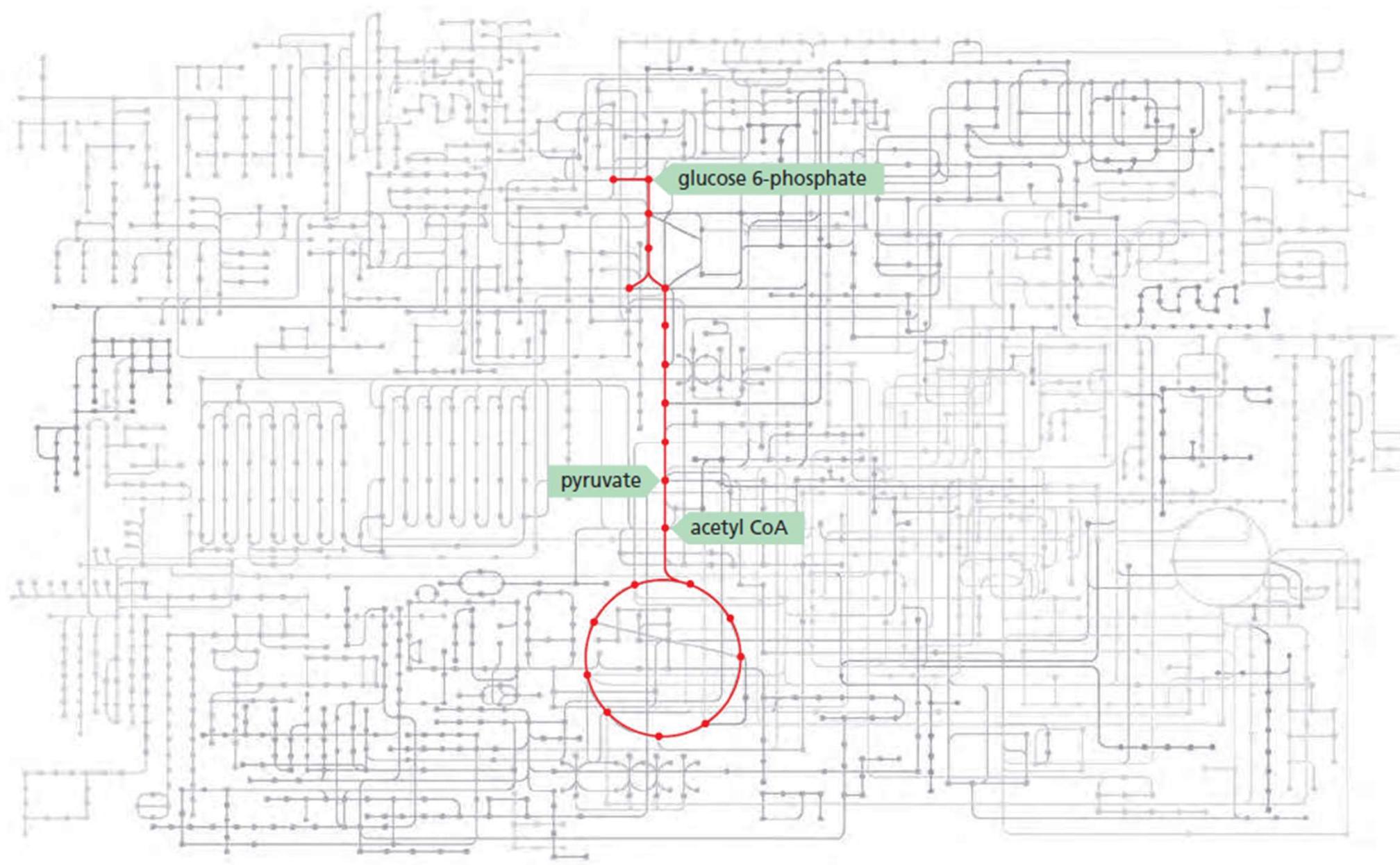


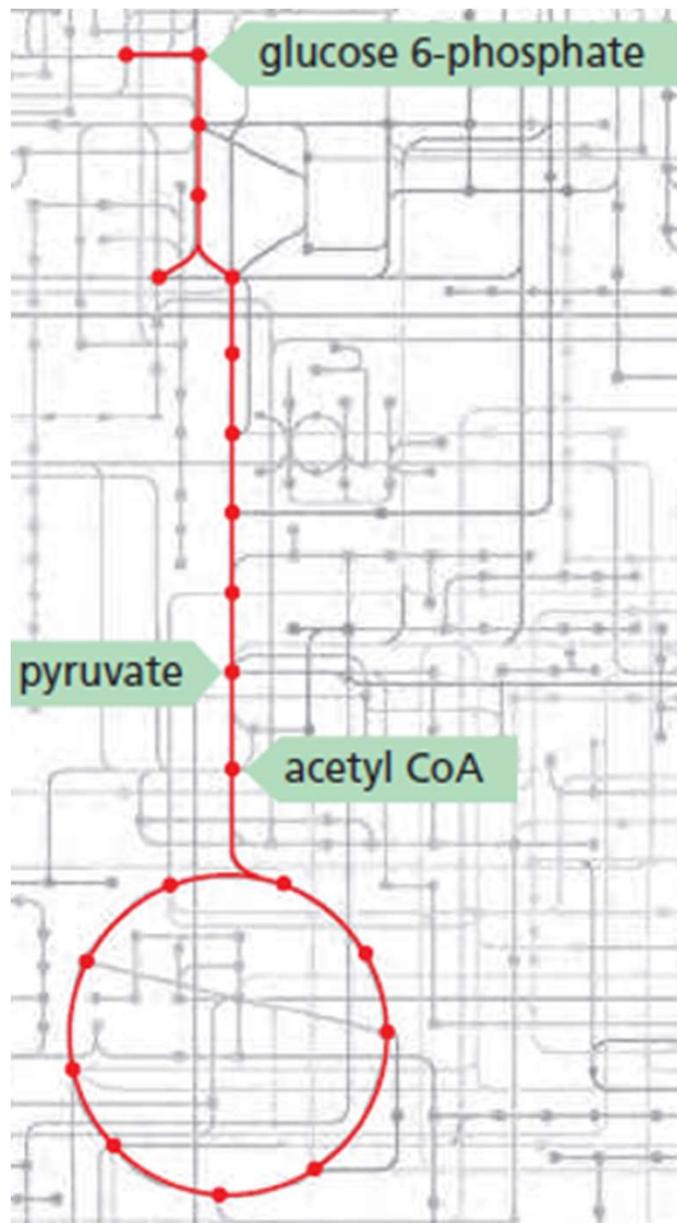
# Ciclo do Ácido Cítrico

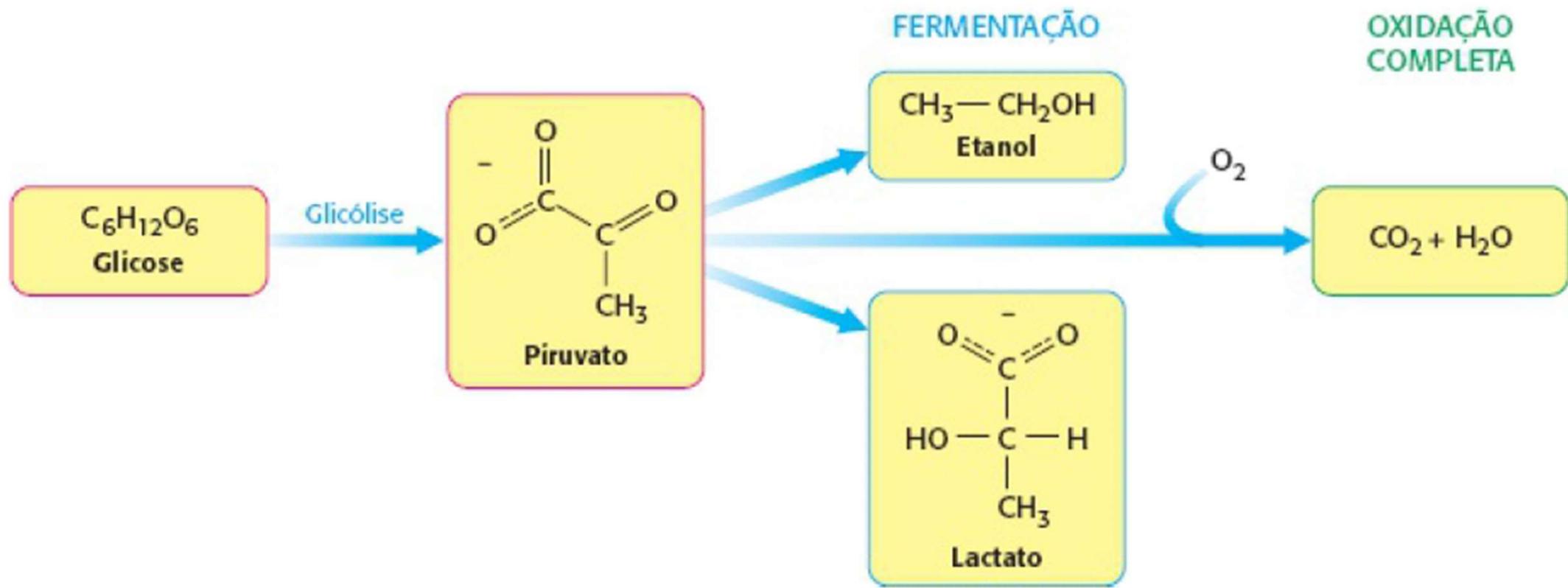
Pyruvate  
Dehydrogenase  
Complex



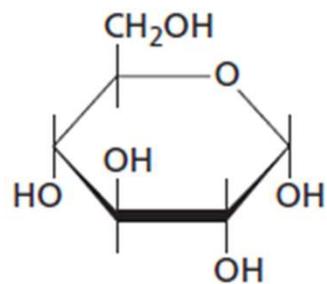
PDB: 1W85, 1B5S, 1EAA, 1LAC, 1EBD



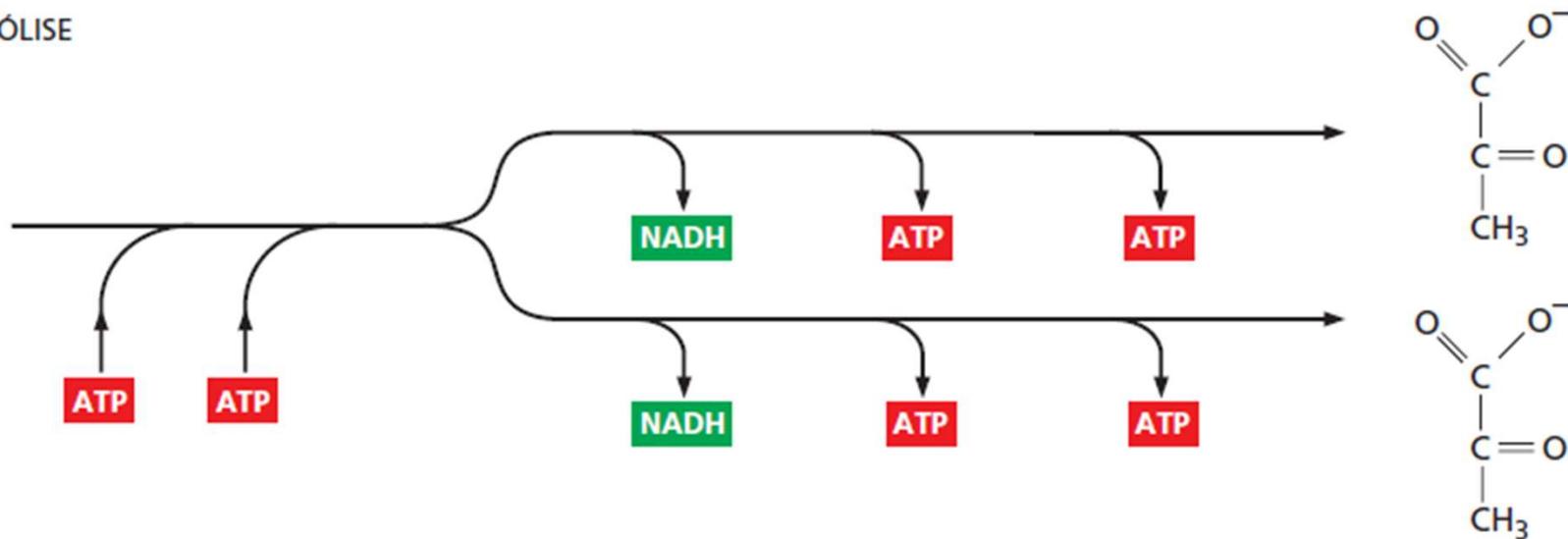




