

Mitocondrias.-

Suele aplicarse el término condrioma al conjunto de todas las mitocondrias de una célula.

En un principio se les conocía con nombres especiales según que el aspecto fuese filamentoso, granular, etc. Hoy el nombre de mitocondria es universal independientemente de su forma

Son orgánulos celulares rodeados de una doble membrana, en cuyo interior existen enzimas que le capacitan para la realización de los procesos de obtención de la mayor parte del ATP que la célula necesita

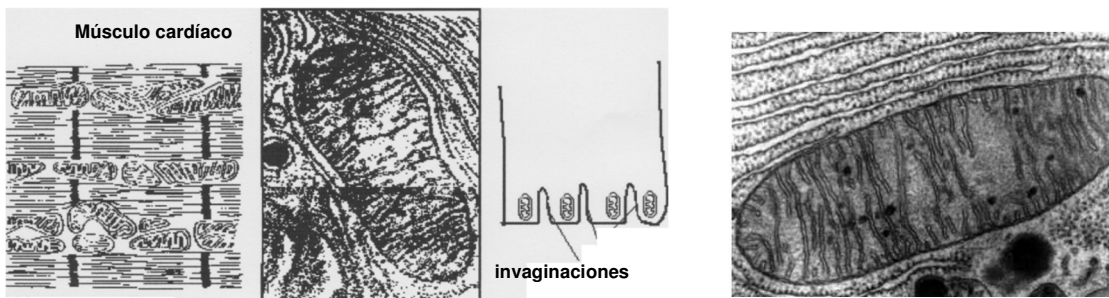
Su tamaño es de $0.5 - 1\mu\text{m}$ de diámetro (similar a una bacteria), es por lo tanto **visible al M.O.** Su longitud puede alcanzar los $7\mu\text{m}$.

Su distribución en el citoplasma puede ser uniforme en el sentido de localizarse preferentemente en las regiones celulares en las que las células tienen unas necesidades energéticas mayores.

Por ejemplo en los túbulos contorneados del riñón, ocupan los compartimentos que delimitan las invaginaciones de la membrana

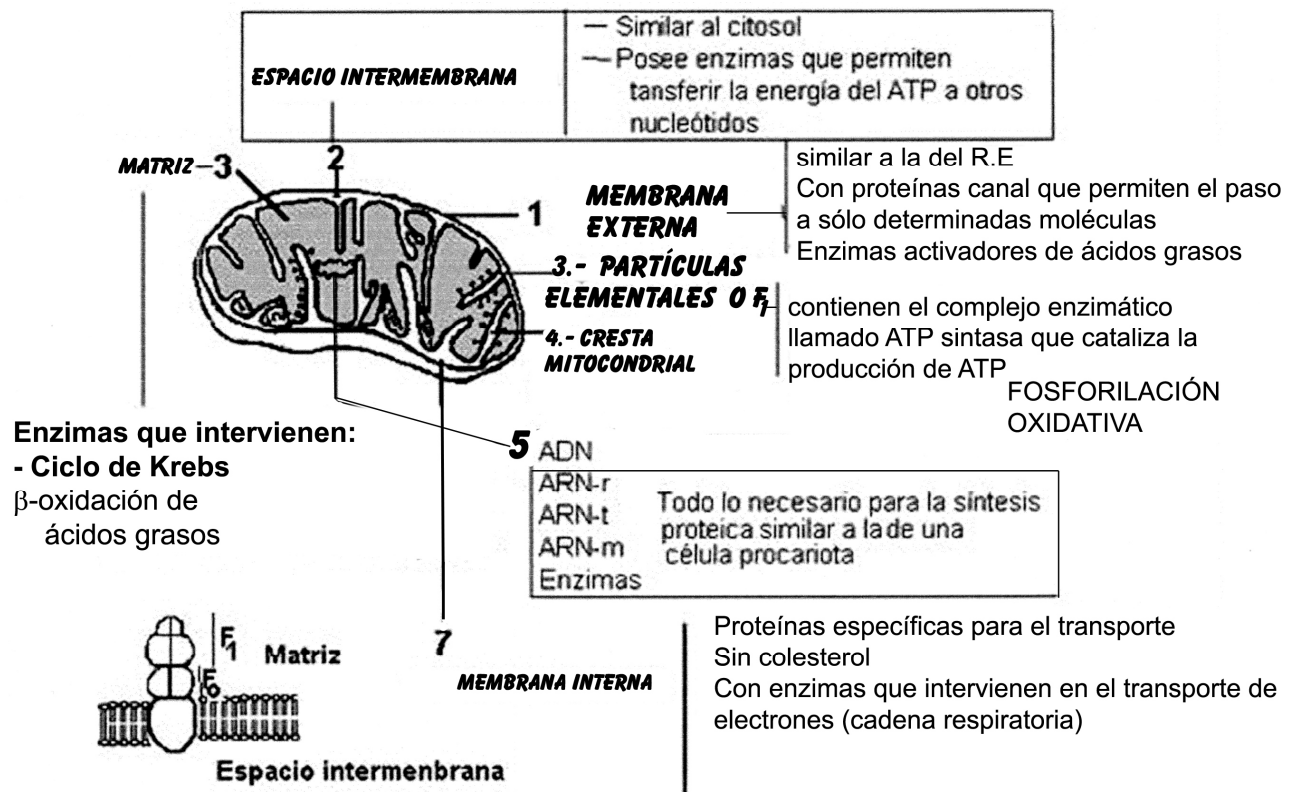
En las células musculares cerca de las miofibrillas responsables de la contracción.

Los organismos con reproducción sexual las mitocondrias son de origen materno, ya que en la fecundación sólo el óvulo aporta mitocondrias al cigoto



La localización de las mitocondrias está relacionada con el consumo de ATP

Estructura

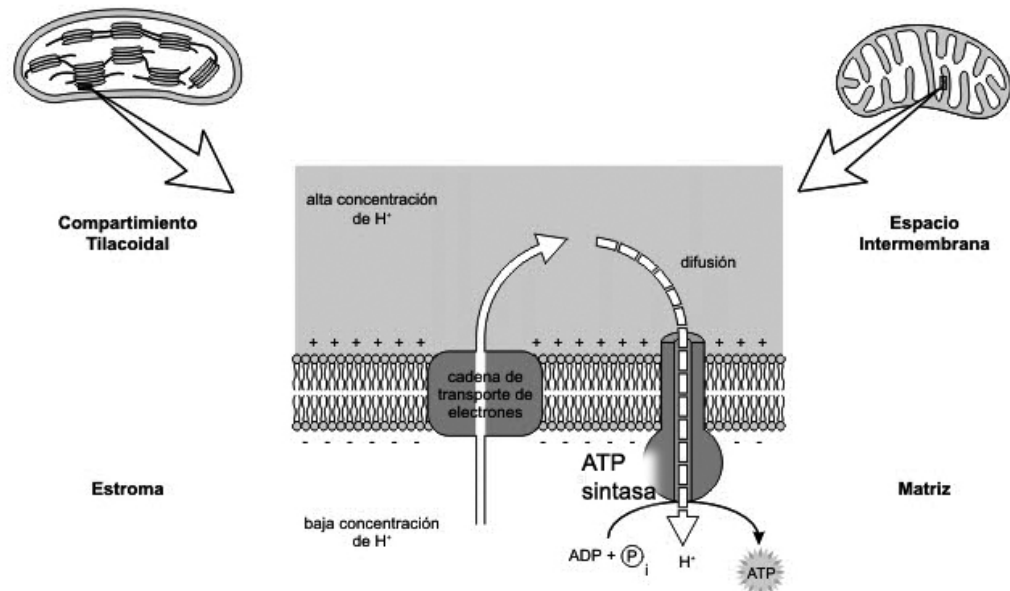


- **Membrana limitante externa,** muy permeable, similar a las del R.E. Contiene un 40% de lípidos (los más abundantes fosfolípidos y colesterol). Proteínas en un 60% de dos tipos:
 - _ Estructurales que forman canales acuosos a través de la bicapa lipídica
 - _ Transferasas y quinasas, como las que activan a los ácidos grasos para su posterior oxidación en la matriz mitocondrial
 - **Espacio intermembrana o Cámara externa** De composición similar al hialoplasma. Contiene los enzimas adenil-quinasas que transfieren la energía del ATP a otros nucleótidos
 - **Membrana limitante interna.** Se encuentra profusamente replegada hacia el interior formando las crestas mitocondriales.
 - Posee un 20% de lípidos (no posee colesterol). Es más rica en proteínas que las demás membranas. Es impermeable a la mayoría de los iones.
 - Las proteínas son de varios tipos:
 - Las que constituyen la cadena transportadora de electrones hasta el oxígeno molecular.
 - El **complejo ATP sintetasa** que cataliza la síntesis de ATP (**Forma las partículas F₁**)
 - Las proteínas transportadoras (permeasas) que facilitan el paso de iones o moléculas de una forma selectiva
 - **Cámara interna o matriz mitocondrial.**
 - Contiene moléculas de ADN circular bicatenario, mitorribosomas y todos los enzimas necesarios para la replicación, transcripción y traducción del ADN. Gránulos (cationes divalentes, principalmente de Ca²⁺)
 - Contiene los enzimas que intervienen en:
 - β—oxidación de ácidos grasos
 - Enzimas del Ciclo de Krebs
 - Iones calcio, fósforo, etc.
- Las crestas mitocondriales pueden disponerse dentro de la mitocondria de forma

longitudinal o transversal al eje de la célula. En la mayoría de las células sus secciones transversales son redondeadas

Sobre las crestas mitocondriales y en la cara que mira a la matriz mitocondrial hay unas **partículas elementales o F₁**. Cada partícula es un complejo **ATP-sintasa** cuya función es el nexo entre la fosforilación y la oxidación. Cada partícula elemental consta de una cabeza esférica o factor F₁, un pedúnculo o factor F₀ y una basa hidrófoba embutida en la membrana

En los cloroplastos existen también estos complejos (ATP-asa), pero su posición sobre la membrana está invertida.



Función.-

- **Oxidaciones respiratorias (respiración celular)** encaminadas a la obtención de energía en forma de ATP. Comprenden:
- **Ciclo de Krebs**, sus enzimas se localizan en la matriz mitocondrial. Consiste en la oxidación del acetil-CoA. En cada vuelta del ciclo se liberan dos moléculas de CO₂ y se producen cuatro pares de H⁺ que serán utilizados en la cadena respiratoria.
- **Fosforilación oxidativa (Síntesis del ATP)**. - El transporte de electrones por la cadena respiratoria genera hasta el oxígeno molecular, genera un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna. que va a dar lugar a nivel de las partículas elementales de las crestas mitocondriales (ATP-asa) al ATP
- **β-oxidación de ácidos grasos**. Cada ciclo conduce a la formación de una molécula de acetil-CoA que entrará en el ciclo de Krebs.
- Producción de moléculas precursoras para la biosíntesis de macromoléculas en el citosol
- Síntesis de parte de las proteínas que componen la propia mitocondria (dispone de ADN propio y todos los demás componentes necesarios)
-

Formación (biogénesis).

Las mitocondrias se originan por división y crecimiento de mitocondrias preexistentes.

