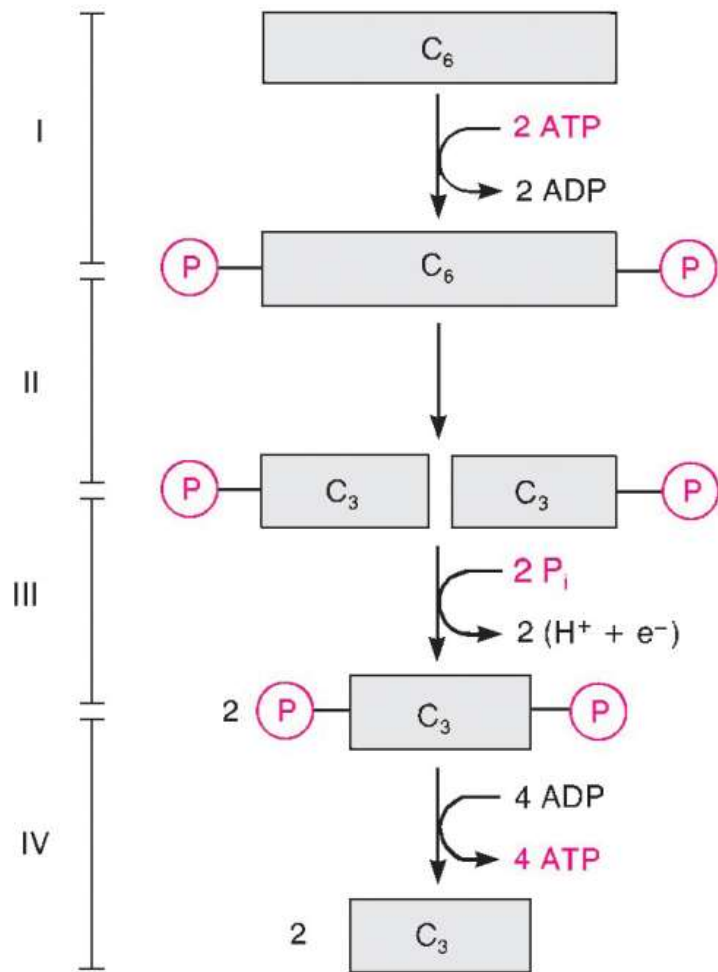




O Ciclo de Krebs

Carlos Hotta

Podemos dividir a glicólise em 4 etapas



I – Dupla fosforilação da glicose (hexose)

1º fosfato para manter a glicose na célula
reorganização da hexose para produzir trioses
2º comprometimento com a glicólise

Uso de 2 ATP

II – Quebra da glicose em duas trioses

III – Fosforilação das trioses

Incorporação de fósforo inorgânico

Formação de NADH

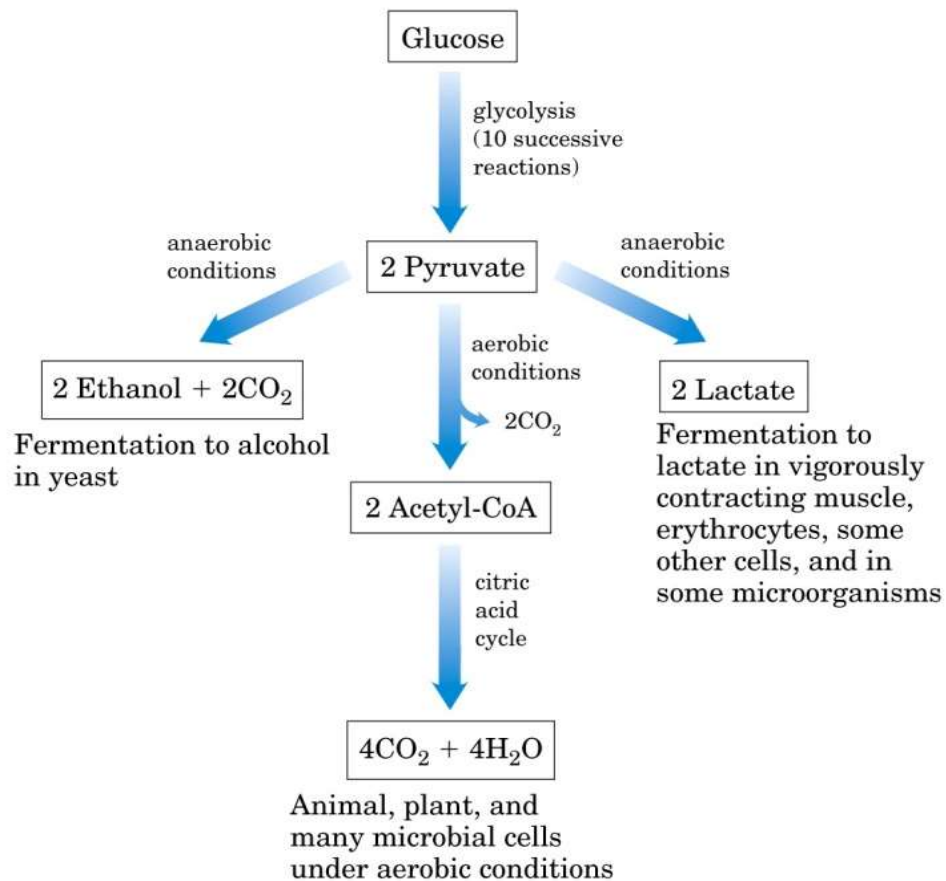
Formação de ligações de alta-energia

IV - Formação de ATP e piruvato

Formação de 4 ATP

Saldo: **-1 Glicose**, **+2 ATP**, **+2 NADH**

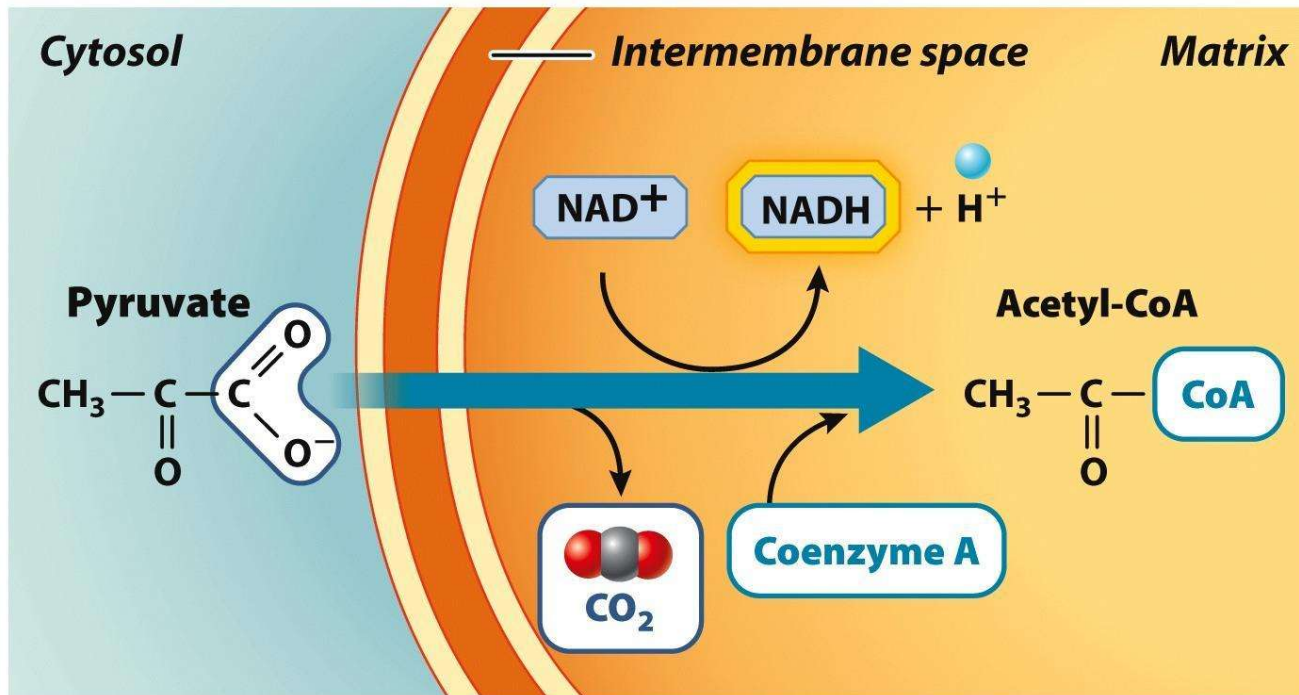
O piruvato pode ser metabolizado de diversas formas



- Em condições aeróbicas, o piruvato é **convertido em acetil-CoA** e degradado via ciclo de Krebs
- Em condições anaeróbicas, o piruvato pode ser degradado via fermentação láctica ou fermentação etanólica
- Em todos os casos, o NAD⁺ é regenerado