RESULTADO LÍQUIDO DA GLICÓLISE

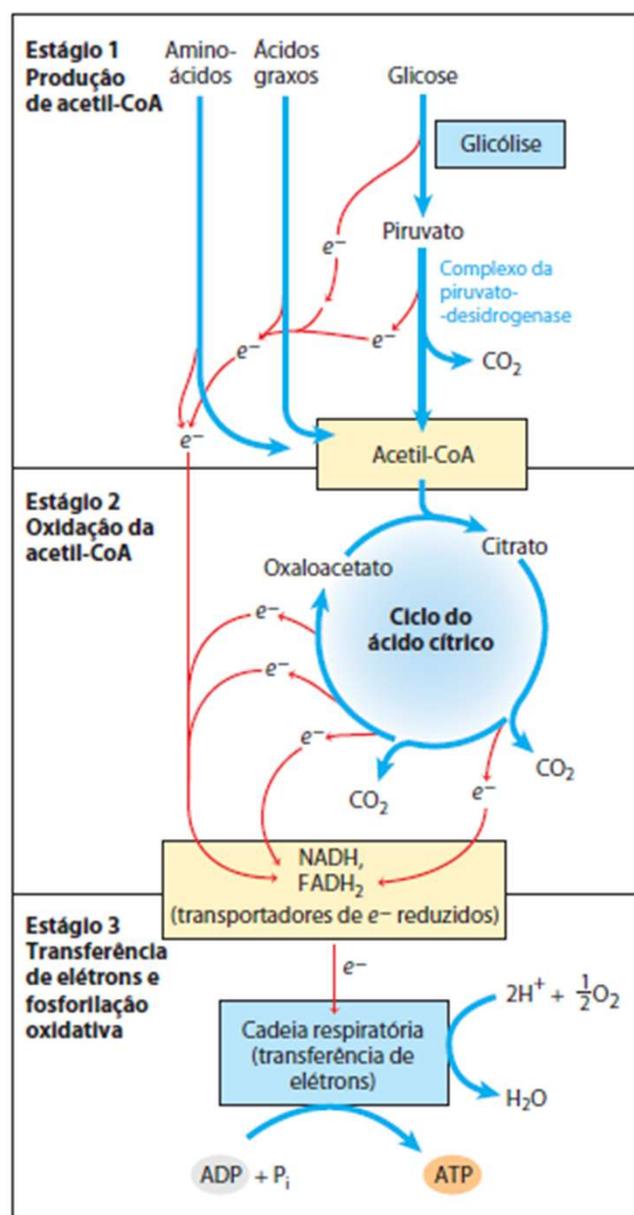


Glicose



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

Duas moléculas de piruvato

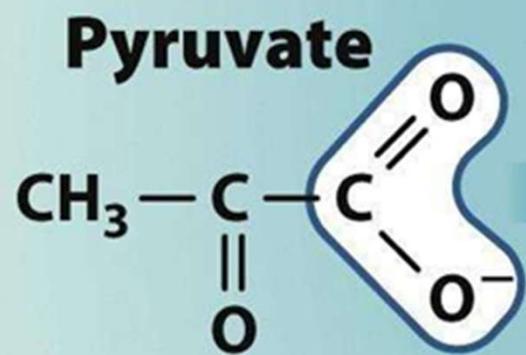


**FIGURA 16-1 Catabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos durante os três estágios da respiração celular.** Estágio 1: a oxidação de ácidos graxos, glicose e alguns aminoácidos gera acetil-CoA. Estágio 2: a oxidação dos grupos acetil no ciclo do ácido cítrico inclui quatro etapas nas quais os elétrons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

