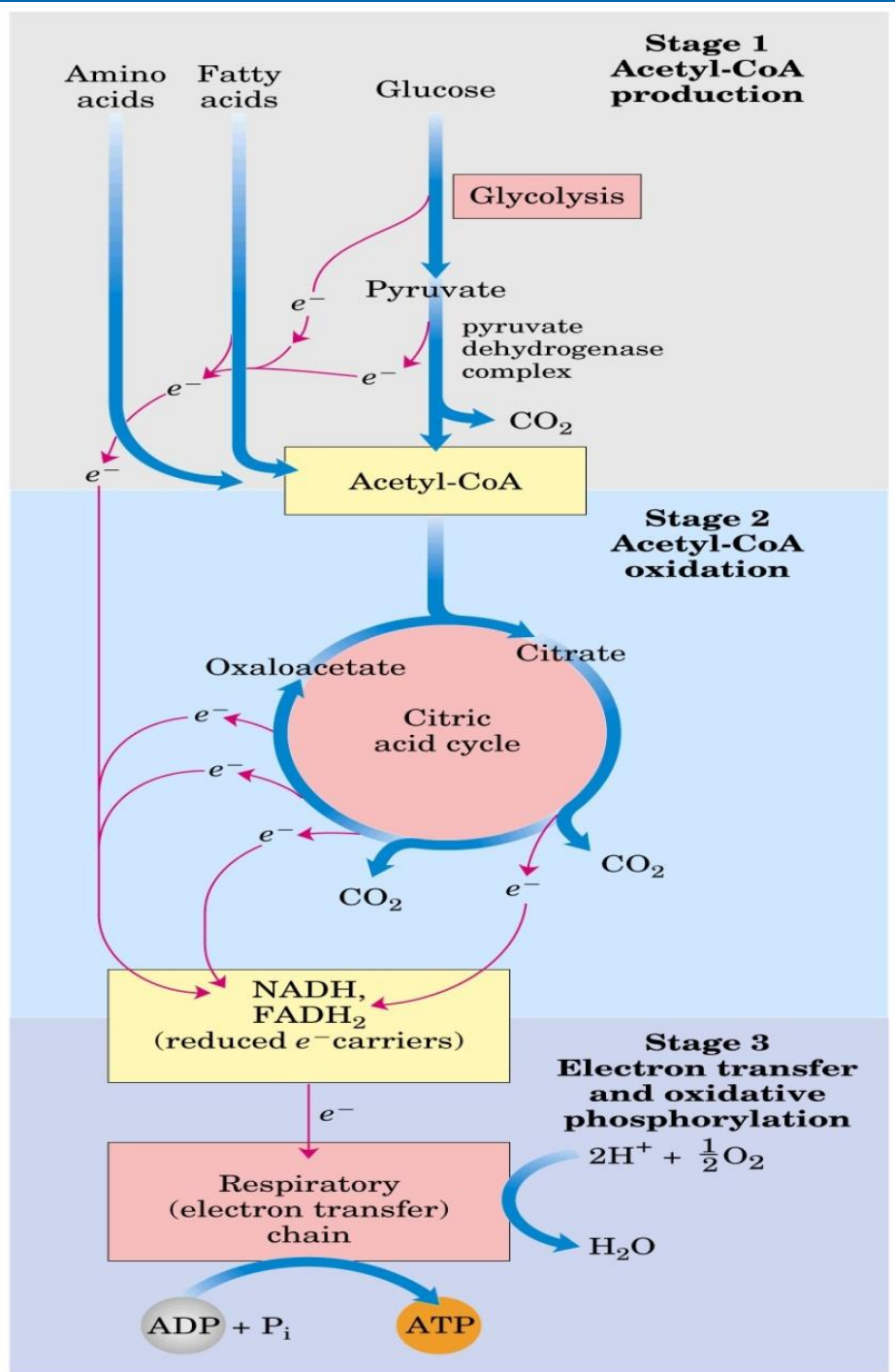


# OXIDACIÓN DEL PIRUVATO Y CICLO DE KREBS

Dra. Carmen Aída Martínez

A decorative graphic consisting of several sets of concentric circles in a lighter shade of blue, scattered across the bottom half of the slide.



# Fuentes de Acetil CoA

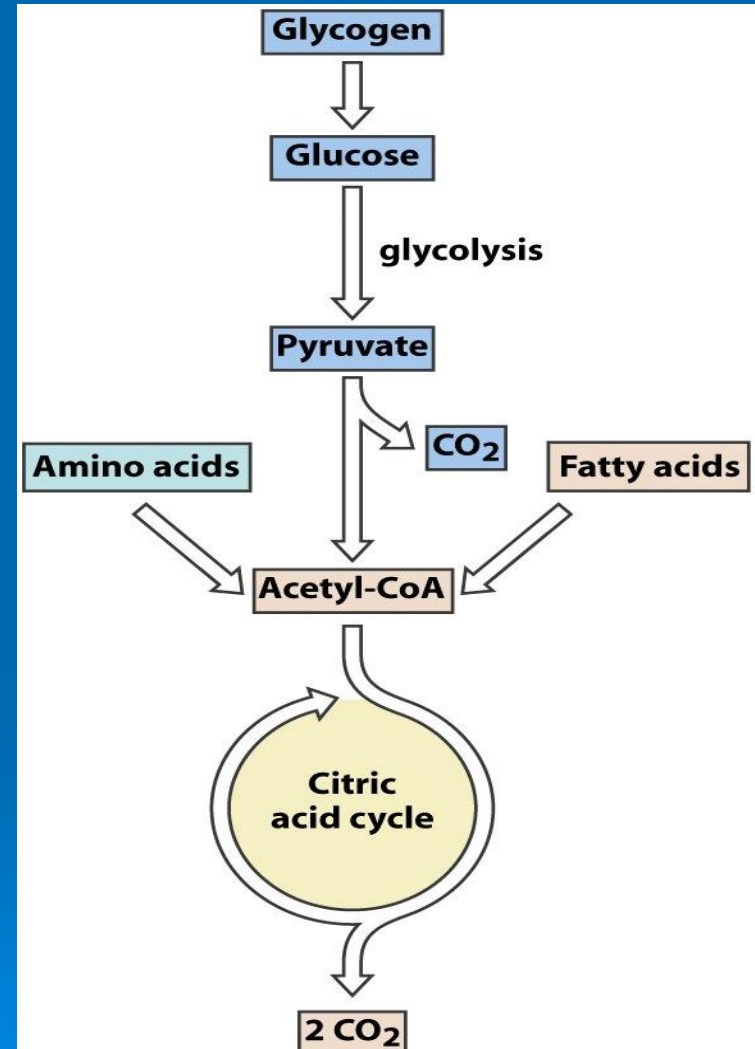
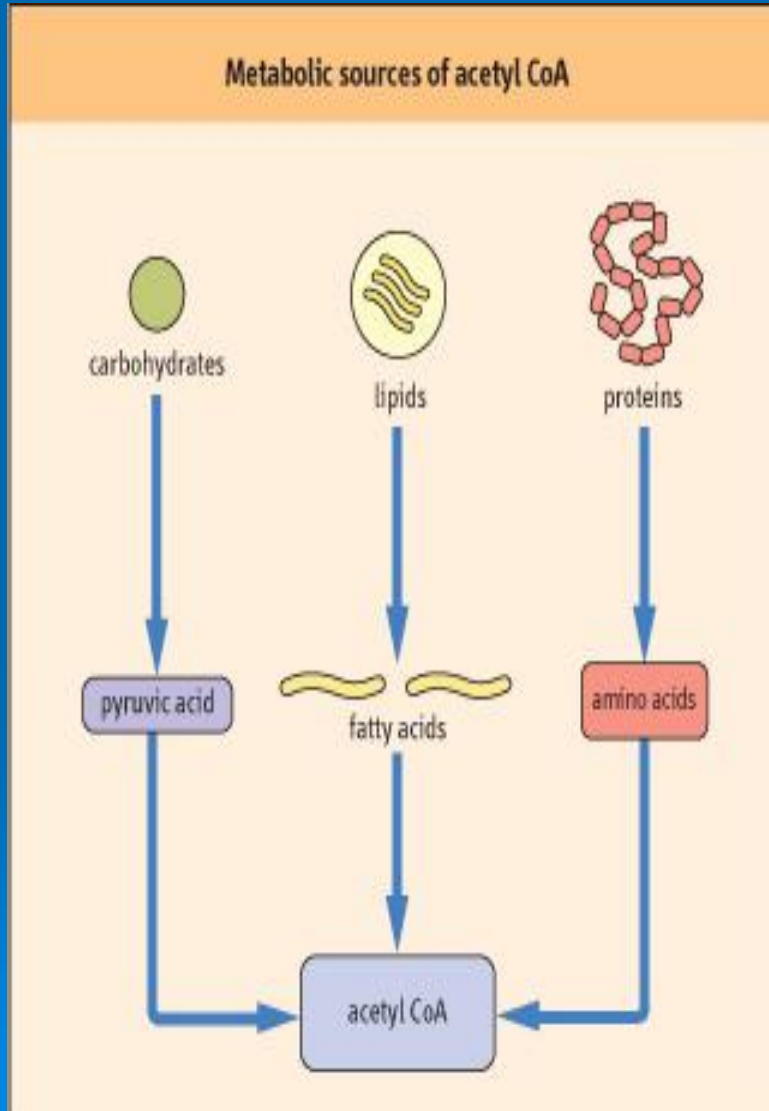
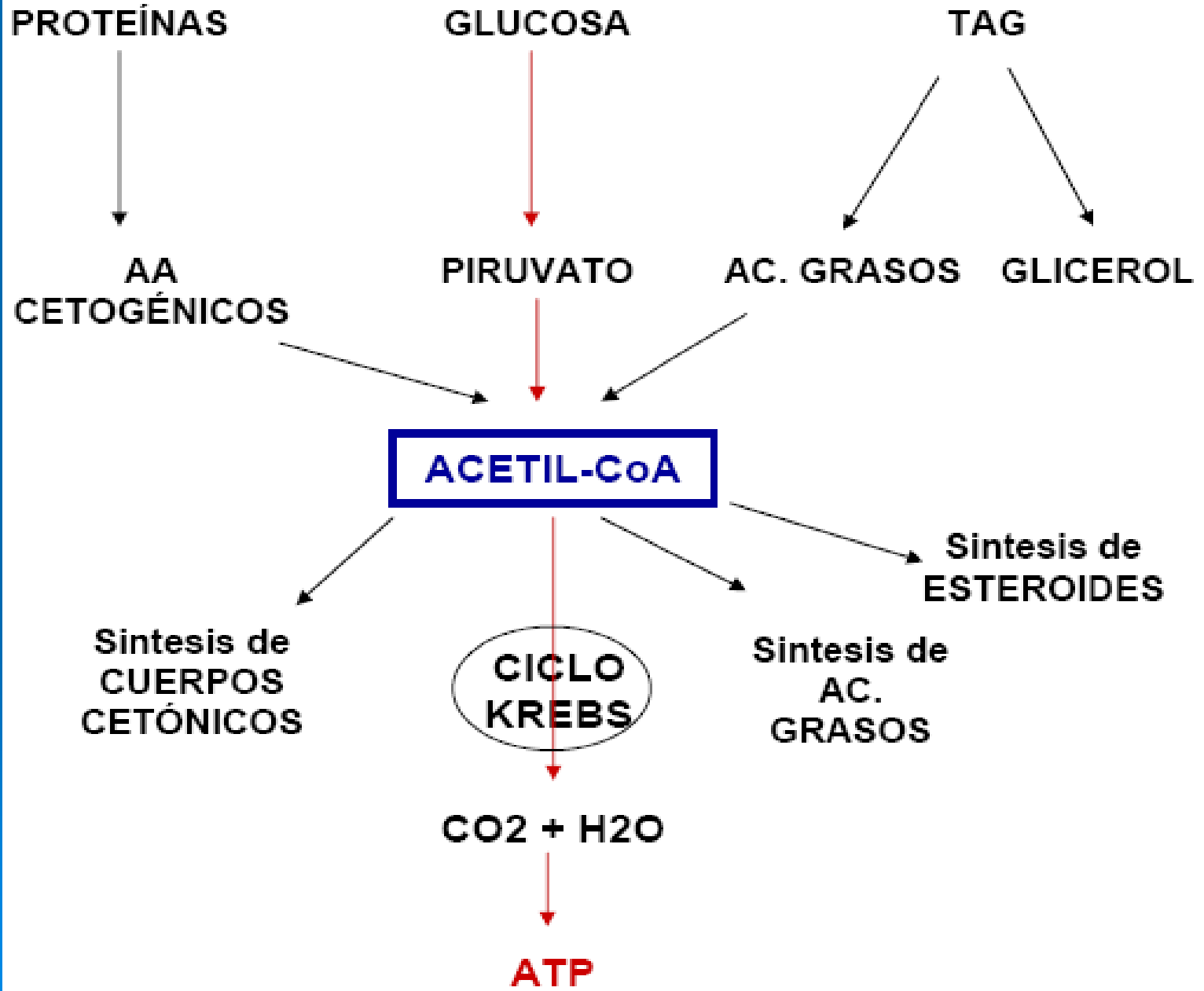
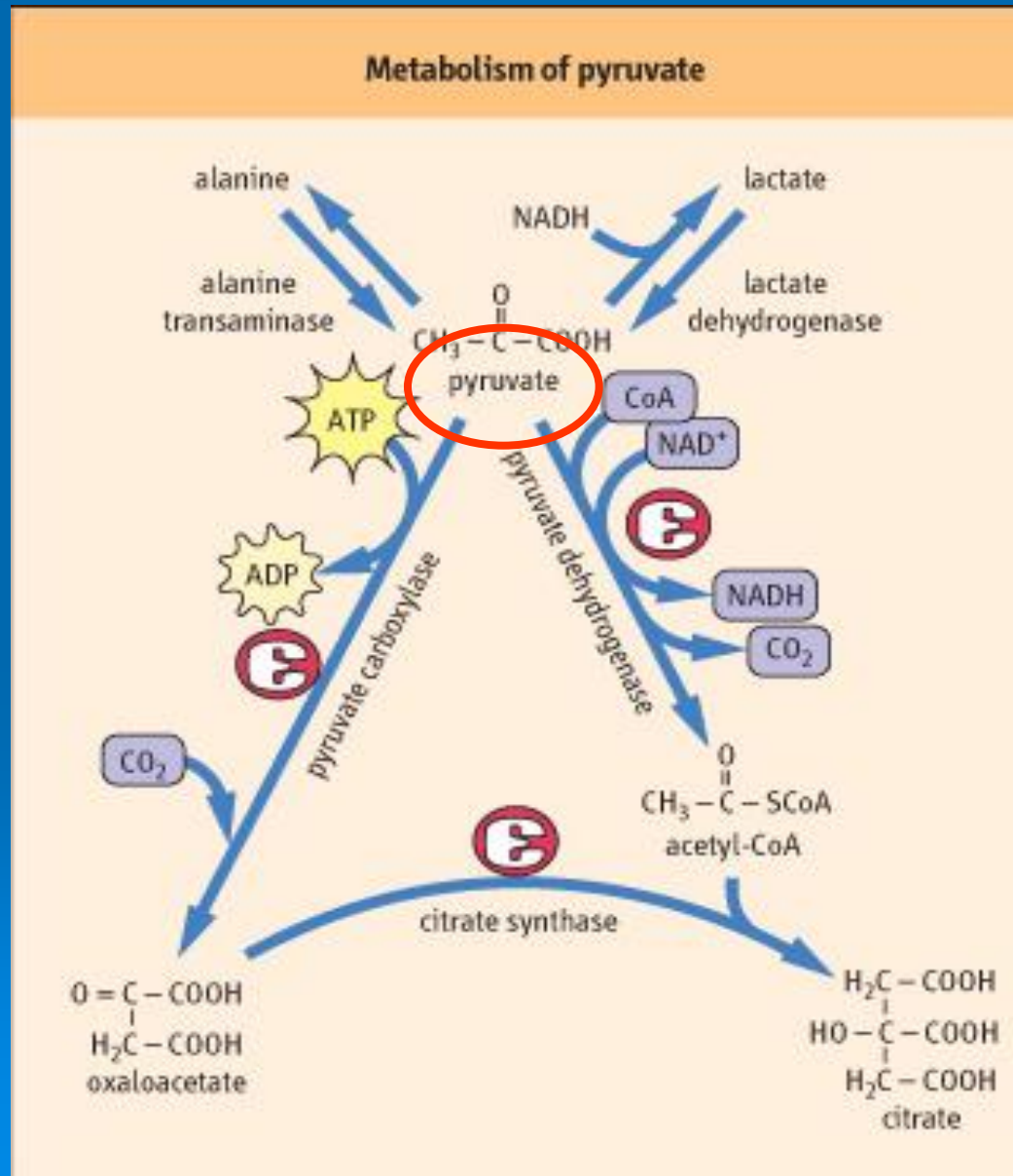


Figure 16-1 Fundamentals of Biochemistry, 2/e  
© 2006 John Wiley & Sons

# Procedencia y destinos del Acetil CoA



# Metabolismo del Piruvato



# Descarboxilación oxidativa del piruvato



# PIRUVATO

The infographic features a central green triangle with a white outline. A white rectangular box with a white border is positioned horizontally across the middle of the triangle, containing the word 'PIRUVATO' in white capital letters. To the right of the triangle, three light blue rounded rectangular boxes are stacked vertically, each containing text in blue. A thin white line runs diagonally from the top vertex of the triangle down to the bottom right corner, passing behind the text boxes. The background is a solid blue color with faint, concentric circular patterns in the lower right quadrant.

