

Catabolismo

- ⇒ Es un **metabolismo “descendente”**: confluye en un punto común, que va de **macromoléculas** (complejas) a **compuestos sencillos**. Se diferencian en **tres etapas**:
 - ⇒ Las grandes **macromoléculas ingieren** se degradan a unidades más simples.
 - ⇒ **Degradación** de estas a elementos más sencillos.
 - ⇒ **Degradación del Acetil-CoA**: la energía se acumula en coenzimas que por otro proceso permite la síntesis de la mayor cantidad posible de energía utilizable (ATP).

Ciclo de Krebs, de los ácidos tricarboxílicos o del ácido cítrico

- ⇒ Este ciclo se localiza al **final del catabolismo**.
- ⇒ Forma parte de la **última etapa** del metabolismo intermediario.
- ⇒ Vemos que de proteínas, glúcidos y lípidos se degrada su cadena a ácido pirúvico.
$$\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{COOH}$$
 - ⇒ Este se transformaba, junto algunas proteínas y lípidos, a acetil-CoA.
$$\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{S-CoA} \rightarrow \text{CO}_2$$
- ⇒ Pero no se conocía bien el paso que había entre el acetil-CoA y el anhídrido carbónico.
 - ⇒ No se comprendía esa descarboxilación.
 - ⇒ Nadie imaginaba que ocurría un ciclo de descarboxilaciones y deshidrogenaciones.
- ⇒ Este ciclo **explica** cómo es el **mecanismo de la respiración celular** (obtención de la energía metabólica).
- ⇒ **CICLO DE KREBBS**: conjunto de reacciones enzimáticas que, expuestas de forma cíclica, **representa la vía final y común de la degradación de los tres principios inmediatos**: lípidos, proteínas y glúcidos.
- ⇒ Como consecuencia de este ciclo se produce:
 - ⇒ Gran cantidad de CO_2 , resultado del catabolismo de los esqueletos carbonados.
 - ⇒ Cuatro deshidrogenaciones (pérdida de hidrógenos, oxidaciones).
 - ⇒ Representan el punto de partida de la cadena de transporte electrónico (C.T.E.).
 - ⇒ Estos protones que van a la cadena de transporte de electrones son recogidos por la forma NAD^+ que pasa a NADH (coenzimas de oxido-reducción) y que son intermediarios entre ambos procesos.
- ⇒ Posteriormente, después de la C.T.E., se produce la fosforilación.

Propiedades del Ciclo de Krebs

- ⇒ Es un **ciclo universal** (aparece constante en todas las células) como mecanismo generador de energía.
 - ⇒ En otros organismos sin ciclo de Krebs se da el ciclo del glioxalato.
- ⇒ Es un **ciclo doblemente catalizado**
 - ⇒ Cada una de las reacciones del ciclo de Krebs están catalizadas por una enzima diferente.
 - ⇒ Cada uno de los metabolitos del ciclo de Krebs actúa como catalizador (si se añade un metabolito del ciclo al mismo aumenta su velocidad).
- ⇒ Es una **ruta metabólica anfibólica**: actúa como ruta anabólica y catabólica.
 - ⇒ **Anabólica** porque los metabolitos del ciclo de Krebs son origen de otras rutas metabólicas (P. Ej. Acúmulo de grasas a partir de glúcidos)
 - ⇒ **Catabólica** porque los productos casi todas las rutas van a parar al ciclo de Krebs.

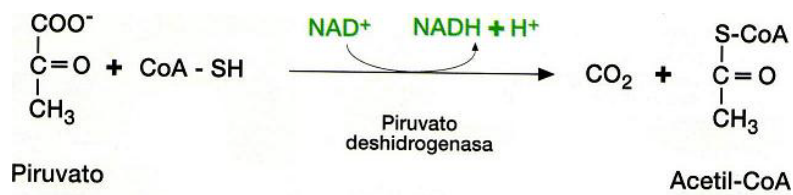
Estudio

- ⇒ Cuando se añade ácido fumárico, málico o oxalacético (bicarboxilos) se comprueba que se consume mucho más de lo calculado estequiométricamente.
- ⇒ Estos ácidos cuando se consumían lo hacían de forma catalítica (inducía el mayor consumo de O_2)
- ⇒ Se utilizó ácidos más complejos como el cítrico, isocítrico, α -cetoglutámico o succínico; obteniendo los mismos resultados.
- ⇒ Probando con los músculos de paloma (los animales voladores requieren mucha energía), se comprobó que se consumía el ácido pirúvico y la glucosa rápidamente. Esto orientó a relacionar la oxidación de los glúcidos con estos ácidos.
- ⇒ Añadiendo ácido malónico, se detuvo la reacción, no se consumían los sustratos, sino que se acumulaban (es inhibidor de la reacción succínico → furámico, es decir, es un paso obligado).
- ⇒ Se comprobó que cuando se ponía ácido oxalacético y pirúvico, se acumulaba el ácido isocítrico.

