

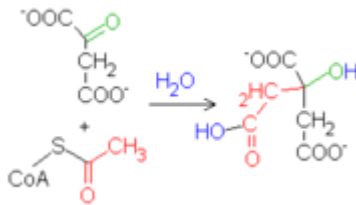
## Actividad 2 por Rolando Guerra Ciclo de Krebs

El **ciclo de Krebs** (conocido también como ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo del ácido cítrico) es un ciclo metabólico de importancia fundamental en todas las células que utilizan oxígeno durante el proceso de respiración celular. En estos organismos aeróbicos, el ciclo de Krebs es el anillo de conjunción de las rutas metabólicas responsables de la degradación y desasimilación de los carbohidratos, las grasas y las proteínas en anhídrido carbónico y agua, con la formación de energía química.

### Etapas:

#### Reacción 1: Citrato sintasa (De oxalacetato a citrato)

El sitio activo de la enzima, activa el acetil-CoA para hacerlo afín a un centro carbonoso del oxalacetato. Como consecuencia de la unión entre las dos moléculas, el grupo tioéster (CoA) se hidroliza, formando así la molécula de citrato.

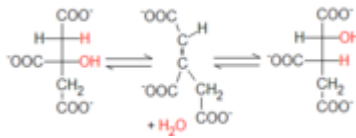


La reacción es sumamente exoergónica ( $\Delta G^{\circ} = -31.4$  kJ/mol), motivo por el cual este paso es irreversible. El citrato producido por la enzima, además, es capaz de inhibir competitivamente la actividad de la enzima.

Incluso estando la reacción muy favorecida (porque es exoergónica), la citrato sintasa puede ser perfectamente regulada. Este aspecto tiene una notable importancia biológica, puesto que permite una completa regulación del ciclo de Krebs completo, convirtiendo a la enzima en una especie de marcapasos del ciclo.

#### Reacción 2: Aconitasa (De citrato a isocitrato)

La aconitasa cataliza la isomerización del citrato a isocitrato, por la formación de cis-aconitato. La enzima cataliza también la reacción inversa, pero en el ciclo de Krebs tal reacción es unidireccional a causa de la ley de acción de masa: las concentraciones (en condiciones estándar) de citrato (91%), del intermediario cis-aconitato (3%) y de isocitrato (6%), empujan decididamente la reacción hacia la producción de isocitrato.

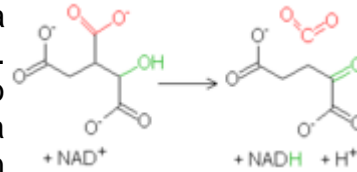


En el sitio activo de la enzima está presente un clúster hierro-azufre que, junto a algunos residuos de aminoácidos polares, liga el sustrato. En concreto, la unión al sustrato se asegura por la presencia de un resto de serina, de arginina, de

histidina y de aspartato, que permiten sólo la unión estereoespecífica del citrato 1R,2S, rechazando la forma opuesta.

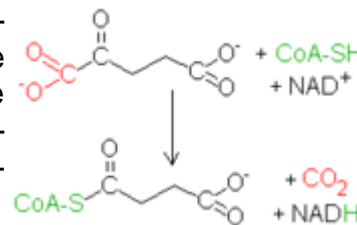
### Reacción 3: Isocitrato deshidrogenasa (De isocitrato a oxoglutarato)

La isocitrato deshidrogenasa mitocondrial es una enzima dependiente de la presencia de  $\text{NAD}^+$  y de  $\text{Mn}^{2+}$  o  $\text{Mg}^{2+}$ . Inicialmente, la enzima cataliza la oxidación del isocitrato a oxalsuccinato, lo que genera una molécula de NADH a partir de  $\text{NAD}^+$ . Sucesivamente, la presencia de un ión bivalente, que forma un complejo con los oxígenos del grupo carboxilo en posición alfa, aumenta la electronegatividad de esa región molecular. Esto genera una reorganización de los electrones en la molécula, con la consiguiente rotura de la unión entre el carbono en posición gamma y el grupo carboxilo adyacente. De este modo se tiene una descarboxilación, es decir, la salida de una molécula de  $\text{CO}_2$ , que conduce a la formación de  $\alpha$ -cetoglutarato, caracterizado por dos carboxilos en las extremidades y una cetona en posición alfa con respecto de uno de los dos grupos carboxilo.



### Reacción 4: $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa (De oxoglutarato a Succinil-CoA)

Después de la conversión del isocitrato en  $\alpha$ -cetoglutarato se produce una segunda reacción de descarboxilación oxidativa, que lleva a la formación de succinil CoA. La descarboxilación oxidativa del  $\alpha$ -cetoglutarato es muy parecida a la del piruvato, otro  $\alpha$ -cetoácido.



Ambas reacciones incluyen la descarboxilación de un  $\alpha$ -cetoácido y la consiguiente producción de una unión tioéster a alta energía con la coenzima A. Los complejos que catalizan tales reacciones son parecidos entre ellos.

La  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa (o, más correctamente, oxoglutarato deshidrogenasa), está compuesta de tres enzimas diferentes:

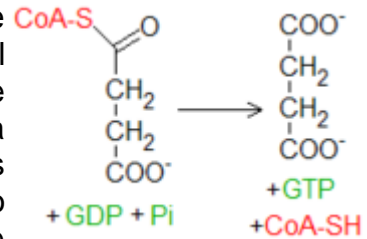
- \* Subunidad E1: las dos cetoglutarato deshidrogenasas.
- \* Subunidad E2: la transuccinilasa.

