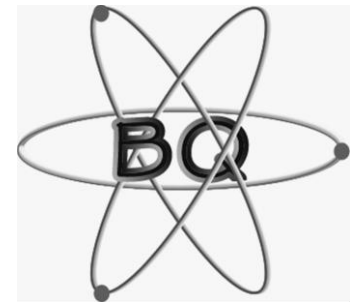


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS FASE I,
Unidad Didáctica: BIOQUÍMICA MÉDICA 2º AÑO, 2011

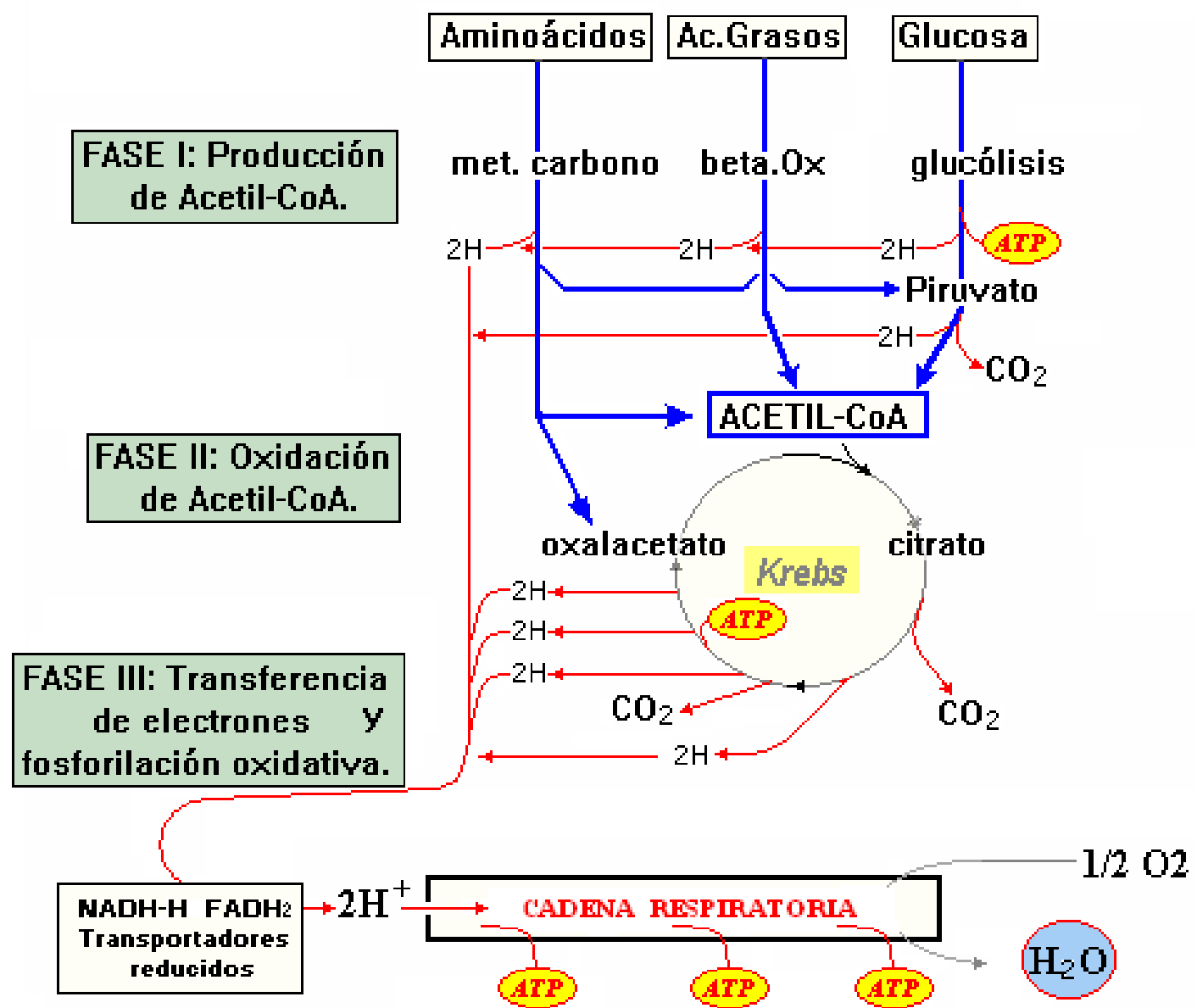


1- DESCARBOXILACIÓN OXIDATIVA DEL PIRUVATO.

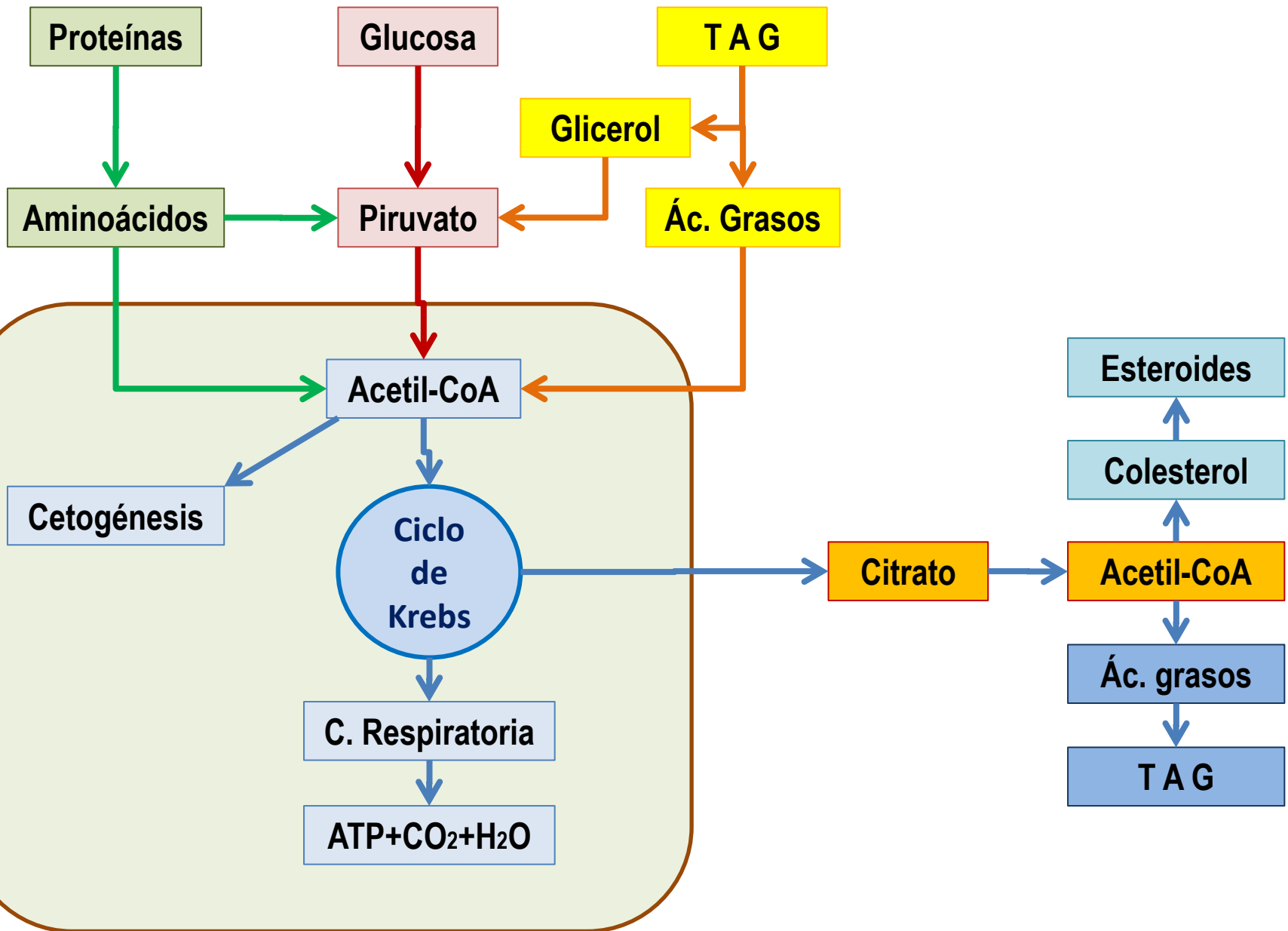
2- CICLO DE KREBS.

Dr. Mynor A. Leiva Enríquez

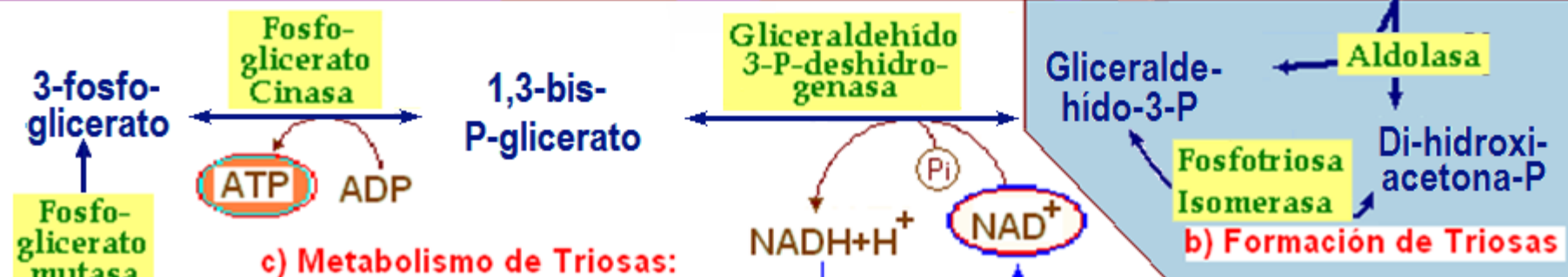
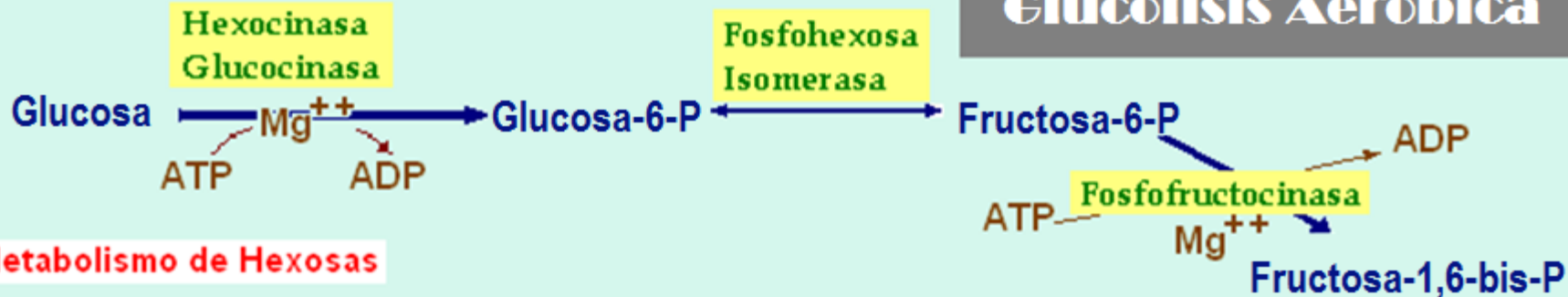
FASES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO.



PROCEDENCIA Y DESTINO DE ACETIL-CoA



Glucólisis Aeróbica

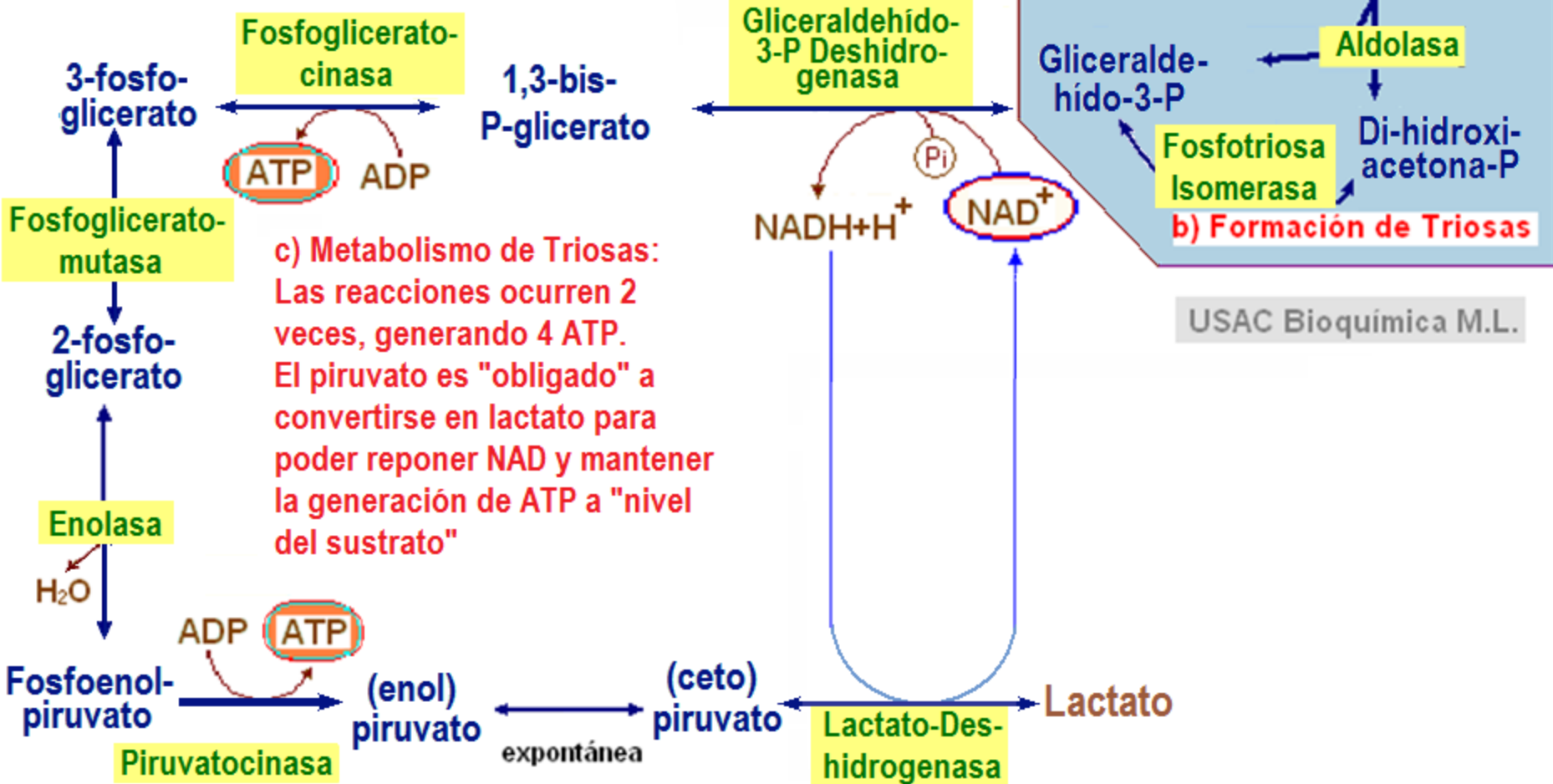
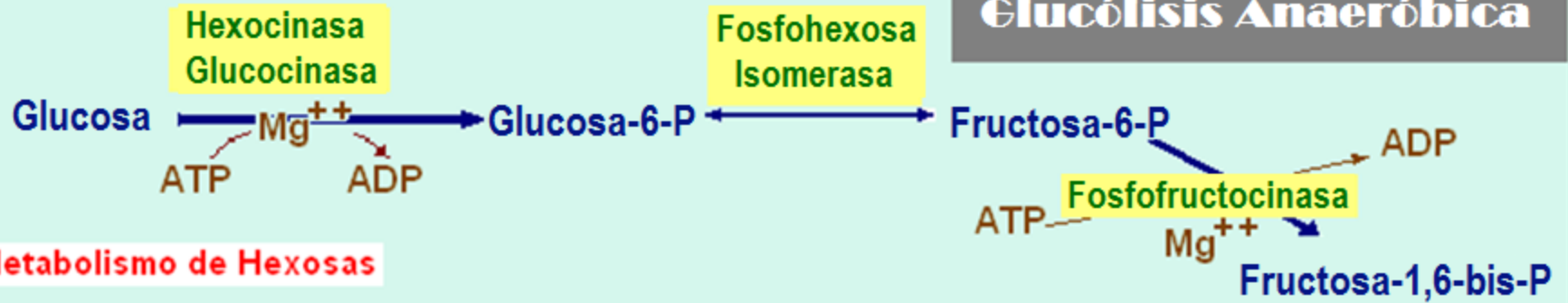


c) Metabolismo de Triosas: las reacciones ocurren 2 veces, generándose 4 ATP 2 NADH+H⁺ los cuales llevan los equivalentes reductores a la cadena respiratoria mitocondrial por medio de la lanzadera



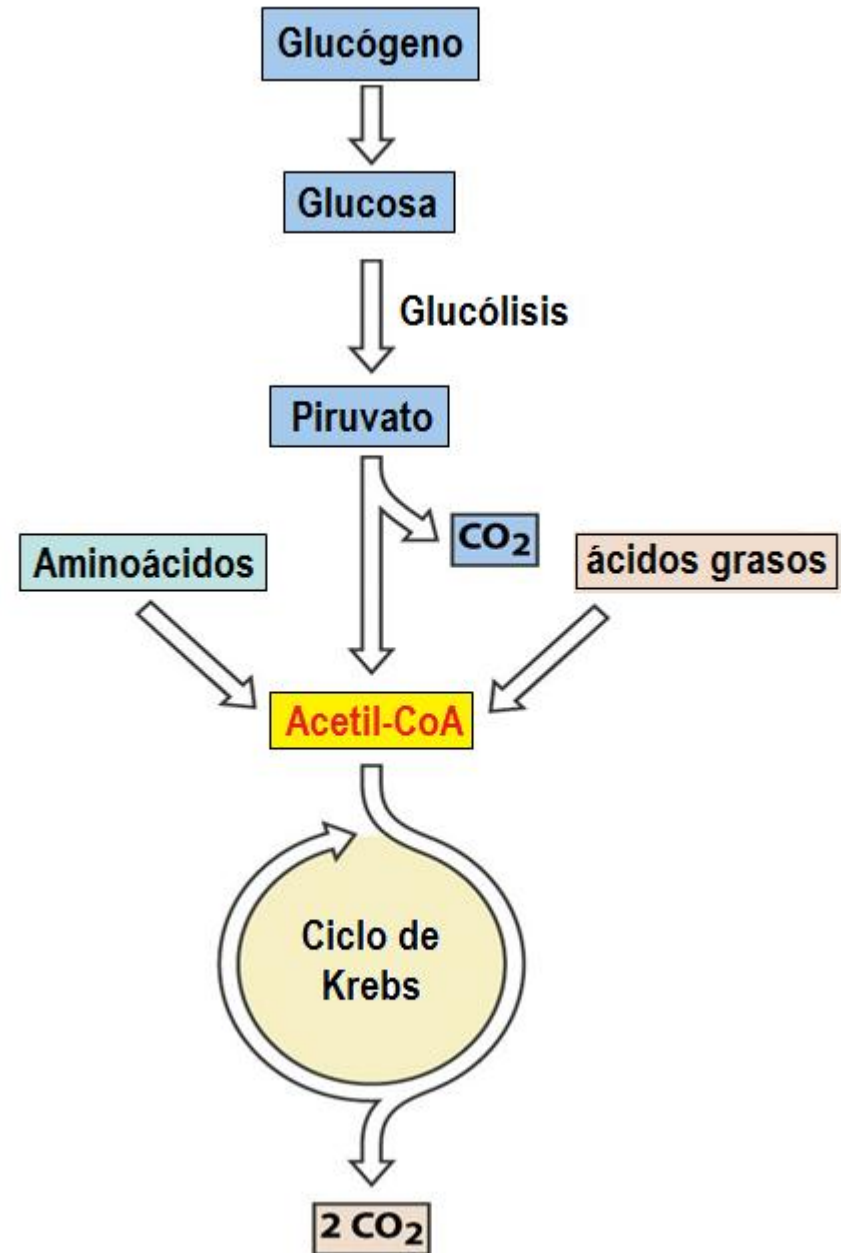
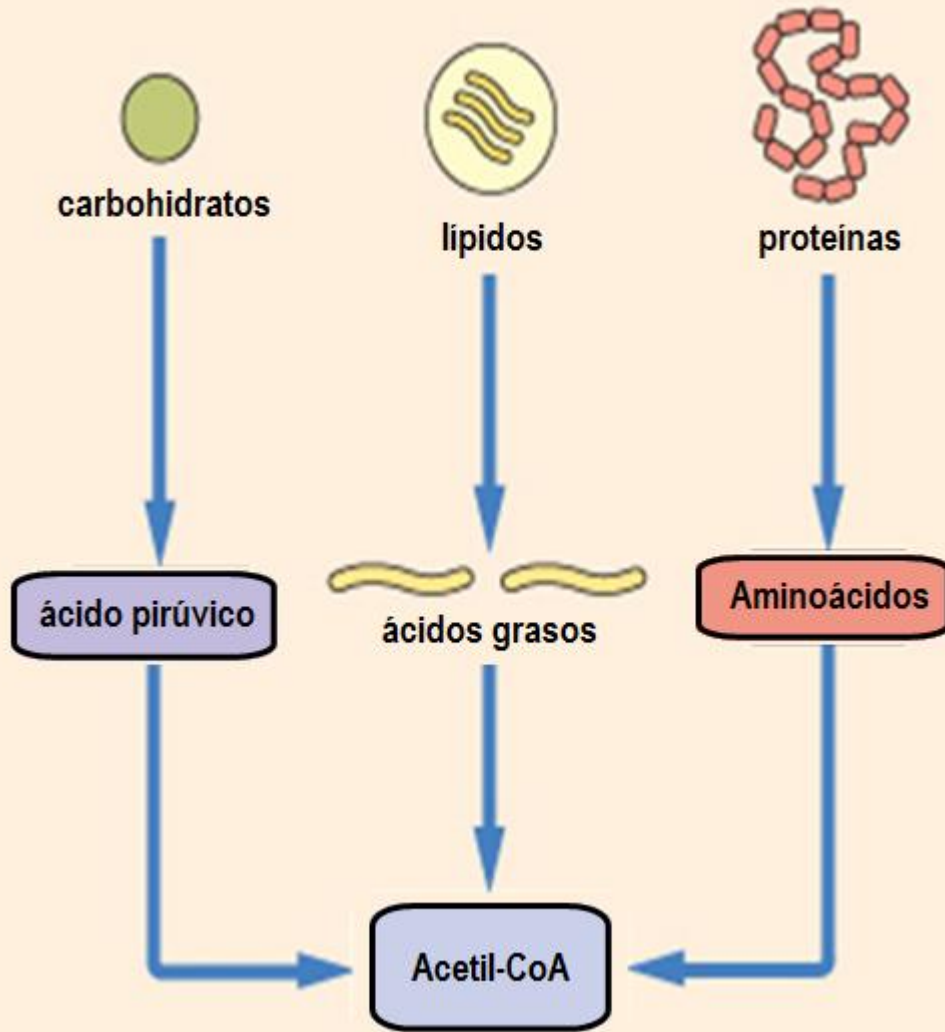
USAC Bioquímica M.L.