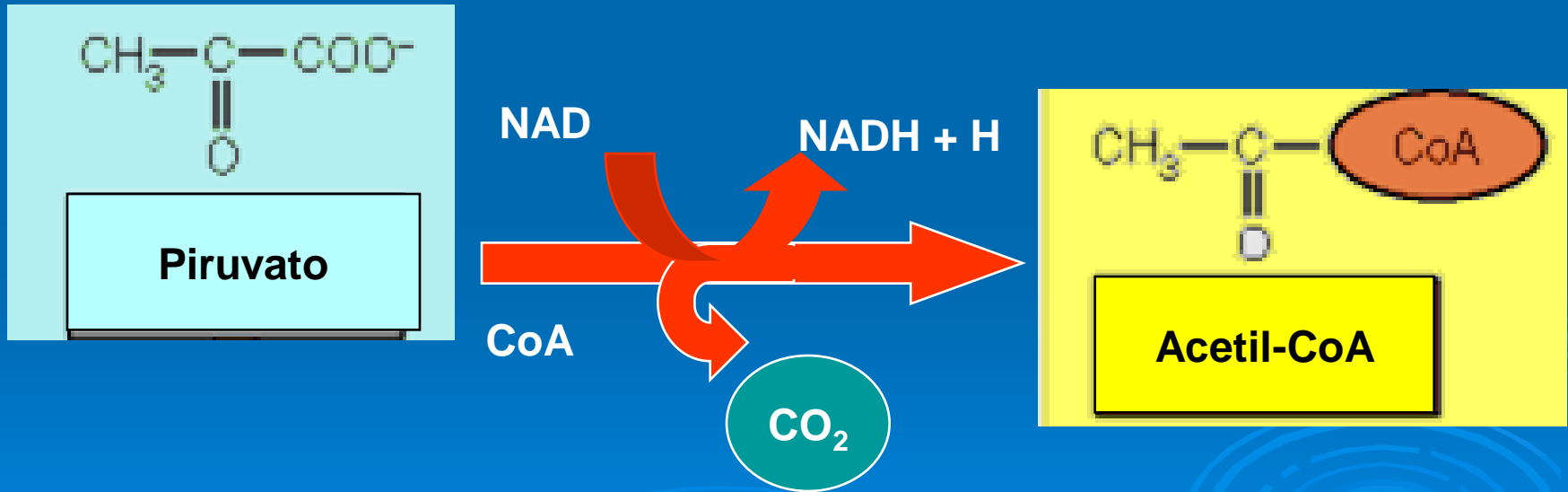
Puente entre los hidratos de carbono y en ATC

Producto final de glucólisis aeróbica que ingresa a mitocondria por cotransporte unidireccional

Forma acetil CoA por descarboxilación a través de este complejo

# Descarboxilación oxidativa

## ➤ Oxidación del piruvato





# Piruvato deshidrogenasa

- Localizado en la mitocondria
- Complejo multienzimatico
  - 3 enzimas
    - Piruvato deshidrogenasa ( $E_1$ )
    - Dihidrolipoil transacetilasa ( $E_2$ )
    - Dihidrolipoil deshidrogenasa ( $E_3$ )
  - 5 coenzimas
    - Acido lipoico
    - Pirofosfato de tiamina
    - FAD
    - NAD
    - CoA

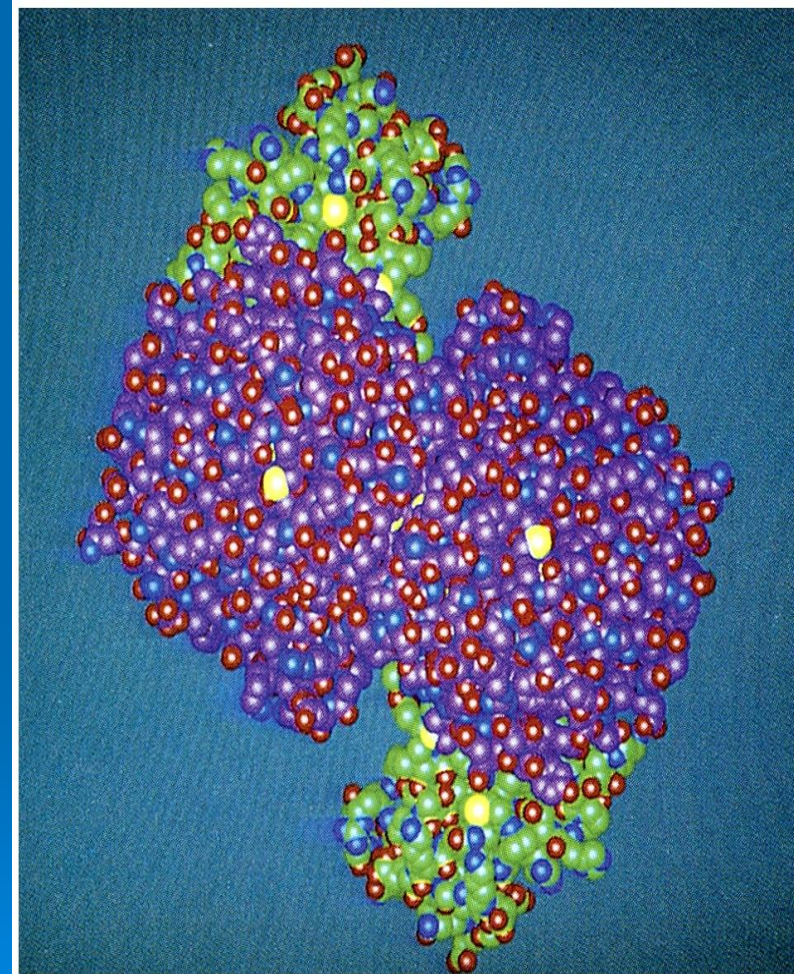


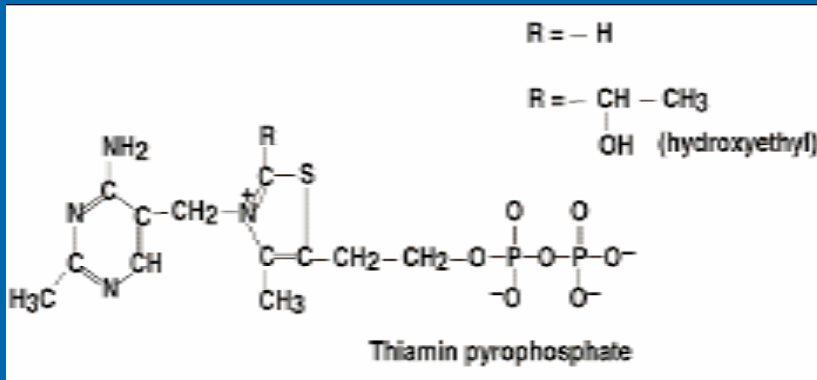
Figure 16-9a Fundamentals of Biochemistry, 2/e

Sustrato: piruvato

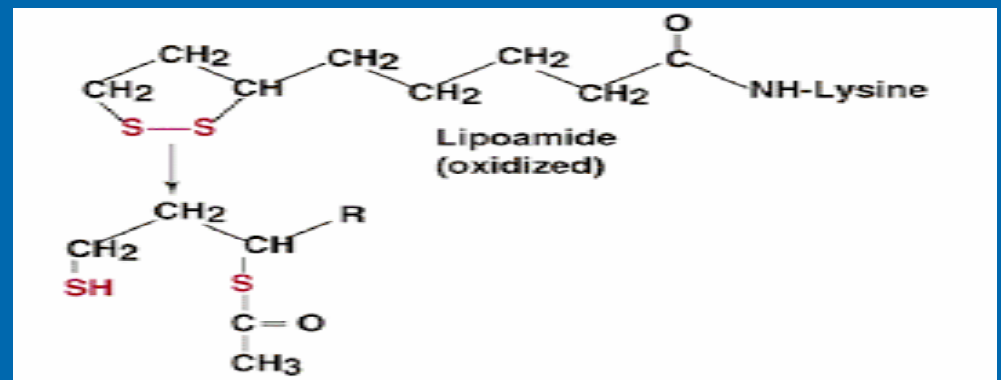
producto: Acetil-CoA

# El complejo $\alpha$ cetoglutarato deshidrogenasa utiliza 5 coenzimas diferentes

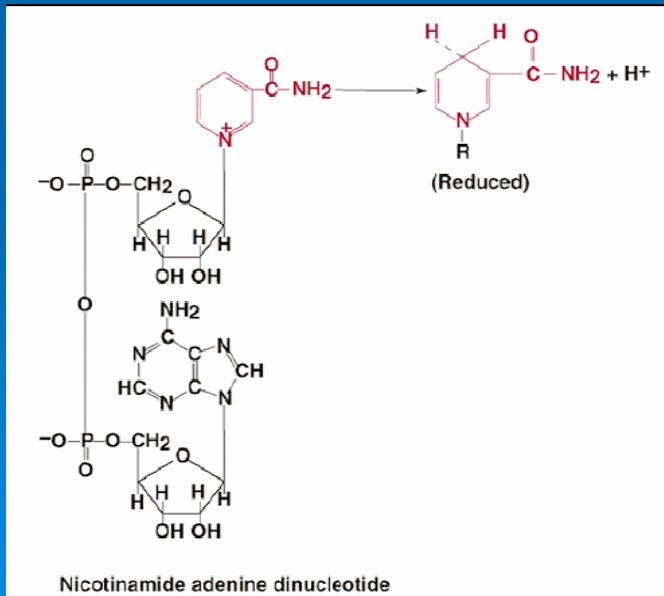
## Difosfato de tiamina



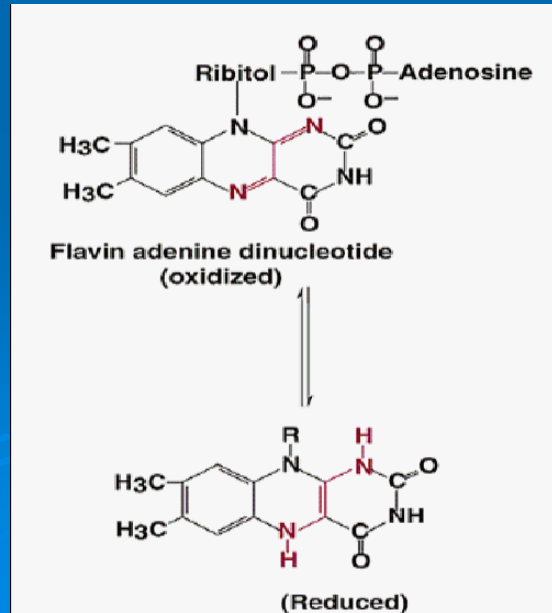
## Lipoamida



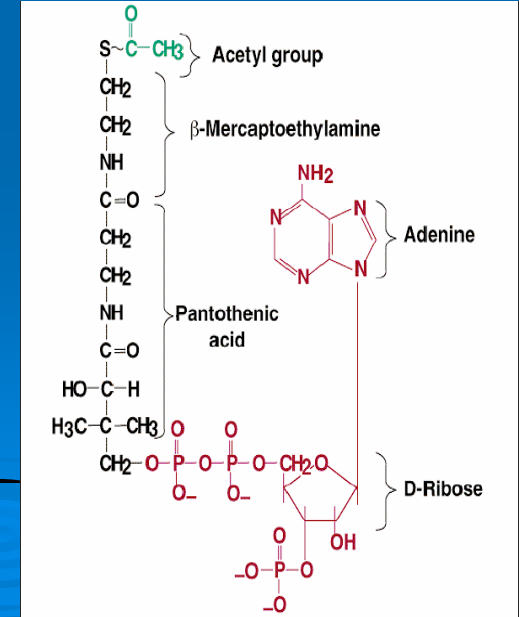
## NAD (niacina)



