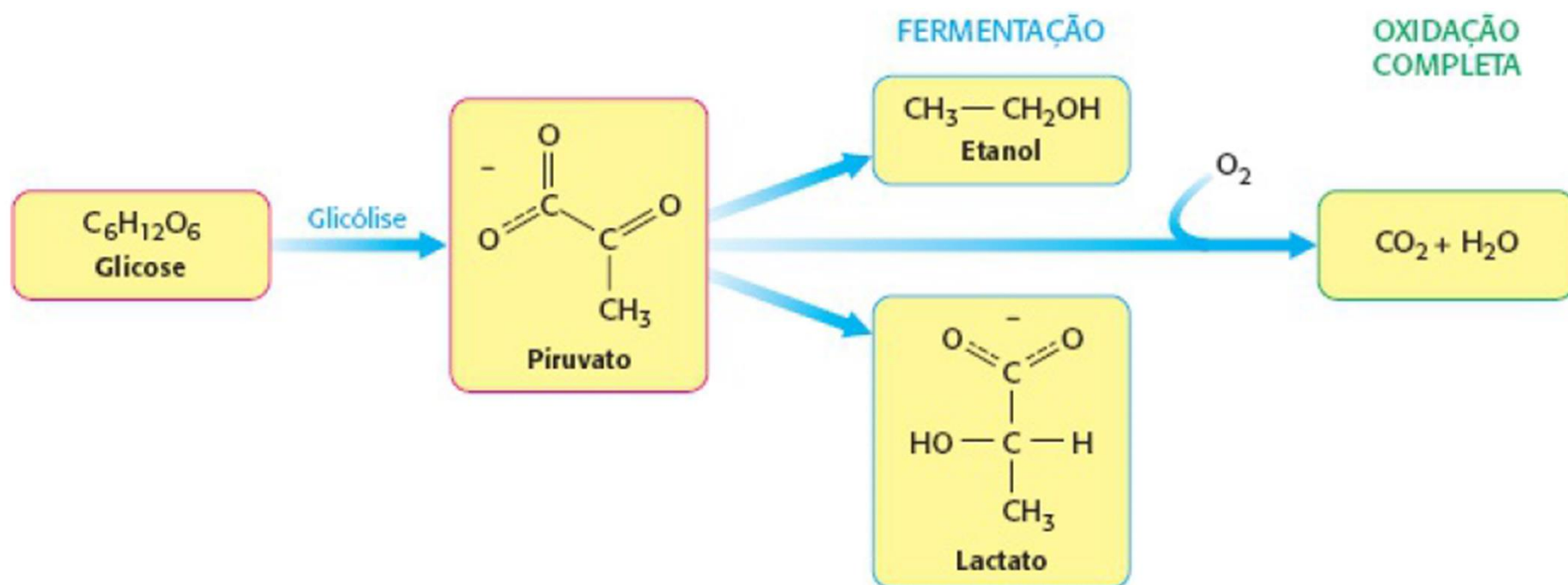
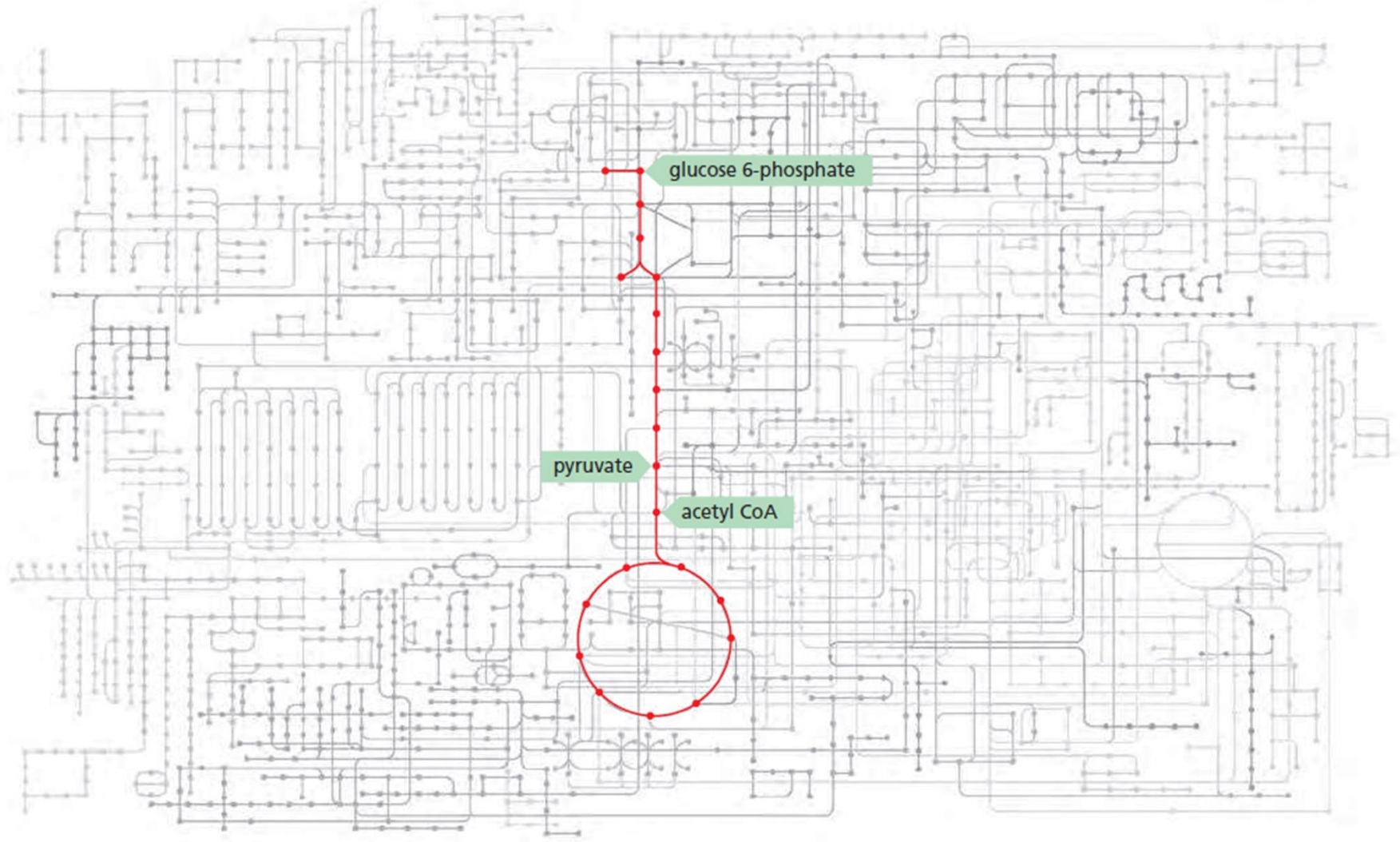


Ciclo do Ácido Cítrico

Ciclo de Krebs







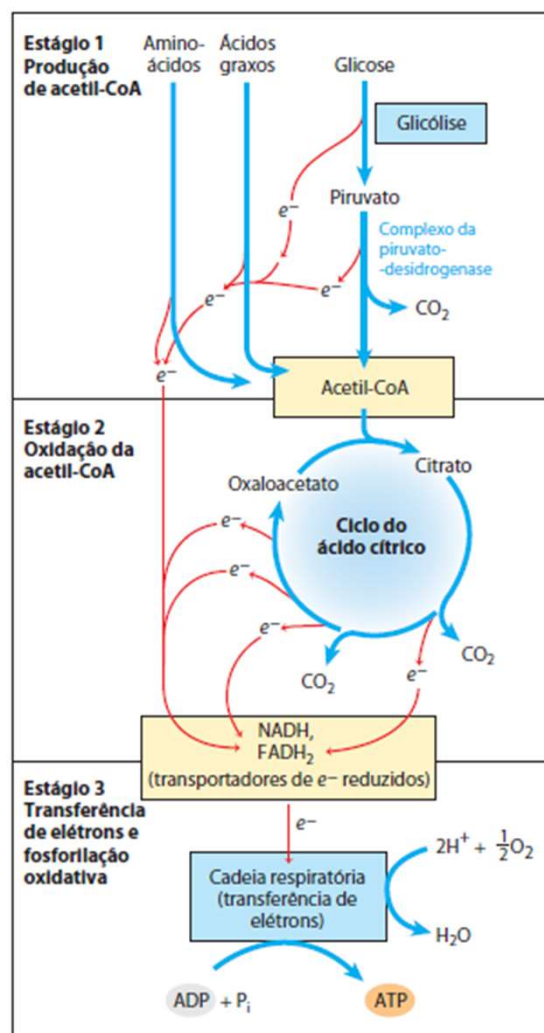
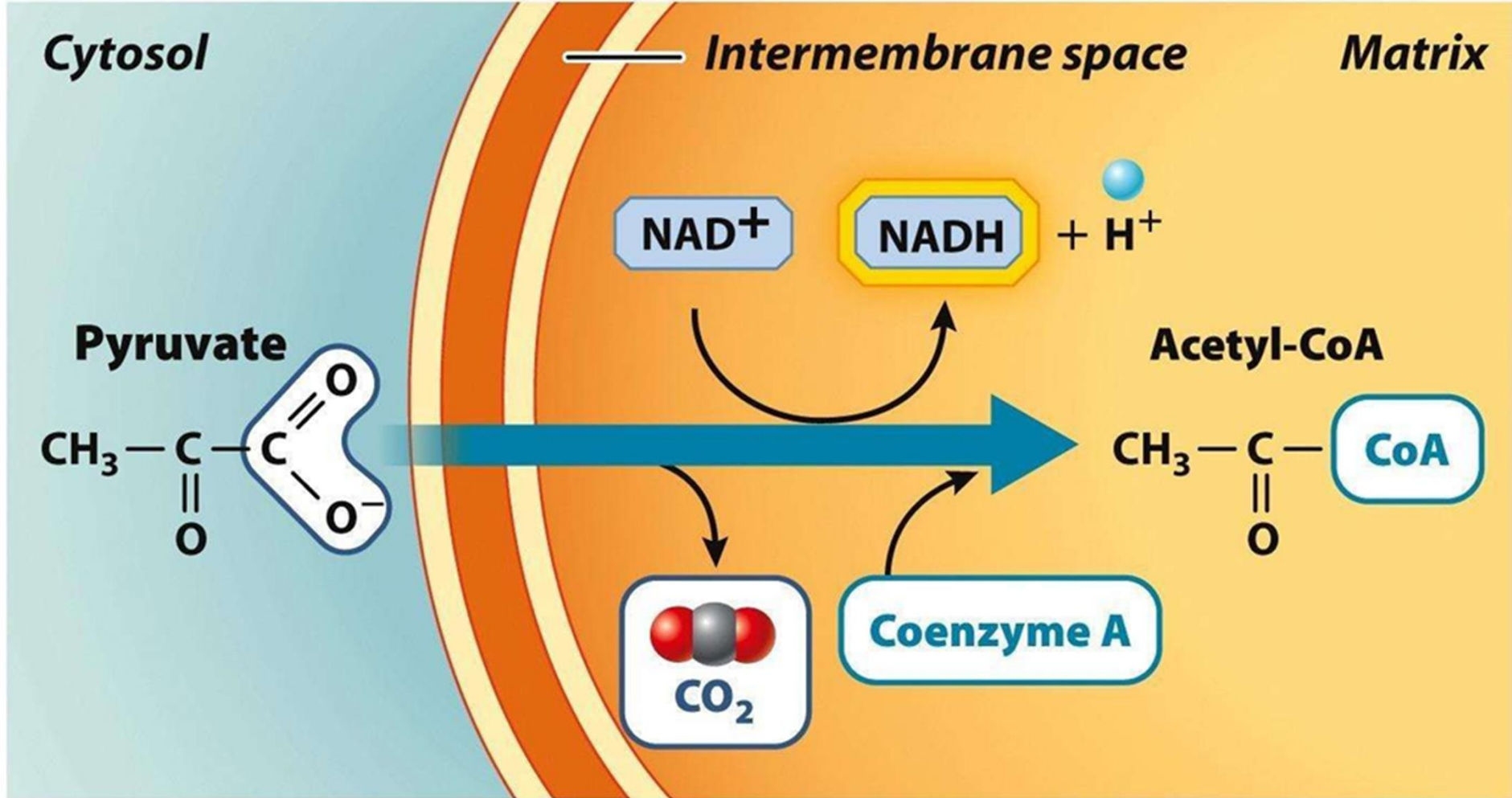
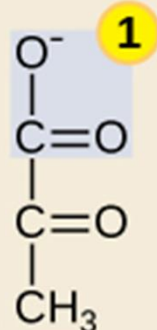


