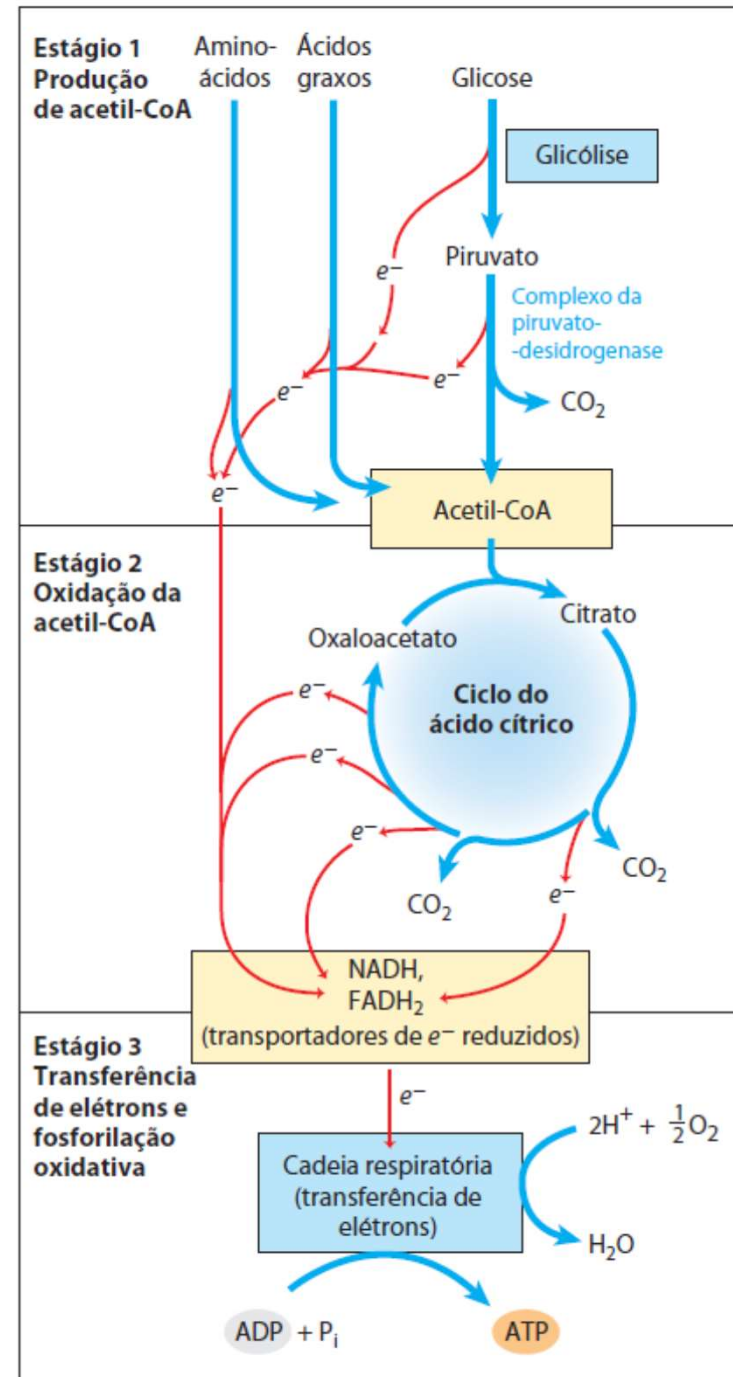


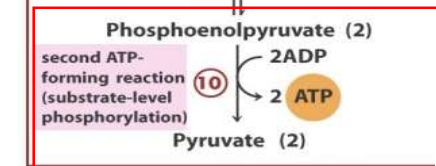
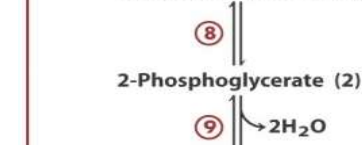
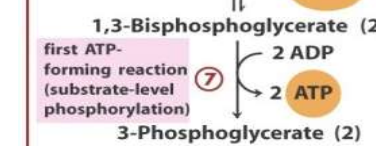
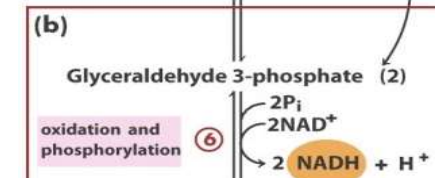
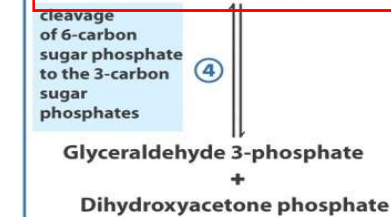
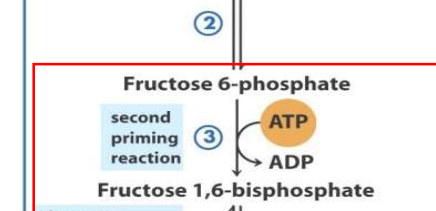
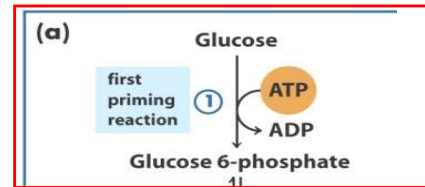
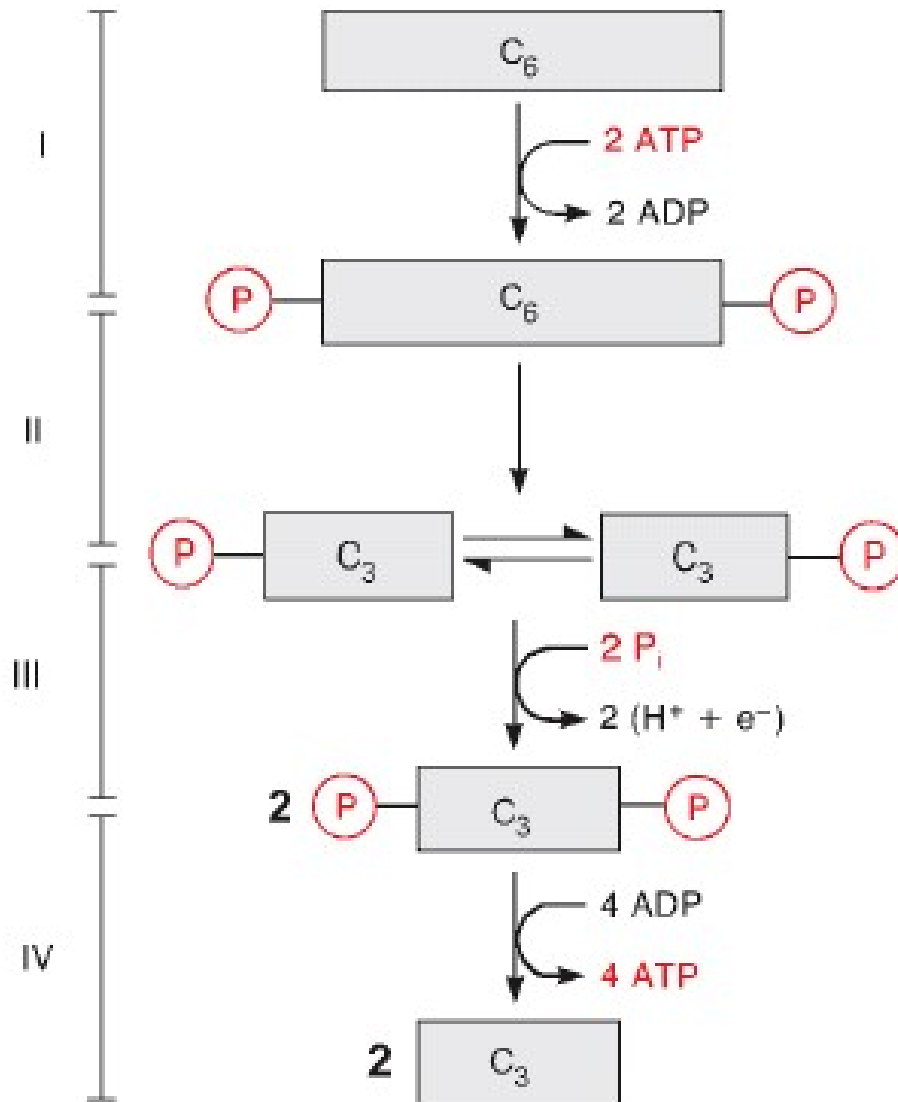
Produção de Acetil-CoA,
Ciclo de Krebs e
Metabolismo do Glicogênio