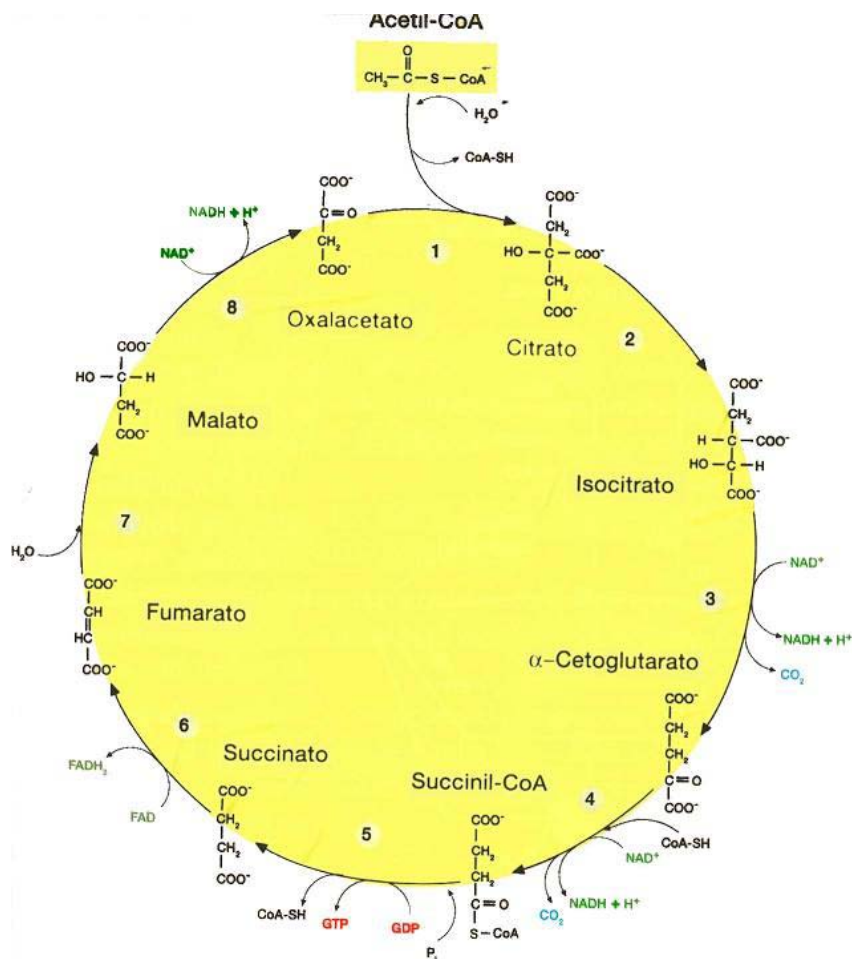
- ⇒ Esto indicaba que las reacciones formaban un ciclo. Cuando funciona, da la explicación de la oxidación de los esqueletos hidrocarbonados.
- ⇒ Posteriormente se descubrió que no era el ácido pirúvico lo que se utilizaba, sino acetil-CoA.

Generalidades

- ⇒ Es un ciclo **intramitocondrial**
- ⇒ No existen alteraciones enzimáticas en el ciclo, pues si este no funciona, el organismo muere por la inexistencia de la respiración celular.
- ⇒ El paso de piruvato a acetil-CoA representa un medio de control enzimático.
 - ⇒ La descarboxilación es fuertemente irreversible, llevado a cabo por la **piruvato hidrogenasa** (PDH), en esta reacción se incluye la Coenzima A. Este proceso de oxidación conlleva la reducción del NADH_2 .



