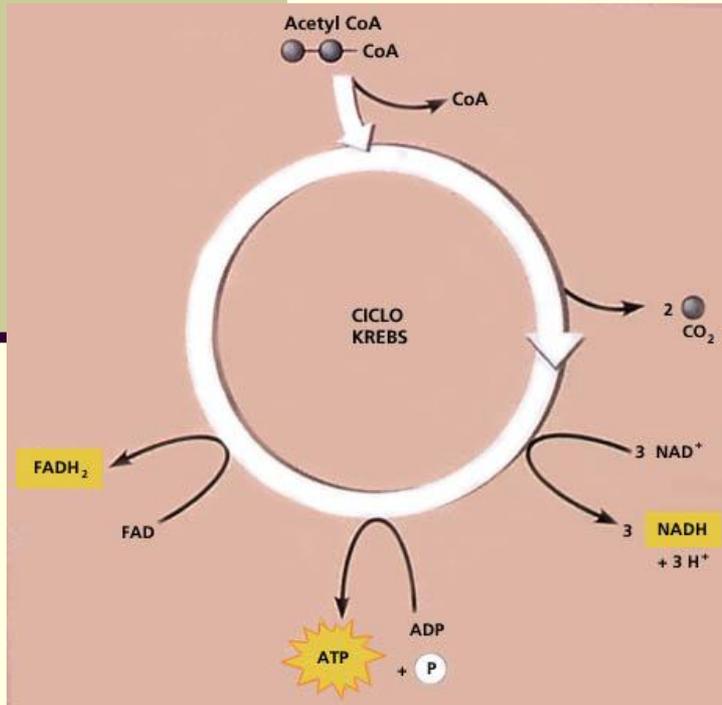




# BIOENERGETICA Y OXIDACIONES BIOLÓGICAS



Tema 7

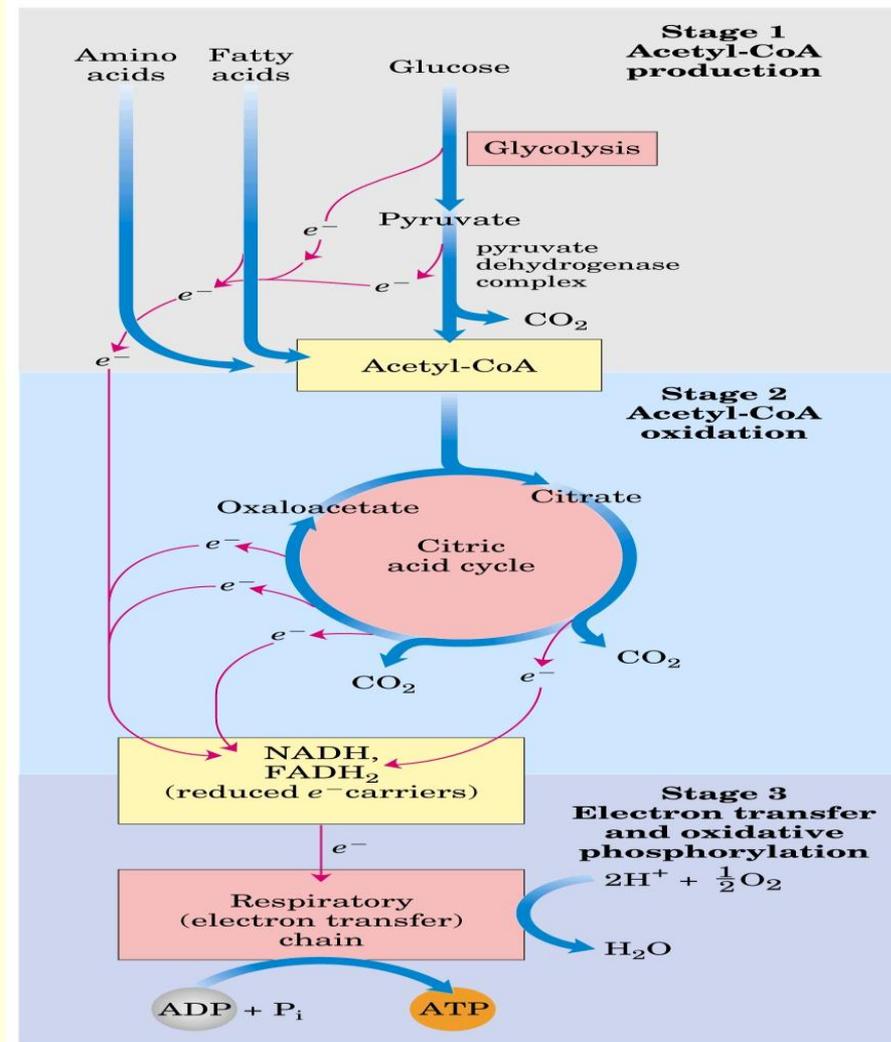
Prof. Junedy Marcano  
2009

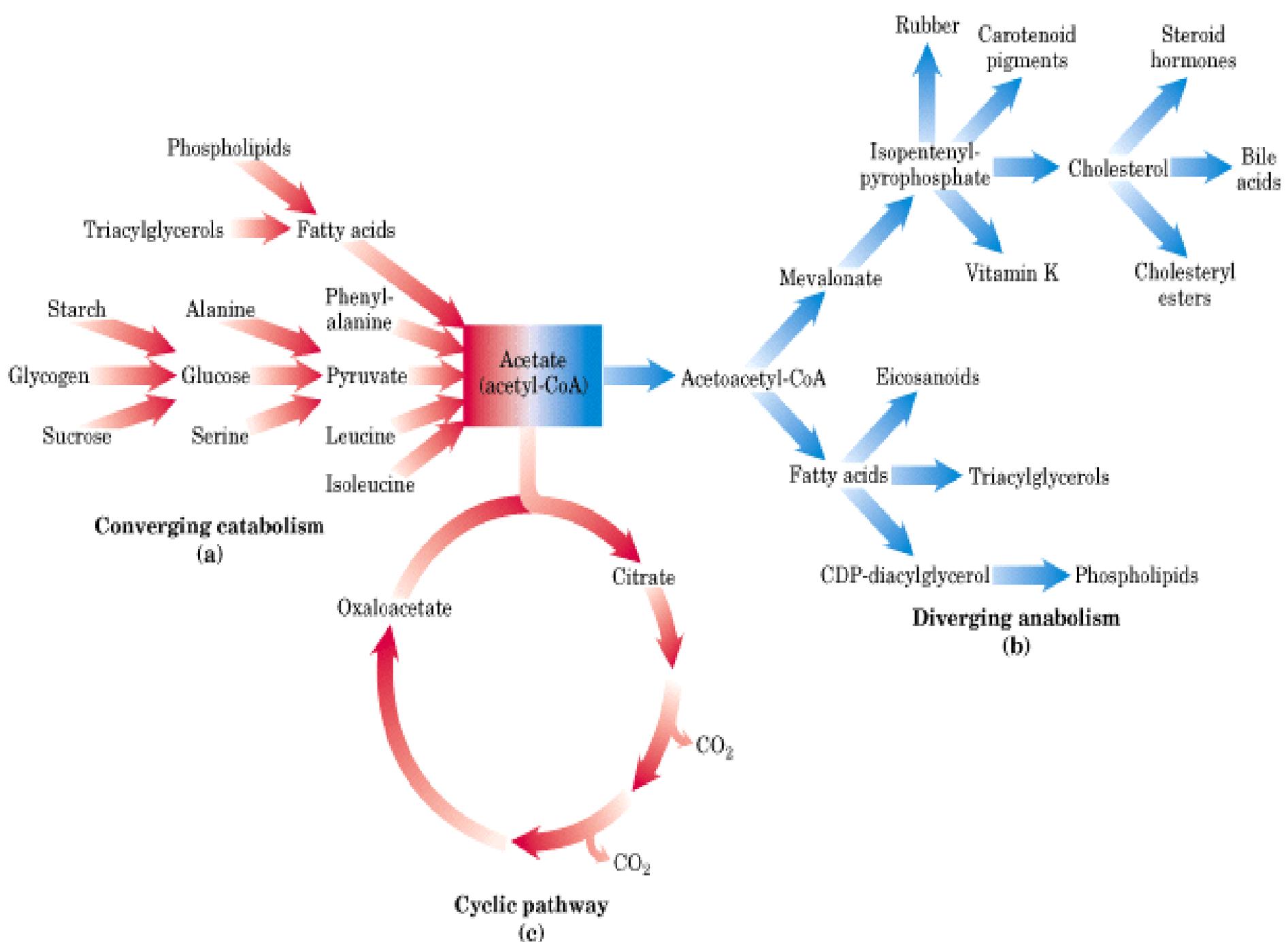
# OBJETIVOS

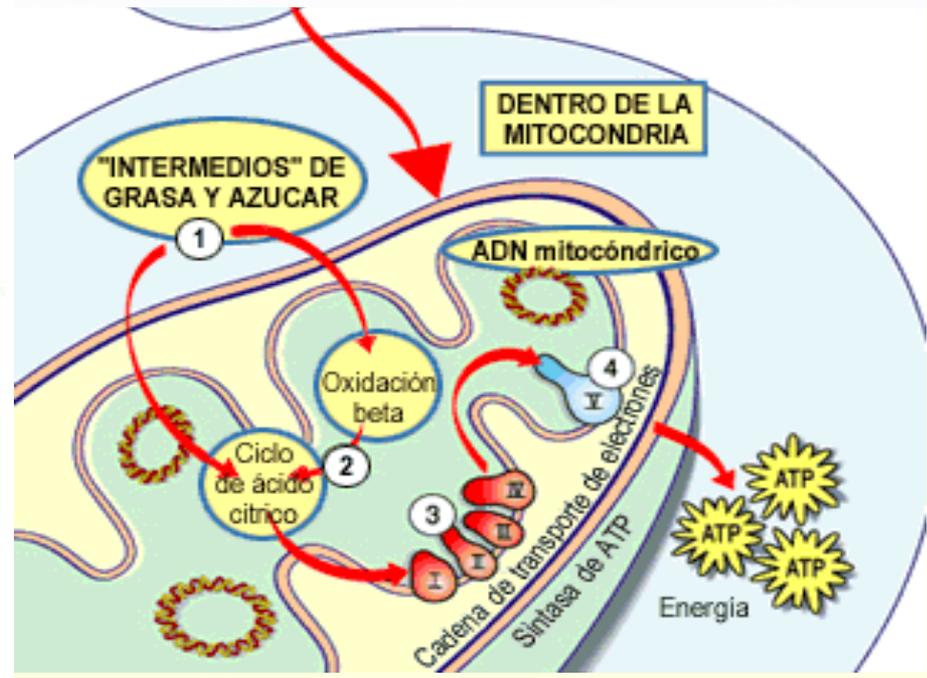
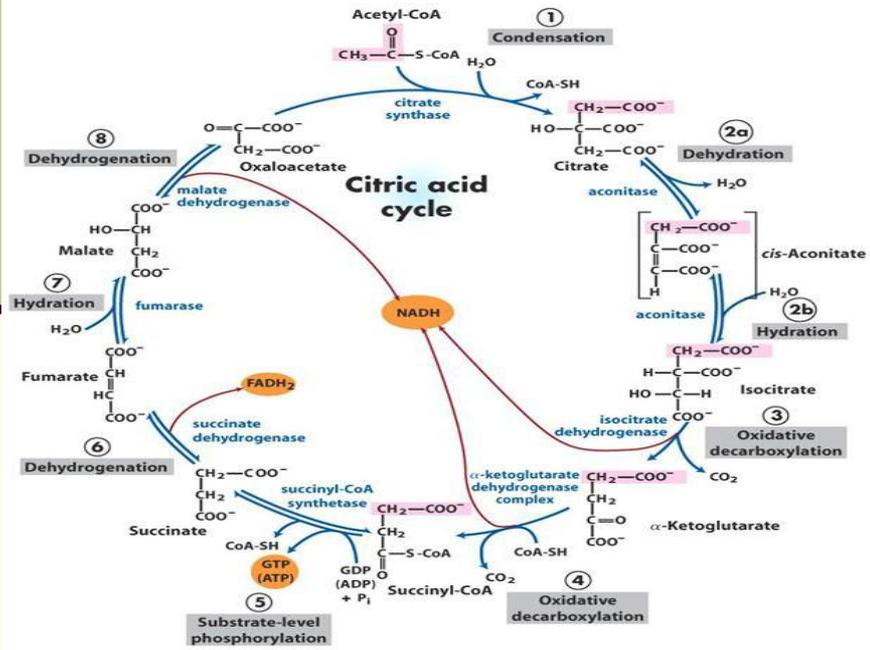
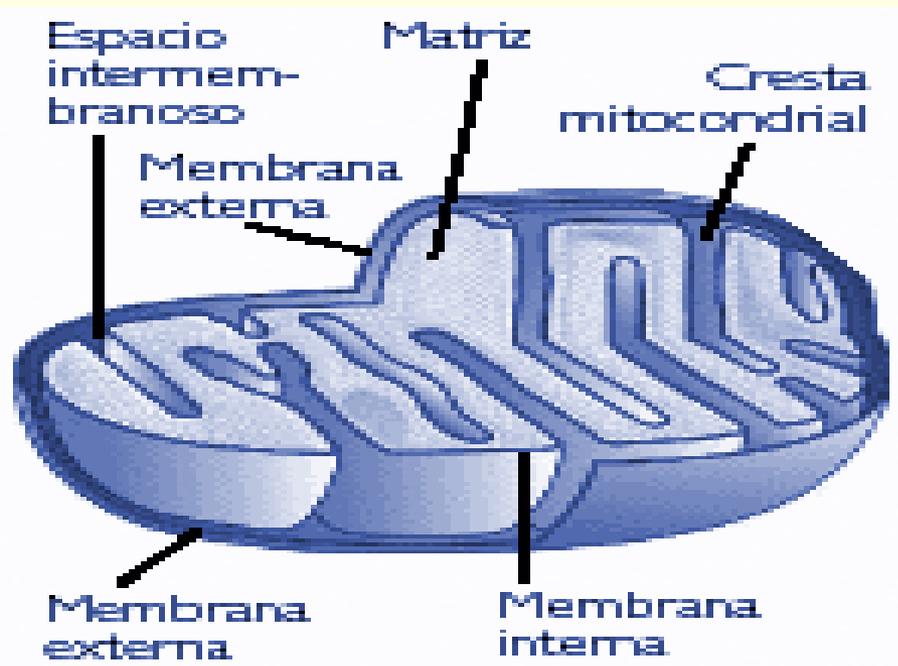
---

- Mostrar las características del ciclo del ácido cítrico, previa consideración del concepto, localización y origen de la Acetil CoA.
