

## 4. El ciclo de los ácidos tricarbónicos

Este ciclo, conocido también como de los ácidos tricarbónicos o ciclo de Krebs, es la vía de oxidación de la mayor parte de carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos y genera numerosos metabolitos intermediarios de otras rutas metabólicas. Es, por lo tanto, un ciclo *anfibólico*, es decir, opera catabólica y anabólicamente.

Una visión general del ciclo del ácido cítrico nos muestra una secuencia de reacciones que, en la mitocondria, oxidan el grupo acetilo del acetil-CoA a dos moléculas de dióxido de carbono, de forma que se conserva la energía libre producida, utilizándola en la síntesis de ATP. El ciclo fue propuesto por Hans Krebs en 1937.

Las ocho enzimas del ciclo catalizan una serie de reacciones que, globalmente, oxidan un grupo acetilo a dos moléculas de dióxido de carbono, con la generación de tres moléculas de NADH, una de FADH<sub>2</sub> y una de GTP. Tal y como se muestra en la Figura 5.

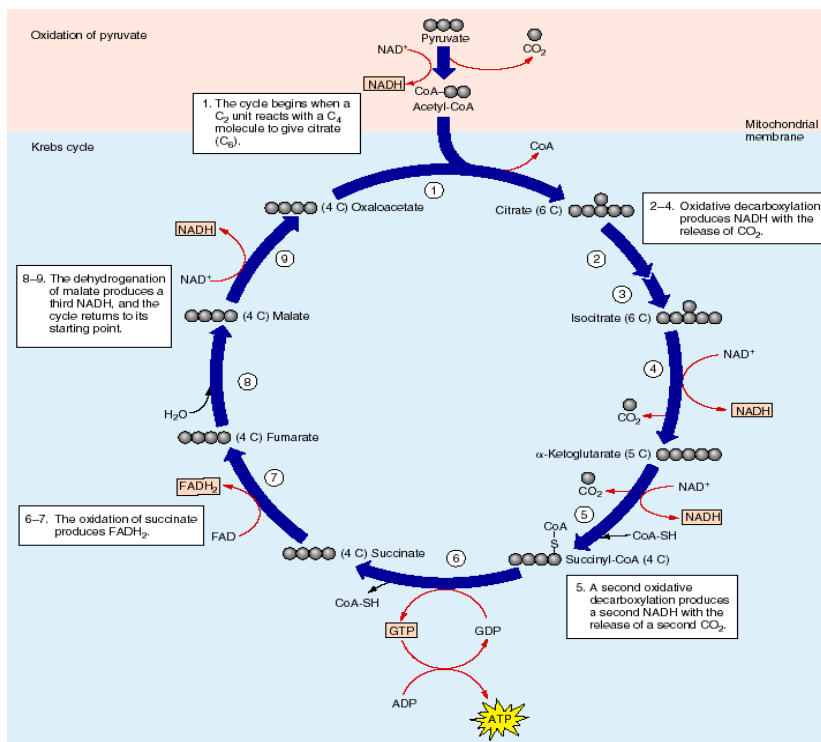


Figura 5.

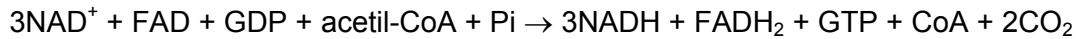
---

### Reacciones del ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

1. La citrato sintasa cataliza la condensación entre acetil-CoA y oxalacetato para rendir citrato, que da nombre al ciclo.
2. Las dos etapas siguientes conllevan la transformación del citrato en un isómero más fácilmente oxidable. Para ello, la aconitasa convierte el citrato en isocitrato mediante una deshidratación, produciéndose cis-aconitato unido al enzima, seguida de una hidratación. Así, el grupo hidroxilo del citrato es transferido a un átomo de carbono adyacente.
3. La isocitrato deshidrogenasa oxida el isocitrato a oxalosuccinato, con la reducción acoplada de  $\text{NAD}^+$  a NADH. Posteriormente, el oxalosuccinato es descarboxilado, rindiendo  $\alpha$ -oxoglutarato. Esta es la primera etapa en la que la oxidación se acopla a la producción de NADH, y también la primera en la que se genera dióxido de carbono.
4. El complejo enzimático  $\alpha$ -oxoglutarato deshidrogenasa descarboxila oxidativamente el  $\alpha$ -oxoglutarato a succinil-CoA. Esta reacción conlleva la reducción de una segunda molécula de  $\text{NAD}^+$  a NADH y la generación de una segunda molécula de dióxido de carbono. Hasta aquí ya se han producido dos moléculas de dióxido de carbono, por lo que se ha completado la oxidación neta del grupo acetilo. Hay que resaltar que no son los átomos del grupo acetilo entrante los que han sido oxidados.
5. La succinil-CoA sintetasa convierte el succinil-CoA en succinato. La energía libre de la reacción se conserva aquí por la formación de GTP, a partir de GDP y Pi.
6. Las reacciones restantes suponen la preparación de otra vuelta del ciclo, y para ello completan la oxidación de succinato a oxalacetato gracias a la succinato deshidrogenasa, la cuál cataliza la oxidación del enlace sencillo situado en el centro de la molécula de succinato a un doble enlace trans, dando lugar a fumarato con la reducción simultánea de FAD a  $\text{FADH}_2$ .
7. La fumarasa cataliza después la hidratación del doble enlace del fumarato para rendir malato.

