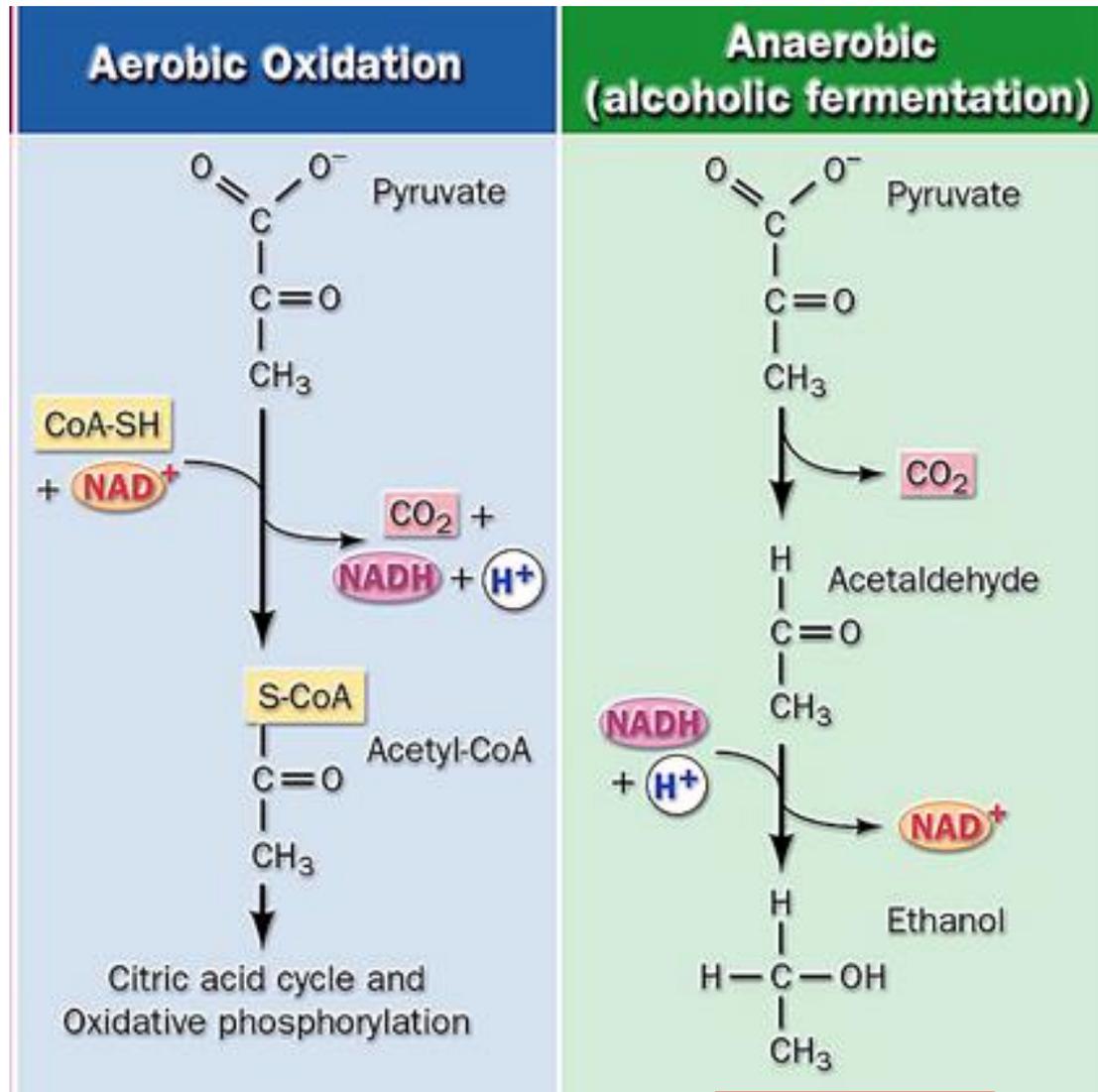


# Ciclo do Ácido Cítrico ou Ciclo de Krebs

**Outro destino do piruvato ...**

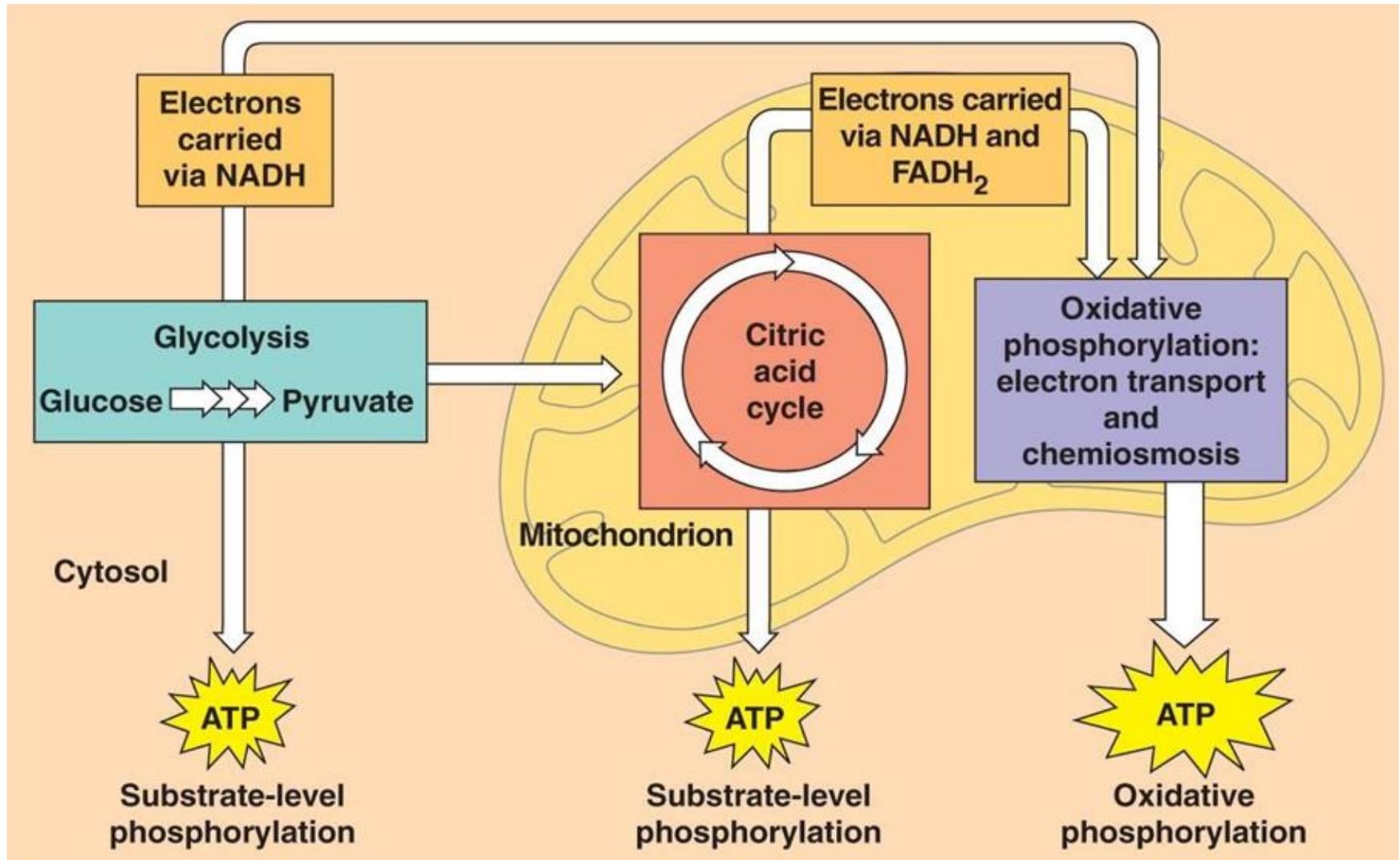
# Destinos do piruvato produzido pela glicólise



**MITOCÔNDRIA**

**CITOSOL**

# Uma das três etapas da respiração celular



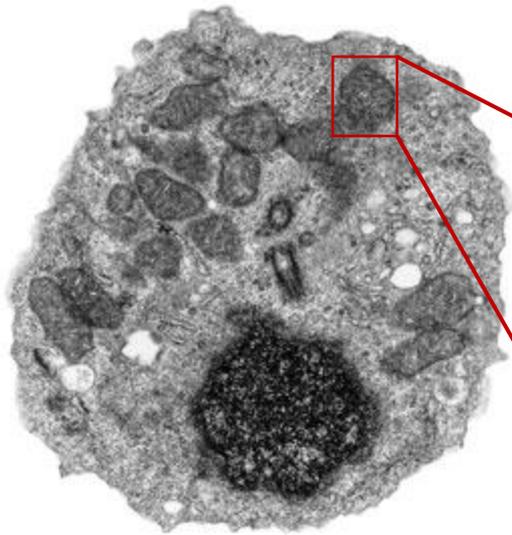
# MITOCÔNDRIA

**Estruturas alongadas (*mitos*) na maioria das células ou arredondadas (*chondrion*, pequenos grânulos) em intestino e fígado.**

**Estão relacionadas à demanda energética da célula**

**Constituídas de duas membranas, estrutural e funcionalmente diferentes, que definem dois compartimentos: o espaço intermembranar e a matriz mitocondrial.**

