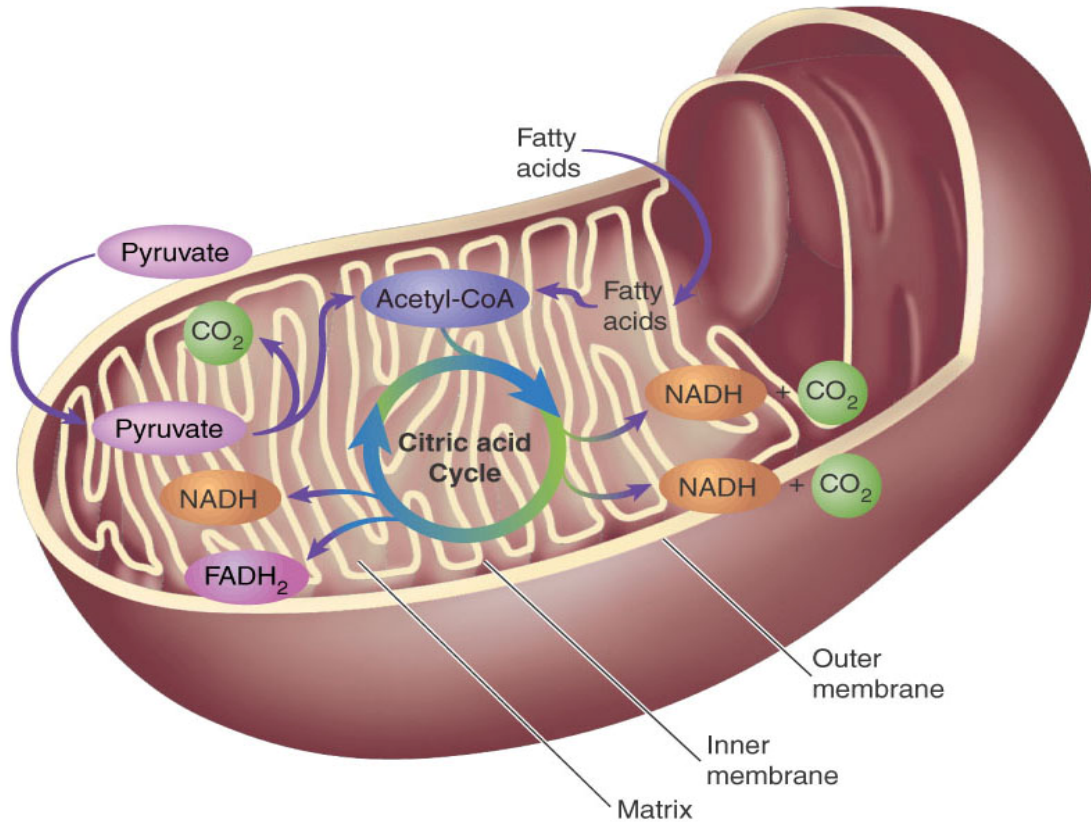
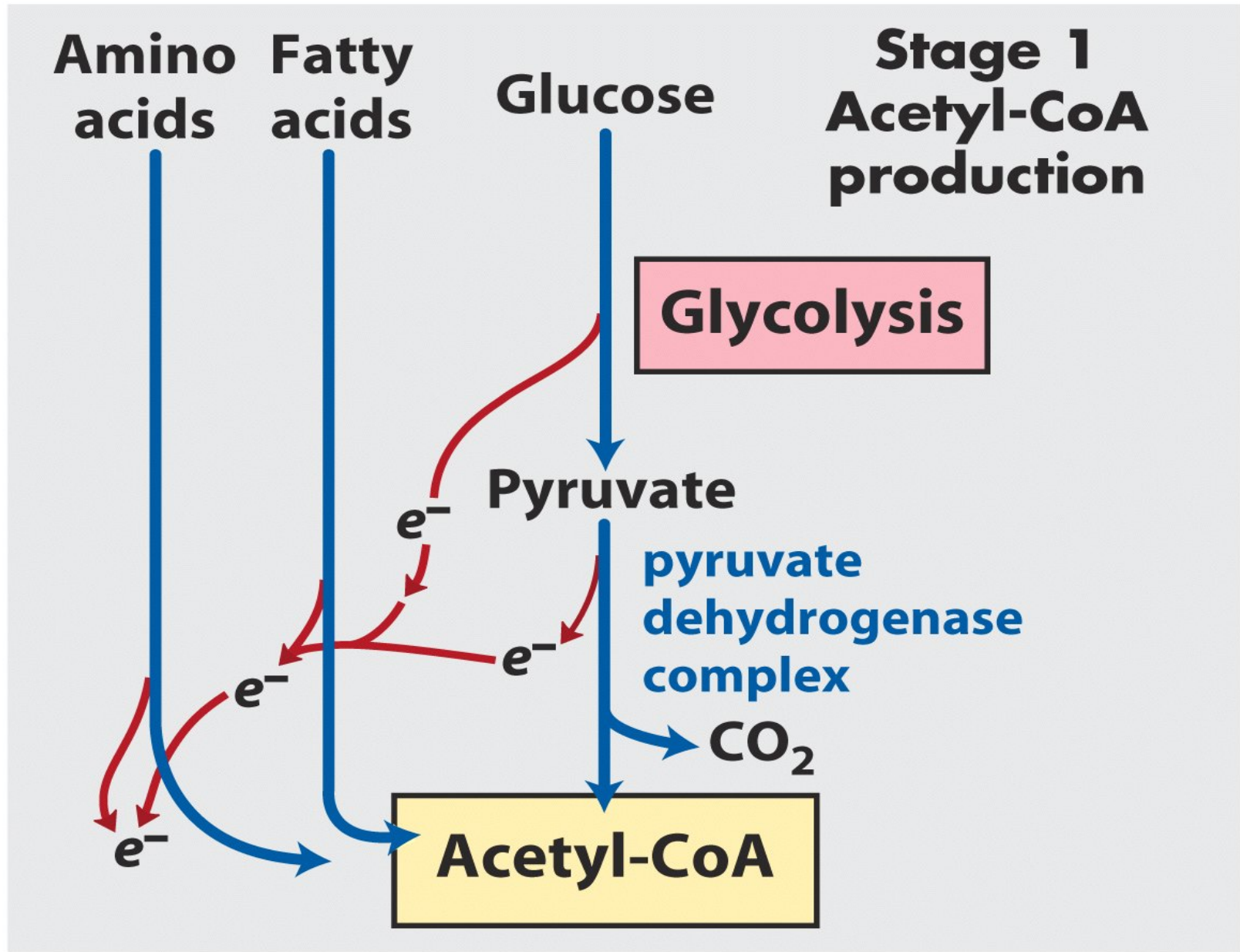
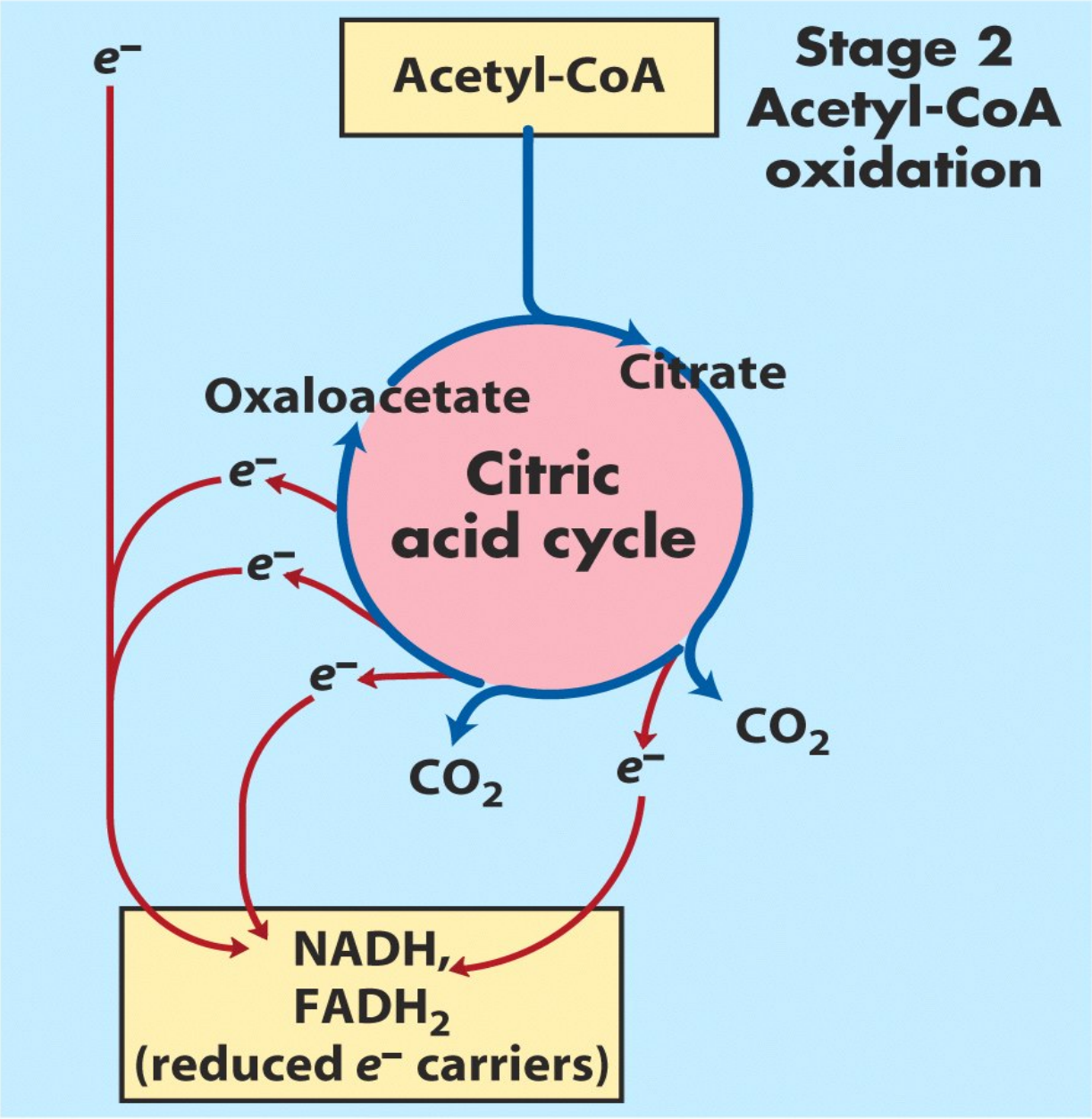