Saldo (fermentação): **-1 Glicose**, **+2 ATP**

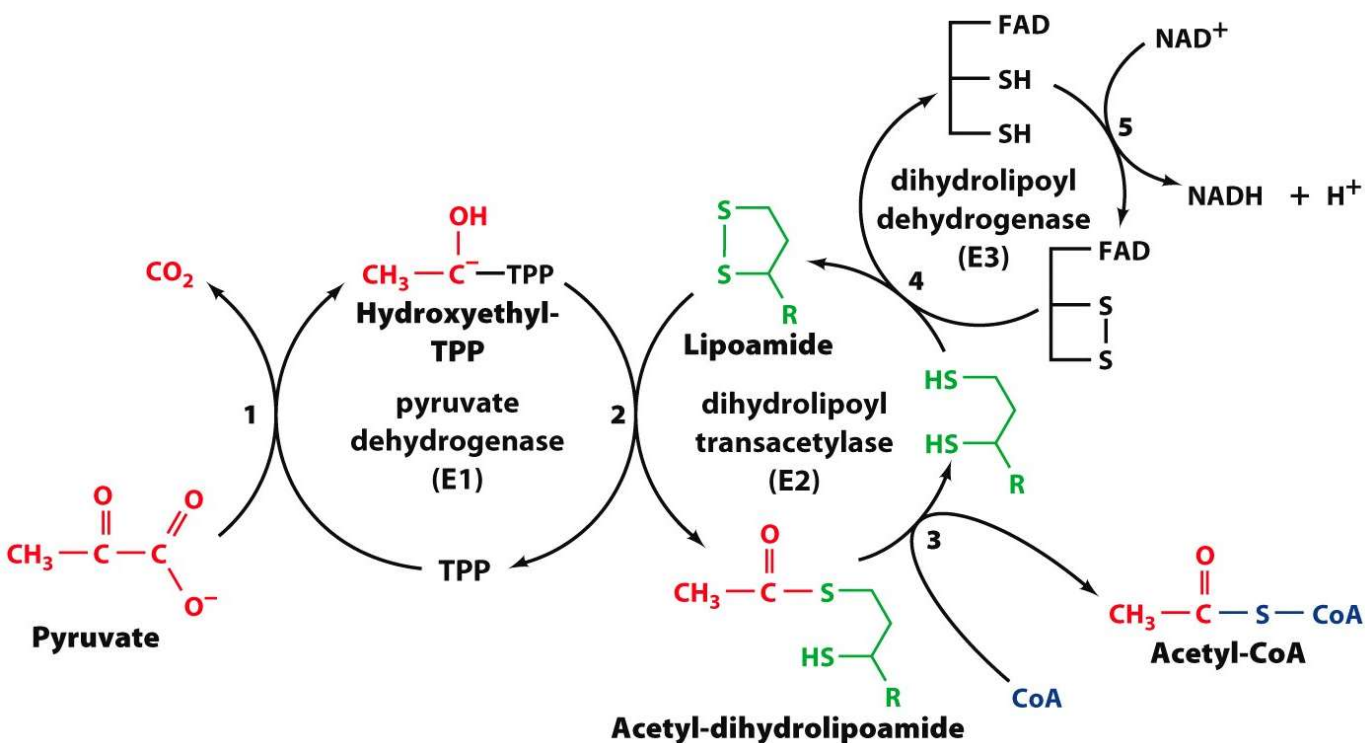
Conectando a glicólise ao ciclo de Krebs



- Piruvato é transportado para a mitocôndria
- O complexo **piruvato desidrogenase** usa o piruvato para formar acetil-CoA, CO_2 e NADH
- Até agora, produzimos 2 ATP e 4 NADH a partir da glicose

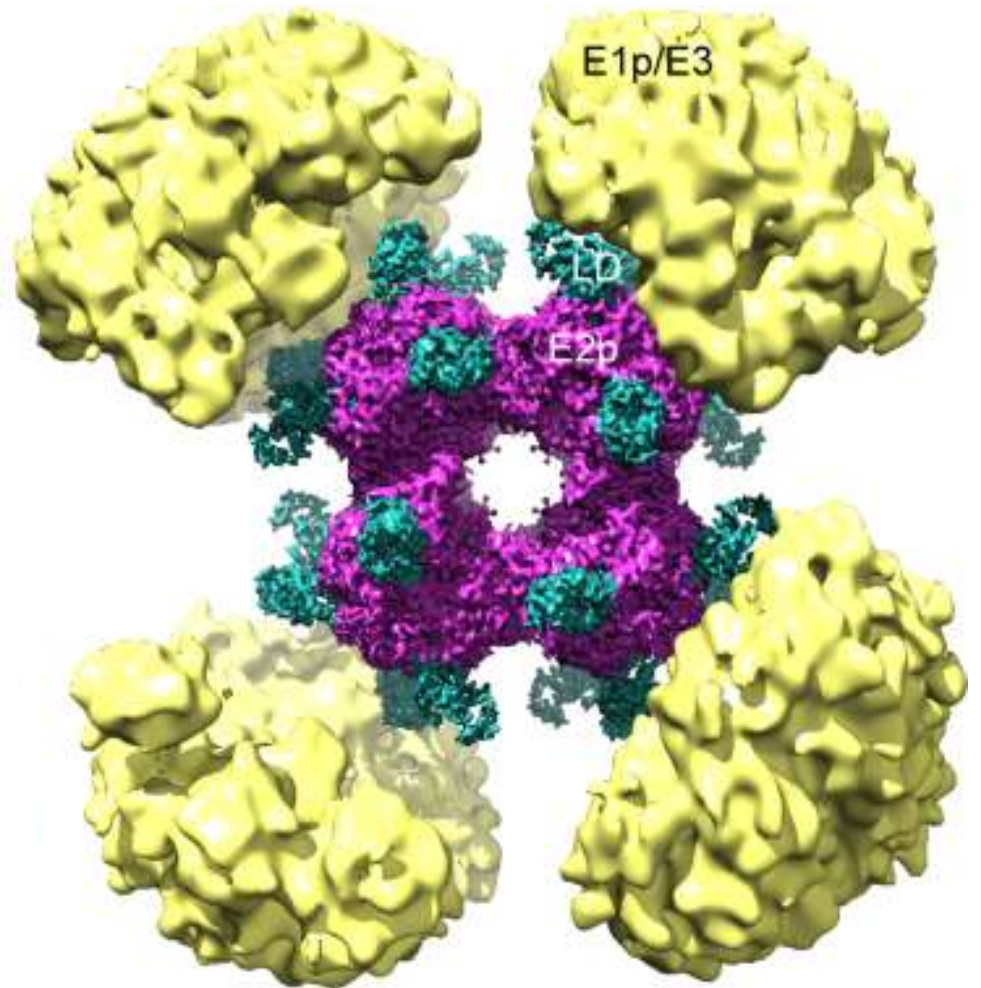
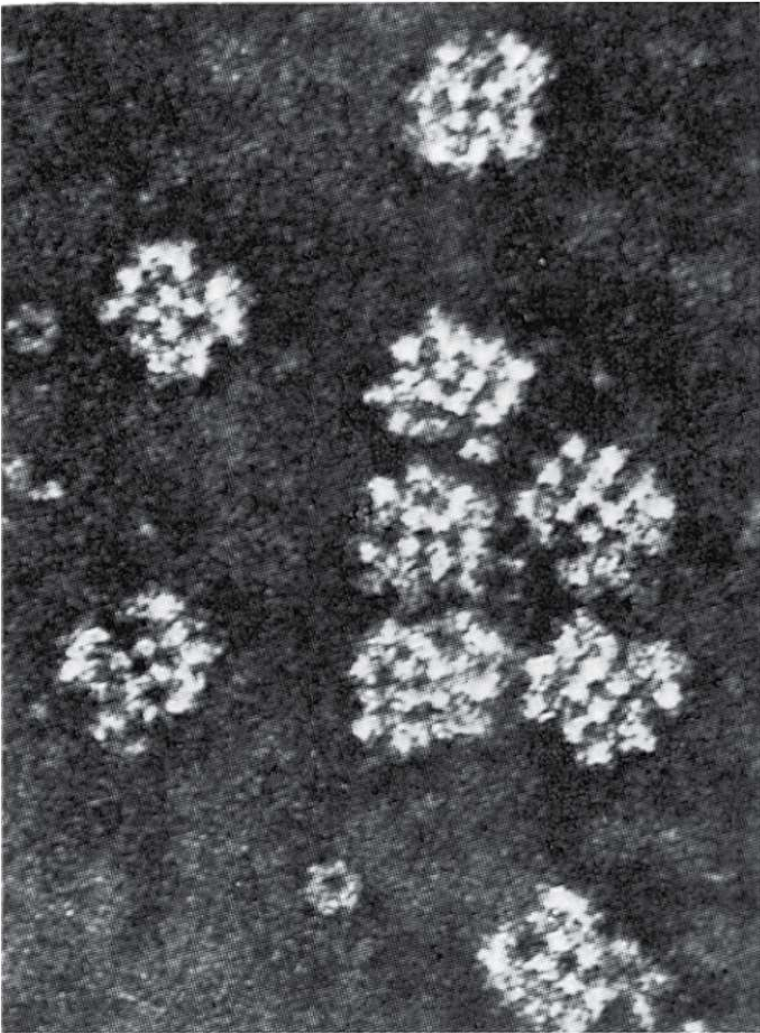
Saldo: -1 Glicose, +2 ATP, +4 NADH, +2 Acetil-CoA, +2 CO_2