Las reacciones del ciclo de Krebs



- ⇒ **Resultados**
 - ⇒ Dos descarboxilaciones
 - ⇒ Cuatro deshidrogenaciones

Regulación del ciclo de Krebs

- ⇒ Es una ruta que debe estar regulada por mecanismos muy finos gracias a su importancia.
- ⇒ Para que una ruta metabólica se dé, debe darse la conducción de "disponibilidad del sustrato": El sustrato (precursor de la ruta) debe:
 - ⇒ **Estar disponible**
 - ⇒ **Estar a la concentración adecuada**, de acuerdo con la K_m de la primera enzima.
 - ⇒ **Estar en el sitio adecuado**
- ⇒ También influyen, a parte de la disponibilidad del sustrato, de:
 - ⇒ **El estado hormonal**:
 - ⇒ No es lo mismo estar en ayuno que recién alimentados, esto último implica el aumento de la concentración de glucosa en sangre; otro ejemplo es la presencia o no de hipotiroidismo o hipertiroidismo.
 - ⇒ **Edad del individuo** (relacionado con el estado hormonal).
 - ⇒ **Condición física**
 - ⇒ **Patologías**

Enzimas reguladoras

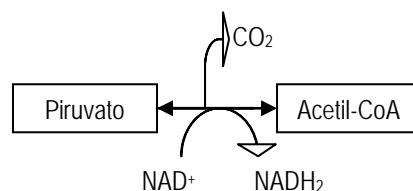
- ⇒ Existen unos **puntos críticos de regulación**, controlados por enzimas reguladoras (no todas lo son).
- ⇒ **ENZIMAS REGULADORAS**: de las que depende el flujo o velocidad de la ruta metabólica en función de las necesidades.
- ⇒ Las enzimas reguladoras son como barreras. También se les ha llamado **enzimas limitantes**. Deciden si pasan o no el sustrato. Además **catalizan reacciones fuertemente desplazadas a la derecha**.
- ⇒ En cuanto a su localización, suelen estar al **principio o al final** de las rutas metabólicas.
 - ⇒ El conjunto de metabolitos (y su flujo) depende del principio y del final de la reacción.
- ⇒ Existen casos donde la enzima reguladora se encuentra en medio de la ruta, pero no es corriente.
- ⇒ El **cometido** de las enzimas reguladoras es **no malgastar metabolitos** intermedios.
- ⇒ **Obedecen la cinética alostérica**. El mínimo cambio en los sustratos grandes cambios catalíticos.
- ⇒ Las enzimas obedecen a coenzimas y metabolitos. Además, en muchos casos, el **producto final inhibe** por alosterismo a la enzima inmediata que lo produce y además **la primera enzima que cataliza el precursor**. Esto último es más efectivo, pues no gasta tantos precursores ni enzimas.
- ⇒ El **ciclo de Krebs**, como ruta anabólica/catabólica **responde también a lo dicho**, pero es más complejo de entender.

Mecanismo del ciclo de Krebs

- ⇒ Es un ciclo donde cualquier punto es sustrato y, por tanto, susceptible de regulación.
- ⇒ La regulación actúa a distintos niveles.
- ⇒ La concentración de los sustratos dependerá
 - ⇒ De lo que se forme de metabolitos
 - ⇒ Lo que se utiliza de dicho sustrato para otras rutas metabólicas o al contrario.
- ⇒ Por ello distinguiremos entre las **reacciones de relleno o anapleróticas** y las **reacciones de secuestro o de repuesto**.

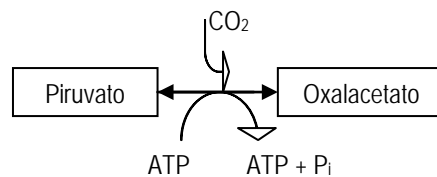
Reacciones anapleróticas

- ⇒ Anapleróticas: P. Ej. La PDH repone el acetil-CoA clave para empezar el ciclo de Krebs.
- ⇒ Esta enzima reguladora está fuertemente desplazada a la derecha. Es una enzima de oxidoreducción y descarboxilación:



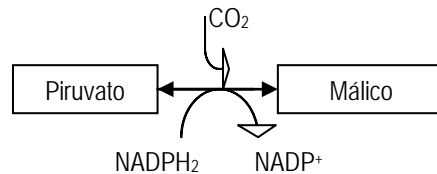
- ⇒ En **ayuno se bloquea** (lo hacen hormonas y otros metabolitos).

⇒ Esto tiene una ventaja: si no utilizamos el pirúvico podemos realizar otra ruta metabólica: la **gluconeogénesis**.