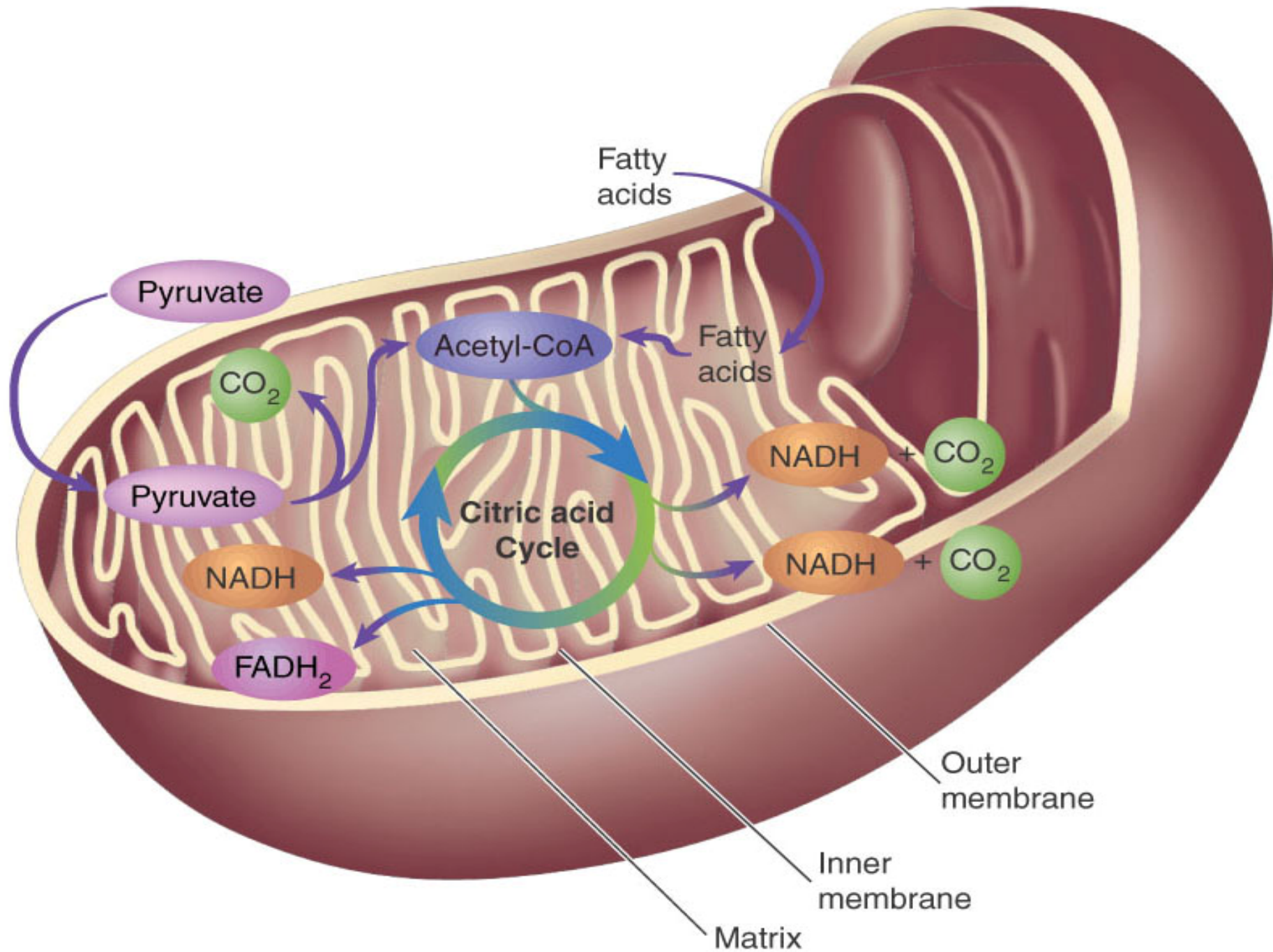
Ciclo del Acido Cítrico

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



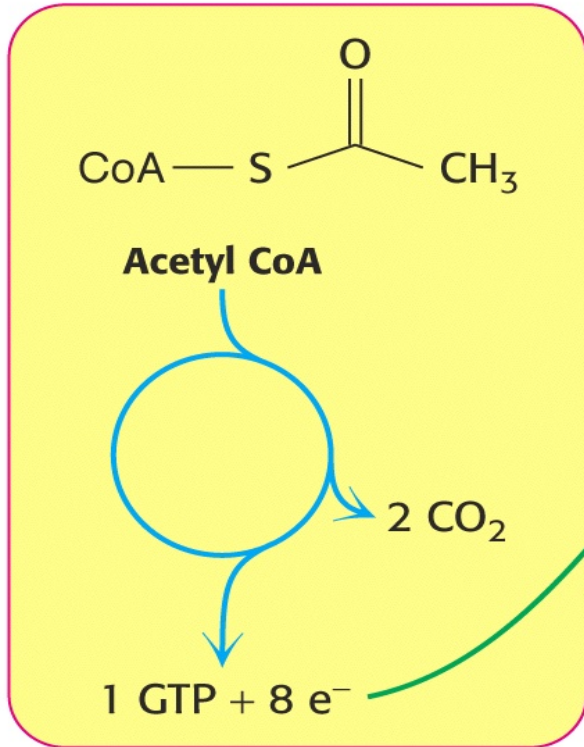




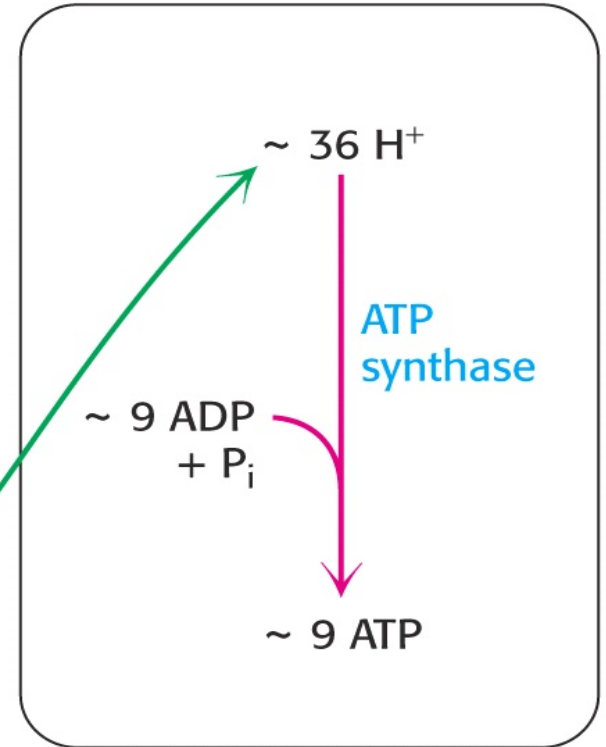
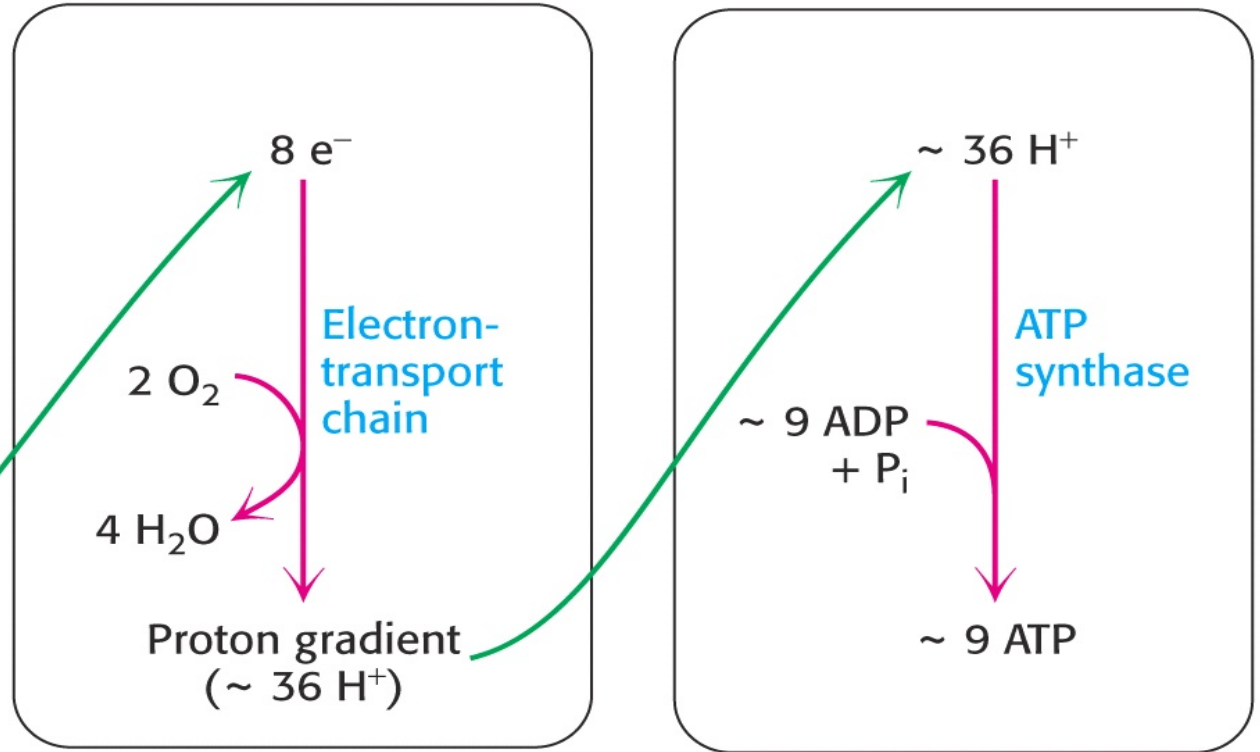