Fisioterapia- 2023

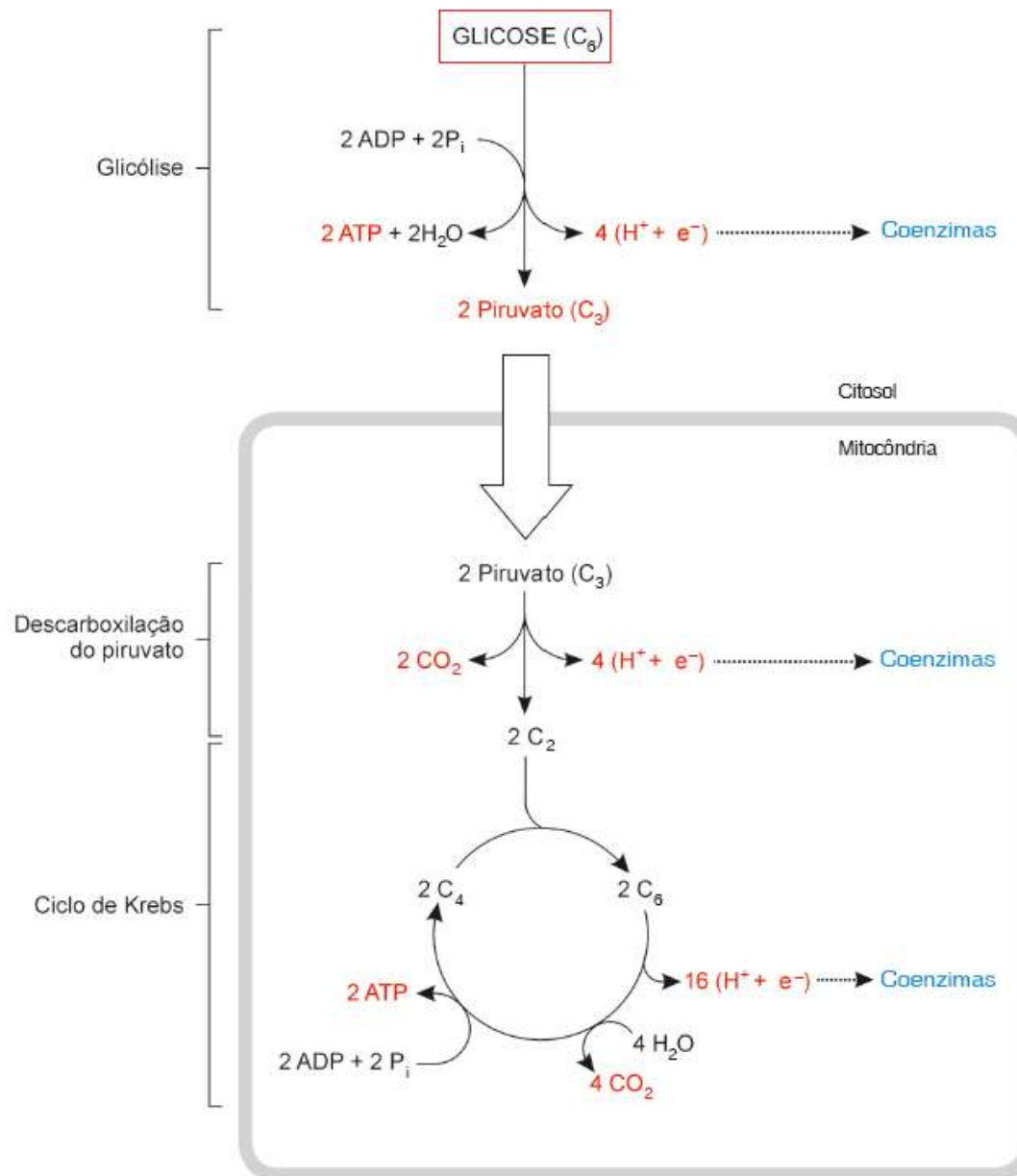
Os três estágios da respiração celular



Revisão da Glicólise



Revisão da Glicólise

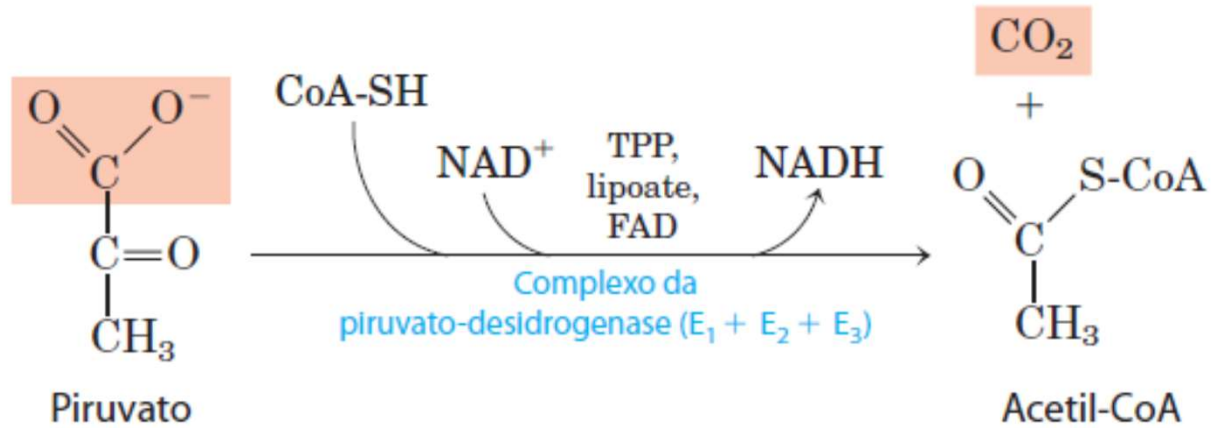


Produção de Acetil-CoA

- A glicólise é apenas a primeira etapa para a oxidação completa da glicose.
- Destinos do Piruvato: 1) lactato
2) Oxidado a H_2O e CO_2 .

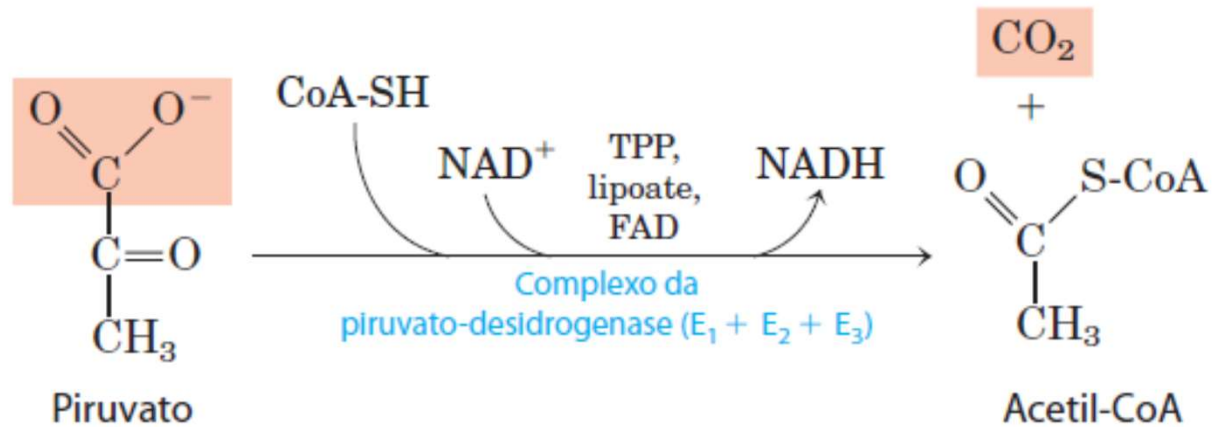
Essa fase aeróbia do catabolismo é chamada de **respiração celular**.

Produção de Acetil-CoA



$$\Delta G'^{\circ} = -33,4 \text{ kJ/mol}$$

Produção de Acetil-CoA



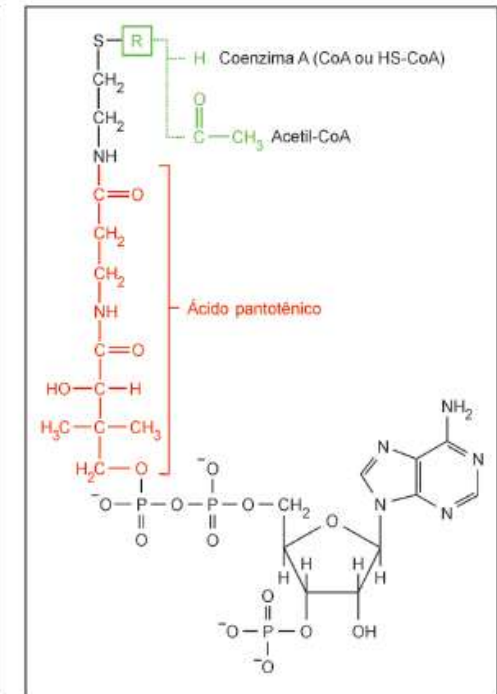
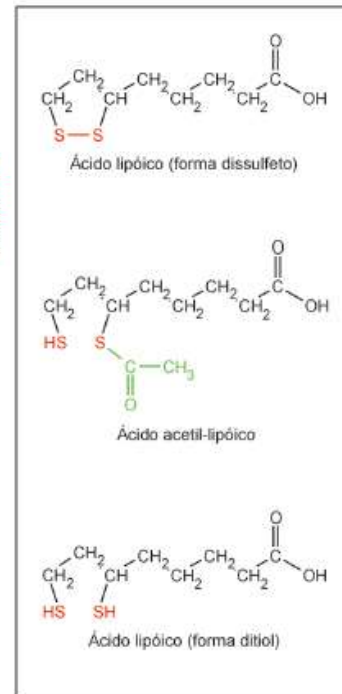
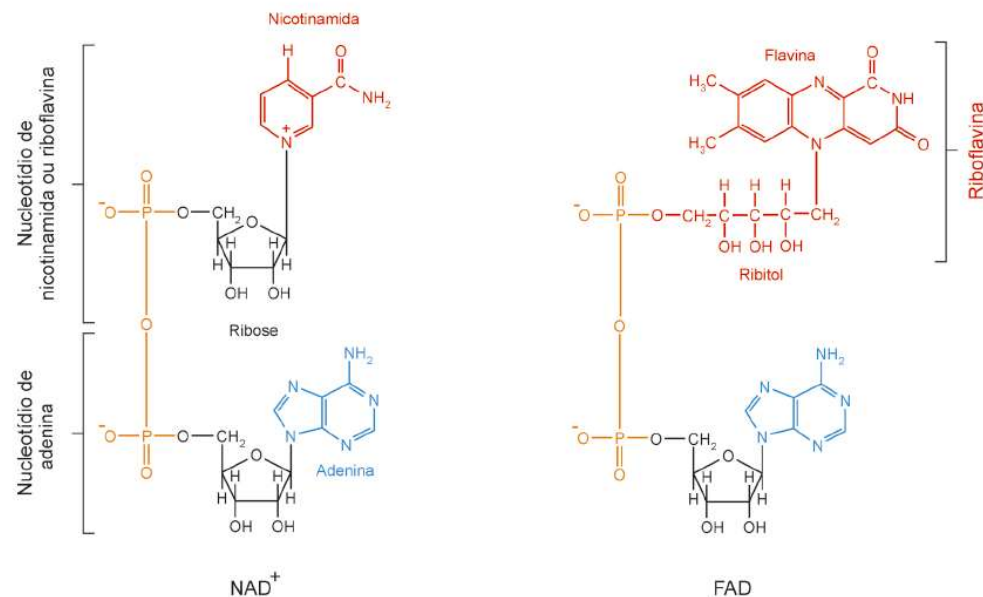
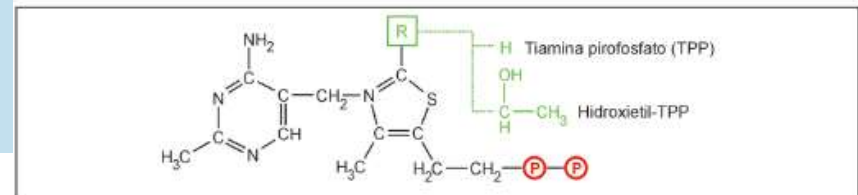
$$\Delta G'^{\circ} = -33,4 \text{ kJ/mol}$$

Descarboxilação do piruvato ao grupo acetil da acetil-CoA (na **mitocôndria**)

- três enzimas diferentes
- cinco coenzimas diferentes ou grupos prostéticos
 - pirofosfato de tiamina (TPP, de *thiamine pyrophosphate*),
 - dinucleotídeo de flavina-adenina (FAD, de *flavin adenine dinucleotide*)
 - coenzima A (CoA, algumas vezes denominada CoA-SH),
- dinucleotídeo de nicotinamida-adenina (NAD, de *nicotinamide adenine dinucleotide*)
- lipoato.