O complexo piruvato desidrogenase depende de diversas coenzimas

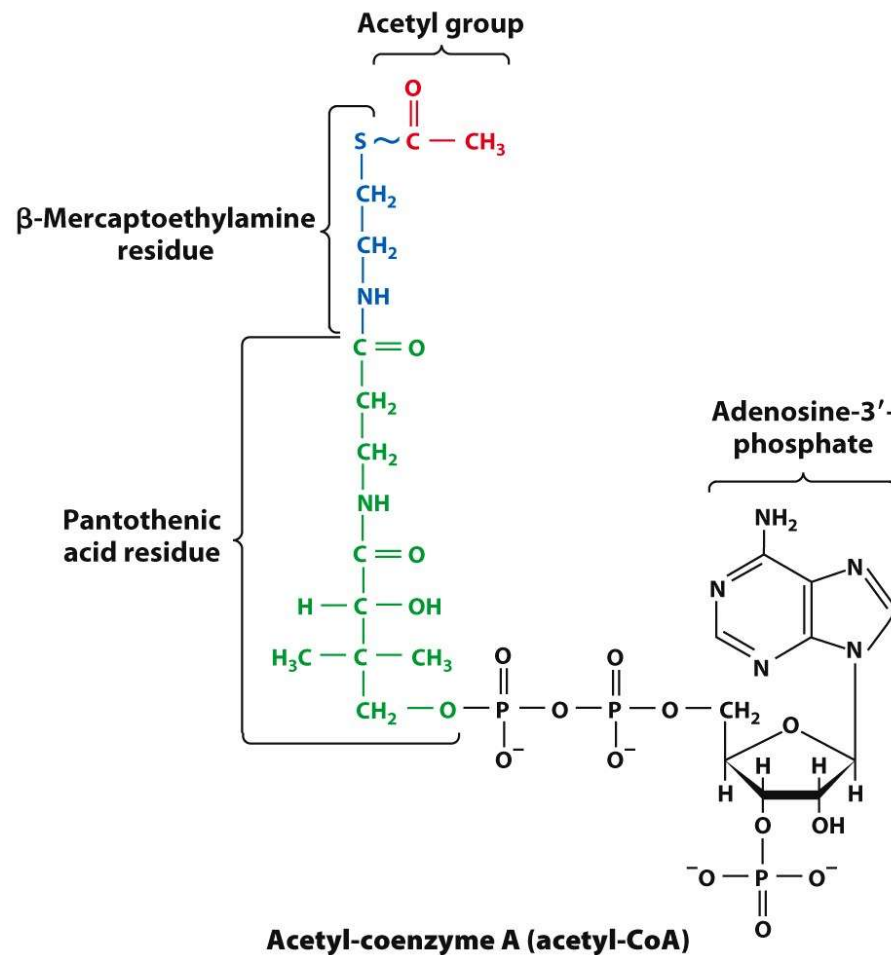


- TPP -> decarboxila o piruvato, recebendo o grupo acetil (ligado a E1)
- Ácido lipoico -> retira o grupo acetil do TPP (ligado a E2)
- Coenzima A -> é o receptor final do grupo acetil
- FAD -> regenera a lipoamida do ácido lipoico (ligado a E3)
- NAD⁺ -> regenera o FADH₂

O complexo piruvato desidrogenase é gigantesco

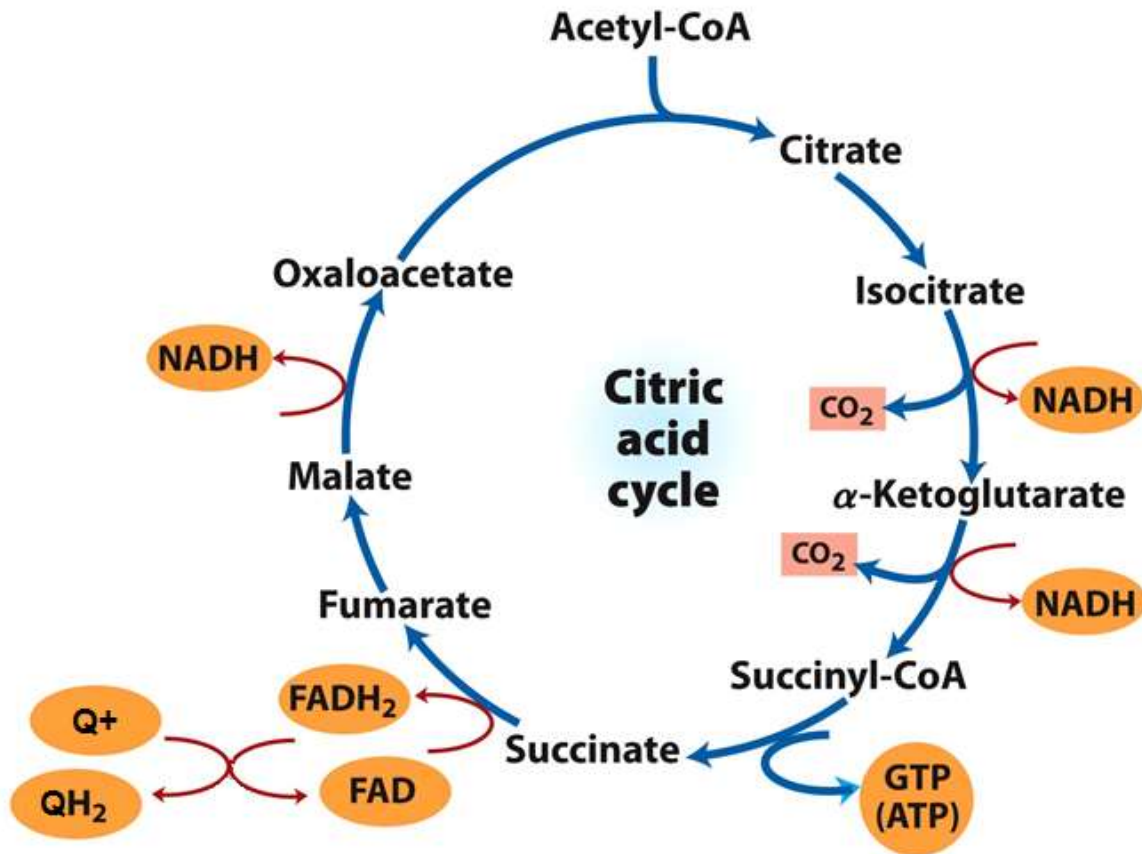


Acetil Coenzima A é uma forma de se ligar os dois C restantes a enzimas



- O acetyl-CoA tem grande potencial de energia livre, principalmente por causa da ligação tioéster
- Além de ser ponto de entrada do ciclo de Krebs, pode iniciar a síntese de lipídeos

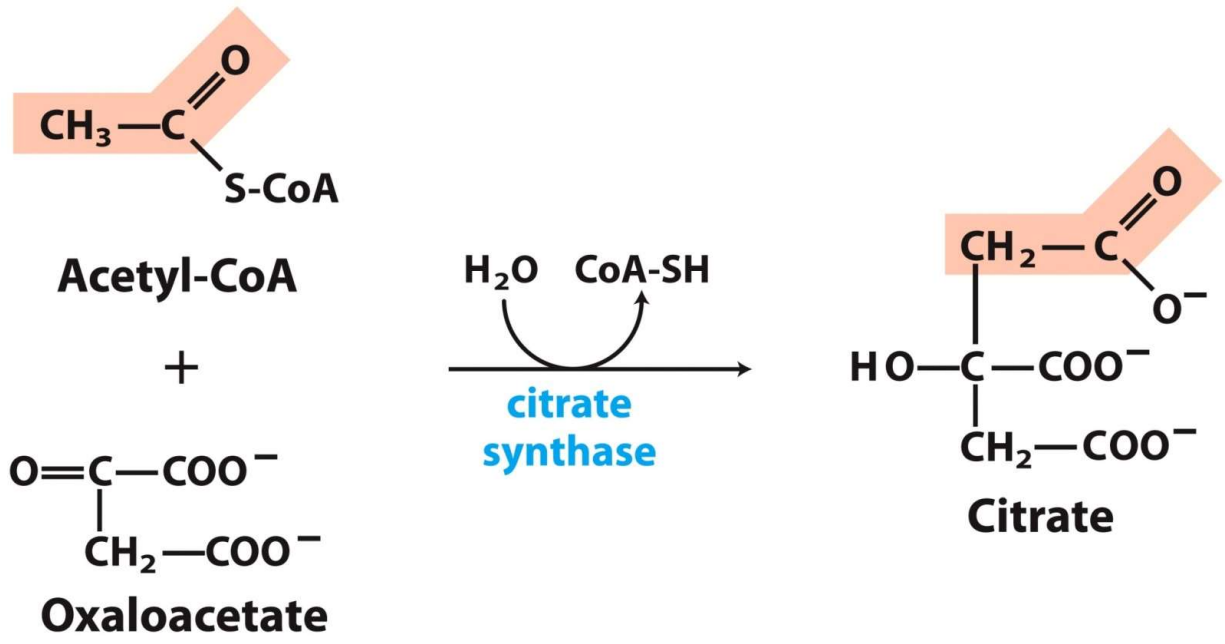
O ciclo de Krebs termina a degradação da glicose



- Ocorre totalmente na mitocôndria
- O ciclo de Krebs produz 3 NADH, 1 QH_2 , 1 GTP (1 ATP) e 2 CO_2
- Como as coenzimas são regeneradas?