A diferencia de los cloroplastos que presentan formas jóvenes (protoplástidos) y formas maduras funcionales, las mitocondrias aparecen siempre como formas maduras.

La división puede llevarse a cabo por tres mecanismos diferentes: Bipartición, estrangulación y gemación

La segmentación se origina por alargamiento mitocondrial progresivo, seguido por un estrangulamiento que escinde la mitocondria en dos.

La partición es consecuencia de la fusión de la membrana mitocondrial interna, originada por el crecimiento de las crestas en una región determinada, seguida de la invaginación y fusión en la misma zona, de la membrana mitocondrial externa.

Esta forma de originarse las mitocondrias y los cloroplastos, hace que la información genética (genes no nucleares) pase a las mitocondrias hijas (herencia citoplasmática)

La mitocondria como orgánulo semiautónomo.-

La información que tiene el ADN de la mitocondria es insuficiente para codificar todas las proteínas y enzimas que contiene y necesita del ADN del núcleo

La mitocondria al poseer ADN, mitorribosomas y los enzimas necesarios para la replicación, transcripción y traducción, tiene un cierto grado de autonomía

Por tanto, los componentes mitocondriales se forman por la acción integrada de los dos sistemas genéticos: mitocondrial y nuclear

La dependencia de la mitocondria de la información nuclear hace que se le considere al igual que los cloroplastos como orgánulos semiautónomos.

Teoría endosimbiótica o endosimbiótica.-

Las mitocondrias evolucionaron, hace unos 1.500 millones de años a partir de bacterias aeróbicas que establecieron una relación de **simbiosis con eucariotas primitivos que vivían anaeróbicamente**.

A través de la evolución conjunta se produjo una transferencia de ADN desde la bacteria al núcleo de la célula eucariota

La hipótesis endosimbiótica, se apoya entre otros aspectos en:

- El ADN mitocondrial es semejante al de las bacterias.
- Los ribosomas mitocondriales son similares a los de procariotas.
- El antibiótico cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas bacterianas y también la de proteínas mitocondriales, pero no la del resto de proteínas del citoplasma de las células eucarióticas.
- Tanto las bacterias aerobias como las mitocondrias contienen en sus membranas enzimas de la fosforilación oxidativa.
- Hay unidades proyectantes en el mesosoma bacteriano, que de este modo guardan cierto parecido con las crestas mitocondriales.

¿Para que necesitan las células ATP?

-  Para los procesos de síntesis o anabolismo
-  Para el mantenimiento de los potenciales de membrana
-  Para el movimiento
-  Para los procesos de endocitosis
-  Para la división celular, etc

Conceptos metabolismo

- **Respiración.-** Es un proceso de oxidación total, es decir, de transformación de un compuesto orgánico a CO₂ y H₂O.
 - *Cuando los electrones y protones (NADH) procedentes de la degradación son aceptados por el oxígeno, se denomina *respiración aerobia (lo más frecuente)*
 - *Cuando los electrones y protones (NADH) que se producen en la degradación son aceptados por diversas sustancias en las que el organismo se desarrolla (NO₃⁻, NH₃, etc.) se denomina *respiración anaerobia* (Se da en bacterias)
- **Fermentación.-** Es un proceso de oxidación no total, es decir, de transformación de unos compuestos orgánicos en otros más sencillos (producto final de la degradación), que todavía contienen energía. Son menos rentables energéticamente que la respiración (A partir de la glucosa en una fermentación como la alcohólica o la láctica se obtienen 2 ATP, mientras que si la glucosa se degrada a CO₂ y H₂O, se producen 38).
 - *Cuando los protones y electrones (NADH) que se producen en la degradación son aceptados por el oxígeno la fermentación se llama *oxidativa*
 - *Cuando los protones y electrones (NADH) que se producen en la degradación son aceptados por un compuesto orgánico que procede del propio sustrato se llama *fermentación anoxidativa*

β-oxidación de ácidos grasos.-

Los ácidos grasos son los compuestos más energéticos con que cuentan las células. Como ya comentamos en las células animales desempeñan un papel de reserva energética más importante que los glúcidos, por la facilidad que tienen de acumularse en forma de grasas en los tejidos adiposos (gran cantidad de energía en poco volumen).

La oxidación de los ácidos grasos se denomina β—oxidación y tiene lugar en la matriz mitocondrial

Cuando una célula necesita energía en forma de ATP, el glucógeno del hígado se hidroliza y transforma en moléculas de glucosa o se movilizan las reservas grasas del tejido adiposo, que por lipólisis se convierten en ácidos grasos libres que pasan a la sangre.

La glucosa se oxida hasta convertirse en pirúvico (glucólisis). Si sigue la vía aerobia el pirúvico se transforma en acetil-CoA.

Los ácidos grasos en la matriz mitocondrial por β-oxidación se transforman también en acetil-CoA.

El acetil-CoA en la matriz mitocondrial se oxida completamente en el Ciclo de Krebs a CO₂ y H₂O, los protones y electrones que se producen en la degradación pasan a través de la cadena respiratoria produciéndose la energía en forma de ATP.

Cuando se han consumido las reservas de glucosa y de ácidos grasos se pueden degradar aminoácidos procedentes de proteínas

- ✚ **Respiración celular.-** Dos etapas: Ciclo de Krebs y cadena respiratoria
- ✚ **β-oxidación de ácidos grasos**
- ✚ Producción de **moléculas precursoras para la biosíntesis** de macromoléculas en el citosol
- ✚ Síntesis de parte de las proteínas que componen la propia mitocondria (dispone de ADN propio y todos los demás componentes necesarios para ello).

Respiración celular

Tres etapas:

- **Obtención de acetil-CoA**
- **Oxidación completa del acetil-CoA** en la matriz mitocondrial por medio del Ciclo de Krebs (Ciclo del ácido cítrico o CAT).
- **Transporte de los electrones** desprendidos en las reacciones anteriores (*cadena respiratoria mitocondrial*) que los llevan al **oxígeno molecular**.
La energía perdida por los electrones se usa para pasar ADP a ATP. (fosforilación oxidativa). El transporte tiene lugar en la membrana interna mitocondrial

Obtención del acetil-CoA

- ✚ A partir del **ácido pirúvico** procedente de:
 - Glucólisis
 - Glicerina de las grasas
- ✚ **Metabolitos** procedentes de la degradación de algunos aminoácidos
- ✚ **β- oxidación de los ácidos grasos**

Glucólisis o glicólisis

La glucólisis, lisis o escisión de la glucosa, tiene lugar en una serie de nueve reacciones, cada una catalizada por una enzima específica, hasta formar dos moléculas de piruvato, con la producción de ATP. El piruvato puede seguir otras vías metabólicas y así continuar entregando energía al organismo. La ganancia neta de la glucólisis es de dos moléculas de ATP, y dos de NADH por cada molécula de glucosa.

Tiene lugar en el citosol.

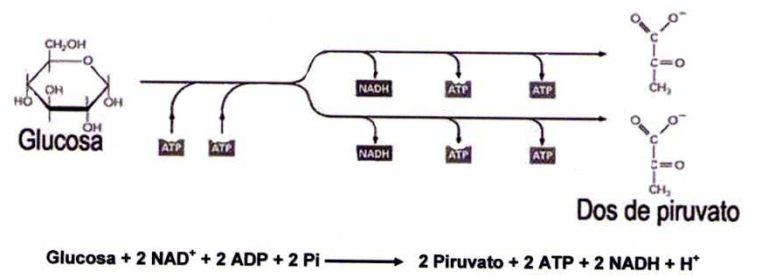
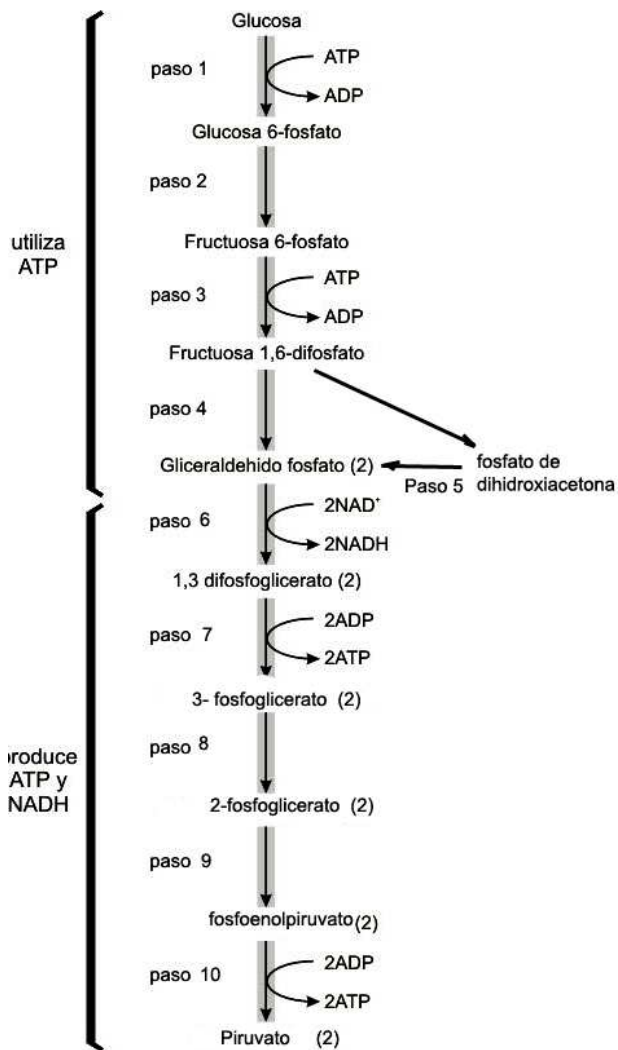
Dos misiones fundamentales

