

## Ciclo del Ácido Cítrico (de Krebs)

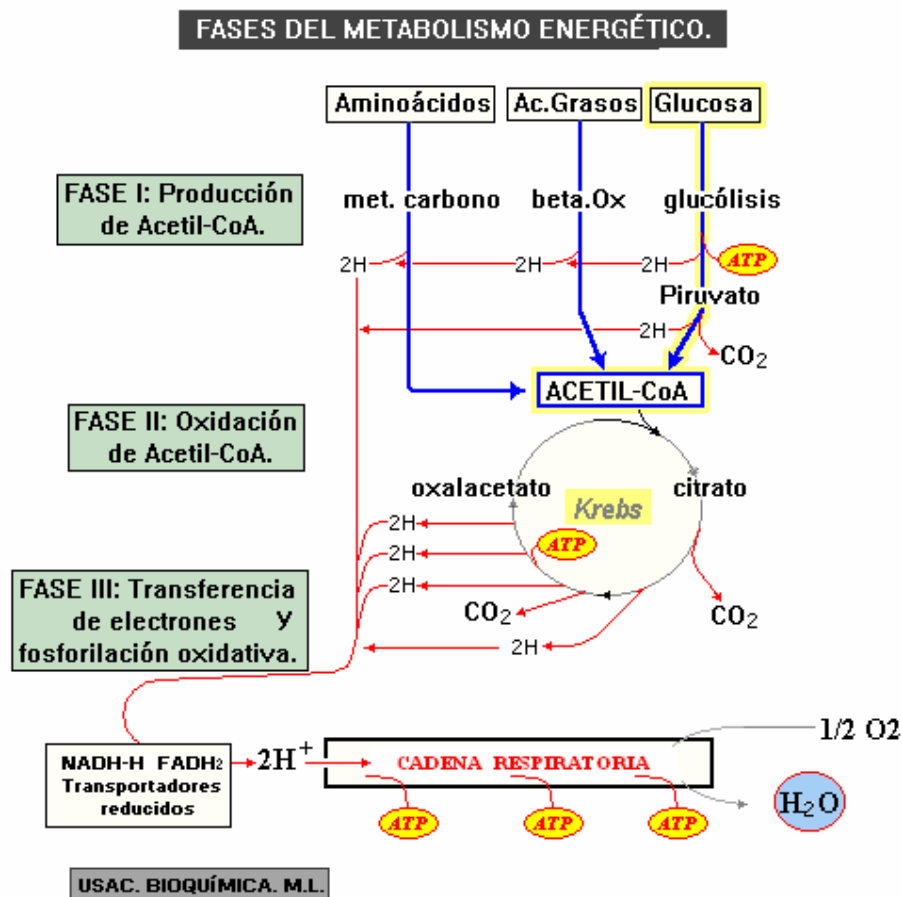
Siguiendo la secuencia de las lecturas anteriores, la glucosa forma 2 moléculas de piruvato (glucólisis del citoplasma), el cual será aprovechado en las mitocondrias (en la Descarboxilación oxidativa del piruvato), para formar 2 moléculas de Acetil-CoA. En la figura 1 se reconoce con sombreado amarillo, lo que hasta este momento hemos revisado.

La Acetil-CoA es un intermediario fundamental en el metabolismo y puede ser formado a partir de carbohidratos, grasas y proteínas.

El ciclo del Ácido Cítrico será un paso común en el metabolismo de las 3 fuentes **previo a la llegada a la cadena respiratoria.**

Es un **Proceso anfibólico** (que puede servir en varios procesos tanto de síntesis como de degradación de compuestos), por su función de **intermediario para los procesos de gluconeogénesis, desaminación, transaminación (síntesis de proteínas), síntesis de grasas.**

En cada ciclo se generan 12 moléculas de ATP.

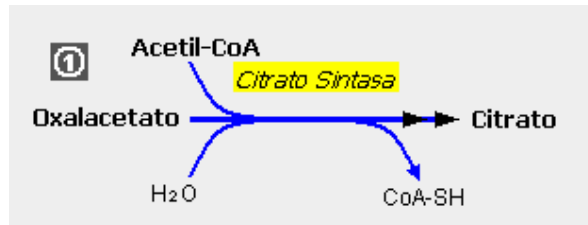


**Fig. 1.** En la Fase I se mencionan las vías que pueden formar Acetil-CoA. En la Fase II (que corresponde al Ciclo de Krebs), se cumple el metabolismo de Acetil-CoA hasta CO<sub>2</sub>, y en la Fase III el traslado de equivalentes reductores y ATP a nivel del sustrato.

