

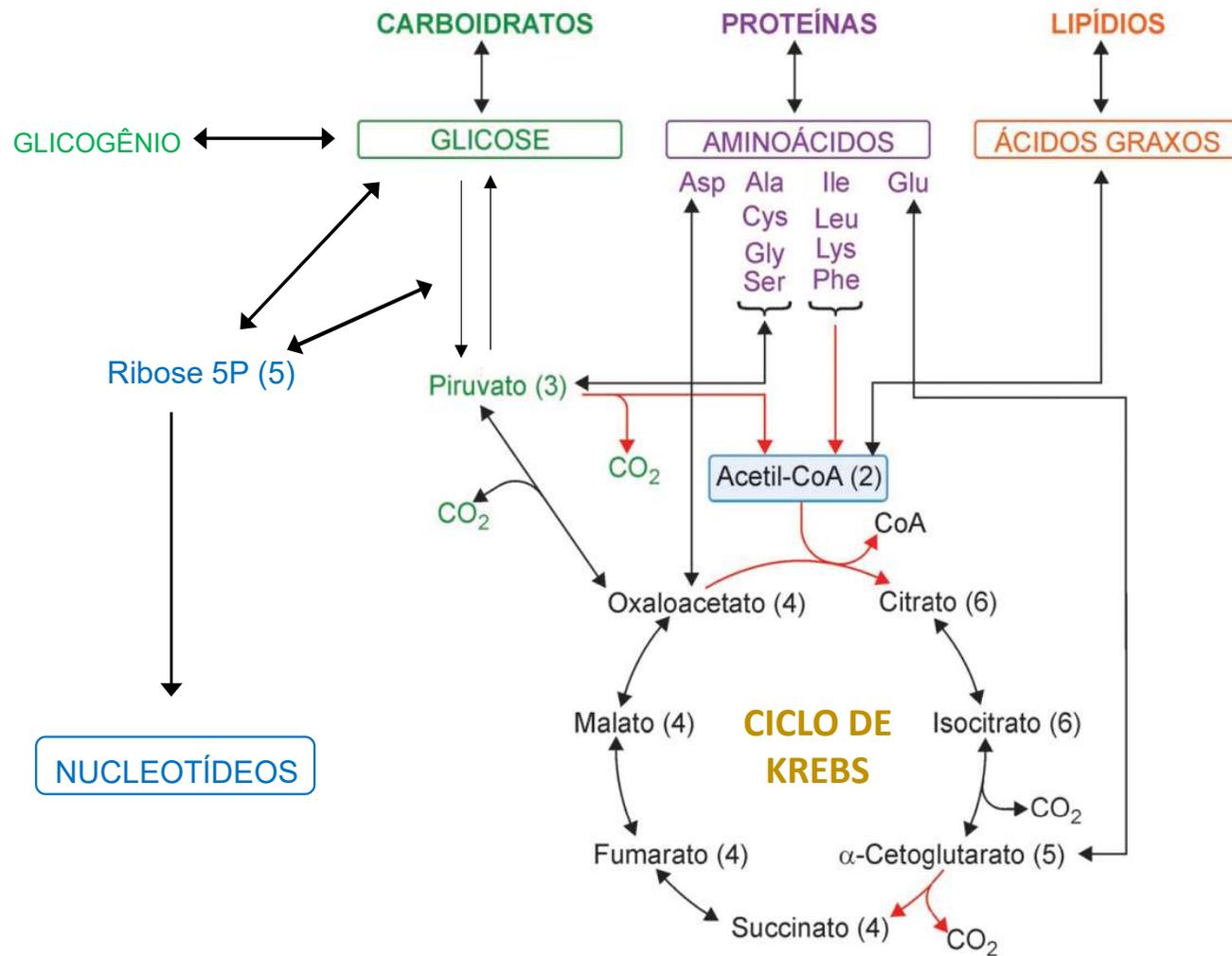
# Ciclo de Krebs e Gliconeogênese



O Ciclo de Krebs

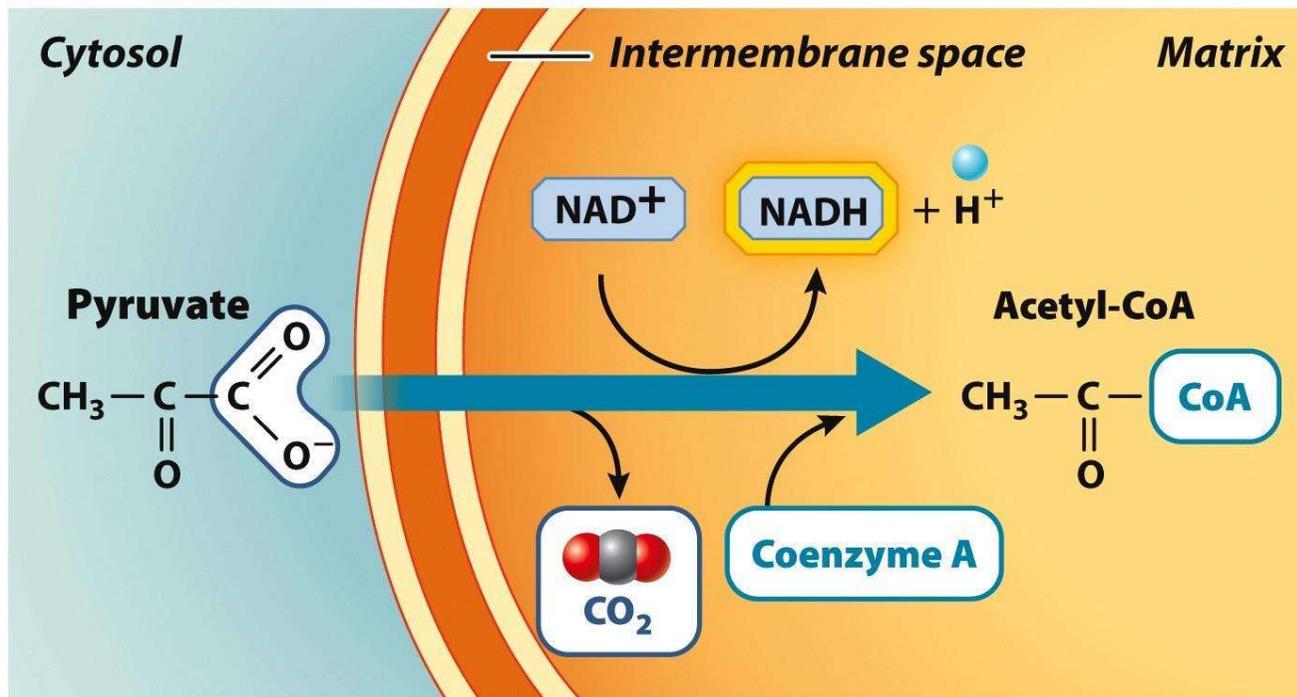
Carlos Hotta

# O ciclo de Krebs é central ao metabolismo



- Duas reações irreversíveis dão direção ao ciclo
- Dois carbonos são liberados em forma de CO<sub>2</sub>

