

Universidade de São Paulo (USP)
Escola de Engenharia de Lorena (EEL)
Engenharia Química

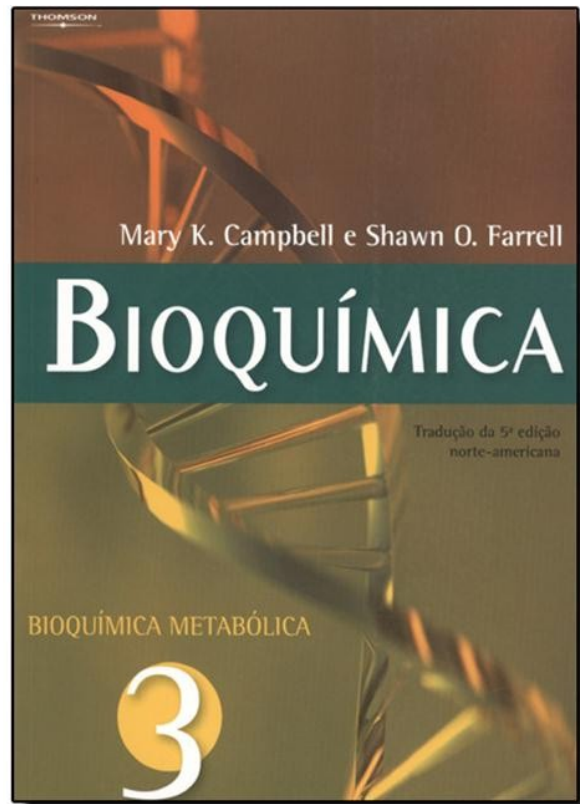


Ciclo do Ácido Cítrico

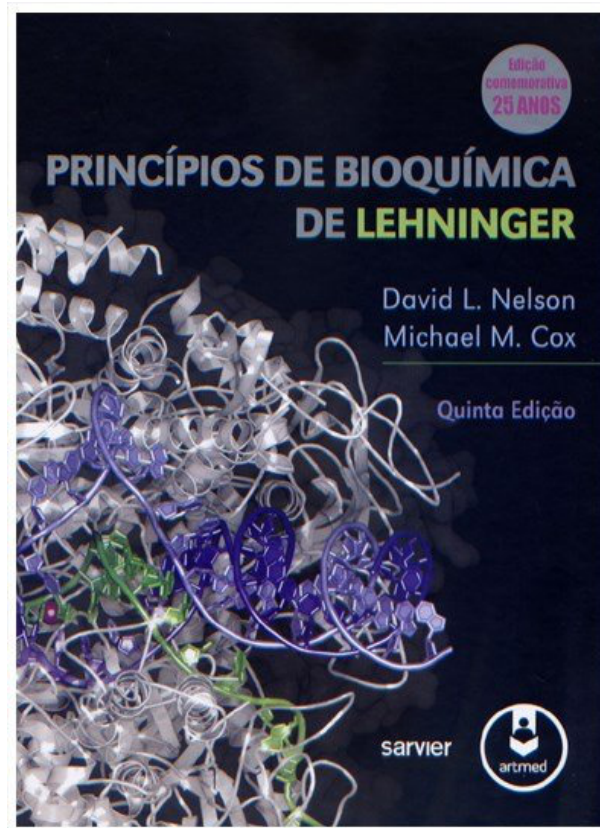
Elisson Romanel

Fontes Bibliográficas

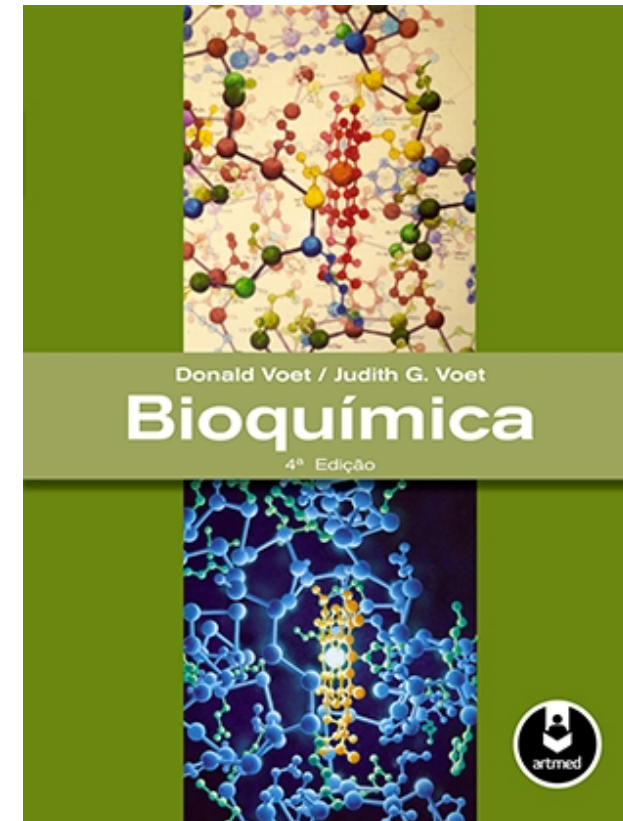
Cap. 19/20



Cap. 16/19



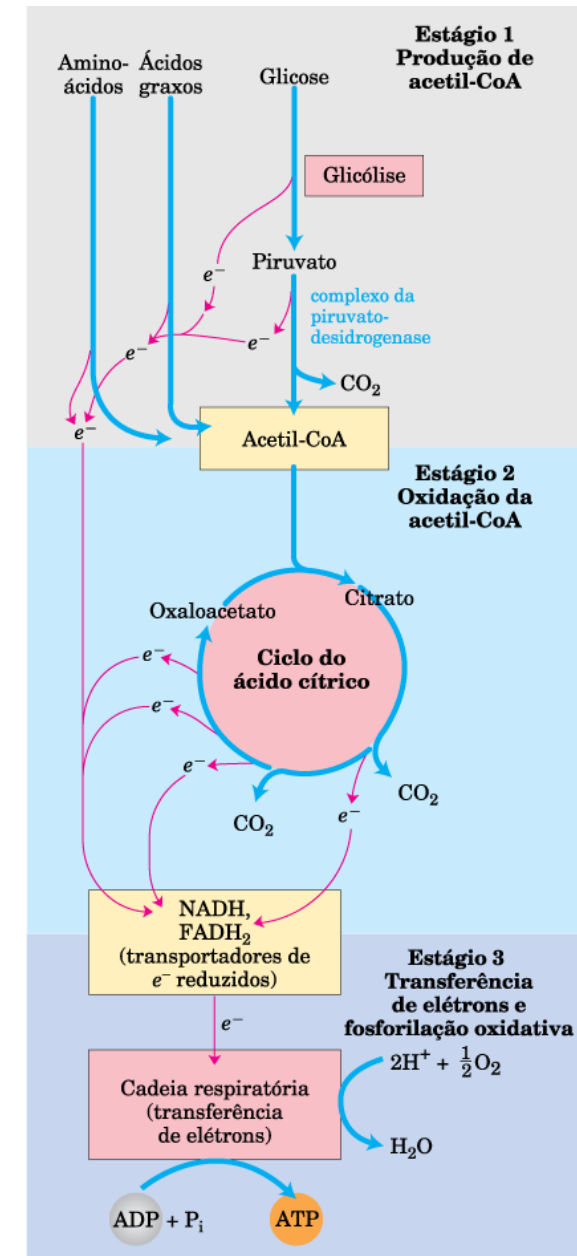
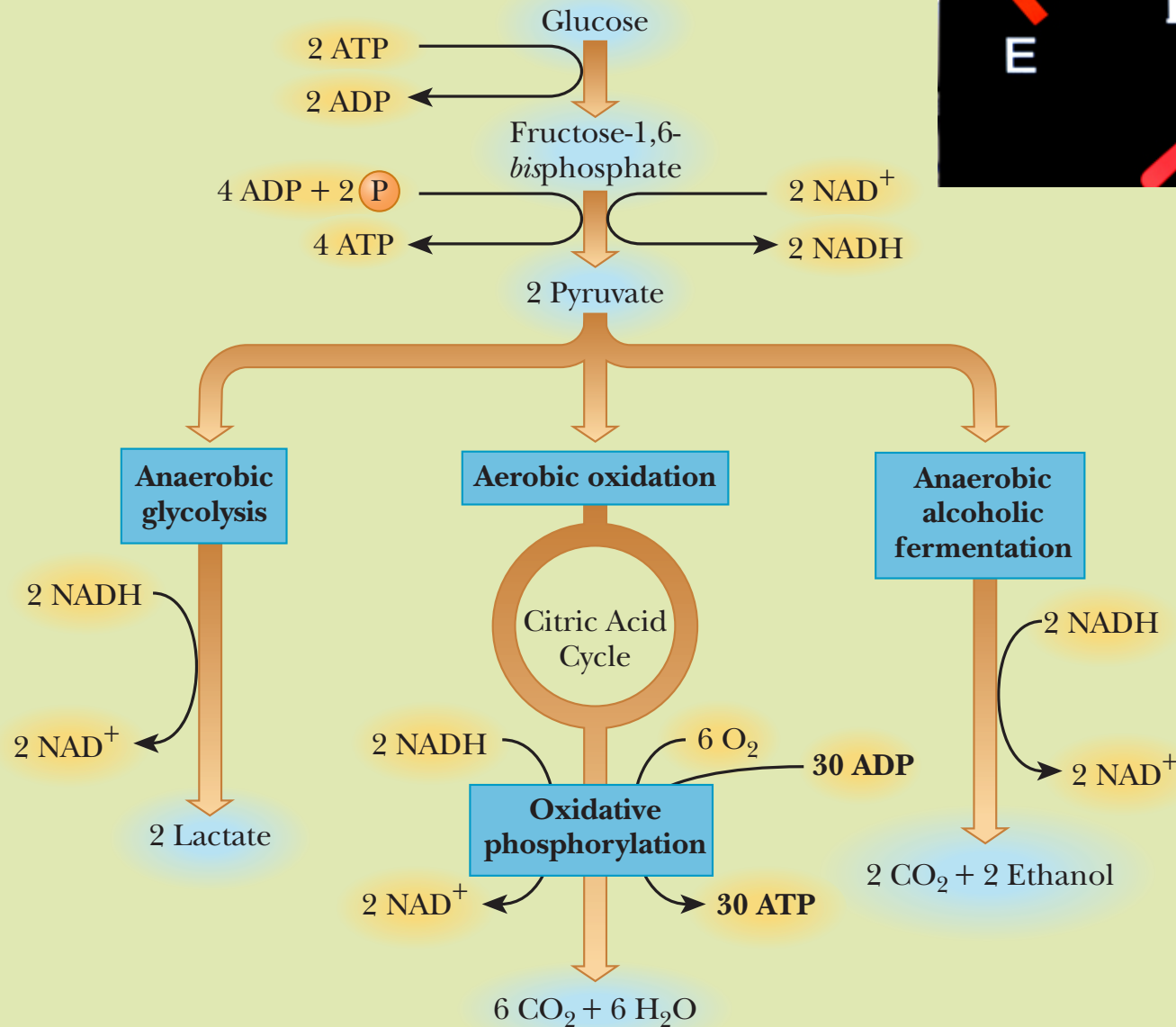
Cap. 21/22



Catabolismo na Respiração Celular



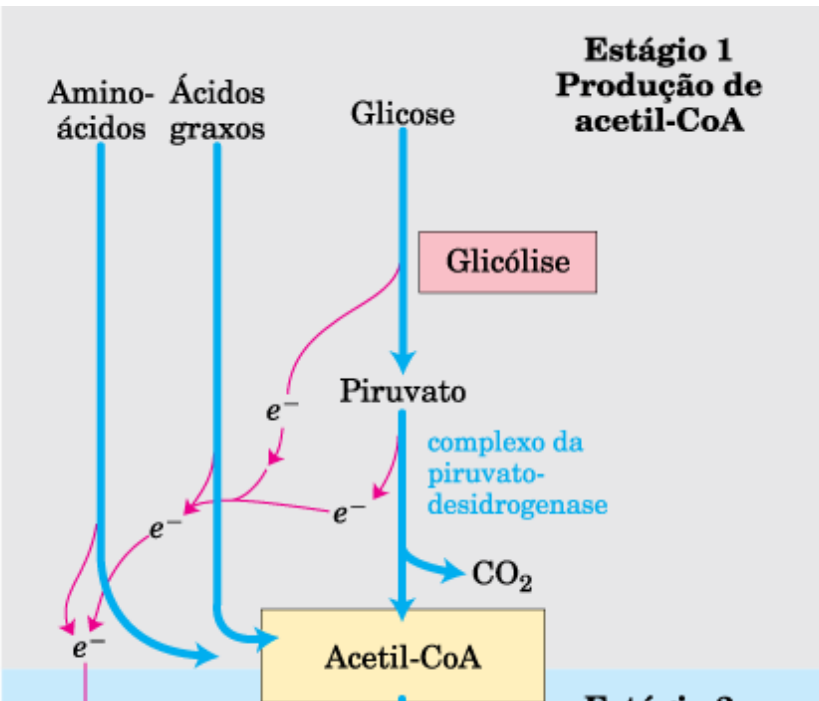
GLYCOLYSIS



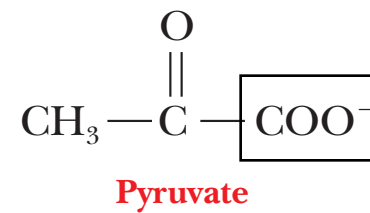
ATP



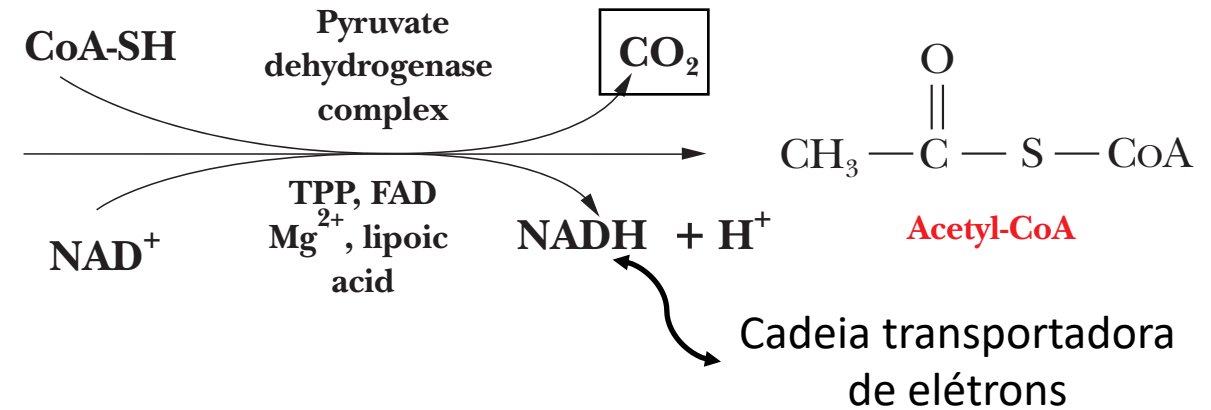
Produção de acetil-CoA (acetato ativado)



