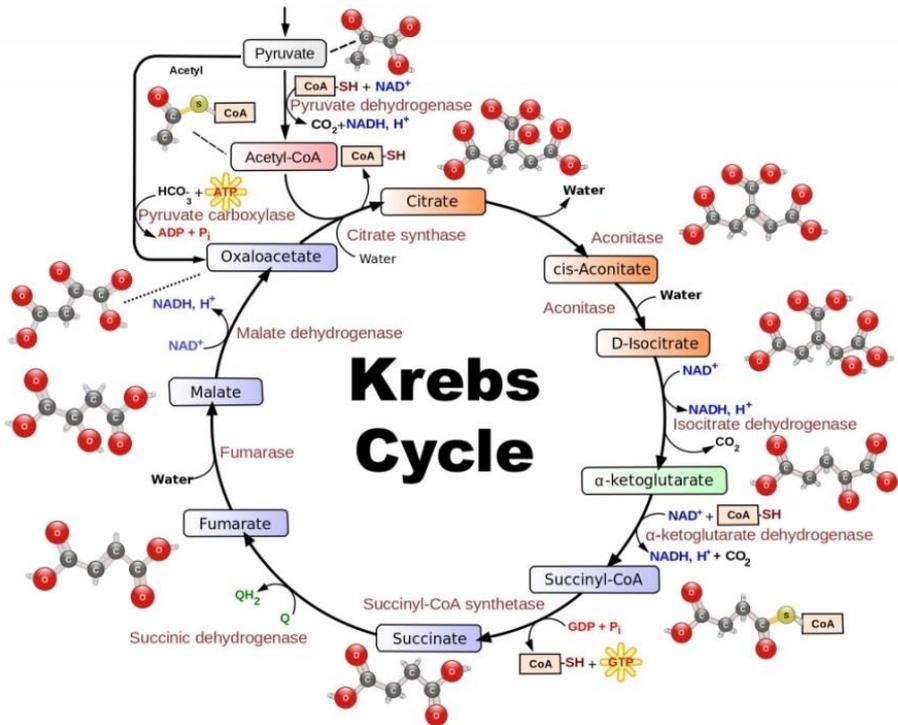


BIOQUÍMICA

Ciclo de Krebs Ciclo do glicoxilato



Joana Mota

2020/2021

Sumário

Metabolismos dos Glúcidos (cont.)

Descarboxilação oxidativa do piruvato. Balanço energético.

Regulação do complexo piruvato desidrogenase.

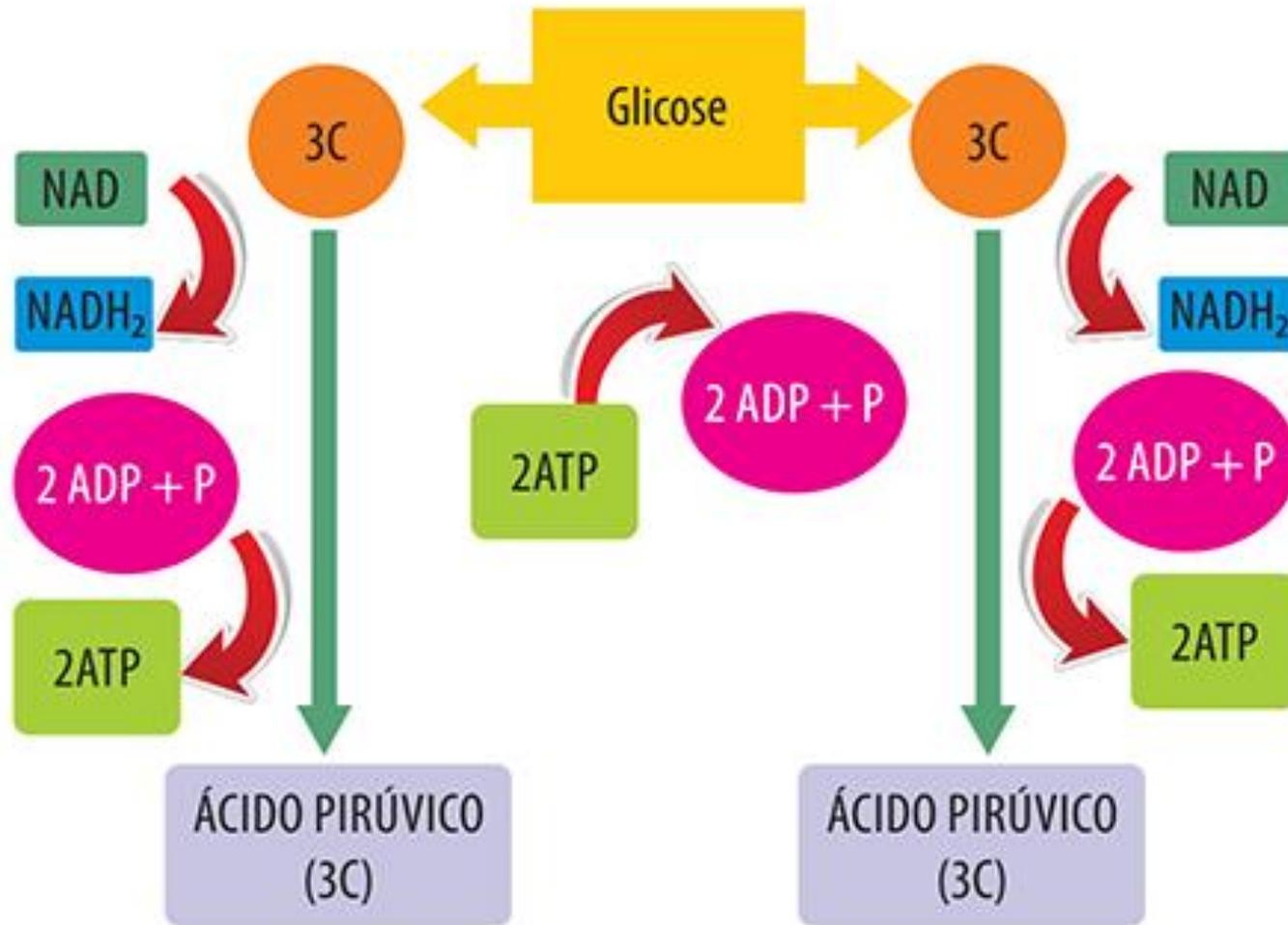
Ciclo de Krebs. A sua natureza anfibólica, reações anapleróticas e reações catapleróticas. Pontos de ligação importantes com outras vias metabólicas. Balanço energético. Regulação.

Fosforilação a nível do substrato.

Ciclo do glioxilato (fundamentos).

Material de estudo: diapositivos das aulas e bibliografia recomendada

Revisão da glicólise



Glicólise, neoglucogénese e via das pentoses-fosfato permitem ajustar às necessidades celulares, os teores de NADPH, ATP, ribose-5-P, ácido pirúvico, glucose



Estudámos:

- Utilização de glúcidos como fonte de energia
- Glicólise e formação do ácido pirúvico
- Utilização do ácido pirúvico em anaerobiose
- A utilização da glucose em reacções de oxidação



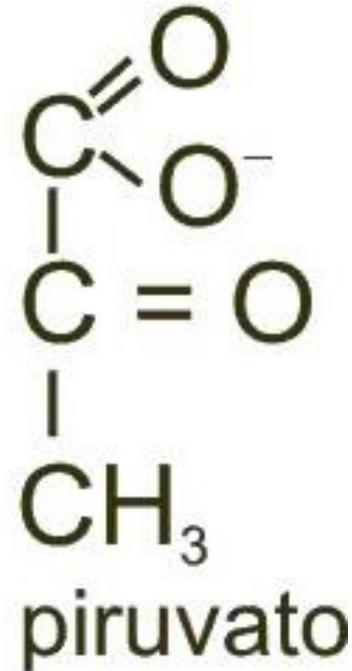
E em aerobiose?



E a oxidação da glucose é total?

O destino do piruvato

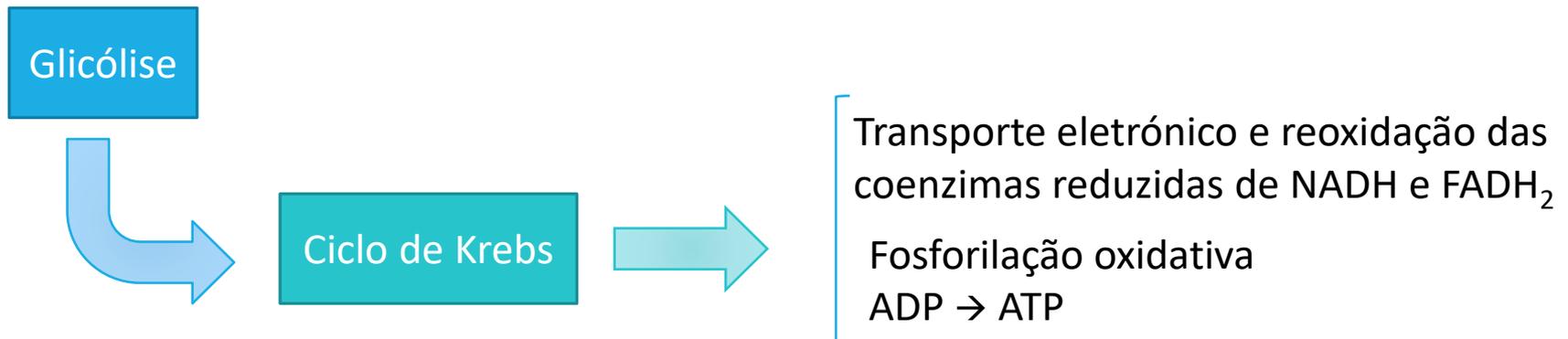
Na ausência de oxigênio, organismos anaeróbicos utilizam outro mecanismo, como a fermentação láctica, onde o piruvato é o receptor final de elétrons na via glicolítica, gerando lactato.



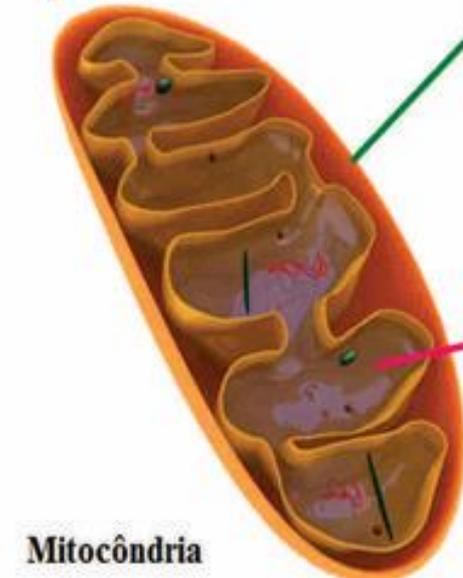
Em anaerobiose não ocorre oxidação total das moléculas orgânicas

Em aerobiose pode ocorrer oxidação total das moléculas orgânicas com formação de CO_2 e água

- O_2 é o aceitador final dos elétrons, formando-se água;
- Forma-se CO_2 resultante do carbono existente nos glúcidos
- Grande parte da energia química contida nos glúcidos é “guardada” na forma de ATP

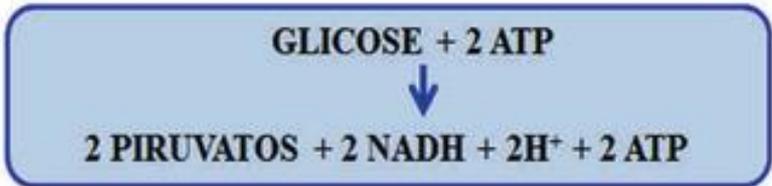


Célula eucariota animal



Mitocôndria

GLICÓLISE



CICLO DE KREBS



CADEIA RESPIRATÓRIA



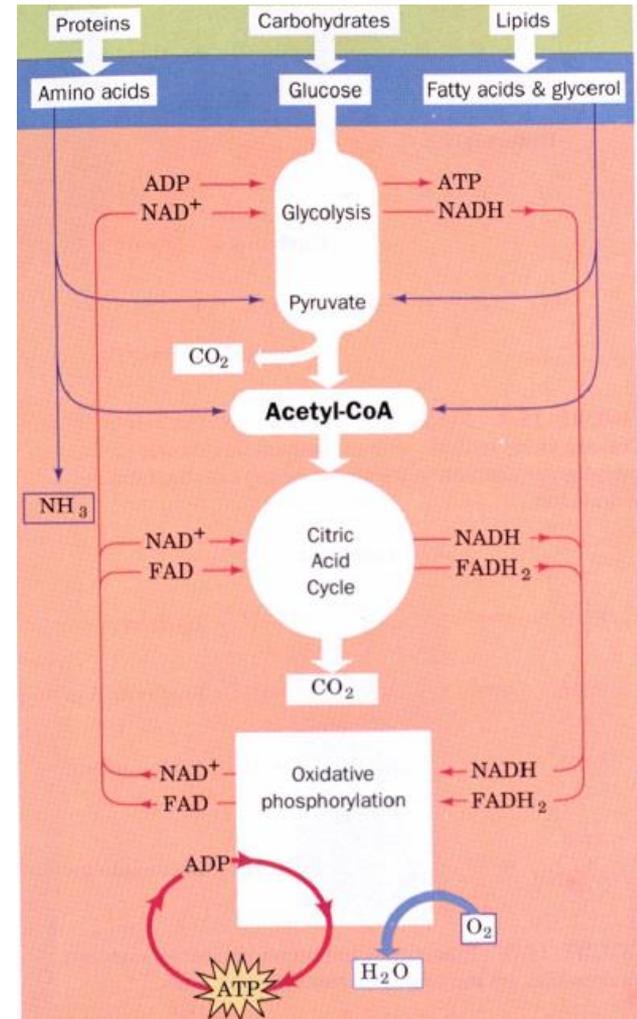
O ciclo de Krebs, tricarboxílico ou do ácido cítrico

Conhecido como Ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos, em inglês, TCA.

O ciclo é executado na matriz da mitocôndria dos eucariontes e no citoplasma dos procariontes

Trata-se de uma parte do metabolismo dos organismos aeróbicos (utilizando oxigênio da respiração celular)

O ciclo de Krebs é uma rota anfibólica, ou seja, possui reações catabólicas e anabólicas, com a finalidade de oxidar a acetil-CoA (acetil coenzima A), que se obtém da degradação de hidratos de carbono, ácidos gordos e aminoácidos a duas moléculas de CO_2 .



Sumário do Ciclo de Krebs

Este ciclo **inicia-se quando o piruvato** que é sintetizado durante a glicólise é transformado em **acetil CoA** (coenzima A) por ação da enzima piruvato desidrogenase.

- Este composto vai reagir com o oxaloacetato que é um produto do ciclo anterior formando-se citrato.

O citrato vai dar origem a um composto de cinco carbonos, o α -cetogluturato com libertação de NADH, e de CO_2 .