# MITOCÔNDRIA



Célula animal

Mitochondria Structural Features

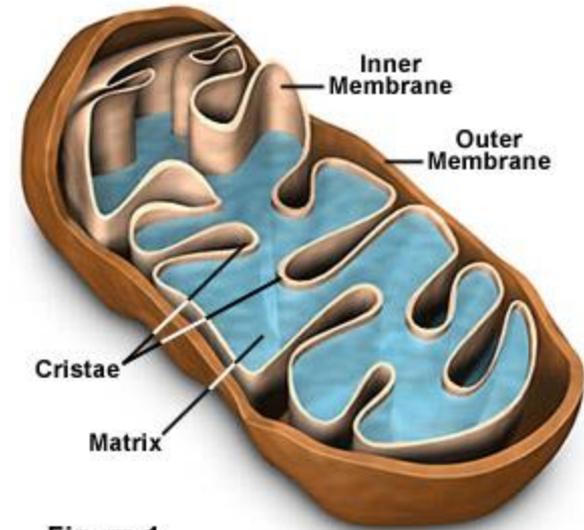
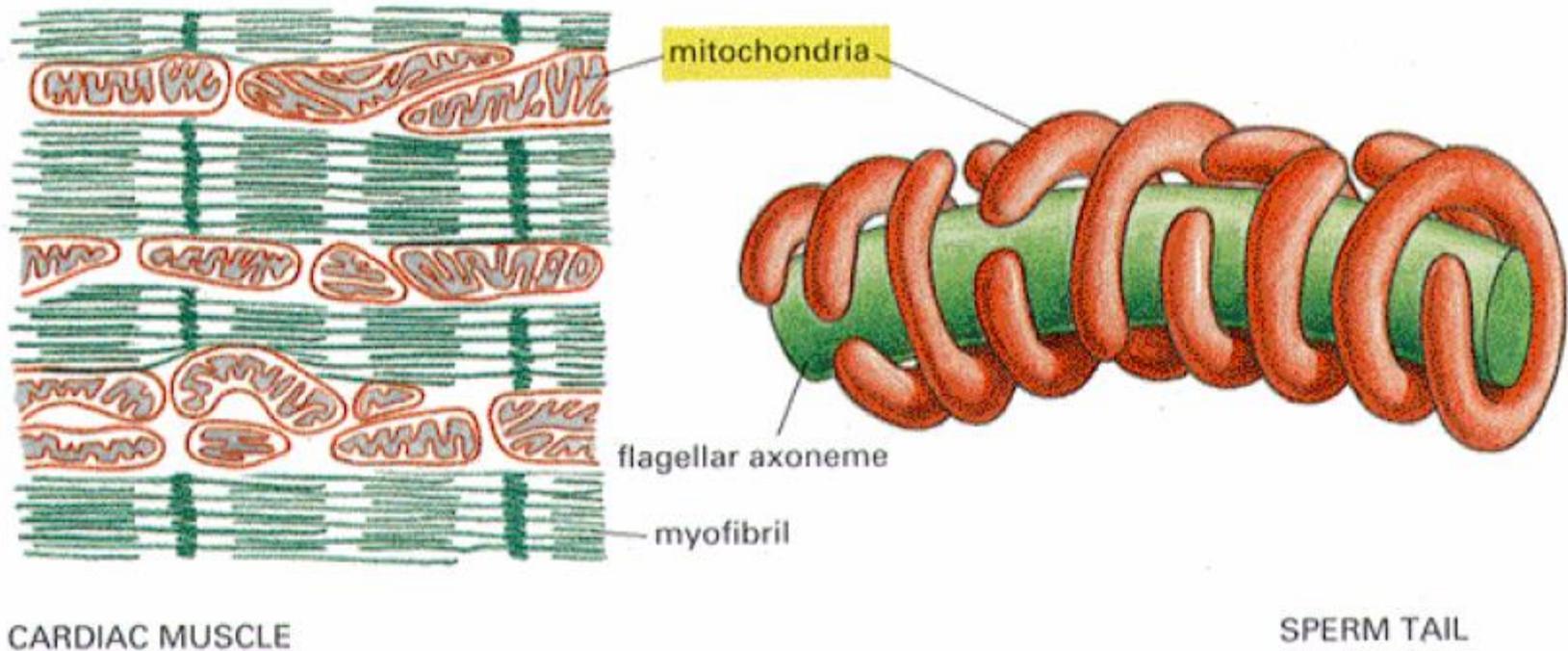


Figure 1

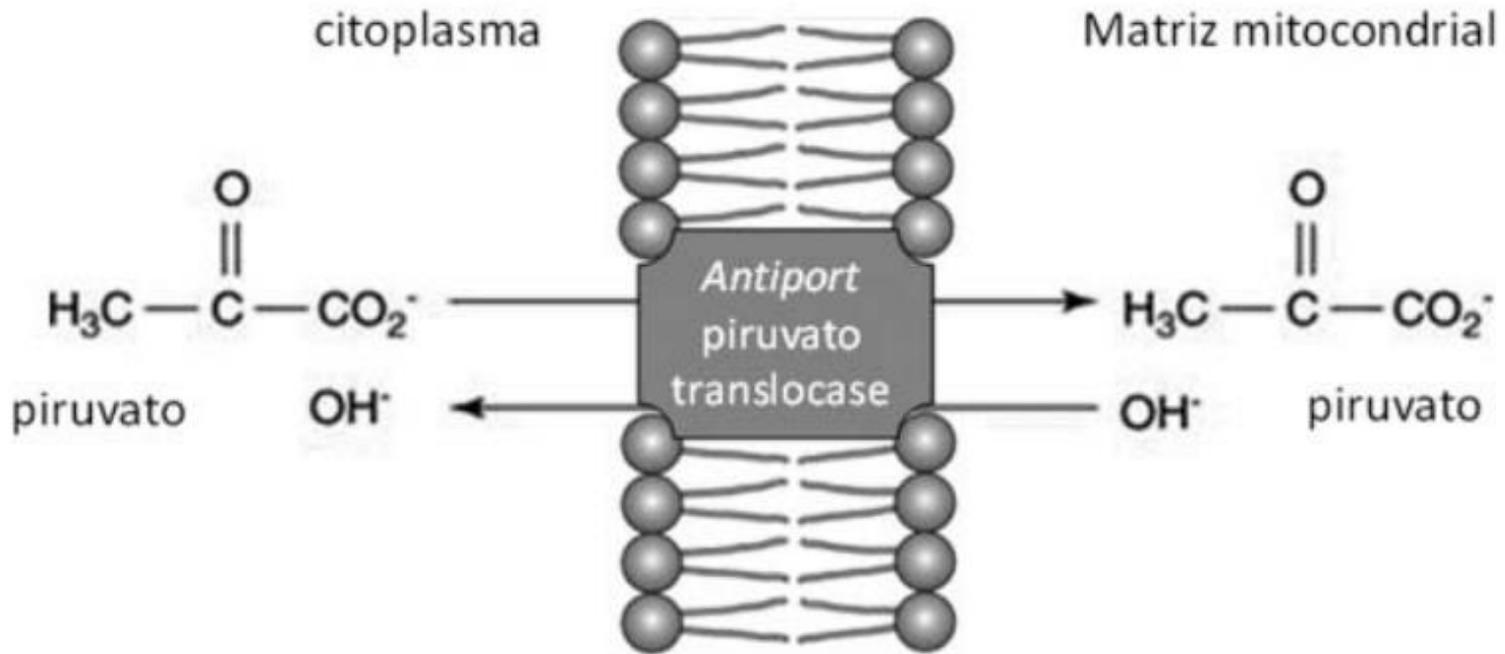


**As Mitocôndrias podem se concentrar em determinadas regiões da célula onde a necessidade energética é maior**

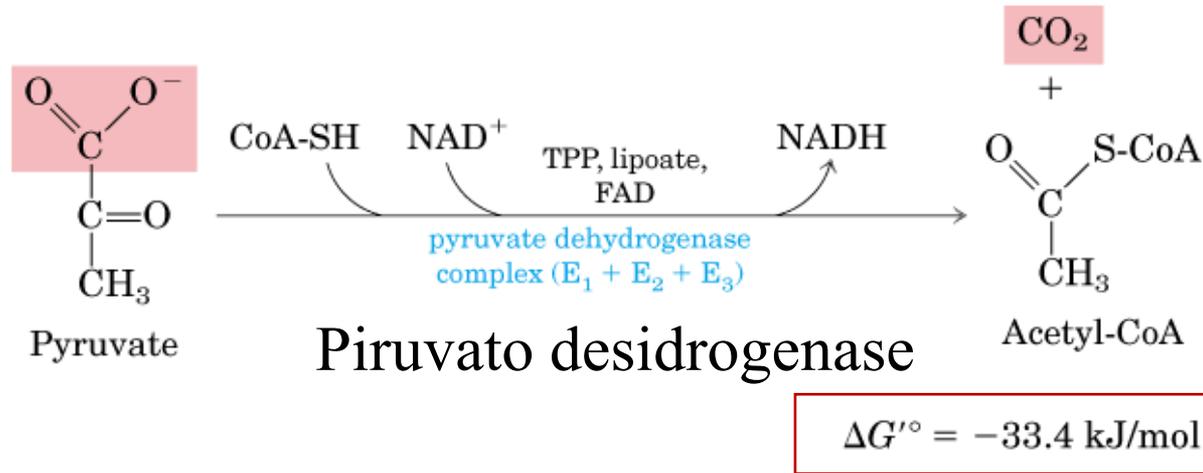


# Piruvato precisa entrar na mitocôndria

A translocase transporta piruvato através da membrana interna mitocondrial, à custa da translocação de um íon hidroxila ( $\text{OH}^-$ ) no sentido oposto (antiport)