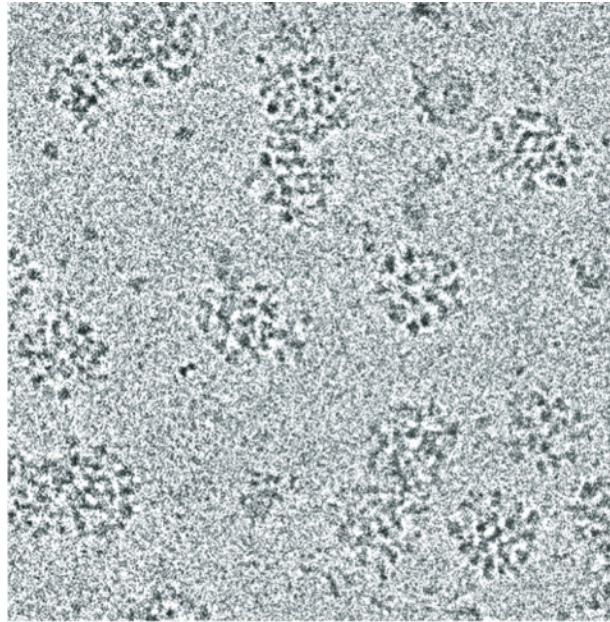
Descarboxilação oxidativa



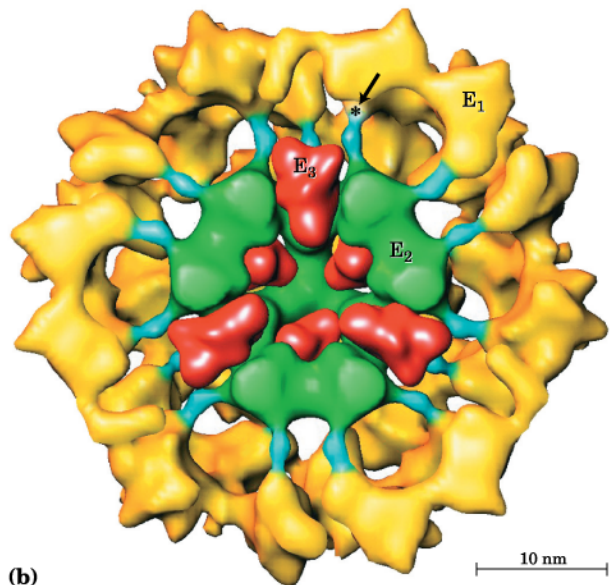
The overall reaction of the pyruvate dehydrogenase complex



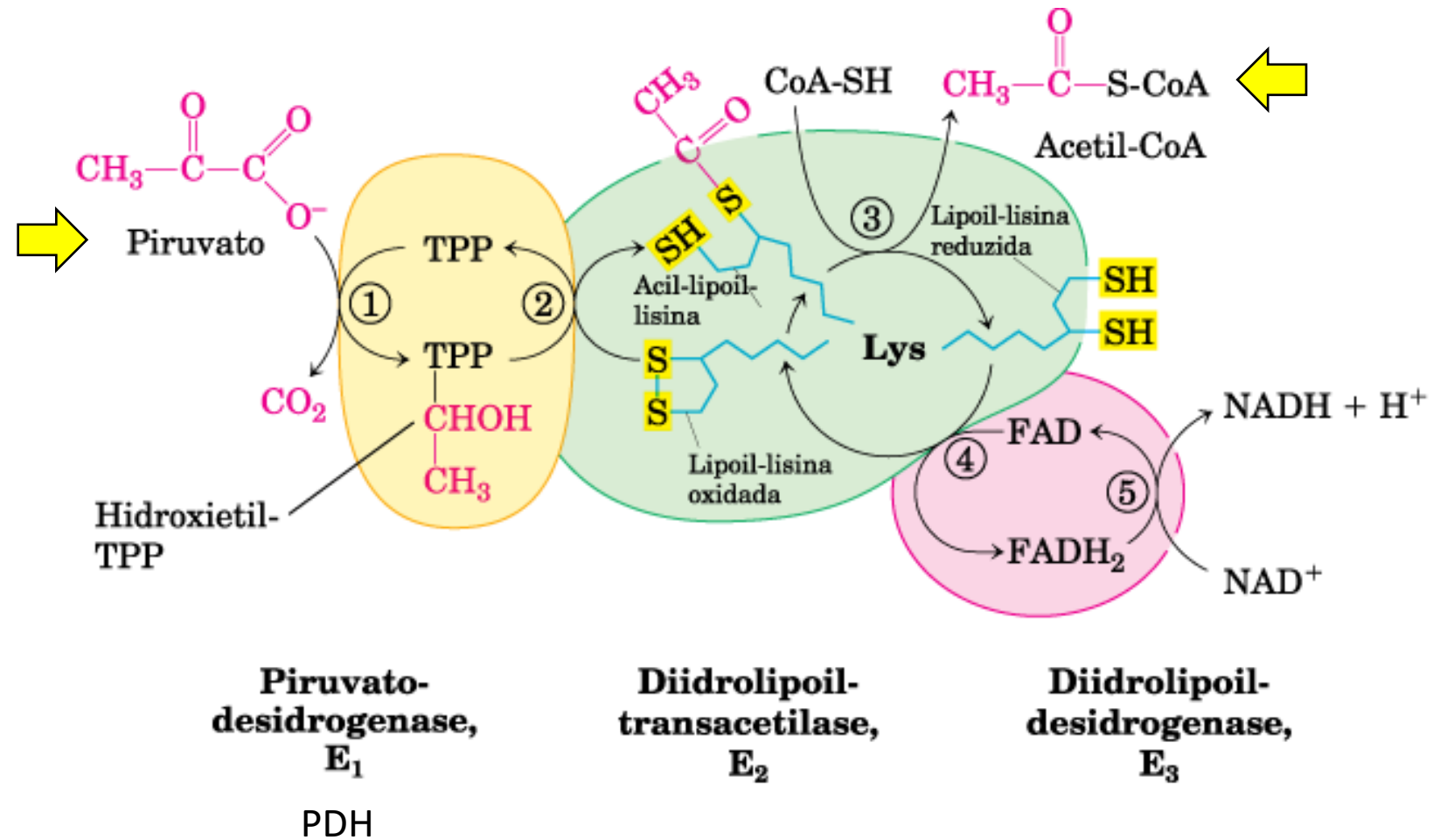
Descarboxilação oxidativa do piruvato



(a) 5 x ribossomos 50 nm



(b)



Beribéri = deficiência de tiamina, perda da função neural

Reações do ciclo do ácido cítrico

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953



Hans Adolf Krebs
Prize share: 1/2



Fritz Albert Lipmann
Prize share: 1/2

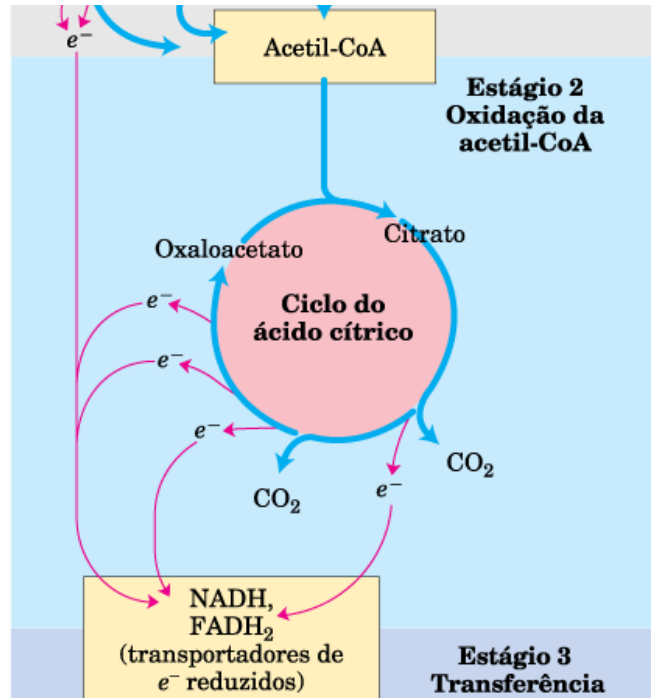
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953 was divided equally between Hans Adolf Krebs *"for his discovery of the citric acid cycle"* and Fritz Albert Lipmann *"for his discovery of co-enzyme A and its importance for intermediary metabolism"*.

Ciclo de ácido tricarboxílico (TCA)

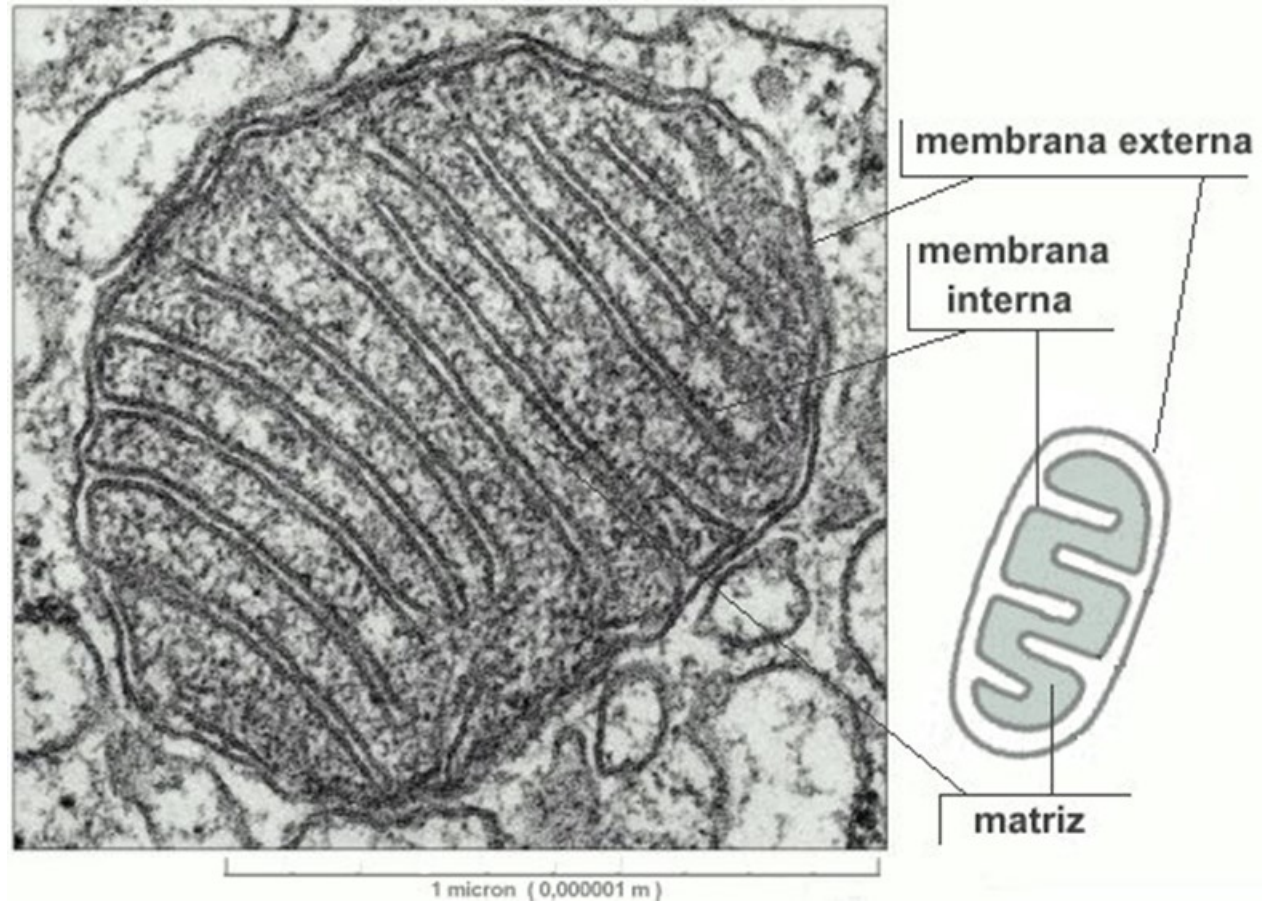
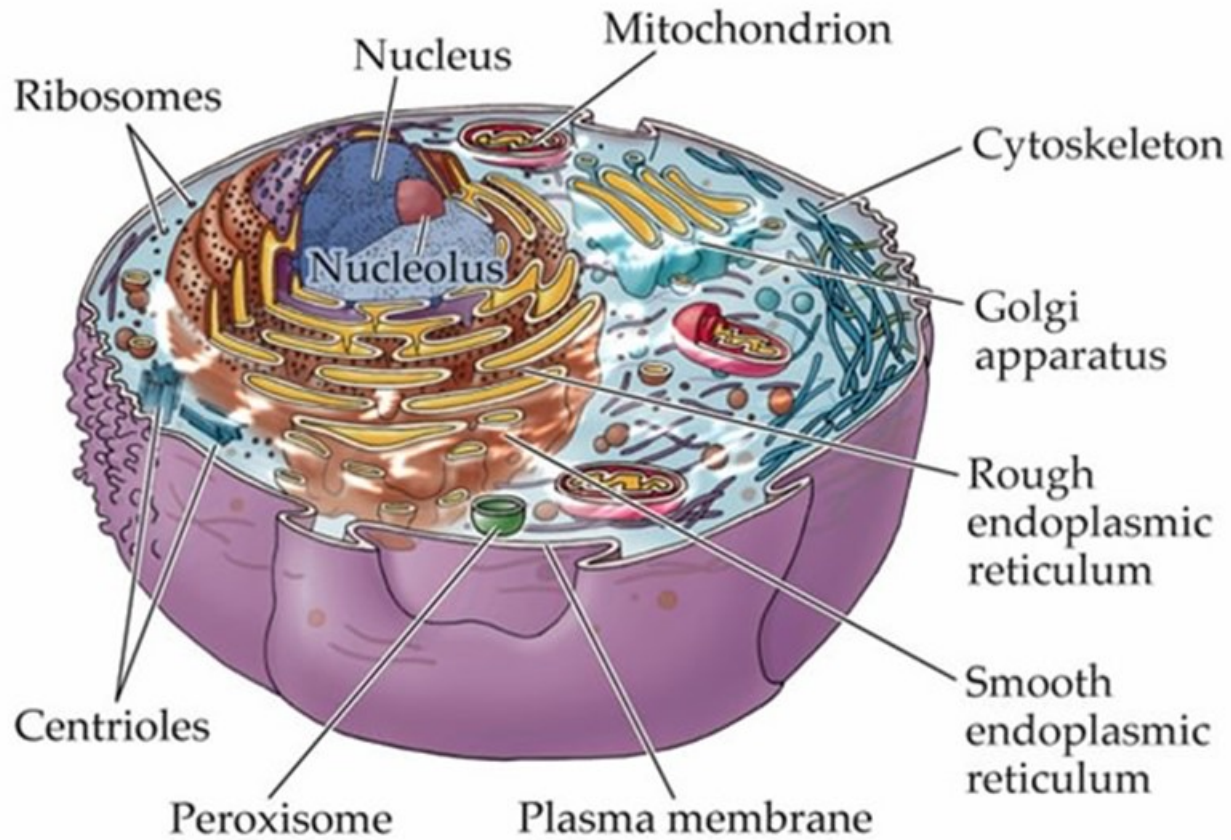
Ciclo de Krebs