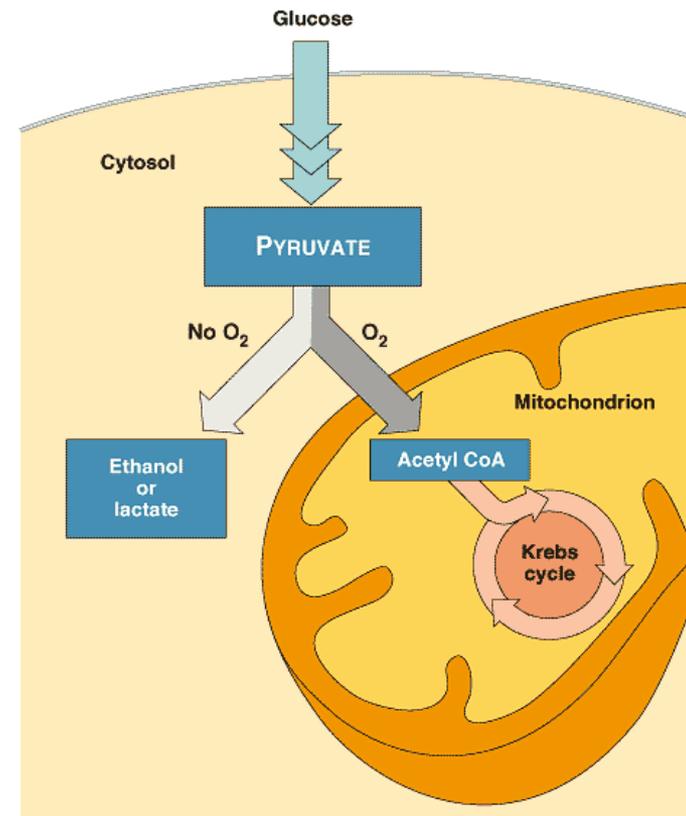
O α -cetogluturato vai dar origem a outros compostos de quatro carbonos com formação de GTP, FADH_2 e NADH e oxaloacetato.

Após o ciclo de Krebs, ocorre outro processo denominado fosforilação oxidativa.

Primeiro passo

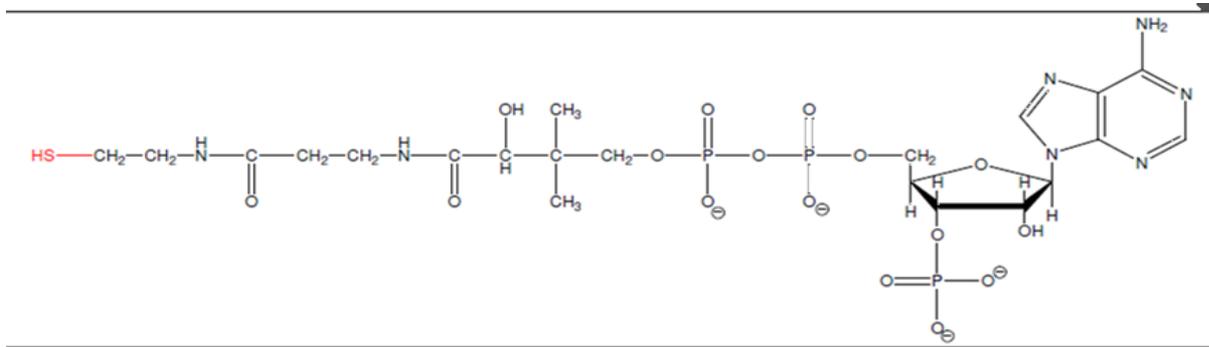
O destino do piruvato

Na **PRESENÇA DE OXIGÊNIO** - O piruvato é transformado em acetyl-CoA e depois adicionado a outras moléculas para libertar CO_2



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Síntese de acetil-CoA



Não faz parte do ciclo, mas ocorre primeiro

- Primeiro passo: entrada de piruvato nas mitocôndrias
 - Em células aeróbicas, todas as enzimas do ciclo do ácido cítrico estão localizadas dentro da mitocôndria.
 - Mitocôndria cercada por uma membrana dupla.
 - Piruvato passa na membrana externa através de canais aquosos formados por proteínas transmembranares (porinas).
 - Piruvato translocase é uma proteína incorporada na membrana mitocondrial interna que transporta piruvato do espaço intermembranar para a matriz mitocondrial (espaço interior da mitocôndria).

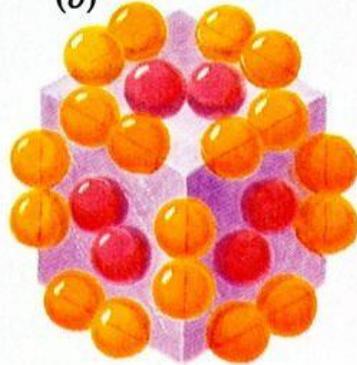
Complexo multienzimático da piruvato desidrogenase

(a)



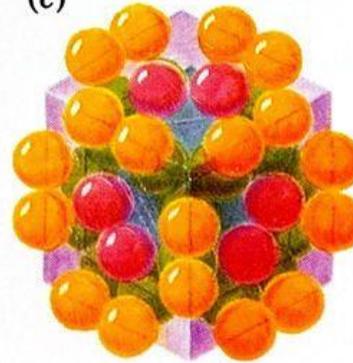
24 subunit
E2 core

(b)



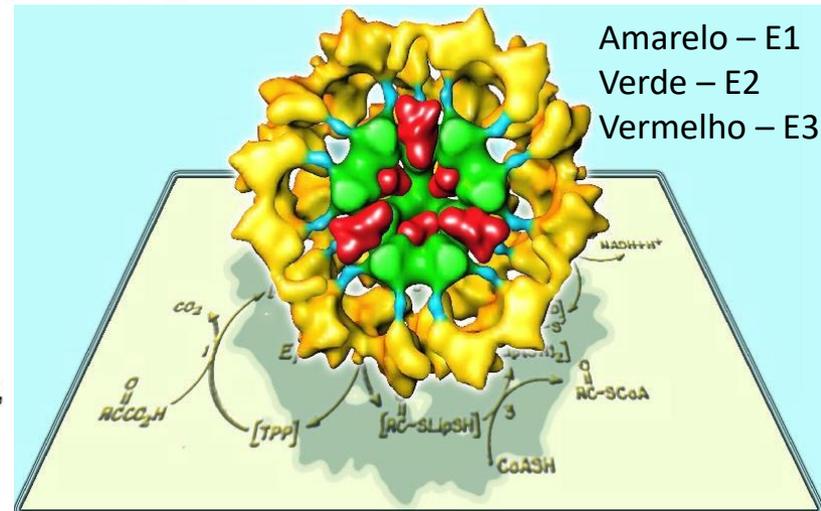
24 E1 (orange)
+ 12 E3 subunits (red)

(c)



The whole
60 subunit
complex

Pyruvate Dehydrogenase:
Bacterial, 4.6 Megadaltons larger than a ribosome.
Mammalian, ~twice as large
Vitamin rich. (thiamine pyrophosphate (TPP), lipoic acid, NAD, FAD, CoA)



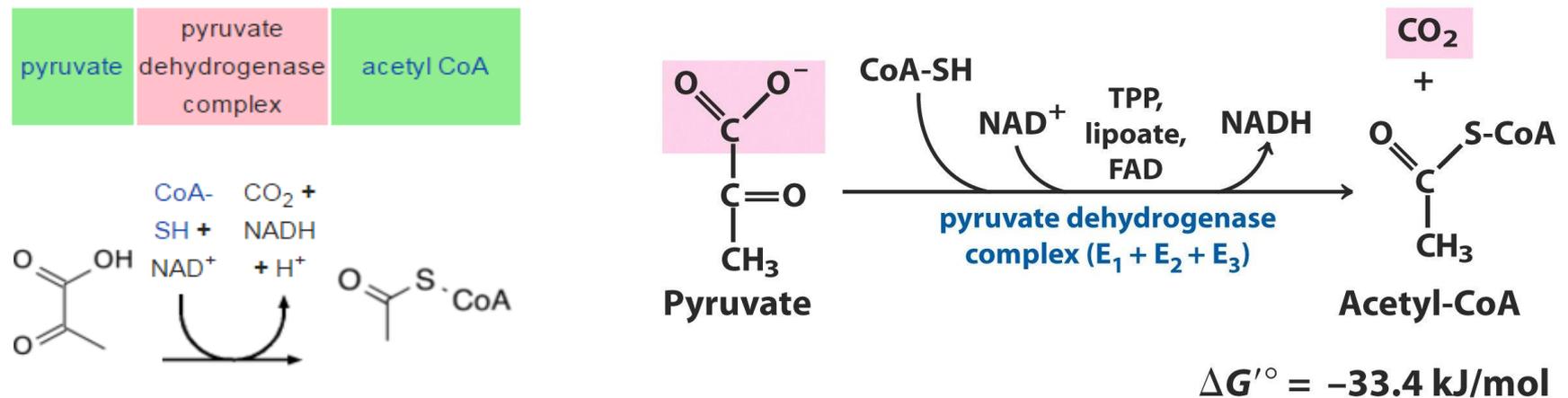
Piruvato desidrogenase

Catalisa a reação geral:



- Por vezes referido como "pílula multi-vitamina", devido a todos os cofatores que utiliza.

The reaction catalysed by pyruvate dehydrogenase complex is:



Síntese de Acetil-CoA:

Descarboxilação oxidativa do piruvato

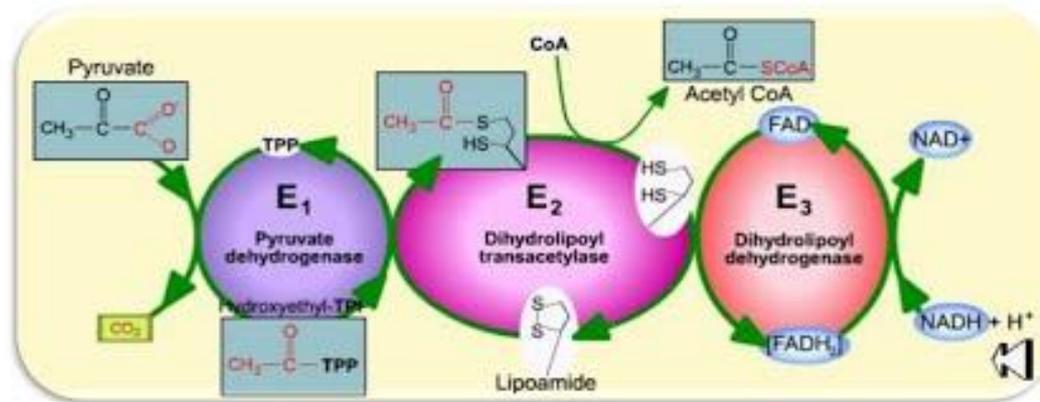
A acetil-CoA é formada a partir da descarboxilação oxidativa do piruvato, realizada sequencialmente pela piruvato desidrogenase – PDH (complexo multienzimática de 3 enzimas), na matriz mitocondrial:

1. **Desidrogenase pirúvica** (grupo prostético TPP)
2. **Dihidrolipoiltranscetilase** (grupo prostético Lipoamida)
3. **Dihidrolipoil desidrogenase** (grupo prostético FAD)

E 5 coenzimas:

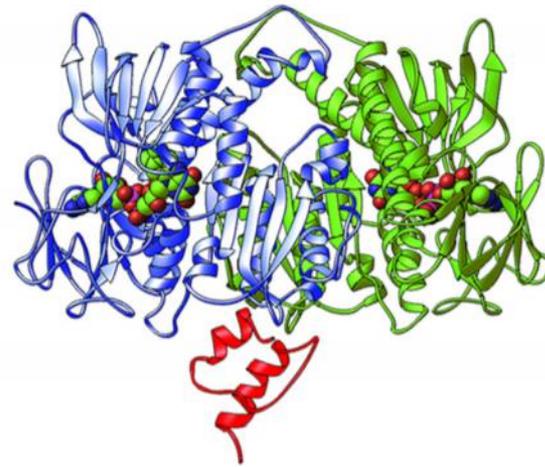
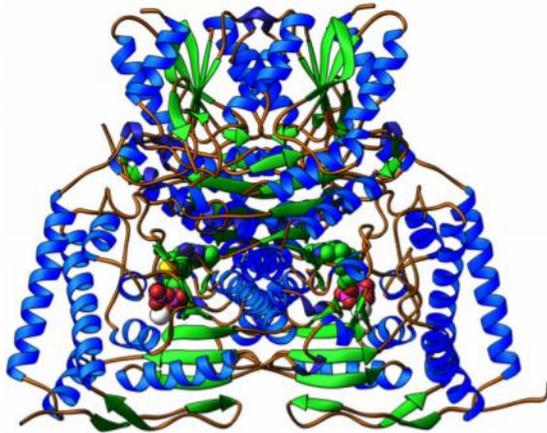
1. **Tiamina pirofosfato** (TPP) – reage com o piruvato
2. **Lipoamida** – aceita o grupo acetil e transfere-o para a CoA
3. **CoA** – aceita o grupo acetil
4. **FAD** – aceita equivalentes redutores
5. **NAD** – aceita equivalentes redutores

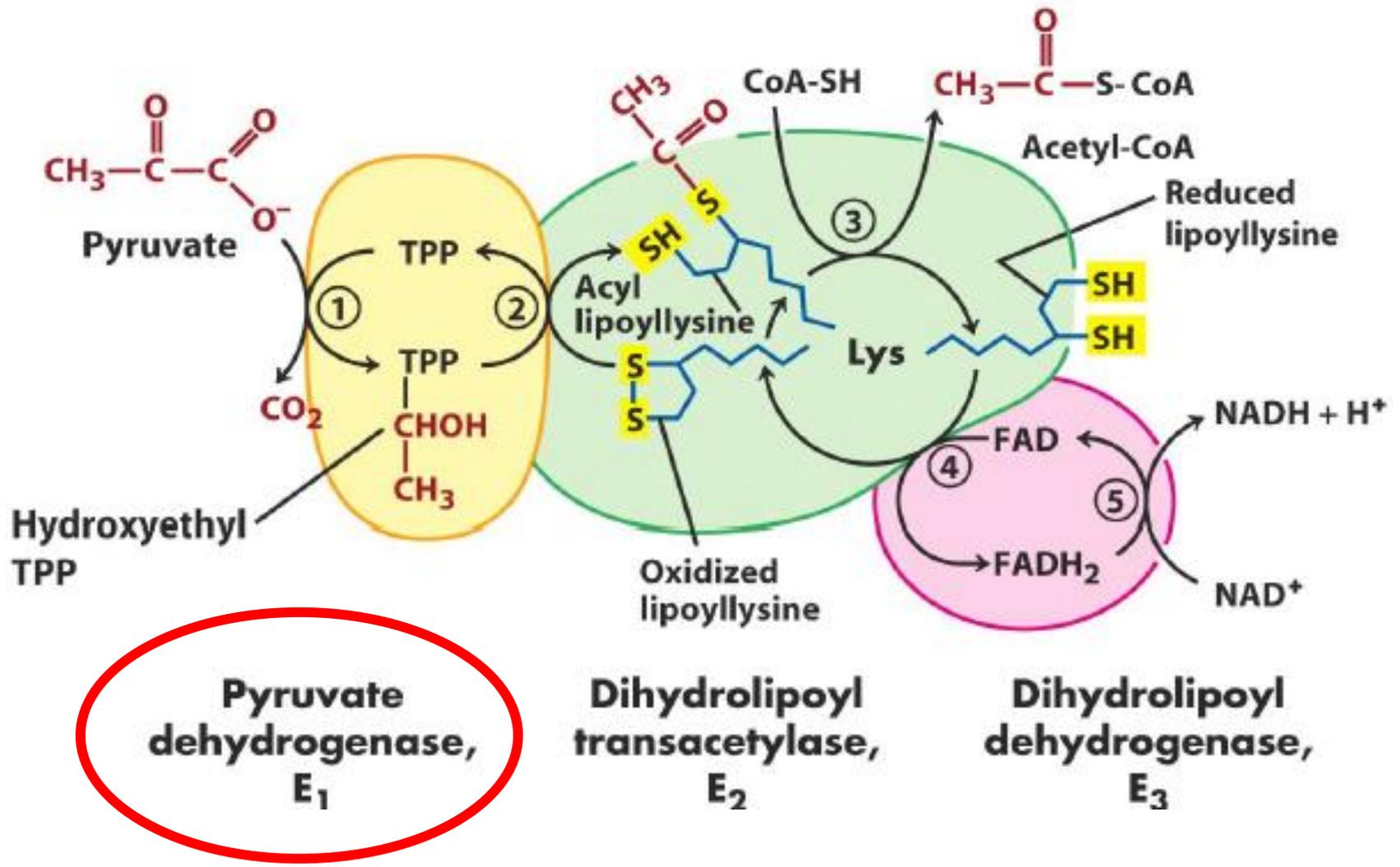
Pyruvate dehydrogenase complex mechanism



| Enzymes | Abbrev. | Cofactors |
|--|---------|------------------------------|
| pyruvate dehydrogenase (EC 1.2.4.1 ↗) | E1 | TPP (thiamine pyrophosphate) |
| dihydrolipoyl transacetylase (EC 2.3.1.12 ↗) | E2 | lipoate coenzyme A |
| dihydrolipoyl dehydrogenase (EC 1.8.1.4 ↗) | E3 | FAD NAD^+ |