8. Finalmente, la enzima malato deshidrogenasa regenera el oxalacetato, oxidando el grupo alcohol secundario del malato a la correspondiente cetona, con la reducción de una tercera molécula de  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH}$ .

La oxidación completa de los grupos acetilo sigue entonces la siguiente estequiometría:



Catalíticamente, el ciclo funciona como consecuencia de la regeneración del oxalacetato. Se pueden oxidar un número ilimitado de grupos acetilo con la mediación de una sola molécula de oxalacetato, ya que ésta se regenera en el ciclo.

El  $\text{NADH}$  y el  $\text{FADH}_2$  son productos vitales del ciclo. Su reoxidación por el oxígeno, a través de la cadena de transporte electrónico y la fosforilación oxidativa, completa la degradación del combustible metabólico para la síntesis de ATP.

Hay dos aspectos importantes sobre el ciclo de Krebs que deben conocerse:

- a) la regulación del ciclo
- b) la naturaleza anfibólica del ciclo

a) Regulación del ciclo

El flujo de carbono desde el piruvato a través del ciclo del ácido cítrico está finamente regulado mediante efectores alostéricos y/o modificación covalente de ciertas enzimas regulatorias. Además de la regulación a nivel de la *piruvato deshidrogenasa*, este ciclo está regulado a nivel de la entrada de acetil-CoA en el ciclo (*citrato sintasa*). Esto es importante pues el Acetil-CoA que se incorpora al ciclo de Krebs no llega sólo del piruvato sino también de la degradación de otras moléculas como ácidos grasos y aminoácidos. Además, también juegan un importante papel en la regulación del ciclo la IDH y la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa. Es decir, los tres pasos irreversibles son nuevamente los pasos de control del ciclo. Estas enzimas, en la mayoría de los casos, parecen estar controladas de tres maneras simples:

- a) disponibilidad de sustrato.
- b) inhibición por producto.

c) inhibición competitiva por retroalimentación de los intermediarios que se encuentran más adelante en el ciclo.

Por ejemplo, la citrato sintasa y la IDH se inhiben por ATP, y la cetoglutarato deshidrogenasa se inhibe por sus productos succinil-CoA y NADH.

En condiciones normales las velocidades de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico están integradas de forma que sólo se metaboliza a piruvato la cantidad de glucosa necesaria para abastecer al ciclo del ácido cítrico. La velocidad de la glucólisis se acopla a la del ciclo del ácido cítrico no sólo a través de su inhibición por altos niveles de ATP y NADH, productos del ciclo, sino también por la inhibición por citrato, producto de la primera etapa del ciclo.

*b) Naturaleza anfibólica del ciclo*

Es interesante realizar unas breves apreciaciones sobre la doble naturaleza del ciclo de Krebs. Es obvia su naturaleza degradativa, con la consiguiente conservación de parte de la energía libre, siendo el ciclo un importante sistema para dicha función conservativa en la mayoría de organismos. Además, algunos de los intermediarios del ciclo de Krebs intervienen en otras rutas biosintéticas, lo que implica que continuamente tienen que ser repuestos en el ciclo del ácido cítrico para no desabastecer aquellas de sustrato. Se comentan seguidamente y de forma breve algunas de estas interconexiones metabólicas, citando ejemplos de rutas que utilizan intermediarios del ciclo de Krebs:

1. La biosíntesis de glucosa que ocurre en el citosol utiliza malato que ha sido transportado a través de la membrana mitocondrial.

2. La biosíntesis de aminoácidos utiliza de dos formas los intermediarios del ciclo; el  $\alpha$ -oxoglutarato se usa en la síntesis directa de glutamato mediante una aminación reductiva; además dicho compuesto y el oxalacetato se emplean en la síntesis de glutamato y aspartato, respectivamente, mediante reacciones de transaminación, ambas con alanina, para rendir los correspondientes aminoácidos y piruvato.

3. La biosíntesis de lípidos (que incluye la de ácidos grasos o la de colesterol) son procesos que requieren acetil-CoA. Este se genera en la mitocondria y no puede ser transportado a través de la membrana mitocondrial interna, luego el acetil-CoA citosólico se genera por degradación del citrato, que puede atravesar la citada membrana en un transporte mediado por ATP.