Produção de Acetil-CoA - Vitaminas

B ₁	Thiamin	Coenzyme in pyruvate and α-ketoglutarate dehydrogenases, and transketolase; regulates Cl ⁻ channel in nerve conduction
B ₂	Riboflavin	Coenzyme in oxidation and reduction reactions (FAD and FMN); prosthetic group of flavoproteins
Niacin	Nicotinic acid, nicotinamide	Coenzyme in oxidation and reduction reactions, functional part of NAD and NADP; role in intracellular calcium regulation and cell signaling
	Pantothenic acid	Functional part of CoA and acyl carrier protein: fatty acid synthesis and metabolism

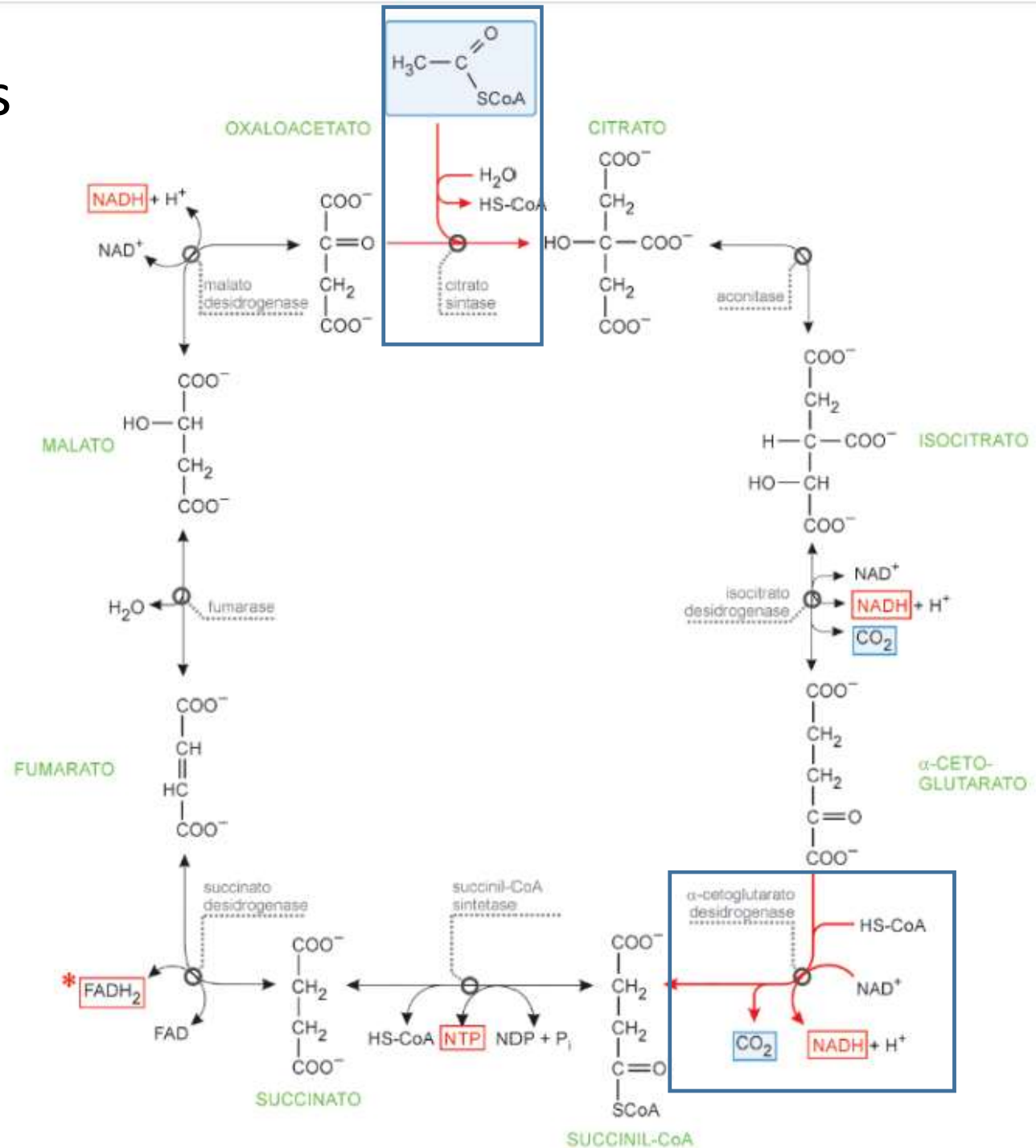


Ciclo do ácido cítrico, ciclo do ácido tricarboxílico (TCA, de *tricarboxylic acid*) ou ciclo de Krebs

- Ocorre na mitocôndria em 8 etapas
- Em cada rodada do ciclo entra uma molécula de acetil-CoA (2 carbonos), e são removidas duas moléculas de CO₂;
- uma molécula de oxaloacetato (4 carbonos) é utilizada para a formação do citrato e uma molécula de oxaloacetato é regenerada.
- o oxaloacetato está presente nas células em concentrações muito baixas.
- Quatro das oito etapas são oxidações, nas quais a energia da oxidação é conservada na forma das coenzimas reduzidas NADH e FADH₂.

Ciclo de Krebs

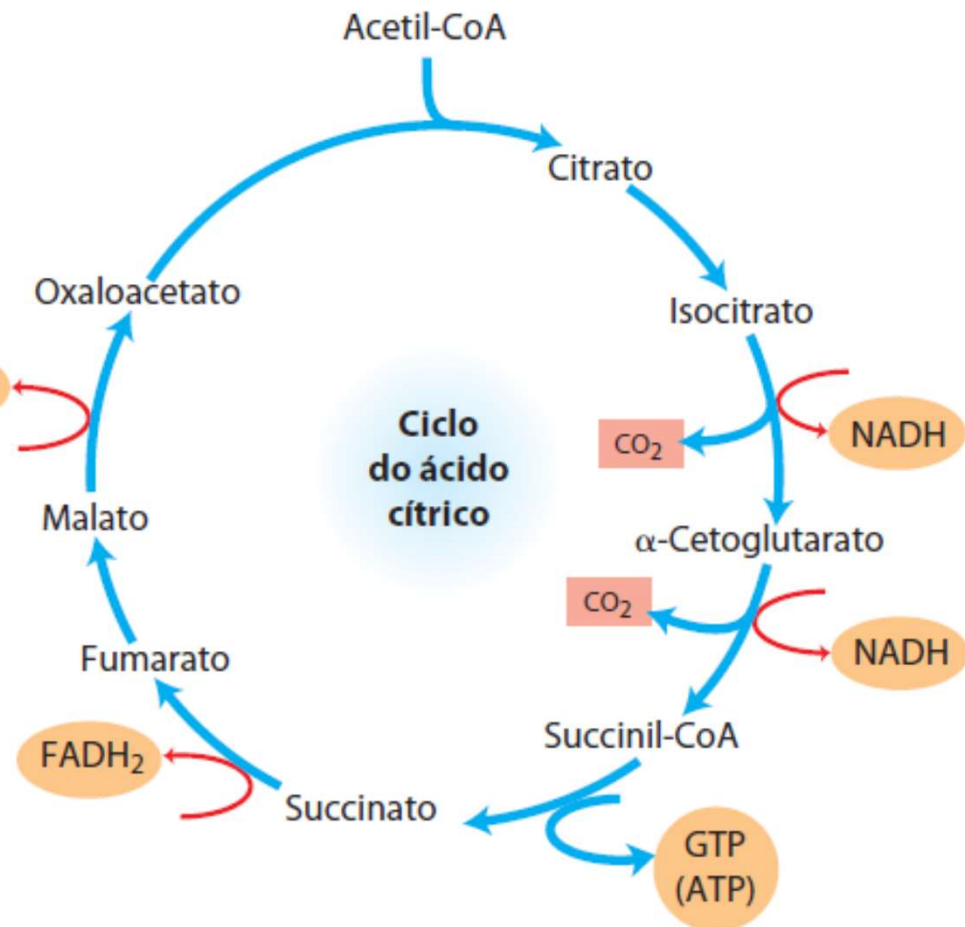
Reações Irreversíveis:
catalisadas pela citrato sintase e pela α -cetoglutarato desidrogenase



Ciclo do ácido cítrico, ciclo do ácido tricarboxílico (TCA, de *tricarboxylic acid*) ou ciclo de Krebs

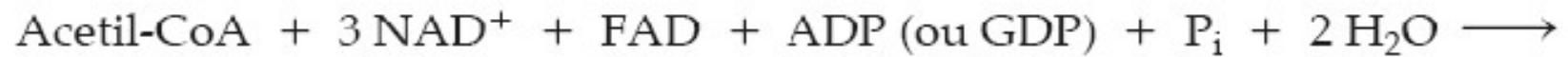
Produtos de uma rodada do ciclo do ácido cítrico

- **Um grupo acetil** com dois carbonos entra no ciclo combinando-se com o oxaloacetato.
- **Dois átomos de carbono saem** do ciclo na forma de **CO₂** pela oxidação do isocitrato e do α -cetogluturato.
- A energia liberada por estas oxidações foi conservada pela redução de **três NAD⁺** e **um FAD** e **pela produção de um ATP ou GTP**.
- No final do ciclo, **uma molécula de oxaloacetato** foi regenerada.



Ciclo do ácido cítrico, ciclo do ácido tricarboxílico (TCA, de *tricarboxylic acid*) ou ciclo de Krebs

Equação Geral



Glicose oxidada via glicólise, complexo da piruvato desidrogenase e Ciclo do ácido cítrico, ciclo do ácido tricarboxílico (TCA, de *tricarboxylic acid*) ou ciclo de Krebs

TABELA 16-1 Estequiometria da redução de coenzimas e formação de ATP na oxidação aeróbia da glicose via glicólise, reação do complexo da piruvato-desidrogenase, ciclo do ácido cítrico e fosforilação oxidativa

Reação	Número de ATP ou coenzimas reduzidas diretamente formados	Número de ATP formados no final do processo*
Glicose \longrightarrow glicose-6-fosfato	-1 ATP	-1
Frutose-6-fosfato \longrightarrow frutose-1,6-bifosfato	-1 ATP	-1
2 Gliceraldeído-3-fosfato \longrightarrow 2 1,3-bifosfoglicerato	2 NADH	3 ou 5 [†]
2 1,3-Bifosfoglicerato \longrightarrow 2 3-fosfoglicerato	2 ATP	2
2 Fosfoenolpiruvato \longrightarrow 2 piruvato	2 ATP	2
2 Piruvato \longrightarrow 2 acetil-CoA	2 NADH	5
2 Isocitrato \longrightarrow 2 α -cetogluturato	2 NADH	5
2 α -Cetogluturato \longrightarrow 2 succinil-CoA	2 NADH	5
2 Succinil-CoA \longrightarrow 2 succinato	4 ATP (ou 2 GTP)	2
2 Succinato \longrightarrow 2 fumarato	2 FADH ₂	3
2 Malato \longrightarrow 2 oxaloacetato	2 NADH	5
Total		30-32