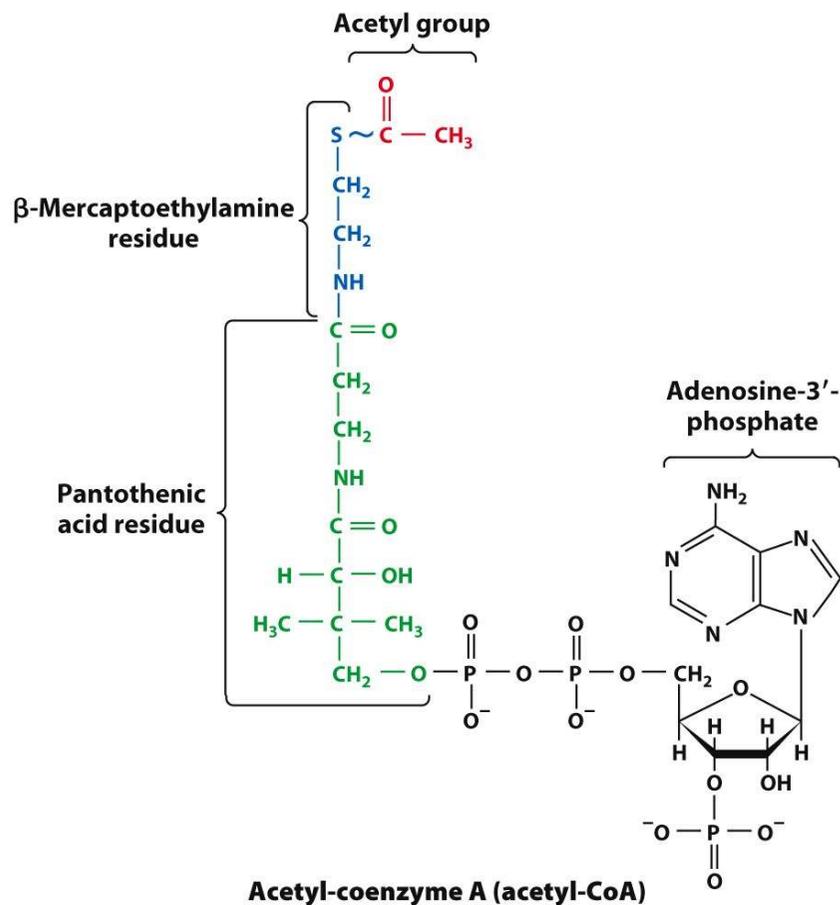
# Conectando a glicólise ao ciclo de Krebs



- Piruvato é transportado para a mitocôndria
- O complexo **piruvato desidrogenase** usa o piruvato para formar acetil-CoA,  $\text{CO}_2$  e NADH
- Até agora, produzimos 2 ATP e 4 NADH a partir da glicose

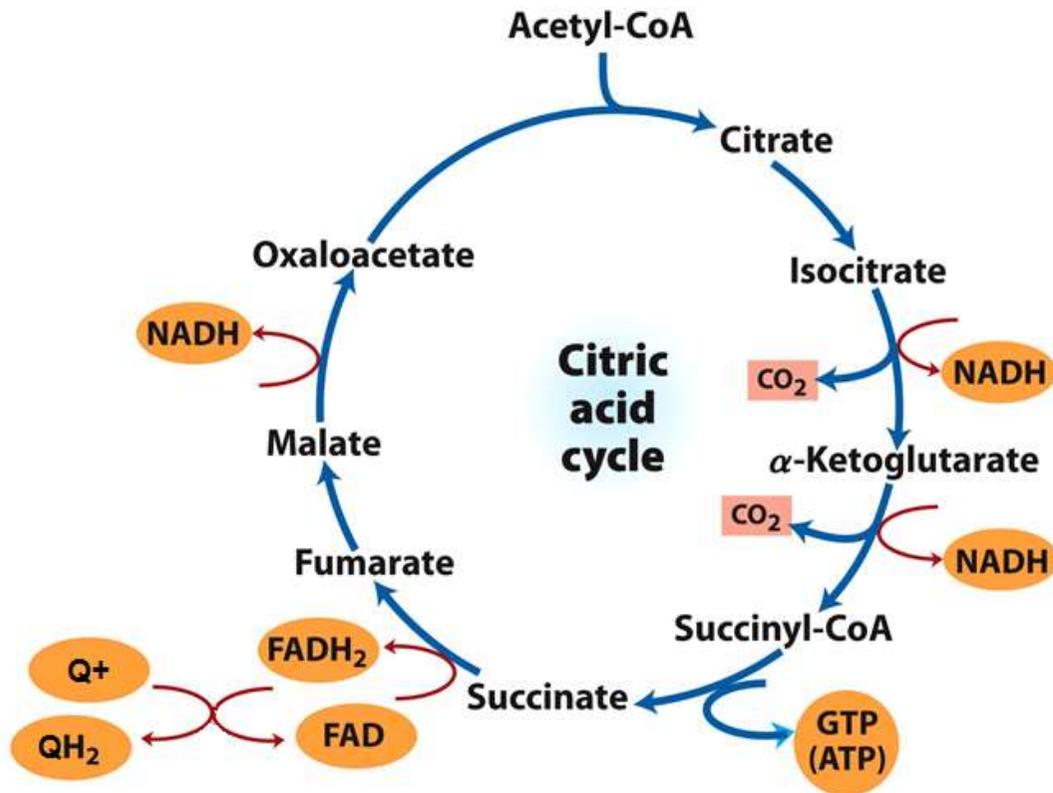
Saldo: **-1 Glicose**, +2 ATP, +4 NADH, +2 Acetil-CoA, +2  $\text{CO}_2$

# Acetil Coenzima A é uma forma de se ligar os dois C restantes a enzimas



- O acetyl-CoA é bastante energético, principalmente por causa da ligação tioéster
- Além de ser ponto de entrada do ciclo de Krebs, pode iniciar a síntese de lipídeos

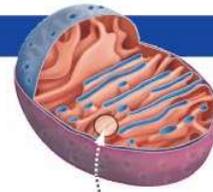
# O ciclo de Krebs termina a degradação da glicose