Glucólisis Anaeróbica

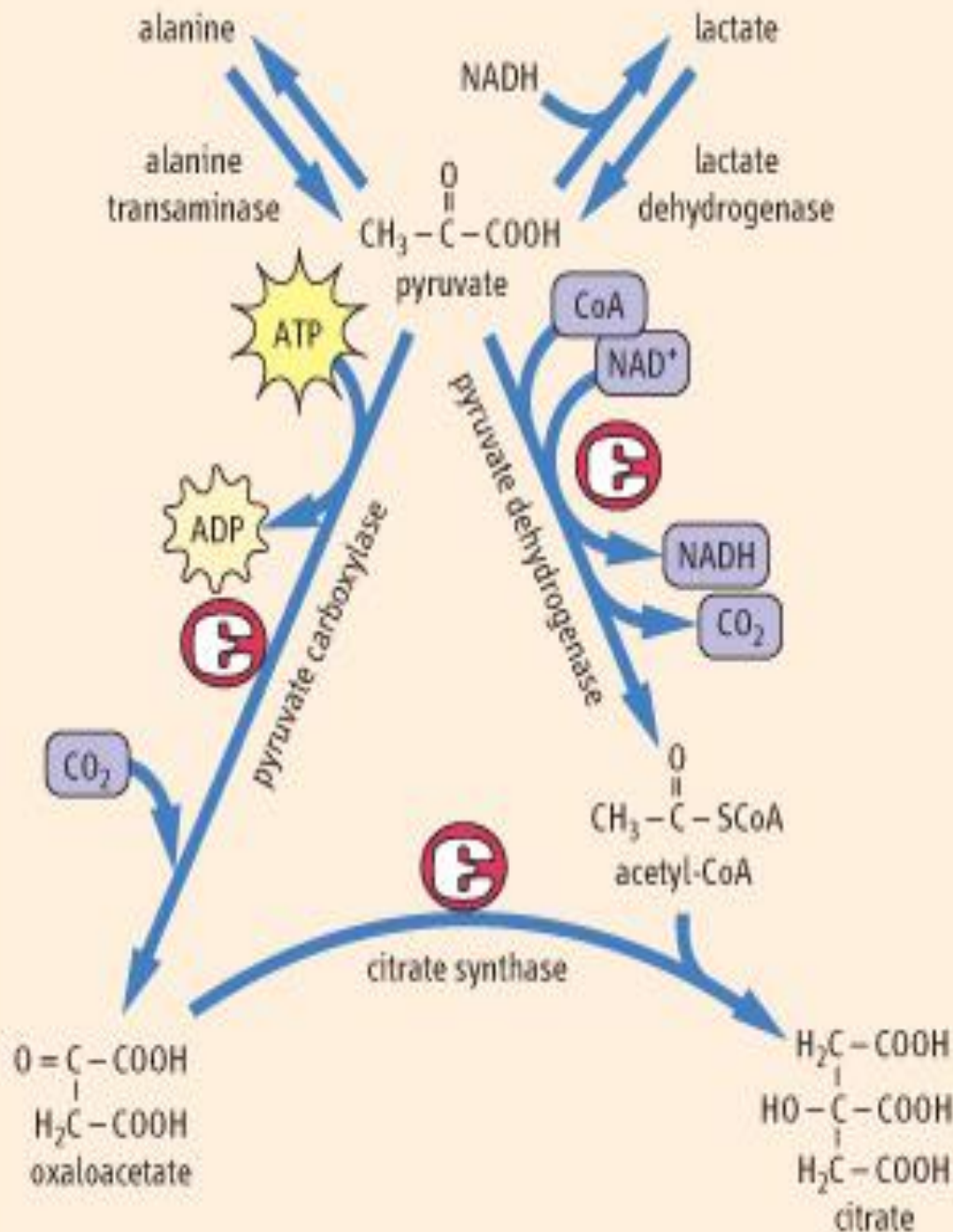


USAC Bioquímica M.L.

Fuentes metabólicas de Acetil-CoA



Metabolismo del Piruvato



C. 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

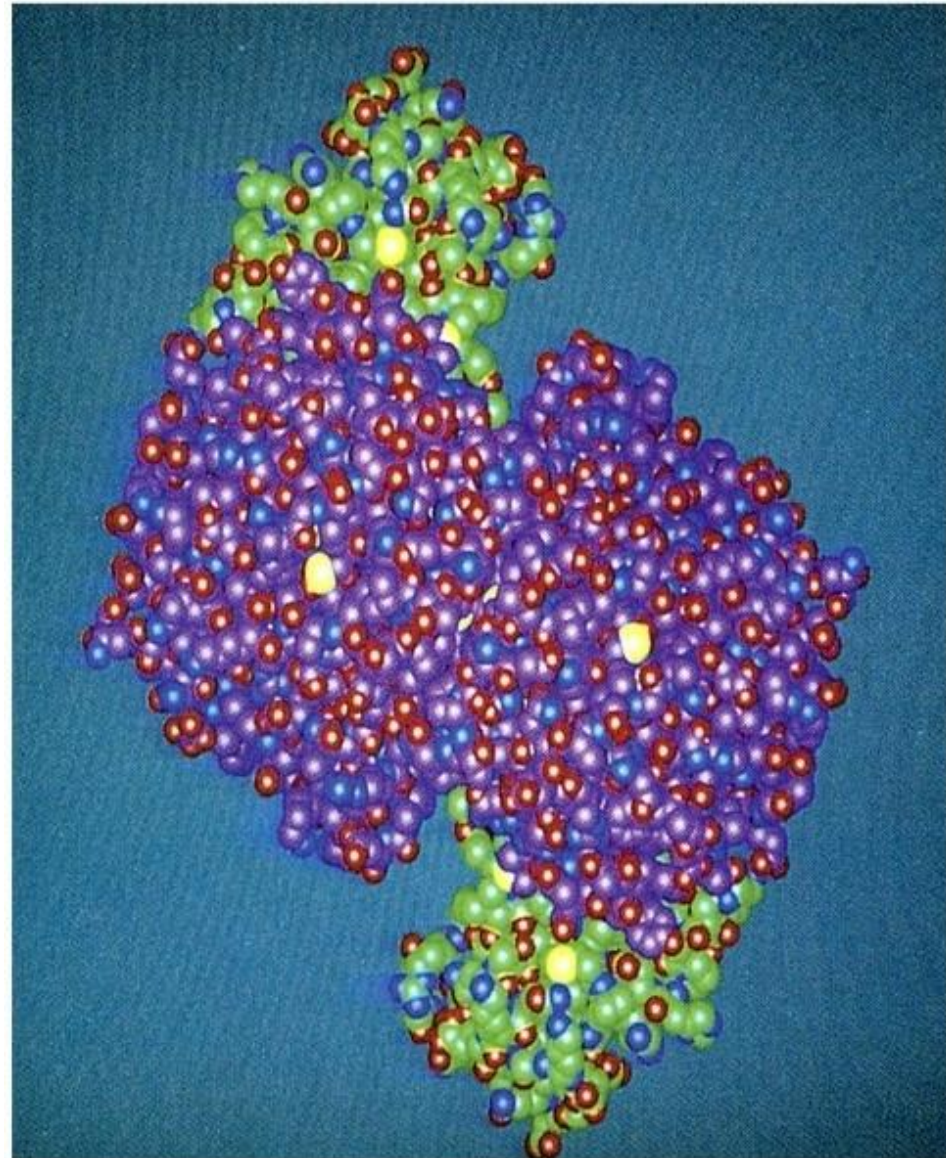
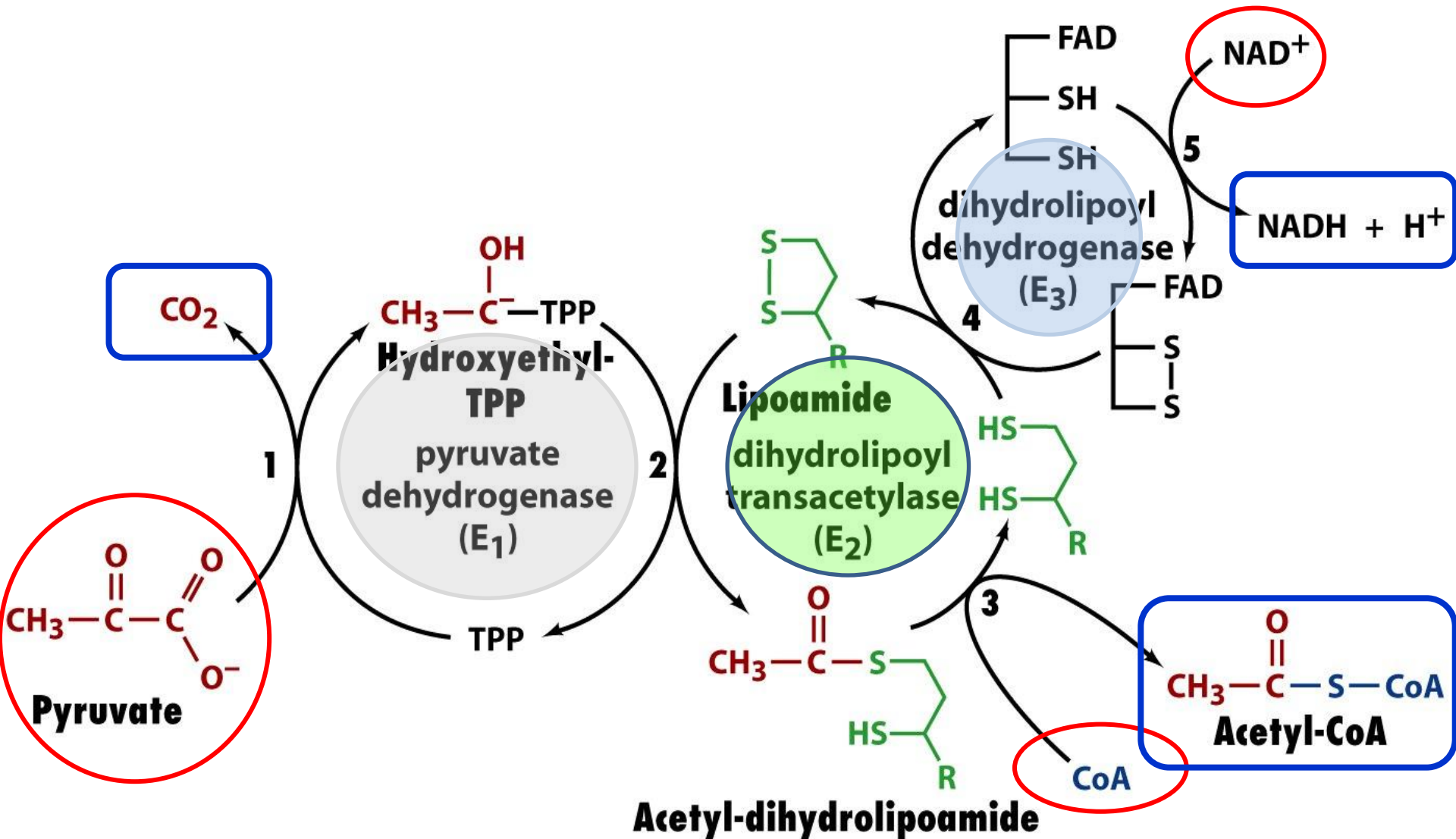


Figure 16-9a Fundamentals of Biochemistry, 2/e

Descarboxilación oxidativa del piruvato

- Proceso intramitocondrial que permite la formación de **Acetil-CoA** a partir del Piruvato.
- Produce **NADH + H+** aprovechable en la cadena respiratoria.
- Libera **CO₂**
- Participan **3 enzimas y 5 coenzimas** formando un complejo funcional.

Descarboxilación oxidativa del piruvato



Piruvato + TDP

Piruvato Deshidrogenasa

TDP-Hidroxi-etilo + CO₂

TDP-Hidroxi-etilo + Lipoamida oxidada

Dihidrolipoilo Transacetilasa

TDP + Acetilo-lipoamida

Acetilo-lipoamida + CoA-SH

Dihidrolipoilo Transacetilasa

Acetil-CoA + Dihidrolipoamida

Dihidrolipoamida + FAD

Dihidrolipoilo Deshidrogenasa

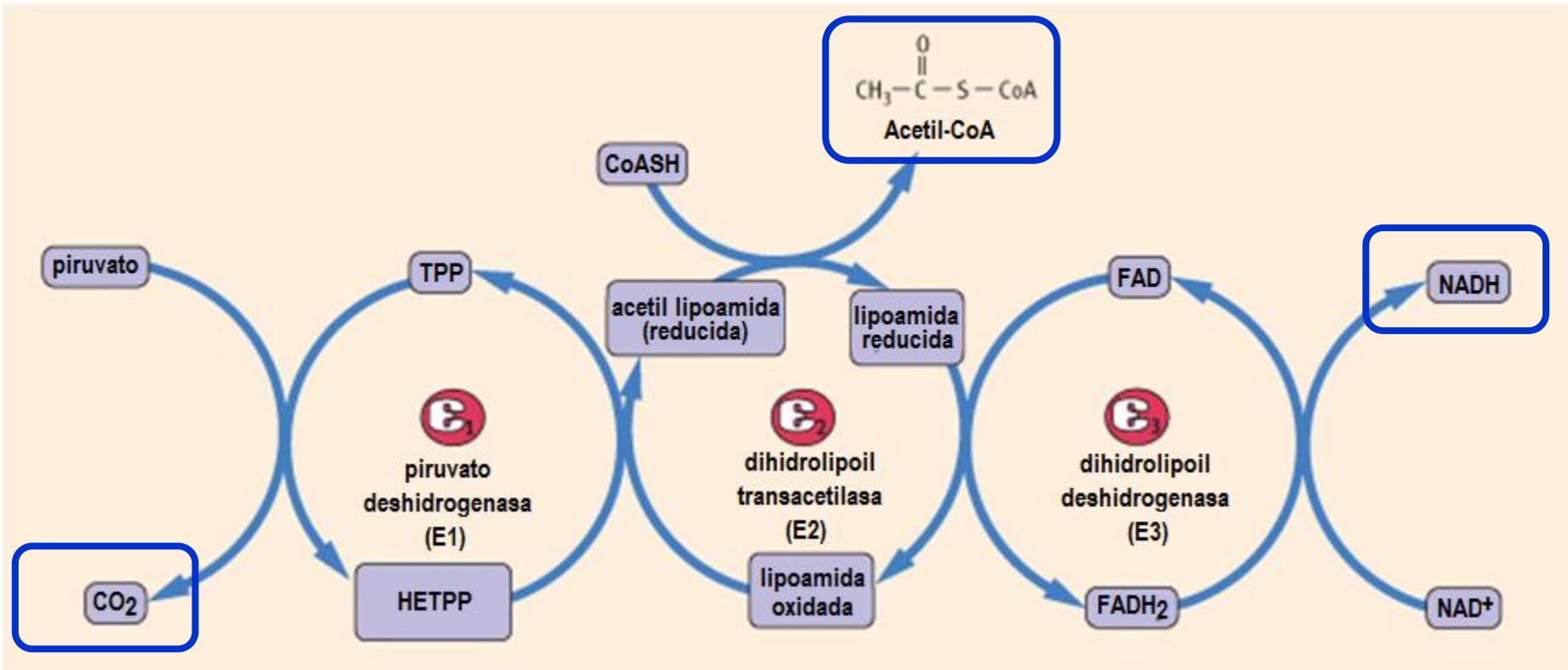
Lipoamida oxidada + FADH₂

FADH₂ + NAD⁺

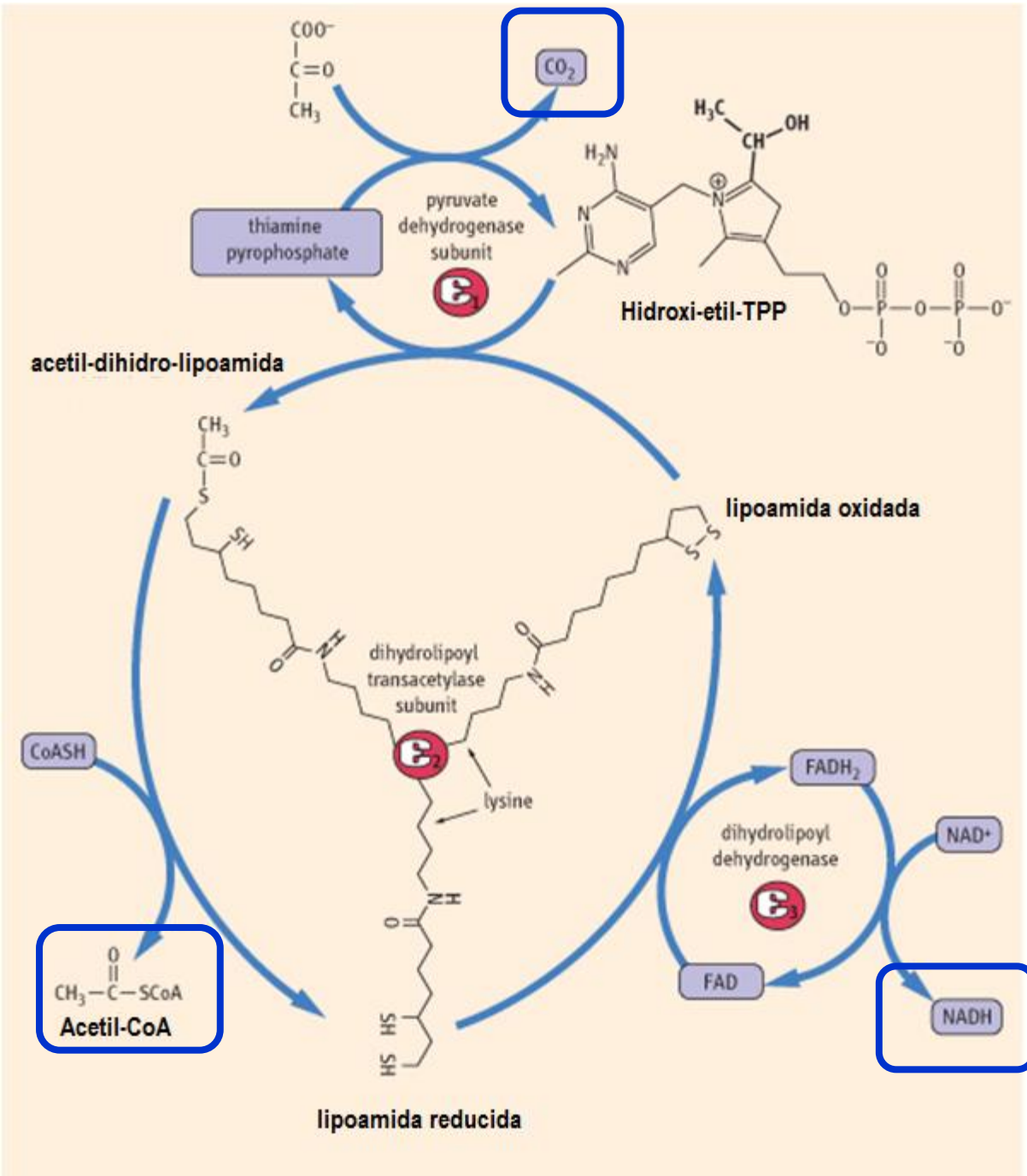
Dihidrolipoilo Deshidrogenasa

FAD⁺ + NADH + H⁺

Descarboxilación oxidativa del piruvato



Descarboxilación oxidativa del piruvato



Fuente: Bioquímica Médica, BAYNES ET AL. 2ª. Edición. Editorial. Elsevier.