## FAD (Riboflavina)



## CoA (A. Pantoténico)

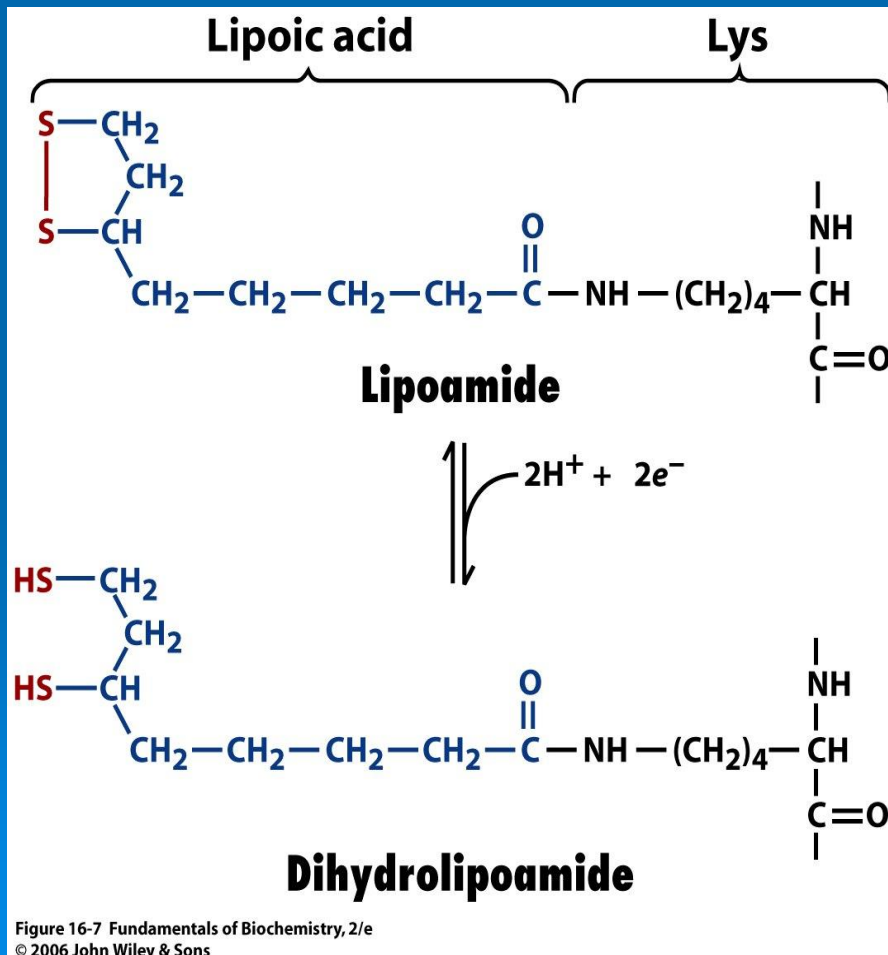


# Lipoamida

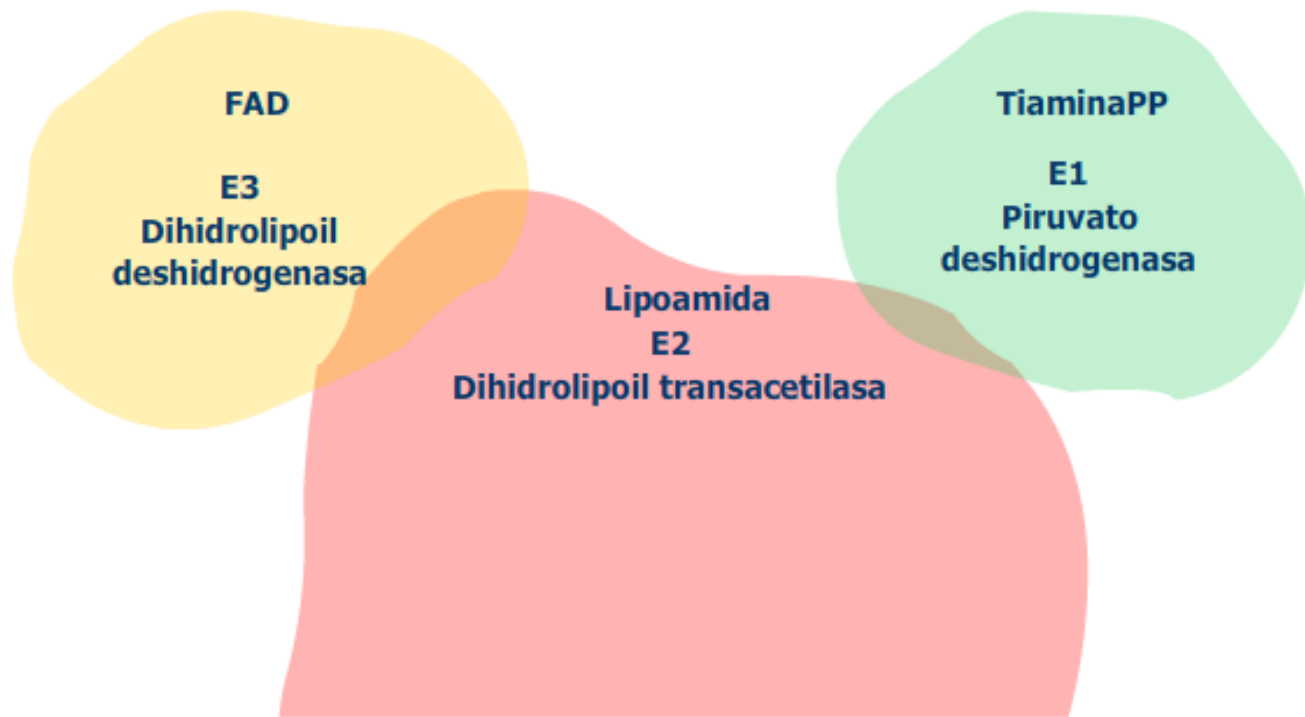
➤ Deriva del ácido lipoico

➤ Estado oxidado

➤ Estado reducido



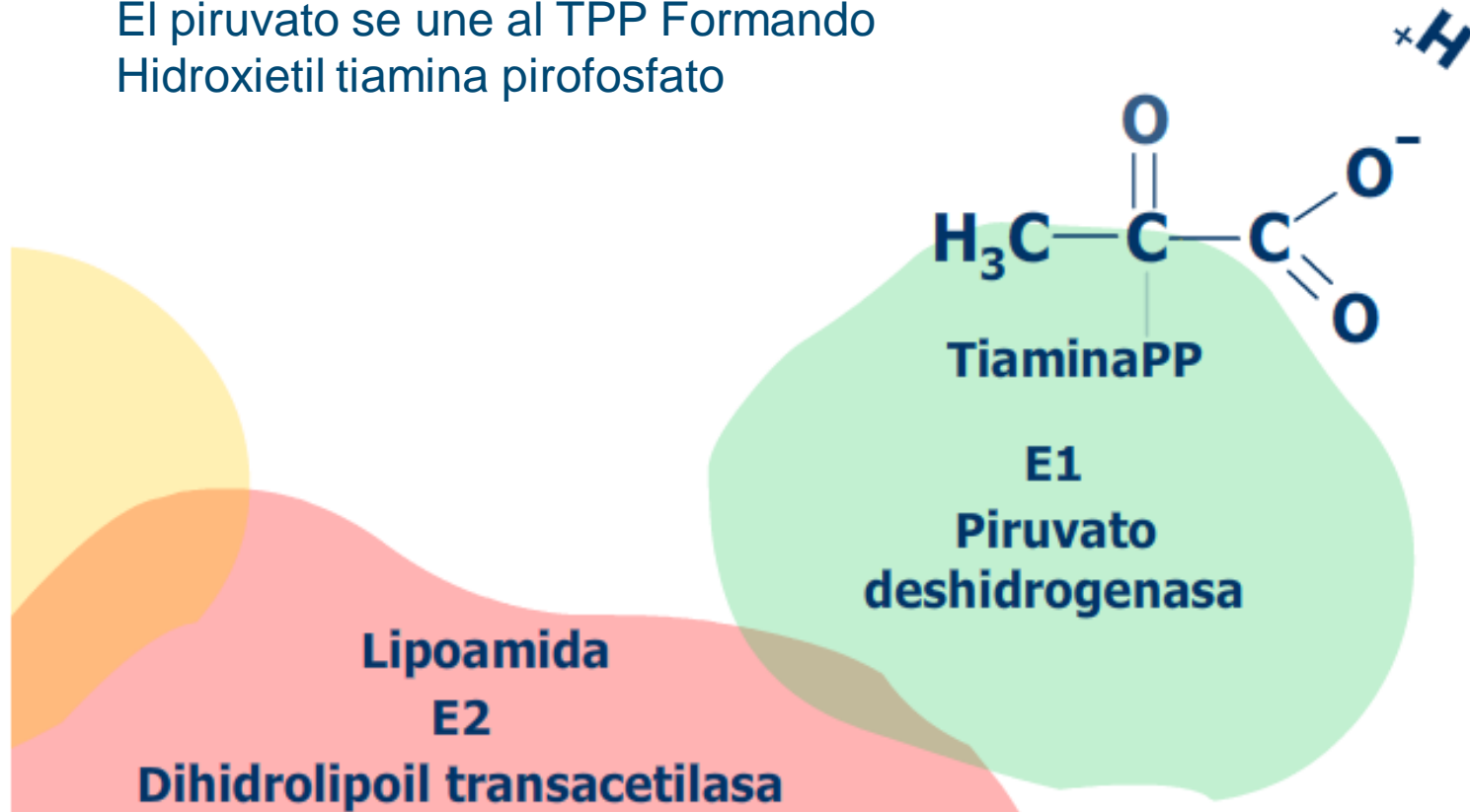
## PIRUVATO DESHIDROGENASA



## PIRUVATO DESHIDROGENASA

Paso 1

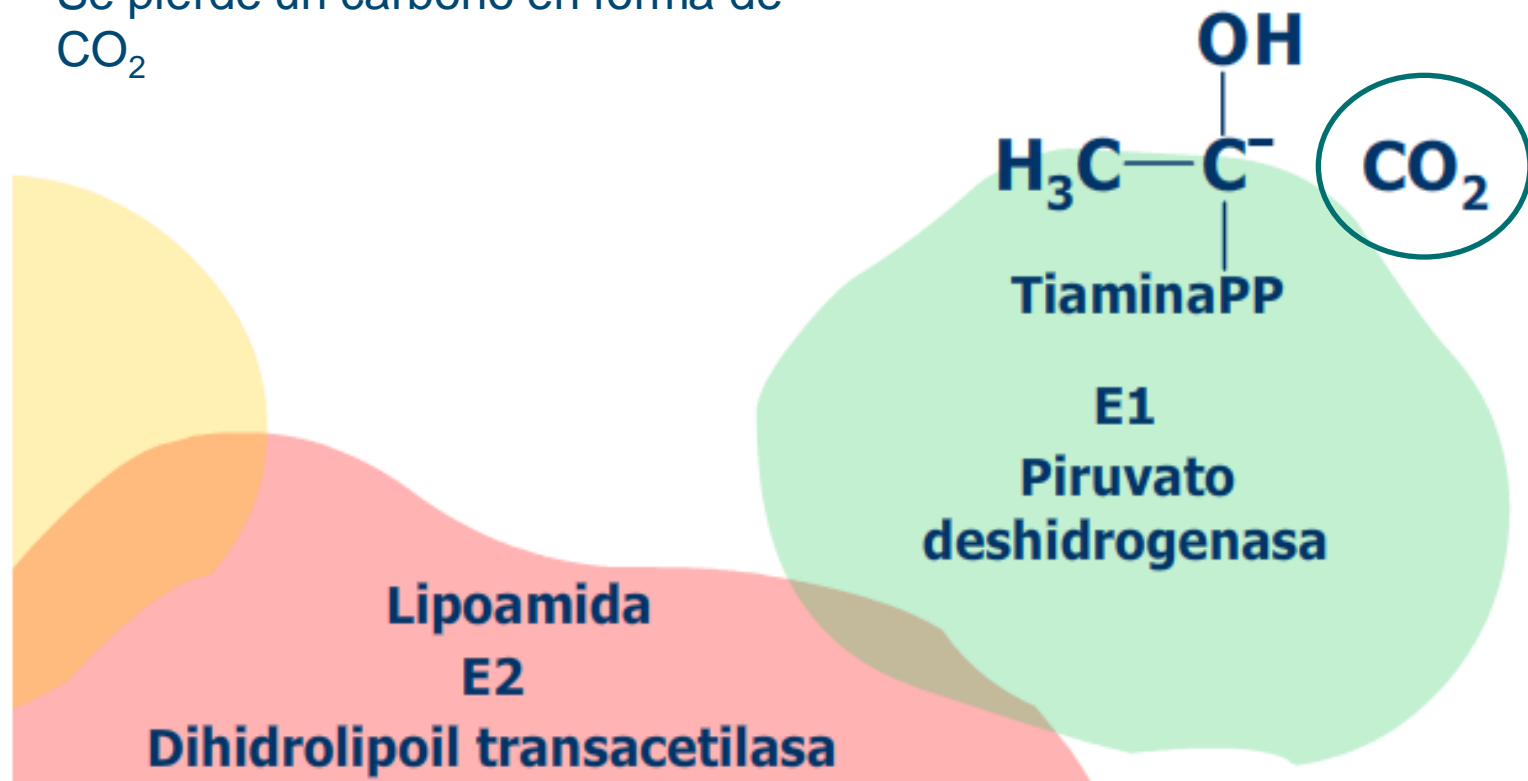
El piruvato se une al TPP Formando  
Hidroxietil tiamina pirofosfato



# PIRUVATO DESHIDROGENASA

Paso 1

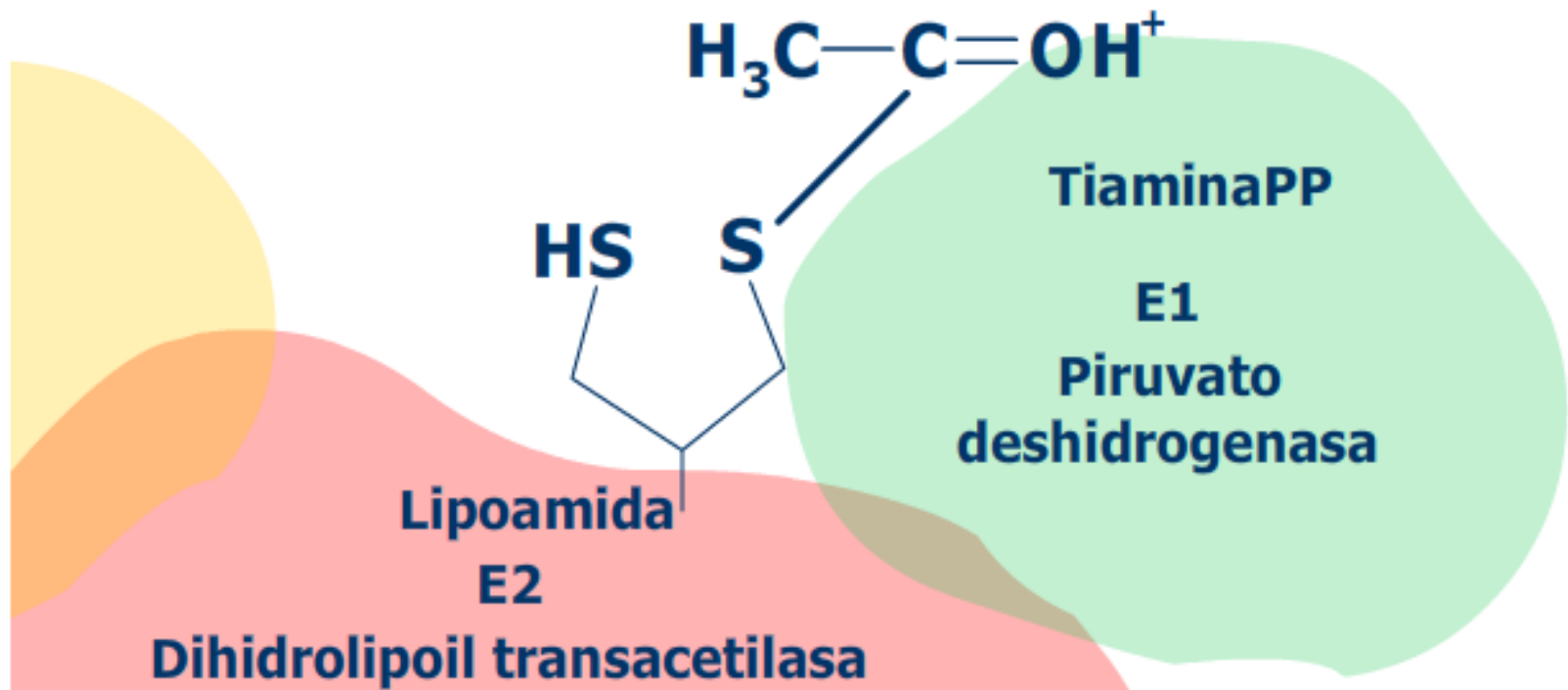
Se pierde un carbono en forma de  $\text{CO}_2$



## PIRUVATO DESHIDROGENASA

### Paso 2

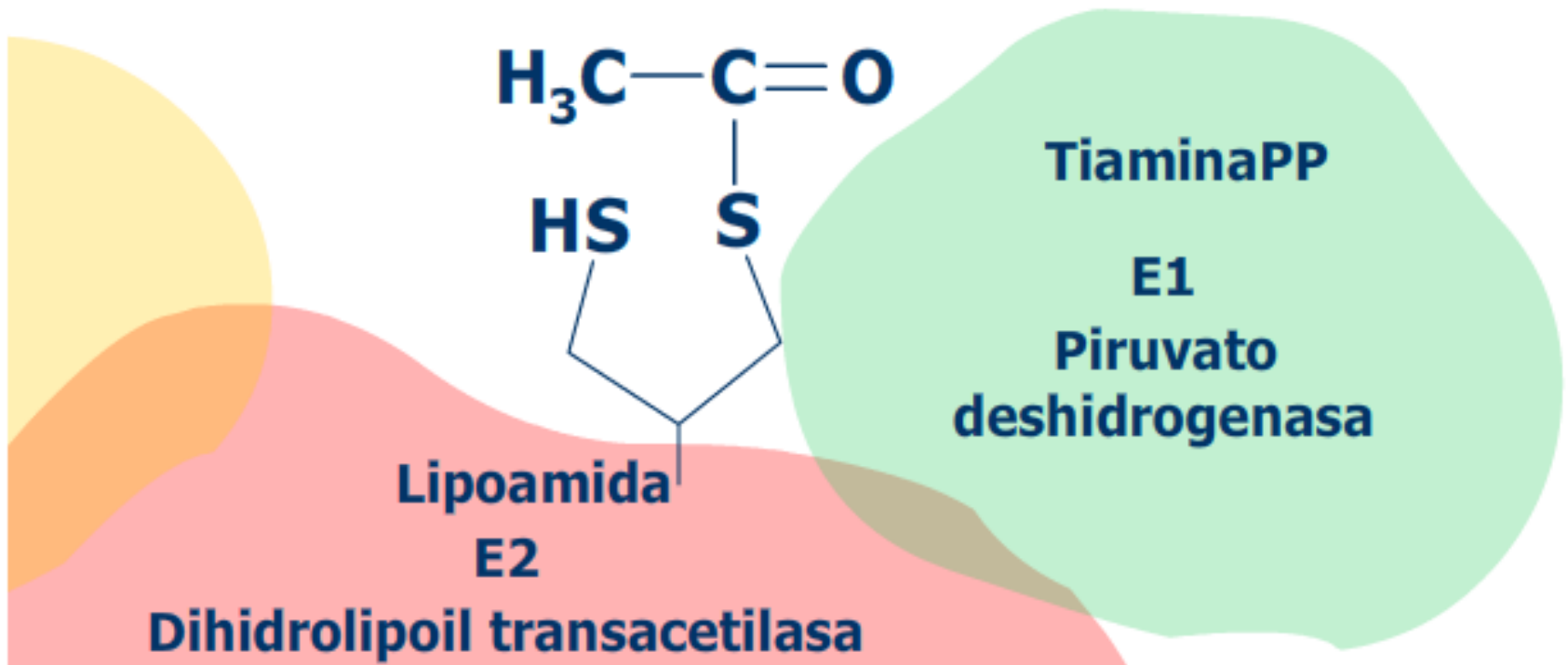
Traslado del grupo hidroxietilo al primer brazo de la lipoamida (Acetil dihidrolipoamida)



## PIRUVATO DESHIDROGENASA

### Paso 2

Traslado del grupo hidroxietilo al primer brazo de la lipoamida (Acetil dihidrolipoamida)

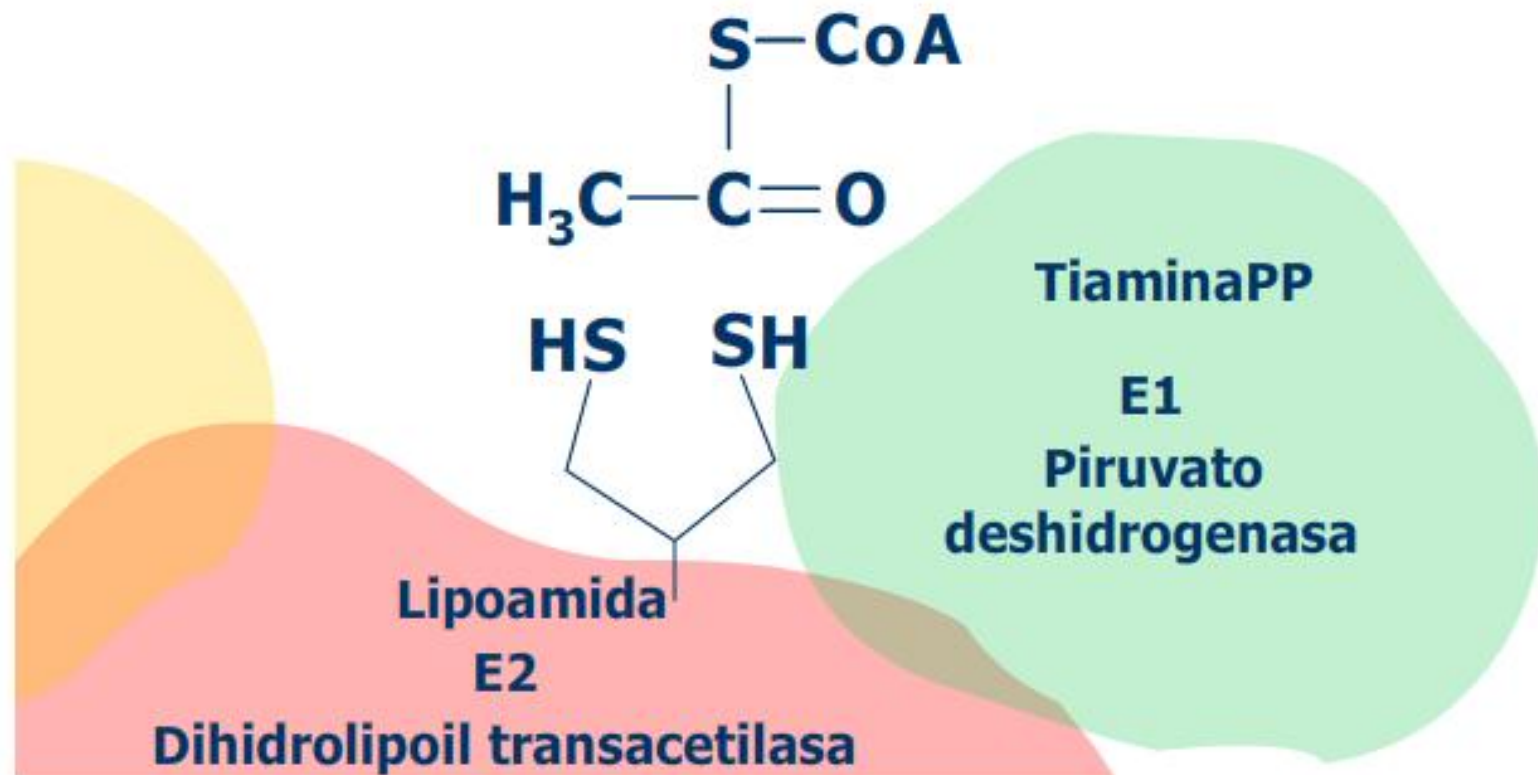




## PIRUVATO DESHIDROGENASA

Paso 3

Traslado del grupo acetilo a la CoA-SH  
(Acetil CoA y Dihidrolipoamida)

