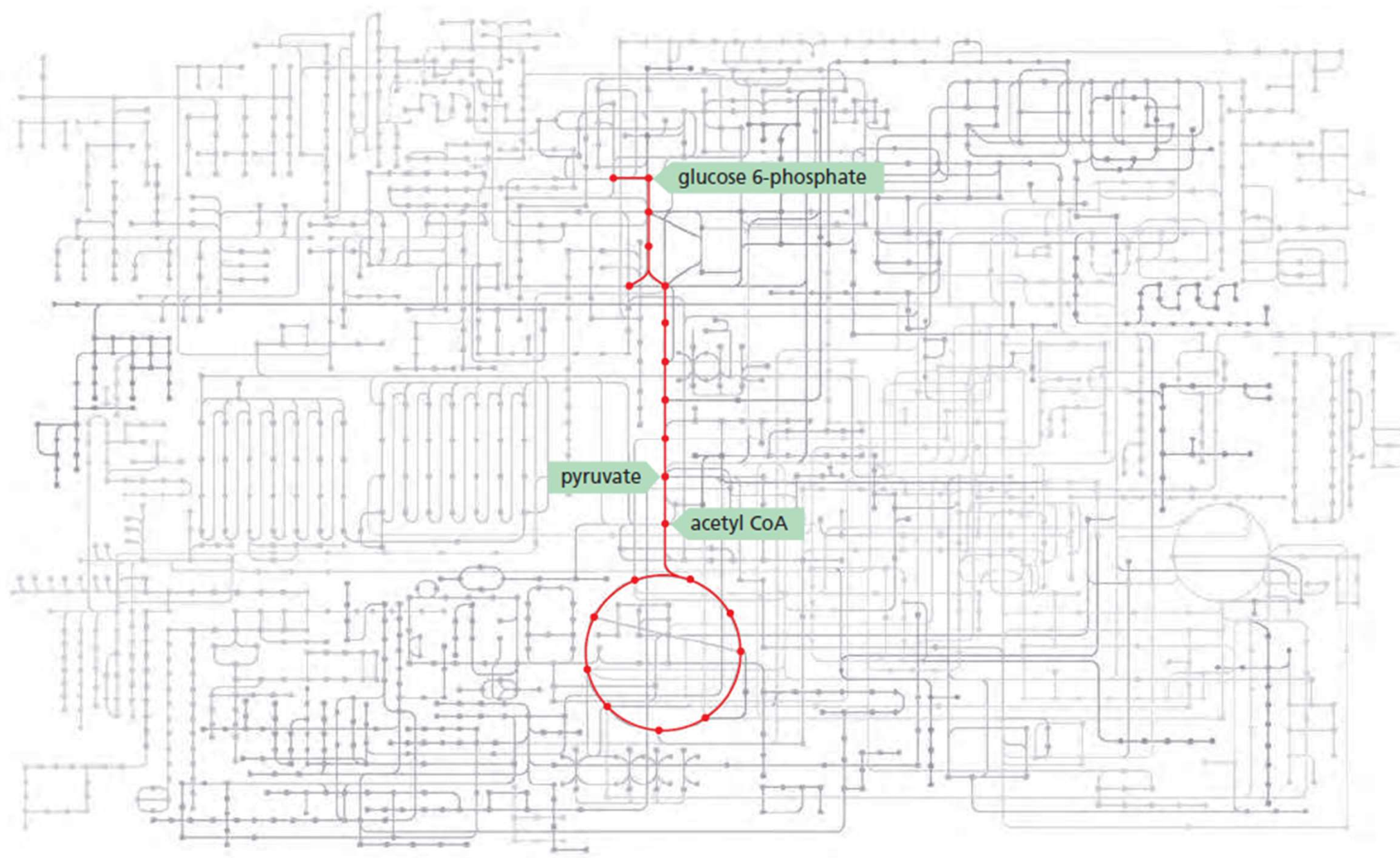


Ciclo do Ácido Cítrico

Pyruvate
Dehydrogenase
Complex



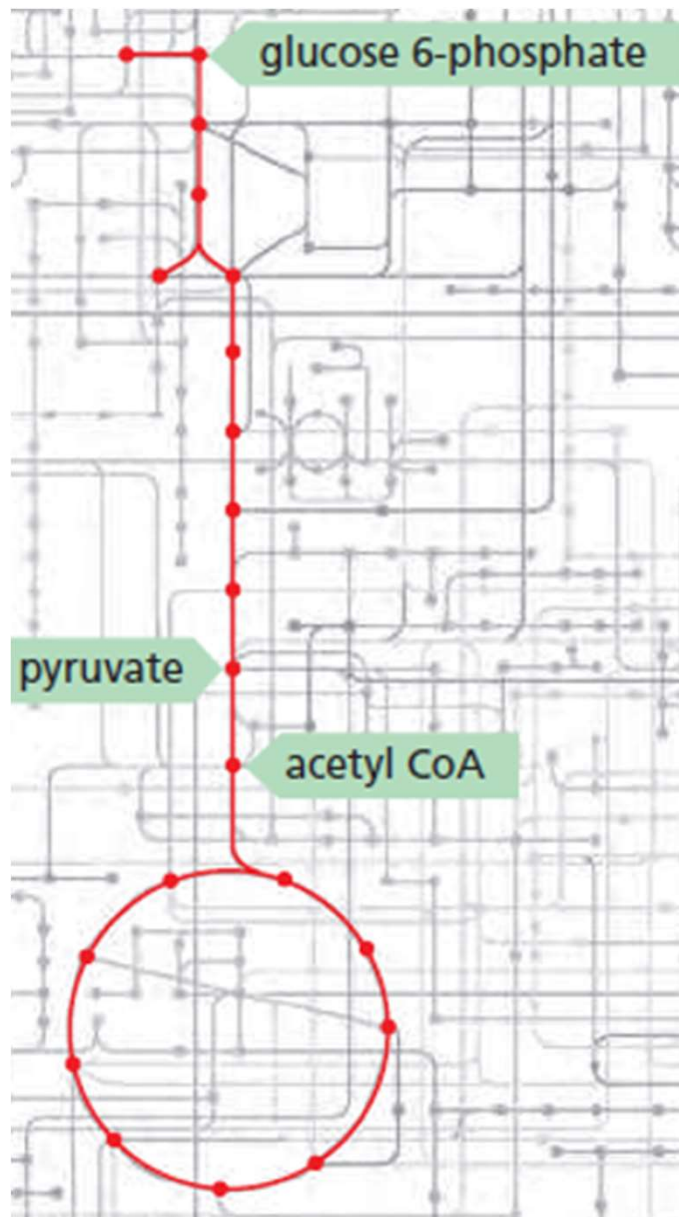
PDB: 1W85, 1B5S, 1EAA, 1LAC, 1EBD

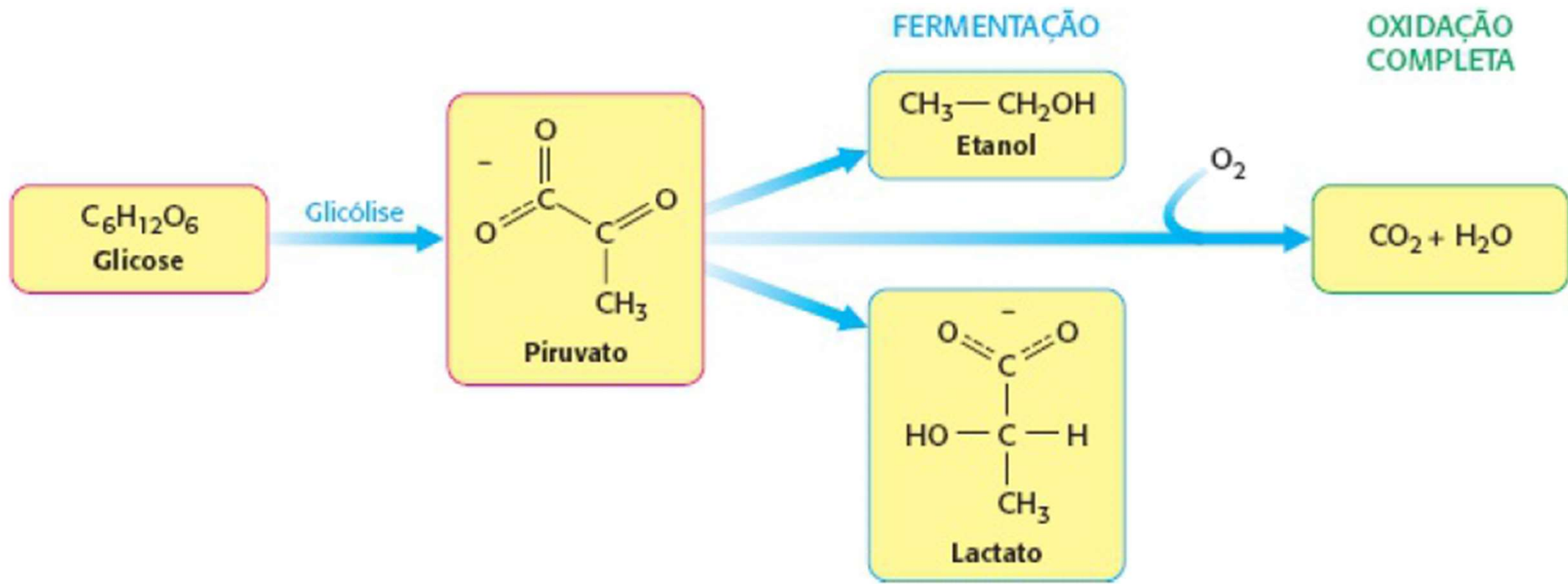


glucose 6-phosphate

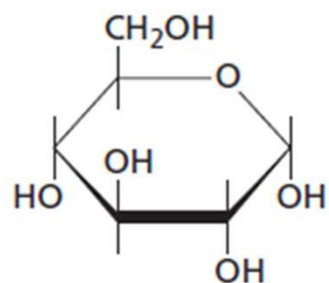
pyruvate

acetyl CoA

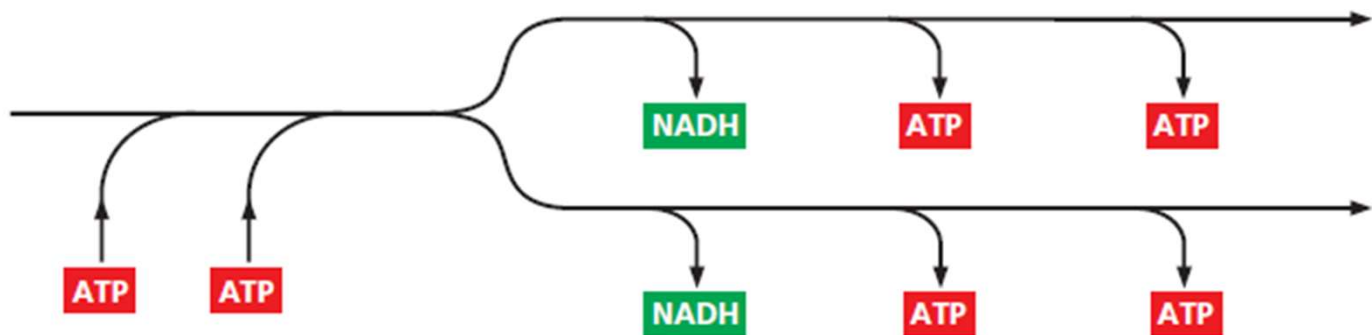




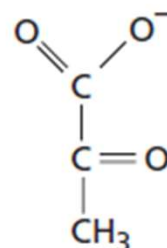
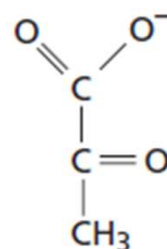
RESULTADO LÍQUIDO DA GLICÓLISE



Glicose



Além do piruvato, os produtos são duas moléculas de ATP e duas moléculas de NADH.



Duas moléculas de piruvato

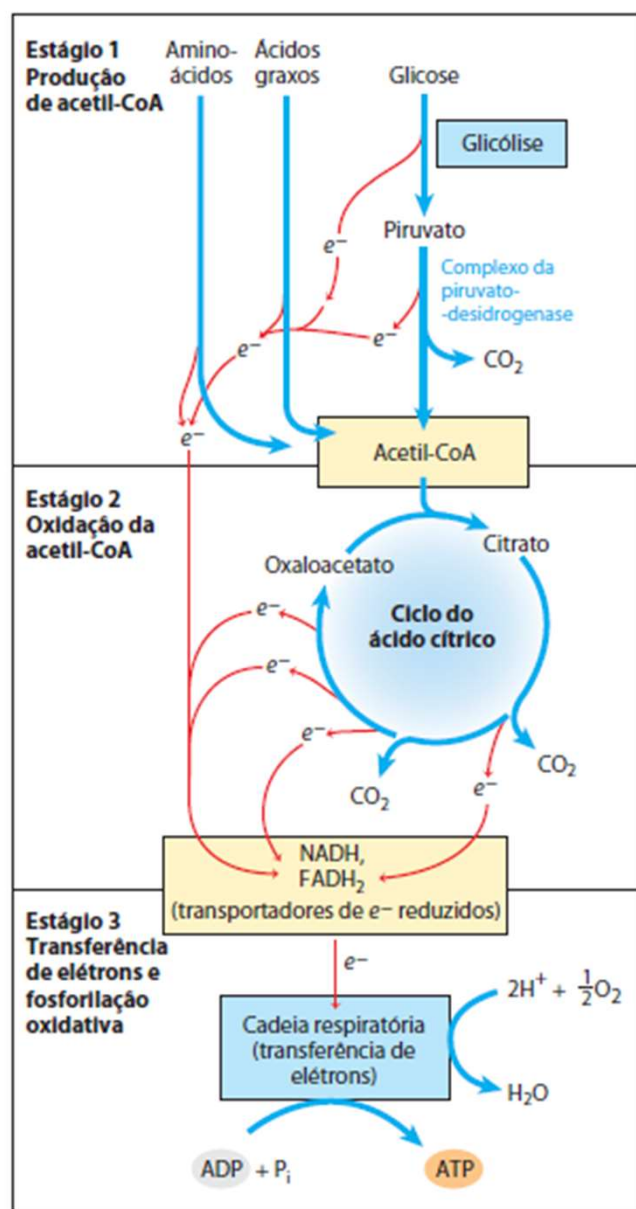
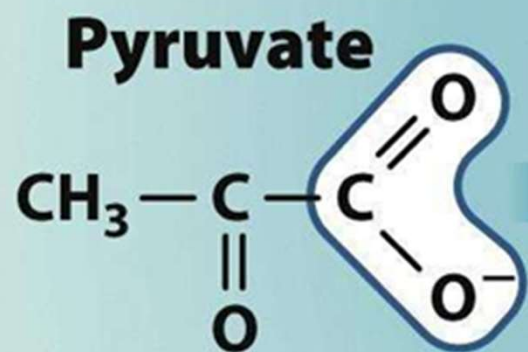


FIGURA 16-1 Catabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos durante os três estágios da respiração celular. Estágio 1: a oxidação de ácidos graxos, glicose e alguns aminoácidos gera acetil-CoA. Estágio 2: a oxidação dos grupos acetil no ciclo do ácido cítrico inclui quatro etapas nas quais os elétrons são removidos. Estágio 3: os elétrons carregados 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.

