

# SUCCINIL E $\alpha$ -CETOGLUTARATO: APLICABILIDADE ATRAVÉS DAS REAÇÕES CATAPLERÓTICAS DO CICLO DE KREBS

## SUCCINYL AND $\alpha$ -KETOGLUTARATE: APPLICABILITY THROUGH THE CATAPLEROTIC REACTIONS OF KREBS CYCLE

GUSTAVO GONÇALVES SILVA<sup>1\*</sup>, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G.; 2. Farmacêutico-bioquímico, coordenador do curso de Farmácia e docente do curso de graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G.

\* Faculdade ÚNICA de Ipatinga – Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-779 [gustavoichbin@gmail.com](mailto:gustavoichbin@gmail.com)

Recebido em 16/06/2015. Aceito para publicação em 30/06/2015

### RESUMO

O succinato e  $\alpha$ -cetoglutarato são dois constituintes do ciclo de Krebs, de extrema importância para a biossíntese de porfirinas e aminoácidos respectivamente, o ciclo em si consiste em uma série de vias metabólicas que convergem para formação de substratos, succinato é precursor do complexo heme, presente nas hemácias; através do  $\alpha$ -cetoglutarato tem-se a síntese de glutamato, aspartato, e outros aminoácidos que são a base de diversos processos fisiológicos ou enzimas. O objetivo dessa revisão de literatura é mostrar a aplicação do succinato e  $\alpha$ -cetoglutarato provenientes do ciclo de Krebs.

**PALAVRAS-CHAVE:** Metabolismo, fisiologia, biossíntese.

### ABSTRACT

The  $\alpha$ -ketoglutarate and succinate are two components of the Krebs cycle and they are extreme important for the biosynthesis of porphyrins and amino acids respectively. The cycle itself consists of a series of metabolic pathways that converge to form substrates, succinate is the heme complex precursor, present in erythrocytes; through  $\alpha$ -ketoglutarate has glutamate, aspartate, and other amino acids synthesis, which are the basis of many physiological processes or enzymes. The purpose of this review is to show the application of succinate and  $\alpha$ -ketoglutarate descendant from Krebs cycle.

**KEYWORDS:** Metabolism, physiology, biosynthesis.

### 1. INTRODUÇÃO

O ciclo de Krebs, também chamado de ciclo do ácido cítrico ou ciclo dos ácidos tricarbóxicos (CAT), é responsável pela geração de diversos substratos que irão participar na formação de processos fisiológicos e patológicos, essenciais para a manutenção do organismo,

elucidado inicialmente em 1937 por Hans Krebs<sup>2</sup> (1900-1981). O ciclo de Krebs apresenta 8 principais compostos, sendo eles: Oxalacetato, Citrato, Isocitrato,  $\alpha$ -Cetoglutarato, Succinil, Succinato, Fumarato, Malato. As reações catapleróticas são reações que utilizam intermediários do ciclo de Krebs para síntese de outros produtos<sup>2</sup>.

O objetivo dessa revisão de literatura é mostrar a aplicação do succinil e  $\alpha$ -cetoglutarato, que são produtos das reações catapleróticas do ciclo de Krebs.

### 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura por meio de pesquisas bibliográficas, sendo selecionados artigos e livros em português e inglês, com data após o ano 2002, usando os bancos de dados *Google Acadêmico* e *SciELO*. As palavras-chave utilizadas foram: succinil, ciclo de Krebs e biossíntese. Realizou-se uma leitura analítica e seletiva das fontes de interesse de acordo com a qualidade e relevância do conteúdo ao tema proposto, em seguida ocorreu a construção e apresentação da artigo

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### A via glicolítica para início do ciclo de Krebs

O processo de Glicólise se dá no meio intracelular, no citoplasma, e é através do transportador de glicose GLUT (glucose transporter) que a glicose de fórmula molecular  $C_6H_{12}O_6$  presente no plasma é transportado para o interior celular. GLUT 1 é expressado na maioria dos tecidos, mas pouco expressados no fígado e

músculo. GLUT 2 é presente em maior concentração nas células  $\beta$  pancreáticas, no fígado e intestino, GLUT 3 presente nos neurônios e placenta, GLUT 4 maior concentração músculo e células adiposas, GLUT 5, na qual inicialmente fora considerado um transportador de glicose, atualmente é considerado um transportador de frutose<sup>2</sup>. É importante observar que tanto a Glicose quanto a Frutose apresentam a mesma estrutura molecular  $C_6H_{12}O_6$ , mas se diferem nos grupos funcionais que as compõem, a frutose possui o grupamento carbonila no final da cadeia, quando hidrolisada fornecerá cetona e será denominada ceto-hexose, a glicose quando hidrolisada, dará origem a um aldeído, sendo chamada de aldohexose<sup>3</sup>.