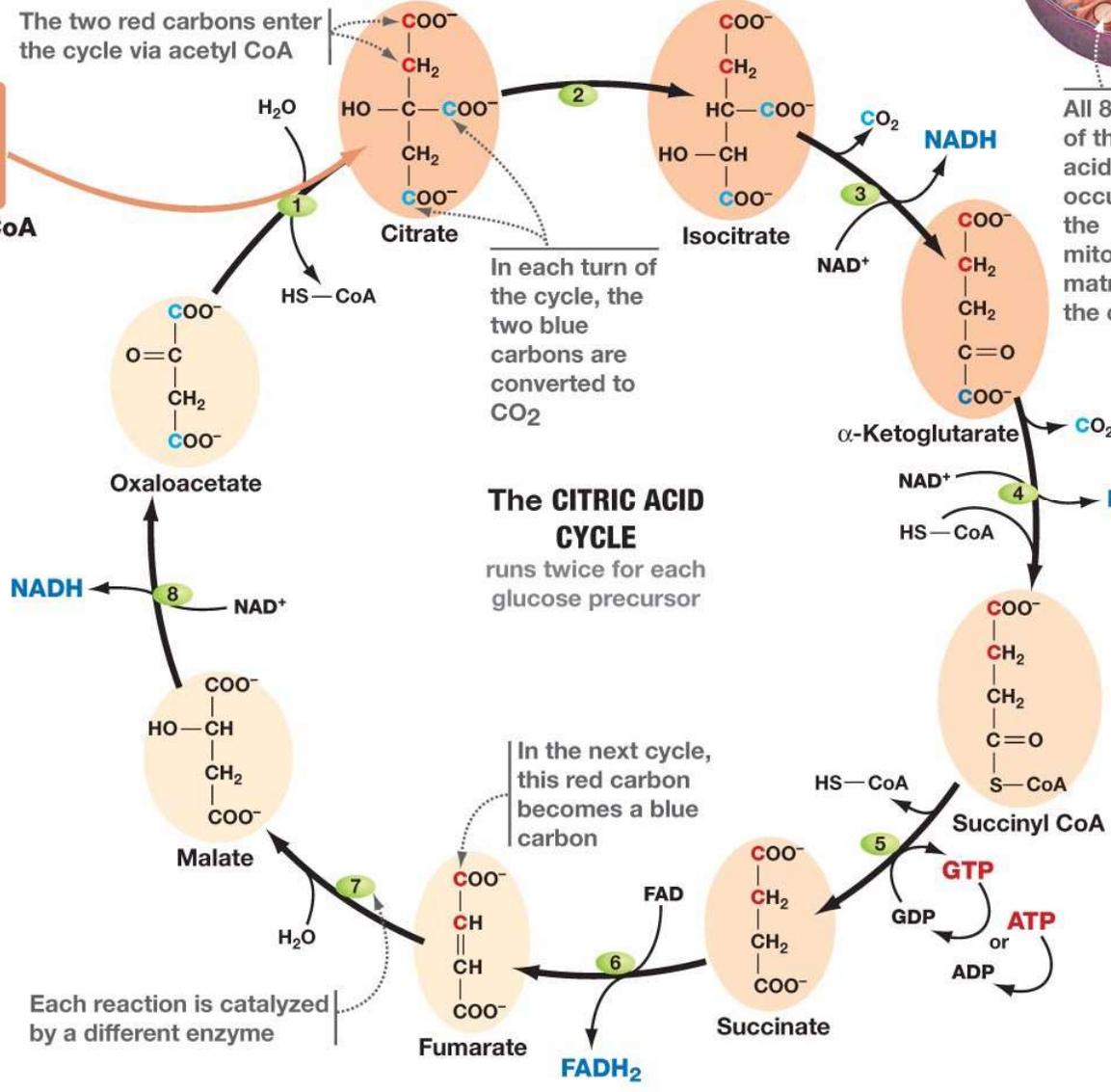
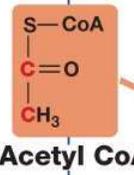
Nucleosídeo difosfato quinase  
 $NTP + ADP \rightleftharpoons ATP + NDP$

- Ocorre totalmente na mitocôndria
- O ciclo de Krebs produz 3 NADH, 1 QH<sub>2</sub>, 1 GTP (1 ATP) e 2 CO<sub>2</sub>
- Como as coenzimas são regeneradas?

# PROCESS: CITRIC ACID CYCLE



All 8 reactions of the citric acid cycle occur in the mitochondrial matrix, outside the cristae



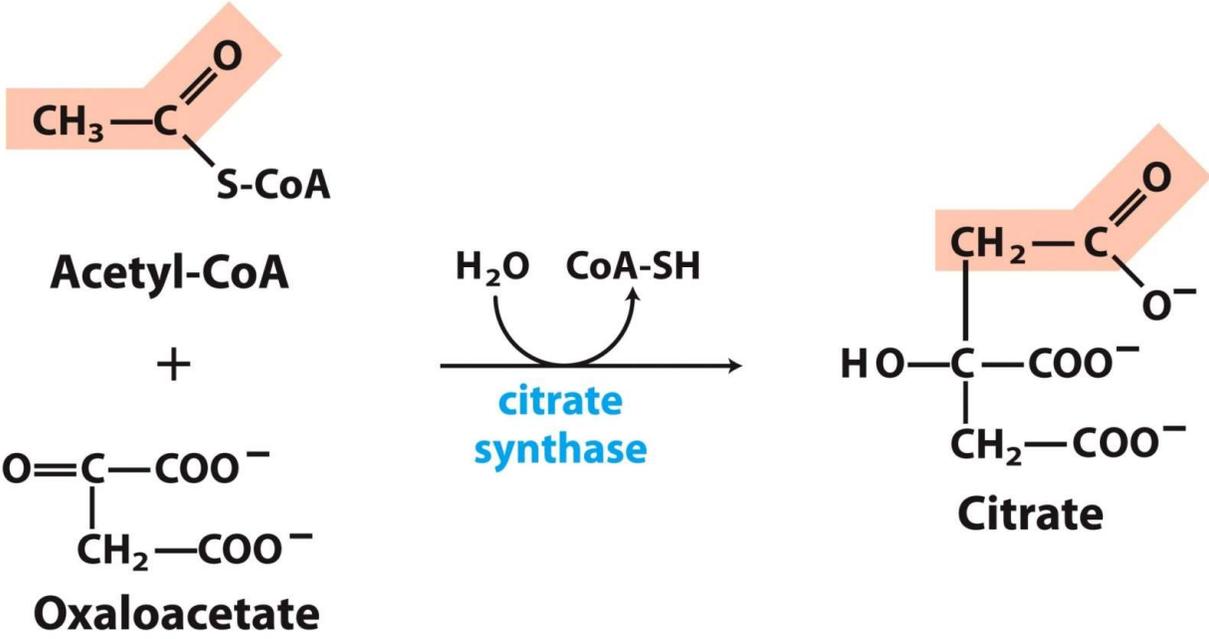
**The CITRIC ACID CYCLE**  
runs twice for each glucose precursor