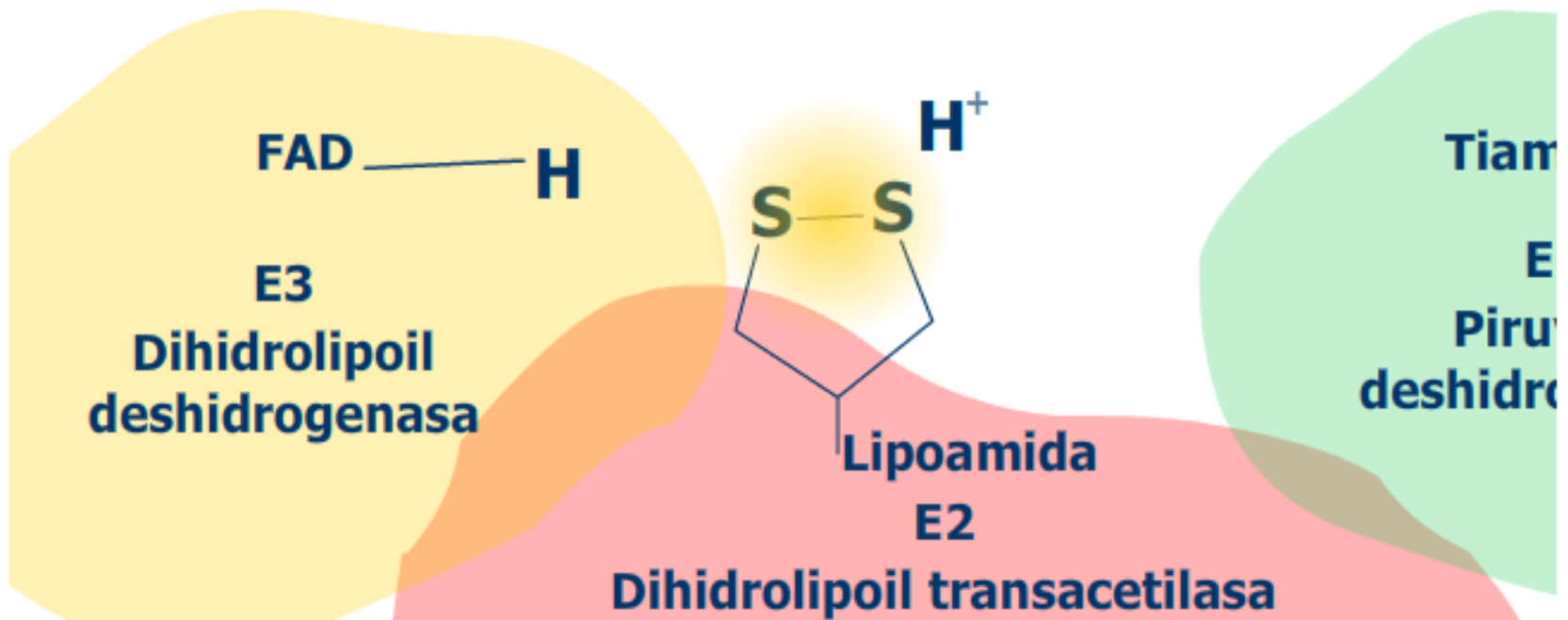


## PIRUVATO DESHIDROGENASA

### Paso 4

Transferencia de 2 electrones de la lipoamida al FAD

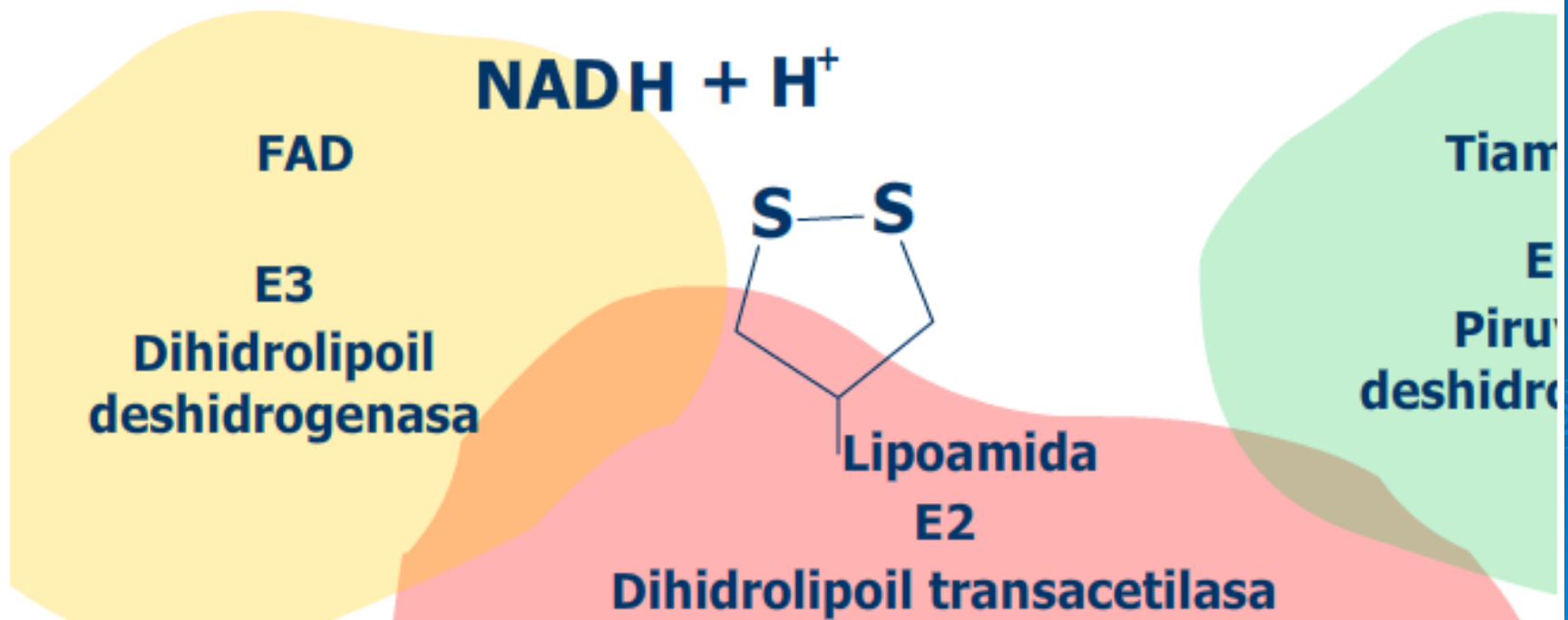
Lipoamida es oxidada de nuevo y el FAD se reduce



## PIRUVATO DESHIDROGENASA

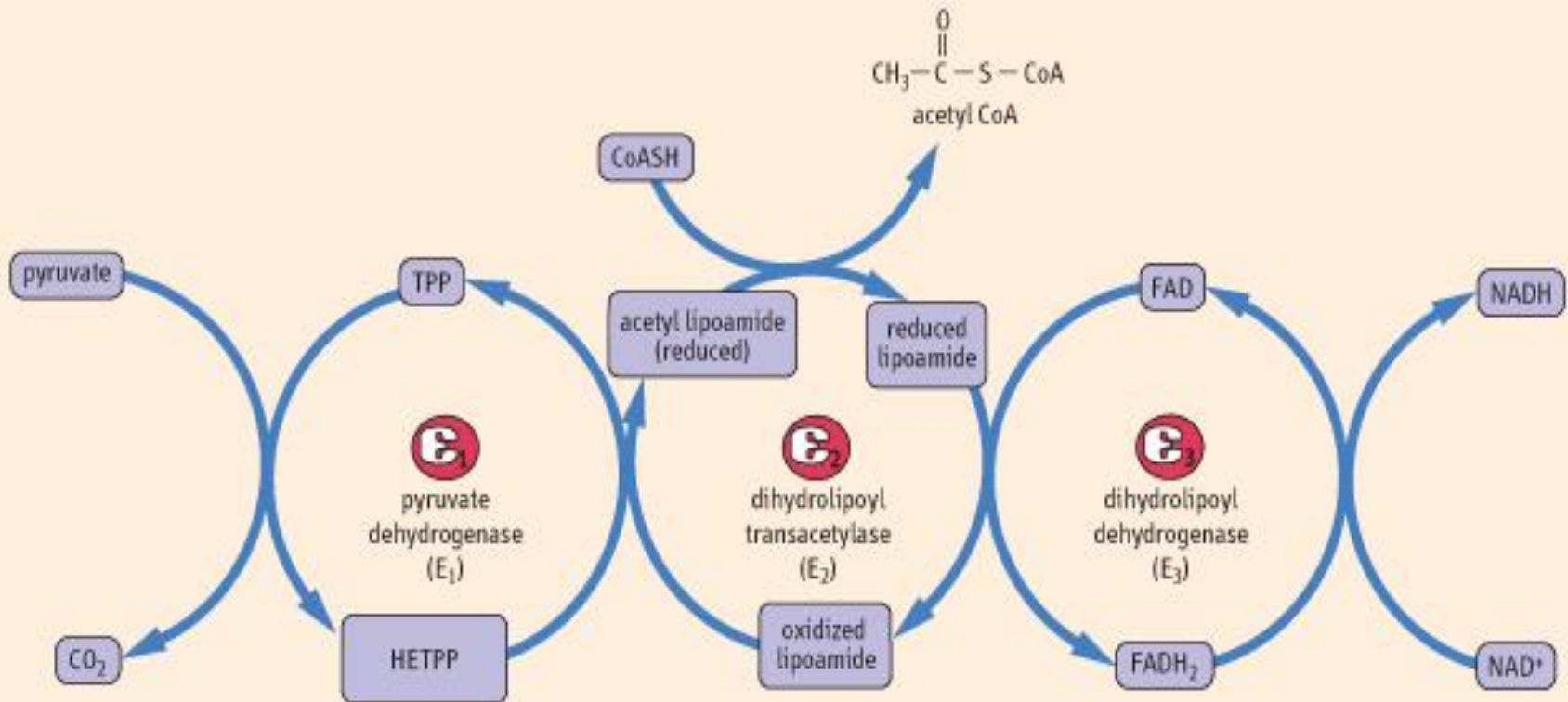
Paso 5

El FAD es oxidado por el NAD  
NAD es reducido (NADH)



# Complejo piruvato deshidrogenasa

Pyruvate dehydrogenase – a multienzyme complex



# REGULACIÓN DE PIRUVATO DESHIDROGENASA

## MODIFICACIONES ALOSTÉRICAS

- Por sus productos finales
- Acetil CoA y NADH (ATP)

## MODIFICACIONES COVALENTES

- Por Fosforilación (Cinasa)
- Por desfosforilación (fosfatasa)

# REGULACIÓN COMPLEJO PD

Inhibidores

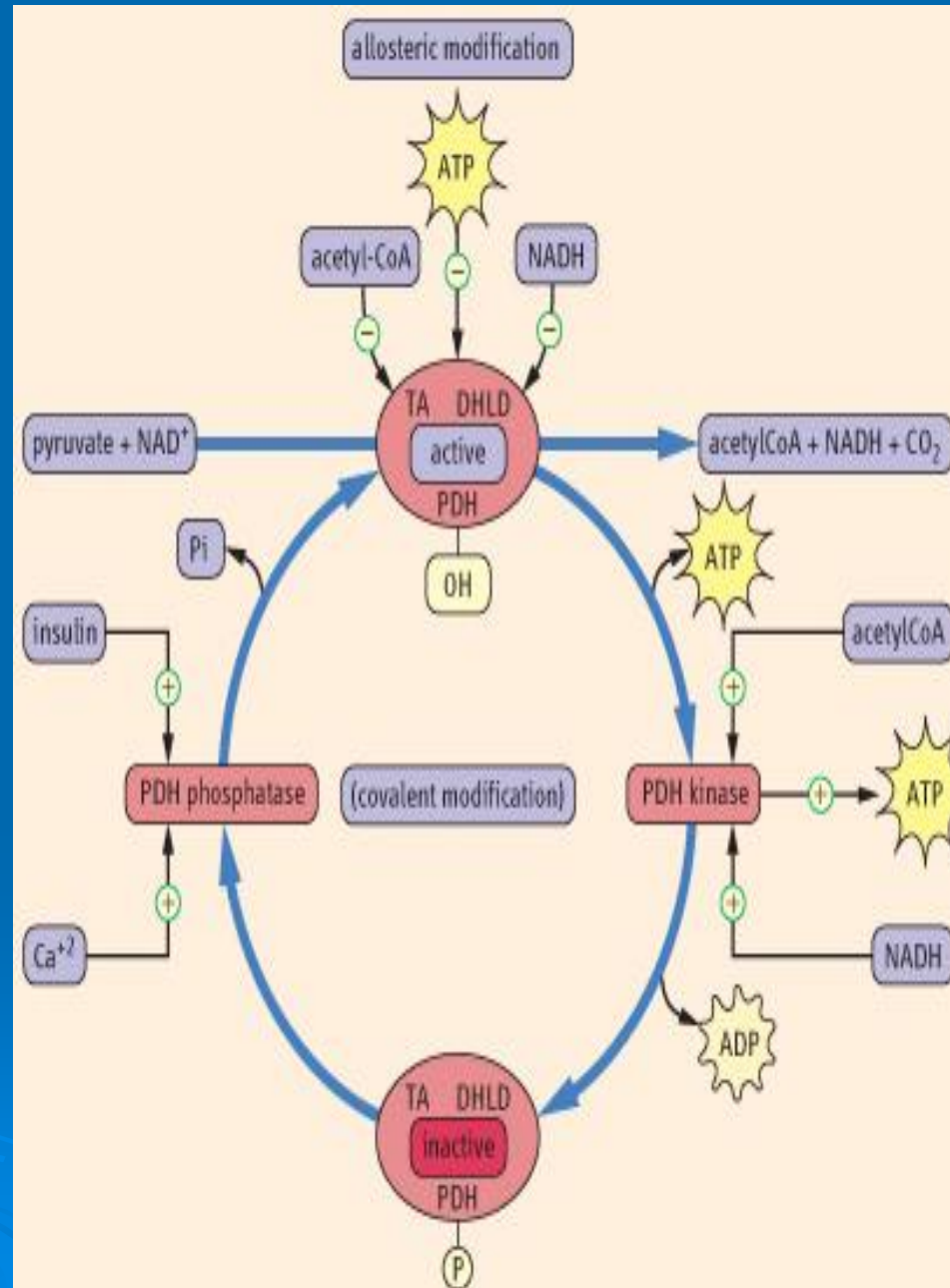
NADH, Acetil CoA y ATP efectores alostéricos negativos

Glucagón: activan Cinasa (P)

Disminución de NADH, Acetil CoA y ATP

Activadores

Insulina: activa Fosfatasa



# CICLO DE KREBS







# Ciclo de los Ácidos Tricarboxílicos (ATC)

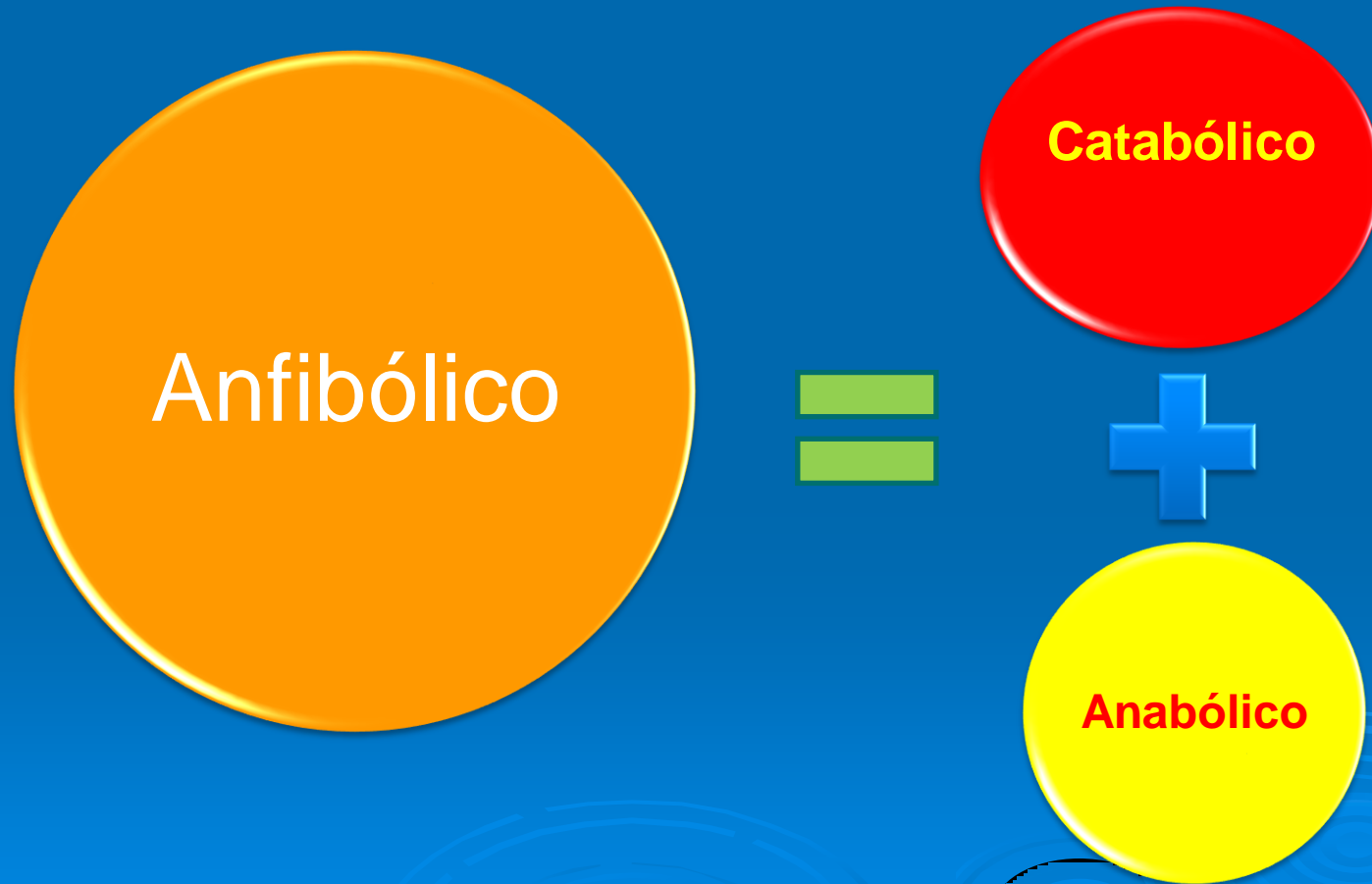
Vía común del metabolismo de todos los combustibles (grasas, Carbohidratos y proteínas)