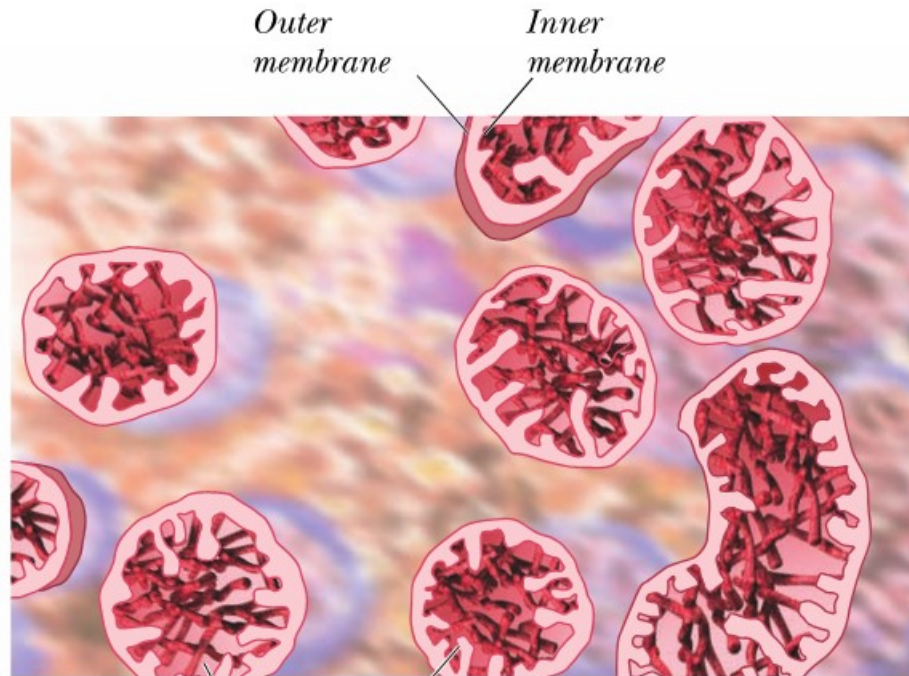
Hans Krebs, 1900–1981



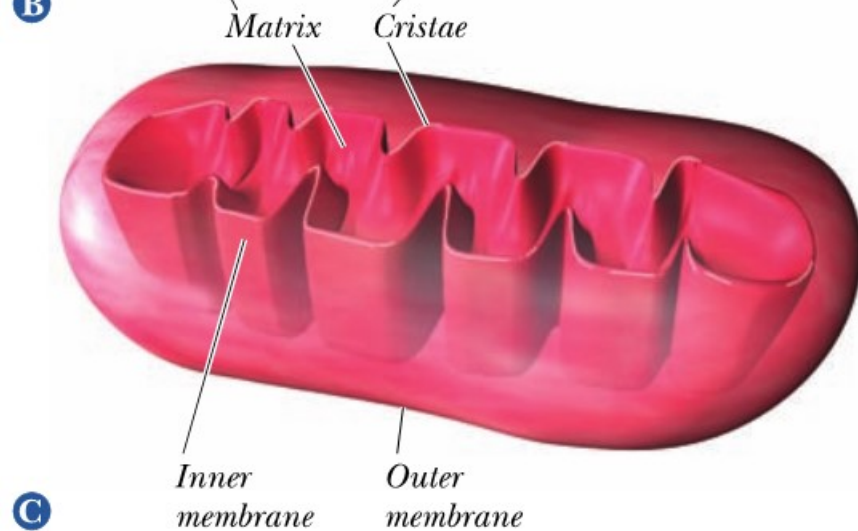
Estrutura e origem da mitocôndria



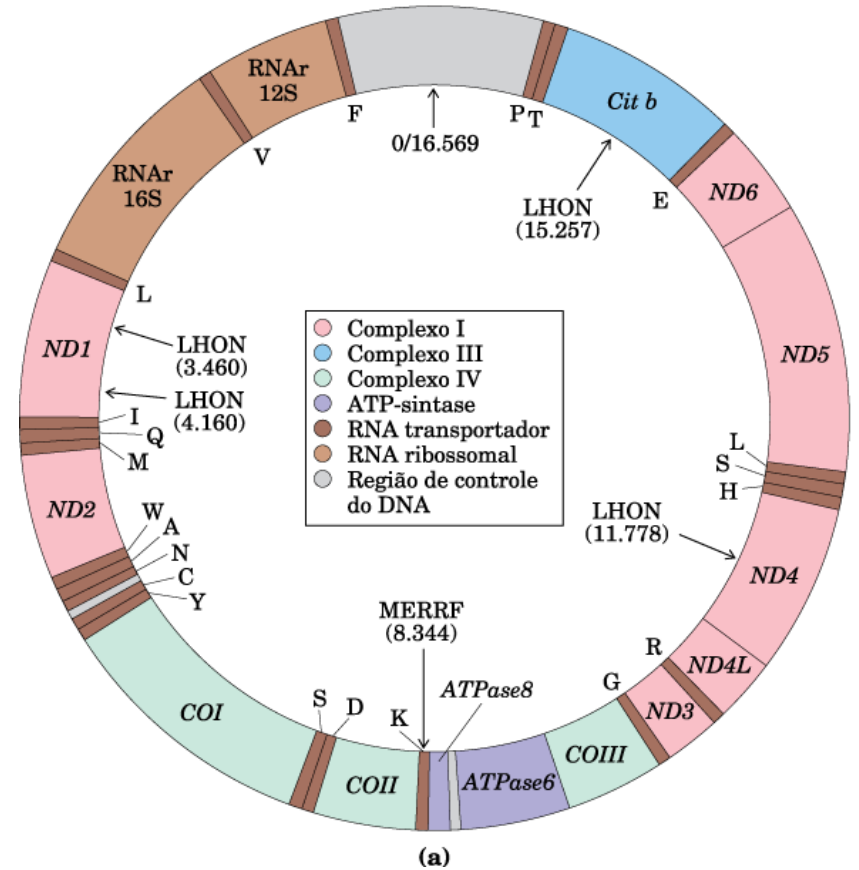
Estrutura e origem da mitocôndria



B

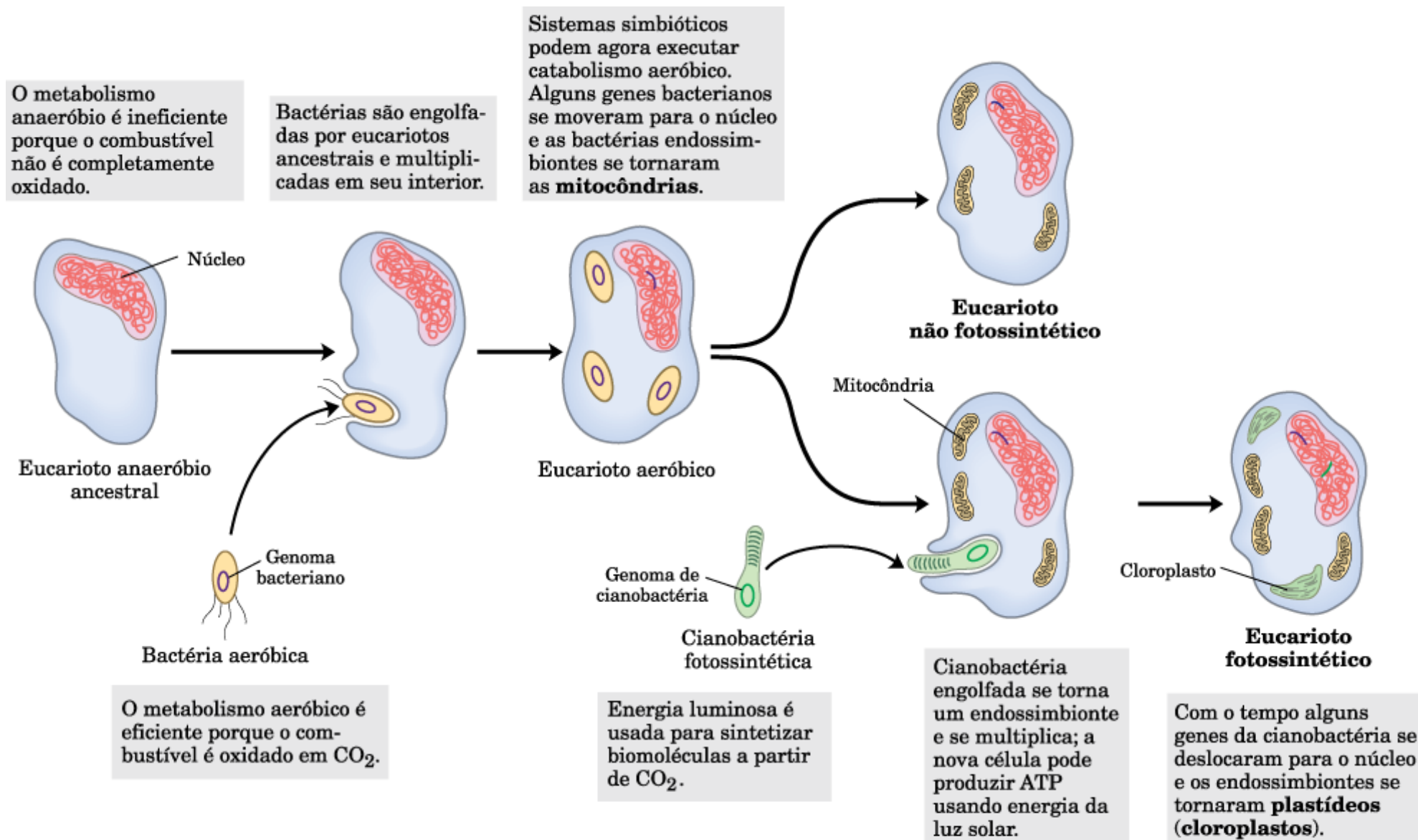


C



Estrutura e origem da mitocôndria

... os primeiros organismos aeróbicos ... bactérias ...



Reações do ciclo do ácido cítrico

Ciclo de ácido tricarboxílico (TCA)

Ciclo de Krebs

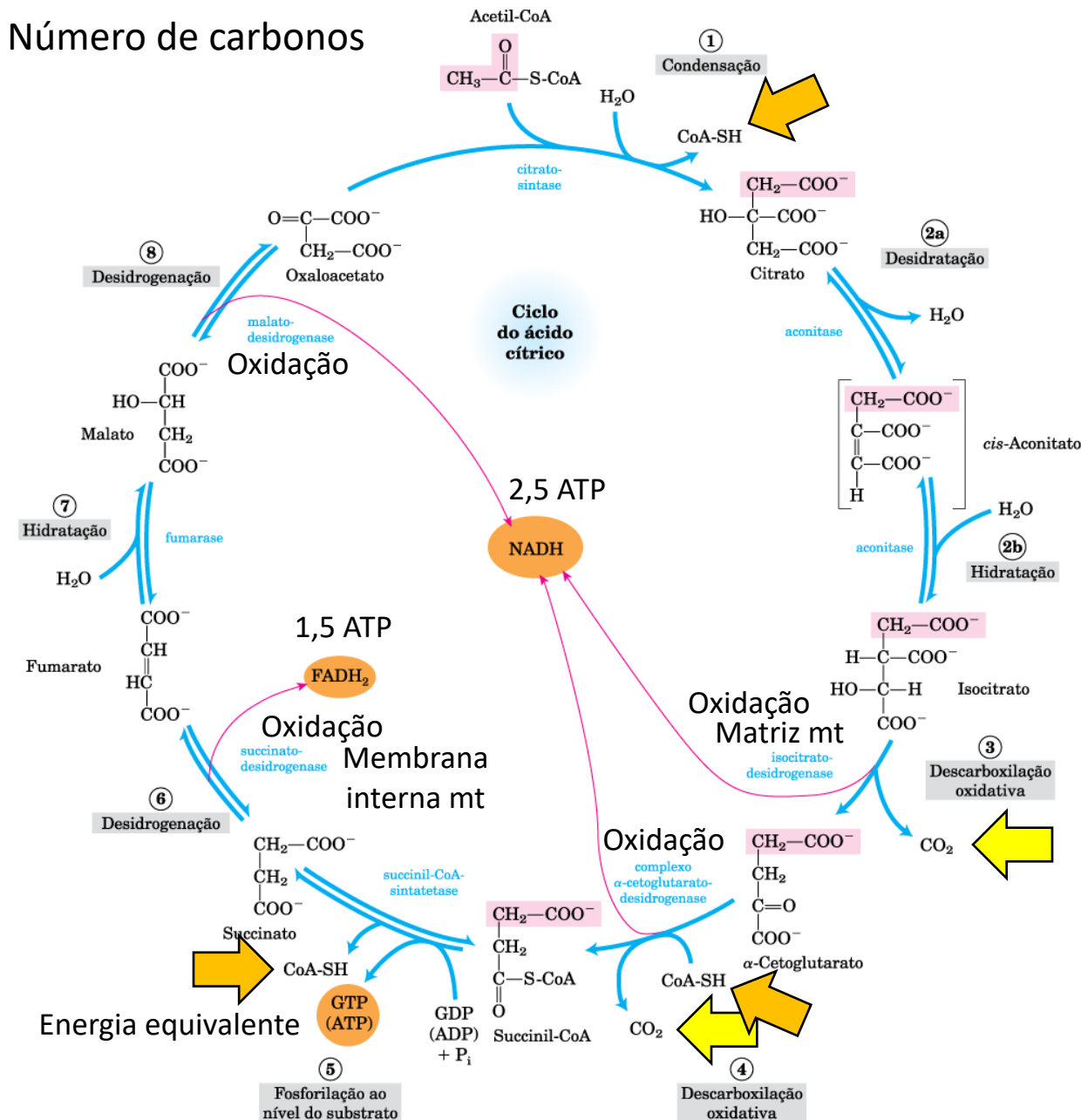


Hans Krebs, 1900–1981



PB Lehninger (Cap. 16)

Número de carbonos



Estágio 2
Oxidação da
acetil-CoA

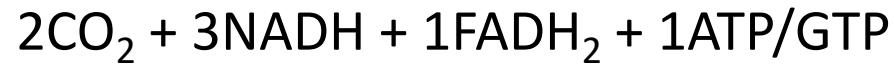
8 etapas

Energia da oxidação é conservada (NADH e FADH₂)