O papel de cada enzima no complexo da piruvato desidrogenase





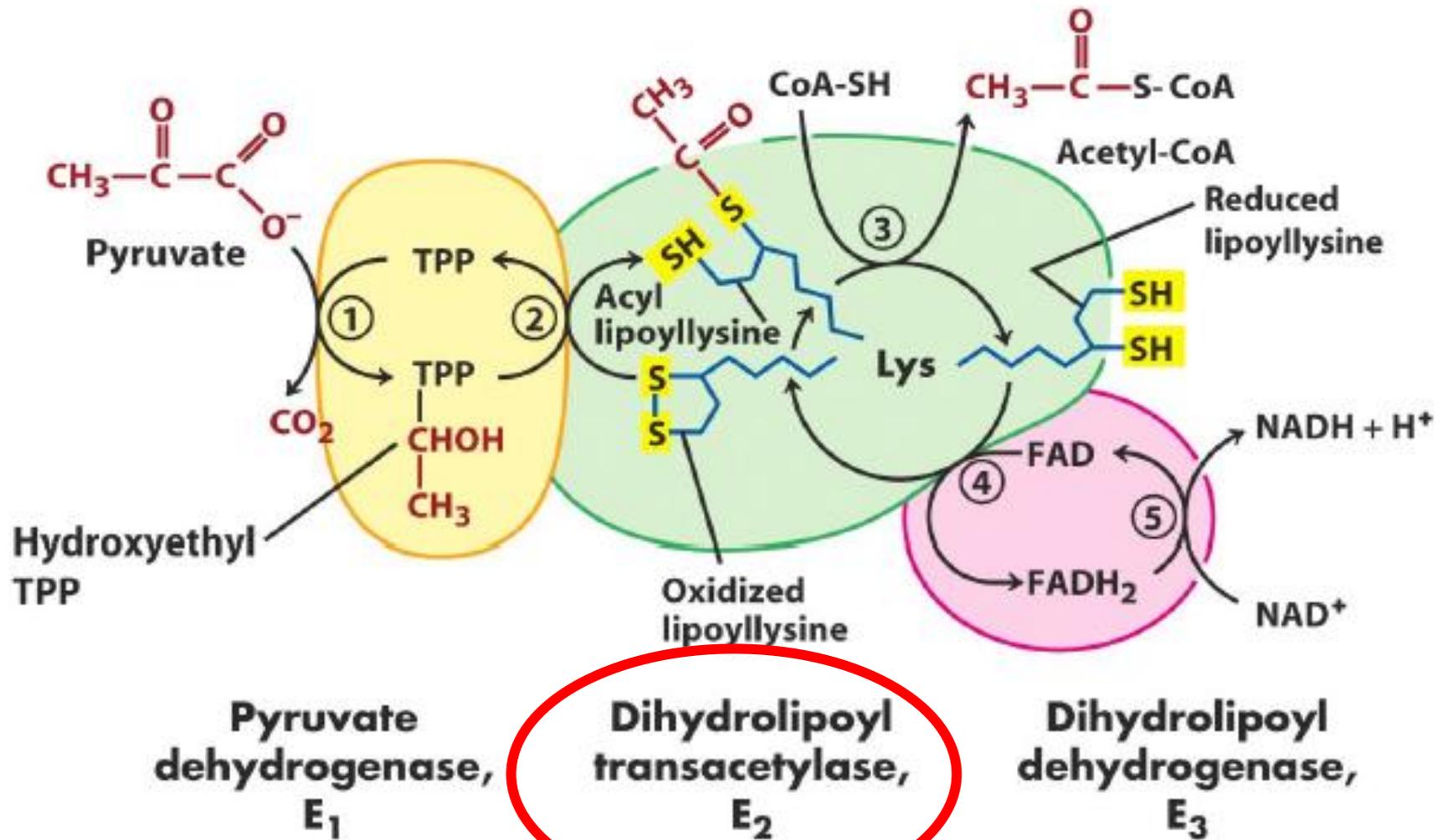
Papel da E1

Responsável pela **descarboxilação do piruvato**, formando um **grupo acetil**.

Piruvato desidrogenase (Enzima 1):

- **Catalisa a descarboxilação oxidativa;**
- **Requer TPP;**
- Tiamina (B1) é uma vitamina do complexo B essencial para a utilização do piruvato.
- A unidade de dois carbonos mantém-se ligada à enzima, como **hidroxietil-TPP**.





Papel da E2

Possui dois cofatores, um deles é a Coenzima-A e o outro grupo é o Lipoato. Esta enzima é responsável por ligar ao acetil a coenzima A.

Dihidrolipoiltransacetilase (Enzima 2):

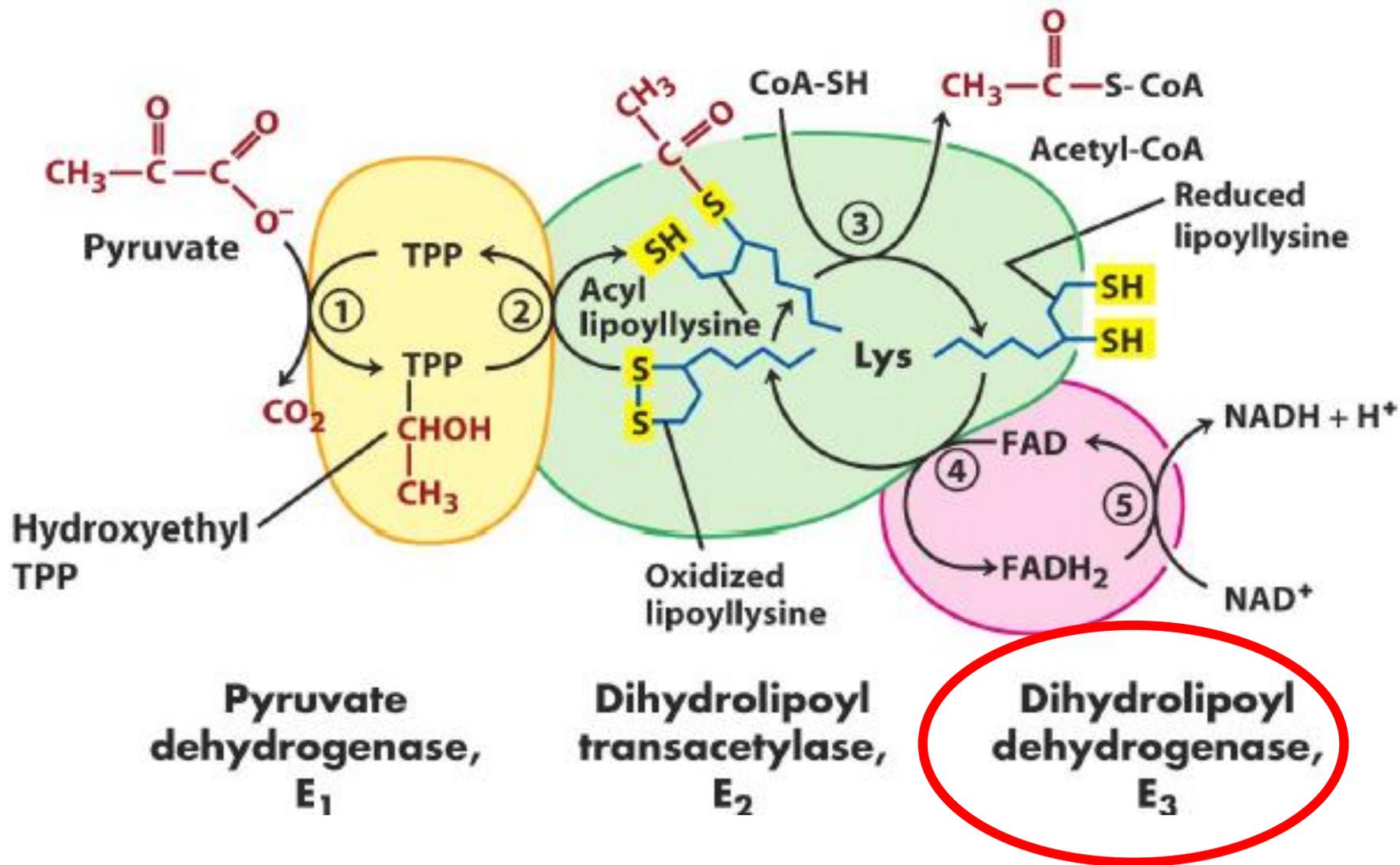
- O grupo hidroxietil é oxidado para formar um grupo acetil, transferindo-o da TPP para a lipoamida, formando acetil lipoamida.



Ainda nesta reação, haverá libertação de um H⁺, e o NAD⁺ é o receptor deste próton, formando NADH.

Cada polipéptido contém 3 ácidos lipóicos ligados covalentemente. Catalisa:



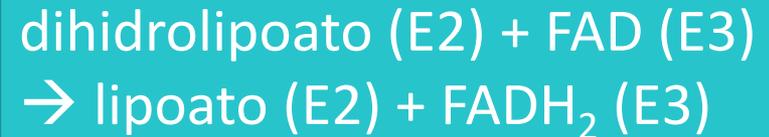


Papel da E3

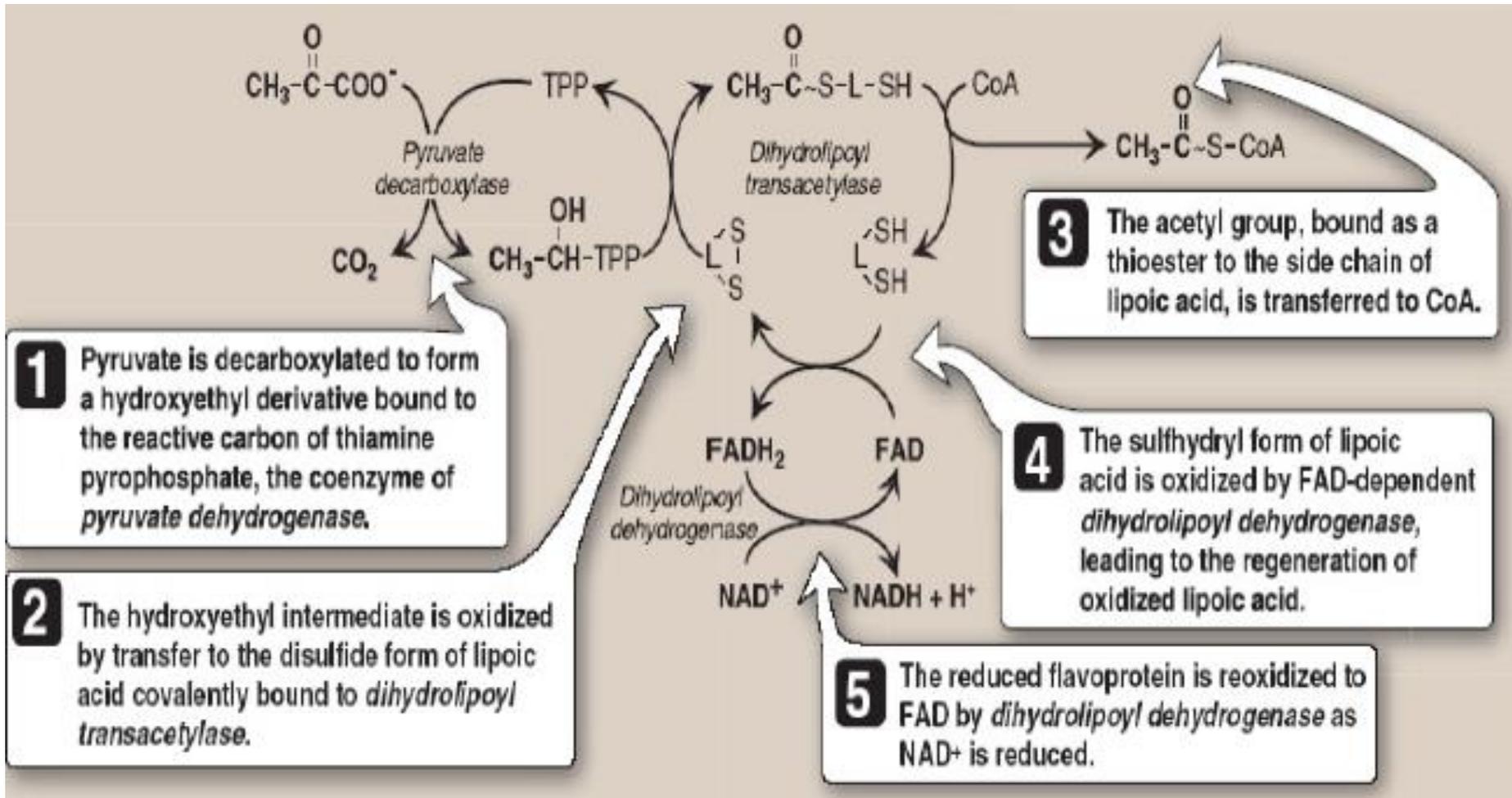
- Tem como grupo prostético o **FAD**.
- É responsável por **recuperar E2**, uma vez que, ao ligar a CoA ao acetil, o Lipoato da E2 é reduzido. Portanto, para que E2 possa estar disponível para o próximo piruvato, é preciso oxidar esse grupo prostético, a Lipoamida, através do FAD.

Dihidrolipoíldesidrogenase (Enzima 3):

- O passo final é a **oxidação da lipoamida**;
- No final da reação, os cofactores, **TPP, lipoamida e FAD são regenerados**.
- FADH₂ transfere os equivalentes redutores para o NAD⁺ formando NADH + H⁺ que passa os seus eletrões à cadeia de transporte de eletrões formando 3 ATP (6 ATP de duas moléculas de piruvato formado a partir da glucose) pela fosforilação oxidativa.



Para recuperamos E3, precisamos de uma molécula de NAD, que ao reduzir-se (formando NADH), oxidará o FADH₂, formando uma molécula de FAD.



Produtos do Complexo

Como produto final temos: CO₂, NADH, Acetil-CoA.

Piruvato desidrogenase

Lógica da reação da piruvato DH:

- A tiamina permite que a α -descarboxilação oxidativa do piruvato ocorra, mas não pode servir como aceitador de elétrons.
- A coenzima A também não pode, embora sirva como aceitador do acetil.
- O lipoato serve como intermediário, transportando o grupo acetil da TPP para CoA, mas mantém os 2 elétrons.
- Os elétrons são transferidos para o NADH através da flavina (FAD).

- Assim, cada cofator tem um papel essencial a desempenhar nesta “dança” complicada, adequada às suas propriedades químicas.