**Cytosol**

**Intermembrane space**

**Matrix**

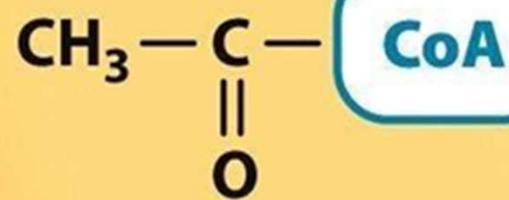


**NAD<sup>+</sup>**

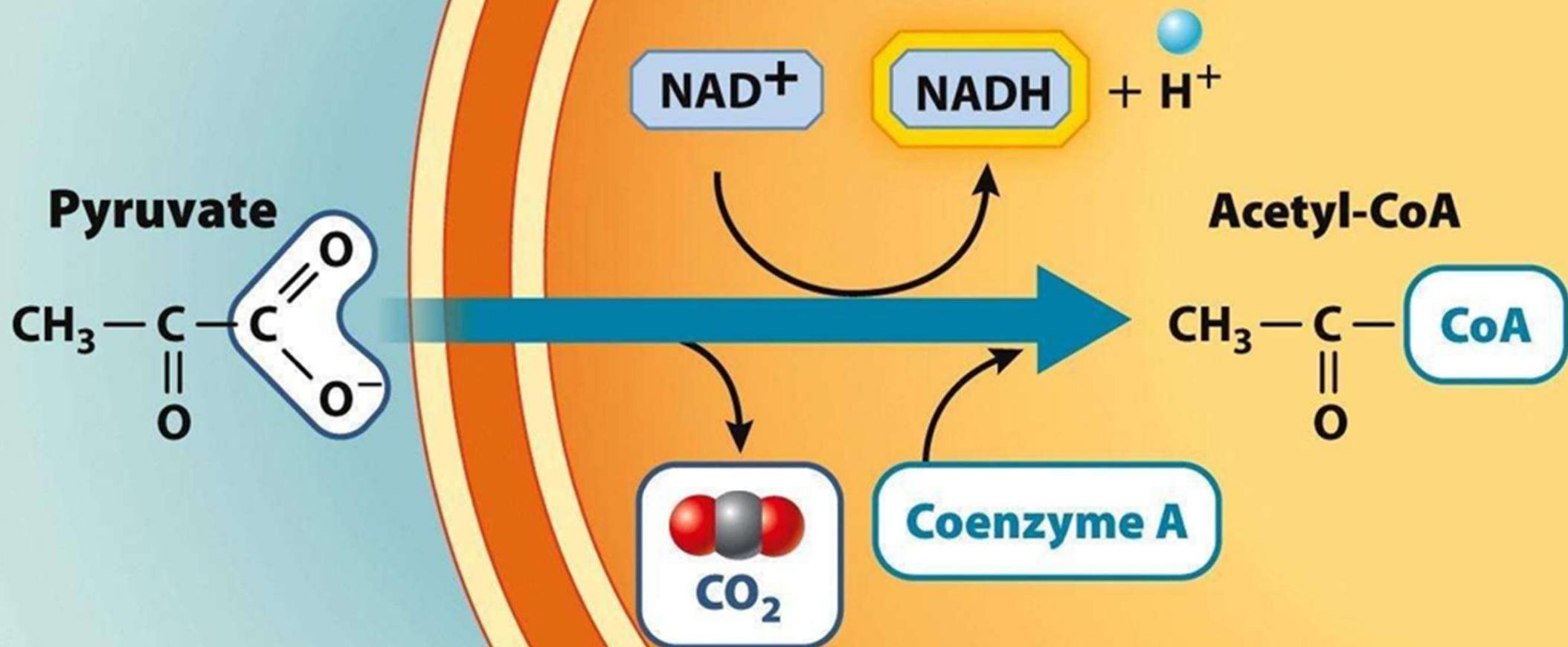
**NADH**

+ H<sup>+</sup>

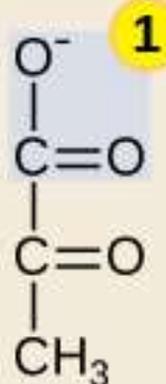
**Acetyl-CoA**



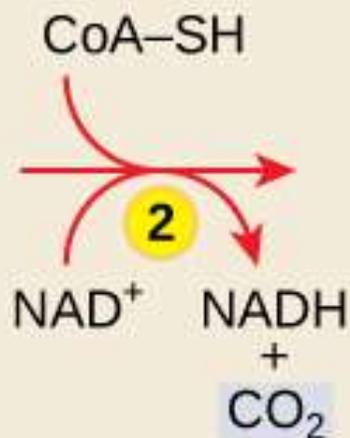
**Coenzyme A**



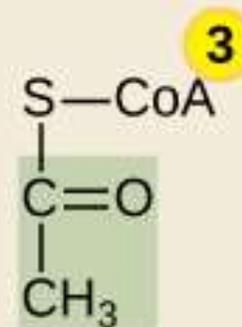
## Oxidation of Pyruvate



Pyruvate



Oxidation  
reaction



Acetyl CoA

**1**

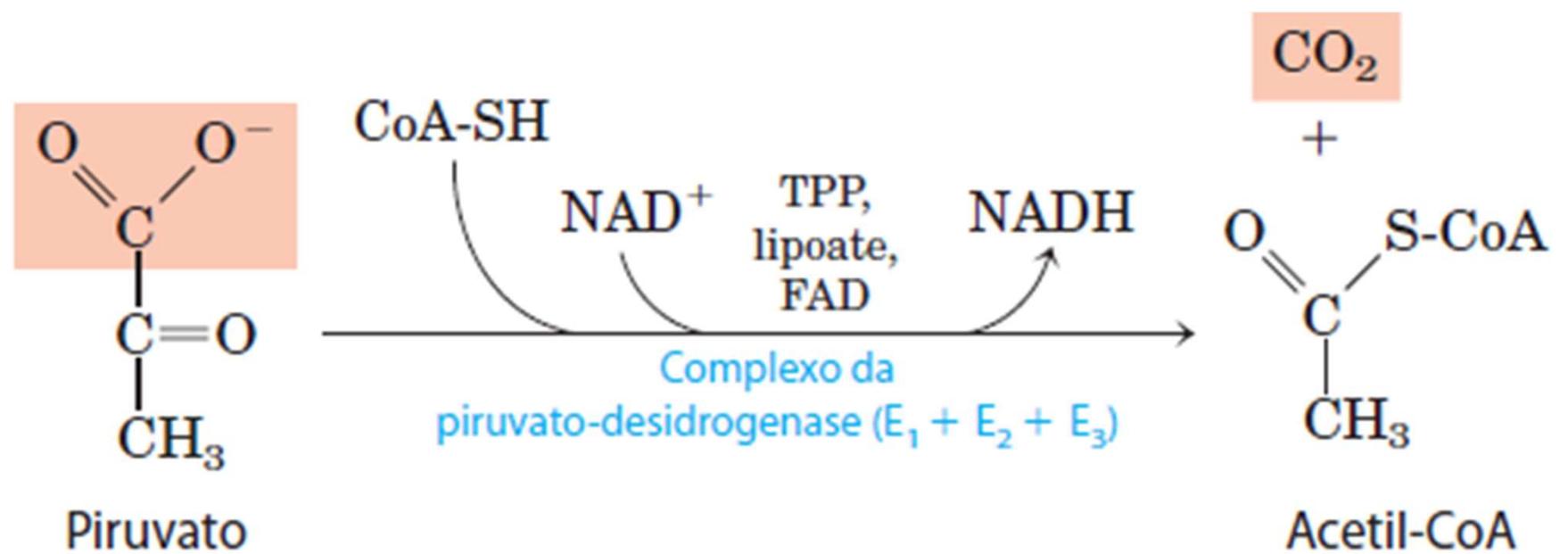
A carboxyl group is removed from pyruvate, releasing carbon dioxide.

