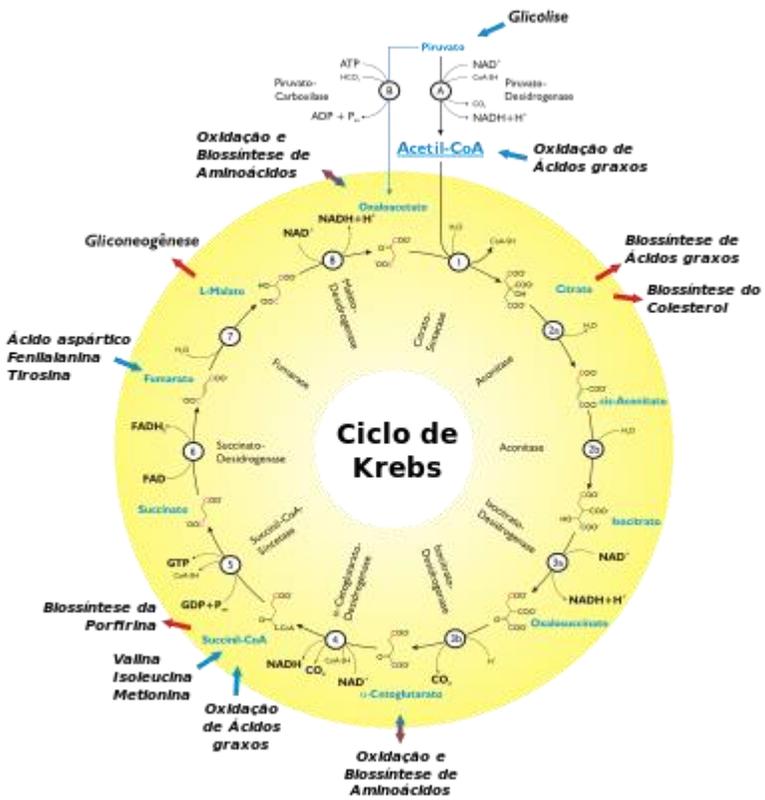


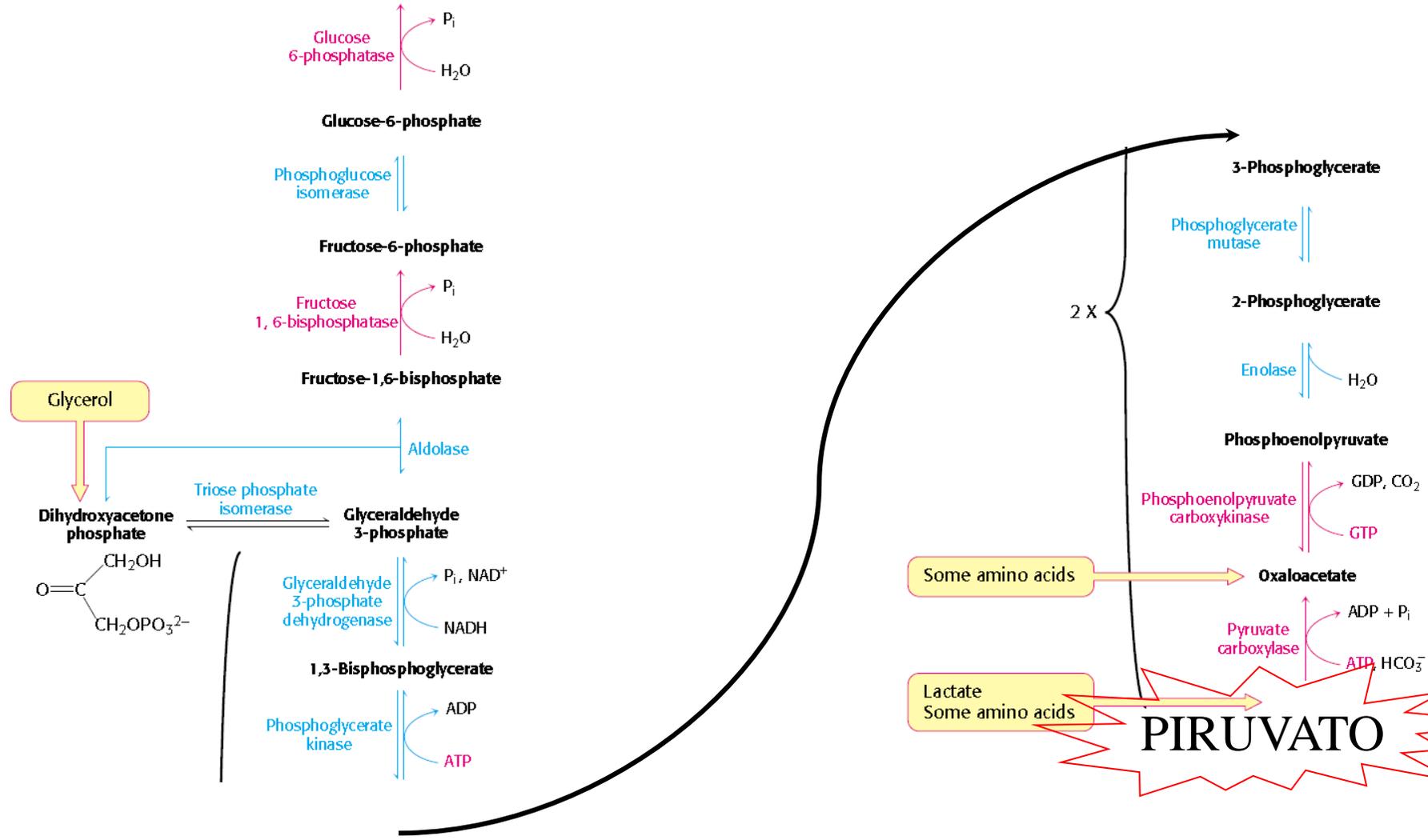
# Respiração Celular

- Ciclo de Krebs
- Ciclo do ácido Tricarboxílico
- Ciclo do ácido Cítrico

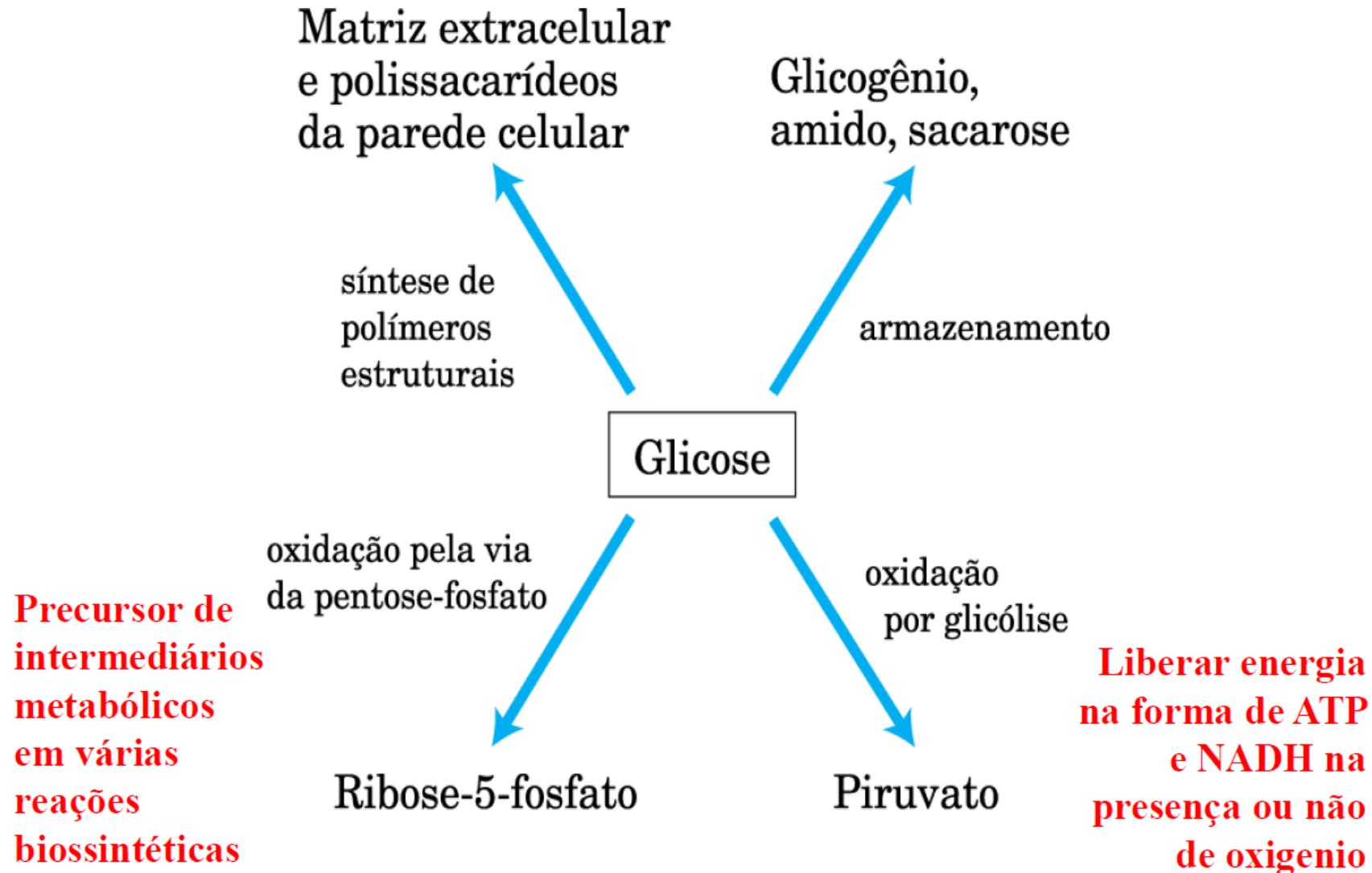


# GLICOSE

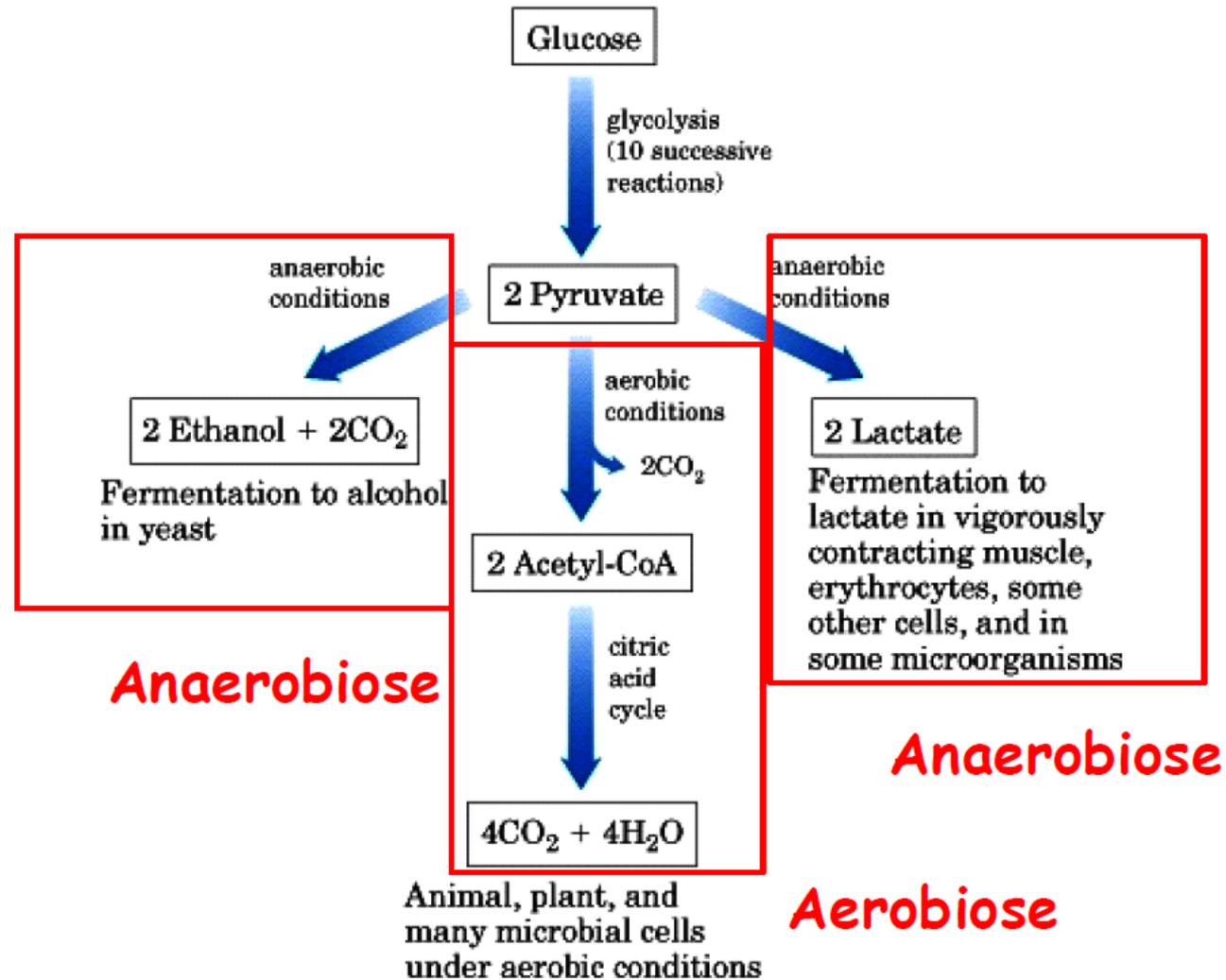
## VIAS LINEARES (glicólise e gliconeogênese)



**Pode ser polimerizada, estocada, transportada e liberada rapidamente quando o organismo precisa de energia ou para compor estruturas especiais**



# Caminhos do piruvato



## Fermentação

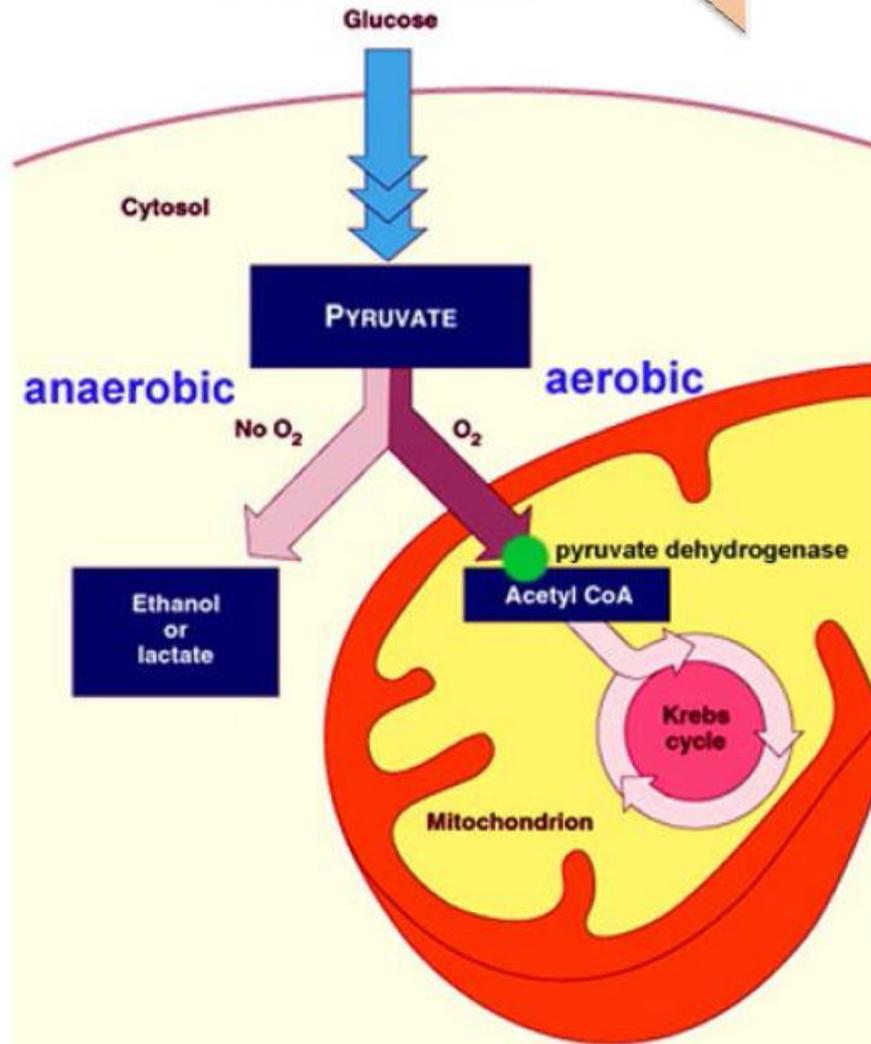
Láctica  
Alcoólica

Anaeróbico

Aeróbico

## Respiração

Oxidação completa  
da glicose

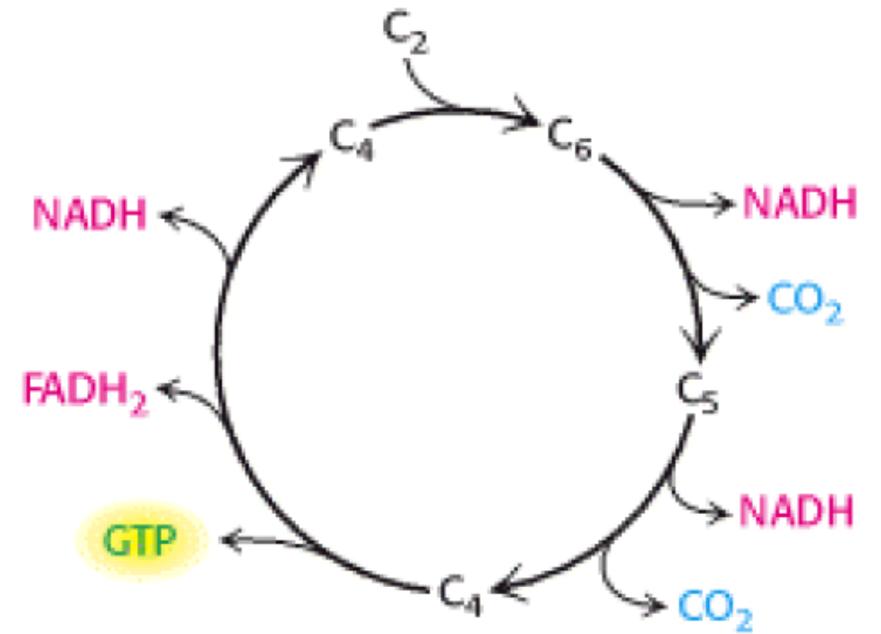
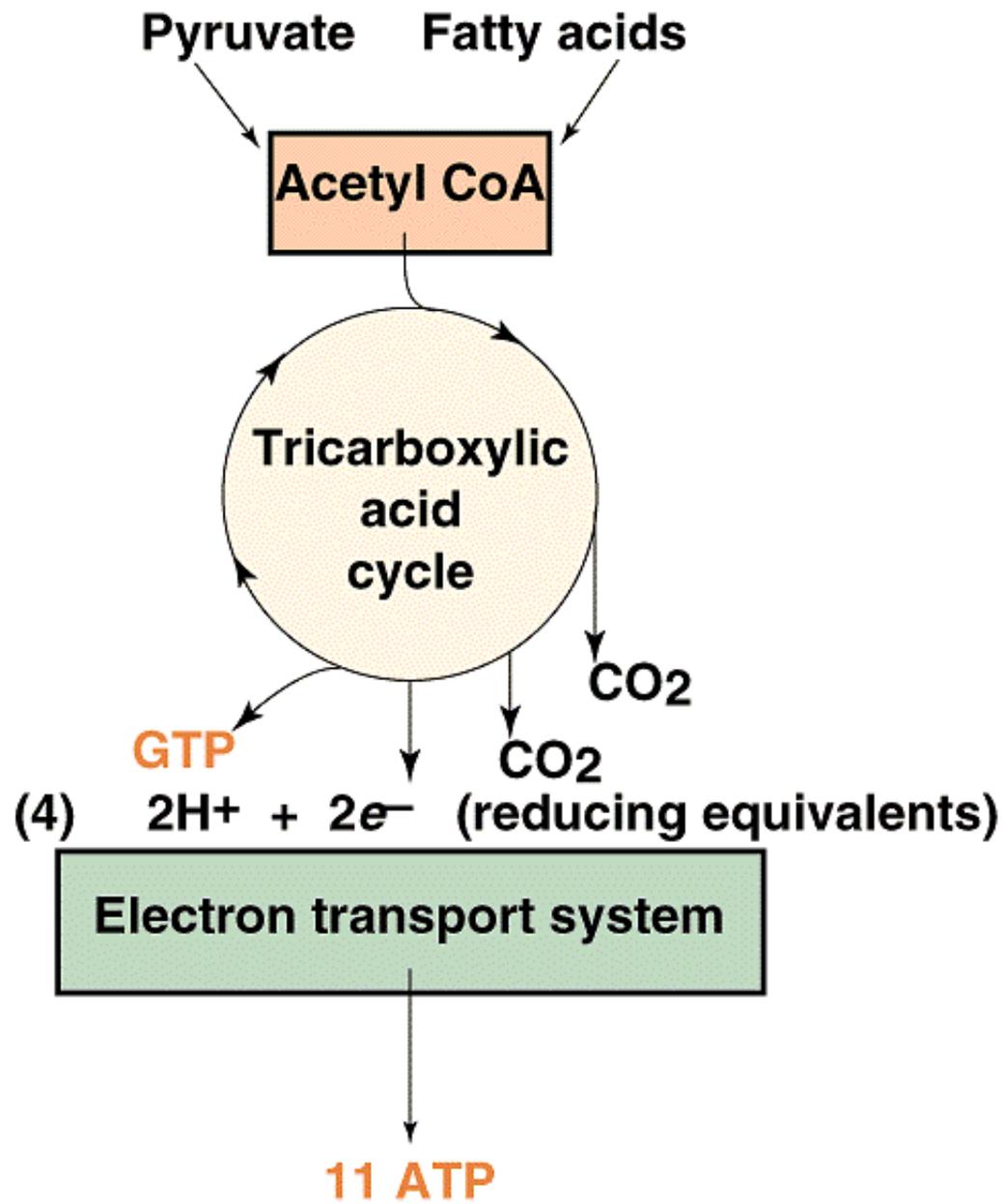


## Respiração celular

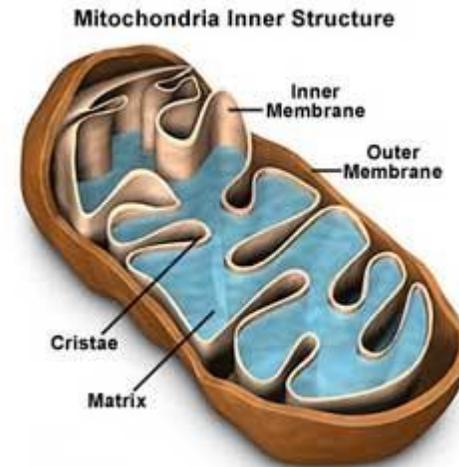
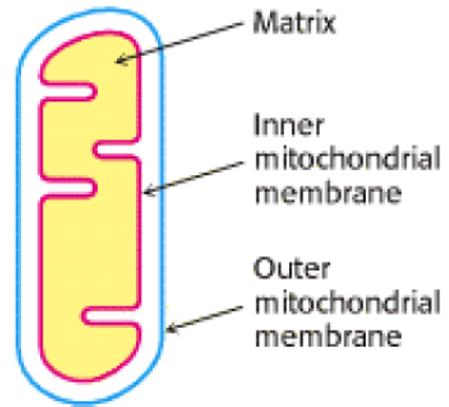
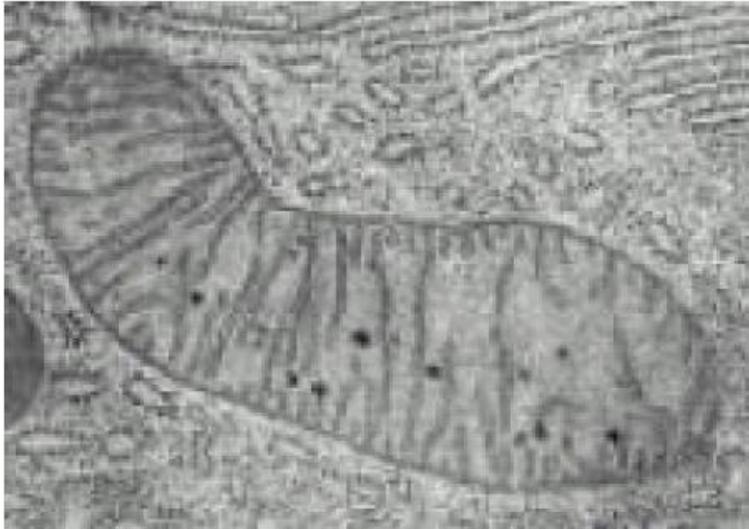
*Maioria das células eucarióticas e bactérias: Combustíveis orgânicos → CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O;*

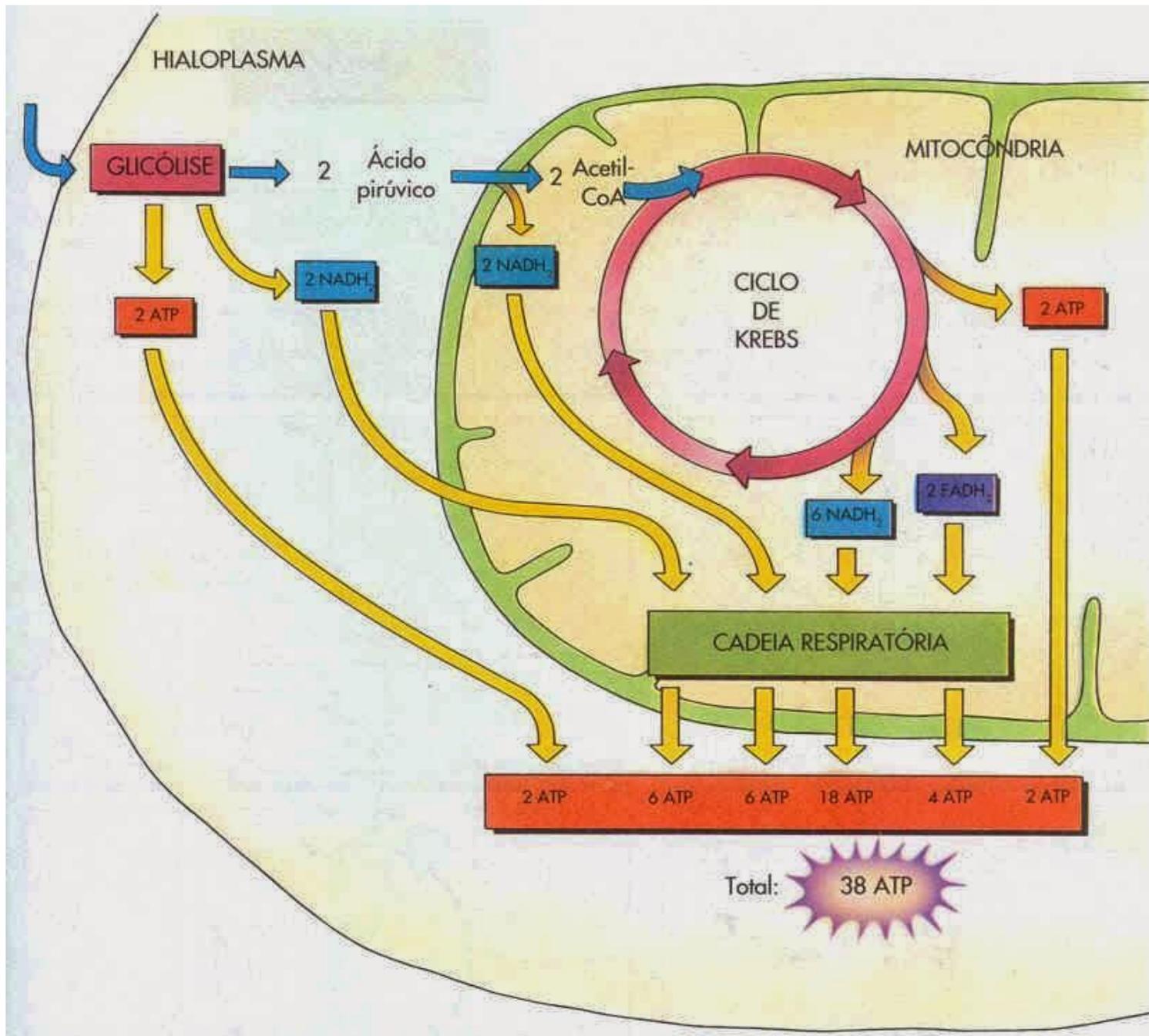
Glicólise é apenas a primeira etapa da oxidação completa da glicose;

Ocorre em três estágios principais.