Descarboxilación oxidativa del piruvato

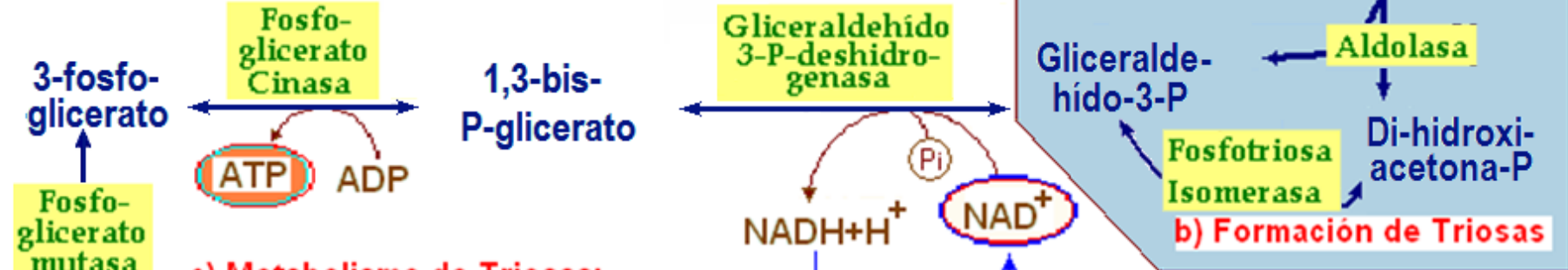
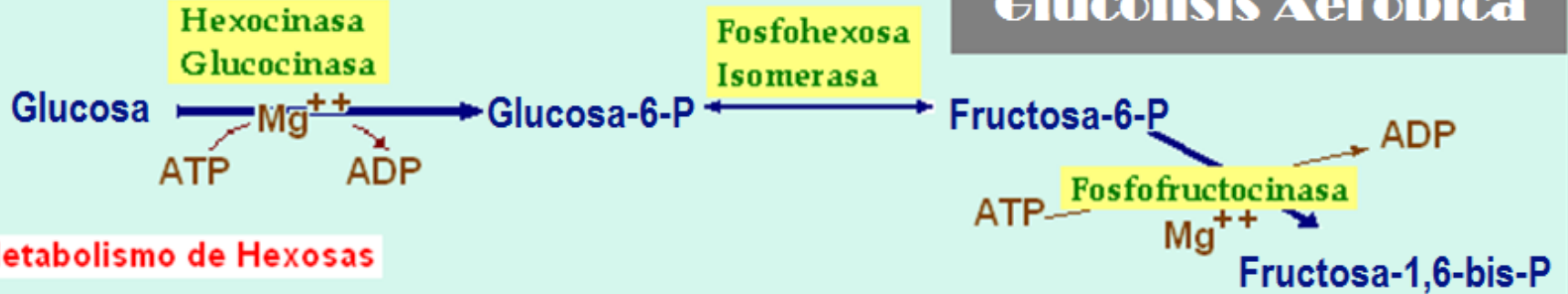
- La enzima **Piruvato deshidrogenasa** usa como herramienta la coenzima *pirofosfato de tiamina*.
- La enzima **Dihidrolipoilo Transacetilasa** usa como herramienta la coenzima *lipoamida* y traslada a la Co-A.
- La enzima **dihidrolipoilo Deshidrogenasa** usa como herramienta la coenzima *FAD* y modifica al *NAD*

Descarboxilación oxidativa del piruvato

- Desde que se metaboliza una molécula de glucosa en condiciones aeróbicas, se producen en total **16 moléculas de ATP**:
- por **GLUCÓLISIS** **4 ATP**
- la **LANZADERA DE MALATO** **6 ATP**
- la **DESCARBOXILACIÓN OXIDATIVA DEL PIRUVATO,** **6 ATP**
- La actividad de la lanzadera y la descarboxilación del piruvato se cumplen 2 veces.

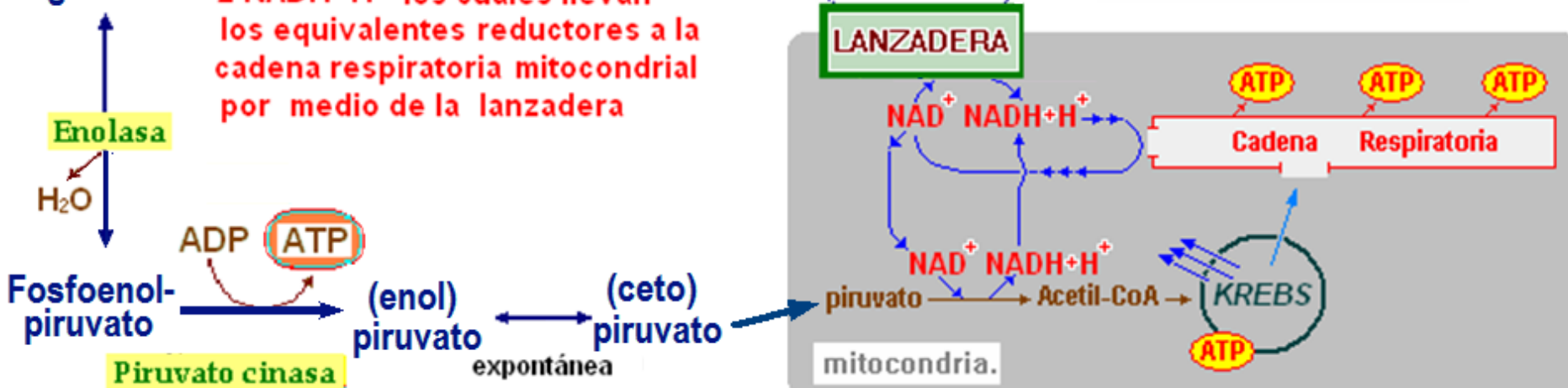
4 ATP a nivel del sustrato, 6 ATP de cadena respiratoria y 6 ATP al formar Acetil-CoA

Glucólisis Aeróbica

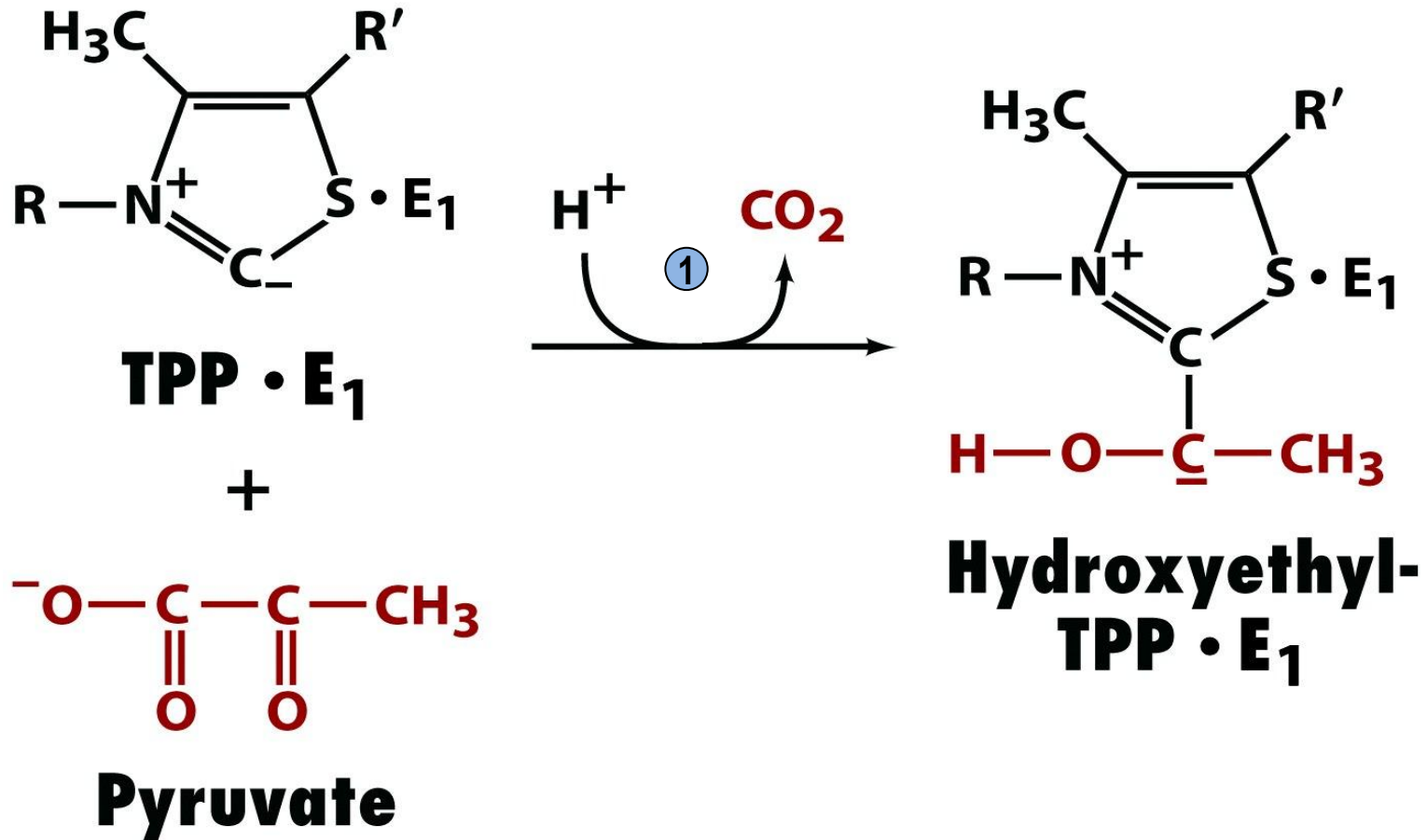


c) Metabolismo de Triosas:
las reacciones ocurren 2 veces, generándose 4 ATP
2 NADH+H⁺ los cuales llevan los equivalentes reductores a la cadena respiratoria mitocondrial por medio de la lanzadera

USAC Bioquímica M.L.



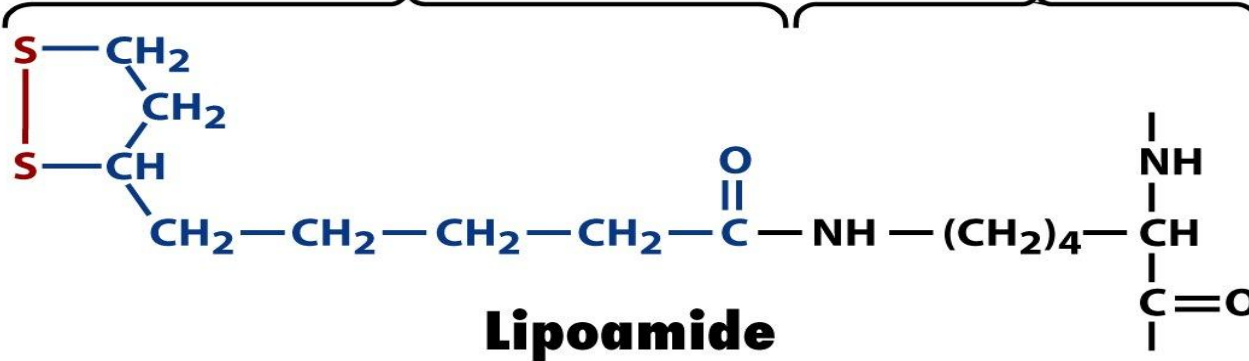
- Paso 1 Piruvato deshidrogenasa**
 El piruvato se une al TPP Formando
 Hidroxietil tiamina pirofosfato



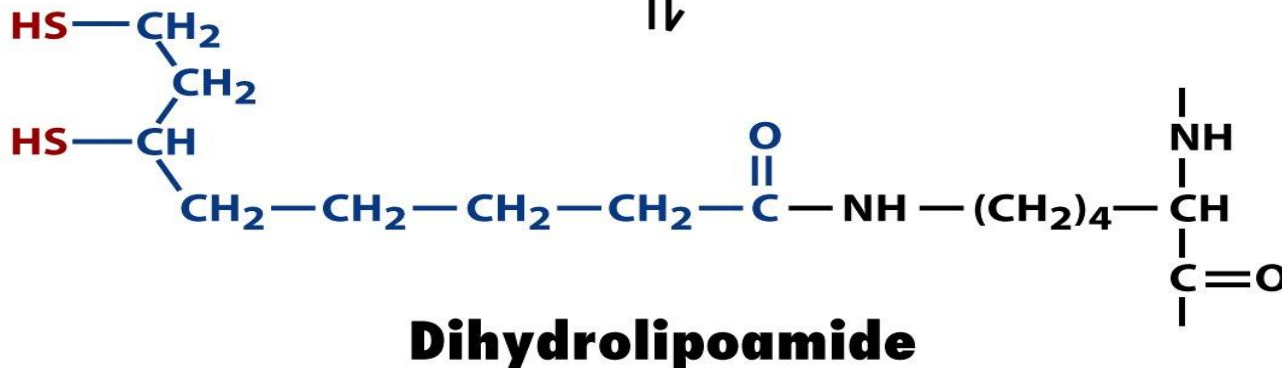
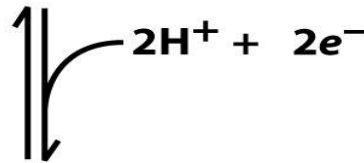
Lipoamida

Lipoic acid

Lys



Lipoamide



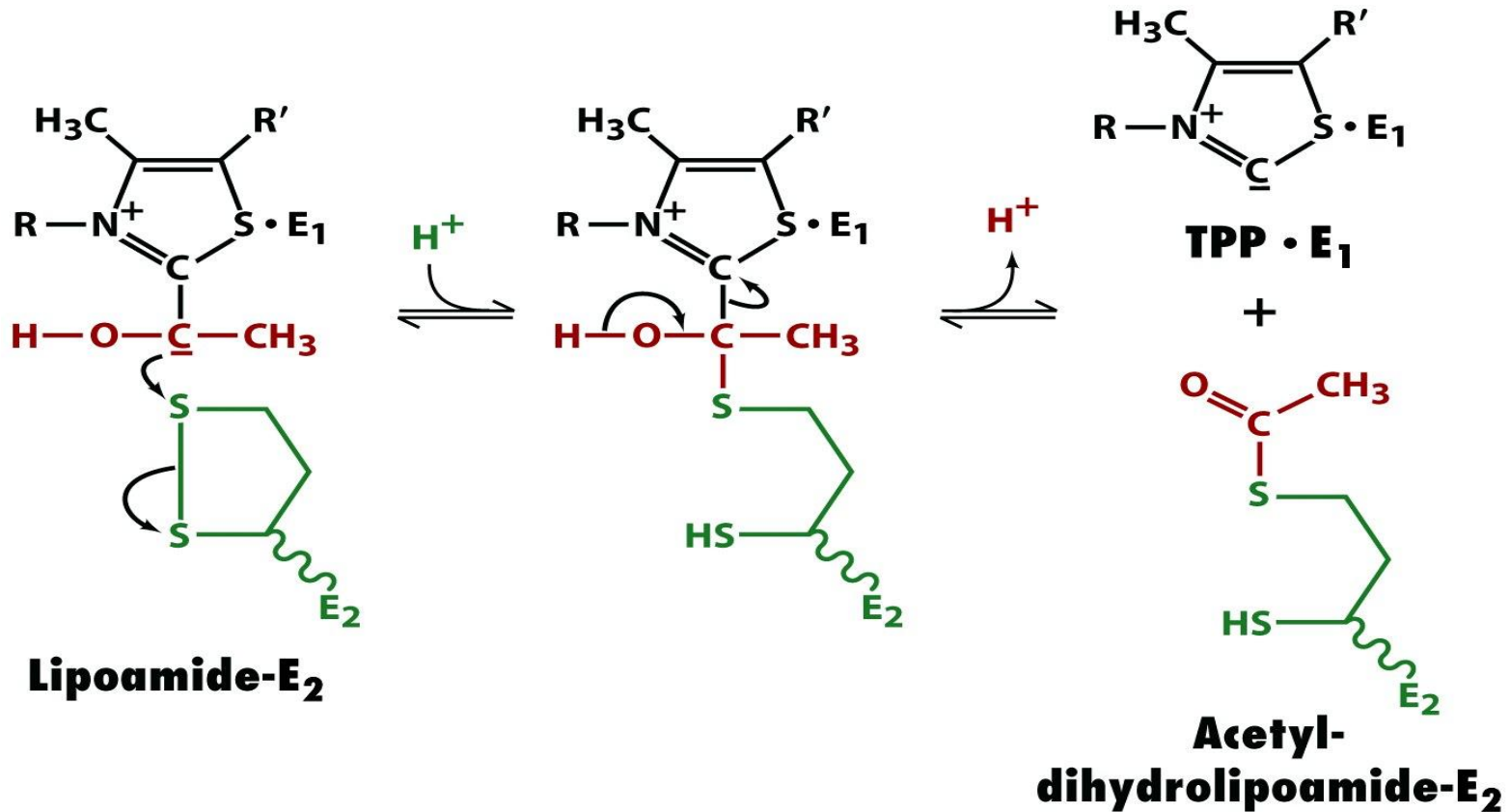
Dihydrolipoamide

- Deriva del ácido lipoico
- Estado oxidado
- Estado reducido

• Paso 2 Dihidrolipoil transacetilasa

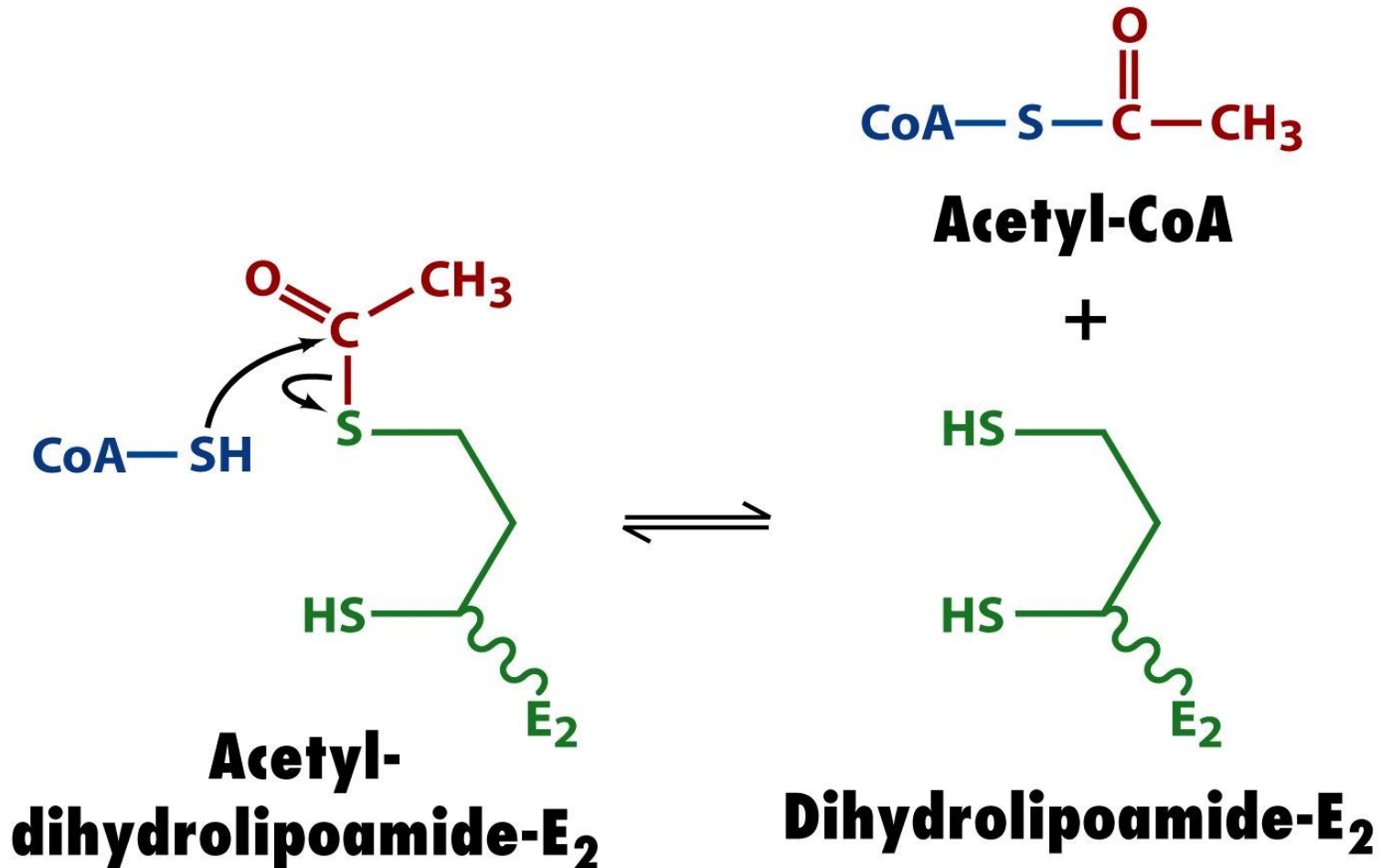
-Traslado del grupo hidroxietilo al primer brazo de la lipoamida (Acetil dihidrolipoamida)