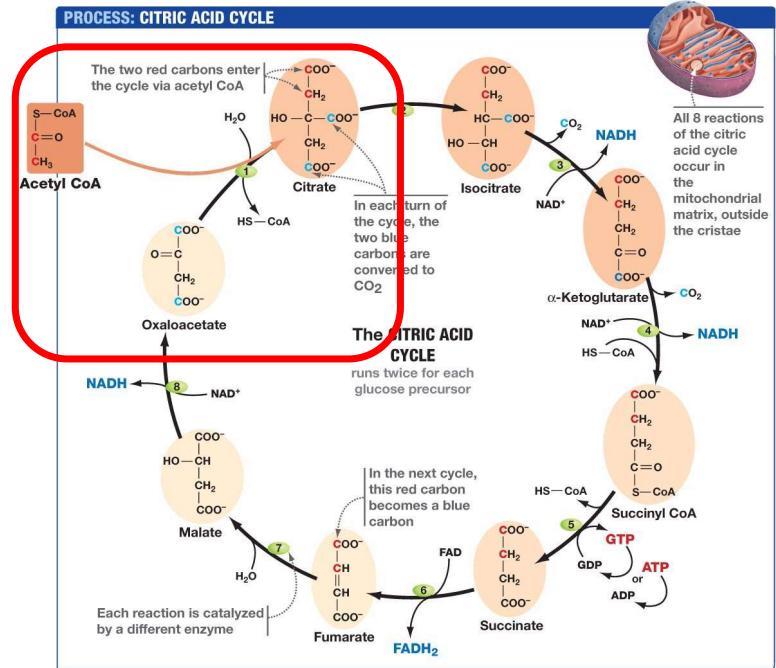
Nucleosídeo difosfato quinase
 $\text{NTP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{NDP}$

Reação 1: formação do citrato

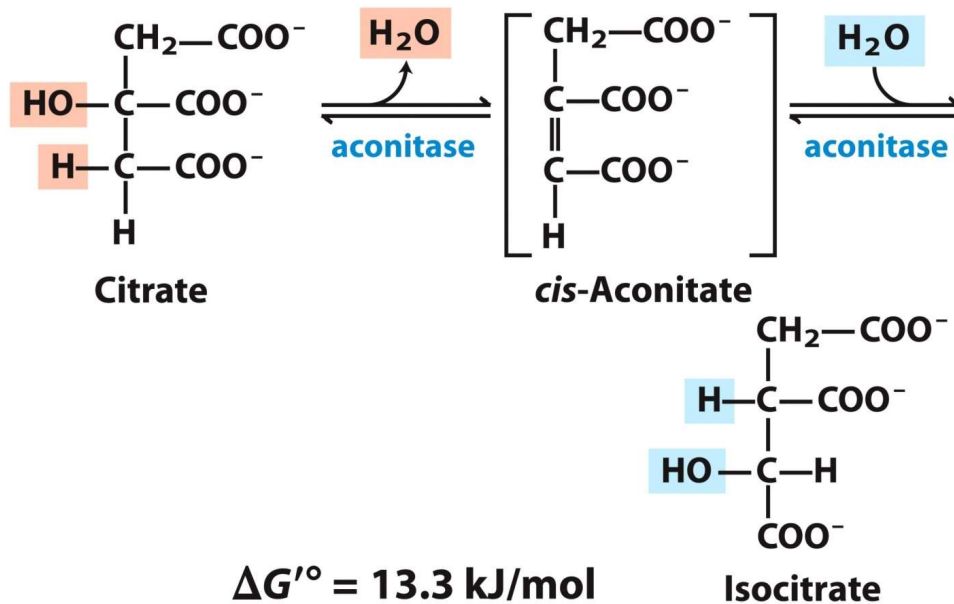


O grupo acetato do Acetil-CoA (C2) é condensado com o Oxalacetato (C4) pela **citrato sintase**

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +2 ATP, +4 NADH, +2 Citrato, +2 CO₂

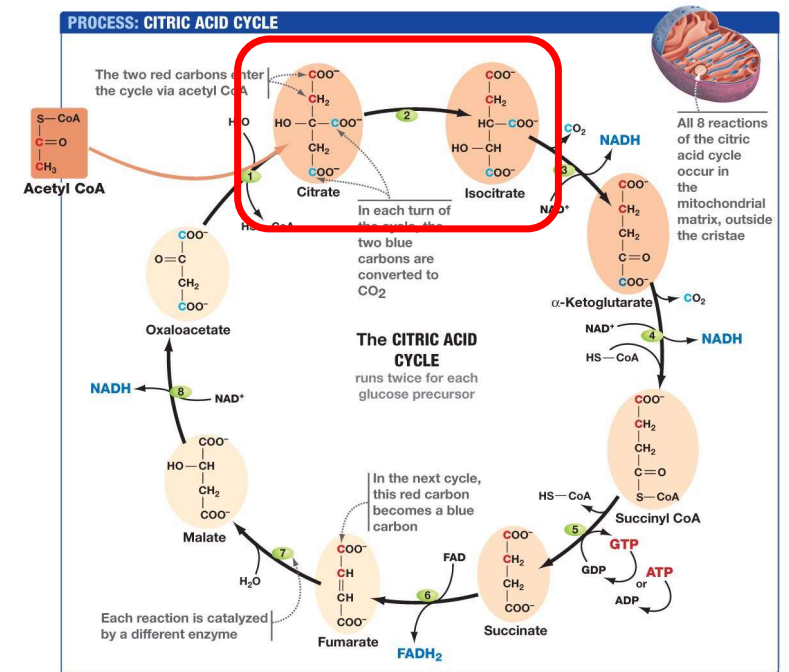


Reação 2: citrato é transformado em seu isômero, isocitrato

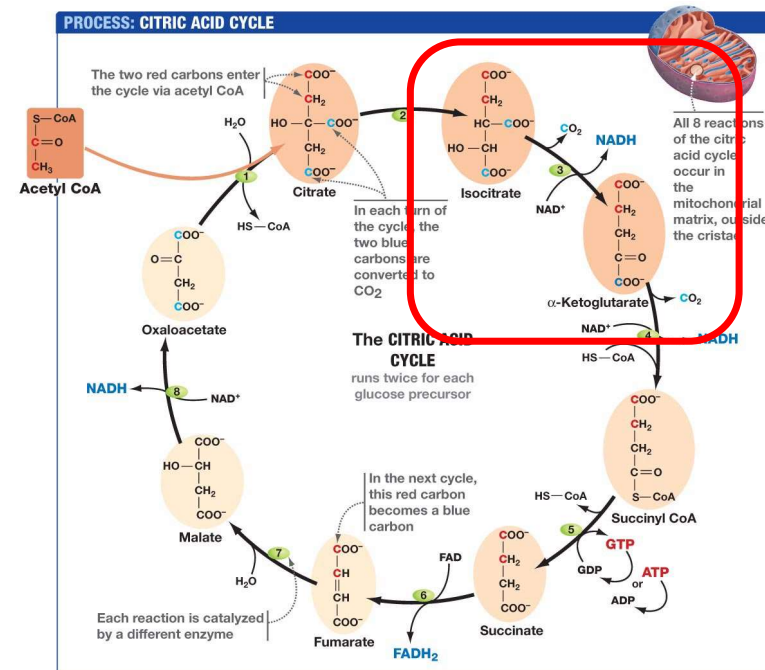
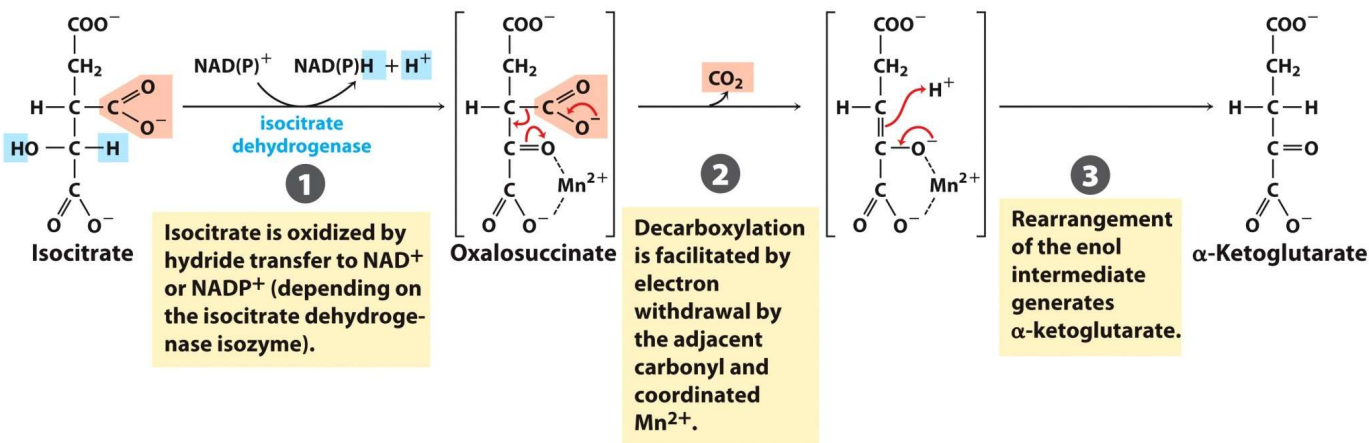


A **aconitase** catalisa uma reação de hidratação e uma de desidratação, formando o Isocitrato (C6)

Saldo: **-1 Glicose**, **-2 Oxalacetato**, **+2 ATP**, **+4 NADH**, **+2 Isocitrato**, **+2 CO₂**