Cytosol

Intermembrane space

Matrix



NAD⁺

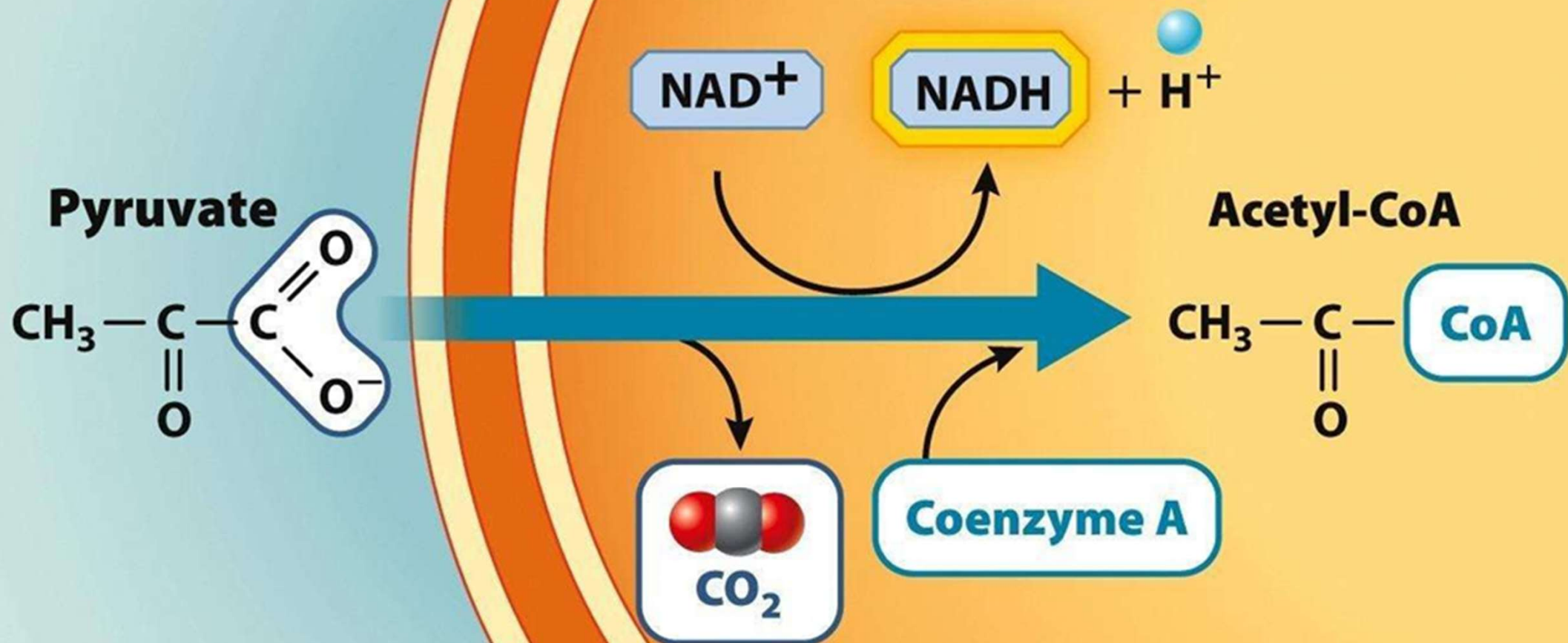
NADH

+ H⁺

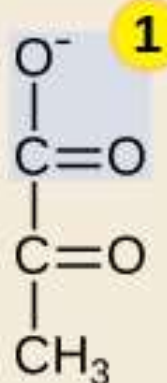
Acetyl-CoA



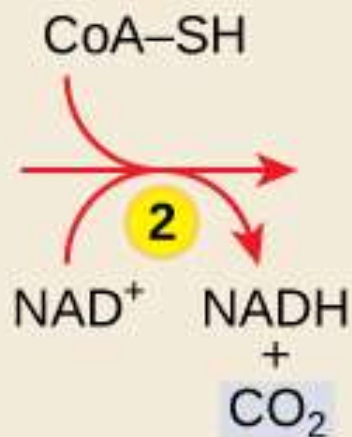
Coenzyme A



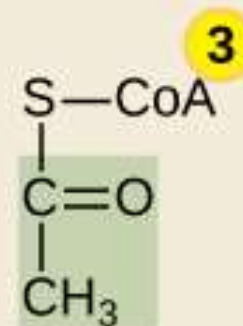
Oxidation of Pyruvate



Pyruvate



Oxidation
reaction



Acetyl CoA

1

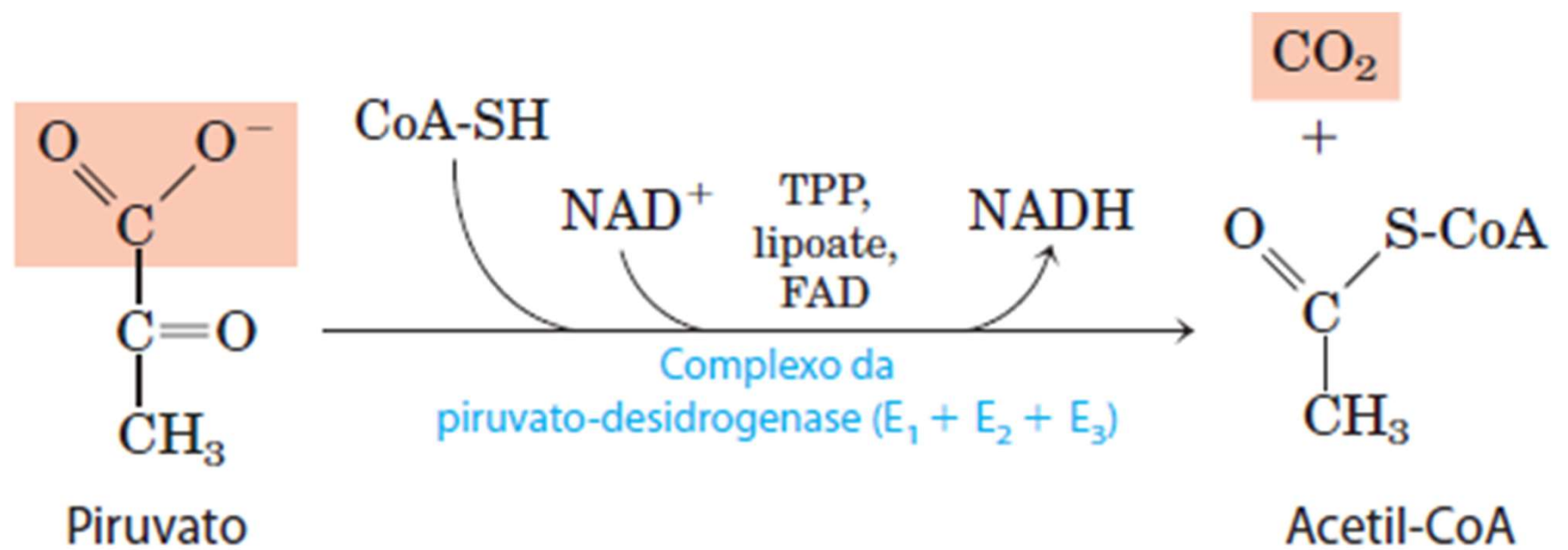
A carboxyl group is removed from pyruvate, releasing carbon dioxide.

2

NAD⁺ is reduced to NADH.

3

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



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

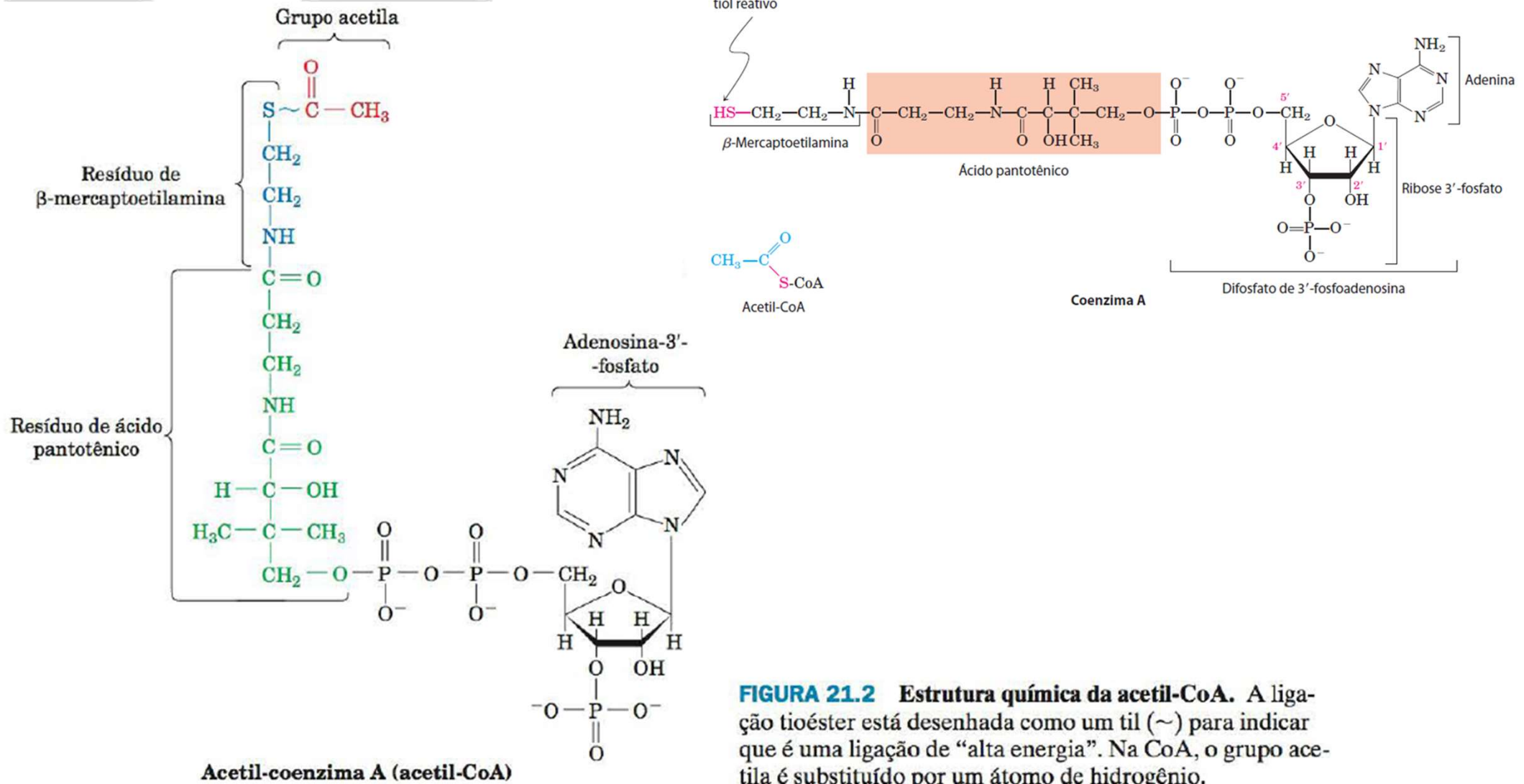


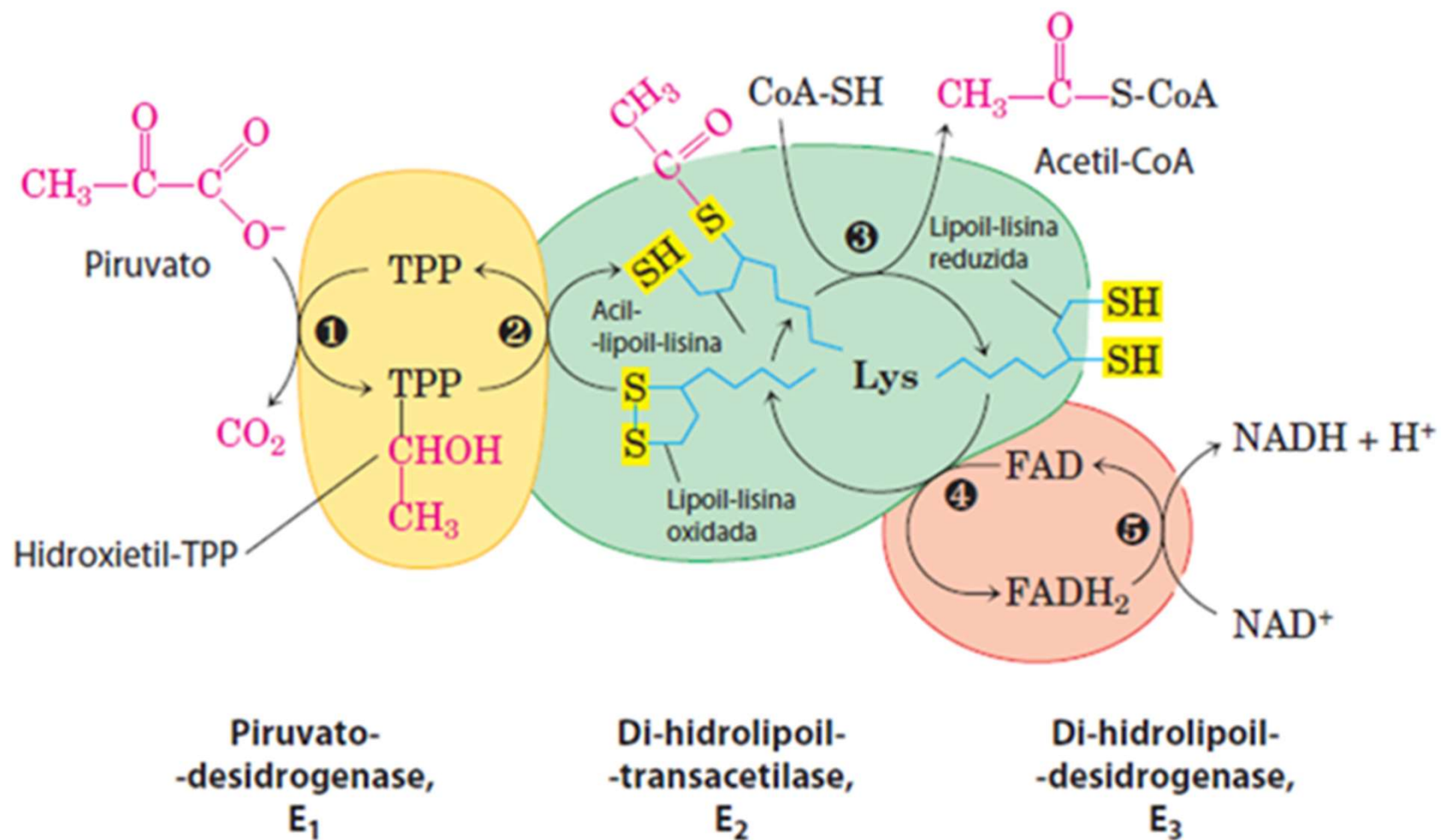
FIGURA 21.2 Estrutura química da acetil-CoA. A ligação tioéster está desenhada como um til (\sim) para indicar que é uma ligação de “alta energia”. Na CoA, o grupo acetila é substituído por um átomo de hidrogênio.