Separa TPP



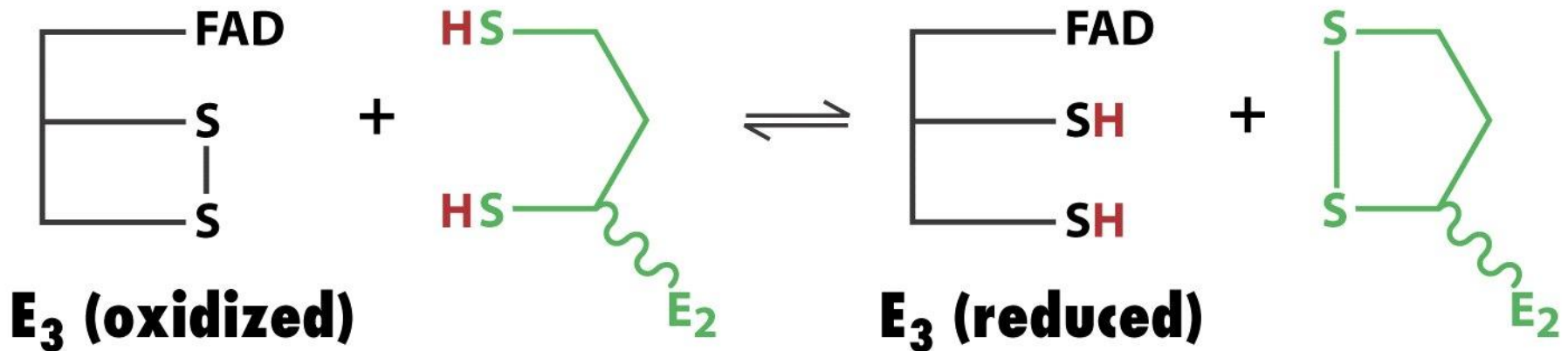
- **Paso 3 E2**

Traslado del grupo acetilo a la CoA-SH →
Acetil CoA + Dihidrolipoamida



• Paso 4 Dihidrolipoil deshidrogenasa E3

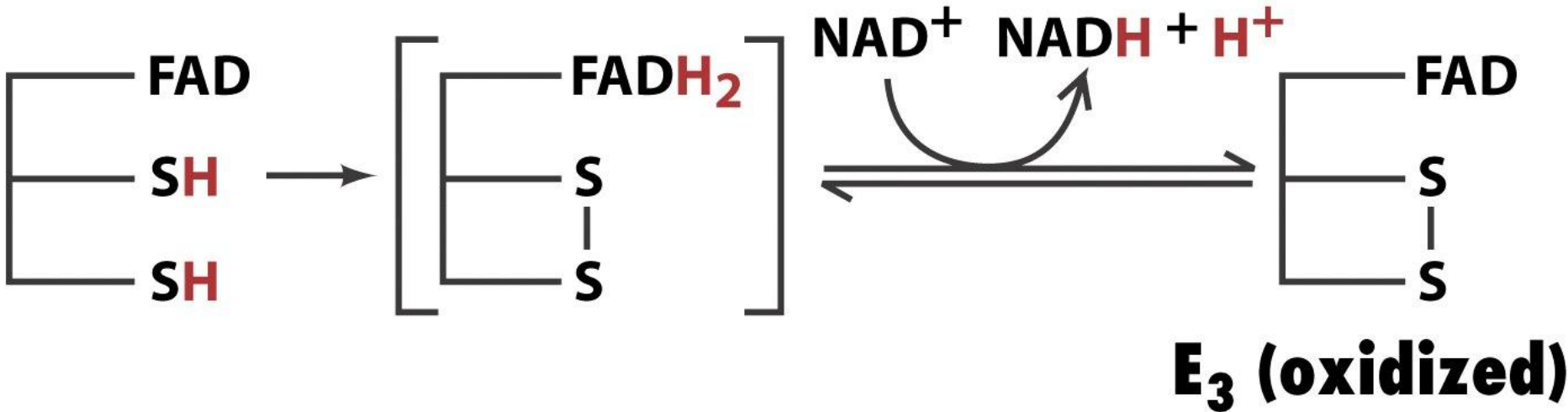
Transferencia de 2 electrones de la lipoamida al FAD. Lipoamida es oxidada de nuevo



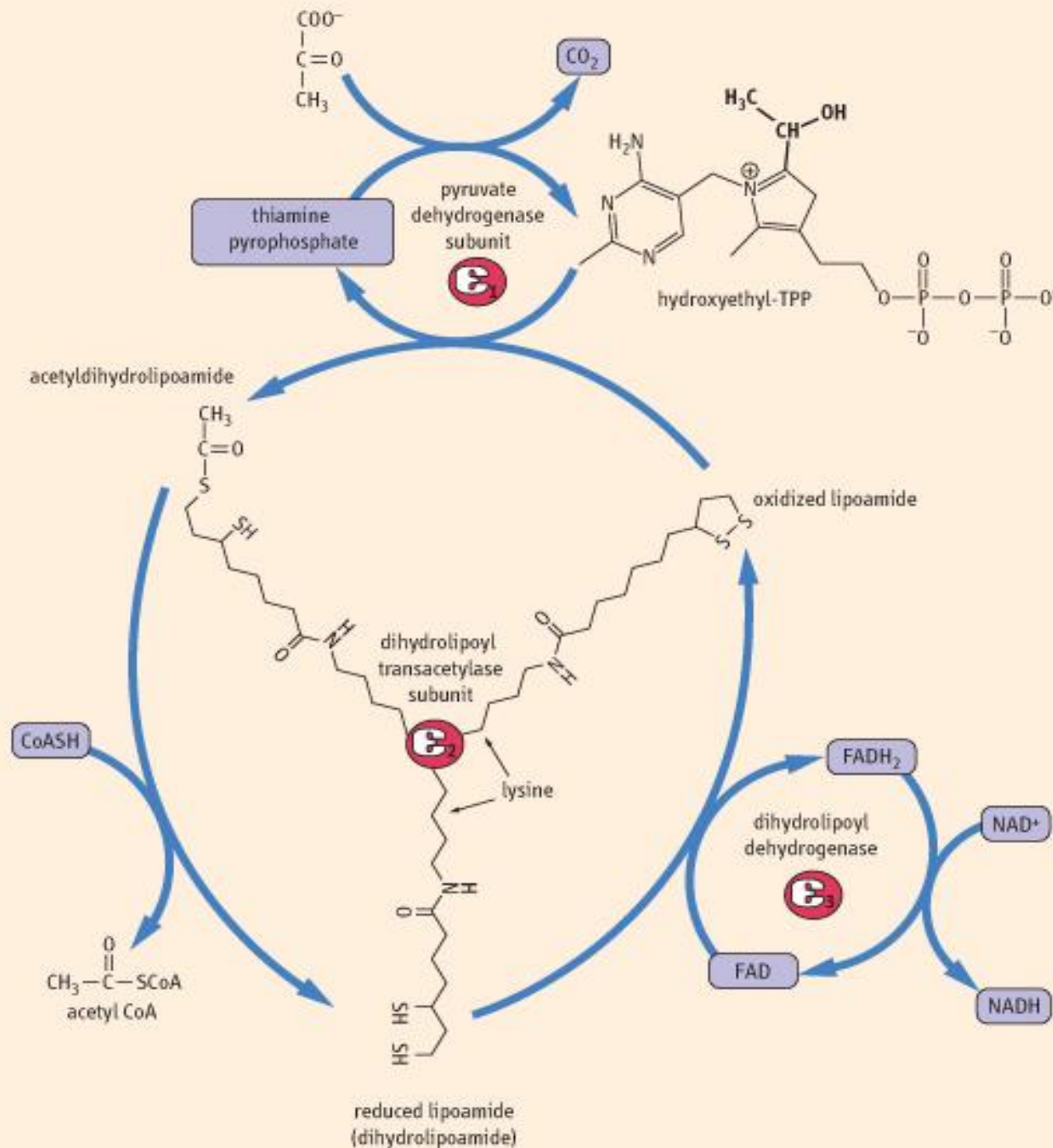
Unnumbered figure pg 523c Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

• **Paso 5 E3** **El FAD es oxidado por el NAD**

NADH es reducido y entrega electrones a cadena respiratoria.



Descarboxilación de Piruvato



Fuente: Bioquímica Médica, BAYNES ET AL. 2ª. Edición. Editorial. Elsevier.

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

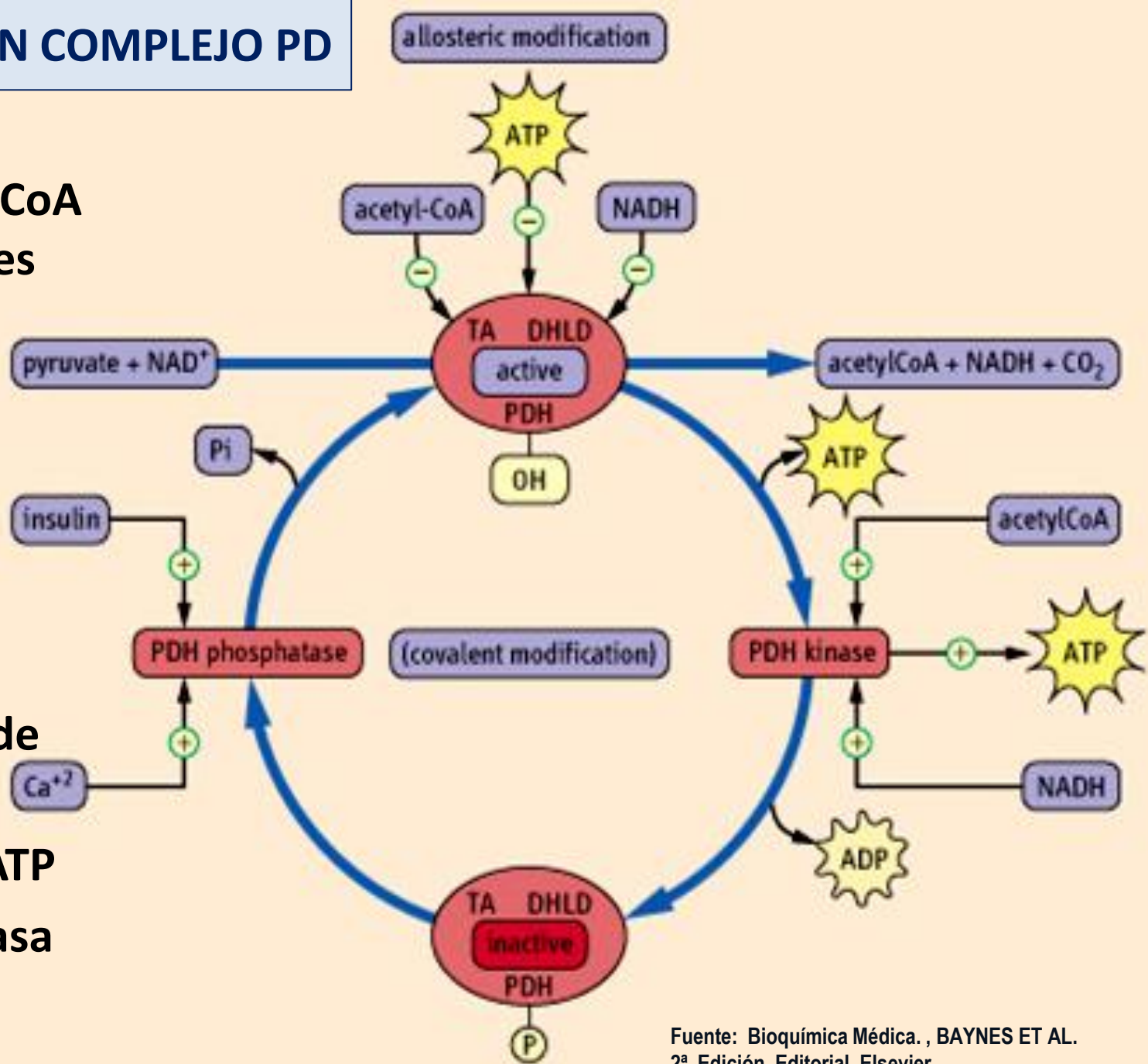
Activan

Cinasa (P)

-Activadores

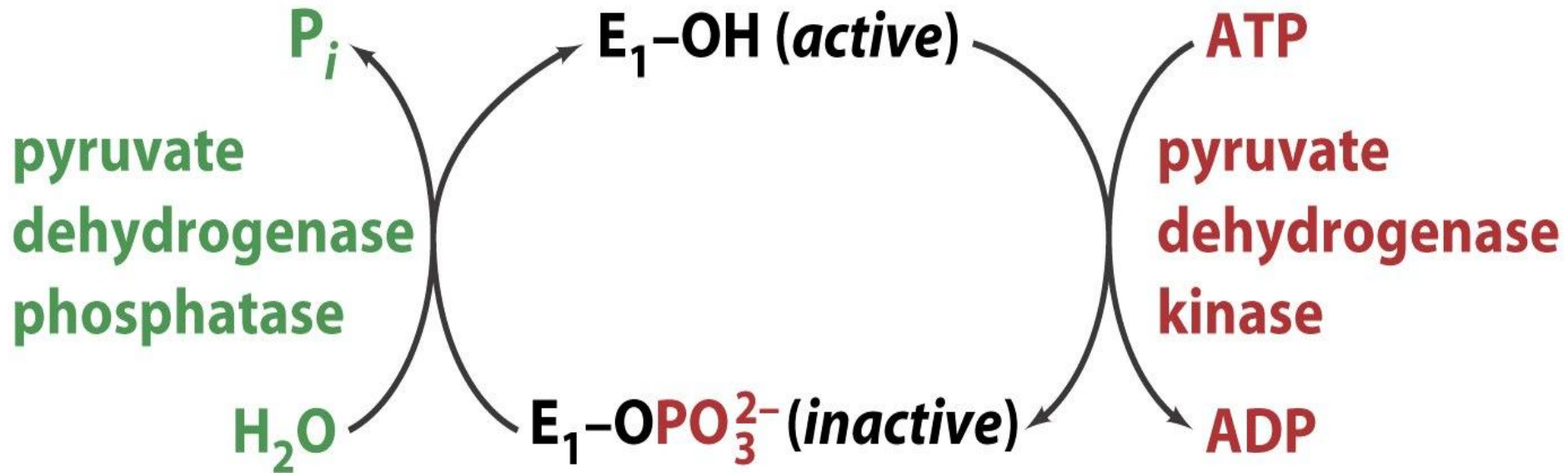
Disminución de
NADH,

Acetil CoA y ATP
Activa Fosfatasa
(insulina)



Regulación cinasa \leftrightarrow fosfatasa

- Por Fosforilación : reduce act. de la enzima (cinasa)
 - Cinasa se activa por incremento en proporciones de Acetil CoA/CoA, NADH/NAD, ATP/ADP
- Por desfosforilación: aumenta act. de enzima (fosfatasa)



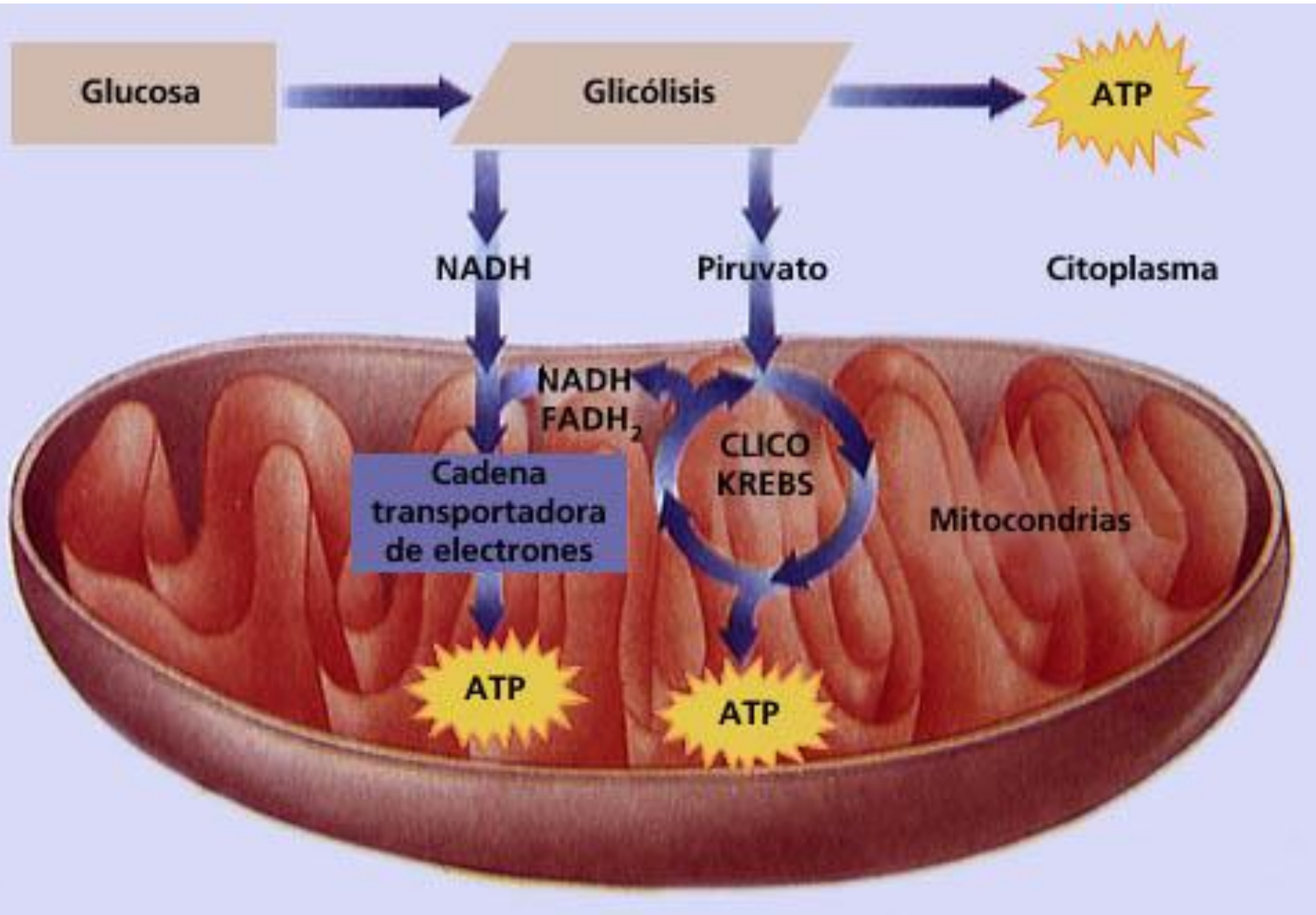
Ciclo del ácido Cítrico (KREBS)