O processo de glicólise é a sequência de reações que metaboliza uma molécula de glicose a duas de piruvato, em condições anaeróbicas o piruvato também converte-se em ácido lático e etanol<sup>4</sup>. O piruvato, através do complexo piruvato-desidrogenase (um grupo de 3 enzimas) forma Acetil coenzima A (AcetilCoA), responsável por iniciar o ciclo de Krebs através do Piruvato<sup>1</sup>. O complexo multienzimático da piruvato-desidrogenase (CPD) consiste nas 3 enzimas, piruvato-desidrogenase, di-hidrolipoil-transacetilase e di-hidrolipoil-desidrogenase<sup>2</sup>.

### O ciclo de Krebs

O Ciclo de Krebs apresenta 8 principais compostos, sendo eles: Oxalacetato, Citrato, Isocitrato,  $\alpha$ -Cetoglutaratato, Succinil, Succinato, Fumarato, Malato. O ciclo é anfíbólico, ou seja, tanto catabólico quanto anabólico. Os metabólitos iram mediar a formação de diversos outros subprodutos, damos o nome de reações catapleróticas. A regulação do Ciclo de Krebs se dá por algumas vias, das quais algumas enzimas regulam sua velocidade, como também pode ser regulado pela disponibilidade de substrato. O ADP, ATP e  $Ca^{2+}$  também o regulam,  $Ca^{2+}$  ativa a Isocitrato-desidrogenase e  $\alpha$ -cetoglutaratato-desidrogenase, o ADP atua como ativador alostérico da Isocitrato-desidrogenase, e o ATP inibe essa enzima. O NADH pode inibir certas enzimas como citrato-sintase e a Isocitrato-desidrogenase<sup>2</sup>.

### Enzimas do ciclo de Krebs

As oito enzimas do Ciclo de Krebs são importante no processo patológico pois irão dar origem a compostos que serviram de intermediários a diversas reações, e resultam na oxidação cumulativa de grupo acetila em duas moléculas de  $CO_2$ , com produção concomitante de três NADHs, um  $FADH_2$  e um GTP, sendo portanto as enzimas: Citrato-sintase, Aconitase, Isocitrato-desidrogenase dependente de  $NAD^+$ ,  $\alpha$ -cetoglutaratato-desidrogenase, Succinil-CoA-sintase, Succinato-desidrogenase, Fumarase, Malato-desidrogenase (VOET; VOET, 2013).

**Citrato-sintase:** catalisa condensação de AcetilCoA e Oxalacetato para produzir Citrato;

**Aconitase:** isomeriza o Citrato, em álcool, secundário facilmente oxidável, o Isocitrato;

**Isocitrato-desidrogenase:** oxida o isocitrato em oxalossuccinato, que é então descaboxilado produzindo  $\alpha$ -cetoglutaratato;

**$\alpha$ -cetoglutaratato-desidrogenase:** descarboxila oxidativamente o  $\alpha$ -cetoglutaratato, produzindo succinil-coenzima A;

**Succinil-CoA-sintase:** converte Succinil em Succinato;

**Succinato-desidrogenase:** catalisa a oxidação da ligação simples central do Succinato, produzindo uma ligação dupla *trans*, gerando Fumarato;

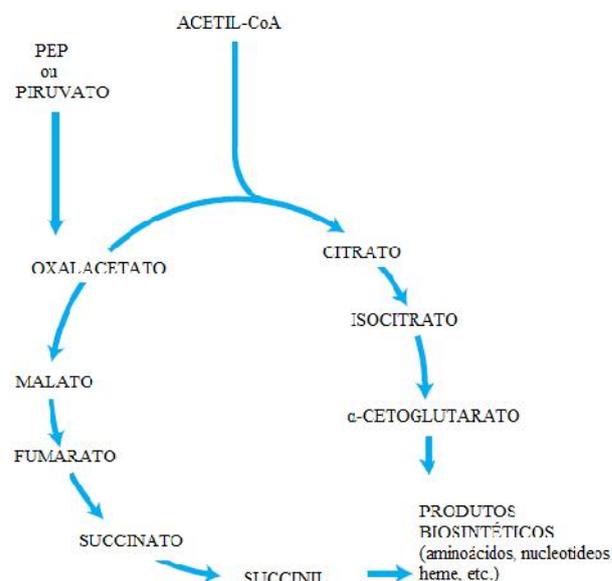
**Fumarase:** catalisa hidratação da ligação dupla do Fumarato produzindo Malato;

**Malato-desidrogenase:** forma mais uma vez o oxalacetato, oxidando o grupo alcoólico secundário do Malato na cetona correspondente<sup>2</sup>.