Intermediários servem como precursores para ampla variedade de produtos

Produtos de Ciclo de Krebs

1 ciclo



Abastecem a cadeia respiratória

1 NADH = 2,5 ATPs

1 FADH₂ = 1,5 ATPs



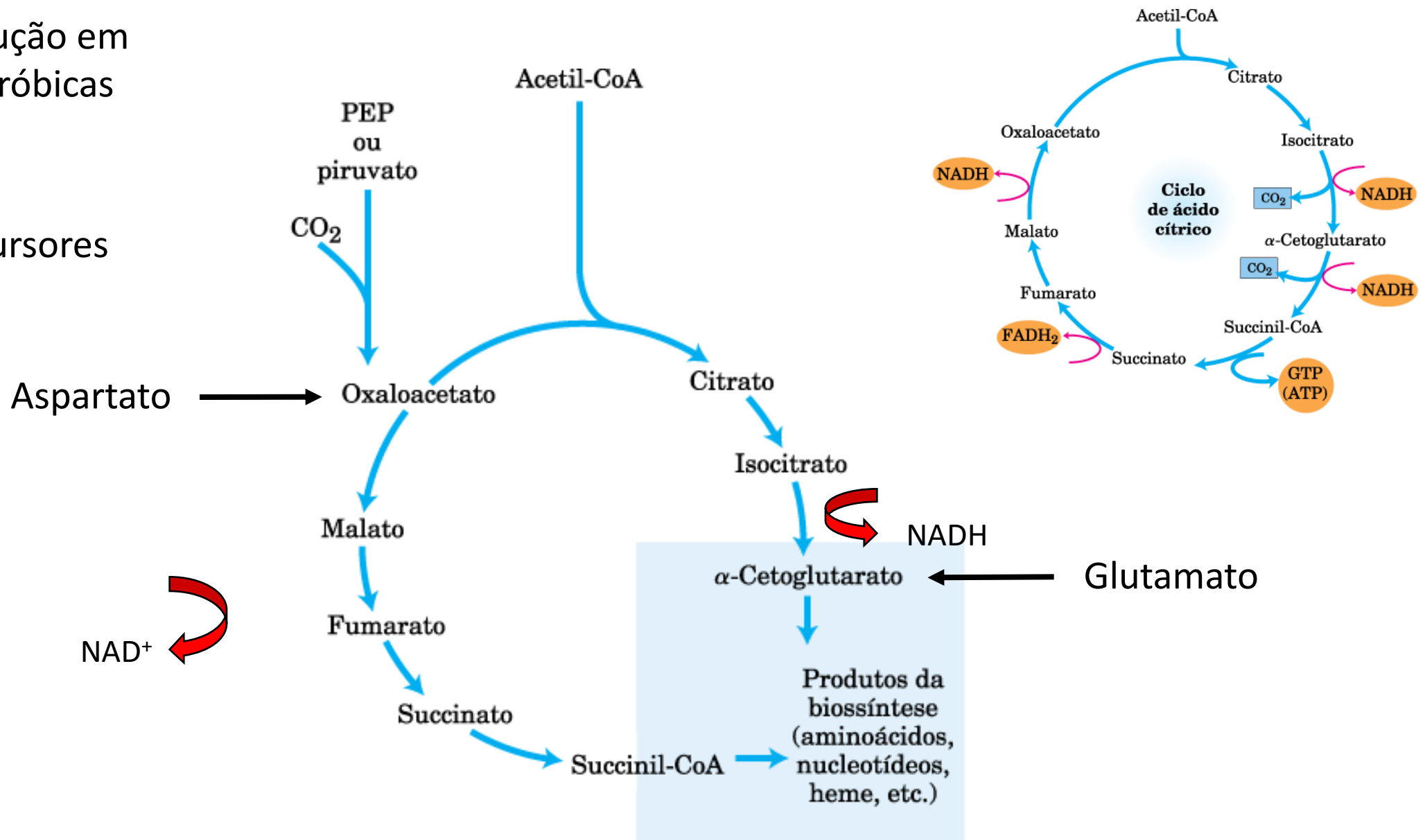
Reaction	Number of ATP or reduced coenzyme directly formed	Number of ATP ultimately formed*
Glucose → glucose 6-phosphate	—1 ATP	—1
Fructose 6-phosphate → fructose 1,6-bisphosphate	—1 ATP	—1
2 Glyceraldehyde 3-phosphate → 2 1,3-bisphosphoglycerate	2 NADH	3 or 5 [†]
2 1,3-Bisphosphoglycerate → 2 3-phosphoglycerate	2 ATP	2
2 Phosphoenolpyruvate → 2 pyruvate	2 ATP	2
2 Pyruvate → 2 acetyl-CoA	2 NADH	5
2 Isocitrate → 2 α-ketoglutarate	2 NADH	5
2 α-Ketoglutarate → 2 succinyl-CoA	2 NADH	5
2 Succinyl-CoA → 2 succinate	2 ATP (or 2 GTP)	2
2 Succinate → 2 fumarate	2 FADH ₂	3
2 Malate → 2 oxaloacetate	2 NADH	5
Total		30-32

Origem do ciclo do ácido cítrico

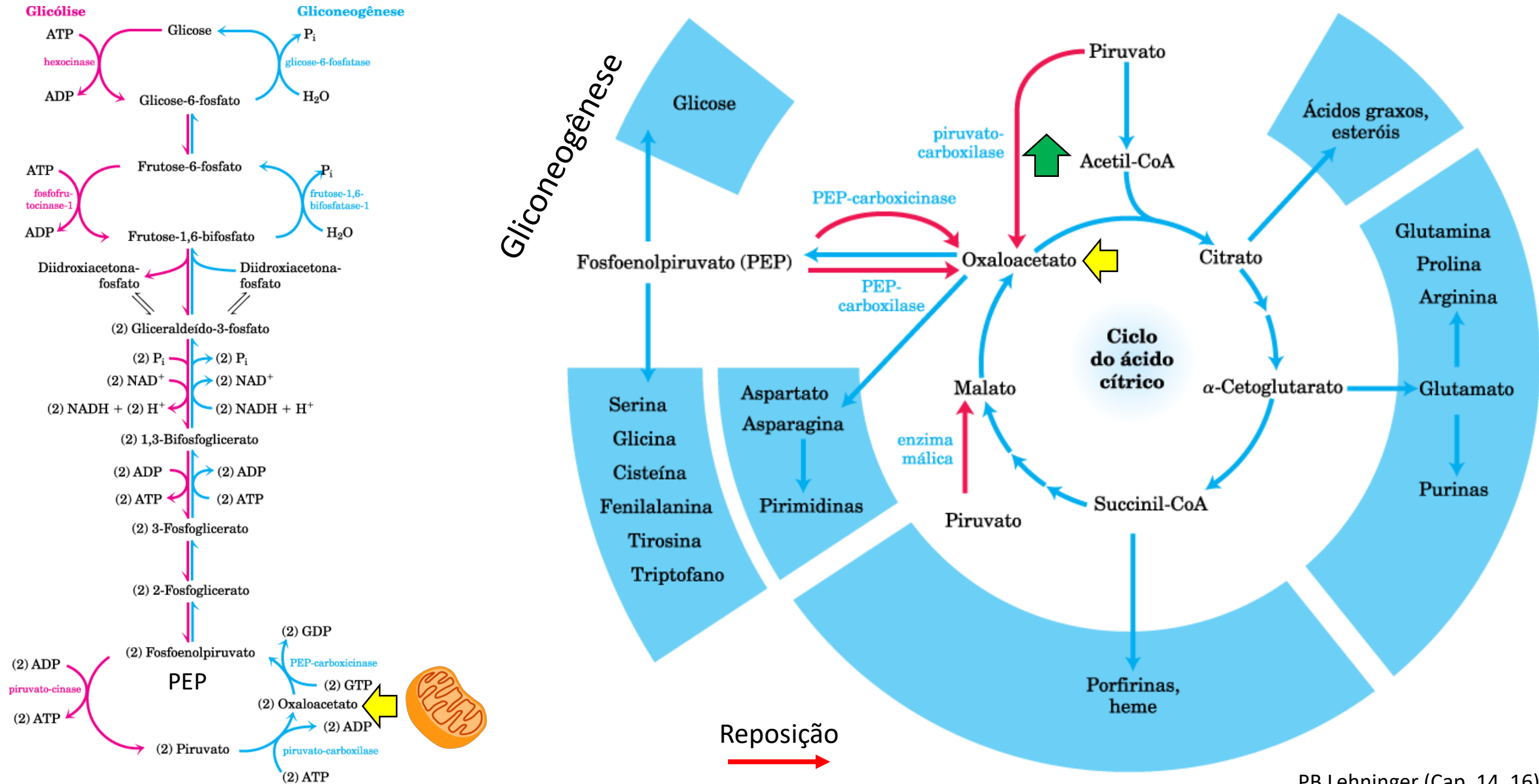
Produto da evolução em condições anaeróbicas



Fonte de precursores



Função do Ciclo de Krebs no Metabolismo (Anfibólica)



Produção de ácido cítrico

Refrigerantes



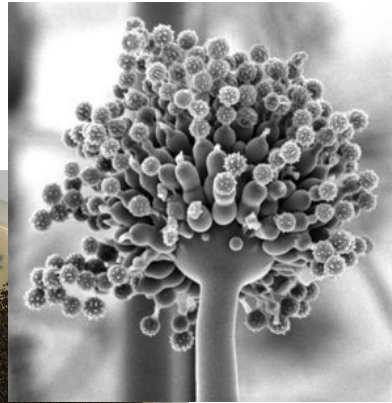
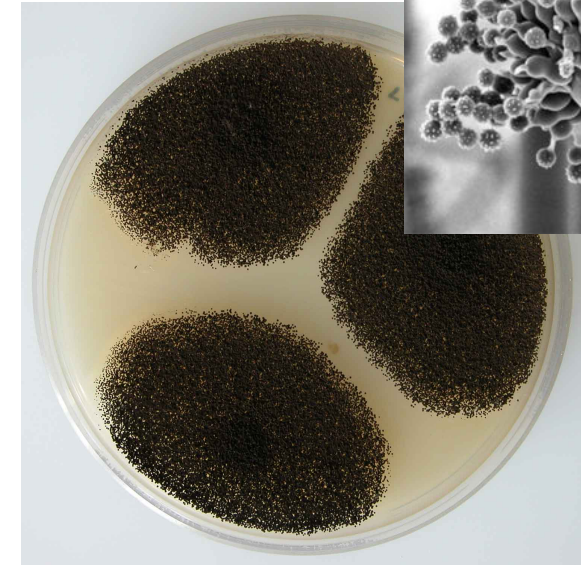
Sabor: azedo ou frutas

Ácido cítrico



Antioxidante – conservação do sabor

Aspergillus niger



Produção de ácido cítrico

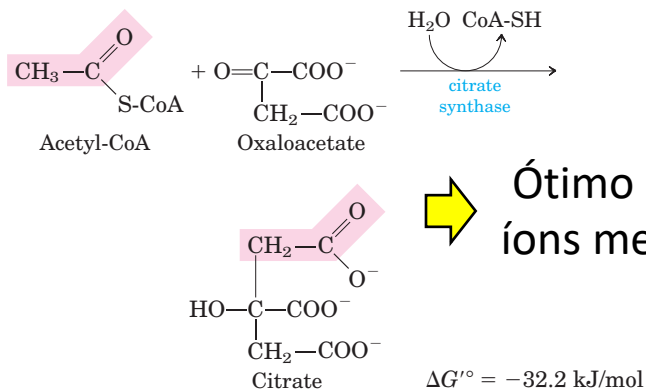
Mamão



Milho



Altos níveis de citrato-sintase bacteriana



Ótimo quelante de íons metálicos (Al^{3+})

