruvato: reacciones
- Descarboxilación oxidativa del Piruvato: regulación y balance energético
- Ciclo del Acido cítrico: localización celular, ecuación general, importancia
- Ciclo del Acido cítrico: reacciones
- Ciclo del Acido cítrico: regulación y balance energético, carácter anfibólico
- Cadena Respiratoria: localización celular, importancia
- Cadena Respiratoria: componentes
- Acoplamiento entre la cadena y la fosforilación oxidativa
- Inhibidores de la cadena
- Desacopladores de la cadena con la fosforilación oxidativa



Mitochondria





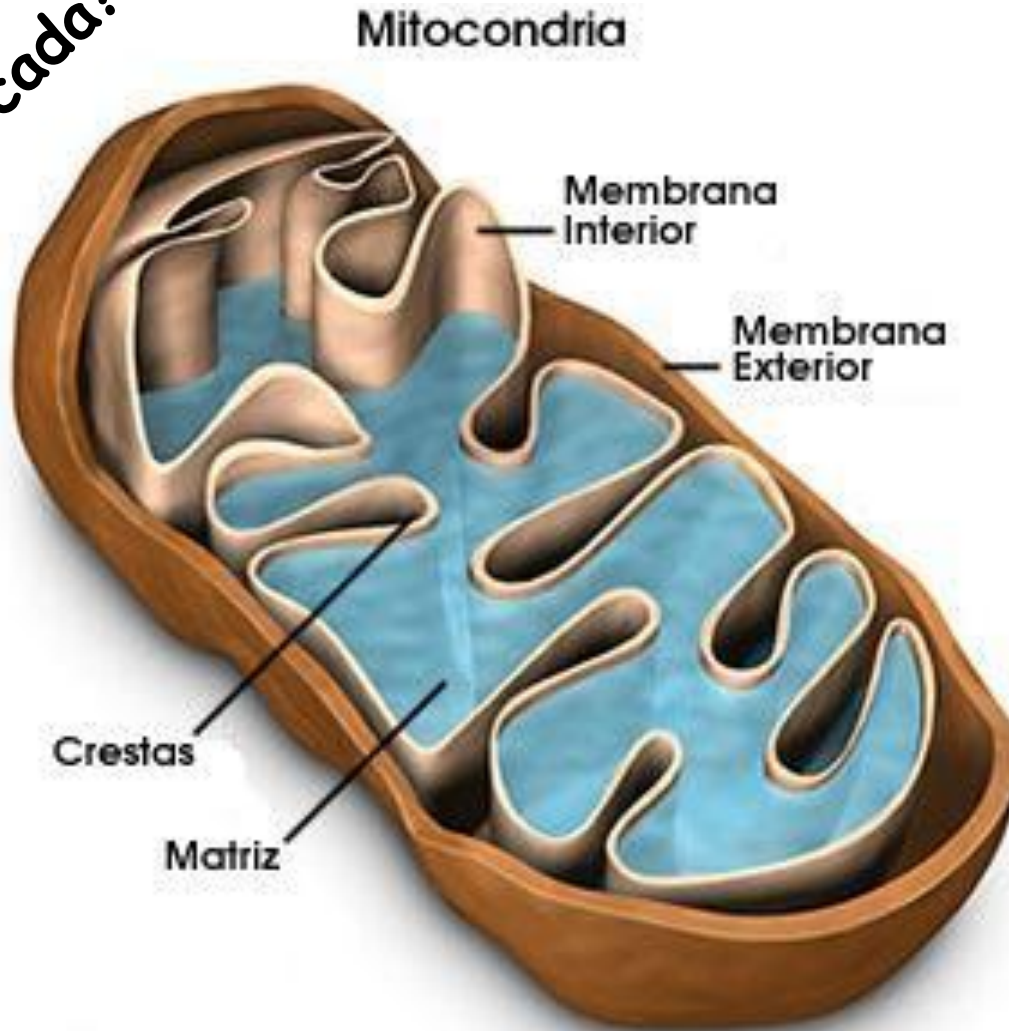
Cadena de transporte de Electrones

(Cadena respiratoria)

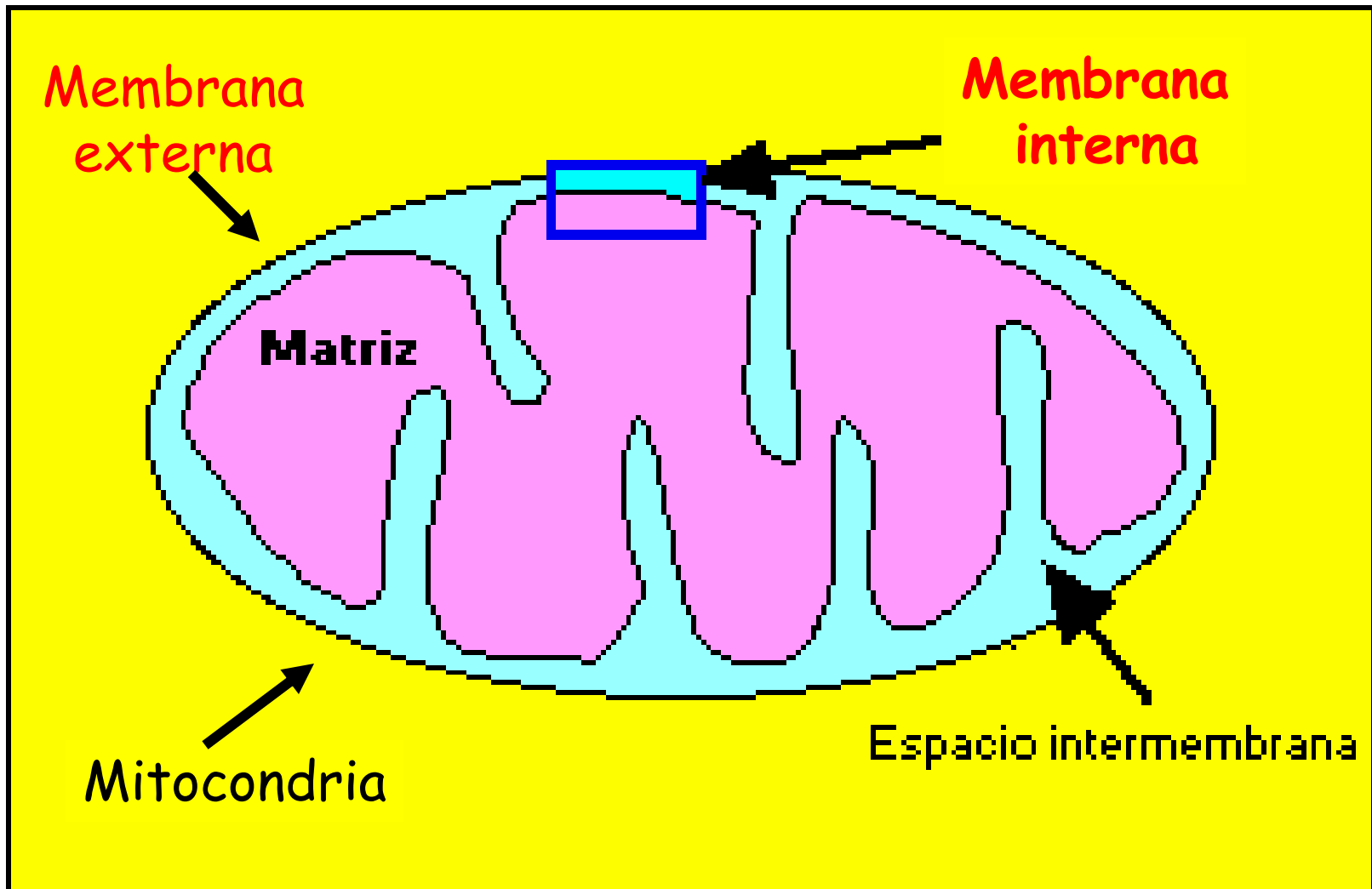
Es un conjunto de complejos proteínicos enclavados en la membrana interna mitocondrial, que funcionan como acarreadores de electrones, desde las coenzimas reducidas hasta el receptor terminal de electrones del metabolismo aerobio: el oxígeno.

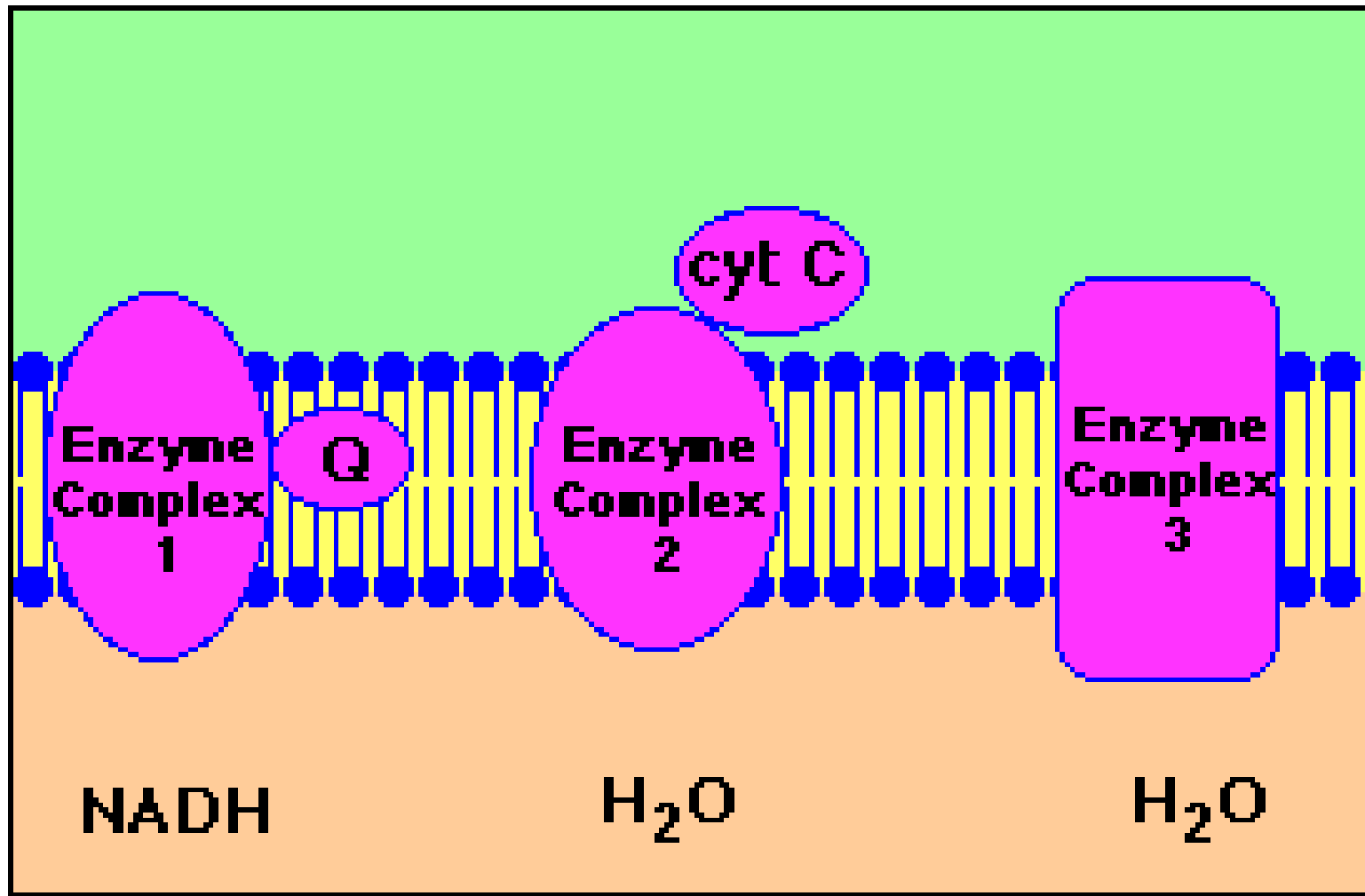
Cadena de transporte de Electrones (Cadena respiratoria)

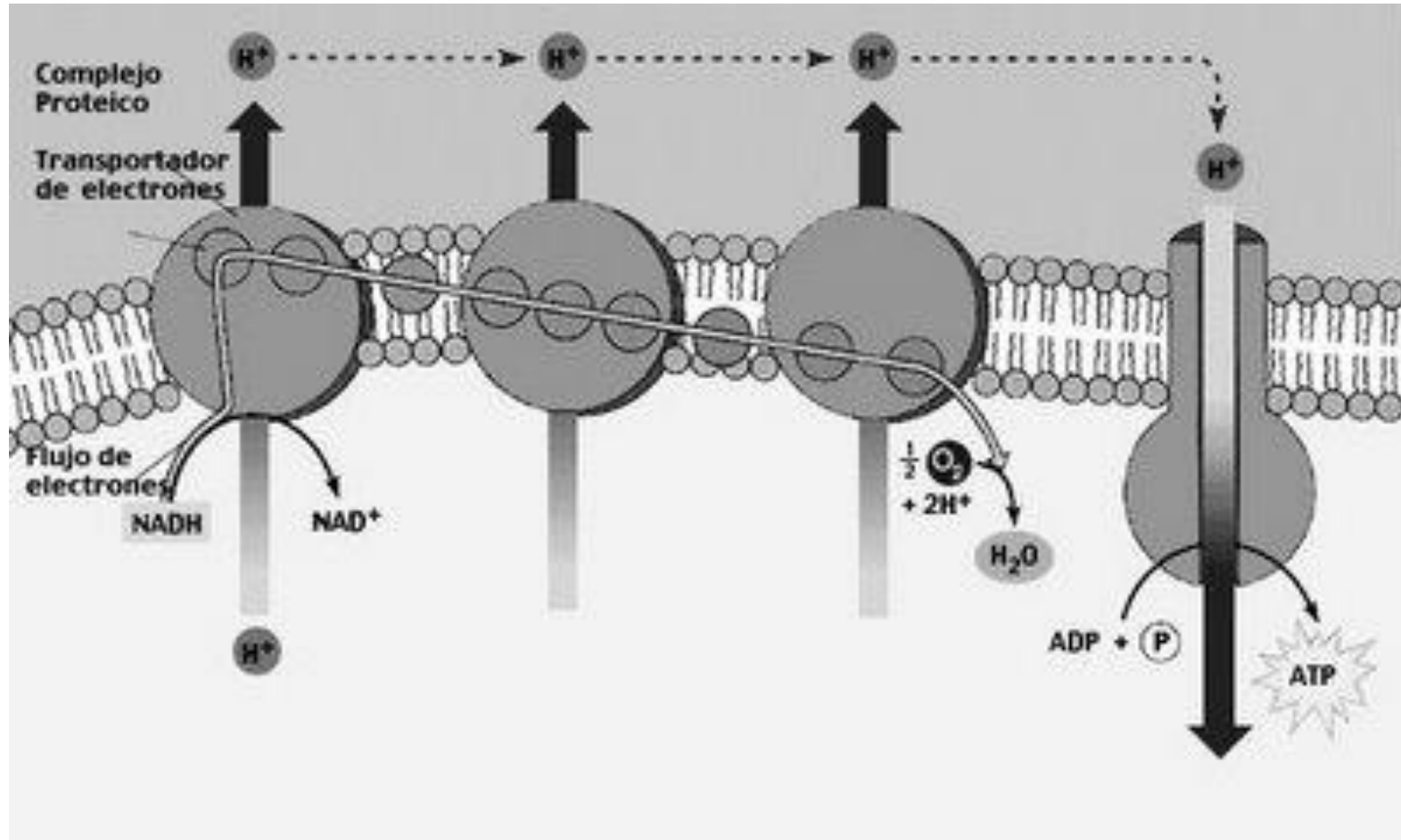
¿dónde está ubicada?