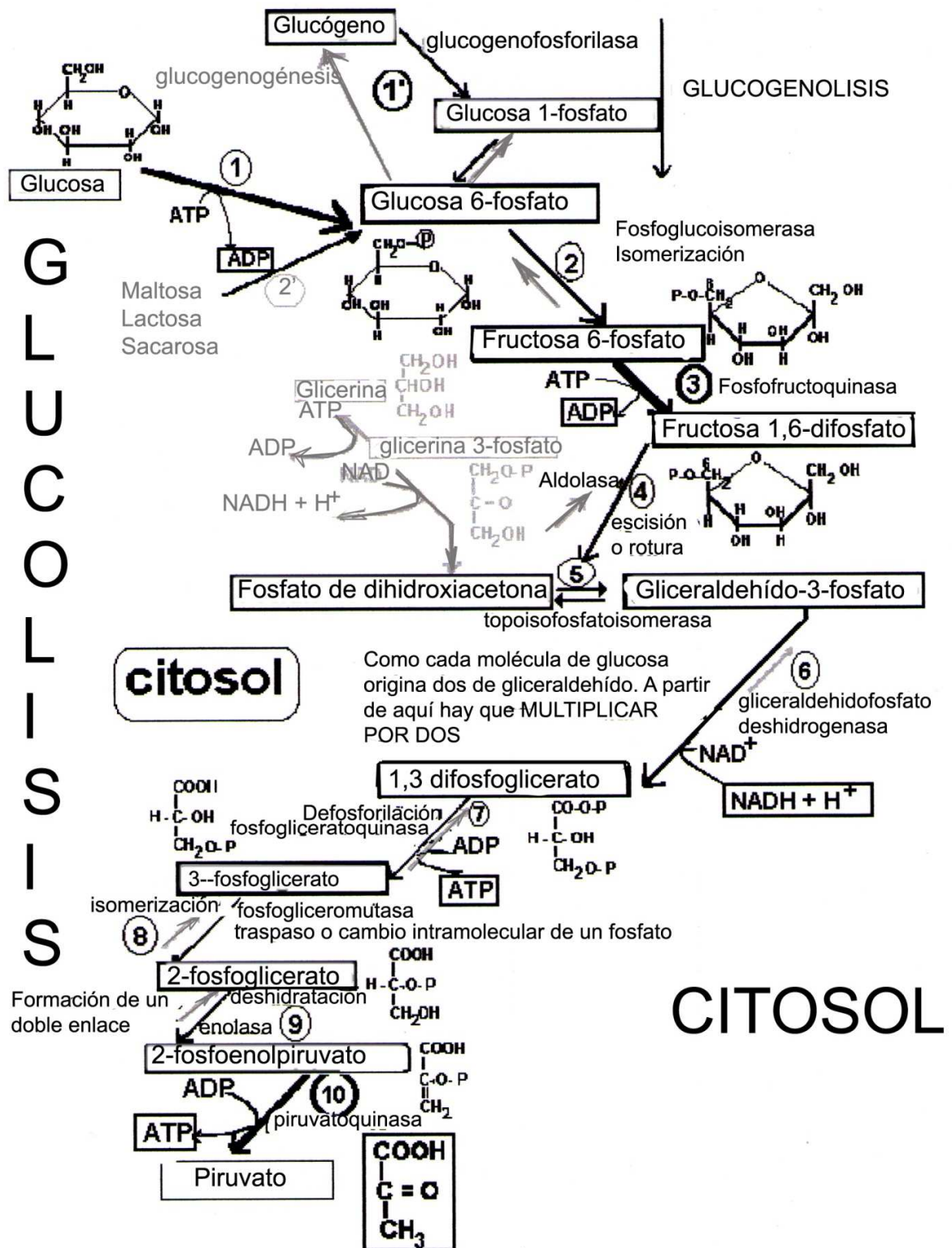
1. La generación de moléculas de alta energía (ATP y NADH) como fuente de energía celular en procesos de respiración aeróbica (presencia de oxígeno) y anaeróbica (ausencia de oxígeno).
2. La producción de intermediarios de 6 y 3 carbonos que pueden ser utilizados en otros procesos metabólicos celulares.

Reacción global

Glucosa + 2 NAD⁺ + 2ATP + Pi

2 piruvato + 2NADH + H⁺ + 2ATP

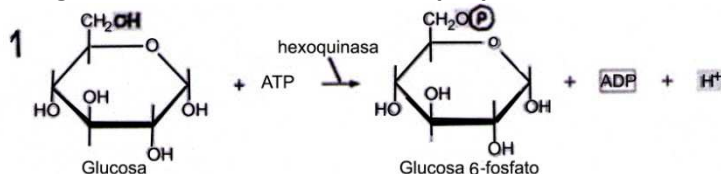




Glucólisis o glicólisis. Vía de Embden-Meyerhof

Primera etapa

1. - Paso de glucosa a glucosa 1- fosfato. **Fosforilación.** El proceso es catalizado por una **hexoquinasa**, es un enzima regulador que establece el ritmo al que la glucosa libre penetra en la vía glucolítica (las quinasas son enzimas que transfieren un grupo fosfato del ATP a un aceptor). **Supone el gasto de una molécula de ATP que pasa a ADP**

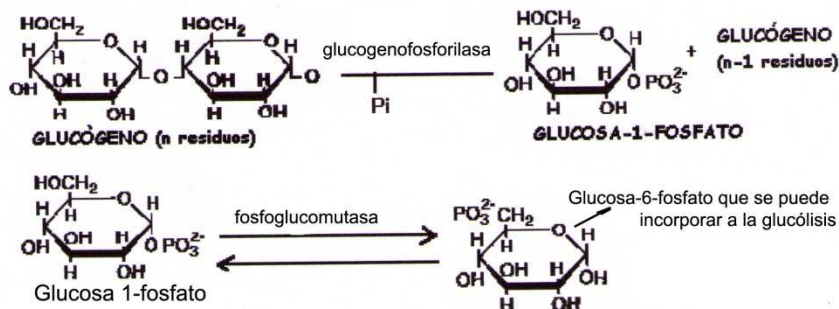


1'. - Entrada de Almidón o Glucógeno Glucogenólisis

A partir del glucógeno o del almidón se forma glucosa mediante dos pasos sucesivos:

- Actuación de la glucógenofosforilasa que cataliza el paso de **glucógeno a glucosa-1-fosfato**, el proceso se llama fosforólisis.
- El enzima fosfoglucomutasa cataliza el paso de **glucosa-1-fosfato a glucosa-6-fosfato**

Si partimos de glucógeno no se gasta el ATP indicado en 1



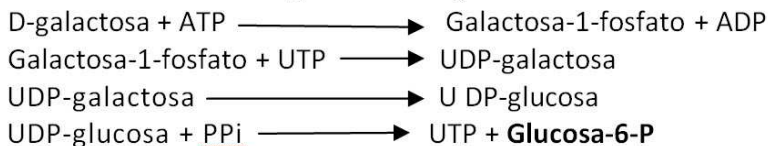
En el hígado la glucosa-6-fosfato se trasforma en glucosa mediante una reacción catalizada por el enzima glucosa-6-fosfatasa. Esto permite que el hígado libere glucosa a la sangre para su uso por las células

El músculo carece de este enzima por lo que no puede liberar glucosa

2'. - Entrada de monosacáridos distintos de la glucosa

En los animales superiores los disacáridos: Maltosa, lactosa y sacarosa no aparecen en la sangre o en los tejidos, pues una vez ingeridos son hidrolizados en el intestino delgado

•Transformación de la galactosa en glucosa-6-fosfato

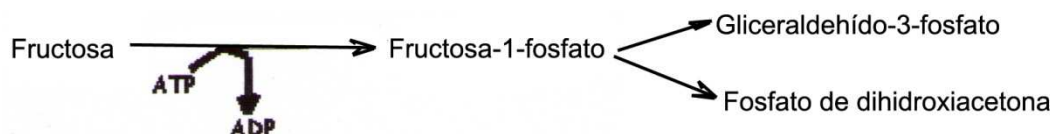


Fructosa

Dos posibilidades:

En el músculo o en el riñón la fructosa se transforma en **fructosa-6-fosfato** por acción de una hexoquinasa

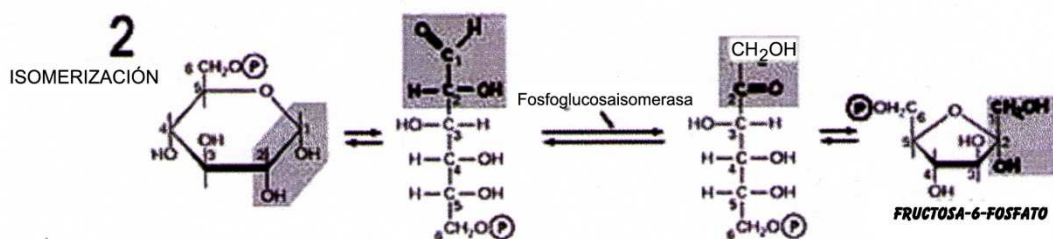
En el hígado la incorporación de la fructosa se produce a través de su escisión



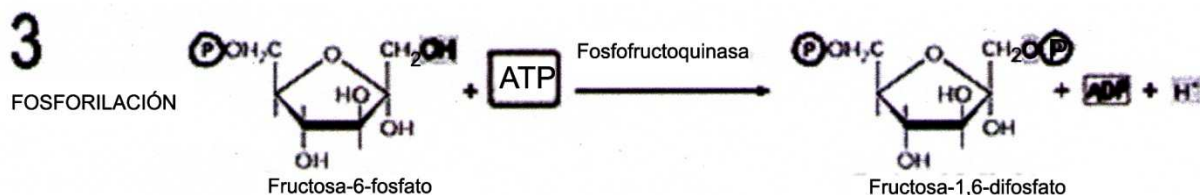
Es frecuente que se presente en los adultos una intolerancia al disacárido lactosa, por falta de elaboración del enzima lactasa (la ingestión de leche les produce diarreas y dolores abdominales por la acumulación de lactosa en el intestino). Los niños sin embargo producen suficiente cantidad de lactasa para hidrolizar un alimento básico y de bebé único como es la leche

Algunos niños pueden presentar retraso mental y alteraciones de la visión como consecuencia a la falta del enzima transferasa que intervienen en el metabolismo de la galactosa (**galactosemia**) (les falta el gen que codifica este enzima)

2.- Isomerización de la **glucosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato**, catalizada por el enzima **fosfoglucoisomerasa**



3 Fosforilación del hidroxilo del carbono 1 de la fructosa-6-fosfato para pasar a **fructosa-1-6-difosfato**. Actúa el enzima **fosfofructoquinasa** que es un **enzima alostérico o regulador**. El modulador positivo o estimulador es el AMP y el negativo o inhibidor ATP

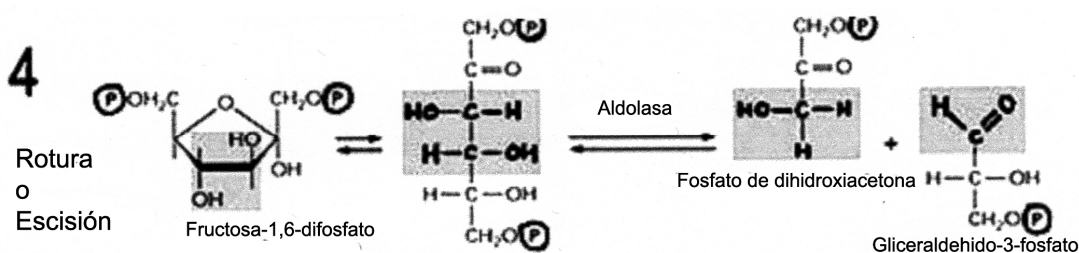


Hasta ahora se han invertido dos moléculas de ATP y no se ha recuperado energía.

La **fosfofructoquinasa** es una **enzima alostérica**, el **ATP** es un **efector alostérico** que la **inhibe**. La interacción alostérica entre ellos es el principal mecanismo regulador de la glucólisis. Si existe ATP en cantidades suficientes para otros fines de la célula, el ATP inhibe la actividad de la enzima y así cesa la producción de ATP y se conserva glucosa. Al agotar la célula la provisión de ATP, la enzima se desinhibe y se reanuda la degradación de la glucosa. Este es uno de los puntos principales del control de la producción de ATP.