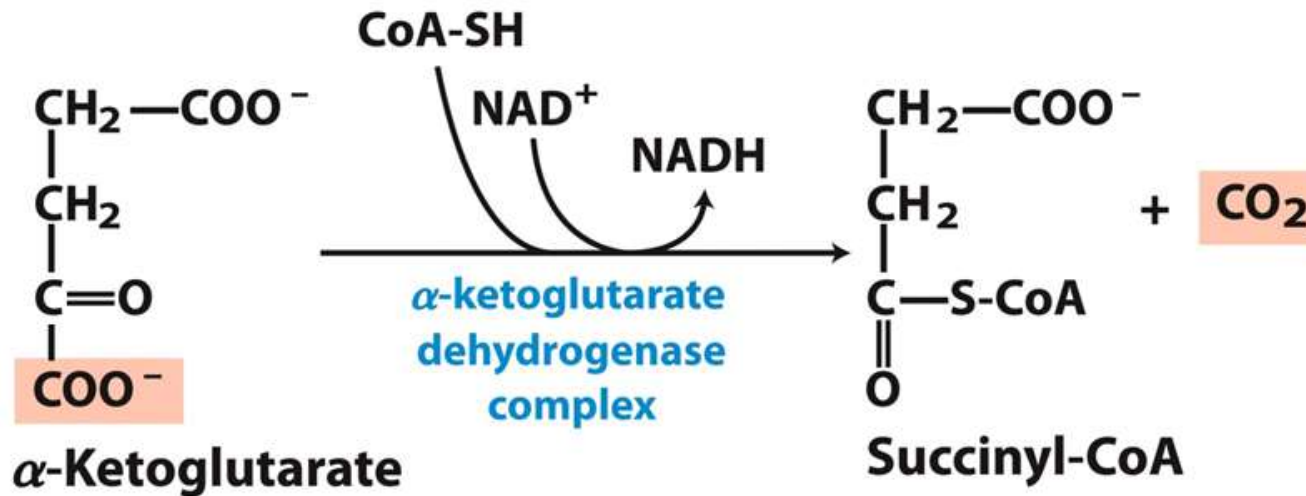
Reação 3: o isocitrato é descarboxilado



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

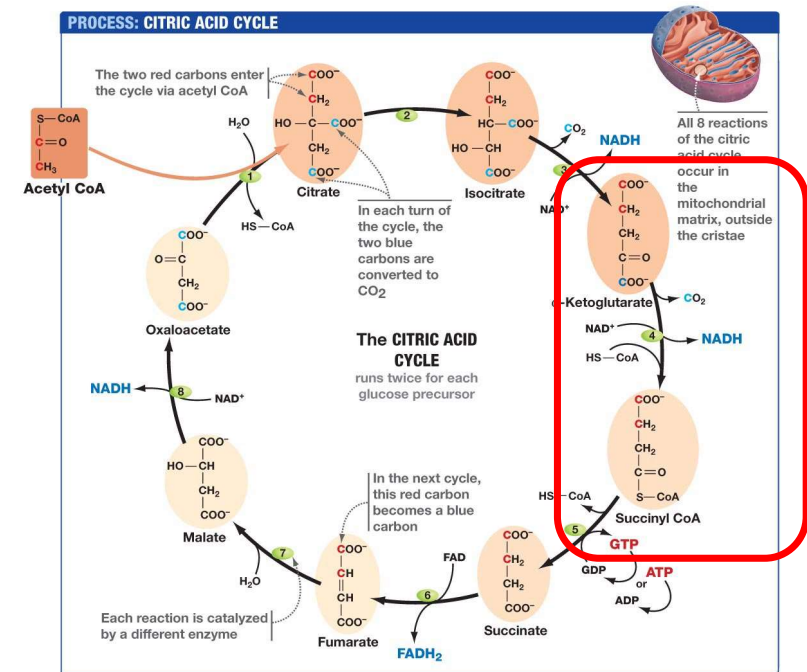
Saldo: **-1 Glicose**, **-2 Oxalacetato**, **+2 ATP**, **+6 NADH**, **+2 α -Cetogluarato**, **+4 CO_2**

Reação 4: mais uma reação envolvendo CoA

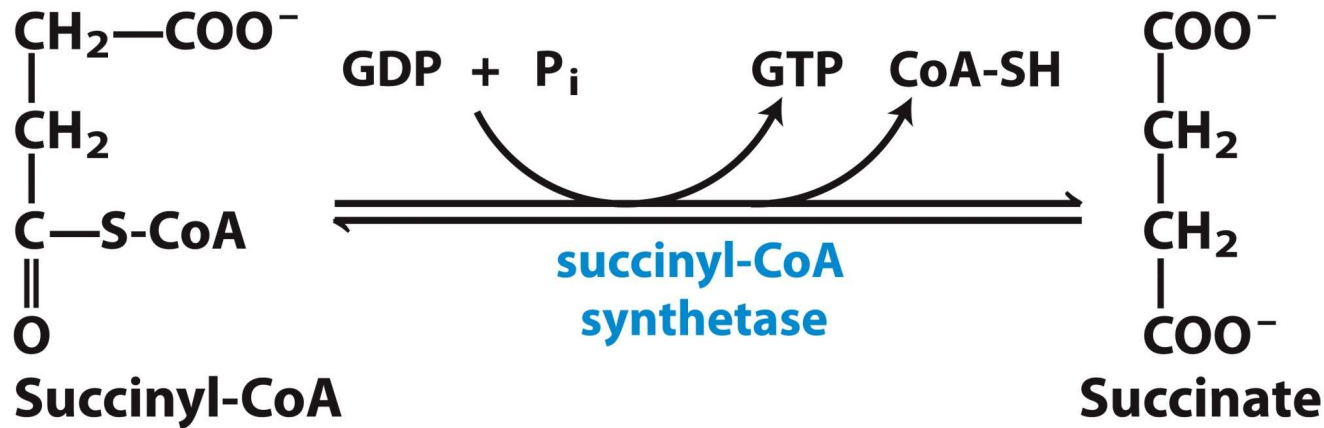


- O complexo **α -cetoglutarato desidrogenase** produz Succinil-CoA (C4) e CO₂
- Esta reação, e complexo enzimático, são bastante parecidos com o complexo piruvato desidrogenase
- É um ponto de regulação da via importante

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +2 ATP, +8 NADH, +2 Succinil-CoA, +6 CO₂

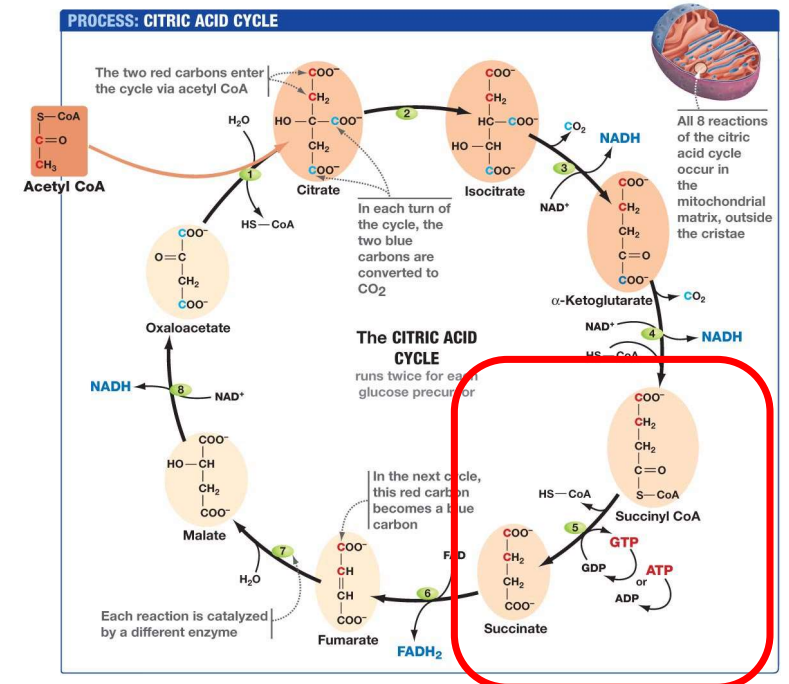


Reação 5: um GTP é formado

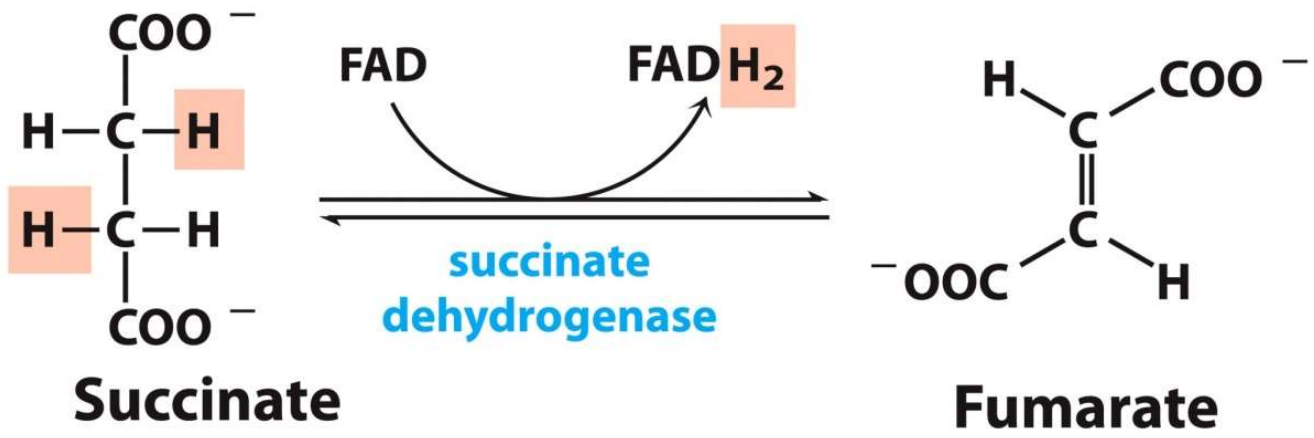


- A ligação da CoA com o C é possui alta energia livre, sua quebra pela **succinil-CoA sintetase** possibilita a formação de GTP
- A reação $\text{GTP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ATP}$, catalisada pela nucleotídeo difosfato quinase, é bastante rápida