**2**

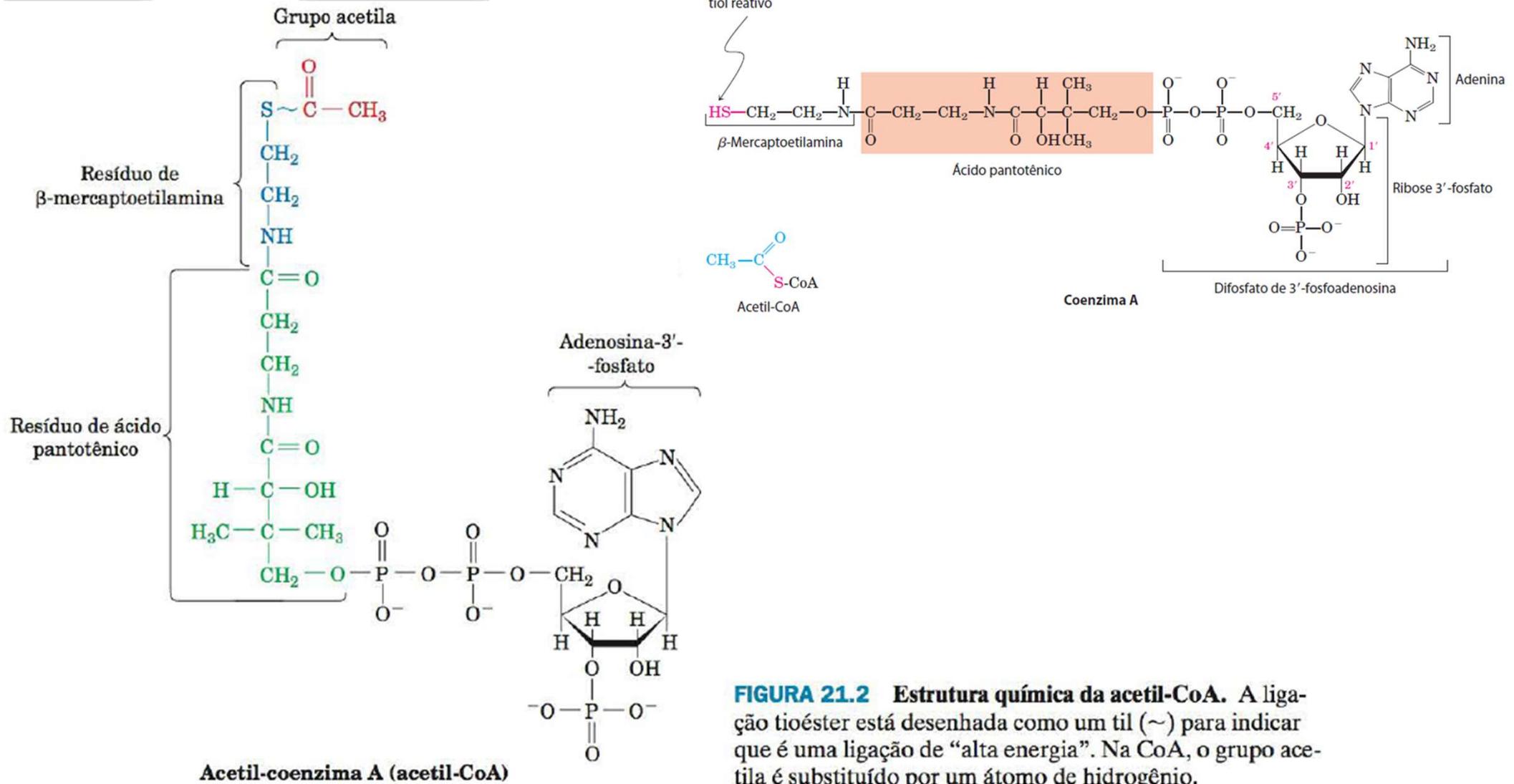
NAD<sup>+</sup> is reduced to NADH.

**3**

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



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



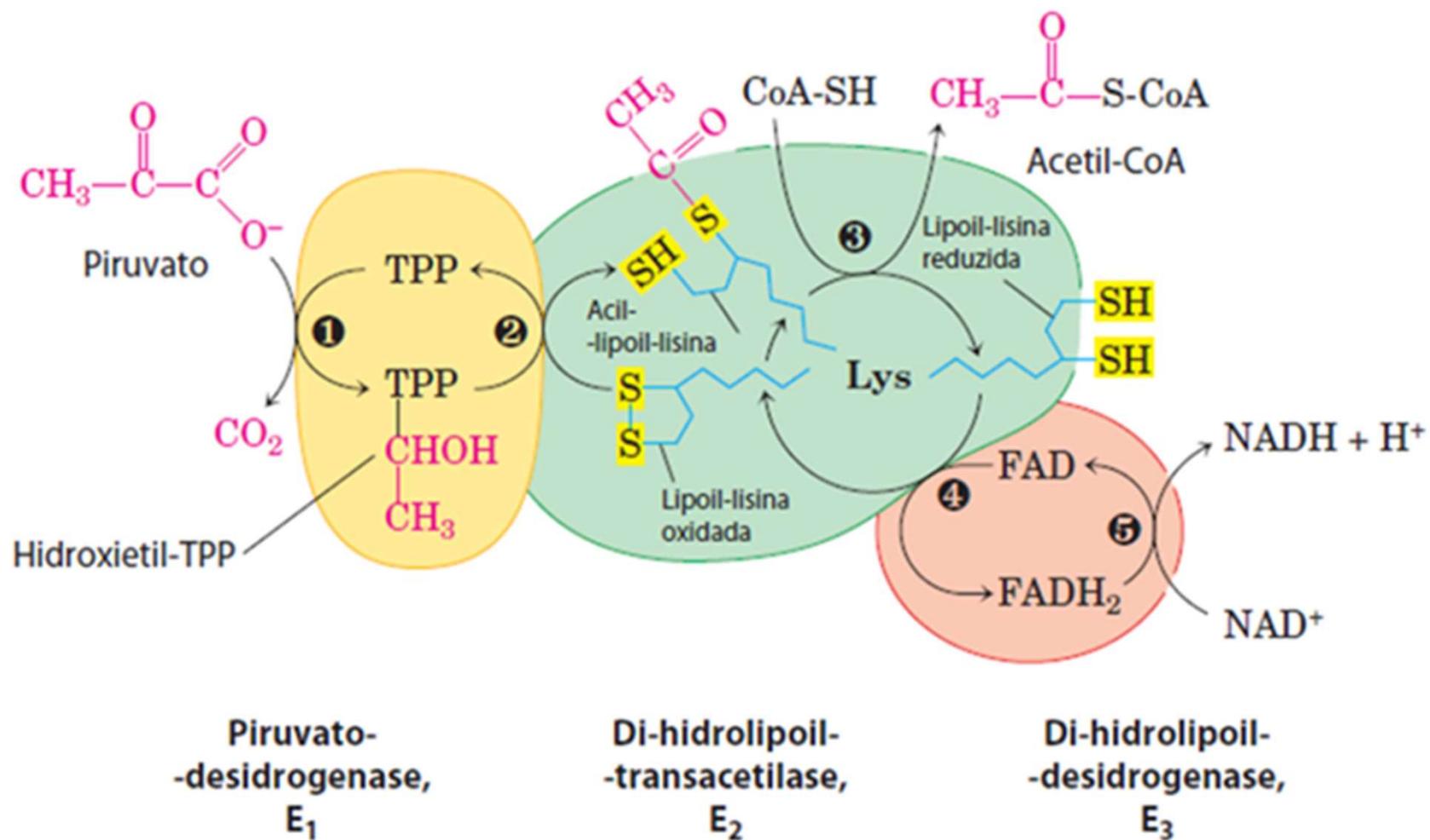
**FIGURA 21.2** Estrutura química da acetil-CoA. A ligação tioéster está desenhada como um til ( $\sim$ ) para indicar que é uma ligação de “alta energia”. Na CoA, o grupo acetila é substituído por um átomo de hidrogênio.