Complexo da piruvato desidrogenase

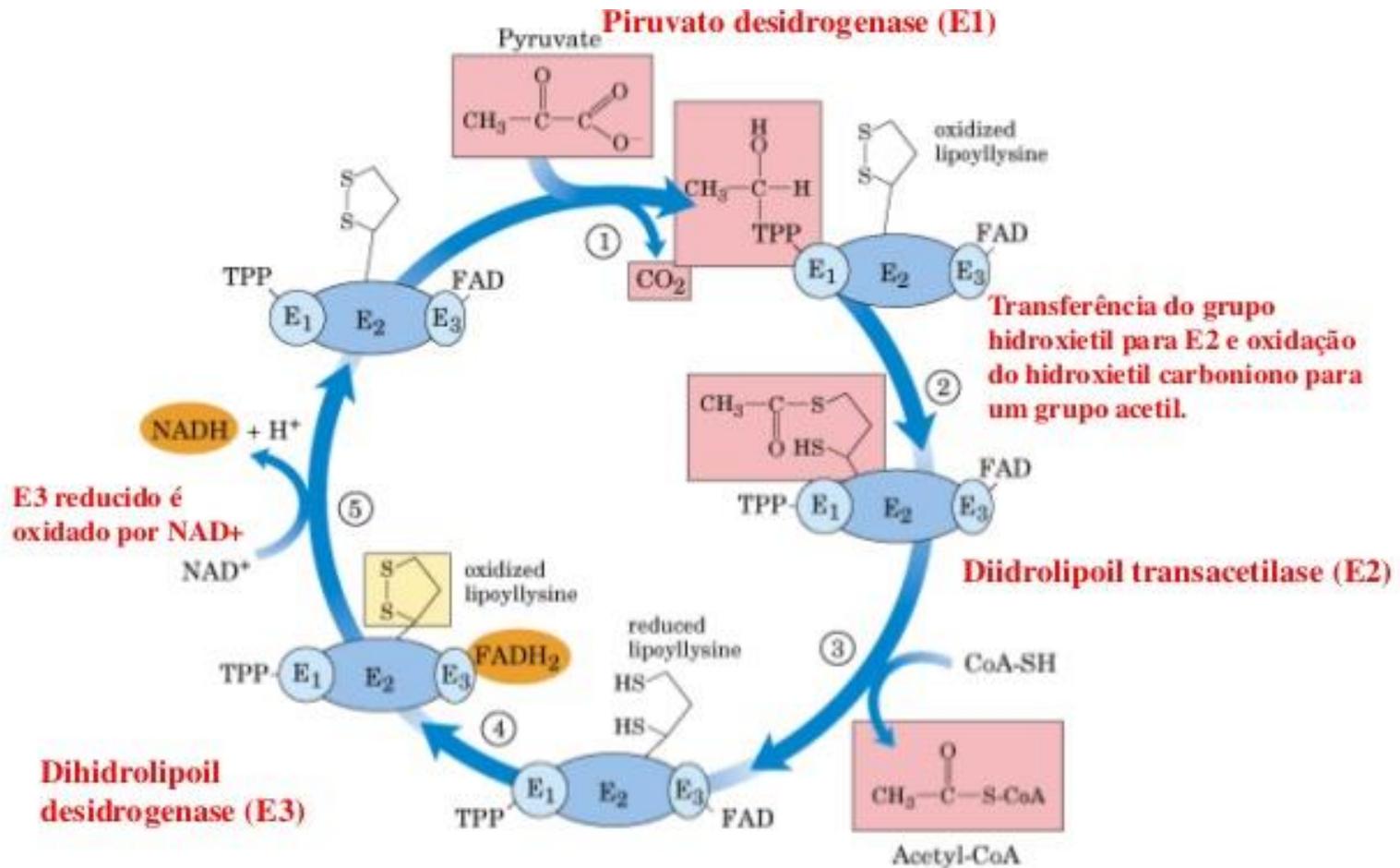
Um complexo grande e altamente integrado de três tipos de enzimas



TABLE 17.1 Pyruvate dehydrogenase complex of *E. coli*

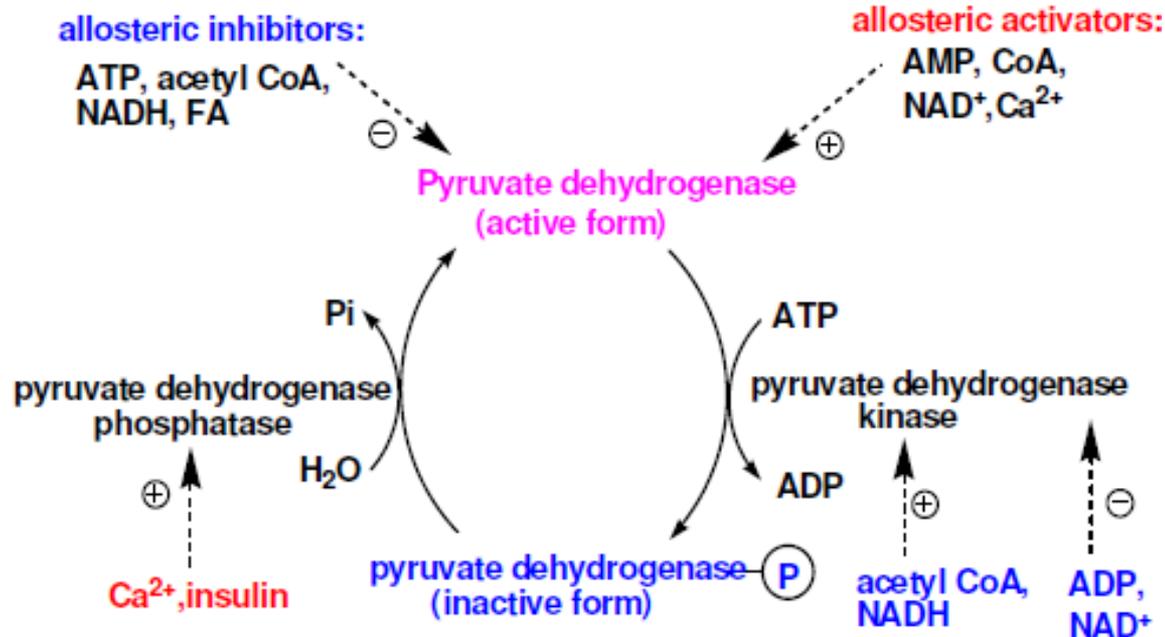
| Enzyme | Abbreviation | Number of chains | Prosthetic group | Reaction catalyzed |
|----------------------------------|----------------|------------------|------------------|--|
| Pyruvate dehydrogenase component | E ₁ | 24 | TPP | Oxidative decarboxylation of pyruvate |
| Dihydrolipoyl transacetylase | E ₂ | 24 | Lipoamide | Transfer of the acetyl group to CoA |
| Dihydrolipoyl dehydrogenase | E ₃ | 12 | FAD | Regeneration of the oxidized form of lipoamide |

Regulação do complexo



Regulação do Complexo

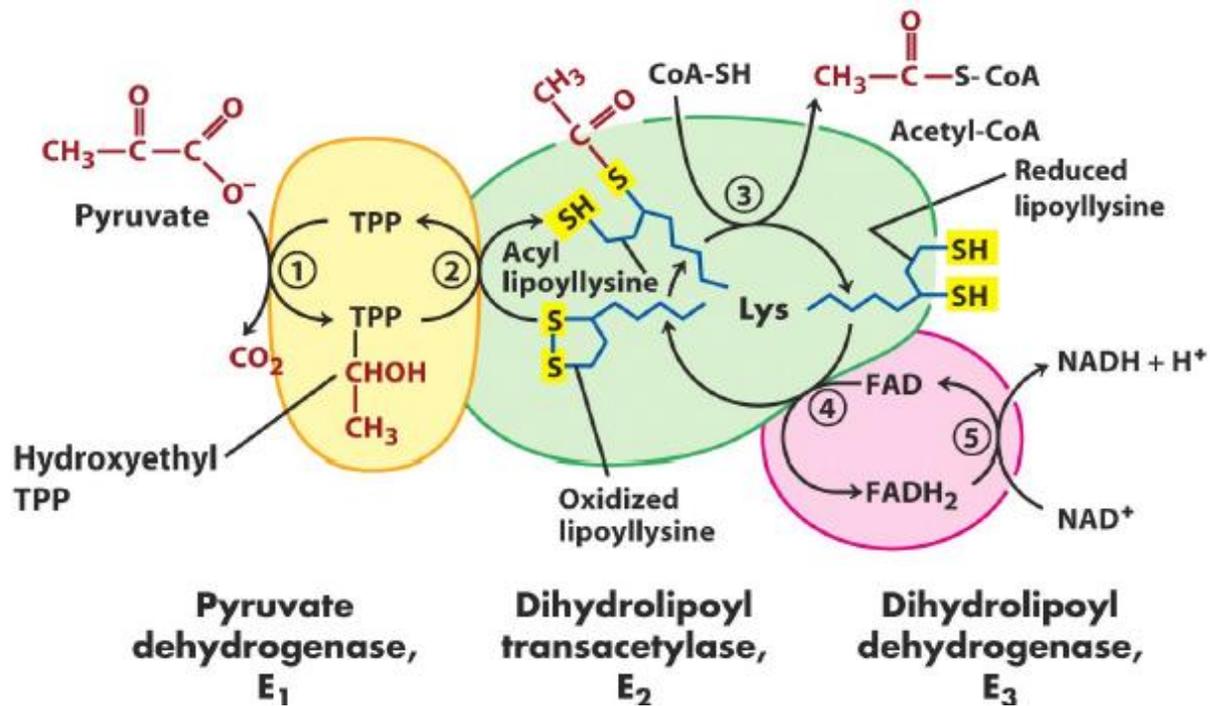
É regulado por dois mecanismos: Inibição alostérica e modificação covalente reversível, sendo que há ativadores e inibidores que interferem nos dois processos.



Ativadores: AMP, ADP e NAD (sinalizam o baixo estado energético).
CoA (a sua presença ativa a enzima). Ca²⁺, piruvato e desfosforilação.

Inibidores: ATP, Acetil-CoA, Ácidos gordos de cadeia longa, fosforilação.

Problemas de saúde relacionados com insuficiências no CPD



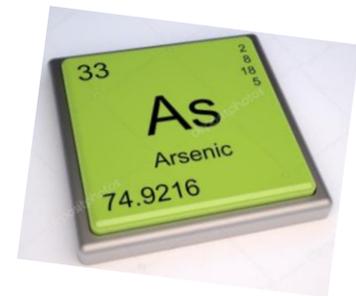
Deficiências no Complexo Piruvato Desidrogenase causam problemas de saúde

Esta deficiência pode resultar de mutações em qualquer enzima ou cofactor, sendo a causa bioquímica mais comum da acidose láctica congénita.

- O tiamina pirofosfato (TPP) é um importante cofator do complexo da piruvato desidrogenase. A tiamina não é sintetizada nem armazenada em elevadas quantidades, sendo necessária a sua ingestão na dieta pela maioria dos vertebrados.
- A deficiência da tiamina causa uma doença fatal chamada **Beribéri**, caracterizada por distúrbios neurológicos, paralisia, atrofia de membros e insuficiência cardíaca.
- É de notar que o cérebro usa exclusivamente o catabolismo aeróbico da glucose para energia e o complexo da PD é muito crítico para o catabolismo aeróbico.

Envenenamento por arsénio: compostos arsénicos como arsenite (AsO_3) ou arsénico orgânico são venenosos porque se ligam covalentemente a compostos sulfidrílicos (grupos SH- de proteínas e cofatores). A dihidrolipoamida é um cofator do complexo da PD e tem dois grupos SH. Estes grupos são covalentemente inativados por arsénio.

Compostos de arsénio em doses baixas são muito tóxicos para microrganismos. Portanto, esses compostos foram utilizados para o tratamento da sífilis e outras doenças, sendo os primeiros antibióticos, mas com efeitos secundários terríveis, pois acabariam por ser muito tóxicos para os seres humanos.



Rendimento energético:

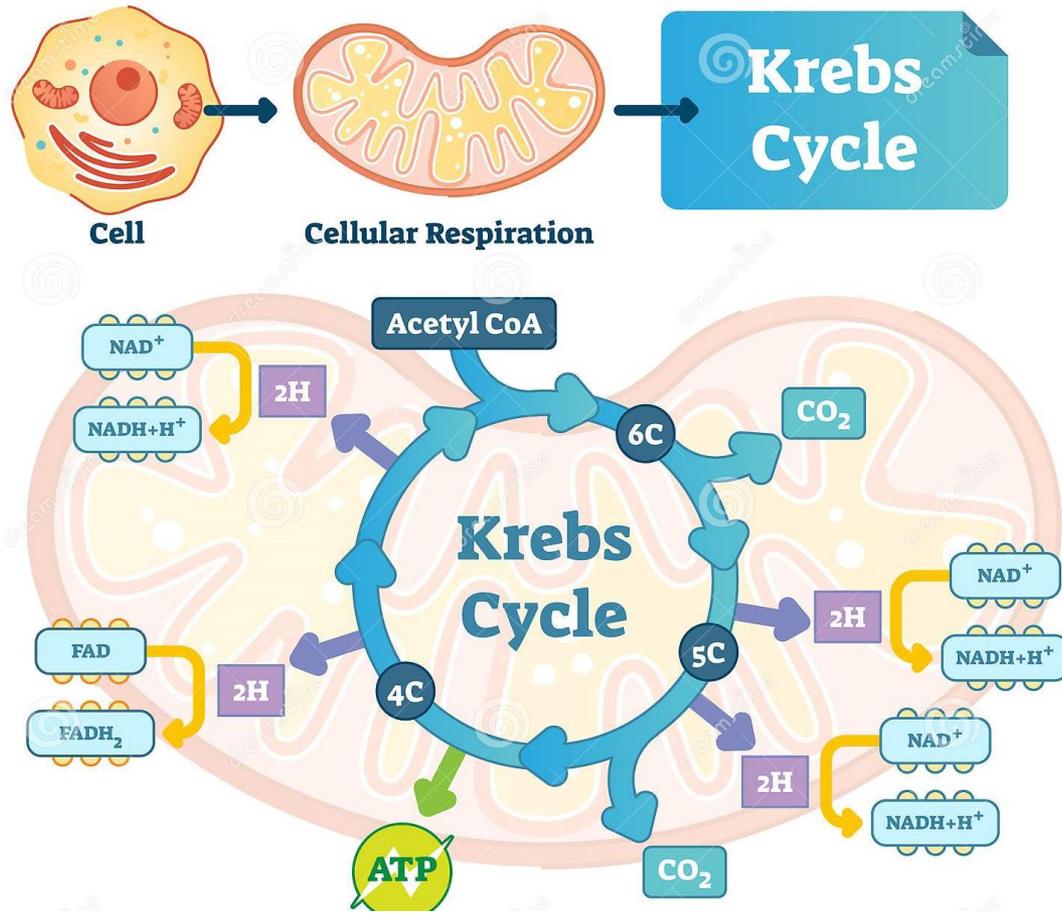
1 piruvato \Rightarrow 1 acetil-CoA \Rightarrow 1 NADH \Rightarrow 2,5 ATP

1 glucose \Rightarrow 2 piruvato \Rightarrow 2 acetil-CoA \Rightarrow
2 NADH \Rightarrow 5 ATP



E o acetil-CoA formado,
ainda pode ser oxidado?