4 **Rotura o escisión** de la fructosa-1-6-difosfato por acción de una aldolasa que da lugar a dos triosas fosforiladas:

- **Gliceraldehído-3-fosfato**
- **Dihidroxiacetona-fosfato**



5 Por acción de la fosfatotriosa isomerasa. La Dihidroxiacetona-fosfato se transforma en el **gliceraldehído-3-fosfato**

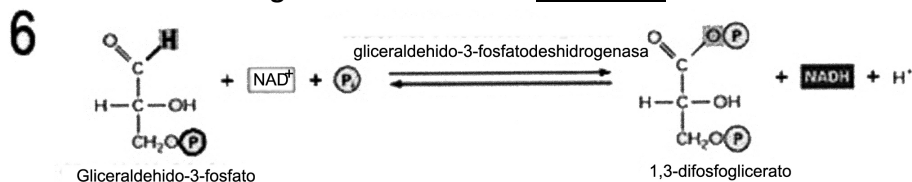
A partir de este momento al hacer un balance hay que **multiplicar por 2**

OC(=O)COP(=O)([O-])[O-]
 $\xrightleftharpoons{\text{triosafosfatoisomerasa}}$
O=C[C@H](O)COP(=O)([O-])[O-]

Fosfato de dihidroxiacetona

Gliceraldeido-3-fosfato

- Actúa el enzima gliceraldehído-3-fosfatodeshidrogenasa.
- En esta reacción se origina una molécula de **NADH + H⁺**



7

1,3-difosfoglicerato

3-fosfoglicerato

8

3-fosfoglicerato

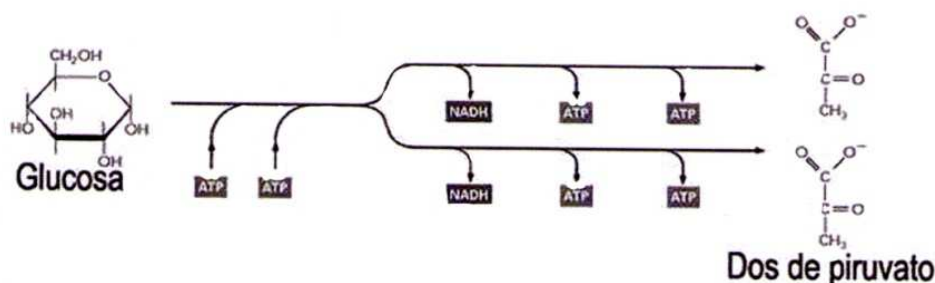
2-fosfoglicerato

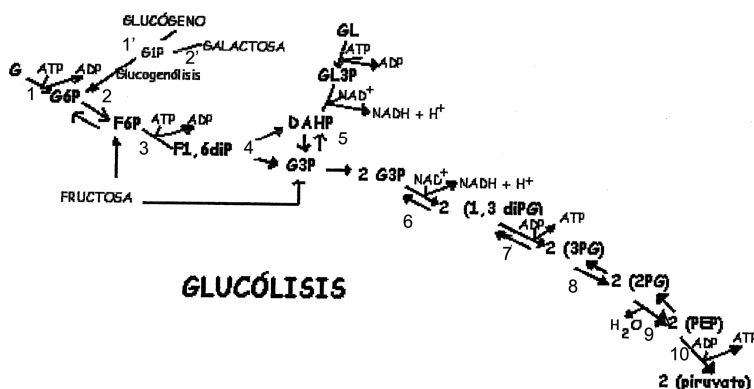
9

2-fosfoglicerato

Fosfoenolpiruvato

10 +





Regulación de la glucólisis o glicólisis

La glucólisis tiene tres pasos que son irreversibles:

El 1, el 3 y el 10

La principal función de la vía glucolítica es la de degradar la glucosa para la obtención de ATP. La velocidad de la glucólisis está regulada por las necesidades energéticas de la célula.

El paso de glucógeno a glucosa está regulado de forma compleja. La adrenalina segregada por la corteza suprarrenal en situaciones de emergencia desencadena la activación del AMPc, que activa la glucogenólisis para proporcionar glucosa a los músculos.

La fosfofructoquinasa que cataliza el paso 3, reacción que es irreversible es el enzima regulador más importante.

Se inhibe por altos niveles de ATP y se activa por altos niveles de AMP.

La **hexoquinasa (paso 1)** es inhibida por su producto de reacción, la glucosa-6- fosfato

La **piruvatoquinasa, es alostérico**

El piruvato y los $\text{NADH} + \text{H}^+$ generados en la glucólisis puede seguir una de las dos vías alternativas

- Fermentación (anaeróbica)
- Respiración mitocondrial (vía aeróbica)

FERMENTACIÓN

Es una oxidación incompleta. El producto final es un compuesto orgánico que contiene todavía energía

Se dice que es anoxidativa (lo más frecuente), cuando el aceptor final de protones y electrones es una molécula orgánica que procede del propio sustrato

Se dice que es oxidativa cuando el aceptor final es el oxígeno

Fermentaciones anoxidativas.-

Consideramos dos:

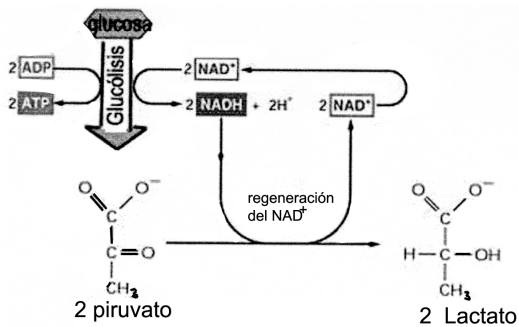
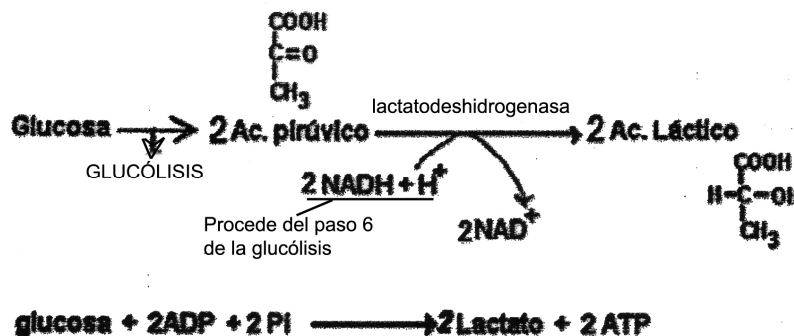
- **Fermentación Láctica u Homoláctica**
- **Fermentación alcohólica**

❖ Fermentación Láctica

La fermentación láctica la realizan bacterias del género Lactobacillus y Streptococcus y en las células de los organismos superiores cuando la cantidad de oxígeno disponible es limitado como ocurre en las células musculares durante la actividad intensa

El piruvato se reduce a lactato por la acción del NADH (procedente del paso 6 de la glucólisis) que se oxida dando NAD^+ , en una reacción catalizada por la lactatodeshidrogenasa.

El rendimiento energético es de dos moléculas de ATP



- Este tipo de fermentación es la base de la industria de los derivados lácteos (queso, yogur, Kéfir, cuajada, etc.).

Los microorganismos (**Lactobacillus**) que se desarrollan en la leche de forma controlada y el ácido láctico que producen, provocan la acidificación de la leche, lo que determina la precipitación de la caseína formándose un cuajo que se separa del suero, ambos productos son la materia prima para la obtención de los derivados lácteos

- También se produce fermentación láctica en los músculos estriados de los animales cuando no hay suficiente oxígeno.

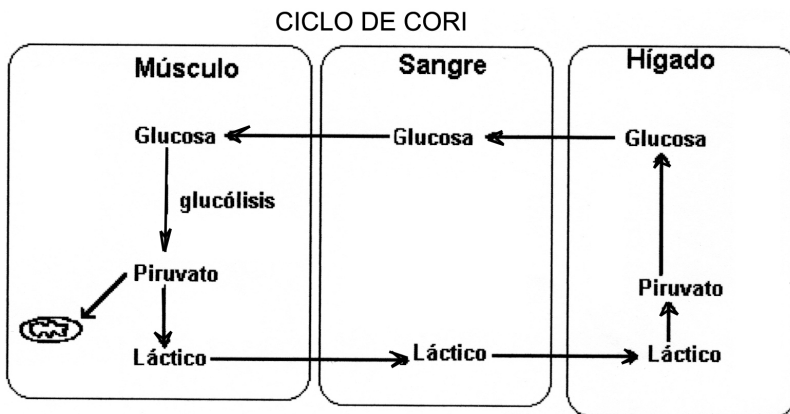
Cuando el organismo realiza un ejercicio para el que no se ha tenido un entrenamiento previo que le permita acomodar el ritmo respiratorio a la cantidad de glucosa que se oxida, al cabo de un cierto tiempo la cantidad de glucosa que se transforma a ácido pirúvico es superior a la cantidad de ácido pirúvico que se puede oxidar en el ciclo de Krebs.

Esto obliga al músculo a trabajar en condiciones anaerobias y utilizar el NADH producido en la glucólisis para reducir el ác. pirúvico a ác. Láctico.

La causa de la fatiga y el dolor muscular se debe a la acumulación de protones en el músculo y no a la acumulación de ác. láctico.

La mayor parte del láctico producido en el músculo se libera a la sangre y es

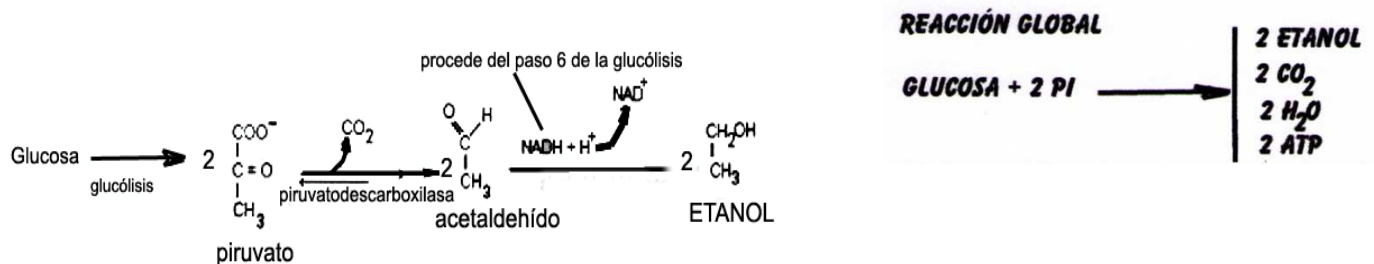
transportado al hígado, en donde se transforma en glucosa mediante la gluconeogénesis. Posteriormente la glucosa pasa a la sangre para poder ser reutilizada en los músculos. De esta forma el hígado y los músculos participan en un ciclo llamado ciclo de Cori, que permite reciclar el láctico que se produce en los músculos



❖ Fermentación alcohólica

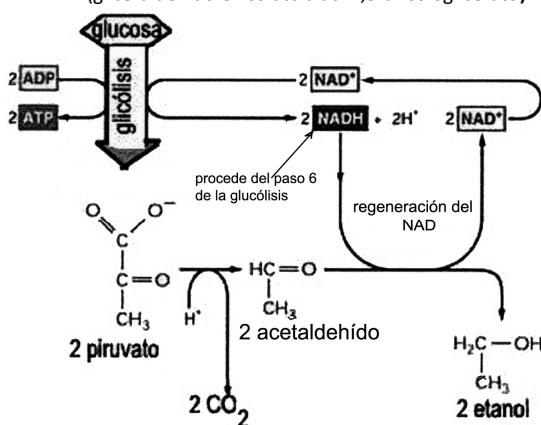
La realizan las levaduras del género *Sacharomyces* y ciertas bacterias

Consiste en la transformación de la glucosa en etanol y CO_2 obteniéndose en el proceso 2 ATP



El piruvato obtenido en la glucólisis se descarboxila para originar acetaldehído y CO_2

El acetaldehído se reduce a etanol, utilizando el $\text{NADH} + \text{H}^+$ procedente del paso 6 (gliceraldehído-3-fosfato a ác. 1,3-difosfoglicerato) de la glucólisis



Para la célula de la levadura el CO_2 y el etanol son productos de desecho

Las levaduras intervienen en la elaboración del vino, cerveza y pan

En la elaboración industrial de la cerveza y el vino, lo importante de la fermentación es el alcohol. En la fermentación del pan el producto esencial es el CO_2 (el alcohol se vaporiza durante la cocción)

Vía Aerobia: Respiración mitocondrial

En presencia de oxígeno, la etapa siguiente de la degradación de la glucosa es la respiración, es decir la oxidación escalonada del ácido pirúvico a dióxido de carbono y agua.