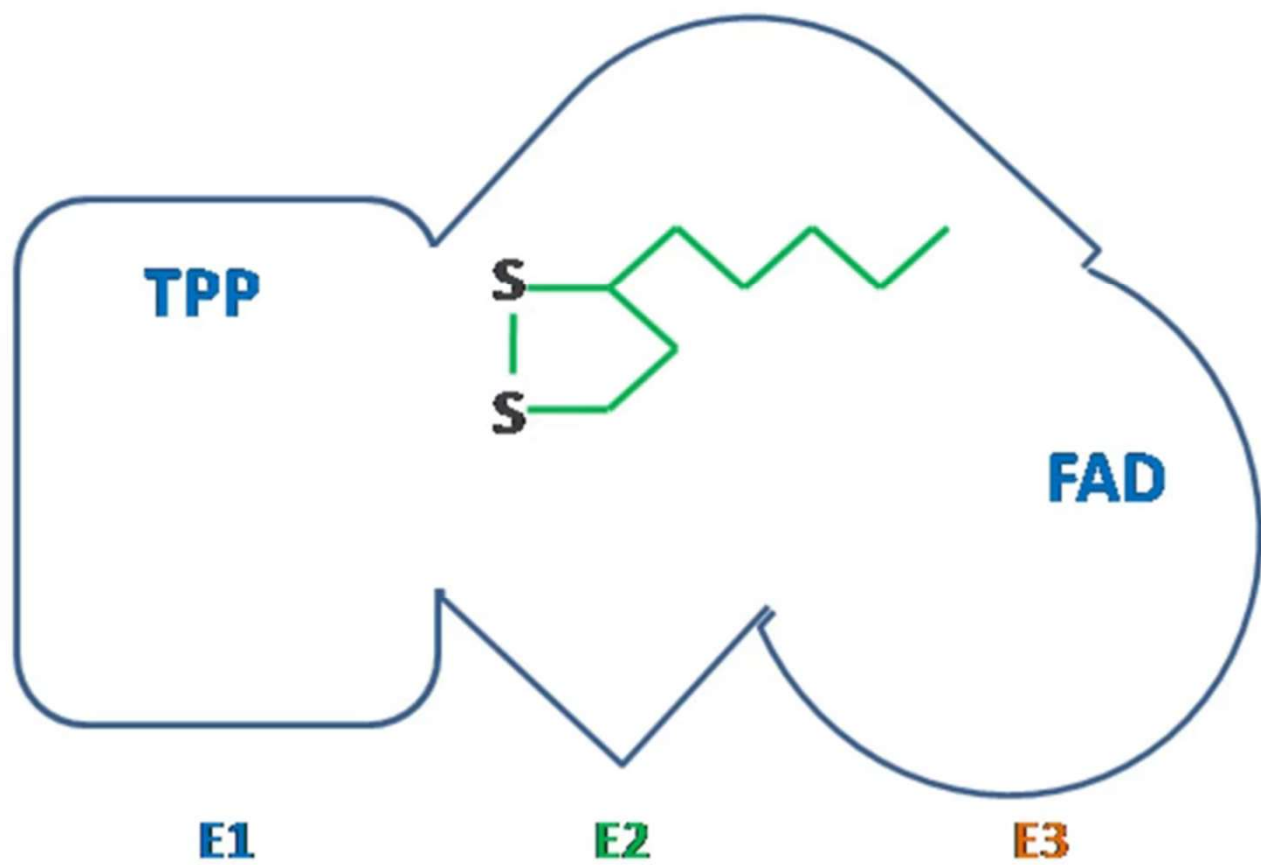
Tabela 17.1 Complexo piruvato desidrogenase da *E. coli*.

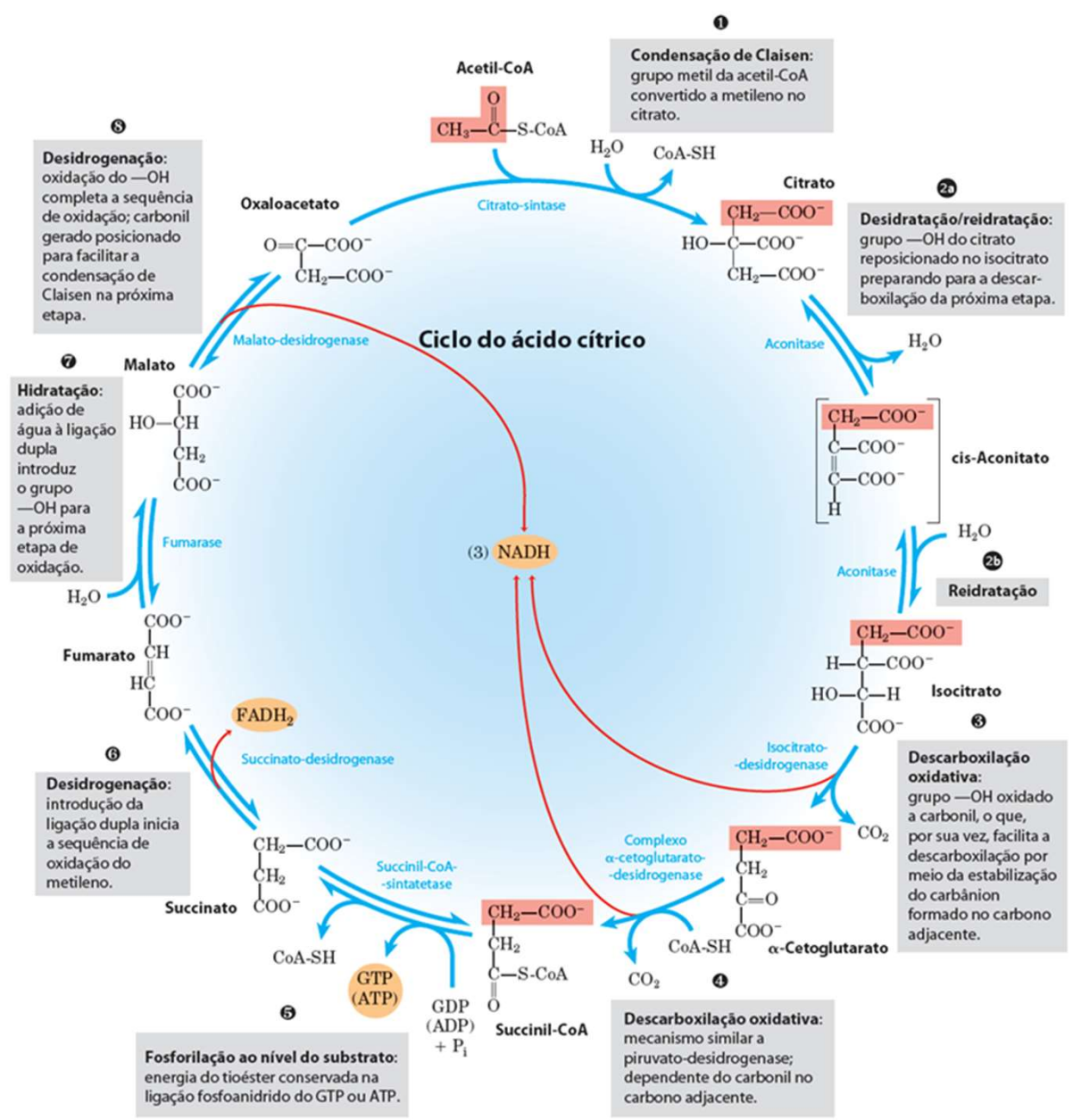
Enzima	Abreviatura	Número de cadeias	Grupo prostético	Reação catalisada
Componente piruvato desidrogenase	E ₁	24	TPP	Descarboxilação oxidativa do piruvato
Di-hidrolipoil transacetilase	E ₂	24	Lipoamida	Transferência de grupo acetila para CoA
Di-hidrolipoil desidrogenase	E ₃	12	FAD	Regeneração da forma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

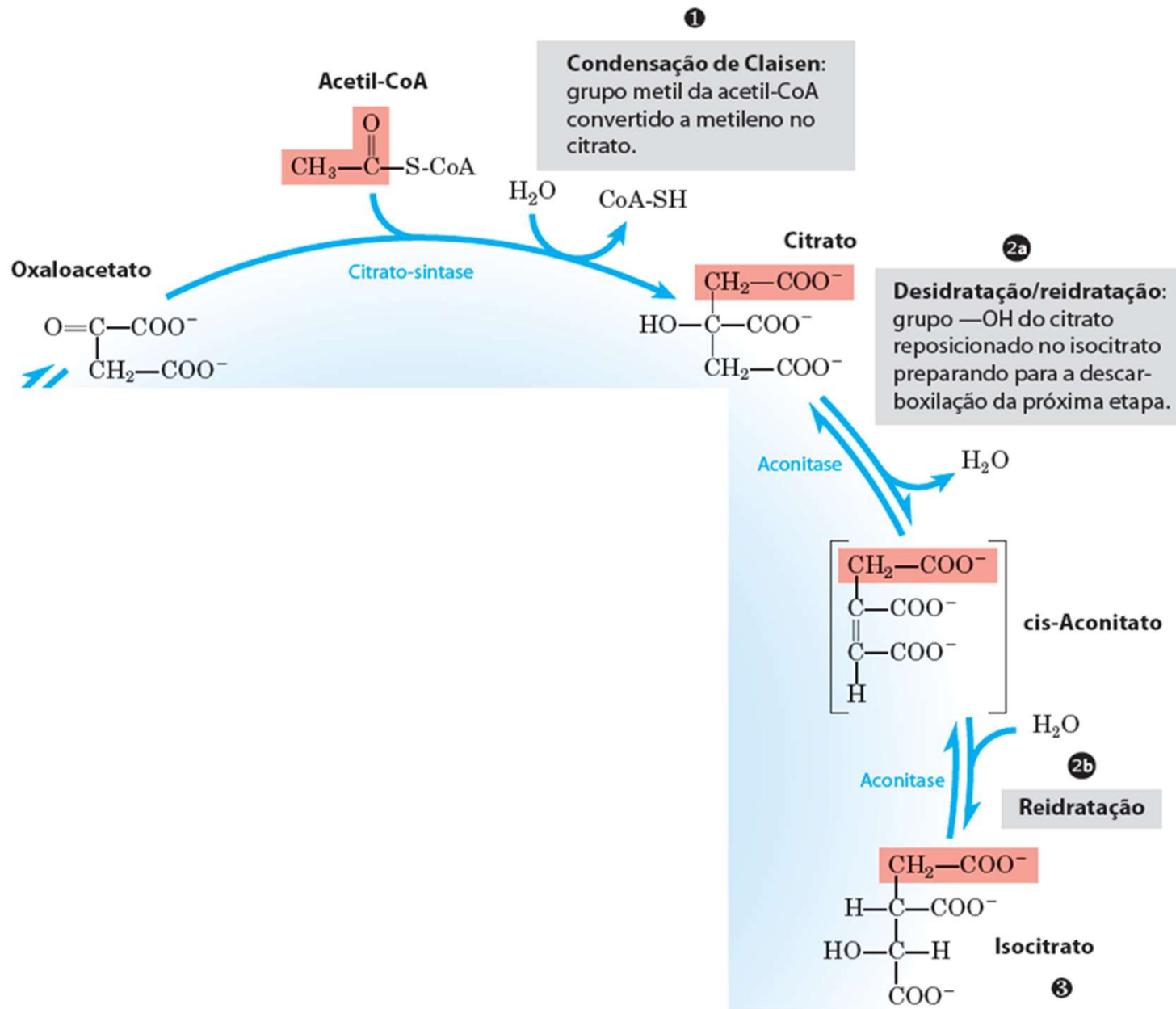
TABELA 21.1 As coenzimas e os grupos prostéticos da piruvato-desidrogenase

Cofator	Localização	Função
Tiamina pirofosfato (TPP)	Ligada a E ₁	Descarboxila o piruvato, produzindo um carbânion hidroxietil-TPP
Ácido lipoico	Ligado covalentemente a um resíduo de Lys em E2 (lipoamida)	Aceita o hidroxietil carbânion do TPP como um grupo acetila
Coenzima A (CoA)	Substrato para E2	Aceita o grupo acetila da acetil-di-hidrolipoamida
Flavina adenina dinucleotídeo (FAD)	Ligado a E3	Reduzido pela di-hidrolipoamida
Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD ⁺)	Substrato para E3	Reduzido pelo FADH ₂

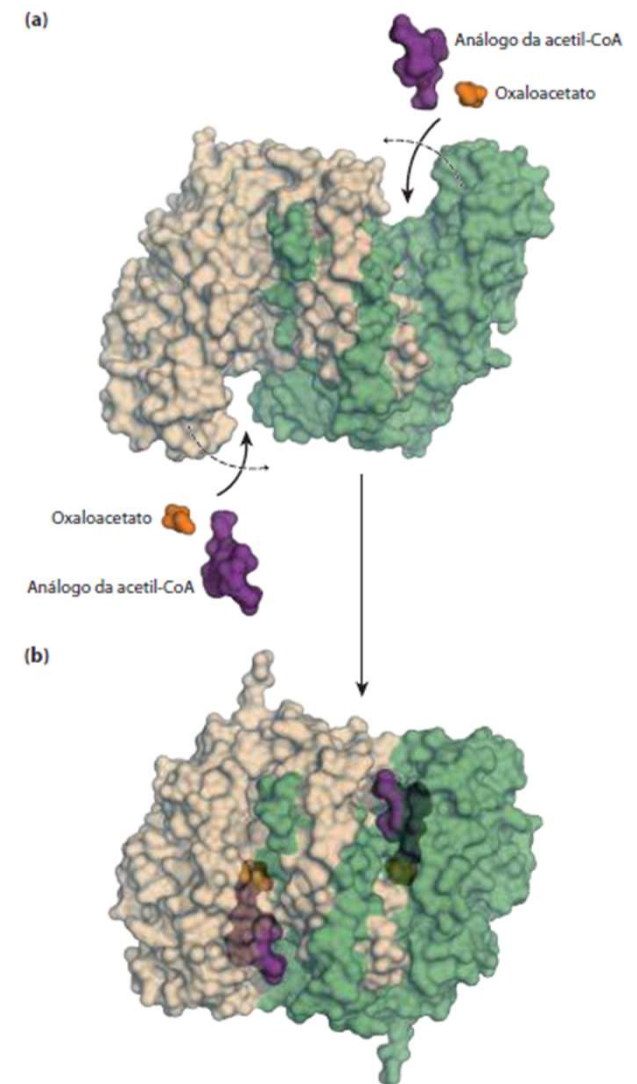
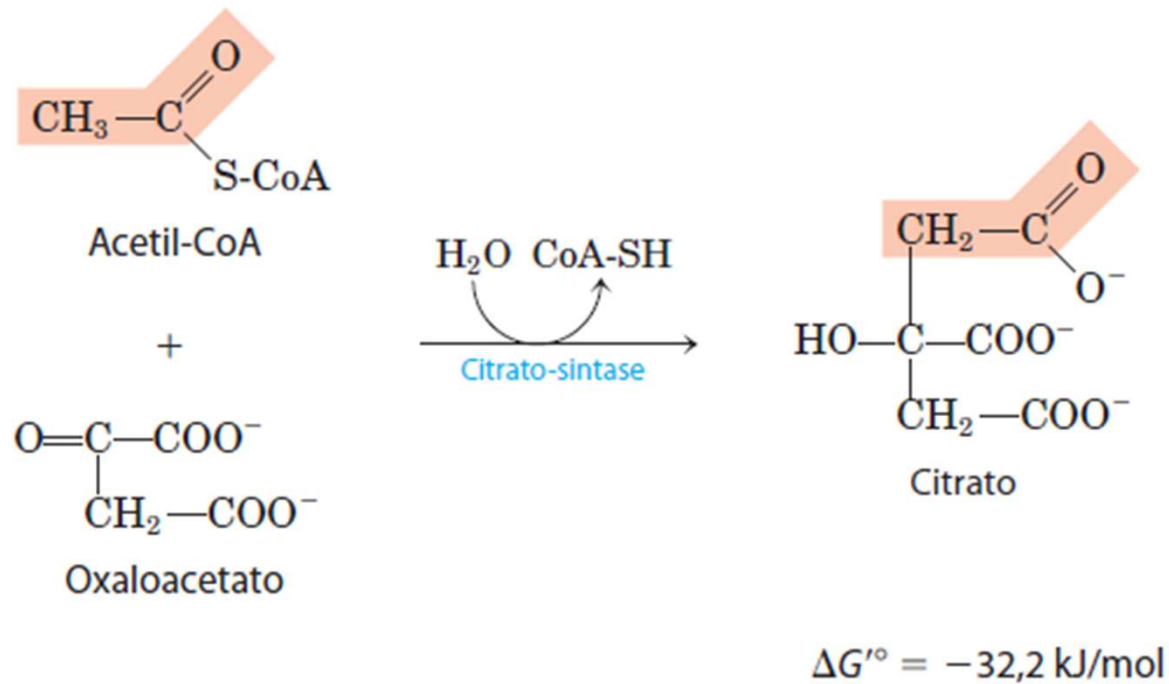