In the next cycle, this red carbon becomes a blue carbon

Each reaction is catalyzed by a different enzyme

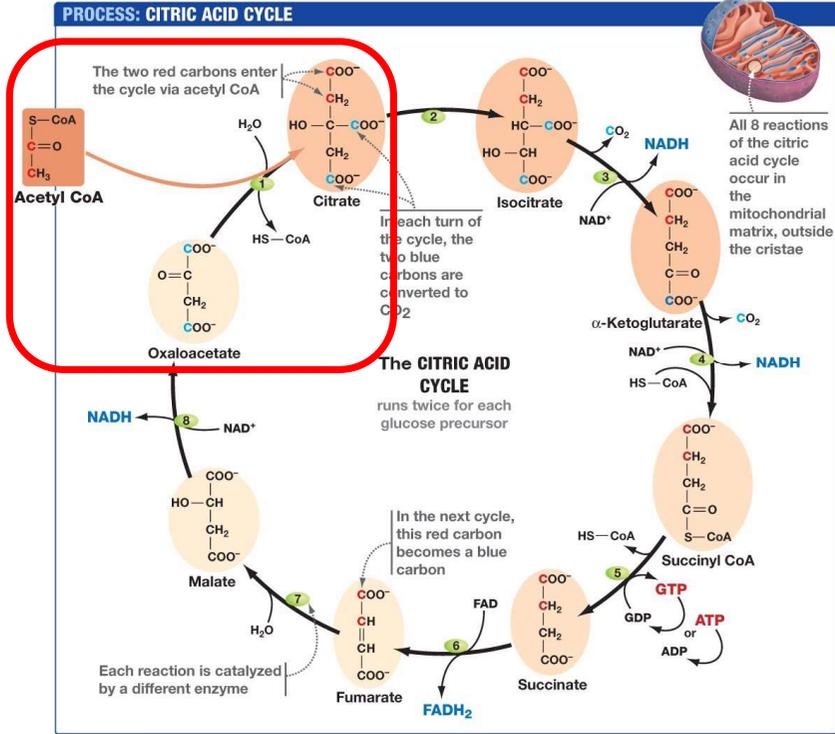


# Reação 1: formação do citrato

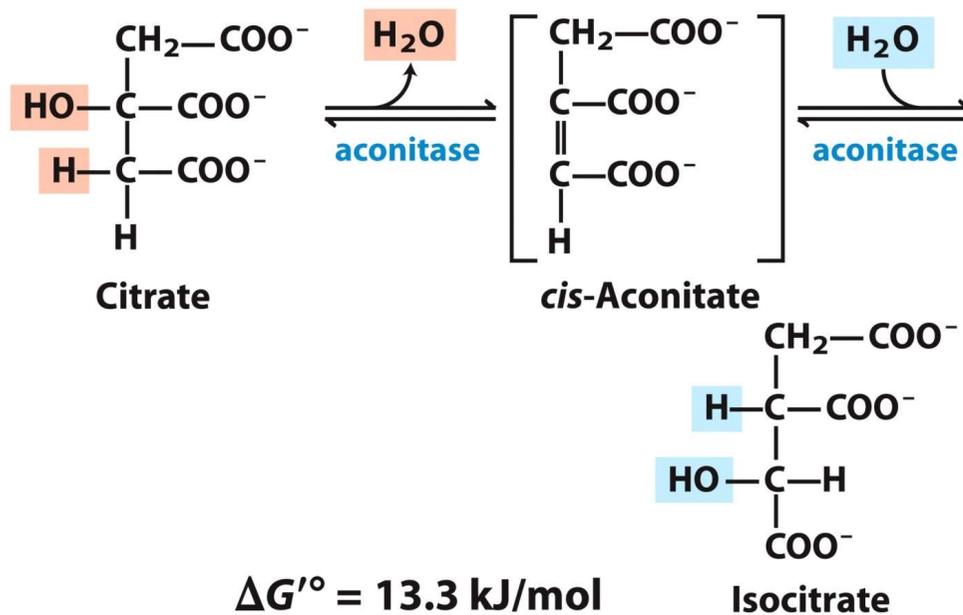


O grupo acetato do Acetil-CoA (C2) é condensado com o Oxalacetato (C4) pela **citrato sintase**

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +2 ATP, +4 NADH, +2 Citrato, +2 CO<sub>2</sub>