Cuando se cumple la actividad del complejo *PIRUVATO DESHIDROGENASA* se produce Acetil-CoA, con la cual se podrá iniciar su metabolismo con las reacciones del ciclo de Krebs, descritas a continuación:

### Reacción 1: Condensación, irreversible

- La enzima *Citrato Sintasa* combina al Oxalacetato (molécula de cetoácido de 4



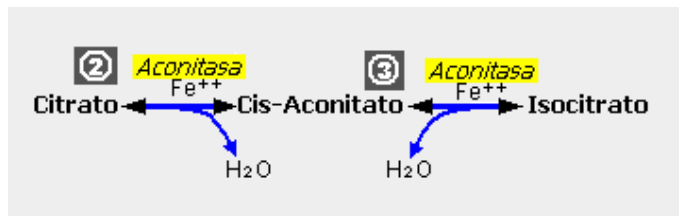
Carbonos) con la Acetil-CoA (molécula de 2 Carbonos) para formar **citrato** (molécula de 6 Carbonos).

- Se consume una molécula de agua y se libera CoA-SH.

- En esta reacción se libera calor.
- El oxalacetato es regenerado al final del proceso, por lo que se ha considerado como un componente “catalizador” de la utilización de Acetil-CoA.

### Reacción 2: Deshidratación reversible y Reacción 3: Hidratación reversible

- Las reacciones 2 y 3 son efectuadas por la enzima *Aconitasa*, que hace su trabajo catalítico en dos pasos: En el primero, produce un doble enlace en la estructura del Citrato, entre carbonos derivados del *oxalacetato*



(acción asimétrica), liberando agua.

- La enzima requiere hierro en forma de *ferrosulfoproteína (FeS)*.
- La enzima y el *cis-aconitato* (compuesto intermediario en el proceso) permanecen enlazados para que se complete el efecto de isomerización.
- En el segundo paso, por medio de una hidrólisis se disuelve el doble enlace del *cis-aconitato*, colocando al H y al OH de una molécula de agua en posiciones opuestas.
- La enzima se inhibe por el *fluoroacetato*.

### Reacción 4: Deshidrogenación reversible dependiente de NAD.

### Reacción 5: Descarboxilación reversible

- La enzima *Isocitrato deshidrogenasa* también completa su tarea con dos pasos. Se requiere  $Mn^{++}$  o  $Mg^{++}$  en el segundo paso.
- En la primera parte se genera  $NADH + H^+$  (# 1), el cual permite formar 3 moléculas de ATP en la Cadena Respiratoria.
- El oxalosuccinato (compuesto intermediario en el proceso) también permanece unido a la enzima.
- Hasta aquí, todos los componentes son ácidos *Tricarboxílicos* de 6 carbonos.

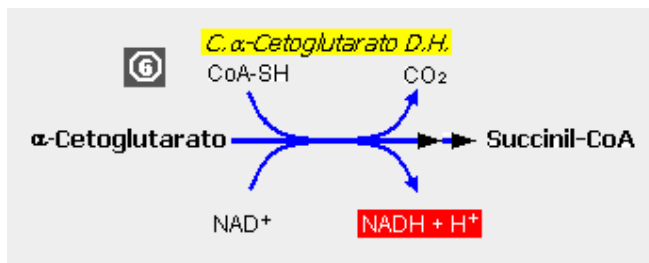


- En la segunda parte, surge como producto el  $\alpha$ -ceto glutarato, único componente *Dicarboxílico* de 5 carbonos.
- El  $\text{CO}_2$  proviene de los carbonos provistos por el Oxalacetato.

### Reacción 6: Descarboxilación oxidativa irreversible.

En este momento, se cumple la actividad enzimática del **Complejo alfa-ceto-glutarato Deshidrogenasa**, que involucra la función de 3 enzimas que trabajan en forma semejante al Complejo *Piruvato Deshidrogenasa* del proceso de la *Descarboxilación oxidativa del PIRUVATO*.

- Ocurre primero una descarboxilación oxidativa con la ayuda del pirofosfato de tiamina.