La respiración aeróbica se cumple en dos etapas: el ciclo de Krebs y el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa (estos dos últimos procesos transcurren acopladamente).

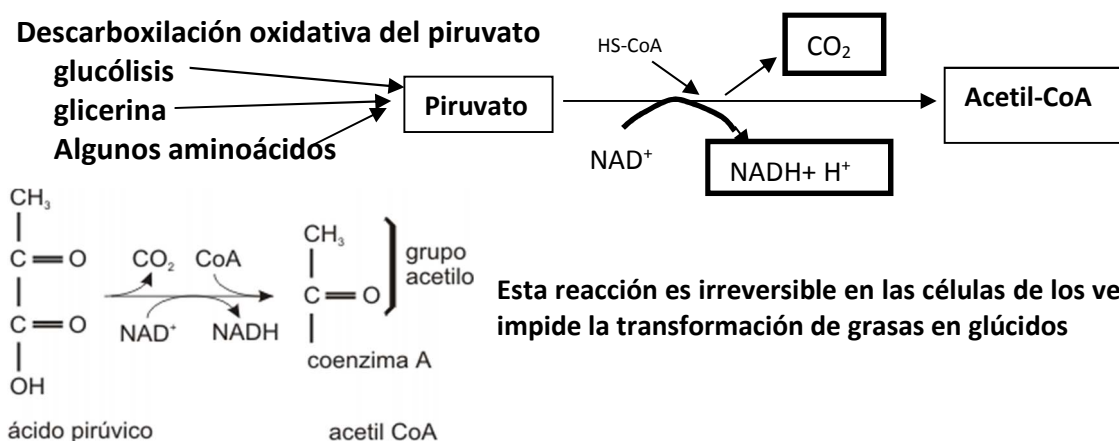
En las células eucariotas estas reacciones tienen lugar dentro de las mitocondrias; en las procariotas se llevan a cabo en estructuras respiratorias presentes en la membrana plasmática.

Tres etapas:

1. Obtención del acetil-CoA
2. Oxidación completa del acetil-CoA a $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, en la matriz mitocondrial por medio del Ciclo de Krebs
3. Transporte electrónico (cadena respiratoria) acoplado a la síntesis de ATP (fosforilación oxidativa) que llevan los electrones al oxígeno molecular

1.- Obtención de acetil-CoA a partir del piruvato

Descarboxilación oxidativa del piruvato



Recordamos que el acetil-CoA se puede obtener:

- ✚ A partir del ácido pirúvico procedente de:
 - Glucólisis
 - Glicerina de las grasas
- ✚ Metabolitos procedentes de la degradación de algunos aminoácidos
- ✚ β - oxidación de los ácidos grasos (veremos posteriormente)

2.-Ciclo de Krebs

Conocido también como ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarboxílicos,

Consiste en la oxidación total del ácido acético que se transforma en dos moléculas de CO_2 , y electrones de alta energía que se utilizan para formar $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2

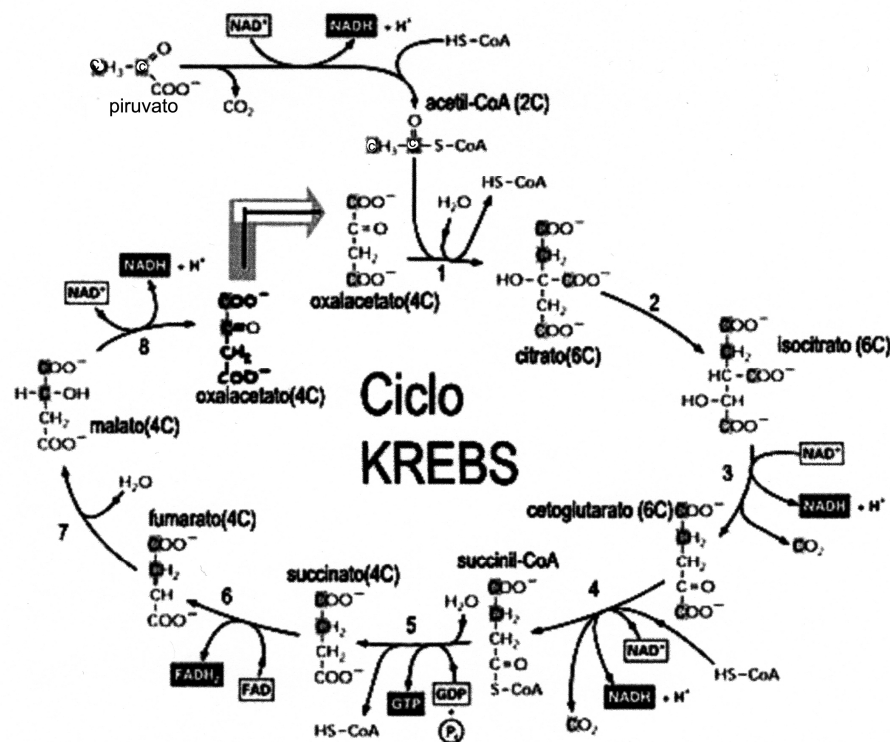
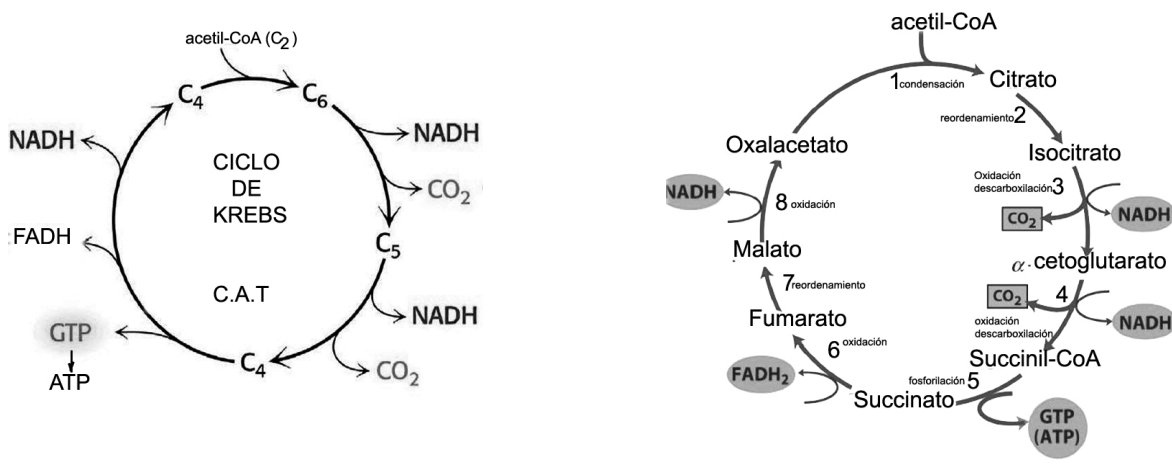
Es una vía común para la oxidación de glúcidos, ácidos grasos y algunos aminoácidos

Tiene lugar en la matriz mitocondrial

El ciclo de Krebs se considera el centro del metabolismo aeróbico. Es la ruta final de oxidación de glúcidos, lípidos y algunos aminoácidos.

Funciona también anabólicamente proporcionando intermediarios para la síntesis de diversas sustancias. Así, el oxalacetato y el glutarato se pueden utilizar para la síntesis de algunos aminoácidos. El succinil-CoA para la síntesis de porfirinas como la hemoglobina y citocromos, etc. Al funcionar tanto anabólicamente como catabólicamente se dice que es anfibólico

Los intermediarios del Ciclo de Krebs cuando son utilizados en procesos de biosíntesis deben ser repuestos. Así, el oxalacetato se puede formar por carboxilación de piruvato. Este tipo de reacciones reciben el nombre de anapleróticas o de relleno



ETAPAS:

- 1) **Condensación** del acetil-CoA con una molécula de cuatro carbonos, el ácido oxalacético para formar el ácido cítrico de seis carbonos (tricarboxílico). En éste proceso se libera el HS-CoA. El paso está catabolizado por un **enzima alostérico** la citratosintetasa que es inhibido por el ATP.
- 2) **Isomerización**. El ácido cítrico se convierte en su isómero el isocítrico actuando una Isomerasa
- 3) **Descarboxilación oxidativa**. El isocítrico pasa a cetoglutarico y un **NAD** pasa a **NADH⁺** (almacén de protones y electrones), actúa la isocitrato deshidrogenasa
- 4) **2ª Descarboxilación oxidativa**. En presencia de HS-CoA el cetoglutarico pasa a ser succinil-CoA, con acumulación de protones y electrones en el **NADH⁺**

- 5) El enlace rico en energía entre el succínico y el coenzima A se hidroliza y la energía liberada sirve para acoplar una reacción de fosforilación a nivel del sustrato que permite la síntesis de GTP a expensas de GDP + P_i. La energía del GTP puede ser cedida al ADP para dar lugar a una molécula de ATP. El succinil-CoA pasa a succínico
- 6) **Oxidación.** Transforma el succínico por creación de un doble enlace en fumárico, actúa una deshidrogenasa que utiliza como coenzima el FAD que al captar protones y electrones pasa a FADH₂
- 7) **Una hidratación** pasa el fumárico a málico. Actúa el enzima fumarasa
- 8) **Oxidación.** Por medio de la malatodeshidrogenasa que utiliza como coenzima el NAD que pasa a NADH⁺ + H⁺, dando lugar al oxalacético que cierra el ciclo

Balance del Ciclo de Krebs

Acetil Co-A → 2 CO₂
 → 3 NADH⁺ + H⁺
 → 1 FADH₂
 → 1 GTP transformable en ATP

3 NADH⁺ + H⁺ ----- 9 ATP

1 FADH₂ ----- 2ATP

1 GTP transformable en 1 ATP

—12 ATP—

Cadena respiratoria. Cadena transportadora de electrones. Fosforilación oxidativa