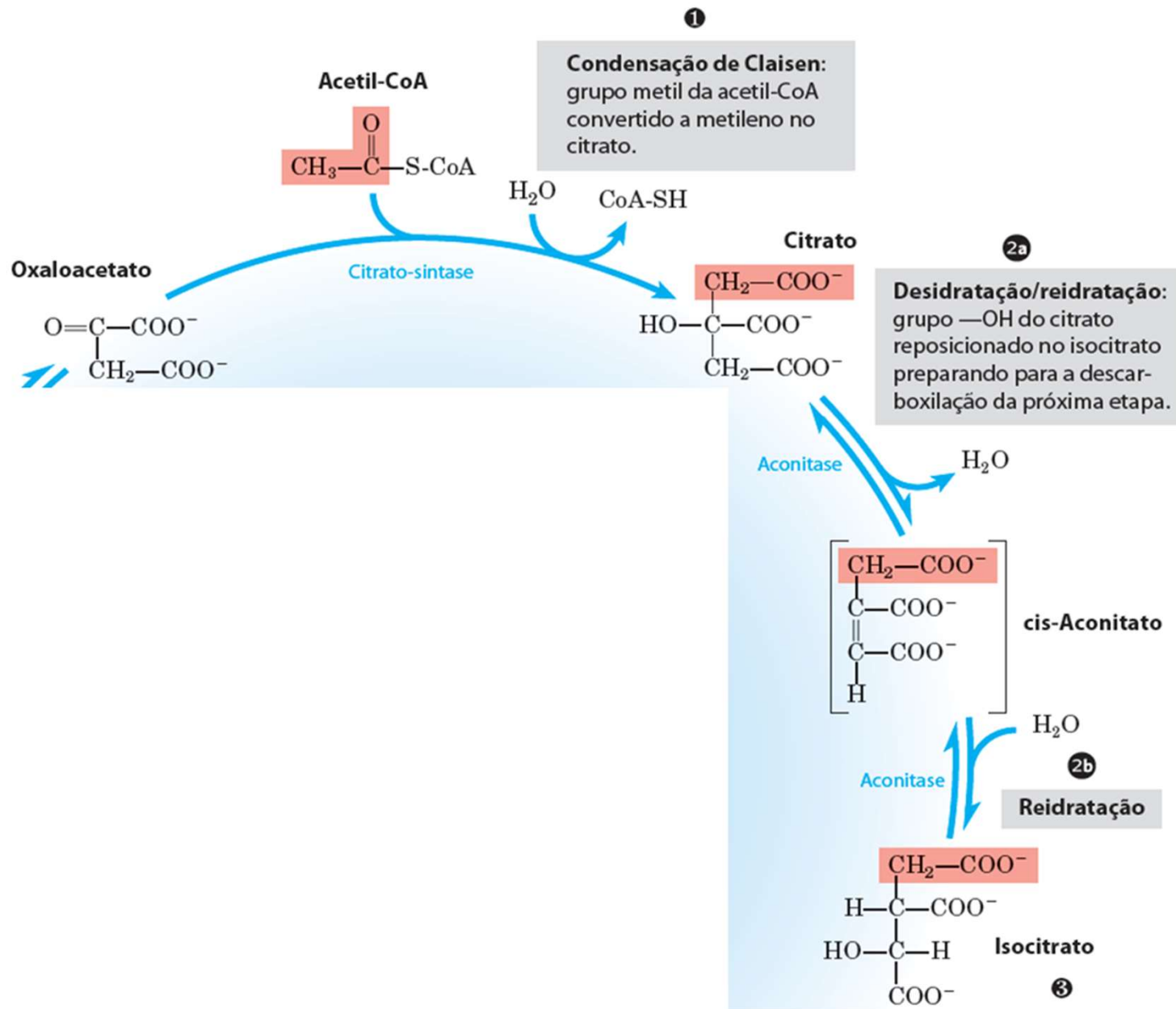




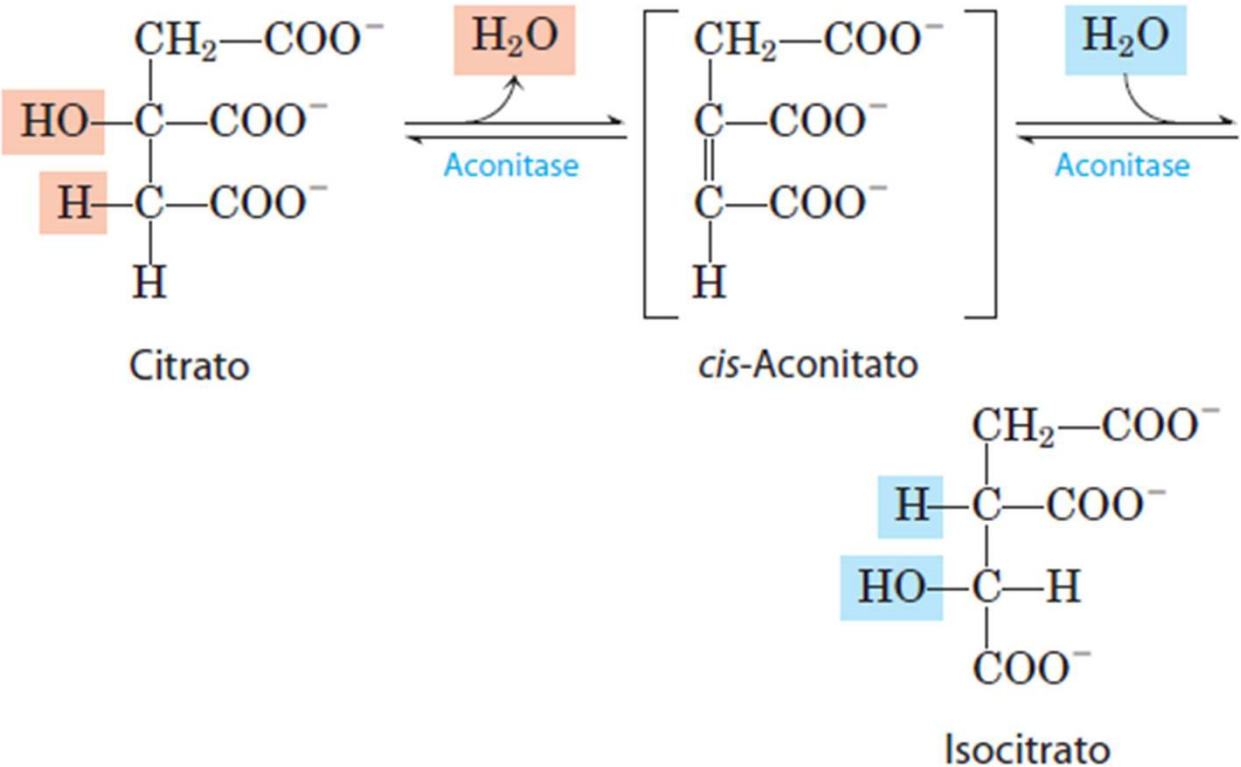


Citrato sintase forma citrato a partir de oxaloacetato e acetil coenzima A

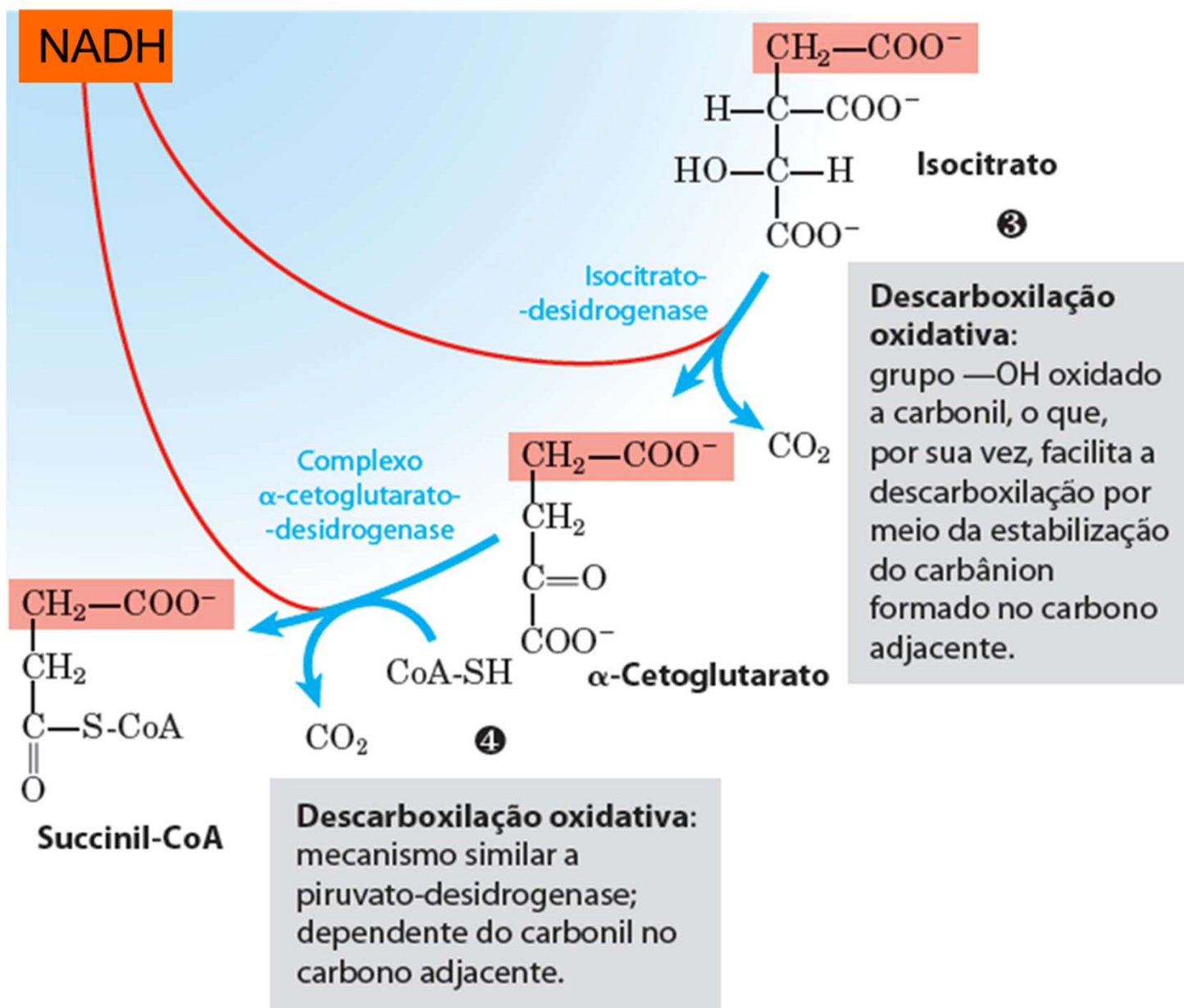




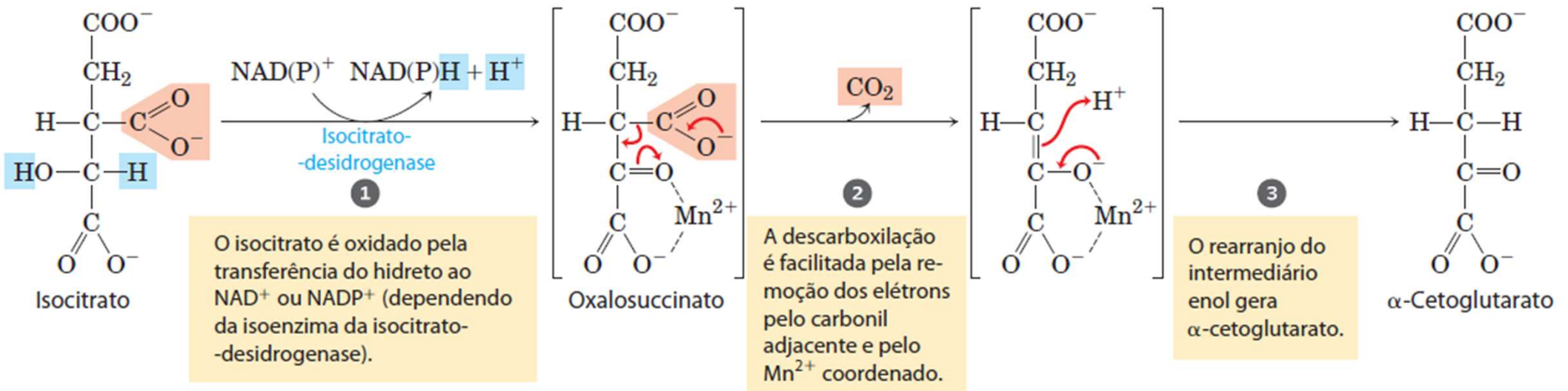
Citrato é isomerizado a isocitrato

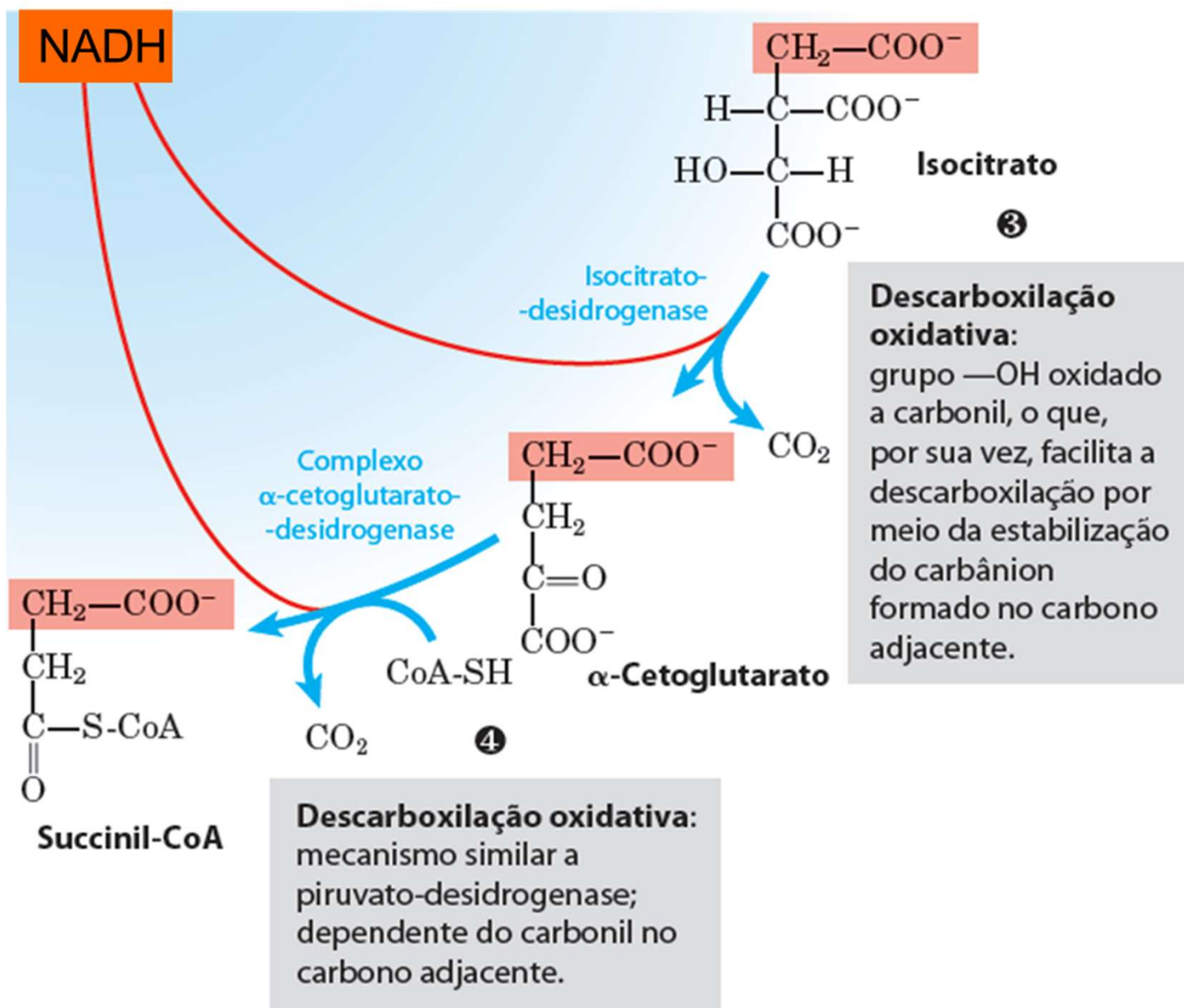


$\Delta G'^{\circ} = 13,3 \text{ kJ/mol}$

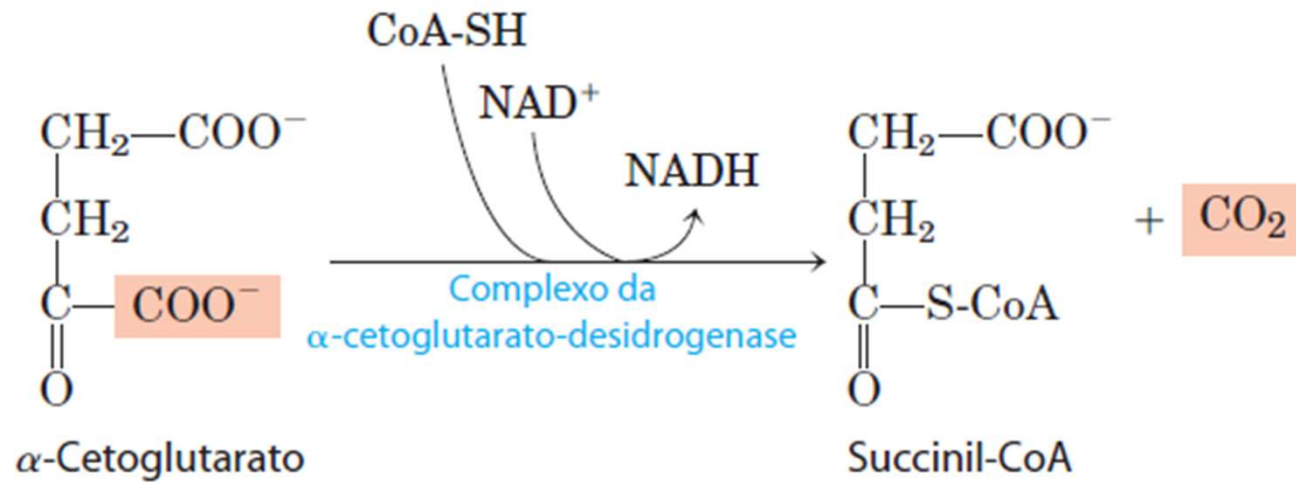


Isocitrato é oxidado e descarboxilado a α -cetogluturato