# Piruvato entra na mitocôndria... e o que acontece depois?



## Complexo multienzimático da piruvato desidrogenase (CPD)

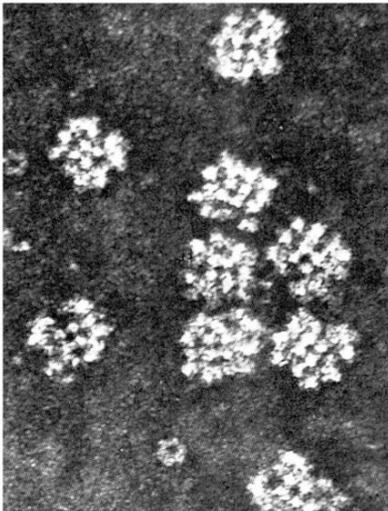


Figure 16-3a Fundamentals of Biochemistry, 2/e

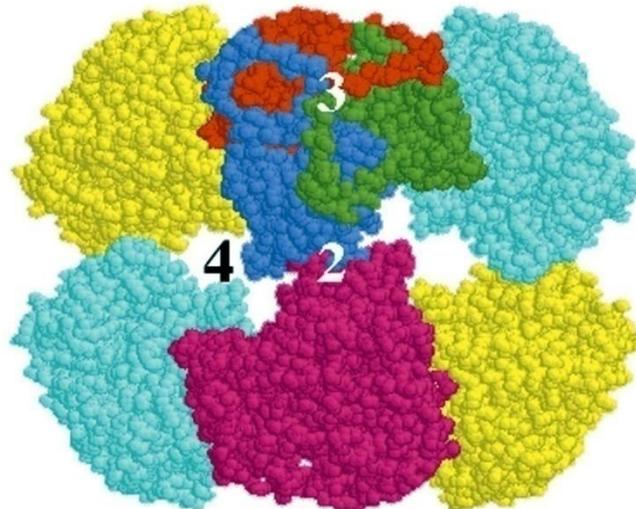


Figure 16-5a Fundamentals of Biochemistry, 2/e

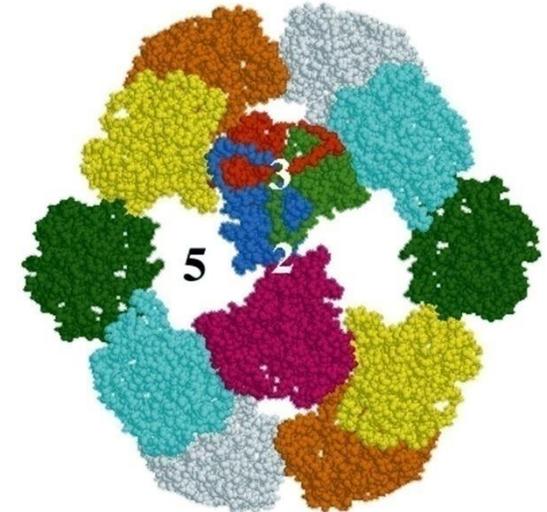
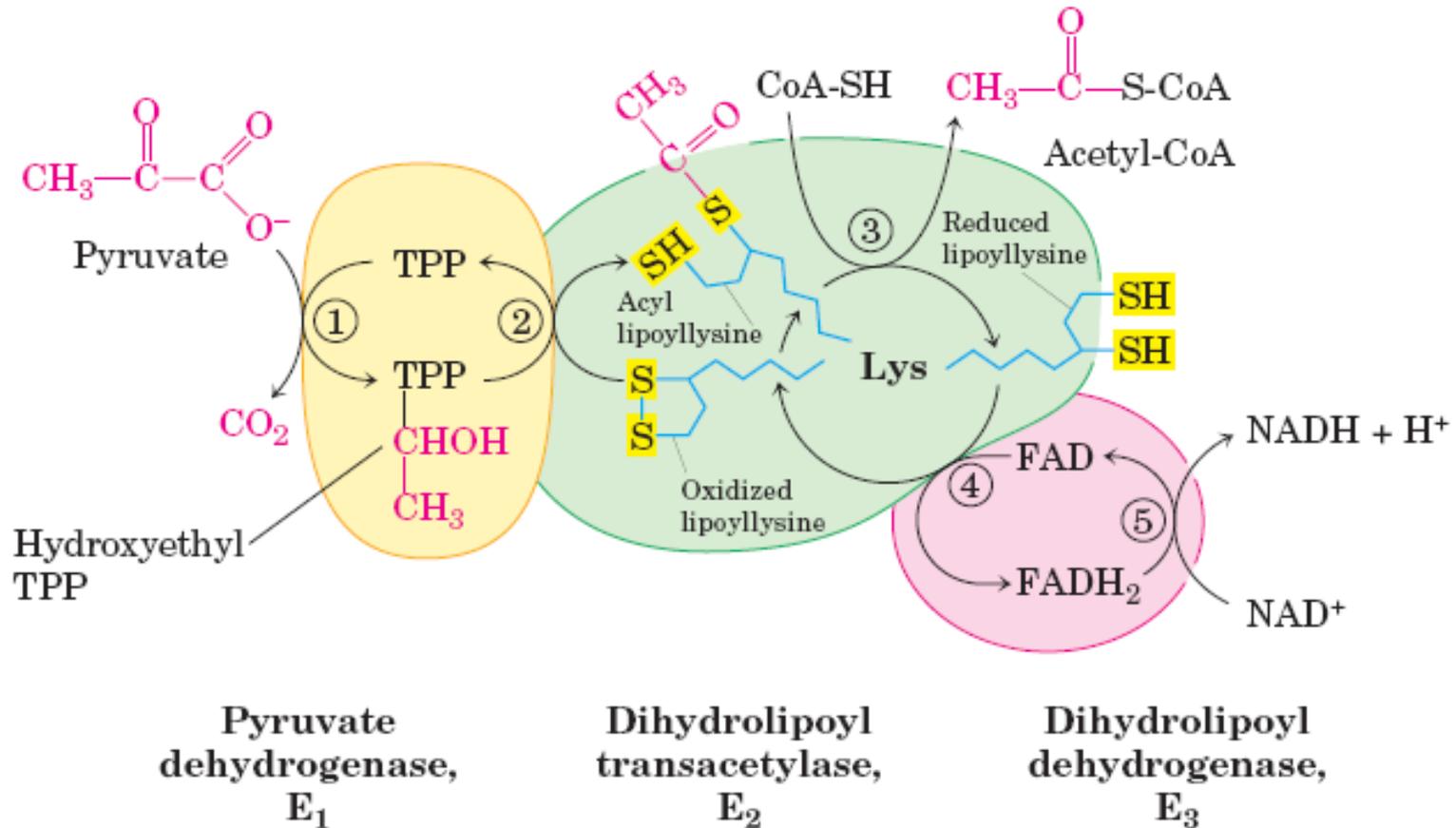


Figure 16-5b Fundamentals of Biochemistry, 2/e

# Complexo Piruvato desidrogenase



# Piruvato desidrogenase

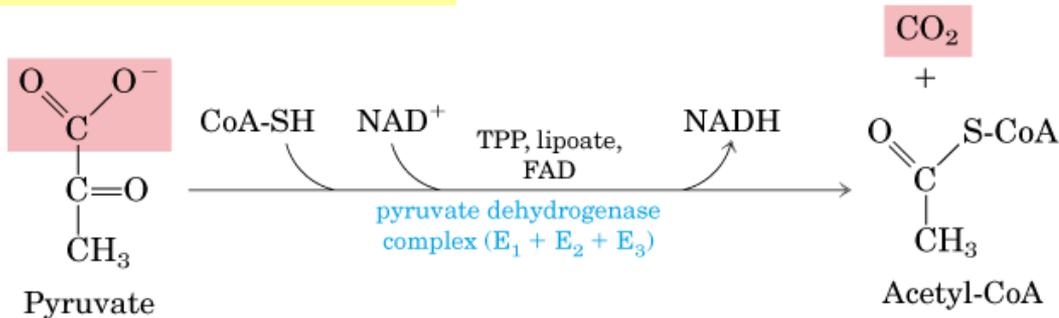
*E1 (piruvato desidrogenase)*  
*E2 (diidrolipoil transacetilase)*  
*E3 (diidrolipoil desidrogenase)*

- Tiamina Pirofosfato (TPP)
- Flavina Adenina Dinucleotídeo (FAD)
- Coenzima A (CoA)
- Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD)
- Lipoato

Quatro vitaminas hidrossolúveis diferentes são necessárias na nutrição humana e componentes vitais neste sistema: 1) Tiamina na TPP; 2) Riboflavina no FAD; 3) Niacina no NAD e 4) Ácido pantotênico na CoA

A reação catalisada pelo complexo PDH é uma descarboxilação oxidativa

## Produção de acetato



## Piruvato desidrogenase

Etapas da reação catalisada pela PDH:

1. Descarboxilação – piruvato (3C) perde um carbono (CO<sub>2</sub>) e os dois carbonos remanescentes formam o grupo acetil do acetil-CoA.
2. Desidrogenação – oxidação da molécula de piruvato com a redução de uma molécula de NADH.H<sup>+</sup>

**ATENÇÃO:** A formação de acetil-CoA é uma reação que não pertence à glicólise nem ao ciclo do ácido cítrico e é considerada uma ponte entre as duas vias metabólicas.