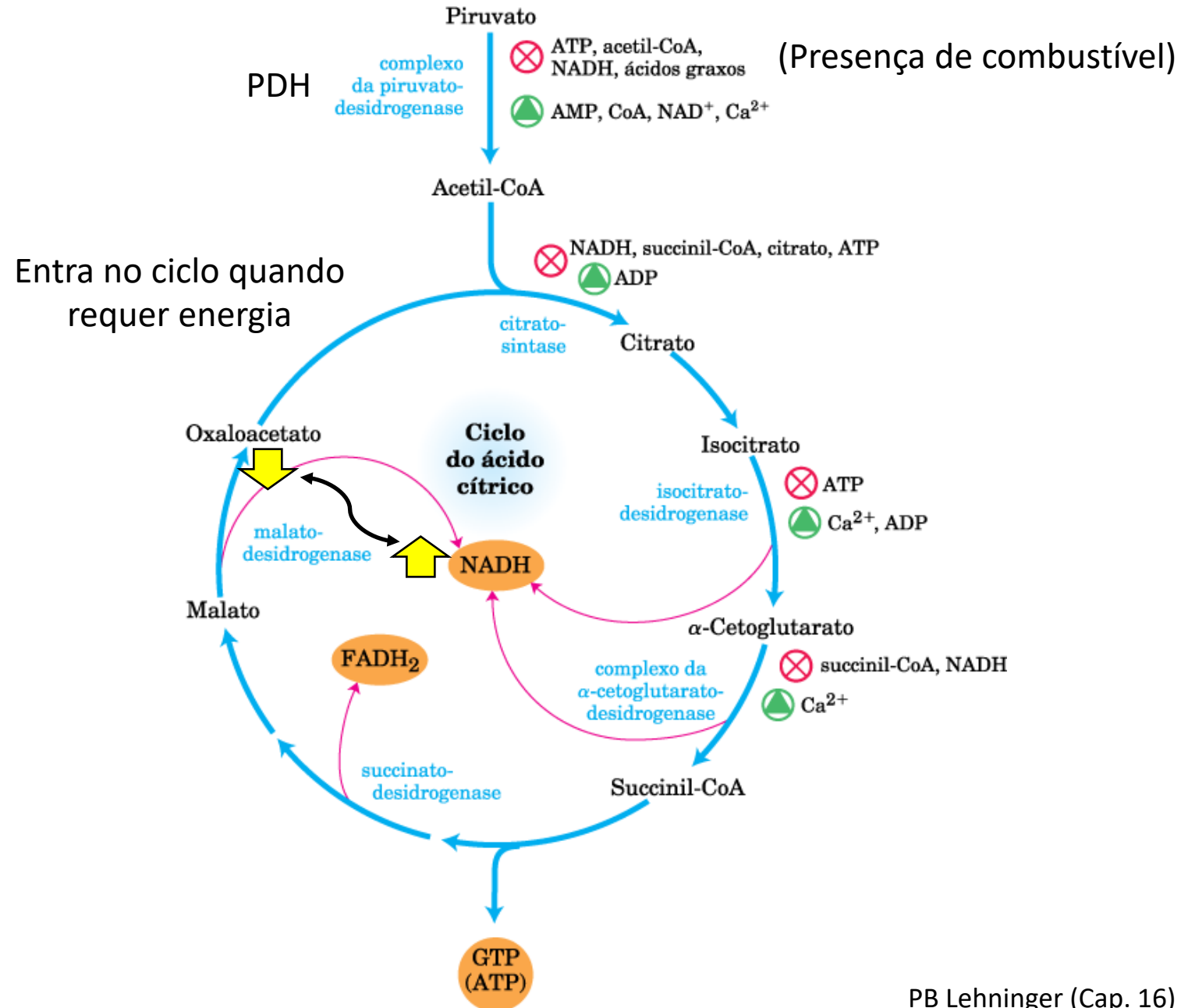
Perda de 30 a 40% da colheita mundial

Liberado no solo

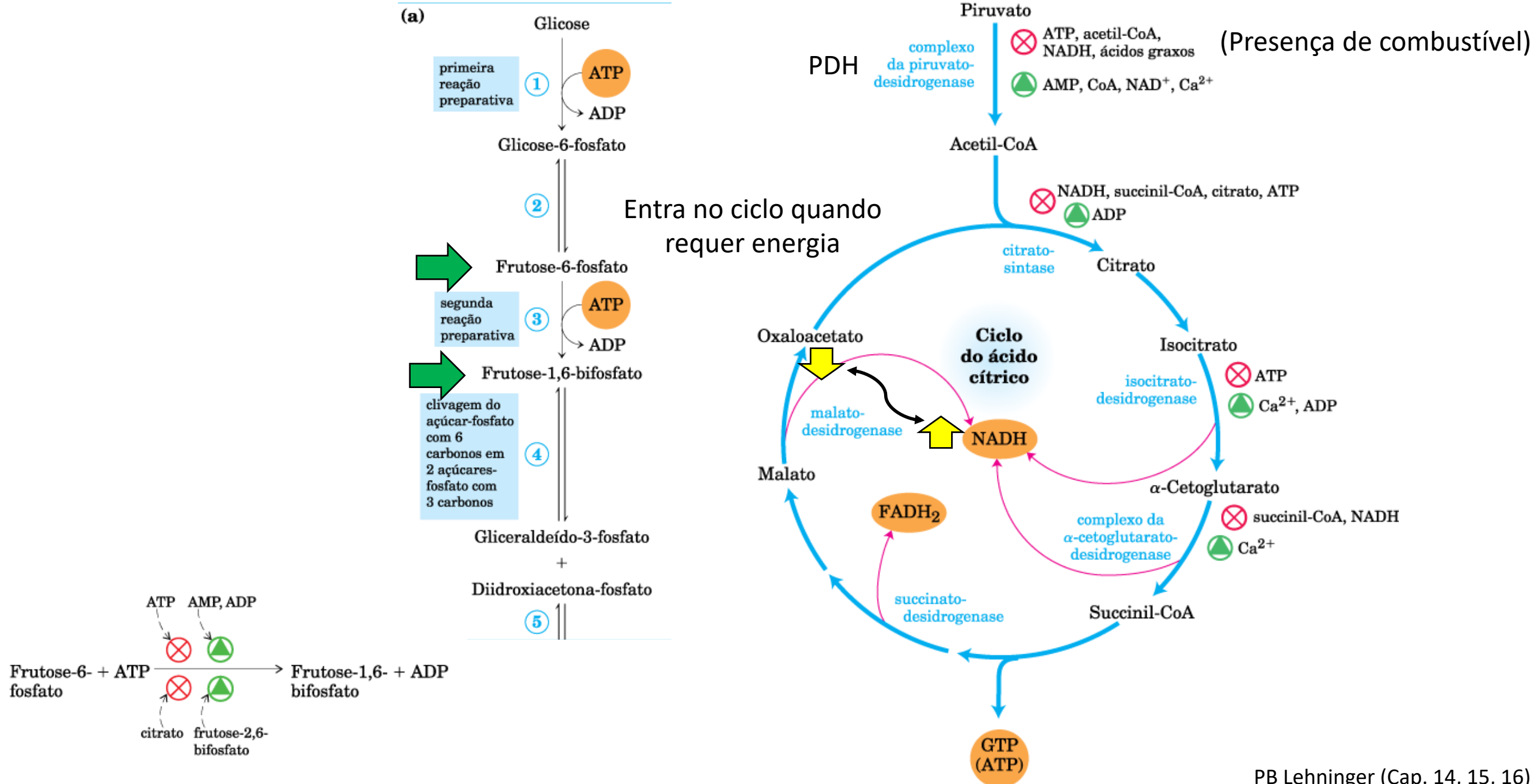
Plantas transgênicas

- Secretam 6 x
- Solos com 10 x Al^{3+}
- Plantas resistentes

Regulação do ciclo do ácido cítrico

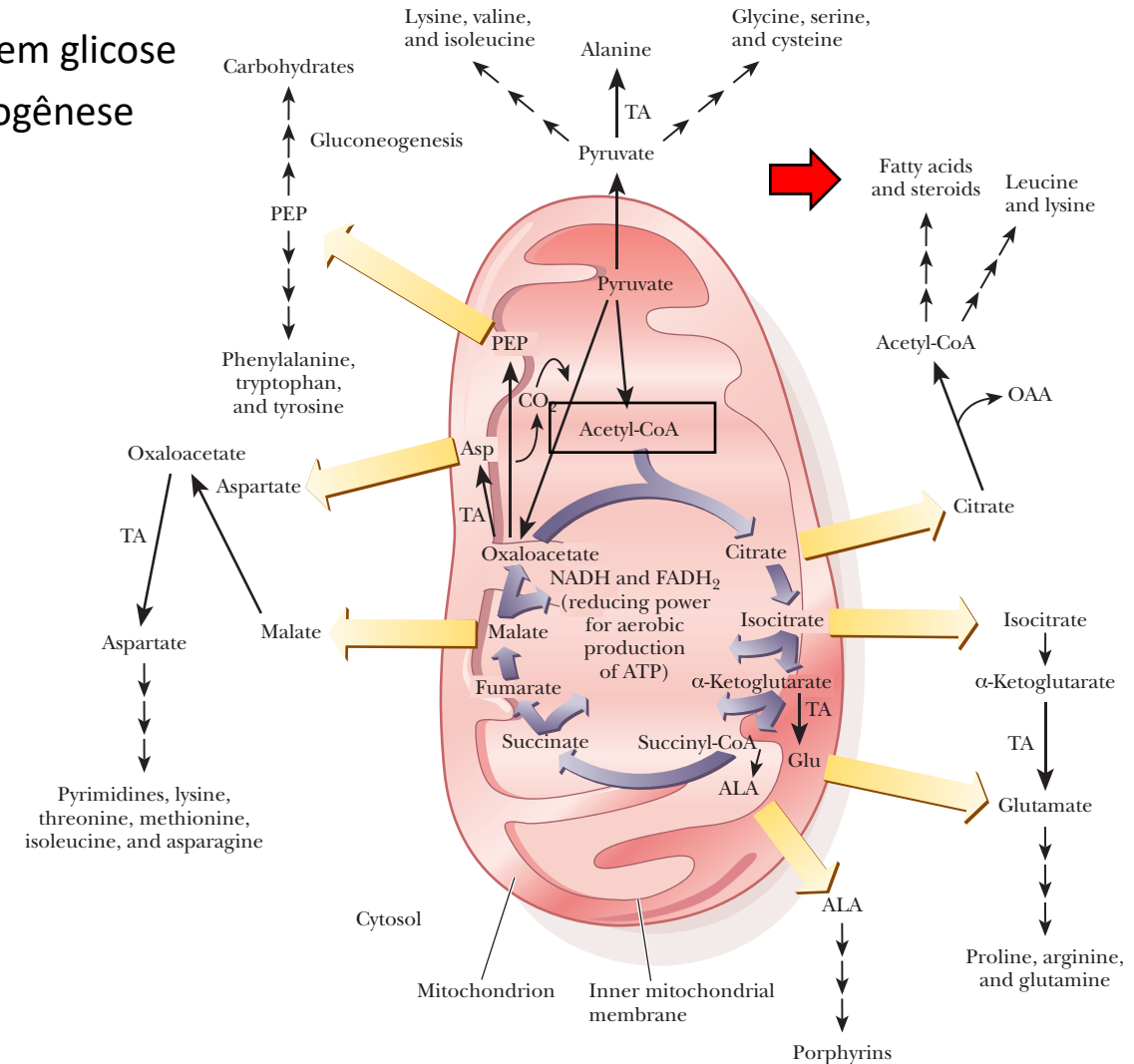
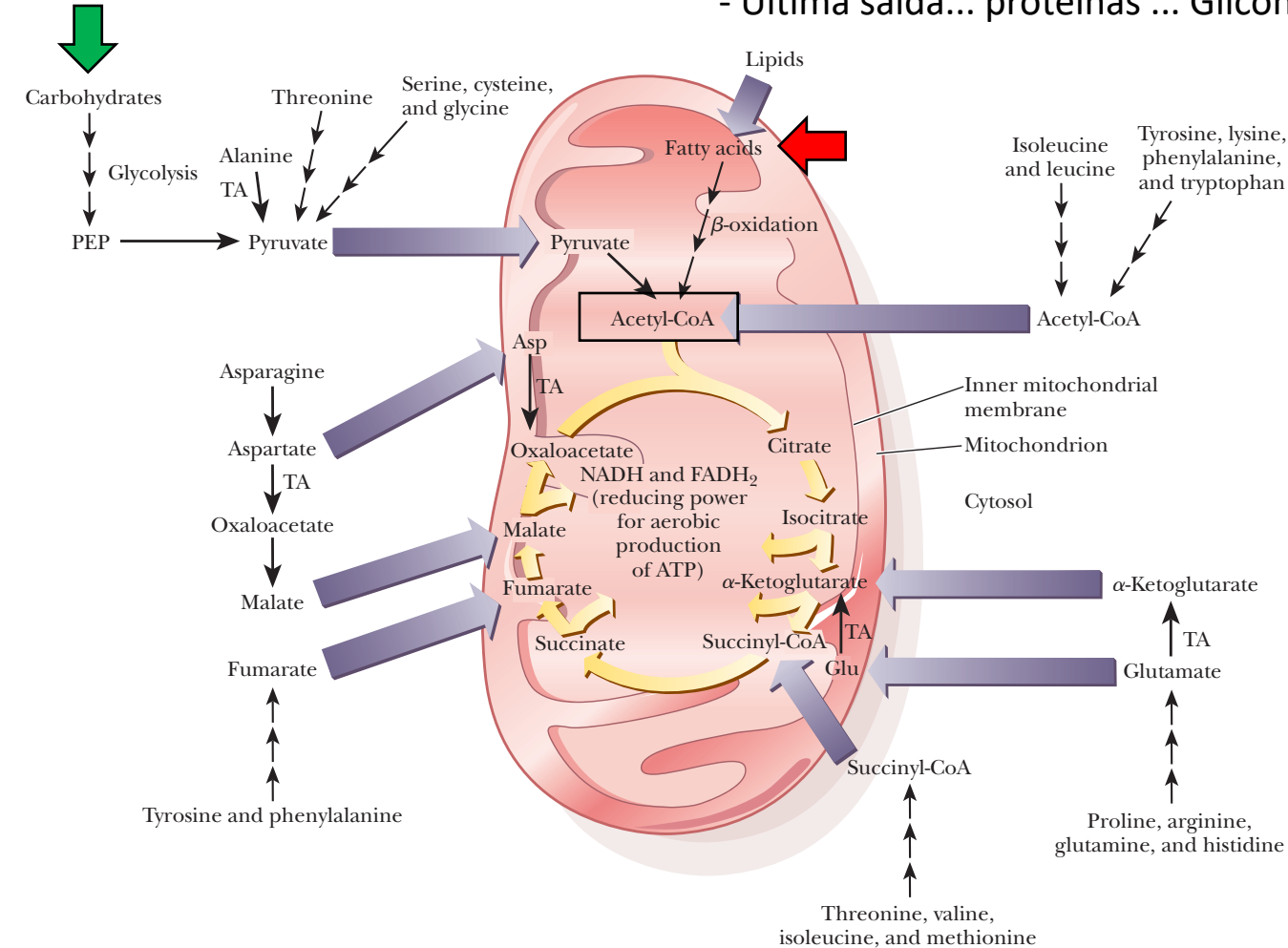


Regulação do ciclo do ácido cítrico

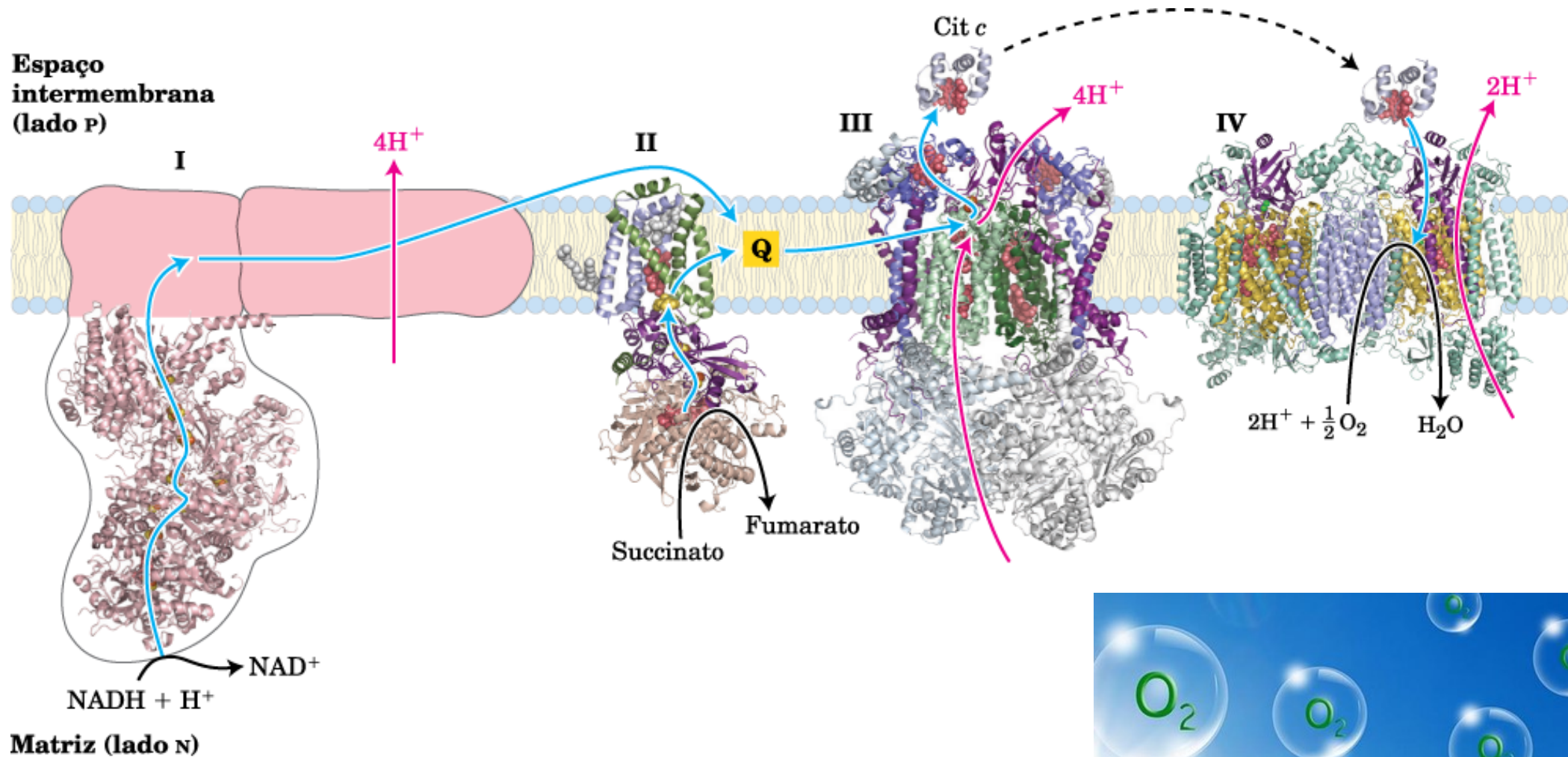


Papel central do ciclo do ácido cítrico

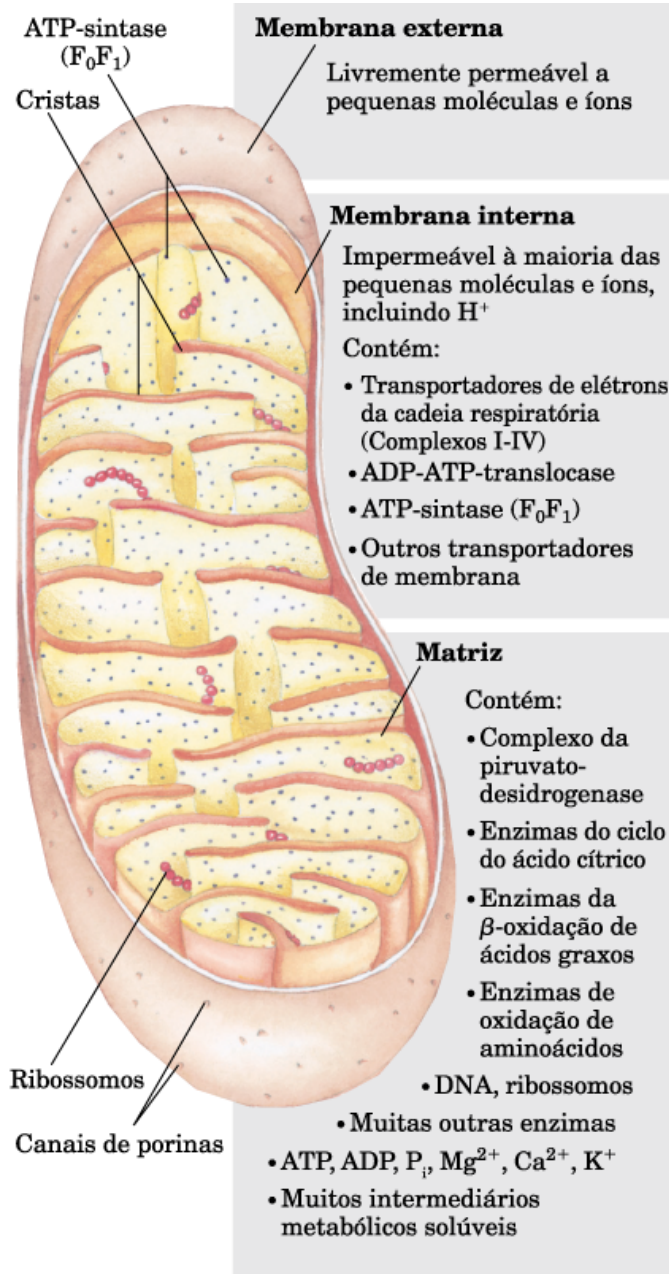
- Carboidratos, proteínas viram gordura
- Células preferem glicose (cérebro)
- Gordura é excelente fonte de energia
- Não conseguimos converter gordura em glicose
- Última saída... proteínas ... Gliconeogênese