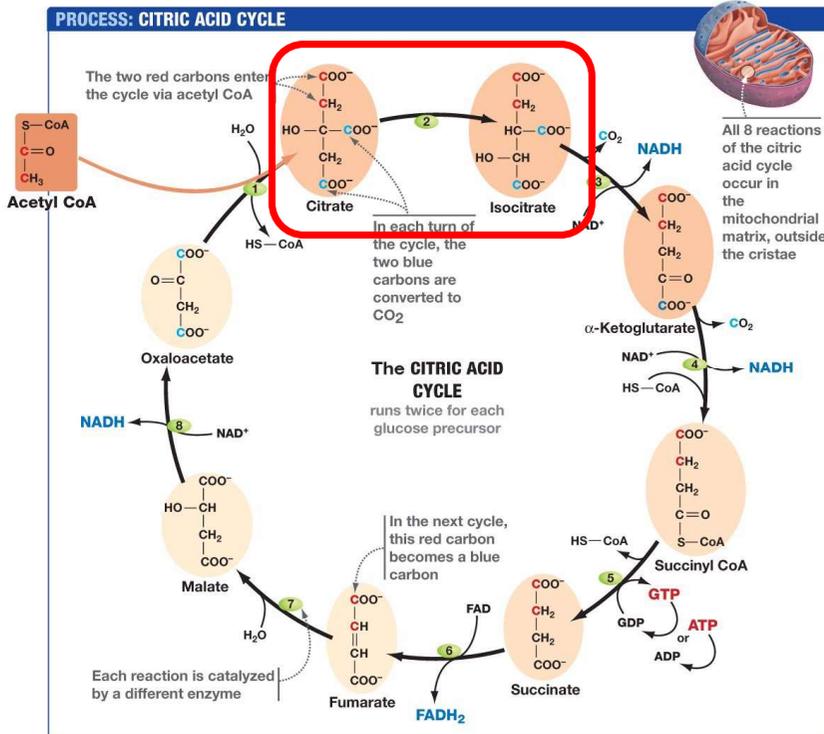


# Reação 2: citrato é transformado em seu isômero, isocitrato

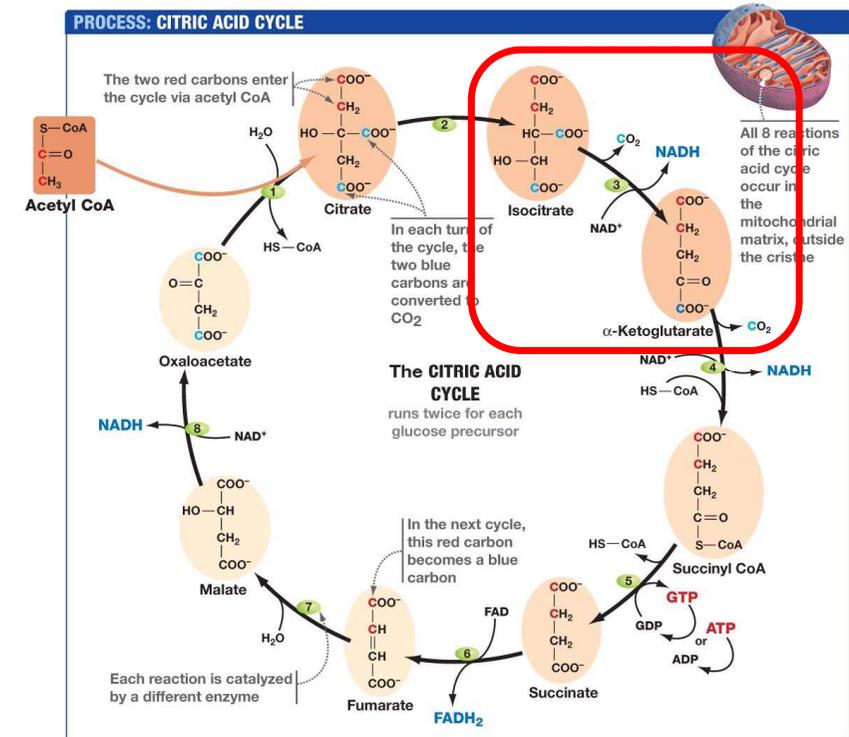
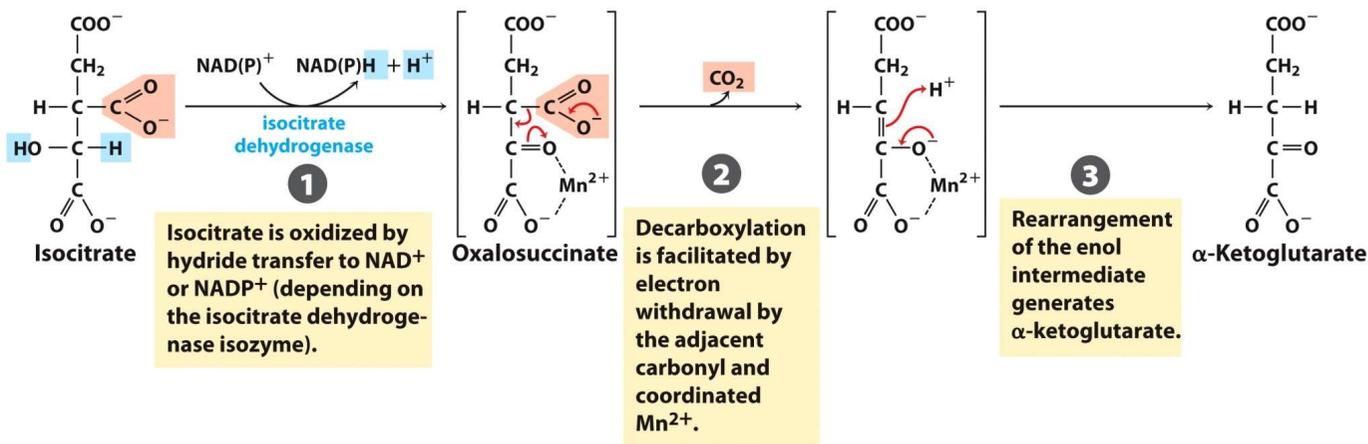


A **aconitase** catalisa uma reação de hidratação e uma de desidratação, formando o Isocitrato (C6)

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +2 ATP, +4 NADH, +2 Isocitrato, +2 CO<sub>2</sub>



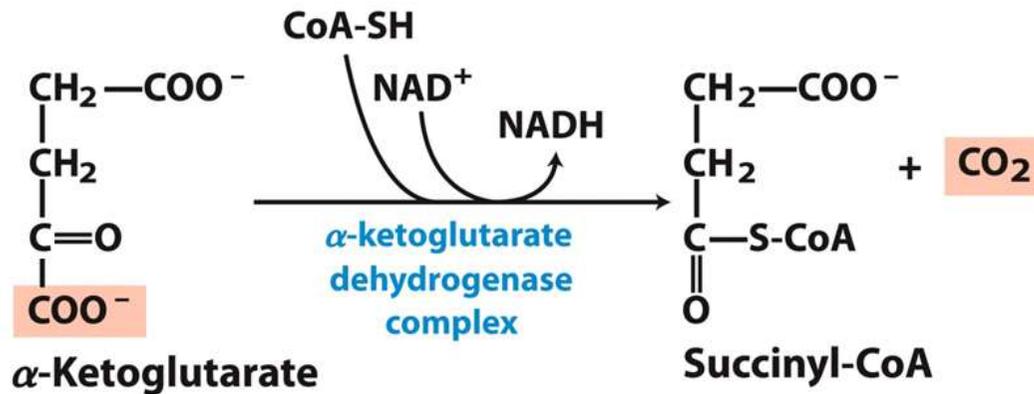
# Reação 3: o isocitrato é descarboxilado



A **isocitrato desidrogenase** quebra um grupo metila, produzindo  $\alpha$ -Cetogluarato (C5) e NADH

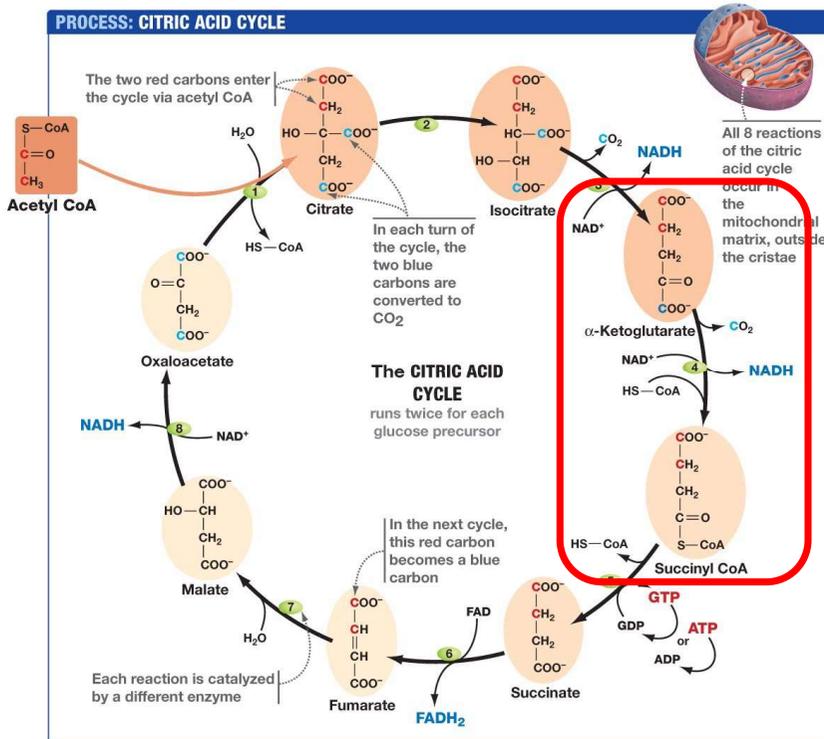
Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +2 ATP, +6 NADH, +2  $\alpha$ -Cetogluarato, +4  $\text{CO}_2$

# Reação 4: mais uma reação envolvendo CoA

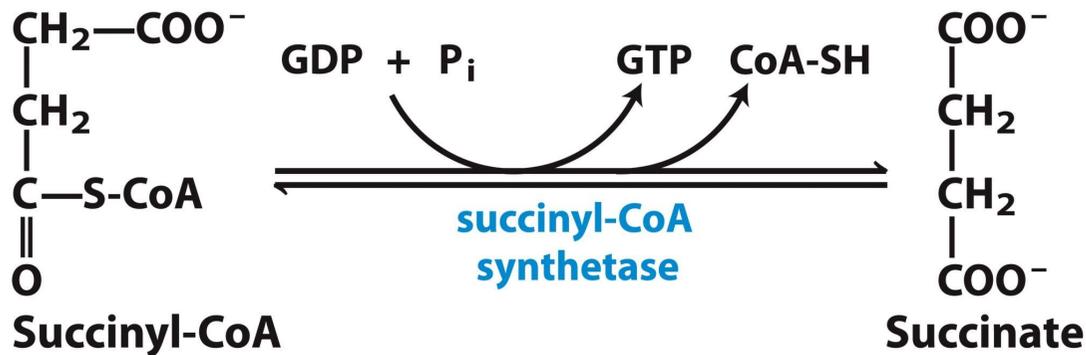


- O complexo ***α*-cetoglutarato desidrogenase** produz Succinil-CoA (C4) e CO<sub>2</sub>
- Esta reação, e complexo enzimático, são bastante parecidos com o complexo piruvato desidrogenase
- É um ponto de regulação da via importante