Balance del ciclo del ácido cítrico

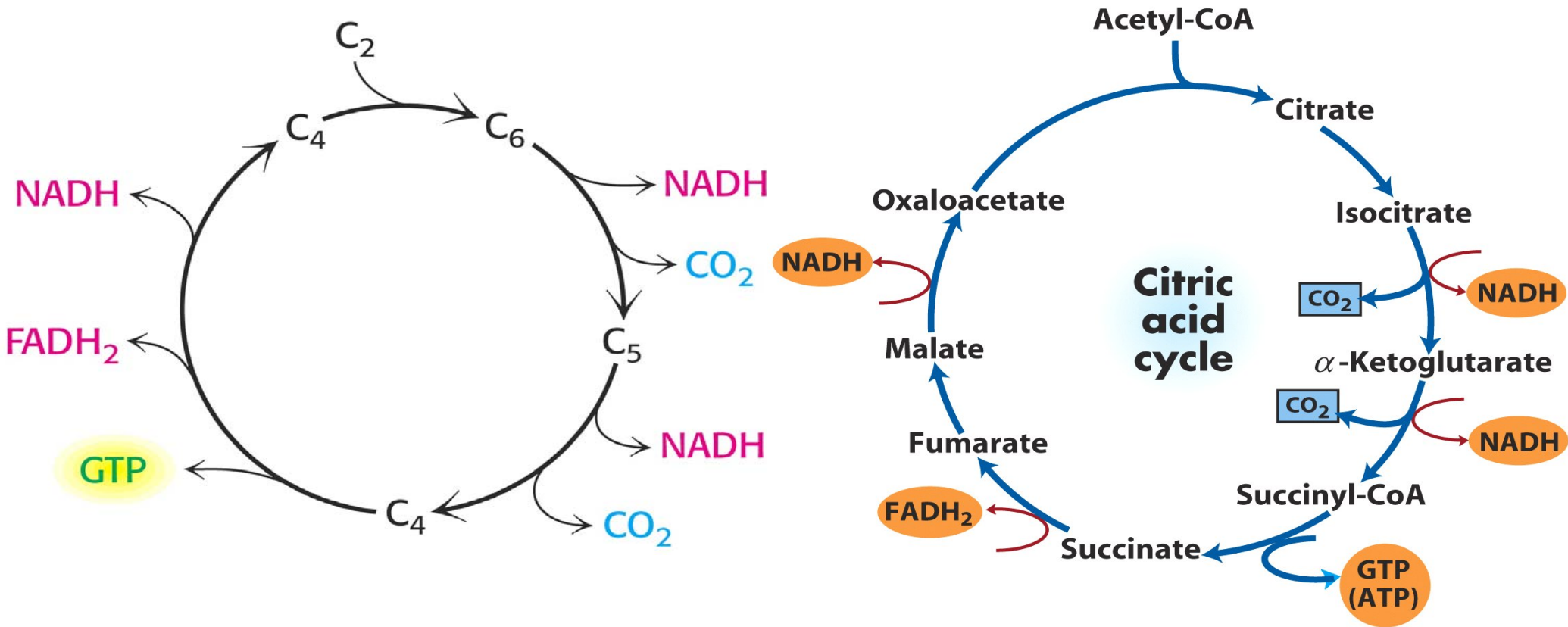
CITRIC ACID CYCLE



OXIDATIVE PHOSPHORYLATION

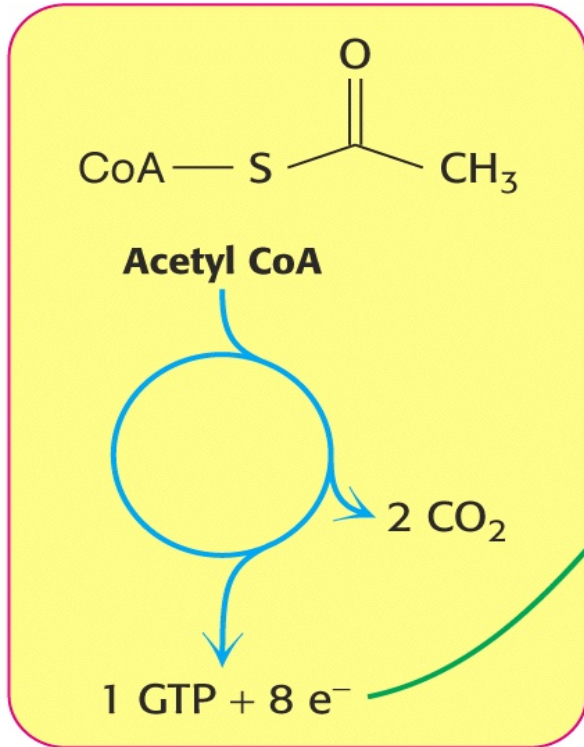


Esquema del ciclo del ácido cítrico

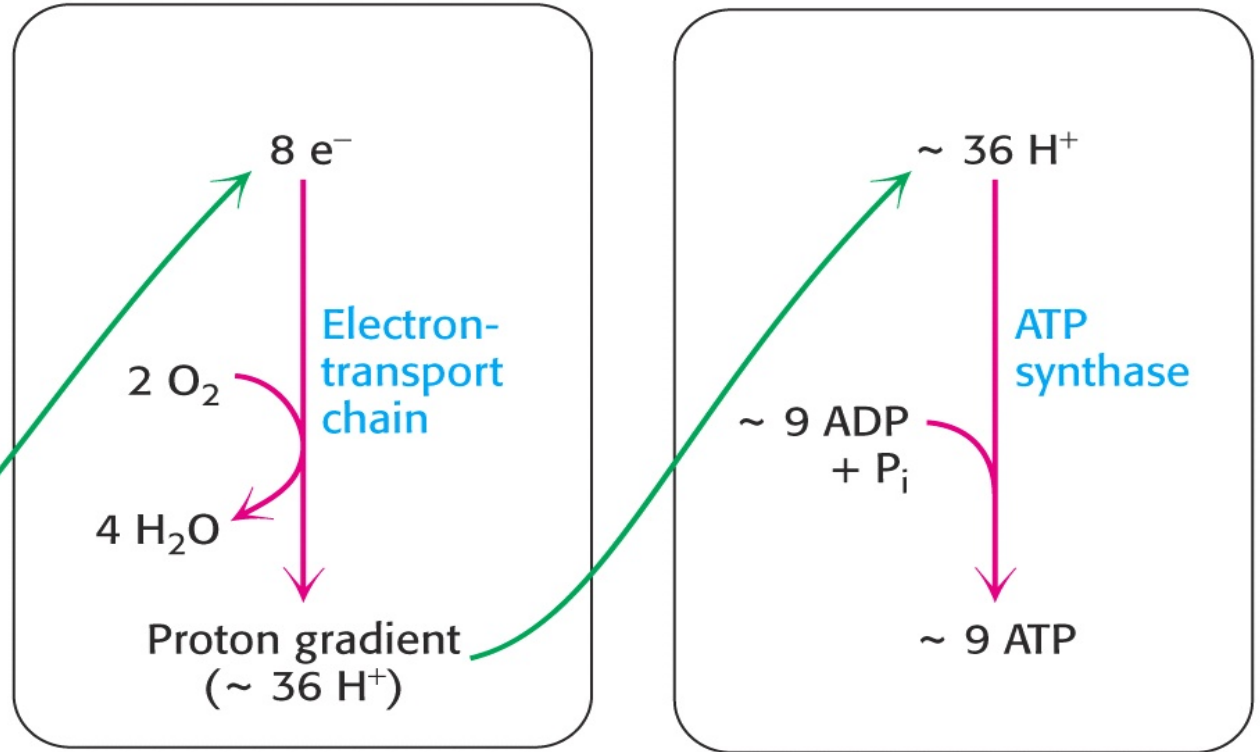


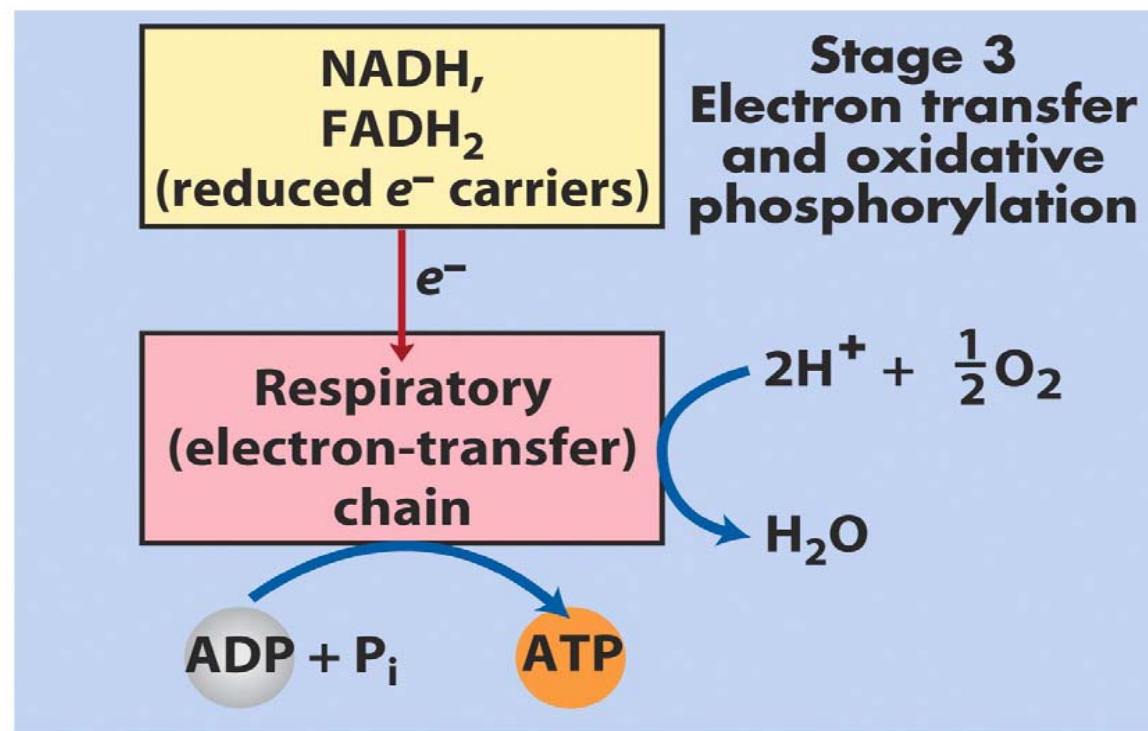
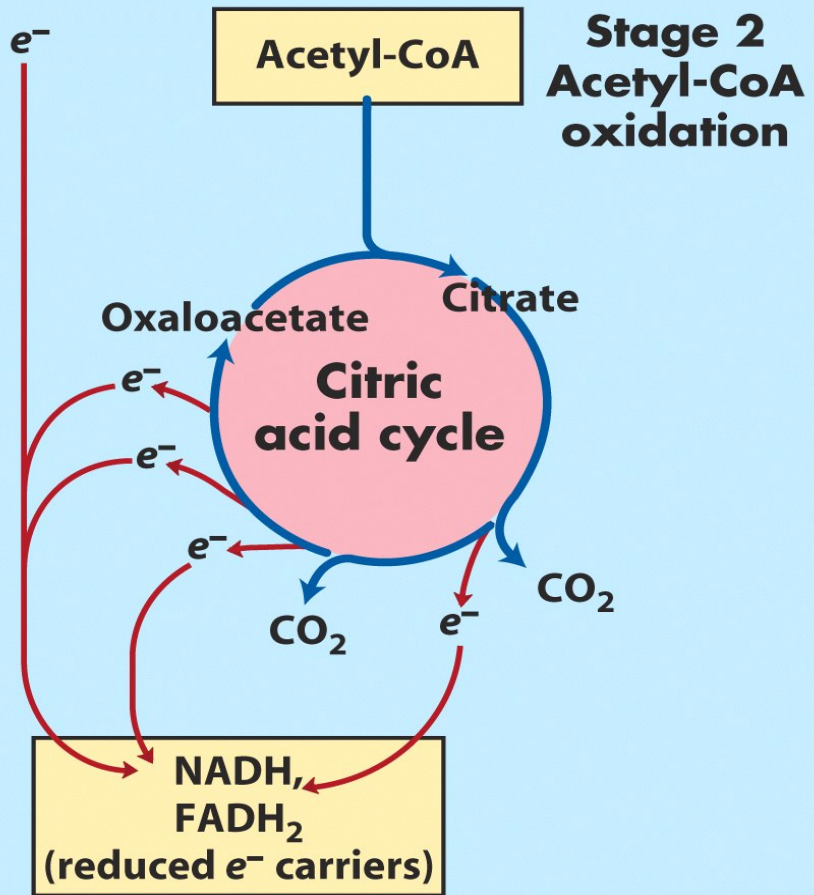
Balance del ciclo del ácido cítrico