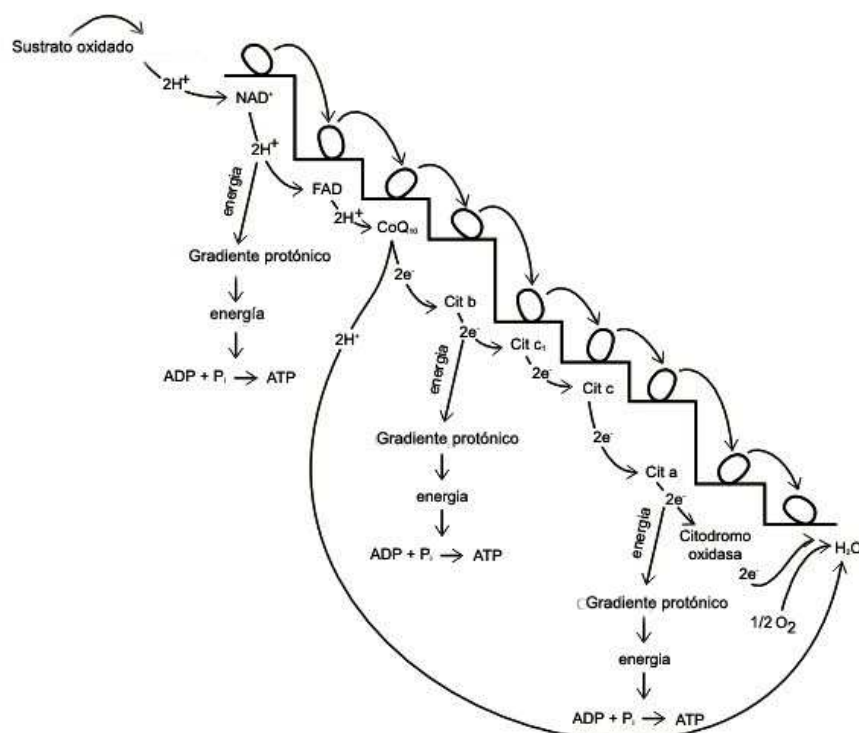
Se trata de estudiar cuál es el destino de los electrones y de los protones arrancados a los sustratos oxidados y que se han almacenado en un principio en el NADH + H⁺ y en el FADH₂.

Los electrones del NADH y del FADH₂ van a ser transferidos a través de una serie de transportadores, que se localizan en la membrana interna de las mitocondrias y que en conjunto reciben el nombre de cadena transportadora de electrones o cadena respiratoria.

La energía liberada durante el transporte de electrones se utiliza para trasladar protones (H⁺) desde el compartimento de la matriz hasta el espacio intermembrana.

Los protones fluyen a través del enzima ATP-sintetasa nuevamente a la matriz mitocondrial, de tal forma que cada 2H⁺, la ATP sintetasa produce un ATP a partir de ADP + P_i (la ATP sintetasa acopla la entrada de protones a la síntesis de ATP = fosforilación)

El aceptor final de los electrones es el oxígeno molecular que se transforma en moléculas de agua



Hipótesis quimiosmótica que explica el acoplamiento del transporte electrónico a la formación de ATP

Durante mucho tiempo se intentó explicar la naturaleza del enlace entre la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. En 1961, Mitchell propuso la **hipótesis quimiosmótica**, que es la que actualmente se acepta en general. Esta hipótesis ha sido apoyada por las evidencias experimentales encontradas en distintos laboratorios, lo que le valió a Mitchell el premio Nobel en 1978.

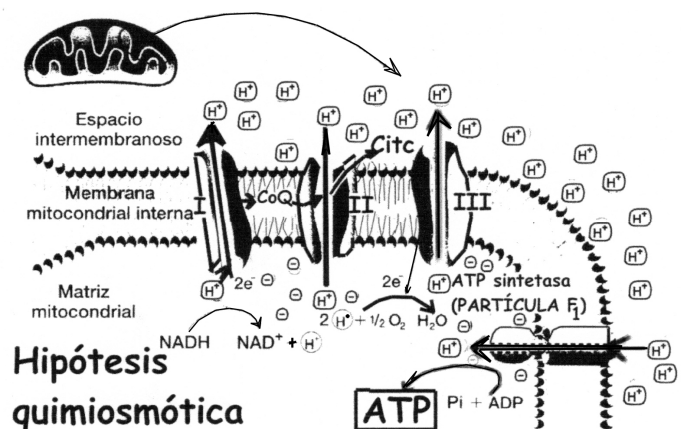
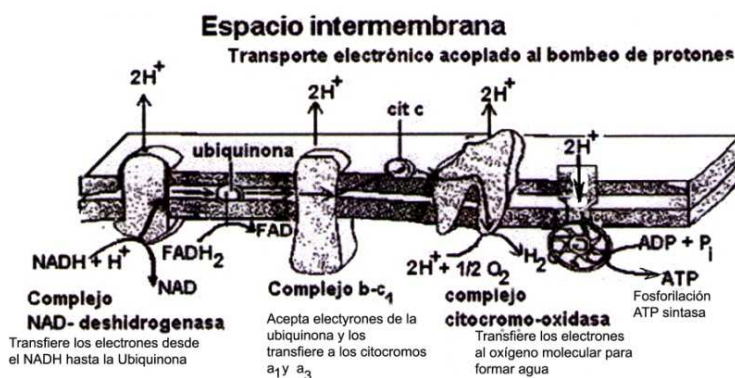
Propone que el transporte de electrones y la síntesis de ATP están acoplados por un gradiente protónico a través de la membrana mitocondrial.

Según este modelo, el transporte de electrones paso a paso, desde el NADH o el FADH₂ hasta el oxígeno a través de los transportadores de electrones, da por resultado el bombeo de protones a través de la membrana mitocondrial interna hacia el espacio intermembrana (entre las membranas mitocondriales interna y externa)

La diferencia en concentración de protones entre la matriz y el espacio intermembranoso representa energía potencial, resultado en parte de la diferencia de pH y en parte de la diferencia en la carga eléctrica de los lados de la membrana. Cuando los protones pueden fluir de regreso a la matriz, descendiendo por el gradiente protónico, se libera energía utilizable en la síntesis de ATP a partir de ADP y Pi.

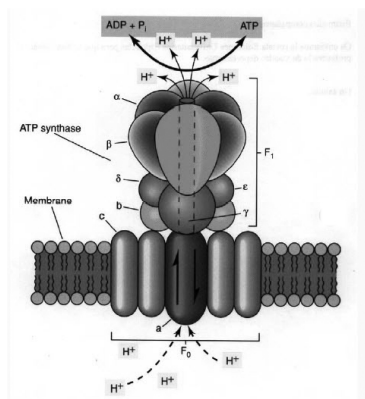
Los protones regresan a la matriz a través de conductos especiales situados en la membrana interna. Estos conductos están dados por un gran complejo enzimático, llamado ATP sintetasa.

- El complejo ATP sintetasa consta de dos proteínas: F₀ y F₁.
- Conforme los protones descienden a lo largo del gradiente de energía, dicha energía se utiliza para sintetizar ATP. **De esta manera, el gradiente protónico que existe a través de la membrana mitocondrial interna acopla la fosforilación con la oxidación**



- Complejo I y II: NAD deshidrogenasa.
El proceso comienza cuando un NADH cede dos electrones y un protón al FAD, el otro protón la capta del medio interno de la mitocondria con lo que el FAD pasa a FADH₂. Los dos protones pasan al espacio intermembrana mientras que los dos electrones van a retornar a la superficie interna (se acopla el transporte electrónico al bombeo de protones).
- Complejo III: Citocromos b-c1
Los electrones son cedidos a dos moléculas de ubiquinona (UQ) cada una de las cuales adquiere un protón originando una semiquinona (UQH). La semiquinona capta dos electrones más del citocromo b y con dos protones que toma del interior se la mitocondria da lugar a la forma QH₂ (hidroquinona). Cada QH₂ cede un electrón al citocromo c₁ y libera al exterior los protones. Los otros dos electrones son devueltos al citocromo b y se liberan los dos protones restantes al exterior (De esta forma se completan los seis)
- Complejo IV: Citocromo oxidasa Los dos electrones cedidos al citocromo c₁ pasan al citocromo c,

a y a_3 hasta alcanzar el oxígeno molecular, que de esta forma se reduce a agua.



Las partículas F_0 están incluidas en la membrana mitocondrial interna y la atraviesan desde afuera hacia adentro. Se presume que poseen un conducto o poro interior que permite el paso de los protones. Las partículas F_1 (que ya habíamos mencionado, al describir la estructura mitocondrial) son proteínas globulares grandes consistentes en nueve subunidades polipeptídicas unidas a las partículas F_0 en el lado de la membrana que linda con la matriz. Se comprobó que propulsa la síntesis de ATP a partir de ADP y P_i .

Balance energético		
En el citoplasma: Glucólisis →	2 ATP	2 ATP
De la glucólisis:	1 NADH → 3 ATP (x 2)	→ 6 ATP*
Ácido pirúvico → acetil CoA:	2 NADH → 6 ATP	→ 6 ATP
Ciclo de Krebs:	3 NADH → 9 ATP (x 2)	→ 18 ATP
	1 FADH ₂ → 2 ATP (x2)	→ 2 ATP
	1 GTP → ATP (x2)	→ 2 ATP
Rendimiento total de ATP → 36 a 38 ATP		

* en algunas células el costo energético de transportar los electrones desde el NADH formado en la glucólisis a través de la membrana mitocondrial interna deprime el rendimiento neto de estos 2 NADH a sólo 4 ATP

Catabolismo de ácidos grasos

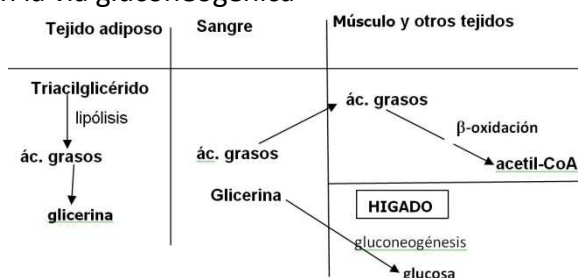
β- Oxidación de ácidos grasos

Introducción.-

Los ácidos grasos son oxidados para obtener energía en la mayor parte de los tejidos.

En los animales se almacenan en forma de triacilglicéridos en el tejido adiposo y se movilizan por la acción hidrolítica de las lipasas del tejido adiposo. Los ác. grasos pasan a la sangre y son transportados a los distintos tejidos para ser utilizados como fuente de energía.

La glicerina es transportada al hígado en donde se convierte en dihidroxiacetona fosfato y entra en la vía gluconeogénica



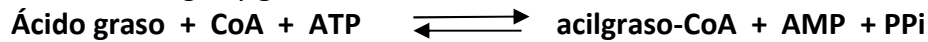
Los ácidos grasos son degradados a acetil-CoA mediante una ruta metabólica llamada β -Oxidación que tiene lugar en la MATRIZ MITOCONDRIAL.

Fases

1ª.- Activación del ácido graso

El ácido graso debe de ser activado para poder entrar en la mitocondria.

El ácido graso se activa al **combinarse con el HS - CoA** extramitocondrial con eliminación de una molécula de agua y **gasto de un ATP**



2ª.- Penetración del ácido graso activado en el interior de la mitocondria, para lo que es necesario que se una a una proteína llamada **carnitina**.