10 reacciones enzimáticas

2 reacciones **irreversible**

Genera **3 NADH+H**, **1 FADH₂**

y **1 ATP** a nivel del sustrato



Glucosa

Glicólisis

ATP

NADH

Piruvato

Citoplasma

NADH
FADH₂

Cadena
transportadora
de electrones

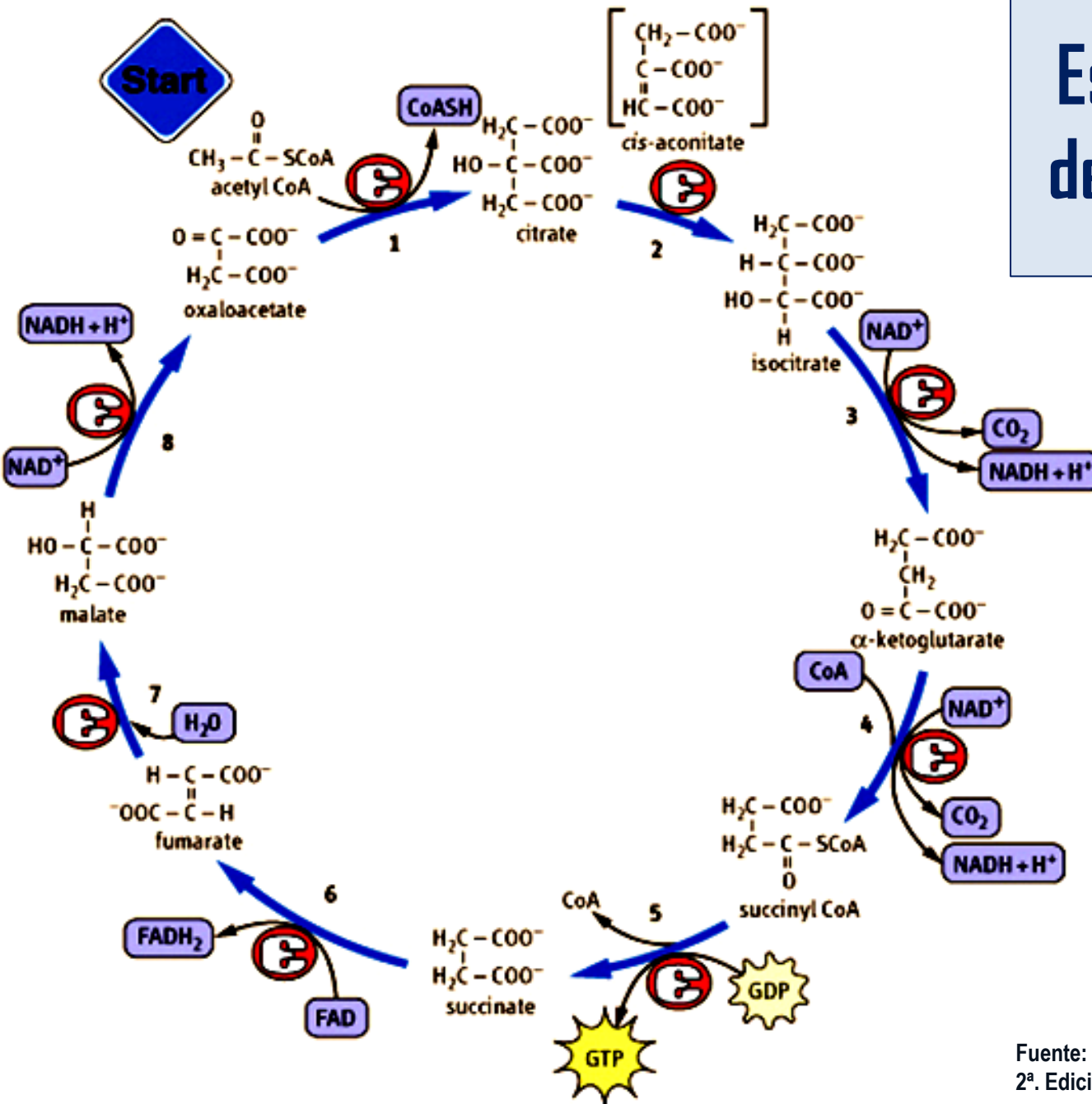
CLICO
KREBS

Mitocondrias

ATP

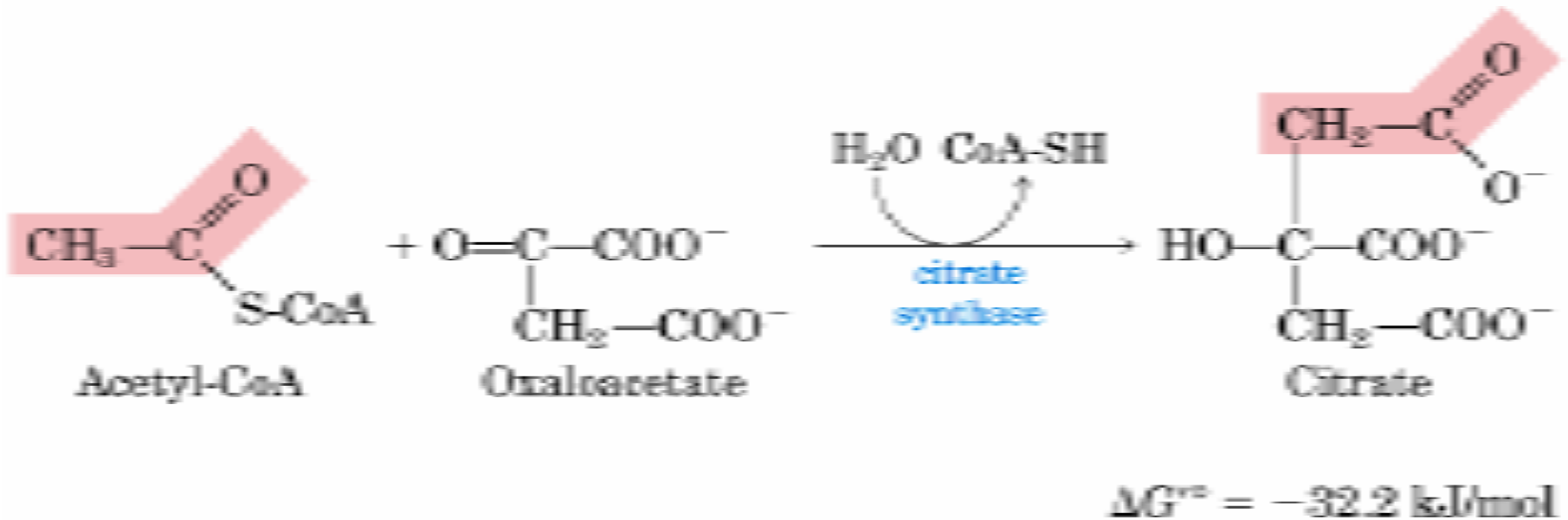
ATP

Esquema general del ciclo de Krebs



ENZIMA	SUSTRATO
1- CITRATO SINTASA	1→2 CITRATO
2- ACONITASA	2→3 ISOCITRATO
3- ISOCITRATO DESHIDROGENASA	3→4 ALFA CETO- GLUTARATO
4- ALFA-CETO-GLUTARATO DESHIDROGENASA	4→5 SUCCINIL-CoA
5- SUCCINATO TIO-CINASA	5→6 SUCCINATO
6- SUCCINATO DESHIDROGENASA	6→7 FUMARATO
7- FUMARASA	7→8 MALATO
8- MALATO DESHIDROGENASA	8→1 OXALACETATO

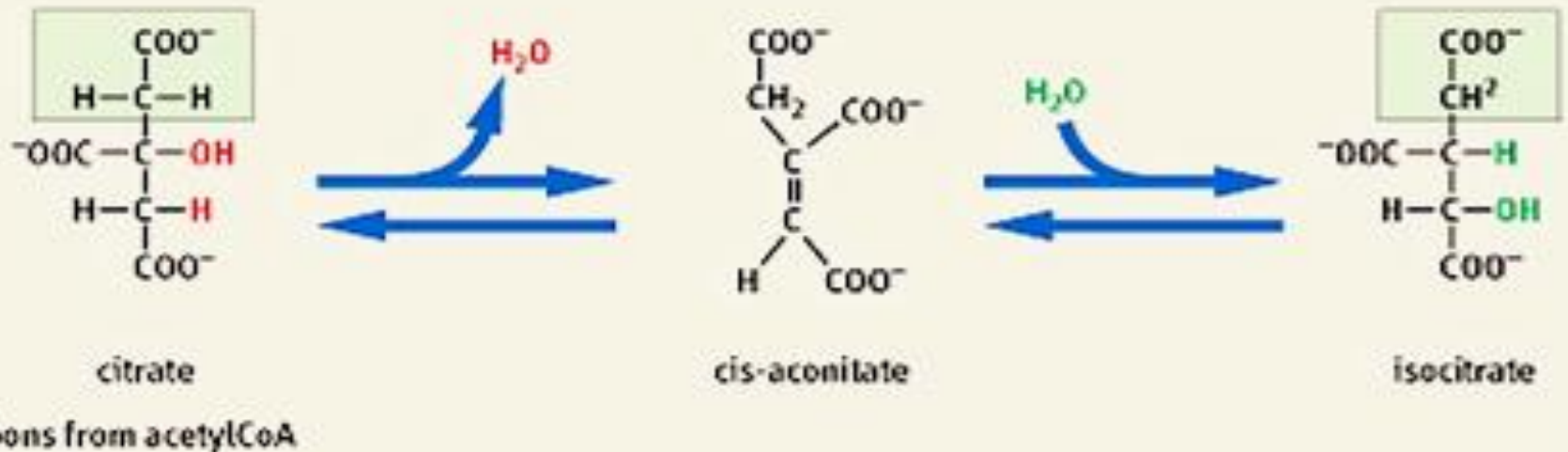
1. Formación del Citrato



El citroil-CoA es un intermediario transitorio de reacción

- La hidrólisis del enlace tioéster del intermediario hace que la reacción sea exérgica

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 α -cetoglutarato y CO_2

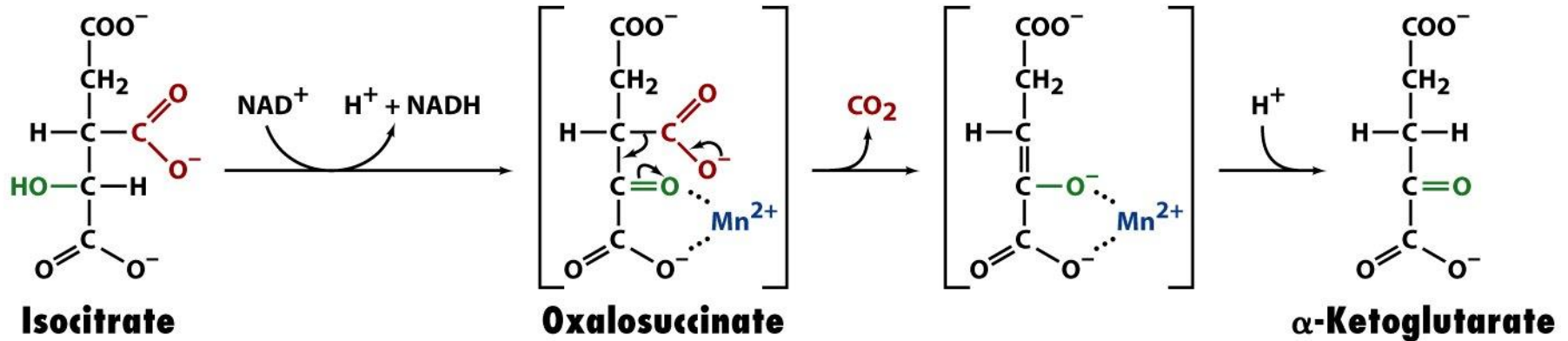
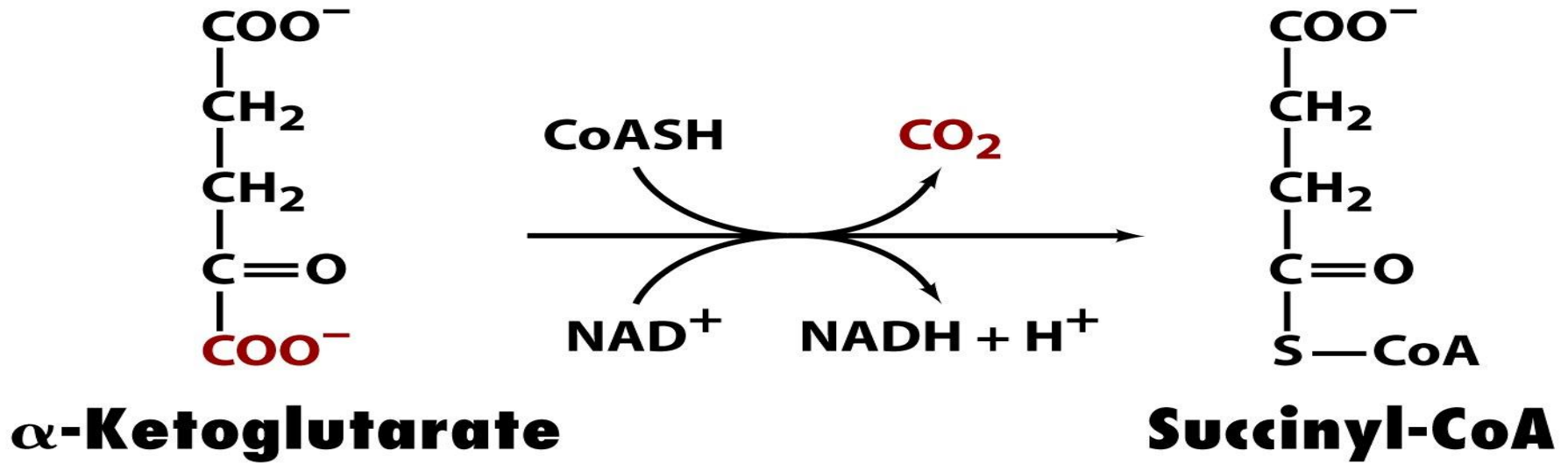


Figure 16-11 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Existen dos formas diferentes de isocitrato deshidrogenasa:

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

4. Oxidación del α -cetoglutarato a succinil-CoA y CO_2



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

α Cetoglutarato deshidrogenasa

- **Localizado en la mitocondria**
- **Complejo multienzimatico**
 - **3 enzimas**
 - **Alfa cetoglutarato deshidrogenasa (E₁)**
 - **Dihidrolipoil transsuccinilasa(E₂)**
 - **Dihidrolipoil deshidrogenasa (E₃)**
 - **5 coenzimas**
 - **Acido lipoico**
 - **Pirofosfato de tiamina**
 - **FAD**
 - **NAD**
 - **CoA**

Sustrato: alfa cetoglutarato
Producto: succinil CoA

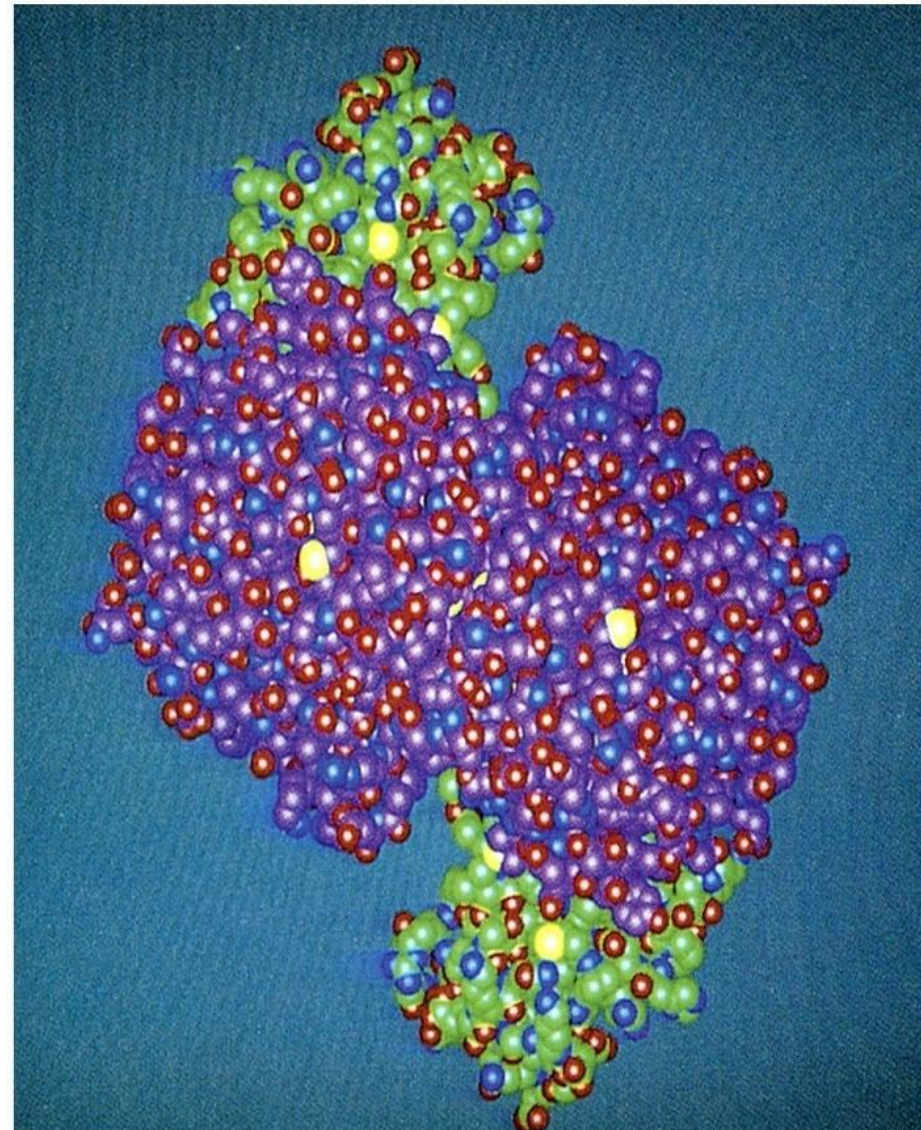
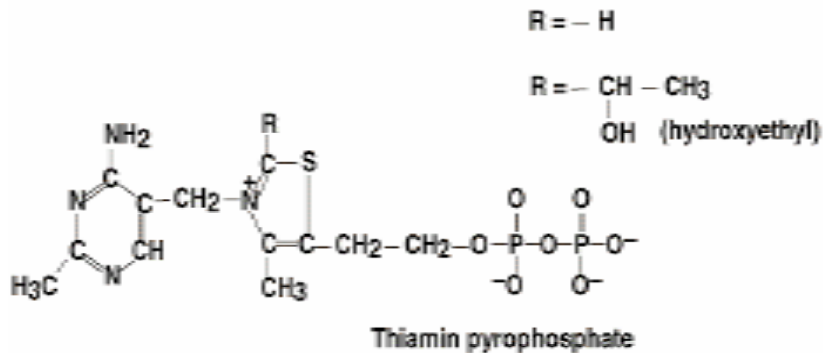


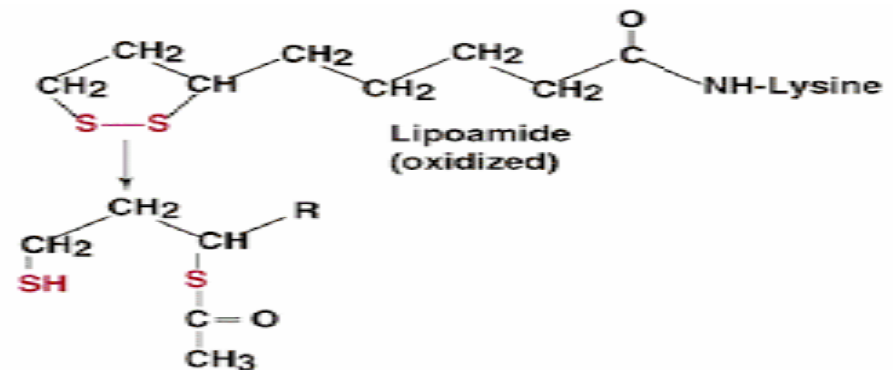
Figure 16-9a Fundamentals of Biochemistry, 2/e