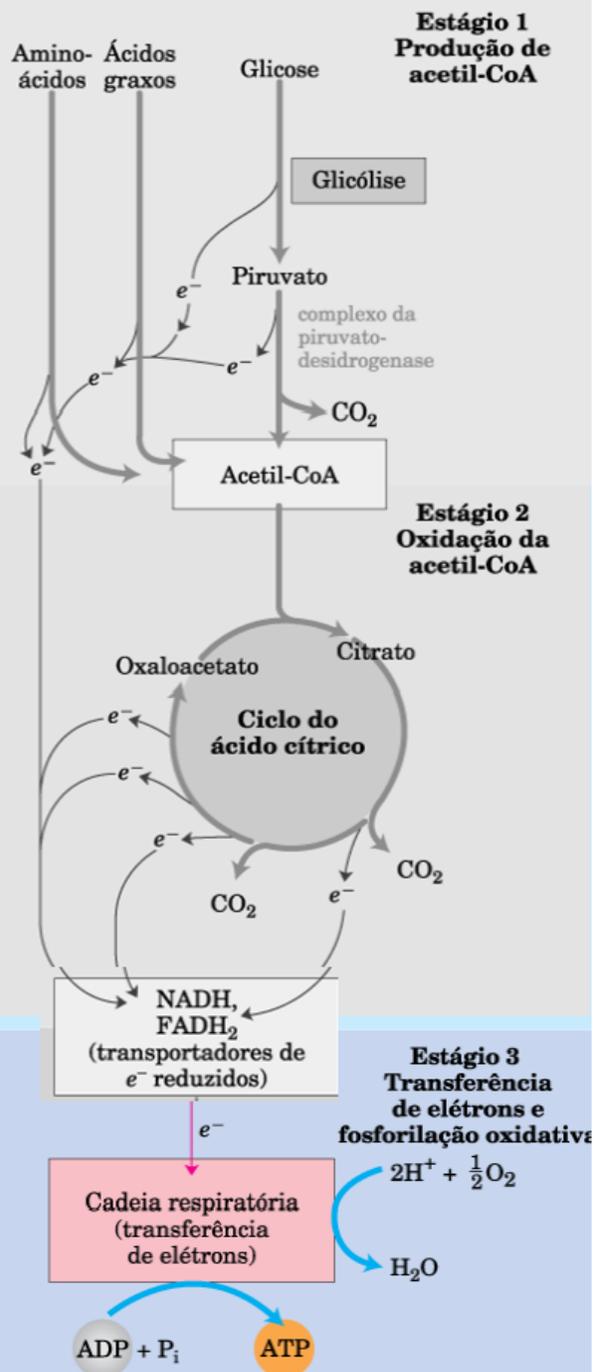


Ciclo do ácido cítrico ou ciclo de Krebs ocorre na Mitocôndria





# Respiração Celular



**1º estágio: glicose, ácidos graxos e alguns aminoácidos**

**Fragmentos de 2 C → grupo acetil da Acetil-CoA**

**2º estágio: oxidação dos grupos acetil**

**→ CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO**

**ENERGIA liberada é conservada nos transportadores de elétrons reduzidos**

***NADH e FADH<sub>2</sub>***

**3º estágio: Oxidação das coenzimas reduzidas;**

**Transferência de  $e^-$  para o  $O_2$  → Cadeia transportadora de elétrons**

**Conservação de energia → fosforilação oxidativa**

## **Ciclo de Krebs**

### **Ciclo do ácido Tricarboxílico**

*Recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia/Medicina em 1953  
pela descoberta do Ciclo do Ácido Cítrico*



Hans Krebs, 1900–1981

“This was the first time in my career, after having published more than fifty papers, that I experienced a rejection or semi-rejection.”

*Hans Krebs: Aparato de Warburg utilizado  
para medir o consumo de oxigênio no  
metabolismo do tecido muscular.*

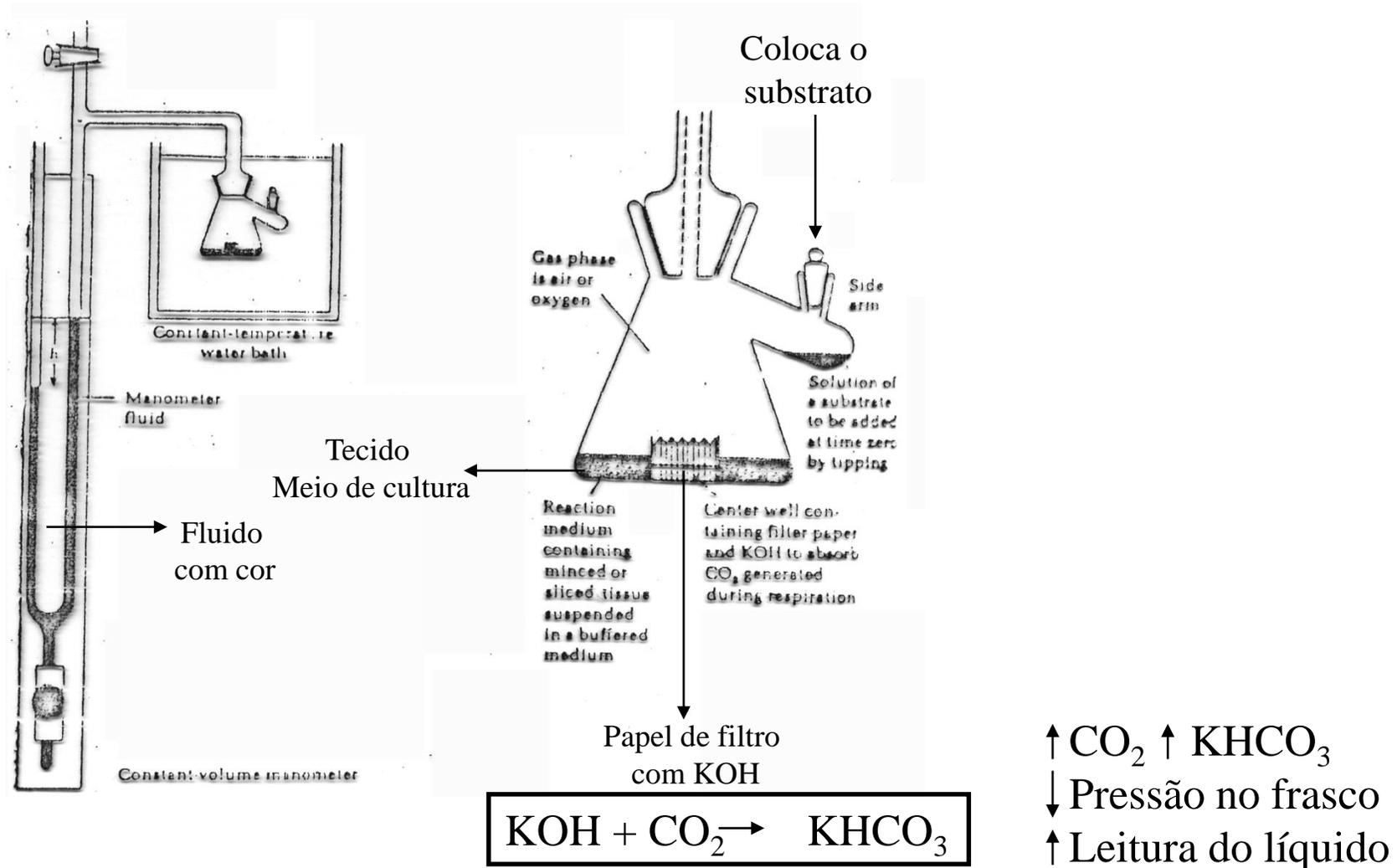
**1937 → Ciclo do Ácido Cítrico**  
**1945 → Coenzima A**  
**1951 → Acetil CoA**

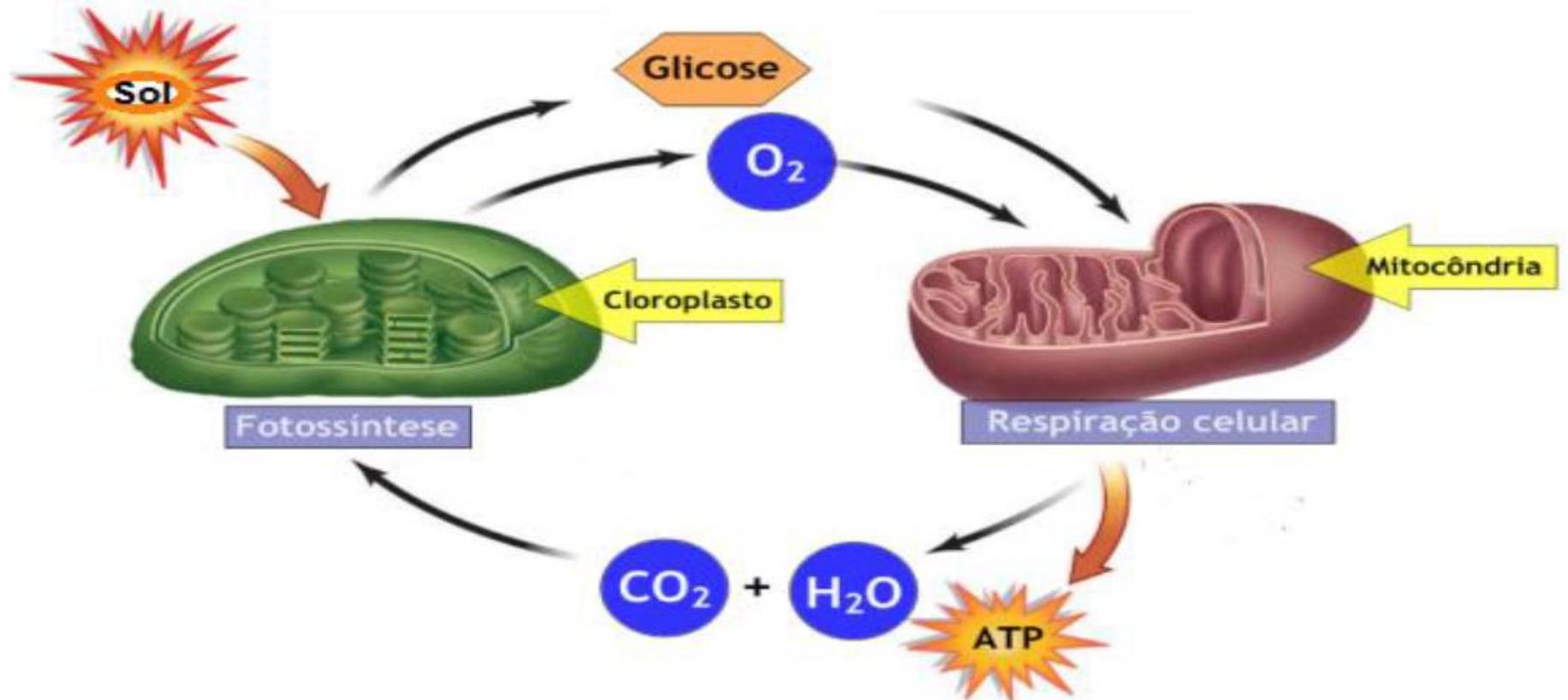
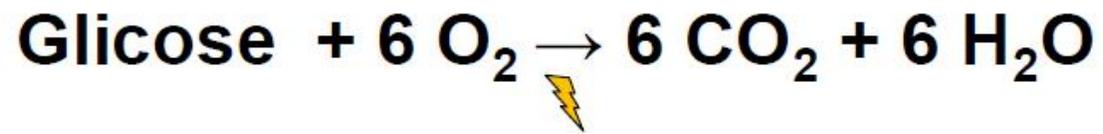
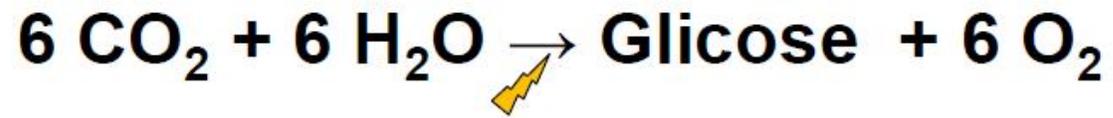


[Krebs, H.A. and Johnson, W.A., The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues, *Enzymologia* **4**, 148–156 (1937).]

# O manômetro de Otto Warburg - 1920

- Era usado para medir a produção de  $\text{CO}_2$ .
- Permitia determinar a estequiometria das reações.

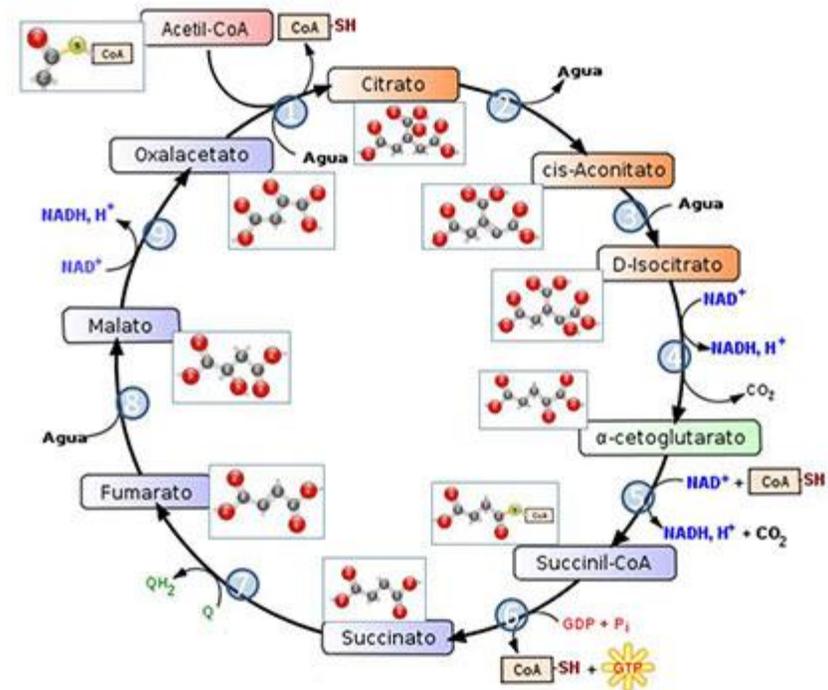
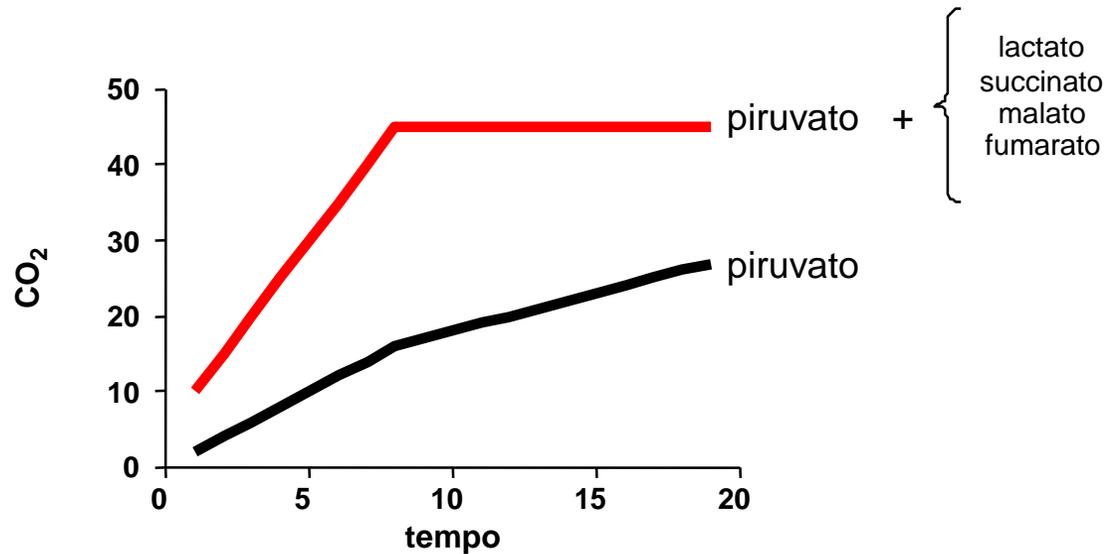




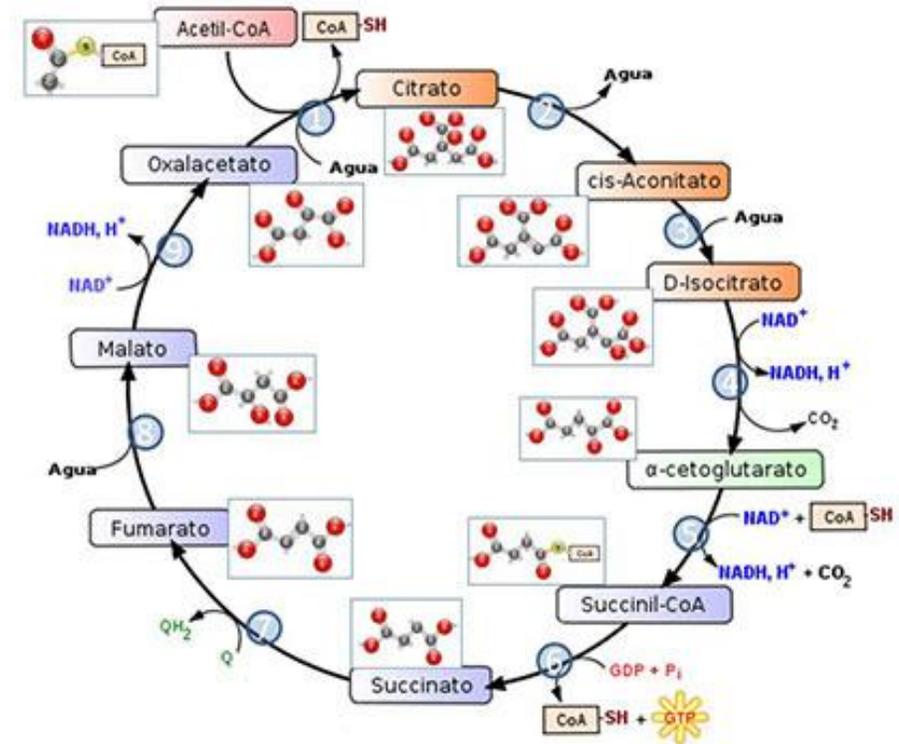
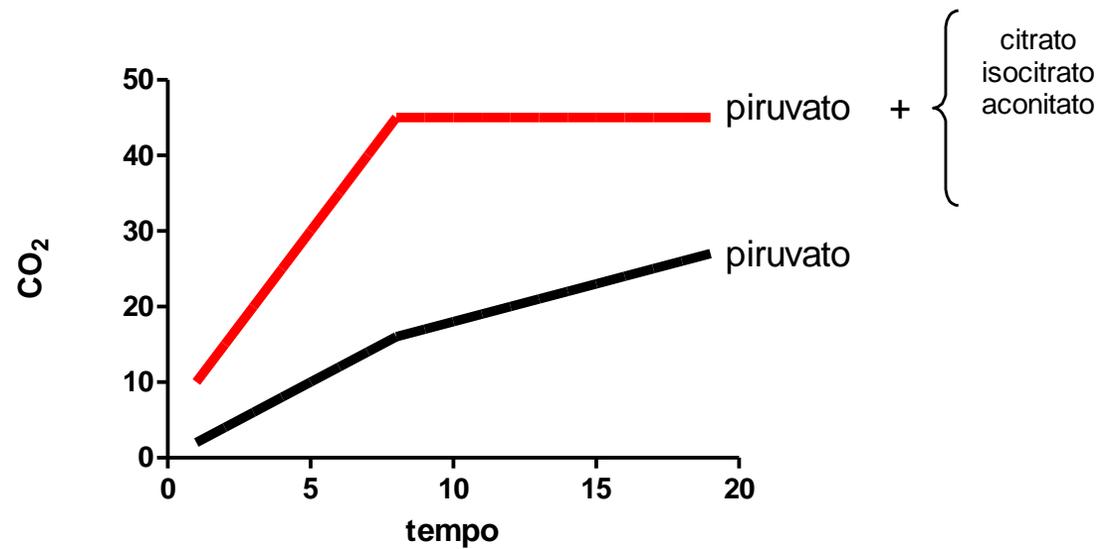
# Os experimentos de Hans Krebs

- Observando os dados disponíveis na época Krebs destaca os trabalhos de Thumberg entre 1906 e 1920 usando tecidos musculares. Ele testou a oxidação de cerca de 60 substâncias orgânicas e descobriu que a forma ionizada de vários ácidos como o lactato (1 carboxila), succinato, fumarato, malato (2 carboxilas), eram rapidamente oxidadas.

- Krebs então testa outros ácidos dicarboxílicos. Em 1935 descobre que um deles, o  **$\alpha$ -cetogluturato**, com 5 carbonos, assim como nos experimentos de Szent-Györgyi, aceleravam a produção de  $\text{CO}_2$  e não eram consumidos na reação.



- Em 1937 Krebs testa ácidos tricarbóxicos como citrato, isocitrato e aconitato, agora com 6 carbonos, e observa que a produção de  $\text{CO}_2$  também era estimulada e esses intermediários não eram consumidos.



- Segundo Krebs, outra contribuição significativa para suas descobertas veio dos estudos de Martius e Knoop, em 1937, que elucidaram a transformação oxidativa de citrato até  $\alpha$ -cetoglutarato.

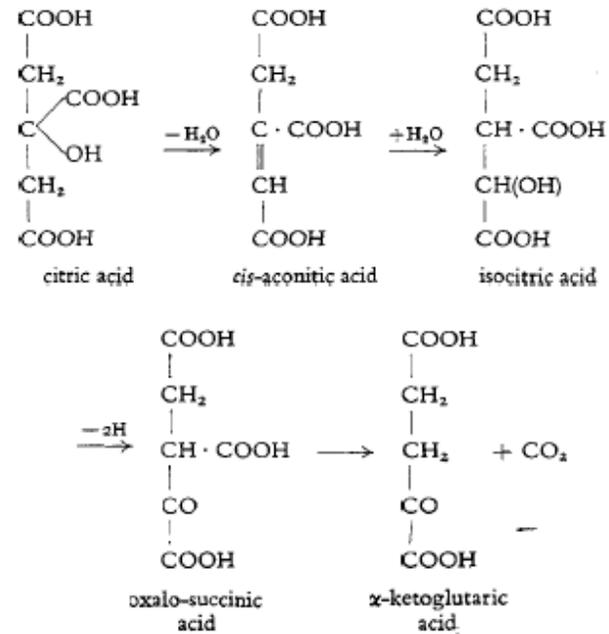
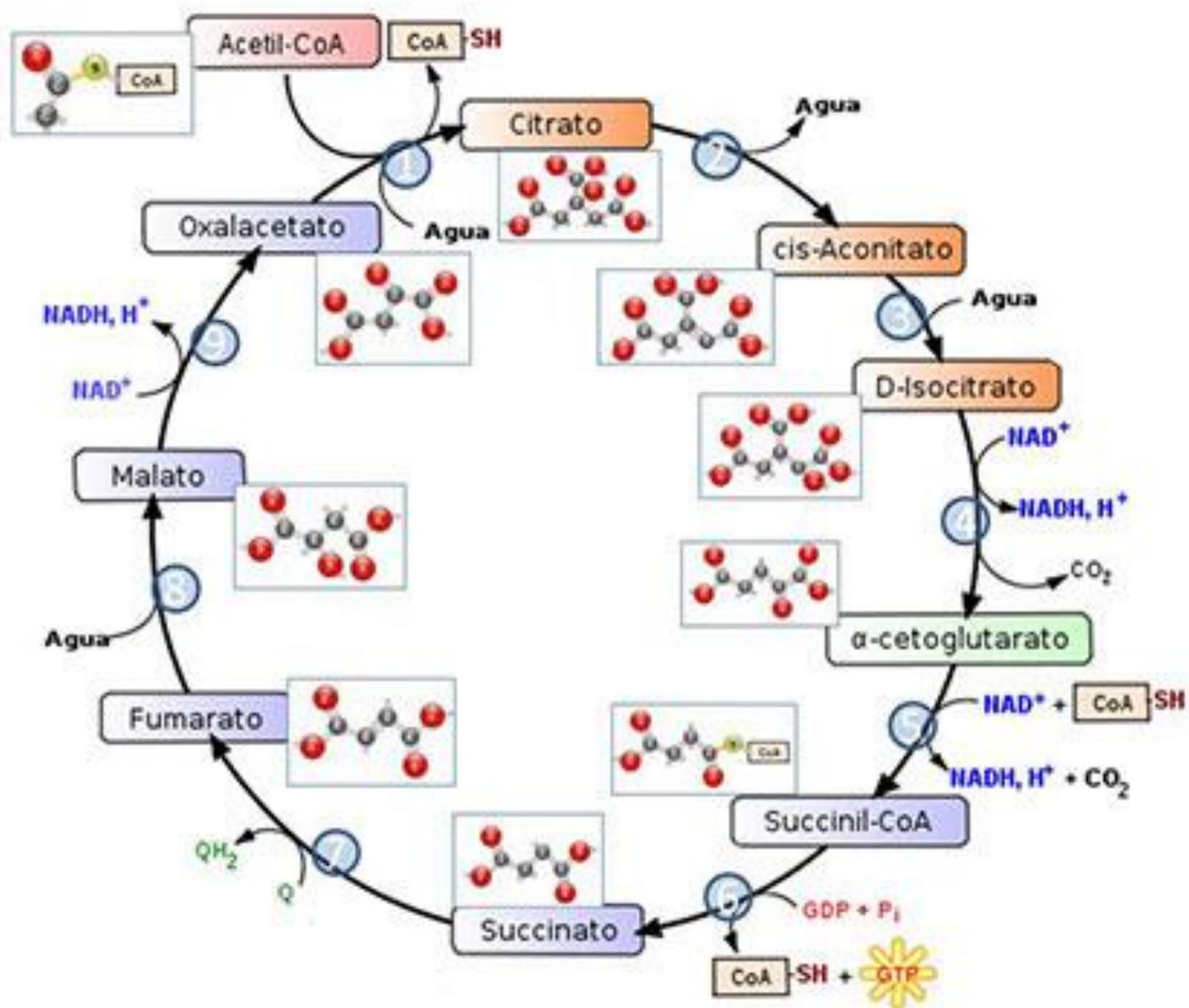


Fig. 1. Conversion of citric into  $\alpha$ -ketoglutaric acid according to Martius and Knoop (1937).

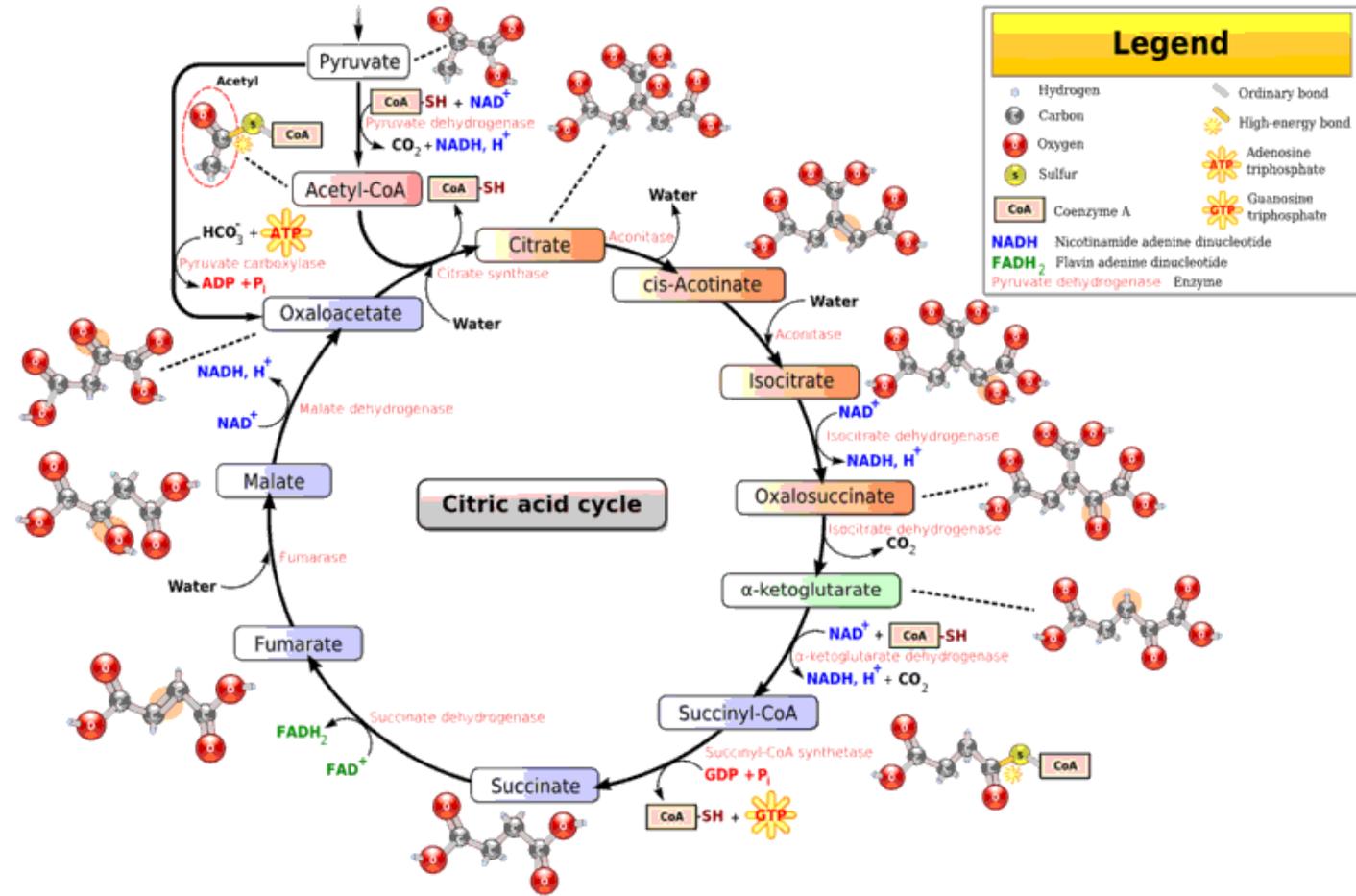


- Krebs observou nos trabalhos de Shiffield em 1937 que a formação de citrato (C6) ocorria rapidamente após a adição de oxaloacetato (C4) em diversos tecidos. Concluiu então que a formação desse composto de 6 carbonos poderia se originar da ligação de um produto de 4 carbonos (oxaloacetato) mais dois carbonos vindos provavelmente da degradação da glicose.