# Ciclo do Ácido Cítrico (1937)

- Médico e bioquímico alemão
- Desvendou o ciclo da ureia, do ácido cítrico e do glioxilato
- Prêmio Nobel 1953 (Fisiol. Medic.)

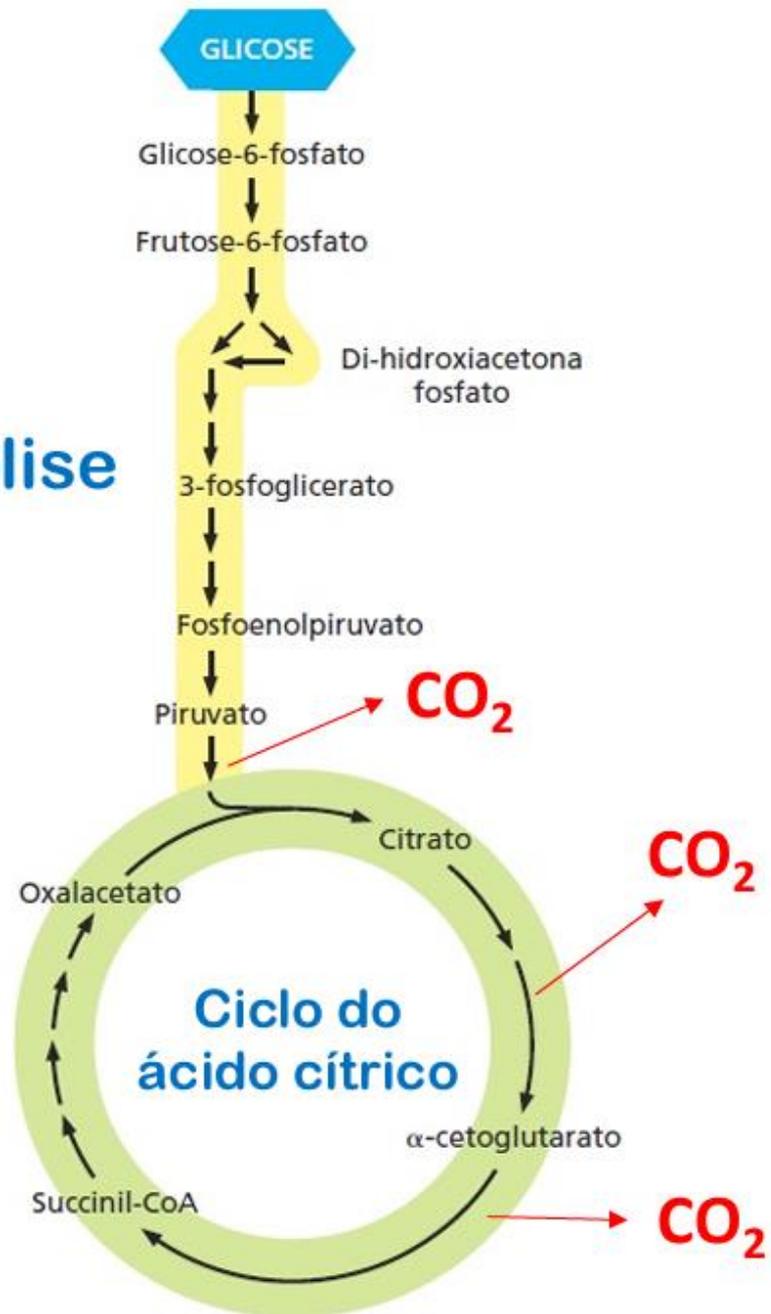
*"for his discovery of the citric acid cycle"*



**Hans Adolf Krebs**

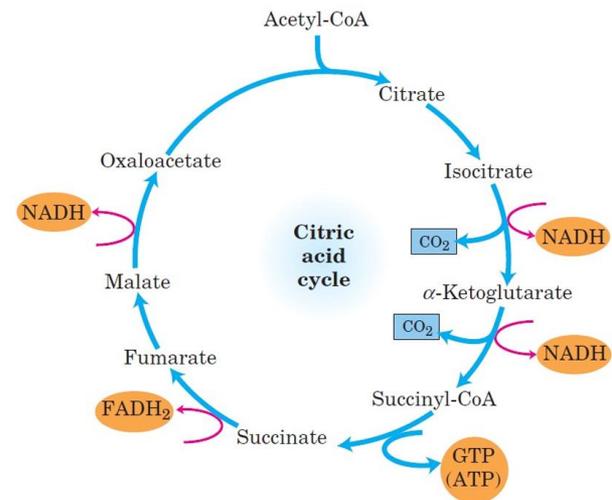
1900 - 1981

# Glicólise



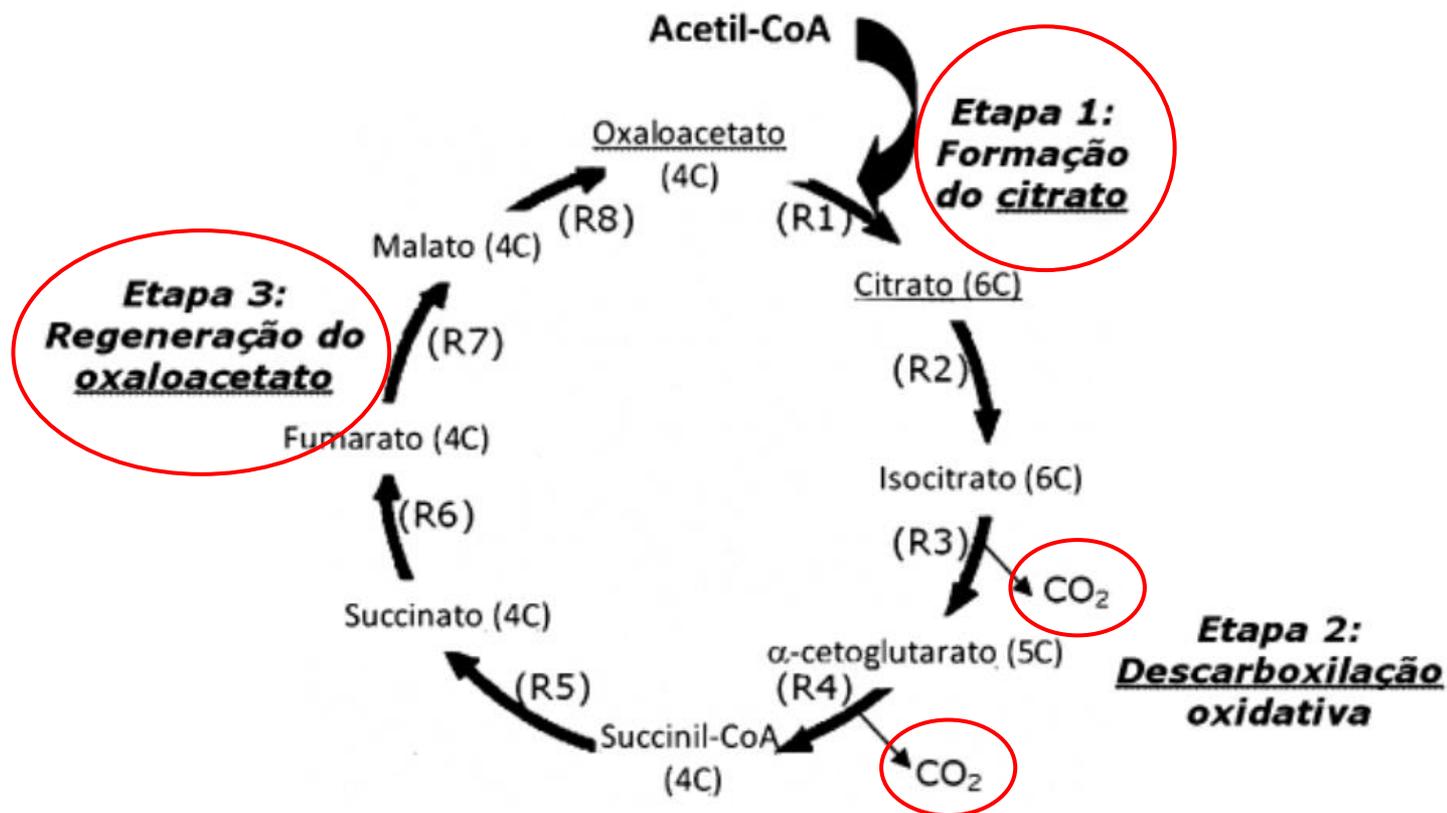
# Definição

- Via comum de degradação oxidativa para eucariotos e procariotos
- Além da oxidação de carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos, gera inúmeros precursores biossintéticos
- O ciclo funciona tanto para degradação quanto para síntese de compostos
- Ponto central do metabolismo (após glicólise e antes da fosforilação oxidativa)