Ciclo de Krebs



Ciclo de Krebs

Ciclo de Krebs é uma das etapas da respiração celular

Ocorre na matriz mitocondrial

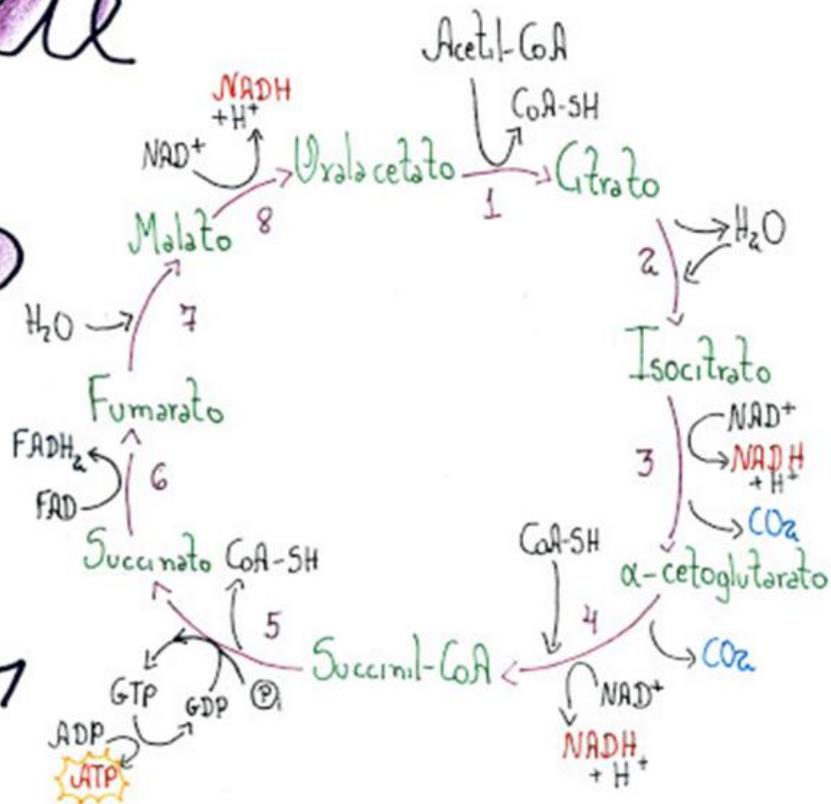
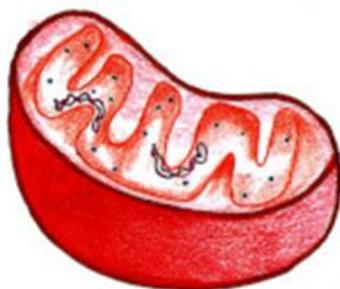
Ciclo constituído por 8 etapas

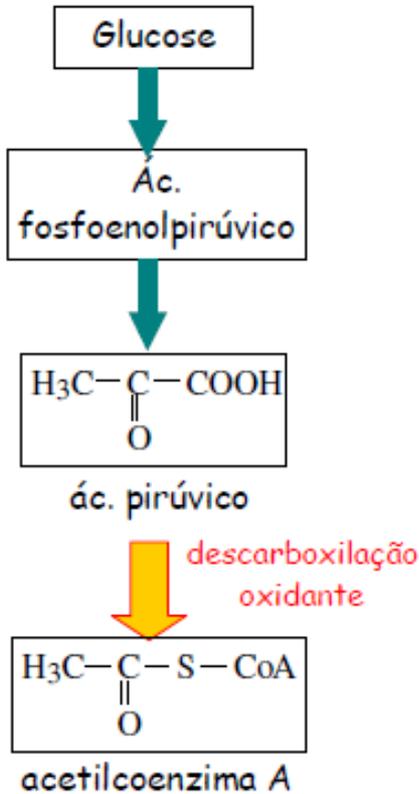
Cada etapa é catalisada por uma enzima específica

No ciclo de Krebs, ocorre a oxidação do acetil-CoA

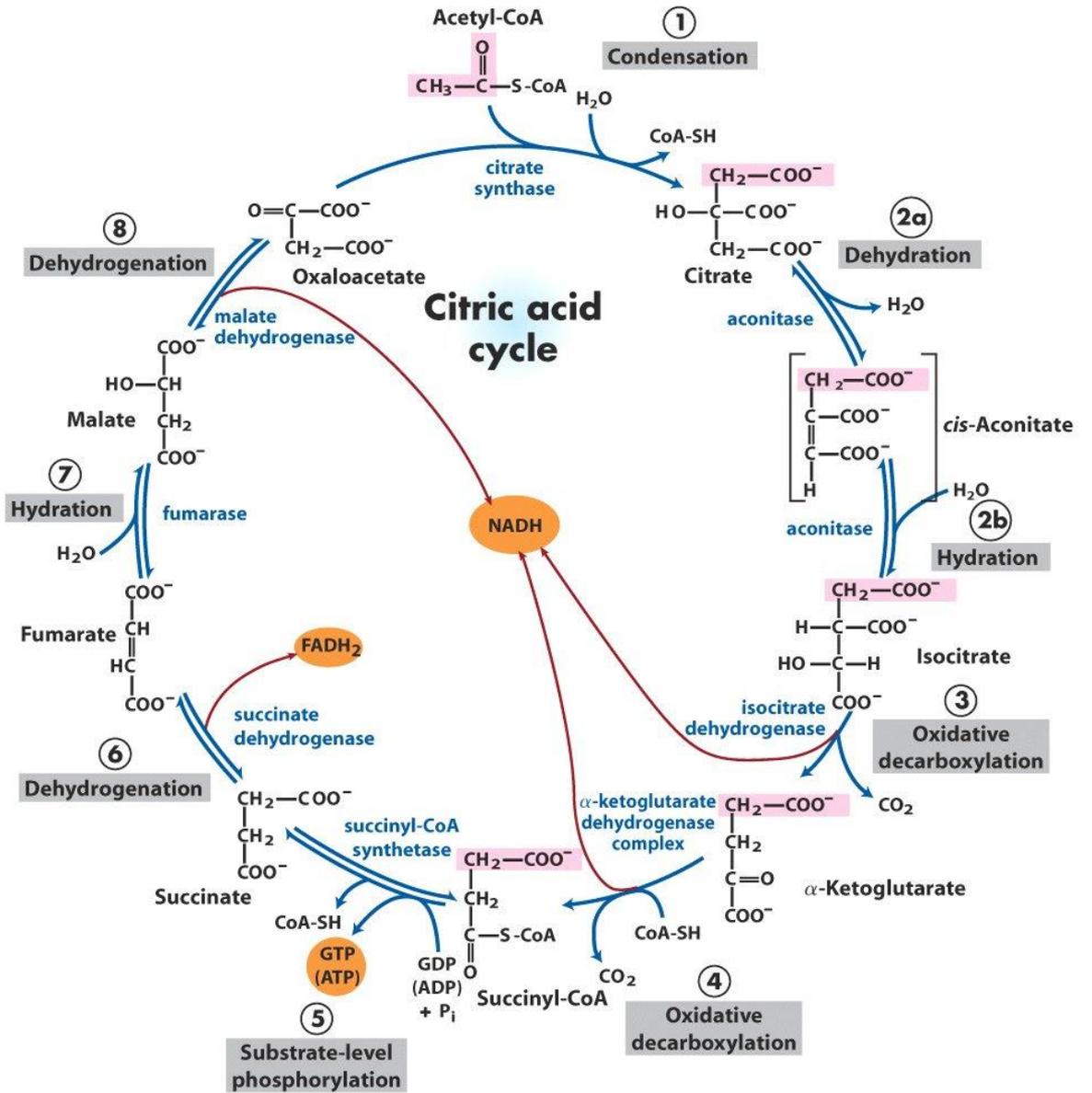
No ciclo de Krebs, são produzidos:

- 2 CO₂
- 3 NADH
- 1 FADH₂
- 1 GTP

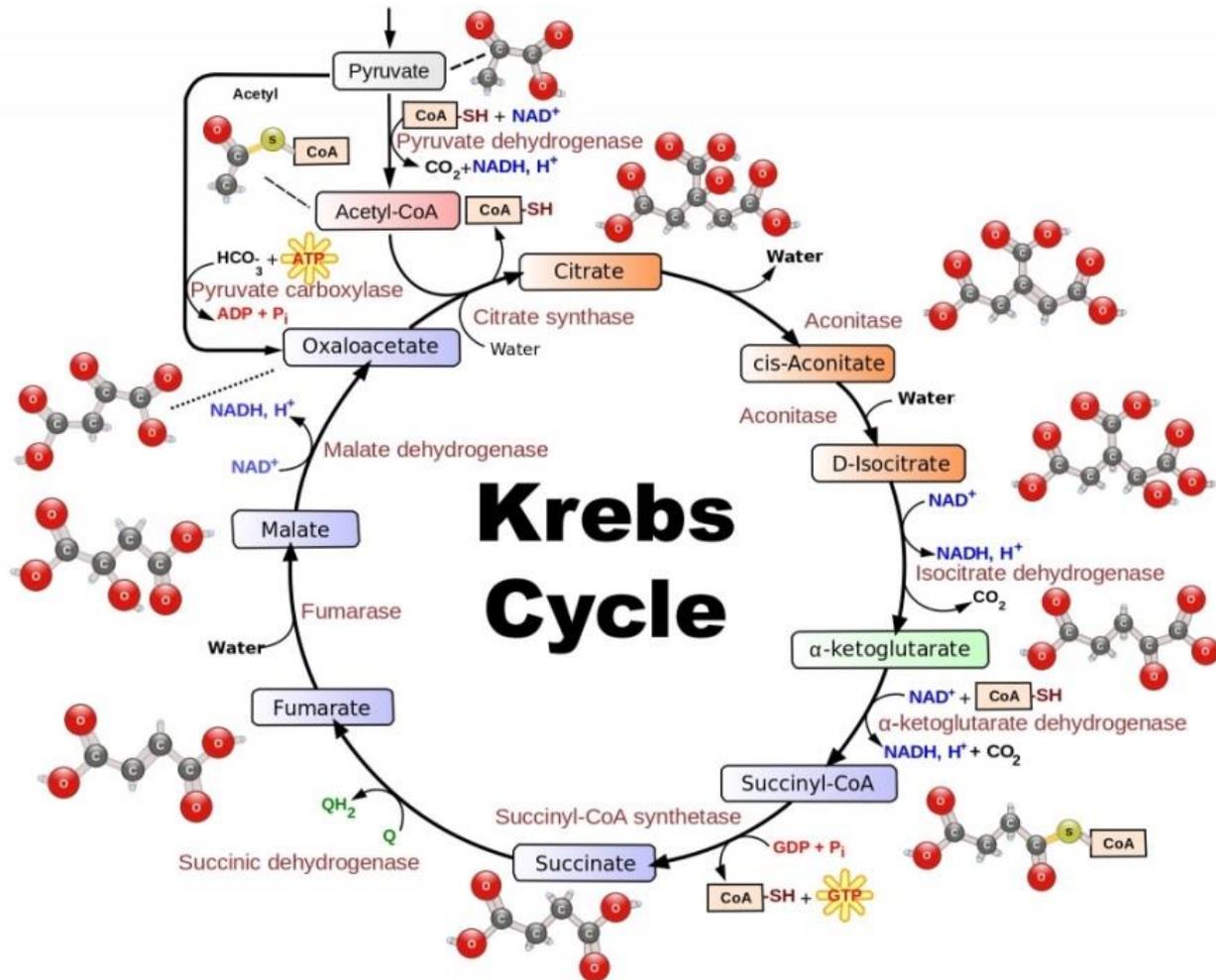




Ciclo de Krebs

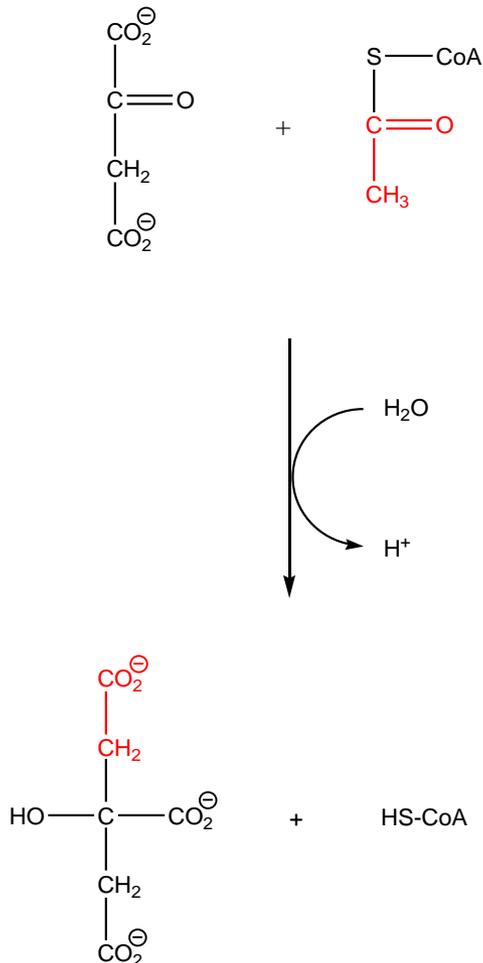


As principais etapas do ciclo de Krebs



Formação do citrato

Oxalacetato (4 C) a Citrato (6 C)



A entrada do acetil – CoA no ciclo de Krebs ocorre pela combinação com o oxalacetato presente na matriz mitocondrial.

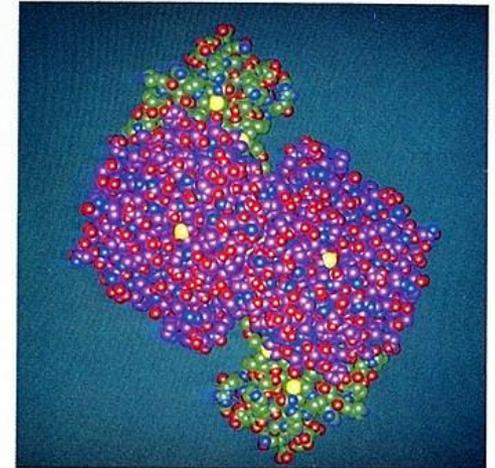
Esta etapa resulta na formação do primeiro produto do ciclo de Krebs, o citrato. A coenzima A, sai da reação como CoA-SH.

Reação irreversível que ocorre através da enzima citrato sintase

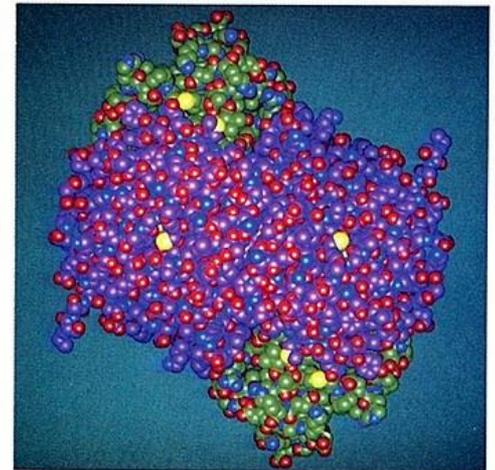
Citrato sintase

Dímero com duas subunidades idênticas:

- Alterações na conformação
 - Ligação de oxaloacetato
 - Domínios aproximam-se para formar o local de ligação para a acetil-CoA
 - Formação de intermediário
 - Enzima fecha em torno do intermediário
- Previne reações secundárias protegendo a ligação tiol-éster do acetil-CoA da hidrólise por solvente
- Intermediário hidrolisado por molécula de água ligada
 - Enzima abre e produtos deixam o local ativo



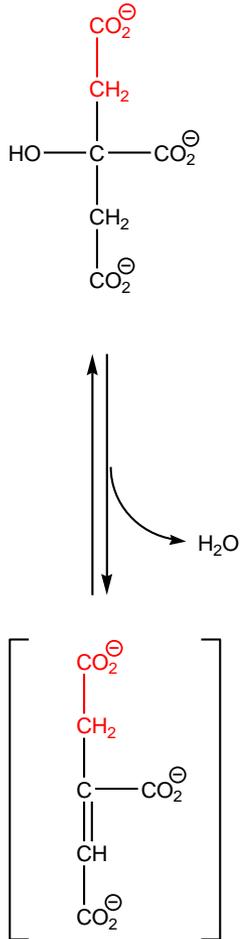
(a)



(b)

Isomerização do citrato a isocitrato

Citrato (6 C) a Isocitrato (6 C)



O citrato sofre uma desidratação formando o *cis*-aconitato onde é adicionada uma molécula de H₂O originando o isocitrato. Esta etapa ocorre para que a molécula de citrato seja preparada para as reações de oxidação seguintes

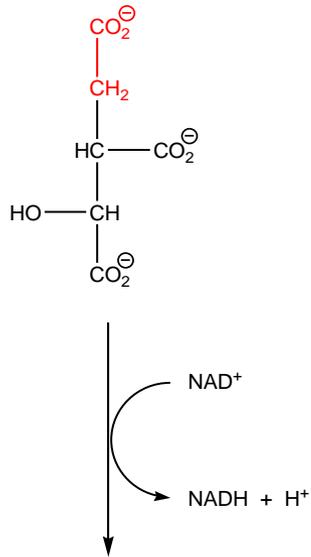
Citrato é um 3º álcool - não pode ser oxidado em cetoácido

Isocitrato é 2º um álcool - facilmente oxidado

Enzima = aconitase (ou hidratase)
Liga carboxilato e grupos hidroxilo

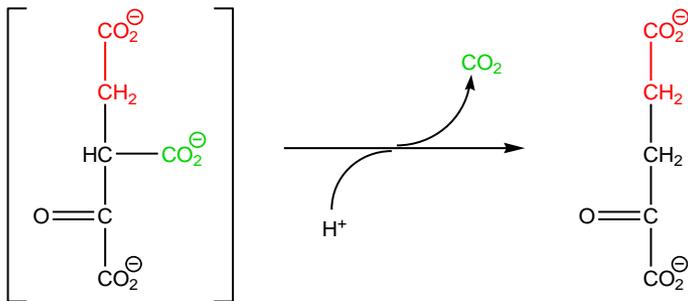
Descarboxilação oxidativa do isocitrato a α -cetogluturato

Isocitrato a α -cetogluturato (5 C)



O álcool oxidado por transferência de H: de C2 para NAD^+
Intermediário = oxalosuccinato, um cetoácido instável

O intermediário sofre descarboxilação para formar um α -cetoácido.