- Juntando as seguintes informações:

1- ácidos di e tri carboxílicos aceleravam a formação de  $\text{CO}_2$  em diversos tecidos mas não eram consumidos na reação.

2- algum composto de 2 carbonos vindo provavelmente da glicólise se combinava com oxaloacetato e formava um composto de 6 carbonos (citrato) que iniciava uma via de interconversão, Krebs conclui e postula um modelo que ele chamou de “Ciclo do Ácido Cítrico” ou dos “Ácidos Tricarboxílicos”.





**Hans Adolf Krebs**

🏆 1/2 of the prize

United Kingdom



The Nobel Prize in Physiology or  
Medicine 1953

## Krebs então postula que:

“O piruvato, ou um derivado vindo da glicólise (acetato), se condensa com o oxaloacetato e forma citrato. Por uma sequência de reações que envolvem cis-aconitato, isocitrato,  $\alpha$ -cetoglutarato, succinato, fumarato, malato e oxaloacetato como intermediários, um ácido acético é oxidado e o oxaloacetato necessário para a reação inicial de condensação é regenerado. Isso explica a ação catalítica dos ácidos di e tricarboxílicos (de 4,5 e 6 carbonos), bem como a capacidade que esses ácidos possuem de se oxidar nos tecidos que oxidam carboidratos.”

## Carbohydrate

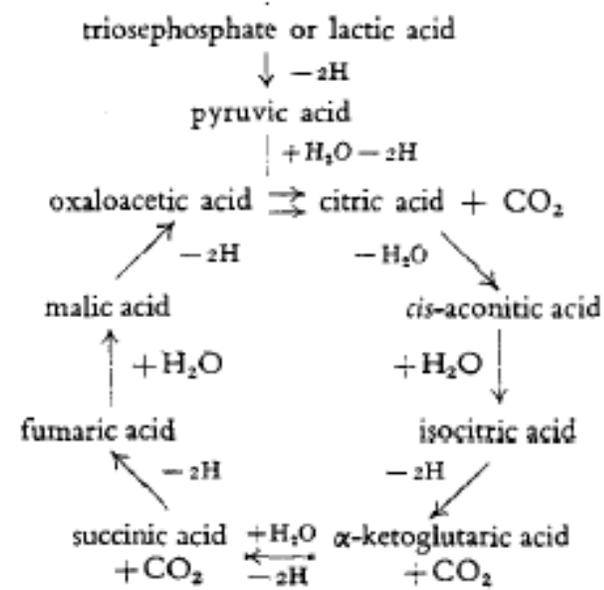
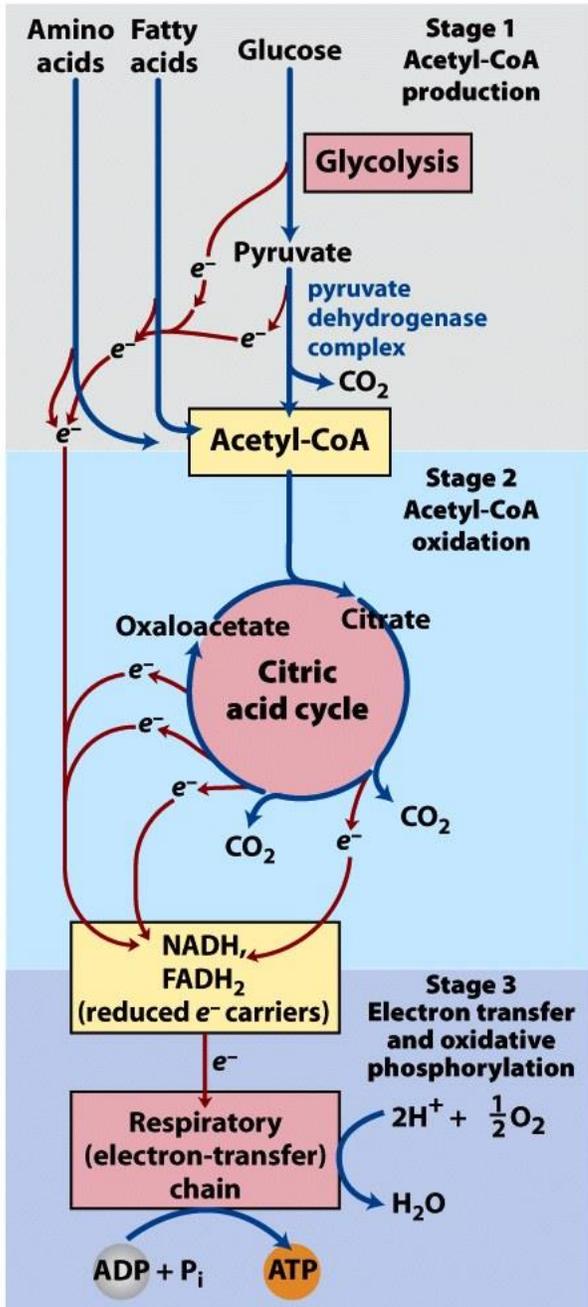


Fig. 2. The original citric acid cycle. (Krebs and Johnson, 1937; Krebs, 1943.)

## VIA CIRCULAR



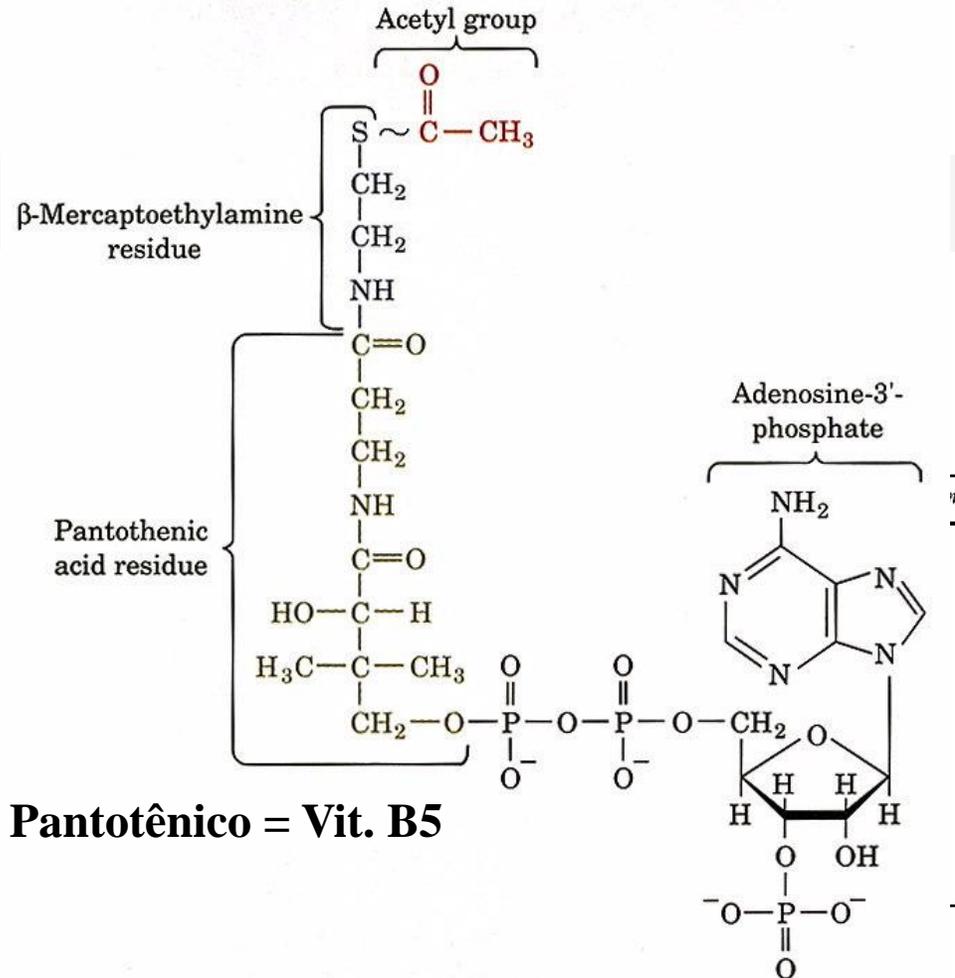
## Ciclo do ácido cítrico ou ciclo de Krebs

- ✓ Representa o estágio final da oxidação de fontes de energia metabólica (carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos)
- ✓ Tem papel central no metabolismo
- ✓ Destino do Piruvato, aminoácidos e ácidos graxos no metabolismo aeróbico
- ✓ Oxidação de Combustíveis à  $CO_2$  e  $H_2O$ 
  - Ocorre na mitocôndria
- ✓ Necessita de  $O_2$  molecular para ocorrer
- ✓ Porta de entrada do Piruvato  $\rightarrow$  Acetil-CoA



# Os experimentos de Fritz Lipmann

- Naquela época já se sabia que a Coenzima A estava envolvida em reações de transferência de carbono e que ela era derivado do ácido pantotênico, uma vitamina pertencente ao complexo B (vit. B5).



**Ac. Pantotênico = Vit. B5**

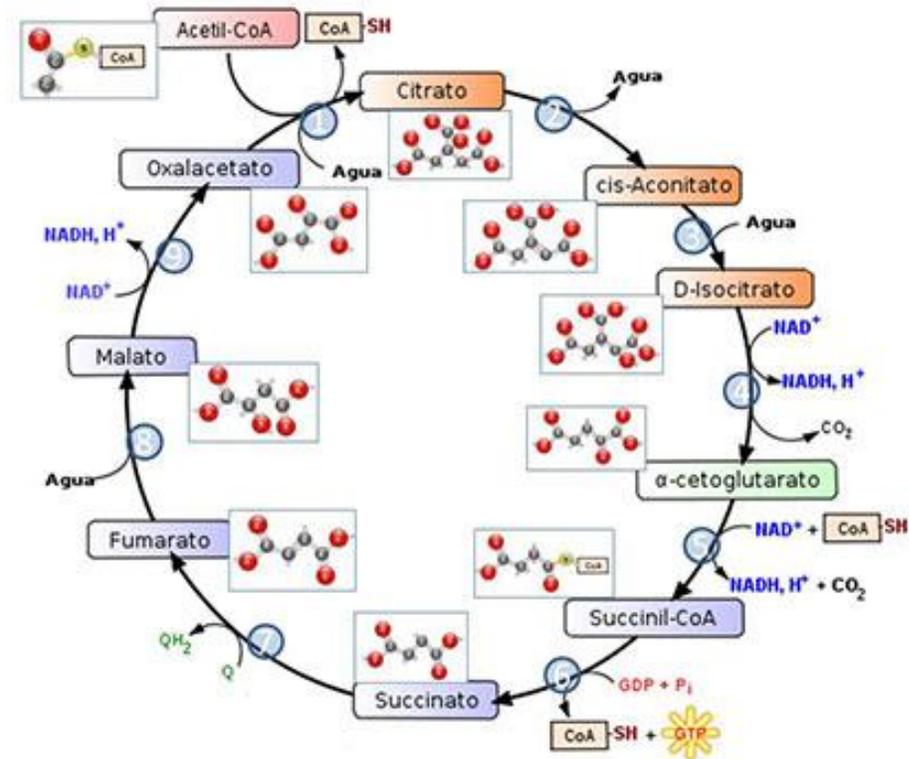
**Acetyl-coenzyme A (acetyl-CoA)**

## - A síntese de citrato aumenta na presença de CoA

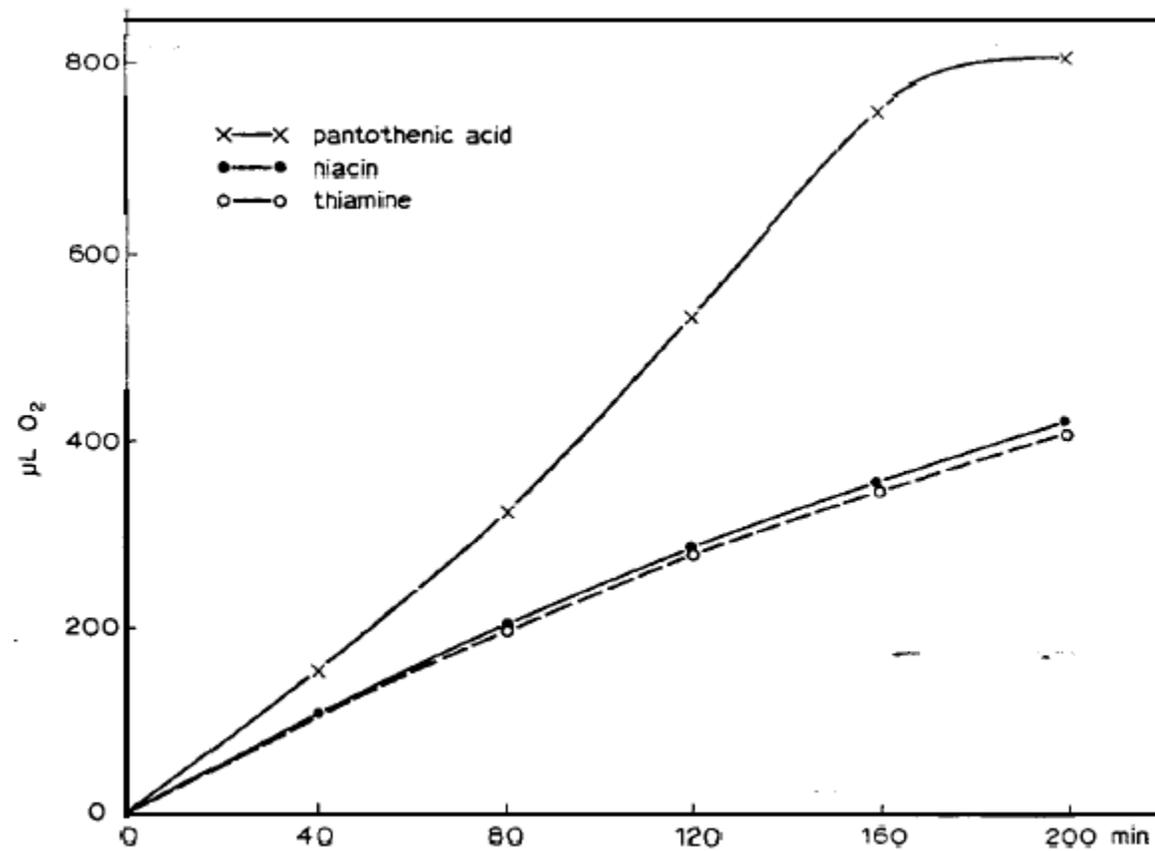
Table 9. Citric acid synthesis in dialyzed extract of *E. coli*.

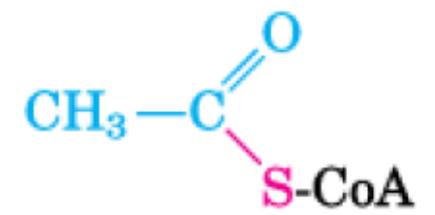
Additions	Citric acid synthesized per ml extract ( $\mu M$ )
None	0
Acetate, ATP	0.23
Acetate, ATP, coenzyme A	1.30
Acetyl phosphate	0.25
Acetyl phosphate, coenzyme A	4.0

(All tubes contained 1.0 ml of extract, 0.025 M oxalacetic acid, 0.0016 M  $NaHCO_3$ , 0.02 M  $MgCl_2$ , and 0.01 M cysteine in a final volume of 2.5 ml. The concentrations of the additions were as follows: sodium acetate 0.05 M, sodium ATP 0.02 M, lithium acetyl phosphate 0.004 M, and coenzyme A 17 units.)



- Lipmann demonstra que o consumo de  $O_2$  é aumentado na presença de CoA quando se fornece glicose-fosfato para leveduras

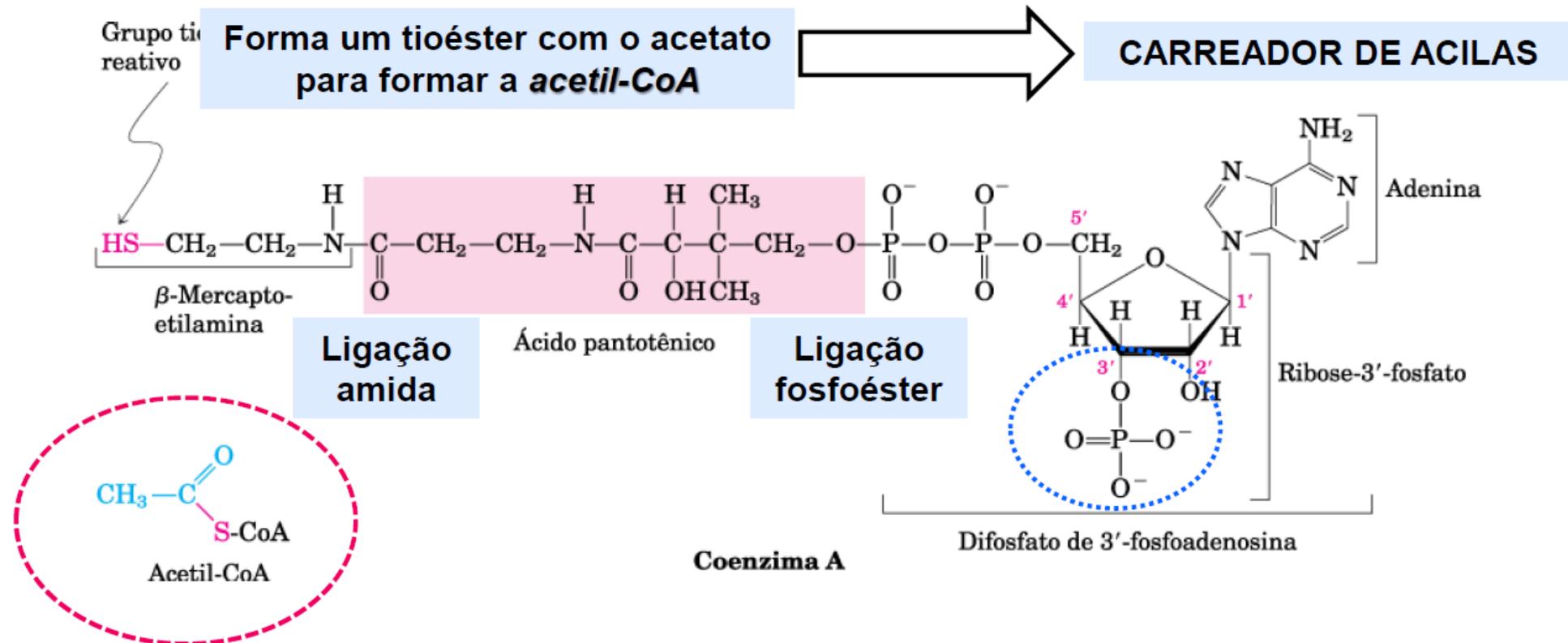




Acetil-CoA

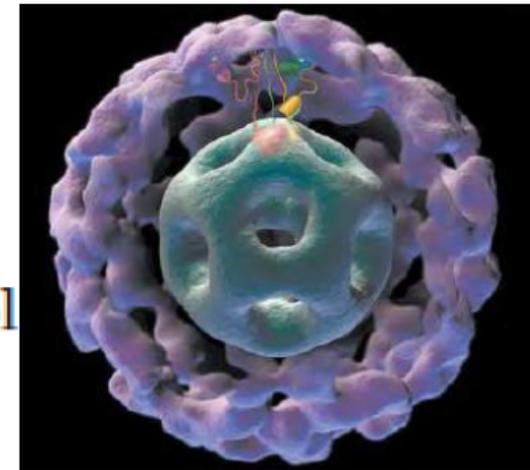
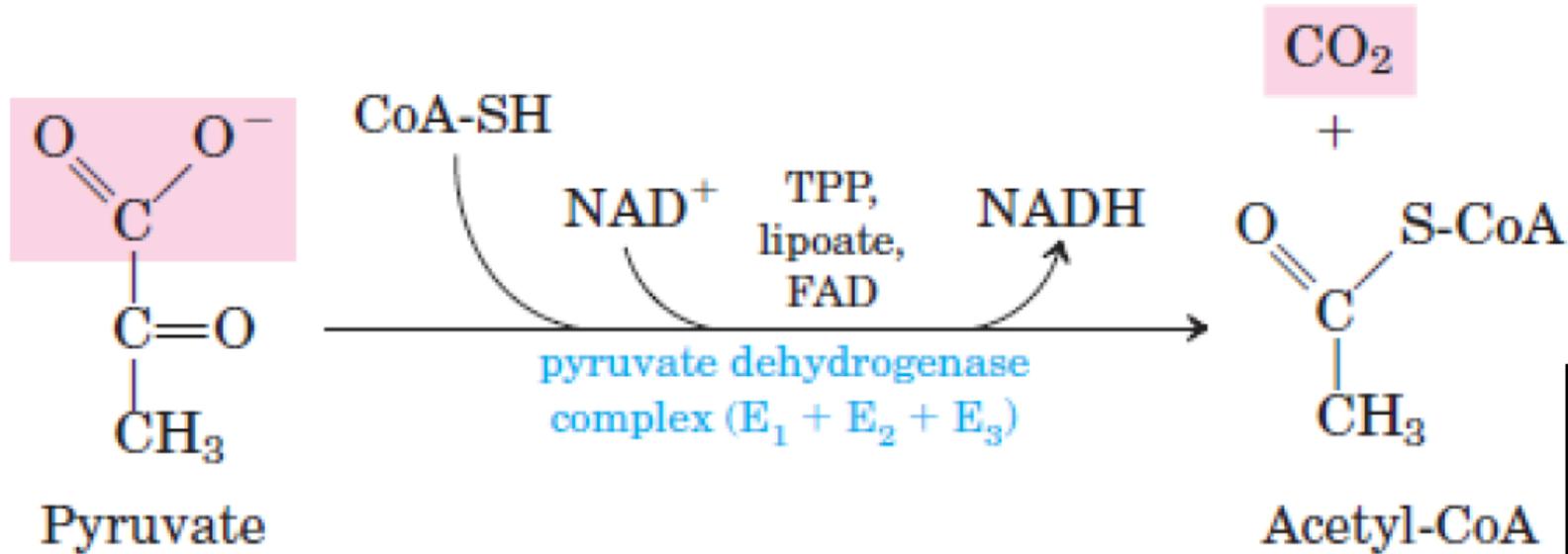
**Acetil-CoA:** entrada da maioria dos combustíveis do ciclo

**Esqueletos de C dos açúcares e ácidos graxos**  $\xrightarrow{\text{convertidos}}$  **ao grupo acetil da acetil-CoA**



# Síntese de Acetil-Coa

## -Complexo enzimático da Piruvato Desidrogenase



$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

### - Complexo multienzimático

→ Piruvato desidrogenase (E1)

→ Diidrolipoil-transacetilase (E2)

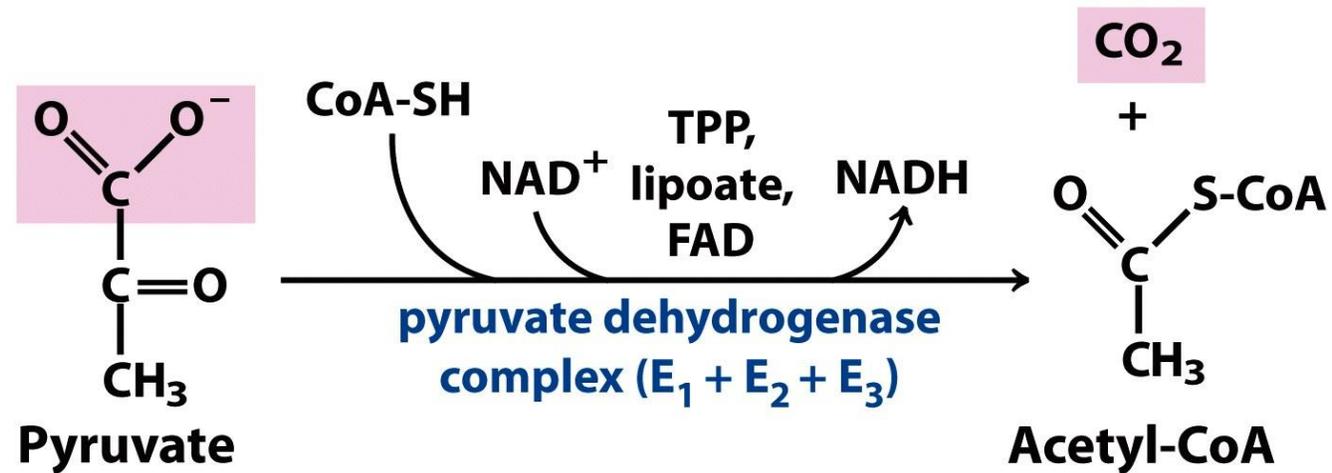
→ Dihidrolipoil-desidrogenase (E3)

- aumenta a velocidade de reações → evita a difusão do substrato

- minimiza reações secundárias

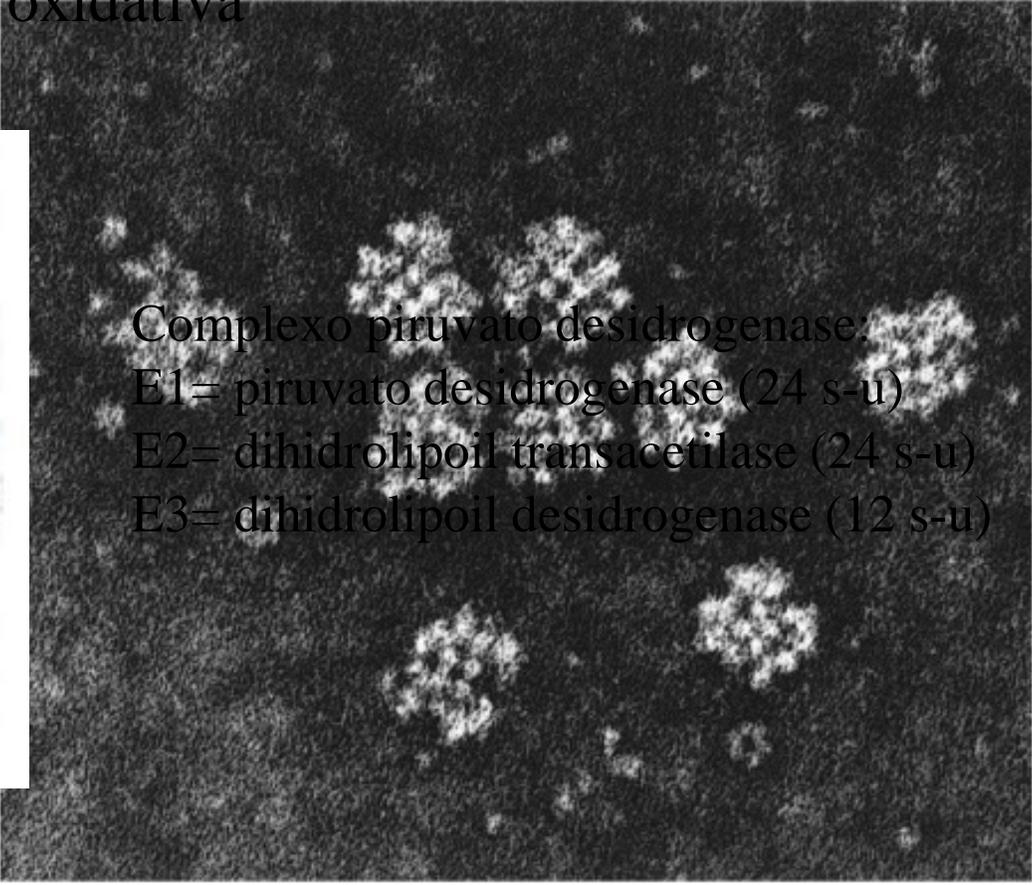
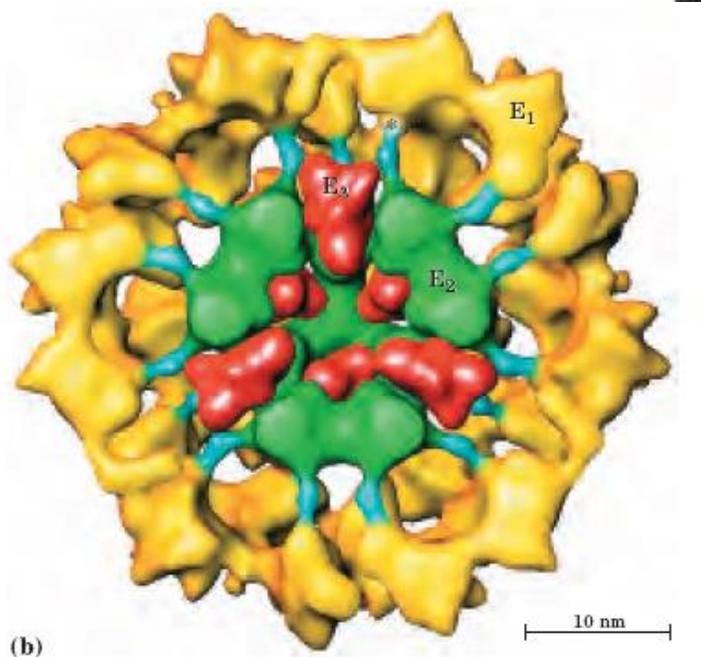
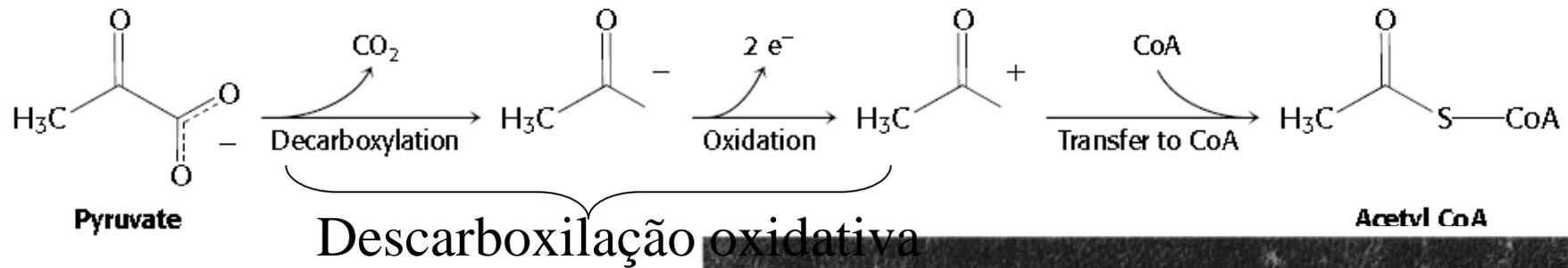
- controle coordenado