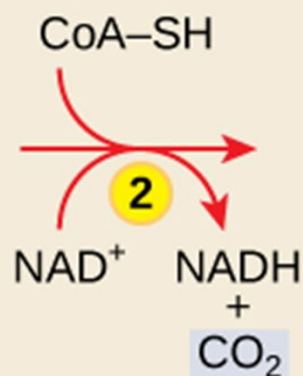
FIGURA 16-1 Catabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos durante os três estágios da respiração celular. Estágio 1: a oxidação de ácidos graxos, glicose e alguns aminoácidos gera acetil-CoA. Estágio 2: a oxidação dos grupos acetil no ciclo do ácido cítrico inclui quatro etapas nas quais os elétrons são removidos. Estágio 3: os elétrons carreados por NADH e FADH₂ convergem para uma cadeia de transportadores de elétrons mitocondrial (ou, em bactérias, ligados à membrana plasmática) – a cadeia respiratória – reduzindo, no final, O₂ a H₂O. Este fluxo de elétrons impulsiona a produção de ATP.



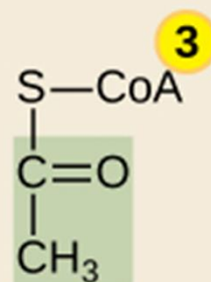
Oxidation of Pyruvate



Pyruvate



Oxidation
reaction



Acetyl CoA

1

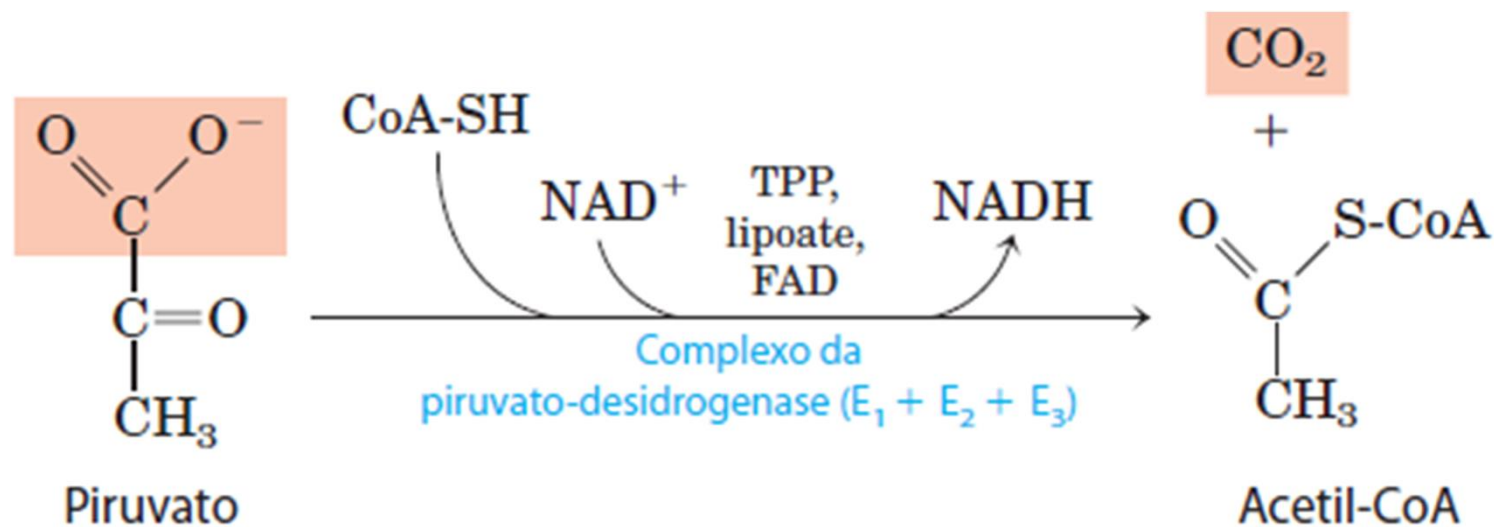
A carboxyl group is removed from pyruvate, releasing carbon dioxide.

2

NAD⁺ is reduced to NADH.

3

An acetyl group is transferred to coenzyme A, resulting in acetyl CoA.



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

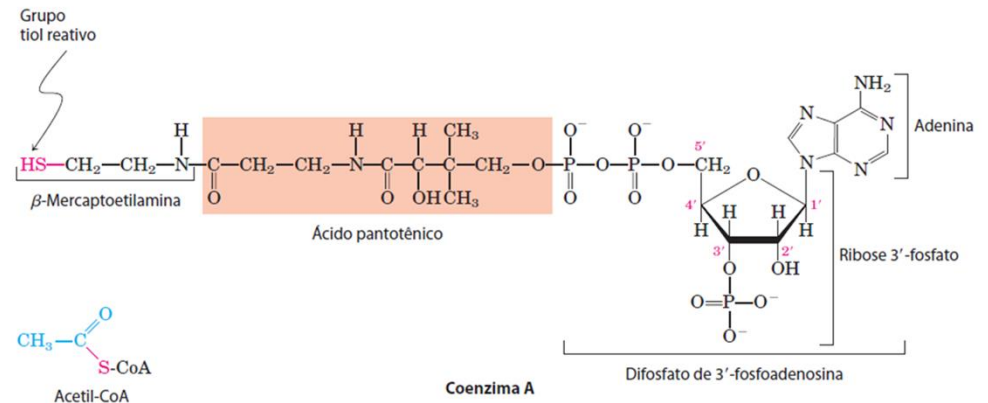
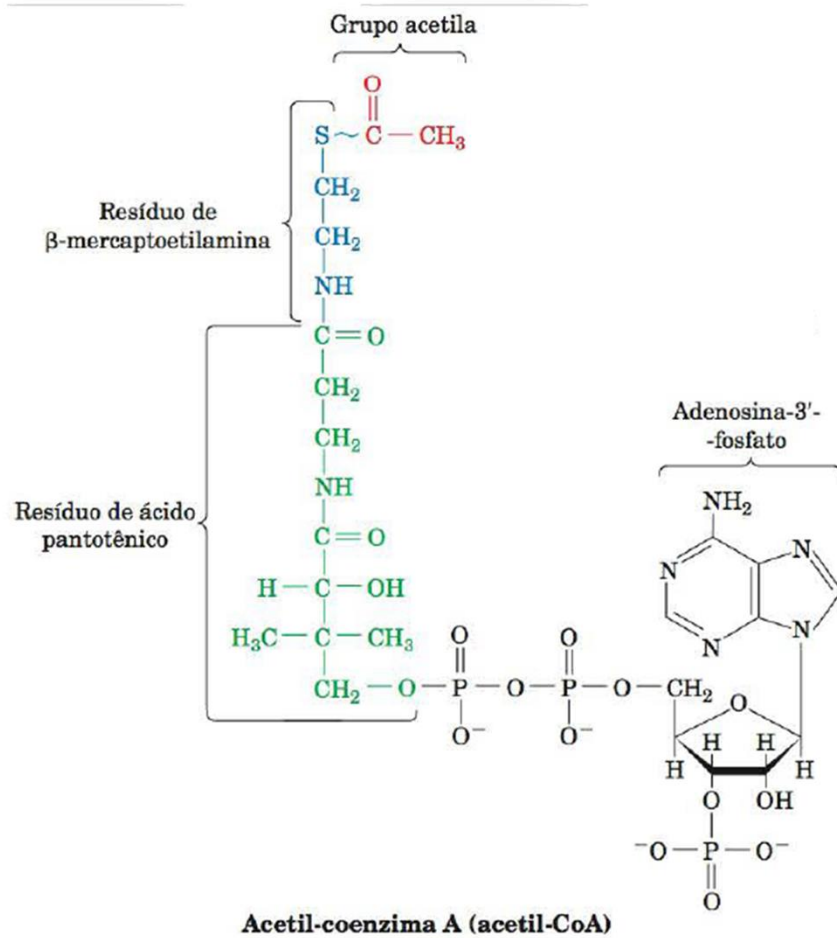
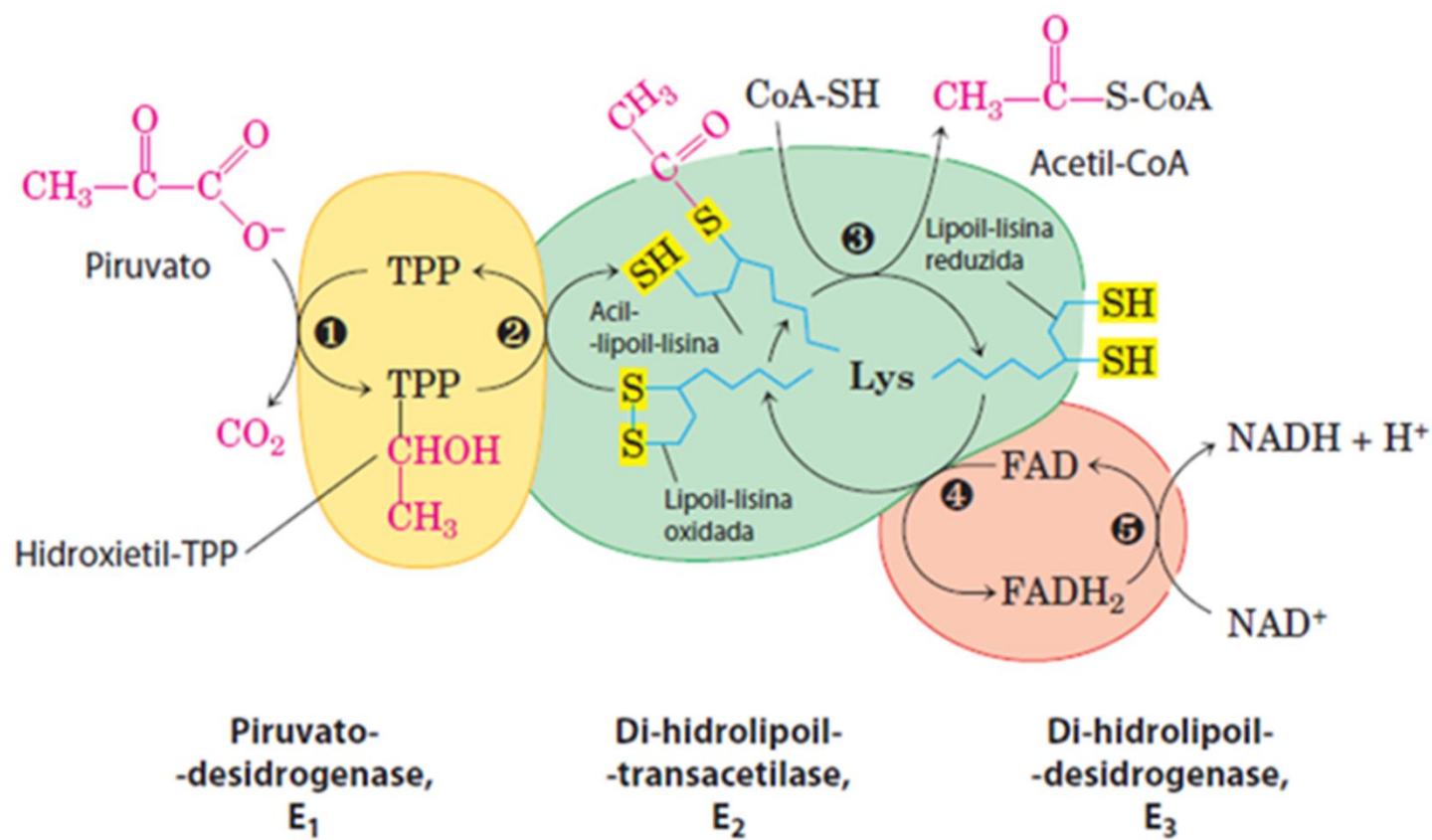
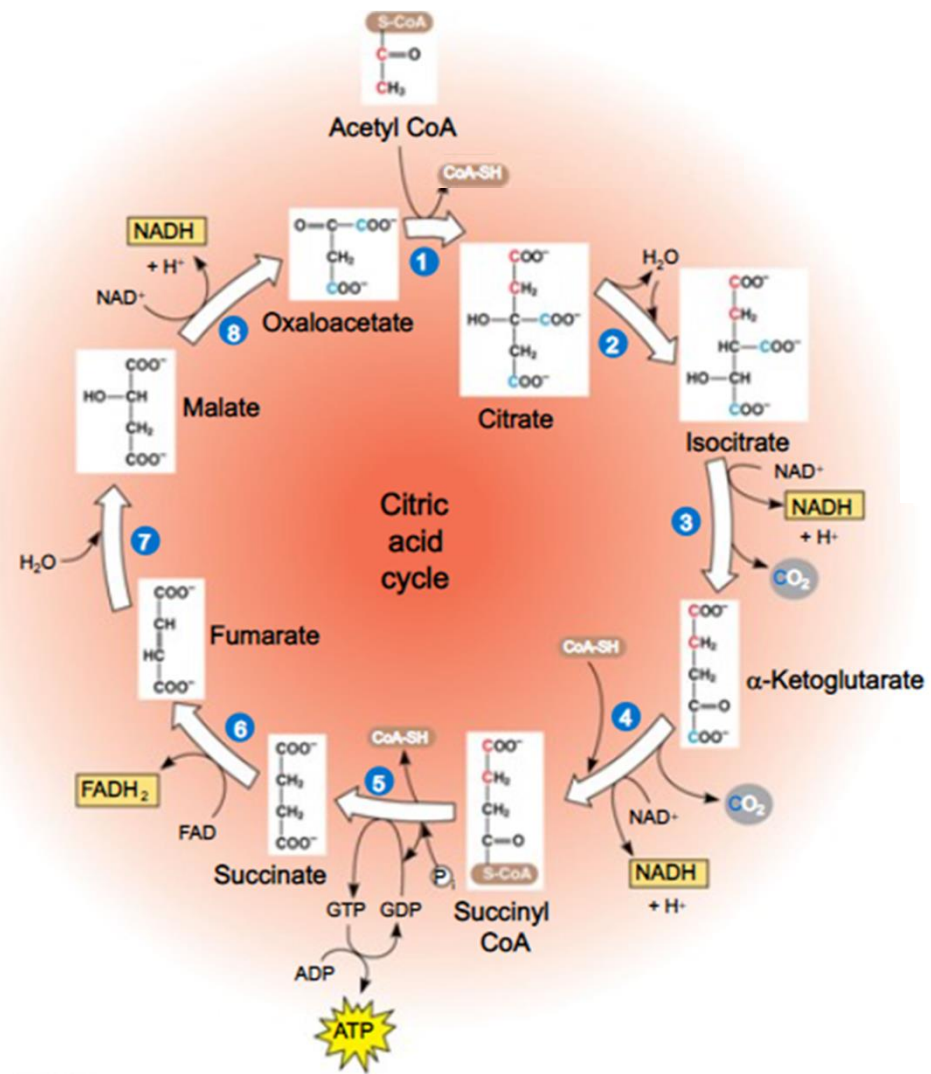