- Formular las reacciones del ácido cítrico, considerando las enzimas, sustratos, cofactores y el producto final de las reacciones, así como los alimentadores primarios y secundarios.
- Determinar las reacciones Anapleróticas que participen en la formación del oxalacetato.
- Demostrar la regulación del ácido cítrico considerando los inhibidores.
- Determinar el balance energético de una molécula de acetil CoA en el ciclo del ácido cítrico.

# BIOENERGETICA Y OXIDACIONES BIOLÓGICAS



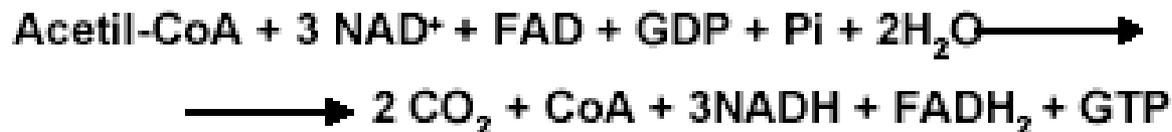
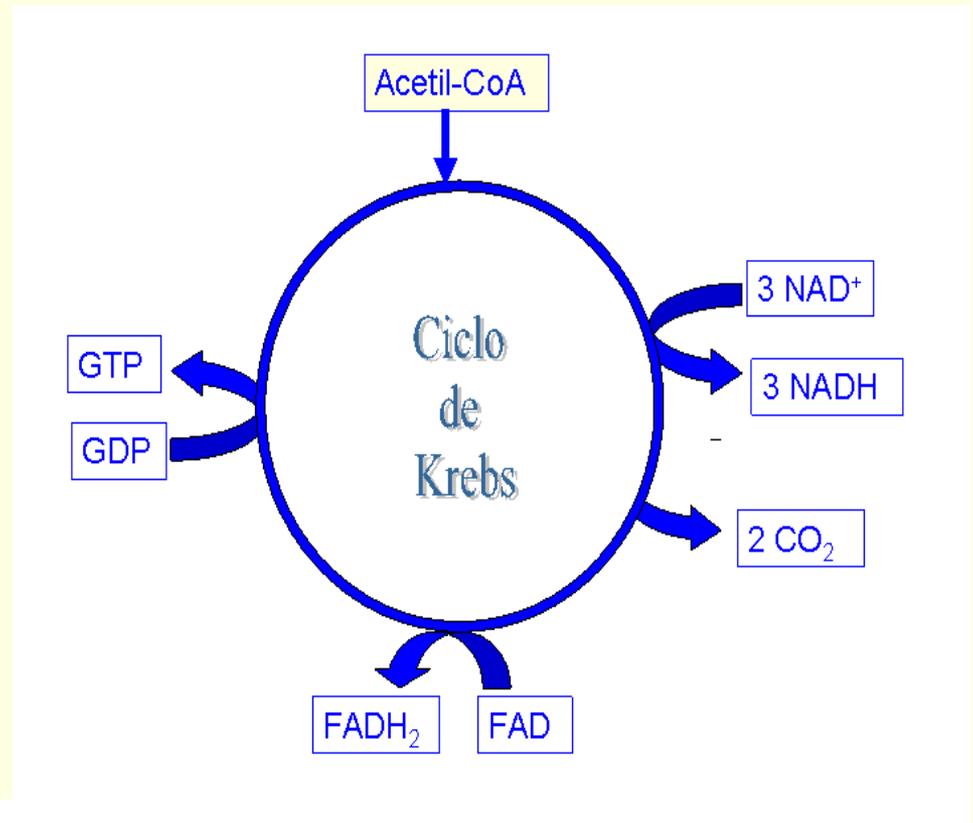