# O complexo Piruvato Desidrogenase



$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

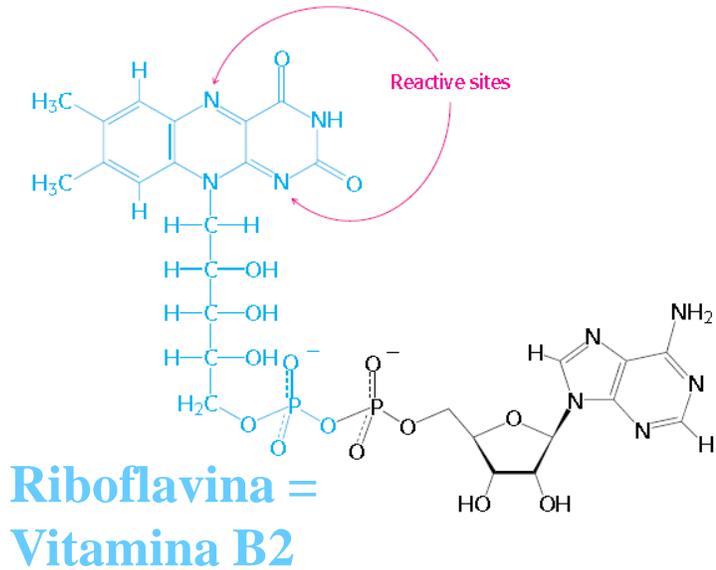
Três tipos de enzimas em cópias múltiplas: E1, E2, E3  
Ex: piruvato desidrogenase de *E. coli* contém 60 s-u proteicas



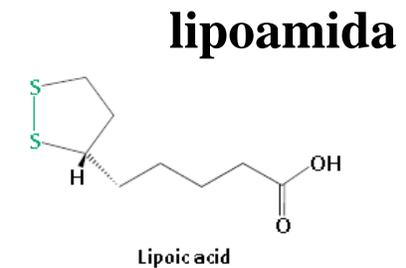
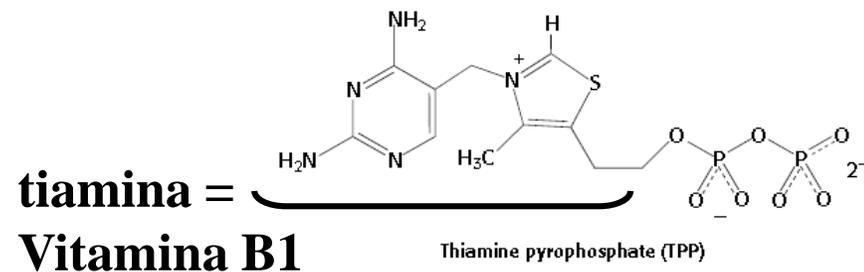
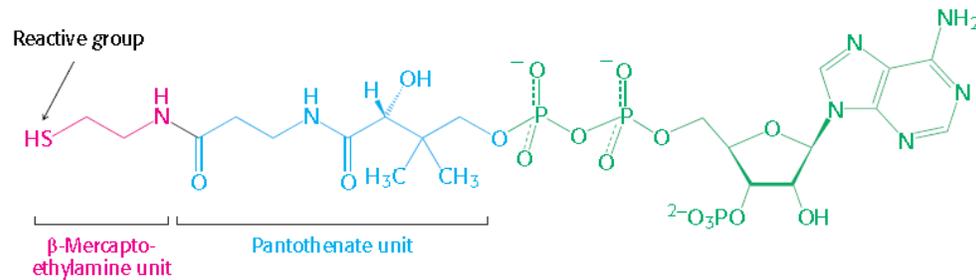
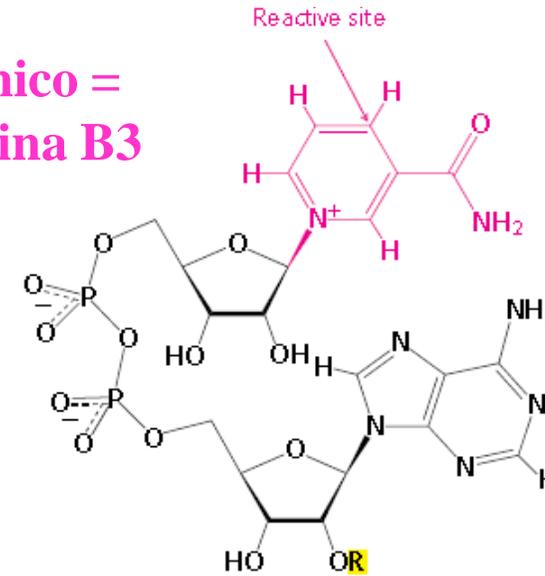
Complexo piruvato desidrogenase:  
 E1= piruvato desidrogenase (24 s-u)  
 E2= dihidrolipoil transacetilase (24 s-u)  
 E3= dihidrolipoil desidrogenase (12 s-u)

0.05 μm

# 4 vitaminas são necessárias para formação de Acetil-CoA



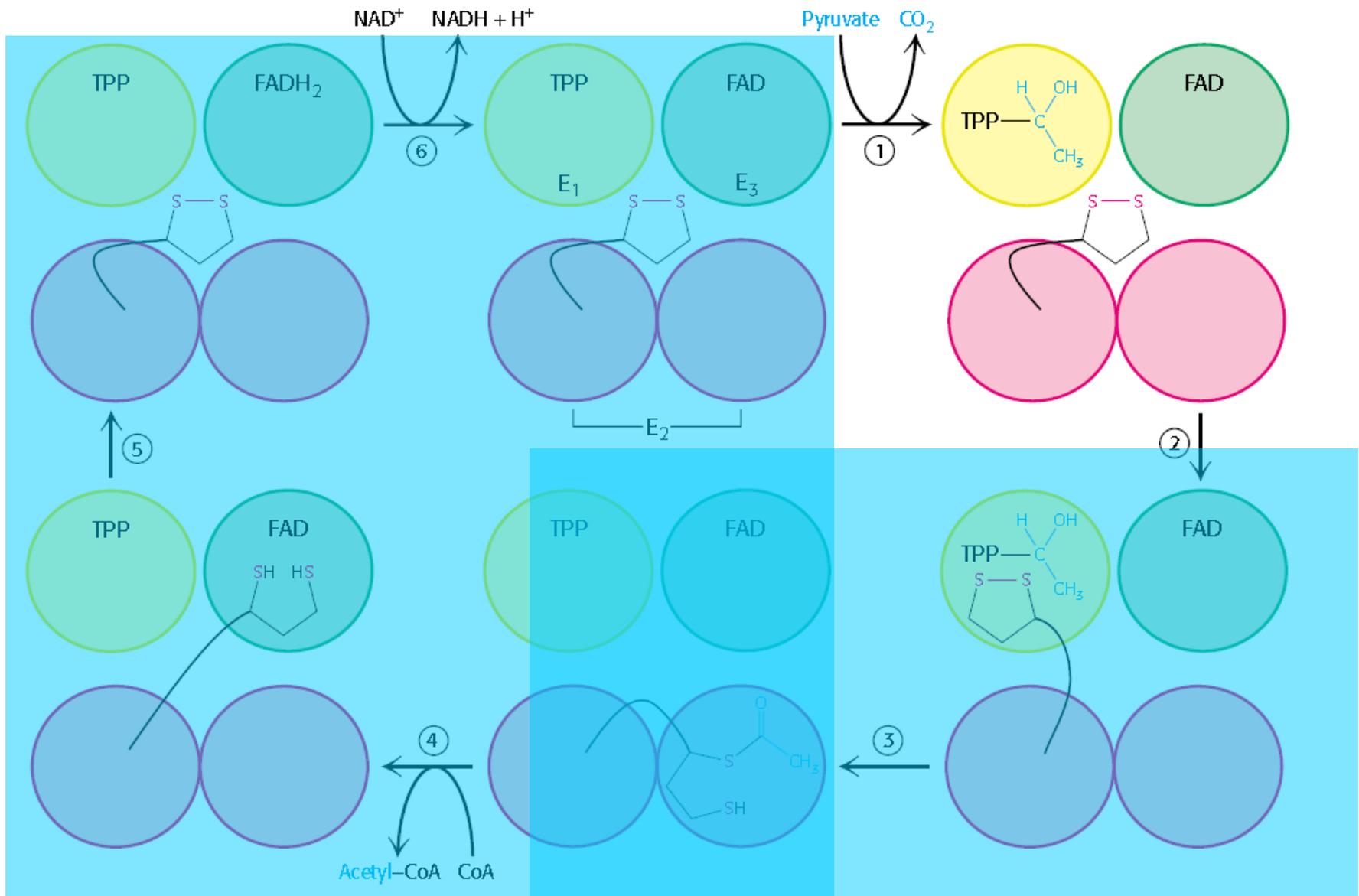
**Ácido  
nicotínico =  
Vitamina B3**

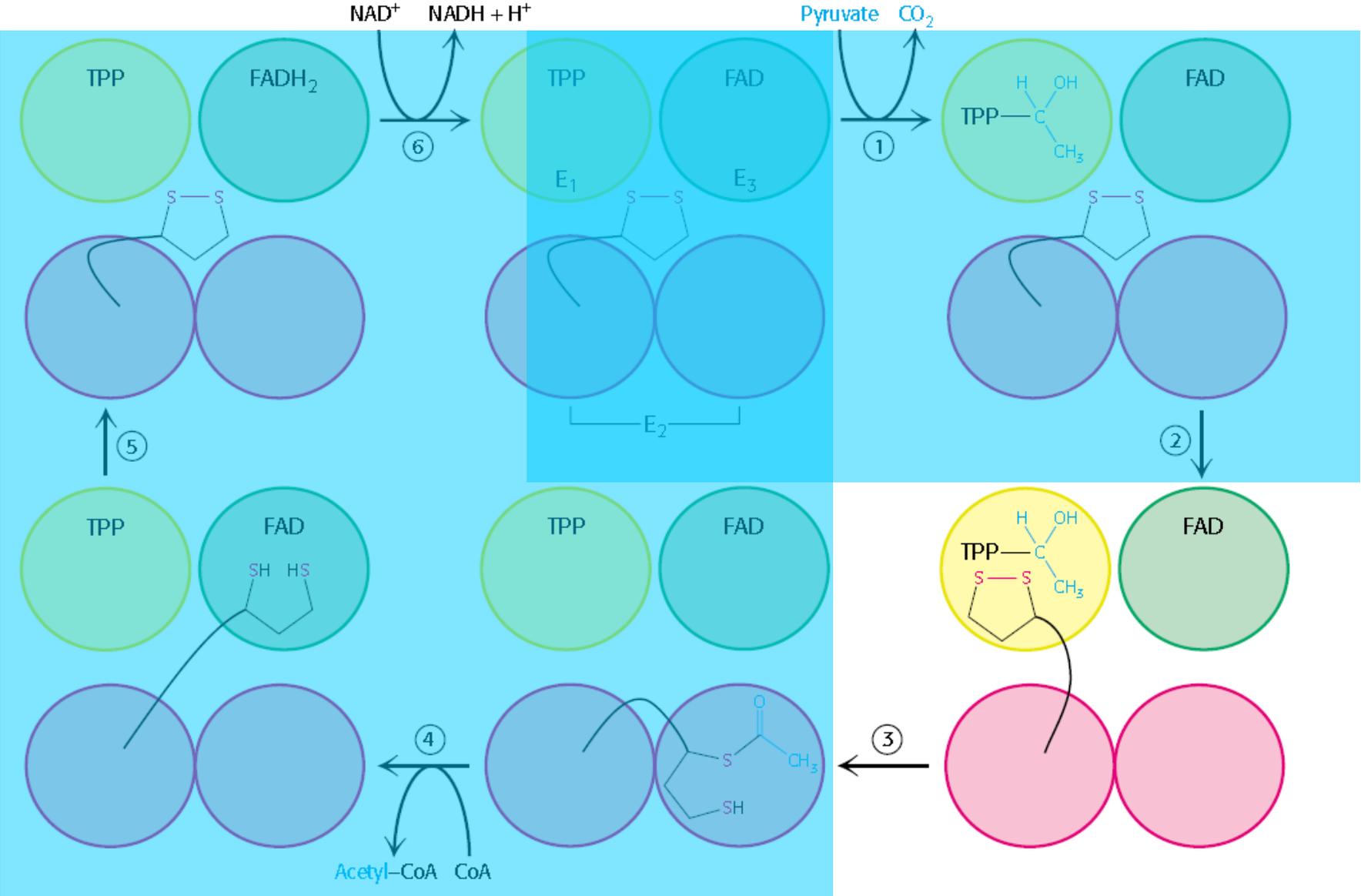


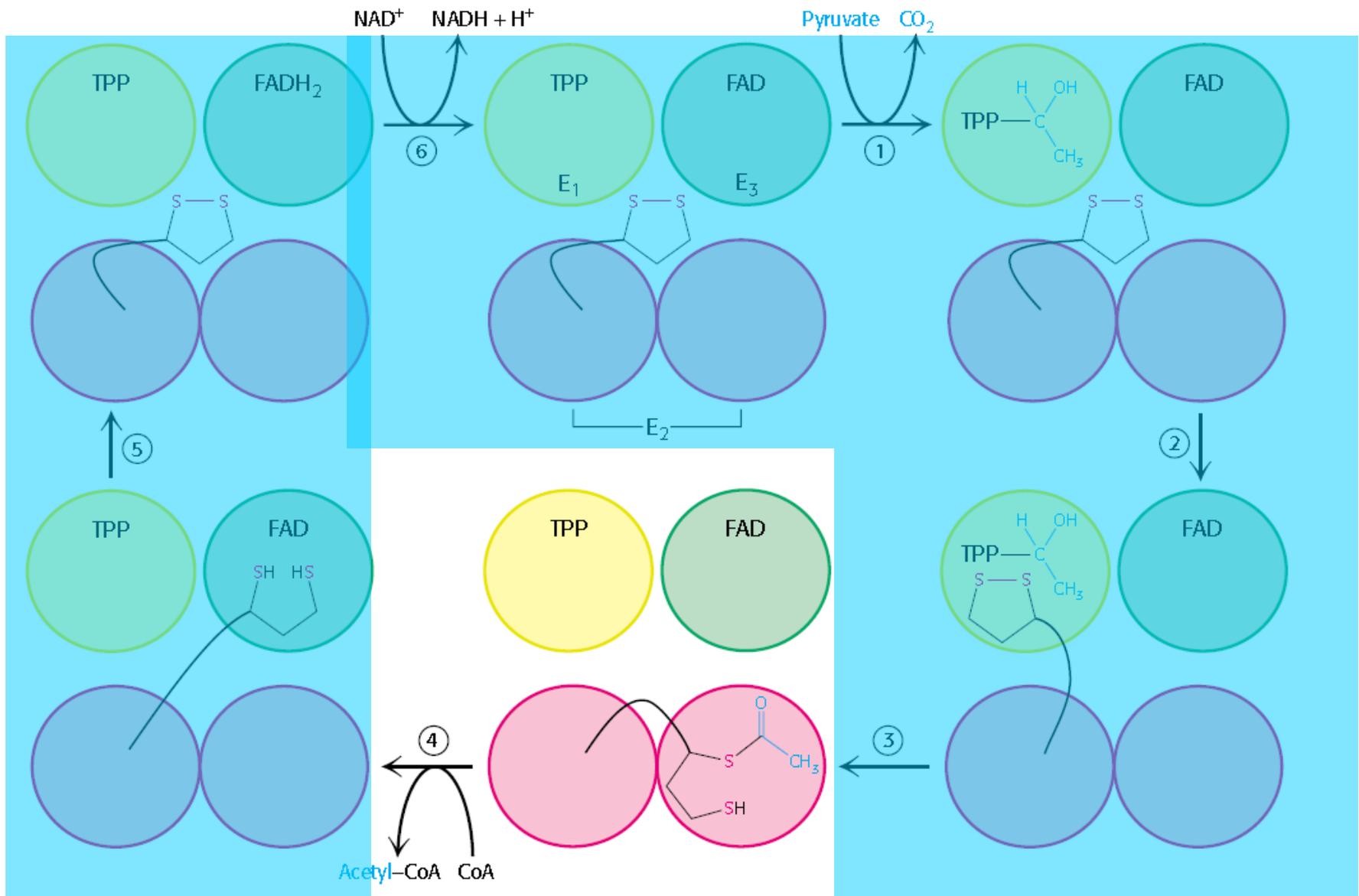
**TABLE 6–2****Some Coenzymes That Serve as Transient Carriers of Specific Atoms or Functional Groups**

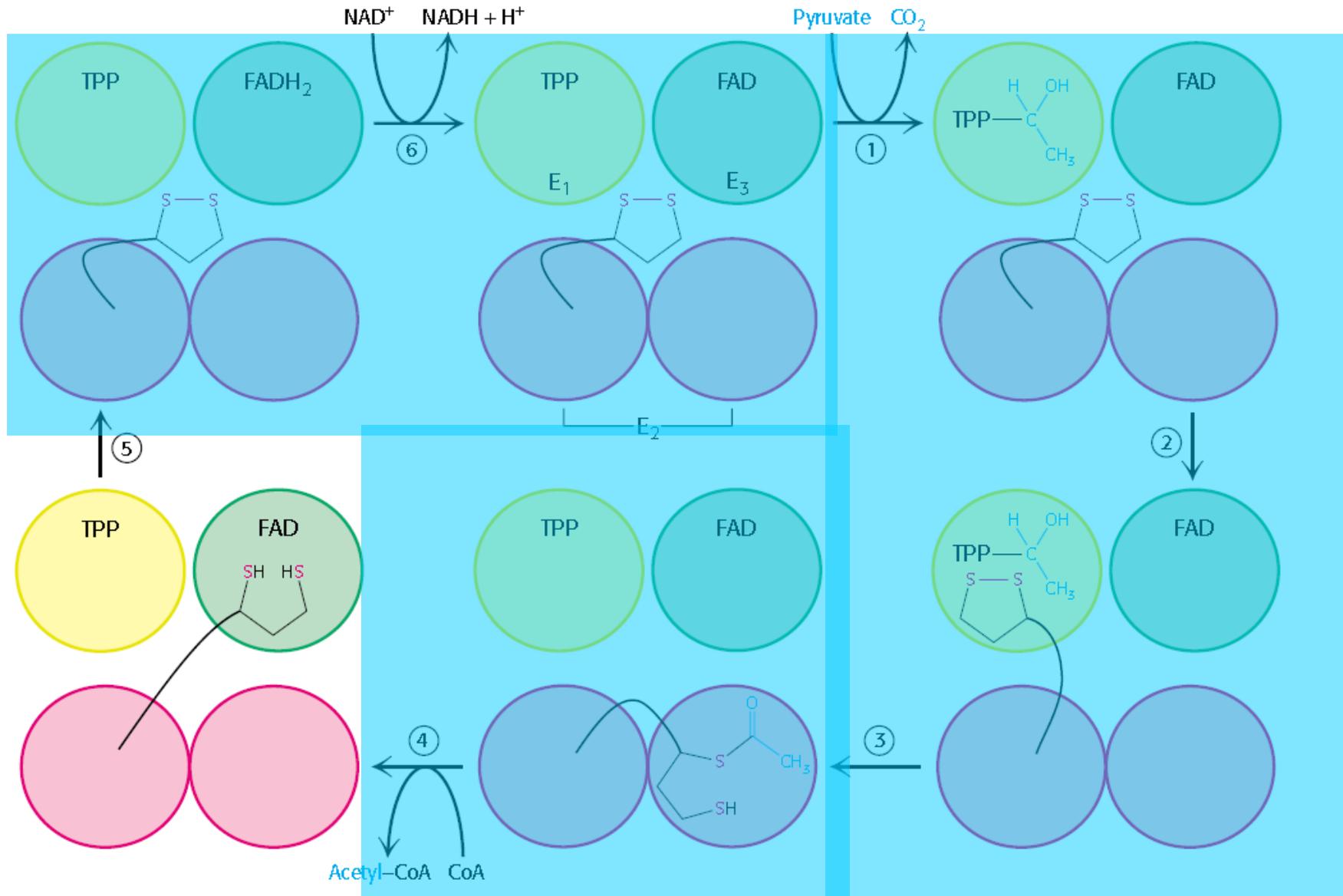
Coenzyme	Examples of chemical groups transferred	Dietary precursor in mammals
<b>Biocytin</b>	<b>CO<sub>2</sub></b>	<b>Biotin</b>
<b>Coenzyme A</b>	<b>Acyl groups</b>	<b>Pantothenic acid and other compounds</b>
<b>5'-Deoxyadenosylcobalamin (coenzyme B<sub>12</sub>)</b>	<b>H atoms and alkyl groups</b>	<b>Vitamin B<sub>12</sub></b>
<b>Flavin adenine dinucleotide</b>	<b>Electrons</b>	<b>Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>)</b>
<b>Lipoate</b>	<b>Electrons and acyl groups</b>	<b>Not required in diet</b>
<b>Nicotinamide adenine dinucleotide</b>	<b>Hydride ion (:H<sup>-</sup>)</b>	<b>Nicotinic acid (niacin)</b>
<b>Pyridoxal phosphate</b>	<b>Amino groups</b>	<b>Pyridoxine (vitamin B<sub>6</sub>)</b>
<b>Tetrahydrofolate</b>	<b>One-carbon groups</b>	<b>Folate</b>
<b>Thiamine pyrophosphate</b>	<b>Aldehydes</b>	<b>Thiamine (vitamin B<sub>1</sub>)</b>

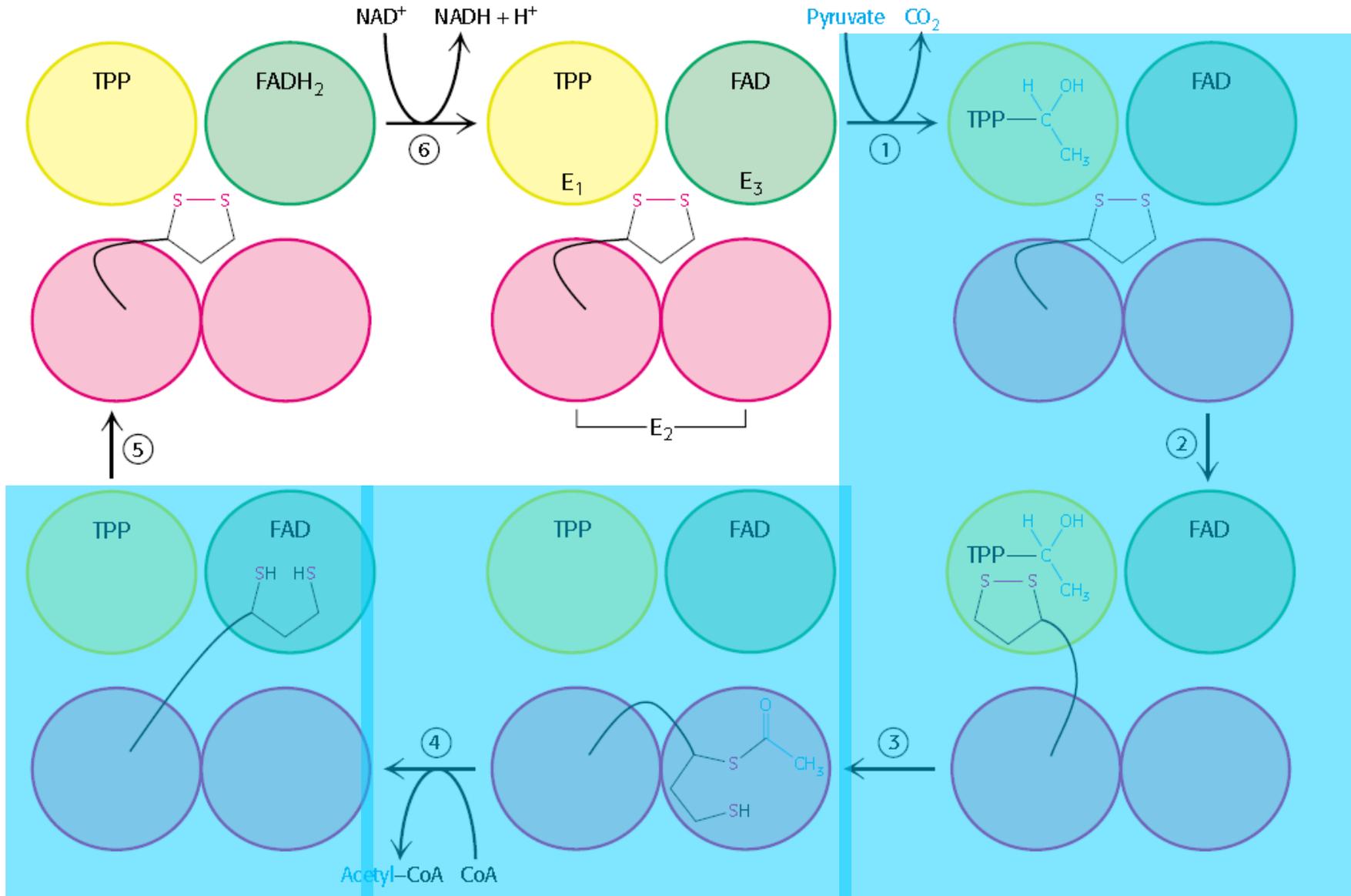
Vitamin	Coenzyme	Typical reaction type	Consequences of deficiency
Thiamine (B <sub>1</sub> )	Thiamine pyrophosphate	Aldehyde transfer	Beriberi (weight loss, heart problems, neurological dysfunction)
Riboflavin (B <sub>2</sub> )	Flavin adenine dinucleotide (FAD)	Oxidation-reduction	Cheliosis and angular stomatitis (lesions of the mouth), dermatitis
Pyridoxine (B <sub>6</sub> )	Pyridoxal phosphate	Group transfer to or from amino acids	Depression, confusion, convulsions
Nicotinic acid (niacin)	Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD <sup>+</sup> )	Oxidation-reduction	Pellagra (dermatitis, depression, diarrhea)
Pantothenic acid	Coenzyme A	Acyl-group transfer	Hypertension

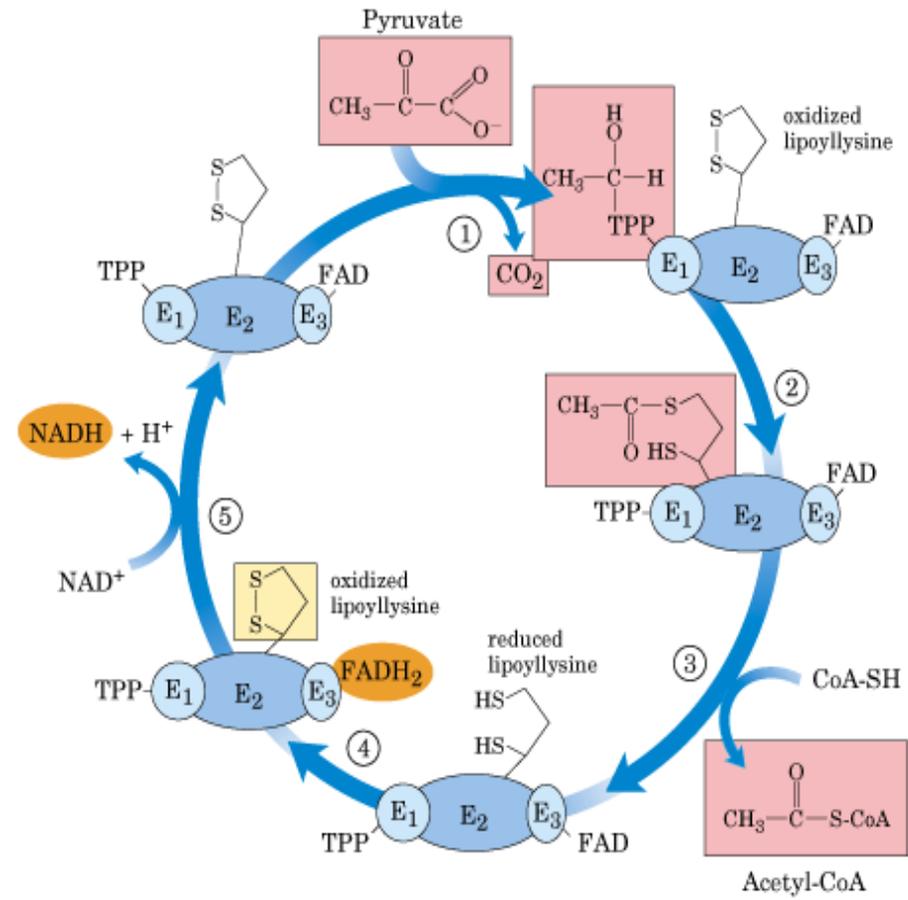






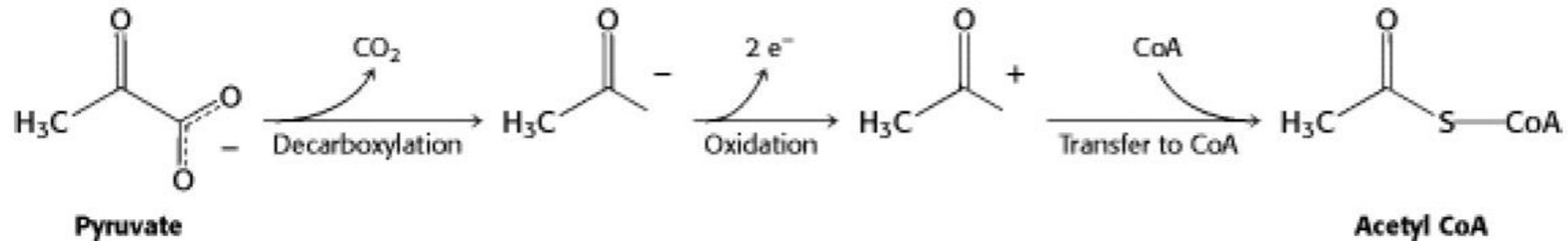




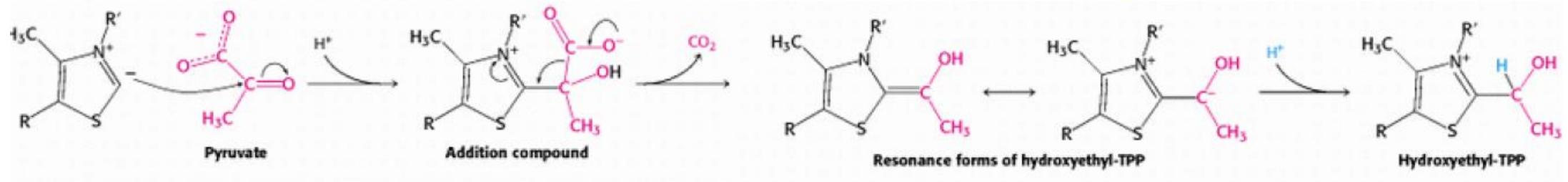


## -Complexo enzimático da Piruvato Desidrogenase

- Forma Acetil-CoA pela descarboxilação oxidativa do Piruvato → reação irreversível
- Braço da lipoamida canaliza a reação entre os sítios catalíticos do complexo catalítico