La acilcarnitina penetra gracias a una translocasa al interior de la matriz mitocondrial, mientras la carnitina regresa al citosol con la propia translocasa

3ª Oxidación

Tiene lugar en cuatro etapas

1ª). - Oxidación (1ª deshidrogenación). - genera FADH_2

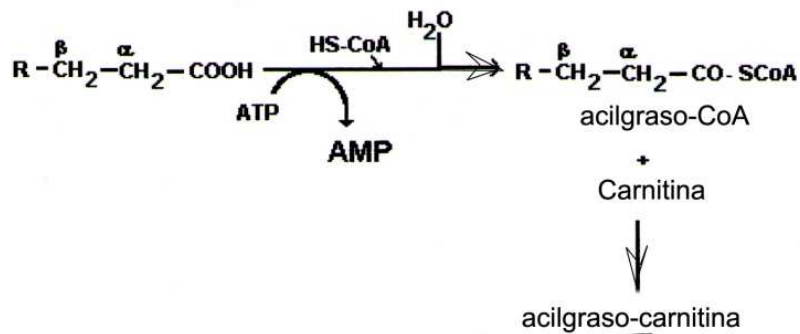
2ª). - Hidratación

3ª). – 2ª deshidrogenación. - genera NADH^+

4ª). - **Ruptura o tiólisis** que separa un fragmento de acetil-CoA del resto de la cadena, que queda de este modo con $n-2$ átomos de carbono

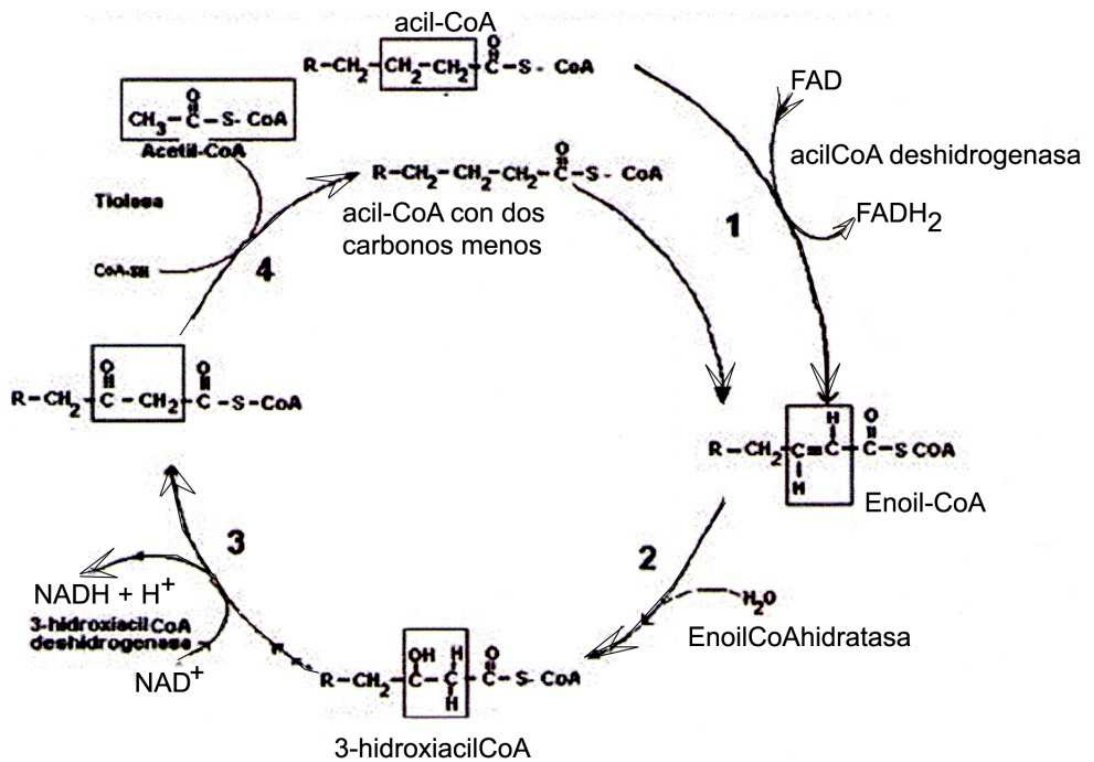
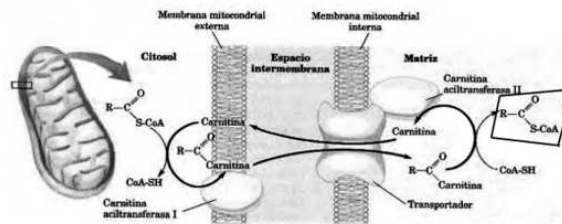
Nuevos ciclos oxidativos se desarrollan hasta que **toda la cadena de ácido graso se ha convertido en acetil – CoA**

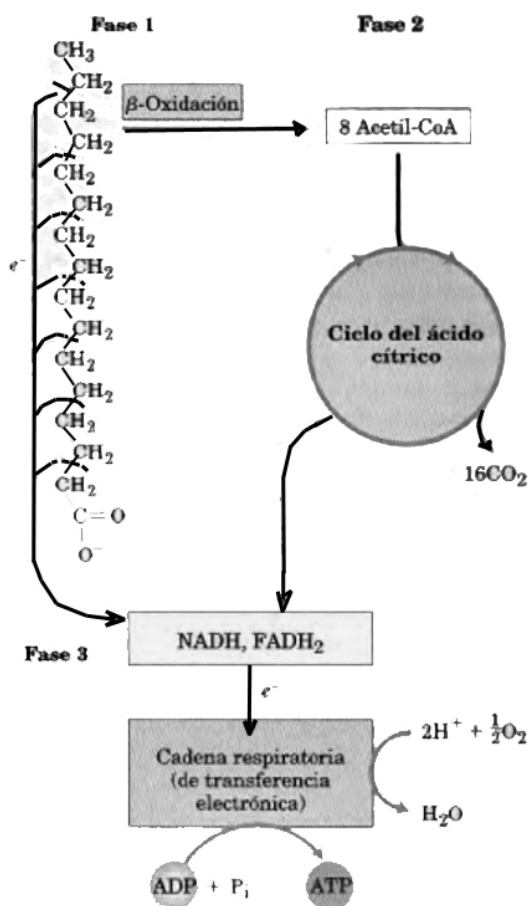
Activación de los ácidos grasos y penetración en la mitocondria



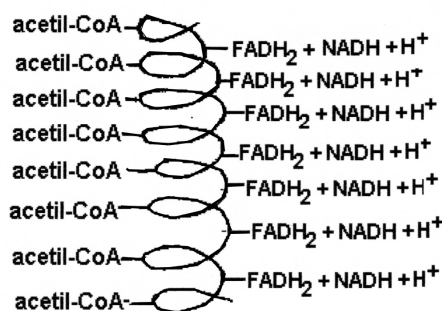
atraviesa la membrana mitocondrial y pasa al interior de la matriz mitocondrial

Ya en el interior de la mitocondria se produce la transferencia del acil-graso desde la carnitina al CoA mitocondrial. La carnitina queda libre





Balance de la β – oxidación del ácido palmítico



$$\begin{aligned}
 7 \text{ FADH}_2 &\rightarrow 7 \times 2\text{ATP}.. 14 \text{ ATP} \\
 7 \text{ NADH} + \text{H}^+ &\rightarrow 7 \times 3\text{ATP}.. 21 \text{ ATP} \\
 8 \text{ acetil-CoA} &\rightarrow 8 \times 12\text{ATP}.. 96\text{ATP} \\
 &\hline
 &131 \text{ ATP}
 \end{aligned}$$

131 ATP - 2 ATP gastados en la activación hacen un total de:

129 ATP

La oxidación de los ácidos grasos insaturados se realiza también por β -oxidación pero se requieren unas reacciones adicionales que afectan a sus dobles enlaces. La oxidación de ácidos grasos con número impar de átomos de carbono produce en la última vuelta de la β -oxidación, propionil-CoA y acetil-CoA, en vez de dos moléculas de acetil-CoA. El propionil-CoA entra en el ciclo de Krebs después de convertirse en succinil-CoA.

Los peroxisomas de las células animales y de las vegetales también realizan la β -oxidación de forma similar a como lo hace la mitocondria, excepto en el primer paso en el que los peroxisomas utilizan O_2 como aceptor de los

electrones y forman H_2O_2 . El H_2O_2 debe ser rápidamente transformado en H_2O y O_2 por medio de las **catalasas**.

Recuerden que en las mitocondrias los electrones son utilizados en la cadena respiratoria para la obtención de ATP.

Los peroxisomas vegetales utilizan el acetil-CoA que se produce en la β -oxidación, para procesos de biosíntesis.

Cuerpos cetónicos.-

El acetil-CoA formado en la β -oxidación entra en el ciclo de Krebs si la degradación de las grasas y de los glúcidos está adecuadamente equilibradas, pero si predomina la degradación de las grasas en el hígado, el acetil-CoA puede convertirse en acetoacetato, acetona y hidroxibutirato (cuerpos cetónicos), mediante un proceso conocido como **cetogénesis**.

Los cuerpos cetónicos, a diferencia del acetil-CoA, pueden atravesar las membranas celulares y por lo tanto ser exportados a otros tejidos para ser utilizados como combustibles metabólicos sobre todo en caso de ayuno.

En condiciones normales la producción hepática de cuerpos cetónicos es mínima, por lo que su concentración en sangre es muy baja. Sin embargo en condiciones de ayuno, cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos, el hígado elabora cuerpos cetónicos, y debido a que el oxalacetato se va a utilizar para elaborar glucosa (gluconeogénesis) no va a estar disponible en el ciclo de Krebs, por lo que el acetil-CoA procedente de la β -oxidación no puede entrar en el ciclo de Krebs y se desvía hacia la formación de cuerpos cetónicos.

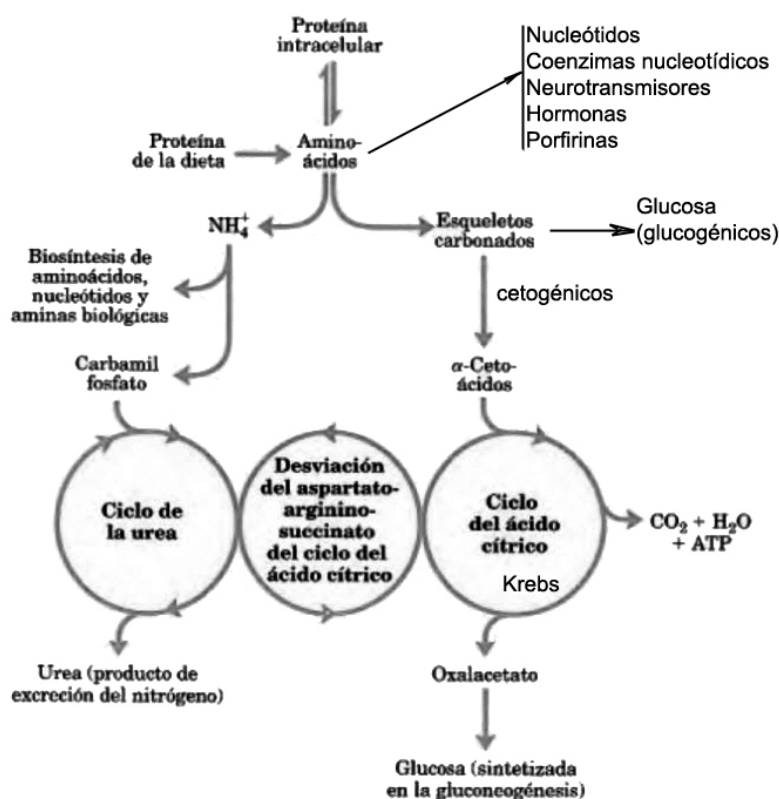
Catabolismo de aminoácidos

La cantidad de energía metabólica formada a partir de los aminoácidos ya sean procedentes de la dieta o procedentes de los tejidos es variable según la especie de que se trate y del momento metabólico del organismo

Para nuestra especie indicamos tres situaciones:

- ❖ Recambio proteico de las proteínas celulares
- ❖ Dieta rica en proteínas. Los aminoácidos ingeridos superan las necesidades de las células para la síntesis proteica.
- ❖ Falta de glúcidos (inanición o en la diabetes)

Los aminoácidos no son carburantes metabólicos típicos. Su principal misión es participar como sillares en la síntesis de proteínas o como precursores de otras moléculas de gran interés biológico como hormonas, neurotransmisores, coenzimas, nucleótidos, porfirinas, etc.