Cadeia transportadora de elétrons e Fosforilação oxidativa



Fosforilação Oxidativa



- Início da transdução biológica de energia

- Convoluções da membrana interna (MI)

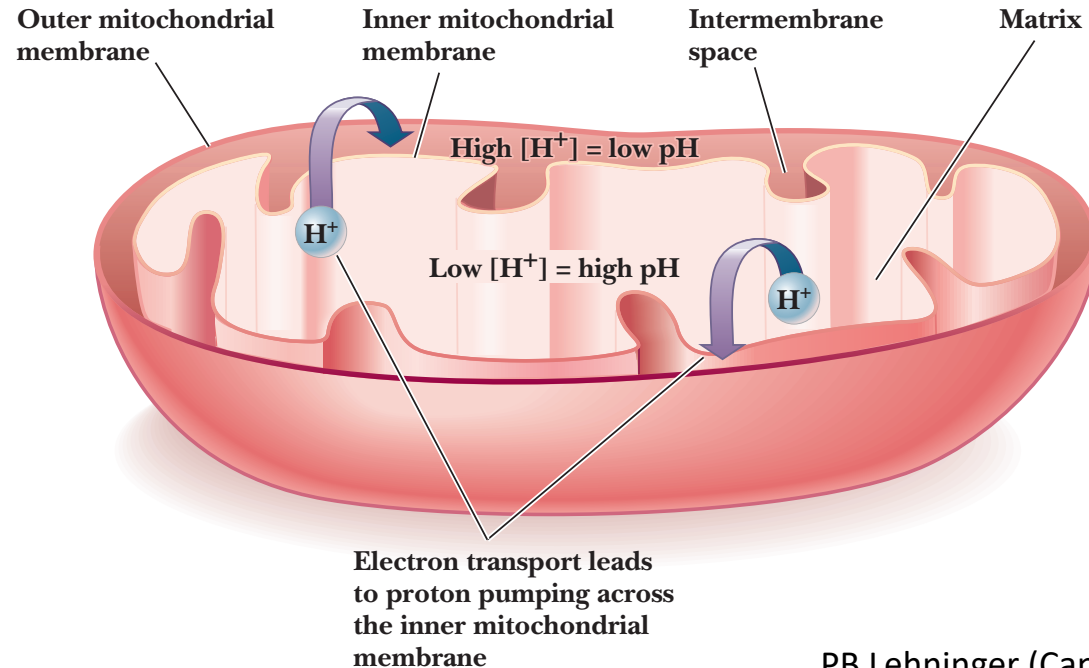
- > 10.000 ATP-sintase e sistemas de transferência de elétrons

- Permeabilidade seletiva da MI segrega

- Transporta piruvato, ácidos graxos e a.a.



Albert Lehninger
1917-1986



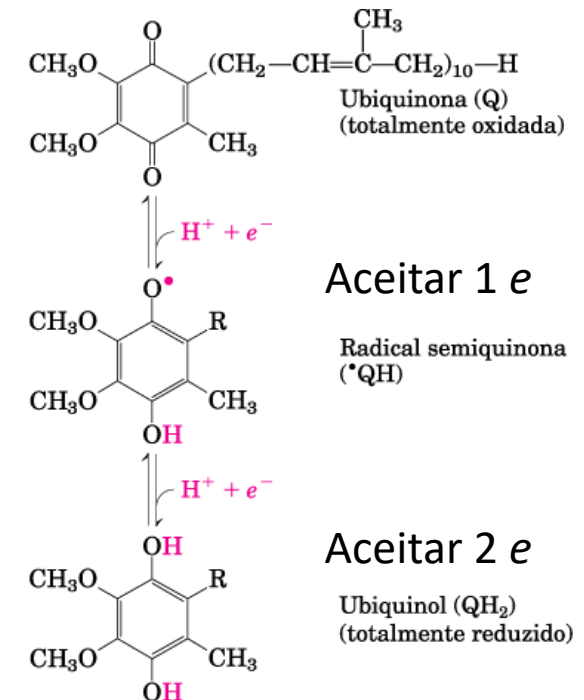
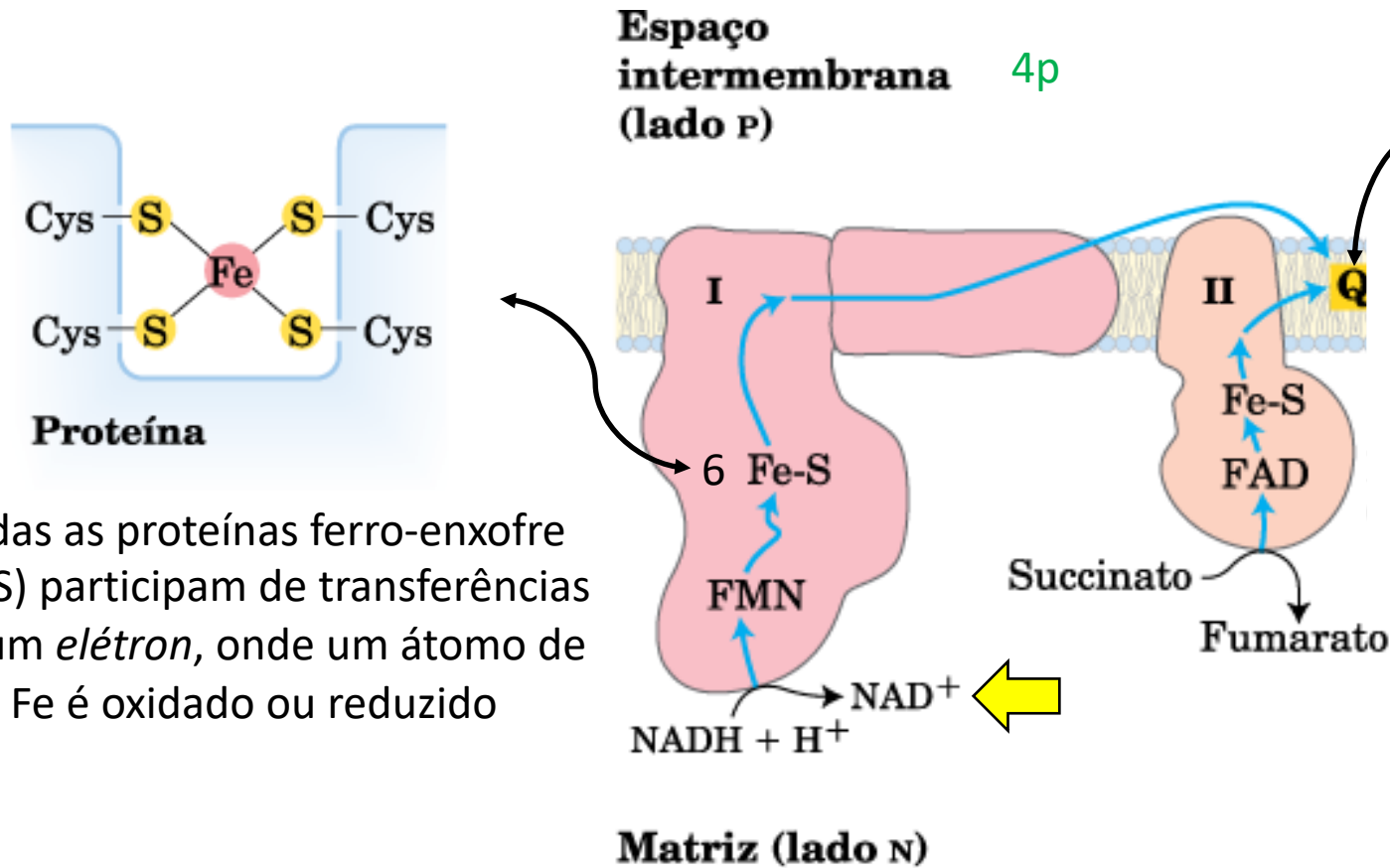
Estrutura e função da cadeia respiratória mitocondrial

Complexo I - NADH:ubiquinona-oxidoredutase

42 proteínas

Carrega *elétrons* em cadeias de transferência de *e* associados a membrana

Q – Ubiquinona (coenzima Q, móvel)

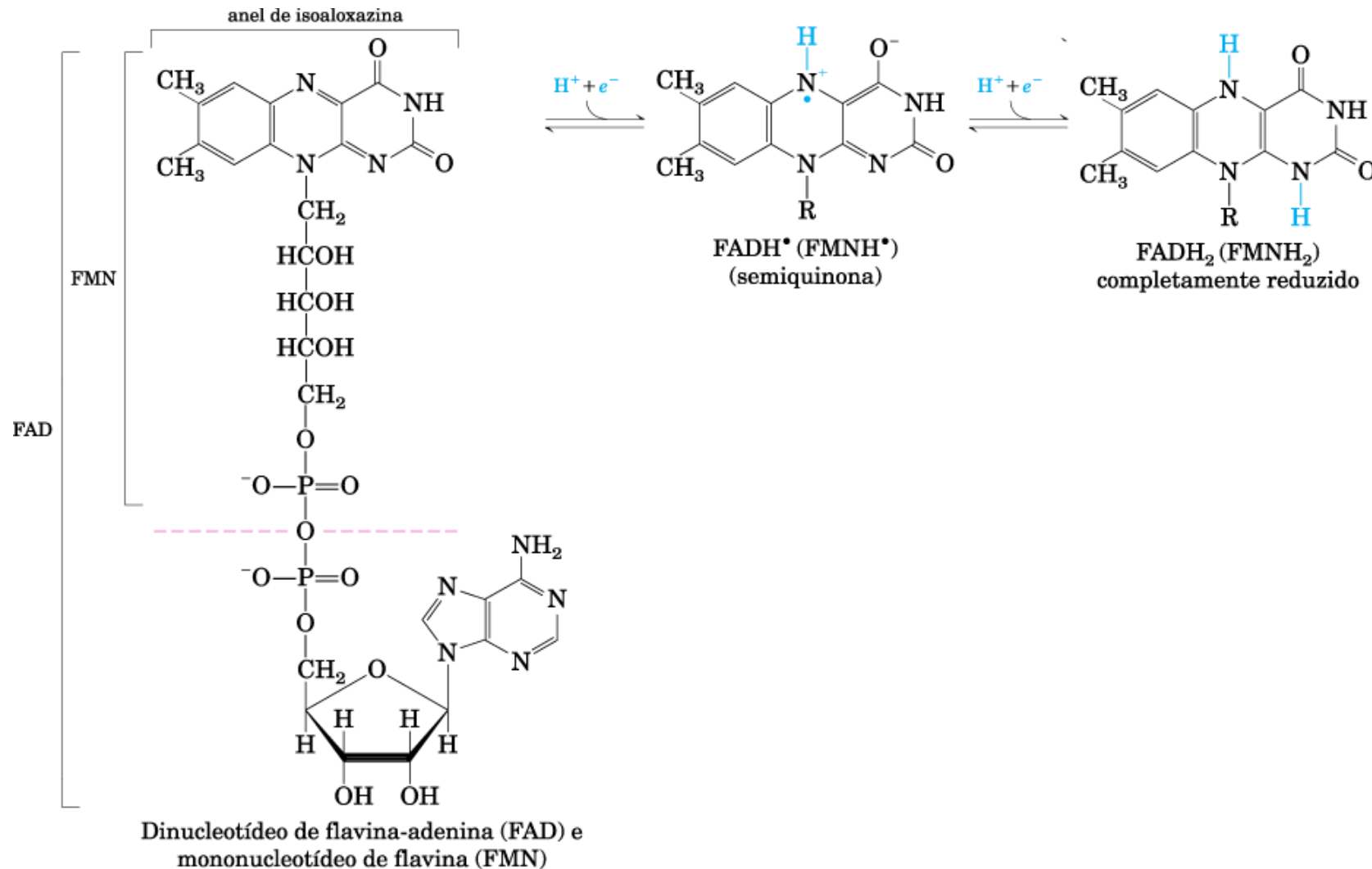


Todas as proteínas ferro-enxofre (Fe-S) participam de transferências de um *elétron*, onde um átomo de Fe é oxidado ou reduzido