(La subunidad E1 y E2 presentan una gran homología con las de la piruvato deshidrogenasa.)

\* Subunidad E3: la dihidrolipoamida deshidrogenasa, que es el mismo polipéptido presente en el otro complejo enzimático.

### Reacción 5: Succinil-CoA sintetasa (De Succinil-CoA a succinato)

El succinil-CoA es un tioéster a alta energía (su  $\Delta G^{\circ}$  de hidrólisis está en unos  $-33.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , parecido al del ATP que es de  $-30.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). La citrato sintasa se sirve de un intermediario con tal unión a alta energía para llevar a cabo la fusión entre una molécula con dos átomos de carbono (acetil-CoA) y una con cuatro (oxalacetato). La enzima succinil-CoA sintetasa se sirve de tal energía para fosforilar un nucleósido difosfato purínico como el GDP.

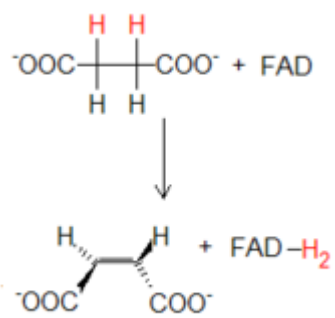


La energía procedente del tioéster viene convertida en energía ligada a una unión fosfato. El primer paso de la reacción genera un nuevo intermediario a alta energía, conocido como succinil fosfato. Sucesivamente, una histidina presente en el sitio catalítico remueve el fosfato de la molécula glucídica, generando el producto succinato y una molécula de fosfohistidina, que dona velozmente el fosfato a un nucleósido difosfato, recargándolo a trifosfato. Se trata del único paso del ciclo de Krebs en el que se produce una fosforilación a nivel de sustrato.

El GTP está implicado principalmente en las rutas de transducción de señales, pero su papel en un proceso energético como el ciclo de Krebs es, en cambio, esencialmente trasladar grupos fosfato hacia el ATP, en una reacción catalizada por la enzima nucleósido difosfoquinasa.

### Reacción 6: Succinato deshidrogenasa (De succinato a fumarato)

La parte final del ciclo consiste en la reorganización de moléculas a cuatro átomos de carbono hasta la regeneración del oxalacetato. Para que eso sea posible, el grupo metilo presente en el succinato tiene que convertirse en un carbonilo. Como ocurre en otras rutas, por ejemplo en la beta oxidación de los ácidos grasos, tal conversión ocurre mediante tres pasos: una primera oxidación, una hidratación y una segunda oxidación. Estos tres pasos, además de regenerar oxalacetato, permiten la extracción ulterior de energía mediante la formación de  $\text{FADH}_2$  y  $\text{NADH}$ .

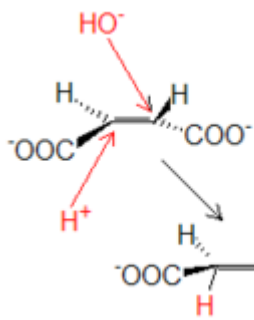


La primera reacción de oxidación es catalizada por el complejo enzimático de la succinato deshidrogenasa, la única enzima del ciclo que tiene como aceptor de hidrógeno al FAD en vez de al  $\text{NAD}^+$ . El FAD es enlazado de modo covalente a la enzima por un residuo de histidina. La enzima se vale del FAD ya que la energía asociada a la reacción no es suficiente para reducir el  $\text{NAD}^+$ .

El complejo enzimático también es el único del ciclo que pasa dentro de la

membrana mitocondrial. Tal posición se debe a la implicación de la enzima en la cadena de transporte de los electrones. Los electrones pasados sobre el FAD se introducen directamente en la cadena gracias a la unión estable entre la enzima y el cofactor mismo.

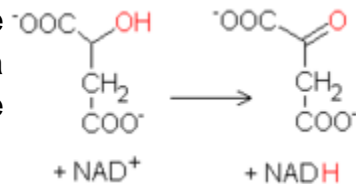
### Reacción 7: Fumarasa (De fumarato a L-malato)



La fumarasa cataliza la adición en trans de un protón y un grupo OH<sup>-</sup> procedentes de una molécula de agua. La hidratación del fumarato produce L-malato.

### Reacción 8: Malato deshidrogenasa (De L-malato a oxalacetato)

La última reacción del ciclo de Krebs consiste en la oxidación del malato a oxalacetato. La reacción, catalizada por la malato deshidrogenasa, utiliza otra molécula de NAD<sup>+</sup> como aceptor de hidrógeno, produciendo NADH.



La energía libre de Gibbs asociada con esta última reacción es decididamente positiva, a diferencia de las otras del ciclo. La actividad de la enzima es remolcada por el consumo de oxalacetato por parte de la citrato sintasa, y de NADH por parte de la cadena de transporte de electrones.

### Resumen

El ciclo de Krebs o respiración aerobia es muy importante ya que en este ciclo se está produciendo la energía adentro de la mitocondria. Este proceso ocupa agua y dióxido de carbono que su producto es glucosa y oxígeno, todo esto en la célula vegetal ya que en la animal el proceso es al revés.