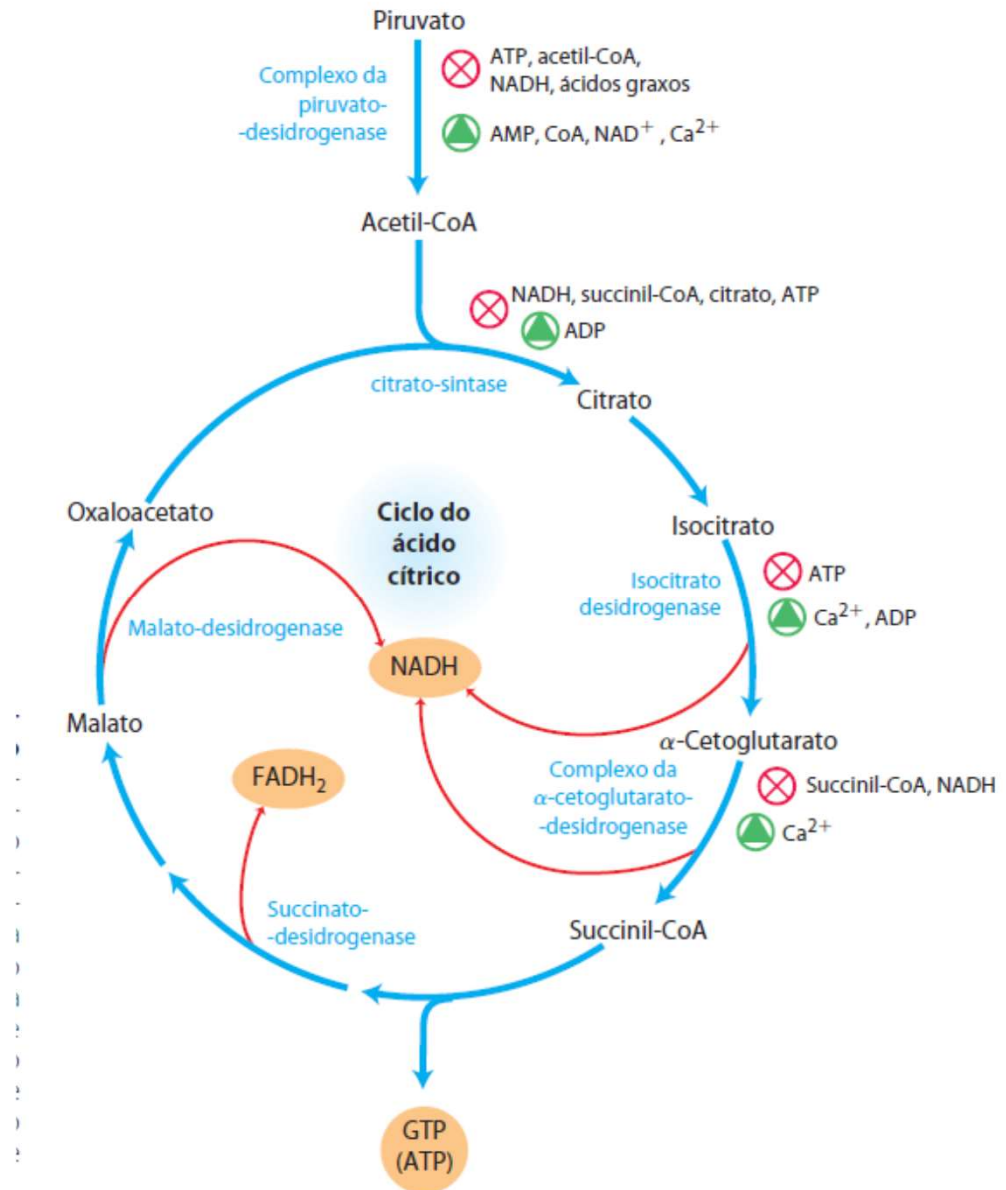
* Calculado como 2,5 ATP por NADH e 1,5 ATP por FADH₂. Um valor negativo indica consumo.

[†] O número formado é 3 ou 5, dependendo do mecanismo utilizado para a transferência de equivalentes de NADH do citosol para a matriz mitocondrial; ver Figuras 19-30 e 19-31.

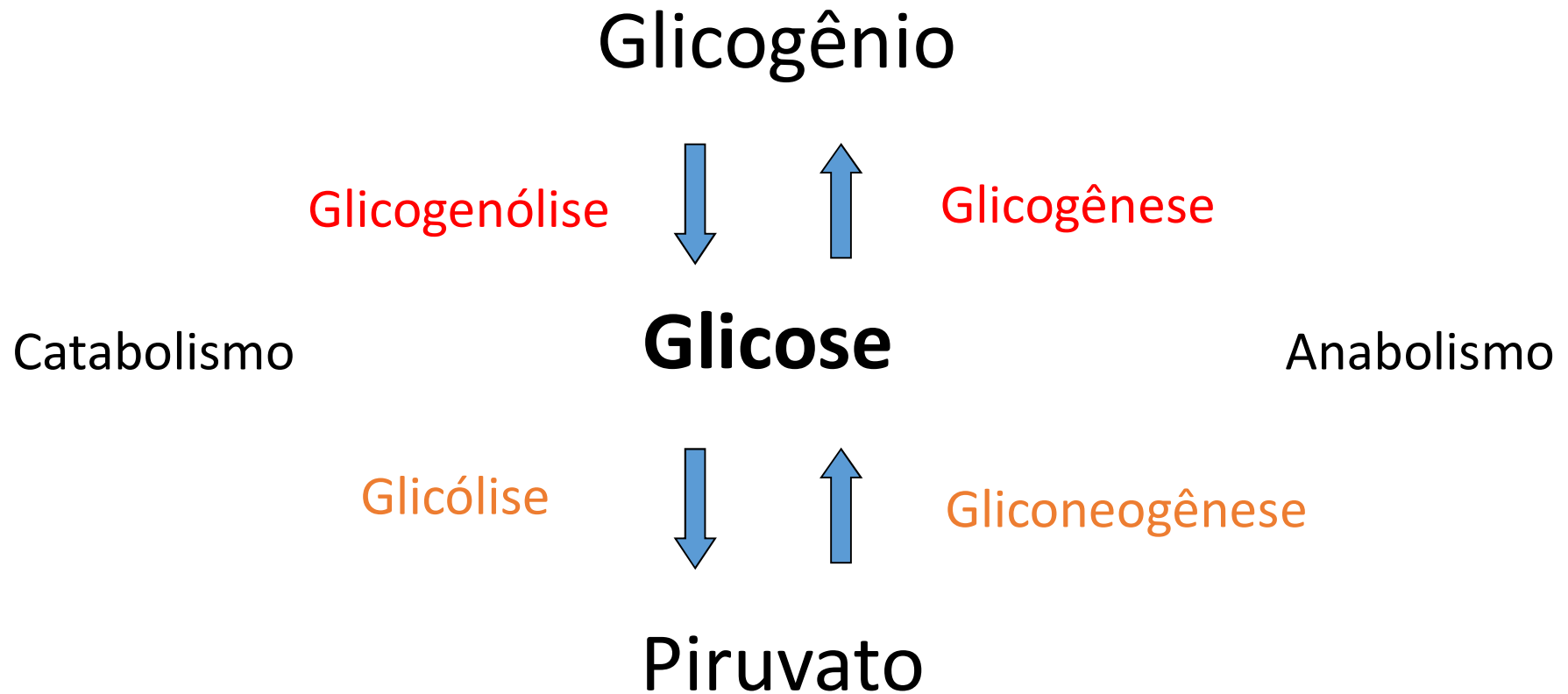
Regulação do complexo da Piruvato desidrogenase e do Ciclo do ácido cítrico

Três fatores controlam a velocidade do fluxo no ciclo:

- disponibilidade de substrato
- inibição pelos produtos acumulados
- inibição alostérica por retroalimentação das enzimas que catalisam as etapas iniciais do ciclo.

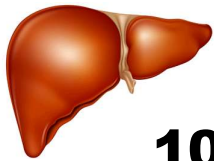


Metabolismo do Glicogênio e da Glicose

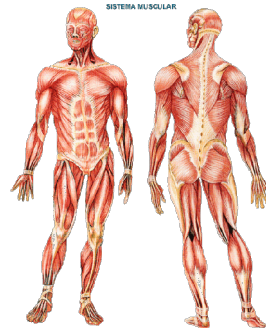


Glicogênio: O Estoque de Glicose

Entre as refeições e durante jejum, a disponibilidade de glicose no sangue diminui. São então usadas as reservas: glicogênio.



10% do peso



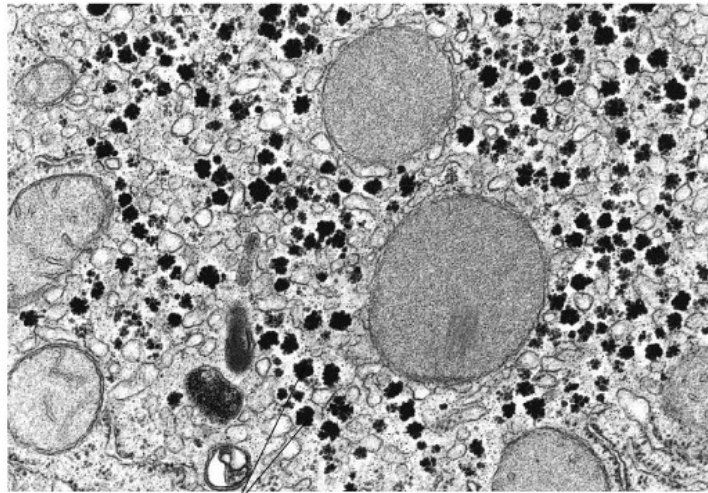
1 a 2% do peso

Glicogênio: O Estoque de Glicose

Vertebrados: principalmente no fígado e músculo

Como as reservas são pequenas a ingestão deve ser próxima da taxa de utilização diária

Regula níveis de glicose no sangue e reserva de glicose para atividade muscular intensa



Glycogen granules

(b)