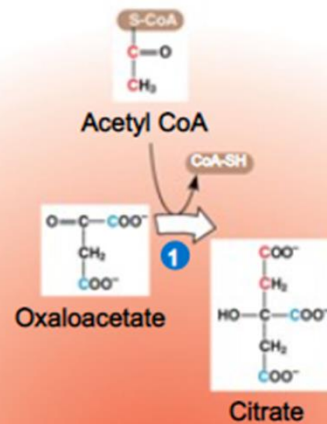
FIGURA 21.2 Estrutura química da acetil-CoA. A ligação tioéster está desenhada como um til (~) para indicar que é uma ligação de “alta energia”. Na CoA, o grupo acetila é substituído por um átomo de hidrogênio.

Tabela 17.1 Complexo piruvato desidrogenase da *E. coli*.

Enzima	Abreviatura	Número de cadeias	Grupo prostético	Reação catalisada
Componente piruvato desidrogenase	E ₁	24	TPP	Descarboxilação oxidativa do piruvato
Di-hidrolipoil transacetilase	E ₂	24	Lipoamida	Transferência de grupo acetila para CoA
Di-hidrolipoil desidrogenase	E ₃	12	FAD	Regeneração da forma oxidada da lipoamida







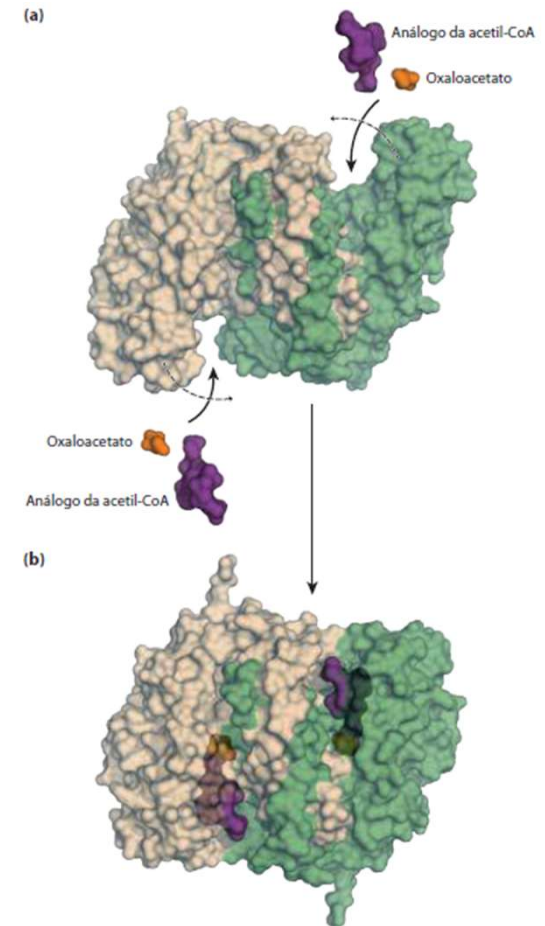
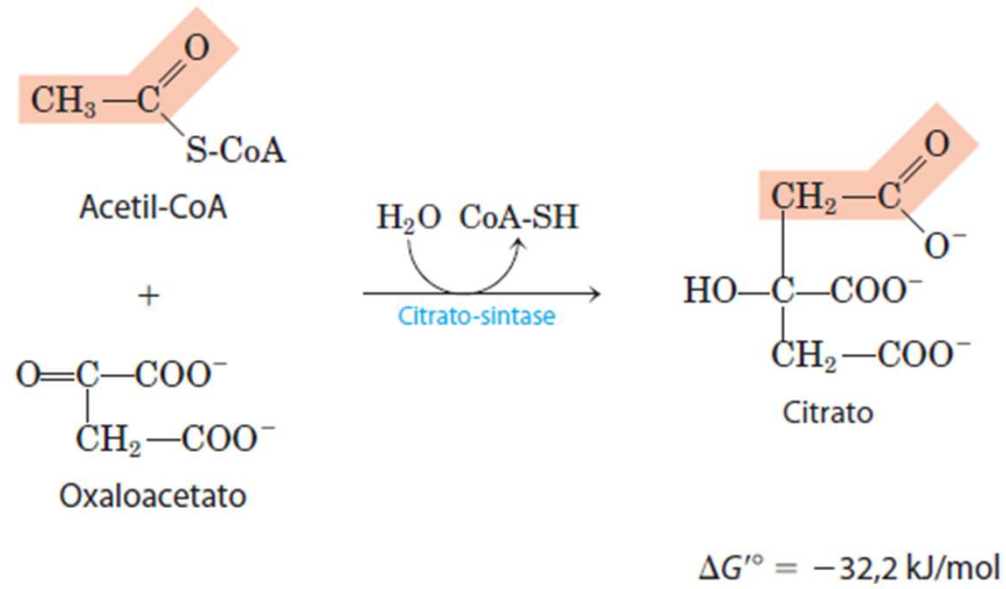
Condensação de Claisen:
 grupo metil da acetil-CoA
 convertido a metileno no
 citrato.

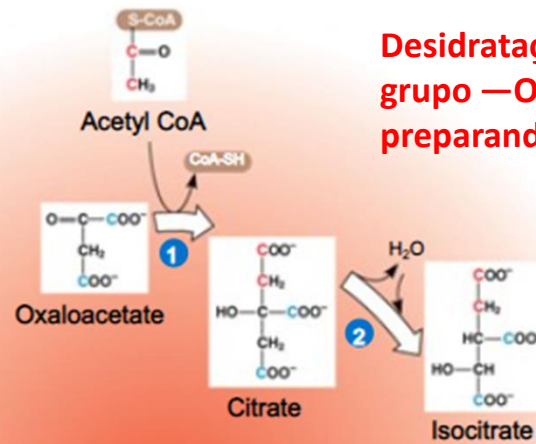
Citric
 acid
 cycle

Step One: A Condensation Reaction

- ▶ 2-C acetyl-CoA + 4-C molecule → 6-C molecule + CoA [which can be used over and over!].
- ▶ Irreversible.
- ▶ Inhibited by large amounts of ATP already present.