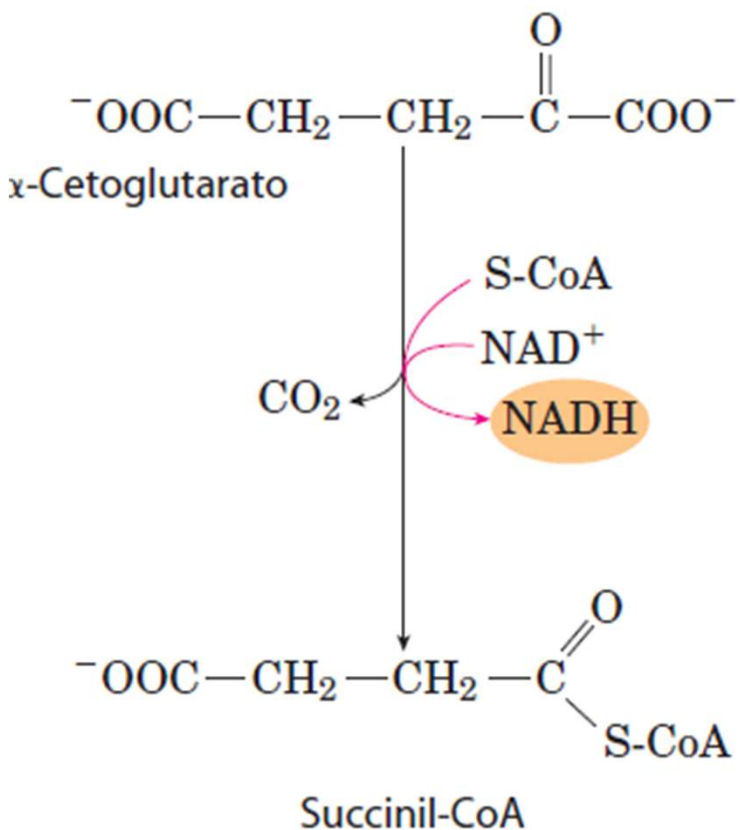


Succinil coenzima A é formada pela descarboxilação oxidativa de α -cetogluturato

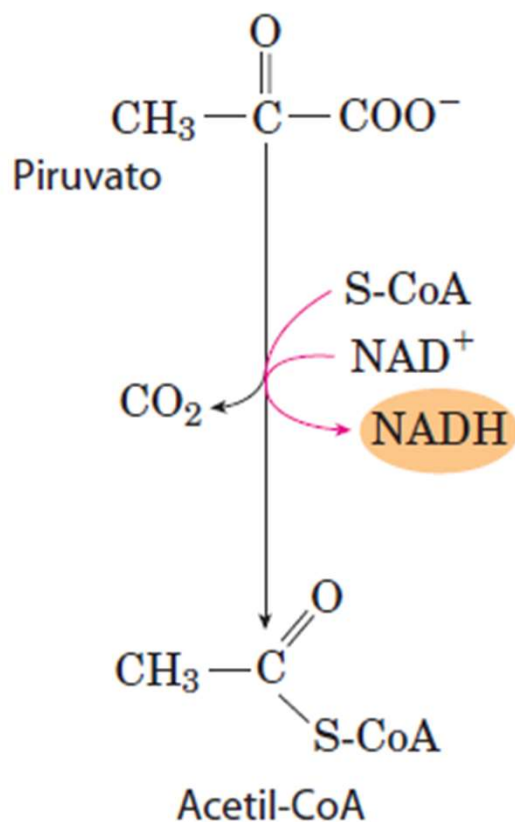


$$\Delta G'^{\circ} = -33,5 \text{ kJ/mol}$$

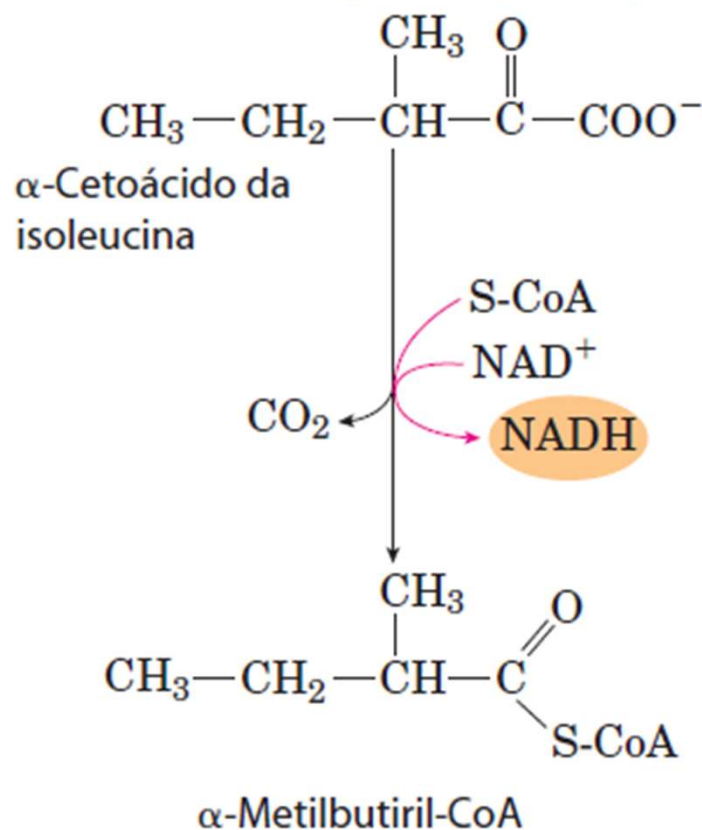
Ciclo do ácido cítrico

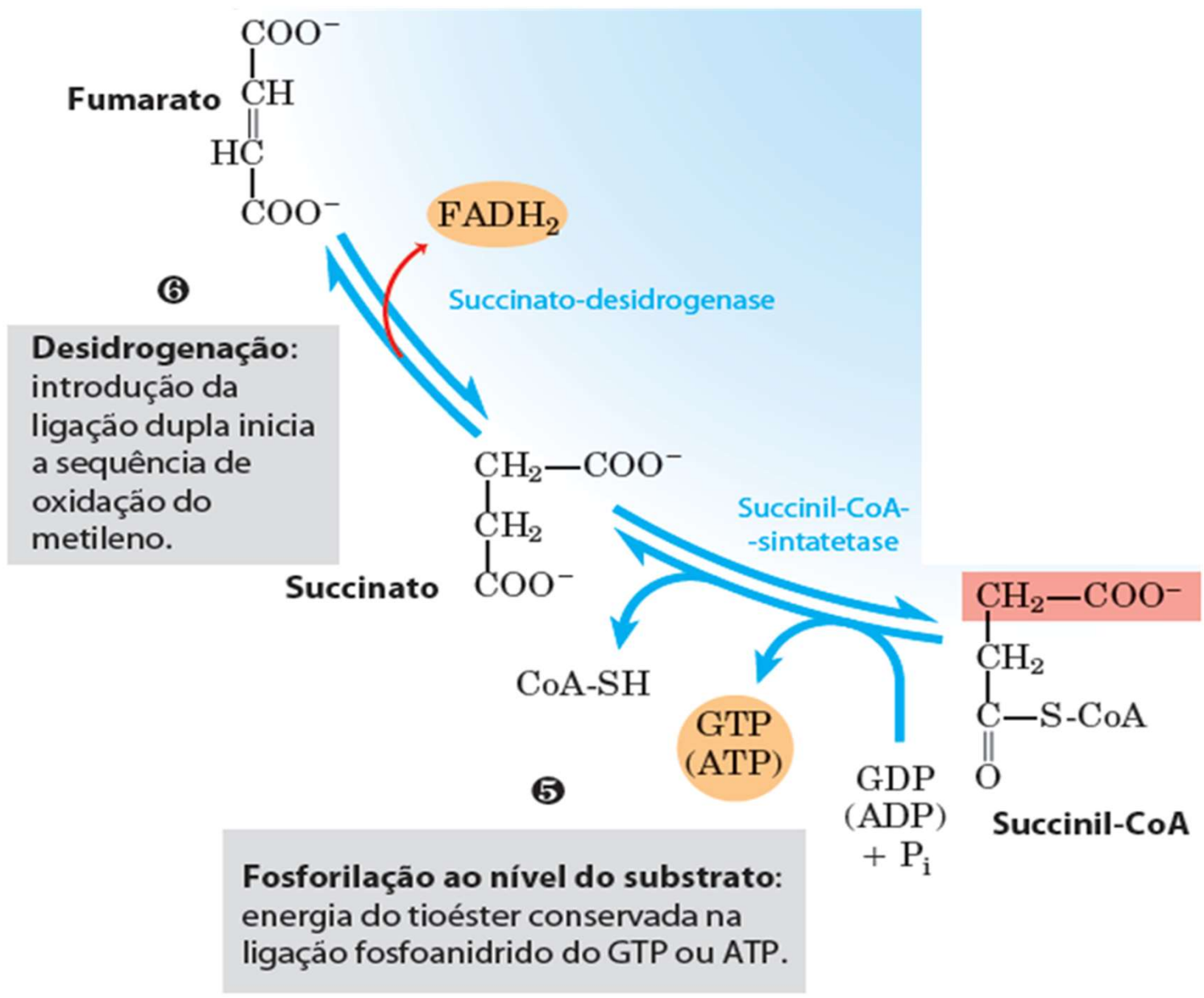


Complexo da piruvato-desidrogenase

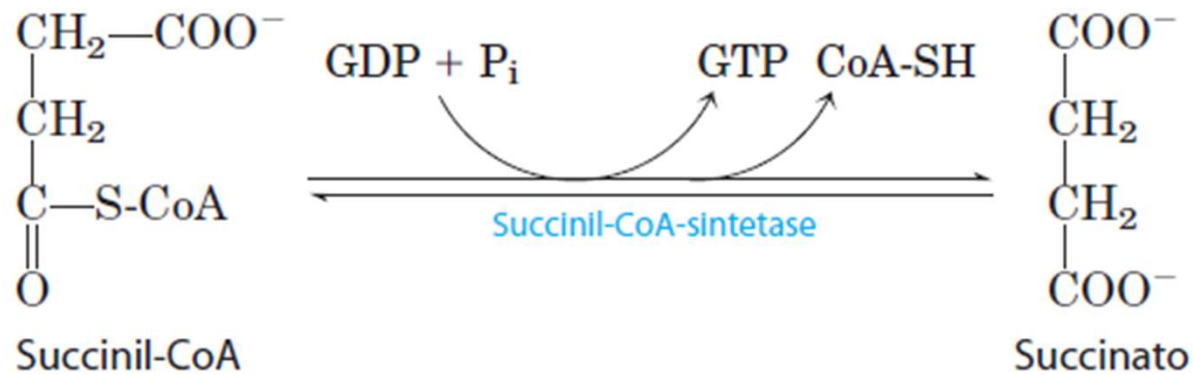


Oxidação da isoleucina (leucina, valina)