O ciclo do ácido cítrico acontece em outros microrganismos, as enzimas de mamíferos e bactérias tem sequências de aminoácidos muito similares<sup>2</sup>.

### Aplicabilidade das reações catapleróticas

As reações catapleróticas são reações que utilizam intermediários do ciclo de Krebs para formação de outros compostos ou moléculas. Quando a célula tem quantidades adequadas de energia disponíveis o ciclo de Krebs pode ser fonte de blocos de construção para grandes quantidades de biomoléculas importantes, como aminoácidos e proteínas.



**Figura 1.** Compostos extraídos pelas reações catapleróticas do ciclo de Krebs. Fonte: Adaptado de Nelson & Cox (2004)<sup>1</sup>.

O Succinil e  $\alpha$ -cetoglutaratato formam alguns dos mais importantes substratos a partir do ciclo. A Figura 1

mostra alguns compostos extraídos pelas reações catapleiróticas do ciclo através do succinil<sup>2,4</sup>.

### A importância do Succinil

A maioria dos átomos de carbono das porfirinas provem de SuccinilCoA. As porfirinas são um grupo de compostos tetrapirrólicos que apresentam importantes propriedades químicas e físicas. Porphirinas apresentam estruturas planares relativamente rígidas e possuem simetria que favorece a formação de matérias cristalinos<sup>4,5,6</sup>.

Principais estudos sobre as porfirinas no tratamento da leishmaniose cutânea envolvem o uso do ácido 5-aminolevulinico (ALA), como fotossensibilizador, atualmente o ALA é precursor natural da protoporfirina IX<sup>6</sup>.

O complexo heme, (Figura 2), proveniente do Succinil, faz parte da estrutura do eritrócito, o *Plasmodium falciparum*, agente infeccioso da malária, não consegue degradar o heme, convertendo-o com a enzima heme-polimerase, em hemozoína (pigmento da malária)<sup>7</sup>.

Citocromos são proteínas com atividade redox, elas contem grupos heme, cada tipo de citocromo contém um anel de porfirina, um citocromo tipo b contem rotoporfirina IX, presente na Hemoglobina e mioglobina<sup>2</sup>.

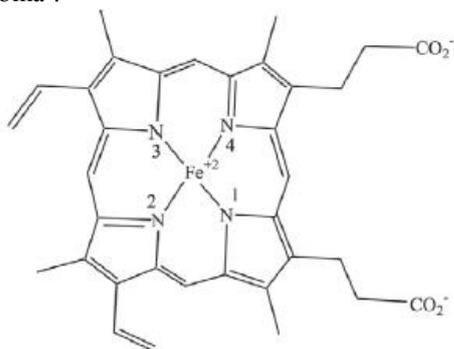
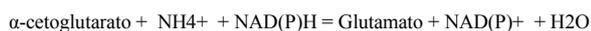


Figura 2. Estrutura química do Complexo heme. Fonte: (COSTA; KIRALJ; FERREIRA. 2007).

### A importância do $\alpha$ -cetoglutarato

O  $\alpha$ -cetoglutarato é convertido em glutamato e este em glutamina, a biossíntese de aminoácidos utiliza intermediários do ciclo, o  $\alpha$ -cetoglutarato é convertido em glutamato, através de uma reação de aminação redutora  $\text{NAD}^+$  OU  $\text{NADP}^+$ , catalisada pela glutamato-desidrogenase<sup>2,8</sup>.



O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro de mamíferos e há interferência do glutamato no desenvolvimento neural, na plasticidade sináptica, no aprendizado e na memória. O processo da dor envolve receptores específicos de Glutamato. Após a

agressão tecidual há liberação de neurotransmissores, como substância P, somatostatina, peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina, neurocinina-A, glutamato e aspartato<sup>9,10</sup>.

O  $\alpha$ -cetoglutarato e Glutamato são precursores de duas enzimas marcadoras de atividades de tecidos, principalmente tecido hepático, a transaminase pirúvica (TGP) e transaminase oxalacética (TGO)<sup>11,12</sup> (Figura 3).



Figura 3. Reações de TGP (a) e TGO (b), observe os subprodutos do ciclo presente nessa reação. Fonte: transaminase TGO, 2013; Transaminase TGP, 2013).