Saldo: **-1 Glicose**, **-2 Oxalacetato**, **+2 ATP**, **+8 NADH**, **+2 Succinil-CoA**, **+6 CO<sub>2</sub>**

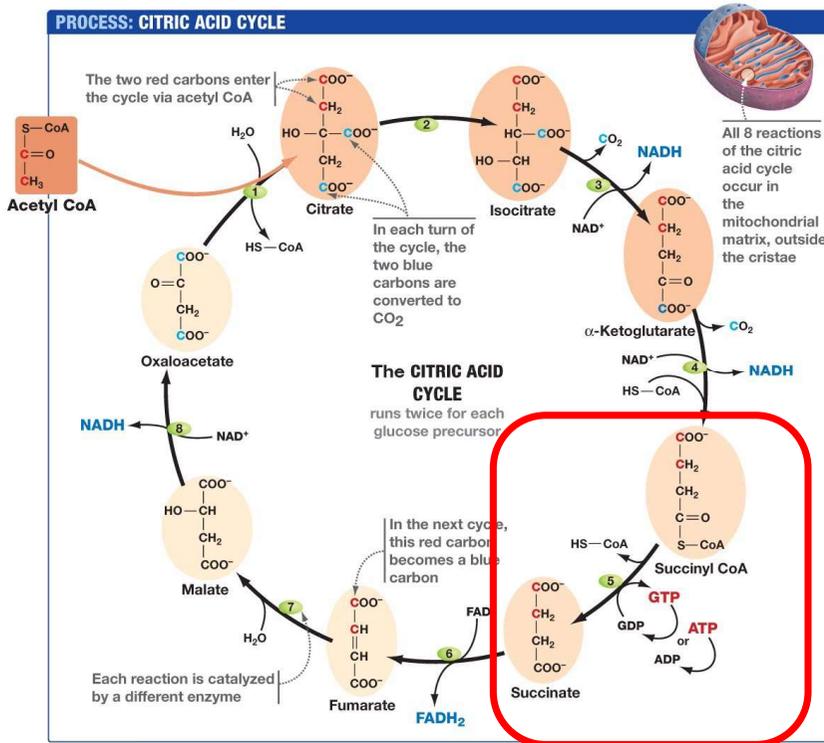


# Reação 5: um GTP é formado

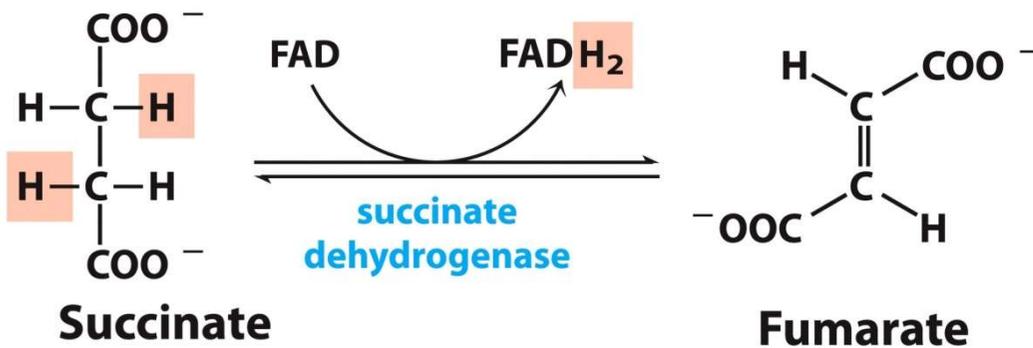


- A ligação da CoA com o C é muito energética, sua quebra pela **succinil-CoA sintetase** possibilita a formação de GTP
- A reação  $\text{GTP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ATP}$ , catalisada pela nucleotídeo difosfato quinase, é bastante rápida

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +4 ATP, +8 NADH, +2 Succinato, +6 CO<sub>2</sub>