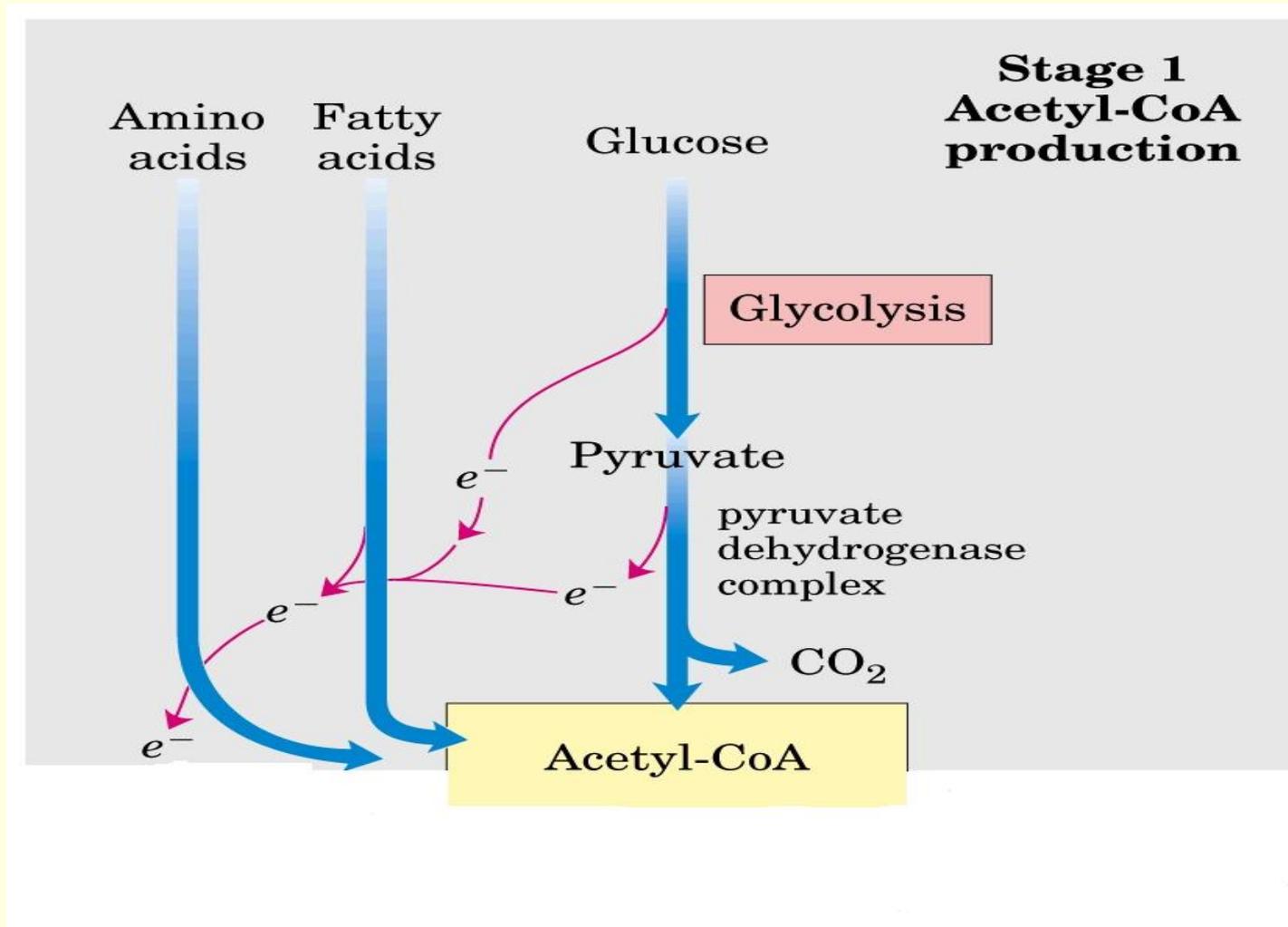
# Ciclo del Acido Cítrico, Ciclo de Krebs o Ciclo del Acido Tricarboxílico

## ■ Ruta metabólica:

2 fragmentos de Carbonos procedentes de las moléculas orgánicas de oxidan y forman  $\text{CO}_2$  y las coenzimas NAD Y FAD se reducen y actúan como transportadores electrónicos, para la formación de ATP.

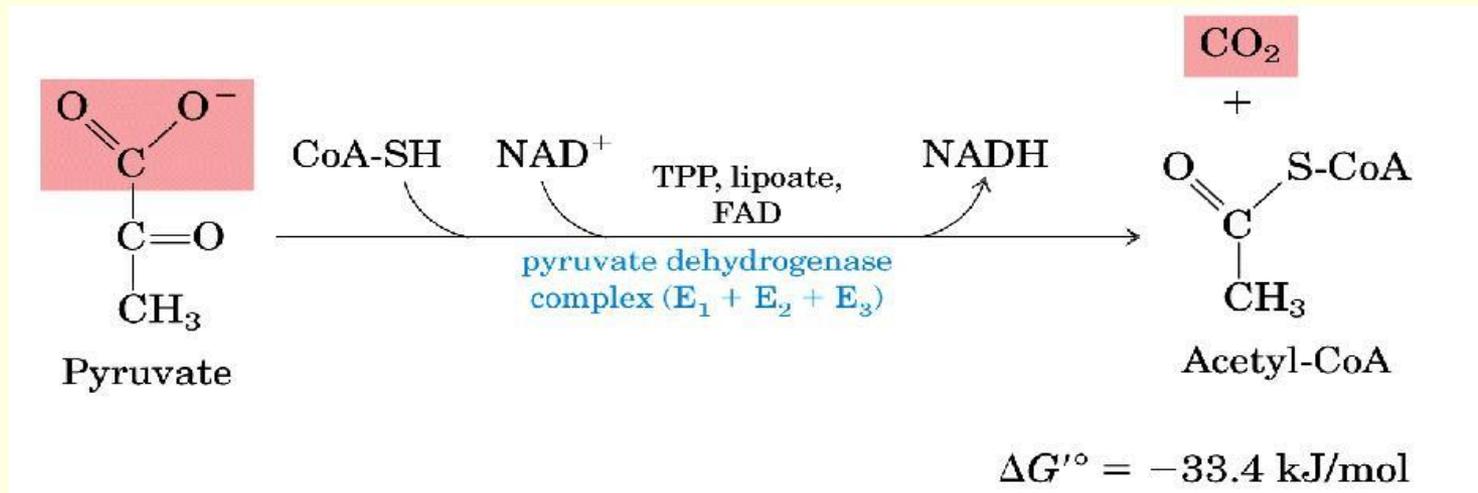


# Síntesis de acetil-coenzima A

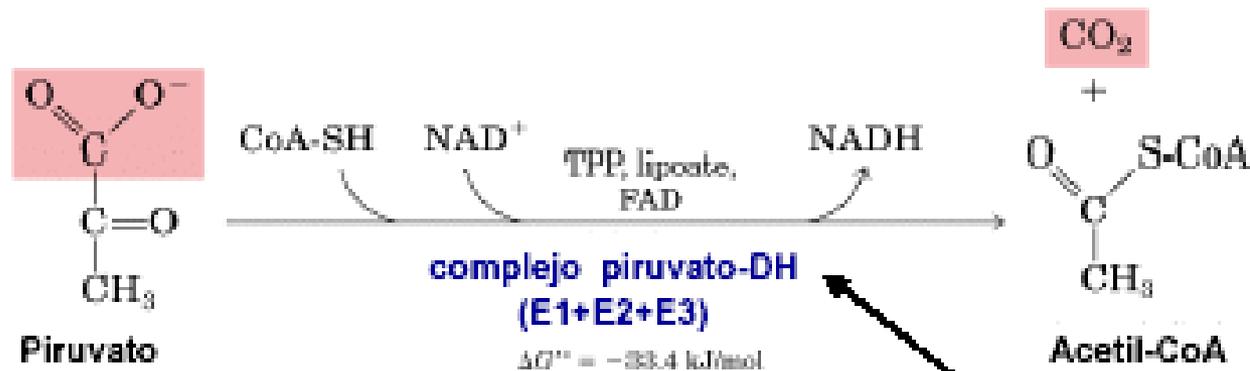


# Síntesis de acetil-coenzima A

- Acetil-CoA:
  - *Grupo acetilo:* catabolismo de los carbohidratos, lípidos y algunos aas.
  - *Coenzima A:* molécula transportadora de acilo.
- Acetil-CoA se sintetiza a partir del piruvato.



# COMPLEJO PIRUVATO DESHIDROGENASA



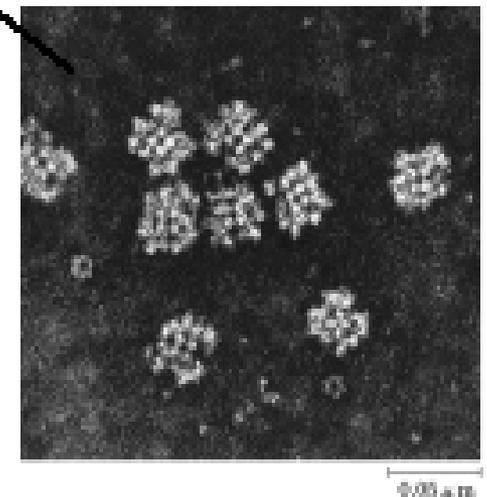
- Descarboxilación oxidativa del piruvato. Irreversible. En la mitocondria.
- Complejo multienzimático: tres enzimas; cinco coenzimas.
- Regulación alostérica y por modificación covalente.
- Prototipo de otros dos complejos:  $\alpha$ -cetoglutaratoDH (ciclo Krebs) y  $\alpha$ -cetoácidoDH (deg. aminoácidos)

