

# CICLO DE KREBS Y CADENA TRANSPORTADORA DE ELECTRONES

Cuando hay oxígeno disponible, el piruvato generado por la glucólisis no se desperdicia convirtiéndose en lactato: ingresa a la mitocondria para ser oxidado por completo. Esta oxidación aeróbica ocurre en dos etapas estrechamente ligadas: el ciclo de Krebs, que extrae electrones de alta energía de los nutrientes, y la cadena transportadora de electrones, que utiliza esos electrones para sintetizar la gran mayoría del ATP celular (Lehninger et al., 2021).

## Dato clave

De los aproximadamente 36-38 ATP que puede producir la oxidación completa de una molécula de glucosa, más del 90% se genera en la cadena transportadora de electrones mediante fosforilación oxidativa. El ciclo de Krebs por sí solo apenas produce 1 ATP (en forma de GTP) por vuelta; su verdadero valor está en los electrones que entrega a la cadena respiratoria (Murray et al., 2021).

## El ciclo de Krebs (ciclo del ácido cítrico)

Antes de entrar al ciclo, el piruvato se convierte en acetil-CoA mediante el complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDH), liberando  $\text{CO}_2$  y generando NADH —el mismo paso limitante estudiado en la Unidad 1—. El acetil-CoA se condensa con el oxalacetato para formar citrato, dando inicio a un ciclo de ocho reacciones que ocurre en la matriz mitocondrial (Lehninger et al., 2021):

- **Citrato sintasa:** condensa acetil-CoA y oxalacetato para formar citrato; es la enzima reguladora que marca el inicio del ciclo e indicador de la capacidad oxidativa muscular.

- **Isocitrato deshidrogenasa:** oxida el isocitrato liberando  $\text{CO}_2$  y NADH; es el principal punto de control del ciclo, activada por  $\text{Ca}^{2+}$  y ADP.
- **Alfa-cetoglutarato deshidrogenasa:** genera un segundo NADH y libera otra molécula de  $\text{CO}_2$ .
- **Succinil-CoA sintetasa:** produce directamente 1 GTP (equivalente a 1 ATP) por fosforilación a nivel de sustrato.
- **Succinato deshidrogenasa:** única enzima del ciclo integrada en la membrana mitocondrial interna (forma parte también del Complejo II de la cadena respiratoria); genera  $\text{FADH}_2$ .
- **Malato deshidrogenasa:** regenera el oxalacetato, cerrando el ciclo, y produce un último NADH.

Por cada vuelta completa del ciclo (es decir, por cada molécula de acetil-CoA que ingresa), se producen **3 NADH, 1  $\text{FADH}_2$ , 1 GTP y 2  $\text{CO}_2$** . Como cada glucosa genera dos moléculas de acetil-CoA, una vuelta completa del metabolismo aeróbico de la glucosa implica dos giros del ciclo de Krebs (Powers & Howley, 2017).

### **Cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa**

Los electrones transportados por el NADH y el  $\text{FADH}_2$  se entregan a una serie de complejos proteicos embebidos en la membrana mitocondrial interna, conocidos colectivamente como la cadena transportadora de electrones (CTE). A medida que los electrones pasan de un complejo a otro, liberan energía que se utiliza para bombear protones ( $\text{H}^+$ ) desde la matriz hacia el espacio intermembrana, generando un gradiente electroquímico (Guyton & Hall, 2021):

- **Complejo I (NADH deshidrogenasa):** recibe electrones del NADH y bombea protones.
- **Complejo II (succinato deshidrogenasa):** recibe electrones del  $\text{FADH}_2$ ; no bombea protones, por lo que el  $\text{FADH}_2$  rinde menos ATP que el NADH.
- **Coenzima Q (ubiquinona):** transportador móvil que recibe electrones de los Complejos I y II y los entrega al Complejo III.
- **Complejo III (citocromo bc1):** bombea protones adicionales.
- **Citocromo c:** transportador móvil que lleva los electrones del Complejo III al IV.

- **Complejo IV (citocromo c oxidasa):** transfiere los electrones al aceptor final, el oxígeno molecular, formando agua; bombea protones adicionales.

El gradiente de protones generado constituye una forma de energía potencial que la **ATP sintasa** utiliza para fosforilar ADP a ATP, un mecanismo descrito por Peter Mitchell como **teoría quimiosmótica** (Premio Nobel de Química 1978). Cada NADH que cede sus electrones al Complejo I genera aproximadamente **2.5 ATP**, mientras que cada FADH<sub>2</sub>, que entra por el Complejo II, genera aproximadamente **1.5 ATP** (Lehninger et al., 2021).

Rendimiento energético total de la oxidación completa de la glucosa

Sumando la glucólisis, la conversión de piruvato a acetil-CoA, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, la oxidación completa de una molécula de glucosa produce entre 30 y 32 ATP en las condiciones reales de la célula (el valor clásico de 36-38 ATP corresponde a condiciones ideales de laboratorio, sin considerar el costo energético de transportar el NADH citosólico hacia la mitocondria) (Lehninger et al., 2021; Murray et al., 2021).

**Tabla.** Balance energético de la oxidación completa de una molécula de glucosa.

| Etapa                       | NADH | FADH <sub>2</sub> | ATP directo | ATP vía CTE (aprox.) |
|-----------------------------|------|-------------------|-------------|----------------------|
| Glucólisis                  | 2    | 0                 | 2           | 3-5                  |
| Piruvato → Acetil-CoA (x2)  | 2    | 0                 | 0           | 5                    |
| Ciclo de Krebs (x2 vueltas) | 6    | 2                 | 2 (GTP)     | 18                   |
| Total aproximado            | 10   | 2                 | 4           | 26-28                |

**Nota.** Balance energético de la oxidación completa de una molécula de glucosa. Adaptado de Lehninger et al. (2021).

### **Aplicación deportiva — Biogénesis mitocondrial**

El entrenamiento aeróbico sistemático incrementa el número y el tamaño de las mitocondrias musculares (biogénesis mitocondrial), mediada por el coactivador transcripcional PGC-1 $\alpha$ . Esta adaptación aumenta la capacidad total de la célula para producir ATP por vía oxidativa, permitiendo sostener mayores intensidades relativas de ejercicio sin depender excesivamente de la glucólisis anaeróbica (McArdle et al., 2022).

### **Ejemplo Integrador: el estado estable aeróbico en el maratón**

Durante un maratón corrido a un ritmo submáximo y sostenido, el organismo alcanza un “estado estable” en el que la producción de ATP por vía oxidativa iguala exactamente la demanda energética del músculo: el piruvato generado por la glucólisis ingresa de forma constante al ciclo de Krebs, el NADH y el FADH<sub>2</sub> se reoxidan continuamente en la cadena de transporte de electrones, y apenas se acumula lactato significativo. Este equilibrio solo es posible gracias a la elevada densidad mitocondrial y capilar que desarrolla un corredor de fondo entrenado (Powers & Howley, 2017).