Localizado en mitocondria

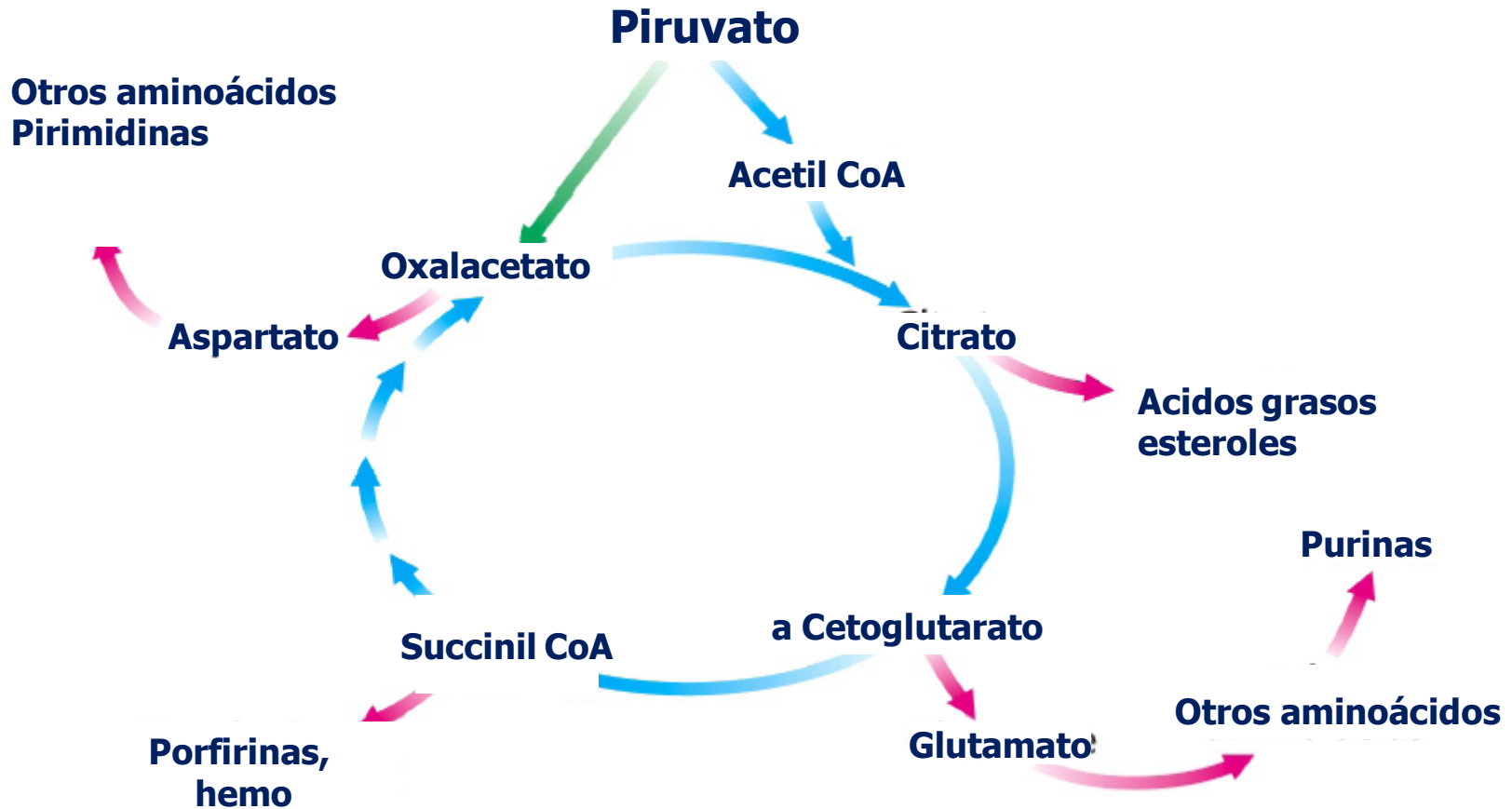
Utiliza coenzimas reductoras para generación de ATP en cadena respiratoria

Consiste en ocho reacciones enzimáticas, todas ellas mitocondriales

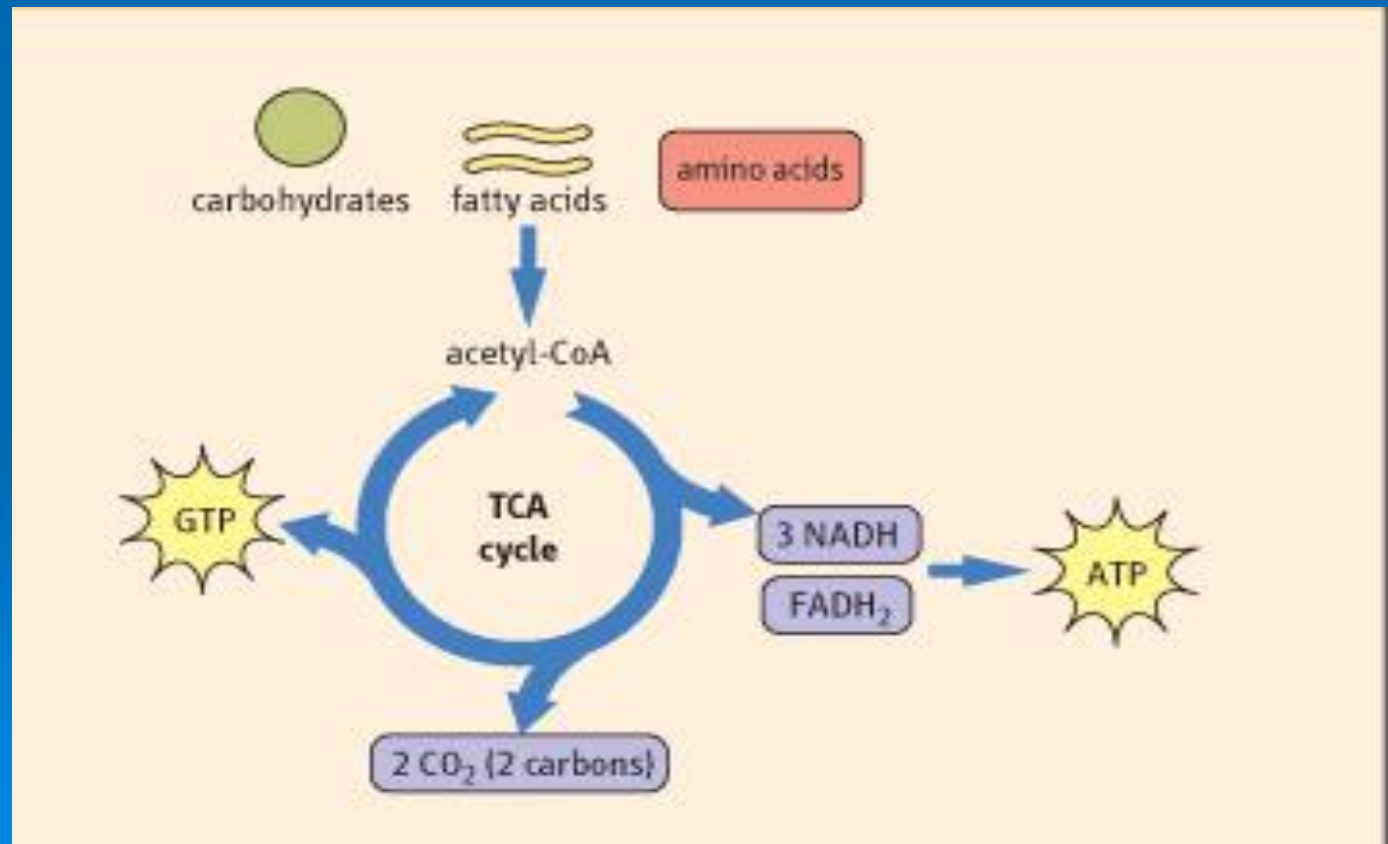
# Ciclo de Krebs

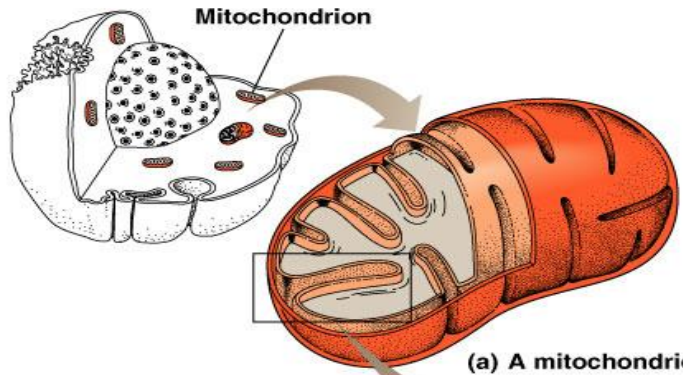


Base común para varias vías metabólicas (gluconeogénesis, conversión de carbohidratos en lípidos, fuente de aminoácidos no esenciales, succinil CoA , síntesis del Hemo)

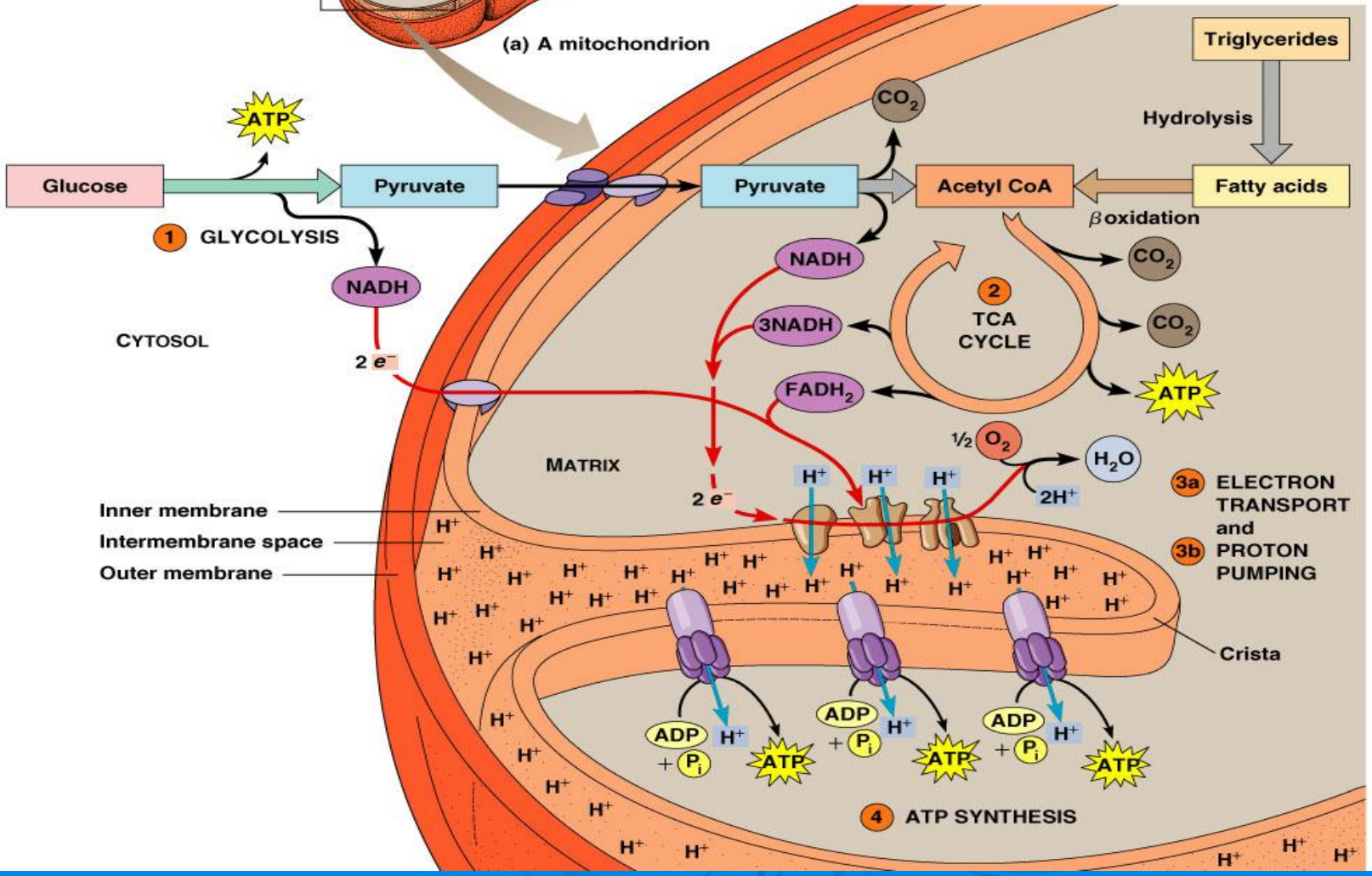


Catabolismo: libera energía en forma de equivalentes reductores y grupo fosforilo (ATP)

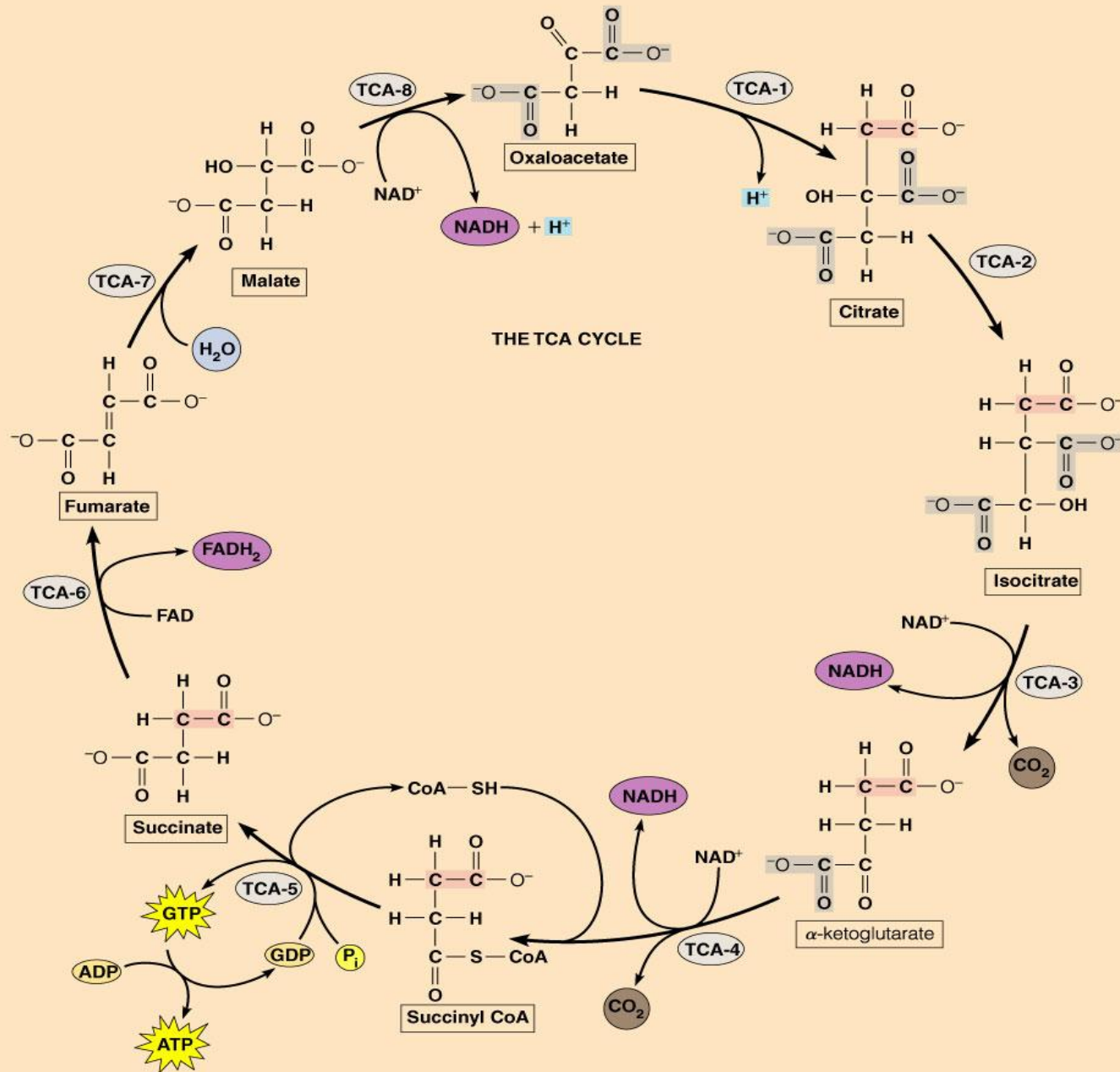




# MATRIZ



# CICLO DE KREBS



## EL CICLO DEL CITRATO (CÍTRICO) O CICLO DE KREBS

**Krebs** (1938) denominó **ciclo del ácido cítrico**, y hoy se conoce también como **ciclo de Krebs**, a la ruta metabólica a través de la cual el ácido acético unido a la coenzima-A va a completar su oxidación en la matriz mitocondrial.

- Este ciclo, no sólo va a ser la última etapa de la degradación de los azúcares, otros compuestos orgánicos (los ácidos grasos y determinados aminoácidos) van a ser también degradados a **acetil-CoA (ACA)** e integrados en el **ciclo de Krebs**.
- El **ciclo de Krebs** es, por lo tanto, la vía fundamental para la degradación de la mayoría de los compuestos orgánicos y para la obtención de coenzimas reductoras. Es la vía más importante para el **catabolismo** de las sustancias orgánicas.