Saldo: **-1 Glicose**, **-2 Oxalacetato**, **+4 ATP**, **+8 NADH**, **+2 Succinato**, **+6 CO₂**

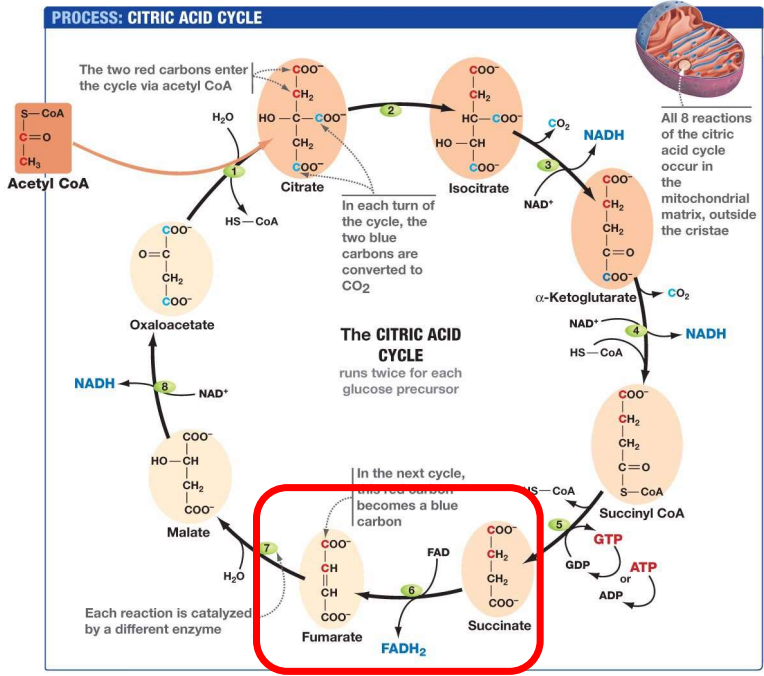


Reação 6: succinato é oxidado a fumarato (C4)

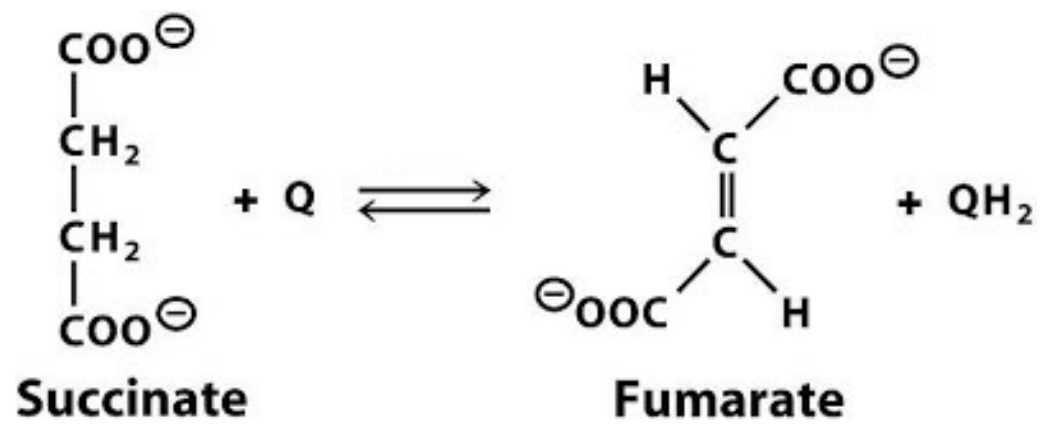
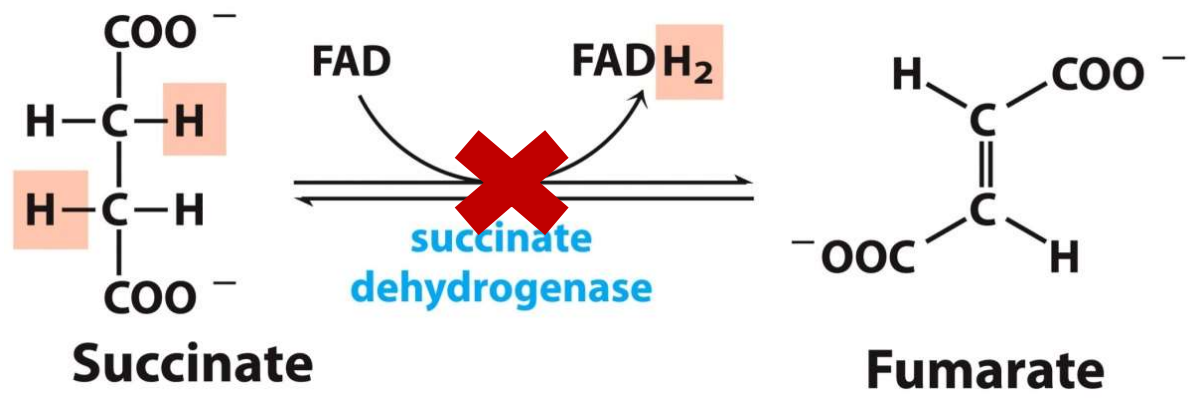


- A **succinato desidrogenase** é ligada na membrana da mitocôndria
- O FAD/FADH₂ está ligado covalentemente à enzima

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +4 ATP, +8 NADH, +2 FADH₂, +2 Fumarato, +6 CO₂



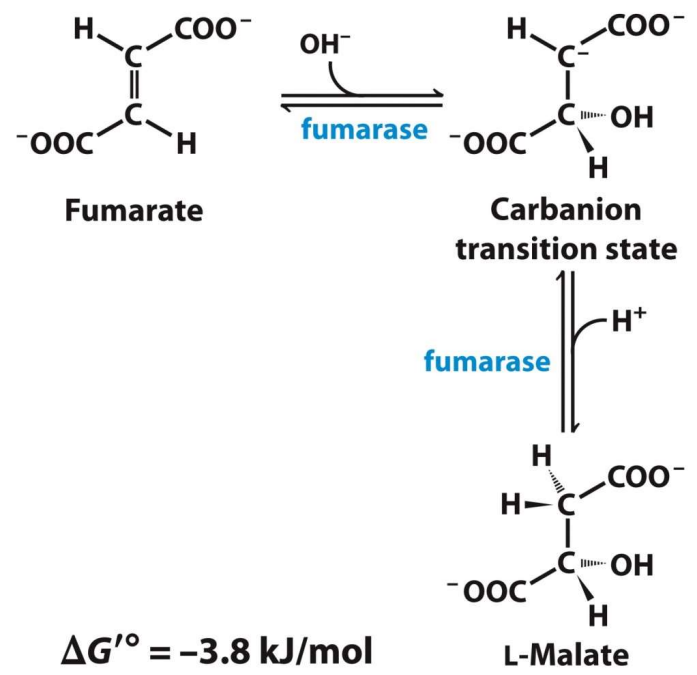
Reação 6: succinato é oxidado a fumarato (C4)



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

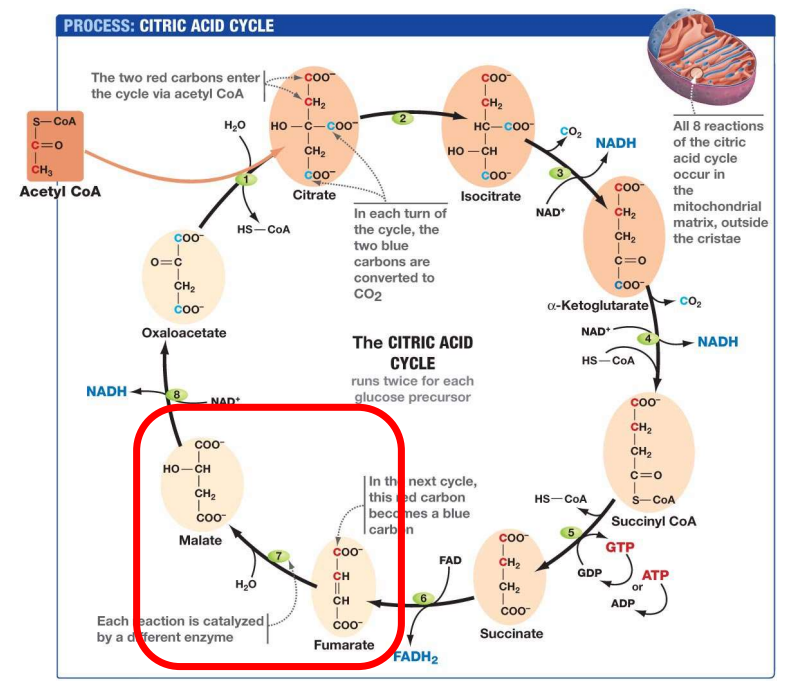
Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +4 ATP, +8 NADH, +2 QH₂, +2 Fumarato, +6 CO₂