Citrato sintase forma citrato a partir de oxaloacetato e acetil coenzima A





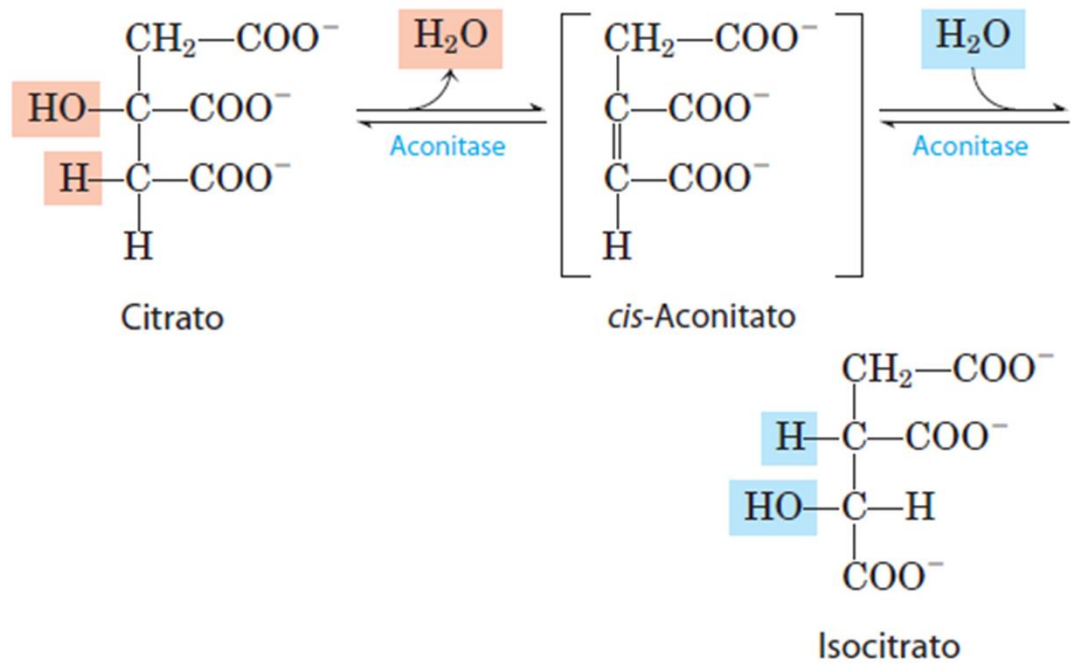
Desidratação/reidratação:
 grupo —OH do citrato reposicionado no isocitrato
 preparando para a descarboxilação da próxima etapa

Citric
acid
cycle

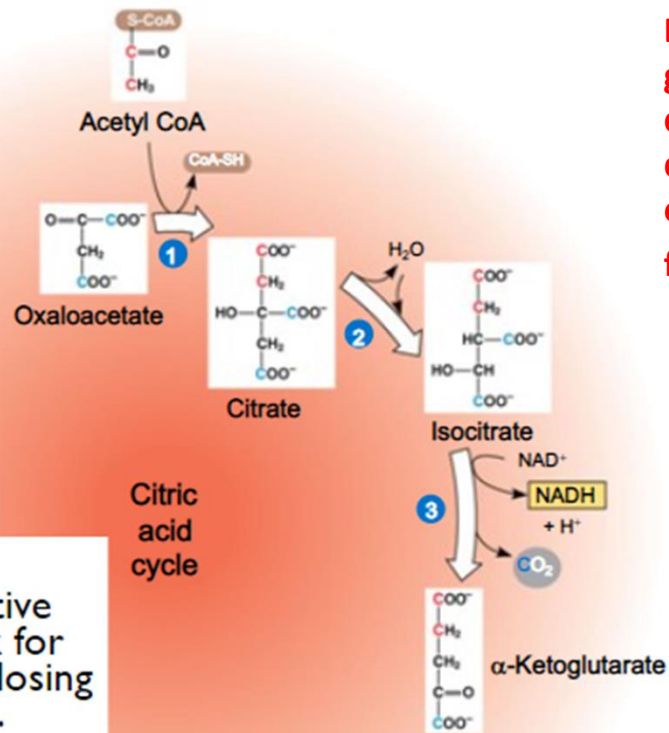
Step Two: Isomerization

- ▶ Hydroxyl group repositioned.
- ▶ Water removed from one carbon and then added to a different carbon.
- ▶ **RESULT:** a change in position of an —H and —OH.
- ▶ Molecule is still (6-C), but the —OH has moved!

Citrato é isomerizado a isocitrato



$$\Delta G'^{\circ} = 13,3 \text{ kJ/mol}$$

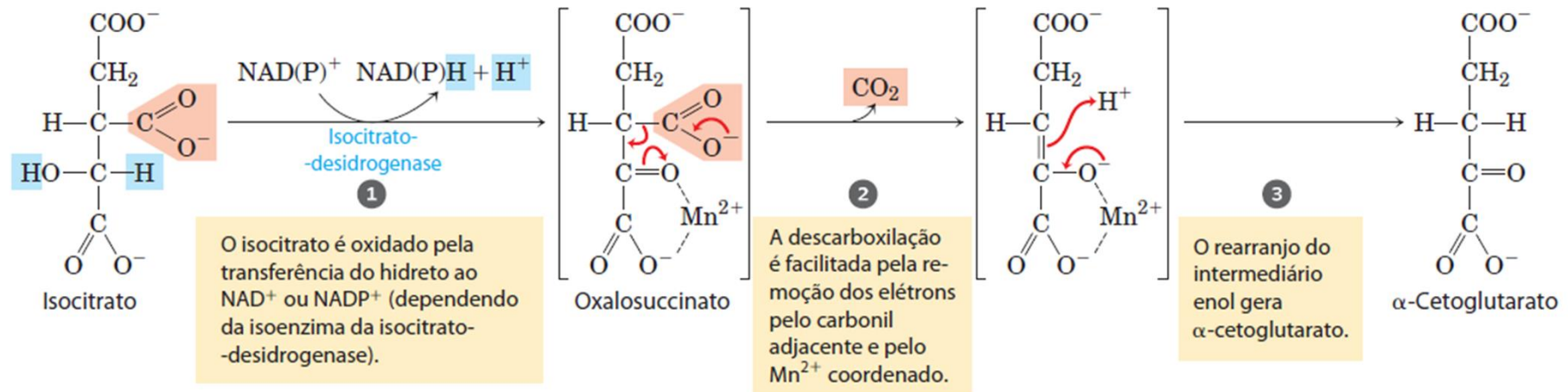


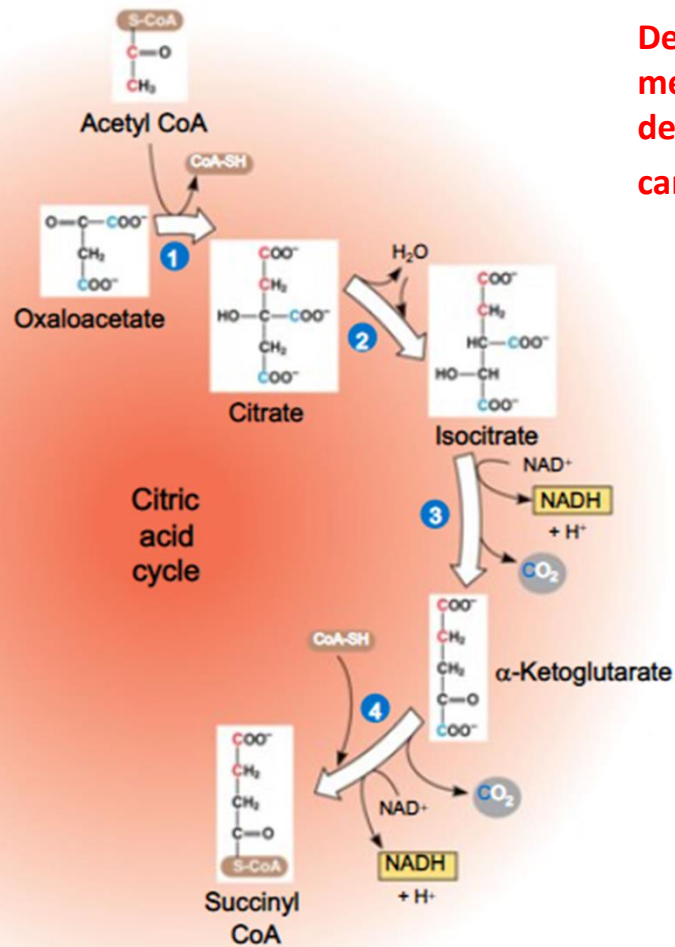
Descarboxilação oxidativa: grupo —OH oxidado a carbonil, o que, por sua vez, facilita a descarboxilação por meio da estabilização do carbânion formado no carbono adjacente.

Step Three: First Oxidation

- ▶ Molecule undergoes oxidative decarboxylation--fancy talk for chopping off a carbon and losing a pair of e⁻s in the process.
- ▶ The pair of e⁻ reduce NAD⁺ to NADH.
- ▶ The chopped off C becomes CO₂.
- ▶ Now we have a 5-C molecule.

Isocitrato é oxidado e descarboxilado a α -cetogluturato



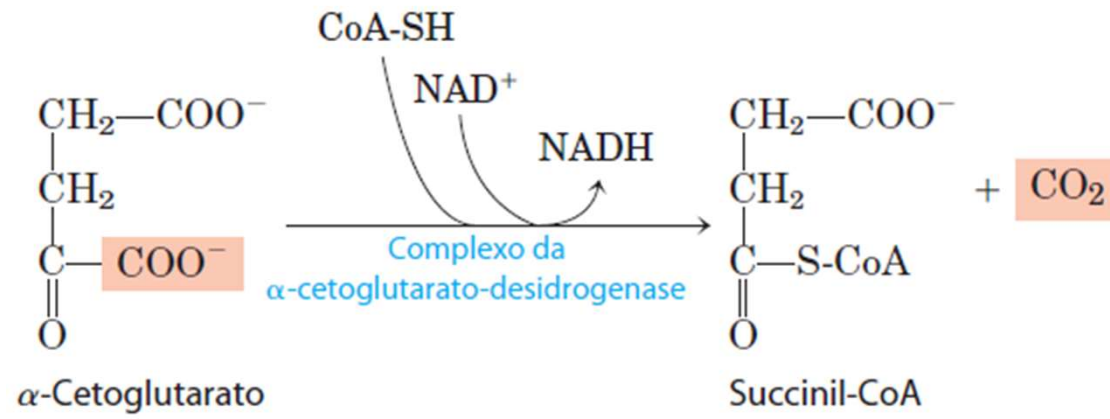


Descarboxilação oxidativa:
 mecanismo similar a piruvato-
 desidrogenase; dependente do
 carbonil no carbono adjacente.

Step Four: Second Oxidation

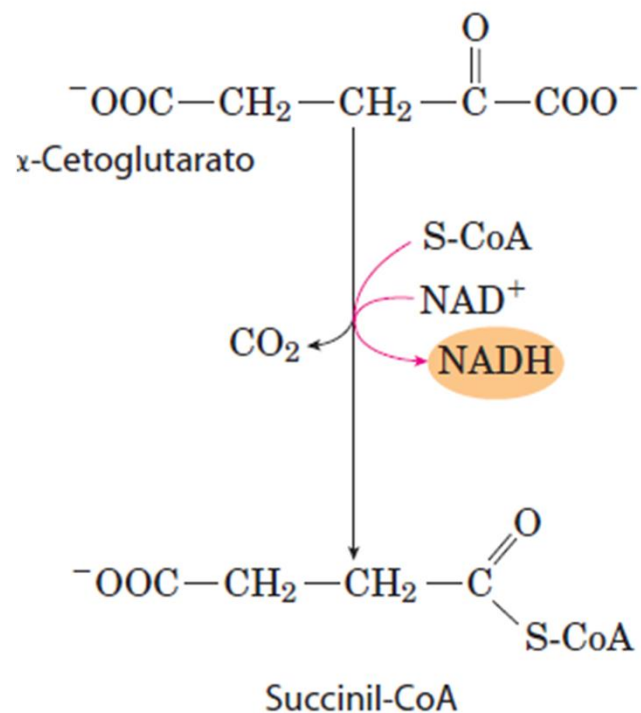
- ▶ The 5-C molecule undergoes oxidative decarboxylation.
 - ▶ Releases CO_2 .
 - ▶ 2 more e^- reduce another NAD^+ to NADH
- ▶ The 4-C fragment that is left receives a CoA group.