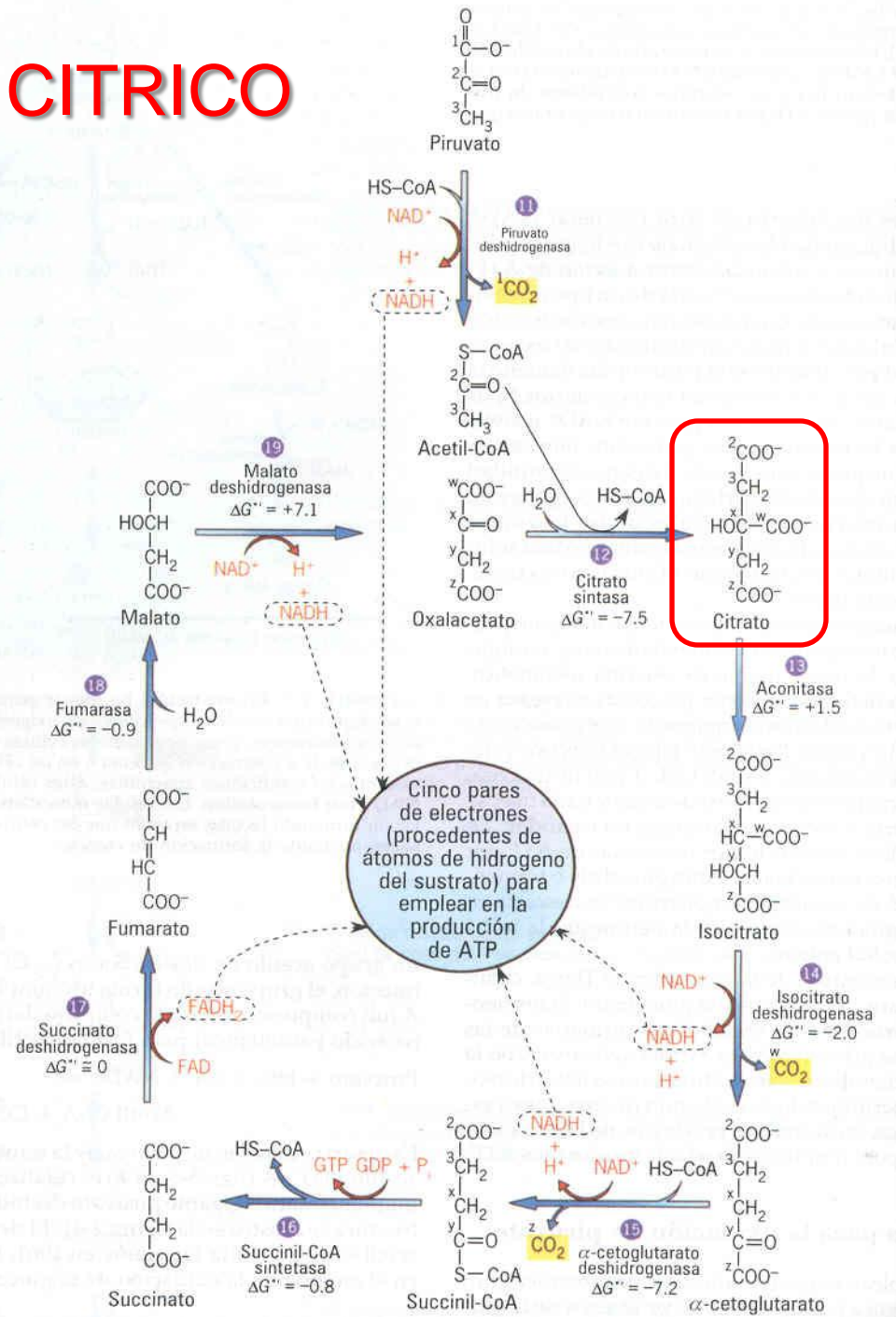
### Biografía de Krebs:

[http://sharon.p7.org.uk/hans\\_krebs1953.htm](http://sharon.p7.org.uk/hans_krebs1953.htm)



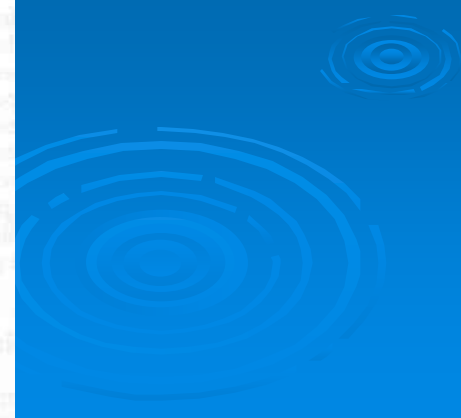
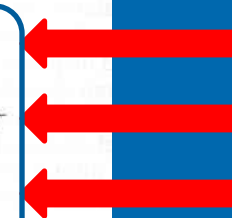
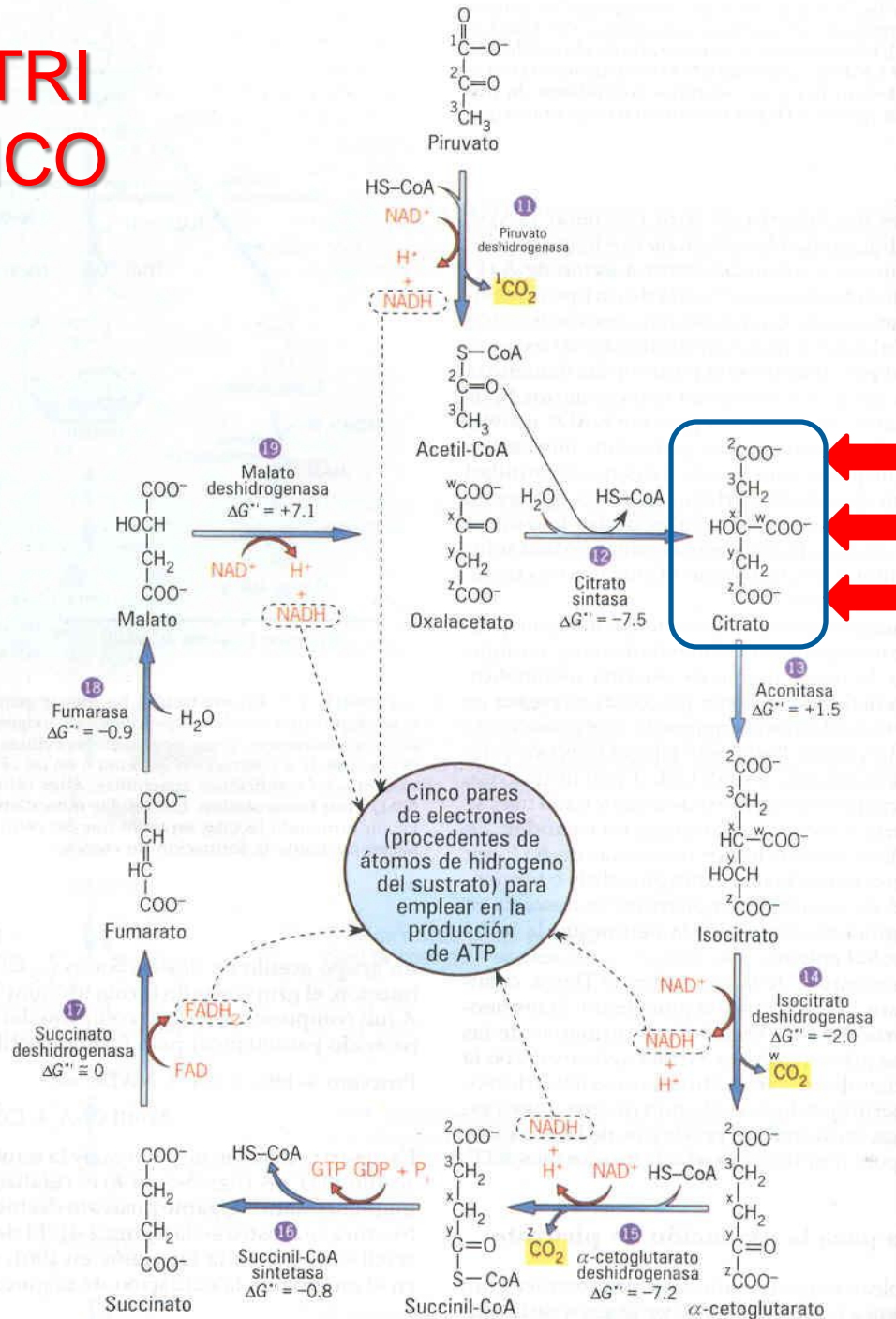
Hans Krebs (Hildesheim –  
Alemania -1900-1981)

# DEL ACIDO CITRICO

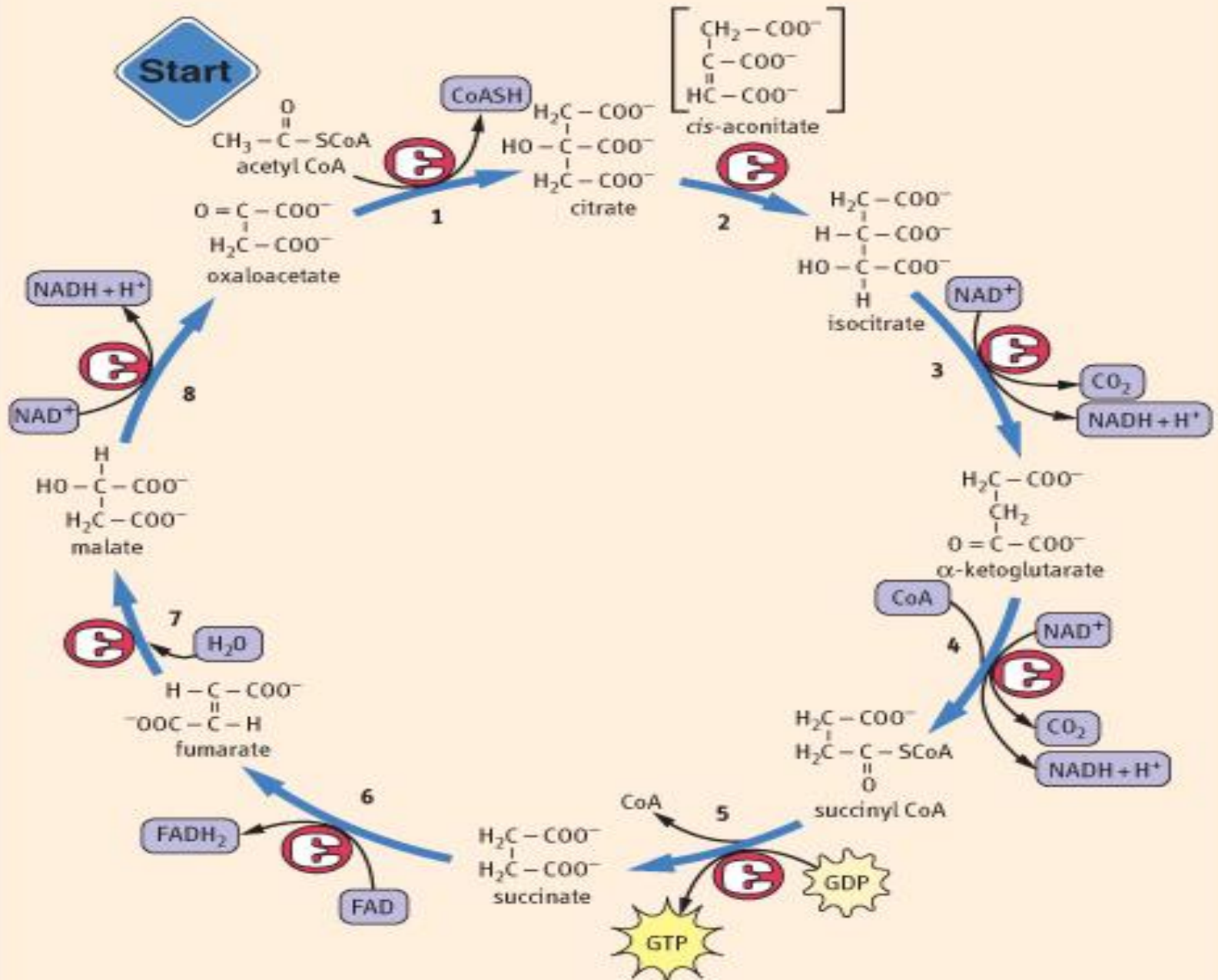




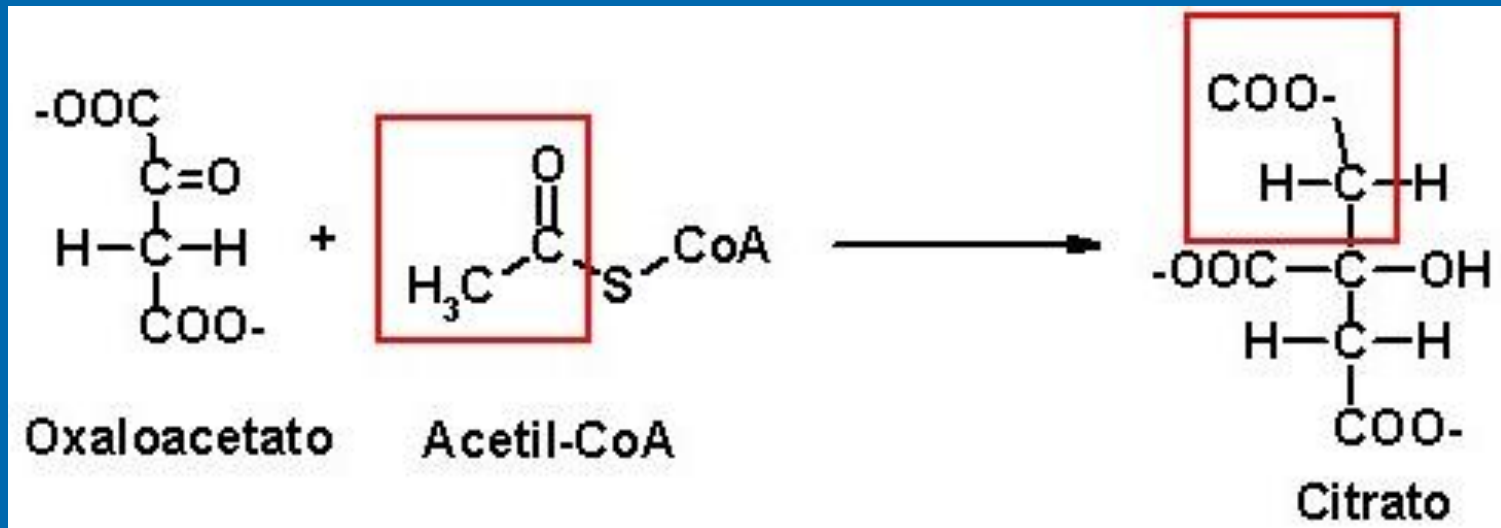
# DE ACIDO TRI CARBOXILICO



# The TCA cycle

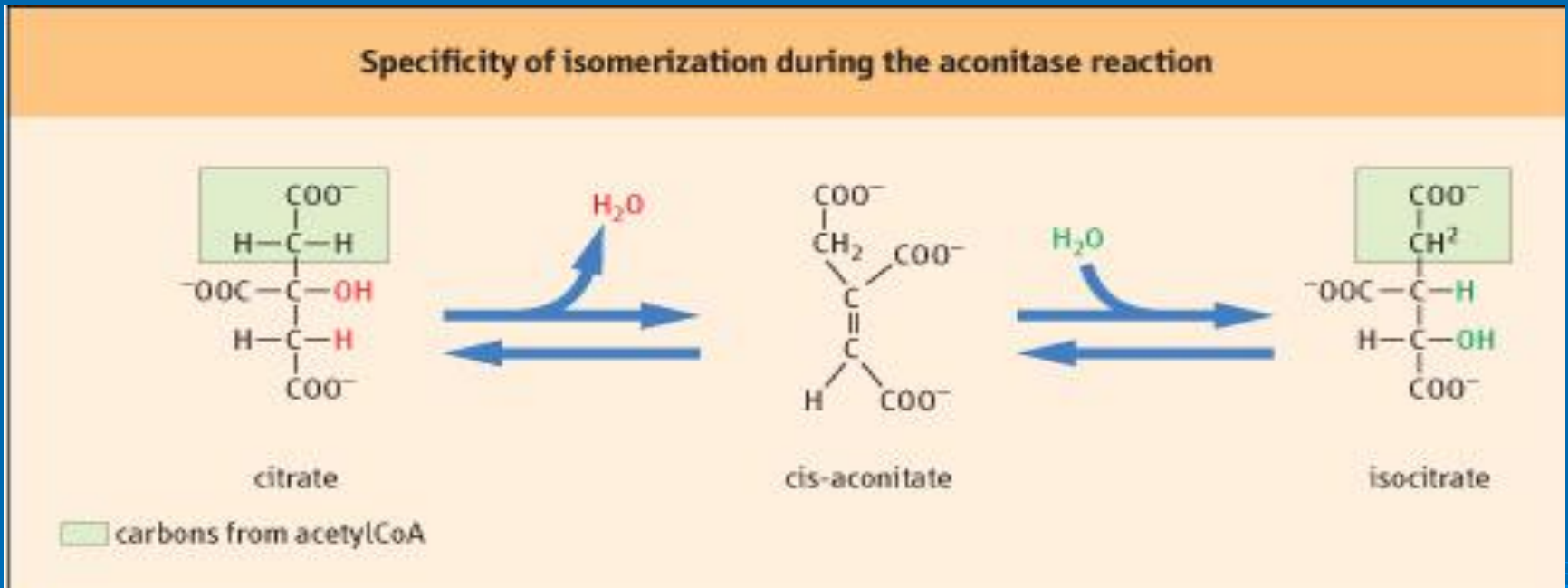


# 1. Formación del Citrato



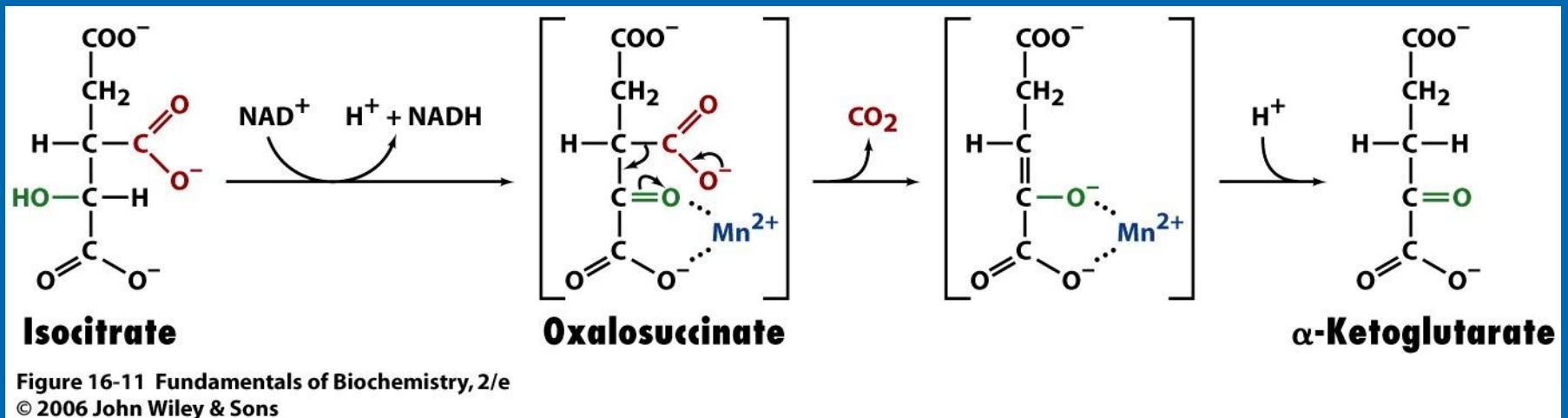
- El citroil-CoA es un intermediario transitorio de la reacción
- La hidrólisis del enlace tioéster del intermediario hace que la reacción sea exergónica