## Coenzimas:

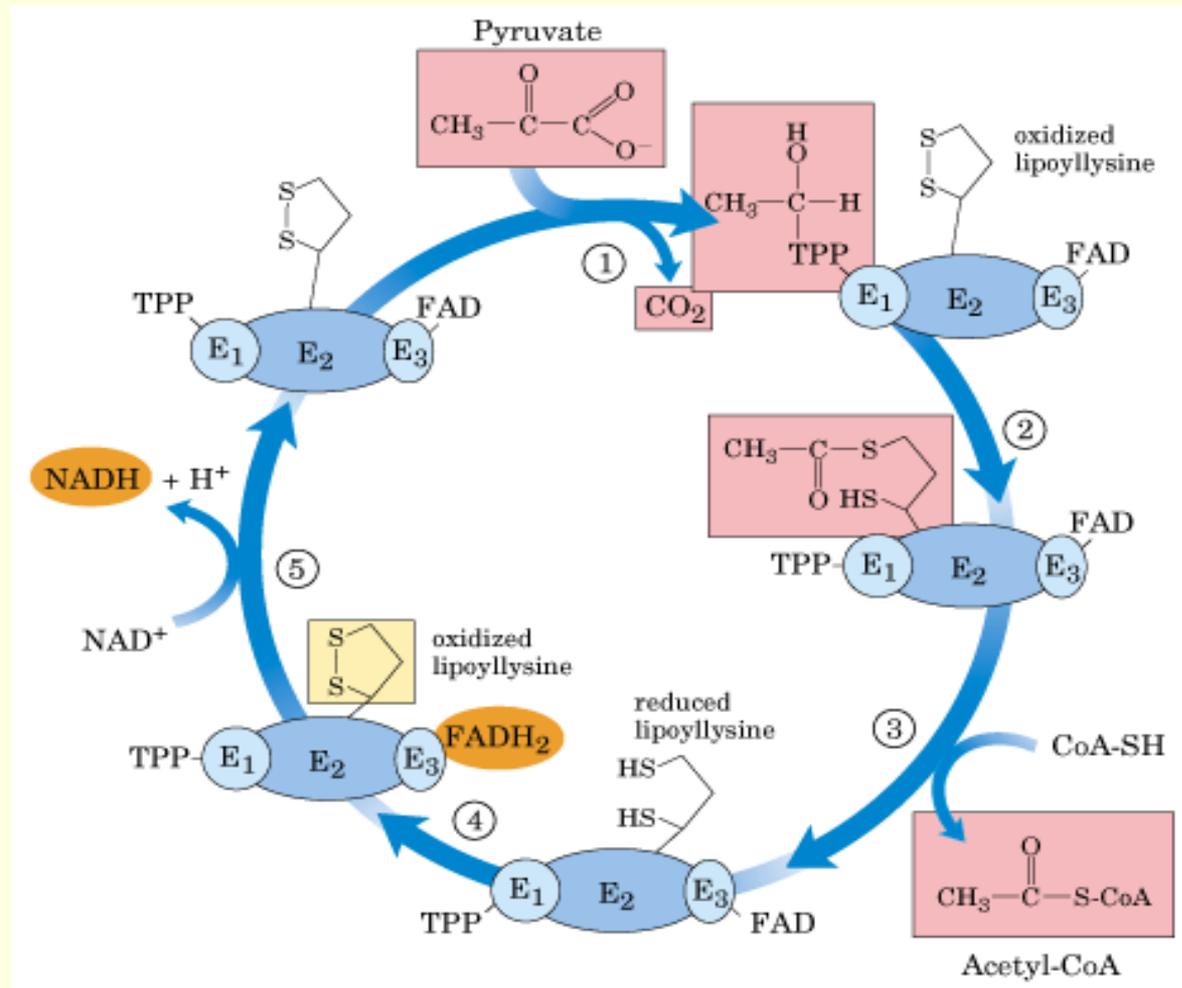
- TPP (vit. B1, tiamina)
- FAD (vit B2, riboflavina)
- NAD<sup>+</sup> (vit B3, niacina)
- CoA (vit B5, pantotenato)
- Lipoato

## Enzimas:

- E1 = piruvato DH (TPP)
- E2 = dihidrolipoil transacetilasa (lipoato, CoA)
- E3 = dihidrolipoil deshidrogenasa (FAD, NAD<sup>+</sup>)