Succinil coenzima A é formada pela descarboxilação oxidativa de α -cetogluturato

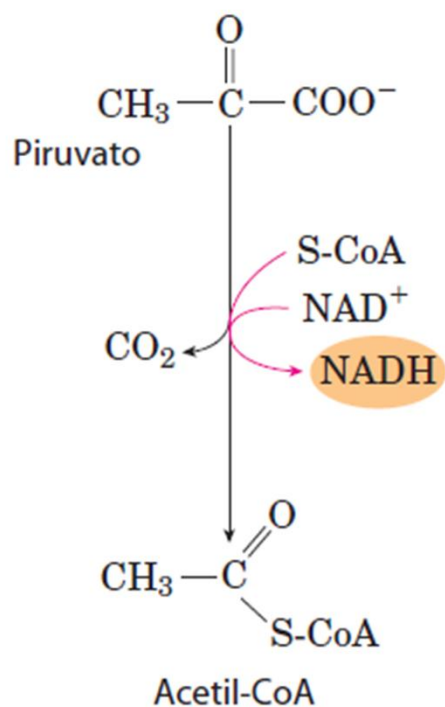


$$\Delta G'^{\circ} = -33,5 \text{ kJ/mol}$$

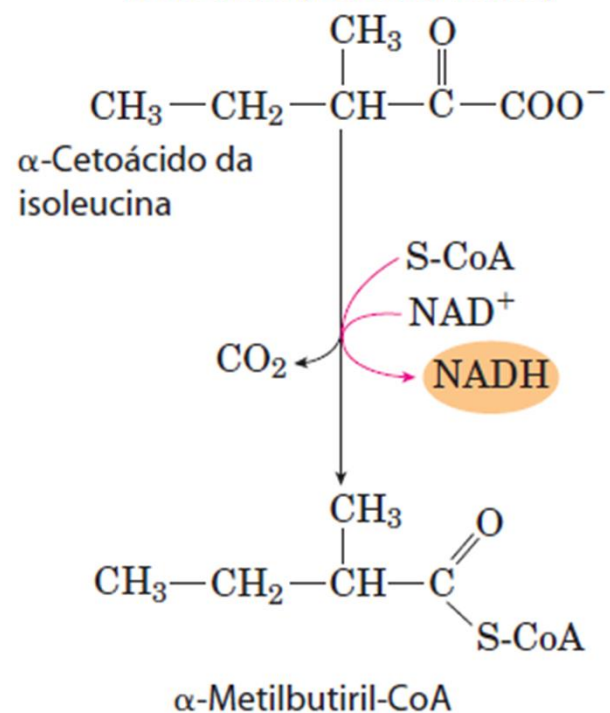
Ciclo do ácido cítrico



Complexo da piruvato-desidrogenase



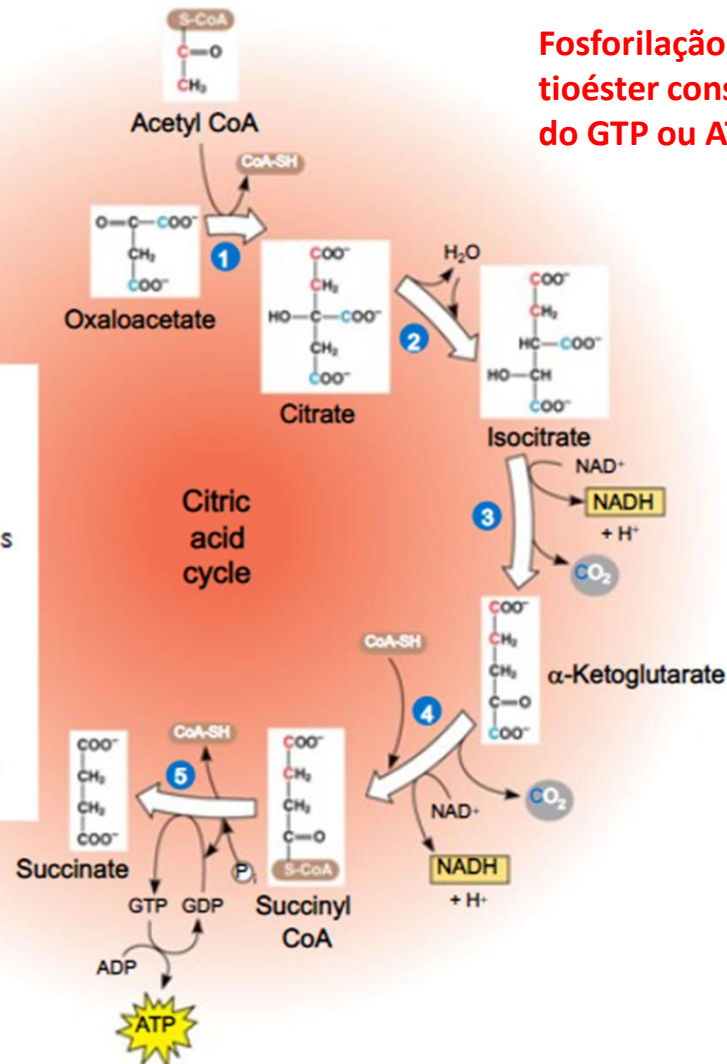
Oxidação da isoleucina (leucina, valina)



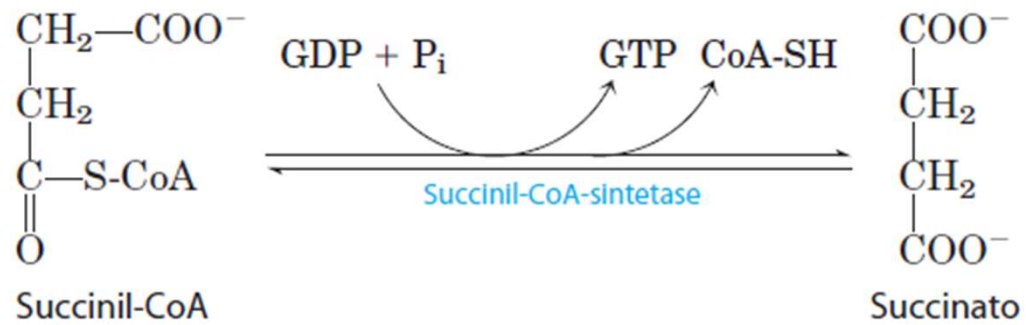
Fosforilação ao nível do substrato: energia do tioéster conservada na ligação fosfoanidrido do GTP ou ATP

Step Five: Substrate Level Phosphorylation

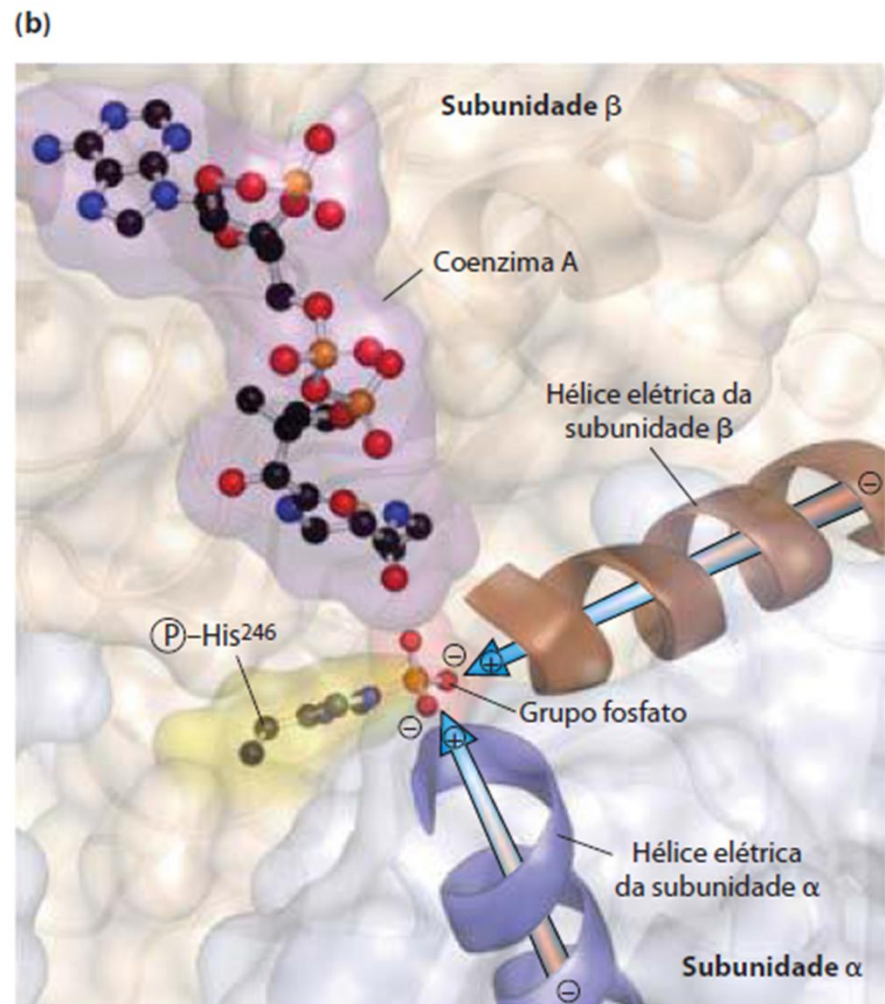
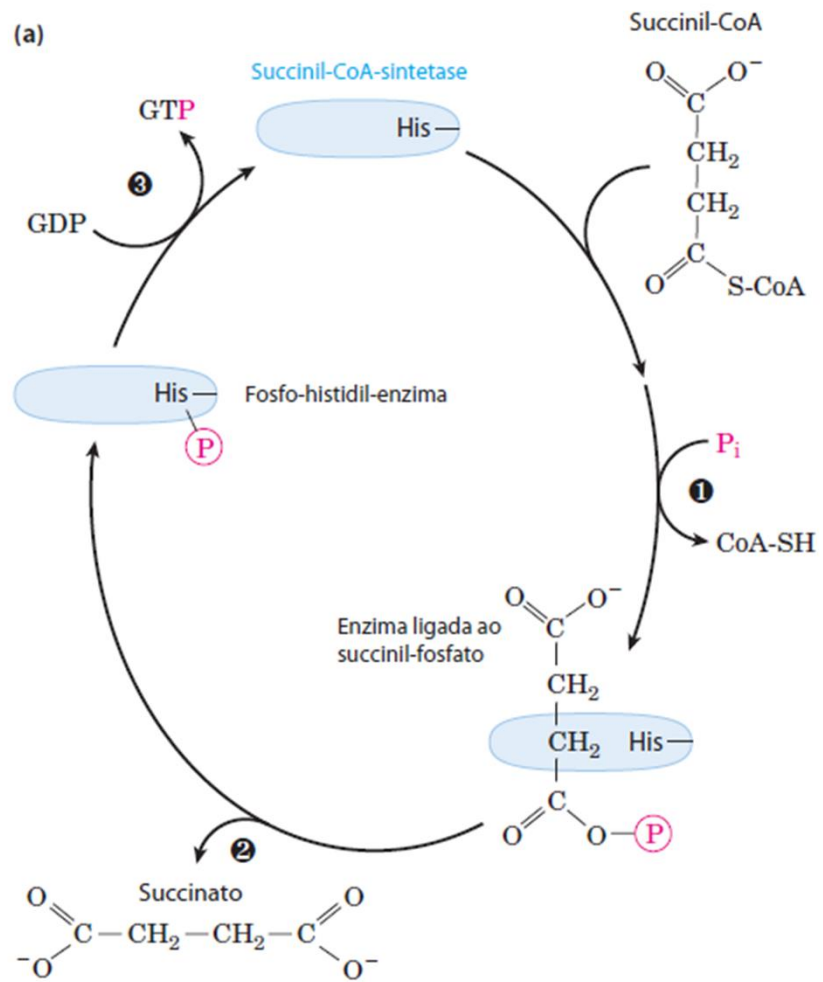
- ▶ CoA leaves the 4-C molecule.
 - ▶ Breaking of bond releases energy.
- ▶ $\text{GDP} + \text{P}_i \rightarrow \text{GTP}$ [just substitute guanine for adenine in "ATP"].
 - ▶ $\text{GTP} \rightarrow \text{ATP}$
- ▶ Remaining 4-C molecule.