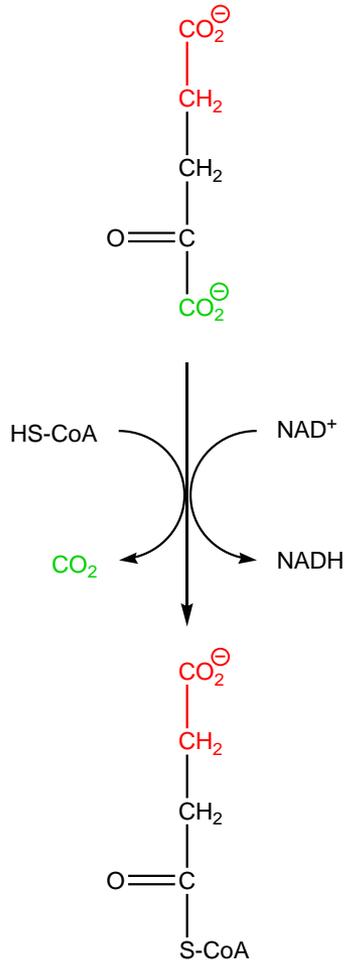
Reação Irreversível

Enzima = isocitrato desidrogenase

Nesta reação há participação de NAD^+ , onde o isocitrato sofre uma descarboxilação e uma desidrogenação transformando o NAD^+ em NADH , libertando um CO_2 e originando como produto o α -cetogluturato

Descarboxilação oxidativa do α -cetoglutarato a succinil-CoA

α -cetoglutarato a succinil-CoA (4 C)



Catalisado pelo complexo multi-enzima α -cetoglutarato desidrogenase:

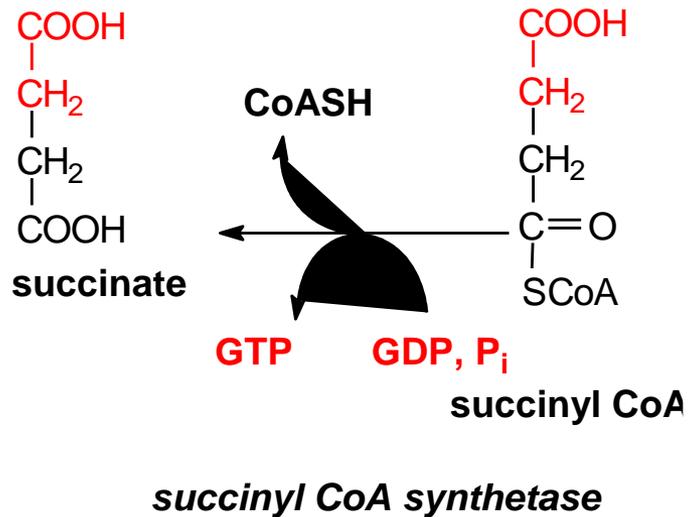
- α -cetoglutarato desidrogenase (E1)
- Di-hidrolipoamida succiniltransferase (E2)
- Di-idolidipoamida desidrogenase (E3)

Análoga à reação piruvato-acetil-CoA catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase

Mesmas coenzimas e mecanismo semelhante do complexo PD

O α -cetoglutarato sofre uma descarboxilação, libertando um CO₂. Também ocorre uma desidrogenação com um NAD⁺ originando um NADH, e o produto da reação é o succinil-CoA

Conversão do succinil-CoA a succinato



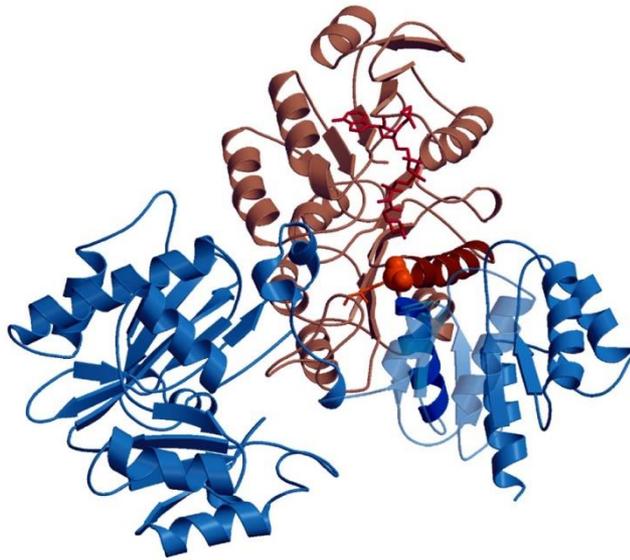
Energia livre conservada através da síntese de nucleosídeo trifosfato: GTP em mamíferos; ATP em plantas e bactérias

- Fosfato desloca CoA da molécula de succinil-CoA ligada;
- Grupo fosforil transfere para o seu resíduo enzimático;
- O succinato é libertado
- Grupo fosforilo é transferido para GDP (ou ADP)

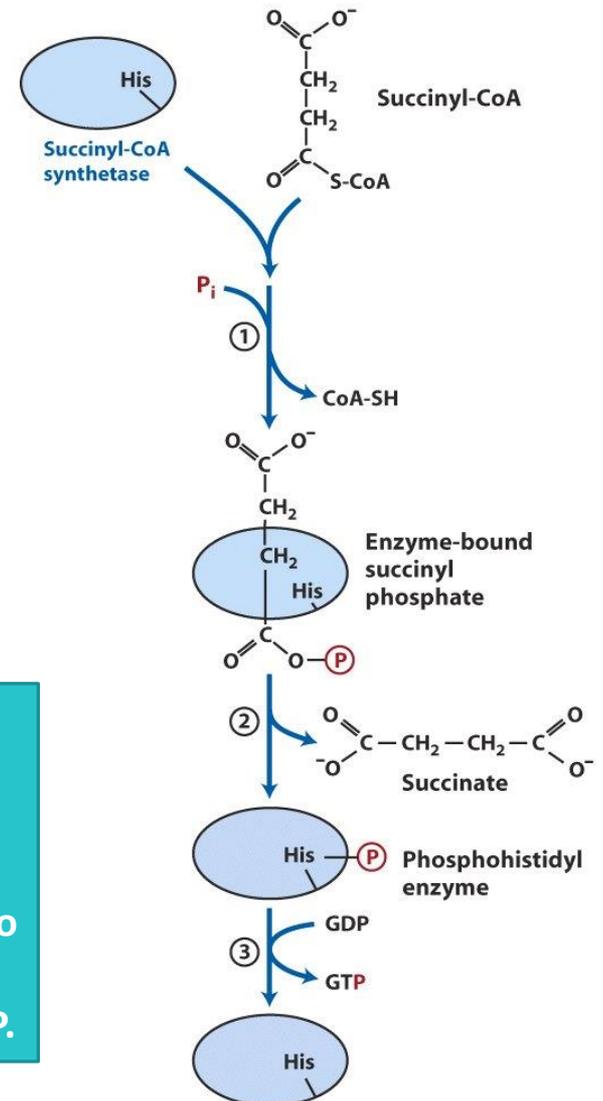
Enzima = succinil-CoA sintetase (succinato tiocinase)

O succinil - CoA combina-se imediatamente com a coenzima A, originando um composto de potencial energético mais alto, o succinato.

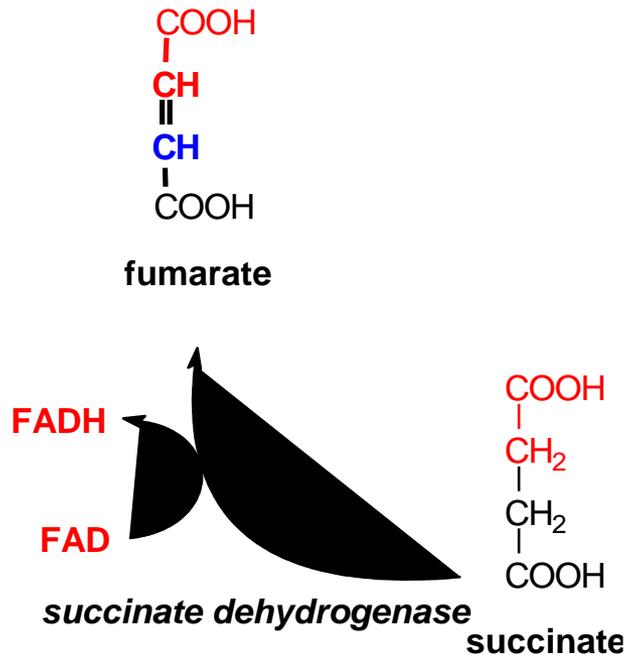
Mecanismo do succinil-CoA sintetase



Nesta reação há entrada de $\text{GDP} + \text{P}_i$, e liberação de CoA-SH . O succinil-CoA liberta uma grande quantidade de energia quando perde a CoA, originando succinato. A energia libertada é aproveitada para fazer a ligação do GDP com o P_i (fosfato inorgânico), formando o GTP. Como o GTP não é utilizado para realizar trabalho deve ser convertido em ATP, assim esta é a única etapa deste ciclo onde há formação de ATP.



Oxidação do succinato a fumarato

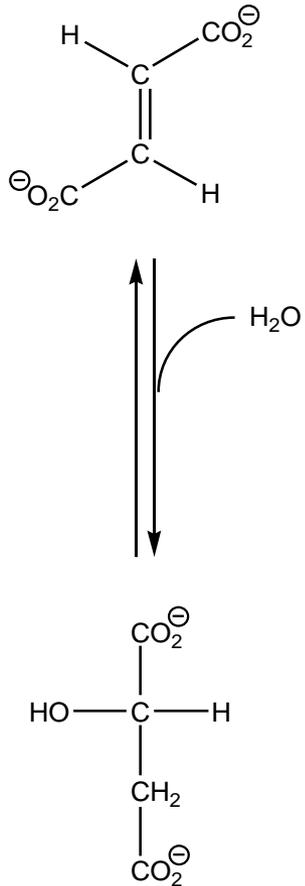


A oxidação do alceno requer um agente oxidante mais forte que o **NAD⁺** (daí o **FAD⁺**)
FADH₂ produzido é re-oxidado pela coenzima ubiquinona (Q) para reformar o FAD⁺ e o ubiquinol (QH₂)
Inibidor competitivo = malonato (não pode sofrer desidrogenação)

Enzima: complexo succinato desidrogenase;
incorporada na memb. mitocondrial interna,
em vez de na matriz mitocondrial

Succinato - Fumarato: Nesta etapa entra FAD⁺. O succinato sofre oxidação através de uma desidrogenação originando fumarato e FADH₂. O FADH₂ é formado a partir da redução do FAD⁺.

Hidratação do fumarato a L-malato



Estereospecificidade: adição trans de água a dupla ligação de fumarato

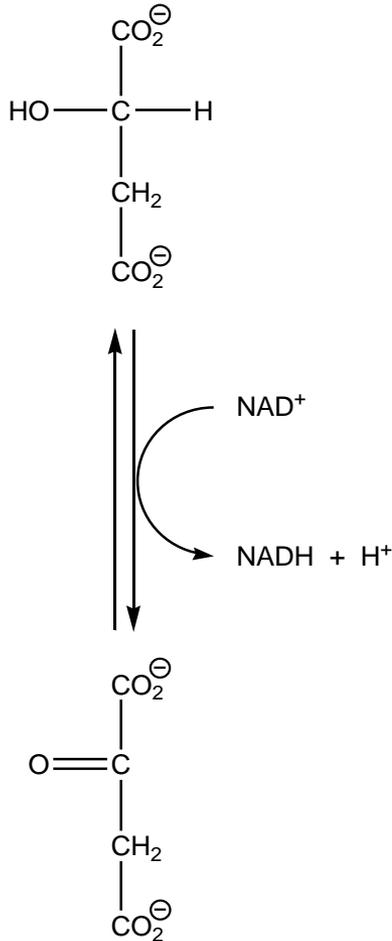
Apenas ligação dupla trans reagirá

Reação reversível

Enzima: fumarase (ou fumarato hidratase)

O fumarato é hidratado formando malato.