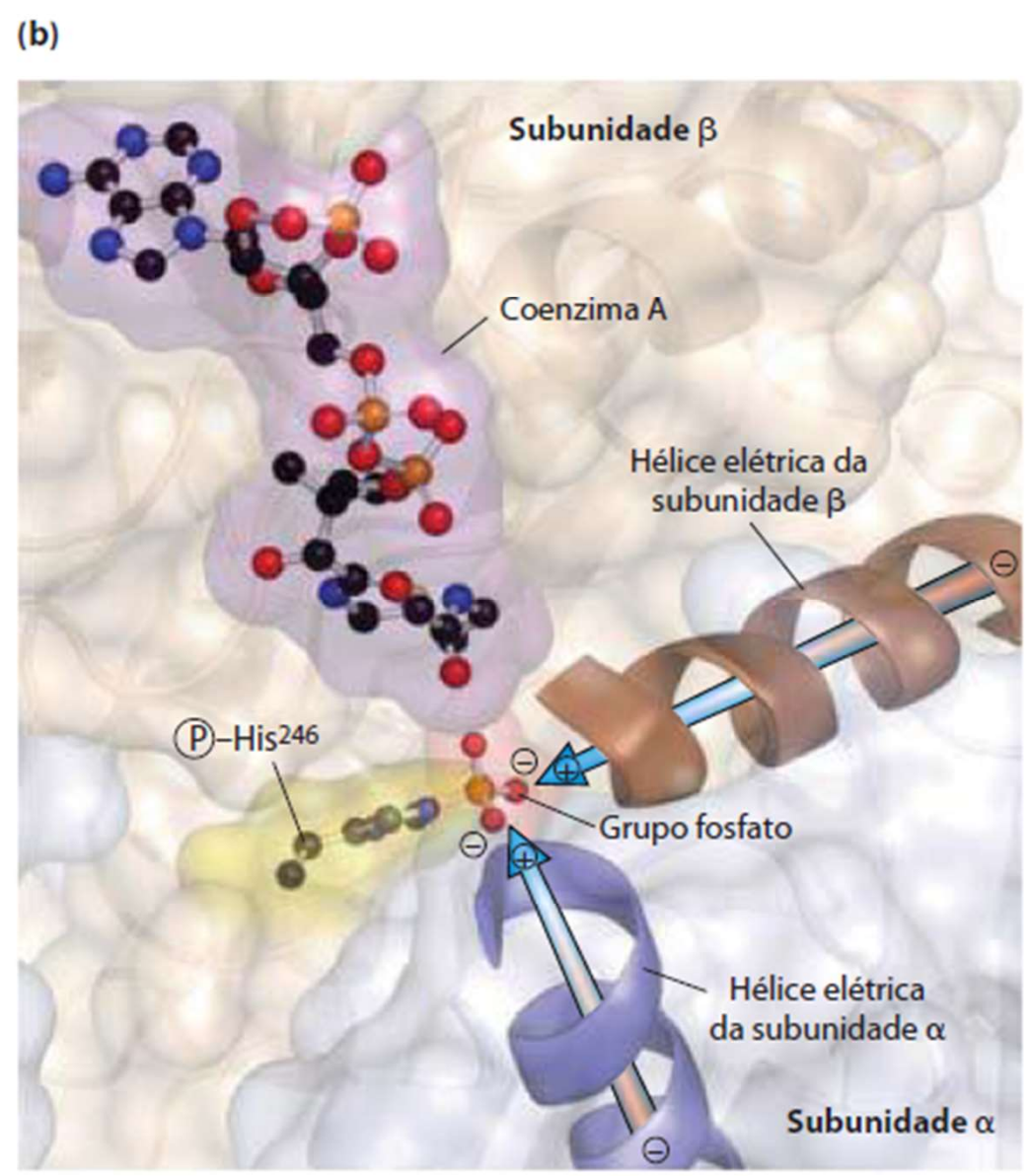
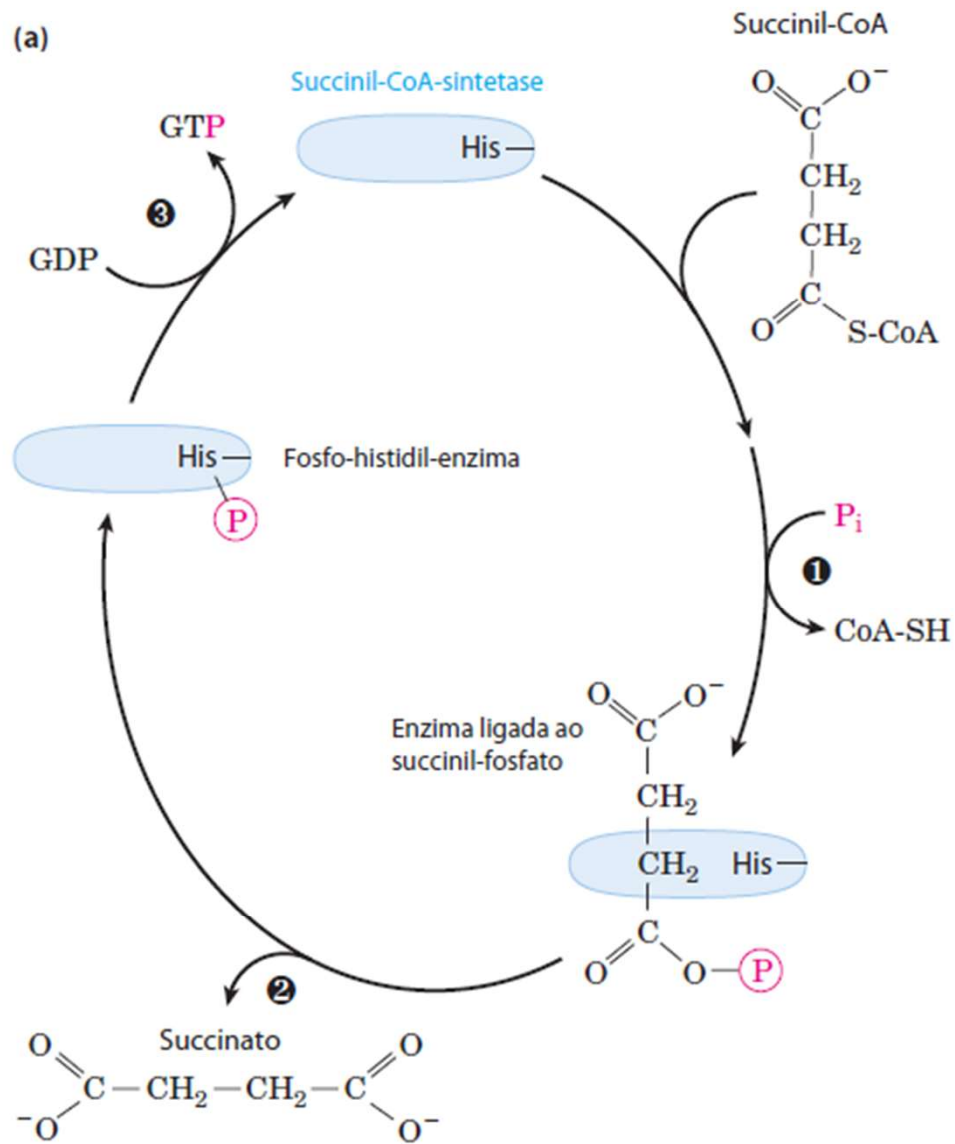




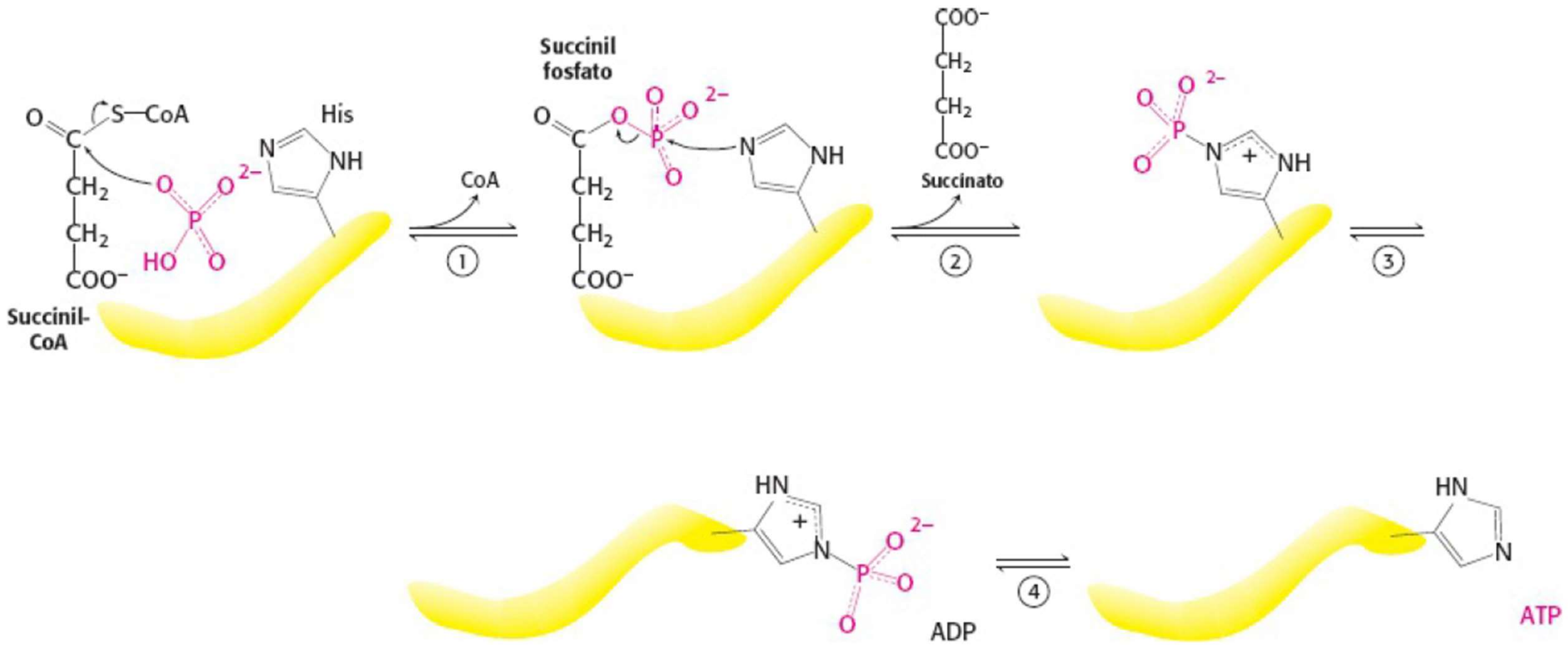
Um composto com alto potencial de transferência de fosforila é gerado a partir de succinil-coenzima A

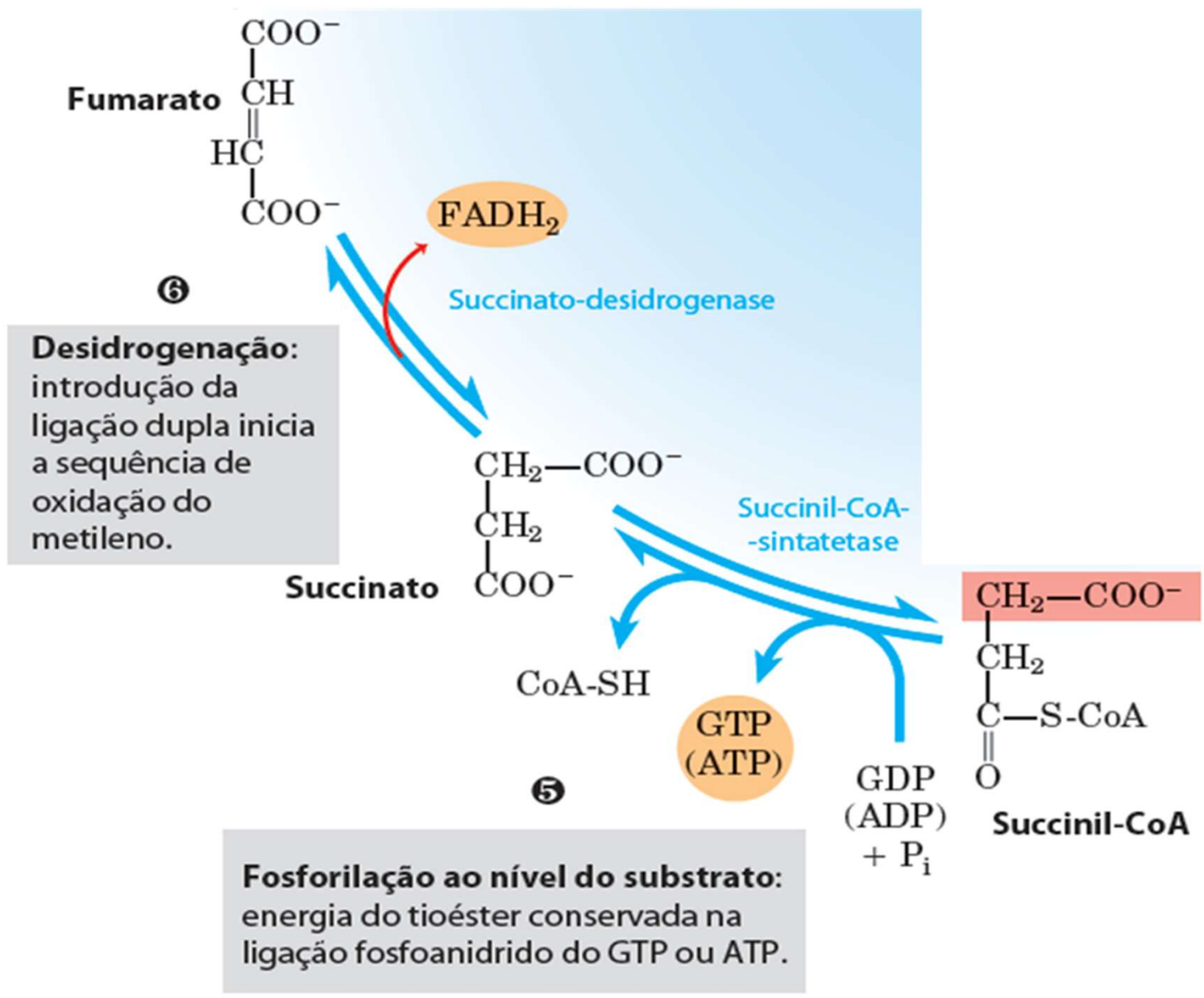


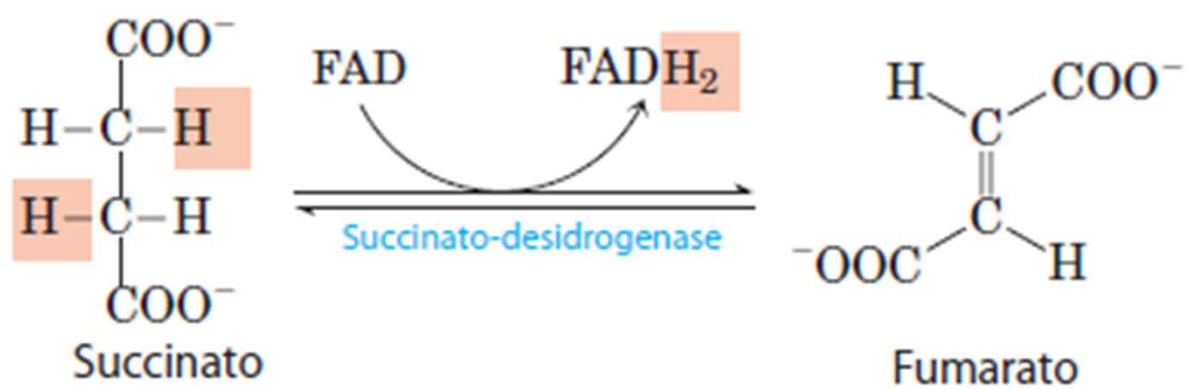
$$\Delta G'^{\circ} = -2,9 \text{ kJ/mol}$$



Mecanismo de reação da succinil-CoA sintetase





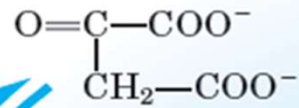


$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$

8

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

Oxaloacetato



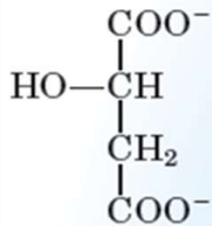
Malato-desidrogenase

NADH

7

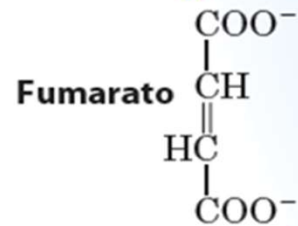
Malato

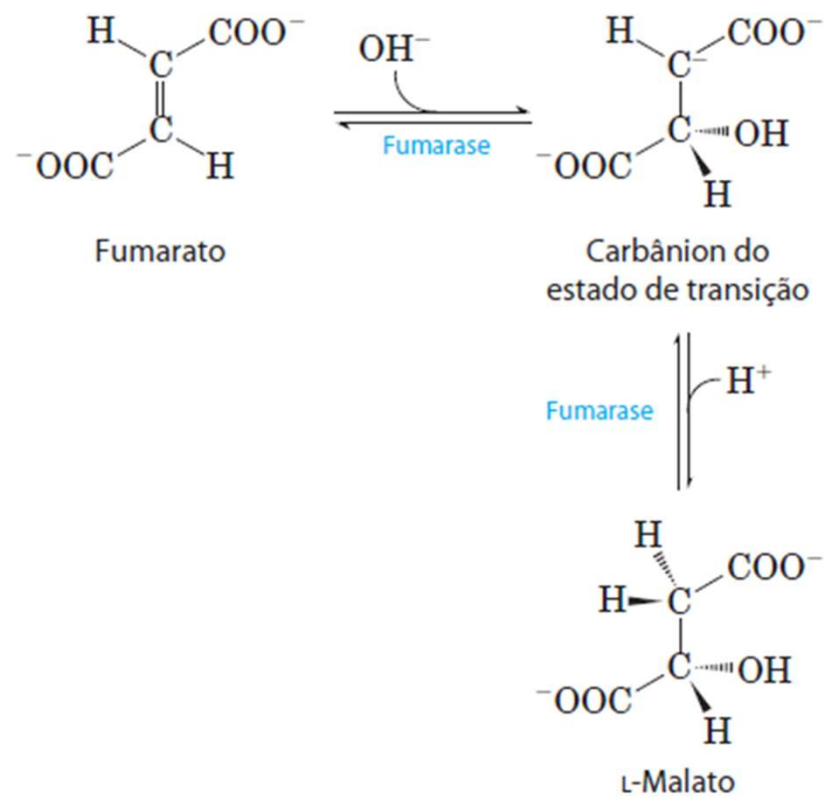
Hidratação:
adição de água à ligação dupla introduz o grupo —OH para a próxima etapa de oxidação.