CITRIC ACID CYCLE



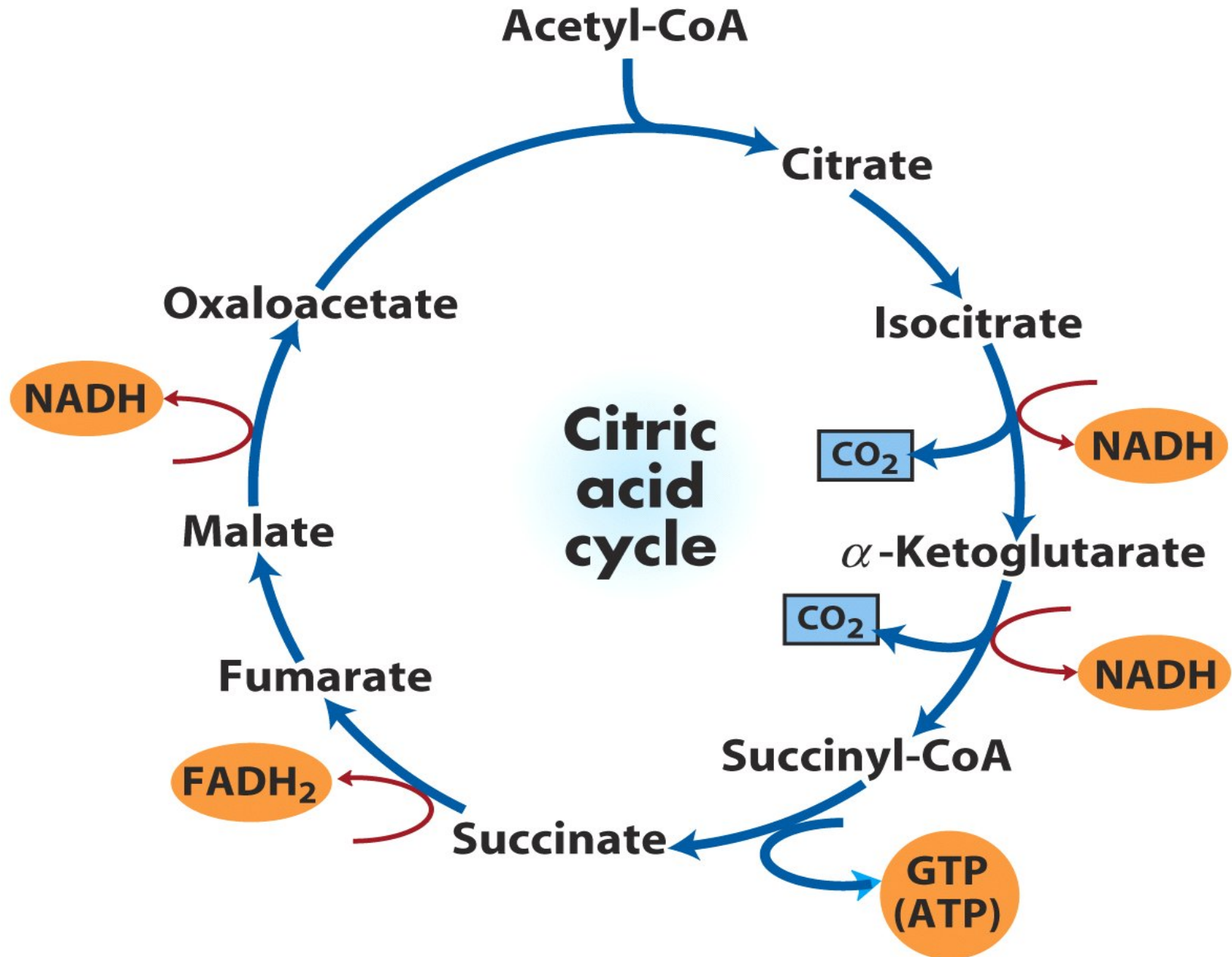
OXIDATIVE PHOSPHORYLATION

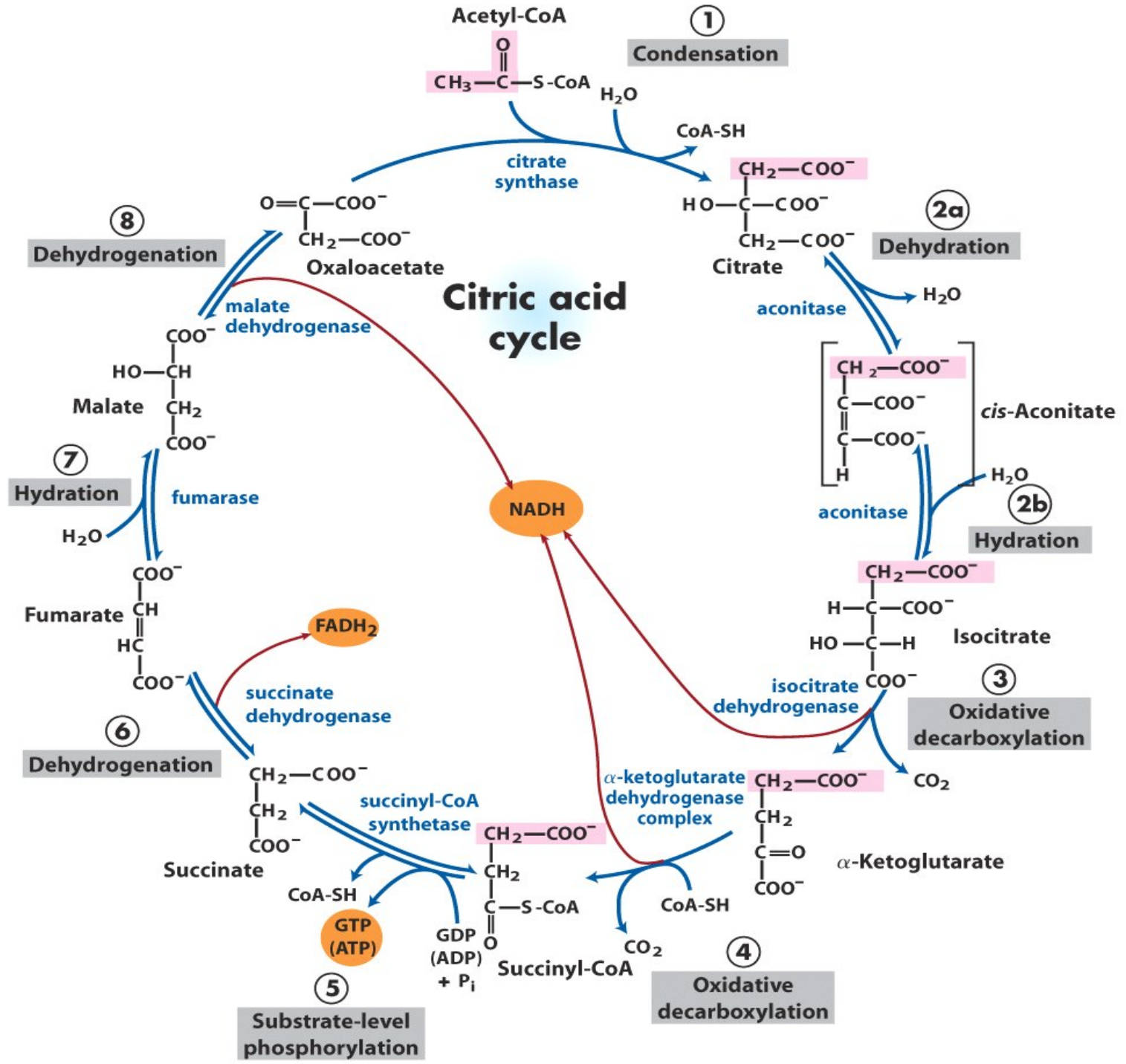




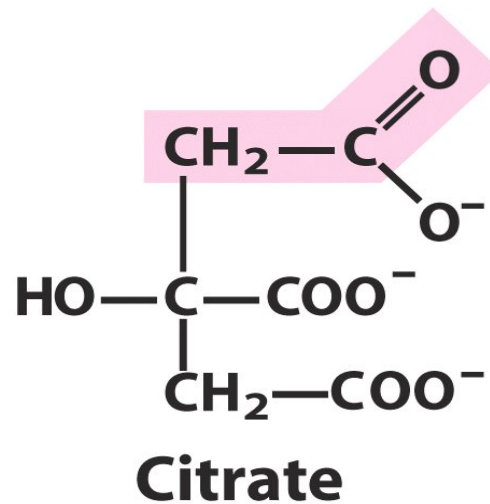
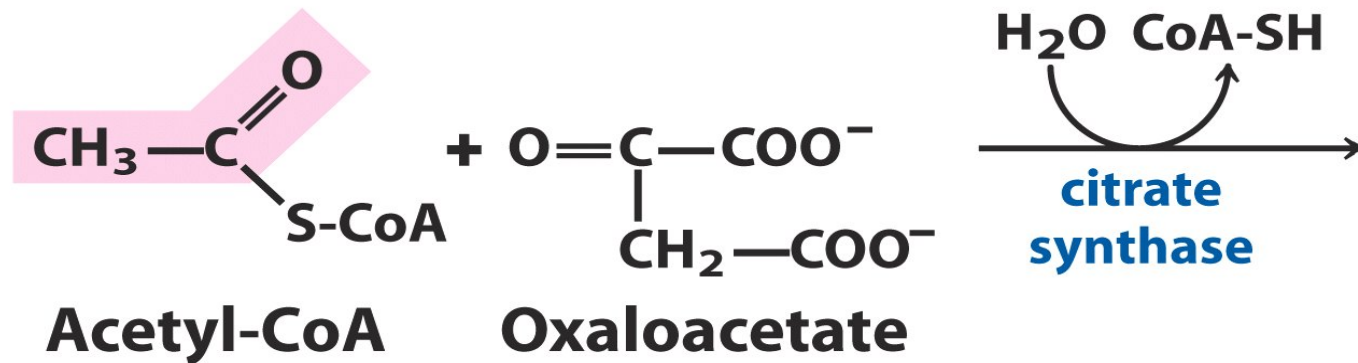
El sentido metabólico del ciclo del ácido cítrico es obtener electrones de alta energía que pasarán a la cadena de transporte electrónico y la fosforilación oxidativa para producir **ATP**

Aunque en el ciclo no interviene O₂, solo funciona en condiciones aeróbicas



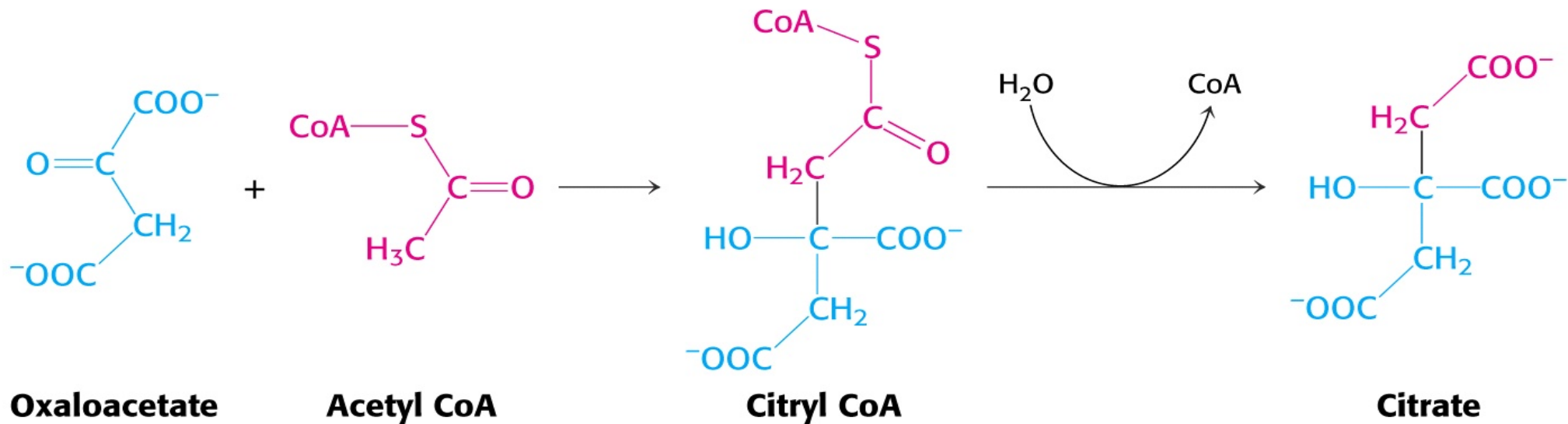


1. Condensación del acetil-CoA con oxalacetato



$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$

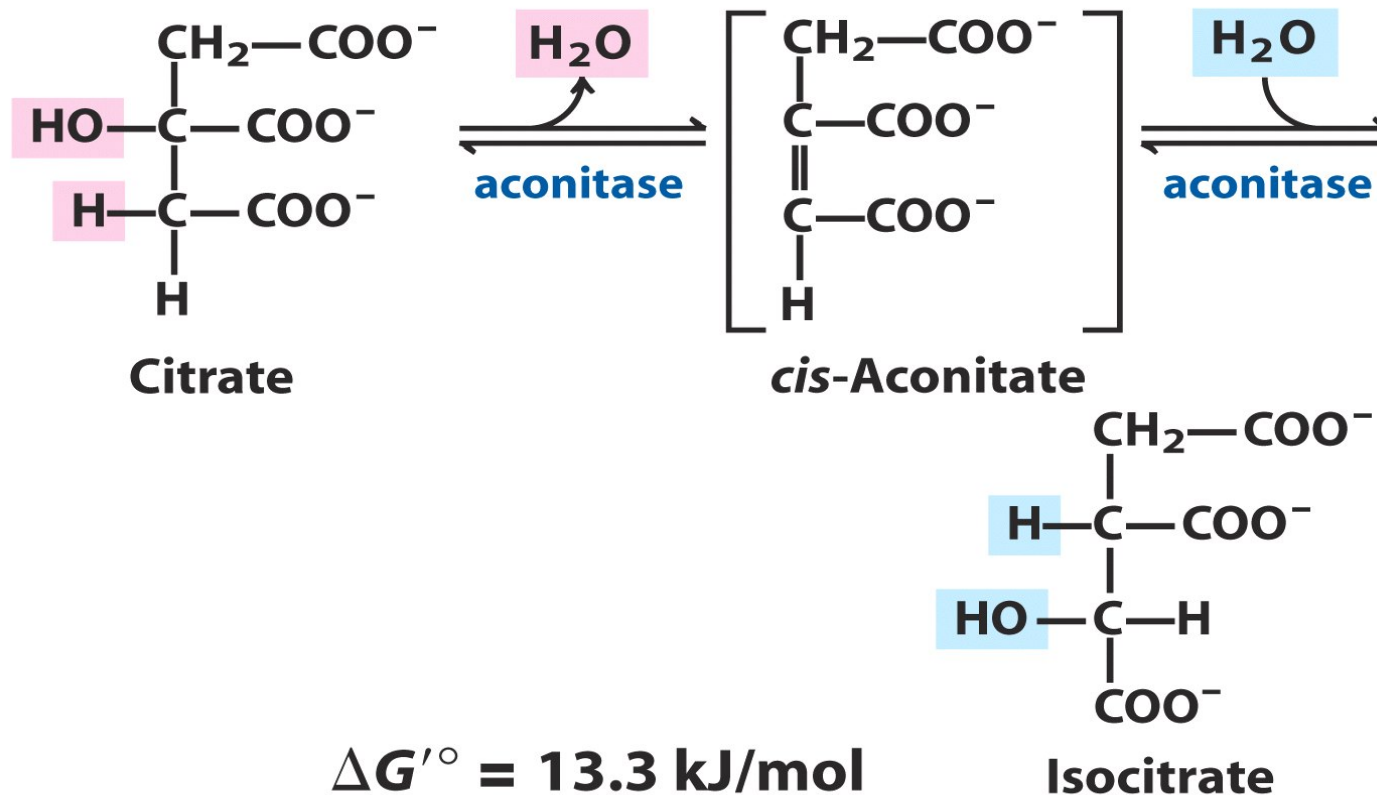
1. Condensación del acetil-CoA con oxalacetato



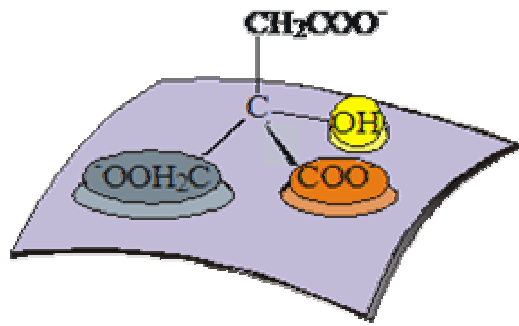
-La reacción ocurre a través de un intermediario citril-CoA, molécula no estable: desplaza el equilibrio hacia la formación de citrato

-Catalizada por **CITRATO SINTASA**

2. Isomerización de citrato a isocitrato:

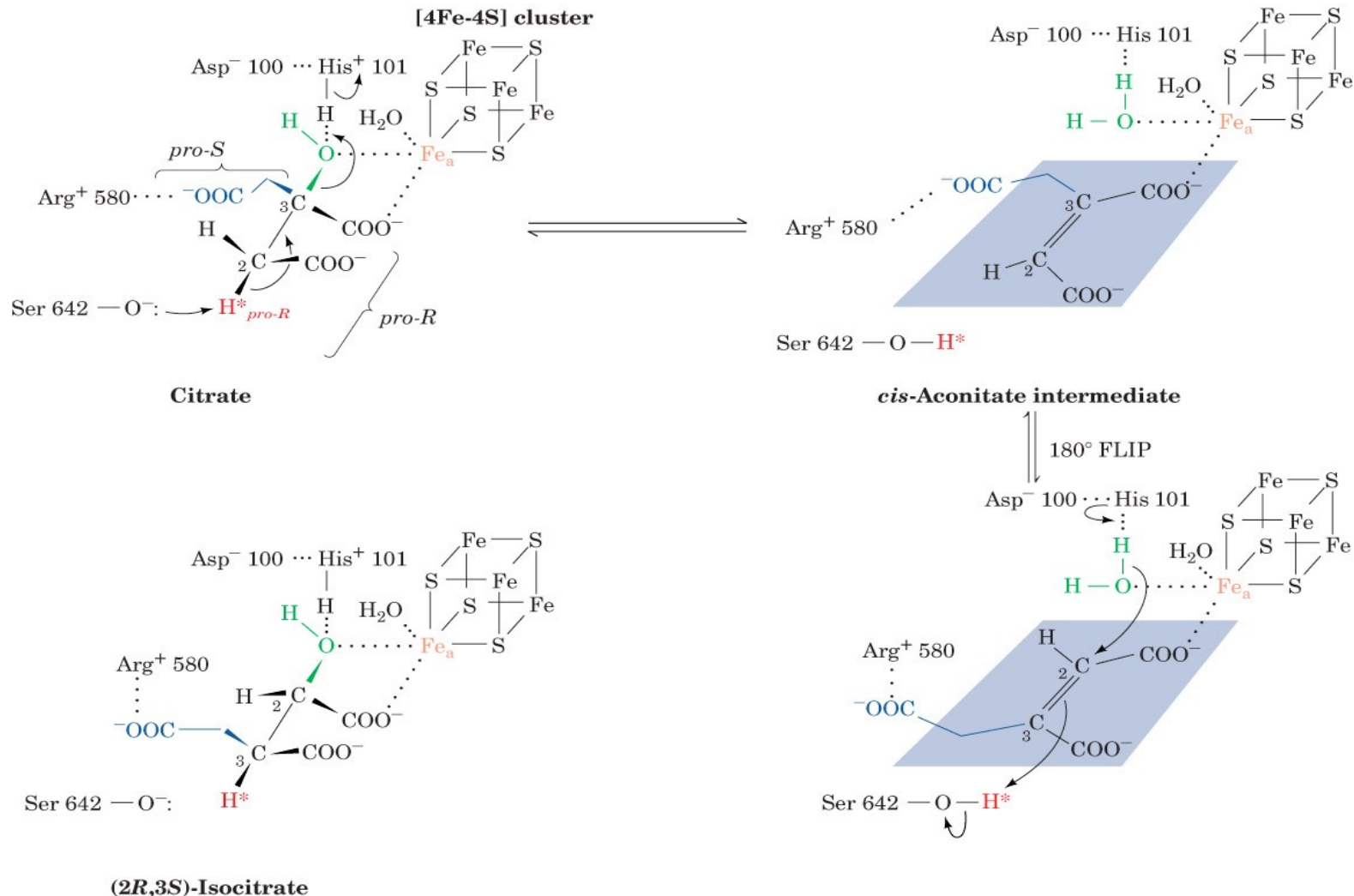


- Citrato (alcohol terciario) necesita ser isomerizado a isocitrato (alcohol secundario) para su posterior oxidación
- Reacción en equilibrio: no es una etapa reguladora del ciclo.
- Catalizada por **ACONITASA**