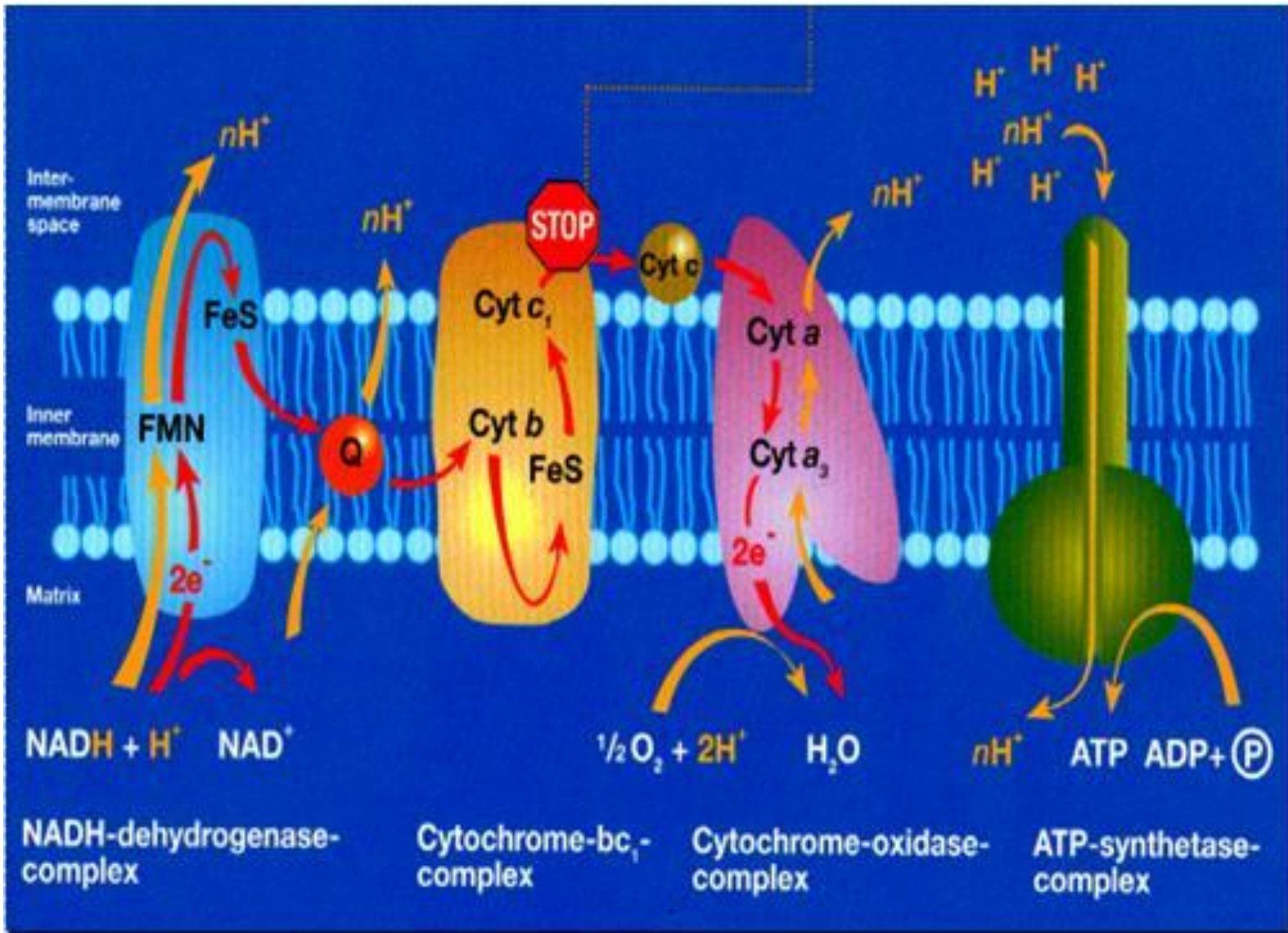


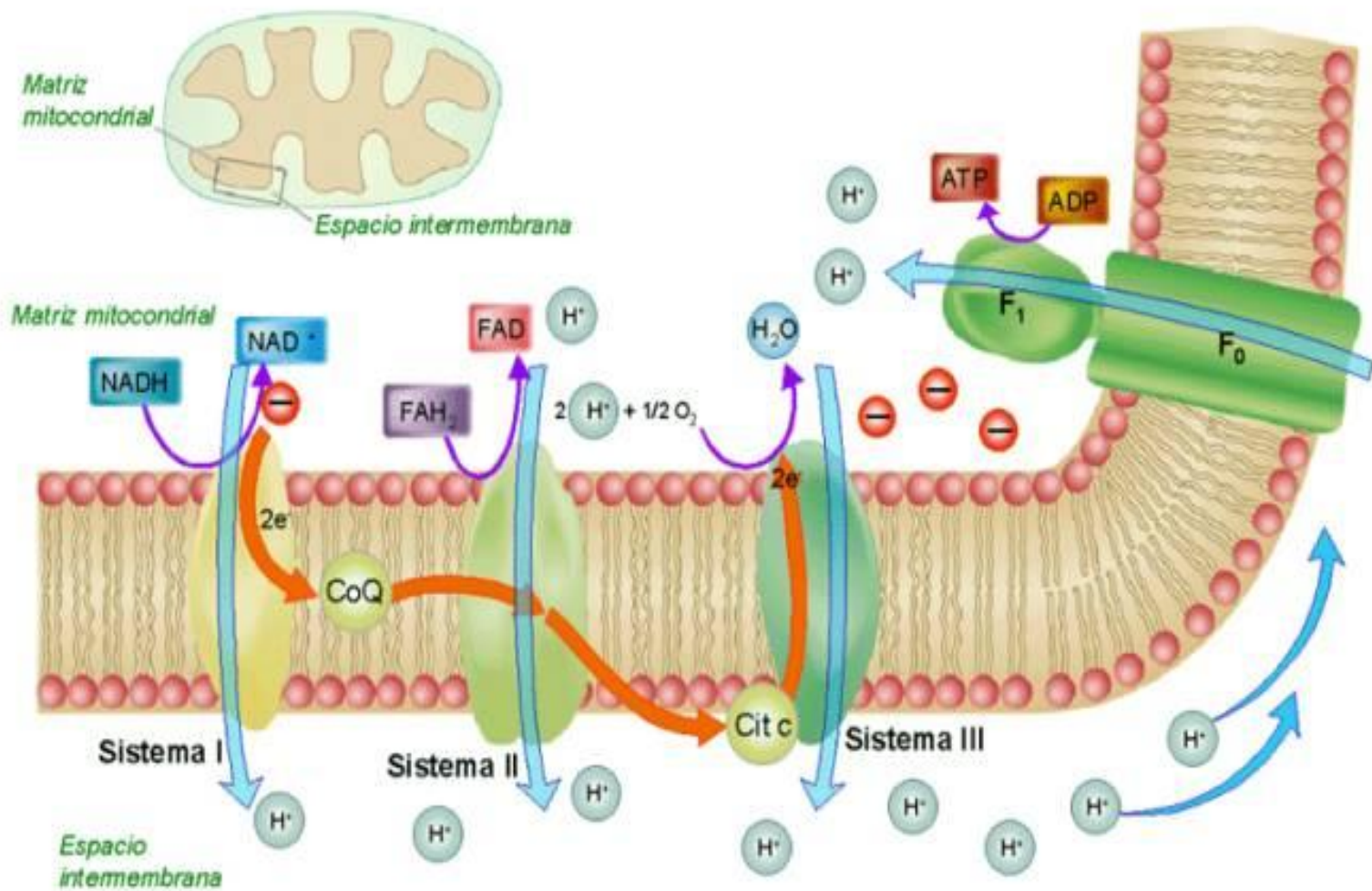
¿dónde se ubican los componentes de la cadena de electrones?

