

Tema 30.- Ciclo del ácido cítrico. Reacciones, rendimiento energético y regulación. Reacciones anapleróticas. Ciclo del ácido glioxílico.

Mathews & van Holde.- cap. 14, págs. 533 y siguientes y 545 y sgtes..

CICLO DEL ACIDO CITRICO

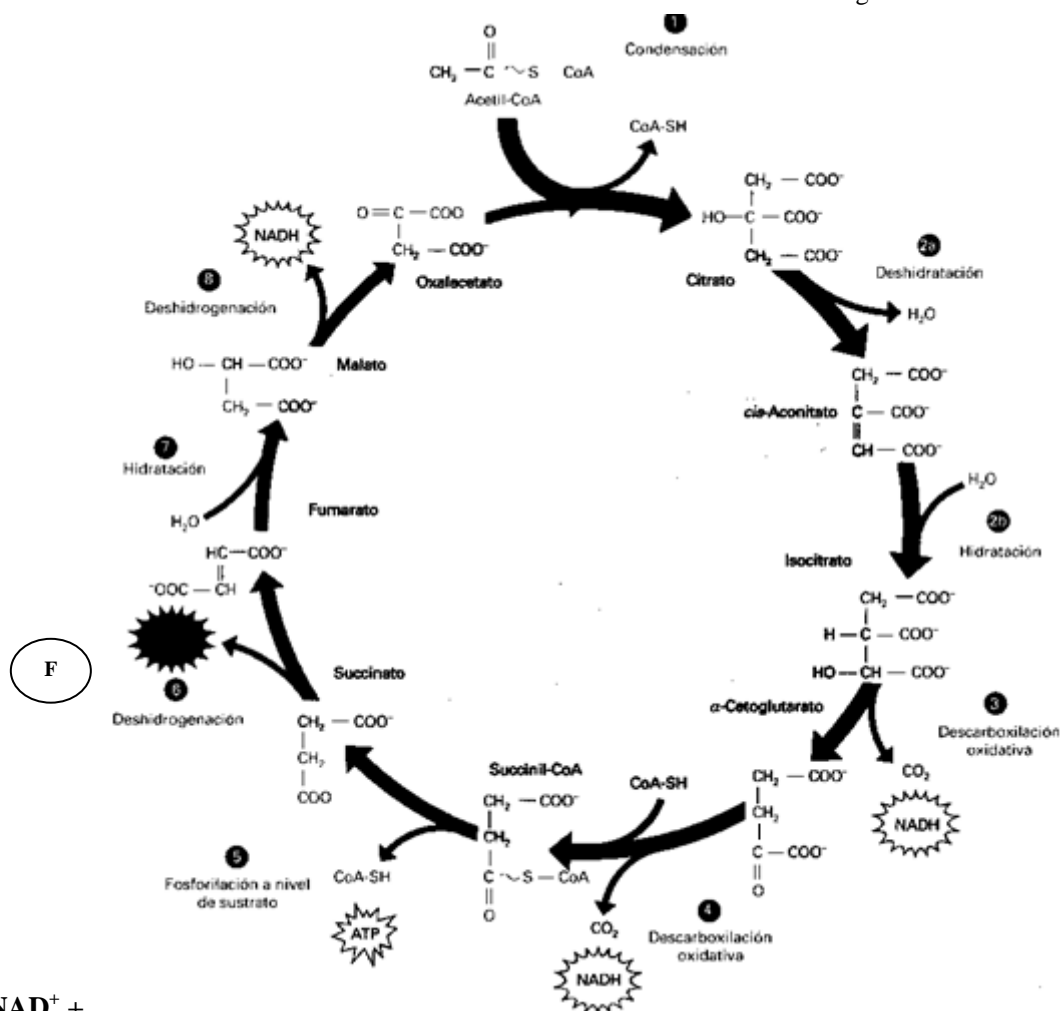
Es una ruta metabólica cíclica, de ocho reacciones enzimáticas, en la que se oxidan fragmentos de 2C (acetilo) hasta CO₂ y H₂O con un alto rendimiento energético; por esta razón, a esta ruta se le denomina turbina metabólica. Se produce totalmente en el interior mitocondrial. En 1937, Sir Hans Krebs en su lab. de Oxford enunció la existencia de este ciclo metabólico que lleva su nombre.