La degradación se realiza en dos etapas sucesivas:

- **Separación de los grupos α- amino, a fin de excretar el exceso de nitrógeno (Urea)**
 - ▶ Transaminación
 - ▶ Desaminación oxidativa
- **Degradación de la cadena carbonada:**
 - ▶ Utilizando el ciclo de Krebs hasta CO₂
 - ▶ Los aminoácidos cetogénicos pueden transformarse en acetil-CoA
 - ▶ Los aminoácidos glucogénicos pueden transformarse en glucosa

Degradación de aminoácidos.-

Los aminoácidos no son carburantes metabólicos típicos. Su principal misión es participar como sillares en la síntesis de proteínas o como precursores de otras moléculas de gran interés biológico como hormonas, neurotransmisores, coenzimas, nucleótidos, porfirinas, etc.

Sin embargo cuando se ingieren en exceso, no pueden ser almacenados para su posterior uso ni excretados

En casos de ayuno pueden ser utilizados como compuestos energéticos (Una ruina). La degradación se realiza en dos etapas sucesivas:

- **Separación de los grupos α- amino**, a fin de excretar el exceso de nitrógeno (Urea)
 - ▶ **Transaminación**
 - ▶ **Desaminación oxidativa**
- **Degradación de la cadena carbonada:**
 - ▶ **Utilizando el ciclo de Krebs hasta CO₂**
 - ▶ **Los aminoácidos cetogénicos pueden transformarse en acetil-CoA**
 - ▶ **Los aminoácidos glucogénicos pueden transformarse en glucosa**

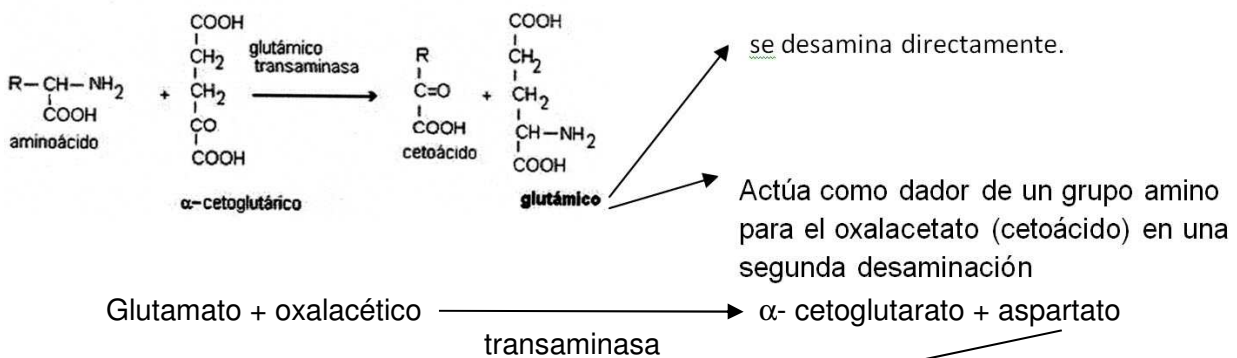
Separación de los grupos α- amino

Transaminación.-

El hígado es el principal lugar de degradación de aminoácidos, por ello las transaminasas son abundantes en la mitocondria y el citosol de los hepatocitos.

Cuando se produce una lesión en el hígado estos enzimas intracelulares se liberan a la sangre. Muchos aminoácidos transfieren su grupo amino a un α-cetoácido generalmente el α-cetoglutarato, que se transforma en glutamato.

De esta forma los grupos α-amino de distintos aminoácidos se recogen en uno sólo: **el glutamato**



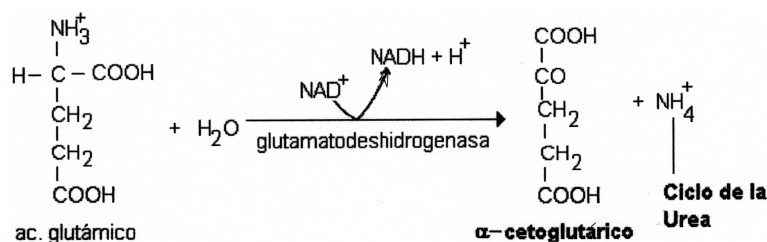
El aspartato es uno de los dadores del grupo amino para la formación de urea

Desaminación oxidativa.-

Se produce en hígado y riñones.

El glutamato puede experimentar una rápida desaminación oxidativa que separa de este modo los grupos α-amino recogidos por transaminación de aminoácidos, reciclando el α-cetoglutarato para que pueda ser utilizado nuevamente en las reacciones de transaminación

La glutamicodeshidrogenasa es un enzima alostérico. El GTP y el ATP son inhibidores, mientras que el GDP y el ADP son activadores (la escasez de energía activa la degradación de aminoácidos).



El amoníaco procedente del catabolismo de los aminoácidos y de las bases nitrogenadas pirimidínicas es una sustancia altamente tóxica para las células.

- Los animales **amnotélicos** (larvas de anfibios, peces de agua dulce y la

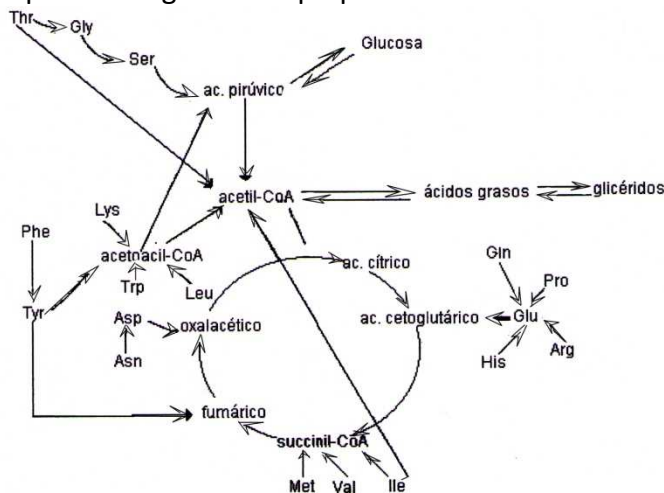
mayoría de los invertebrados marinos) eliminan el amoníaco directamente.

- Los animales **uricotelicos** (insectos, aves, reptiles) excretan ácido úrico.
- Los animales **ureotelicos** (anfibios adultos, peces de agua salada, mamíferos) transforman el amoníaco en urea gastando energía en el proceso.
- El ácido úrico es un producto residual del catabolismo de las purinas procedentes de la degradación de ácidos nucleicos

Oxidación de la cadena carbonada.-

Cada aminoácido como consecuencia de la transaminación da lugar a restos cetoácidos distintos.

Cada cetoácido sigue su proceso degradativo de forma independiente mediante veinte rutas que convergen en un pequeño número de metabolitos



Ureogénesis. Ciclo de la Urea

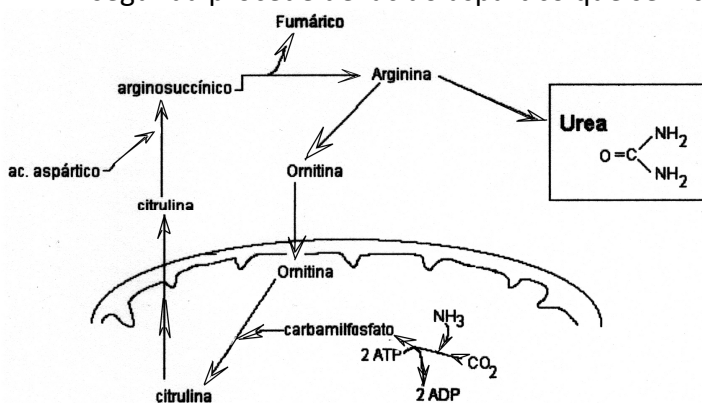
Tiene lugar en el hígado

Es un proceso que consume energía.

Una parte se desarrolla en el citosol y la otra en la mitocondria

Para formar la urea (Diamida del ác. carbónico) intervienen dos grupos amina.

La primera procede de la desaminación oxidativa del ácido glutámico (**matriz mitocondrial**) La segunda procede del ácido aspártico que se incorpora el ciclo desde el **citosol**



Etapas:

1. El NH_4^+ formado por desaminación del ácido glutámico, en la matriz mitocondrial se une al CO_2 dando lugar al carbamilsulfato (ésta reacción consume ATP)
2. El carbamilsulfato reacciona con la **ornitina** procedente del citosol y forma en la matriz mitocondrial **citrulina**
3. La citrulina pasa al citosol en donde se condensa con el **ác. aspártico** que aporta el **segundo grupo amina** y con gasto de ATP se forma el **ác. Argininosuccínico**
4. El ácido argininosuccínico se rompe en el citosol en **fumárico** que queda libre y **arginina**

5. La hidrólisis de la arginina produce **urea y se regenera la ornitina**

6. La ornitina pasa a la matriz mitocondrial y se reinicia el ciclo

La urea difunde a la sangre y es transportada al riñón en donde es excretada en forma de orina.

Catabolismo de ácidos nucleicos

- Las pentosas se incorporan al metabolismo de los glúcidos
- El fosfato es eliminado por la orina
- Las bases púricas se degradan a ácido úrico
- Las bases pirimidínicas se degradan a urea

Vía de las pentosas fosfato

La ruta de la pentosa fosfato es una ruta metabólica, en la cual se sintetizan

- ✚ pentosas (monosacáridos de 5 carbonos)

- ✚ poder reductor en forma de NADPH.

La ruta se lleva a cabo en el citosol y puede dividirse en dos fases,

- ❖ la fase oxidativa, en que se genera NADPH,
- ❖ la fase no oxidativa en que se sintetizan pentosas-fosfato y otros monosacáridos-fosfato. Está conectada a la glucólisis y la gluconeogénesis

Predominan una reacciones sobre otras dependiendo de las necesidades de NADPH o de ribosa-5-fosfato de la célula