Glicogênio: Polímero de Glicose com Ramificação

Os resíduos de glicose estão ligados por ligações α -1,4 e ramificações α -1,6

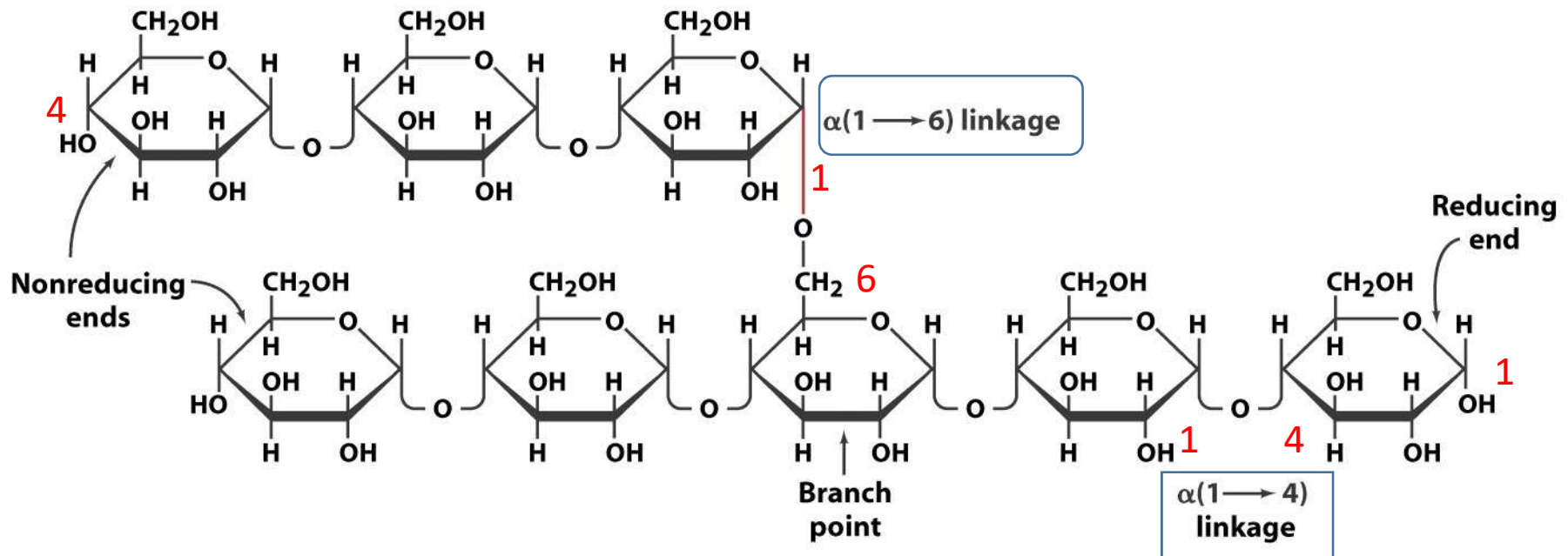
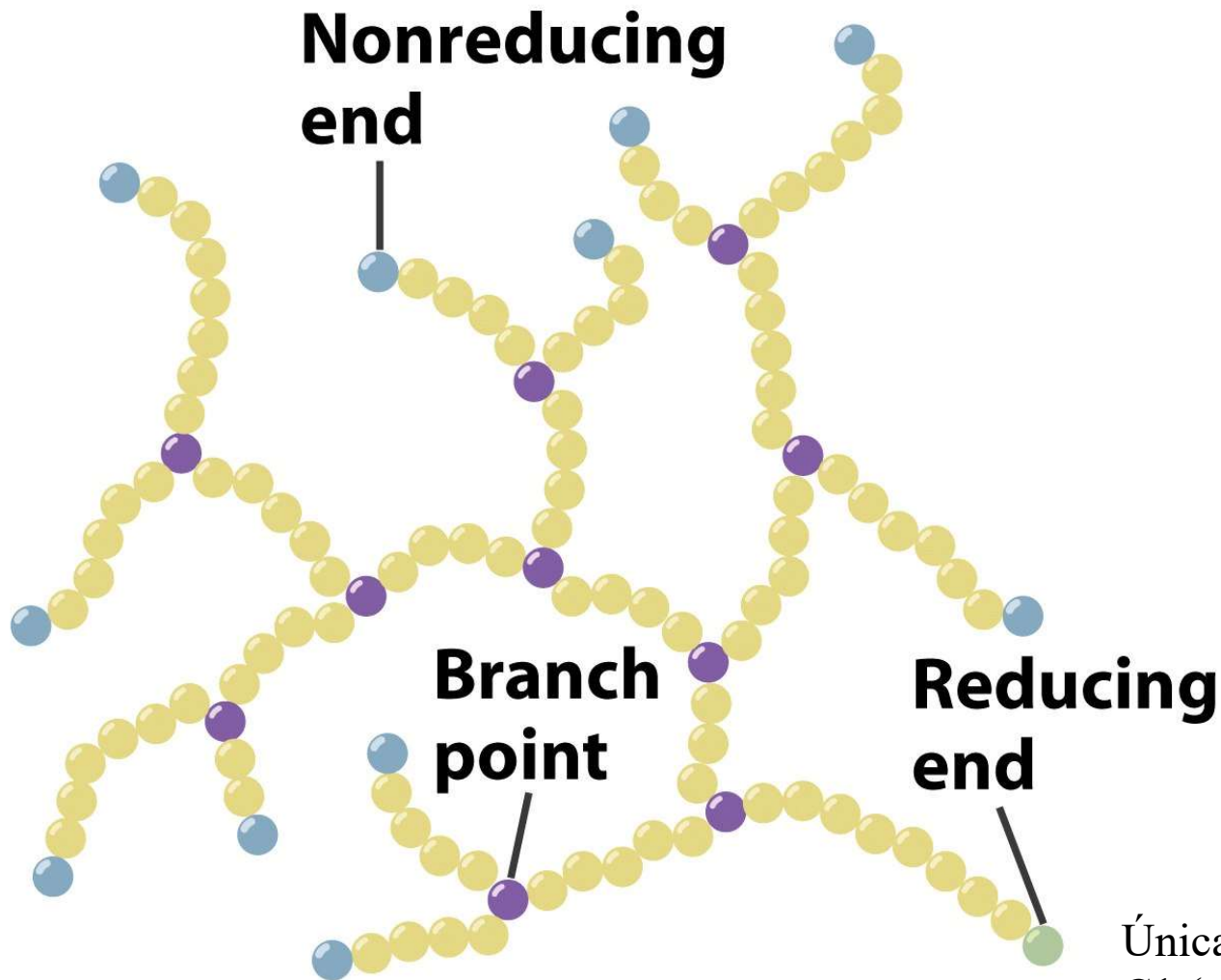


Figure 15-2a Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Glicogênio: Apenas uma Extremidade Redutora

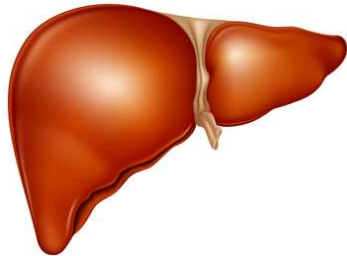


Única Extremidade redutora:
C1 (carbono carbonílico)

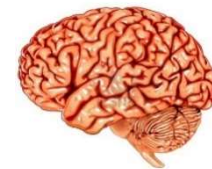
Figure 15-2b Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Glicogênio é Estocado no Músculo e Fígado por Razões Diferentes

- Fígado – manutenção da glicemia



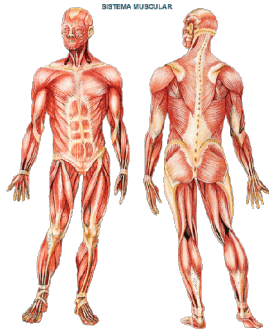
- Reservatório de glicose para outros tecidos



Glicogênio do fígado acaba em 12 a 24 h.

Glicogênio é Estocado no Músculo e Fígado por Razões Diferentes

- Músculo – produção de ATP



- Para fonte rápida de energia para o metabolismo aeróbico e anaeróbico
- Pode acabar em menos de 1 h de exercício vigoroso

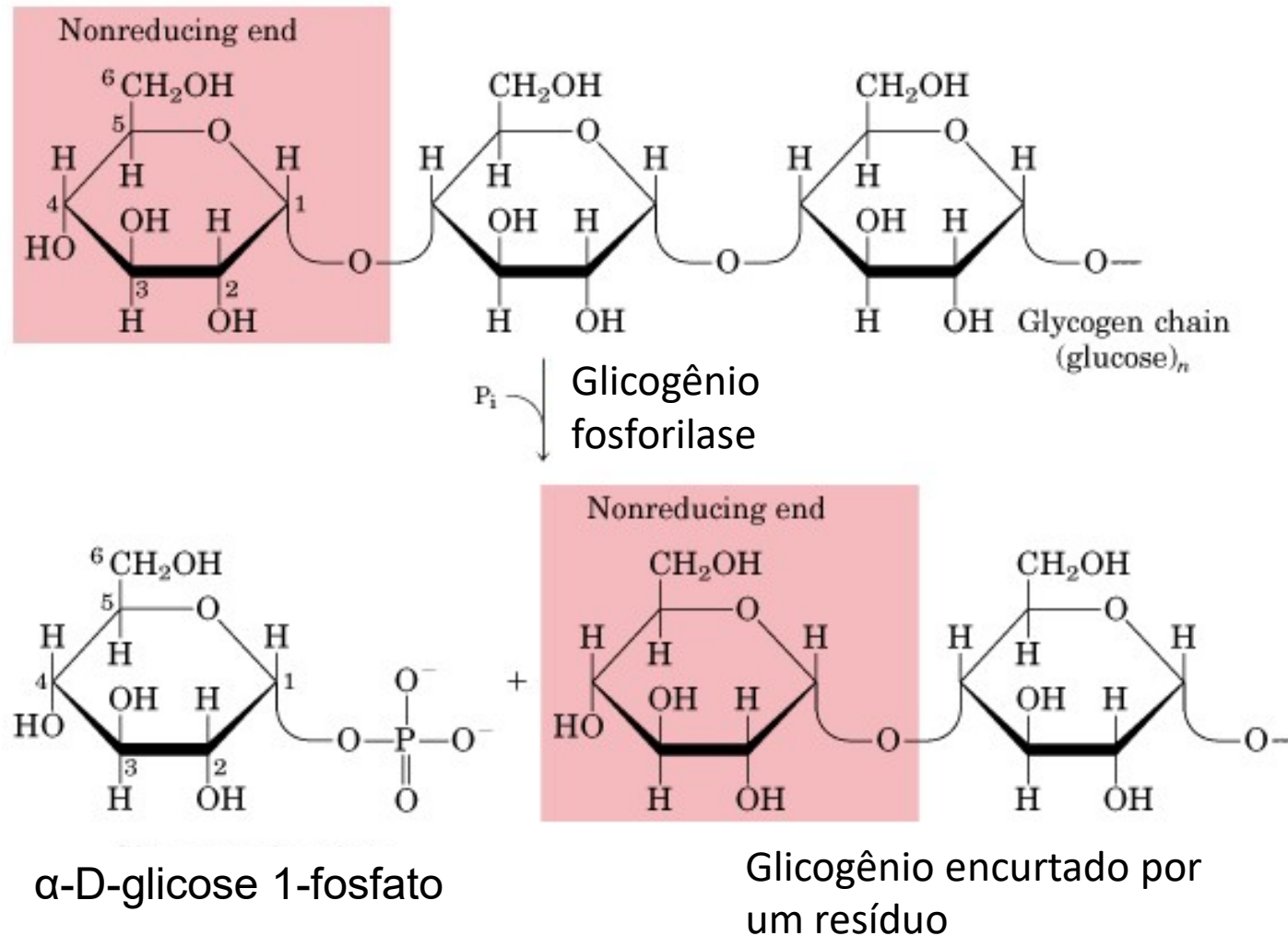
Degradação do glicogênio: glicogenólise

- Glicogênio hepático: é degradado produzindo glicose para manter a glicemia
- Glicogênio muscular : é degradado para produzir energia para a própria fibra muscular em contração intensa

Degradação do Glicogênio: Glicogenólise

1) glicose 1-fosfato é liberada de extremidade não redutora

Glicogênio Fosforilase Catalisa o Ataque de P_i a Ligação Glicosídica ($\alpha 1 \rightarrow 4$) de uma Extremidade **Não Redutora**