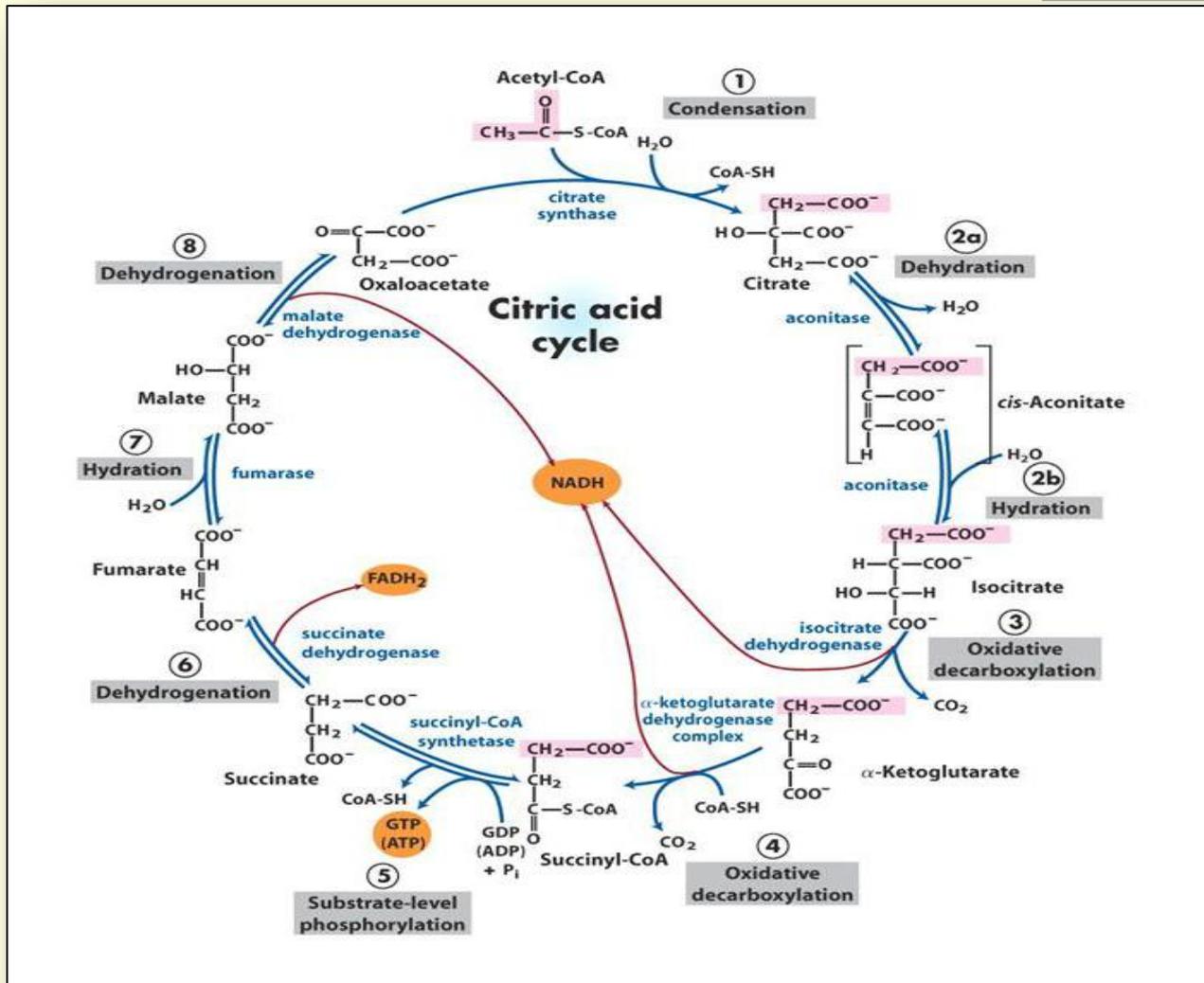
# Conversión del Piruvato en acetil-CoA



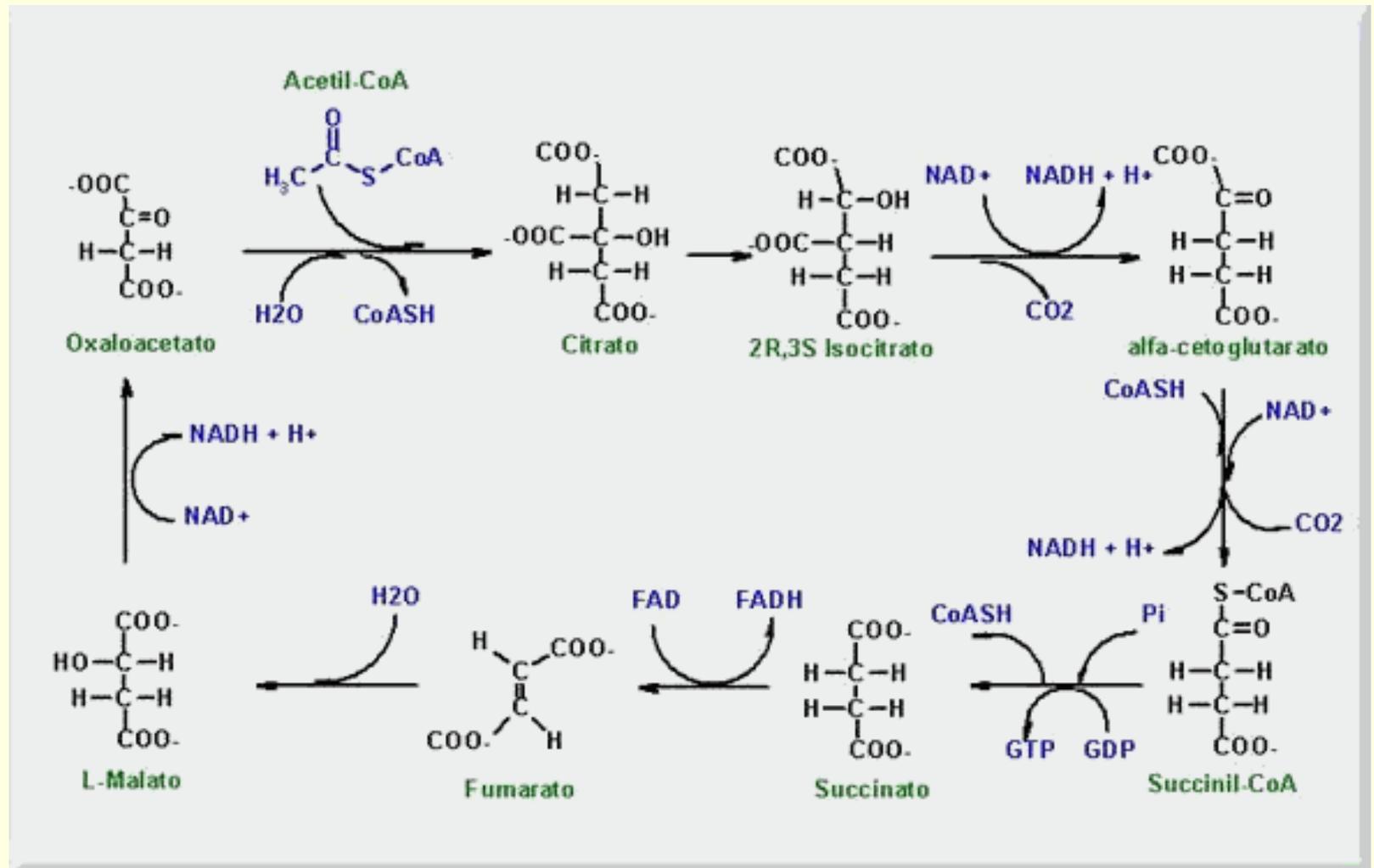
# Conversión del Piruvato en acetil-CoA

<i>Coenzima</i>	<i>Funciones</i>
PRIFOSFATO DE TIAMINA(TPP)	Descarboxilación y transferencia de grupos aldehidos.
Acido Lipoico	Transportador de grupos hidrógeno o acetilo.
NADH	Transportador electrónico.
FADH <sub>2</sub>	Transportador electrónico.
Coenzima A	Transportador de grupos acetilo.

# Reacciones del Ciclo del Acido Cítrico

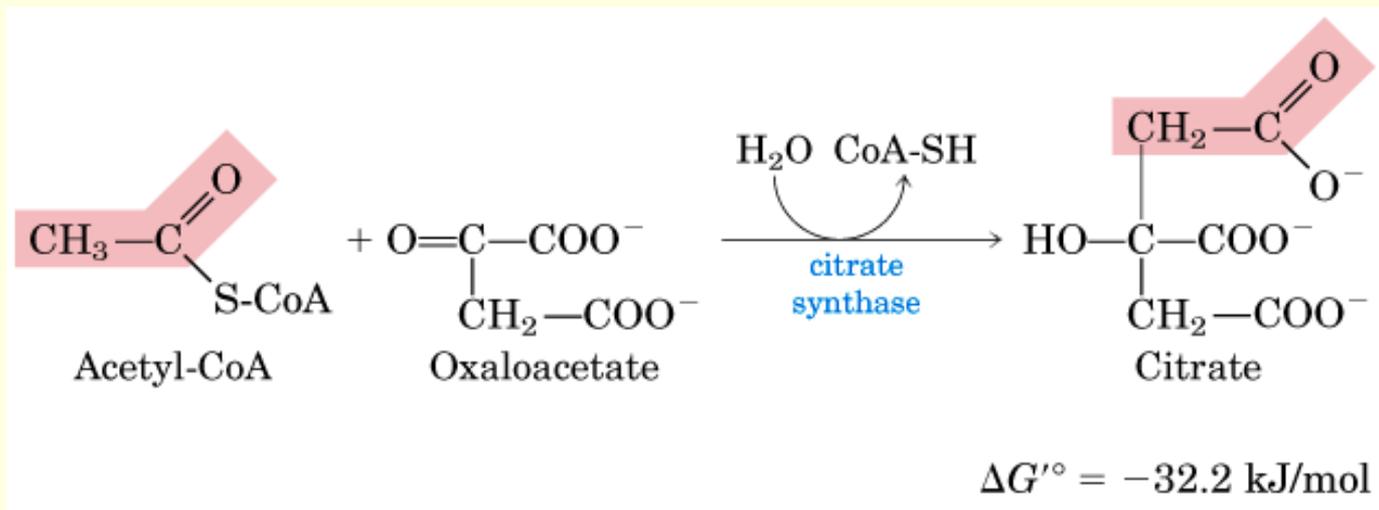


# Reacciones del Ciclo del Acido Cítrico



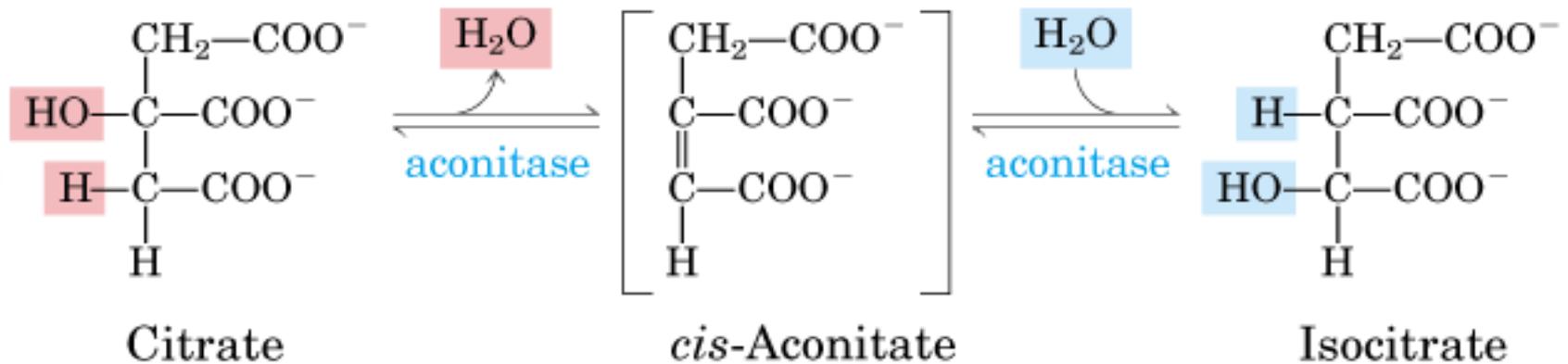
# FORMACIÓN DE CITRATO

- Condensación aldólica del acetil-CoA con el oxalacetato.
- *Forma*: citrato.
- *Catalizada*: Citrato sintasa.
- Reacción exergónica por hidrólisis del enlace tioéster.



# Formación del Isocitrato

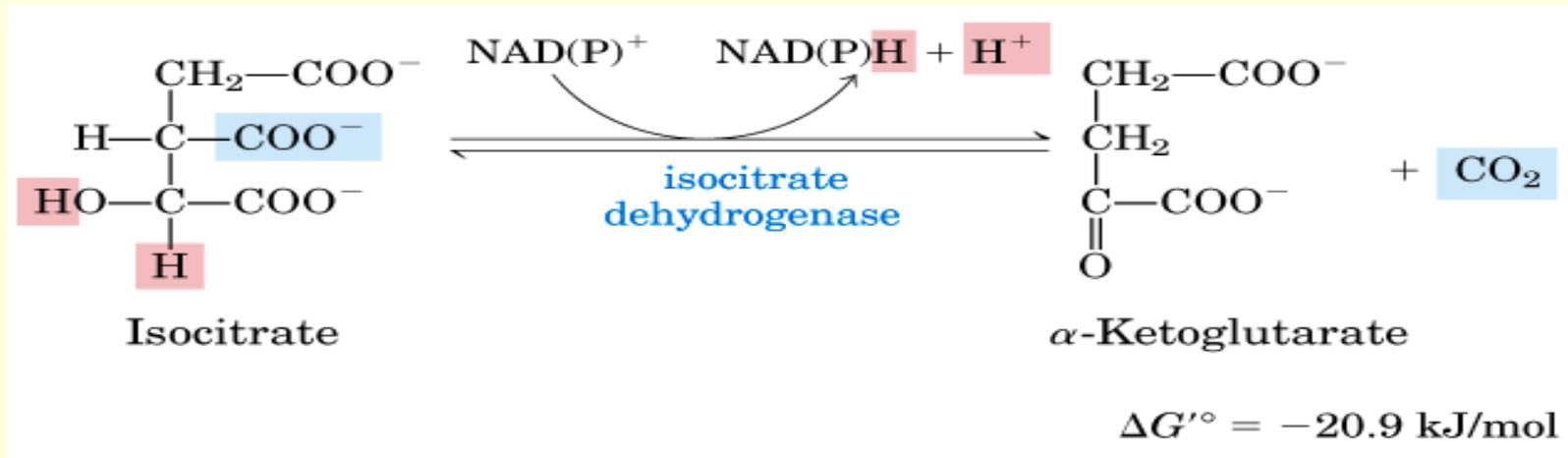
- *Catalizada*: Aconitasa ó aconitato hidratasa.
- Tiene lugar en 2 pasos:
  - Deshidratación: pierde H<sub>2</sub>O se forma cis-aconitato
  - Hidratación: acepta 1 molécula de H<sub>2</sub>O formando isocitrato
- *Inhibe*: Flúor acetato > fluor-acetil-CoA