• LA **ACONITASA** consigue diferenciar entre los dos grupos carbonilos del citrato uniéndolo por tres puntos

• Es una ferrosulfoproteína



Mecanismo de unión de sustrato de la aconitasa

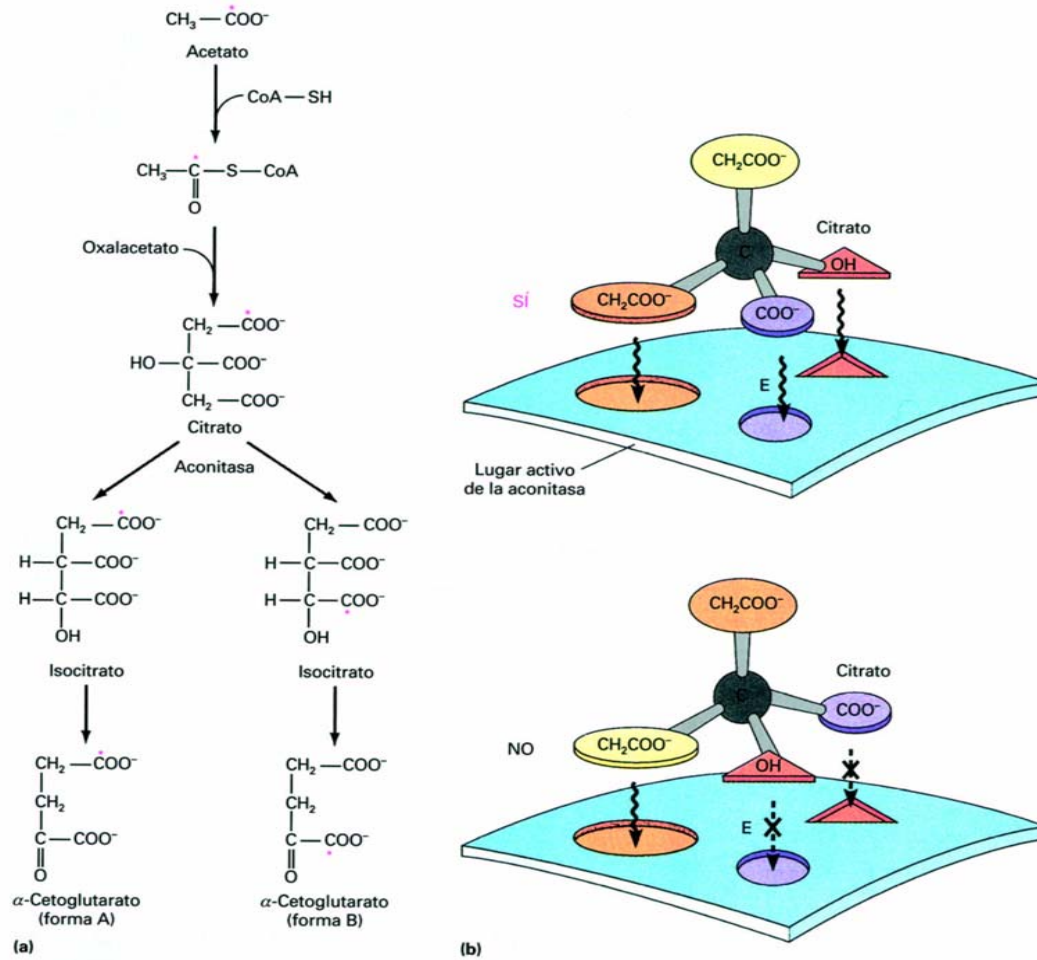
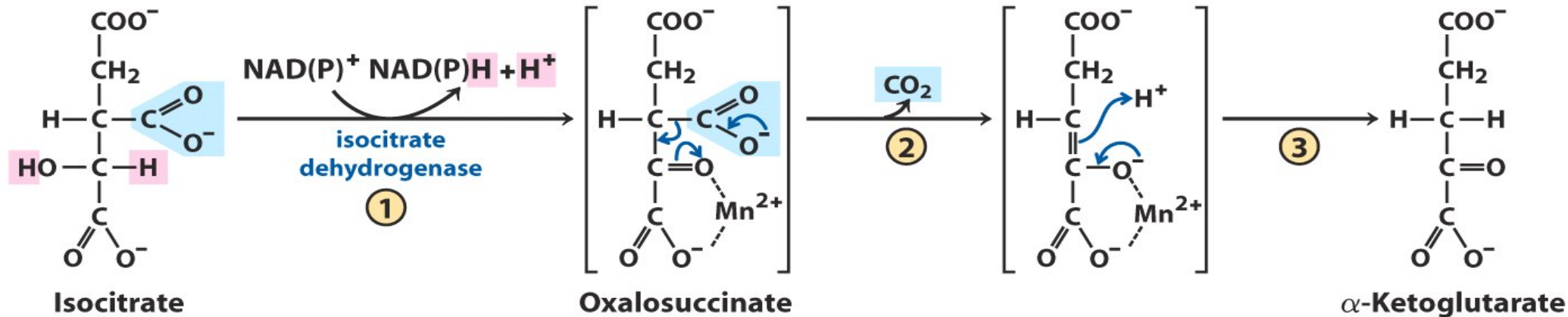


FIGURA 14.13
Unión asimétrica del citrato al lugar activo de la aconitasa.

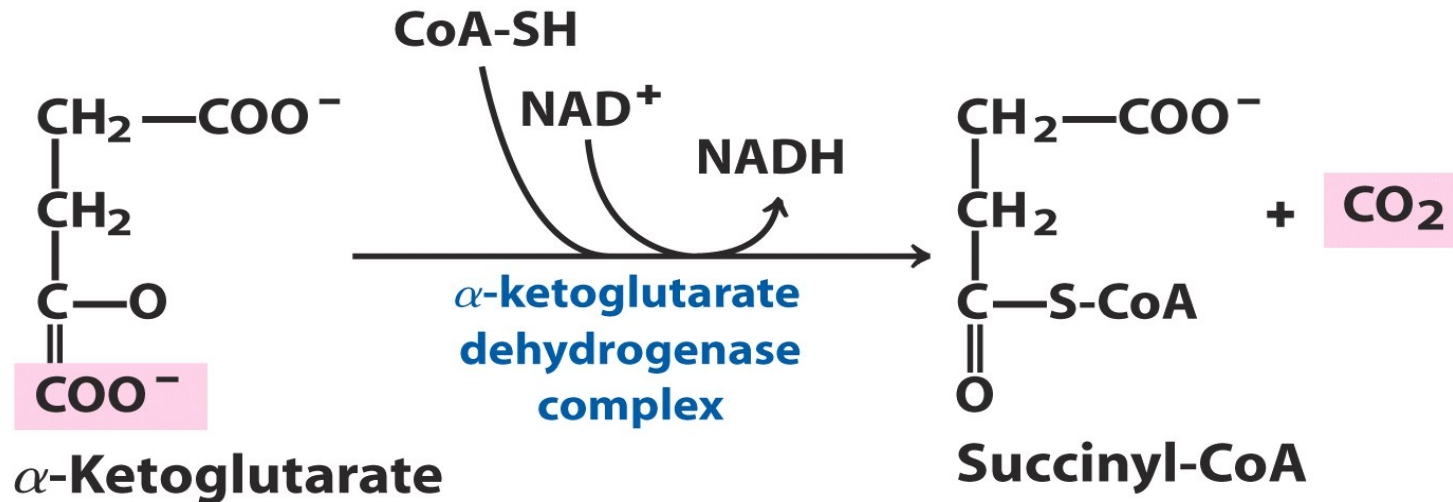
- Fluoroacetato (raticida) inhibe Aconitasa al ser convertido a Fluorocitrato (sustrato suicida)

3. Descarboxilación oxidativa del isocitrato:



- Reacción muy desplazada del equilibrio: etapa reguladora del ciclo.
- Catalizada por **ISOCITRATO DESHIDROGENASA**
- Isocitrato deshidrogenasa: enzima dependiente de NAD^+

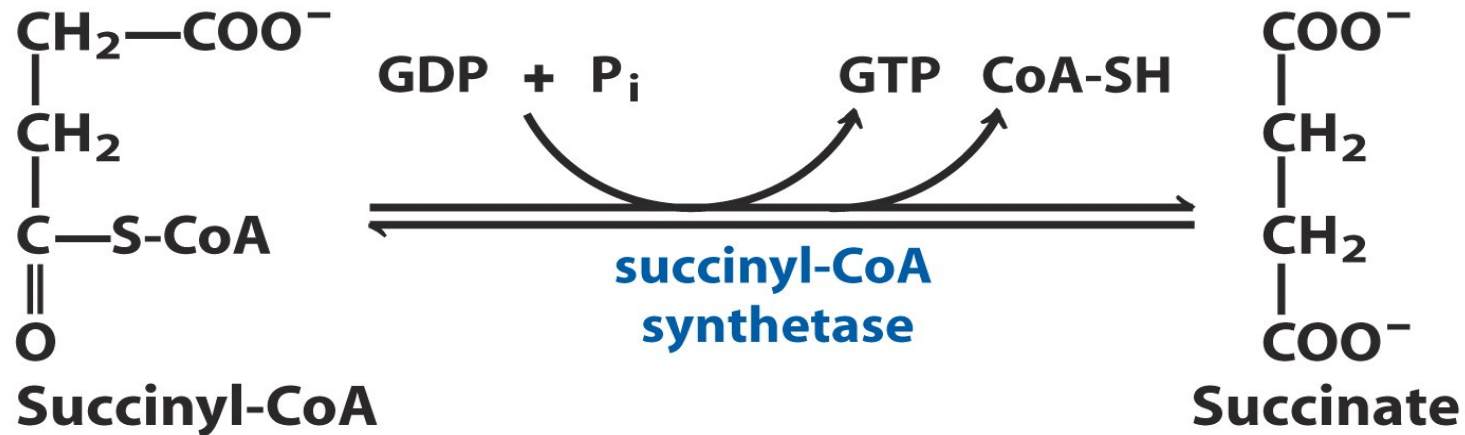
4. Descarboxilación oxidativa del α -cetoglutarato



$$\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$$

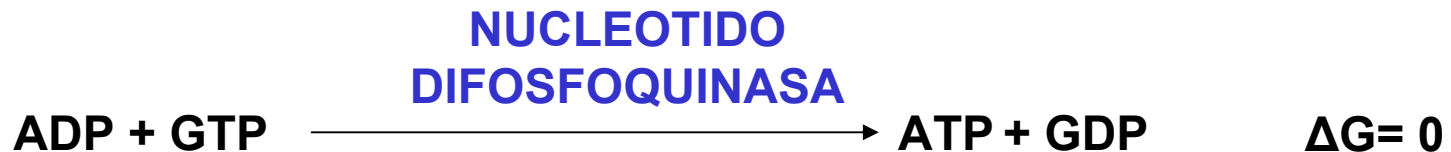
- Formación de un enlace tioester rico en energía
- Reacción similar a la descarboxilación oxidativa del piruvato:
Piruvato + $\text{CoA-SH} + \text{NAD}^+$ \longrightarrow Acetil-CoA + CO_2 + NADH
- El complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa es **semejante** a piruvato descarboxilasa: tres actividades enzimáticas análogas y las mismas cinco coenzimas: pirofosfato de tiamina (TTP), NAD^+ , FAD, ácido lipoico y HS-CoA

5. Formación de GTP a partir de succinil-CoA

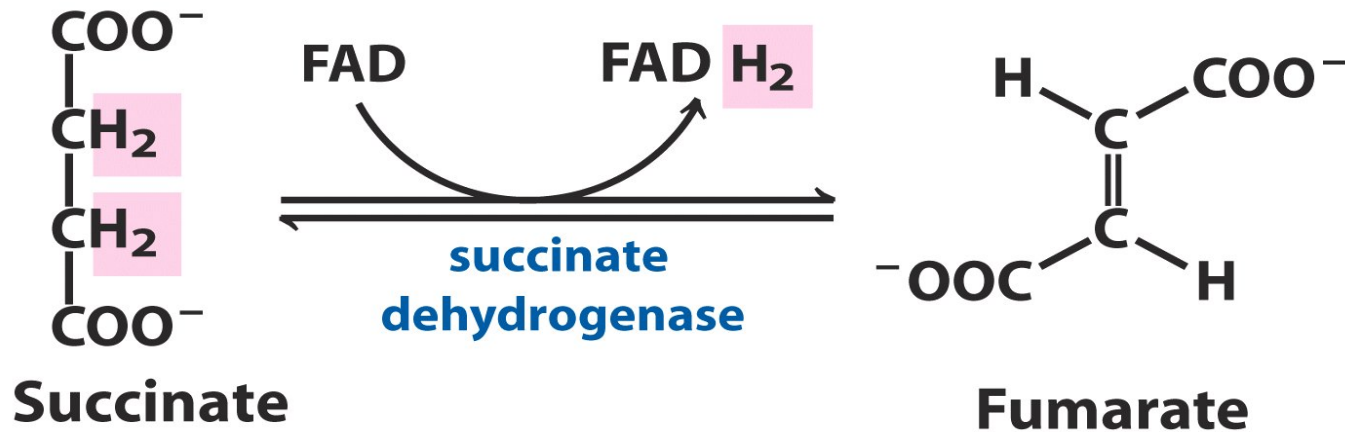


$$\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol}$$

- El enlace ricoenergético del succinil-CoA es aprovechado para generar GTP
- Obtener GTP es equivalente a obtener ATP:

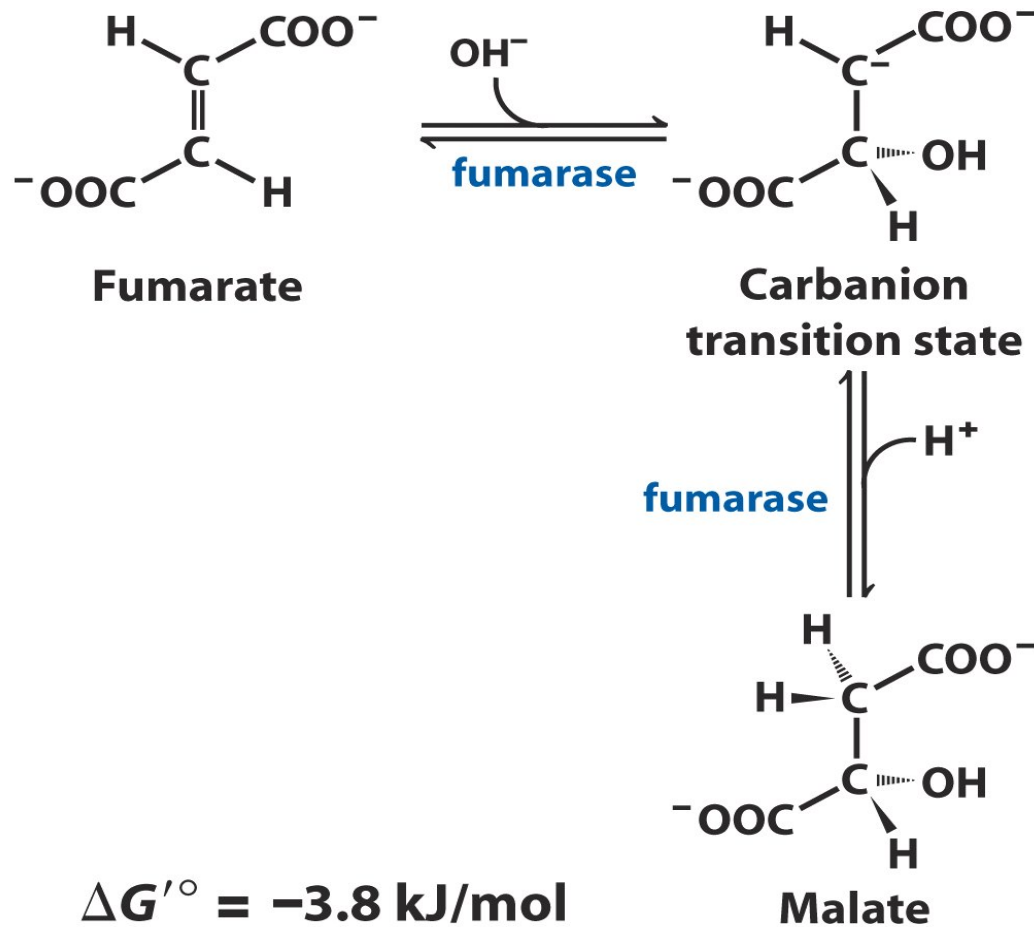


6. Oxidación del succinato



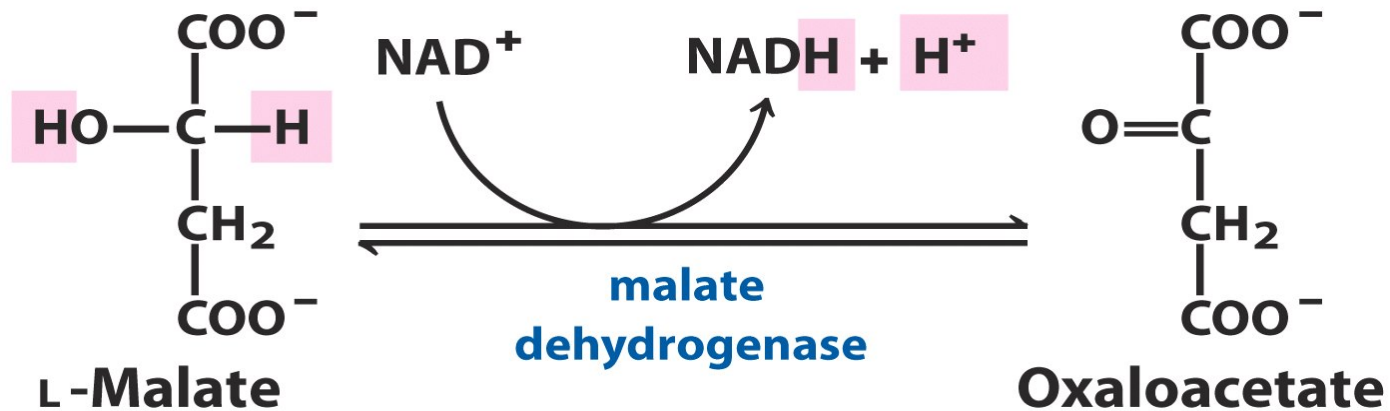
- Oxidación menos energética: se usa FAD⁺ como aceptor de electrones en lugar de NAD⁺
- Succinato deshidrogenasa: enzima integral de membrana. Es una Ferrosulfoproteína. Forma parte de la cadena de transporte electrónica respiratoria. FAD⁺ unido covalentemente : los electrones obtenidos pasan directamente a la cadena.
- Reacción estereoespecífica: solo se forma el isómero trans (fumarato) y no el cis (malonato)

7. Hidratación del fumarato



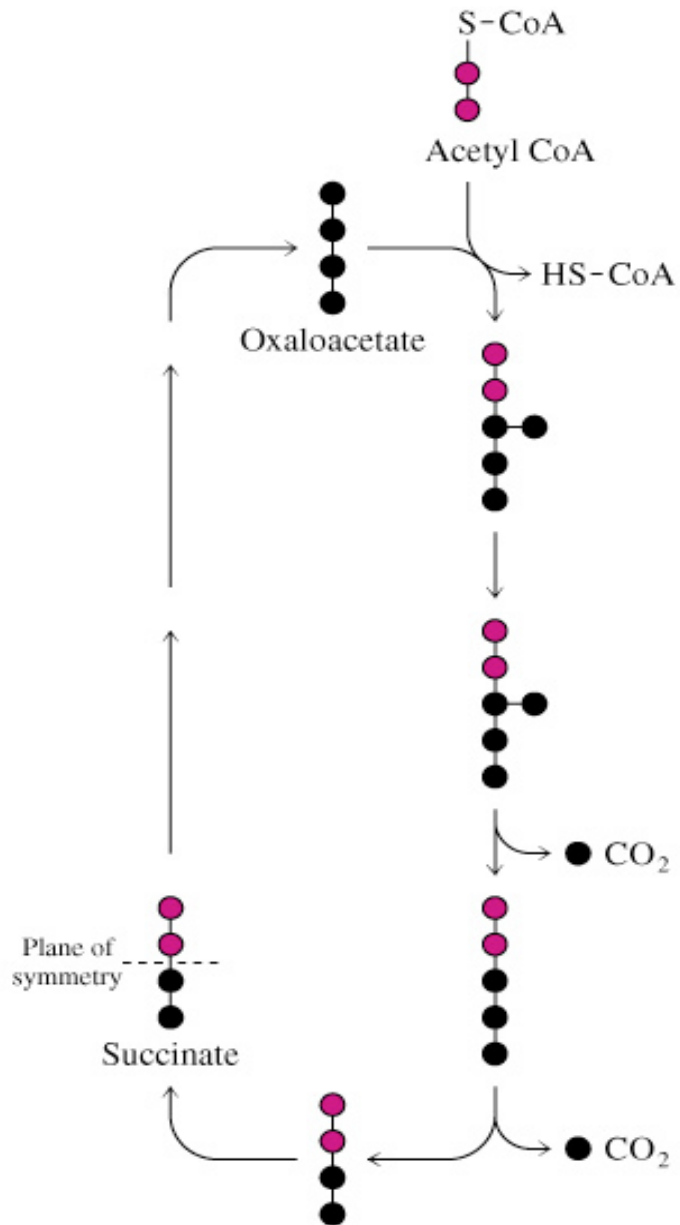
-Fumarasa es también estereoespecífica, solo se forma el isómero L del malato

8. Oxidación de malato a oxalacetato



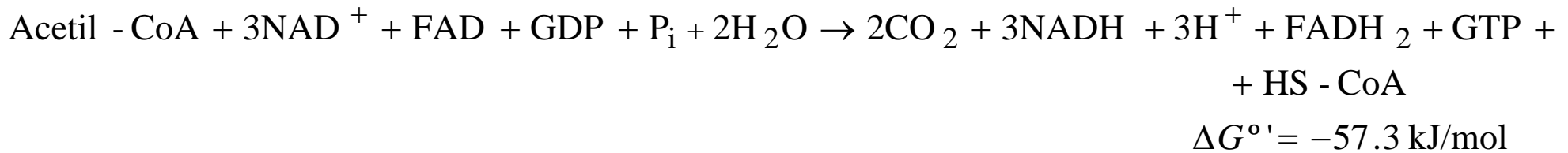
$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$

-Aunque la reacción es endergónica, la reacción avanza dado que oxalacetato y NADH son utilizados de nuevo por el ciclo y por la cadena de transporte electrónico



- Los átomos de carbono del acetil CoA (en rojo) no se pierden durante la primera vuelta del ciclo.

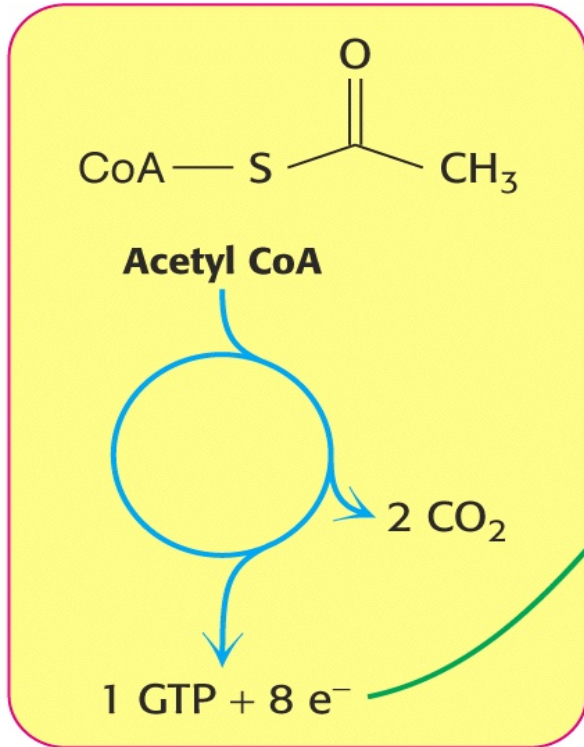
Estequiometría del ciclo del ácido cítrico y balance energético



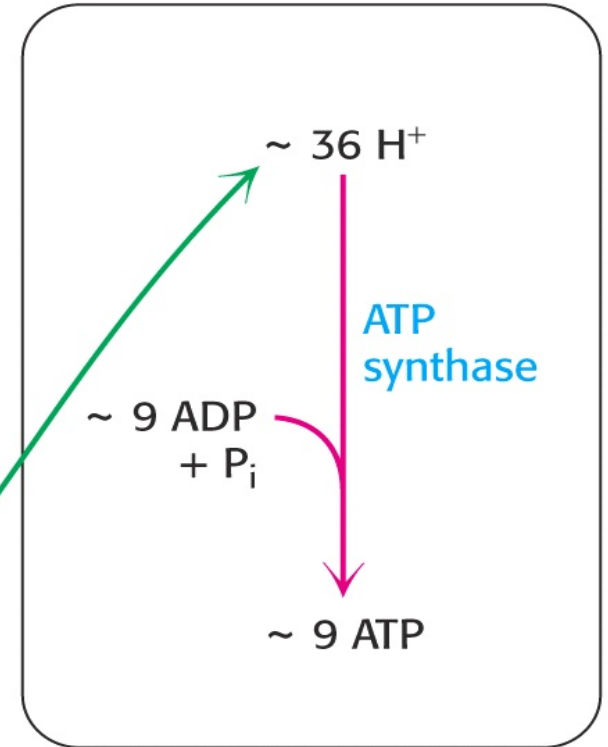
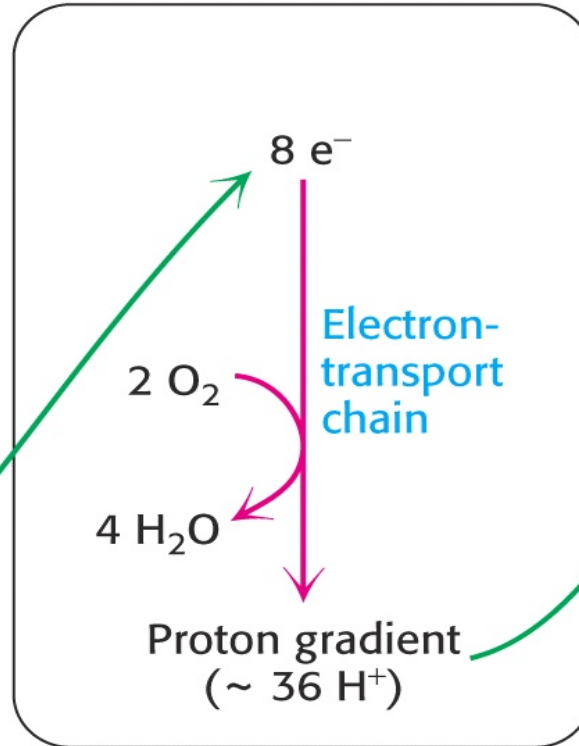
- Por cada acetil CoA que entra en el ciclo:
 - (1) Se liberan dos moléculas de CO_2
 - (2) Se obtienen 3 moléculas de NADH y una molécula de FADH_2
 - (3) Se fosforila una molécula de GDP (o ADP)
 - (4) Se regenera la molécula aceptora inicial (oxalacetato)