## 2. Formación de isocitrato vía *cis*-aconitato



La aconitasa contiene un centro hierro-azufre que actúa como centro de fijación de sustratos y centro catalítico

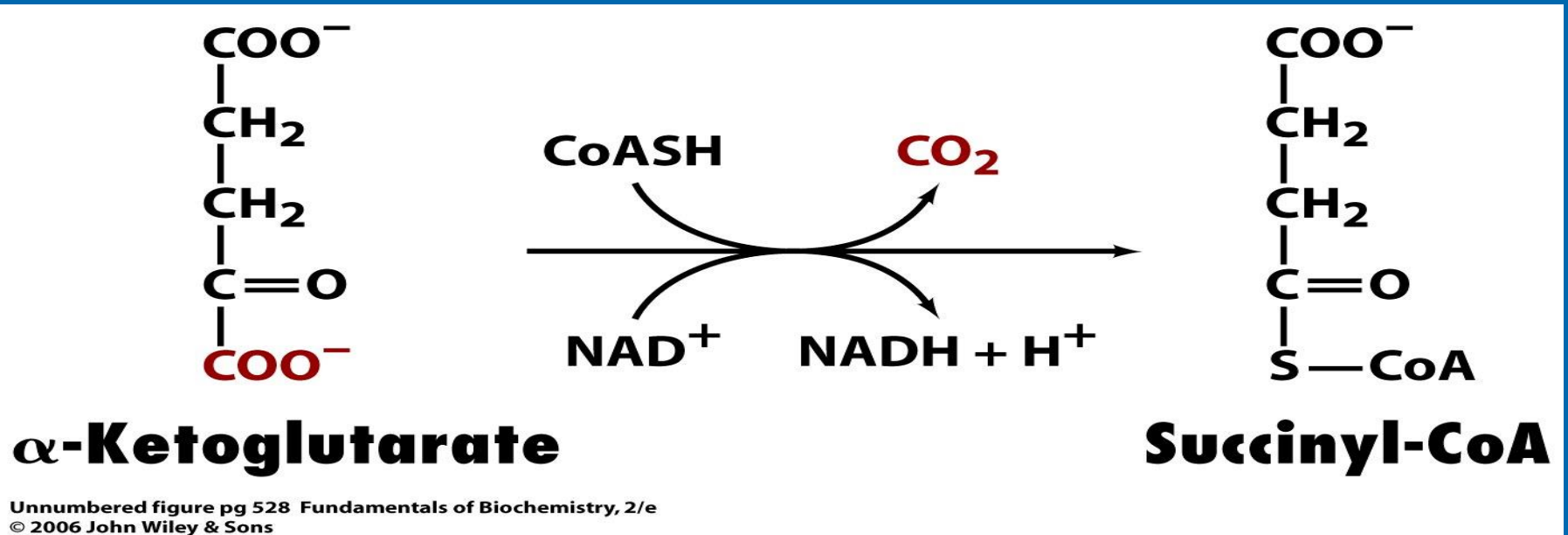
# 3. Oxidación del isocitrato a $\alpha$ -cetoglutarato y $\text{CO}_2$



Existen dos formas diferentes de isocitrato deshidrogenasa:

- NAD dependiente (matriz mitocondrial)
- NADP dependiente (matriz mitocondrial y citosol)

## 4. Oxidación del $\alpha$ -cetoglutarato a succinil-CoA y $\text{CO}_2$



El complejo de la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa es muy parecido al complejo piruvato deshidrogenasa, tanto en estructura como en función, requiere difosfato de tiamina, lipoato, NAD, FAD y CoA

# $\alpha$ Cetoglutarato deshidrogenasa

- Localizado en la mitocondria
- Complejo multienzimatico
  - 3 enzimas
    - Alfa cetoglutarato deshidrogenasa ( $E_1$ )
    - Dihidrolipoil transsucciniilasa ( $E_2$ )
    - Dihidrolipoil deshidrogenasa ( $E_3$ )
  - 5 coenzimas
    - Acido lipoico
    - Pirofosfato de tiamina
    - FAD
    - NAD
    - CoA

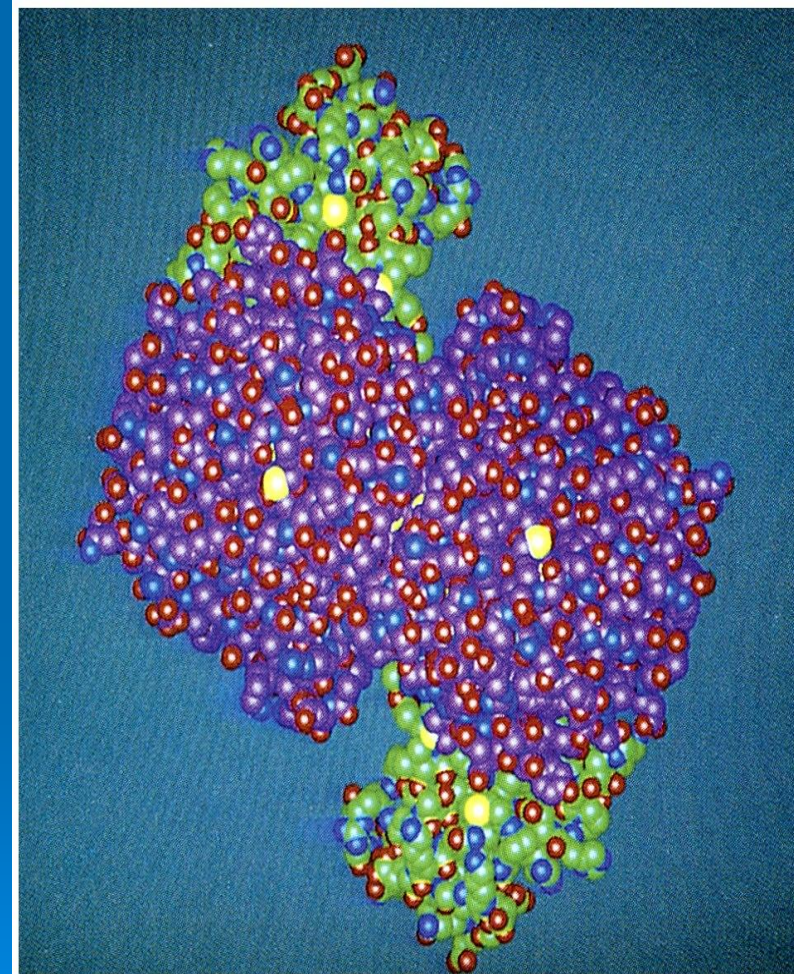
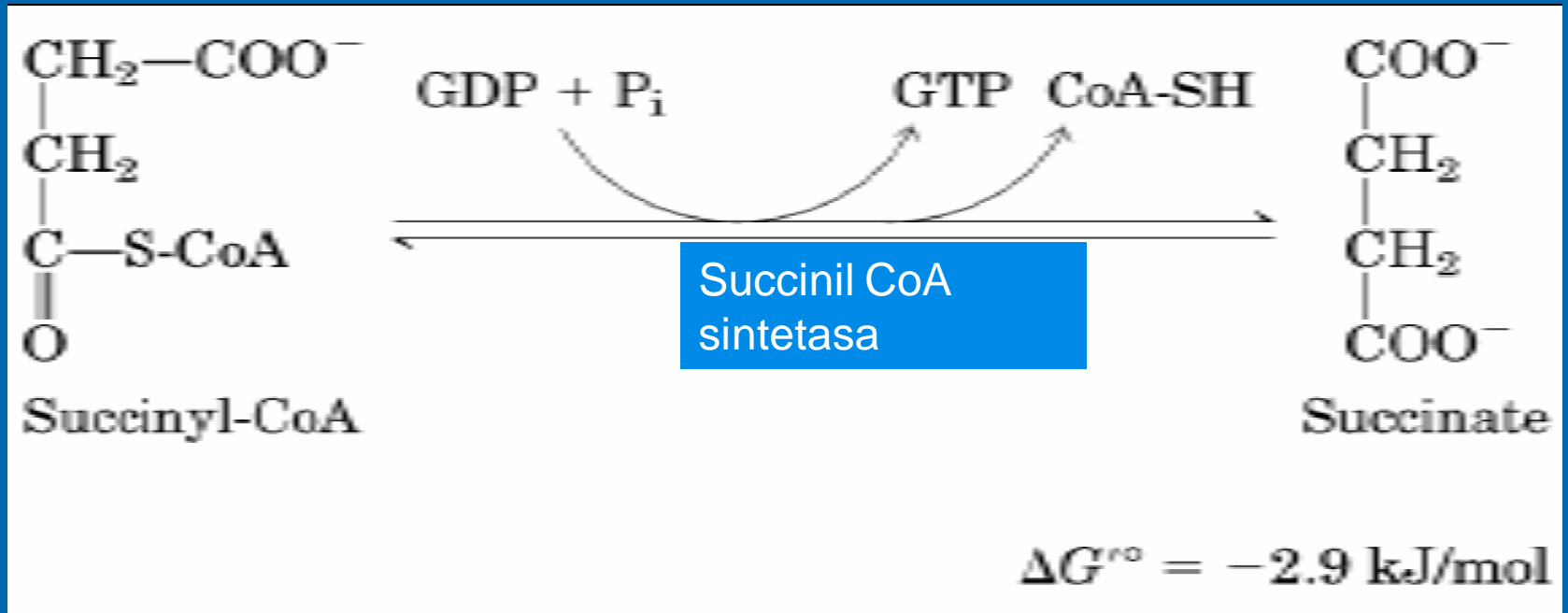


Figure 16-9a Fundamentals of Biochemistry, 2/e

Sustrato: alfa cetoglutarato

Producto: succinil CoA

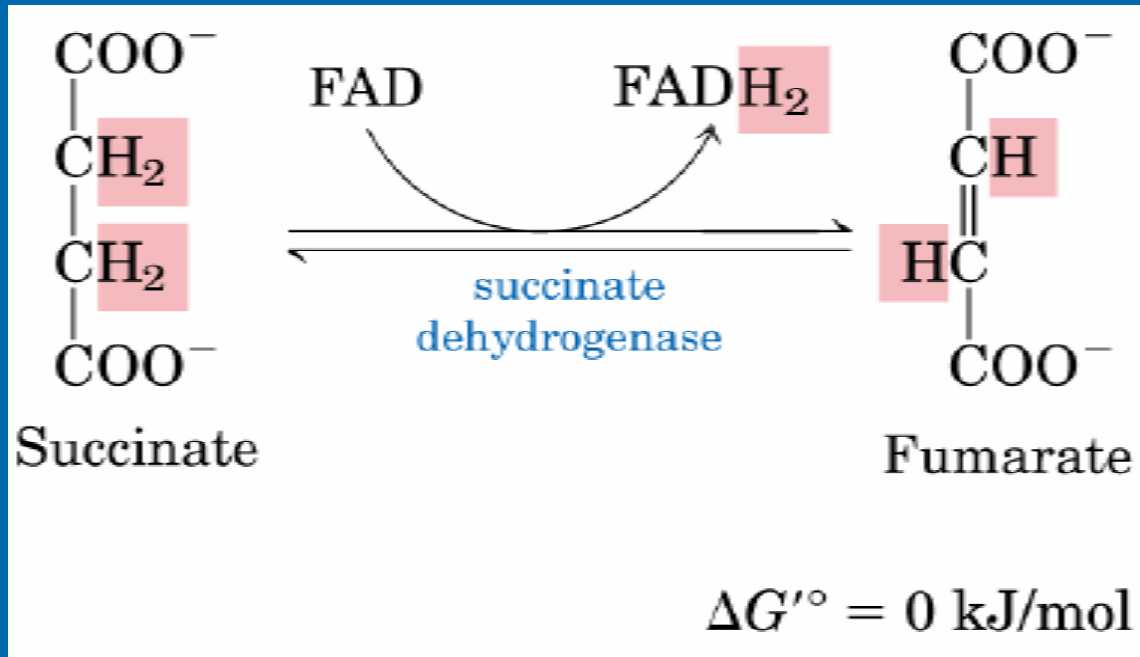
## 5. Conversión del succinil-CoA en succinato



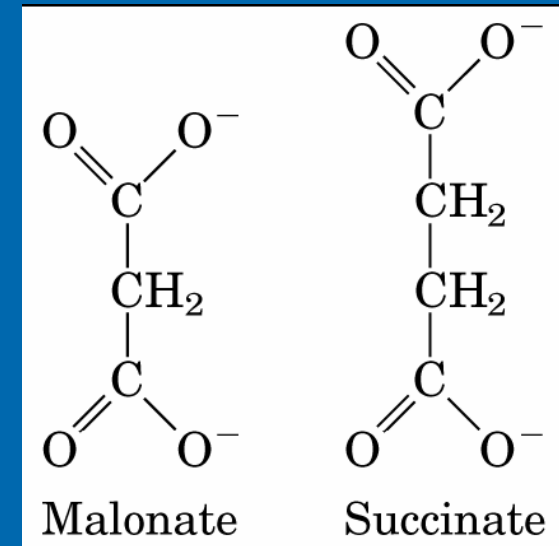
La formación acoplada de GTP (o ATP) a expensas de la energía liberada por la decarboxilación oxidativa del  $\alpha$ -ceto-glutarato es otro ejemplo de fosforilación a nivel del sustrato



## 6. Oxidación del succinato a fumarato

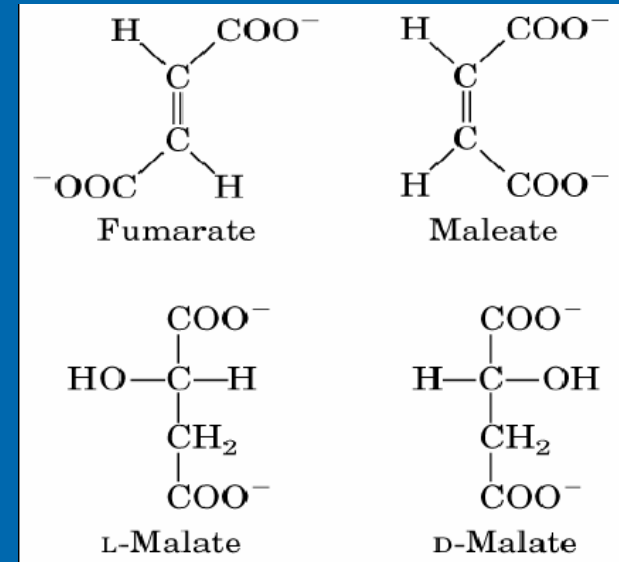
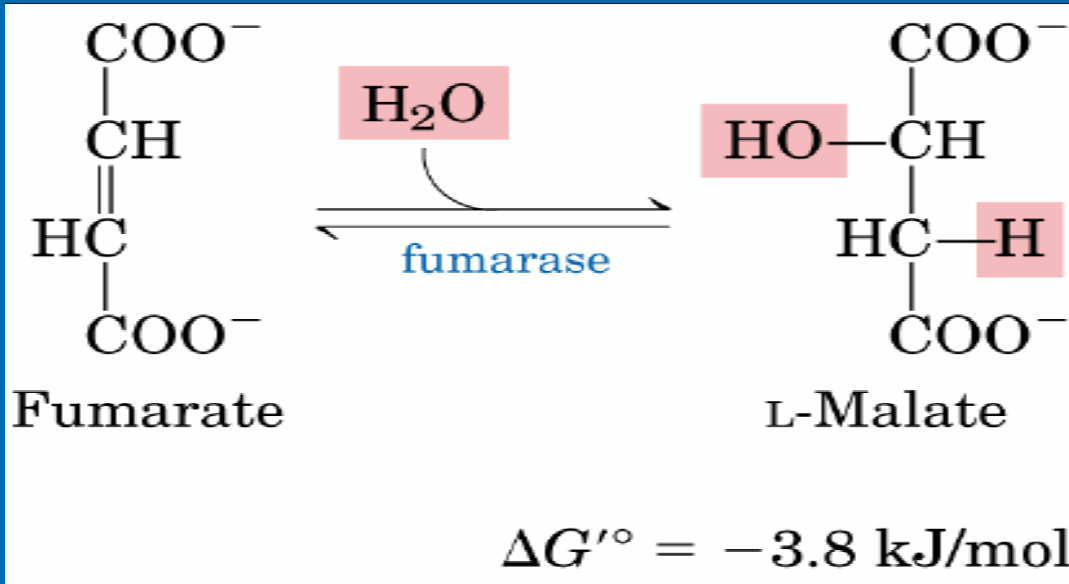


En eucariotas, la succinato deshidrogenasa se encuentra unida a la membrana mitocondrial interna, contiene tres centros hierro-azufre diferentes y una molécula de FAD unida covalentemente.