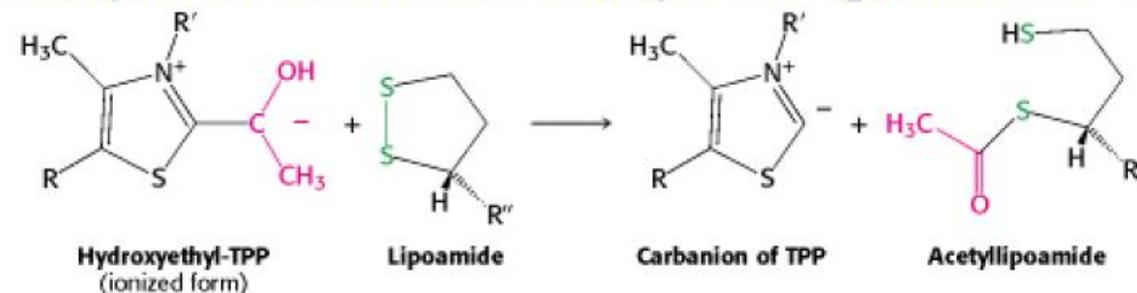


### 1º REAÇÃO → descarboxilação do Piruvato → dependente de TPP



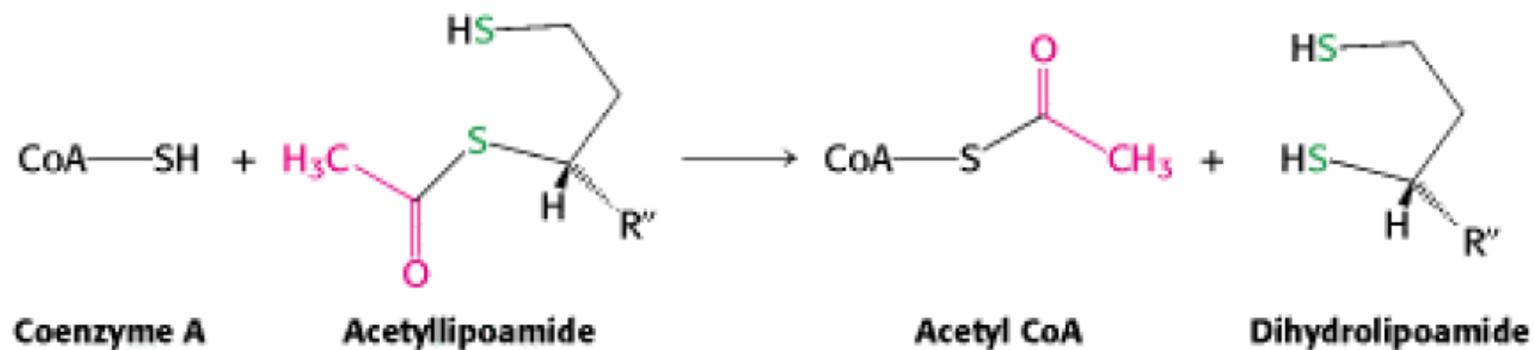
### 2º REAÇÃO → grupo hidroxietil transferido do TPP para Lipoamida → Transacetilase

- envolve a oxidação da carboxila e redução da lipoamida S-S → H-S + S-Acetil

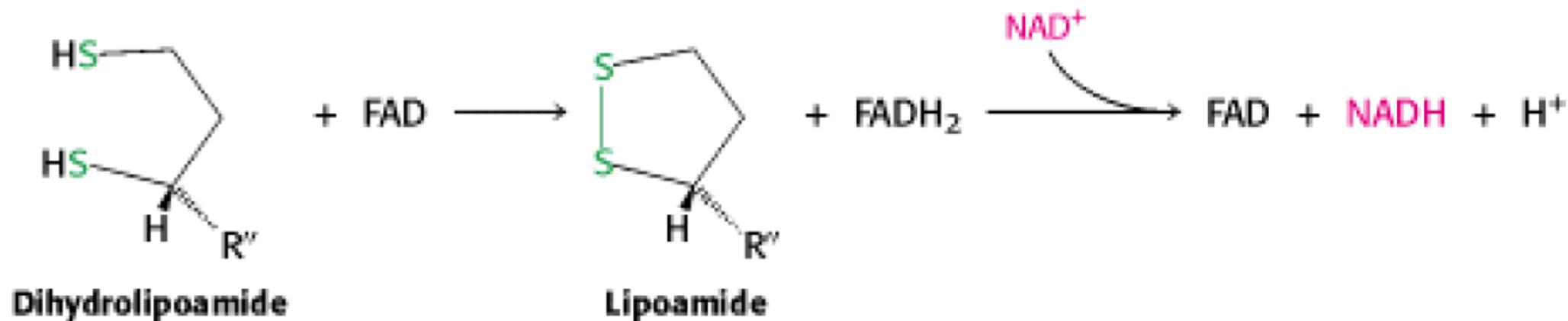


## -Complexo enzimático da Piruvato Desidrogenase

**3º REAÇÃO → transesterificação dependente de CoA**  
**- liberação de Acetil-CoA**

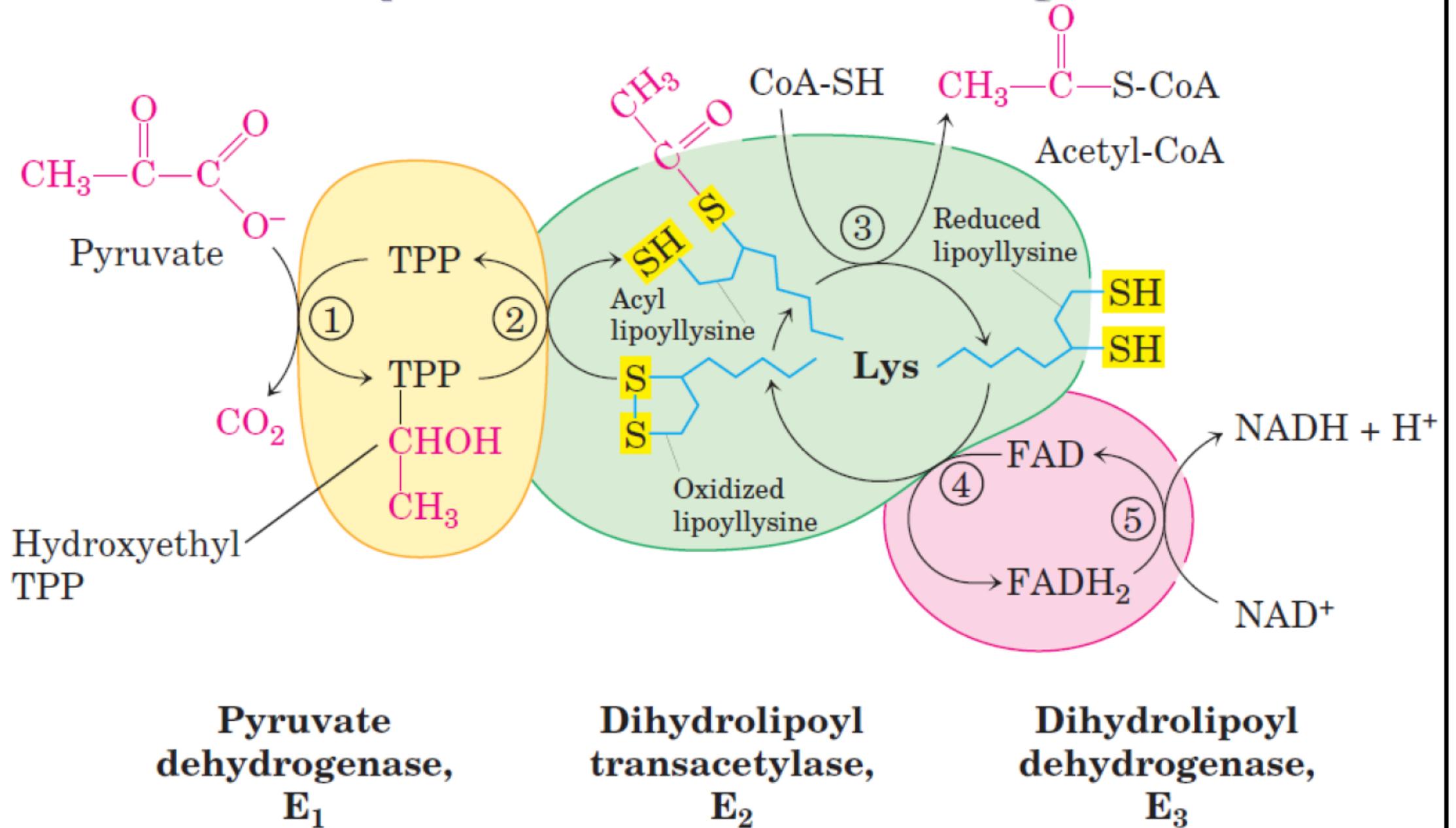


**4º REAÇÃO → regeneração da Lipoamida oxidada → troca dissulfídica → duas Cys**  
**- envolve FAD fortemente ligado a E3**



**5º REAÇÃO → oxidação do dissulfeto da E3**  
**- envolve FADH como intermediário e NADH como acceptor final da reação**

## -Complexo enzimático da Piruvato Desidrogenase



## Regulação do complexo PDC

- Inibida quando [ATP/ADP], [NADH/NAD<sup>+</sup>] e [acetilCoA/CoA] ↑
- Inibida por ácido graxos de cadeia longa (mod. alostérica)
- Por modificação covalente (mamíferos):
  - piruvato desidrogenase cinase fosforila E1  
inativa o PDC (ATP é um ativador alost. desta cinase)
  - piruvato desidrogenase fosfatase : reativa o PDC

## **Ciclo de Krebs ou Ciclo do Ácido Tricarboxílico**

→ principal sítio de óxido-redução de moléculas

→ sítio de oxidação final de carboidratos, aminoácidos e ácidos graxos

→ Local: mitocôndria

- o equivalente a 1 grupo Acetil é completamente oxidado a 2 CO<sub>2</sub>

→ entra Acetil CoA (e outros metabólitos) e sai 1 GTP e 8 e' (3 NADH e 1 FADH<sub>2</sub>)

1° NADH → isocitrato desidrogenase → sítio de evolução de CO<sub>2</sub>

2° NADH → α-cetoglutarato desidrogenase → sítio de evolução de CO<sub>2</sub>

1° FADH<sub>2</sub> → succinato desidrogenase

3° NADH → Malato desidrogenase

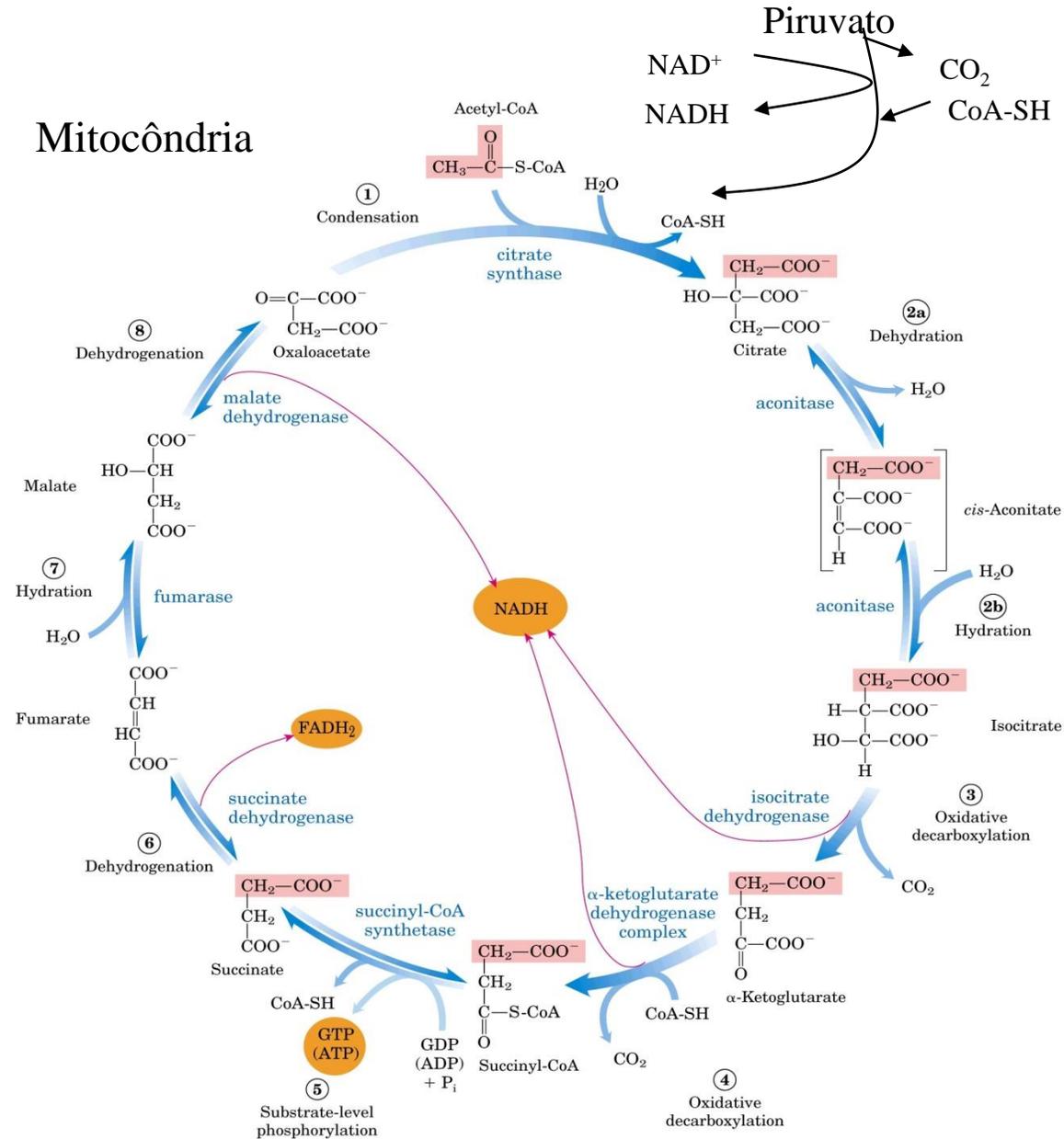
→ o oxaloacetato é regenerado no final do ciclo → sistema oxidante de grupos acetil

- 4 pares de elétrons são transportados pela cadeia de transporte de elétrons para a

oxidação de O<sub>2</sub>

# As Reações do Ciclo de Krebs

Mitocôndria

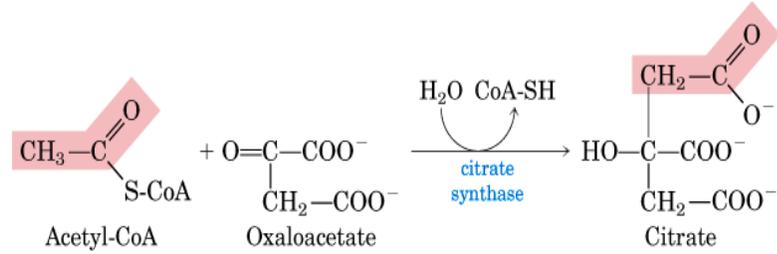


Grande extração de energia a partir de 1 Acetil-CoA

→ 8 reações enzimáticas

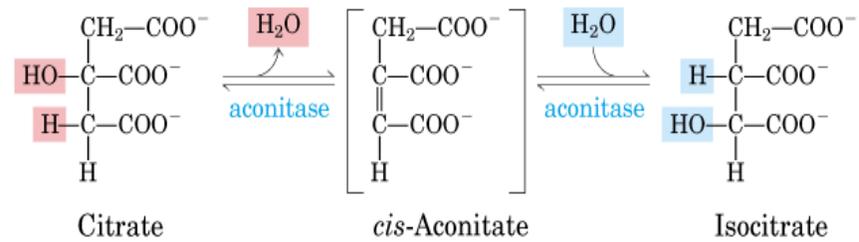
- 1: CitratoSintase
- 2: Aconitase
- 3: Isocitratodesidrogenase
- 4: α-cetoglutarato desidrogenase
- 5: Succinil-CoASintetase
- 6: Succinatodesidrogenase
- 7: Fumarase
- 8: Malatodesidrogenase

1º Reação:



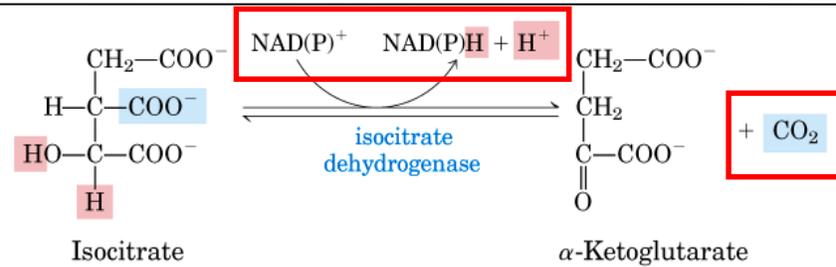
$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$

2º Reação:



$$\Delta G'^{\circ} = 13.3 \text{ kJ/mol}$$

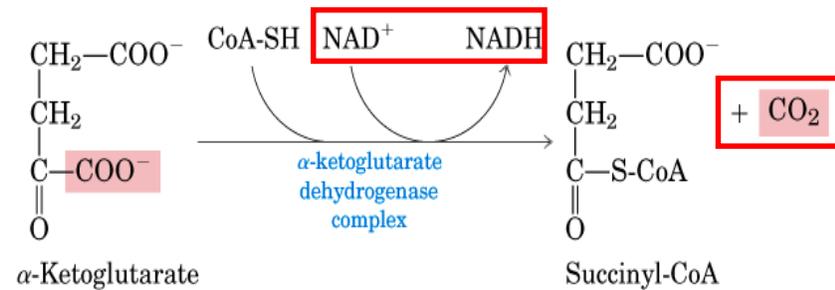
3º Reação:



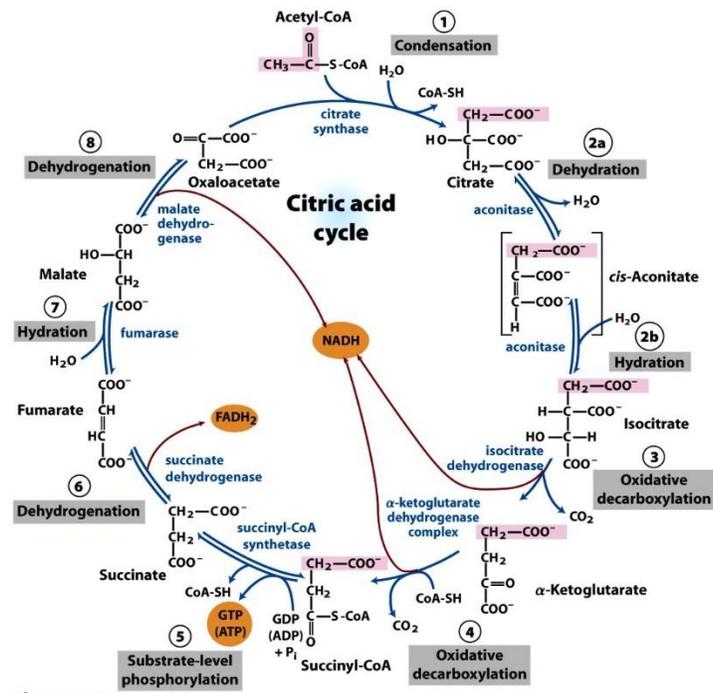
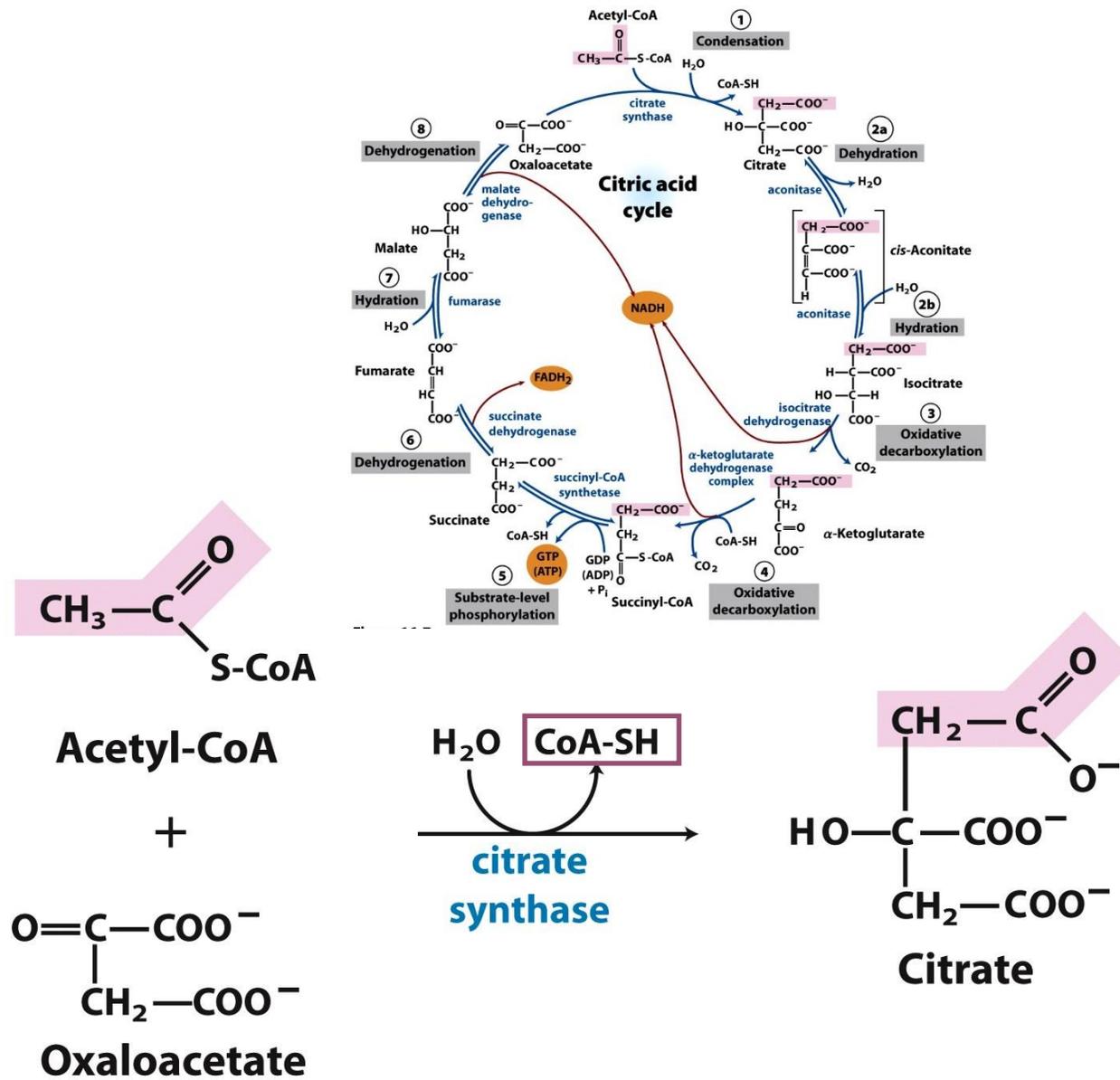
$$\Delta G'^{\circ} = -20.9 \text{ kJ/mol}$$

Ocorre a primeira descarboxilação oxidativa com liberação com conservação de energia na forma de NADH

4º Reação:



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

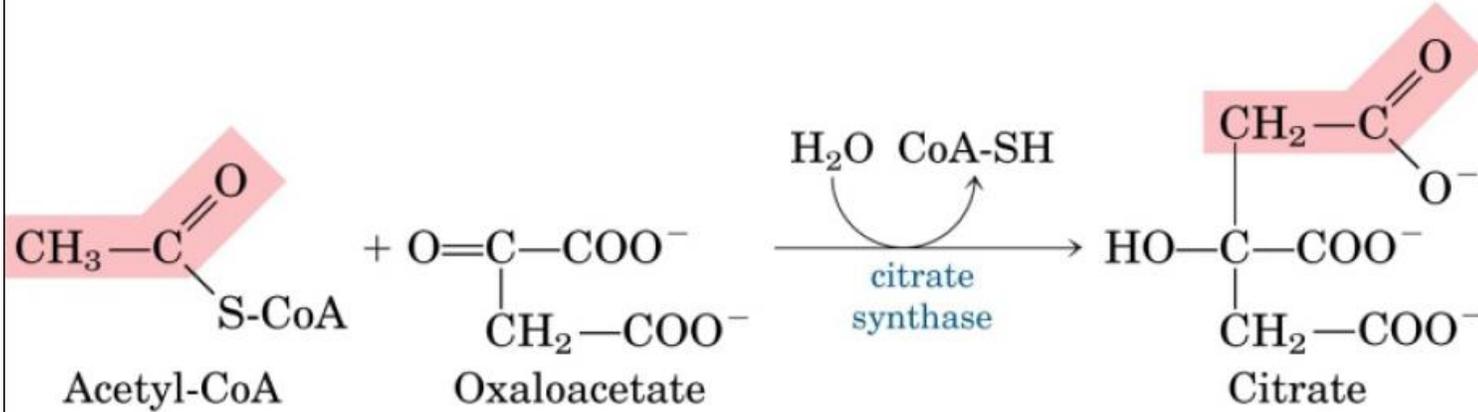


Sintase: reação de condensação sem nucleosídeo trifosfato (ATP, GTP...) ou outra origem de energia

# 1) CITRATO SINTASE

## Alimenta a fornalha

Catalisa a condensação de oxaloacetato com <sup>(a)</sup> Acetil-CoA



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

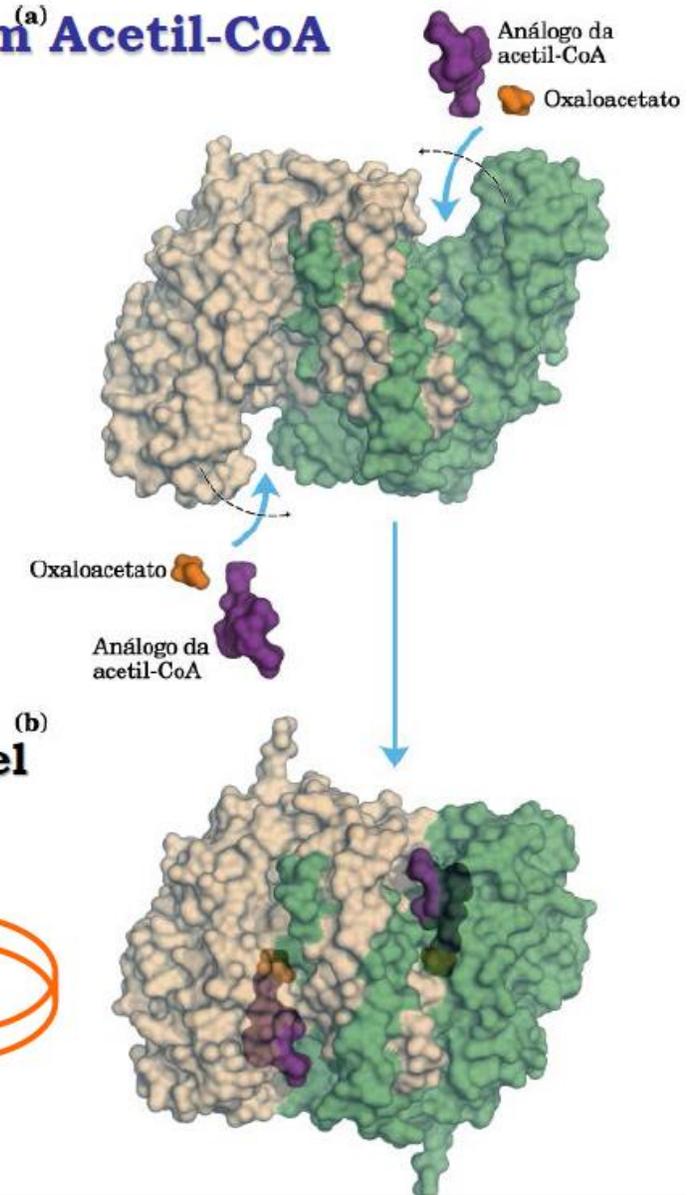
**Citrato sintase → Homodímero**

• 1º substrato → **Oxaloacetato**

→ induz mudanças conformacionais no domínio flexível criando um sítio de ligação para o 2º substrato → **acetil-CoA**

• Ocorre formação do intermediário: **citroil-CoA** → alteração conformacional

• Leva a hidrólise do tioéster, liberando CoA



# 1) CITRATO SINTASE

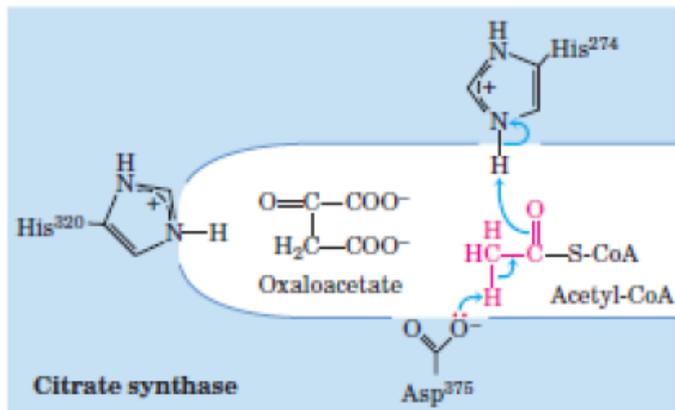
## Alimenta a fornalha

→ **modificação conformacional fecha o Acetil CoA sobre o oxaloacetato**

- **Mecanismo ácido-base forma um intermediário enol**

- **Enol ataca por SN<sub>2</sub> o oxaloacetato → forma o citroil-CoA**

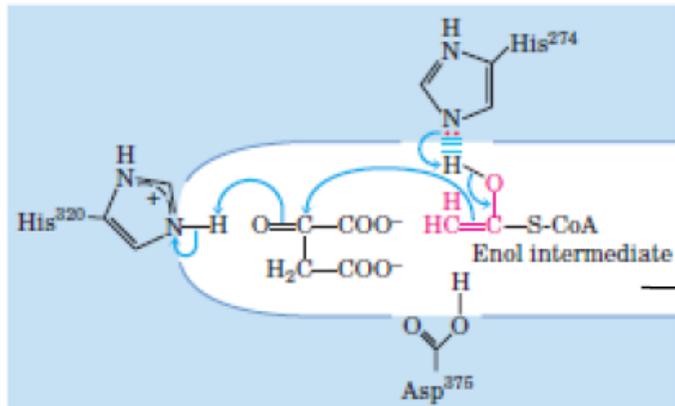
- **Hidrólise libera a CoA mais Citrato → exergônica**



The thioester linkage in acetyl-CoA activates the methyl hydrogens, and Asp<sup>375</sup> abstracts a proton from the methyl group, forming an enolate intermediate.