El complejo α cetoglutarato deshidrogenasa utiliza 5 coenzimas diferentes

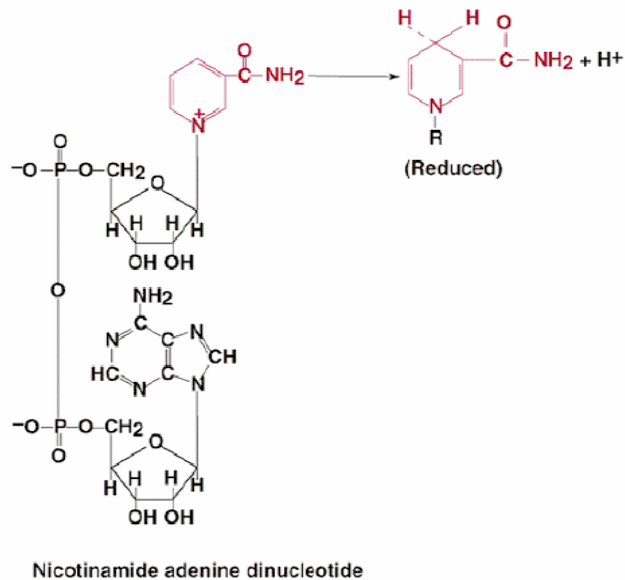
Difosfato de tiamina



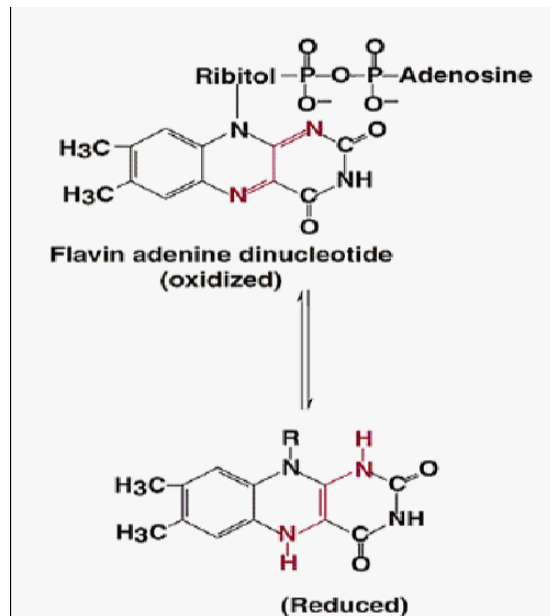
Lipoamida



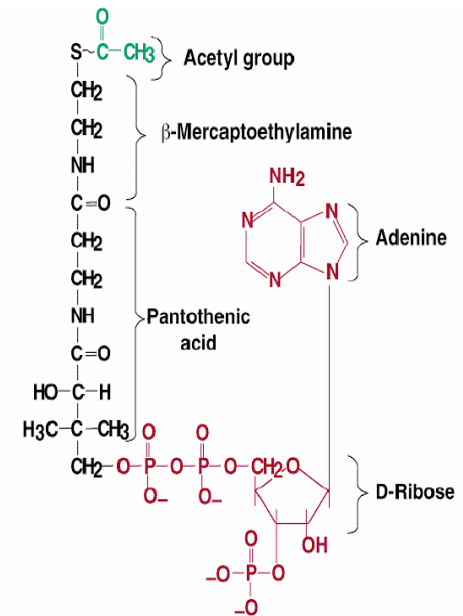
NAD (niacina)



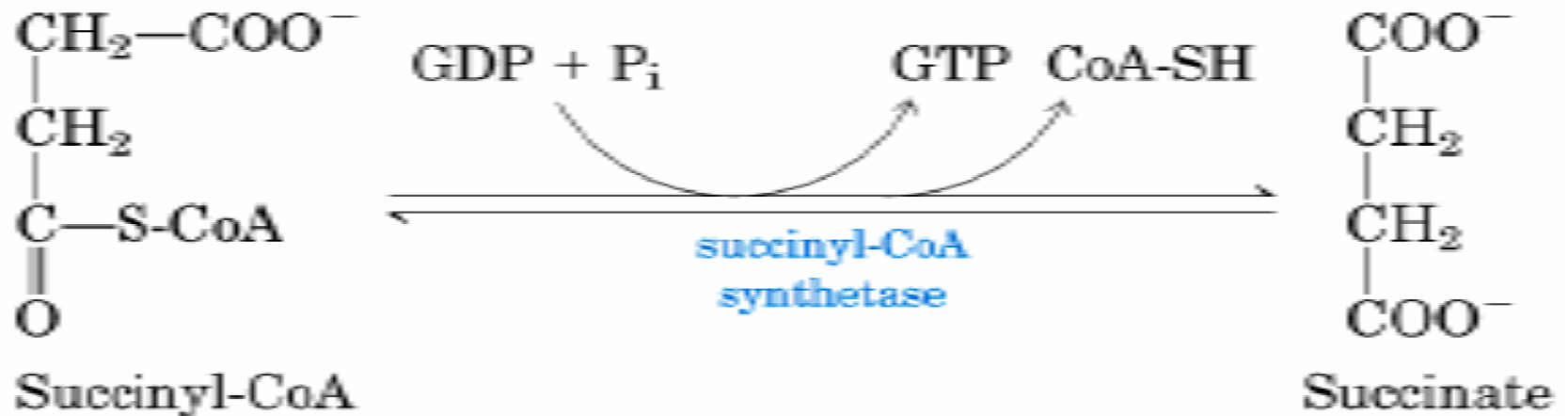
FAD (Riboflavina)



CoA (A. Pantotenico)



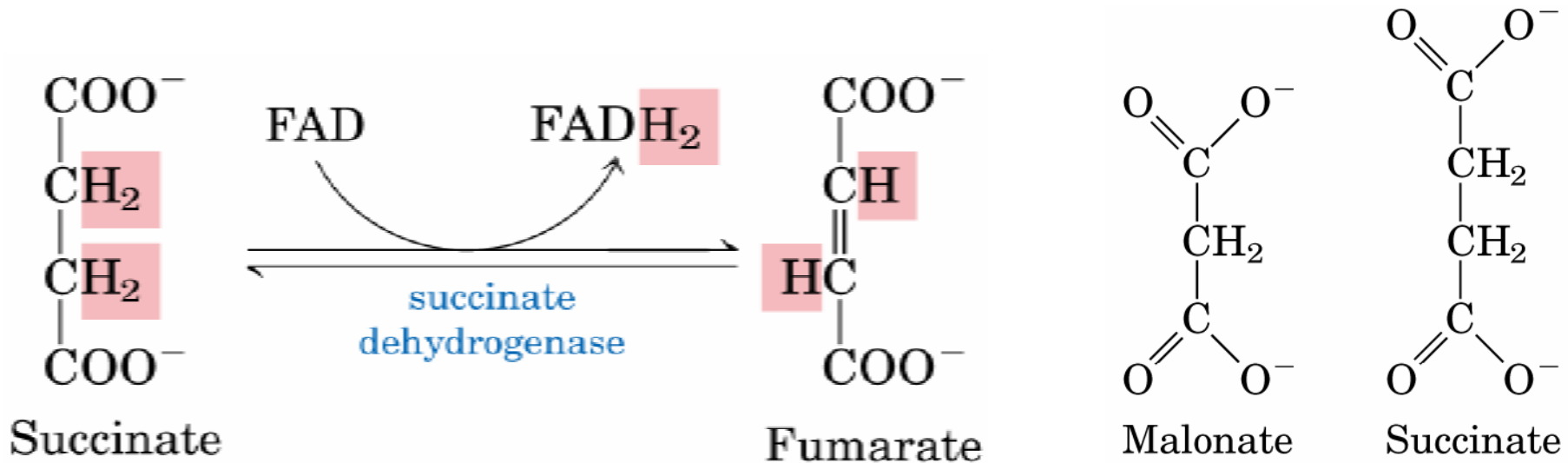
5. Conversión del succinil-CoA en succinato



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

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

6. Oxidación del succinato a fumarato

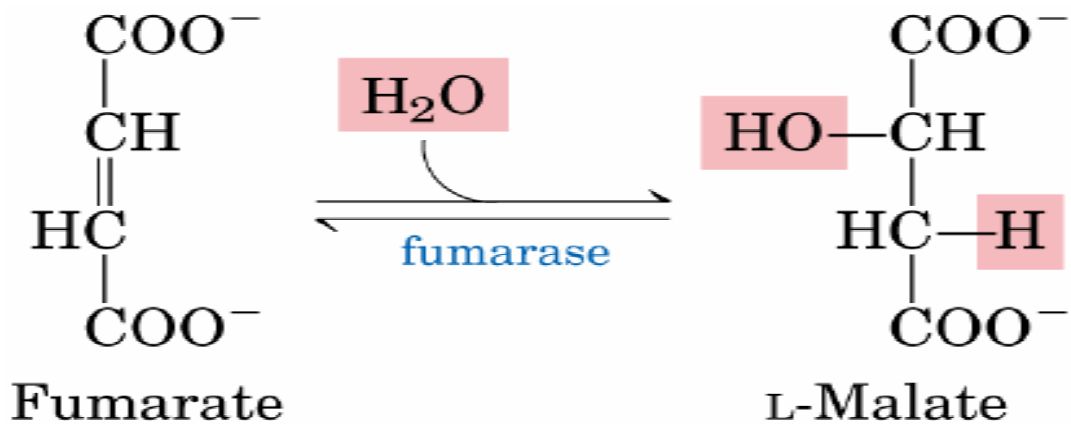


$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$

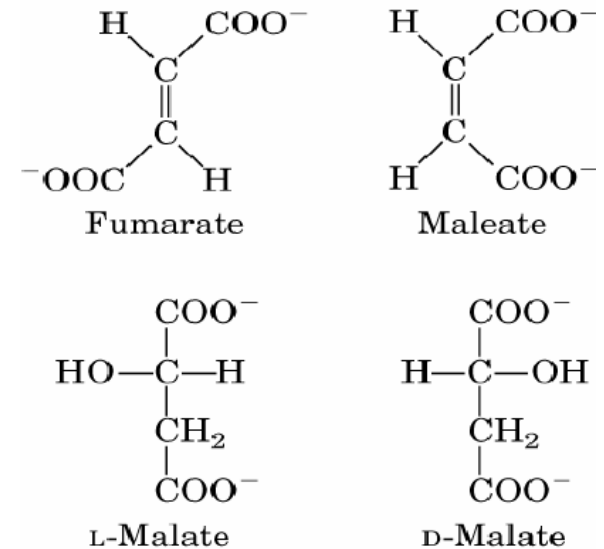
En eucariotas, la succinato deshidrogenasa se encuentra unida a la membrana mitocondrial interna, contiene tres centros hierro-azufre diferentes y una molécula de FAD unida covalentemente.

El malonato es un fuerte inhibidor competitivo de esta enzima

7. Hidratación del fumarato y producción de malato

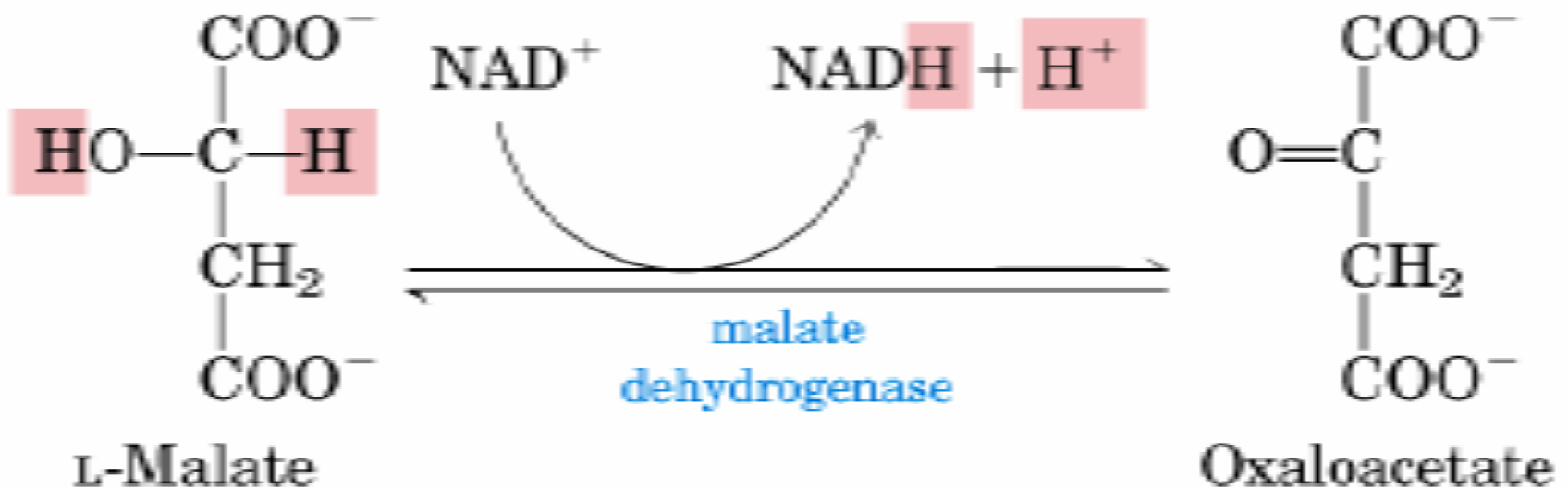


$$\Delta G'^{\circ} = -3.8 \text{ kJ/mol}$$



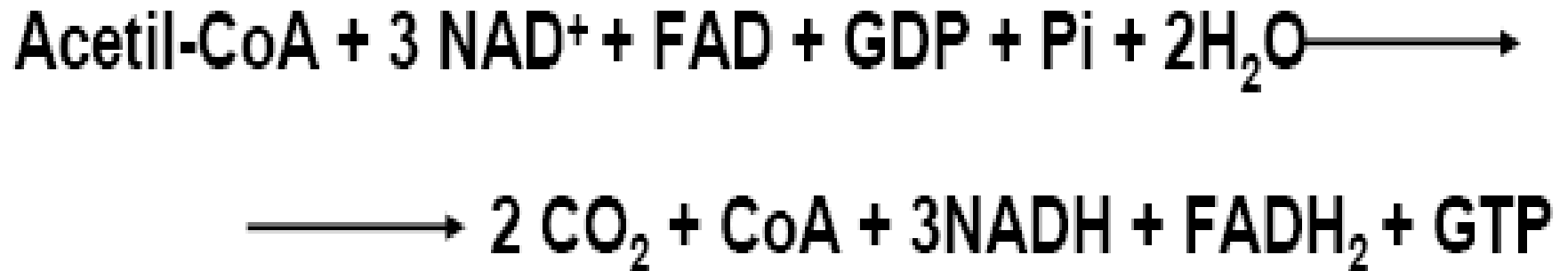
Esta enzima es específica para el fumarato y el L-malato

8. Oxidación del malato a oxalacetato

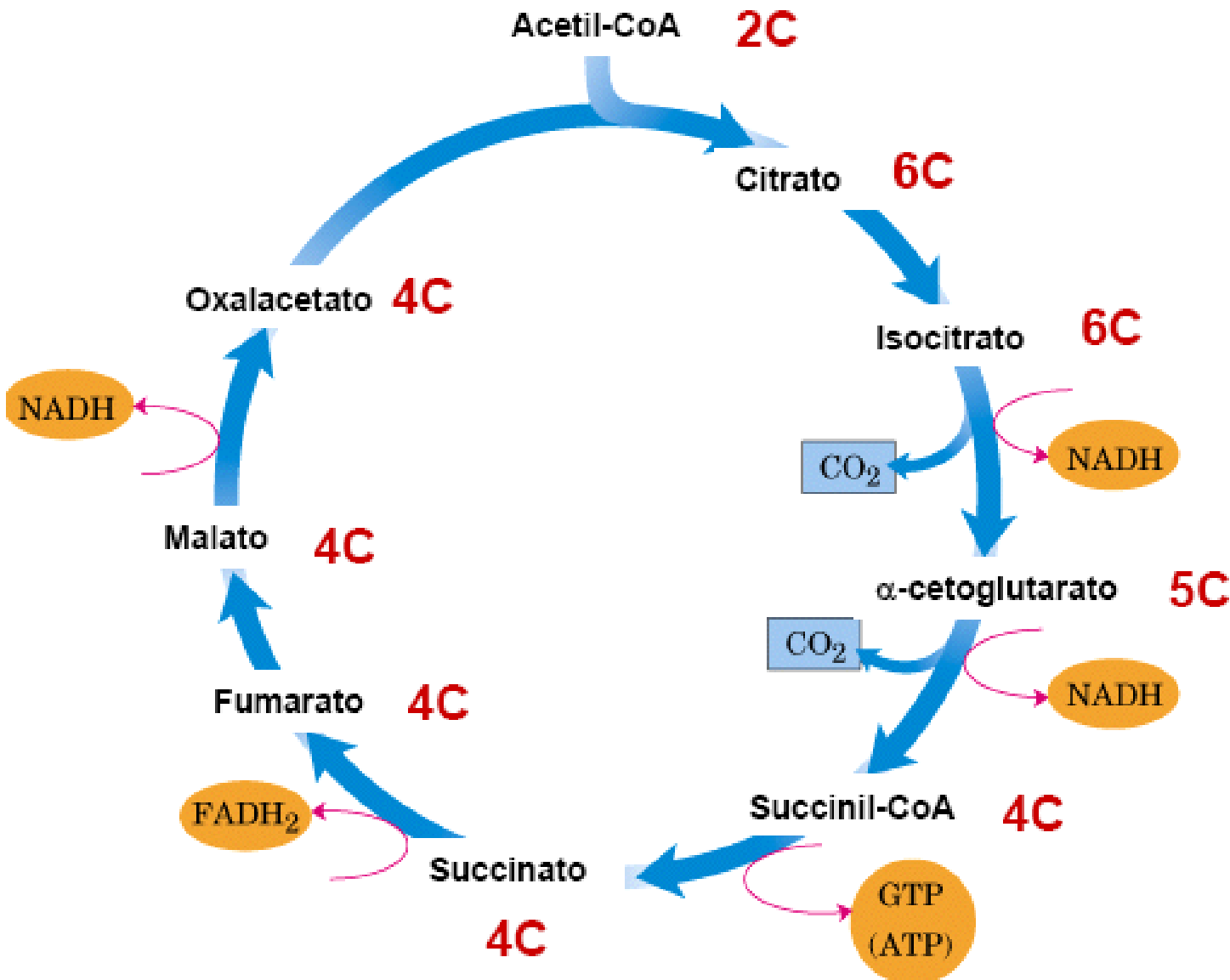
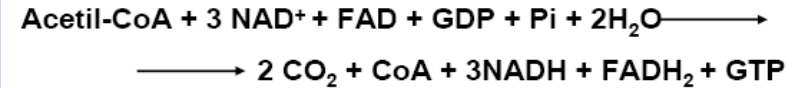