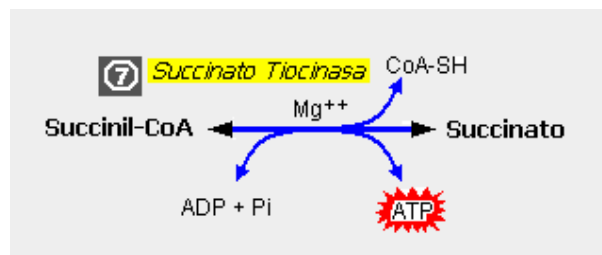
- En segundo lugar, se forma **Succinil-CoA**, un *tio-éster de alta energía de 4 carbonos*, en un proceso que depende de la presencia de lipoamida.
- En tercer lugar se requiere trasladar equiva-

lentes reductores del  $\text{FADH}_2$  y formar  $\text{NADH} + \text{H}^+$  que en la cadena respiratoria puede formar 3 moléculas de ATP.

- El Complejo multi-enzimático puede ser inhibido o bloqueado por el arsénico, en la misma forma como en el *Complejo Piruvato deshidrogenasa*: uniéndose a la lipoamida.
- El  $\text{CO}_2$  proviene también de los carbonos aportados por el Oxalacetato inicial.

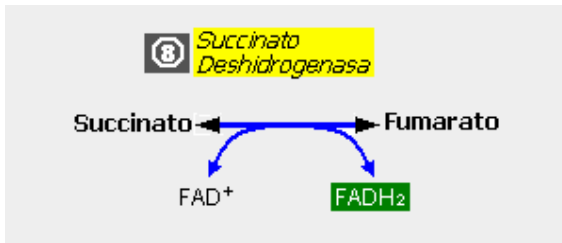
### Reacción 7: Fosforilación a nivel del sustrato, reversible.

La enzima **Succinato tiocinasa** permite que el éster de alta energía *Succinil-CoA*, pueda trasladar la energía almacenada y permitir la unión de fosfato inorgánico a una molécula de ADP y generar ATP en un mecanismo de fosforilación *a nivel del sustrato*.



- Se libera una molécula de  $\text{CoA-SH}$ .
- A partir de esta reacción, los intermediarios siguientes serán *ácidos dicarboxílicos* de 4 carbonos desde el Succinato hasta el Oxalacetato final.

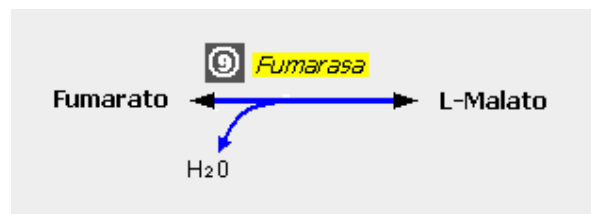
### Reacción 8: Deshidrogenación reversible dependiente de FAD



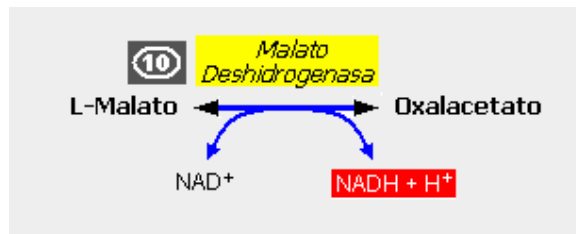
- La enzima *Succinato Deshidrogenasa* está adherida a la membrana interna mitocondrial.
- Produce un doble enlace en el sustrato, trasladando 2 hidrógenos al FAD oxidado.
- El FAD reducido lleva los hidrógenos a la Cadena Respiratoria donde se pueden formar 2 ATP.
- El *malonato* provoca inhibición competitiva de la enzima.

### Reacción 9: Hidratación reversible

- La enzima *Fumarasa* disuelve el doble enlace C=C del fumarato aprovechando el HO<sup>-</sup> para un carbono y el H<sup>+</sup> para el otro carbono de tal forma de especificar la formación del isómero L-malato.
- Consume una molécula de agua.