Reação 7: a fumarase hidrata o fumarato

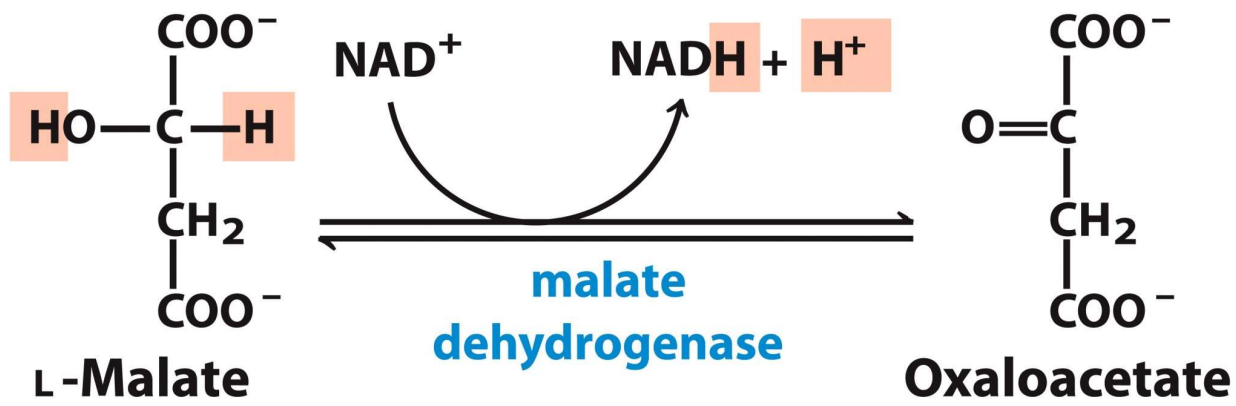


Malato (C4) é produzido a partir de fumarato através da **fumarase** em uma reação de hidratação

Saldo: -1 Glicose, -2 Oxalacetato, +4 ATP, +8 NADH, +2 QH₂, +2 Malato, +6 CO₂



Reação 8: o oxaloacetato é regenerado

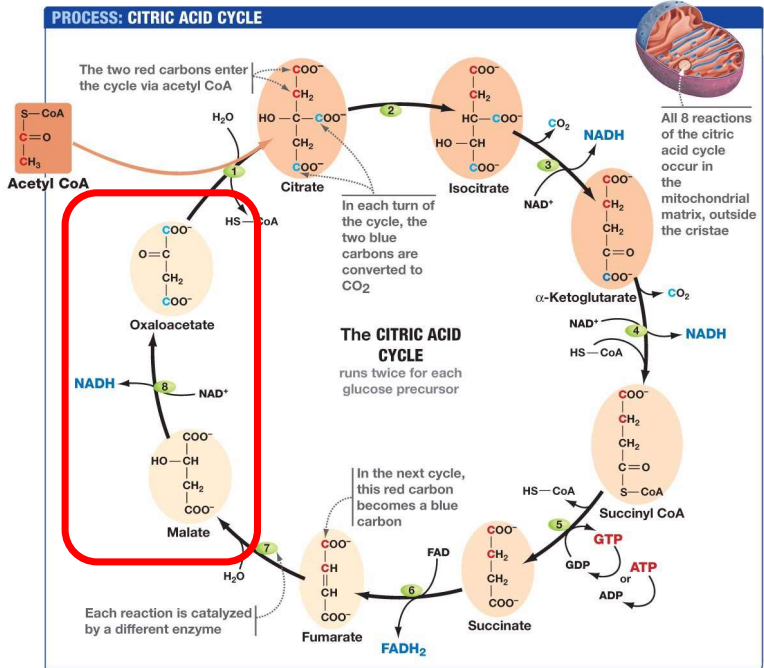


A **malato desidrogenase** produz oxalacetato e NADH a partir de malato e NAD⁺

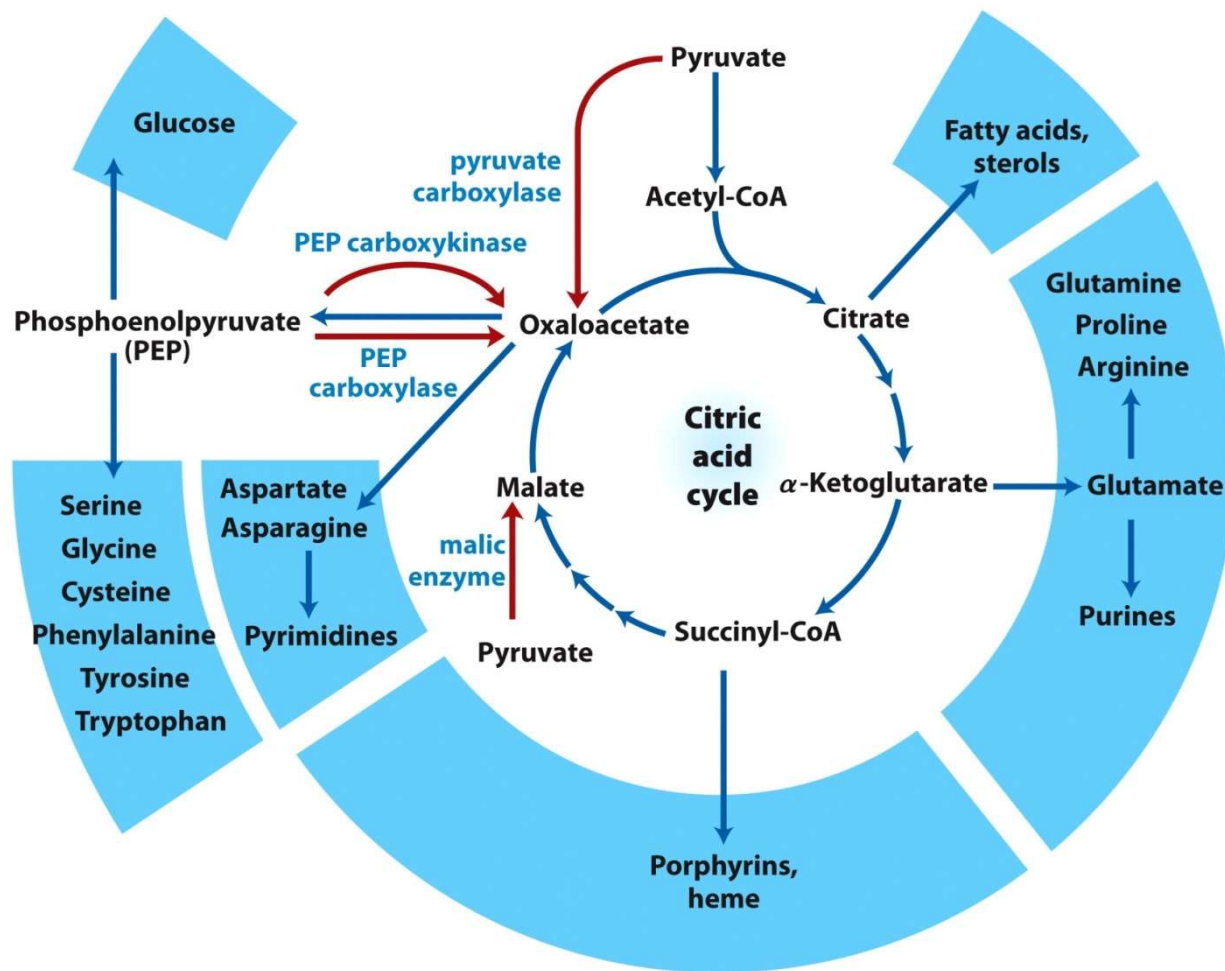
Saldo: -1 Glicose, +4 ATP, **+10 NADH, +2 QH₂**, +6 CO₂



Qual o destino do NADH e QH produzidos?