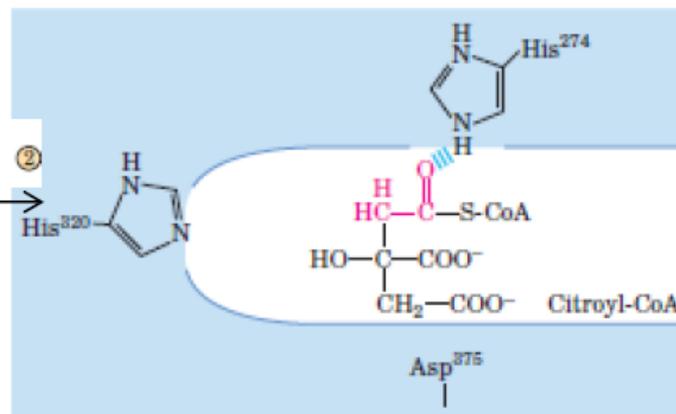
①

The intermediate is stabilized by hydrogen bonding to and/or protonation by His<sup>274</sup> (full protonation is shown).

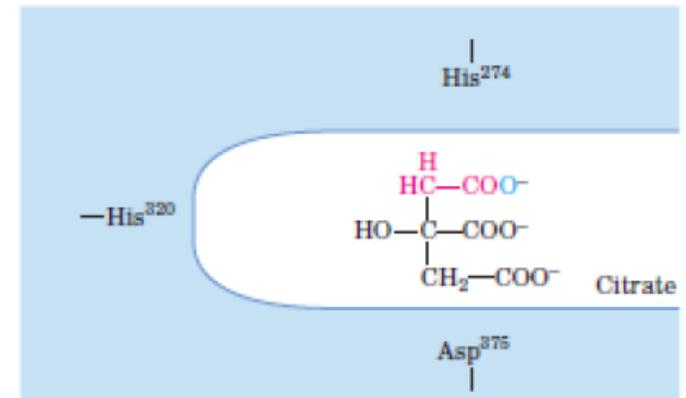
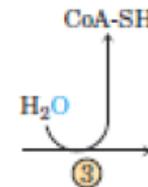


The enol(ate) rearranges to attack the carbonyl carbon of oxaloacetate, with His<sup>274</sup> positioned to abstract the proton it had previously donated. His<sup>320</sup> acts as a general acid.

The resulting condensation generates citroil-CoA.

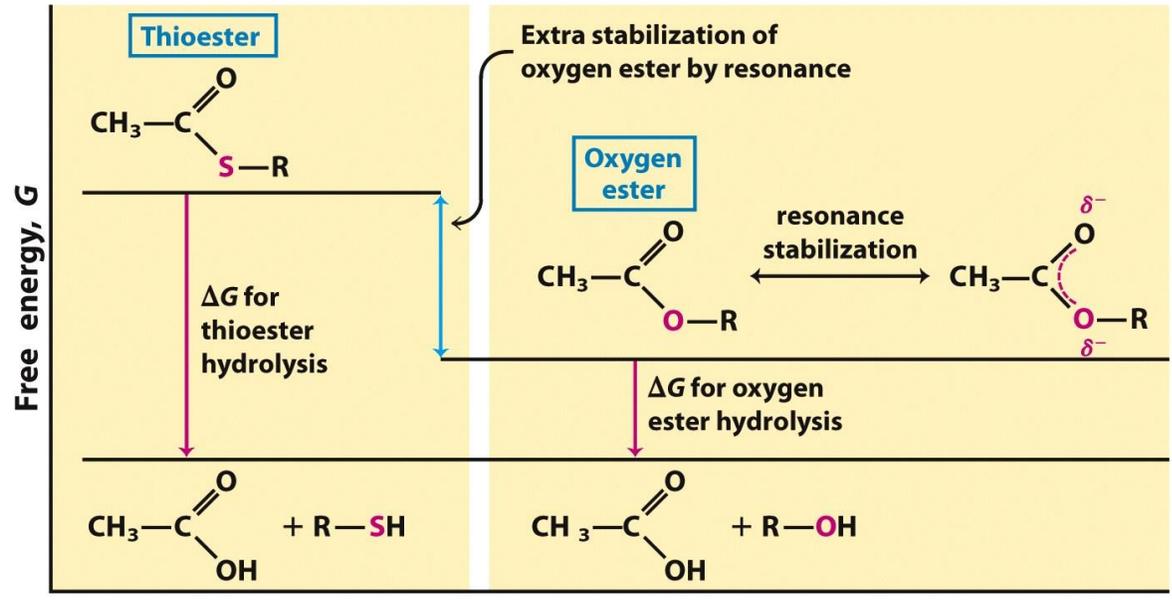
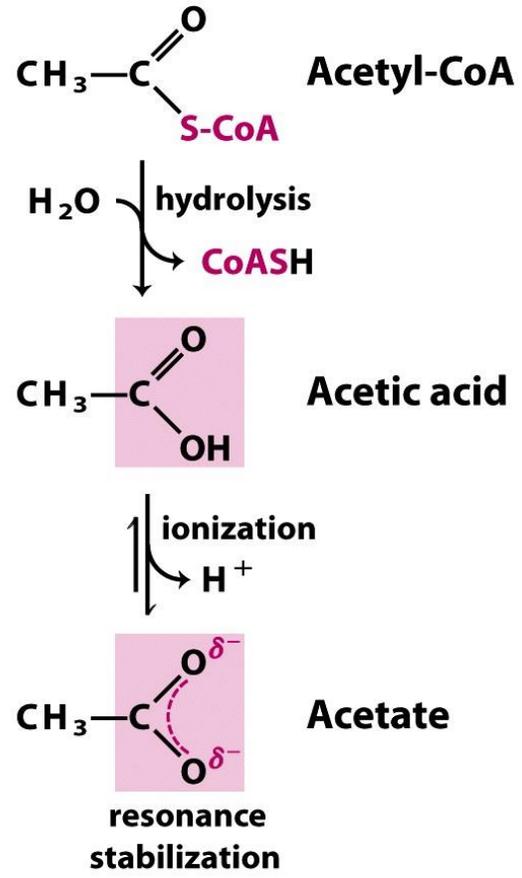


Synthase Mechanism

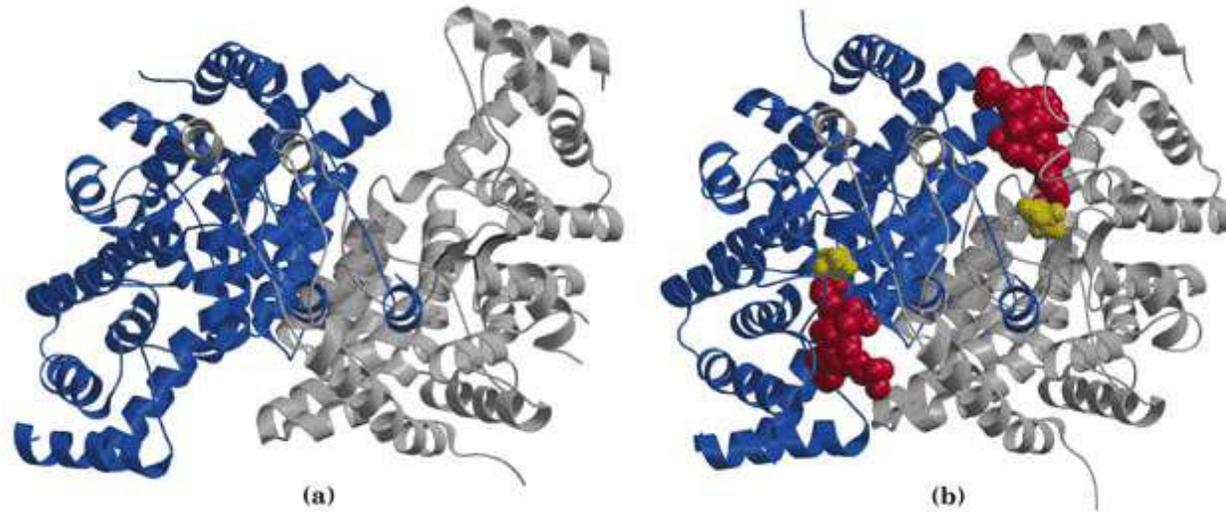


The thioester is subsequently hydrolyzed, regenerating CoA-SH and producing citrate.

# Importância da ligação tioéster



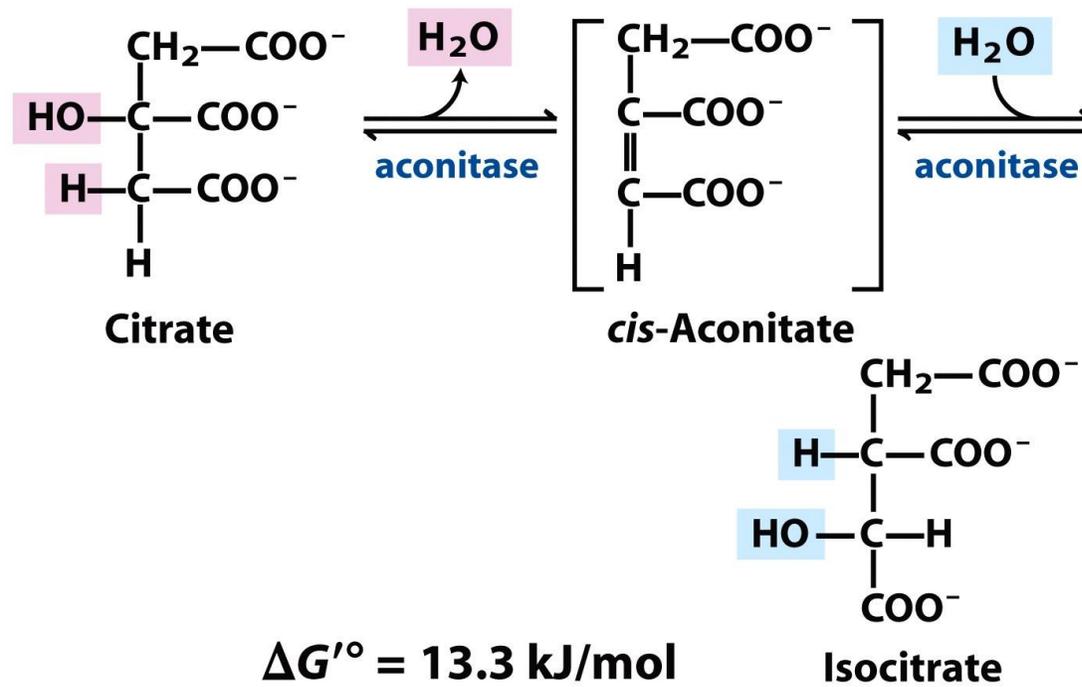
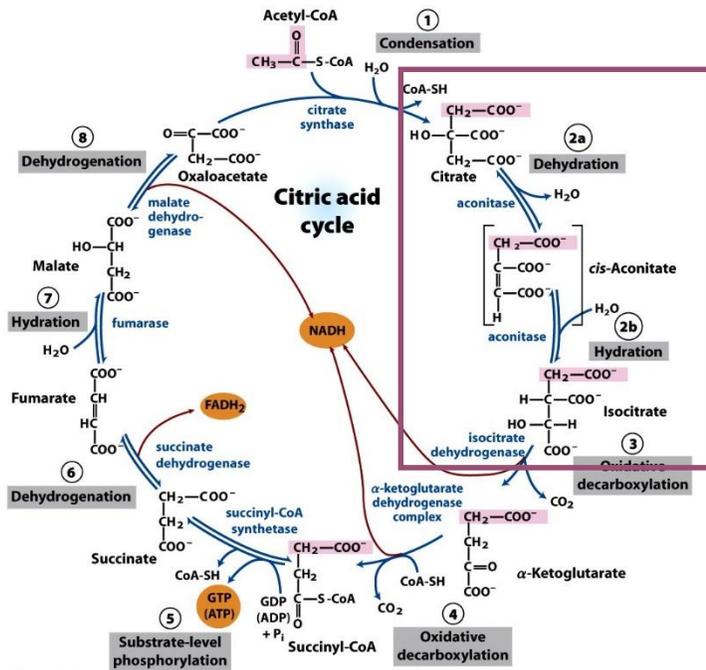
$\text{Acetyl-CoA} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{acetate}^- + \text{CoA} + \text{H}^+$   
 $\Delta G'^{\circ} = -31.4 \text{ kJ/mol}$



## Citrato sintase

Oxaloacetato (em amarelo) é o primeiro substrato a se ligar, e promove uma mudança conformacional, criando um sítio de ligação para o segundo substrato, o Acetil-CoA (em vermelho um análogo da Acetil-CoA)

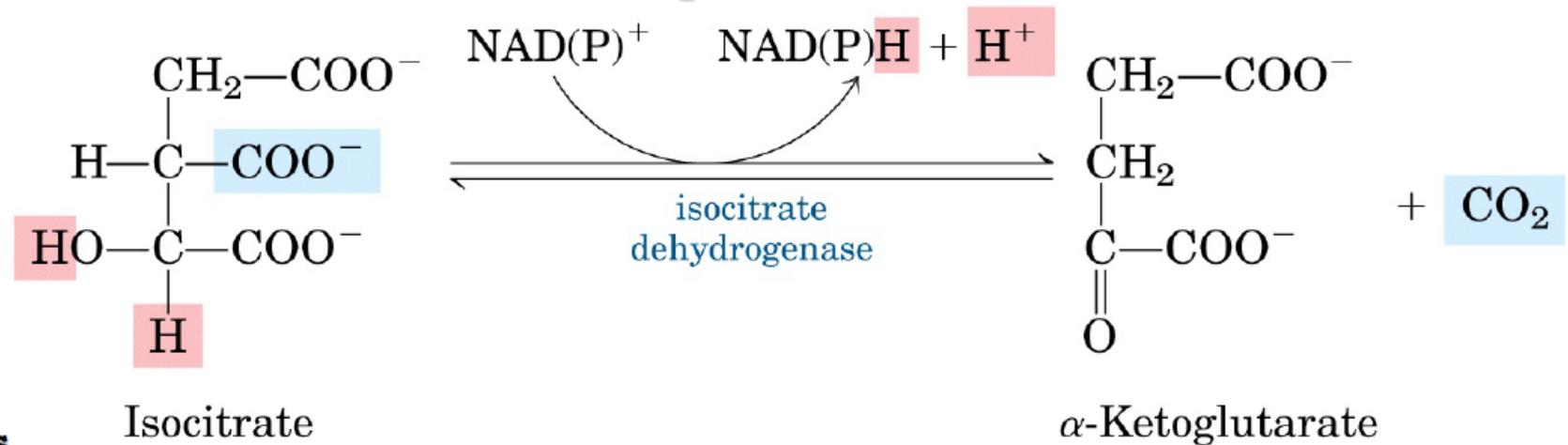




### 3) ISOCITRATO-DESIDROGENASE

- descarboxilação oxidativa → produz NADH e CO<sub>2</sub>

- necessita de Mn<sup>2+</sup> ou Mg<sup>2+</sup> como cofator



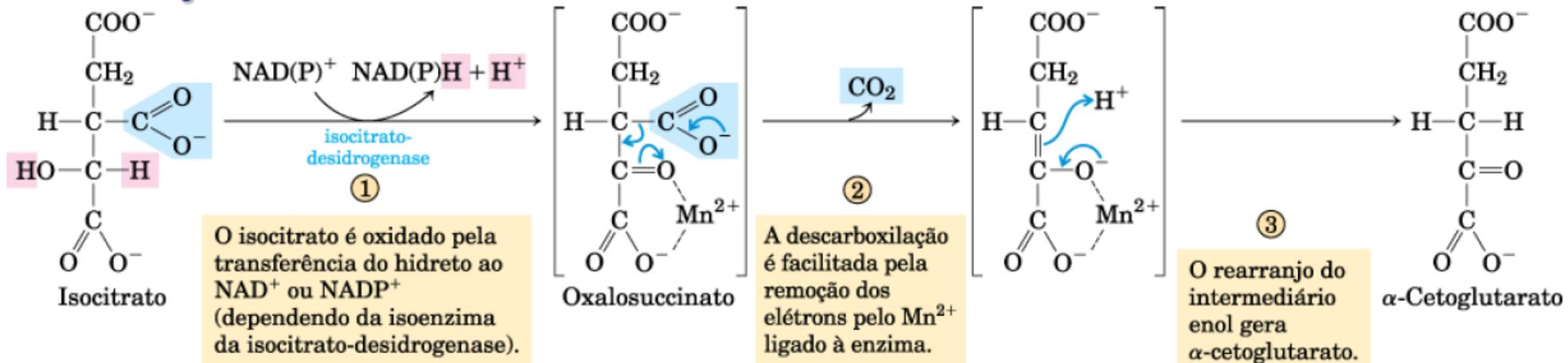
Reação em 3 etapas

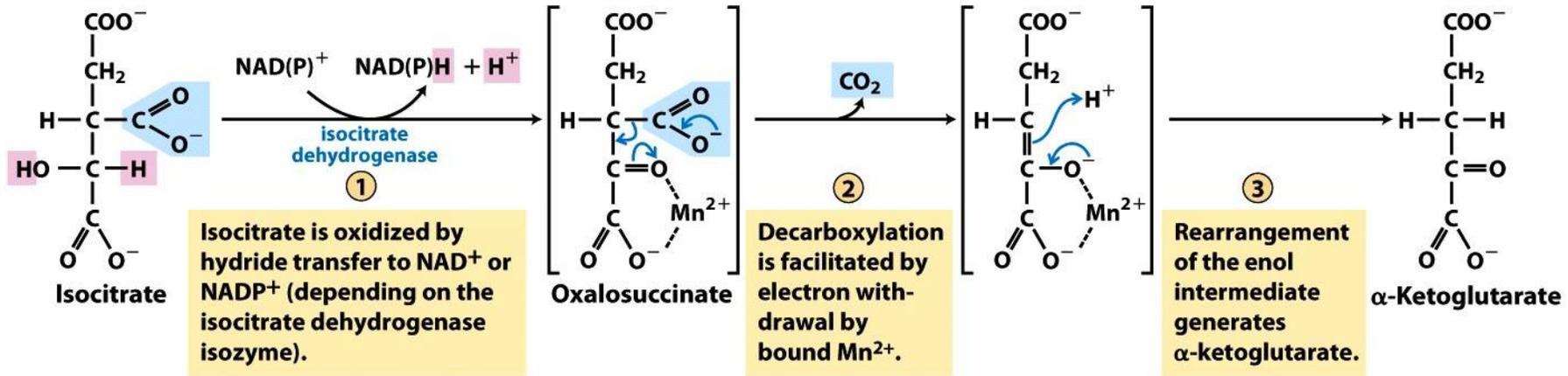
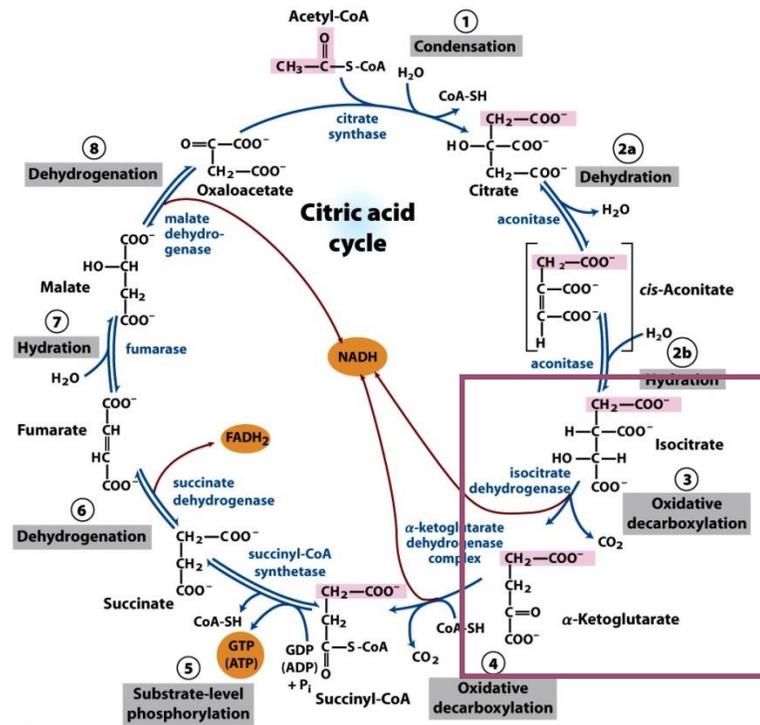
1° → Redução de NAD<sup>+</sup>

2° → Descarboxilação → Intermediário enol

3° → Rearranjo em ceto-enol

$\Delta G'^{\circ} = -20.9 \text{ kJ/mol}$

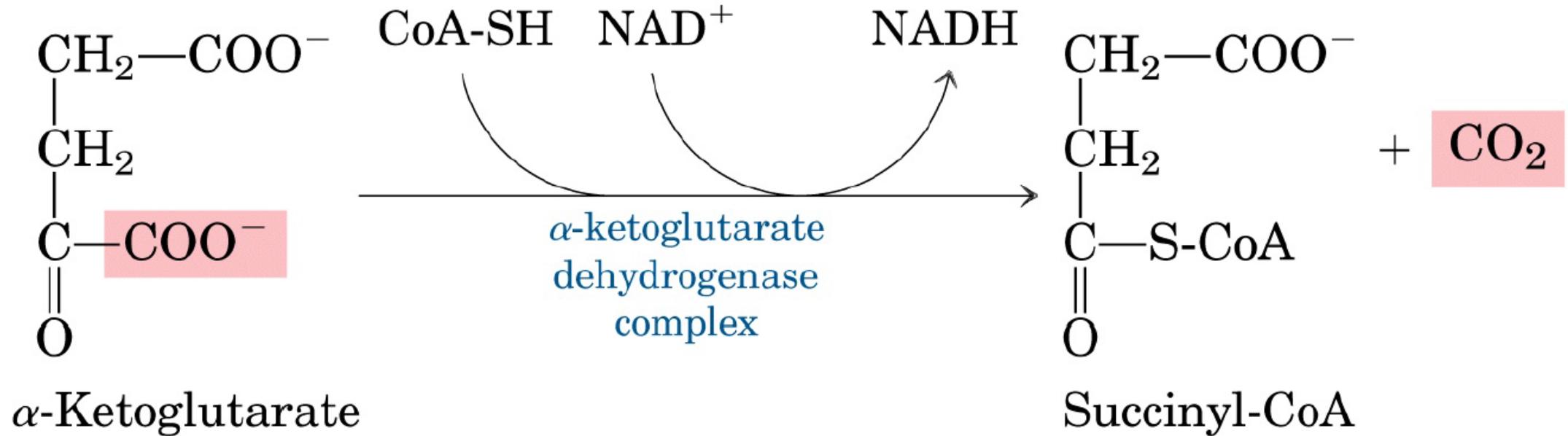




**Figure 16-11**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

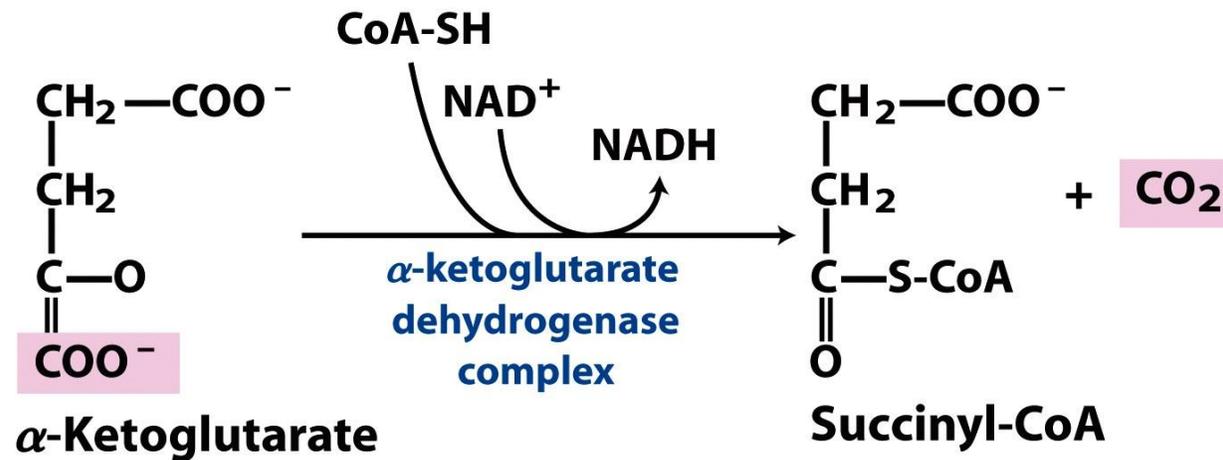
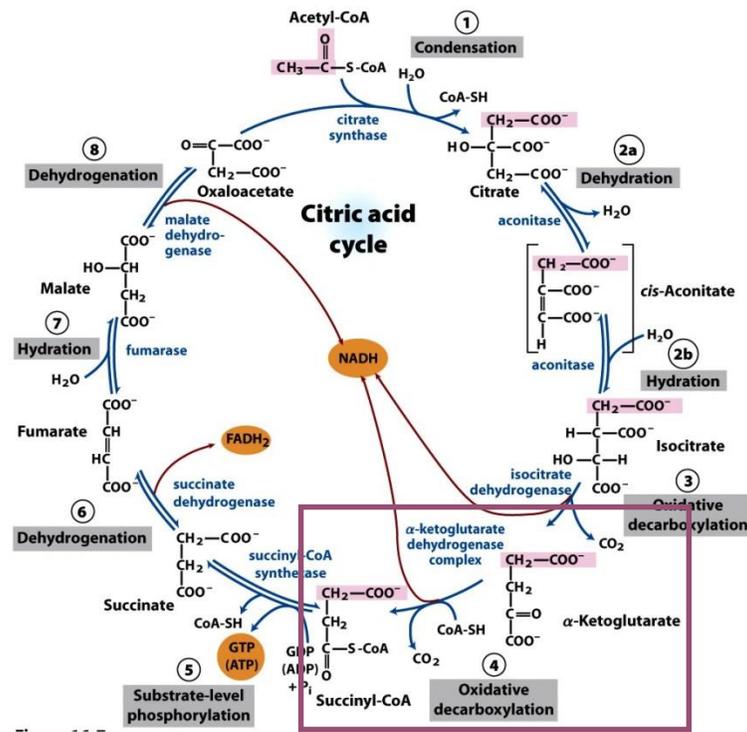
#### 4) ALFA-CETOGLUTARATO-DESIDROGENASE

- Forma um complexo multi-enzimático
- Descarboxilação oxidativa → produz NADH e CO<sub>2</sub>
- Funciona de maneira similar ao complexo da piruvato-desidrogenase
  - Acopla um CoA ao α-cetoglutarato



**NAD<sup>+</sup> é o acceptor de elétrons**  
**CoA é o transportador do grupo succinil**

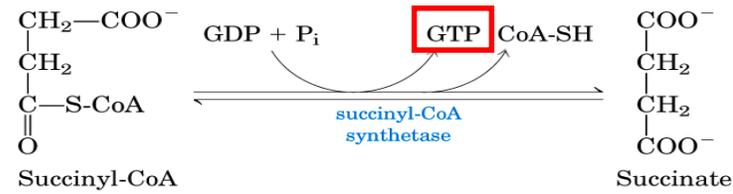
$$\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$$



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

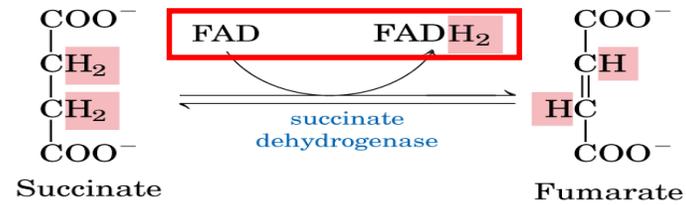
Perda do grupo carboxila na forma de  $\text{CO}_2$  e En. de oxidação conservada na ligação tioéster

5º Reação:



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

6º Reação:

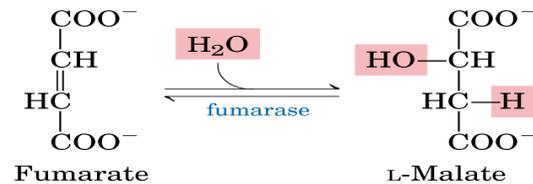


$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$

Ocorre conservação de energia na forma de FAD reduzido.