Fumarase

H₂O



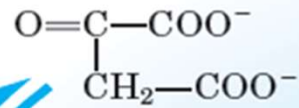


$$\Delta G'^{\circ} = -3,8 \text{ kJ/mol}$$

8

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

Oxaloacetato



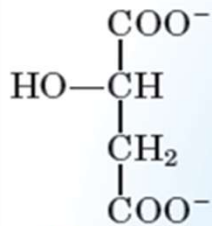
Malato-desidrogenase

NADH

7

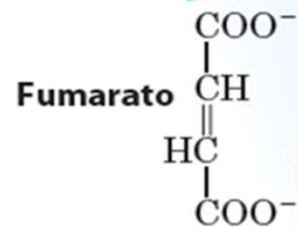
Malato

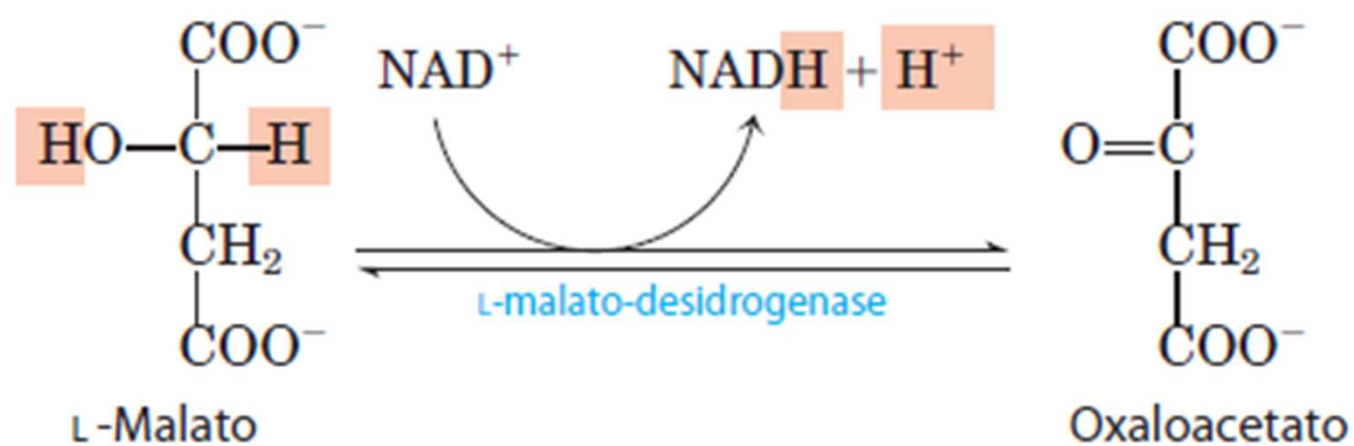
Hidratação:
adição de água à ligação dupla introduz o grupo —OH para a próxima etapa de oxidação.



Fumarase

H₂O





$$\Delta G'^{\circ} = 29,7 \text{ kJ/mol}$$

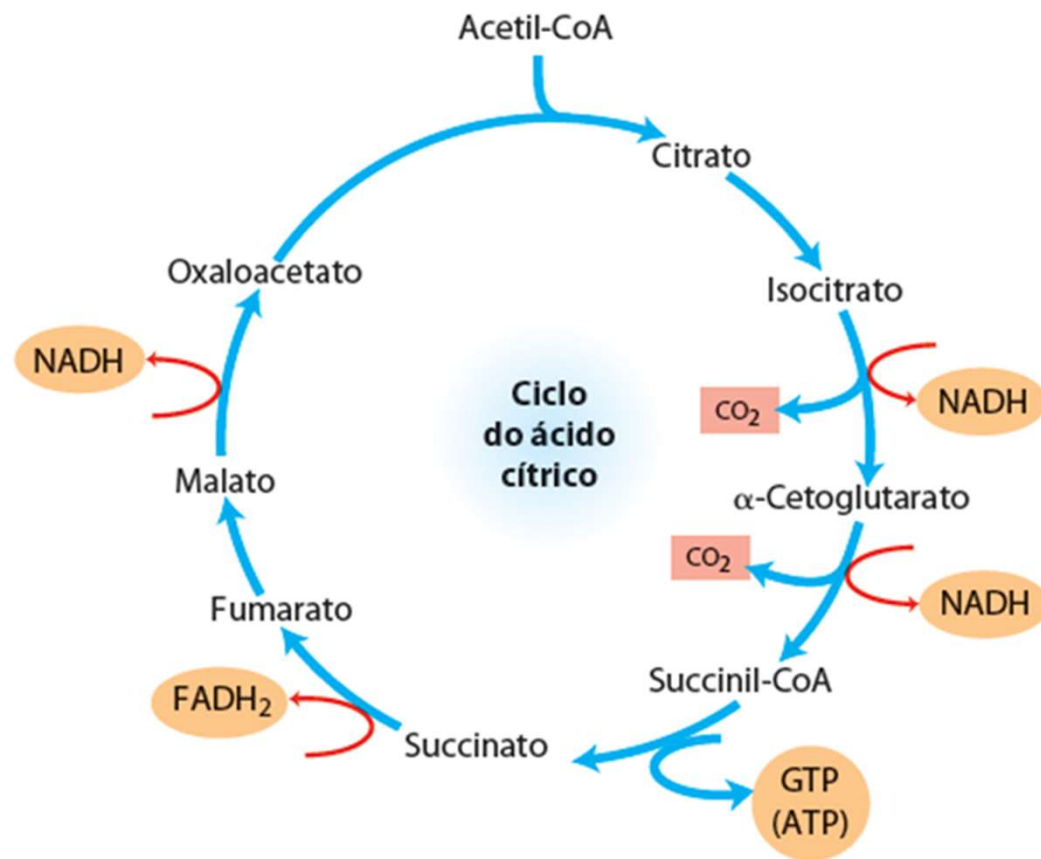


FIGURA 16-14 Produtos de uma rodada do ciclo do ácido cítrico A cada rodada do ciclo do ácido cítrico, três moléculas de NADH, uma de FADH₂, uma de GTP (ATP) e duas de CO₂ são liberadas em reações de descarboxilação oxidativa. Aqui, e em algumas das figuras seguintes, todas as reações do ciclo estão representadas como se elas ocorressem em apenas uma direção, lembre-se, entretanto, que a maioria das reações são reversíveis (ver Figura 16-7).

Tabela 17.2 Ciclo do ácido cítrico.

Etapa	Reação	Enzima	Grupo prostético	Tipo*	$\Delta G_o'$	
					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 lipoico, 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.

TABELA 21.2 Variações de energia livre padrão ($\Delta G^{\circ'}$) e variações fisiológicas de energia livre (ΔG) para as reações do ciclo do ácido cítrico

Reação	Enzima	$\Delta G^{\circ'}$ (kJ · mol ⁻¹)	ΔG (kJ · mol ⁻¹)
1	Citrato-sintase	-31,5	Negativo
2	Aconitase	~5	~0
3	Isocitrato- -desidrogenase	-21	Negativo
4	Complexo multienzimá- tico da α -cetoglutarato- -desidrogenase	-33	Negativo
5	Succinil-CoA-sintase	-2,1	~0
6	Succinato- -desidrogenase	+6	~0
7	Fumarase	-3,4	~0
8	Malato-desidrogenase	+29,7	~0

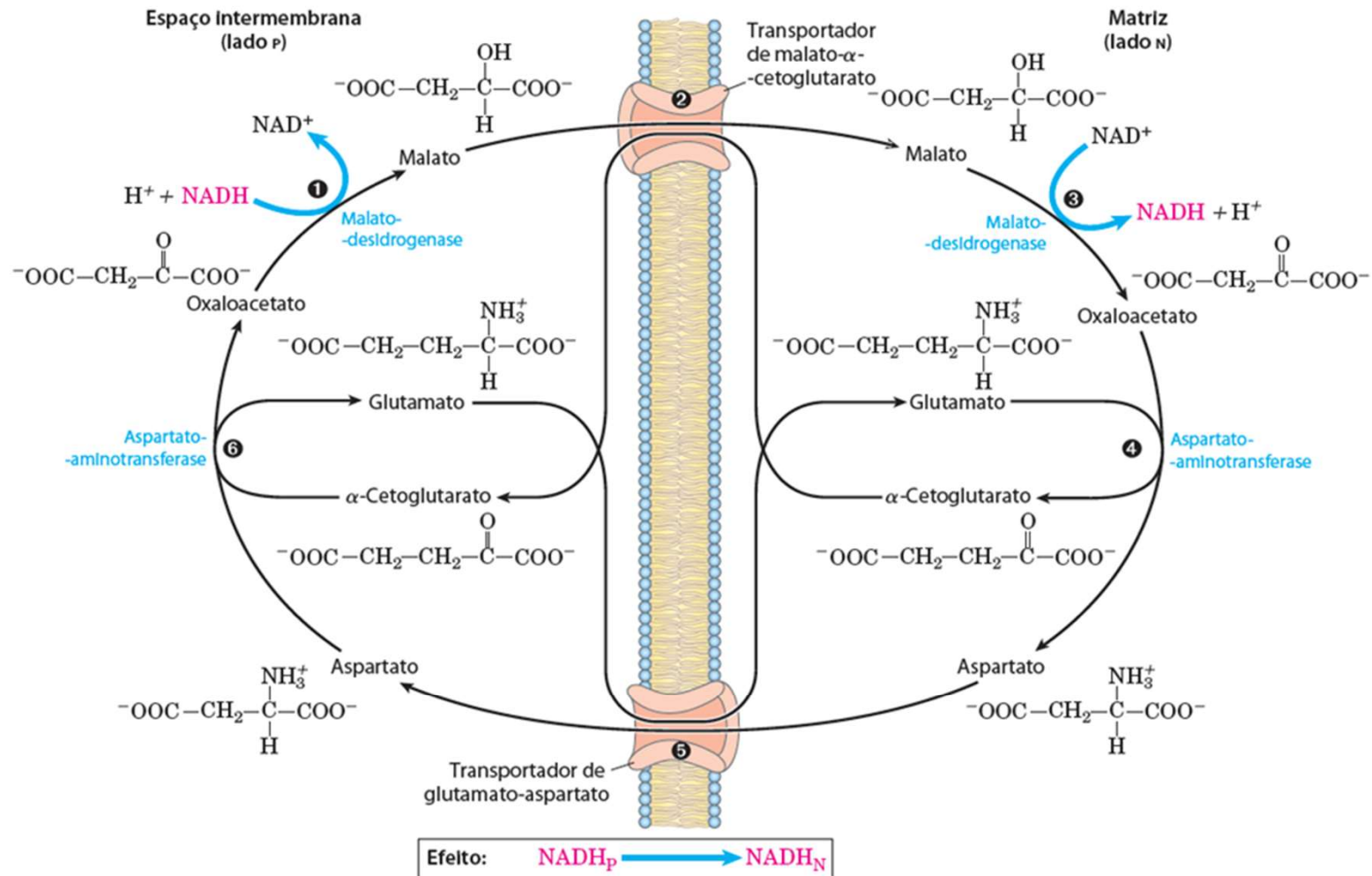
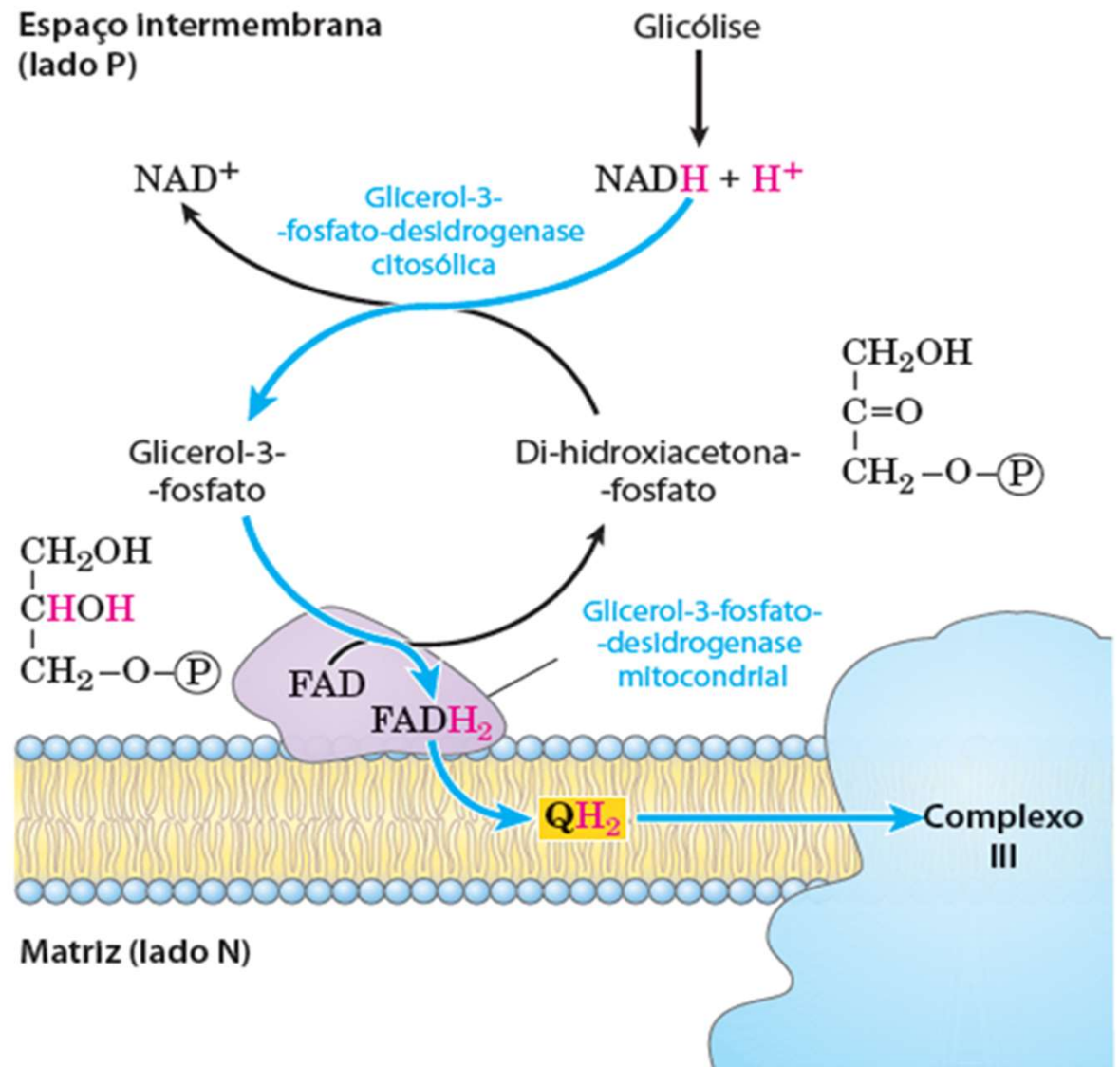


FIGURA 19-31 Lançadeira do malato-aspartato. Esta lançadeira para transporte de equivalentes redutores do NADH citosólico para dentro da matriz mitocondrial é usada em fígado, rim e coração. ❶ O NADH no citosol entra no espaço Intermembrana por aberturas na membrana externa (poranas), então passa dois equivalentes redutores ao oxaloacetato, produzindo malato. ❷ O malato cruza a membrana Interna via transportador de malato-

- α -cetoglutarato. ❸ Na matriz, o malato passa dois equivalentes redutores ao NAD^+ , e o NADH resultante é oxidado pela cadeia respiratória; o oxaloacetato formado a partir do malato não pode passar diretamente para o citosol. ❹ O oxaloacetato é primeiro transaminado a aspartato e ❺ o aspartato pode sair via transportador de glutamato-aspartato. ❻ O oxaloacetato é regenerado no citosol, completando o ciclo.