$$\Delta G'^{\circ} = 13.3 \text{ kJ/mol}$$

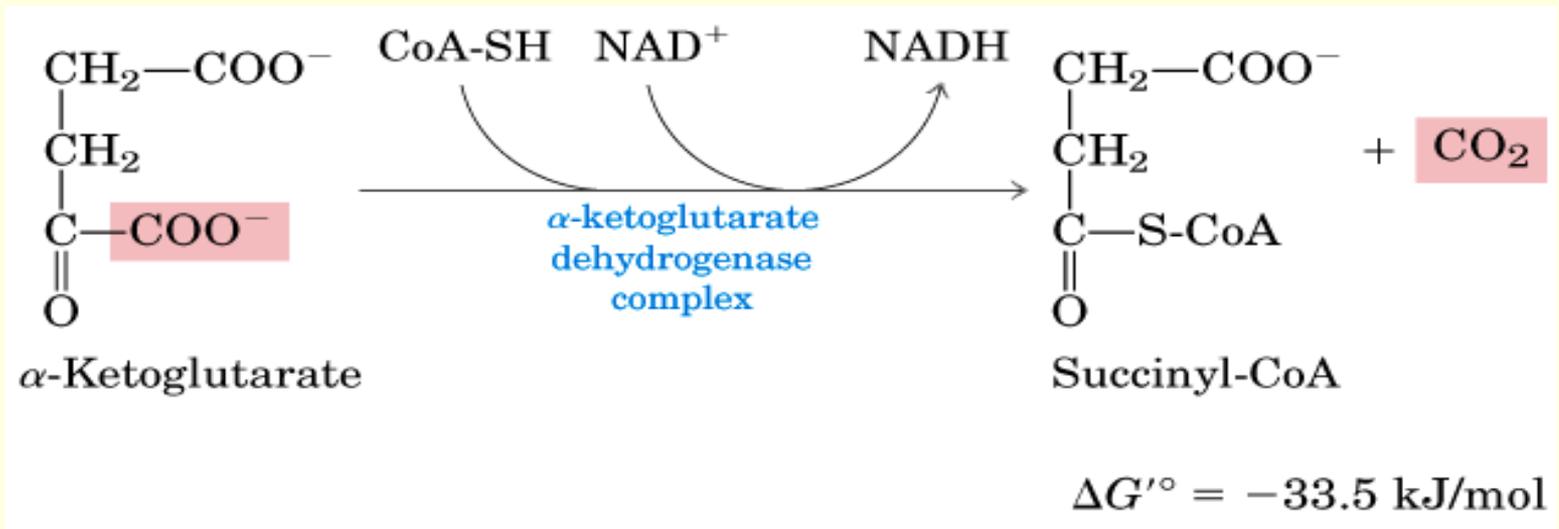
# Formación del $\alpha$ -cetoglutarato

- *Catalizada*: Isocitrato deshidrogenasa, enzima alostérica.
- Se produce en 2 pasos:
  - El isocitrato se oxida para formar Oxalosuccinato, se libera un NADH + H<sup>+</sup>.
  - Descarboxilación para formar  $\alpha$ -cetoglutarato, se libera CO<sub>2</sub>.



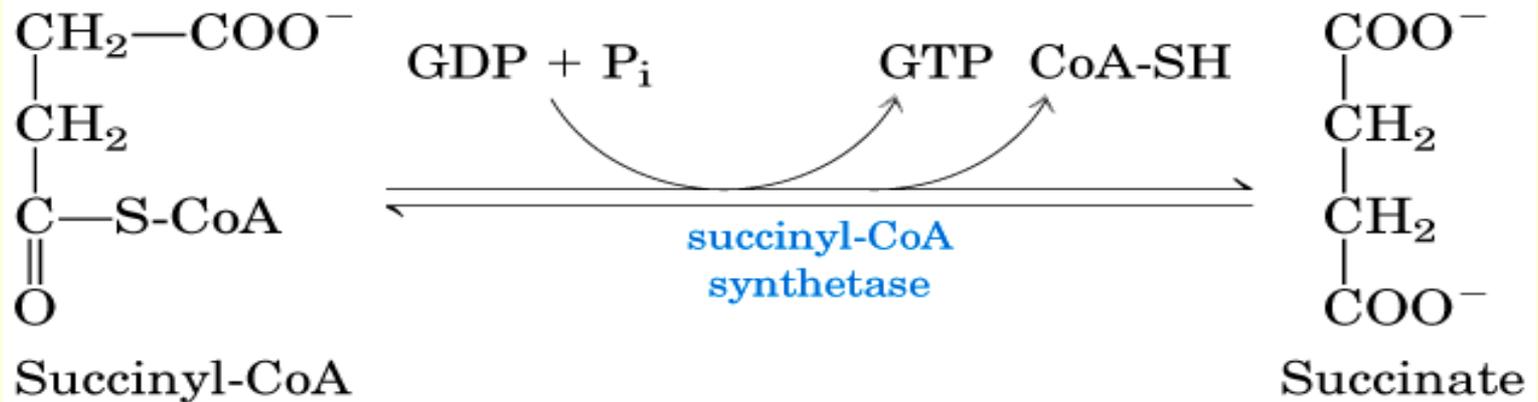
# Formación del Succinil-CoA

- Catalizada por el complejo  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa:
  - $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa.
  - Dihidrolipoil transsuccinilasa.
  - Dihidrolipoil deshidrogenasa.
- Es análoga a la conversión del piruvato.
- Cofactores: TPP, CoA, ácido lipóico, NAD<sup>+</sup> y FAD
- Se forma una segunda molécula de NADH + H<sup>+</sup> y de CO<sub>2</sub>



# Formación del Succinato

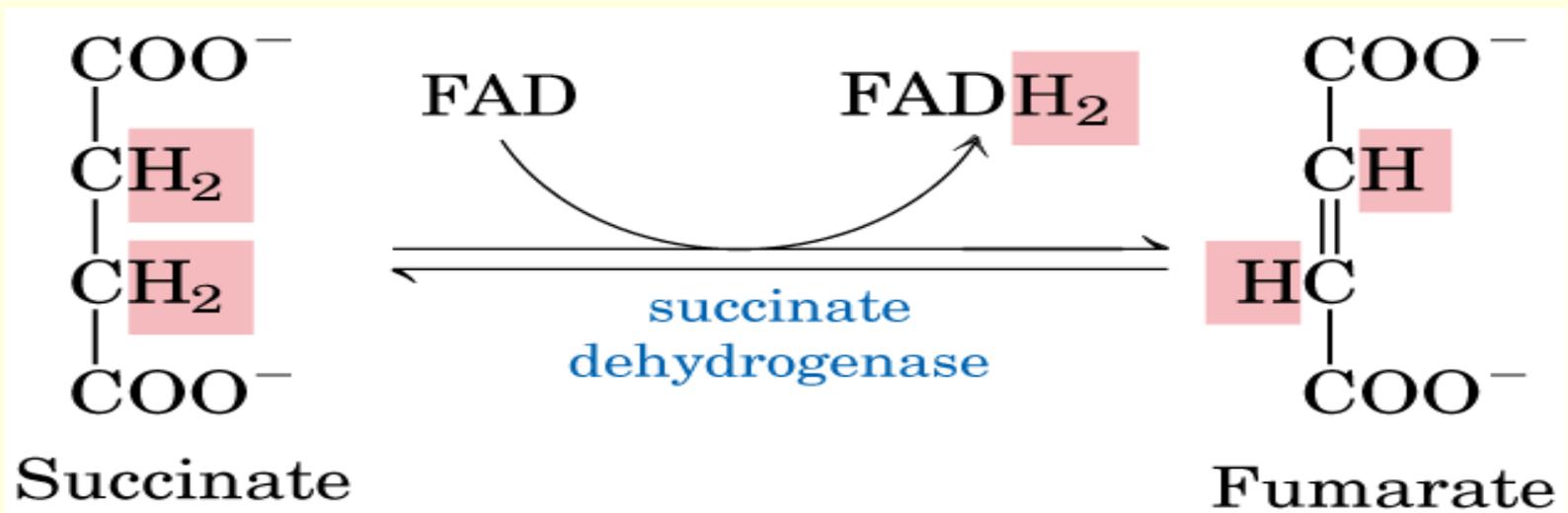
- *Catalizada*: succinil CoA sintetasa.
- Ruptura del enlace tioéster del succinil-CoA > fosforilación a nivel de sustrato del GDP.
- $\text{GDP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ATP}$