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



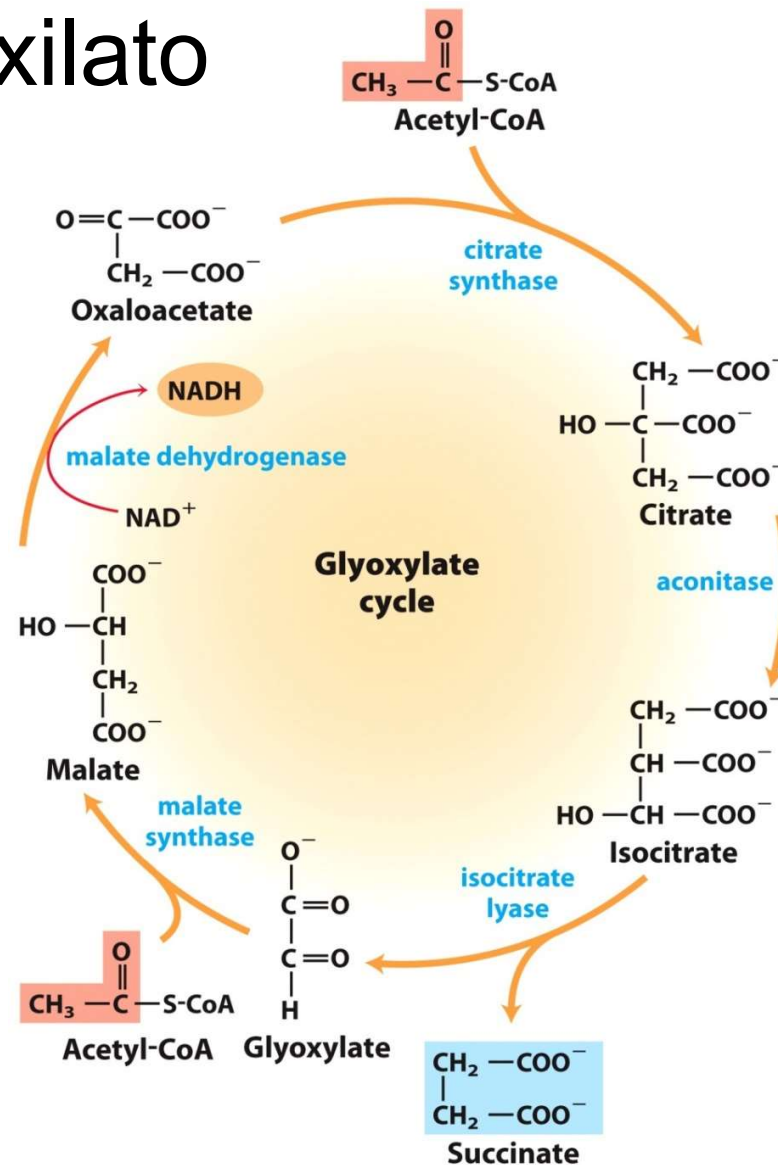
- O elementos do ciclo de Krebs podem ser usados como precursores de muitos metabólitos
- O elementos do ciclo de Krebs podem ser renovados via piruvato e fosfoenolpiruvato

O ciclo do glioxilato

- Plantas e microorganismos possuem esta via, mas animais não

- Nesta via, ocorre a produção de succinato

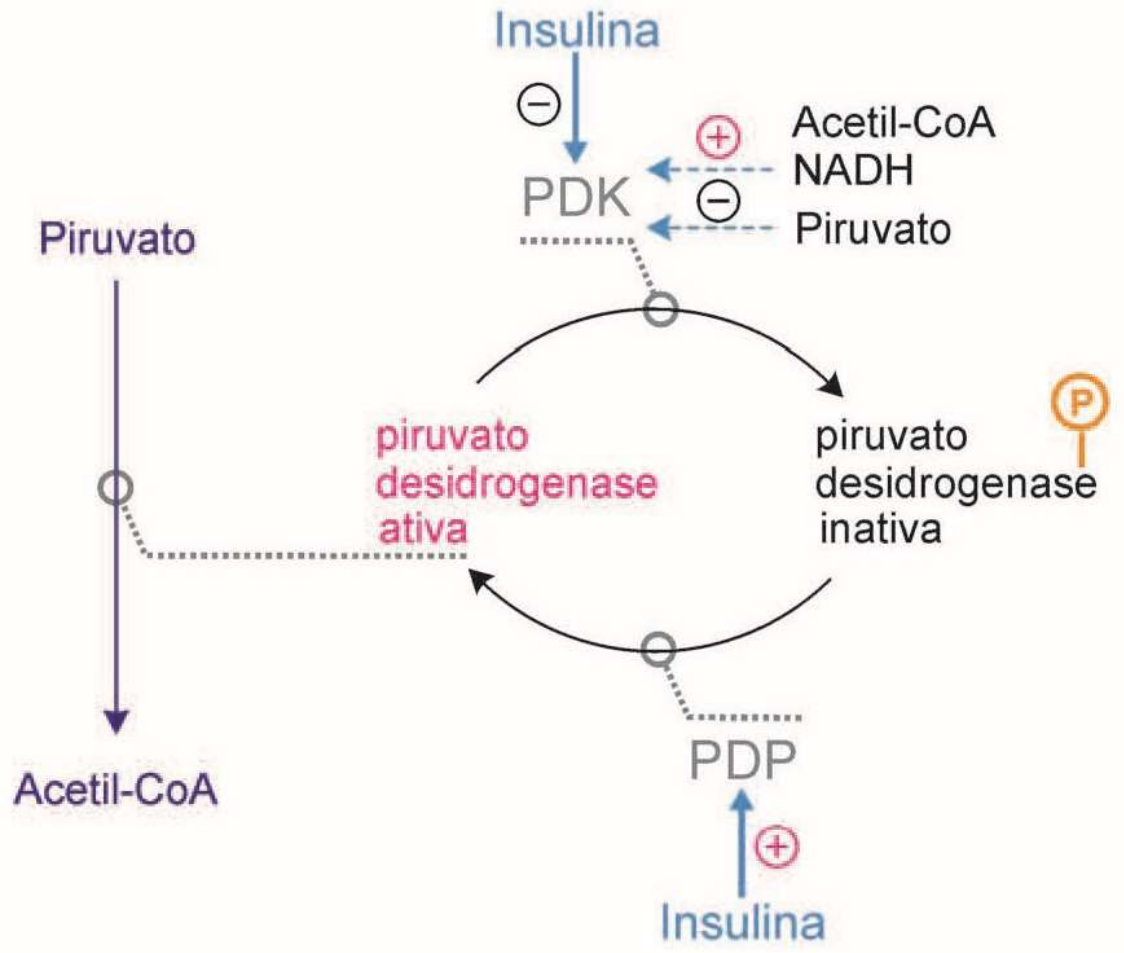
- Ocorre no glioxissomo



- Assim, o succinato pode voltar a produzir glicose SEM prejudicar o ciclo de Krebs

- Desta forma, plantas conseguem produzir glicose a partir de lipídeos

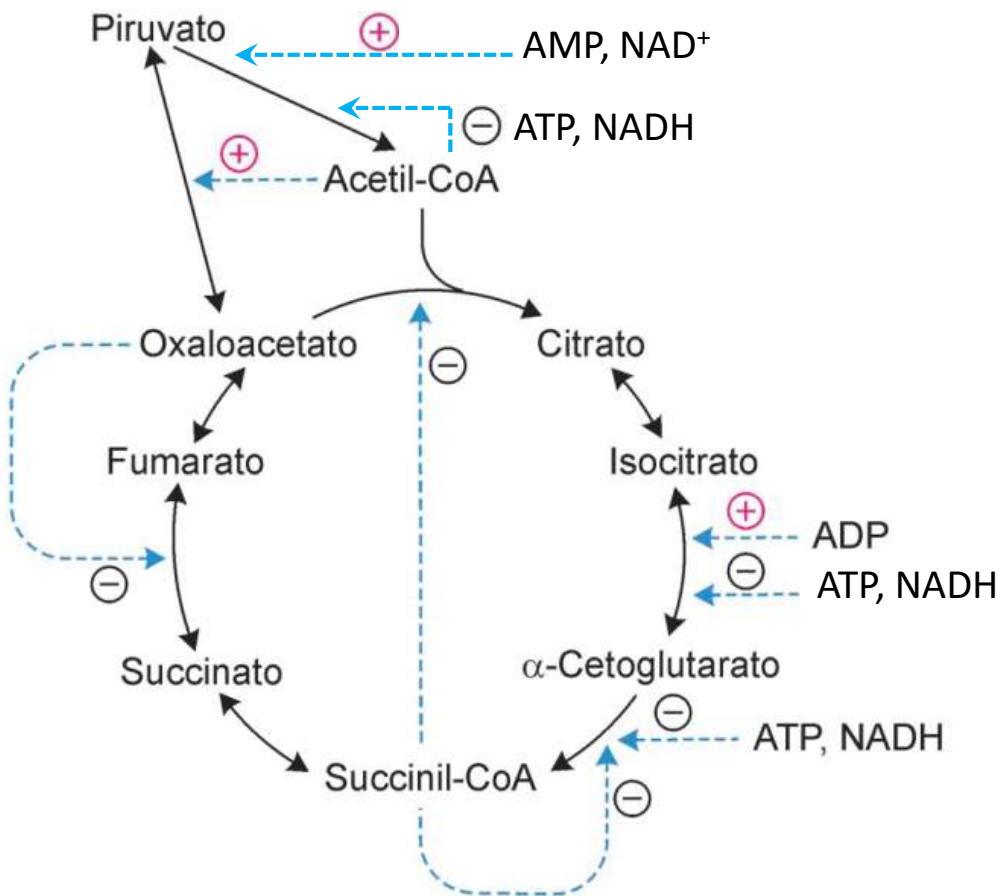
Regulação da piruvato desidrogenase



Piruvato desidrogenase quinase (PDK) e piruvato desidrogenase fosfatase (PDP) controlam a piruvato desidrogenase

Bloqueio desta via é importante para se evitar degradar glicose recém formada

Regulação do ciclo de Krebs



- ATP e NADH **inibem** o Ciclo de Krebs
- Quando Acetil-CoA acumula, a **síntese de oxalato é ativada**, aumentando a quantidade de intermediários, permitindo o aumento da velocidade do Ciclo de Krebs
- Se muitos **intermediários forem utilizados** na gliconeogênese, a velocidade do Ciclo de Krebs diminui