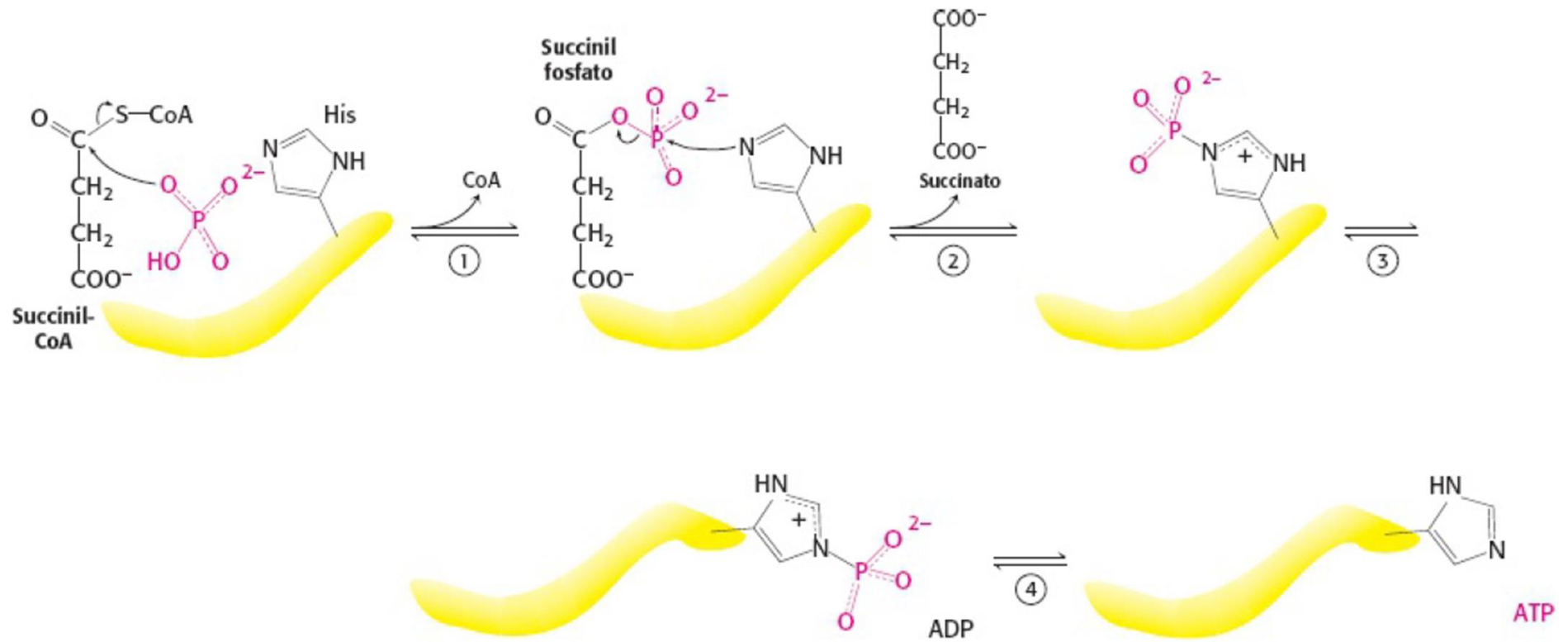
Um composto com alto potencial de transferência de fosforila é gerado a partir de succinil-coenzima A



$$\Delta G'^{\circ} = -2,9 \text{ kJ/mol}$$

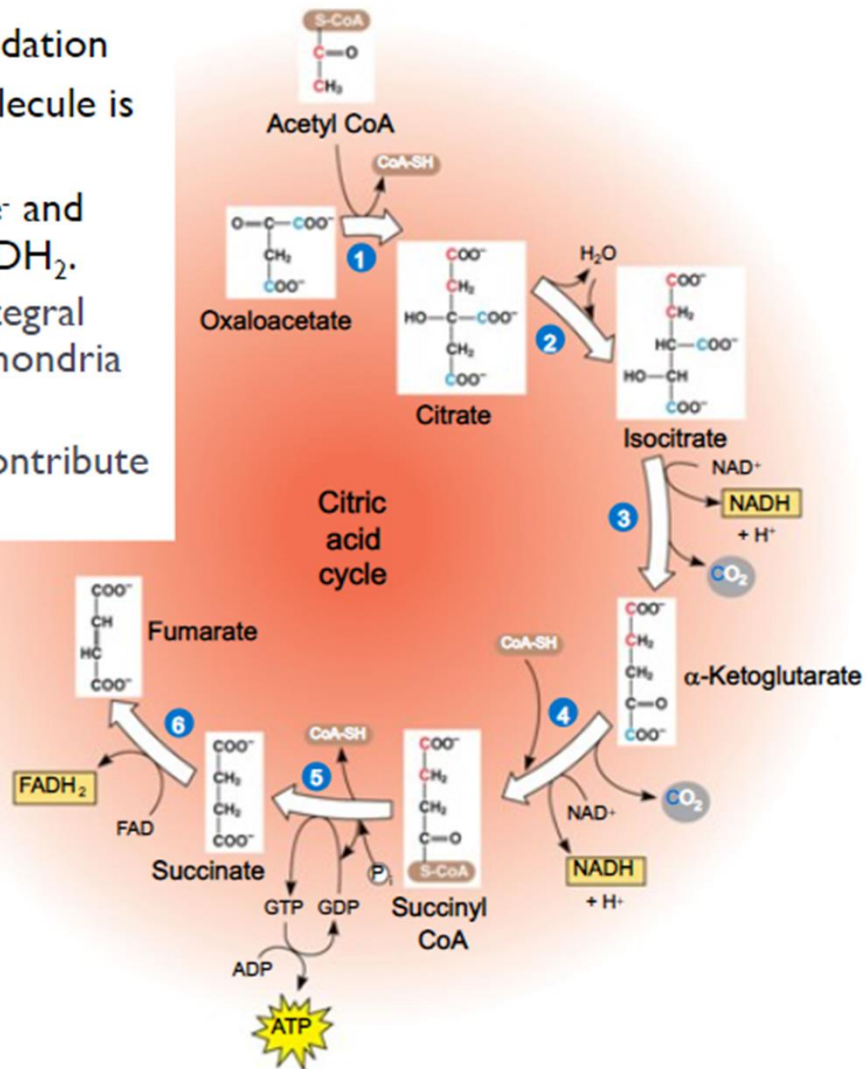


Mecanismo de reação da succinil-CoA sintetase

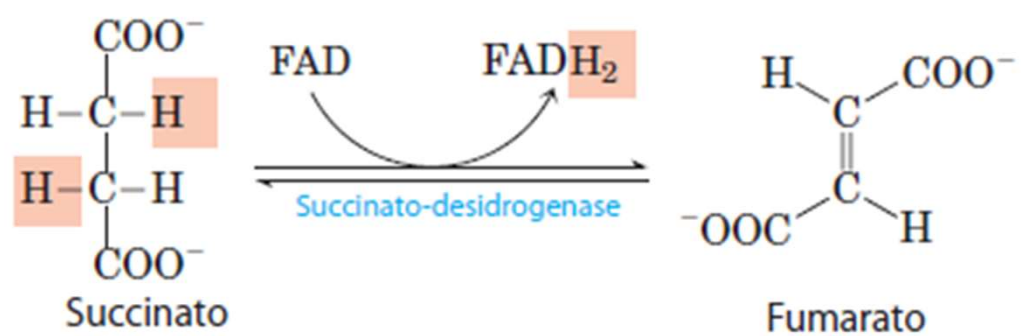


Step Six: Third Oxidation

- ▶ Four carbon molecule is oxidized.
- ▶ $\text{FAD}^+ + \text{FOUR } e^-$ and $\text{TWO } \text{H}^+ \rightarrow \text{FADH}_2$.
 - ▶ FAD^+ is an integral part of mitochondria membrane.
 - ▶ FADH_2 can contribute e^- to ETS.



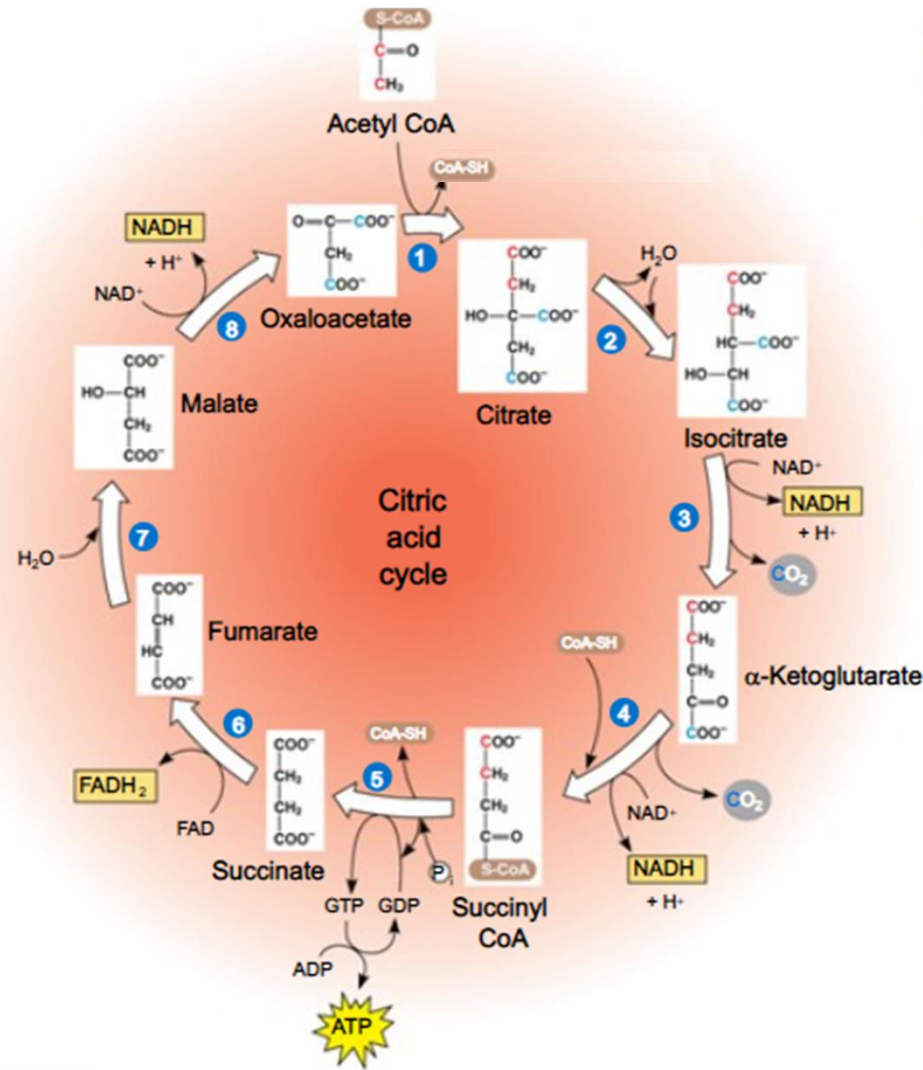
Desidrogenação:
introdução da ligação
dupla inicia a sequência
de oxidação do metileno.