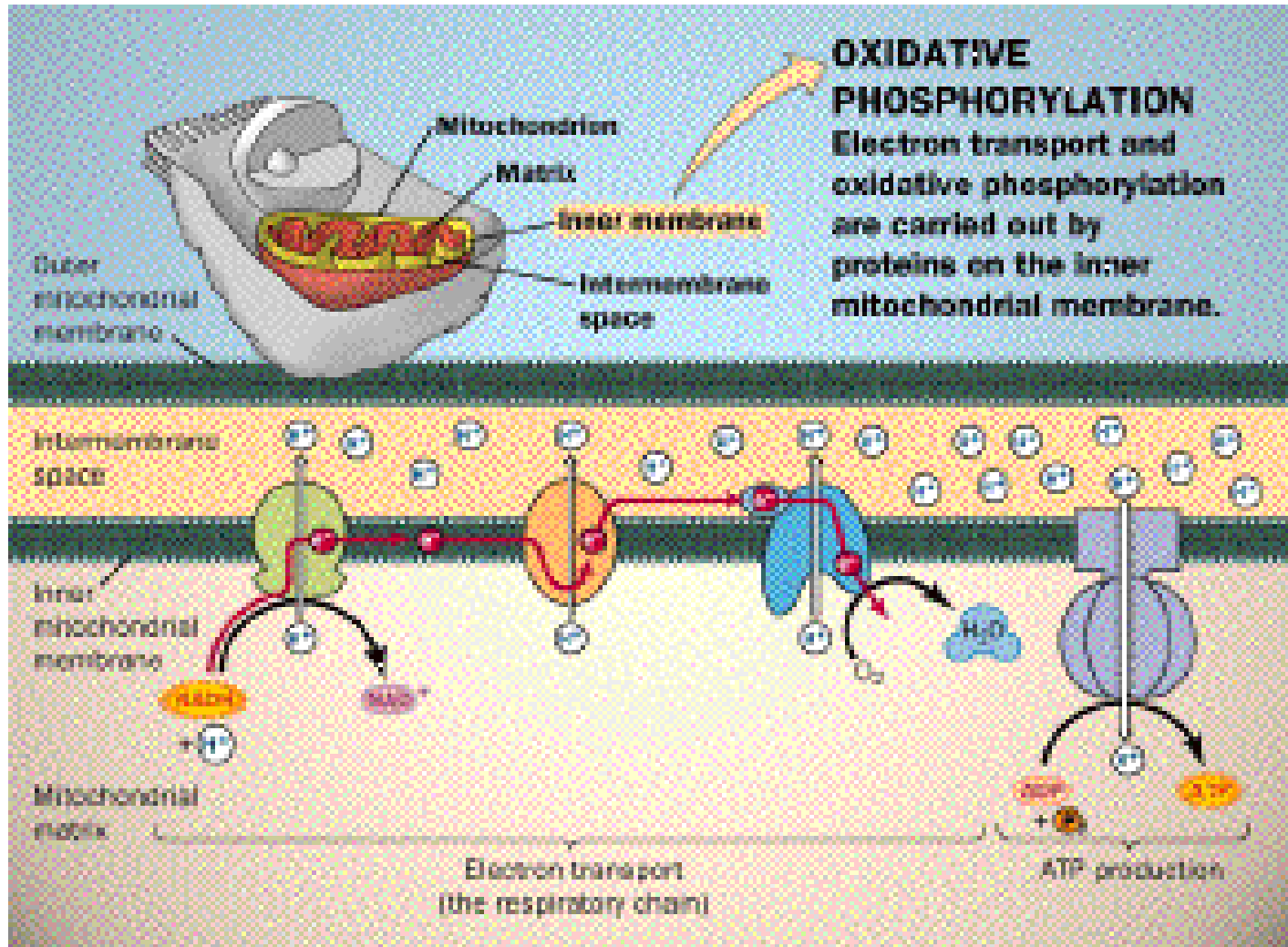


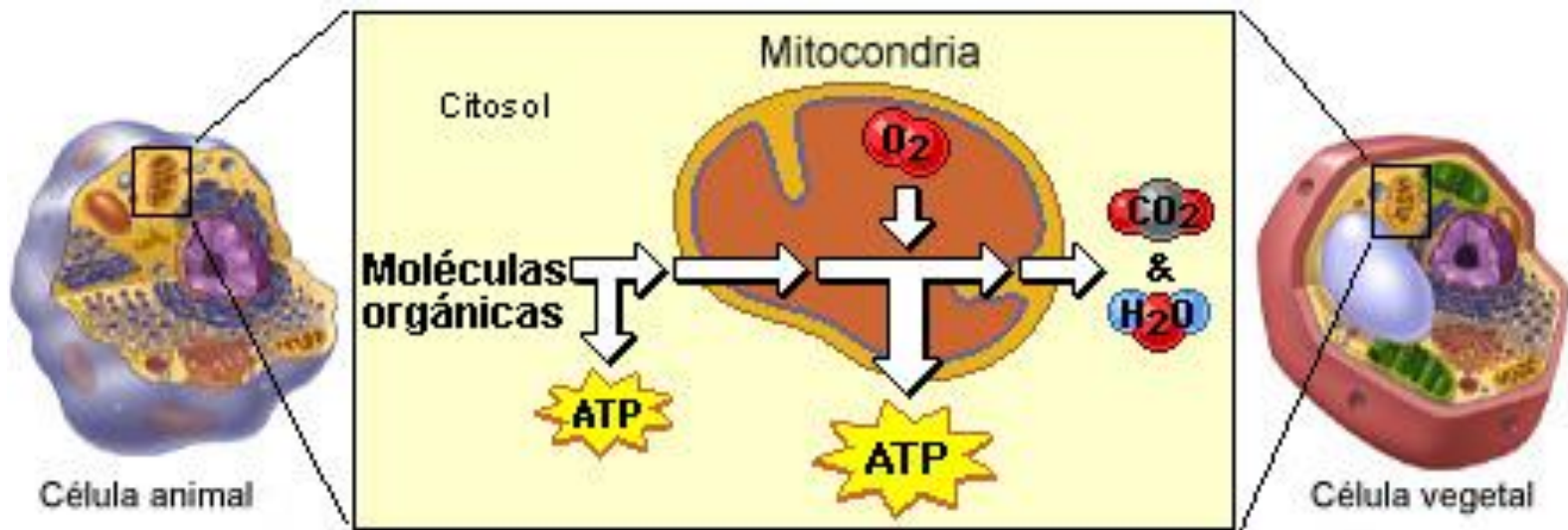


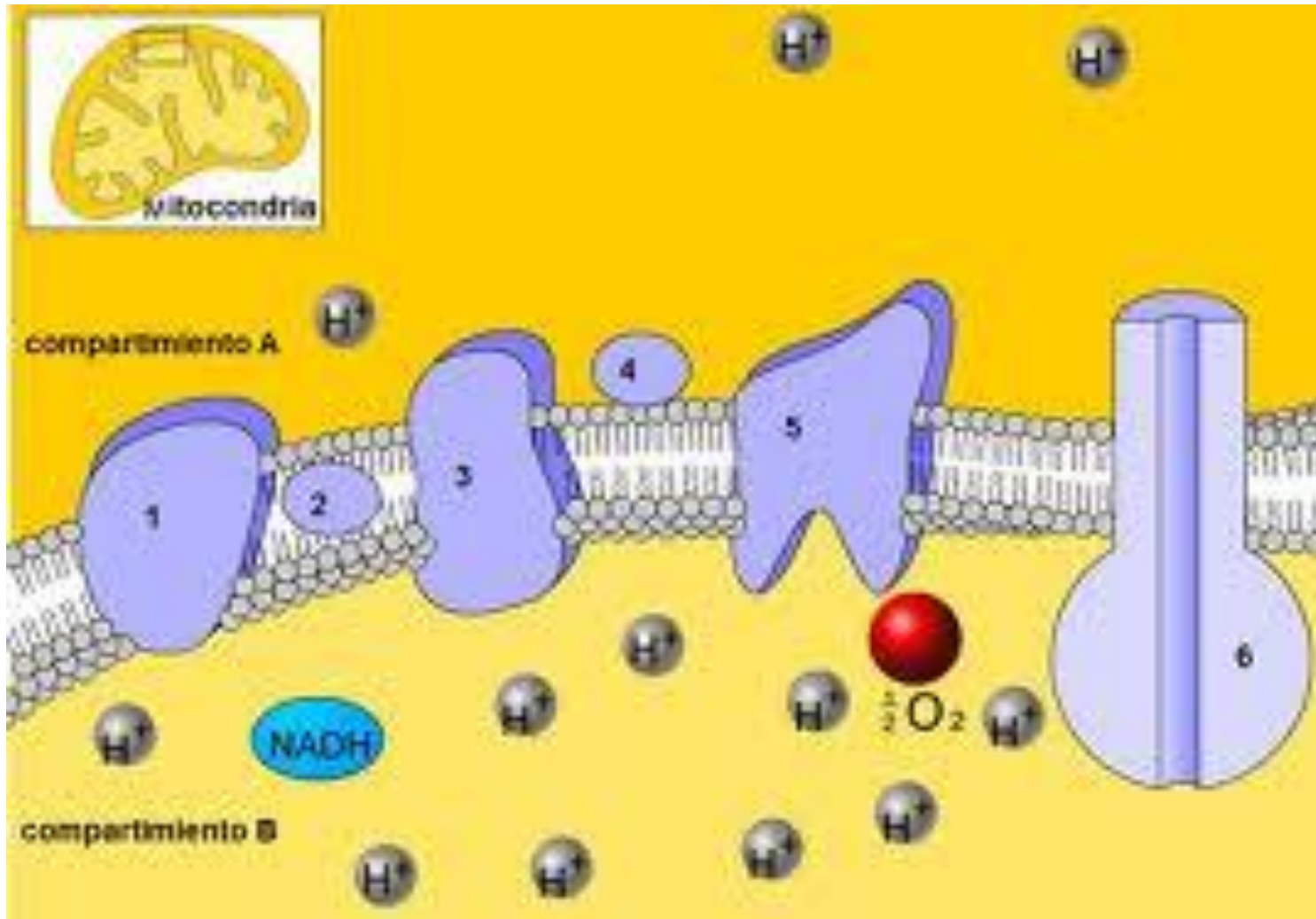








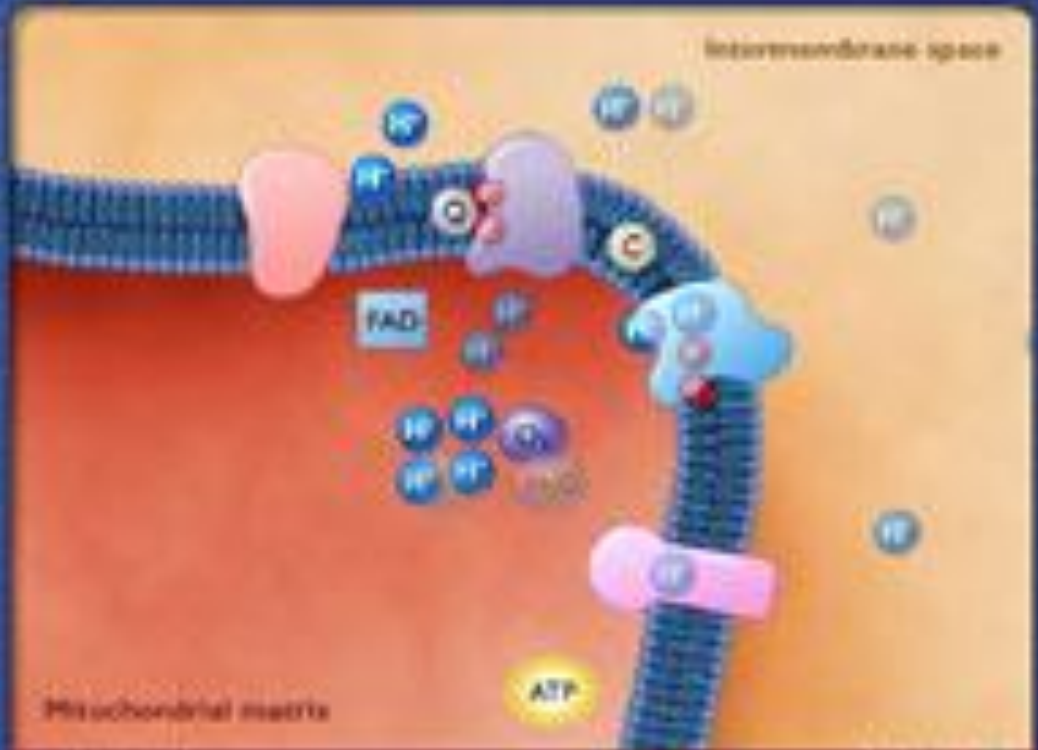








Electron Transport System and ATP Synthesis

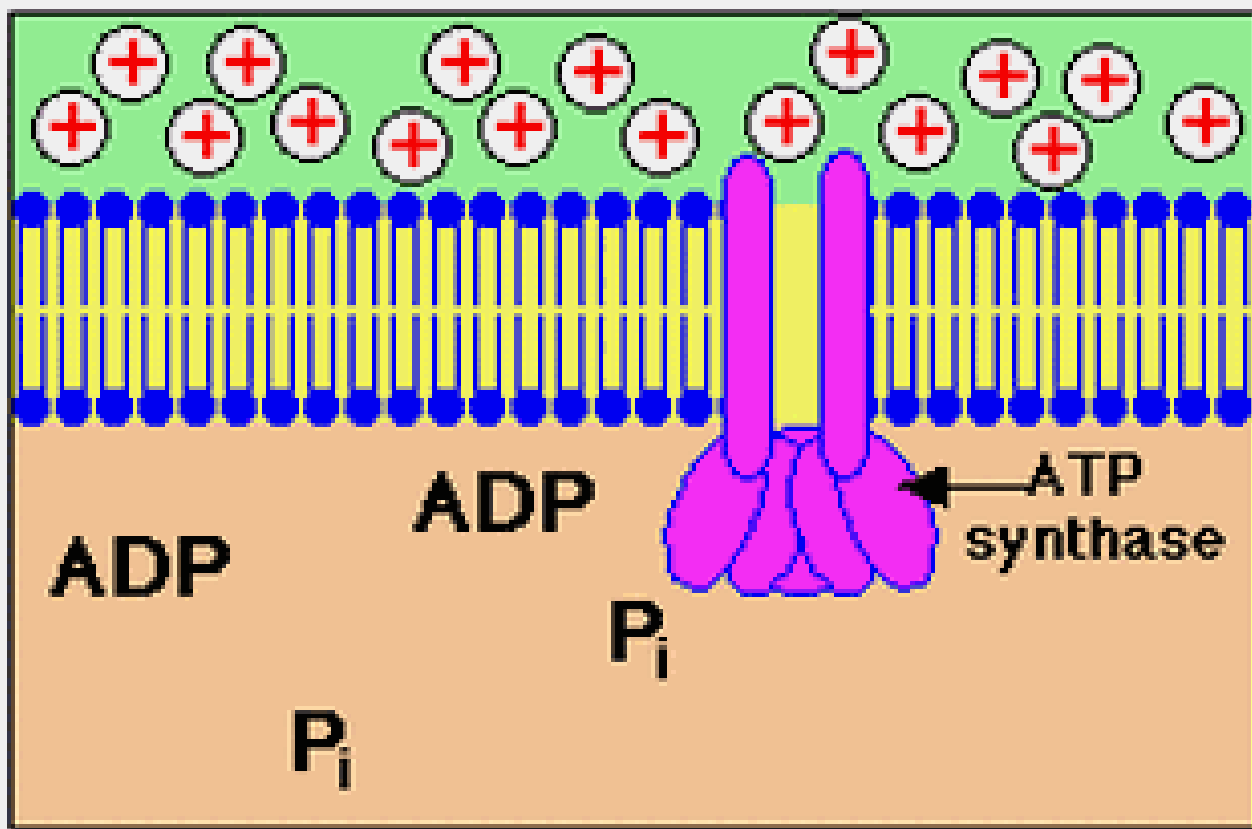


Play Pause Stop Audio Text

The energy derived from the movement of these protons is used to synthesize ATP from ADP and phosphate. Formation of ATP by this mechanism is referred to as oxidative phosphorylation.

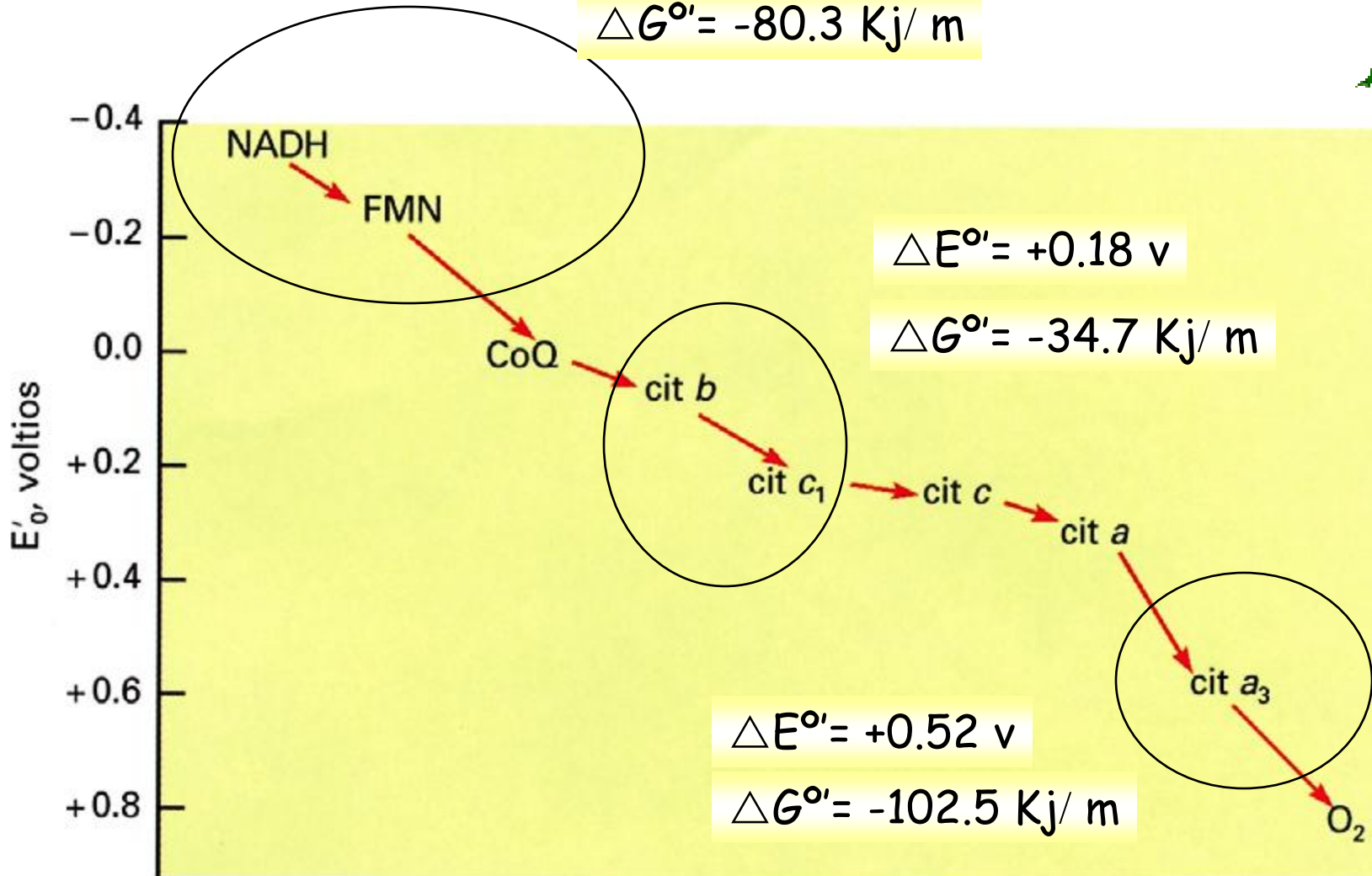




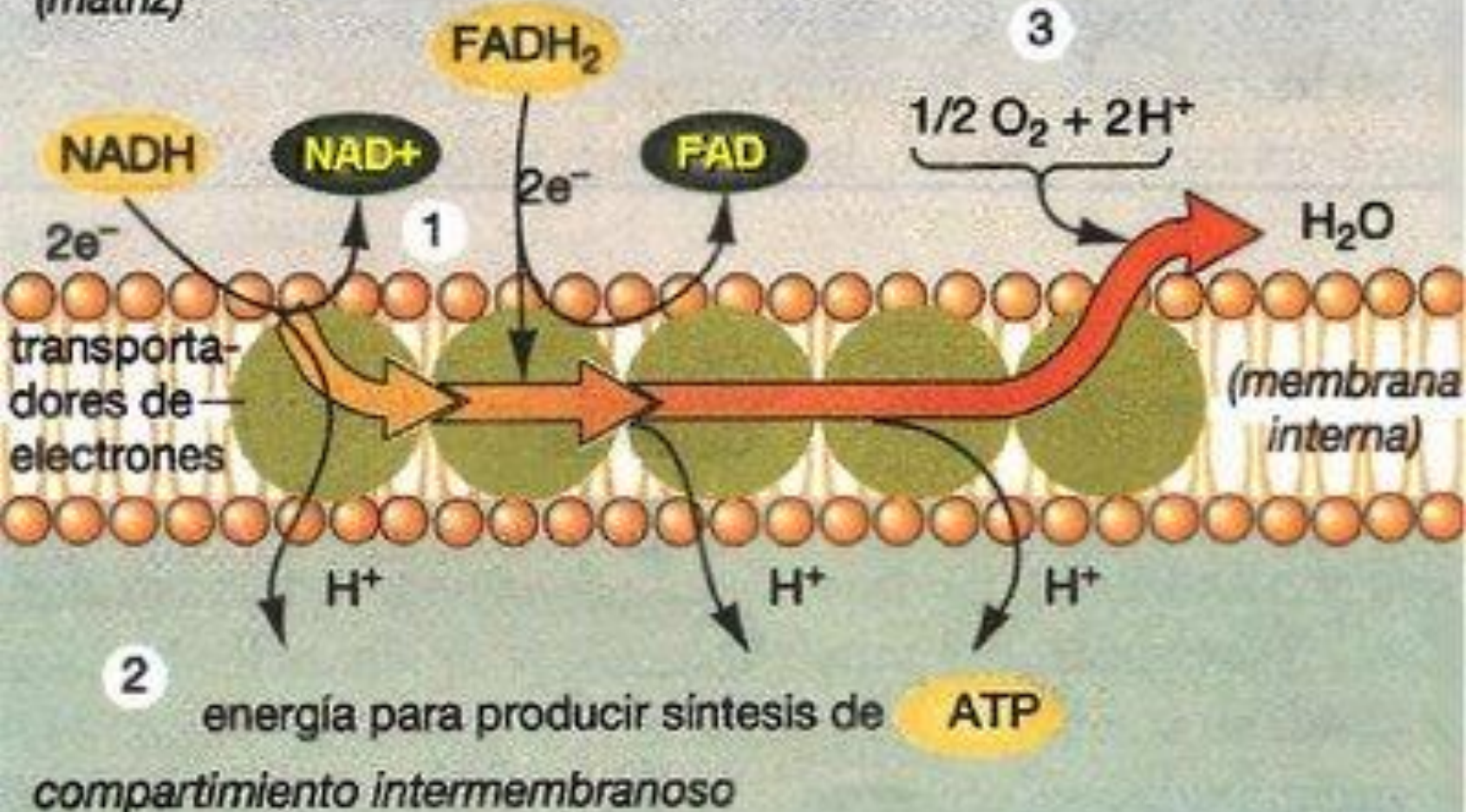


$$\Delta E^{\circ} = +0.42 \text{ v}$$

$$\Delta G^{\circ} = -80.3 \text{ Kj/ m}$$



(matriz)