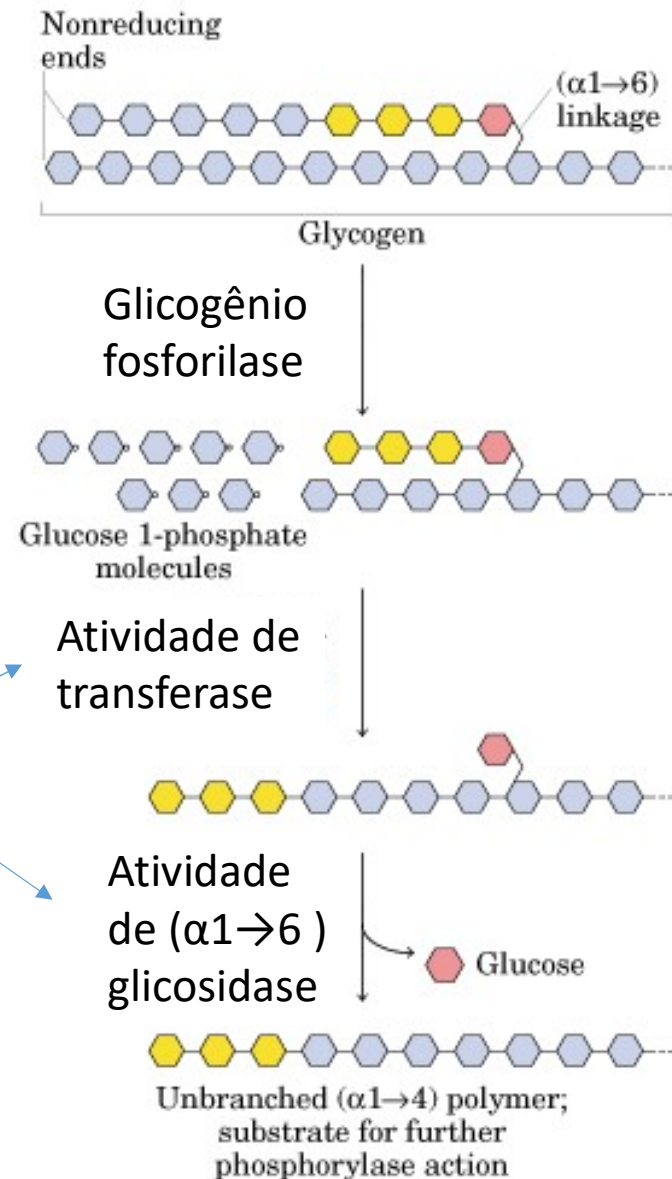


Uma Enzima Cortadora de Ramos é Necessária para a Glicogenólise

A glicogênio fosforilase age até chegar a 4 resíduos de glicose distantes de uma ramificação ($\alpha 1 \rightarrow 6$)

Enzima desramificadora

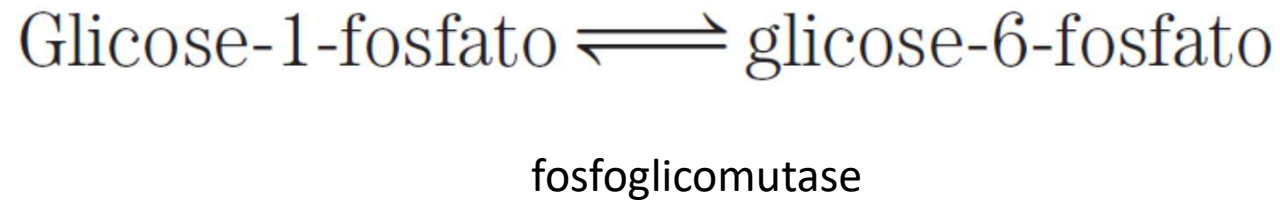
Enzima desramificadora: transfere um ramo de glicogênio e hidrolisa o resíduo de glicose em C6



Glicose 1-fosfato é convertida a glicose 6-fosfato

A ação da enzima **glicogênio fosforilase** gera glicose 1-fosfato

A **fosfoglicomutase** converte a glicose 1-fosfato em glicose 6-fosfato



Glicogenólise e o Destino do Glicogênio Degradado no Fígado e Músculo

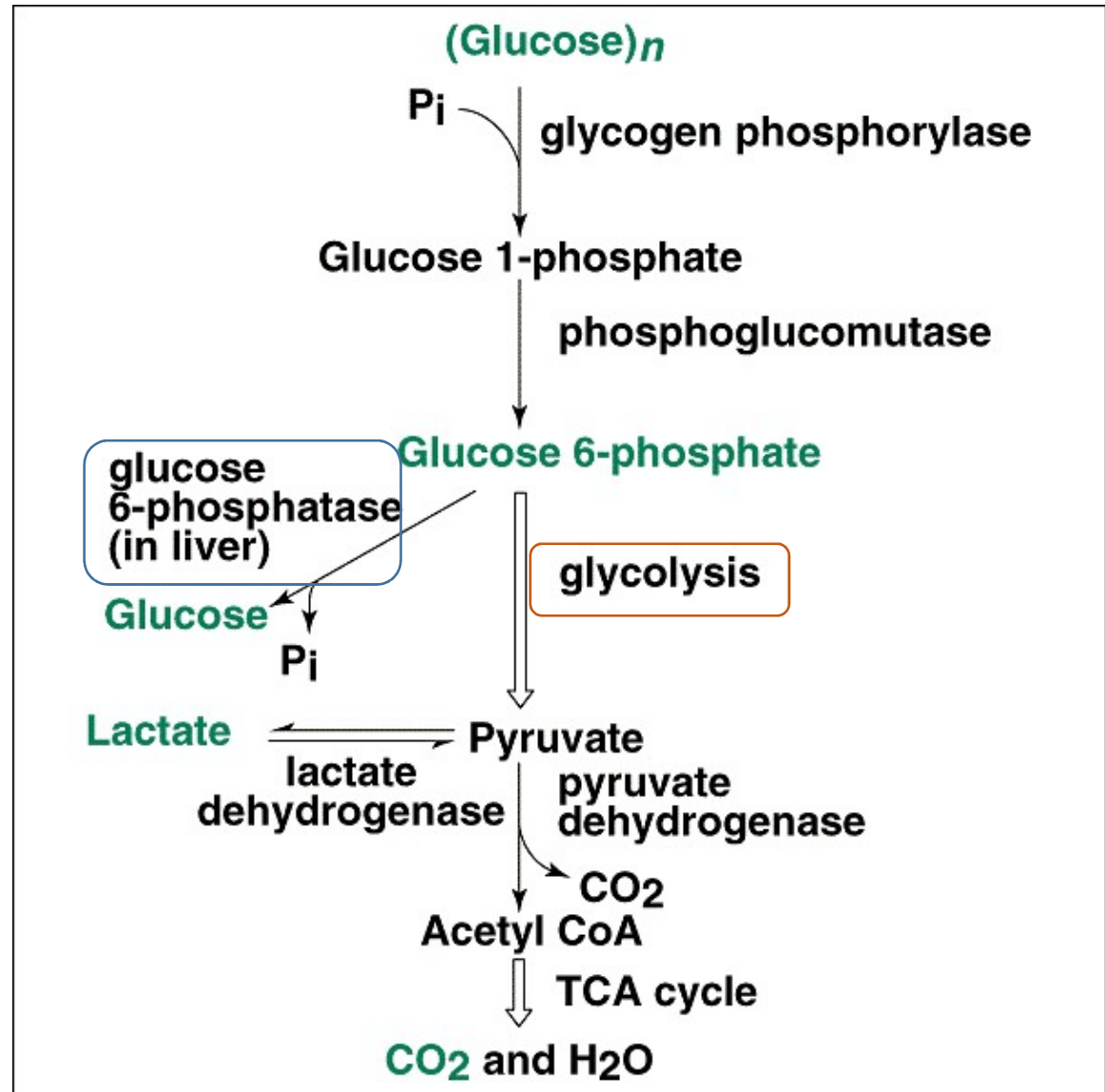
Fígado :

Glicose 6-fosfatase libera glicose para o sangue

Músculo:

glicose 6-fosfato entra na glicólise para servir como fonte de energia

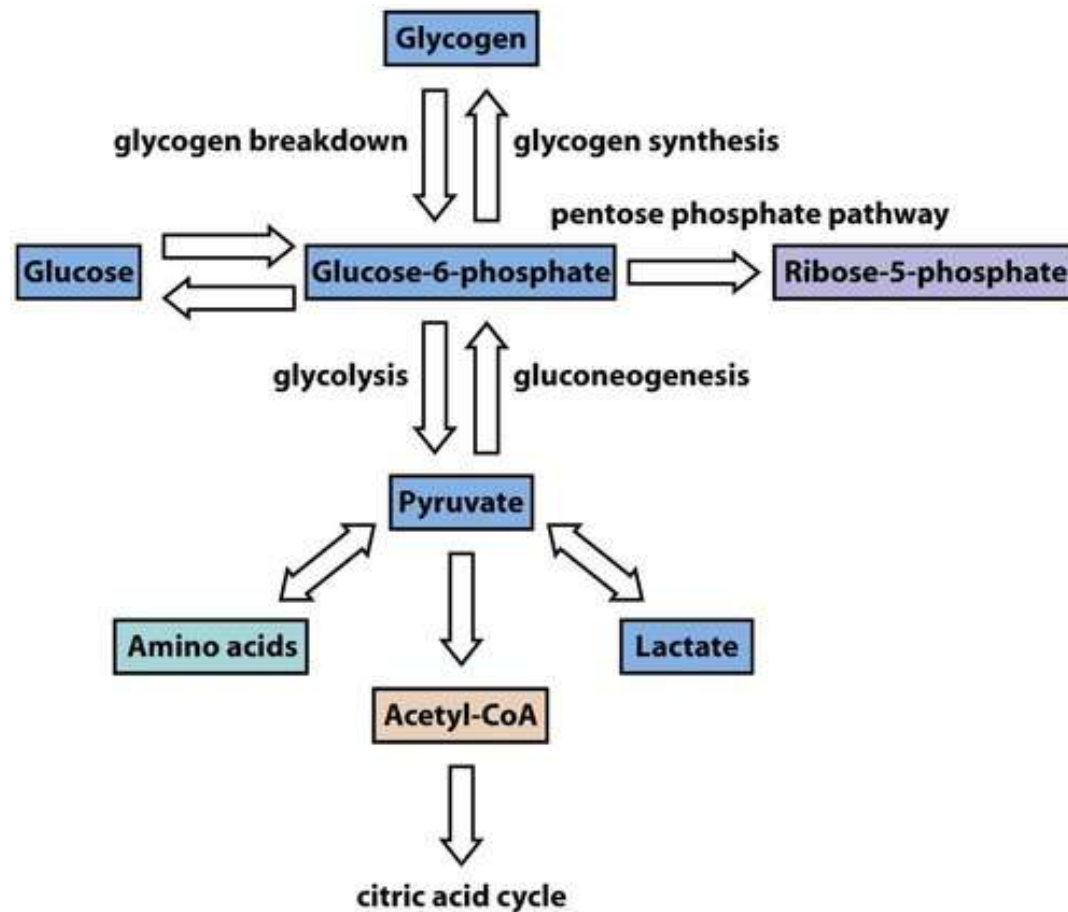
IMPORTANTE: músculo e tecido adiposo não possuem glicose 6-fosfatase: **não** liberam glicose para o sangue