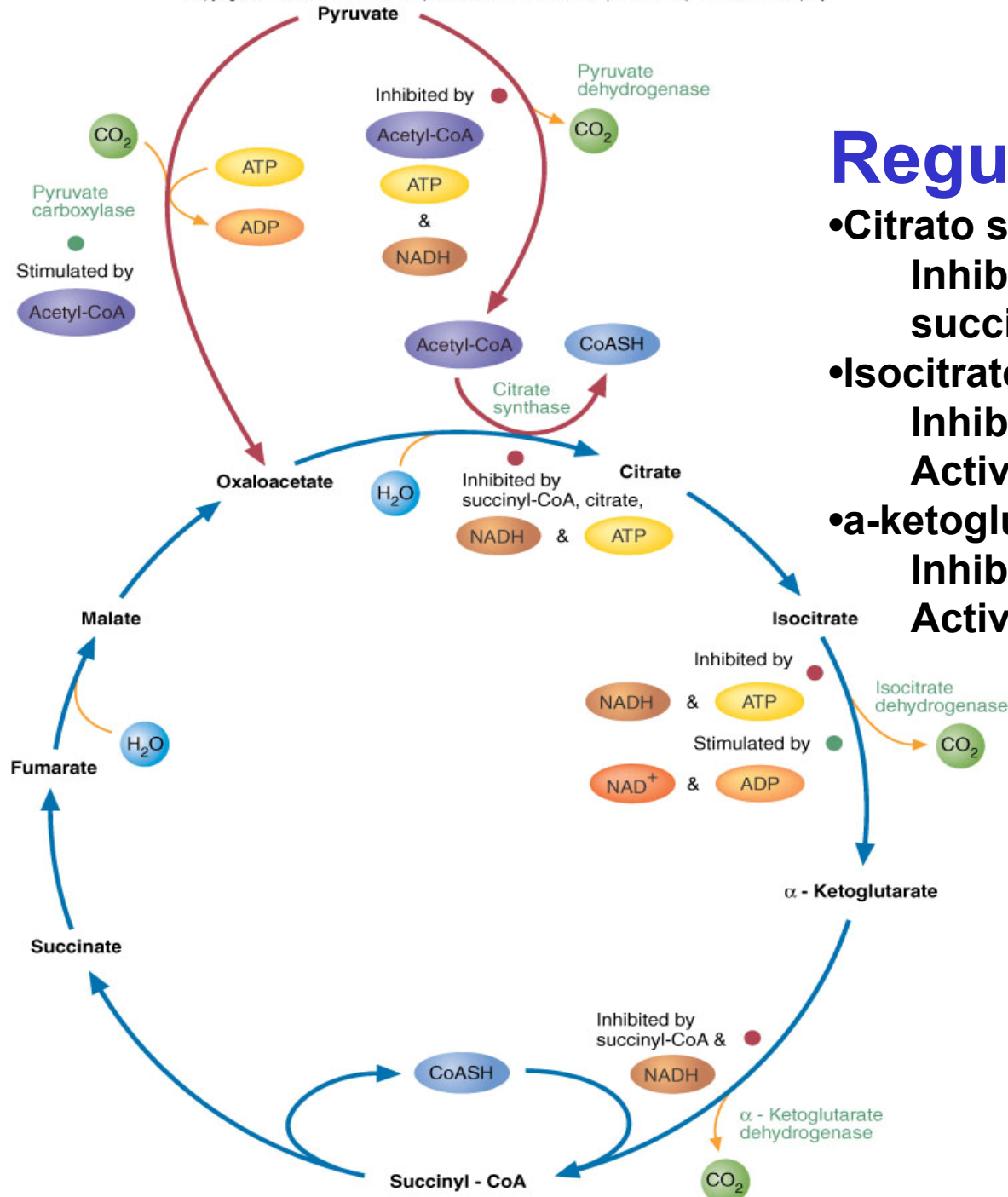
Balance del ciclo del ácido cítrico

CITRIC ACID CYCLE



OXIDATIVE PHOSPHORYLATION





Regulación del ciclo:

- **Citrato sintasa**

Inhibida por: citrato, NADH, ATP, y succinyl-CoA

- **Isocitrato deshidrogenasa**

Inhibida por: NADH, ATP

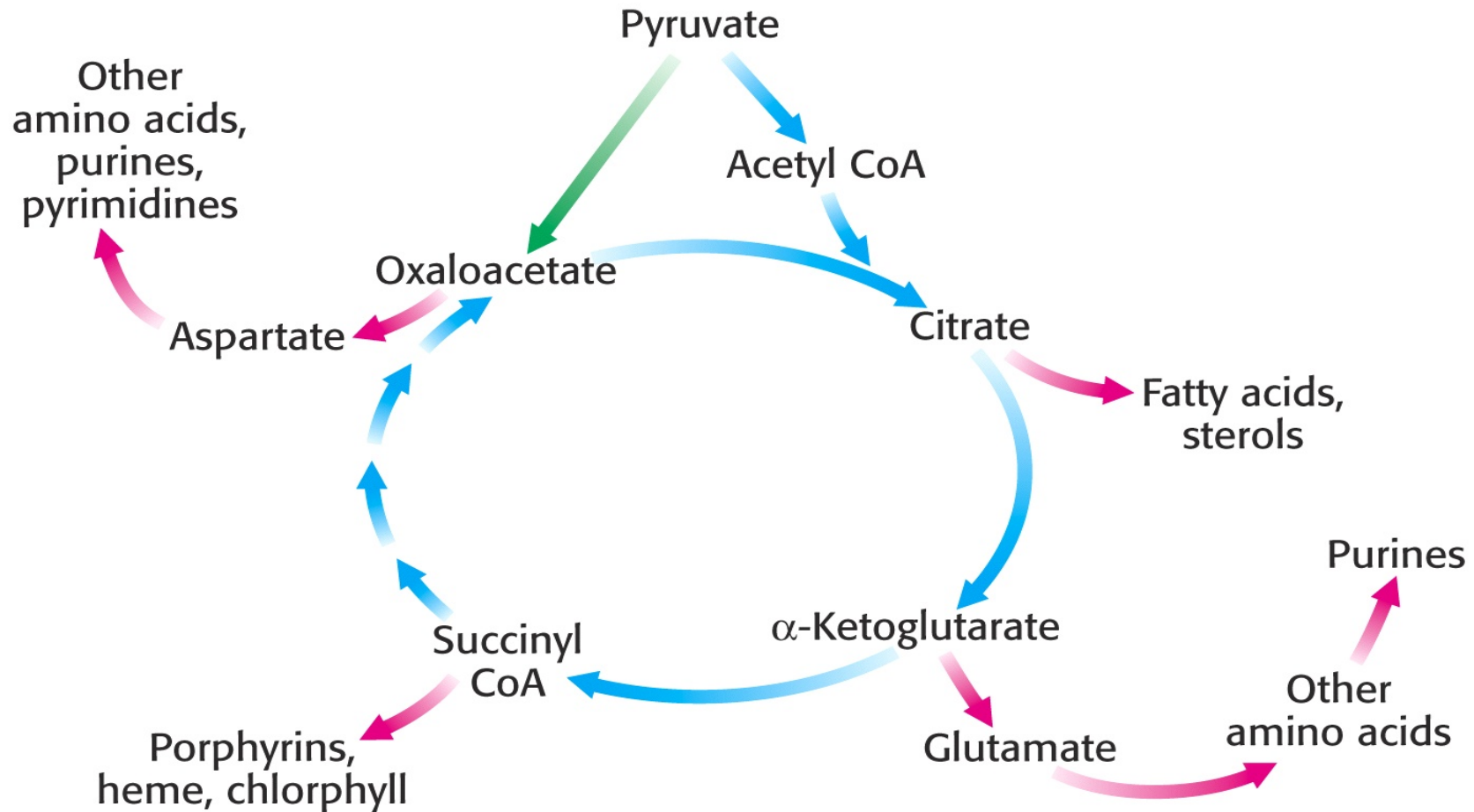
Activada por: NAD⁺ and ADP

- **α-ketoglutarate deshidrogenasa**

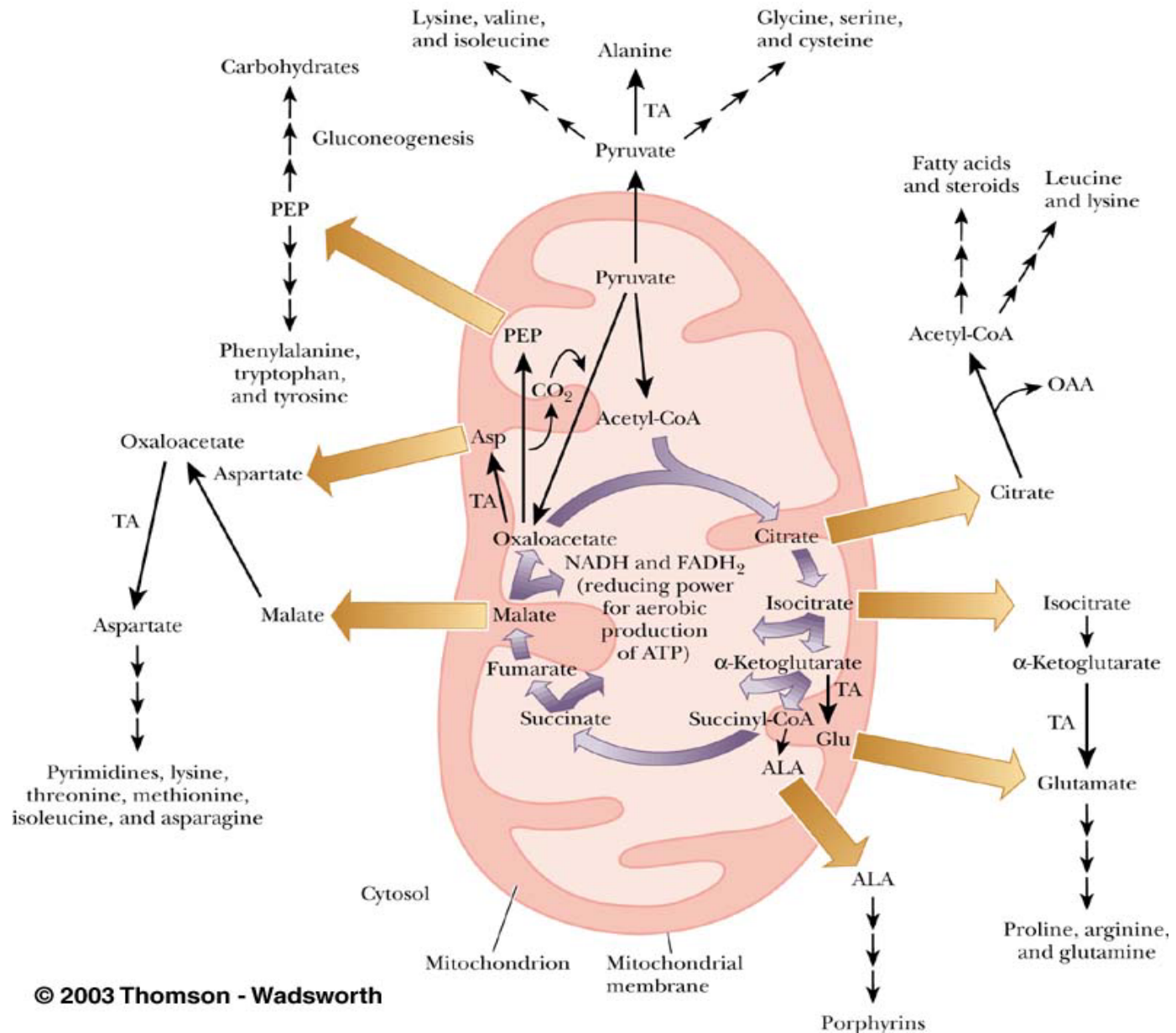
Inhibida por: NADH, succinyl-CoA

Activada por: NAD⁺ and ADP

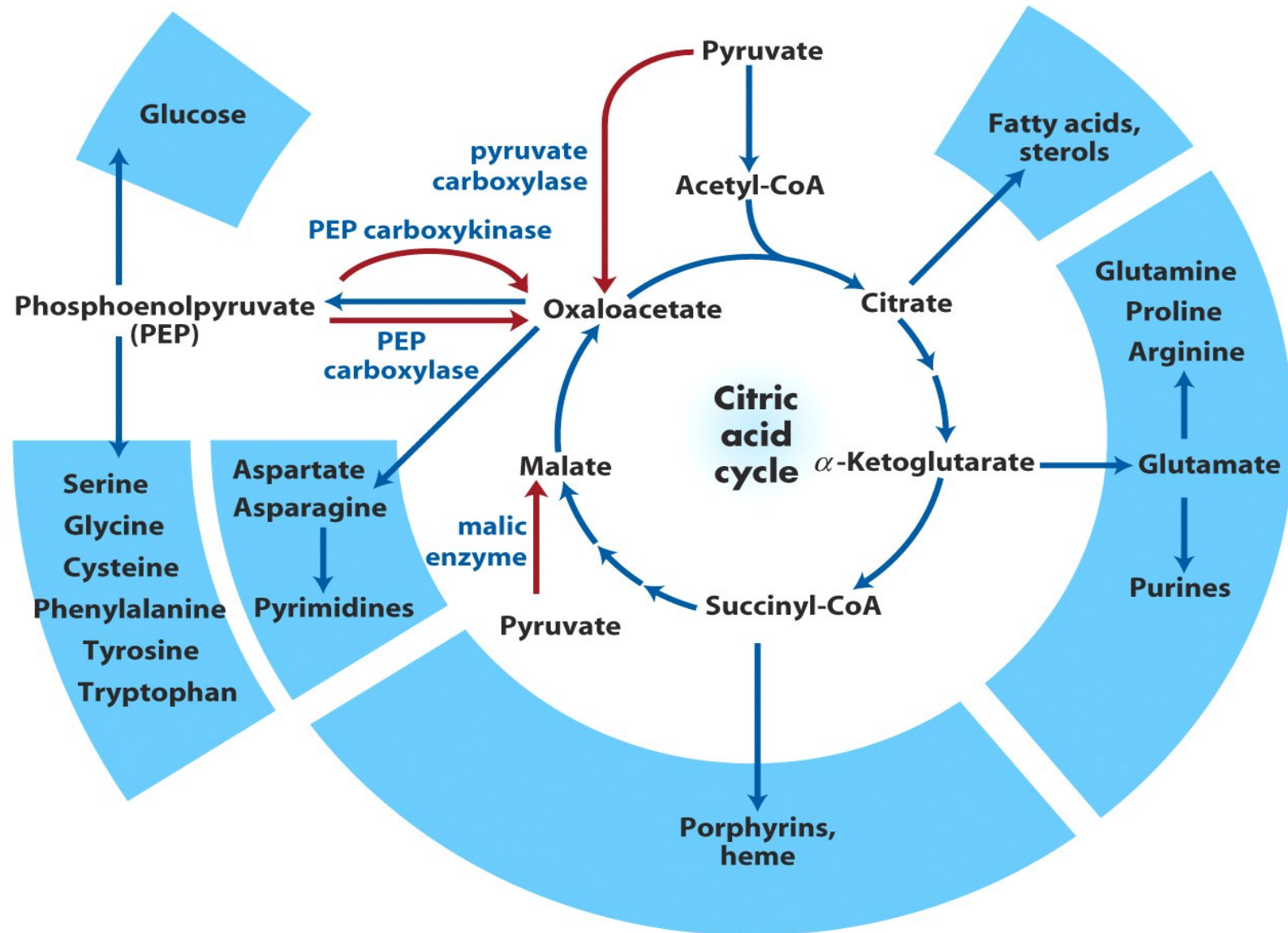
Carácter **anfibólico** del ciclo:

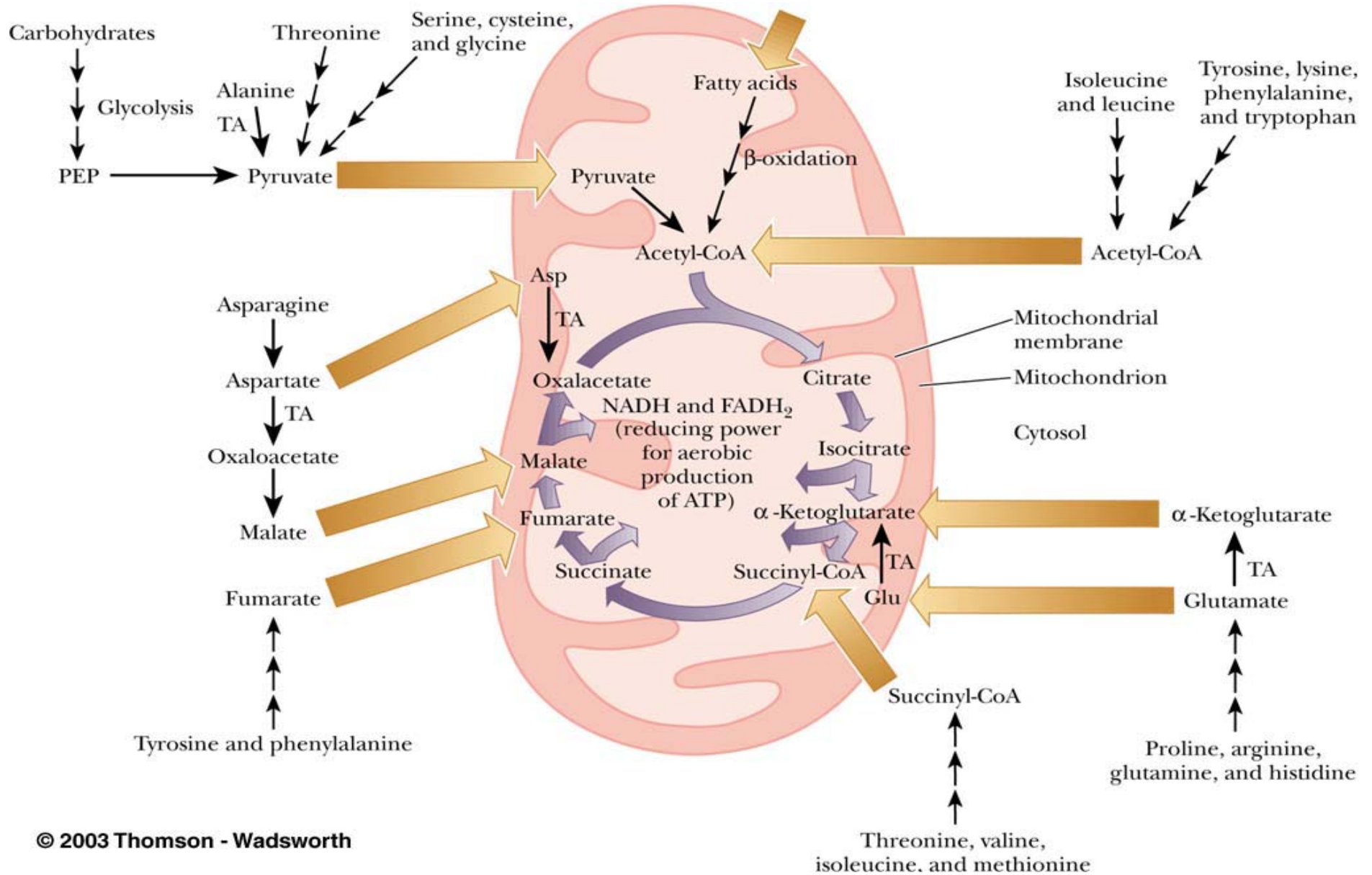


- **Ademas de ser una ruta degradativa, los intermediarios del ciclo son utilizados en rutas biosintéticas**



- Los intermediarios del ciclo son repuestos mediante las reacciones **ANAPLEROTICAS**:

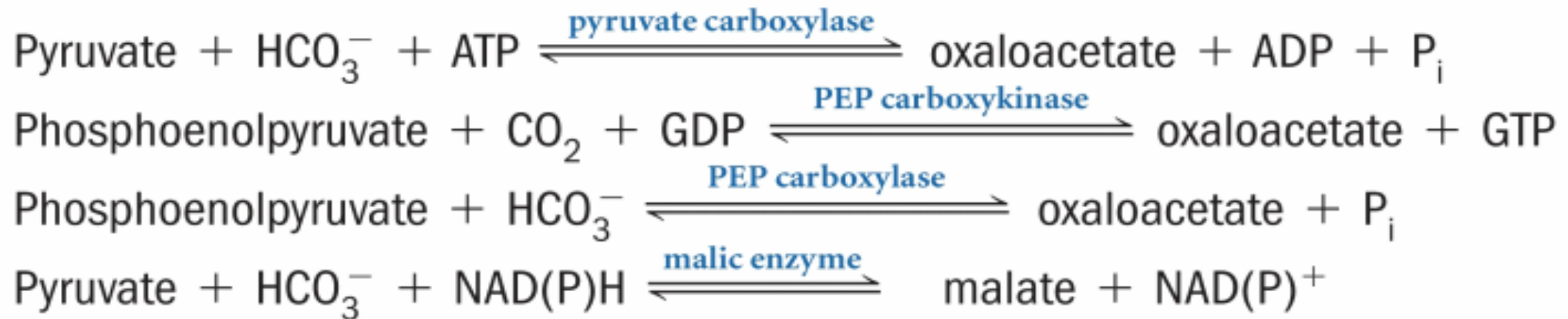




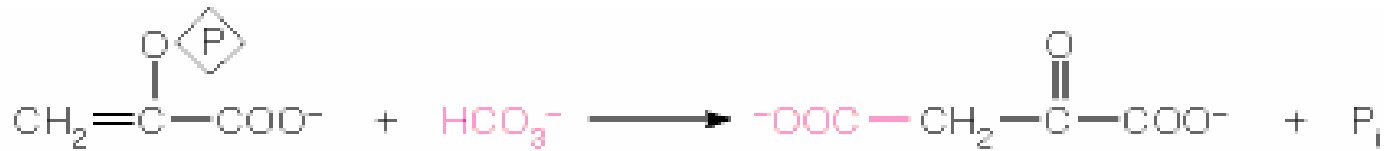
- Ejemplos de reacciones **ANAPLEROTICAS**:

TABLE 16-2 Anaplerotic Reactions

Reaction



Fosfoenolpiruvato (PEP) carboxilasa

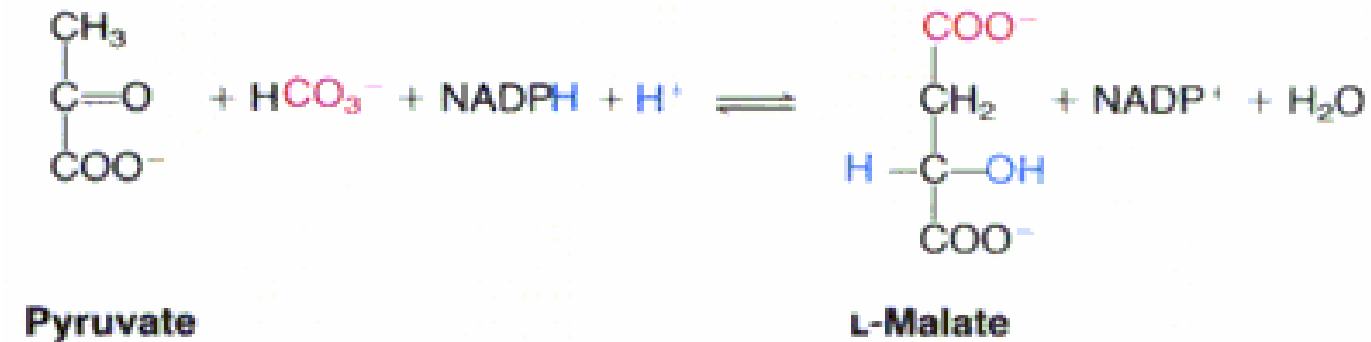


Phosphoenolpyruvate

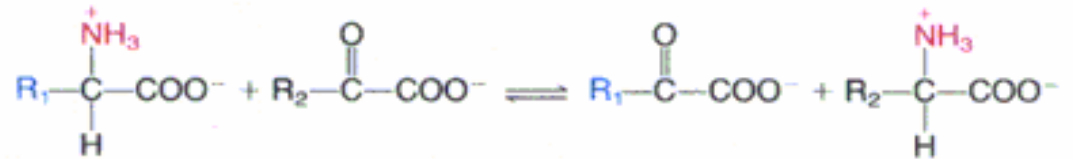
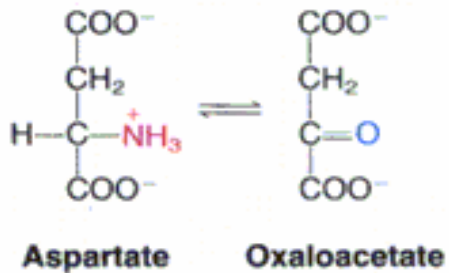
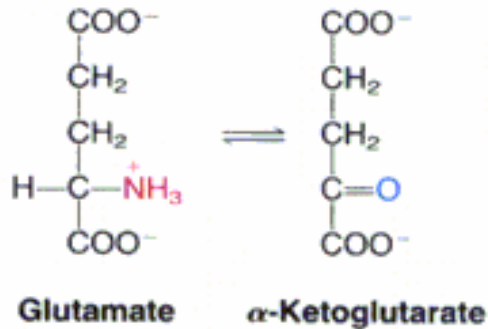
Oxaloacetate

-ruta alternativa de generar oxalacetato en plantas y bacterias

Enzima málico (malato deshidrogenasa)



•TRANSAMINACIONES



- valina e isoleucina se degradan a propionil-CoA que entra al ciclo en forma de succinil-coA