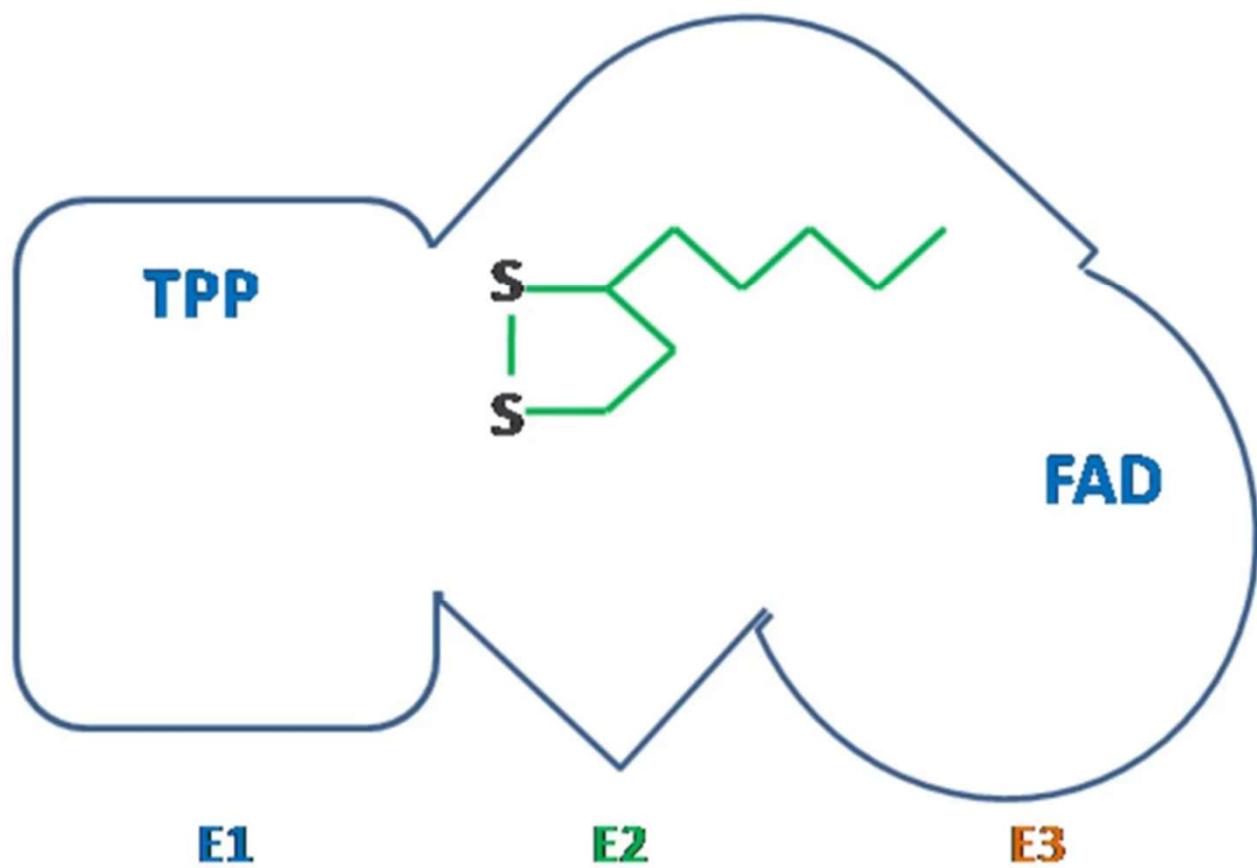
**Tabela 17.1** Complexo piruvato desidrogenase da *E. coli*.