$FADH_2$

3

$NADH$

NAD^+

1

FAD

$1/2 O_2 + 2H^+$

H_2O

transportadores de electrones

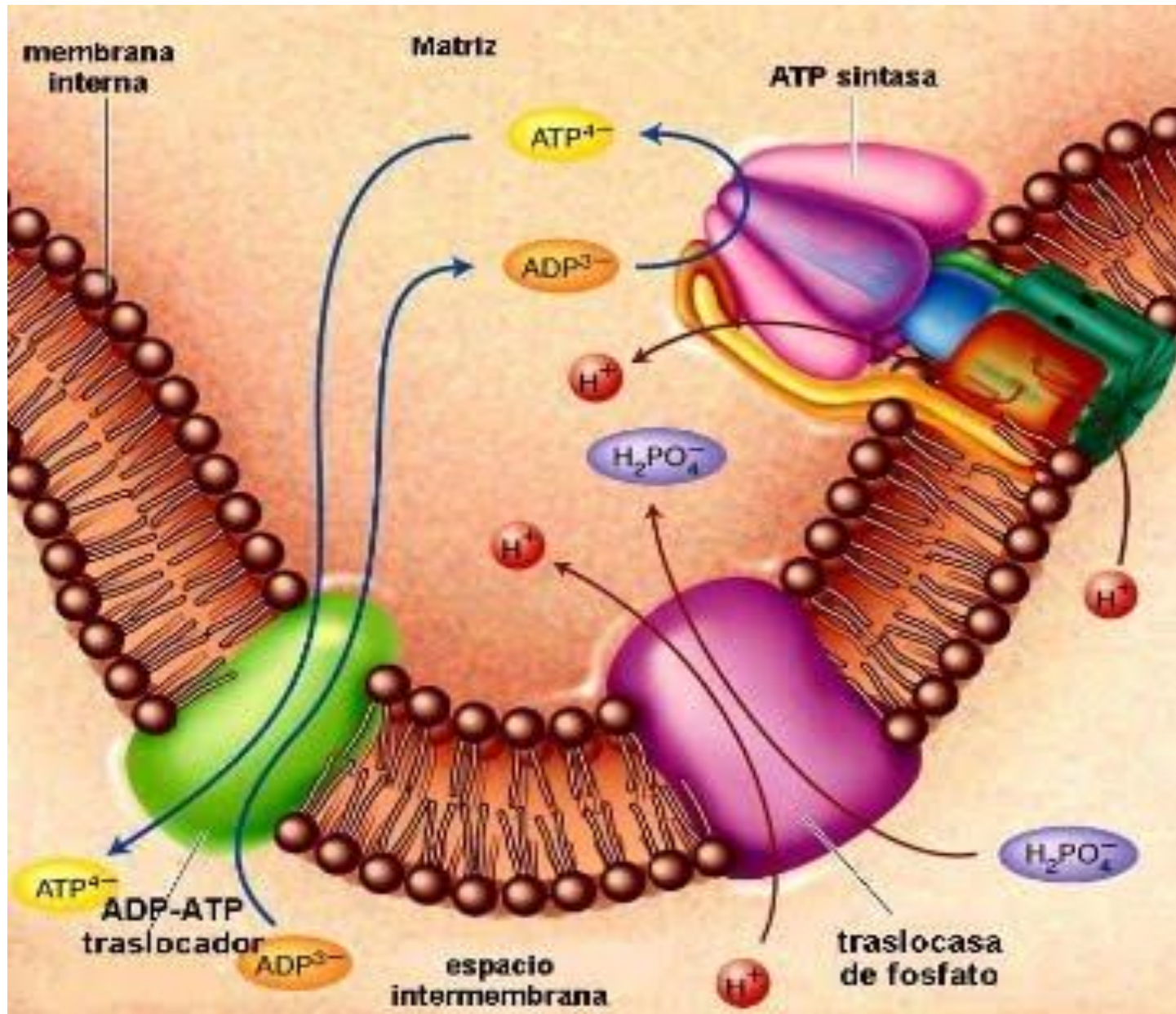
(membrana interna)

2

energía para producir síntesis de

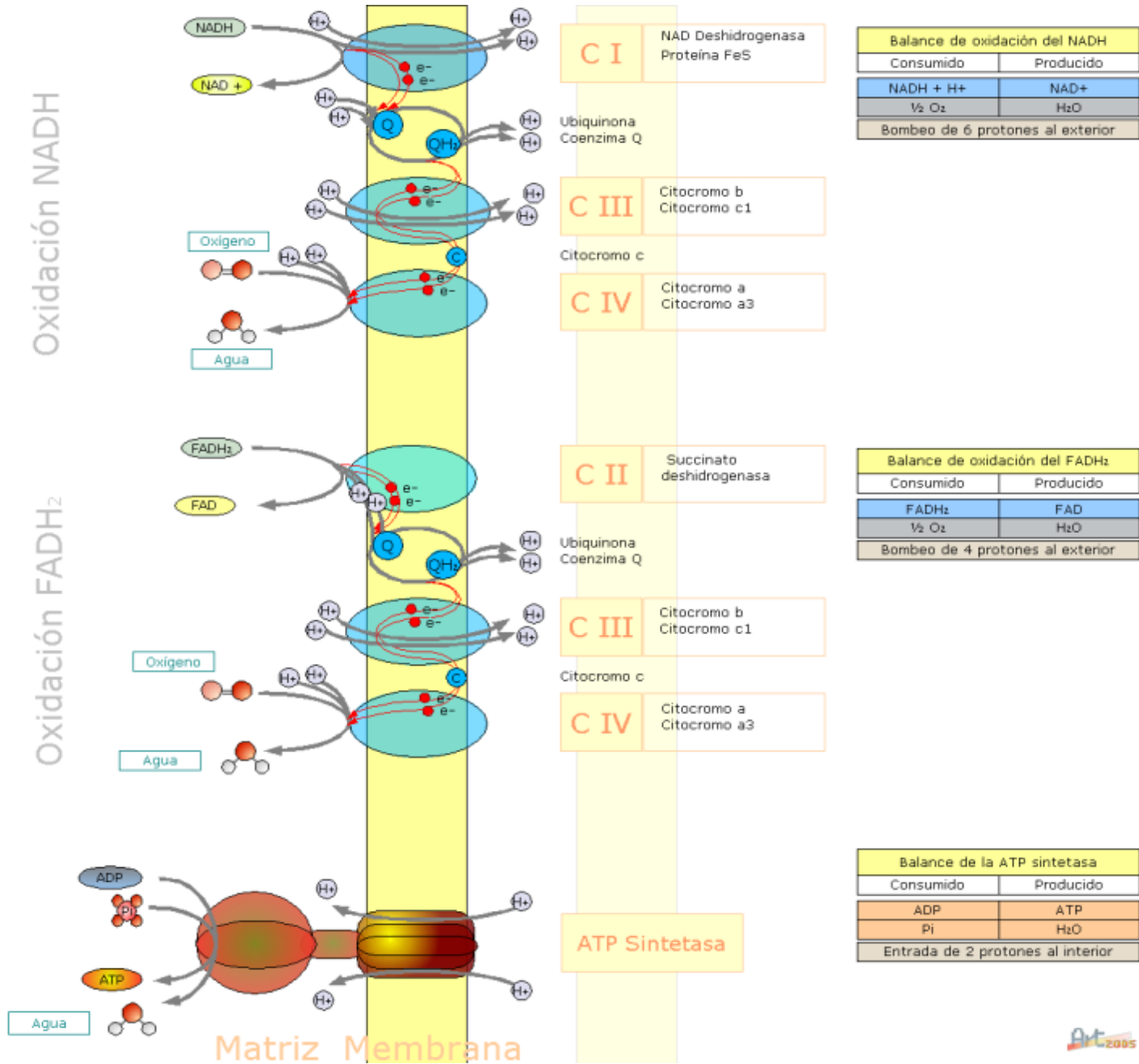
ATP

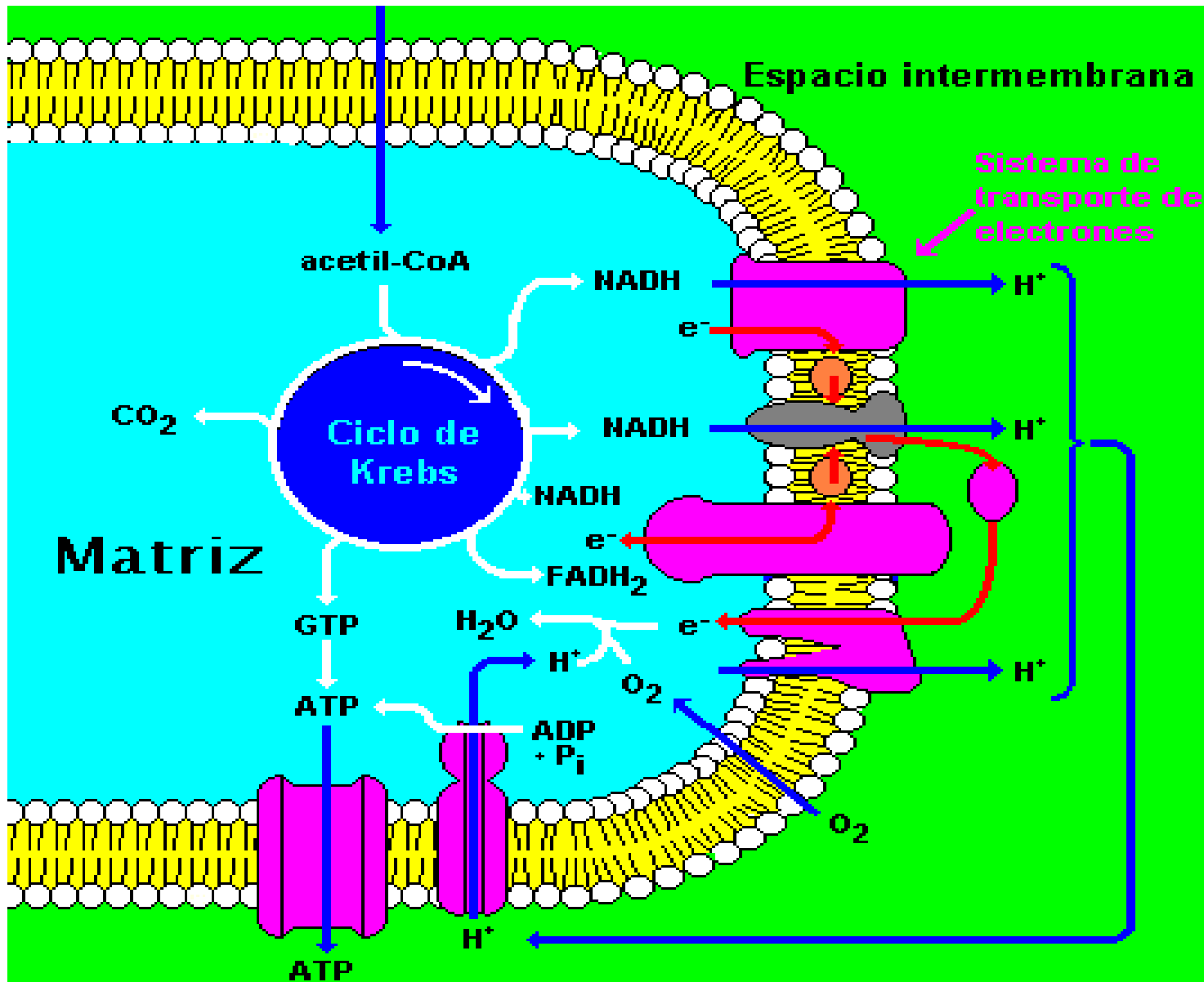
compartimiento intermembranoso



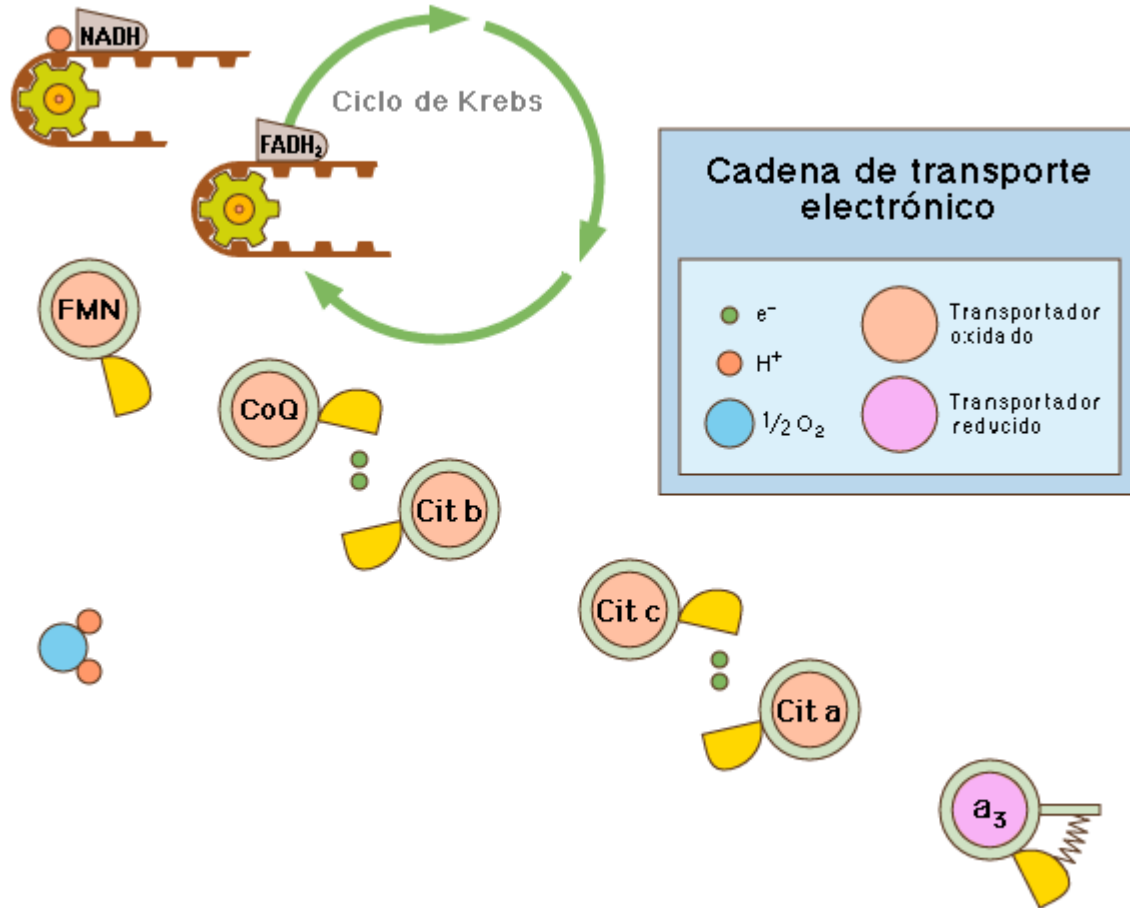
Cadena Respiratoria

Obtención de ATP





2.4.- Cadena respiratoria: hipótesis quimiosmótica.