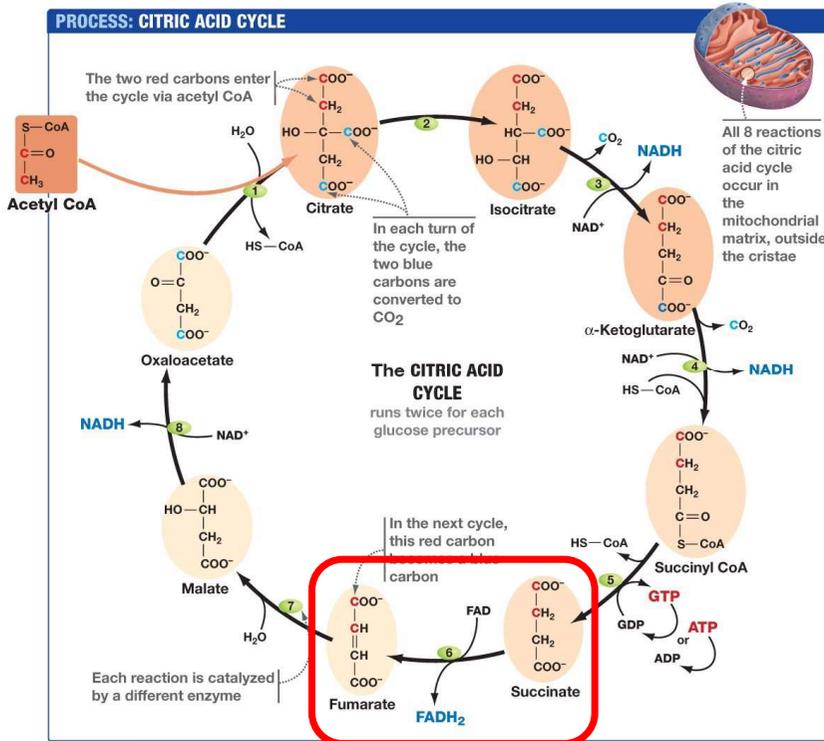


# Reação 6: succinato é oxidado a fumarato (C4)

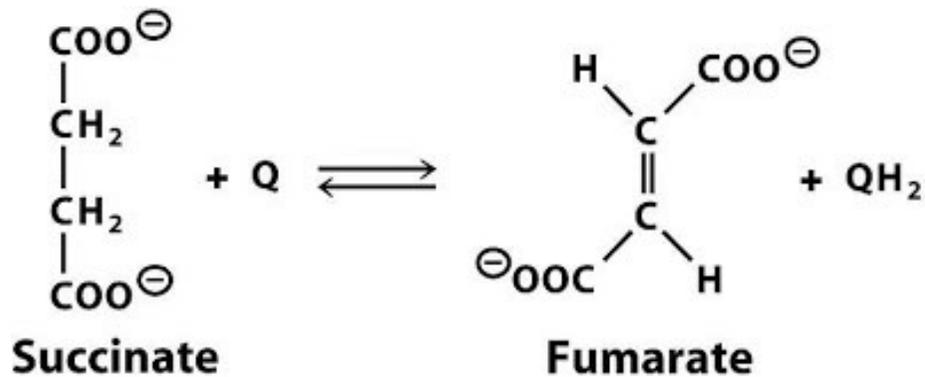
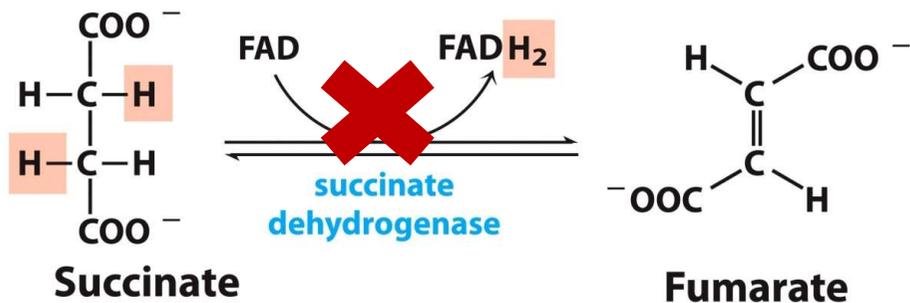


- A **succinato desidrogenase** é ligada na membrana da mitocôndria
- O FAD/FADH<sub>2</sub> está ligado covalentemente à enzima

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +4 ATP, +8 NADH, +2 FADH<sub>2</sub>, +2 Fumarato, +6 CO<sub>2</sub>



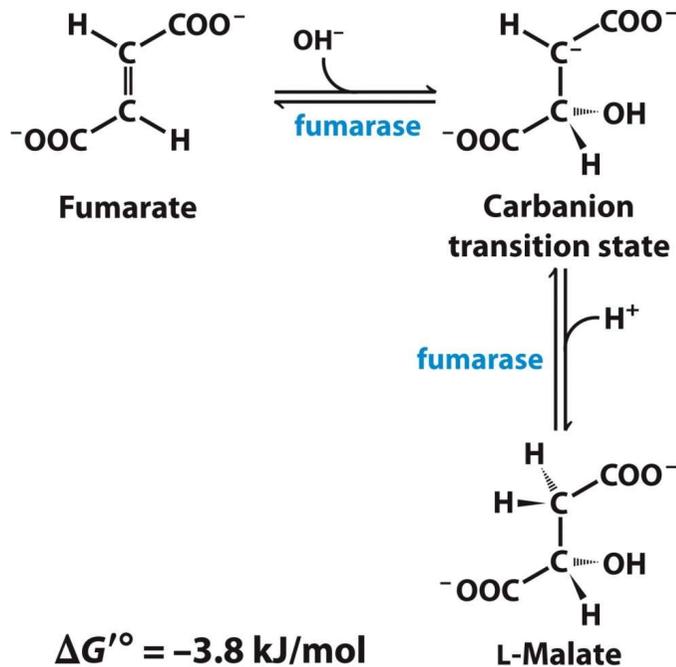
# Reação 6: succinato é oxidado a fumarato (C4)



A **coenzima Q** (quinona/quinol) regenera o FAD e, portanto, devem ser considerada como produto final desta reação

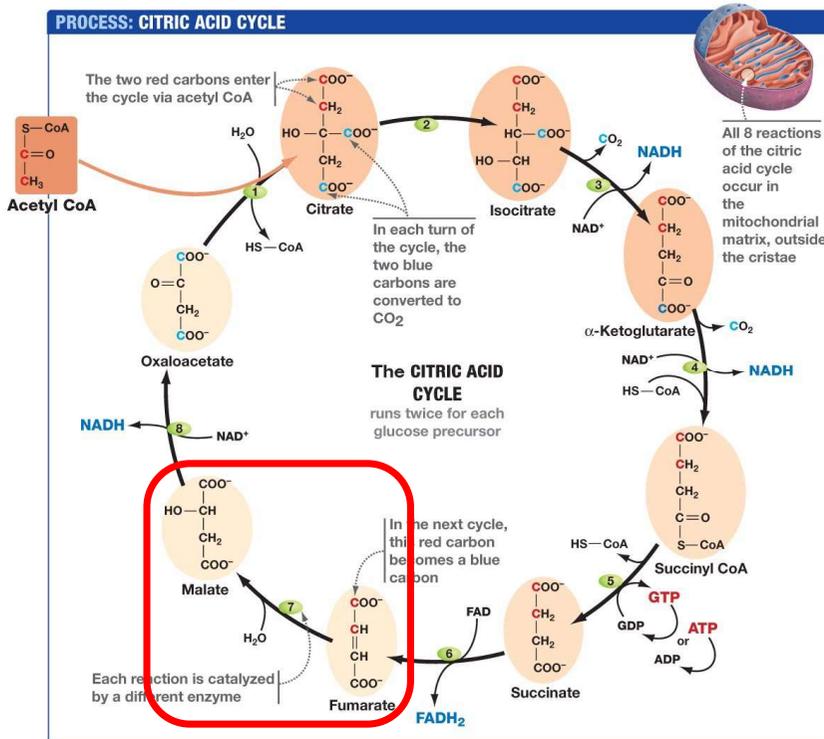
Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +4 ATP, +8 NADH, +2 QH<sub>2</sub>, +2 Fumarato, +6 CO<sub>2</sub>

# Reação 7: a fumarase hidrata o fumarato

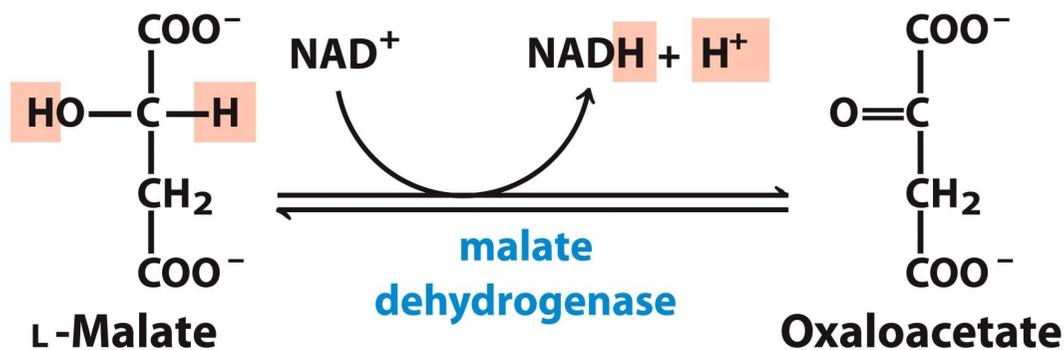


Malato (C4) é produzido a partir de fumarato através da **fumarase** em uma reação de hidratação

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +4 ATP, +8 NADH, +2 QH<sub>2</sub>, +2 Malato, +6 CO<sub>2</sub>