$$\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol}$$

# Formación de Fumarato

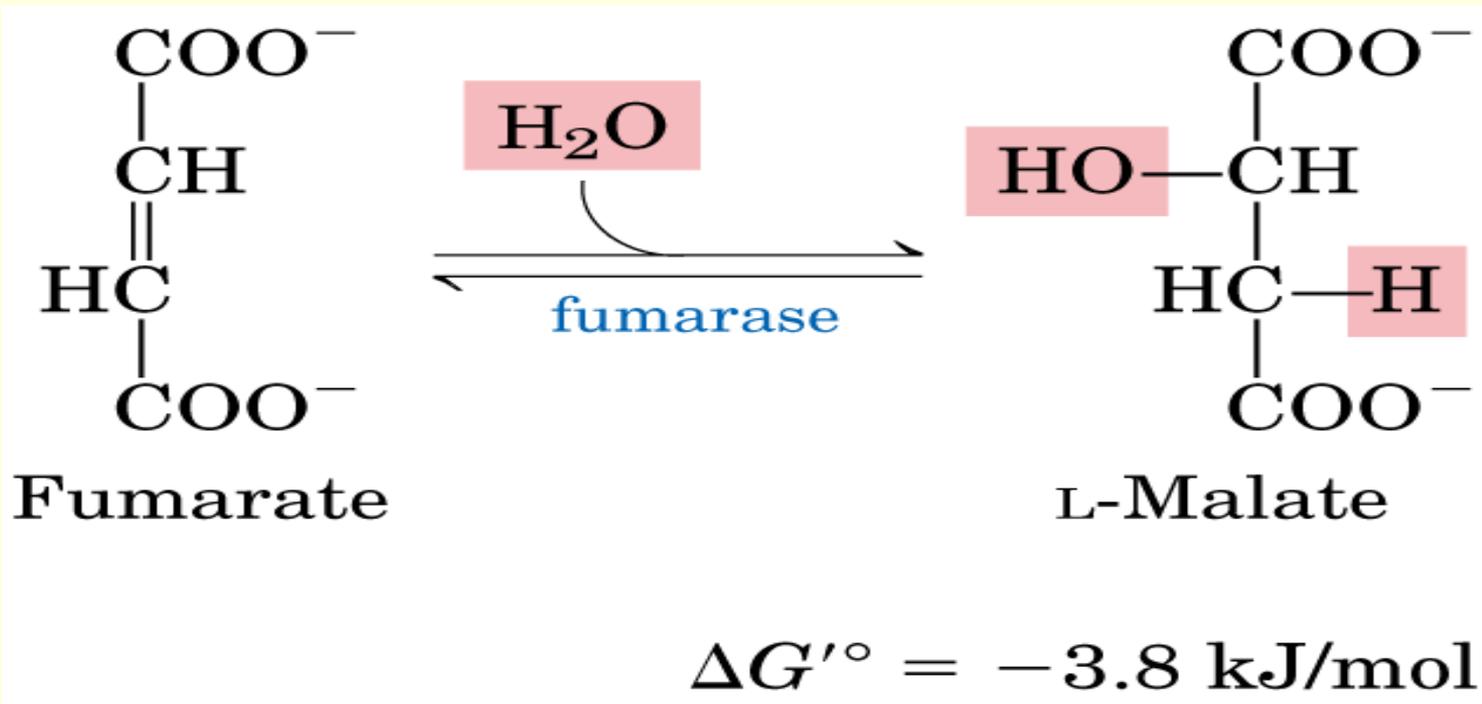
- *Catalizada*: succinato deshidrogenasa.
- Es una flavoproteína que emplea al FAD para impulsar la oxidación del succinato a fumarato.
- Se libera un FADH<sub>2</sub>.



$\Delta G^{\circ}$ : -5,6kJ/mol.

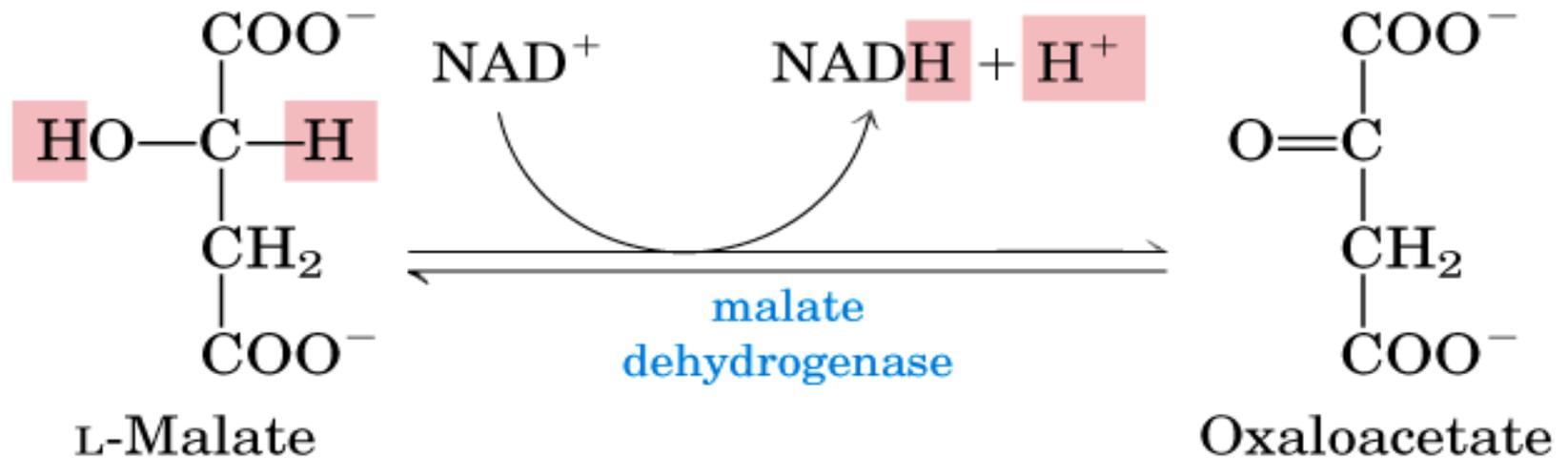
# Formación de Malato

- Hidratación estereoespecífica reversible.
- *Catalizada*: fumarasa o fumarato hidratasa.
- *Formación*: L-malato.



# Regeneración del Oxalacetato

- Oxidación del L-malato.
- *Catalizada*: malato deshidrogenasa.
- Utiliza como agente oxidante el  $\text{NAD}^+$ .
- Se libera un  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .
- Reacción endérgica:  $+29\text{kJ/mol}$ .



# Regulación del Ciclo de Krebs

## Regulación de la Piruvato descarboxilasa:

- Inhibición Alosterica producida por el NADH y acetyl CoA
- Modificación covalente por la Fosforilación y desfosforilización E1 (piruvato deshidrogenasa)

## Enzimas que controlan la velocidad del ciclo:

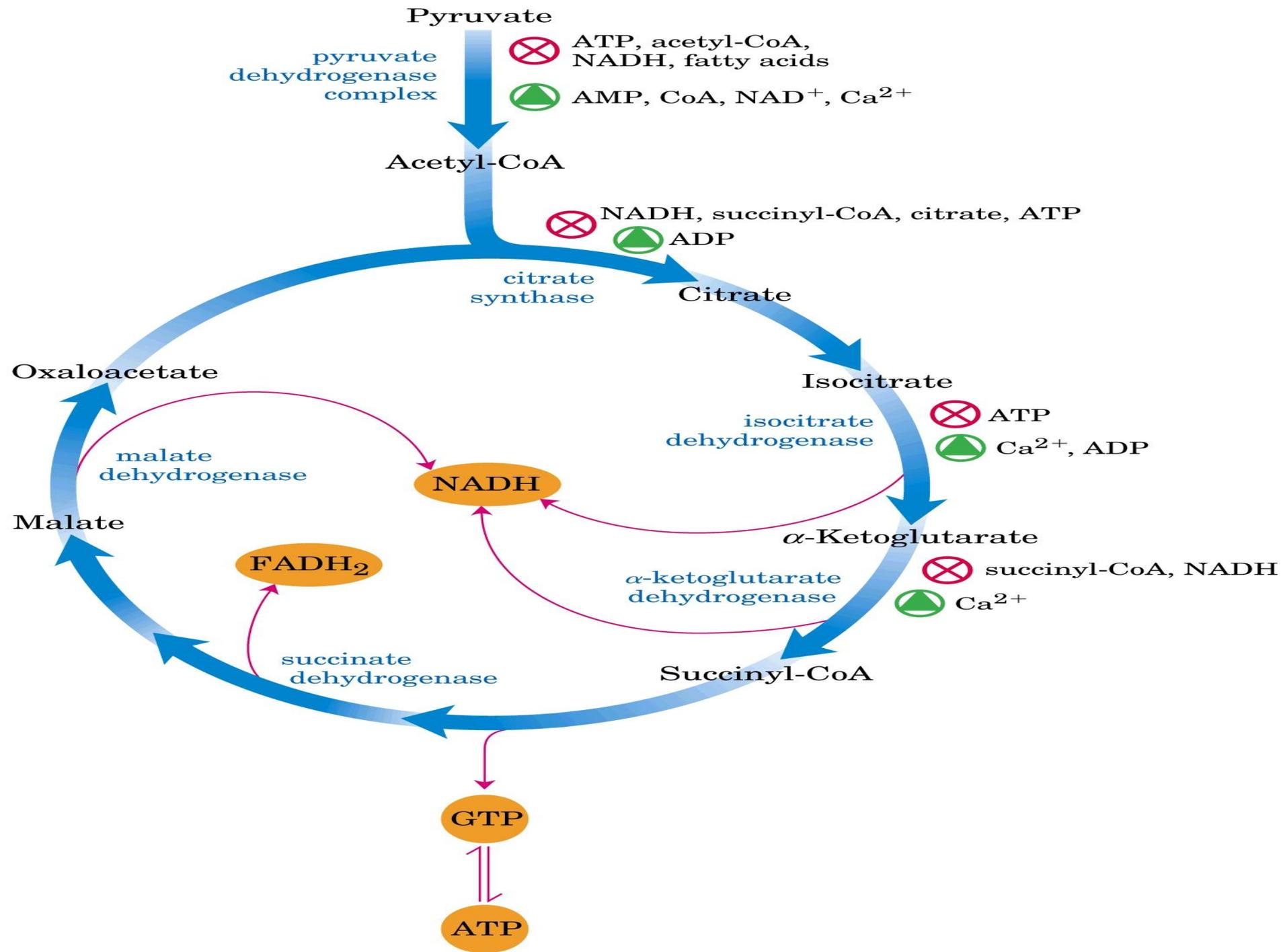
- Citrato sintetasa.
- Isocitrato deshidrogenasa.
- Alfa-cetoglutarato deshidrogenasa