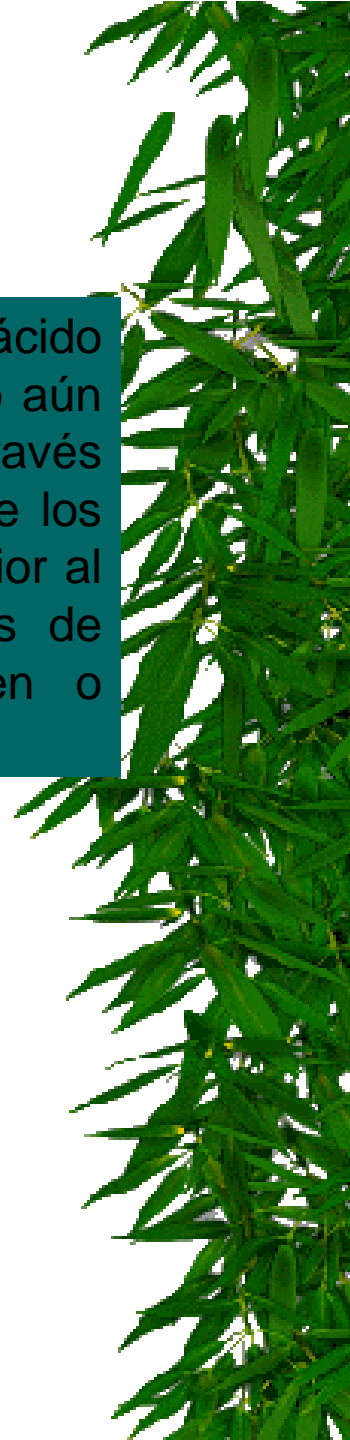


Cuando los electrones se mueven por la cadena transportadora salen a niveles energéticos inferiores y van liberando energía. Esta energía se emplea para fabricar ATP, a partir de ADP, en el proceso de **fosforilación oxidativa**.



Los **electrones** procedentes de la glucólisis, de la oxidación del ácido pirúvico y del ciclo de Krebs se encuentran en un nivel energético aún muy alto. En el transporte de electrones éstos son conducidos a través de una cadena con múltiples y sucesivos aceptores. Cada uno de los cuales es capaz de aceptar electrones a un nivel ligeramente inferior al precedente. Los transportadores pueden existir en dos estados de oxidación próximos, pasando del uno al otro según acepten o desprendan electrones.

Cada **par redox** sólo puede recibir electrones de otro par que tenga potencial de reducción más negativo y solo puede cederlos al par que lo tenga menos negativo. El potencial más negativo de la cadena respiratoria es el NAD^+ con $-0,32$ voltios. En el otro extremo está el agua con $+0,82$ voltios.



¿Cuáles son los componentes de la cadena de electrones?

Complejo I ó NADH deshidrogenasa

Contiene:

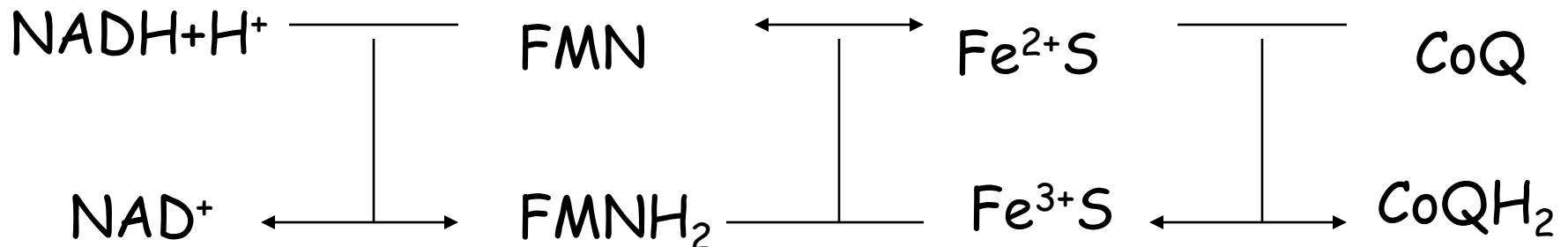
25 cadenas polipeptídicas

1 FMN

22 a 24 Centros Hierro-Azufre

$Fe^{2+}S$

$Fe^{3+}S$



Transporta electrones desde el $NADH+H^+$

Hacia la Coenzima Q

Bombea protones dentro del espacio intermembranal

.....¿Cuáles son los componentes de la cadena de electrones?

ComplejoII ó **Succinato-CoenzimaQ reductasa**

Contiene:

4 cadenas polipeptídicas

1 FAD

7 a 8 Centros Hierro-Azufre

Citocromo b560

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Fe}^{2+}\text{S} \\ \text{Fe}^{3+}\text{S} \end{array} \right.$

Transporta electrones desde el Succinato

Hacia la Coenzima Q

.....¿Cuáles son los componentes de la cadena de electrones?

Coenzima Q

ó **Ubiquinona**

Es una molécula de naturaleza lipídica

Es un acarreador móvil

Transporte electrones desde el $\text{NADH}+\text{H}^+$

desde el FADH_2

Hacia el Complejo III

.....¿Cuáles son los componentes de la cadena de electrones?

Complejo III

ó Ubiquinol-Citocromo C reductasa

Contiene:

8 cadenas polipeptídicas

2 Centros Hierro-Azufre

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Fe}^{2+}\text{S} \\ \text{Fe}^{3+}\text{S} \end{array} \right.$

Citocromo b560

Citocromo b566

Citocromo c1

Transporta electrones desde la Coenzima Q

Hacia el Citocromo c

Bombea protones dentro del espacio intermembranal

.....¿Cuáles son los componentes de la cadena de electrones?

Citocromos

Son un grupo de proteínas que contienen en su estructura un grupo prostético *hemo*

Se clasifican como:

Citocromo b → b560 b562

Citocromo c → c1 c

Citocromo a → a a3

Transportan 1 electrón a la vez

.....¿Cuáles son los componentes de la cadena de electrones?

Complejo IV

ó **Citocromo C oxidasa**

Contiene:

12 cadenas polipeptídicas

Citocromo a

Citocromo a₃

2 iones de cobre

Cu²⁺

Cu⁺

Transporta electrones desde el citocromo c

Hacia el oxígeno

Bombea protones dentro del espacio intermembranal

.....¿Cuáles son los componentes de la cadena de electrones?

Complejo V

ó **ATP sintasa**

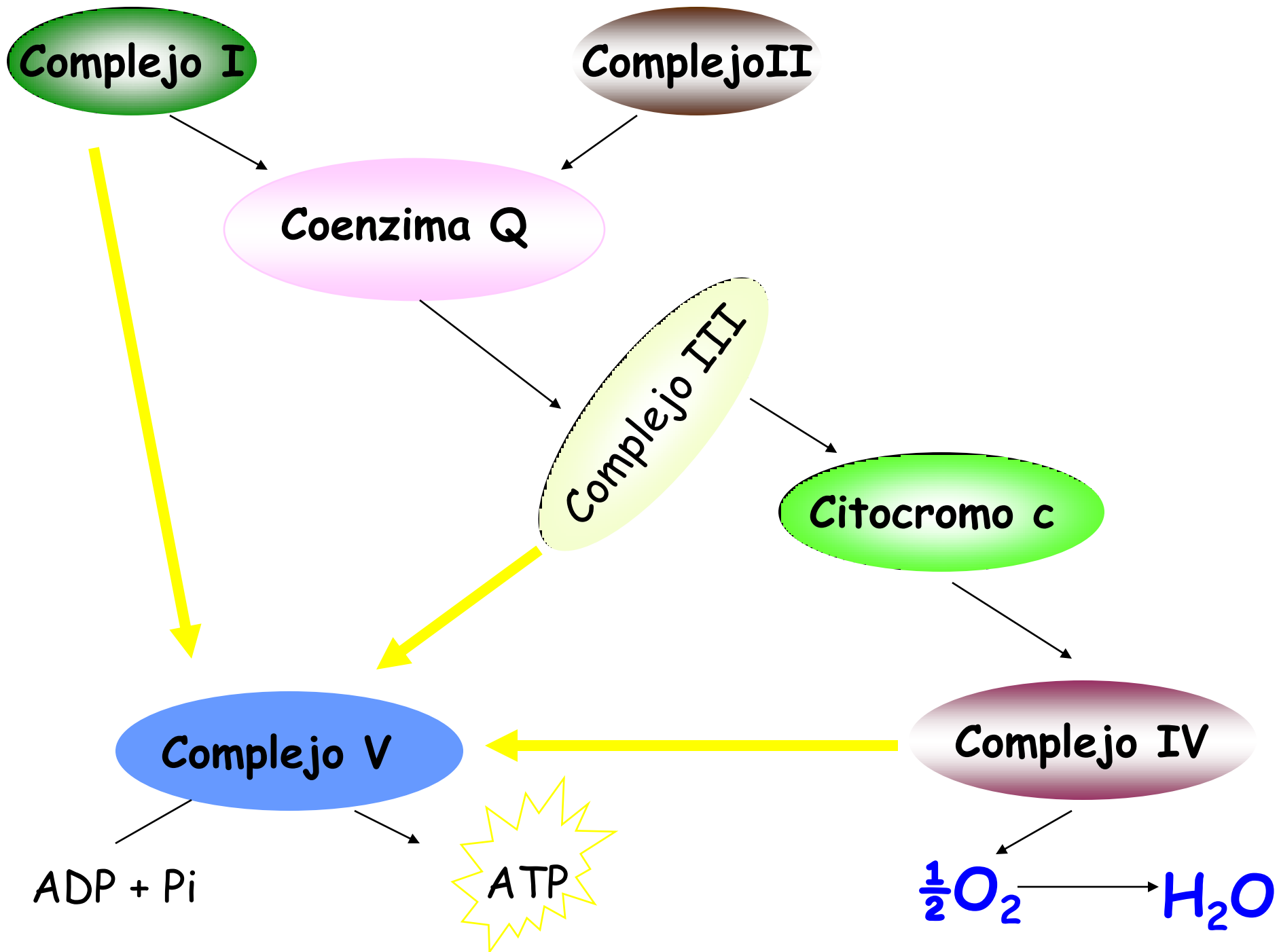
Contiene:

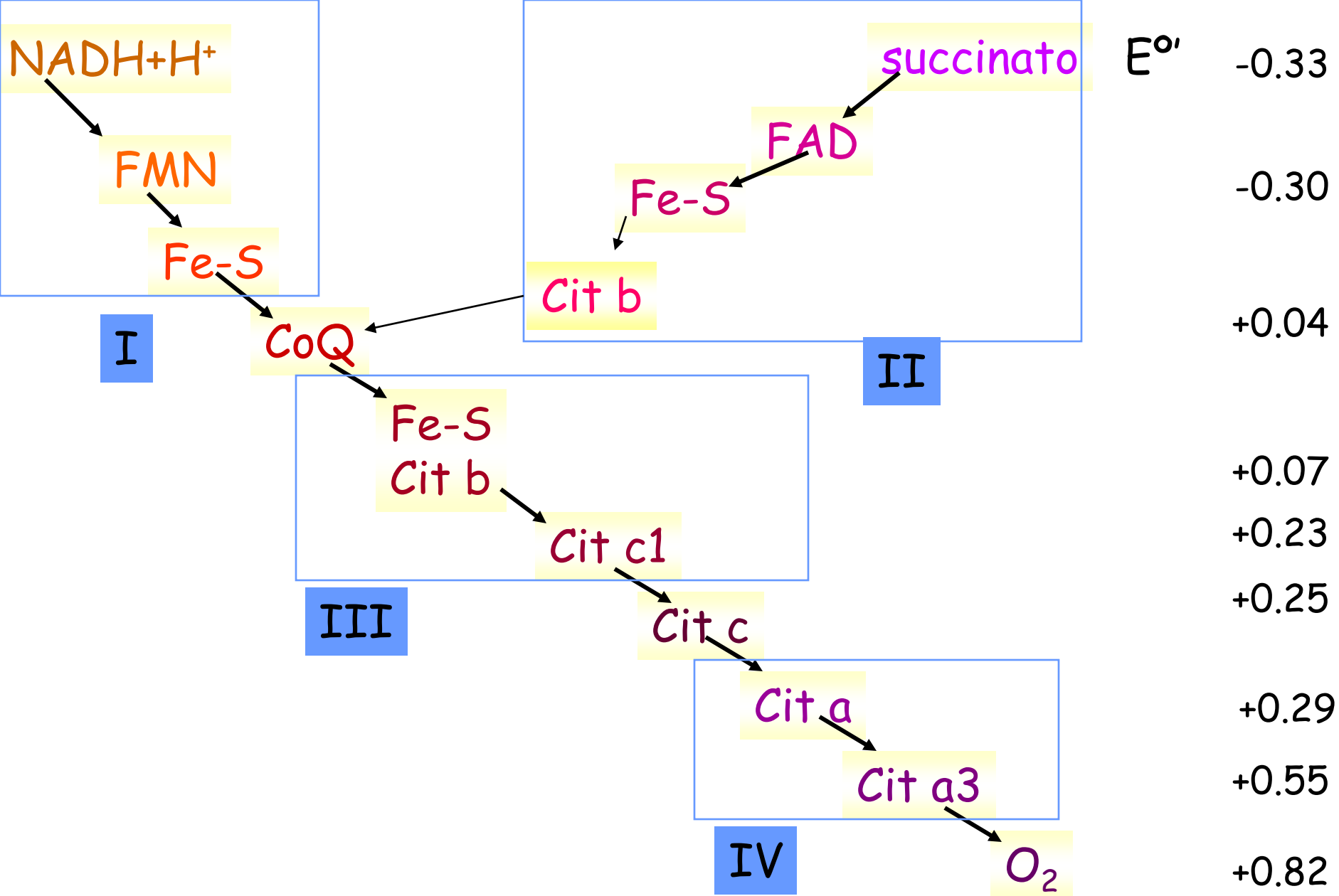
12 - 14 cadenas polipeptídicas

2 sub unidades

{
Fo
F1

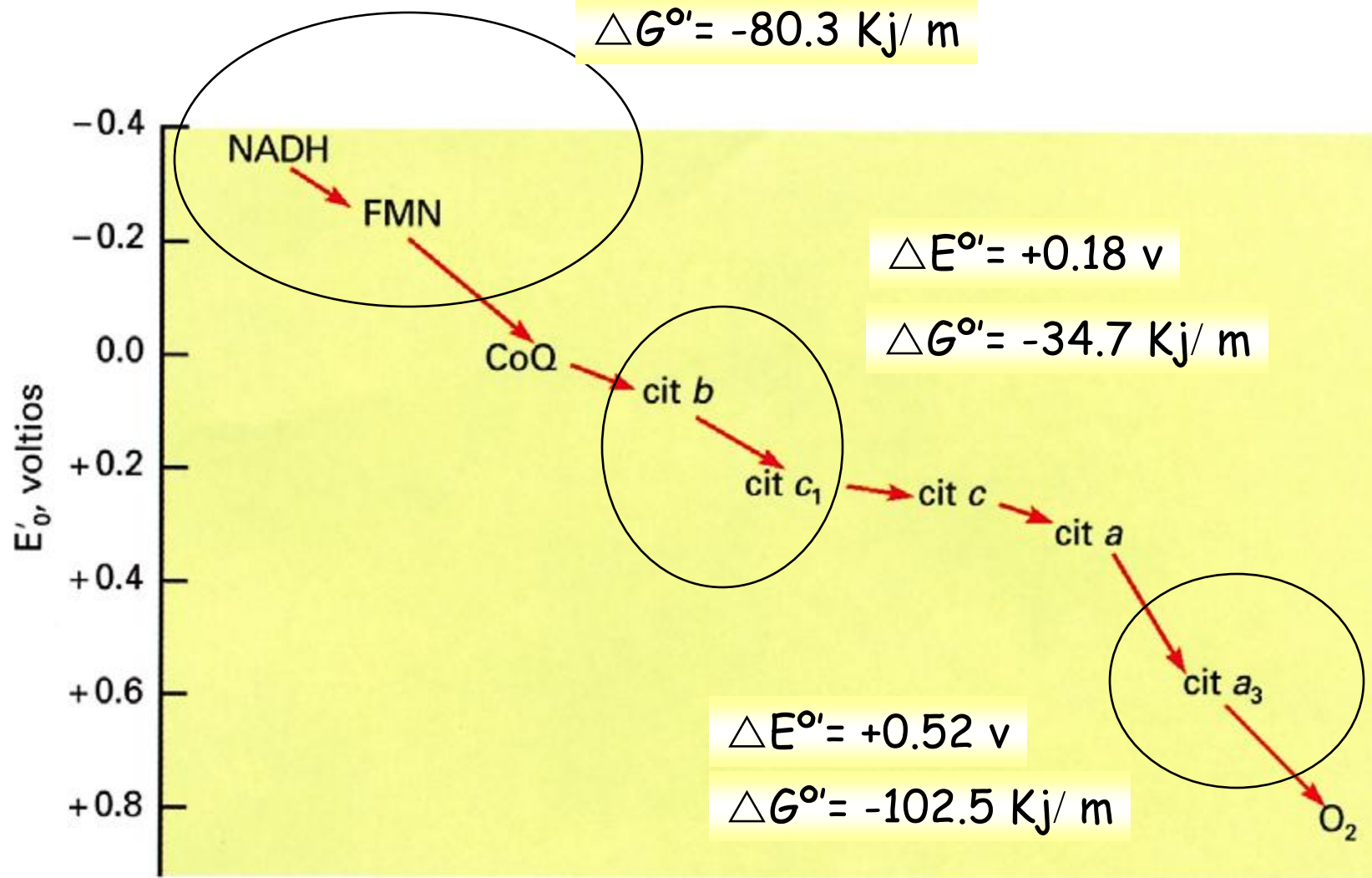
Cataliza la síntesis de ATP a partir de ADP + Pi
(Fosforilación oxidativa)





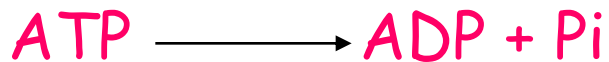
$$\Delta E^{\circ} = +0.42 \text{ v}$$

$$\Delta G^{\circ} = -80.3 \text{ Kj/ m}$$

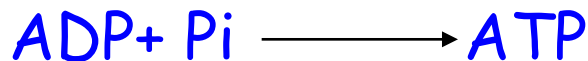


FOSFORILACION OXIDATIVA

Proceso por el cual la energía generada por la Cadena de Transporte de Electrones (CTE) se conserva mediante la fosforilación del ADP para dar ATP

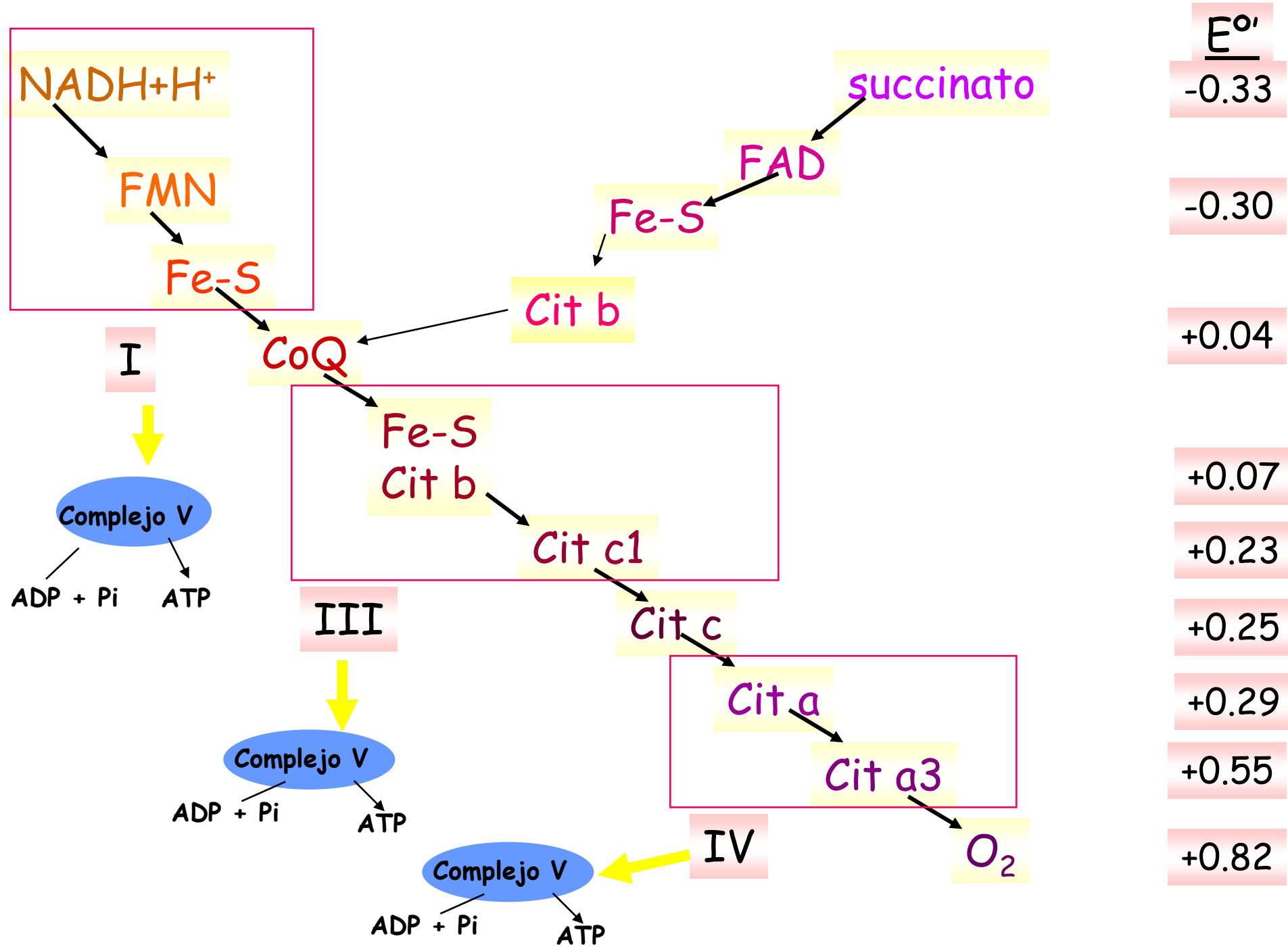


$$\Delta G^{\circ} = -30.5 \text{ KJ/mol}$$



$$\Delta G^{\circ} = +30.5 \text{ KJ/mol}$$

La fosforilación oxidativa es un proceso endergónico que ocurre acoplado a un proceso exergónico (CTE)



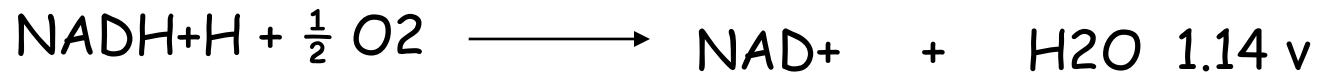
EFICIENCIA DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Relación Fósforo / Oxígeno

Relación P/O

Es el número de moléculas de ATP sintetizadas por cada par de electrones transportados a través de la Cadena de transporte de Electrones

Potencial de Reducción resultante del flujo de electrones
Desde NADH + H⁺ hasta O₂



$$\Delta G_o' = -n F \Delta E_o' \quad n=2 \quad F= 23.06 \text{ Kcal/v/mol}$$

$$\Delta G_o' = -2 \times 23.06 \times 1.14 = -52.58 \text{ Kcal/mol}$$



Para sintetizar ATP a partir de ADP + Pi se necesita una
Cantidad de 7Kcal/mol

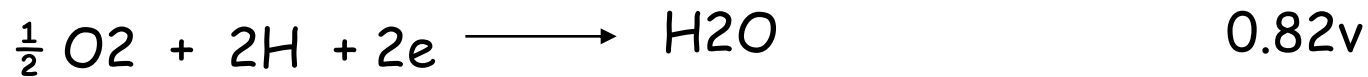
Si la eficiencia fuera de 100% $52.58/7 =$
7.5 moles de ATP/NADH

Pero la eficiencia real es de 35 a 40%

7.5×0.35 o $0.40 = 2.6$ o 3.0 moles de ATP / NADH + H



En el caso del FADH₂



$$\Delta G_o' = -n F \Delta E_o' \quad n=2 \quad F= 23.06 \text{ Kcal/v/mol}$$

$$\Delta G_o' = -2 \times 23.06 \times 0.82 = -37.82 \text{ Kcal/mol}$$

Eficiencia 35-45%

$$0.4 \times 37.82 / 7 = 2.16 \text{ moles} = 2 \text{ moles}$$



Cuando la oxidación de las coenzimas procede por la vía de las Deshidrogenasas ligadas al NAD^+ , se incorporan

3 moles de fosfato inorgánico al ADP para formar 3 moles de ATP por cada átomo de oxígeno consumido, es decir, la relación $\text{P}:\text{O} = 3$



Cuando la oxidación de las coenzimas procede por la vía de las Deshidrogenasas ligadas a FAD^+ , se incorporan

2 moles de fosfato inorgánico al ADP para formar 2 moles de ATP por cada átomo de oxígeno consumido, es decir, la relación $P:O = 2$



Mecanismos de la fosforilación oxidativa

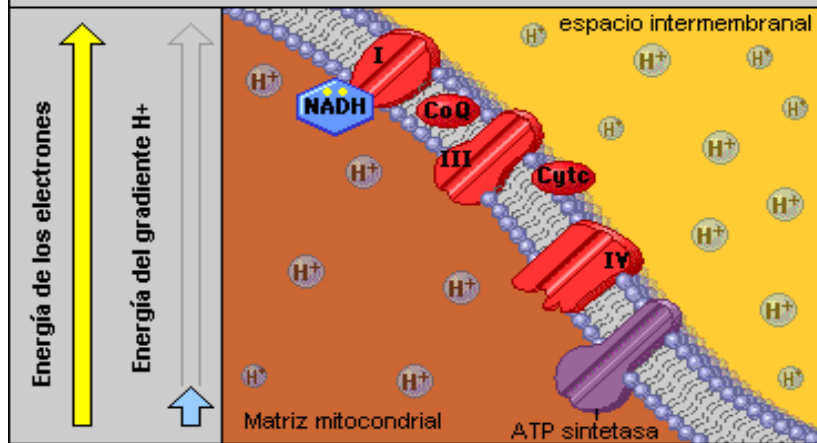
Teoría quimiosmótica de acoplamiento

La energía del transporte electrónico impulsa un sistema de transporte activo que bombea protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal estableciendo un gradiente electroquímico que impulsa la síntesis de ATP

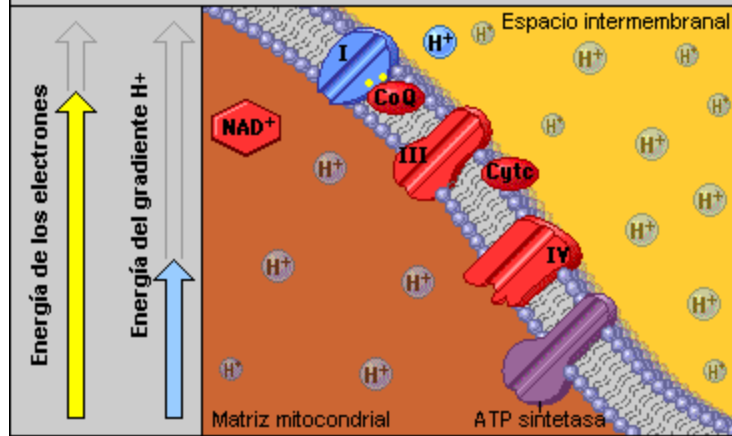
....Teoría quimiosmótica de acoplamiento

1. Al pasar los electrones a través de la Cadena de Transporte de Electrones, se transportan protones desde la matriz mitocondrial y se liberan en el espacio intermembranal.
2. Como consecuencia se crea un potencial eléctrico (Ψ) y un gradiente de protones (ΔpH) a través de la membrana interna mitocondrial

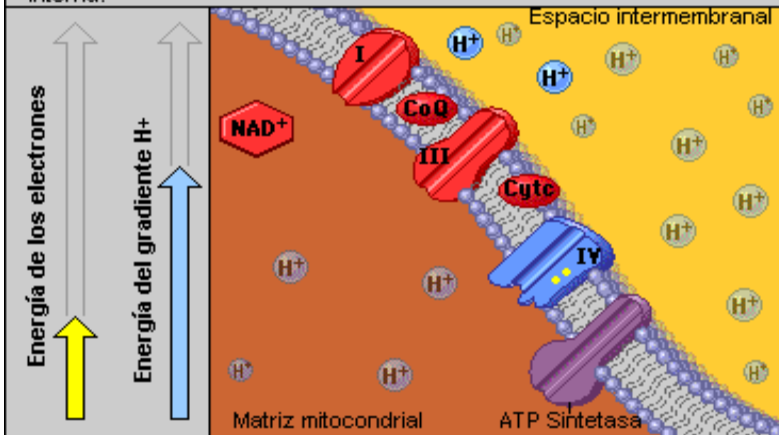
El NADH pasa electrones al complejo I. Se libera energía cuando los electrones son transportados a un menor gradiente de energía del complejo I al complejo IV. La energía liberada mueve protones (H^+) en contra del gradiente electroquímico, de la matriz al espacio intermembranal.