$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$

Balance energético



Visión global del ciclo de Krebs y balance energético

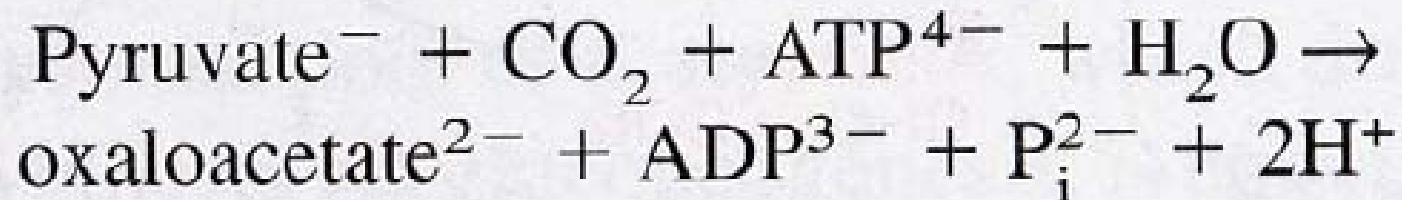


Vías Anapleróticas

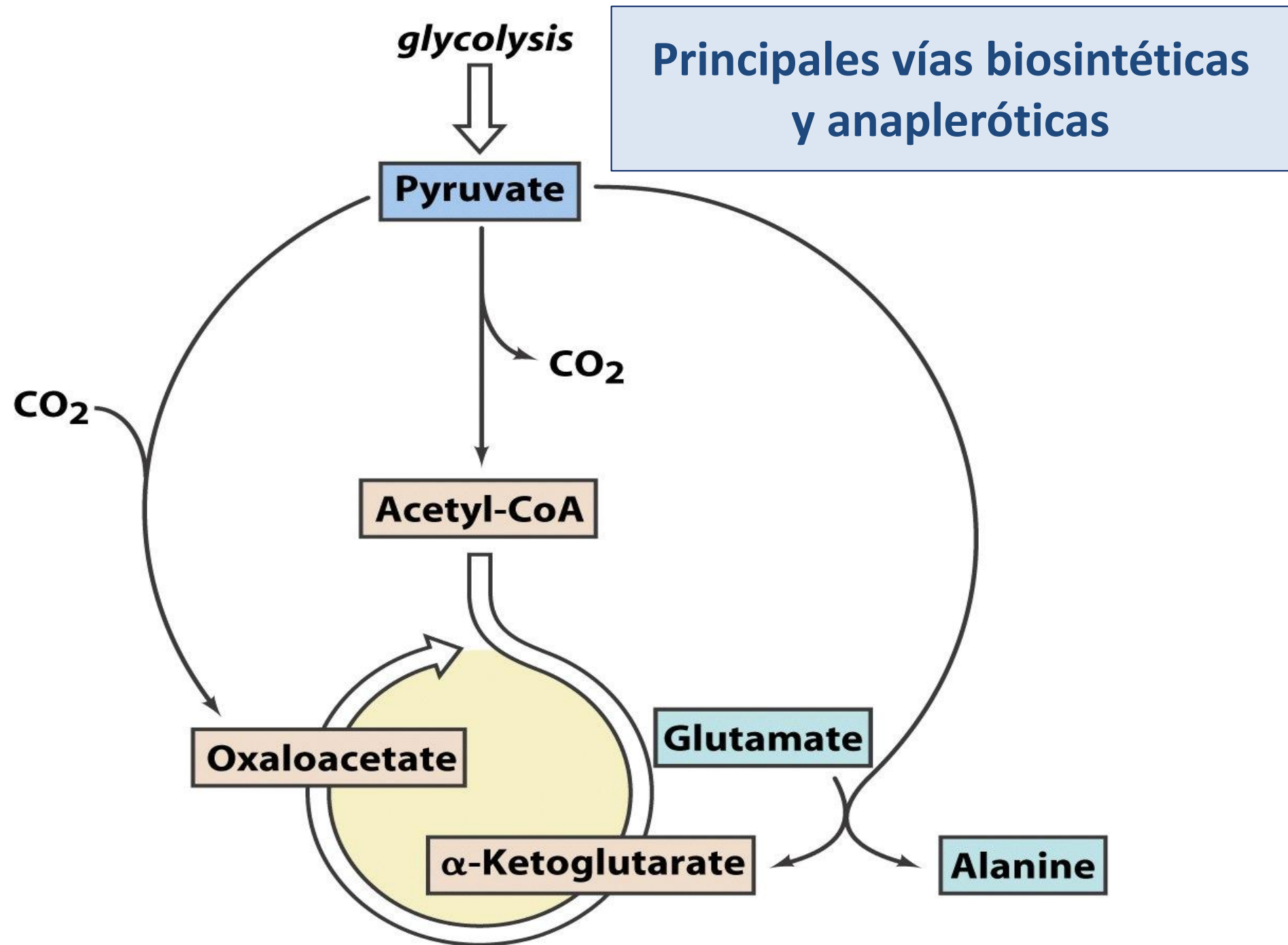
- **Ana**: arriba,
- **Plerotikos**: llenar
- Son reacciones que reponen intermediarios del ciclo
- Piruvato carboxilasa: produce oxalacetato

Reacciones Anapleróticas

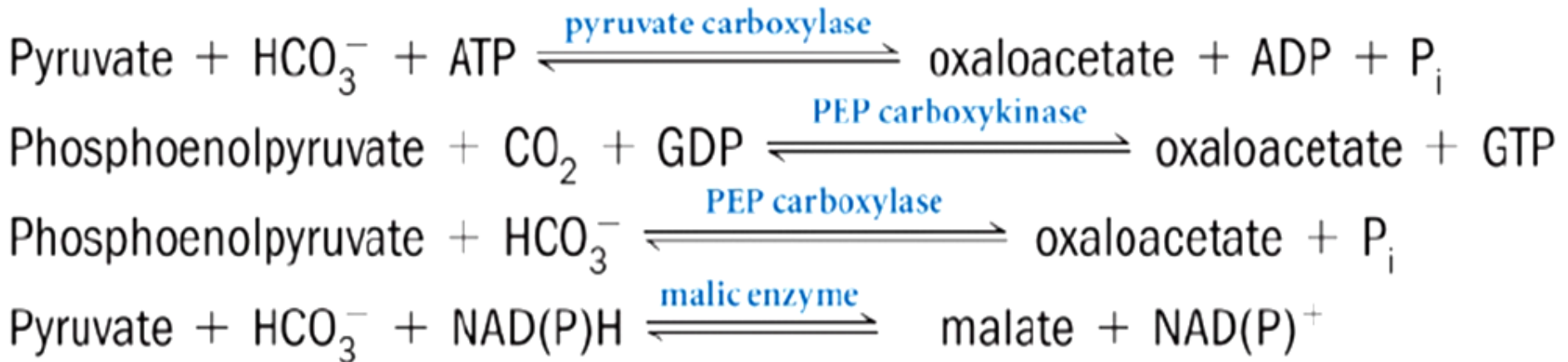
- Reacciones anapleróticas: reacciones que proveen un suplo adecuado de un metabolito importante.
 - Piruvato → oxaloacetato
 - Carboxilasa de piruvato



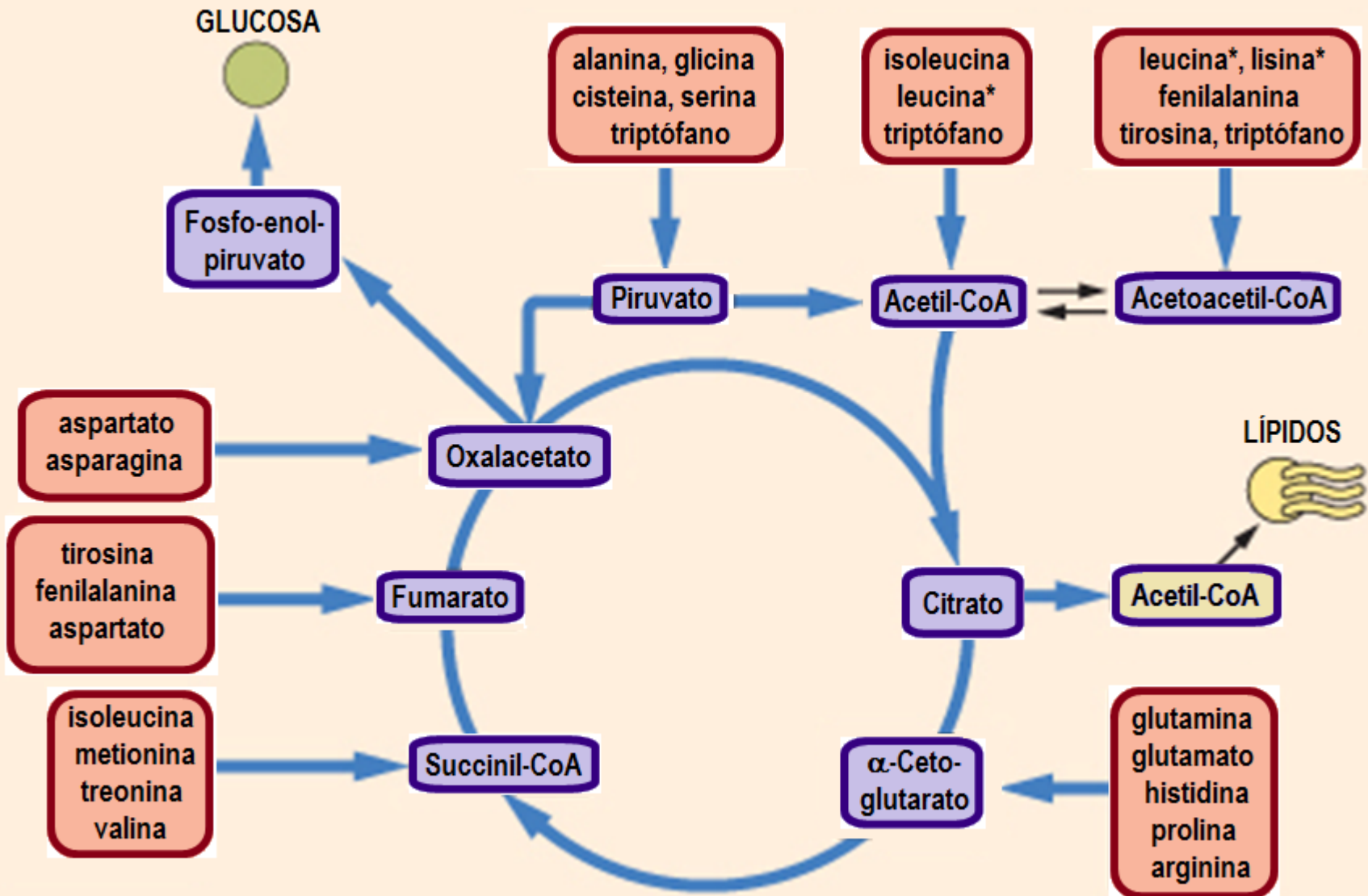
Principales vías biosintéticas y anapleróticas



Principales vías biosintéticas y anapleróticas



Los Carbonos de los aminoácidos entran al ciclo de Krebs en diferentes puntos

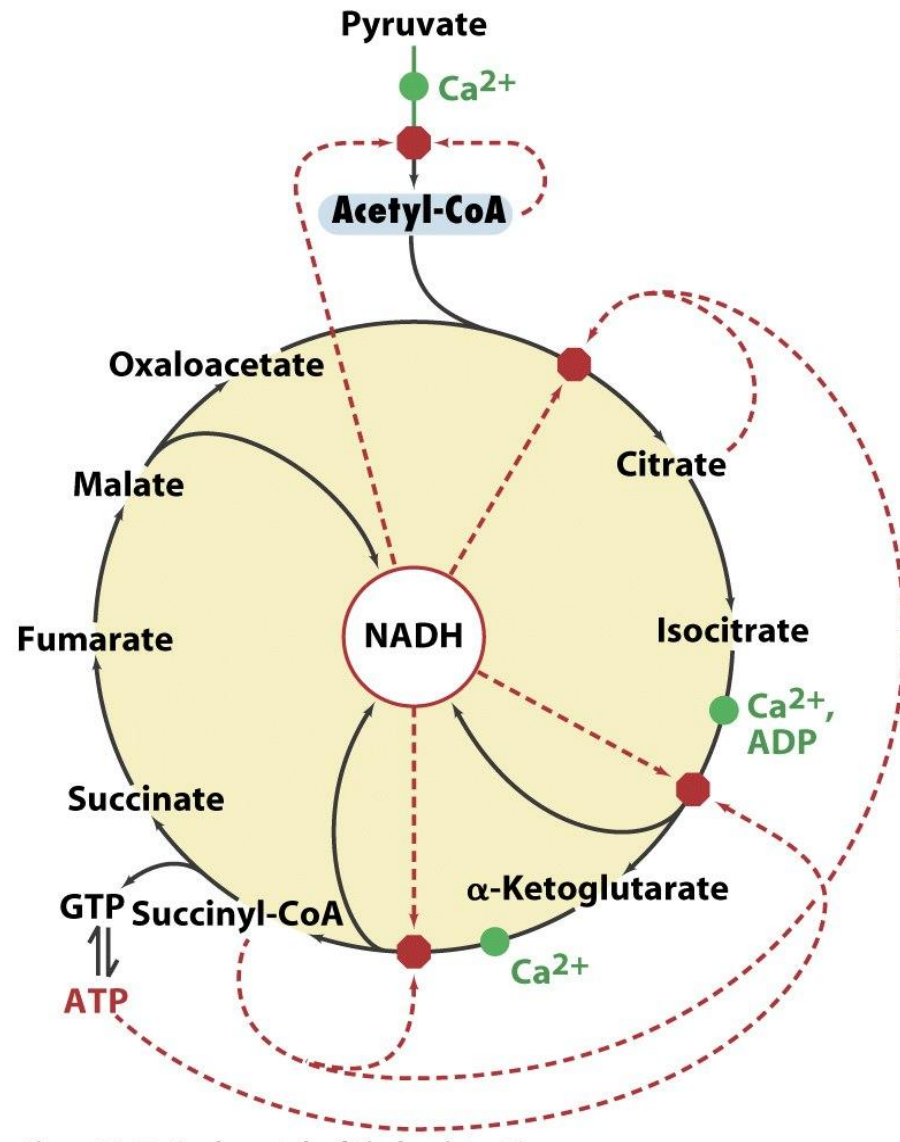


Regulación del ciclo de Krebs

- 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

- 1. Disponibilidad de sustratos
- 2. Inhibición por acumulación de productos
- 3. Regulación de las siguientes enzimas:
 - Citrato sintasa
 - Inhibidores: NADH, succinil-CoA, citrato, ATP
 - Activadores: ADP
 - Isocitrato deshidrogenasa
 - Inhibidores: NADH
 - Activadores: Ca⁺⁺, ADP
 - α -cetoglutarato deshidrogenasa
 - Inhibidores: succinil-CoA, NADH
 - Activadores: Ca⁺⁺



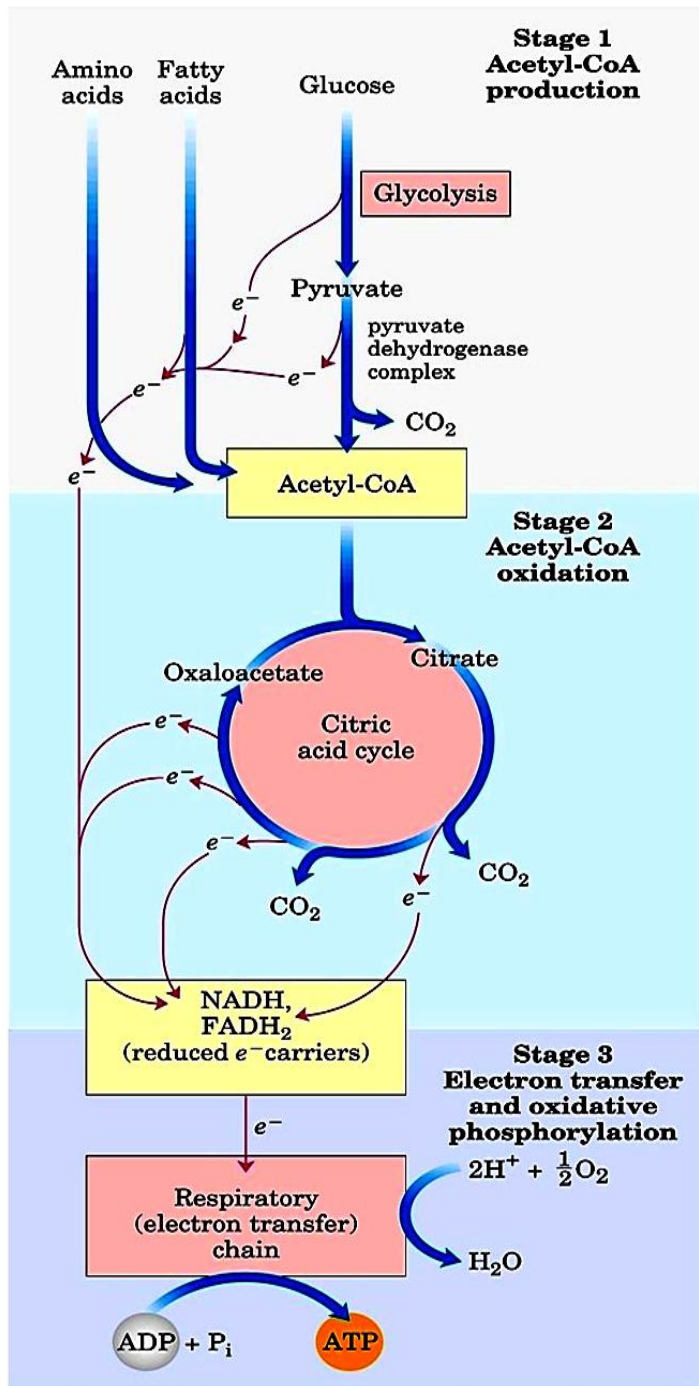
Intoxicación por Arsénico

- Inhibe complejo piruvato deshidrogenasa
- Inhibe complejo enzimático alfa cetoglutarato
- Se combina con grupos sulfhidrilos, inhibe dihidrolipoato



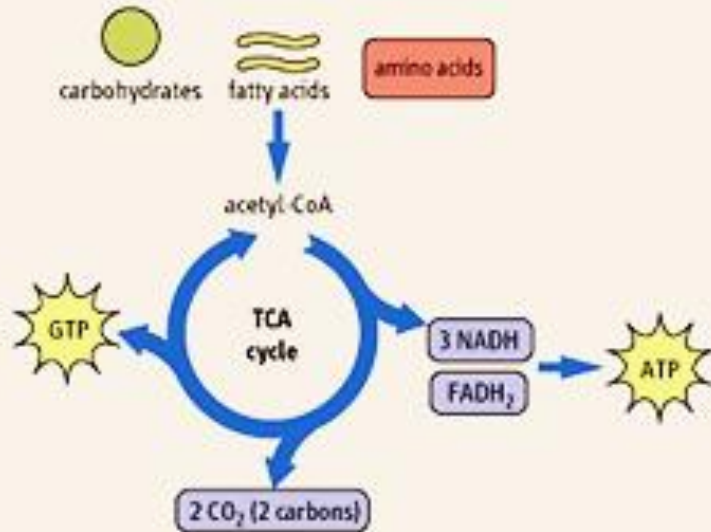
Deficiencias Enzimáticas

- Complejo Piruvato
Deshidrogenasa
- Enfermedad de Leigh



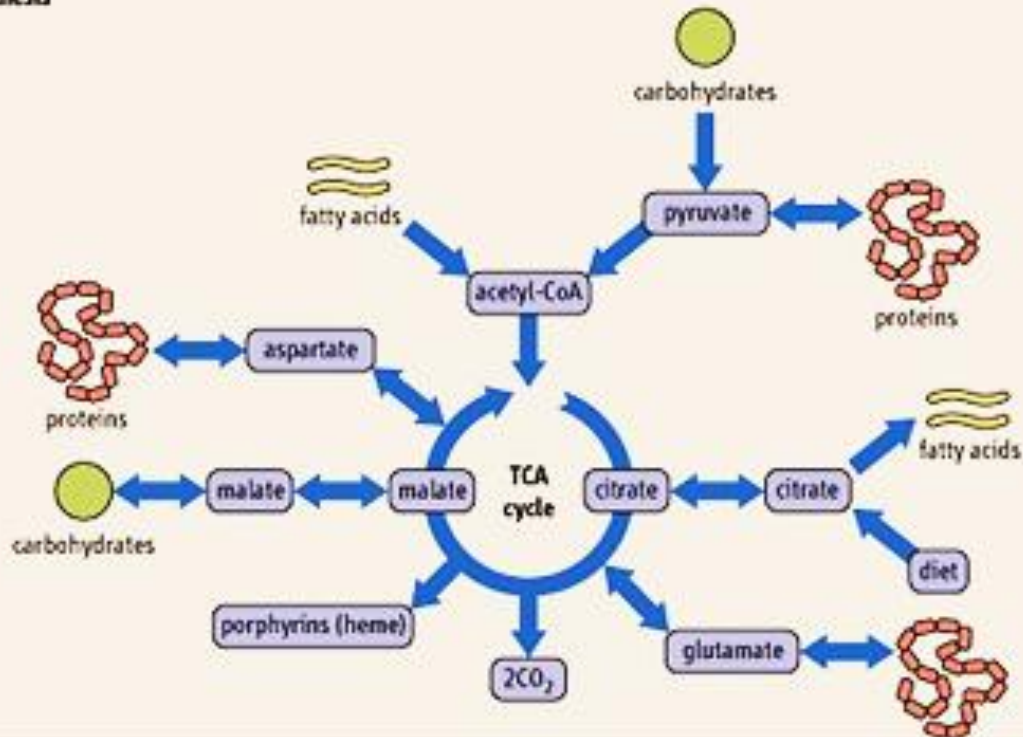
- El Ciclo de KREBS es un punto de convergencia en el metabolismo intracelular.
- Carbohidratos, grasas y proteínas son fuentes de **Acetil-CoA**
- Desde aquí, la obtención de **ATP** sigue la misma ruta.
- El requisito para su acción es la presencia de **oxígeno**.