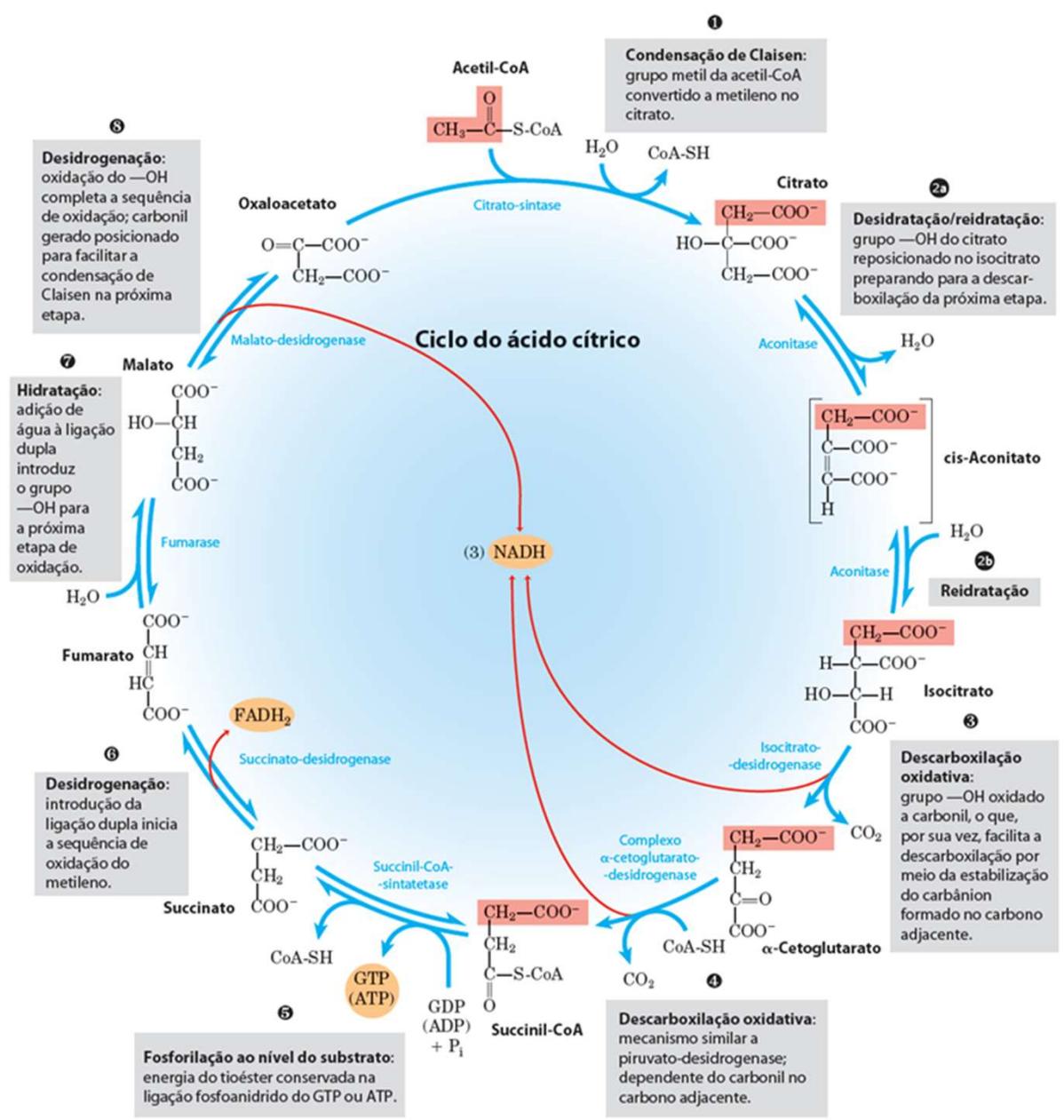
Enzima	Abreviatura	Número de cadeias	Grupo prostético	Reação catalisada
Componente piruvato desidrogenase	E <sub>1</sub>	24	TPP	Descarboxilação oxidativa do piruvato
Di-hidrolipoil transacetilase	E <sub>2</sub>	24	Lipoamida	Transferência de grupo acetila para CoA
Di-hidrolipoil desidrogenase	E <sub>3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

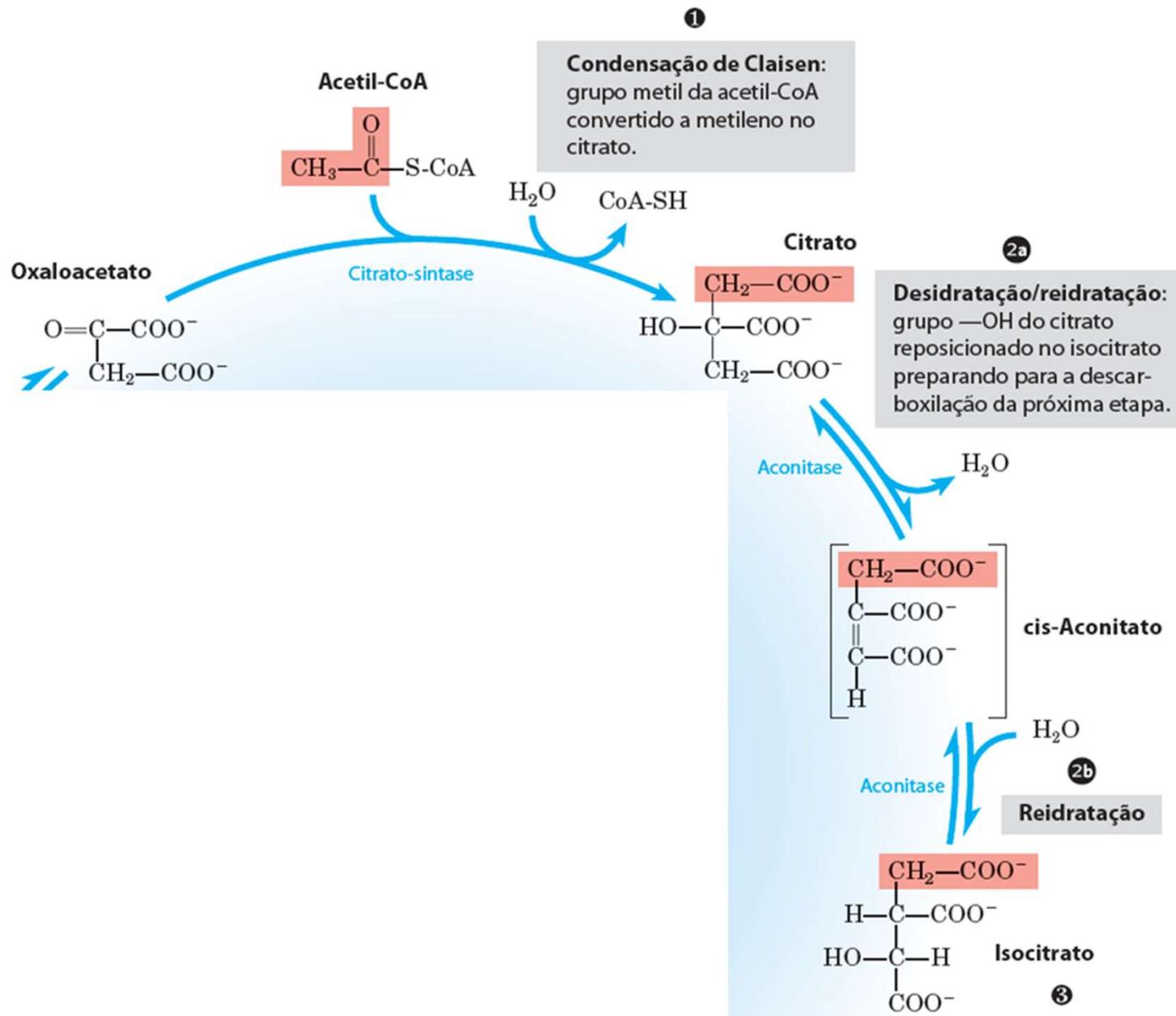
**TABELA 21.1** As coenzimas e os grupos prostéticos da piruvato-desidrogenase