## Mecanismos:

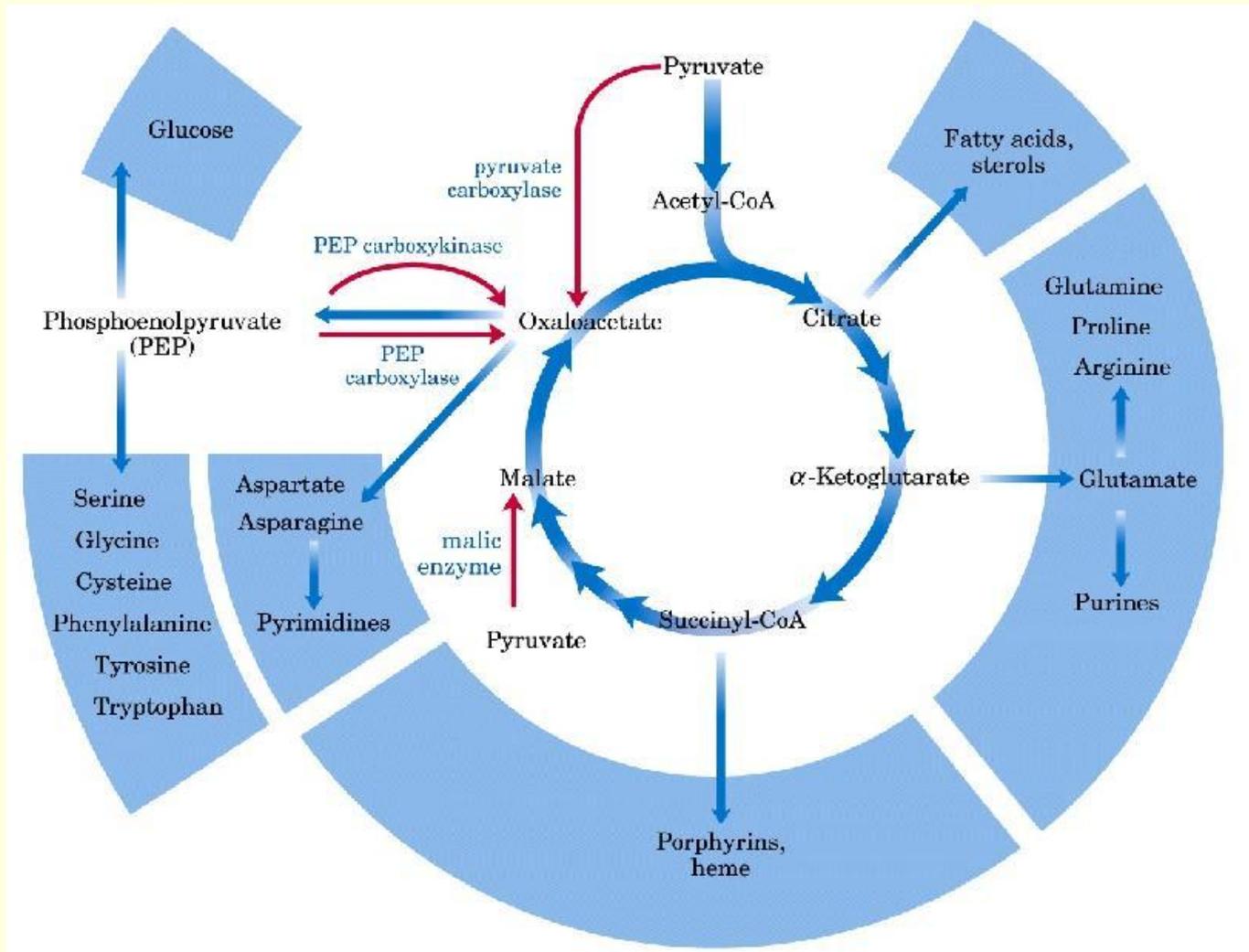
- Disponibilidad de sustrato
- Inhibición del producto
- Inhibición por retroalimentación competitiva por intermediarios a lo del ciclo.

## Regulatorios adicionales

- ADP (activador /inhibidor alosterico)
- Calcio



Es anfibólico, es decir, opera tanto en la vía catabólica como anabólica



# Reacciones Anapleróticas

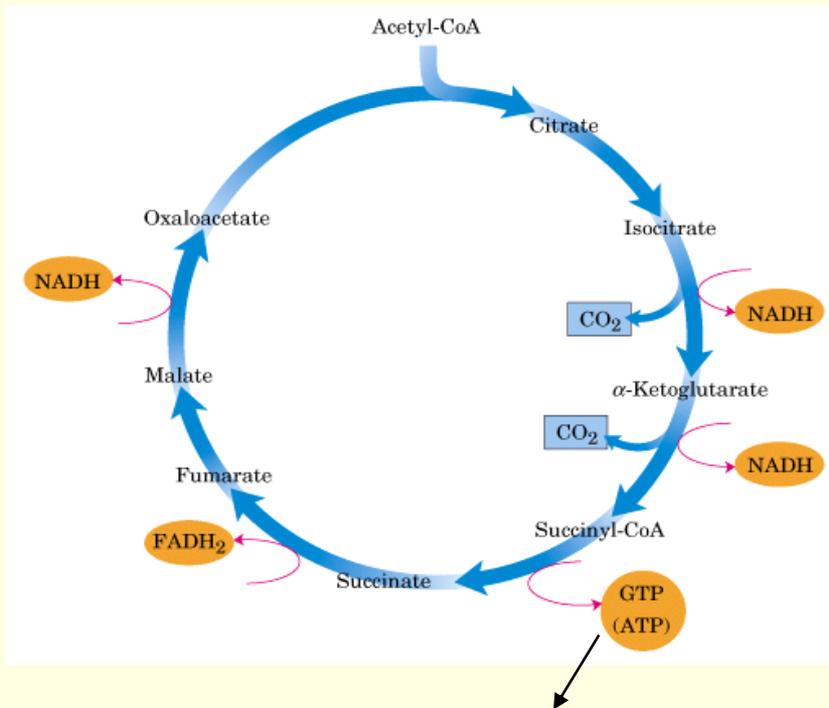
- Reacción que repone un sustrato necesario para una ruta bioquímica.
- Reacción de abastecimiento de intermediarios de una vía metabólica.

## Anaplerotic Reactions

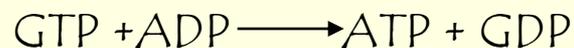
Reaction	Tissue(s)/organism(s)
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{ADP} + \text{P}_i$	Liver, kidney
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}} \text{oxaloacetate} + \text{GTP}$	Heart, skeletal muscle
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{P}_i$	Higher plants, yeast, bacteria
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}} \text{malate} + \text{NAD(P)}^+$	Widely distributed in eukaryotes and prokaryotes

# Balace Energético del Ciclo de Krebs

12 ATP x molécula acetil CoA



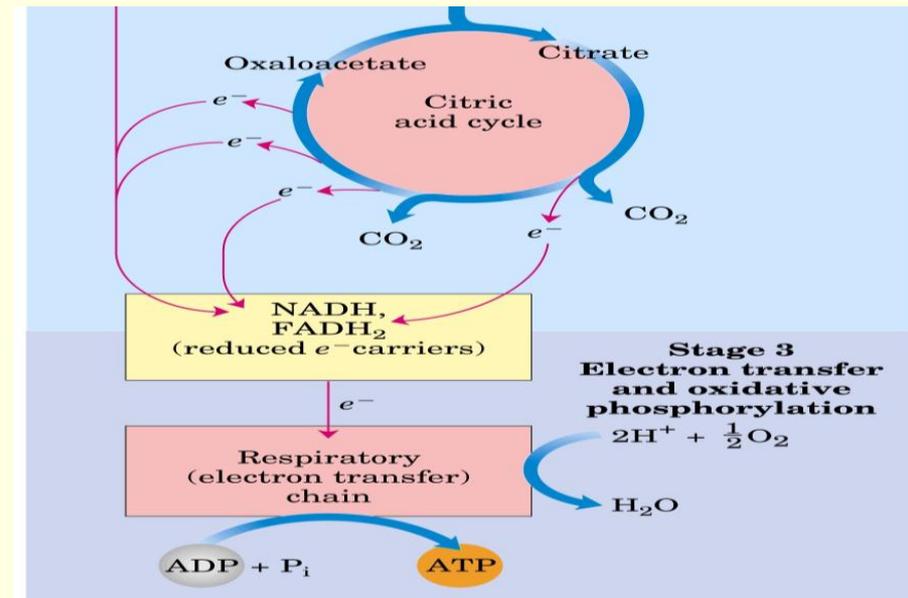
Fosforilación a nivel de sustrato



(1 ATP)

3 moléculas de NADH+ dan 3 pares de  $e^-$ , cada par en CTE produce 3 ATP por fosforilación oxidativa (9 ATP)

1 molécula de FADH<sub>2</sub> da un par de  $e^-$  cada par de en CTE produce 2 APT por fosforilación oxidativa (2 ATP)



[http://www.saludmed.com/CsEjerci/NutDeptv/BioquiEj/Bioq\\_NuD.htm](http://www.saludmed.com/CsEjerci/NutDeptv/BioquiEj/Bioq_NuD.htm)

---

Buenas Tardes