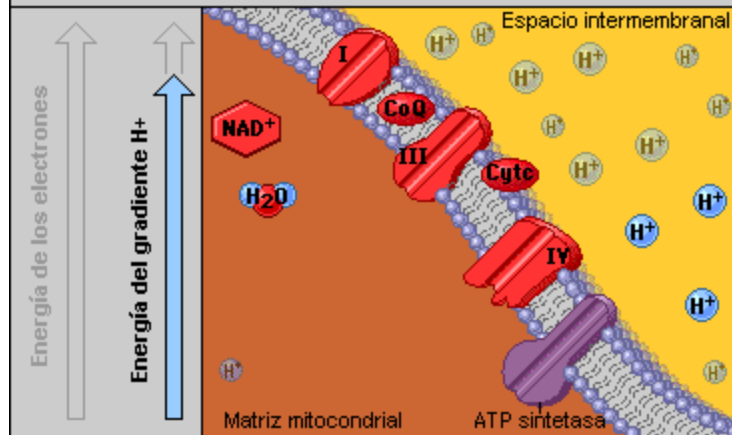
De nuevo, la energía liberada por los electrones que baja el gradiente de energía, es usada para bombear H^+ de la matriz al espacio intermembranal, en contra del gradiente electroquímico.



El Complejo IV es el tercer sitio donde suficiente energía es liberada por las reacciones de óxido-reducción, para bombear H^+ de la matriz al espacio intermembranal en contra del gradiente electroquímico. Como consecuencia, un gradiente de concentración de H^+ es establecido a través de la membrana interna.



La concentración del gradiente H^+ en la membrana interna representa una reserva de energía. Se disipa cuando el H^+ fluye de la membrana interna a través de grupos de enzimas llamadas ATP sintetasas. Cuando el H^+ fluye a la matriz, la energía del gradiente de concentración del ión hidrógeno, es usada para sintetizar 3 ATP del ADP y fosfato inorgánico.



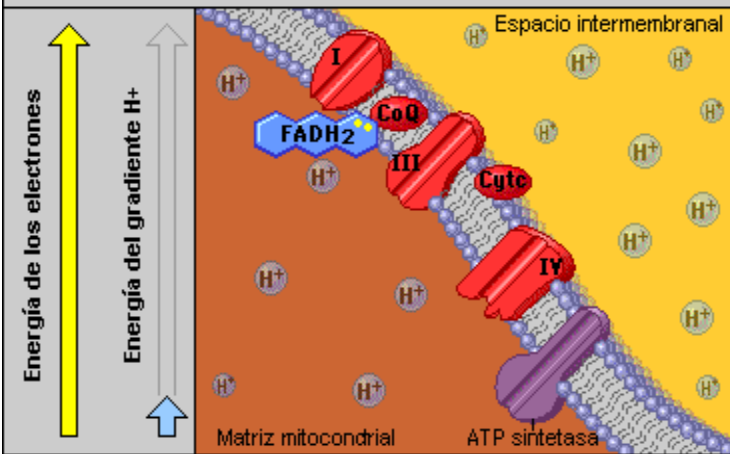
.....Teoría quimiosmótica de acoplamiento

3. La membrana interna es impermeable tanto a los iones como a los protones

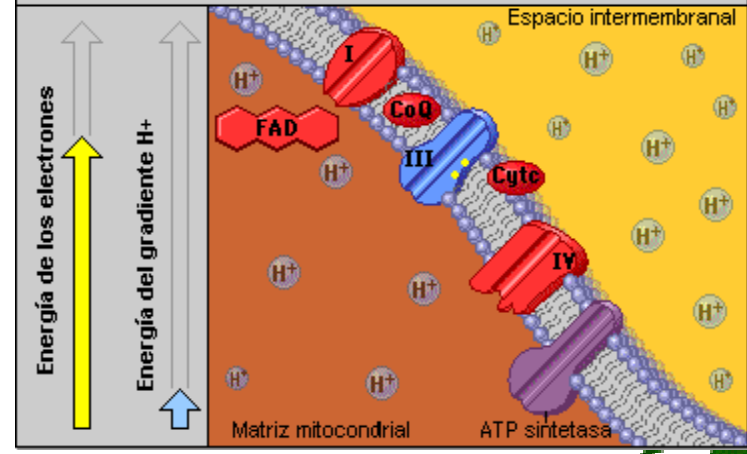
4. Los protones, que se encuentran en exceso en el espacio intermembranal, pueden pasar a través de la membrana interna y volver a la matriz a través de canales especiales.

5. Al producirse el flujo de protones a través de un Canal que contine actividad ATPsintasa, se produce la Síntesis de ATP

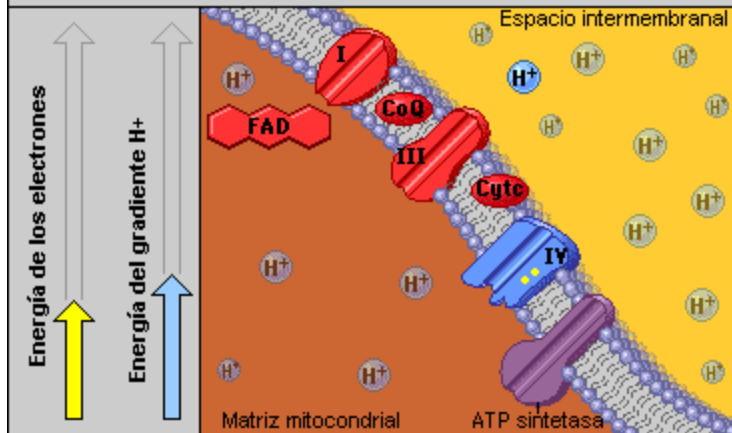
El FADH₂ pasa los electrones a CoQ. La energía es liberada cuando los electrones son transportados al Complejo IV. La energía liberada mueve a los protones (H⁺) en contra del gradiente electroquímico, de la matriz al espacio intermembranal.



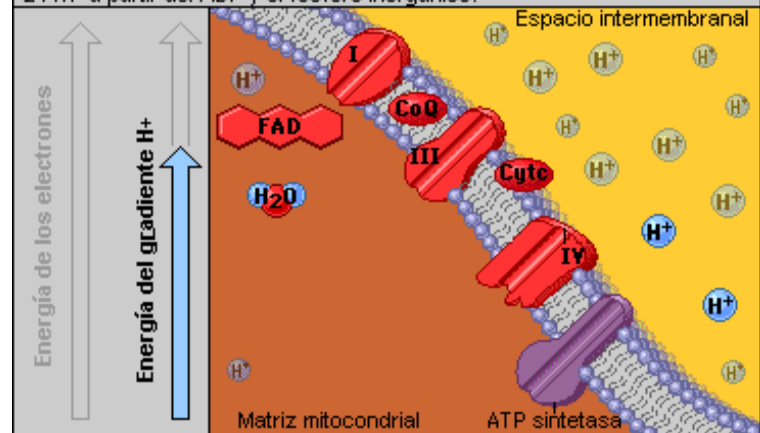
De nuevo, la energía liberada por los electrones se mueve abajo de su gradiente y es utilizada para bombear de la matriz al espacio intermembranal en contra del gradiente electroquímico.

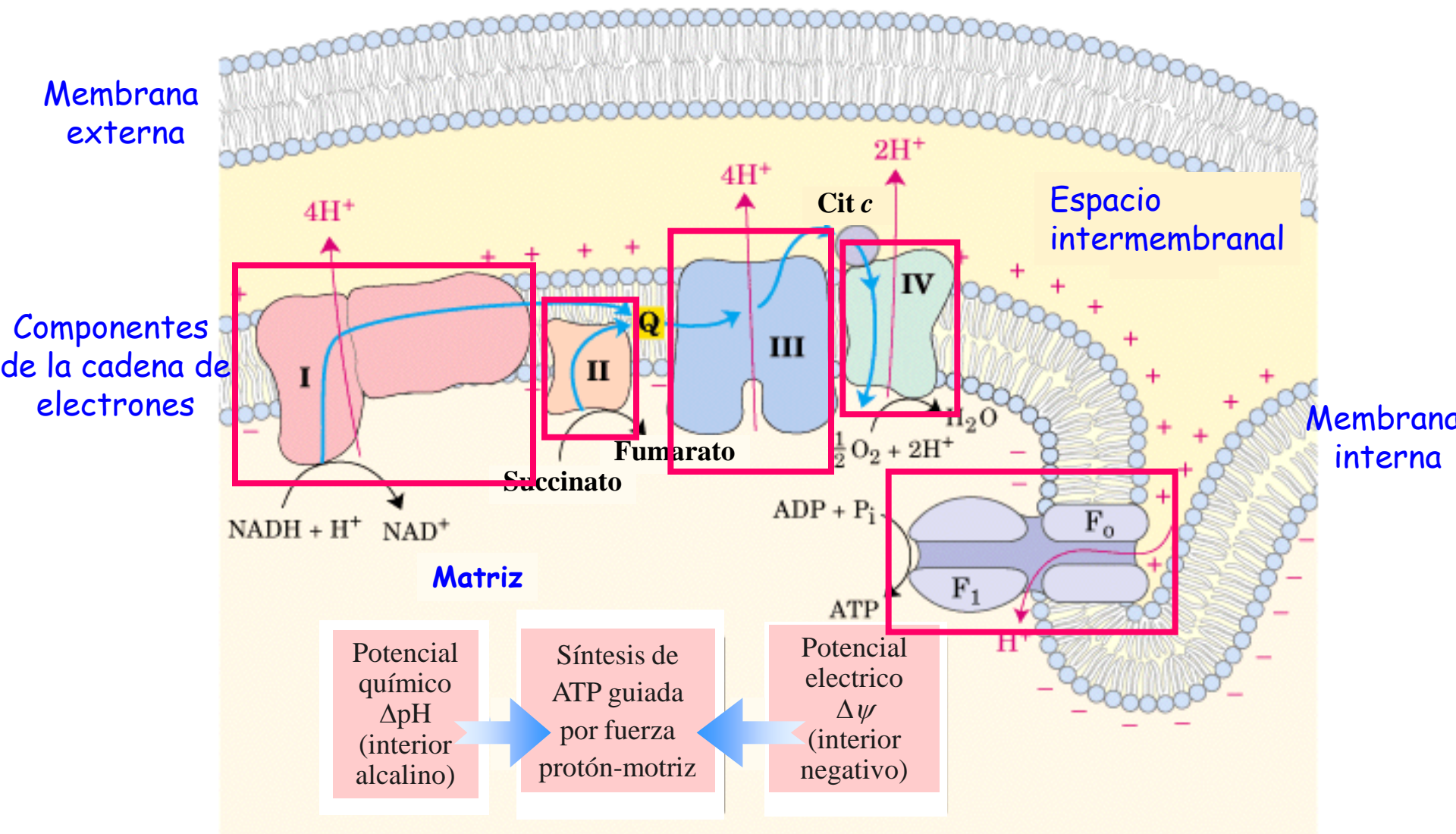


El Complejo IV es el tercer sitio donde suficiente energía es liberada por las reacciones de oxidación-reducción para bombear H⁺ desde la matriz al espacio intermembranal en contra del gradiente electroquímico. Como consecuencia, un gradiente de concentración de H⁺ se establece a través de la membrana interna.



La concentración del gradiente de H⁺ de la membrana interna representa una reserva de energía, la cual se disipa cuando el H⁺ fluye de regreso a través de la membrana interna por un grupo de enzimas llamado ATP sintetasas. Como el H⁺ fluye a la matriz, la energía del gradiente de concentración de los iones hidrógeno es emparejada para sintetizar 2 ATP a partir del ADP y el fósforo inorgánico.

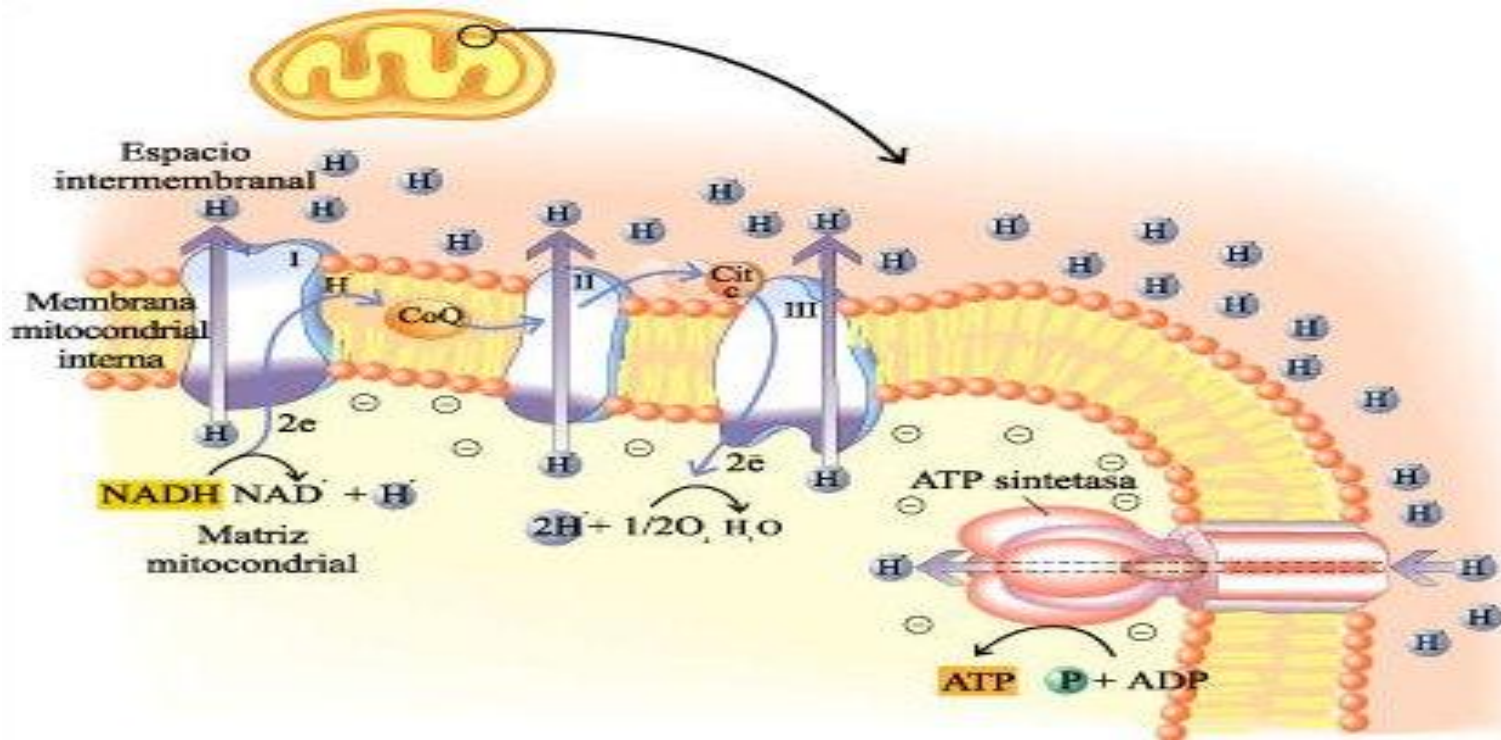




Potencial químico ΔpH (interior alcalino)

Síntesis de ATP guiada por fuerza protón-motriz

Potencial eléctrico $\Delta \psi$ (interior negativo)



El bombeo de protones y la creación del Potencial eléctrico

Se puede mantener si :