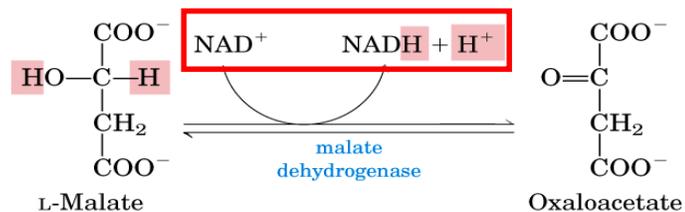
A succinato desidrogenase é a única enzima do TCA que está ligada à matriz mitocondrial

7º Reação:



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

8º Reação:



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

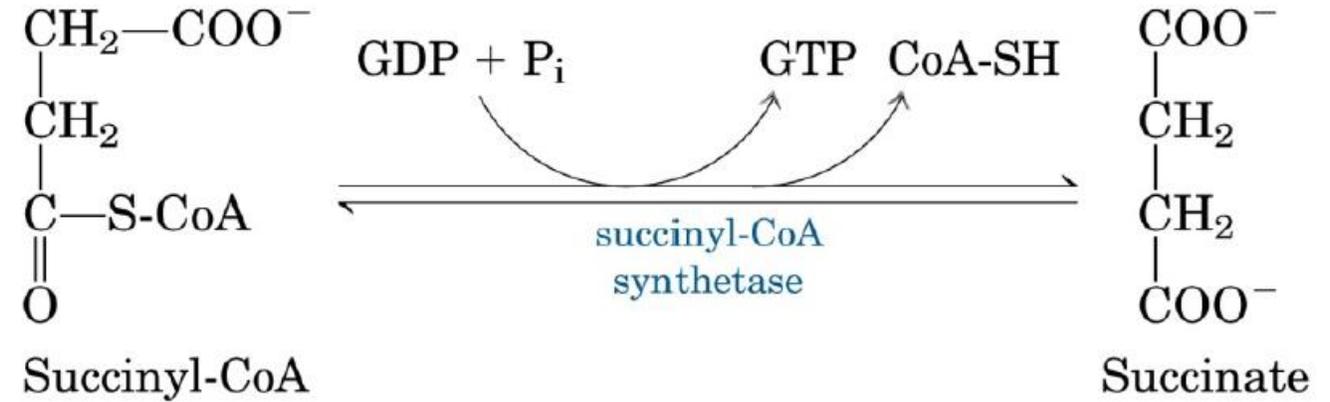
## 5) SUCCINIL-CoA-SINTETASE

- acopla a síntese de GTP com a quebra da ligação de CoA do Succinil
- envolve a enzima fosforilada para o estado intermediário

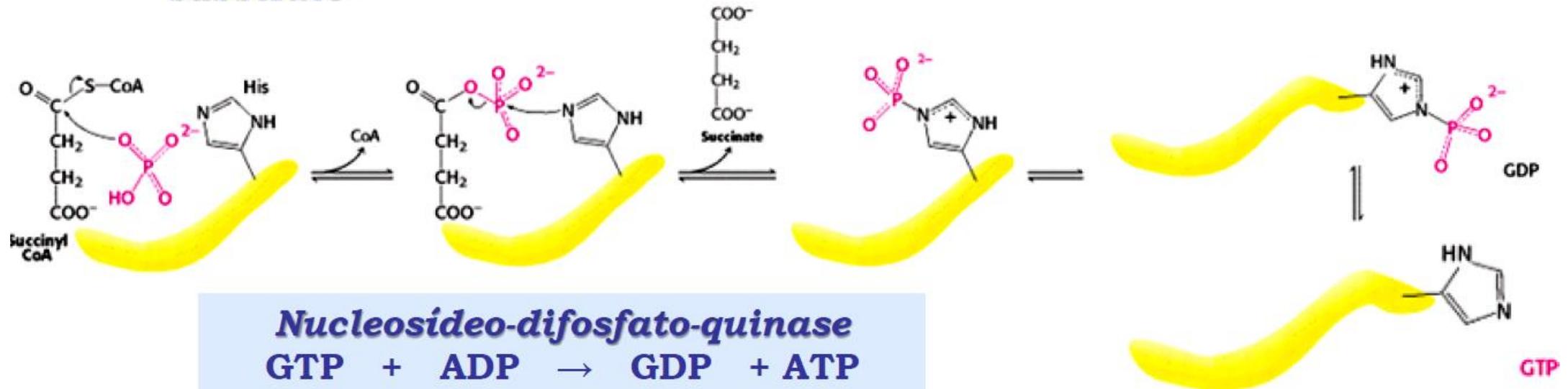
1º: formação do Succinil-Pi

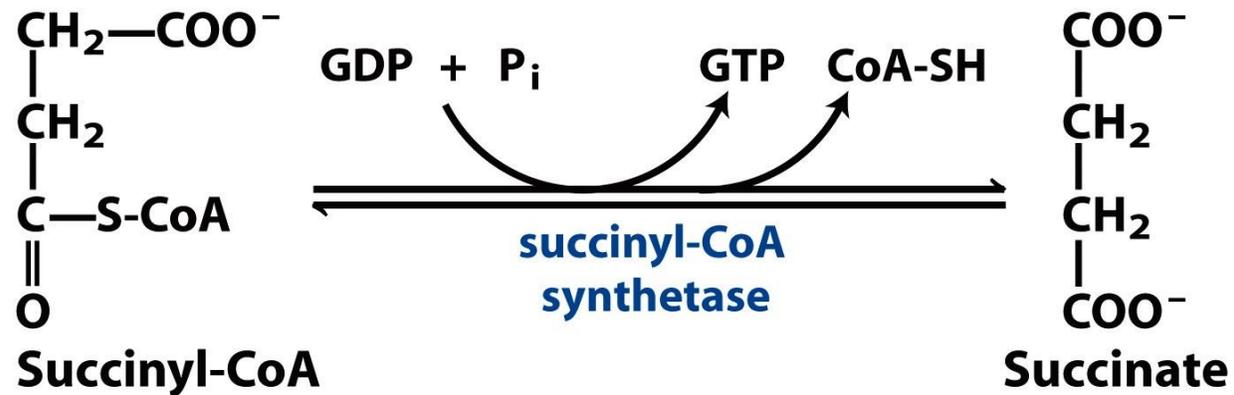
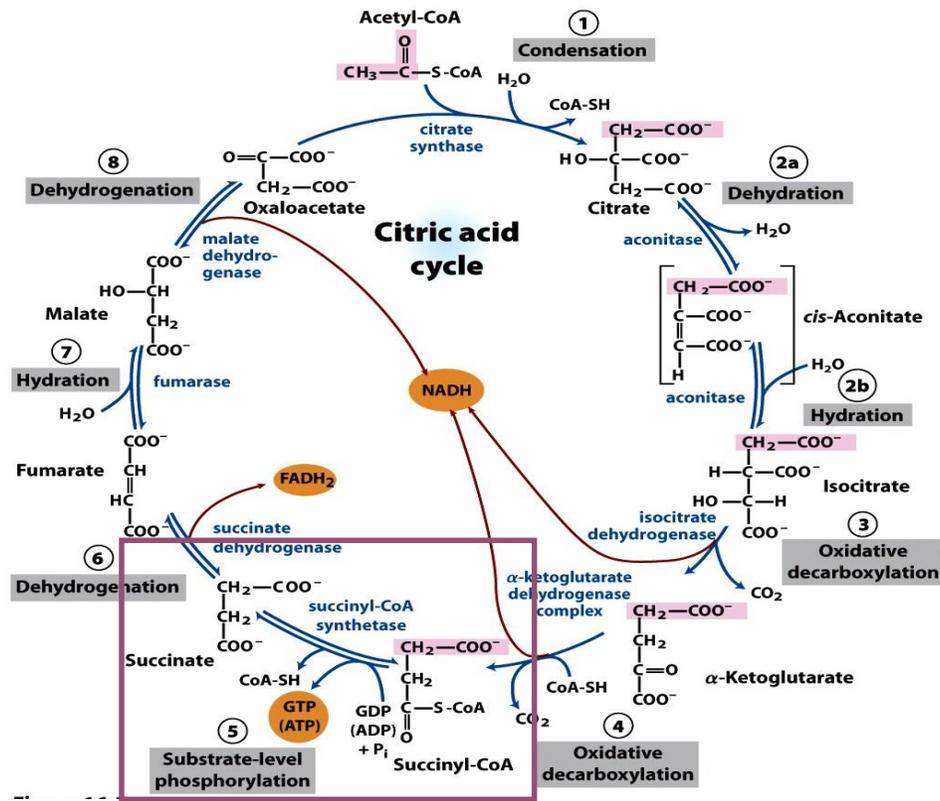
2º: enzima fosforilada e  
liberação do Succinato

3º: Atividade quinase →  
fosforilação ao nível do  
substrato



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

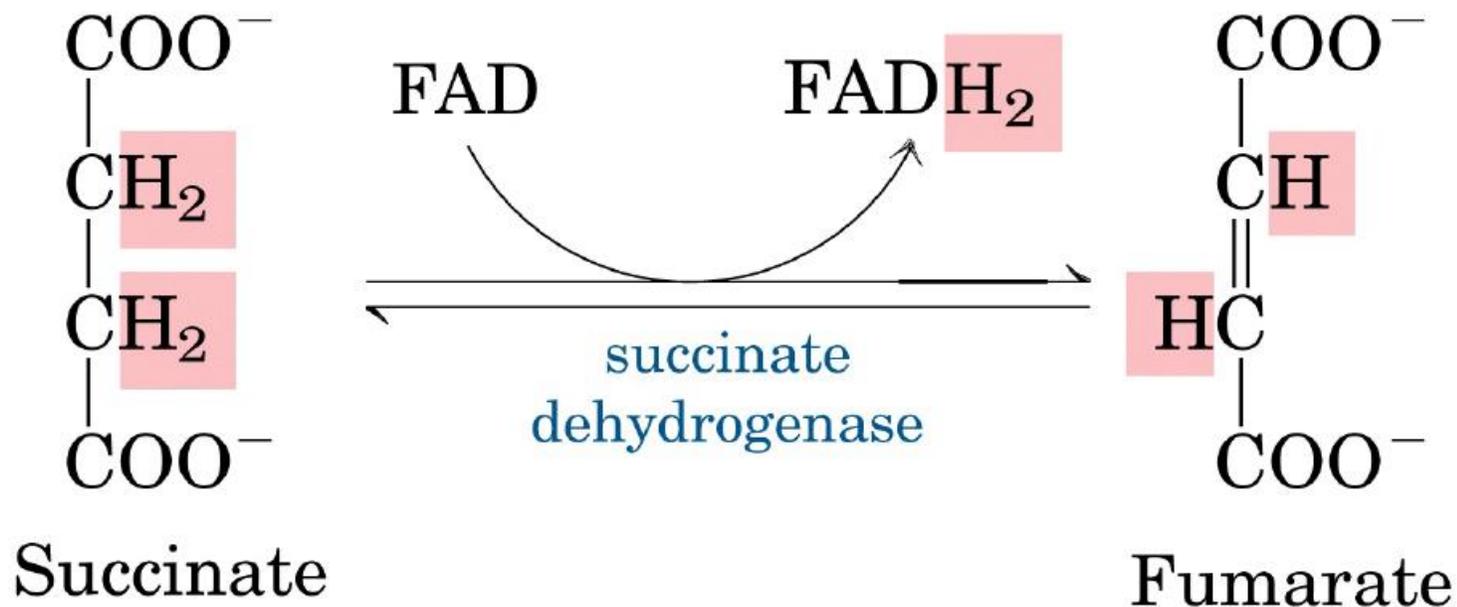




En. livre de hidrólise da ligação tioéster do succi,il-CoA forte e negativa (-36 kJ/mol)

## 6) SUCCINATO-DESIDROGENASE

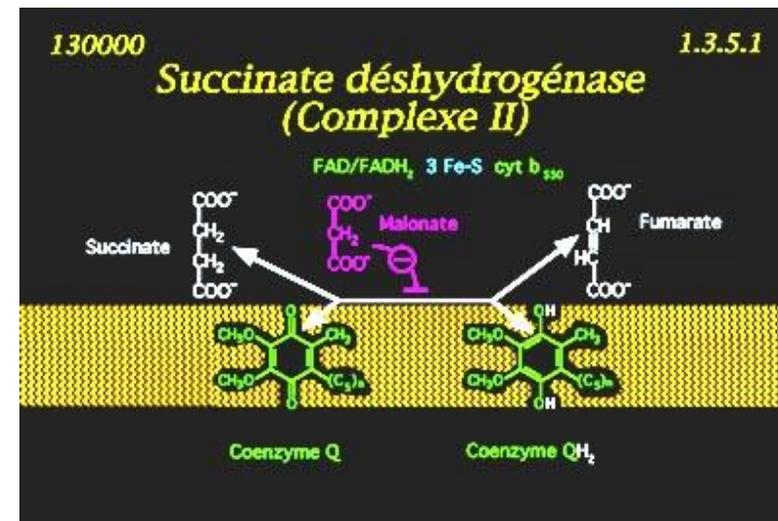
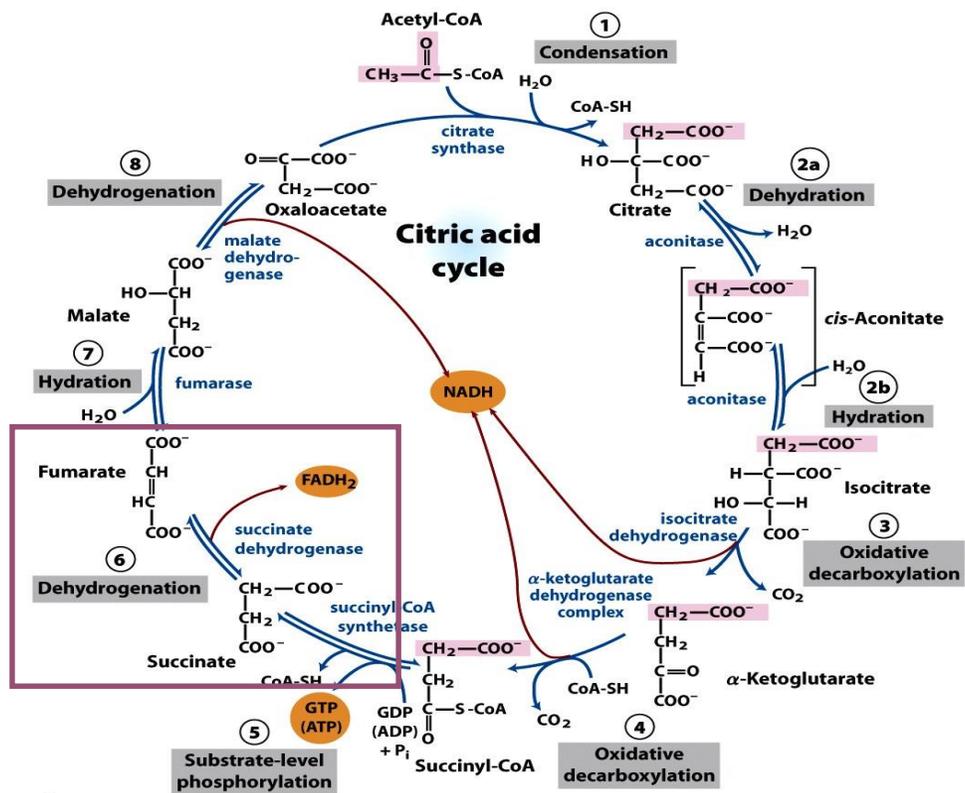
- conta com um FAD covalentemente ligado à enzima
- faz parte do complexo II da cadeia transportadora de elétrons → sítio de oxidação do FADH<sub>2</sub> formado
- forma fumarato → alceno a alceno



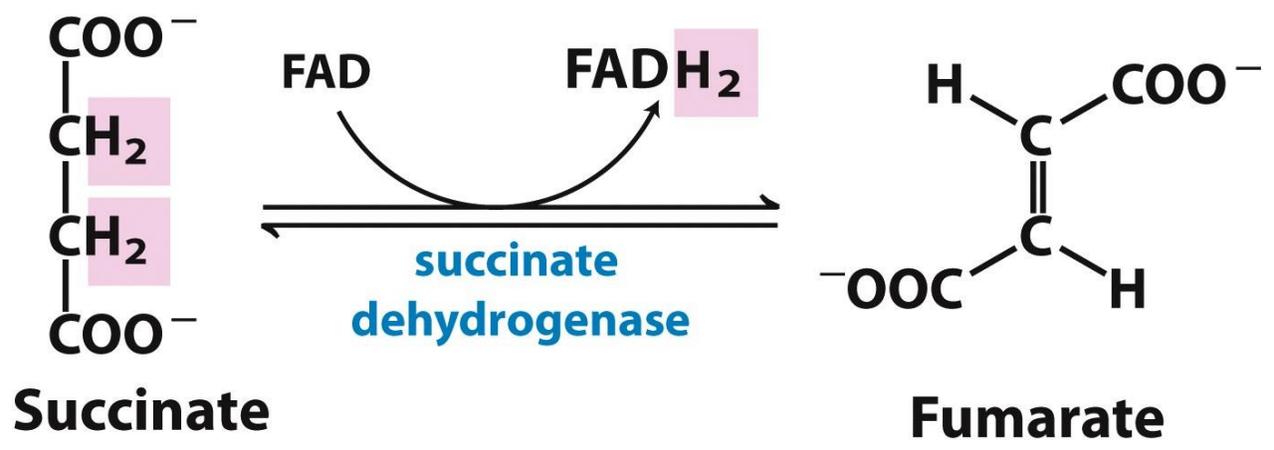
**Em eucariotos: ligada a MMI da mitocôndria / Bactérias: MP**

**Contém grupos Fe-S e conta com um FAD covalentemente ligado à enzima**

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

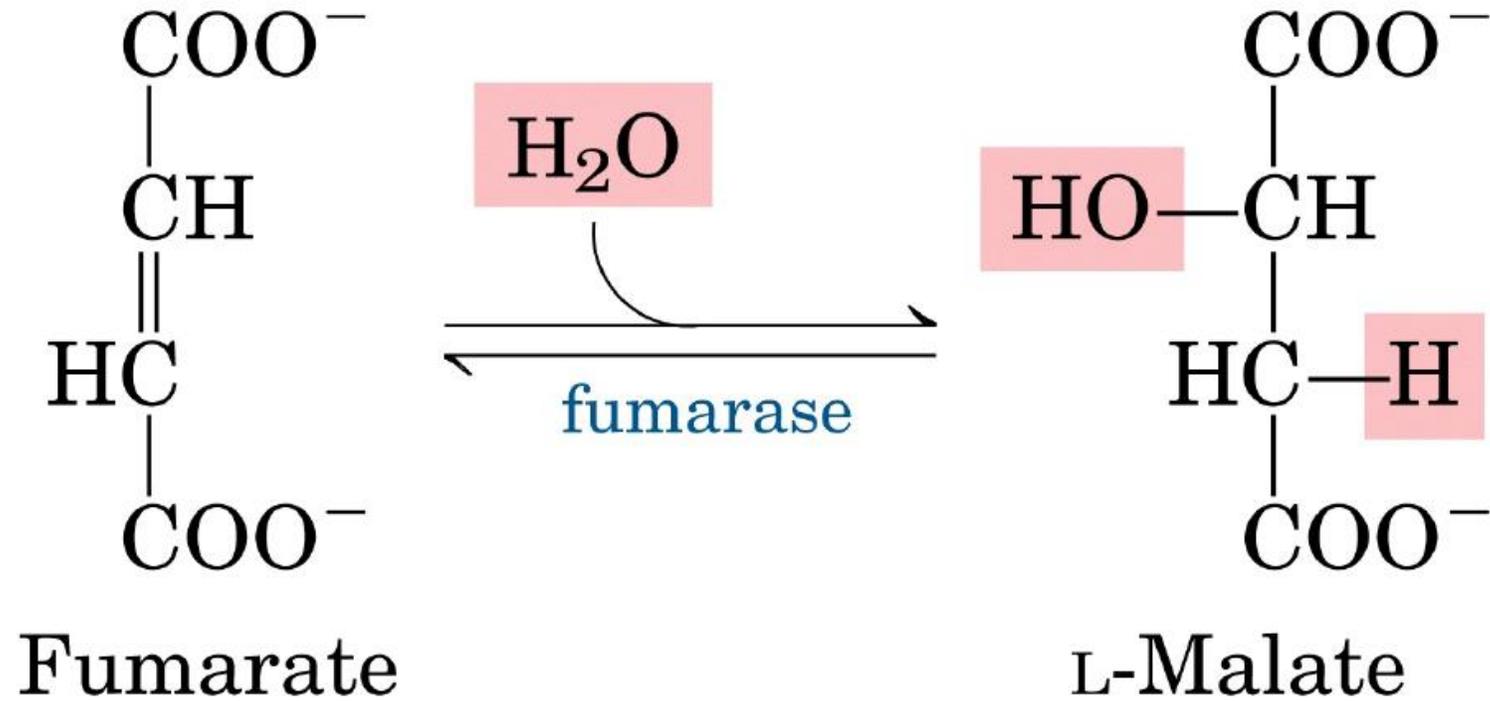


Malonato= inibidor competitivo

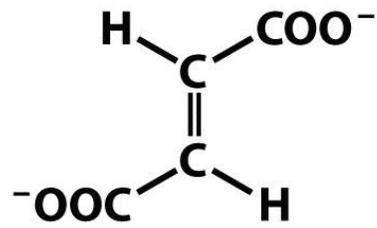


## 7) FUMARASE

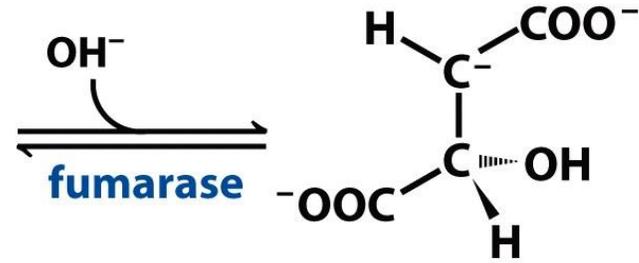
- hidratação da ligação dupla do fumarato → forma malato
- envolve um íon  $\text{OH}^-$  para atacar a ligação dupla do fumarato



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

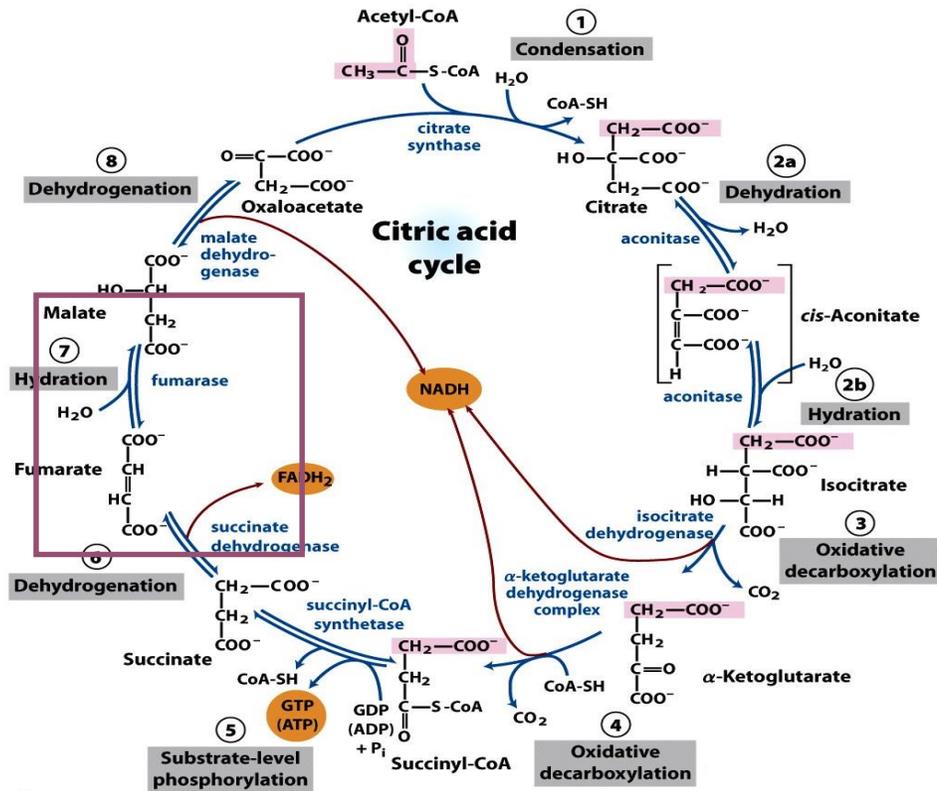
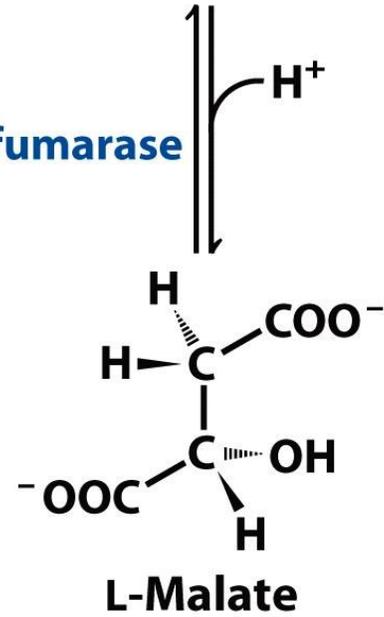