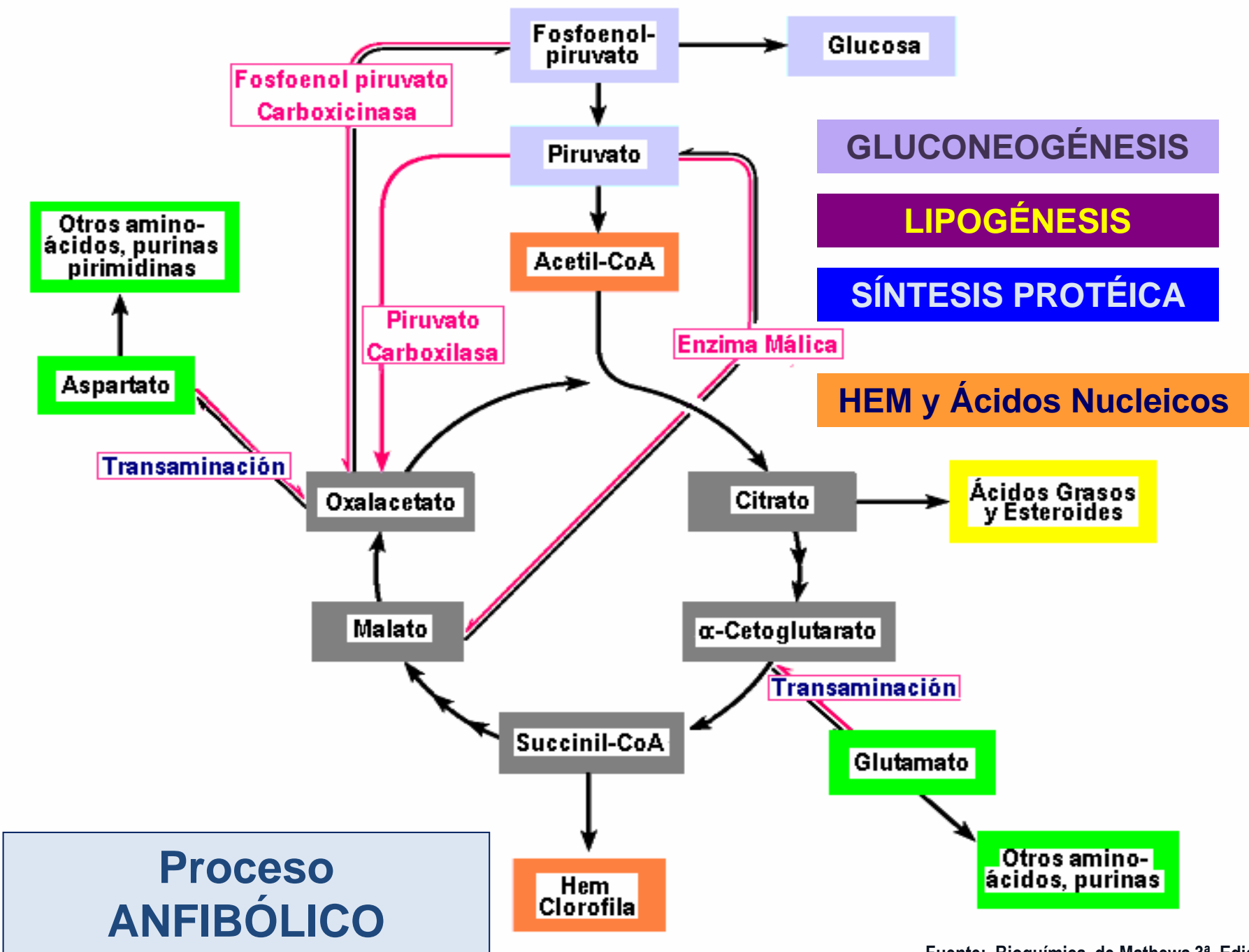
Energy production



C. Krebs: proceso anfibólico

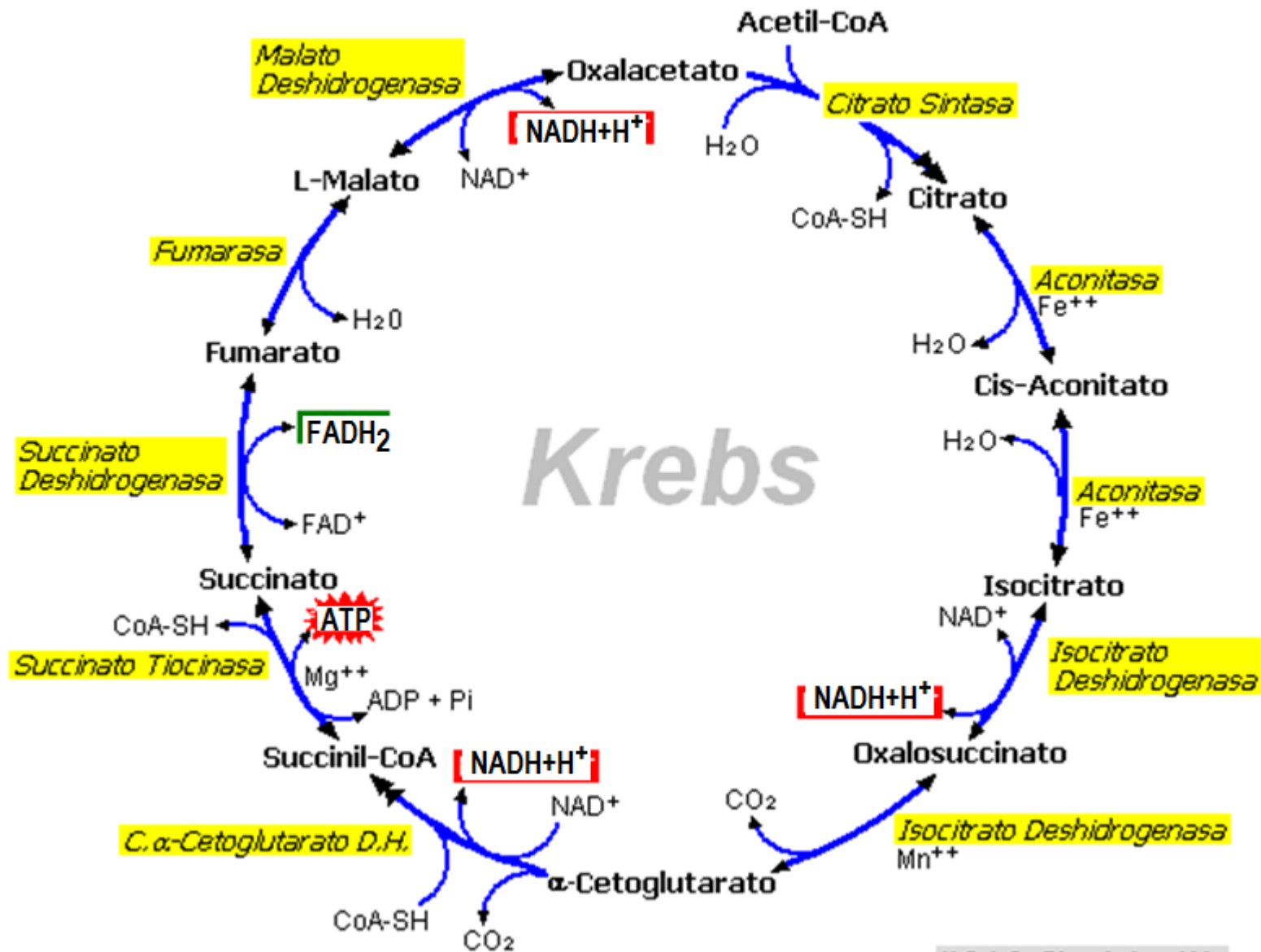
Biosynthesis



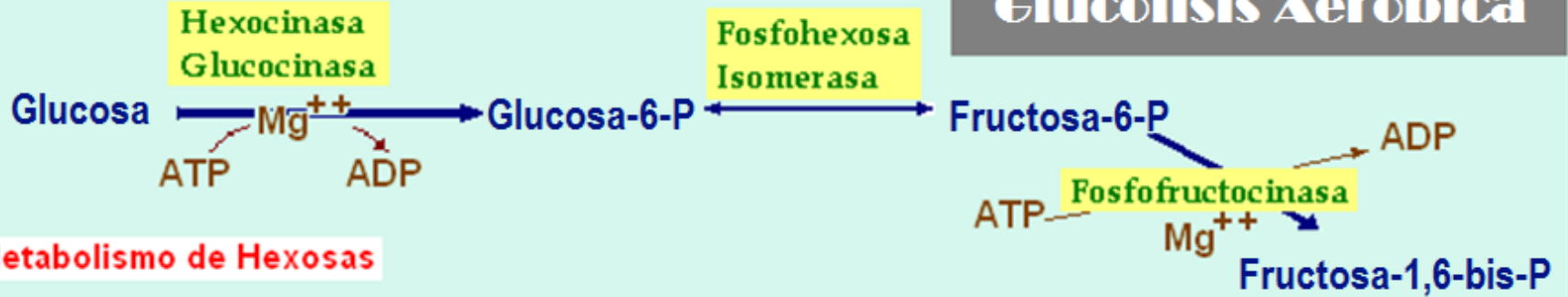


Proceso ANFIBÓLICO

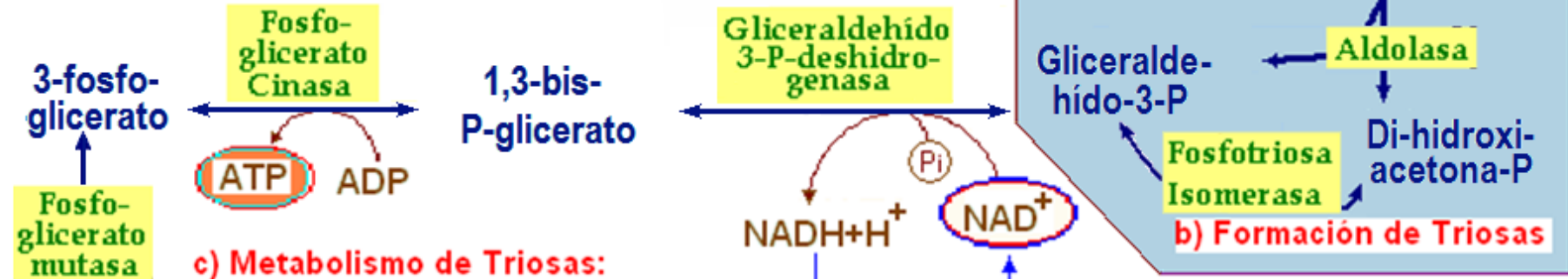
Ciclo del Acido Cítrico (de Krebs)



Glucólisis Aeróbica



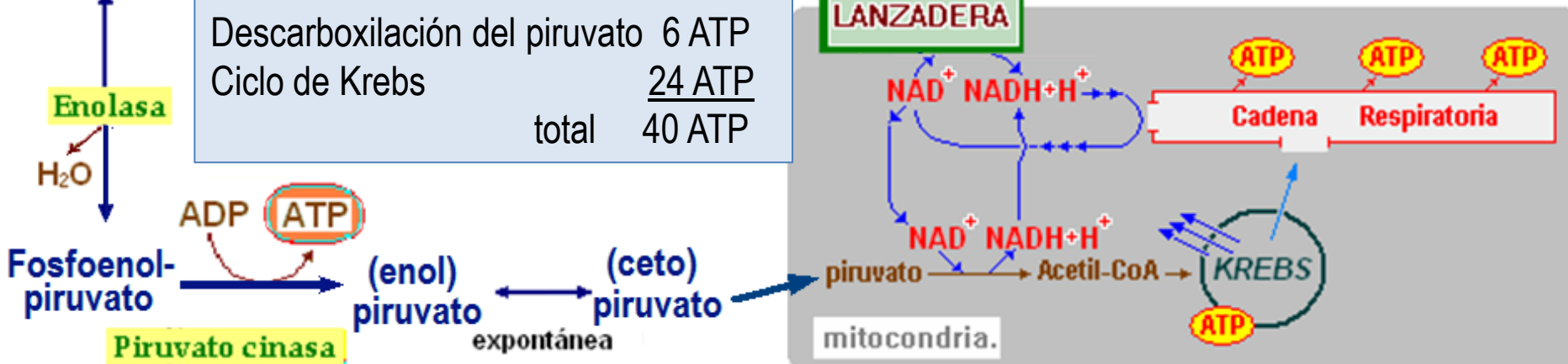
a) Metabolismo de Hexosas



c) Metabolismo de Triosas:

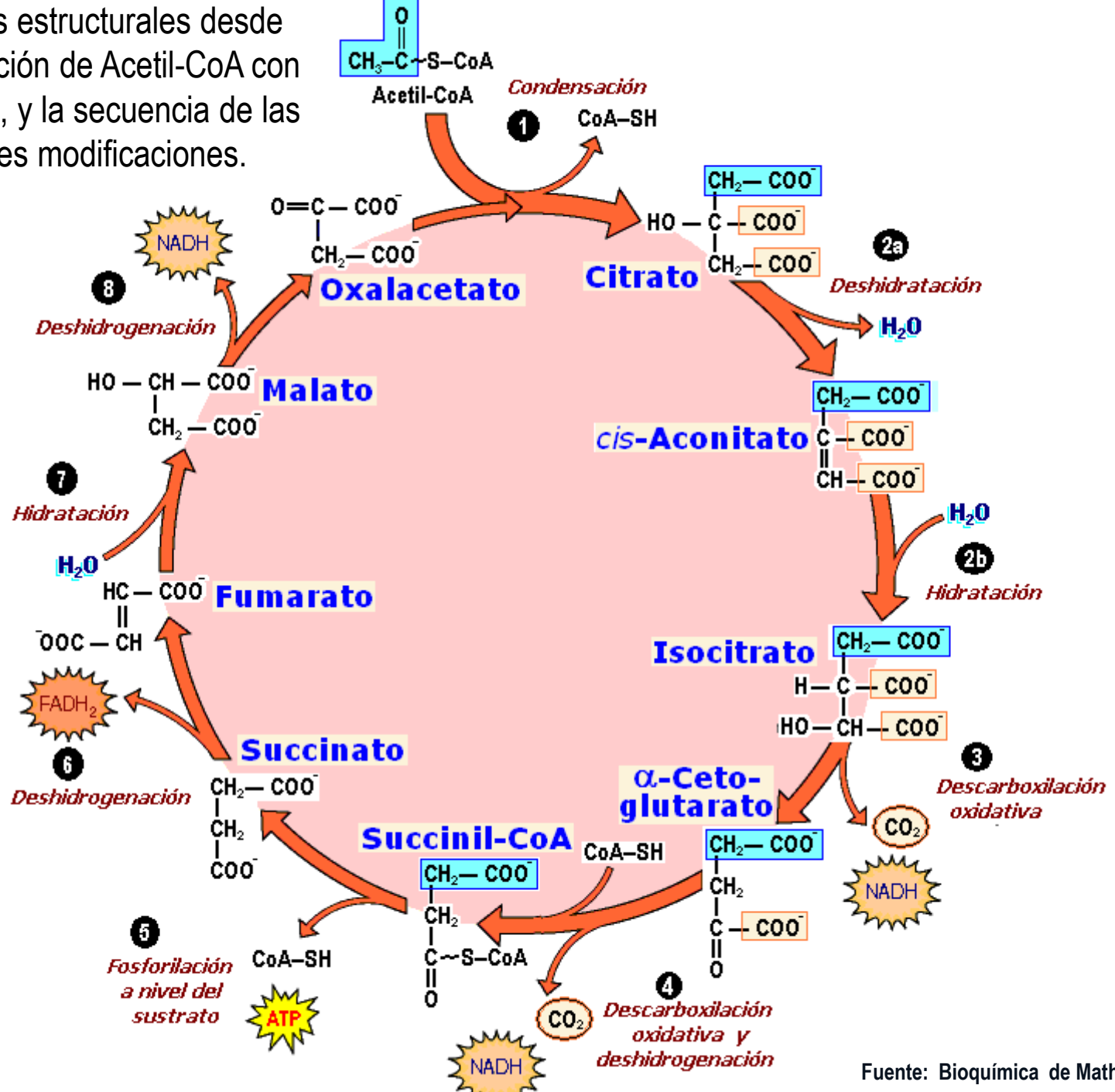
A nivel del sustrato	4 ATP
Lanzadera de Malato	6 ATP
Descarboxilación del piruvato	6 ATP
Ciclo de Krebs	24 ATP
total	40 ATP

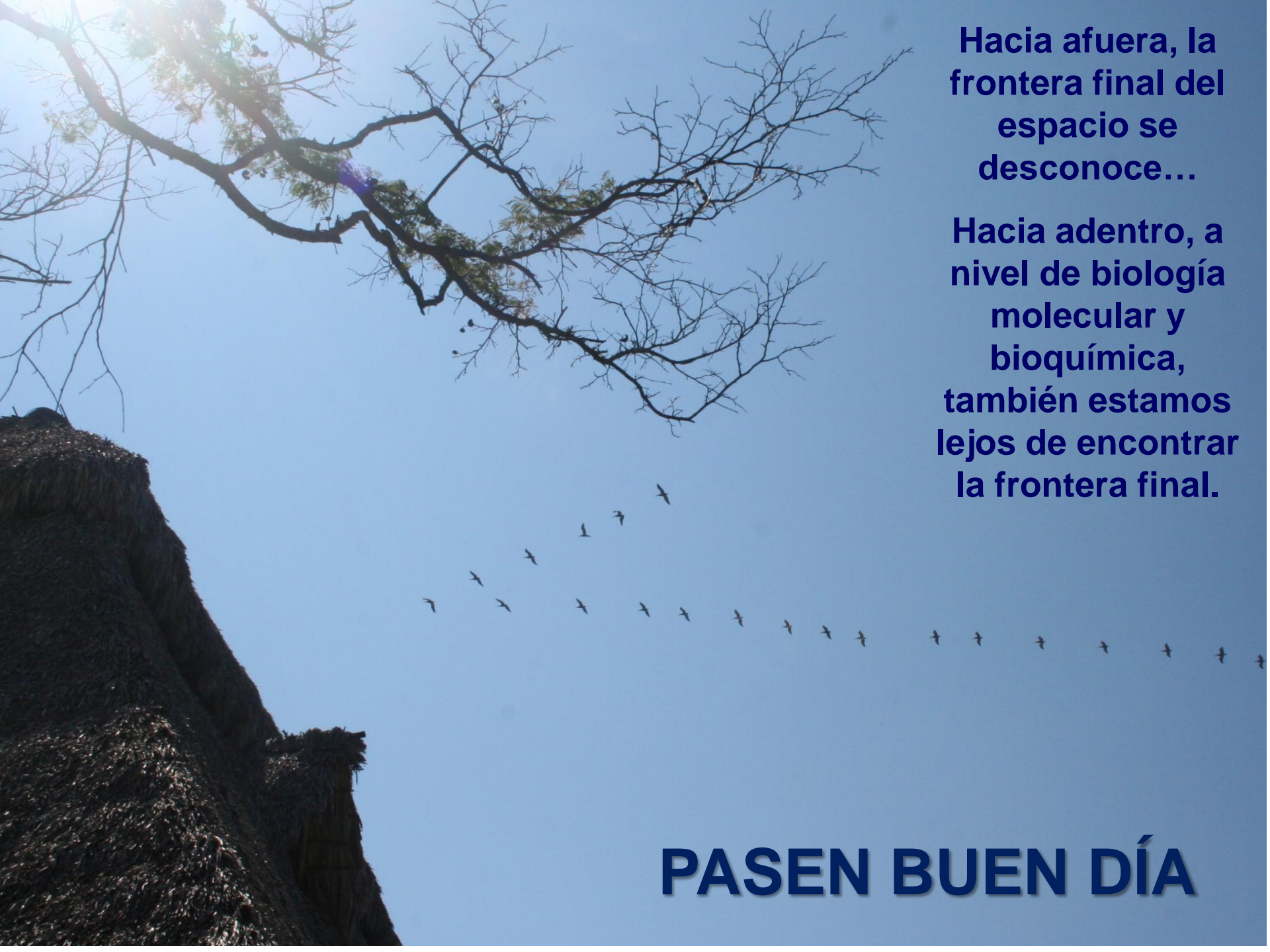
USAC Bioquímica M.L.



Reacción	Mecanismo	moles ATP/mol Glucosa
Hexocinasa	Fosforilación	-1
Fosfofructocinasa	Fosforilación	-1
Glicerol-3-P Deshidrogenasa	Fosforilación oxidativa del NADH	+6 (+4)*
Fosfoglicerato cinasa	Fosforilación a nivel del Sustrato	2
Piruvato cinasa	Fosforilación a nivel del Sustrato	2
Piruvato deshidrogenasa	Fosforilación oxidativa del NADH	6
Isocitrato deshidrogenasa	Fosforilación oxidativa del NADH	6
α-cetoglutarato deshidrogenasa	Fosforilación oxidativa del NADH	6
Succinil-CoA sintetasa	Fosforilación a nivel del sustrato (GTP)	2
Succinato deshidrogenasa	Fosforilación oxidativa del FADH₂	4
Malato deshidrogenasa	Fosforilación oxidativa del NADH	6
TOTAL		38 (36)

Los cambios estructurales desde La combinación de Acetil-CoA con Oxalacetato, y la secuencia de las Subsiguientes modificaciones.





**Hacia afuera, la
frontera final del
espacio se
desconoce...**

**Hacia adentro, a
nivel de biología
molecular y
bioquímica,
también estamos
lejos de encontrar
la frontera final.**

PASEN BUEN DÍA