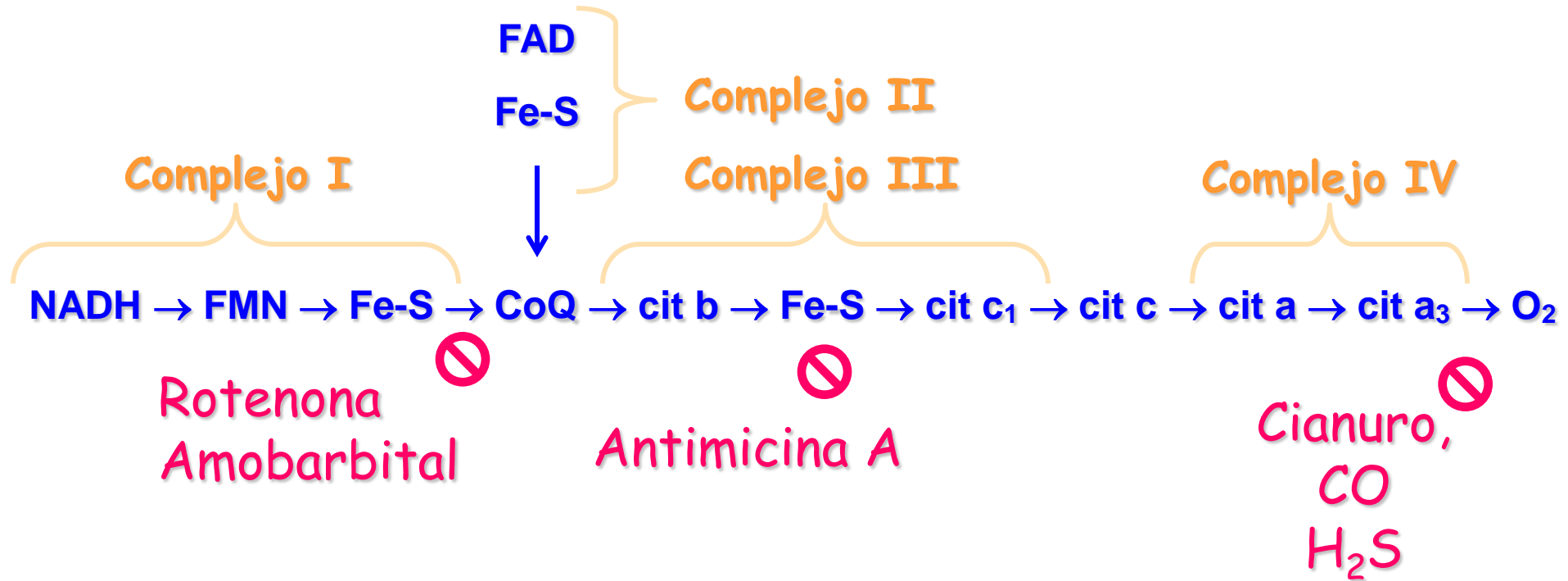
- 1.- Existe disponibilidad de sustratos
- 2.- Membrana interna se conserva intacta (no se ha hecho permeable con agentes físicos o químicos)

Se ha estudiado que al menos tres (3) **protones** deben pasar a través de la membrana para generar 1 **ATP** lo que significa que :

Por cada $\text{NADH} + \text{H}$ que genera tres ATP necesaria entonces que pasen 9 protones a través de la membrana



Inhibidores de la cadena respiratoria



Inhibidores de la Fosforilación Oxidativa:

Oligomicina: Se une al complejo Fo de la ATP sintasa, bloqueando el flujo de protones a través de ésta, inhibiendo la Fosforilación oxidativa

Atractilósido: Inhibe al transportador de nucleótidos de adenina a través de la cadena respiratoria.

Desacoplamiento entre la Cadena de Electrones y la Fosforilación Oxidativa:

Los desacopladores, al difundir a través de la membrana, colapsan el gradiente de protones, tomando los protones de un lado y liberándolos en el otro, igualando la concentración de protones a ambos lados de la membrana

Por ejemplo:

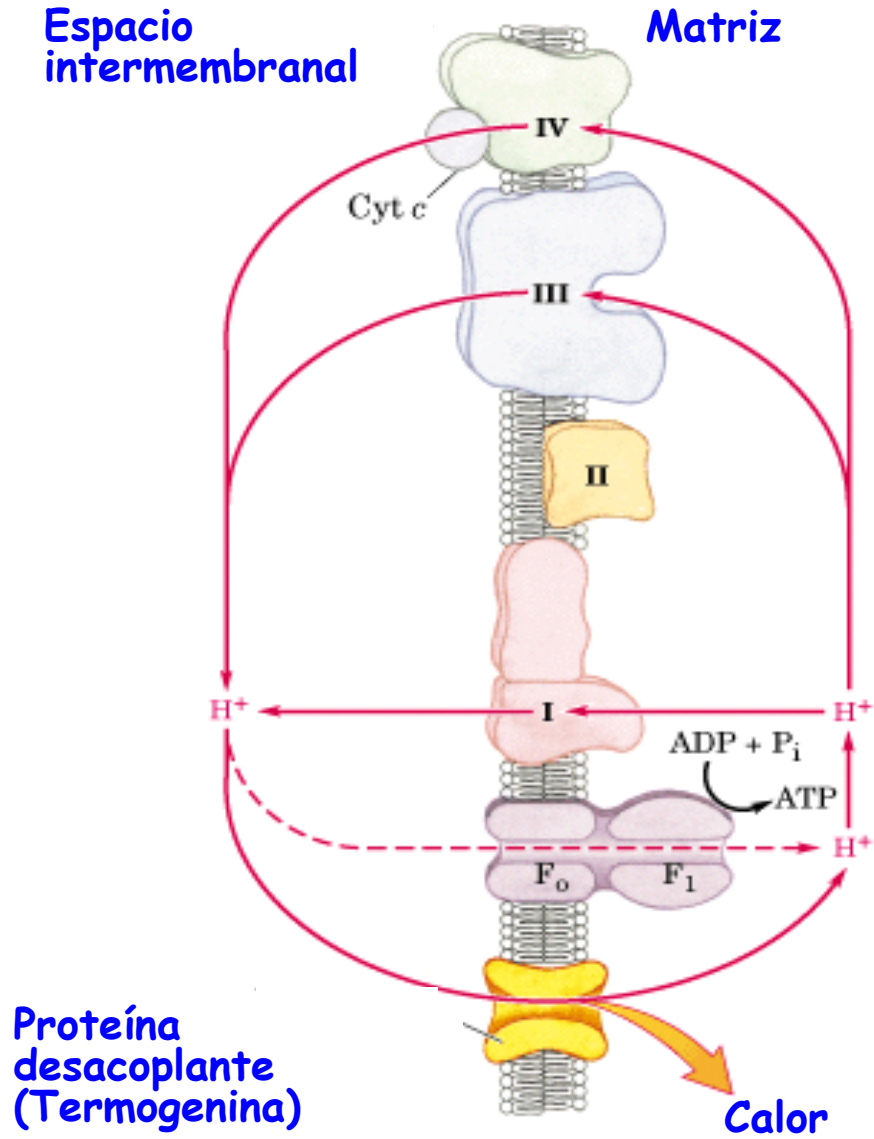
Dinitrofenol

Trifluorocarbonilcianuro fenilhidrazona (FCCP)

Bloquean la síntesis de ATP

Permiten que continúe la CTE

Transporte Electrónico desacoplado y Generación de calor:



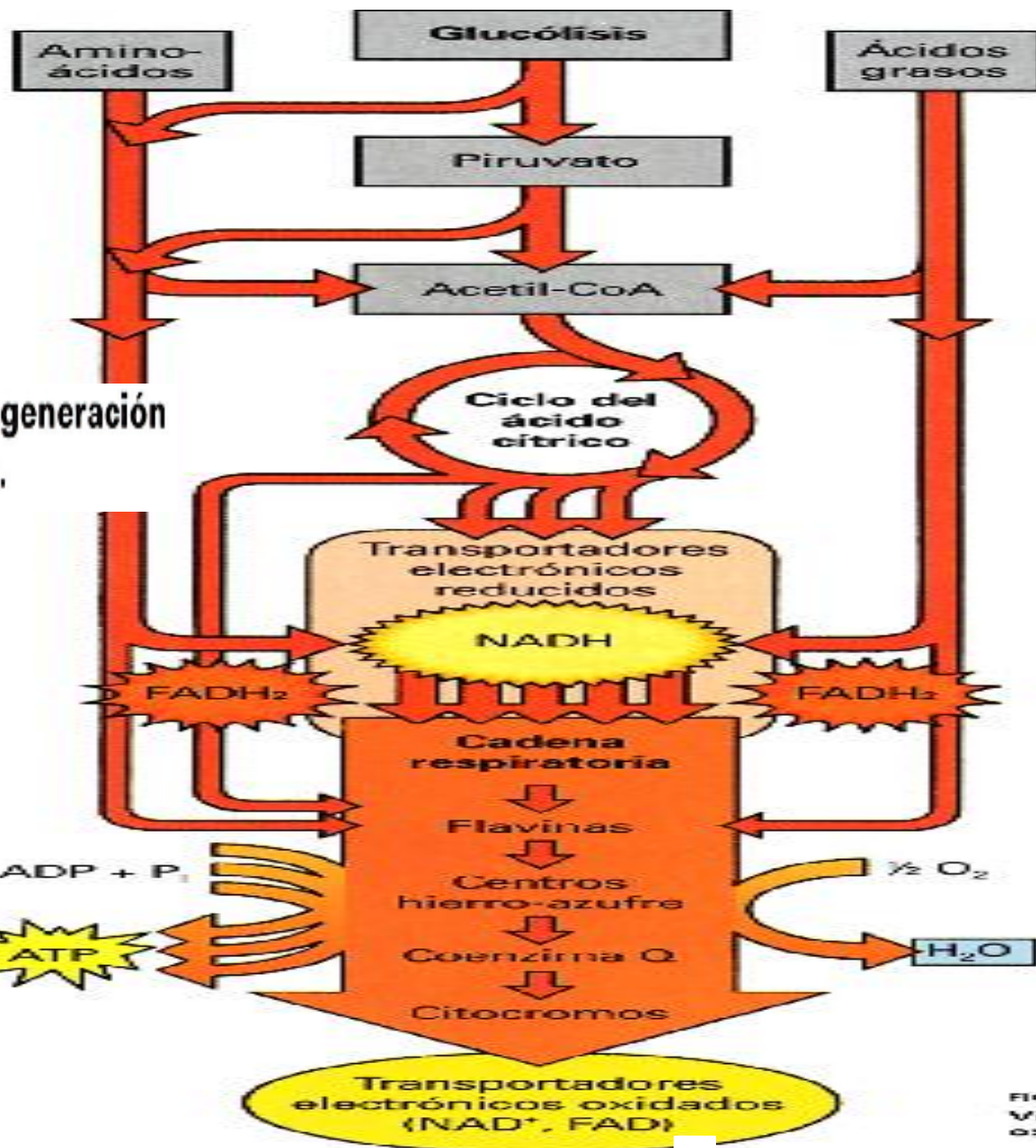
Recién nacidos
Animales que hibernan

Animales de climas
muy fríos

Control de Fosforilación Oxidativa:

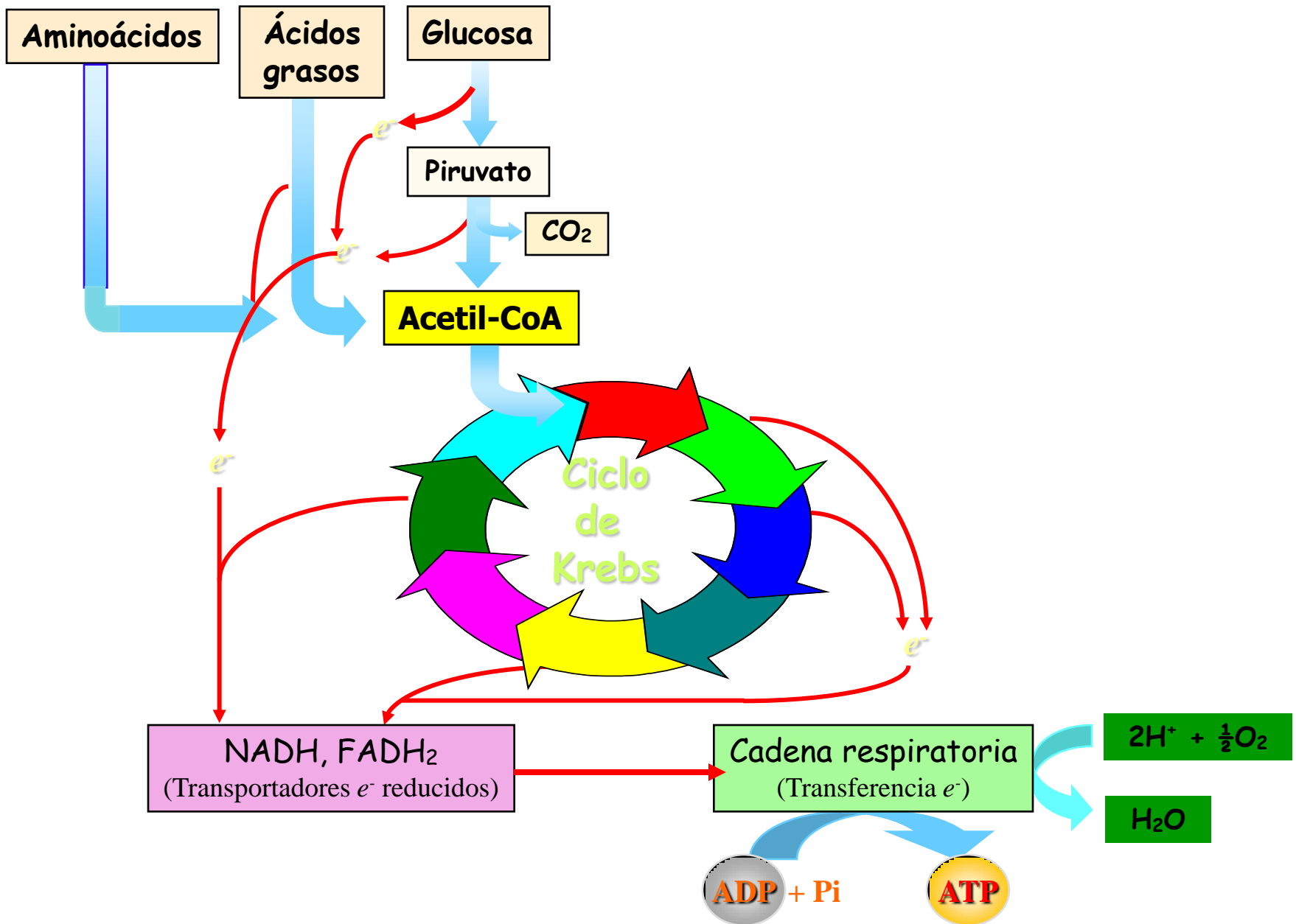
El control de la Fosforilación Oxidativa permite a la célula producir sólo la cantidad de ATP que se requiere de inmediato para mantener sus actividades

La enzima ATP sintasa (complejo V) se inhibe por una alta concentración de su producto (ATP) Y se activa cuando las concentraciones de ADP y Pi son elevadas



Visión general de la generación oxidativa de energía.

FIGU
Visi
oxid





Gracias !!!