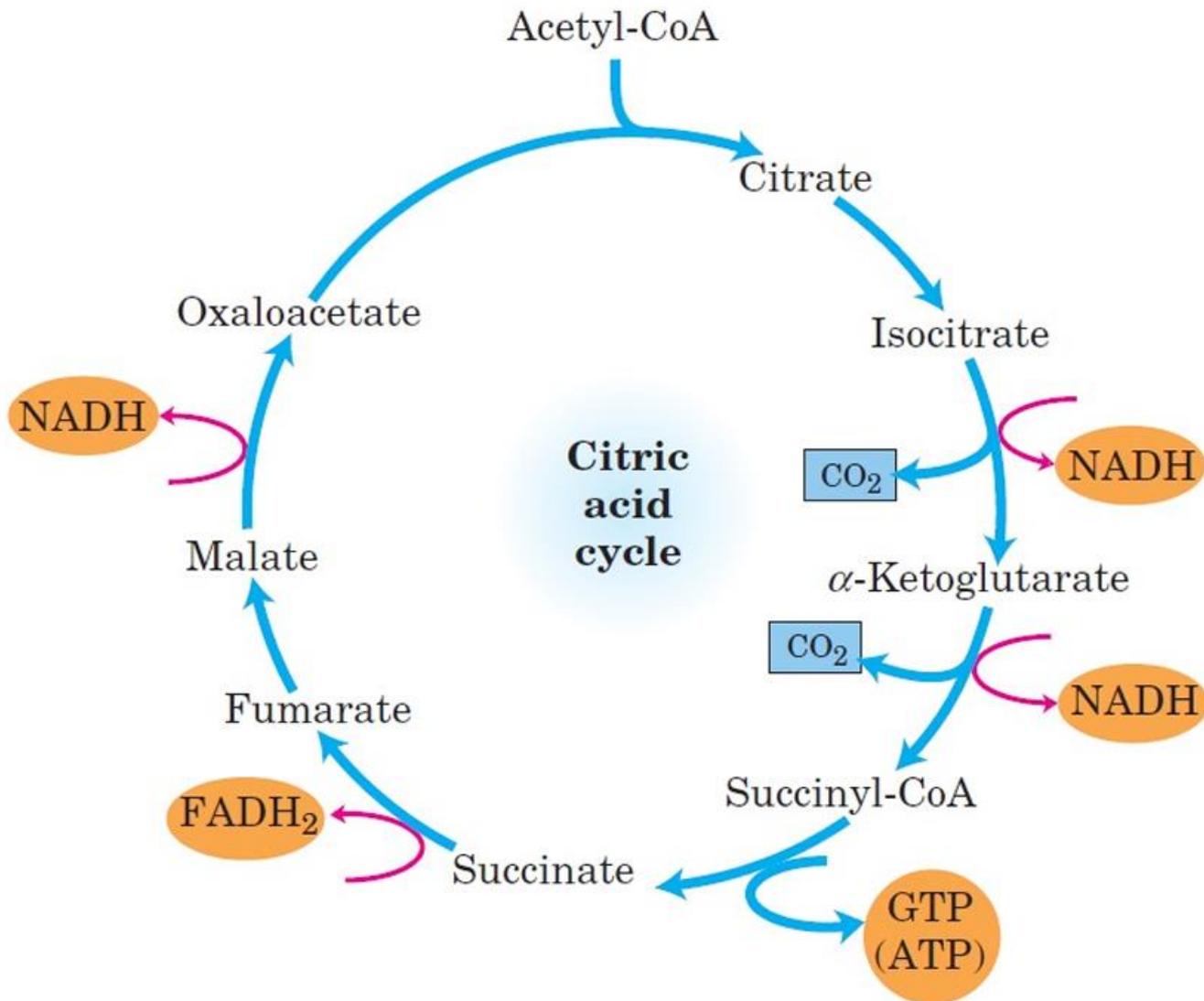


As reações do Ciclo do Acido Cítrico (CAC) podem ser divididas em três etapas distintas e interconectadas

1. formação do citrato
2. descarboxilações oxidativas
3. regeneração do oxaloacetato