FIGURA 19-32 Lançadeira do glicerol-3-fosfato. Esta forma alternativa de mover equivalentes redutores do citosol para a matriz mitocondrial opera no músculo esquelético e no encéfalo. No citosol, di-hidroxiacetona-fosfato aceita dois equivalentes redutores do NADH em uma reação catalisada pela glicerol-3-fosfato-desidrogenase citosólica. Uma isoenzima da glicerol-3-fosfato-desidrogenase ligada à face externa da membrana interna transfere então dois equivalentes redutores do glicerol-3-fosfato no espaço Intermembrana para a ubiquinona. Observe que esta transferência não envolve sistemas de transporte de membrana.



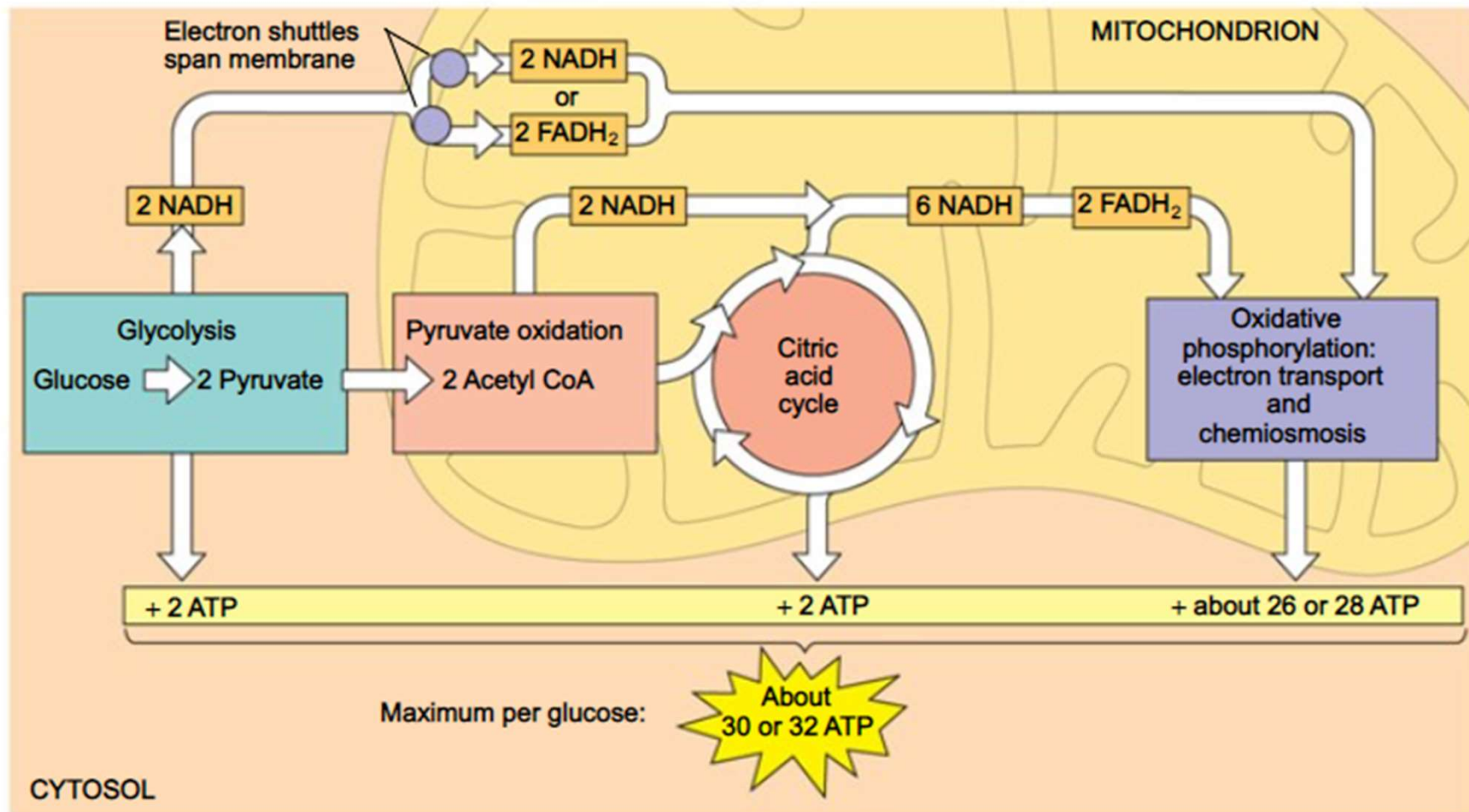


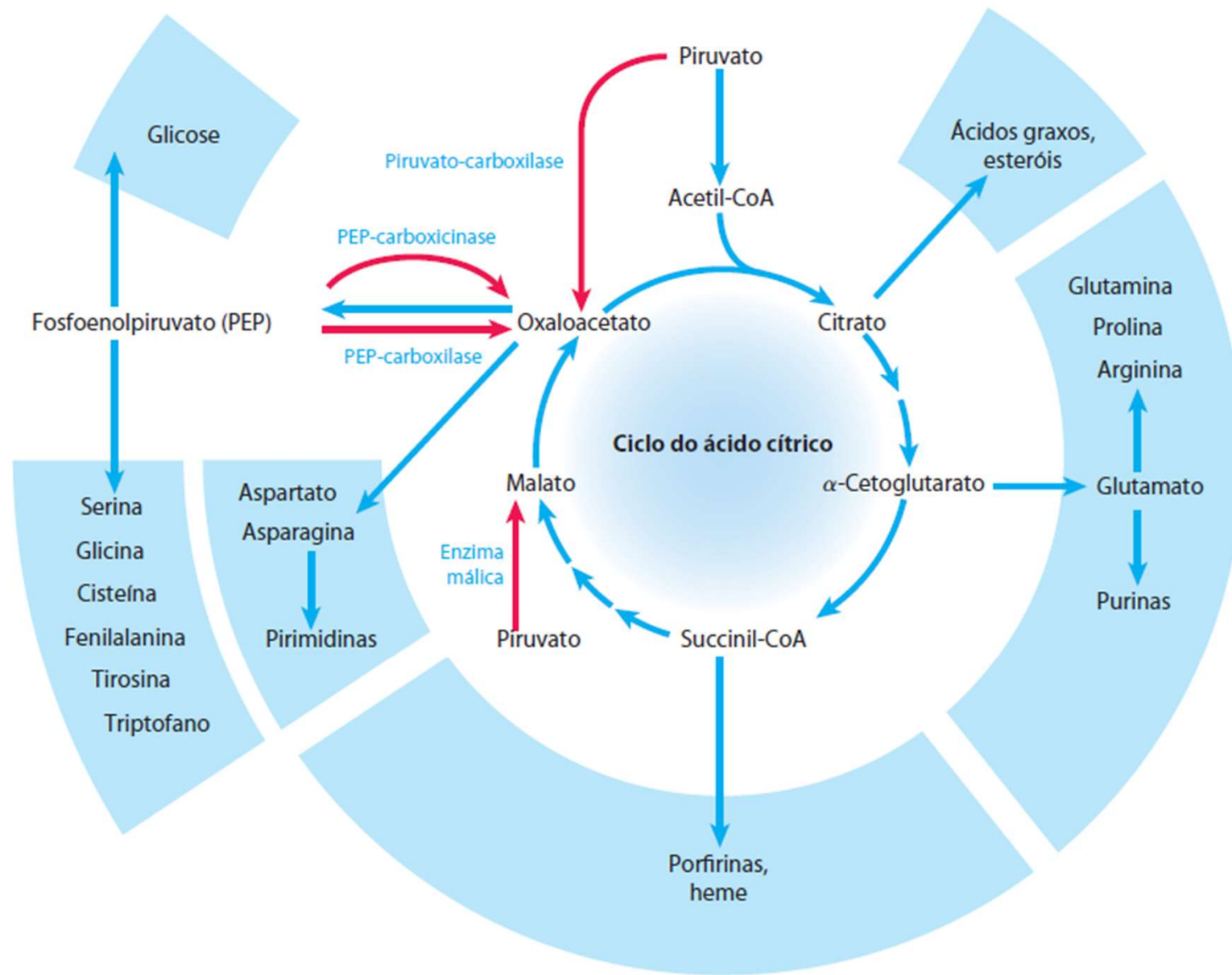
TABELA 16-1

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.



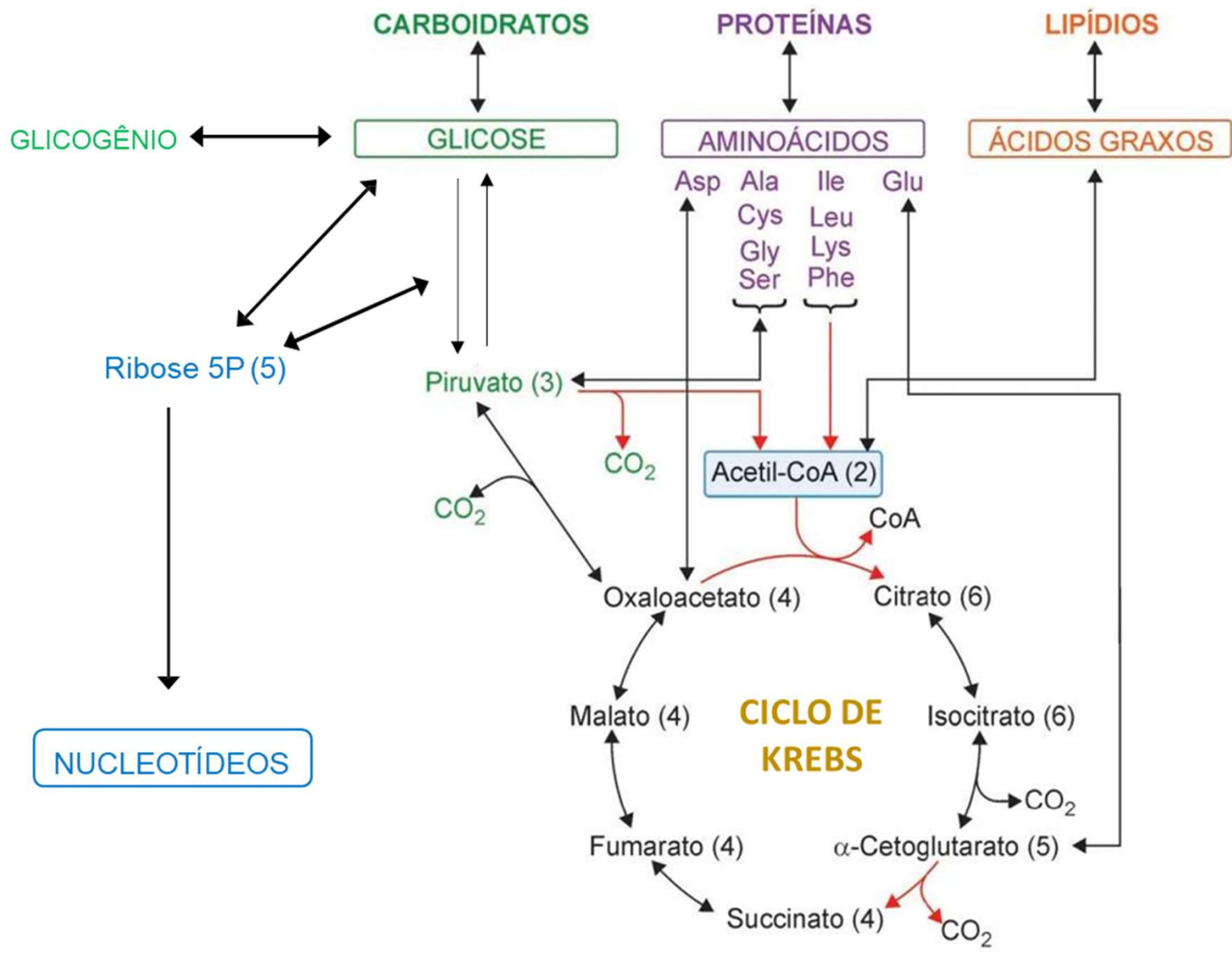


TABELA 16-2 Reações anapleróticas

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

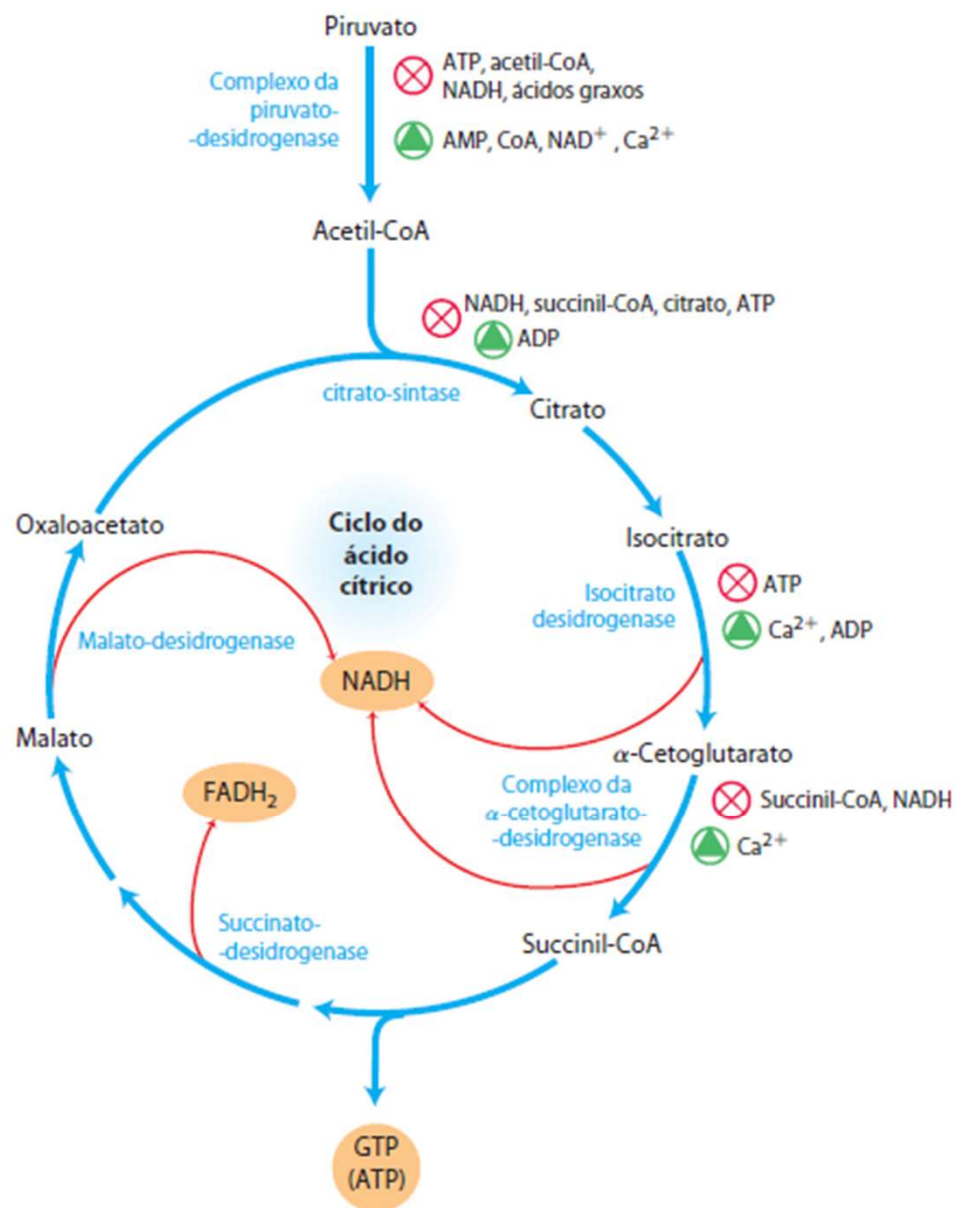


FIGURA 16-19 Regulação do fluxo dos metabólitos a partir do complexo da PDH durante o ciclo do ácido cítrico em mamíferos. O complexo da PDH é alostericamente inibido quando as razões $[ATP]/[ADP]$, $[NADH]/[NAD^+]$ e $[acetil-CoA]/[CoA]$ estão elevadas, indicando um estado metabólico com energia suficiente. 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 Ca²⁺ estimula a contração e, como mostrado aqui, estimula o metabolismo gerador de energia para repor o ATP consumido durante a contração.