Glicogenólise e glicogenogênese

Degradação e síntese de glicogênio (o polímero de glicose)

As enzimas necessárias para a degradação e síntese de glicogênio encontram-se no **CITOSOL** ligadas ao polímero de glicose, na forma de grânulos



Síntese do Glicogênio: Glicogenogênese

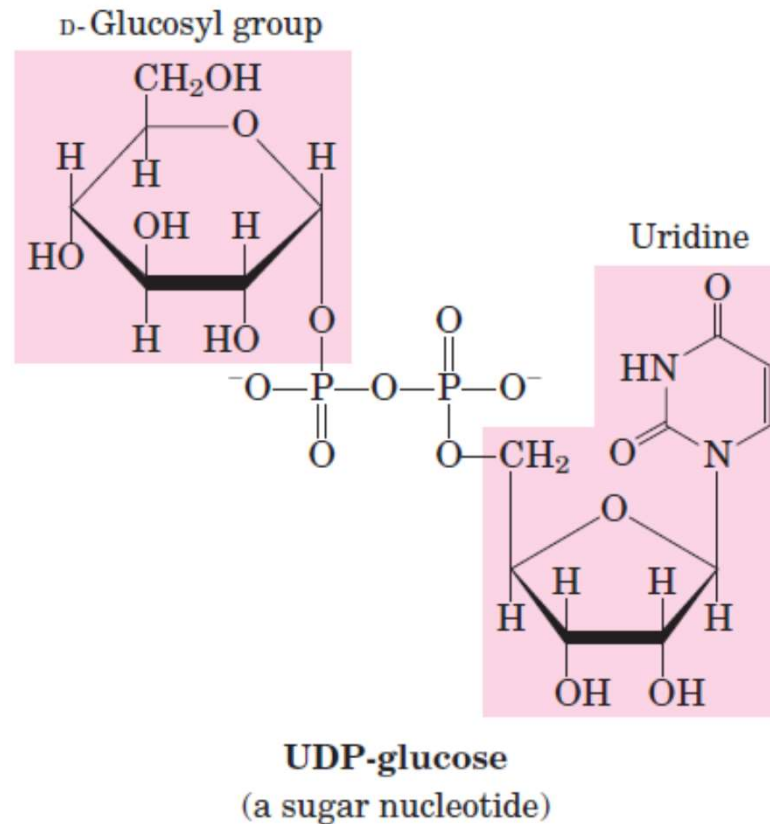
Glicogenogênese

síntese de glicogênio (o polímero de glicose)

Ocorre em todos os tecidos, mas especialmente fígado e músculo.

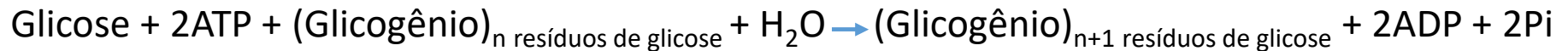
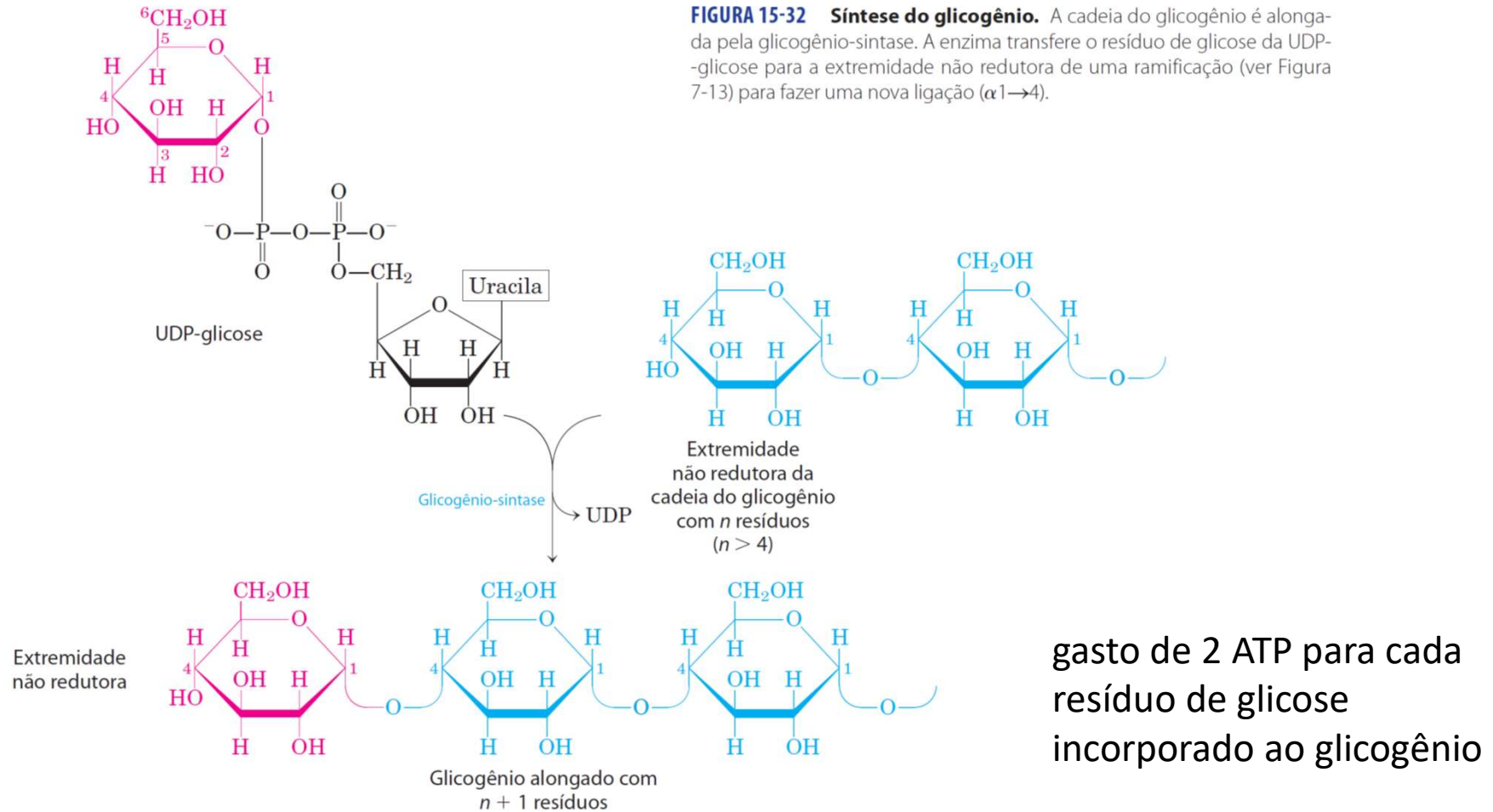
Adição de unidades de glicose às extremidades **não-redutoras**.

A glicose precisa estar em uma forma ativada, ligada a um nucleotídeo de uracila (**uridina difosfato glicose, ou UDP-glicose**)



Glicogenogênese

síntese de glicogênio (o polímero de glicose)



Glicogenogênese

síntese de glicogênio (o polímero de glicose)

Ramificações: Glicose com 6 a 7 resíduos é transferida pela **enzima ramificadora**, criando uma ligação α -1,6)

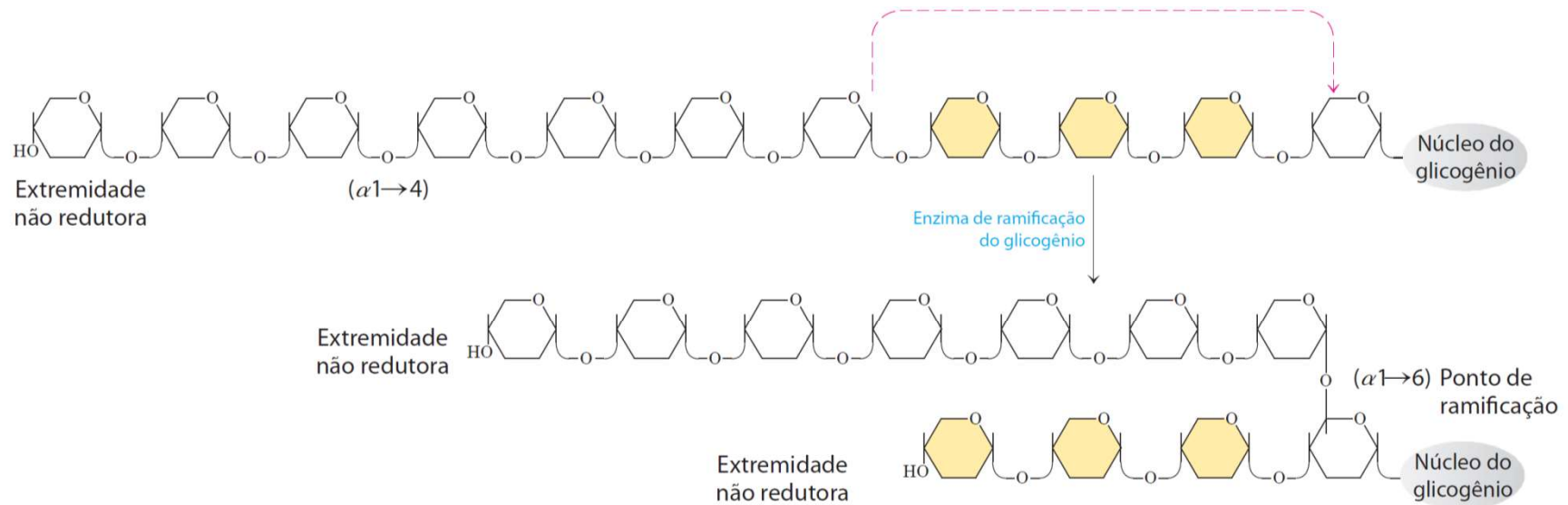
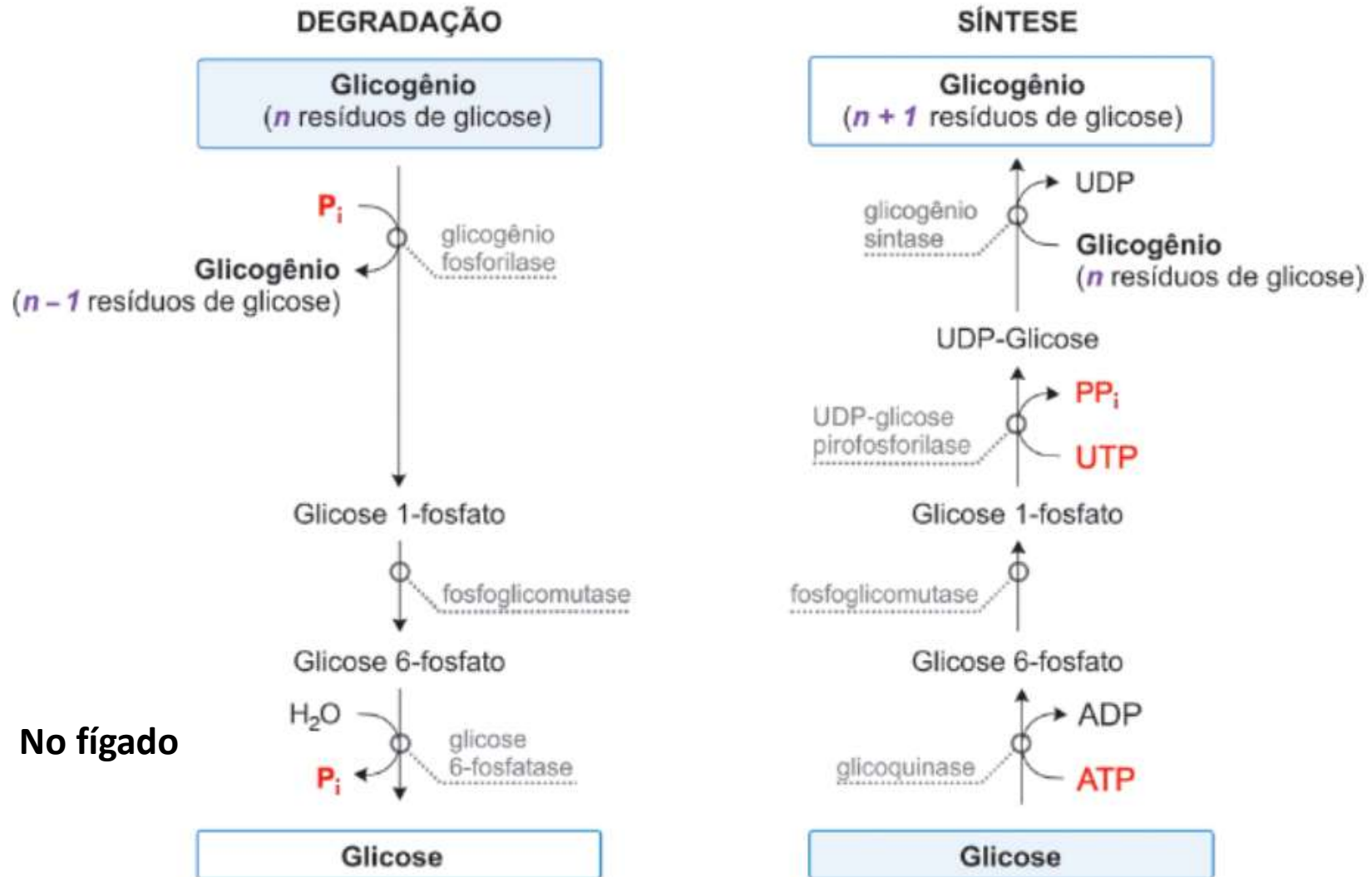