### Reacción 10: Deshidrogenación reversible dependiente de NAD.



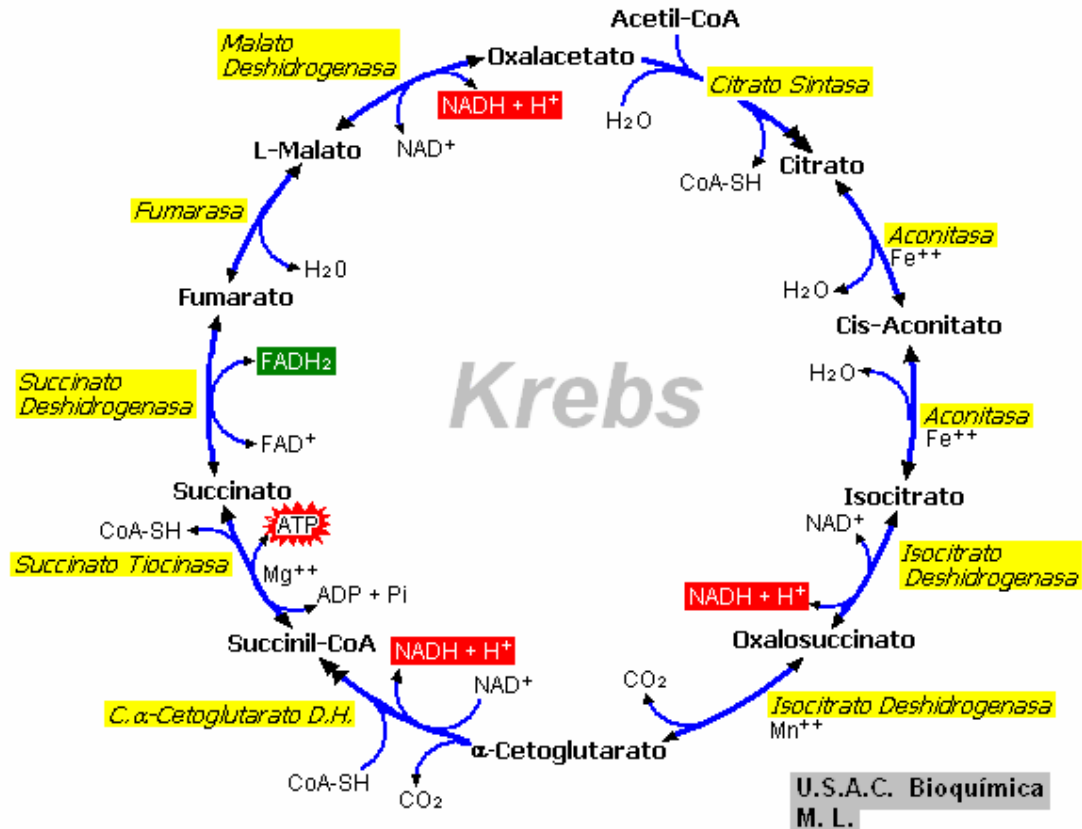
- La enzima *Malato Deshidrogenasa* cataliza la formación de NAD reducido, el cual puede dar lugar a otras 3 moléculas de ATP en la cadena respiratoria.
- Se forma Oxalacetato (ácido dicarboxílico de 4 carbonos), listo para combinarse con una nueva molécula de Acetil-CoA y repetir el ciclo.
- El consumo del Oxalacetato para la siguiente condensación y el aprovechamiento del NADH + H<sup>+</sup> en la Cadena Respiratoria (3 ATP), determinan la dirección de la reacción **de izquierda a derecha** en la figura.

Esta última reacción puede ser mencionada como parte del proceso de **GLUCONEOGÉNESIS**, resaltando las siguientes diferencias:

- En la gluconeogénesis se aprovecha el lactato plasmático y en el citoplasma la enzima *lactato deshidrogenasa* lo transforma en piruvato, el cual es llevado a la mitocondria con un propósito diferente.
- En vez de formar Acetil-CoA, el piruvato es sustrato de la enzima *piruvato carboxilasa*, dando lugar a la formación de *OXALACETATO* y la reacción en la figura se ve favorecida en la dirección **de derecha a izquierda** para formar *malato* y llevarlo al citoplasma a fin de formar *fosfoenol-piruvato* y revertir los pasos de la glucólisis.

Tome en cuenta que las circunstancias generales son muy diferentes cuando la reacción va de izquierda a derecha (cuando se necesita generar ATP) y cuando va de derecha a izquierda (cuando en el ayuno prolongado, se necesita formar glucosa).

Lo que hemos discutido hasta este momento, ha sido el metabolismo de una molécula de Acetil-CoA y ahora tendremos que repetir el proceso para metabolizar a la segunda Acetil-CoA derivada de una molécula de glucosa.