Reacciones:

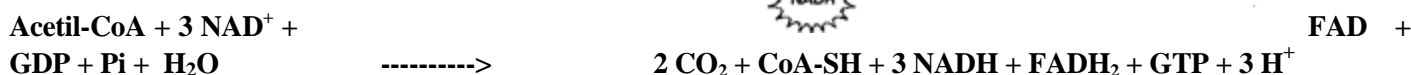
- 1.- El oxalacetato se condensa con el acetil-CoA para formar citrato.
- 2a y 2b.- El citrato se isomeriza a isocitrato en dos fases (+H₂O, -H₂O).
- 3.- El isocitrato se descarboxila y se oxida hasta α-cetoglutarato.
- 4.- El α-cetoglutarato se descarboxila y se oxida a succinil-CoA.
- 5.- El succinil-CoA genera un enlace -P de alta energía (GTP).
(fosforilación a nivel de sustrato)
- 6.- El succinato se oxida a fumarato (trans).
- 7.- La adición de H₂O produce malato.
- 8.- El malato se oxida a oxalacetato

Enzimas

- Citrato sintasa
- Aconitasa *** (Inh.. F-acetato)
- Isocitratodeshidrogenasa
- α-cetoglutarato deshidrogenasa
- Succinil-CoA sintasa
- Succinato deshidrogenasa-FADH₂
- Fumarasa
- Malato deshidrogenasa



Estequiometría:



BALANCE ENERGÉTICO: La energía de las oxidaciones del ciclo se conserva con eficiencia en coenzimas reducidas y 1 GTP. Cada vuelta del ciclo, según la ecuación estequiométrica:

1 NADH en la mitocondria produce	3 ATP	x 3 en el ciclo =	9 ATP
1 FADH ₂ en la "	2 ATP	x 1 en el ciclo =	2 ATP
1 GTP es análogo a	1 ATP	x 1 en el ciclo =	1 ATP
TOTAL por cada vuelta del ciclo			12 ATP

Balance energético de la oxidación de una molécula de glucosa a CO₂ y H₂O. (Degradación en condiciones aerobias)

glicolisis + descarboxilación oxidativa del piruvato + ciclo de Krebs:



GLICOLISIS - Glucosa ---> 2 piruvato	2 ATP	2 NADH	
DESCAR. OX. PIR - 2 piruvato ---> 2 acetil-CoA+2CO ₂		2 NADH	
CICLO de KREBS - 2 acetil-CoA ---> 4 CO ₂	<u>2 GTP</u>	<u>6 NADH</u>	<u>2FADH₂</u>
- 1 NADH en la mitocondria produce 3 ATP		30 ATP	
- 1 FADH ₂ en la " " " 2 ATP			4 ATP
<hr/>			
En resumen, producción máxima de ATP:.	4 ATP +	30 ATP +	4 ATP = 38 ATP



REGULACIÓN DEL CICLO DEL ÁCIDO TRICARBOXÍLICO

- Son tres las enzimas del ciclo que sustentan la regulación de la velocidad del mismo:

1 - Citrato sintasa: ésta como primera enzima de la ruta es un punto importante de control. Soporta retroinhibición por succinil-CoA y NADH

2 - Isocitrato deshidrogenasa (alostérica): estimulada por baja carga energética celular, ADP.

3 - α-cetoglutarato deshidrogenasa (alostérica): complejo enzimático de estructura y mecanismo análogos a los de la piruvato deshidrogenasa y actúa con idénticas coenzimas. Inhibe el NADH.

El flujo de metabolitos a través del ciclo del ácido cítrico puede estar limitado por la disponibilidad de sustratos:

- oxalacetato y acetil-CoA
- por niveles bajos de NAD⁺, que entretienen los tres pasos oxidativos en los que interviene como cofactor.

- La velocidad de oxidación de fragmentos dicarbonados (acetil-CoA) por el ciclo también se reduce cuando la célula tiene una alta carga energética, es decir alta concentración de ATP, y cuando hay baja concentración o ausencia de O₂.