FIGURA 15-33 Síntese da ramificação do glicogênio. A enzima de ramificação do glicogênio (também chamada de amilo-[1→4]-[1→6]-transgli-

cosilase, ou glicosil-[4→6]-transferase) forma um novo ponto de ramificação durante a síntese do glicogênio.

Glicogênio: metabolismo resumido

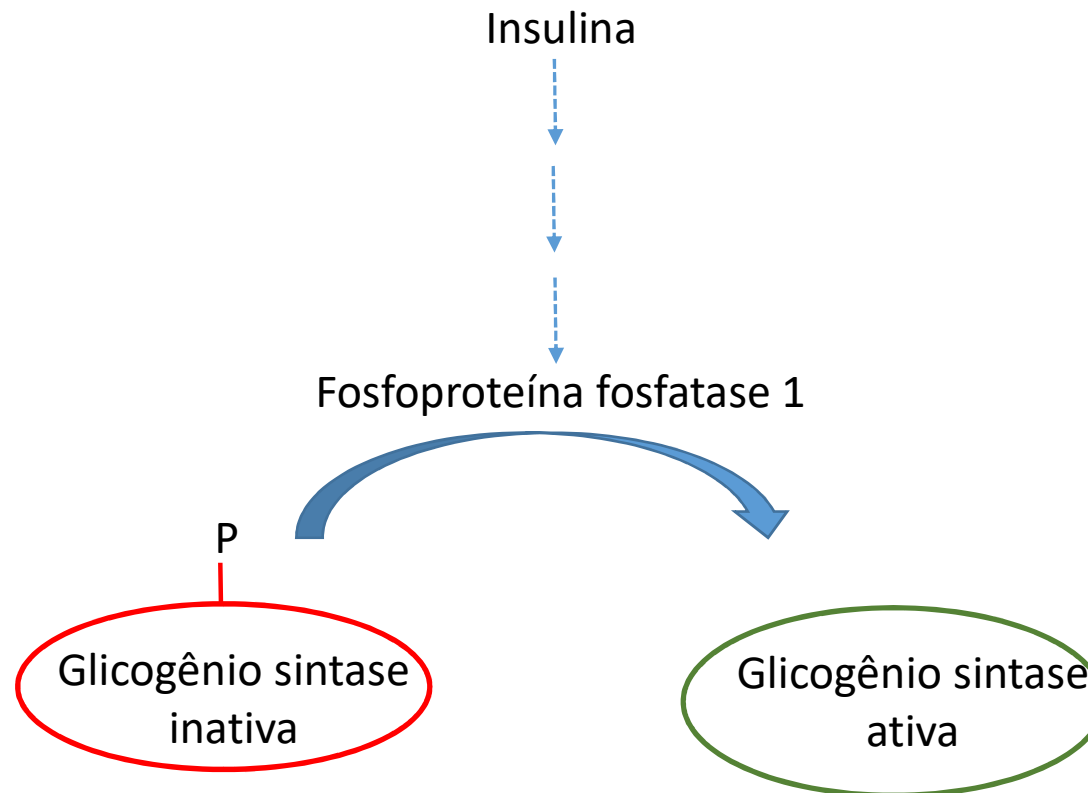


Glicogênio: regulação

Após a refeição: **Insulina** liberada pelo pâncreas

Induz uma cascata de fosforilações (modificações covalentes) **ATIVA** a Fosfoproteína fosfatase 1 (PP-1)

A PP-1 **defosforila** a glicogênio sintase e **ATIVA** a enzima – promove a síntese de glicogênio



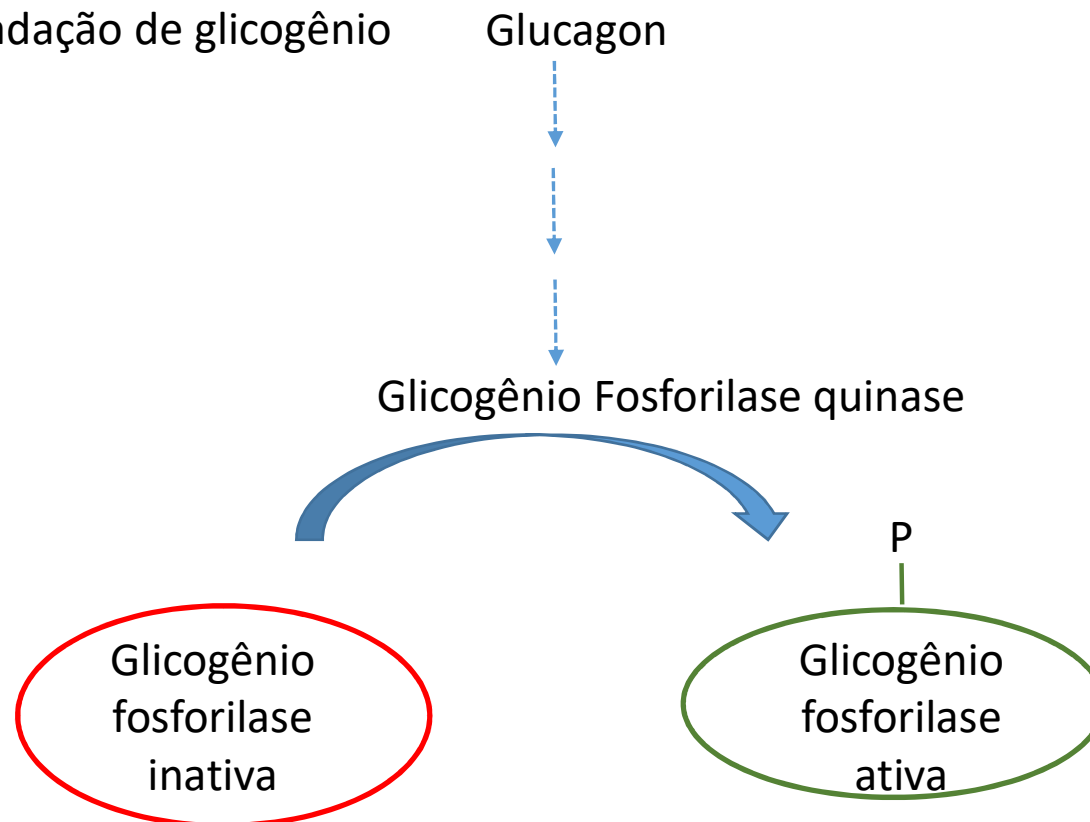
Glicogênio: regulação

Período de jejum: **glucagon** liberada pelo pâncreas

Situação de estresse – **Adrenalina** liberada das glândulas adrenais (ou suprarrenais)

Induz uma cascata de fosforilações (modificações covalentes), fosforila e **ATIVA** a Glicogênio Fosforilase quinase

A Glicogênio Fosforilase quinase **fosforila** a glicogênio fosforilase e **ATIVA** a enzima – promove a degradação de glicogênio



Glicogênio: regulação

	Adrenalina	Glucagon	Insulina
Glicemia	↑	↑	↓
Glicólise	—	↓	↑
Gliconeogênese	↑	↑	↓
Glicogenólise	↑	↑	↓
Glicogenogênese	—	↓	↑

Exercícios

- 1) Compare as equações do metabolismo de uma molécula de glicose pela glicólise a lactato e pelo ciclo do ácido cítrico. Por que o organismo gera lactato?
- 2) Embora o oxigênio não participe diretamente do ciclo do ácido cítrico, o ciclo somente opera quando O_2 está presente. Por quê?
- 3) Como você espera que a operação do ciclo do ácido cítrico responda a um rápido aumento da razão $[NADH]/[NAD^+]$ na matriz mitocondrial? Por quê?
- 4) Qual o destino da glicose obtida a partir da degradação do glicogênio hepático? E do glicogênio muscular? Qual é a enzima chave que determina essa diferenciação?
- 5) Descreva quais vias do metabolismo da glicose são ativadas e quais são inibidas pela ação da insulina.