A Figura 3 mostra bem as interações do ciclo, quando temos dois compostos do Ciclo do ácido Cítrico ( $\alpha$ -Cetoglutarato, Oxalacetato) agindo entre si e entre seus subprodutos.

Outro aminoácido produzido é a arginina, a arginina tem papel importante na síntese de uréia, proteínas, compostos de alta energia e óxido nítrico. Estudos em camundongos ressaltaram que a suplementação de arginina ajudou a reduzir a fadiga fisiológica, mediante a redução da concentração de amônia após algum tempo da administração oral, o desempenho músculo esquelético diminui durante a atividade física intensa e este fenômeno é conhecido como fadiga<sup>12</sup>.

Em 1873, Hlasiwetz & Habermann foram os primeiros a considerar a glutamina como sendo uma molécula com propriedades biologicamente importantes, e é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular, duas enzimas são responsáveis pela síntese de glutamina a partir do glutamato ou por sua degradação pelo glutamato, a **glutamina sintetase** e a **glutaminase**. A síntese da glutamina no músculo esquelético, durante o estado pós- absortivo, ocorre por meio da captação de glutamato, da circulação sanguínea. O glutamato e responsável por 40% da síntese de glutamina<sup>14</sup>.

## 4. CONCLUSÕES

Os produtos formados a partir do ciclo de Krebs, são de extrema valia, pois fazem parte de um leque enorme que compreende várias vias de metabolização para formação de novos compostos, seja, aminoácidos, proteínas ou lipoproteínas. É empírico que o conhecimento de sua regulação e seus substratos são importantes para a elucidação dos processos fisiológicos, succinil e  $\alpha$ -cetoglutarato formam a partir do ciclo

alguns dos mais importantes produtos como o complexo heme e o glutamato.

## REFERÊNCIAS

- [1] Nelson D, Cox M. Lehninger Principles of Biochemistry. 4.ed. W. H. Freeman. 2004.
- [2] Voet D, Voet J. Bioquímica. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- [3] Barreiros RC. *et al.* Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. Revista de Nutrição, Campinas. 2005; 18(3):377-89.
- [4] Stryer L, Tymoczko J, Berg J. Bioquímica. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004.
- [5] Araki K, Toma HE. Química de sistemas supramoleculares constituídos de porfirinas e complexos metálicos. Química Nova, São Paulo. 2002; 25(6):962-75.
- [6] Bastos MM, Boechat N, Gomes ATPC, *et al.* O Uso de Porfirinas em Terapia Fotodinâmica no Tratamento da Leishmaniose Cutânea. Revista Virtual de Química. 2012; 4(3):257-67.
- [7] Costa MS, Kiralj R, Ferreira MMC. Estudo teórico da interação existente entre a artemisinina e o heme. Química Nova, São Paulo. 2007; 30(1):25-31.
- [8] Curi R, *et al.* Ciclo de Krebs Como Fator Limitante na Utilização de Ácidos Graxos Durante o Exercício Aeróbico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2003; 47(2).
- [9] Carobrez AP. Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2003; 25(2):52-58. Disponível em: [www.bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=355616&indexSearch=ID](http://www.bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=355616&indexSearch=ID) acesso em: 20 abril 2015.
- [10] Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, *et al.* Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2007; 57(1):94-97.
- [11] Transaminase TGO: Bioclin. Bula de Reagente. 2013. Disponível em: [http://www.bioclin.com.br/sitebioclin/wordpress/wp-content/uploads/arquivos/instrucoes/INSTRUCOES\\_TRANSAMINASE\\_TGO.pdf](http://www.bioclin.com.br/sitebioclin/wordpress/wp-content/uploads/arquivos/instrucoes/INSTRUCOES_TRANSAMINASE_TGO.pdf)
- [12] Transaminase TGP: Bioclin. Bula de Reagente. 2013. Disponível em: [http://www.bioclin.com.br/sitebioclin/wordpress/wp-content/uploads/arquivos/instrucoes/INSTRUCOES\\_TRANSAMINASE\\_ALT\\_TGP\\_CINETICA.pdf](http://www.bioclin.com.br/sitebioclin/wordpress/wp-content/uploads/arquivos/instrucoes/INSTRUCOES_TRANSAMINASE_ALT_TGP_CINETICA.pdf)
- [13] Sales RP, *et al.* Efeitos da suplementação aguda de aspartato de arginina na fadiga muscular em voluntários treinados. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2005; 11(6).
- [14] Cruzat VF, Petry ED, Tirapegui J. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2009; 15(5):392-7.