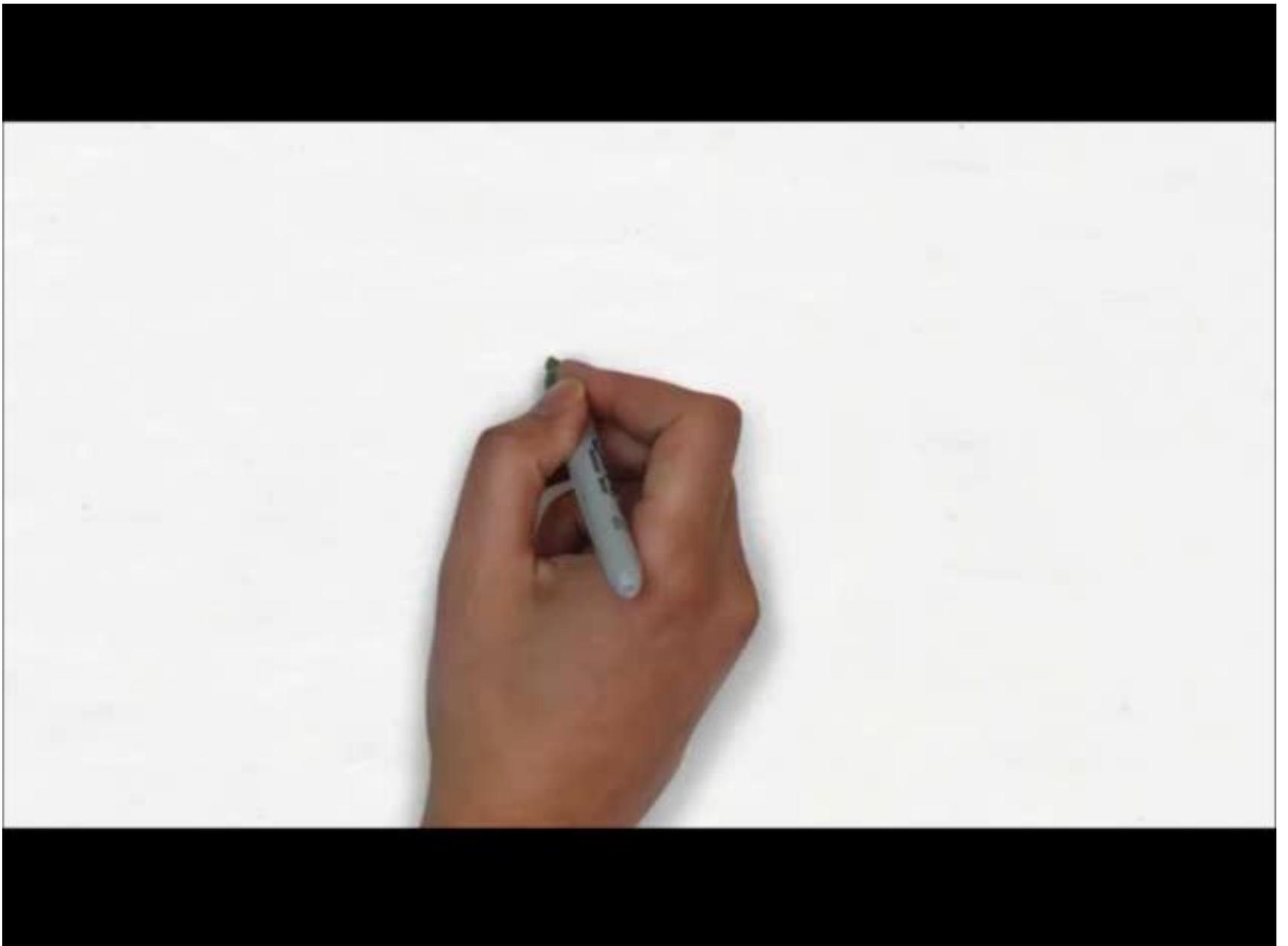
Oxidação do L-malato à regeneração do oxaloacetato



- A reação é endergónica, e a concentração do produto é baixa em equilíbrio
- A próxima reação no ciclo (1) é altamente exergónica

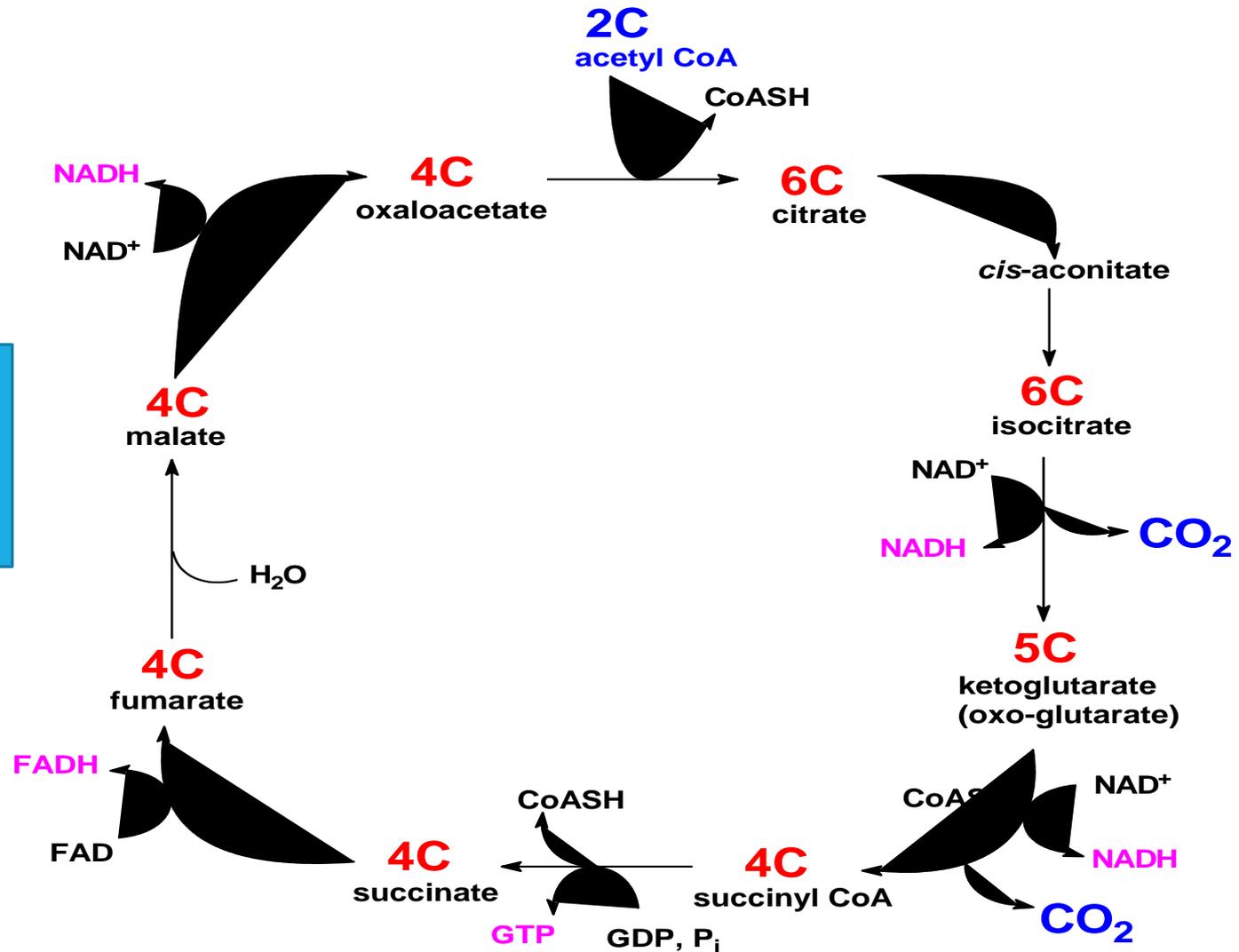
Enzima: malato desidrogenase

O malato sofre uma desidrogenação originando NADH, a partir do NAD^+ , e regenerando o oxaloacetato.



Sumário do Ciclo de Krebs

1 acetato através do ciclo produz
2 CO₂, 1 GTP,
3 NADH, 1 FADH₂



Balanço líquido do metabolismo aeróbio

Para cada grupo acetil que entra no ciclo TCA como acetil-CoA, 2 CO₂ são produzidos juntamente com:

3 NADH

1 FADH₂ (succinato DH)

1 GTP

Oxidação de NADH produz 2,5 ATP

Oxidação do FADH₂ produz 1,5 ATP

Assim, a oxidação dos 2 carbonos de acetil-CoA produzirá 10 ATP.

No ciclo de Krebs os electrões libertados pela glicólise são transportados pelo NADH e o FADH₂, duas moléculas transportadoras.

Os electrões são então responsáveis pela formação de ATP.

Balanço líquido do metabolismo aeróbio

Se começarmos com glucose:

→ Glicólise - rendimentos de 2 piruvatos:

2 ATP

2 NADH (= 5 ATP)

→ Piruvato DH converte 2 piruvato em 2 acetil-CoA + 2 CO₂

2 NADH (= 5 ATP)

→ Oxidação do 2 acetil-CoA em to 2 CO₂ através do TCA (= 20 ATP)

O rendimento líquido é de 32 ATP por glucose oxidada em CO₂.
(Comparação com o rendimento da fermentação - 2 ATP.)

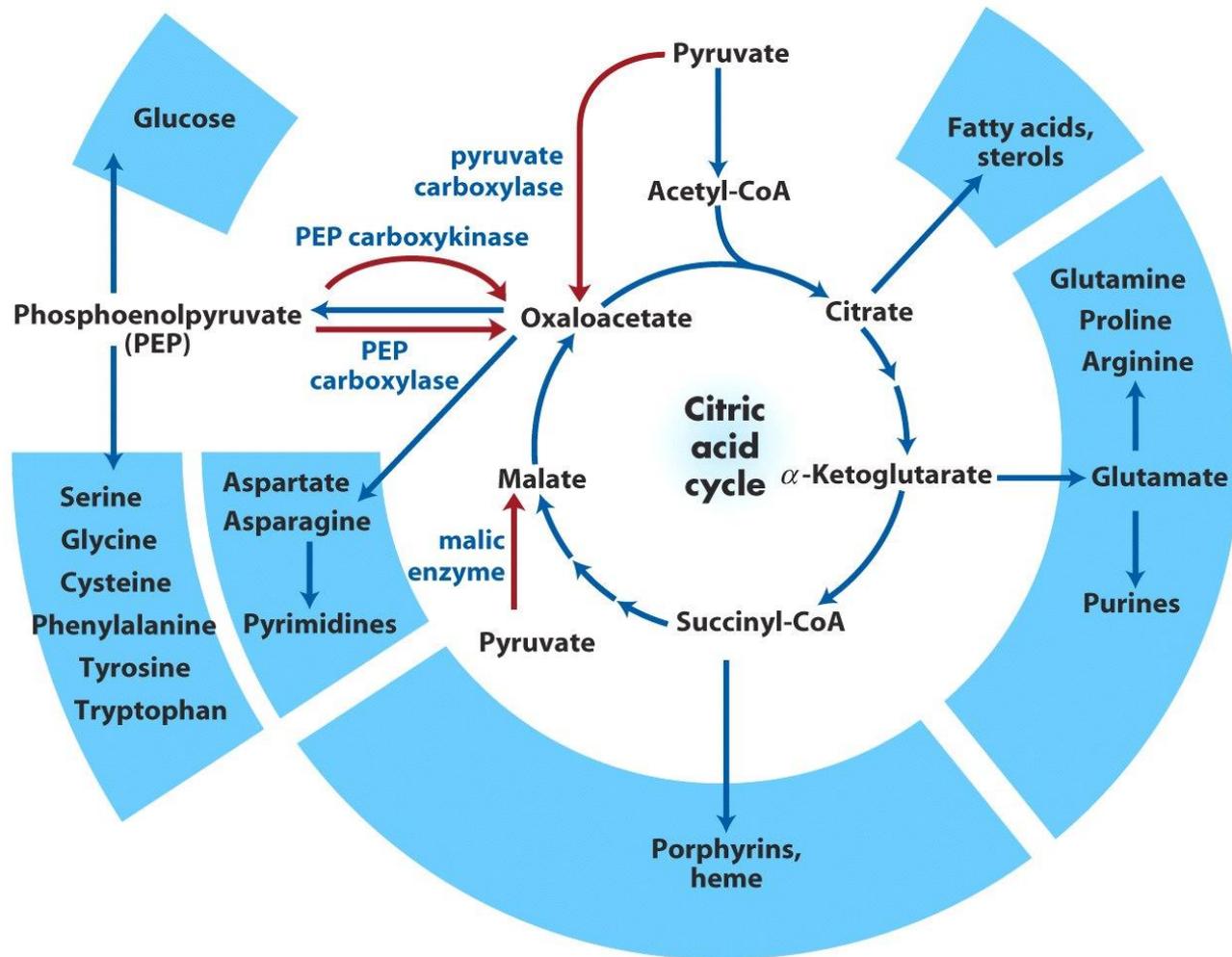
Natureza anfibólica do Ciclo de Krebs

O ciclo do TCA é usado para:
catabolismo - geração da maioria dos ATP celulares
anabolismo - fornece precursores de aminoácidos, ácidos
nucléicos, etc.

Níveis adequados dos intermediários do ciclo de TCA devem ser mantidos para manter o ciclo em funcionamento.

A beleza de um ciclo é que pode-se colocar qualquer um dos 7 intermediários do ciclo e reabastecê-lo com qualquer um dos outros 6.

Esta via é utilizada por reações **catabólicas** para gerar **energia** bem como reações **anabólicas** para gerar **intermediários metabólicos para a biossíntese**.
Se os intermediários do ciclo estiverem a ser usados para reações sintéticas, estes são **refornechos** por reações **anapleróticas** nas células (indicado pela cor vermelha)



A partição do piruvato

O principal intermediário do ciclo TCA usado para reabastecer o ciclo é o oxaloacetato (OAA).

A principal fonte de OAA em células eucarióticas que metabolizam hidratos de carbono é a reação de **piruvato carboxilase**:

piruvato + HCO_3^- + ATP \rightarrow OAA + ADP + Pi (reação também utilizada na gluconeogénese)

Assim, o piruvato que entra nas mitocôndrias pode ser dividido em uma de duas vias:

1. Acetil-CoA: 2-carbonos, destinado a ser completamente oxidado a CO_2
2. OAA: intermediário do ciclo TCA de 4 carbonos, precursor de hidratos de carbono (PEP), aminoácidos, etc.

Os níveis relativos destas duas vias dependem das necessidades da célula e são rigidamente regulados

Reações Anapleróticas

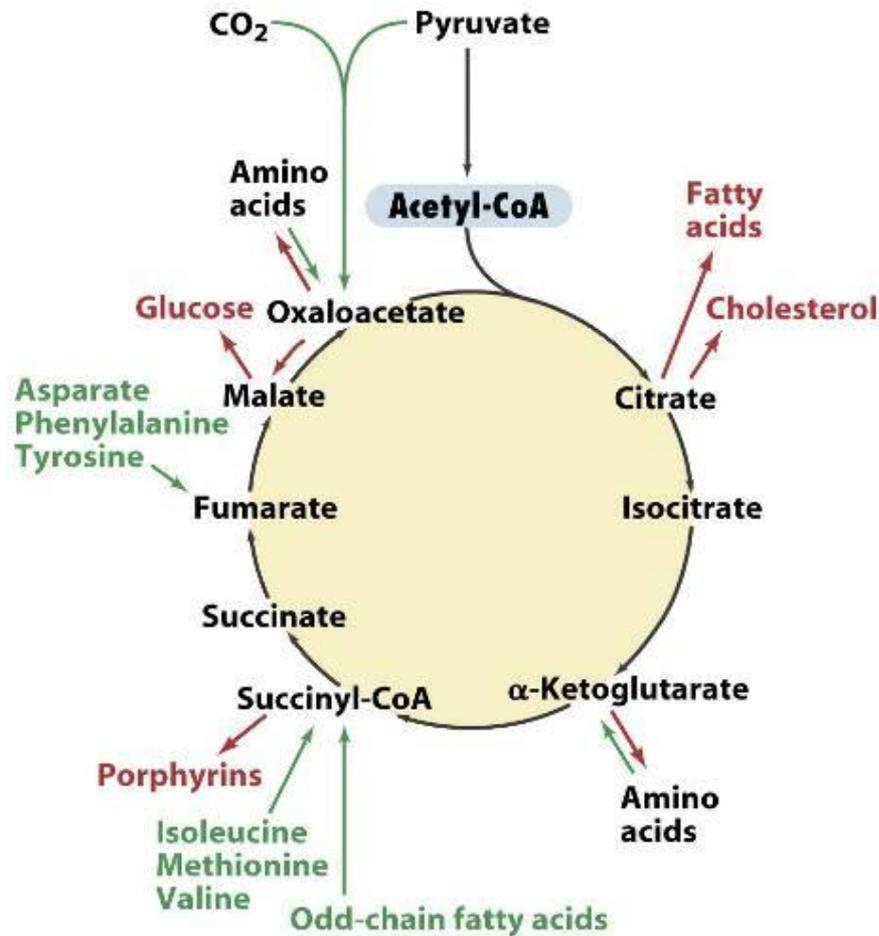
Reações anapleróticas reabastecem os intermediários do ciclo do ácido cítrico (TCA).