# Reação 8: o oxaloacetato é regenerado

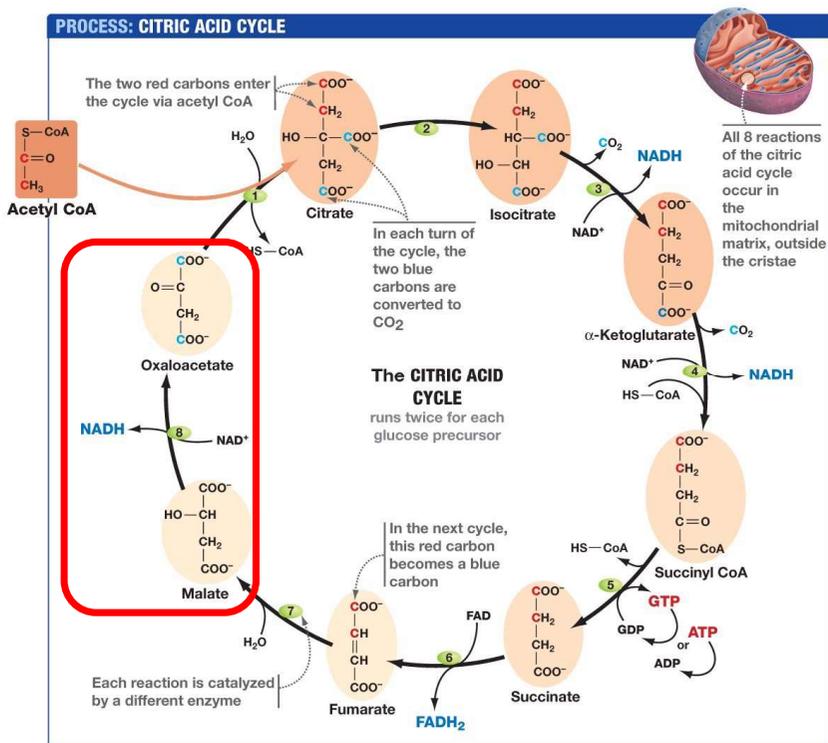
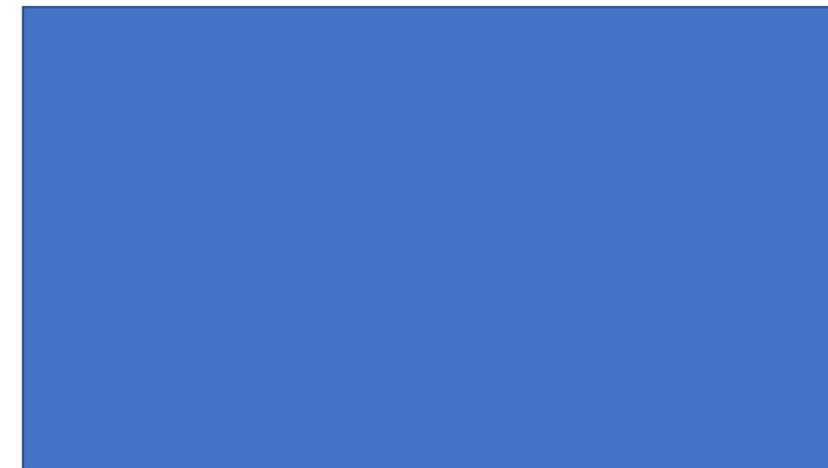


A **malato desidrogenase** produz oxalacetato e NADH a partir de malato e NAD<sup>+</sup>

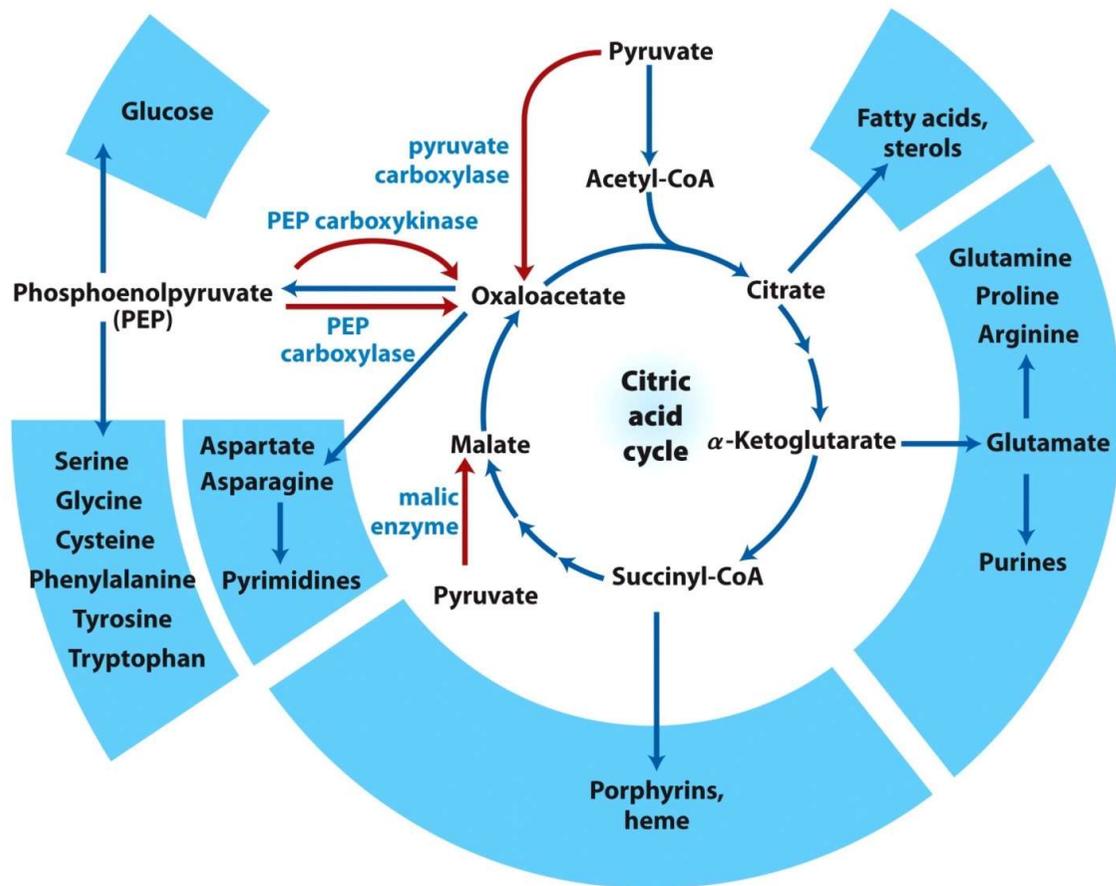
Saldo: -1 Glicose, +4 ATP, **+10 NADH, +2 QH<sub>2</sub>**, +6 CO<sub>2</sub>



Qual o destino do NADH e QH produzidos?



# O ciclo de Krebs também é importante na síntese de novos compostos



- O elementos do ciclo de Krebs podem ser usados como precursores de muitos metabólitos
- O elementos do ciclo de Krebs podem ser renovados via piruvato e fosfoenolpiruvato



## RESUMO DA AULA

- O ciclo de Krebs é uma forma de se oxidar as moléculas de 2C restantes da glicose
- O ciclo de Krebs produz 3 NADH, 1 QH<sub>2</sub>, 1 GTP (1 ATP) e 2 CO<sub>2</sub>
- O ciclo de Krebs pode ceder esqueletos de C para outras vias metabólicas