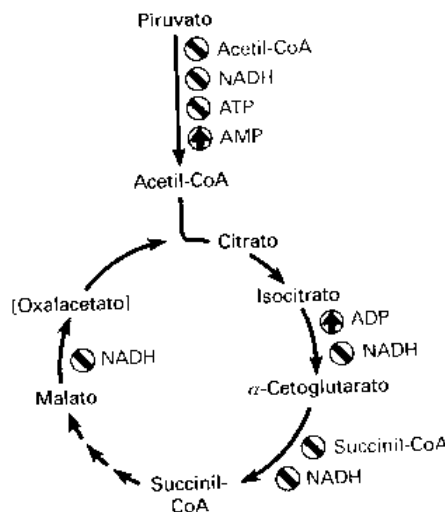


FIGURA 14.16

Principales factores reguladores que controlan la piruvato deshidrogenasa y el ciclo del ácido cítrico. Los corchetes rojos indican la dependencia de la concentración. El NADH puede inhibir mediante interacciones alostéricas, pero la aparente inhibición por el NADH puede ser también un reflejo de una disponibilidad del NAD⁺ reducido.

OTRAS FUNCIONES DEL CICLO DEL ACIDO CITRICO

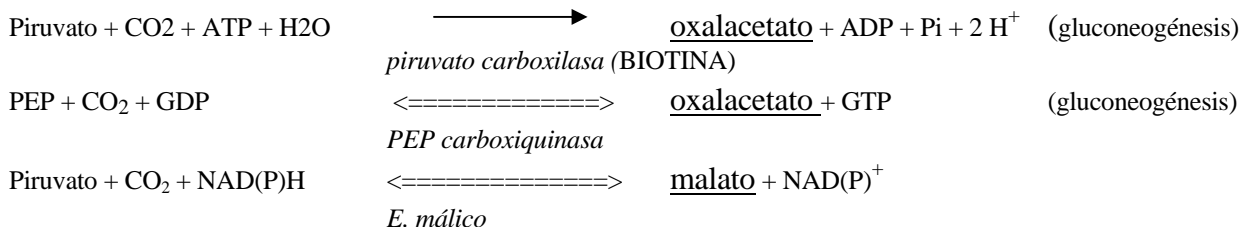
El ciclo es una fuente de precursores biosintéticos. Sus metabolitos son importantes intermediarios biosintéticos de otros muchos componentes celulares: lípidos, glúcidos, AA y Bases nitrogenadas.

Citrato	----->	Ac. grasos y esteroides.
α-cetoglutarato	----> GLU ---->	Aminoácidos (GLU, GLN, PRO, ARG) y bases púricas
Succinil-CoA	----->	Porfirinas y grupos hemo.
Oxalacetato	----> PEP ---->	glucosa y Aminoácidos (SER, GLY, CYS, PHE, TYR, TRP)
Oxalacetato	----->	Aminoácidos (ASP, ASN)

REACCIONES ANAPLEROTICAS

Los intermediarios del ciclo del ácido cítrico deben ser repuestos, cuando alguno de ellos haya sido utilizado para la biosíntesis de otros compuestos, y así el ciclo podrá continuar. De ello se encargan las **reacciones anapleróticas**, que reponen los intermediarios del ciclo del ácido cítrico mediante las siguientes reacciones.

Debido a que, tanto las reacciones que retiran metabolitos del ciclo, como las anapleróticas se encuentran en equilibrio dinámico, la concentración de los intermediarios del ciclo permanecerá constante y este parámetro no debe afectar a la velocidad del ciclo.



Reacciones de transaminación: aminoácido 1 + α-oxoácido 2 ----> α-oxoácido 1 + aminoácido 2



CICLO DEL ACIDO GLIOXÍLICO (variante anabólica del C.A.T.)

Este ciclo convierte fragmentos de dos carbonos (acetil-CoA) en hidratos de carbono. Es una variación del ciclo del ácido cítrico que tiene lugar en plantas (*glioxisomas*) y en microorganismos. Mediante su funcionamiento estos organismos pueden convertir los fragmento dicarbonados del acetil-CoA en intermediarios de cuatro carbonos (succinato), útiles para incorporarse a la gluconeogénesis o a otras rutas biosintéticas.

Las reacciones catalizadas por la isocitrato liasa y la malato sintasa, evitan las dos descarboxilaciones y la formación de GTP. Entran 2 moléculas de acetil-CoA por ciclo, que haciendo balance sirven para sintetizar una de succinato.

Este ciclo fue descubierto por Hans Kornberg y Neil Madsen en el laboratorio de Hans Krebs.