Complexo I = bombeador de prótons que utiliza a energia da transferência de *e*

Estrutura e função da cadeia respiratória mitocondrial

Complexo I - NADH:ubiquinona-oxidoredutase



Complexo I = bombeador de prótons que utiliza a energia da transferência de e

Estrutura e função da cadeia respiratória mitocondrial

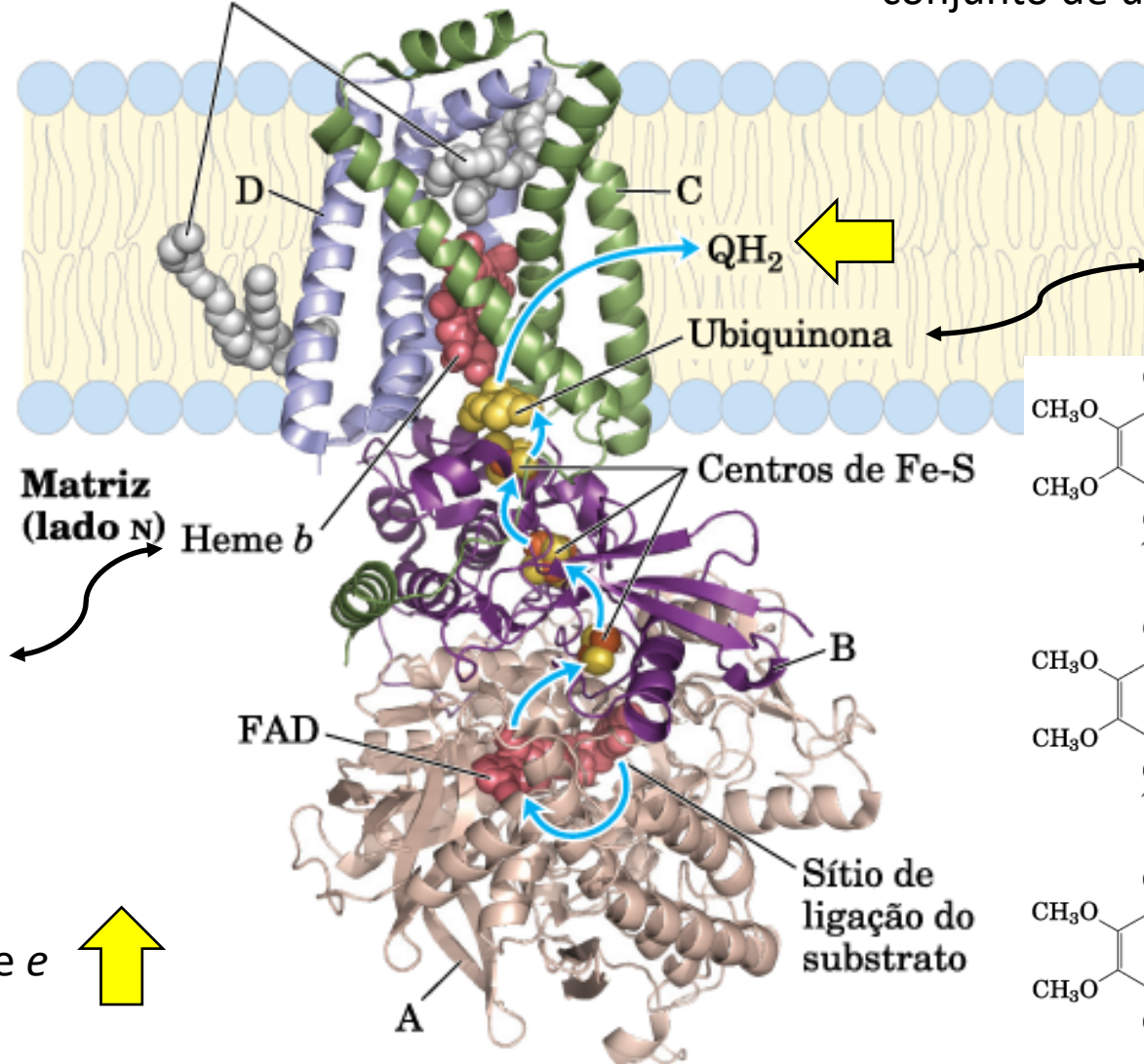
Complexo II – Succinato-desidrogenase

Reduz a frequência de perda de e^- para fora do sistema e produção de espécies reativas de oxigênio (EROs): peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical superóxido (O_2^-)

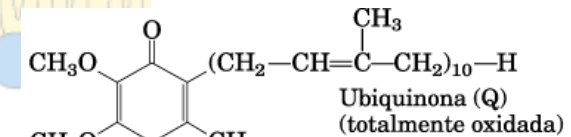
Via de transferência de e^-

**Espaço intermembrana
(lado P)**

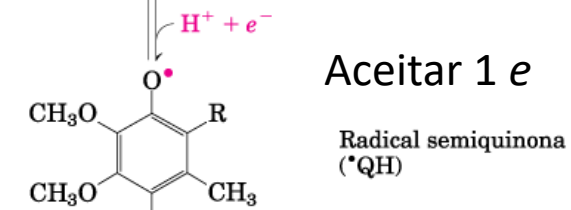
Fosfatidiletanolamina



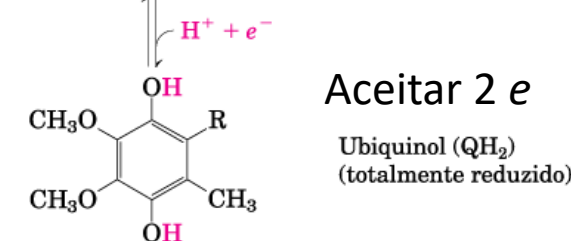
Consequencia = contribui para o conjunto de ubiquinona reduzida



Aceitar 1 e^-



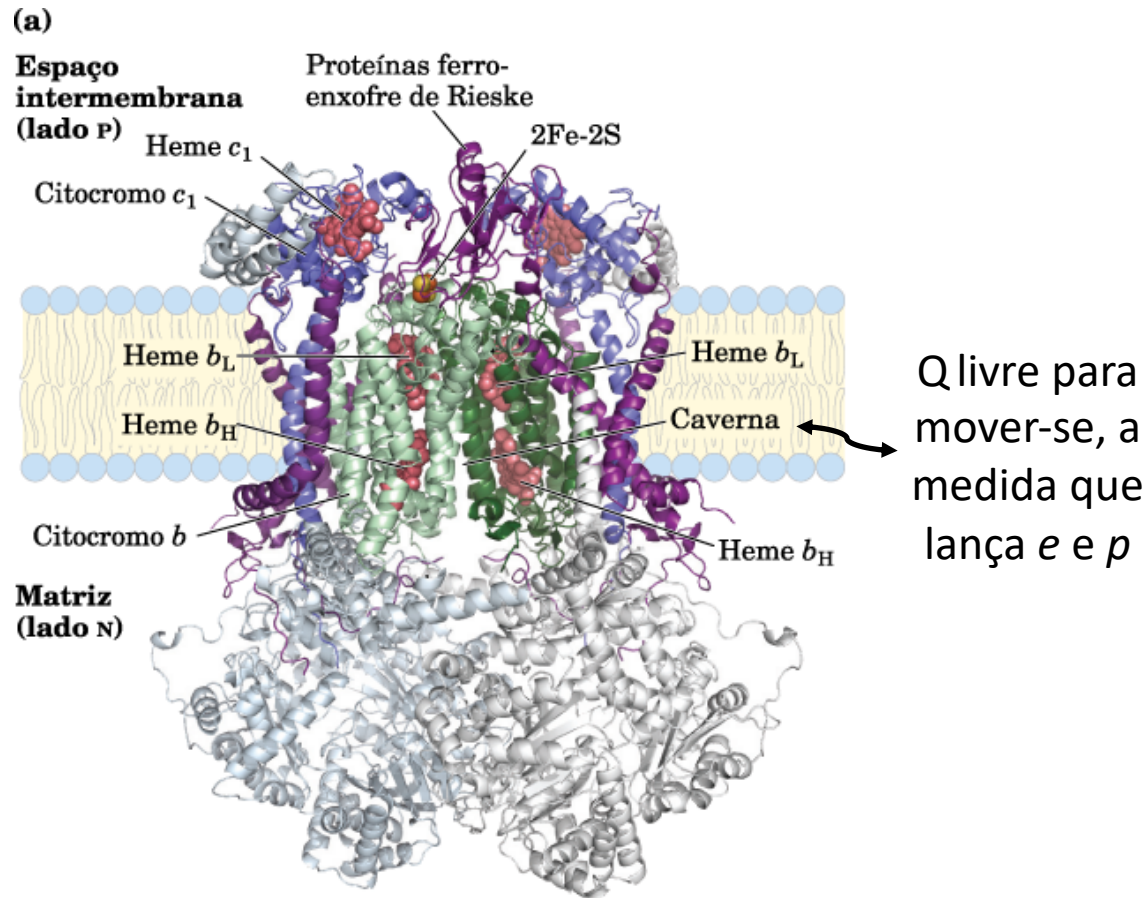
Aceitar 2 e^-



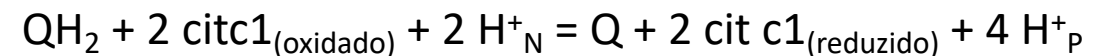
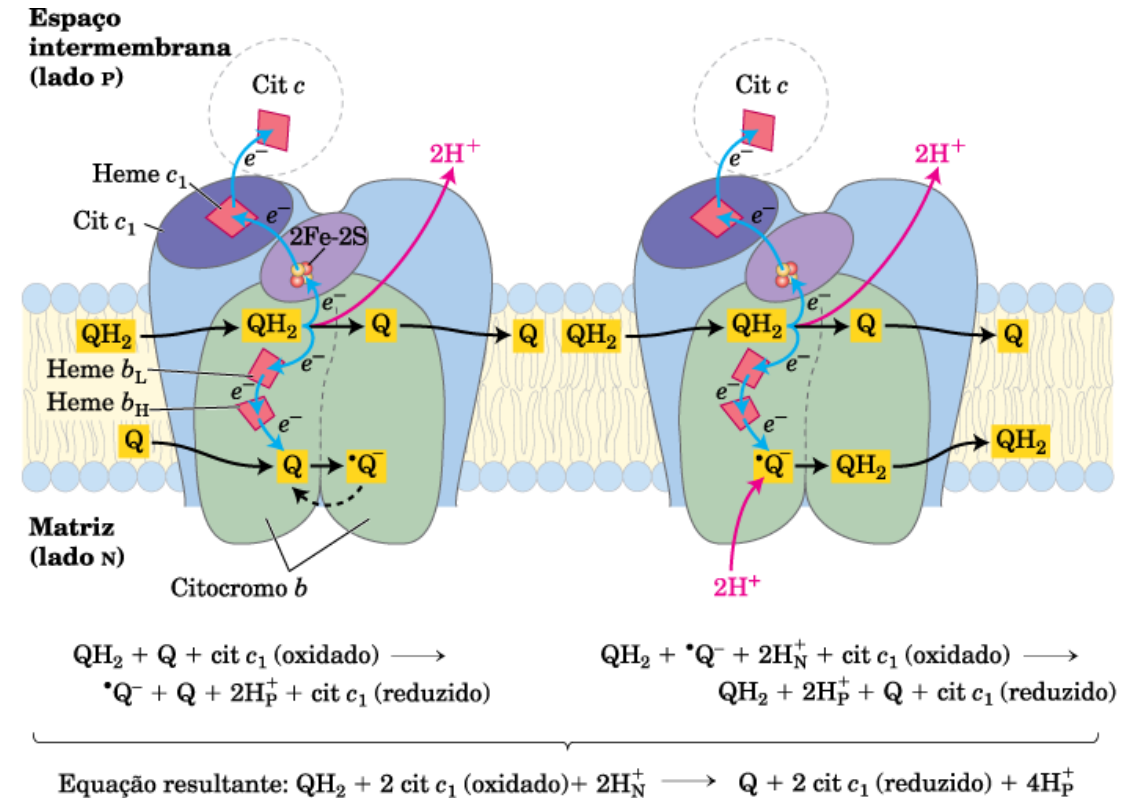
Estrutura e função da cadeia respiratória mitocondrial

Complexo III – Ubiquinona:citocromo c-oxidoreductase

Acopla a transferência do e do ubiquinol (QH_2) para o citocromo c, com o transporte de prótons da matriz para o espaço intermembrana



QH_2 é oxidado a Q e duas moléculas de citocromo c são reduzidas

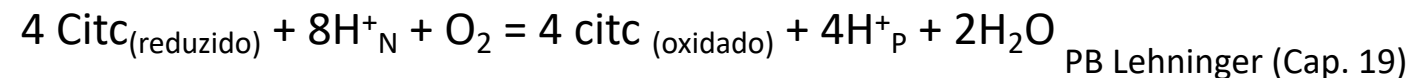
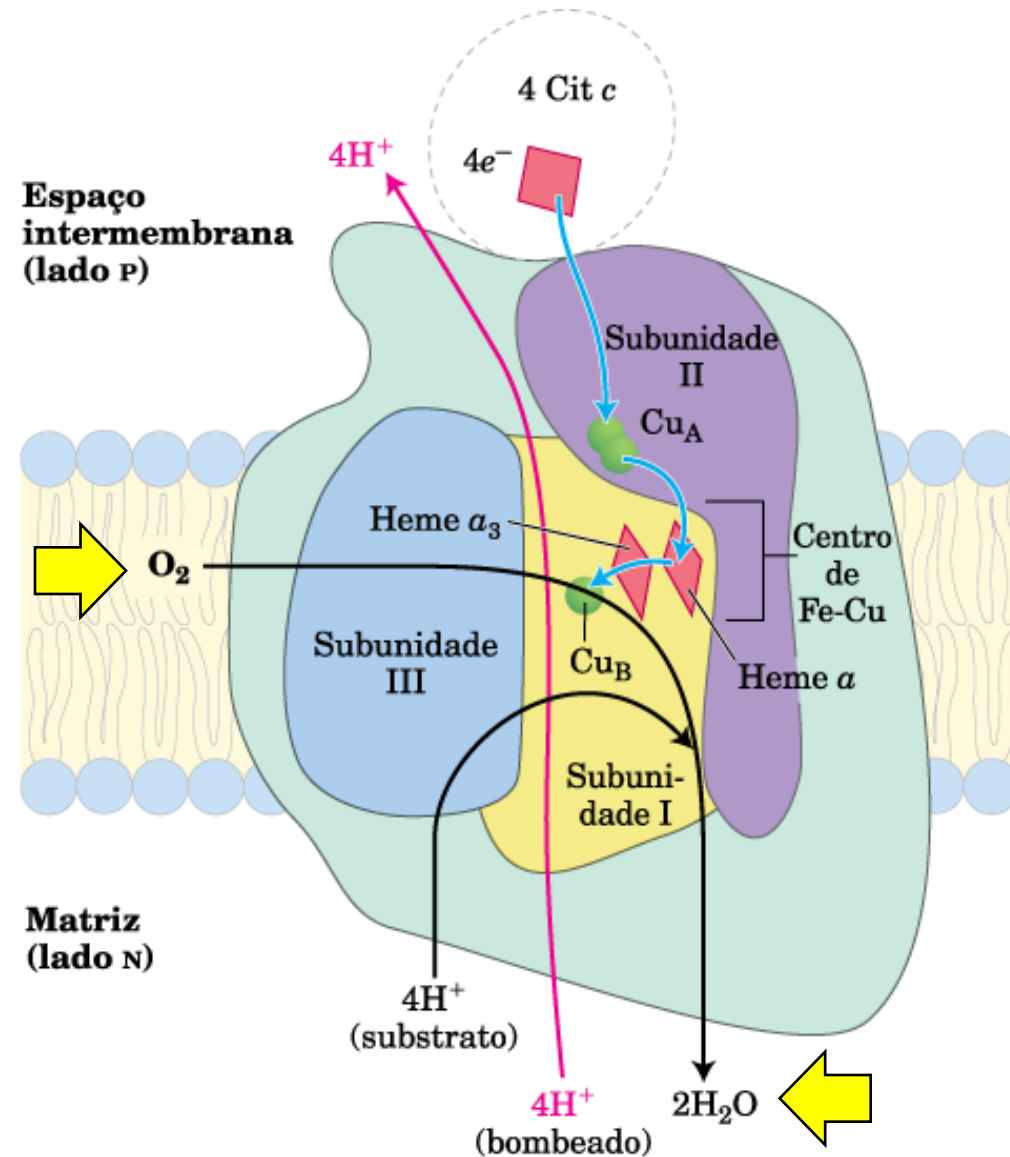