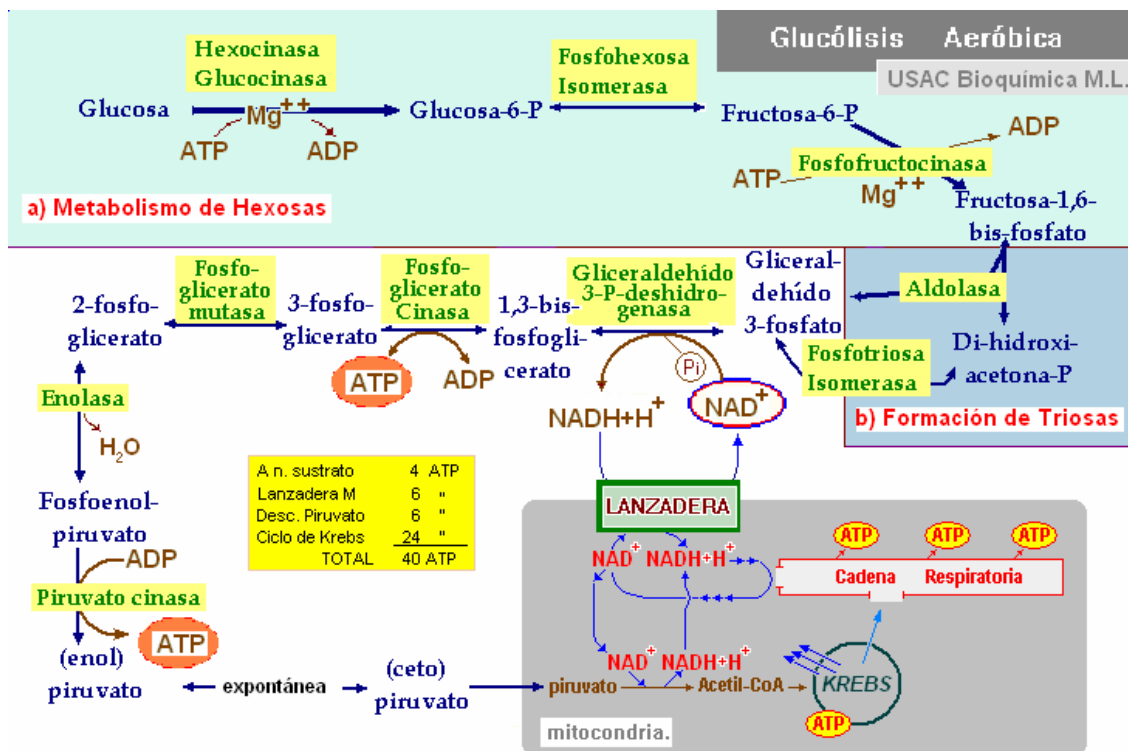
En esta segunda vuelta formamos:

3 NADH + H <sup>+</sup>	que producen	<b>9 ATP en Cadena Respiratoria</b>
1 FADH <sub>2</sub>	que produce	<b>2 ATP en Cadena Respiratoria</b>
1 fosforilación a nivel de sustrato		<b>1 ATP</b>
	En total	<b>12 ATP</b>

Que sumados a los 12 ATP formados en la primera vuelta hacen un total general de **24 moléculas de ATP a partir del metabolismo de 2 moléculas de Acetil-CoA derivadas de UNA molécula de GLUCOSA.**

Con esta figura podemos hacer un repaso de la producción total de moléculas de ATP a partir del metabolismo de una molécula de GLUCOSA y debemos hacer énfasis en estos aspectos:

- Las enzimas del metabolismo de hexosas se usan sólo una vez, así que en esa parte **se consumen 2 moléculas de ATP**.
- A partir de la formación de **triosas** todo tendrá que tomarse en cuenta **2 veces**:
- La lanzadera se usa 2 veces. Si es la de Malato, genera 6 ATP. Si es la de Glicerofosfato, **genera 4 ATP**.
- La Descarboxilación del piruvato ocurre 2 veces, formando **2 moléculas de Acetil-CoA** y **generando 6 ATP** en la transferencia de hidrógeno a la cadena respiratoria.
- El ciclo de Krebs funcionará 2 veces, dando lugar a **24 ATP**.
- Por lo tanto, la **producción total** es de **40 ATP** si se usa la lanzadera de malato y **38 ATP** si se usa la lanzadera de glicerofosfato.
- Y la **producción neta** es de **38 y 36** respectivamente.



Nota:

Esta lectura es un complemento a su estudio. No sustituye a su texto básico para la evaluación del tema.

Bibliografía: **HARPER Bioquímica ilustrada**. Murray, Granner, Mayes y Rodwell  
16ª Edición. Editorial Manual Moderno.