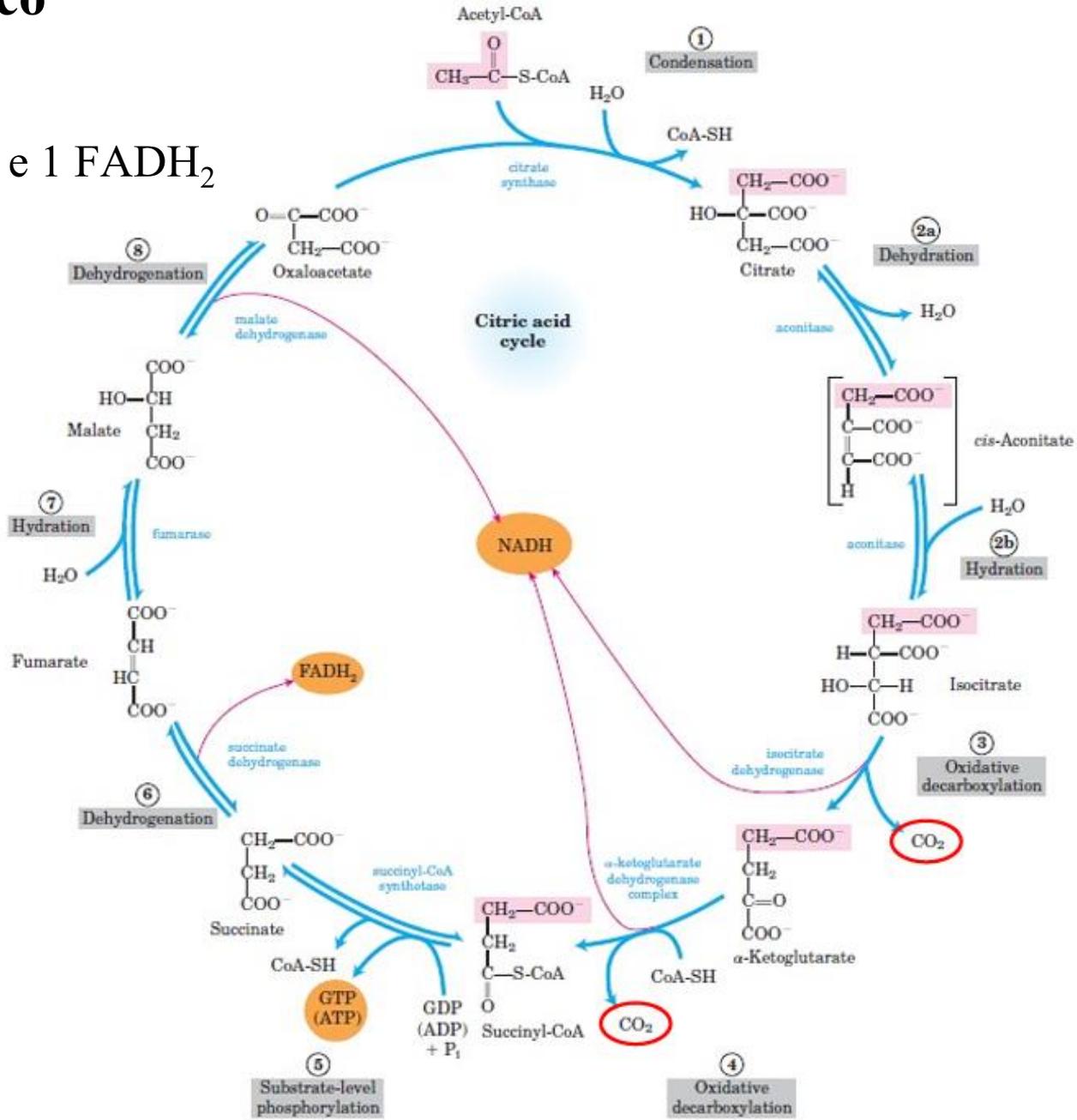
# Ciclo do Ácido Cítrico



Armazena Energia na forma de NADH, ATP e  $\text{FADH}_2$

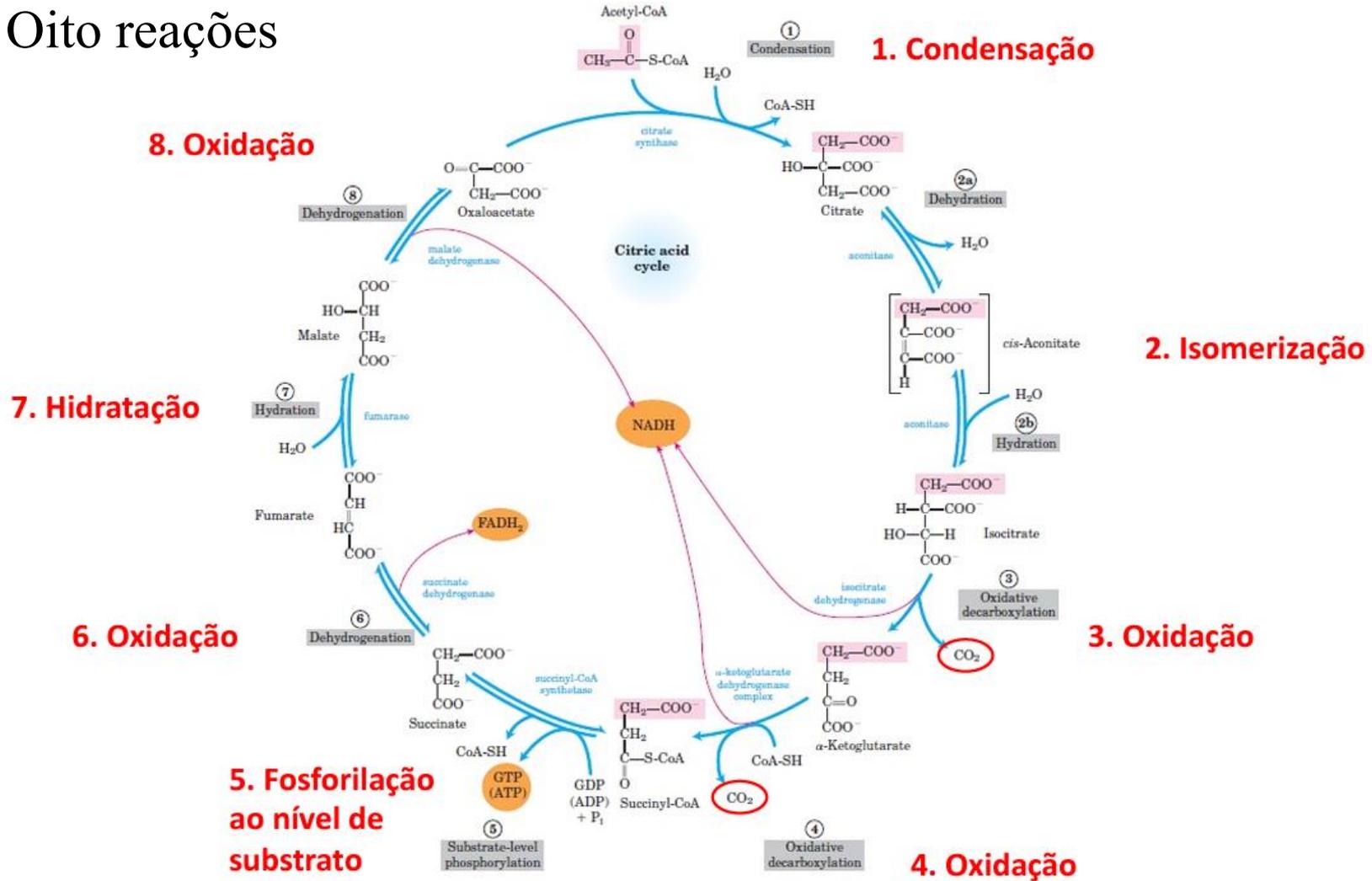
# Ciclo do Ácido Cítrico

- Oito reações
- Produção de 3 NADH e 1 FADH<sub>2</sub>
- Produção de 1 ATP
- Liberação de 2 CO<sub>2</sub>

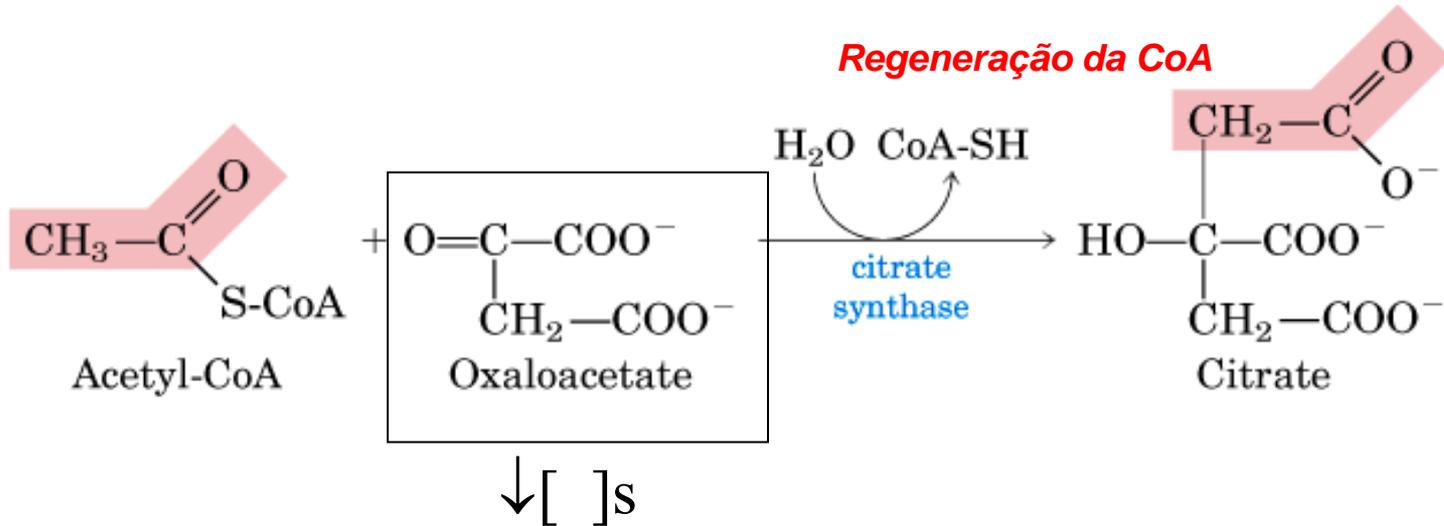


# Ciclo do Ácido Cítrico

- Oito reações

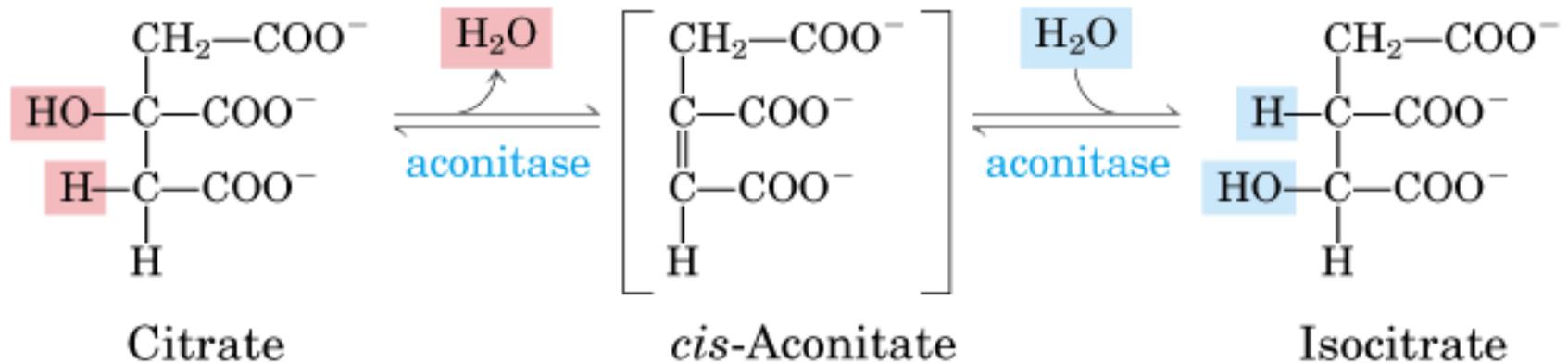


## 1. Formação do Citrato – condensação



Grupamento metil é ligado ao grupo carbonila do oxaloacetato.

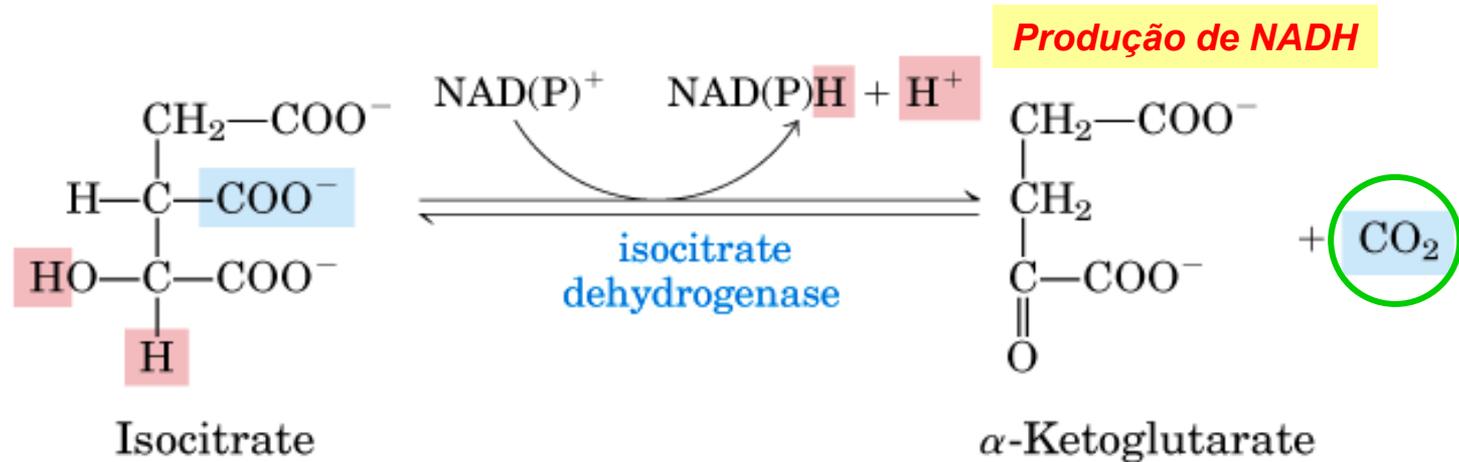
## 2. Formação do Isocitrato – Isomerização



**INTERMEDIÁRIO**

Isocitrato é mais facilmente oxidado que o citrato e constantemente consumido na etapa seguinte do ciclo.