Estrutura e função da cadeia respiratória mitocondrial

Complexo IV – citocromo c-oxidase

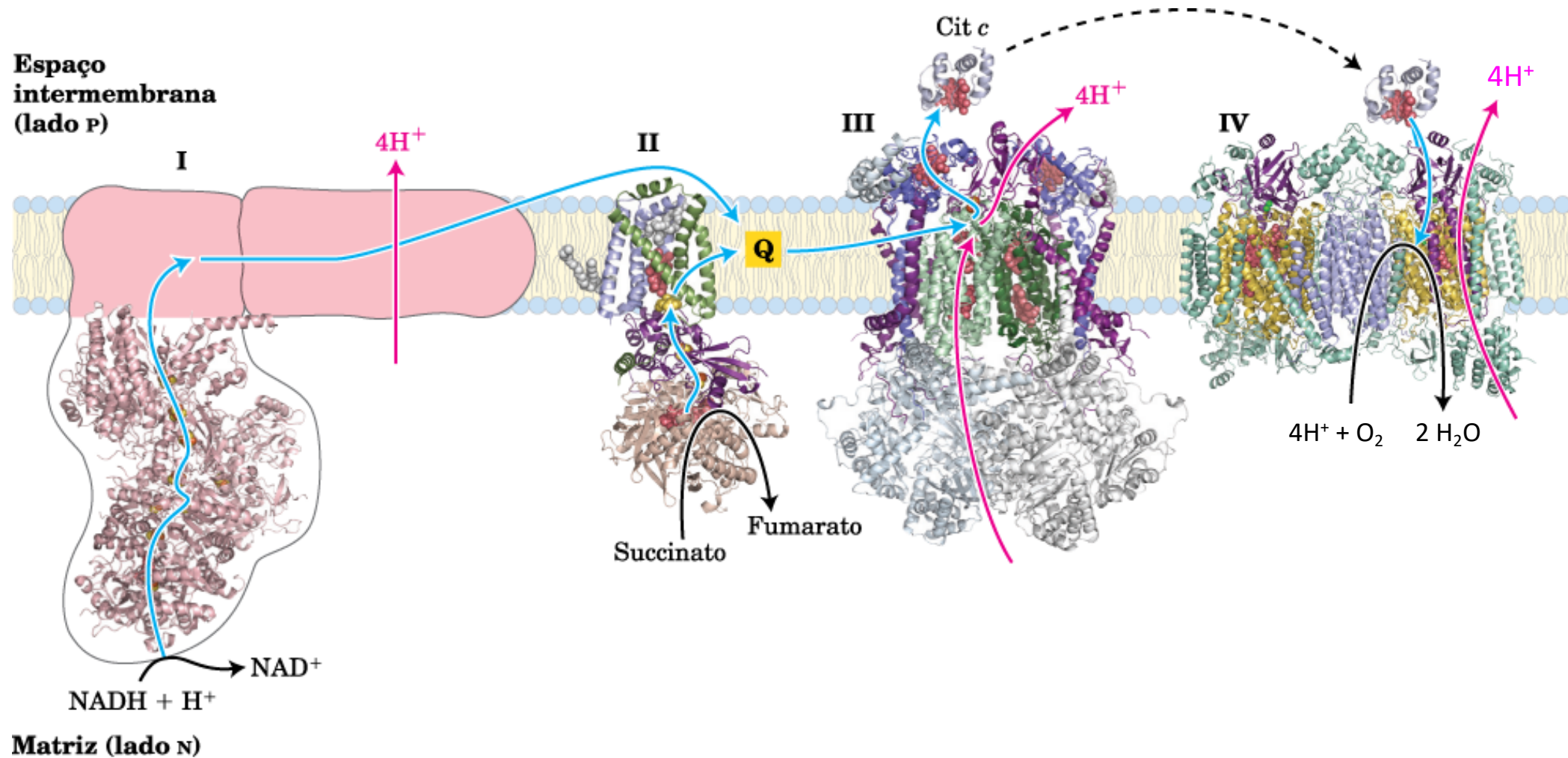
Euk = 13 subunidades,
Pro = 4 subunidades

Carrega e do citocromo c para o oxigênio molecular, reduzindo-o a H_2O



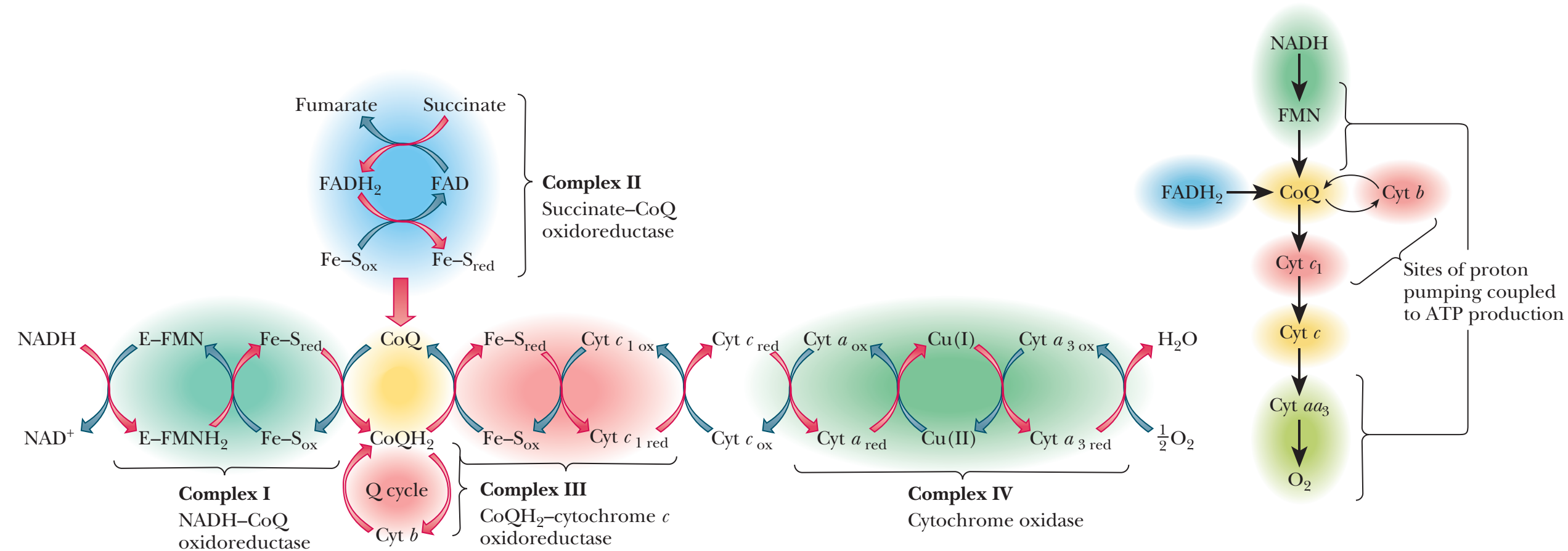
Estrutura e função da cadeia respiratória mitocondrial

Fluxo de elétrons e prótons através dos 4 complexos da cadeia respiratória



Estrutura e função da cadeia respiratória mitocondrial

Fluxo de elétrons e prótons através dos 4 complexos da cadeia respiratória



Regulação da Fosforilação Oxidativa

A evolução da FO proporcionou um grande aumento na eficiência energética do catabolismo

<i>Process</i>	<i>Direct product</i>	<i>Final ATP</i>
Glycolysis	2 NADH (cytosolic)	3 or 5*
	2 ATP	2
Pyruvate oxidation (two per glucose)	2 NADH (mitochondrial matrix)	5
Acetyl-CoA oxidation in citric acid cycle (two per glucose)	6 NADH (mitochondrial matrix)	15
	2 FADH ₂	3
	2 ATP or 2 GTP	2
Total yield per glucose		<u>30 or 32</u>

Formação de espécies reativas de oxigênio na mitocôndria

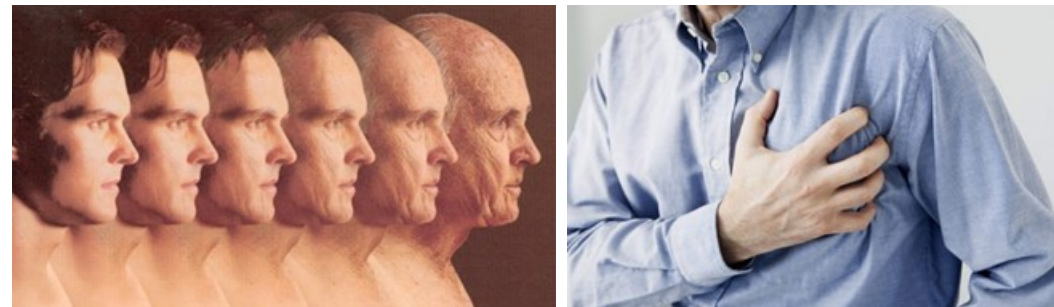
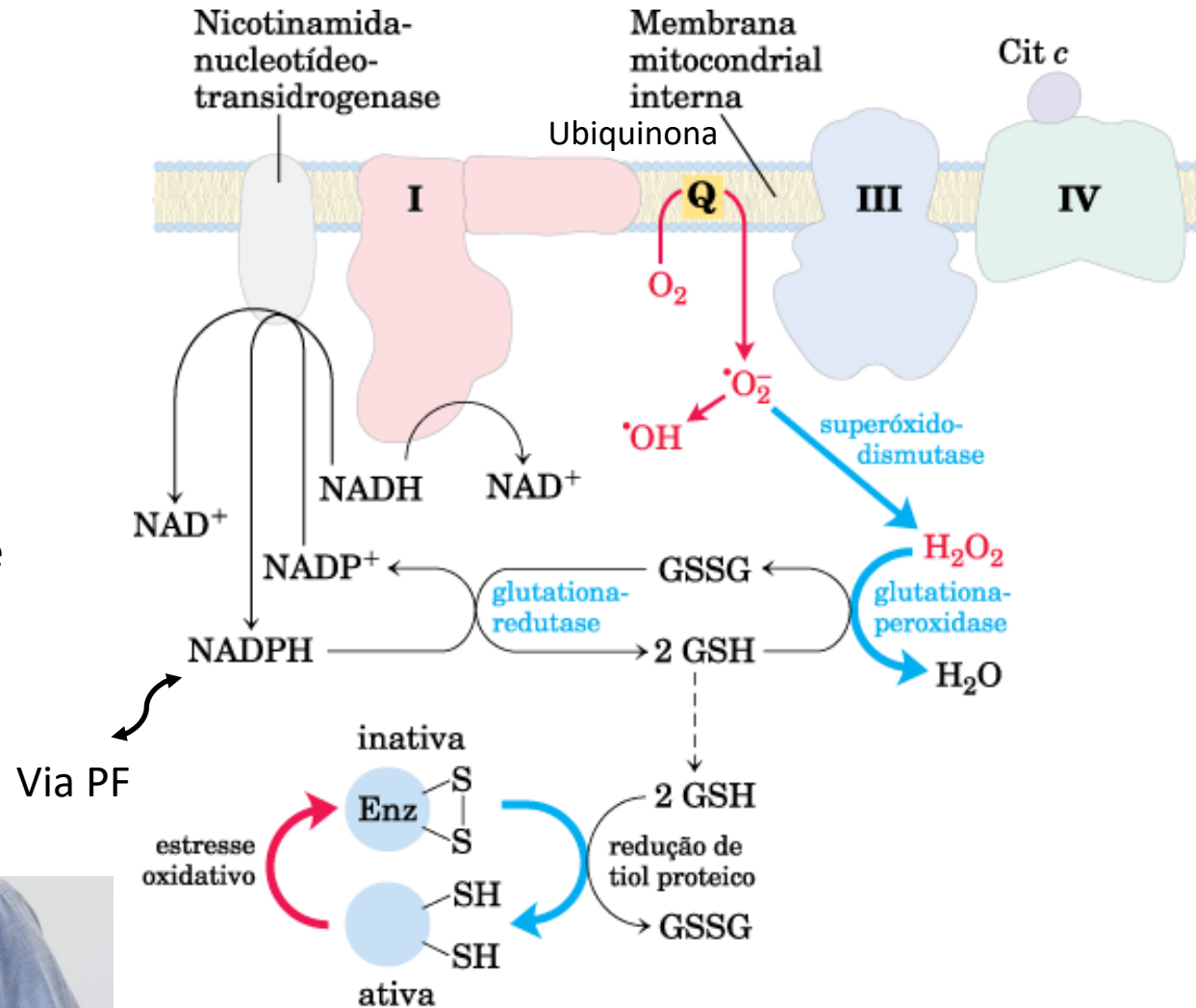
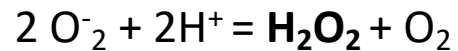
EROs podem provocar sérios danos, reagindo com enzimas, lipídeos de membranas e ácidos nucleicos



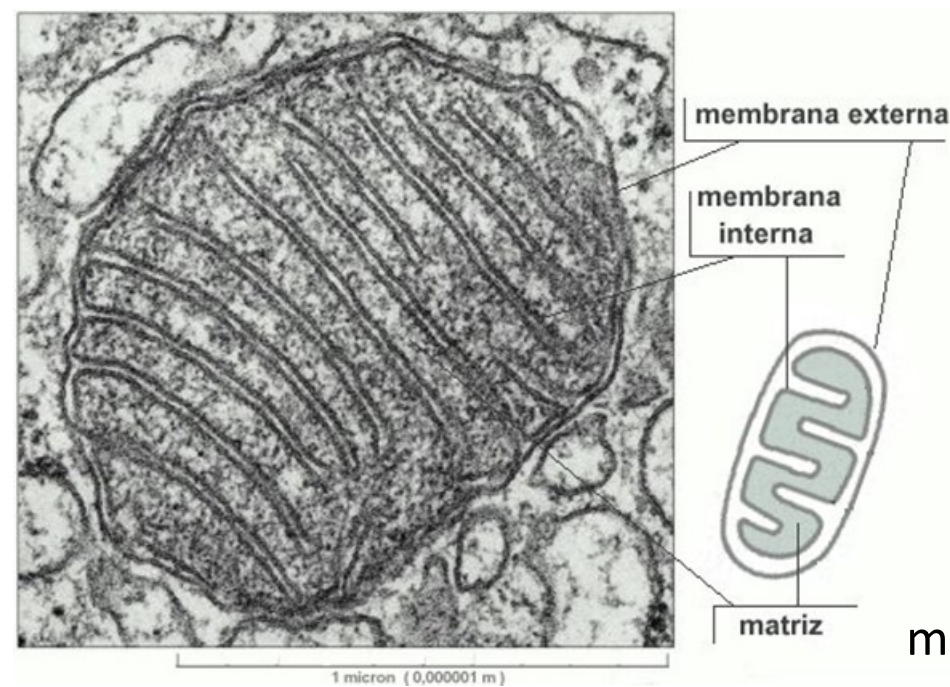
Mt produzem até 4% de O_2^-



Superóxido dismutase



Origem e efeitos das mutações em mitocôndrias



Requer atividade de 900 genes nucleares

Maior produtor de EROs



Genoma mitocondrial



Defeitos ao longo do tempo

Neurônios, miócitos dos músculos cardíaco e esquelético e células β do pâncreas

Enfraquecimento dos músculos

Encefalomiopatias mitocondriais

Neuropatia óptica hereditária de Leber

Desenvolvimento da diabetes