$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$

Desidrogenação:
 oxidação do —OH
 completa a sequência
 de oxidação; carbonil
 gerado posicionado
 para facilitar a
 condensação de
 Claisen na próxima
 etapa

Hidratação:
 adição de
 água à ligação
 Dupla introduz
 o grupo—OH
 para a próxima
 etapa de
 oxidação.



**Step Seven and Eight:
 Regeneration**

- ▶ Water is added to oxidized 4-C molecule.
- ▶ After water is added, compound becomes oxidized again ($2 e^-$ are released)
 - ▶ $\text{NAD}^+ + 2 e^- \rightarrow \text{NADH}$
- ▶ Ready to start again!

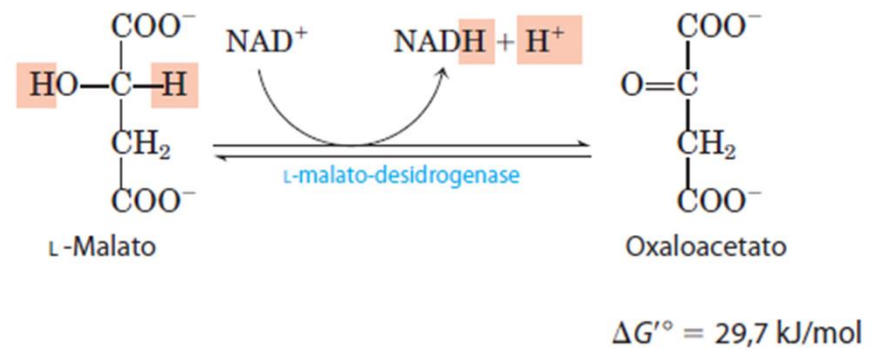
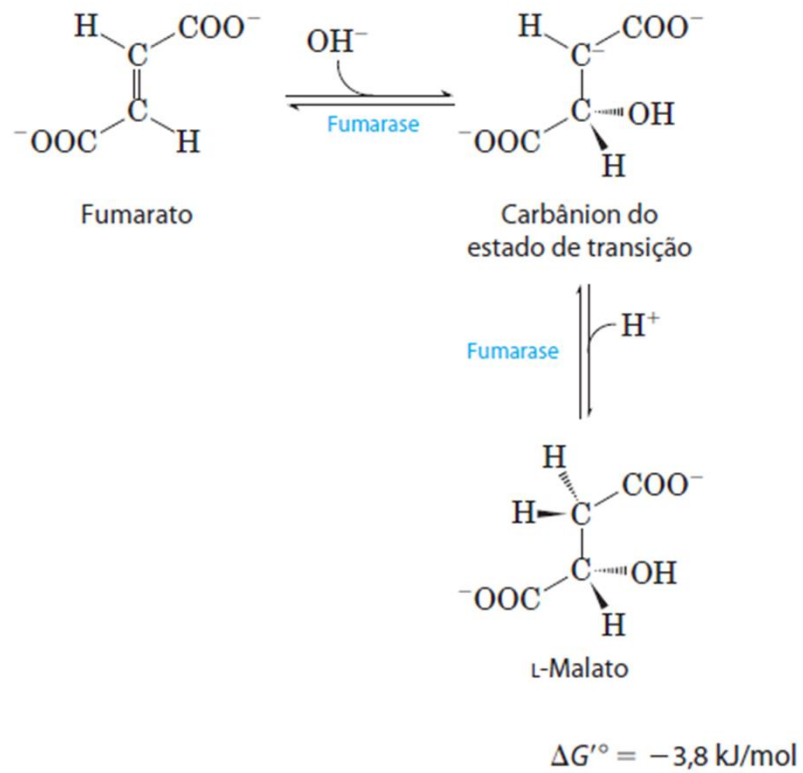


Tabela 17.2 Ciclo do ácido cítrico.

Etapa	Reação	Enzima	Grupo prostético	Tipo*	$\Delta G_0'$	
					kJ mol ⁻¹	kcal mol ⁻¹
1	Acetil-CoA + oxaloacetato + H ₂ O → citrato + CoA + H ⁺	Citrato sintase		a	-31,4	-7,5
2a	Citrato ⇌ Cis-aconitato + H ₂ O	Aconitase	Fe-S	b	+8,4	+2,0
2b	Cis-aconitato + H ₂ O ⇌ isocitrato	Aconitase	Fe-S	c	-2,1	-0,5
3	Isocitrato + NAD ⁺ ⇌ α-cetoglutarato + CO ₂ + NADH	Isocitrato desidrogenase		d + e	-8,4	-2,0
4	α-cetoglutarato + NAD ⁺ + CoA ⇌ succinil-CoA + CO ₂ + NADH	Complexo α-cetoglutarato desidrogenase	Ácido lipico, FAD, TPP	d + e	-30,1	-7,2
5	Succinil-CoA + P _i + ADP ⇌ succinato + ATP + CoA	Succinil-CoA sintetase		f	-3,3	-0,8
6	Succinato + FAD (ligado a enzima) ⇌ fumarato + FADH ₂ (ligado a enzima)	Succinato desidrogenase	FAD, Fe-S	e	0	0
7	Fumarato + H ₂ O ⇌ L-malato	Fumarase		c	-3,8	-0,9
8	L-malato + NAD ⁺ ⇌ oxaloacetato + NADH + H ⁺	Malato desidrogenase		e	+29,7	+7,1

*Tipo de reação: (a) condensação; (b) desidratação; (c) hidratação; (d) descarboxilação; (e) oxidação; (f) fosforilação ao nível de substrato.