### 3. Formação do $\alpha$ -cetoglutarato- Oxidação do Isocitrato - descarboxilação oxidativa



Formação de 1 NADH e liberação de CO<sub>2</sub>

### Piruvato desidrogenase vs Isocitrato desidrogenase

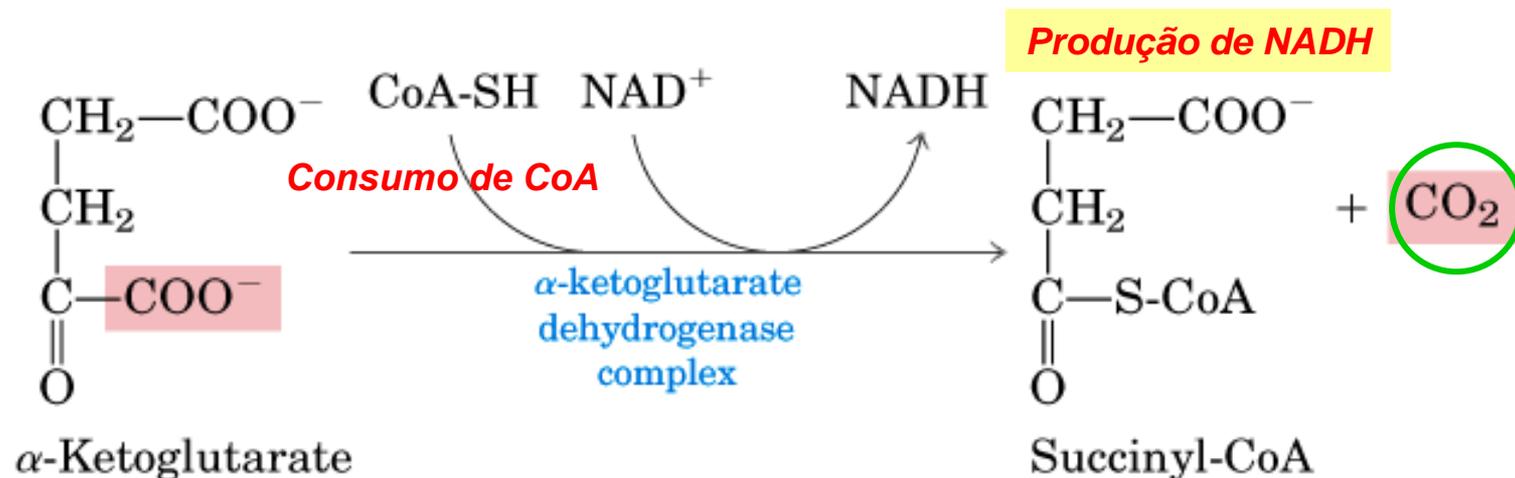
Requer NAD

Requer NAD ou NADP

Matriz mitocondrial

Matriz e citosol

#### 4. Formação do Succinil-CoA- Oxidação do $\alpha$ -Cetoglutarato - descarboxilação oxidativa

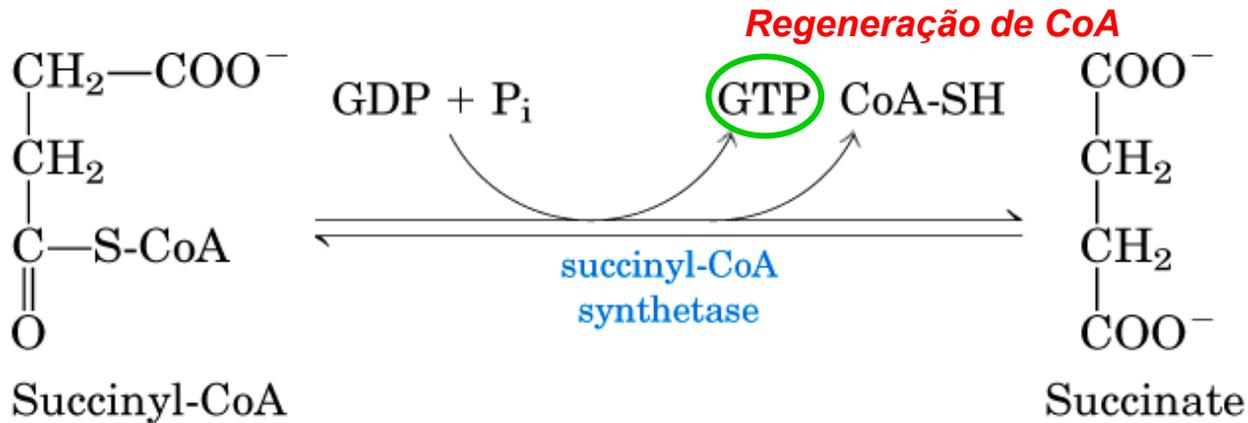


Formação de 1 NADH e liberação de CO<sub>2</sub>

CoA atua como carreadora do grupo succnil.

Reação semelhante à catalisada pelo complexo Piruvato desidrogenase

## 5. Formação do Succinato - fosforilação ao nível de substrato do GDP

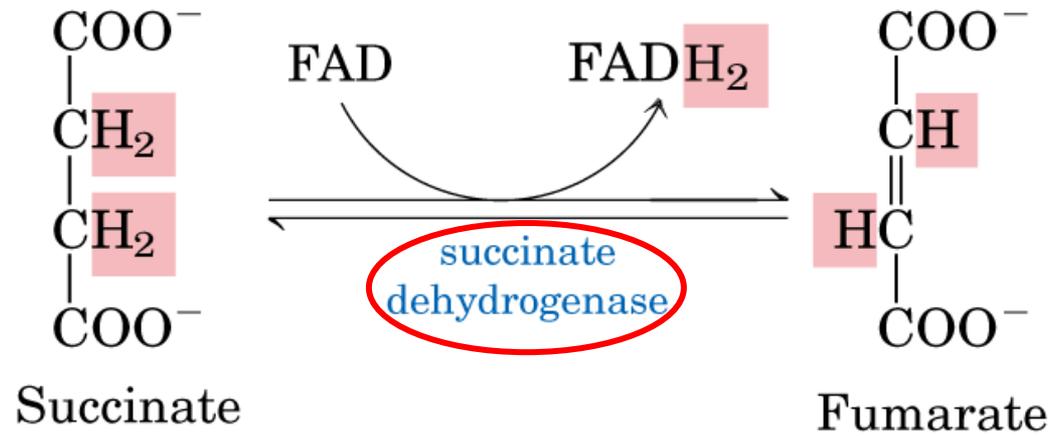


Energia liberada na quebra da ligação tioéster é utilizada para a síntese de uma molécula de GTP (ATP)



