

2. CICLO DE KREBS. RUTA DE LAS PENTOSAS-P

ESQUEMA

- Ciclo de Krebs

Generalidades

Reacciones del ciclo de Krebs

Balance del ciclo de Krebs

Regulación del ciclo de Krebs

Naturaleza anfibólica del ciclo de Krebs

Reacciones anapleróticas o de relleno

Balance de la degradación aerobia de la Glc

- Ruta de las pentosas-P

Funciones

Generación de NADPH y ribosa-5P = fase oxidativa

Generación de NADPH > ribosa-5P = Fase oxidativa + fase regenerativa

Generación de ribosa-5P > NADPH

CICLO DE KREBS

1. Generalidades

También llamado ciclo del ácido cítrico o de los ácidos tricarboxílicos (TCA).

Consta de 8 reacciones enzimáticas que degradan el **acetilCoA** \rightarrow **2CO₂ + H₂O**, generando GTP + 3NADH + FADH₂

Tiene lugar en la matriz mitocondrial y es llevado a cabo por enzimas solubles, excepto la succinato DH, que está asociada a la m.m.i.

2. Reacciones del ciclo de Krebs

1. Citrato sintasa: condensación aldólica del OAA y el acetilCoA



2. Cis-aconitasa: isomerización del citrato a isocitrato: consta de dos pasos – una deshidratación y una hidratación.



3. Isocitrato DH: primera descarboxilación y producción de un NADH.



4. α -cetoglutarato DH (α -KG DH): descarboxilación oxidativa (producción de CO₂ y NADH) y formación de un enlace tioéster rico en ϵ .



5. Succinil-CoA-sintasa: fosforilación a nivel de sustrato – formación de GTP.



6. Succinato DH: deshidrogenación y generación de FADH₂.



7. Fumarasa: hidratación.



8. Malato DH: deshidrogenación y formación de NADH.



3. Balance del ciclo de Krebs

En cada ciclo de Krebs se produce el siguiente balance:



Equivalencias: 1 NADH = 2.5 ATP; 1 FADH₂ = 1.5 ATP; 1 GTP = 1 ATP

Balance de ATP: 3 NADH = 3 (2.5 ATP/NADH) = 7.5 ATP

1 FADH₂ = 1 (1.5 ATP/FADH₂) = 1.5 ATP

1 GTP = 1 (1 ATP/GTP) = 1 ATP

Balance total: 10 ATP

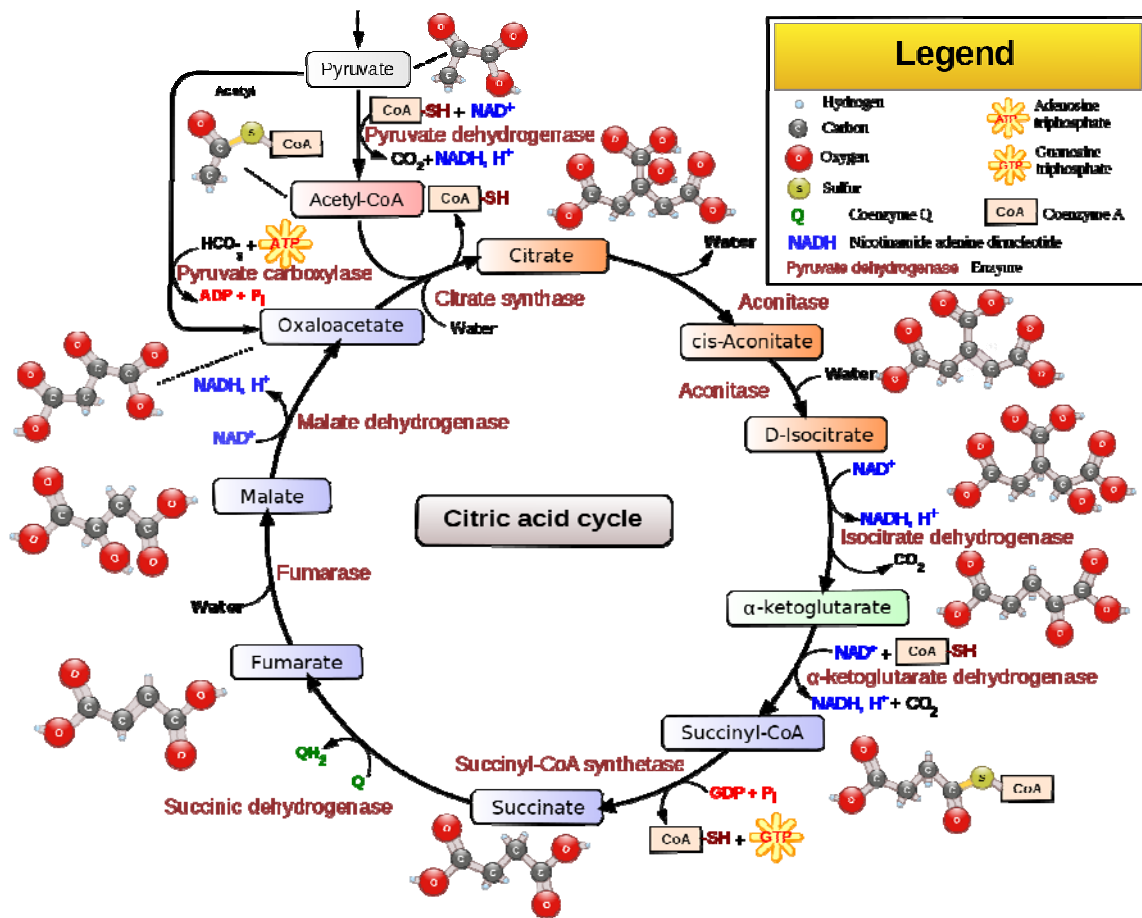


Figura 1: Esquema del ciclo de Krebs

Fuente: http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Metabolic_pathways
Creative Commons Attribution-Share Alike license

4. Regulación del ciclo de Krebs

Control alostérico sobre:

- Citrato sintasa **reguladores -:** ATP, NADH, Acidos grasos activados
- Isocitrato DH **reguladores -:** ATP, NADH
- α -KG DH **reguladores -:** ATP, NADH, succinil-CoA

Concentración de los sustratos iniciales: **OAA** (reactivo limitante) y **acetil-CoA**.

Concentración de los aceptores: cuando las concentraciones de **NAD⁺** y **ADP** son altas, el ciclo está favorecido.

5. Naturaleza anfibólica del ciclo de Krebs

Ruta degradativa: degradación de **AcetilCoA** → **2CO₂ + H₂O**

Ruta biosintética: producción de diversos metabolitos. A partir de:

OAA → generación de **Glc** via GNG (gluconeogénesis)

Asp (ASAT) → otros **aminoácidos** mediante la acción de aminotransferasas
síntesis de **pirimidinas**

α-KG → **Glu**; **Glu DH: α-KG + NADPH + NH₄⁺ → Glu + NADP⁺ + H₂O**

Glu sintasa: **α-KG + Gln + NADPH → 2Glu + NADP⁺**

Aminotransferasa (ALAT): **α-KG + Ala → Glu + Pir**

síntesis de otros aminoácidos, eliminación de NH₄⁺ y síntesis de purinas

SuccinilCoA → síntesis de **porfirinas** → **grupo hemo, citocromos**

Citrato → **acetilCoA** → **síntesis de AG**

6. Reacciones anapleróticas o de relleno

Asp → **OAA** Enzima: **ASAT**

Glu → **α-KG** Enzimas: Glu DH, Glu sintasa, aminotransferasas.

Pir + H₂O + CO₂ + NADPH → **malato + NADP⁺** Enzima: Enzima málica

Pir + ATP + H₂O + CO₂ → **OAA + ADP + Pi** Enzima: Pir carboxilasa (activada por **acetilCoA**)

7. Balance de la degradación aerobia de la Glc

Glucólisis: **Glc** → **2Pir: 2ATP + 2NADH** = **2ATP + 3-5ATP** = **5-7 ATP**

Descarboxilación oxidativa: **2Pir** → **2AcetilCoA: 2NADH = 5ATP** = **5 ATP**

Ciclo de Krebs: **2AcetilCoA** → **CO₂ + H₂O** **2 (3NADH + FADH₂ + GTP)**
= **2 * 10ATP** = **20 ATP**

BALANCE FINAL: 1 GLC = 30-32 ATP

RUTA DE LAS PENTOSAS-P

1. Funciones

Ruta oxidativa para generar poder reductor en forma de NADPH a partir de la Glc.

Ruta degradativa para la degradación de pentosas en hexosas y triosas → glucolisis

Ruta biosintética para la producción de ribosa-5P → síntesis de ácidos nucleicos

Ruta para la interconversión de monosacáridos C₃ ↔ C₇.

Fases: oxidativa: generación de NADPH

regenerativa: obtención de distintos metabolitos

2. Generación de NADPH y ribosa-5P = fase oxidativa

Glc6P + NADP → 6-fosfogluconolactona + NADPH

Enzima: Glc6P DH

6-fosfogluconolactona + H₂O → 6-fosfogluconato

Enzima: lactonasa

6-fosfogluconato + NADP → ribulosa-5P + CO₂ + NADPH

Enzima: 6-fosfogluconato DH

ribulosa-5P → ribosa-5P Enzima: isomerasa

Balance: Glc6P + 2NADP + H₂O → ribosa-5P + CO₂ + 2NADPH

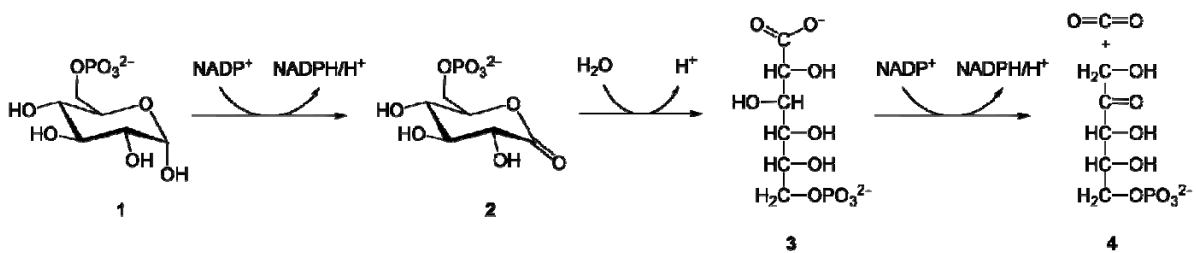


Figura 2: Ruta de las pentosas fosfato. Fase oxidativa

Fuente: http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Metabolic_pathways
Creative Commons Attribution-Share Alike license