Oxaloacetato + acetil-CoA + 2 H₂O + ADP + Pi + 3 NAD⁺ + FAD →

Oxaloacetato + 2CO₂ + CoA+ ATP + 3NADH + 3H⁺ + FADH₂

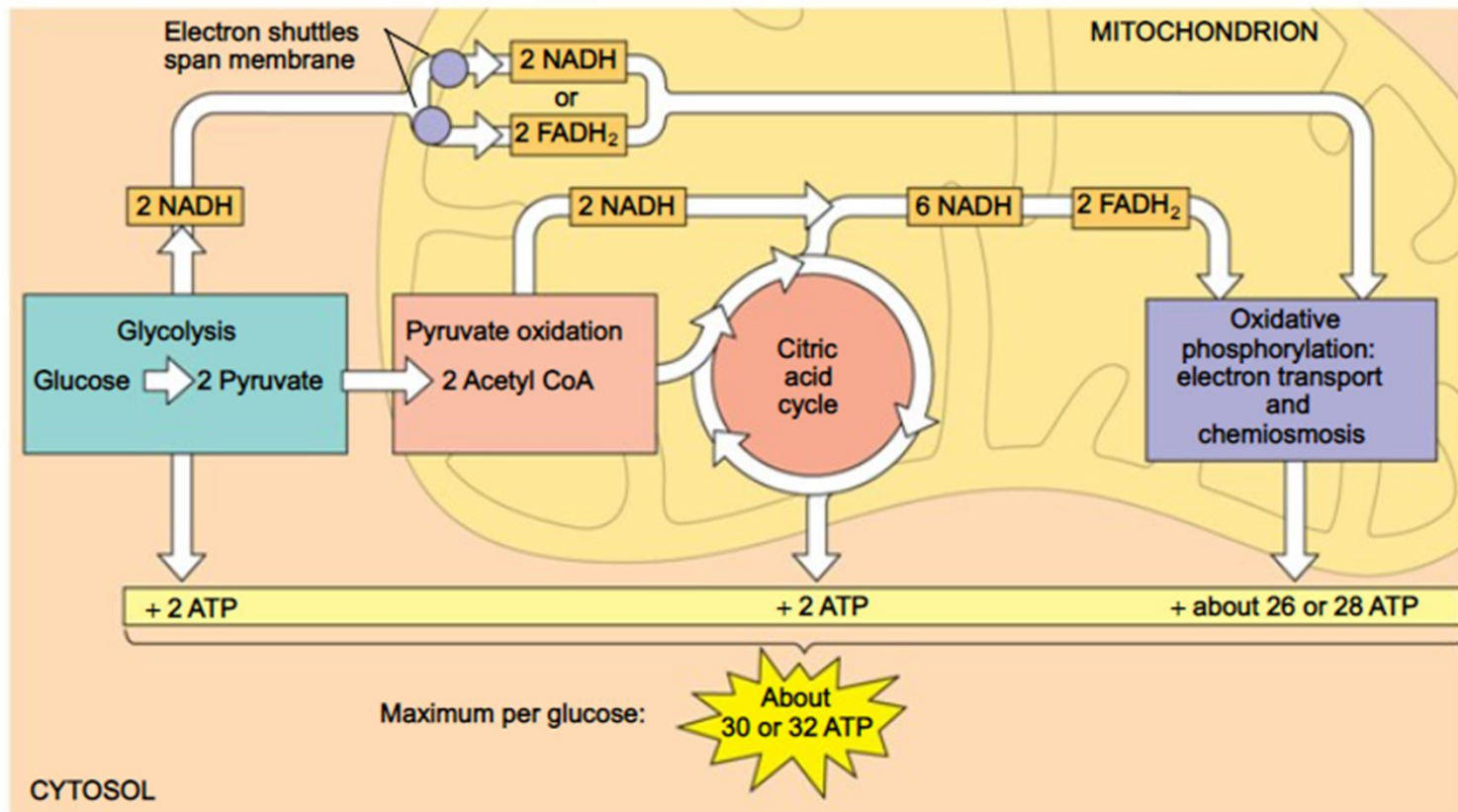


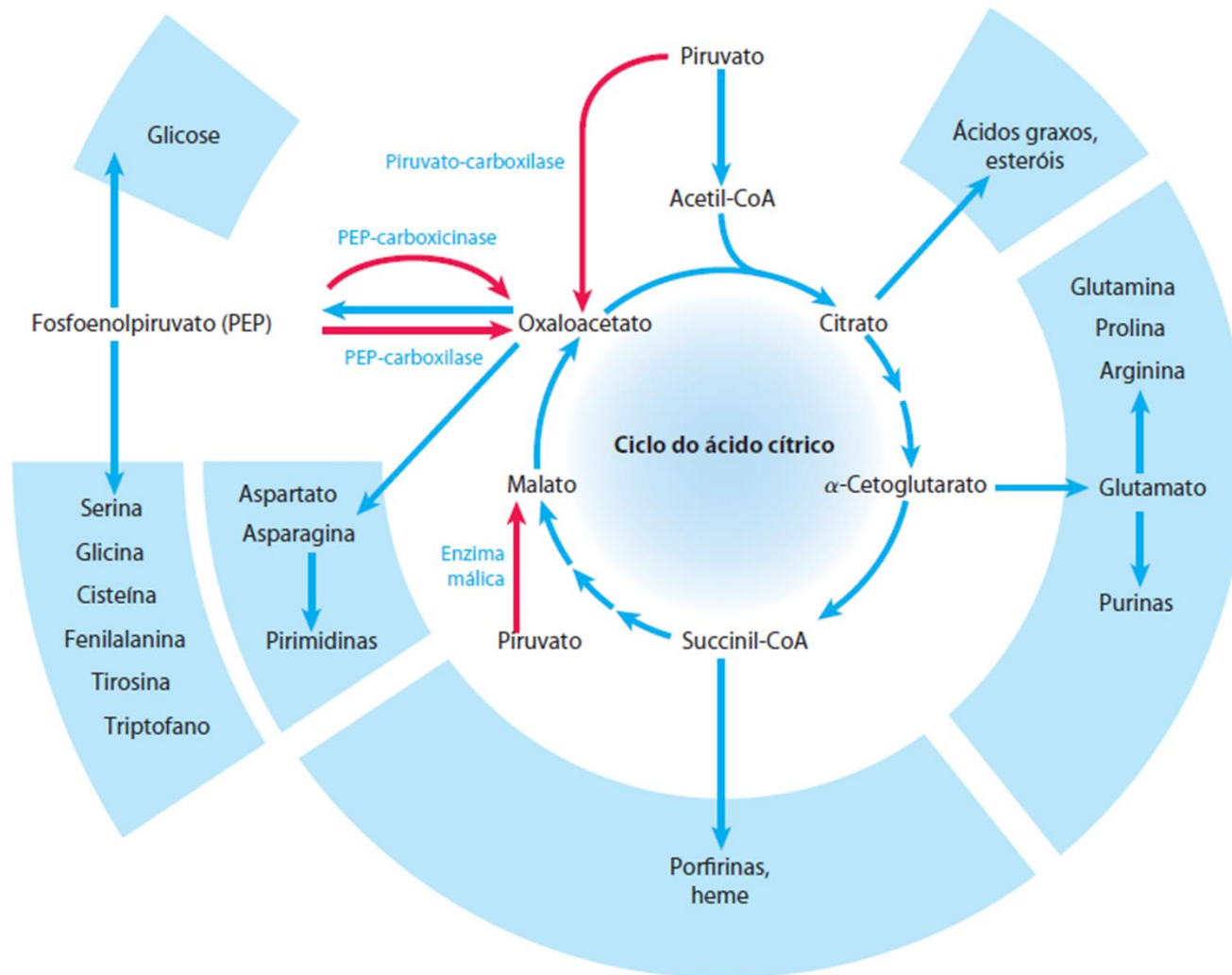
TABELA 16-1

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.



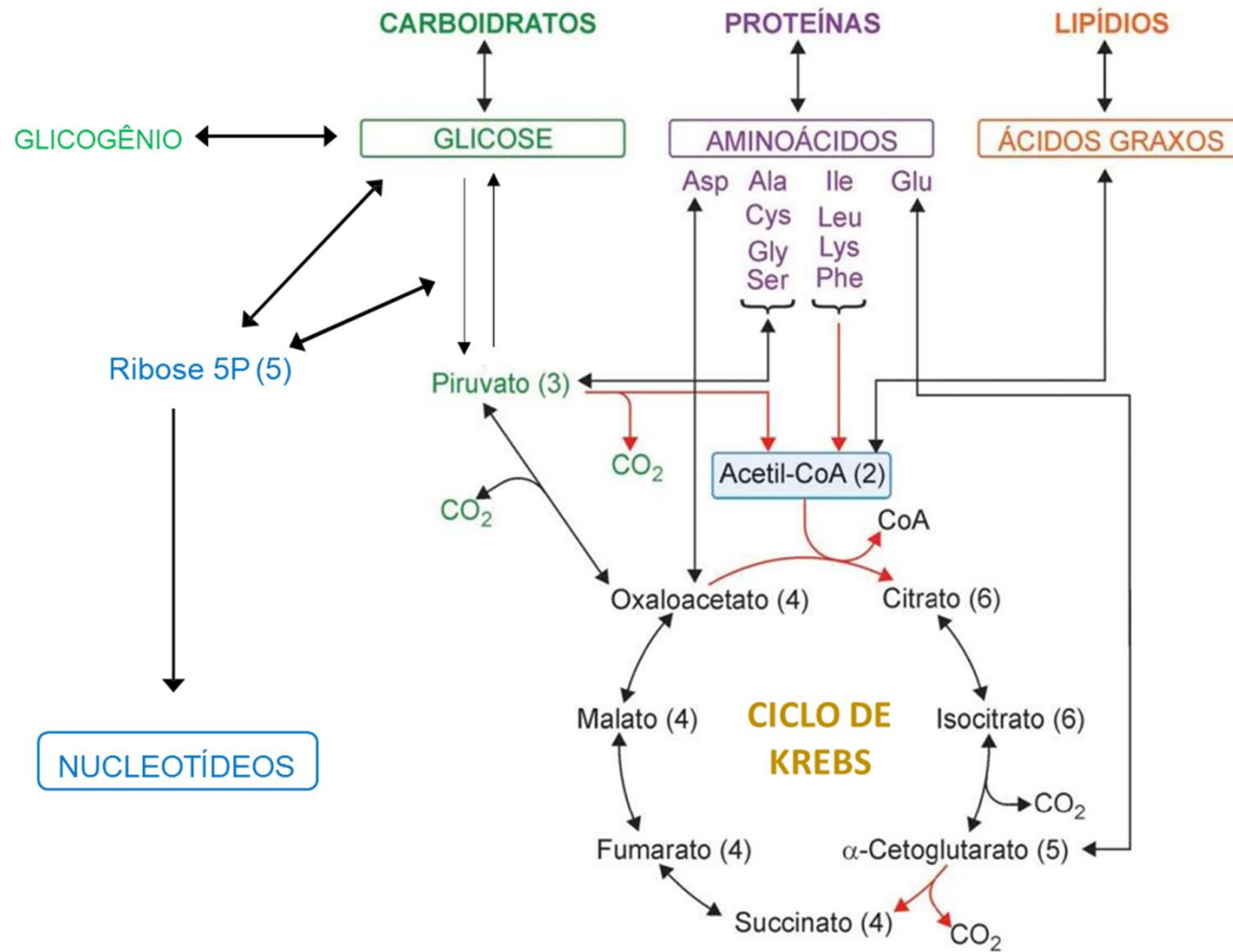


TABELA 16-2 Reações anapleróticas

Reação	Tecido(s)/organismo(s)
$\text{Piruvato} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{Piruvato-carboxilase}} \text{oxaloacetato} + \text{ADP} + \text{P}_i$	Fígado, rins
$\text{Fosfoenolpiruvato} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP-carboxicinase}} \text{oxaloacetato} + \text{GTP}$	Coração, músculo esquelético
$\text{Fosfoenolpiruvato} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP-carboxilase}} \text{oxaloacetato} + \text{P}_i$	Vegetais superiores, leveduras, bactérias
$\text{Piruvato} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{Enzima málica}} \text{malato} + \text{NAD(P)}^+$	Amplamente distribuída em eucariotos e bactérias

Controle do ciclo do ácido cítrico

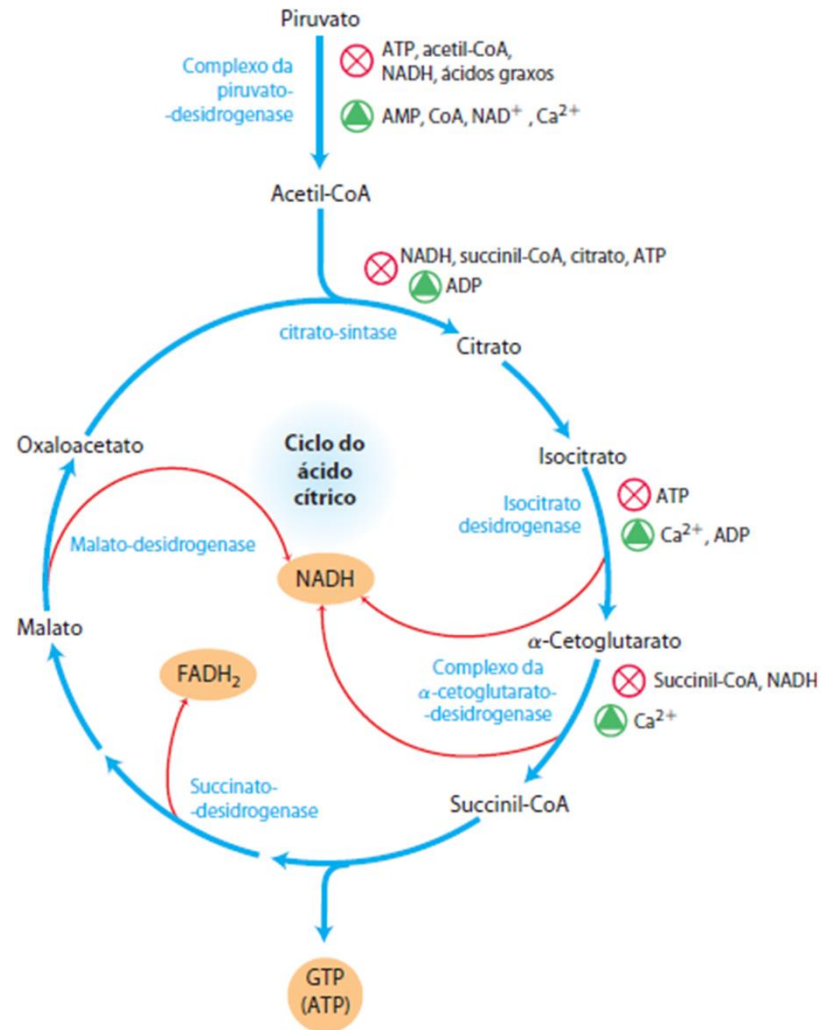


FIGURA 16-19 Regulação do fluxo dos metabólitos a partir do complexo da PDH durante o ciclo do ácido cítrico em mamíferos. O complexo da PDH é alostericamente inibido quando as razões $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$, $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ e $[\text{acetil-CoA}]/[\text{CoA}]$ estão elevadas, indicando um estado metabólico com energia suficiente. Quando estas razões decrescem, o resultado é a ativação alostérica da oxidação do piruvato. A velocidade do fluxo pelo ciclo do ácido cítrico pode ser limitada pela disponibilidade dos substratos da citrato-sintase, oxaloacetato e acetil-CoA, ou de NAD^+ , o qual é exaurido pela conversão a NADH, retardando as três etapas de oxidação dependentes de NAD. A inibição por retroalimentação por succinil-CoA, citrato e ATP também diminui a velocidade do ciclo pela inibição de etapas iniciais. No tecido muscular, o Ca^{2+} estimula a contração e, como mostrado aqui, estimula o metabolismo gerador de energia para repor o ATP consumido durante a contração.