A natureza anfibólica do ciclo do TCA significa anabólico e catabólico. O ciclo TCA fornece vários intermediários para a biossíntese.

1. **PEP carboxilase** - converte PEP em oxaloacetato, reação anaplerótica em plantas e bactérias
2. **Piruvato carboxilase** - converte piruvato em oxaloacetato, uma importante reação anaplerótica em tecidos de mamíferos
3. **Enzima málica** converte piruvato em malato

Reações biológicas são chamadas de anapleróticas quando são reações de preenchimento.

Natureza anfibólica do Ciclo de Krebs



Verde:
Reações anapleróticas
(reabastecimento)

Vermelho: Reações catapleróticas
(drenar/esvaziar)

Figure 16-16 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

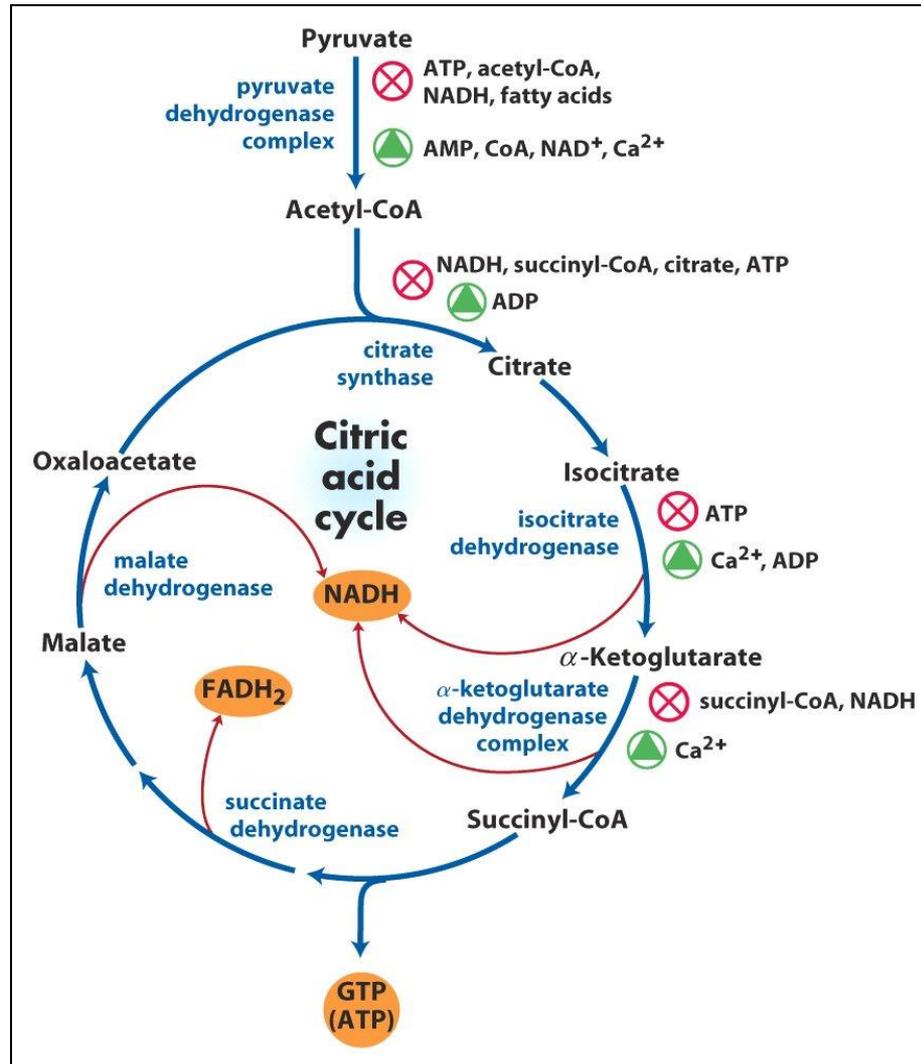
Regulação do Ciclo de Krebs

Controlo alostérico

| Enzyme | Activated by | Inhibited by |
|-------------------------------|--|----------------------------------|
| Pyruvate dehydrogenase | AMP, NAD ⁺ , CoA, (Ca ²⁺) | ATP, NADH, acetyl-CoA, FA's |
| Pyruvate carboxylase | acetyl-CoA | |
| Citrate synthase | ADP | ATP, NADH, succinyl-CoA, citrate |
| Isocitrate dehydrogenase | ADP, NAD ⁺ , (Ca ²⁺) | ATP, NADH |
| α-ketoglutarate dehydrogenase | (Ca ²⁺) | NADH, succinyl-CoA |

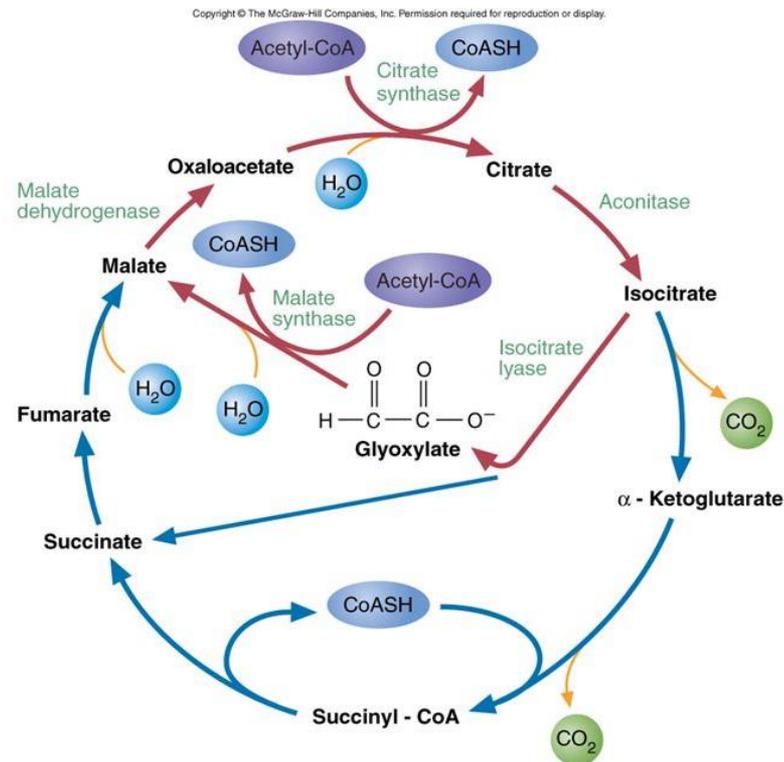
Lembre-se que o acúmulo de citrato retarda a glicólise / produção de piruvato

Regulação do Ciclo de Krebs



Ciclo do Glioxilato

Uma variante anabólica do ciclo do ácido cítrico em plantas e bactérias



Ciclo do Glioxilato

O ciclo do glioxilato é uma via metabólica que ocorre em plantas e em várias bactérias, mas não em animais. O ciclo do glioxilato permite que estes organismos usem **gorduras para a síntese de hidratos de carbono**, uma tarefa que os vertebrados, incluindo os humanos, não conseguem realizar.

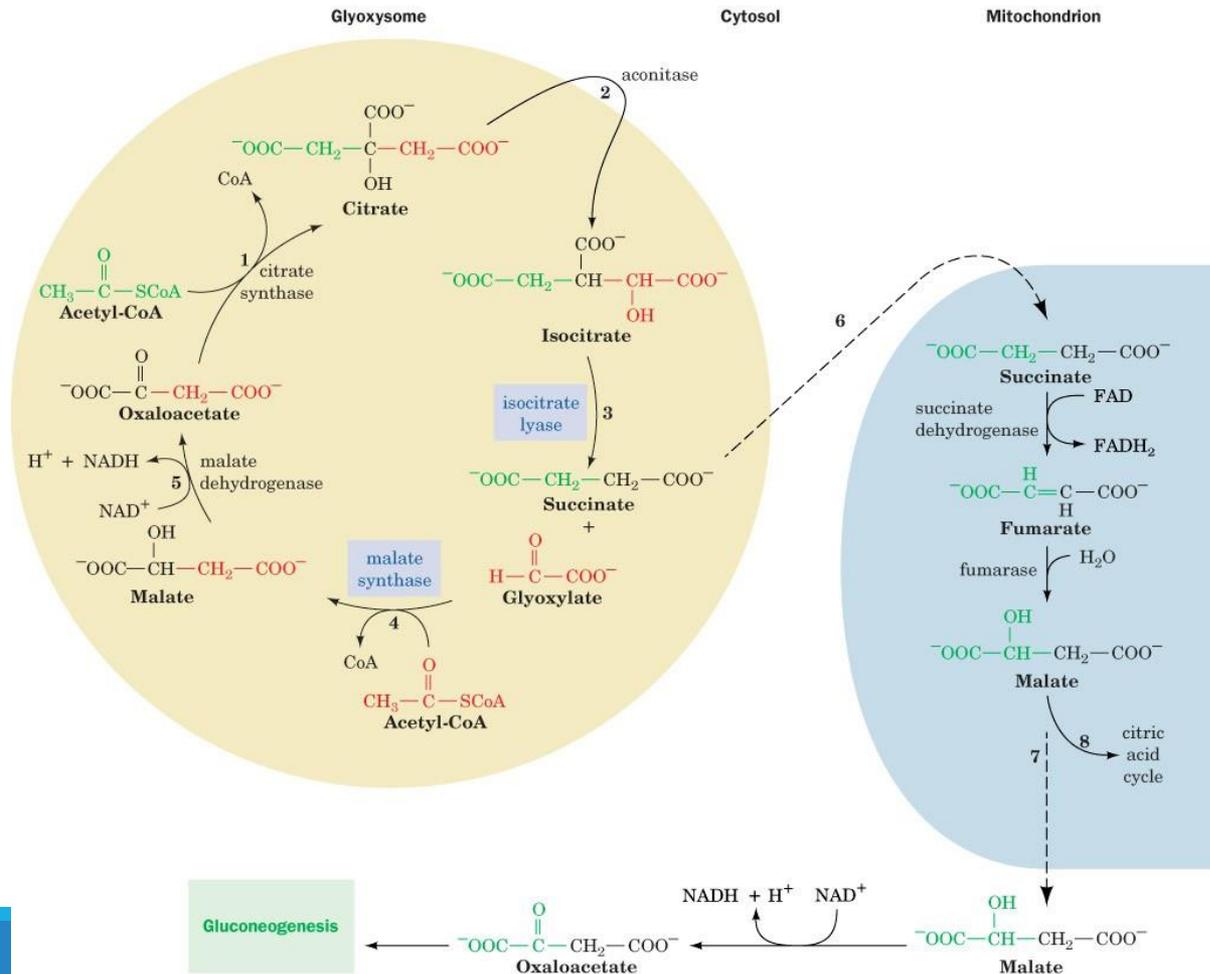
Isocitrato → succinato + glioxilato + acetil-CoA → malato → glucose

Quando os ácidos gordos são consumidos pelos vertebrados, são degradados em pequenos compostos acetílicos de 2 carbonos. Este grupo acetilo liga-se ao grupo tiol ativo da coenzima A e entra no ciclo do ácido cítrico, onde é totalmente oxidado em dióxido de carbono, que é libertado no meio ambiente.

Nas plantas, o ciclo do glioxilato ocorre nos peroxissomas “especiais” chamados de glioxissomas. Os glioxissomas são organelos ligados à membrana encontrados nas plantas, particularmente nos tecidos de armazenamento de gordura das sementes em germinação.

O ciclo do glioxilato envolve 5 enzimas, 3 das quais também participam no ciclo do ácido cítrico: citrato sintase, aconitase e malato desidrogenase

As outras duas enzimas são únicas no ciclo do glioxilato:
isocitrato liase e malato sintase.



- O ciclo de glioxilato converte 2 acetil-CoA \rightarrow succinato em vez de 2 CO₂ (como ocorre no ciclo do ácido cítrico).
- O succinato pode ser transportado para a mitocôndria e entrar no ciclo do ácido cítrico, ou pode ser transportado para o citosol, onde é transformado em oxaloacetato e entra na via da gluconeogénese.
- As sementes germinativas convertem os triglicéridos armazenados em glucose.
- Os dois estágios iniciais deste ciclo são idênticos aos do ciclo do ácido cítrico: acetil \rightarrow citrato \rightarrow isocitrato.
- O próximo passo é diferente: o isocitrato é clivado em succinato e glioxilato.
- O succinato é canalizado diretamente no ciclo do ácido cítrico e eventualmente forma oxaloacetato. O glioxilato condensa com acetil-CoA, originando malato.
- Tanto o malato como o oxaloacetato podem ser convertidos em fosfoenolpiruvato e a gluconeogénese pode ser iniciada.

Geral: $2 \text{ acetil-CoA} + 2 \text{ NAD}^+ + \text{FAD}^+ \rightarrow \text{oxaloacetato} + 2 \text{ CoA} + 2 \text{ NADH} + \text{FADH}_2 + 2 \text{ H}^+$

Sumário da aula:

O piruvato é convertido em acetil-CoA pela ação do complexo piruvato desidrogenase. O acetil-CoA é convertido em 2 CO_2 através do ciclo do ácido cítrico, gerando três NADH, um FADH_2 e um ATP (por fosforilação ao nível do substrato).

Intermediários do ciclo do ácido cítrico também são usados como precursores biossintéticos para muitas outras biomoléculas, incluindo ácidos gordos, esteróides, aminoácidos, pirimidinas e glucose.

O oxaloacetato pode ser reabastecido a partir do piruvato, através de uma reação de carboxilação catalisada pela piruvato carboxilase contendo biotina.

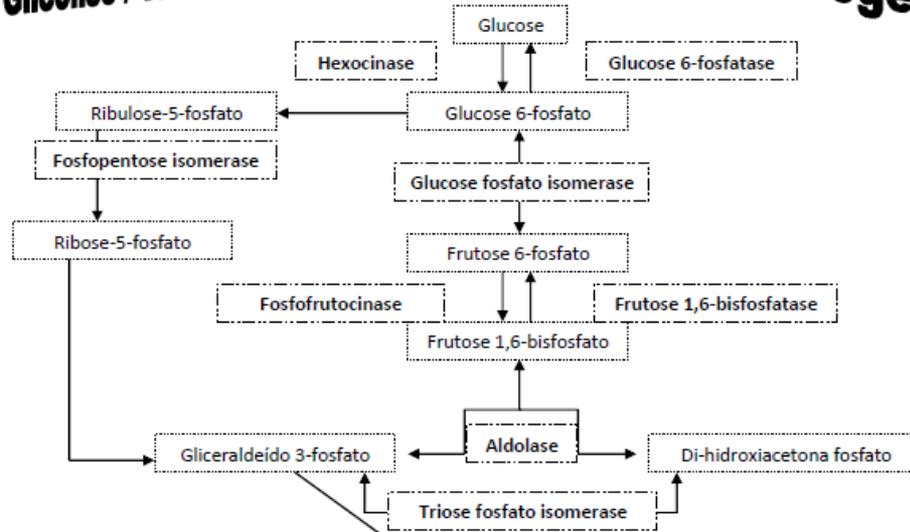
A atividade do complexo piruvato desidrogenase é regulada por efetores alostéricos e fosforilações reversíveis.

A conversão de ácidos gordos em glucose através do ciclo do glicoxilato que pode ocorrer na germinação de sementes, em alguns invertebrados e algumas bactérias, que compartilha três etapas com o ciclo do ácido cítrico, mas ignora as duas etapas de descarboxilação, convertendo duas moléculas de acetil-CoA numa de succinato.

O acetil-CoA (isocitrato) é particionado no ciclo do glicoxilato e ciclo do ácido cítrico através de uma regulação coordenada da isocitrato desidrogenase e isocitrato liase.

Glicólise / Via das Pentoses Fosfato

Neoglucogénese



Ciclo de Krebs