Fumarate



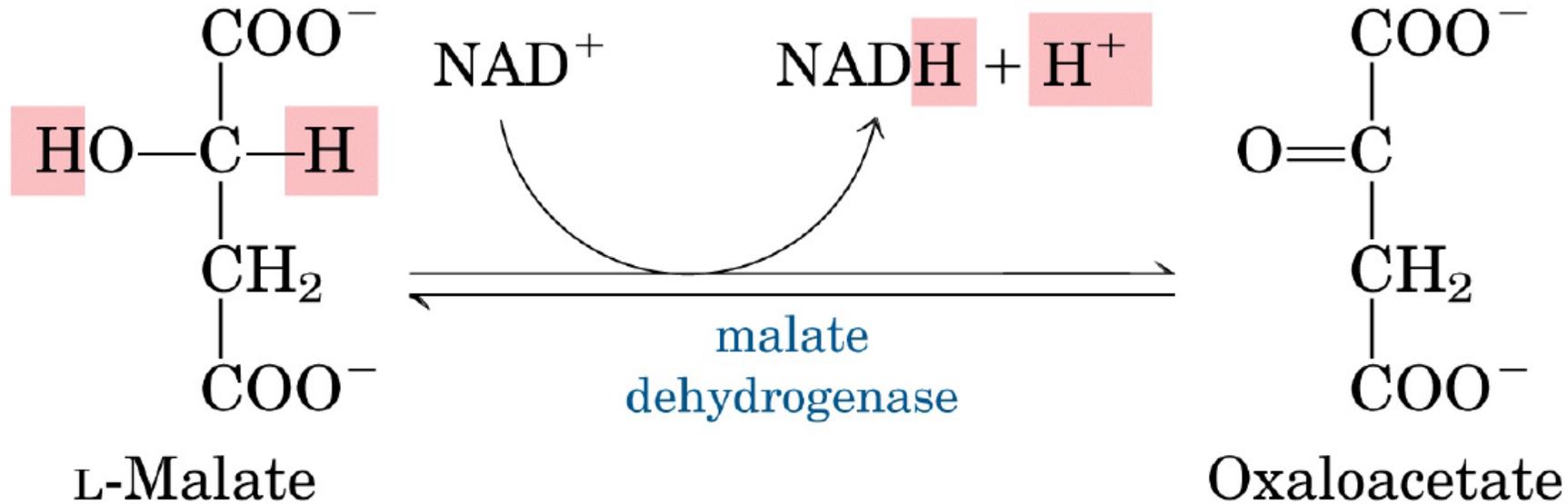
Carbanion transition state

fumarase

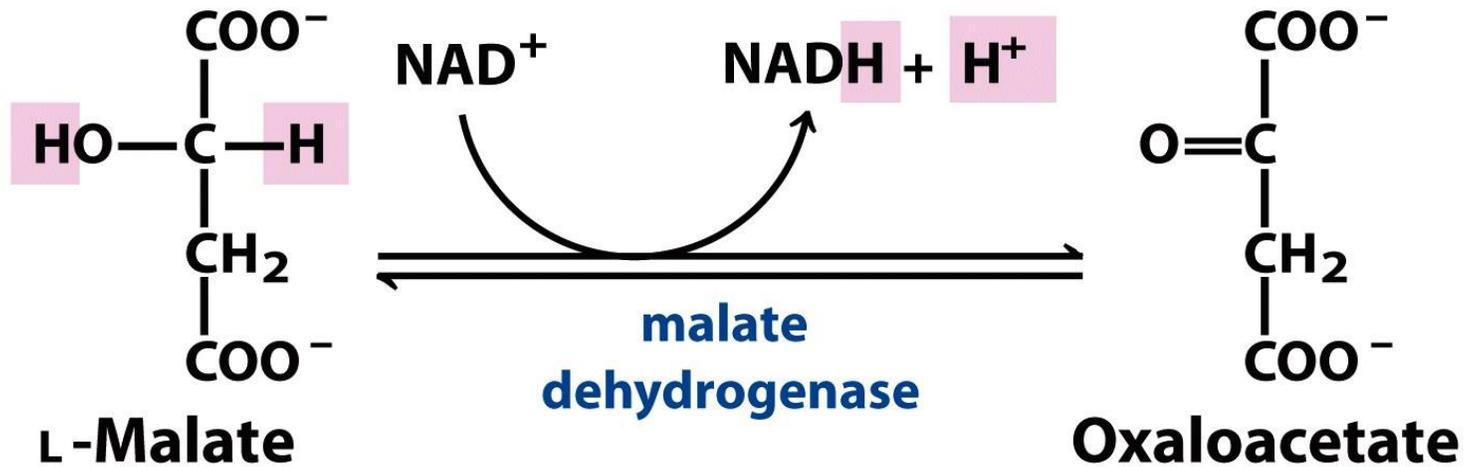
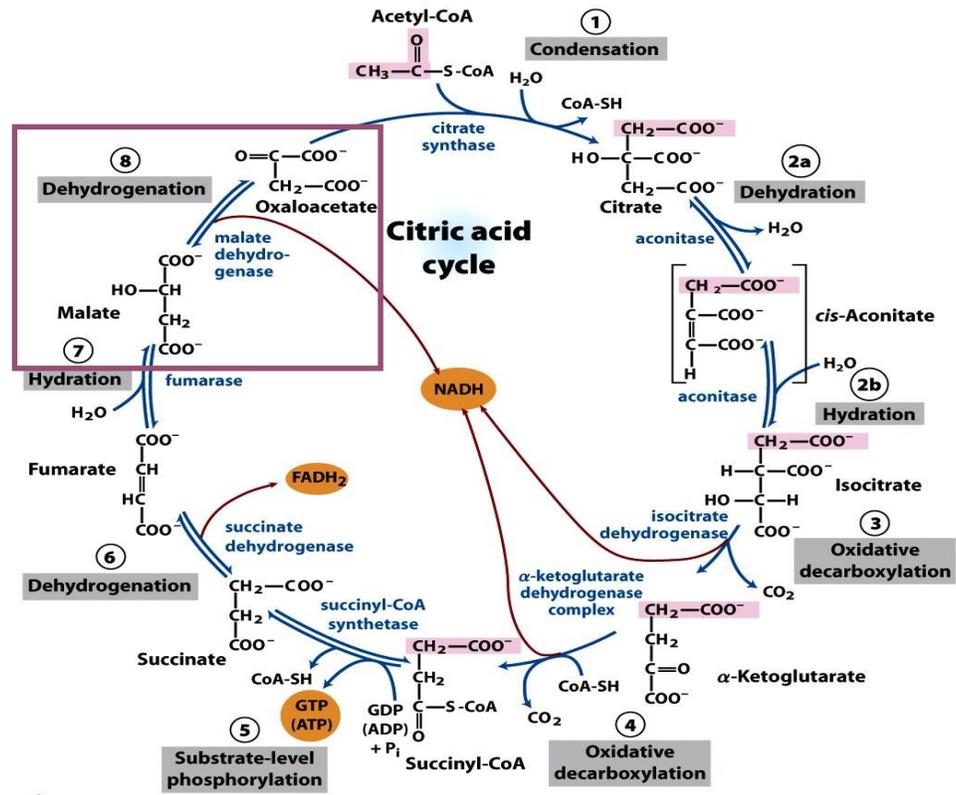


## 8) MALATO-DESIDROGENASE

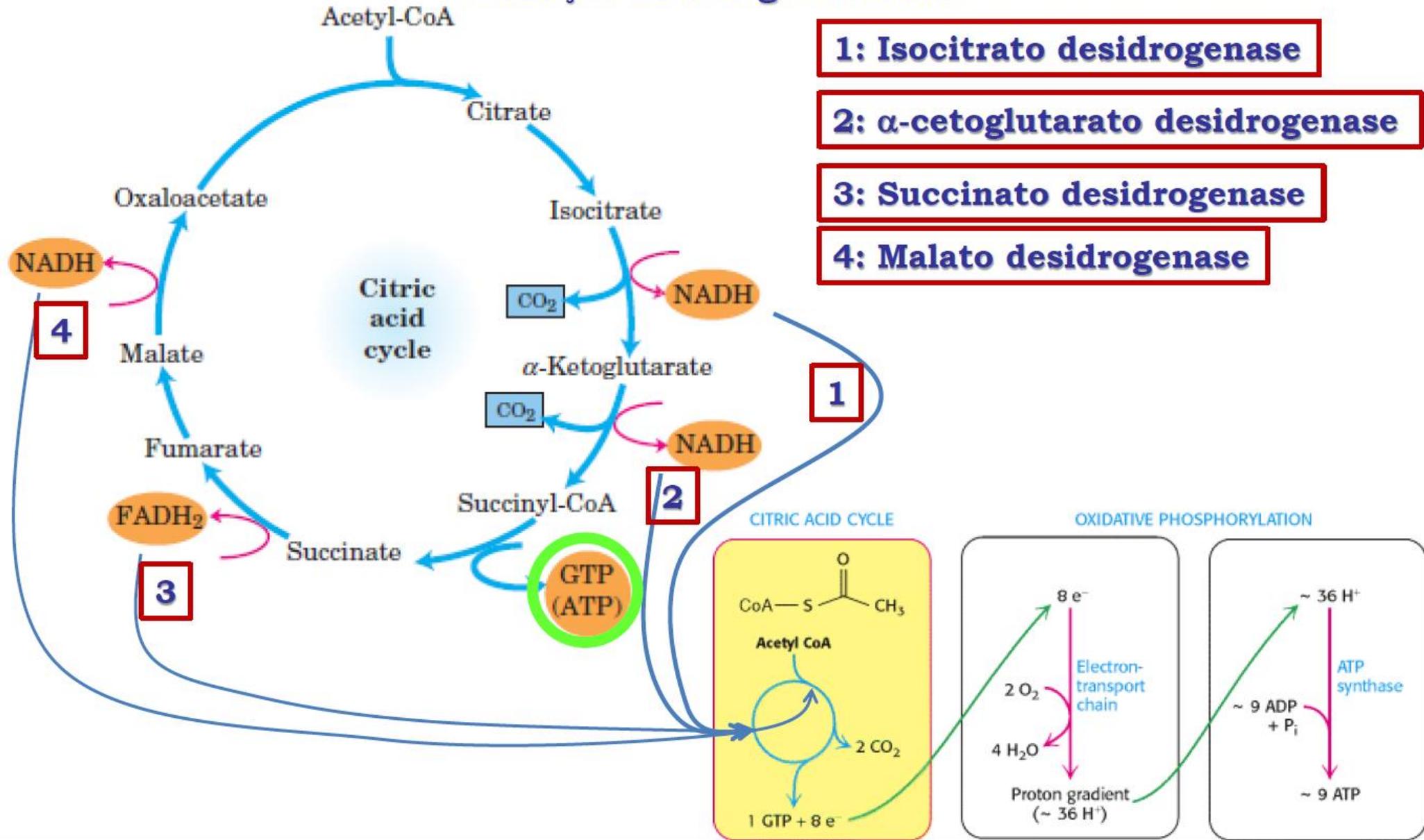
- oxidação da OH do Malato → regenera oxaloacetato
- dependente de  $\text{NAD}^+$  → similar à lactato desidrogenase
- reação endergônica → reação dirigida pela retirada do produto
- [oxaloacetato] é mínima → retirado pela citrato sintase e outros →  $\Delta G < 0$  → exergônica



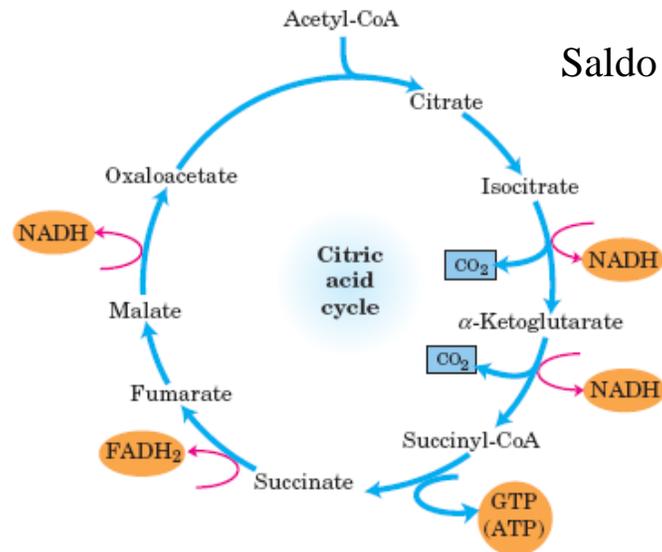
$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$



## Produção de energia do ciclo

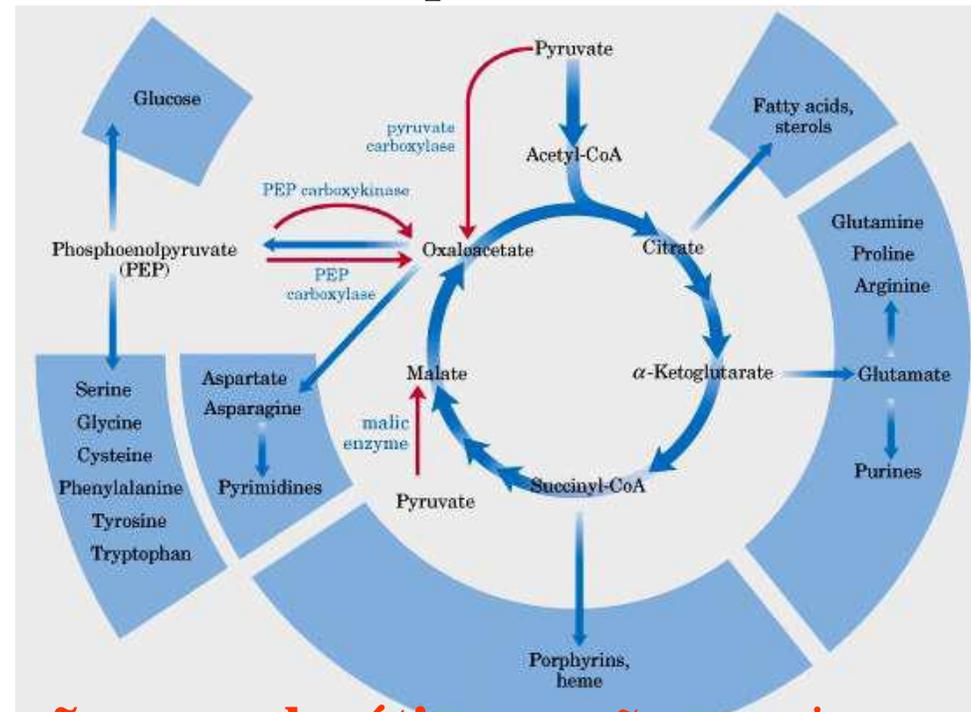


Saldo final – Cada molécula de Acetil-CoA que entra no ciclo gera:



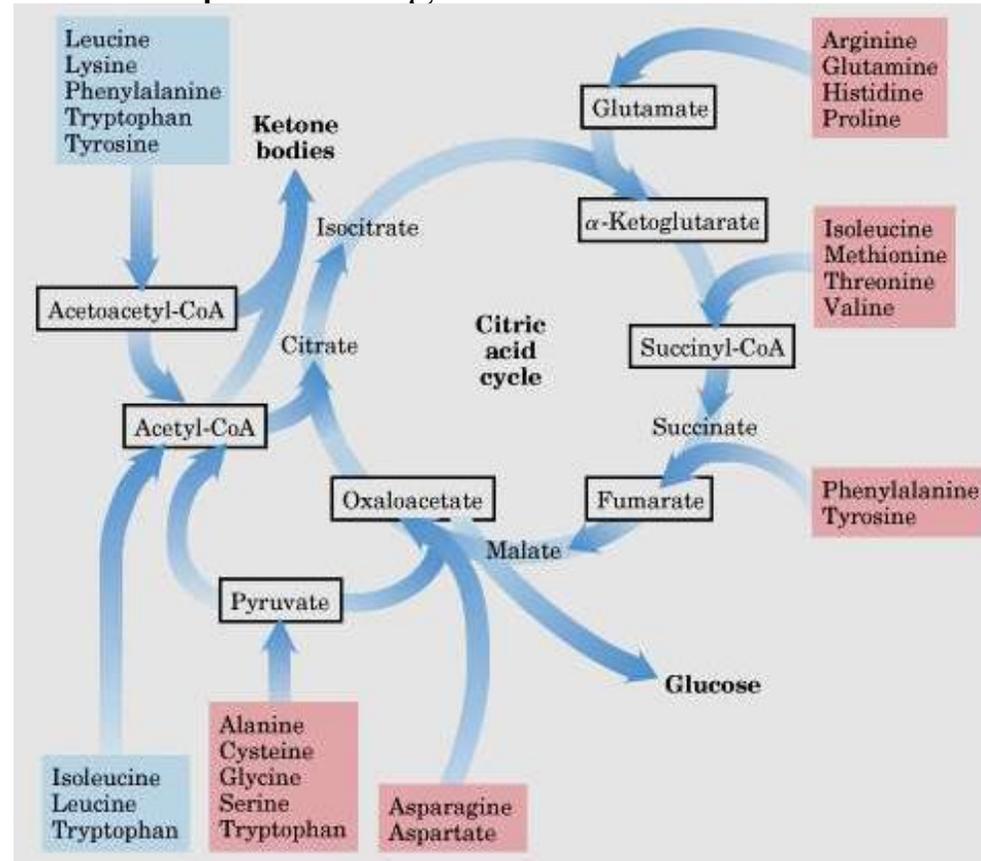
- 3 NADH
- 1 FADH<sub>2</sub>
- 1 GTP ou ATP

Componentes do TCA são importantes intermediários anabólicos



**Reações anapleróticas repõem os intermediários**

## O catabolismo de proteínas gera diversos intermediários do TCA



**TABLE 16-2** Anaplerotic Reactions

Reaction	Tissue(s)/organism(s)
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{ADP} + \text{P}_i$	Liver, kidney
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}} \text{oxaloacetate} + \text{GTP}$	Heart, skeletal muscle
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{P}_i$	Higher plants, yeast, bacteria
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}} \text{malate} + \text{NAD(P)}^+$	Widely distributed in eukaryotes and prokaryotes

Reações anapleróticas repõem intermediários metabólicos importantes para o TCA

## A Regulação do Ciclo de Krebs

**A entrada é regulada:**

→ **Piruvato desidrogenase**

→ **Citrato sintase**

**O Ciclo de Krebs também é regulado:**

→ **Reação da isocitrato-desidrogenase**

→ **Reação da  $\alpha$ -cetogluturato-desidrogenase**

**Pontos de controle**

**Relacionados aos principais metabólitos**

→ **Acetil-CoA, oxaloacetato e NADH**

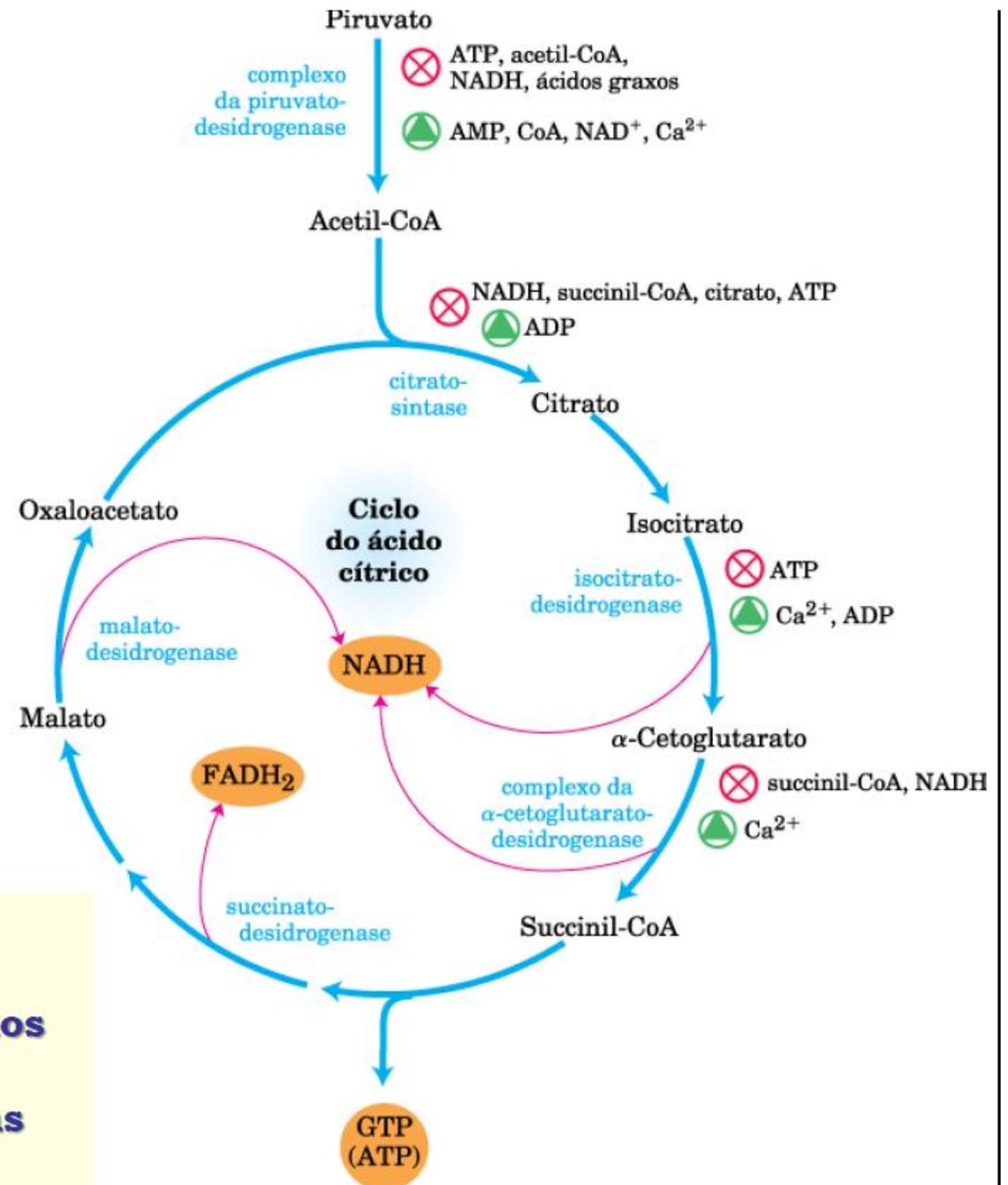
**3 fatores controlam a velocidade do ciclo:**

→ Disponibilidade de substrato

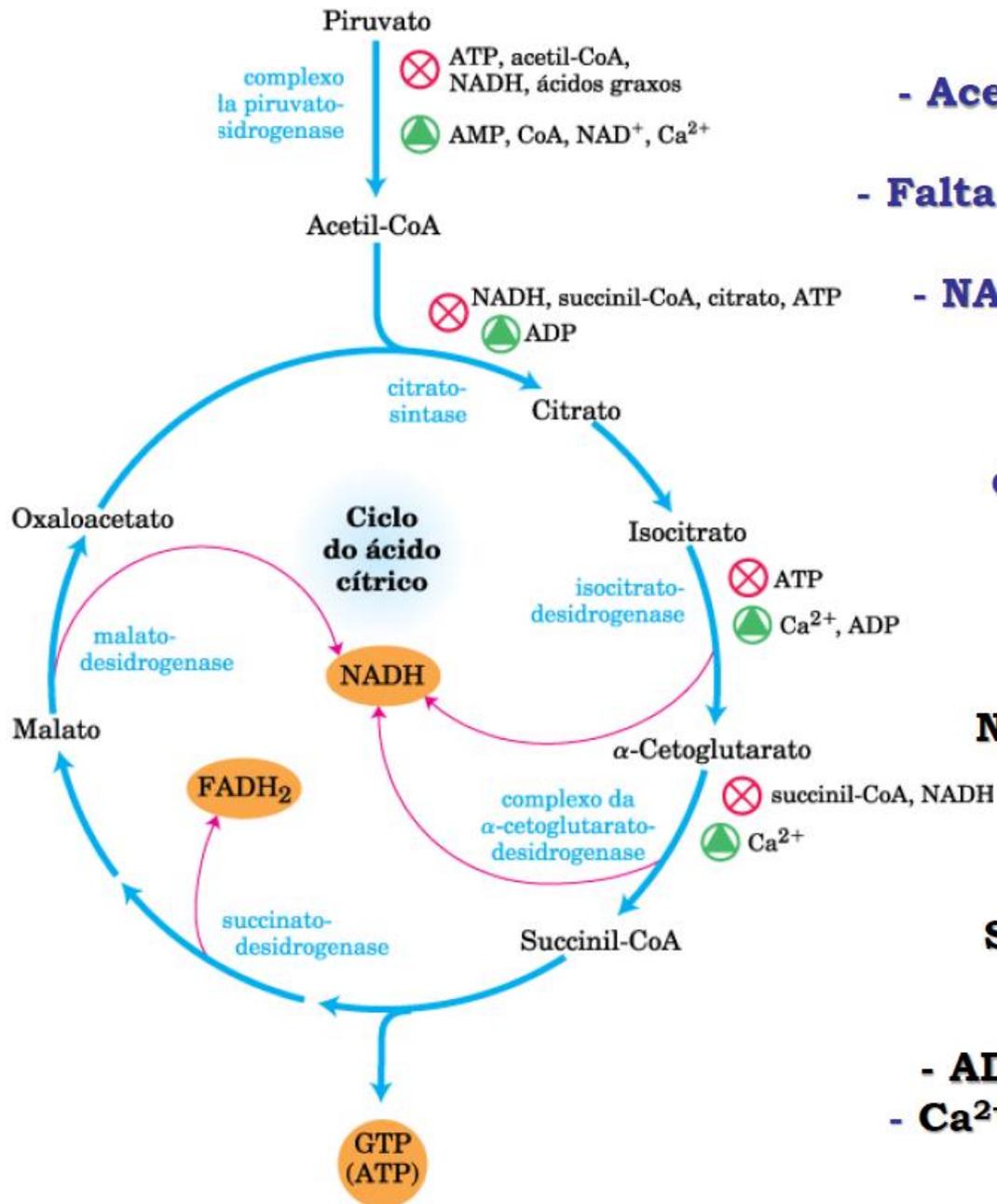
→ Inibição pelos produtos acumulados

→ Inibição alostérica por

**retroalimentação das enzimas de catalisam as etapas iniciais do ciclo**



## Pontos de Controle



### → Vários pontos de controle

- **Acetil-CoA e oxaloacetato não saturam a Citrato sintase**
- **Falta de NADH aumenta a formação de oxaloacetato e Acetil-CoA**
- **NADH e FADH<sub>2</sub> são oxidados somente se ADP é simultaneamente fosforilado a ATP**

**ATP → inibe a Citrato sintase, isocitrato desidrogenase e α-cetoglutarato desidrogenase**

- **Resulta em acúmulo de Citrato**

- **Logo, a necessidade/disponibilidade de ATP garantem o funcionamento do ciclo de Krebs**

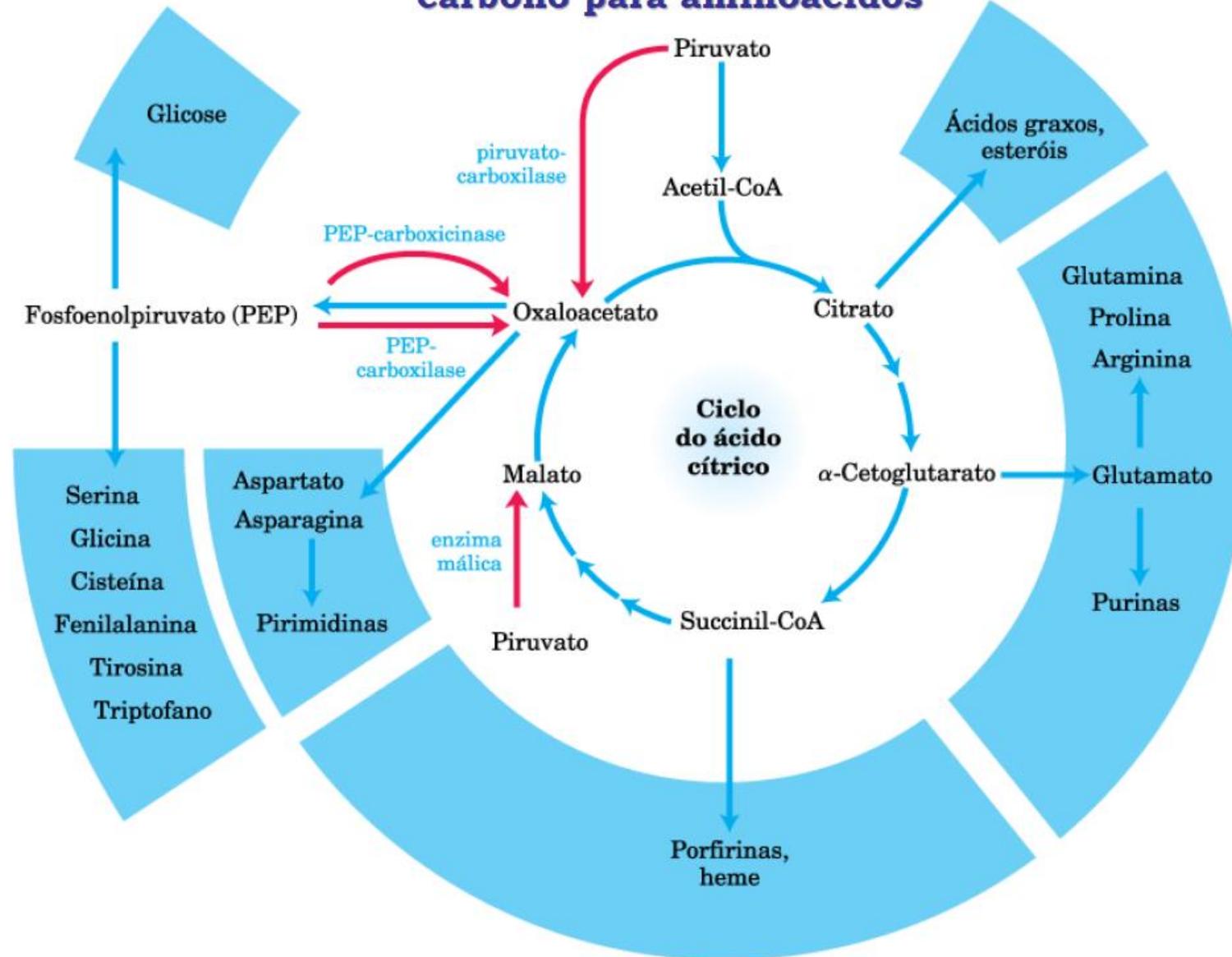
**NADH → inibe a Piruvato-desidrogenase, citrato sintase, isocitrato desidrogenase e α-cetoglutarato desidrogenase**

**Succinil CoA → inibe a citrato sintase → ocupa sítio da Acetil-CoA**

- **ADP e Ca<sup>2+</sup> ativam a isocitrato desidrogenase**
- **Ca<sup>2+</sup> ativa a fosfatase da Piruvato-desidrogenase ativando-a**

## O papel em outras vias

- é uma via anabólica ou anfibólica → oxaloacetato para a gliconeogênese e esqueletos de carbono para aminoácidos



## O papel em outras vias →

Fornece blocos de construção para outras vias → anaeróbicas