A enzima nucleosídeo difosfato produz ATP a partir de GTP

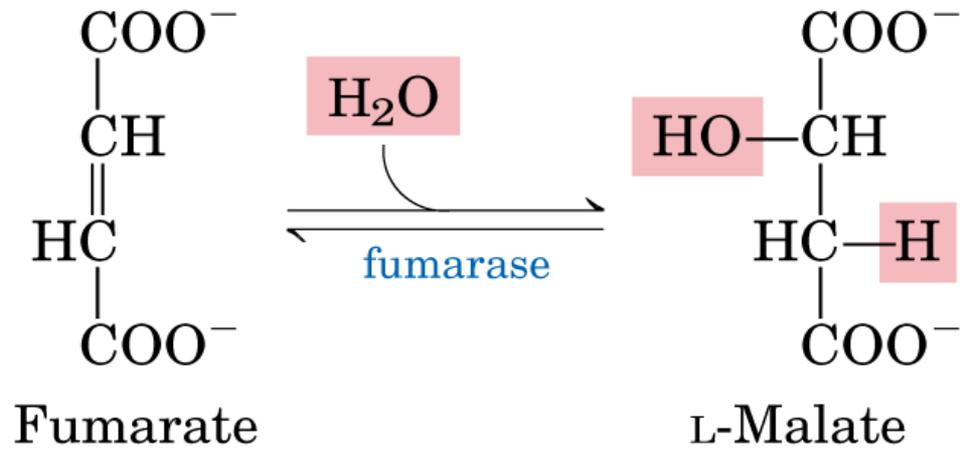
## 6. Formação do Fumarato - Oxidação



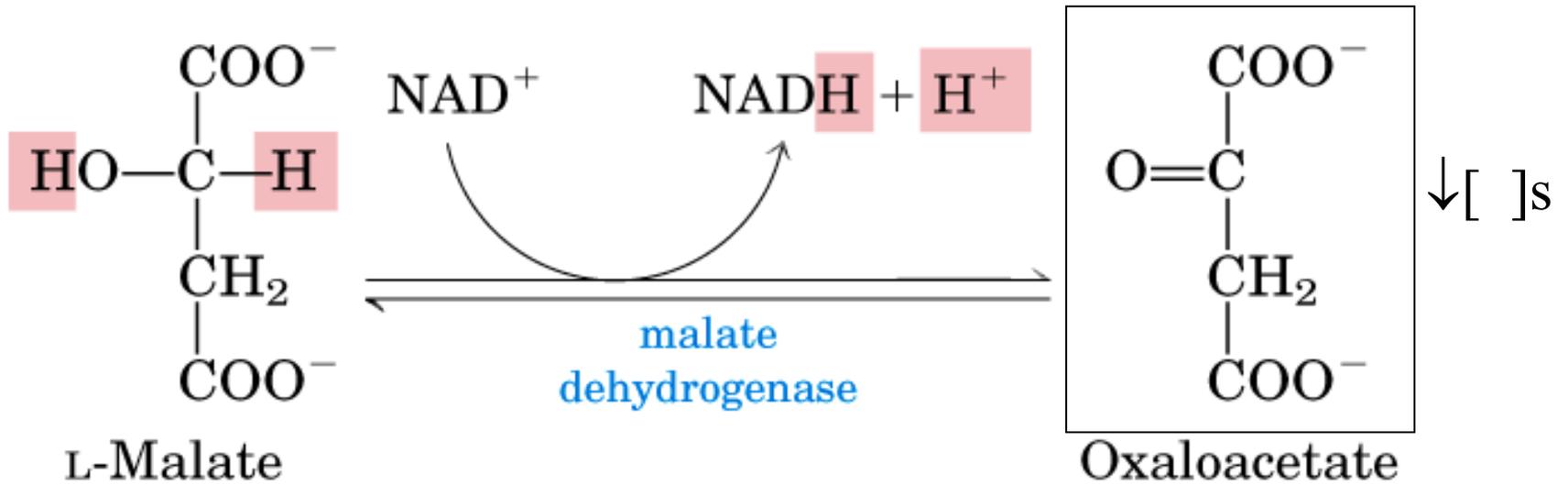
Succinato desidrogenase é a única enzima do Ciclo de Krebs associada à membrana mitocondrial interna

Formação de 1 FADH<sub>2</sub>

## 7. Formação do Malato- Hidratação

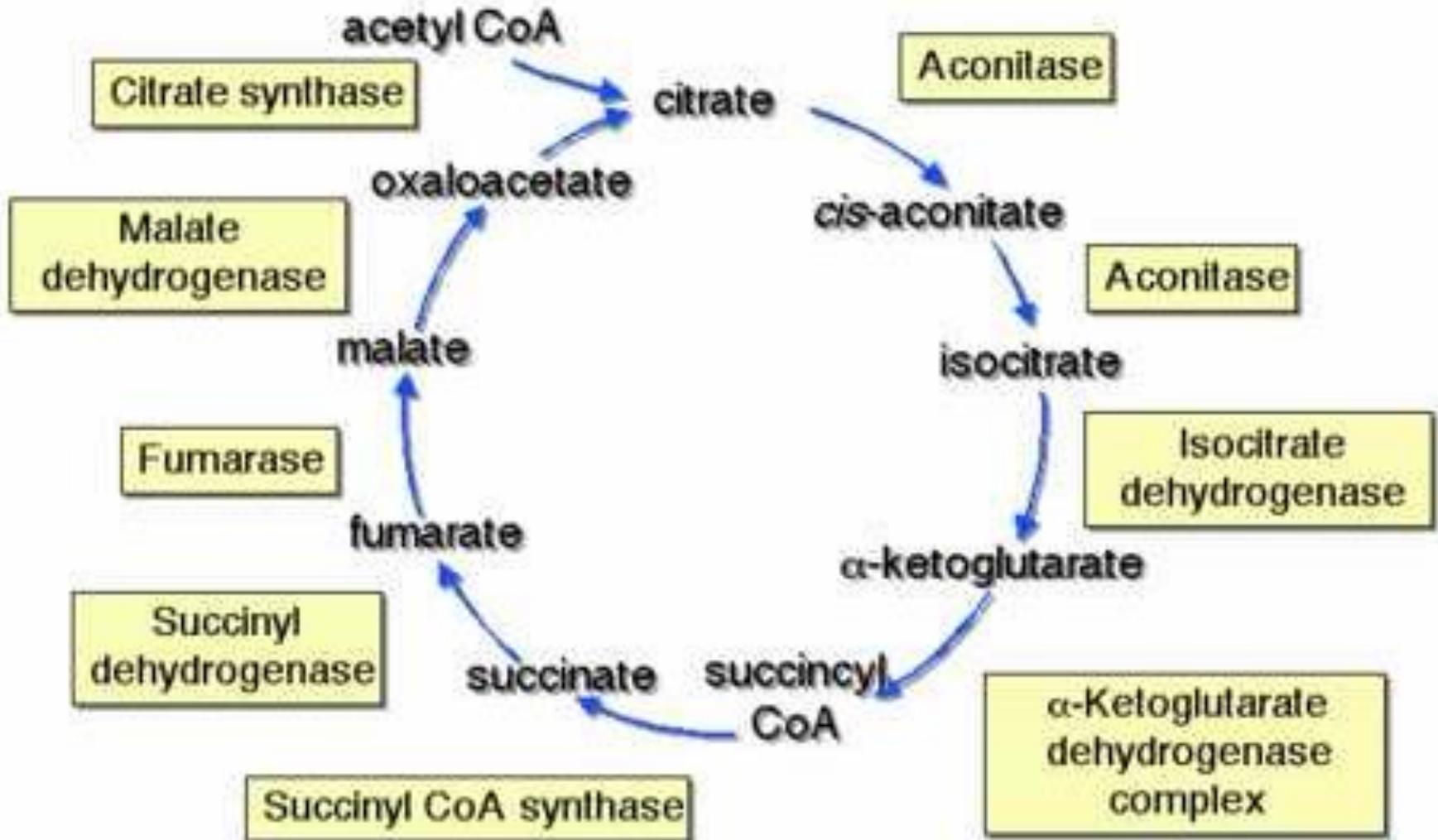


## 8. Formação do Oxaloacetato- Oxidação

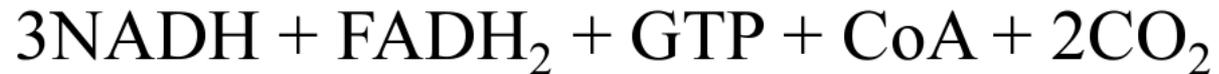


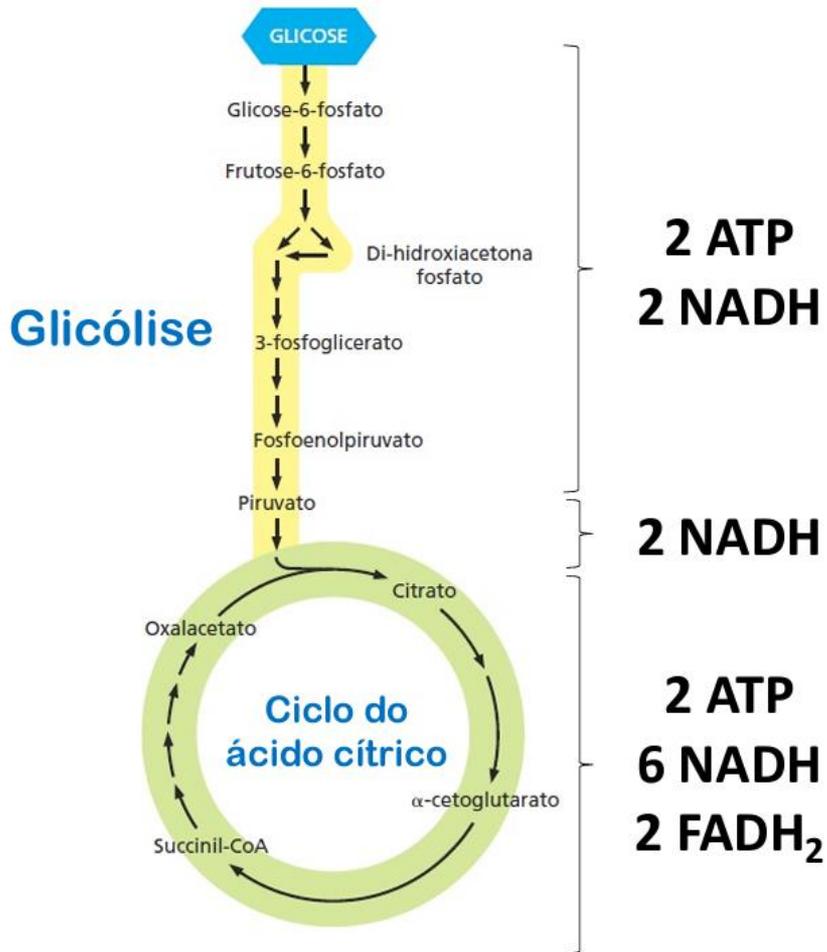
Formação de 1 NADH

# Enzimas do Ciclo do Ácido Cítrico



## Saldo do Ciclo do Acido Cítrico por molécula de Piruvato





### Rendimento energético por molécula de glicose

	Glicólise	Piruvato descarboxilase	Ciclo de Krebs
<b>Descarboxilação</b>		2 CO <sub>2</sub>	4 CO <sub>2</sub>
<b>Oxidação</b>	2 NADH	2 NADH	6 NADH 2 FADH <sub>2</sub>
<b>Fosforilação</b>	2 ATP		2 ATP