3. Generación de NADPH > ribosa-5P = Fase oxidativa + fase regenerativa

Fase oxidativa: $6 \text{ Glc6P} + 12 \text{ NADP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 6 \text{ ribosa-5P} + 6 \text{ CO}_2 + 12 \text{ NADPH}$

Fase regenerativa: $6 \text{ ribosa-5P} \rightarrow 5 \text{ Glc6P}$

Balance final: $12 \text{ NADPH} / \text{Glc6P}$

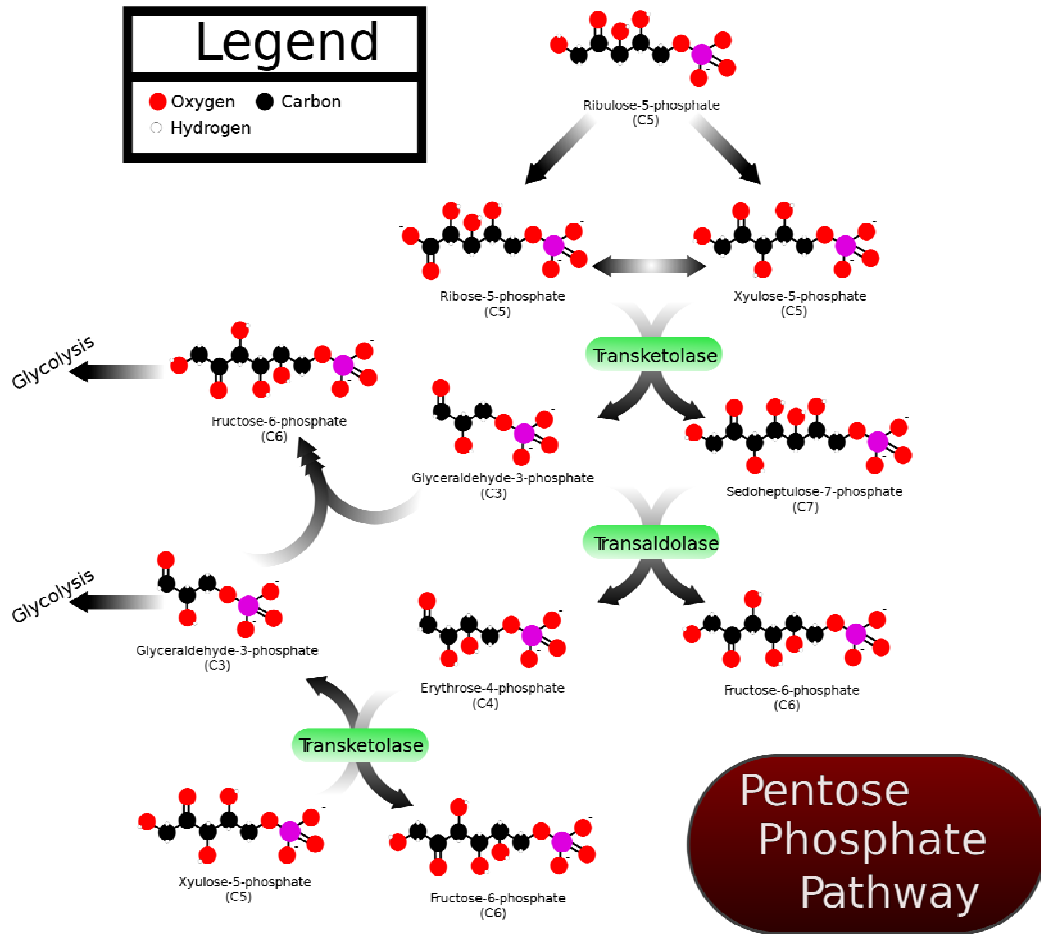


Figura 3: Ruta de las pentosas fosfato. Fase regenerativa

Fuente: http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Metabolic_pathways
Creative Commons Attribution-Share Alike license

Descripción de la fase regenerativa



Enzima: isomerasa



Enzima: epimerasa



Enzima: aldolasa



Enzima: Fru1,6 Bis-fosfatasa



Enzima: isomerasa

Enzimas

Transcetolasa (TC): transfiere un grupo cetónico (2C) desde una cetosa (donador) hasta una aldosa (aceptor)

Transaldolasa (TA): transfiere un grupo cetónico (3C) desde una cetosa (donador) hasta una aldosa (aceptor)

4. Generación de ribosa-5P > NADPH

Sólo tiene lugar la fase de interconversiones: 5 Glc6P → 6 Rib-5P