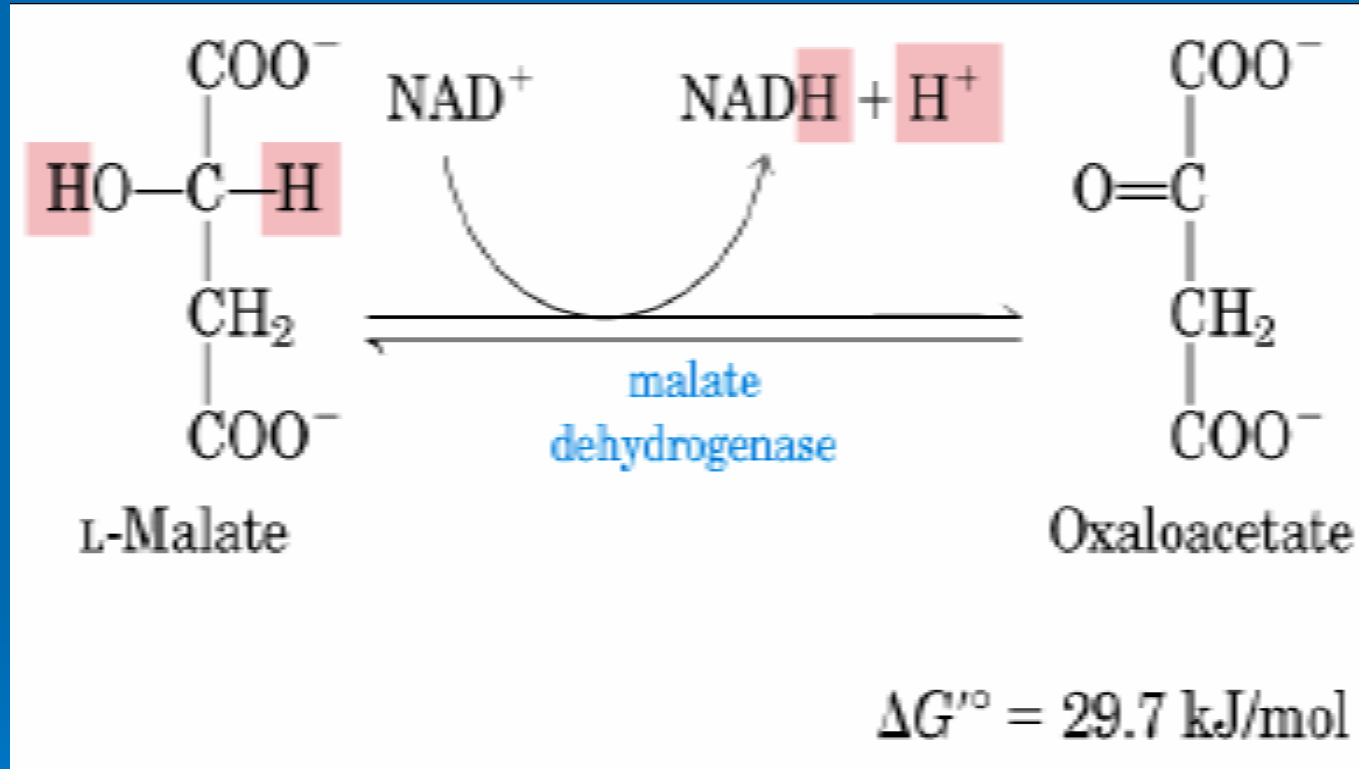
El malonato es un fuerte inhibidor competitivo de esta enzima

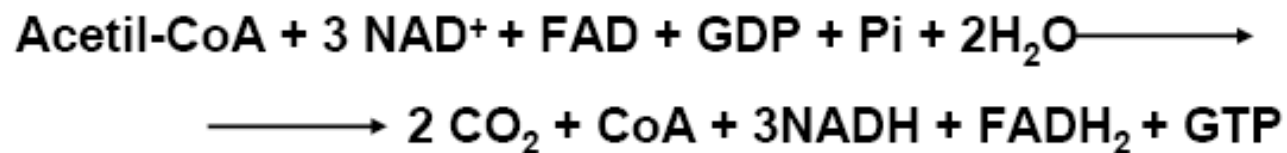
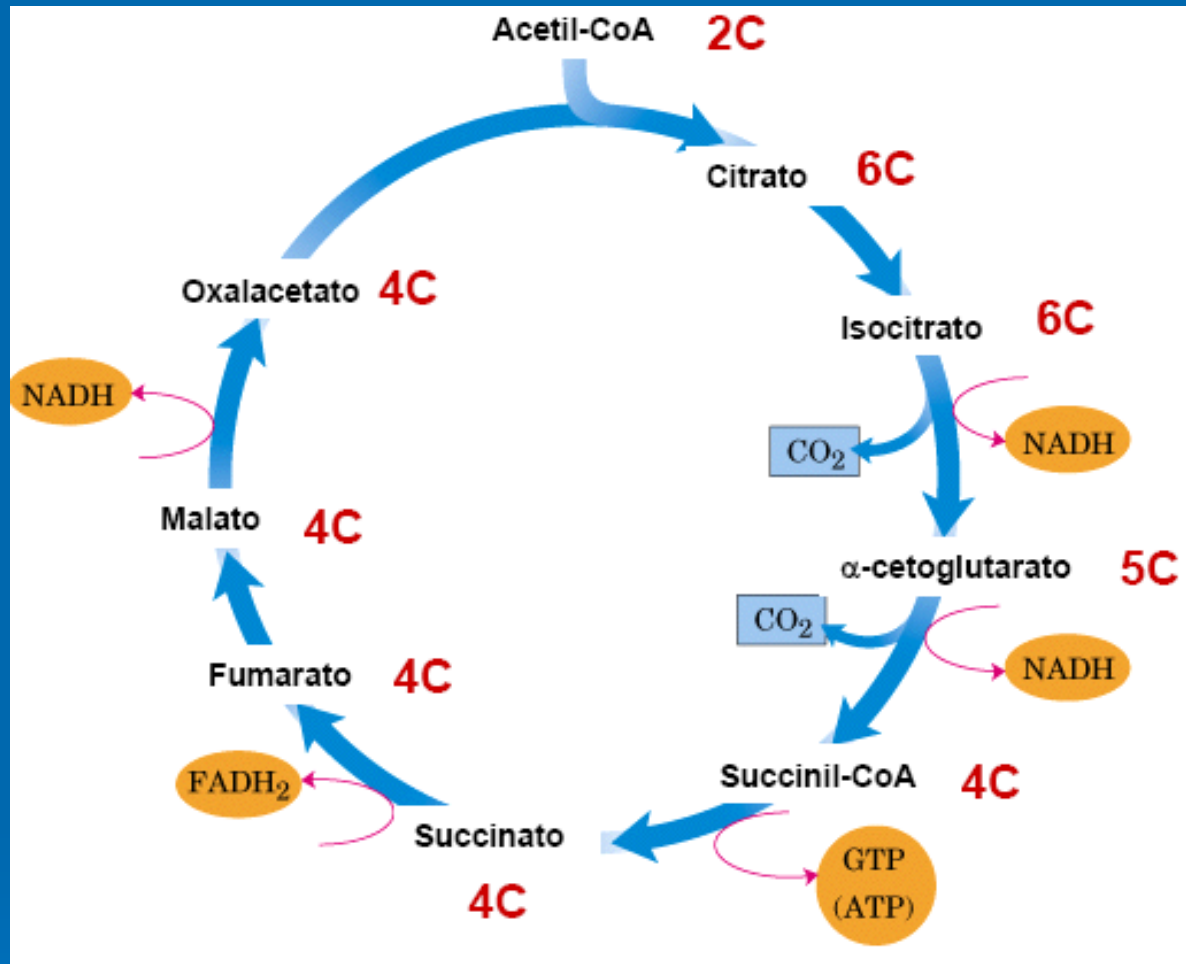
# 7. Hidratación del fumarato y producción de malato



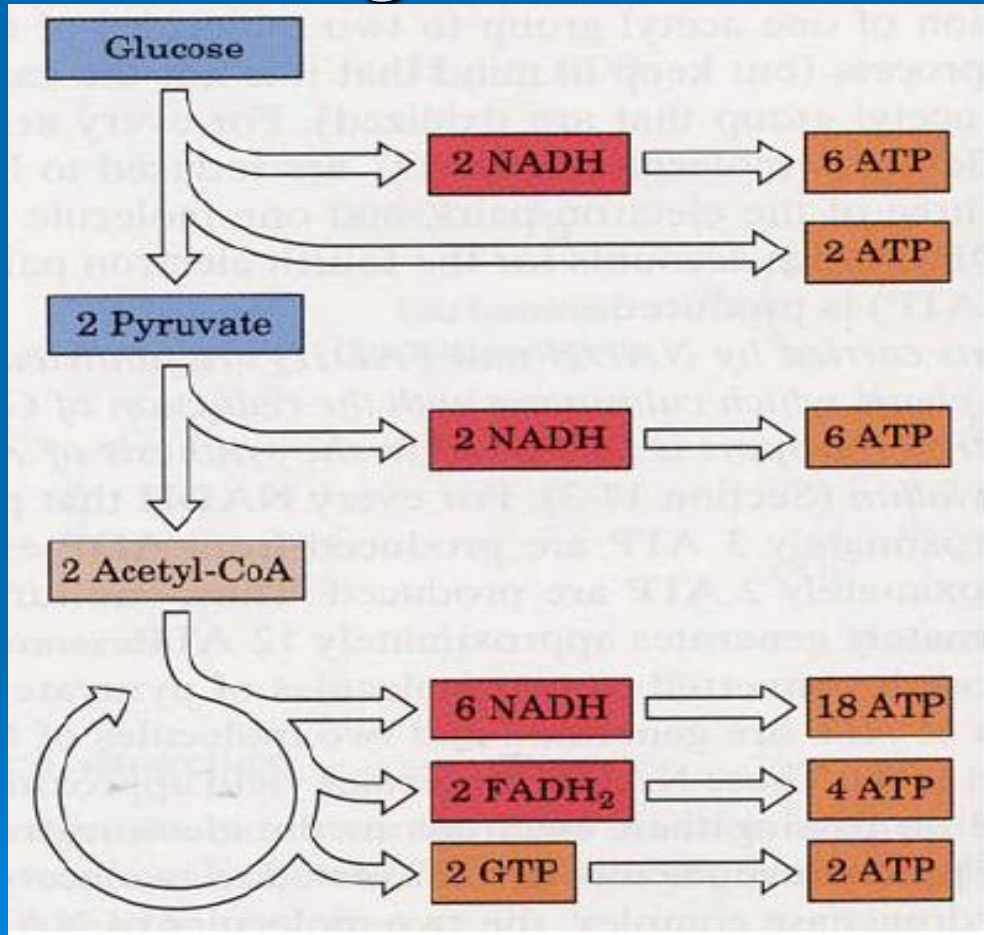
Esta enzima es específica para el fumarato y el L-malato

## 8. Oxidación del malato a oxalacetato





# Generación de fosfato de alta energía en el catabolismo de la glucosa



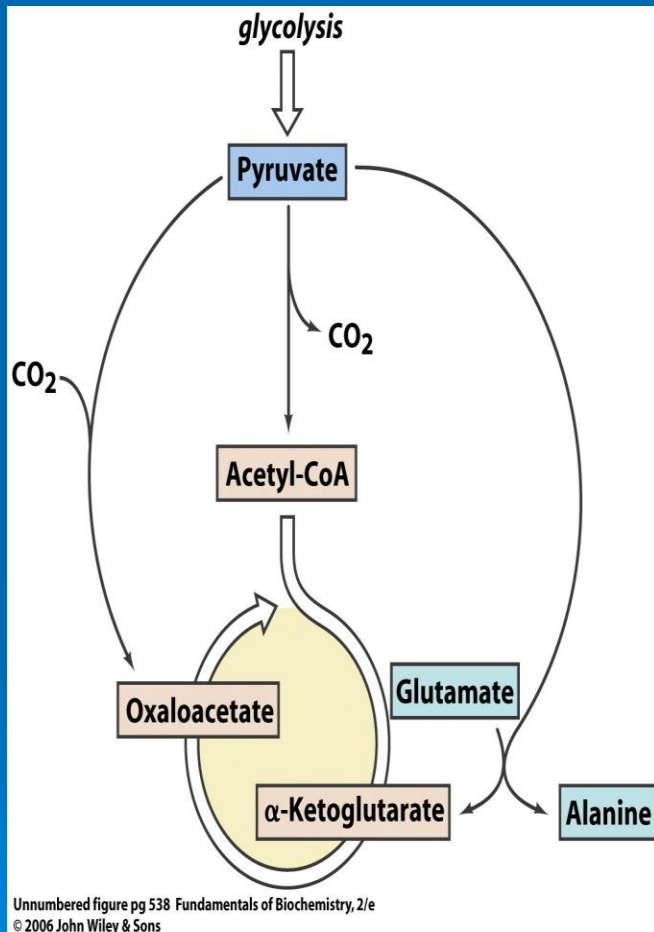
# Vías Anapleróticas

*Ana*: arriba

*Plerotikos*:  
llenar

Son reacciones  
que reponen  
intermediarios  
del ciclo

# Principales vías biosintéticas y anapleróticas



• Ejemplos de reacciones **ANAPLERÓTICAS**:

**TABLE 16-2** Anaplerotic Reactions

*Reaction*



# Regulación del ciclo de Krebs

Disponibilidad de sustratos

Necesidad de intermediarios como precursores biosintéticos

Demanda de ATP

**El factor regulador más importante es la relación**

- intramitocondrial de  $[NAD^+]$  /  $[NADH]$



# Regulación del ciclo de Krebs

## Citrato sintasa

- Inhibidores: NADH, succinil-CoA, citrato, ATP
- Activadores: ADP

## Isocitrato deshidrogenasa

- Inhibidores: NADH
- Activadores: Ca<sup>++</sup>, ADP

## $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa

- Inhibidores: succinil-CoA, NADH
- Activadores: Ca<sup>++</sup>

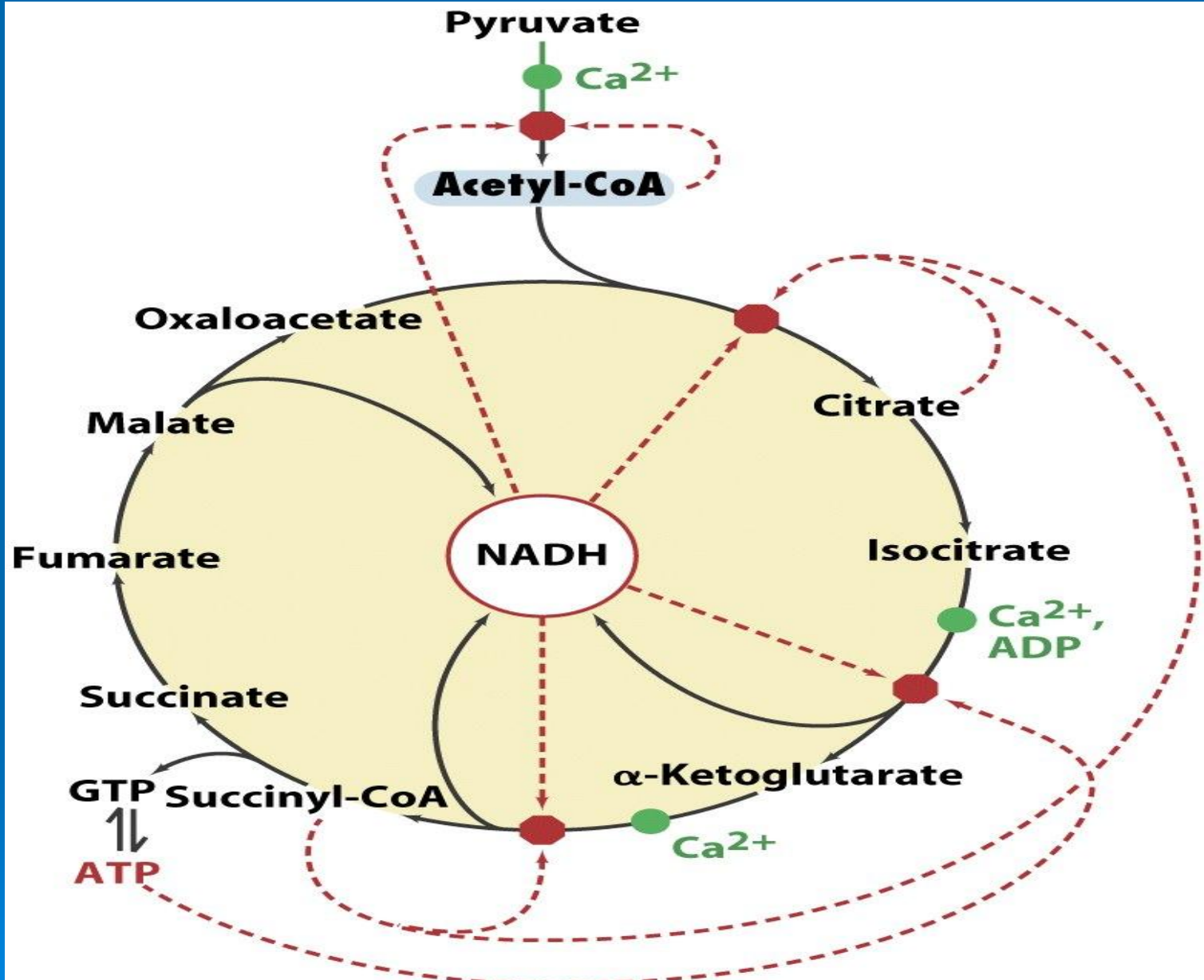


Figure 16-15 Fundamentals of Biochemistry, 2/e  
 © 2006 John Wiley & Sons