⇒ Es una carboxilación y también es un proceso anaplerótico. Asegura que haya ácido oxalacético en el Ciclo de Krebs. Además este ácido inicia la **gluconeogénesis** cuando estamos en ayuno.

⇒ Del piruvato también puede reponerse el malato.



⇒ Otras reacciones anapleróticas son las reposiciones llevadas a cabo por la catálisis de los principios inmediatos.

⇒ Hemos visto que **la glucosa**, por glucólisis, **repone piruvato** → acetil-CoA.

⇒ Los **ácidos grasos** ofrecen directamente **acetil-CoA**.

⇒ Por último tenemos el **metabolismo de proteínas** y aminoácidos.

⇒ Los **aminoácidos** cuando se degradan ofrecen **productos** que son **metabolitos del ciclo de Krebs**.

⇒ **Ácido pirúvico**

⇒ Glicina

⇒ Cisteína

⇒ Alanina

⇒ Serina

⇒ **Acetil-CoA**

⇒ Fenilalanina

⇒ Tirosina

⇒ Triptófano

⇒ Leucina

⇒ Isoleucina

⇒ **Oxalacetato** (gluconeogénesis y ciclo de Krebs)

⇒ Aspártico

⇒ Oxalacina

⇒ **Fumarato** (gluconeogénesis y ciclo de Krebs)

⇒ Fenilalanina

⇒ Tirosina

⇒ **Succinato**

⇒ Treonina

⇒ Valina

⇒ Metionina

⇒ **α -cetoglutarato**

⇒ Arginina

⇒ Histidna

⇒ Glutámico

⇒ Glutamina

⇒ Pueden ser **cetogénicos** (Leu y Ile) si se acumula mucho acetil-CoA y no entran en el ciclo de Krebs. **Puede derivar en la síntesis de ácidos grasos o de cuerpos cetónicos**.

⇒ Pueden ser **gluconeogénicos**: pasan por el ciclo de Krebs hasta oxalacetato, donde se derivan hacia la gluconeogénesis.

Reacciones de secuestro

- ⇒ Estos metabolitos del ciclo de Krebs sirven para otras rutas
 - ⇒ Oxalacetato → **gluconeogénesis** → glucosa
 - ⇒ Cítrico → acetil-CoA → ácidos grasos
 - ⇒ (El acetil-CoA en exceso serviría para la lipogénesis, pero tiene que salir de la mitocondria en forma de citrato).
 - ⇒ **Nucleótidos de pirimidina**
 - ⇒ Aspártico
 - ⇒ Asparagina
 - ⇒ **Nucleótidos de purinas**
 - ⇒ Glutámico
 - ⇒ Glutamina
 - ⇒ **Succinil-CoA**
 - ⇒ Precursor de porfirinas
 - ⇒ Hemoglobinas
 - ⇒ Citocromos

Puntos de enzimas de regulación

- ⇒ Los productos de algunas reacciones son centro de retroalimentación:
 - ⇒ El aumento de oxalacetato inhibe:
 - ⇒ Málico deshidrogenasa
 - ⇒ Succínico deshidrogenasa
 - ⇒ El aumento de succinil-CoA inhibe:
 - ⇒ α-cetoglutarato deshidrogenasa
 - ⇒ Isocítrico deshidrogenasa
 - ⇒ Citrato sintetasa
- ⇒ El ciclo de Krebs disminuirá su velocidad cuando haya exceso de carga energética en la célula.

$$C. E. = [ATP] + \frac{1}{2} [ADP] / [ATP] + [ADP] + [AMP]$$

- ⇒ Que producirá que el ciclo de Krebs sea anabólico o catabólico.
- ⇒ Se cuantificó el valor medio en 0,85, si:
 - ⇒ Mayor que 0,85
 - ⇒ Exceso de ATP. El ciclo de Krebs utiliza dicha energía en reacciones anabólicas.
 - ⇒ Menor que 0,85
 - ⇒ Falta de ATP. El ciclo de Krebs se comporta como catabólico.
- ⇒ Por ello:
 - ⇒ Isocítrico DH, α-cetoglutarato DH y succinato DH se inhiben si:
 - ⇒ Aumenta ATP/ADP
 - ⇒ Aumenta NADH₂/NAD
- ⇒ La actividad alostérica depende de la [ATP] y [NADH₂]
- ⇒ Si estos están bajos, las tres enzimas se activan.