Cofator	Localização	Função
Tiamina pirofosfato (TPP)	Ligada a E <sub>1</sub>	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 <sup>+</sup> )	Substrato para E3	Reduzido pelo FADH <sub>2</sub>

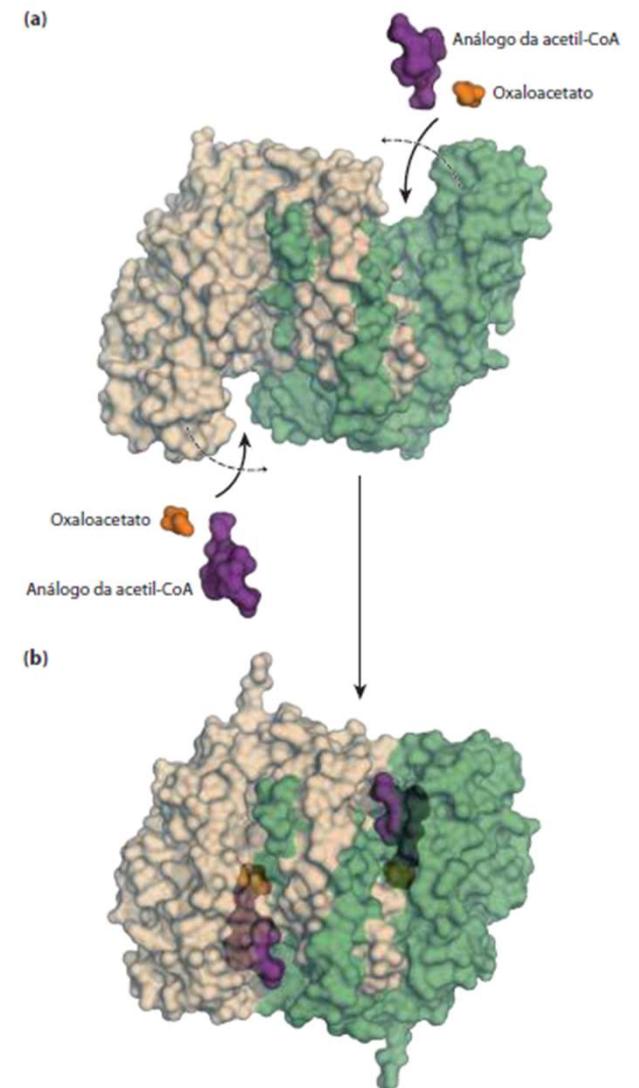
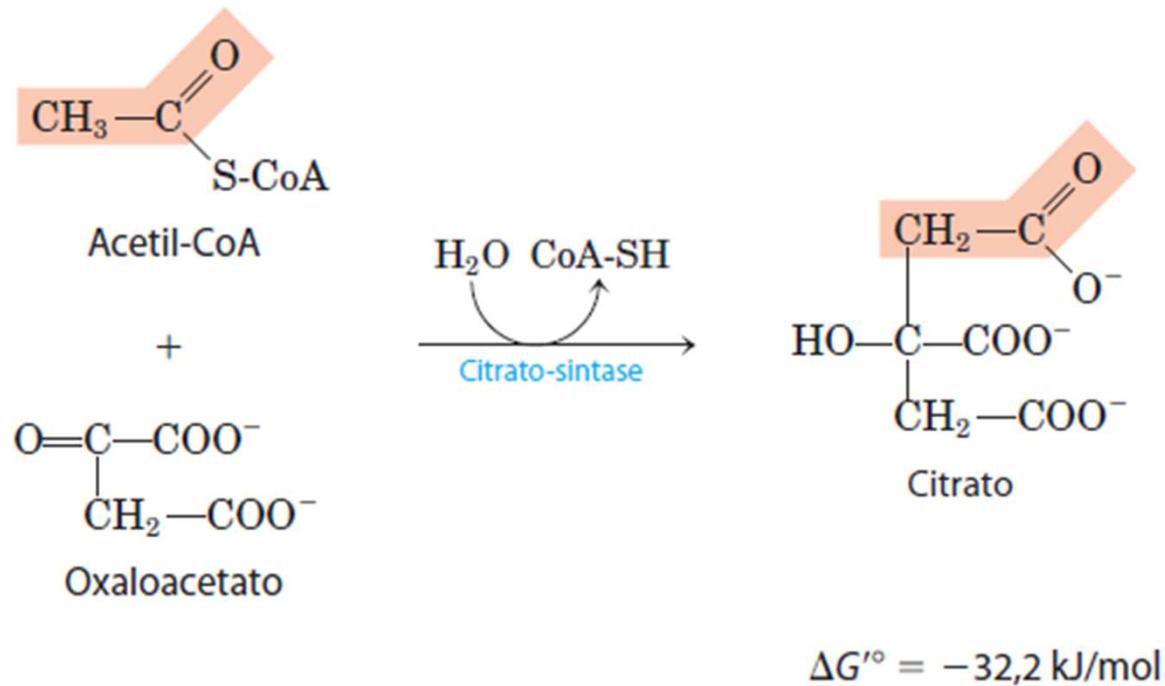


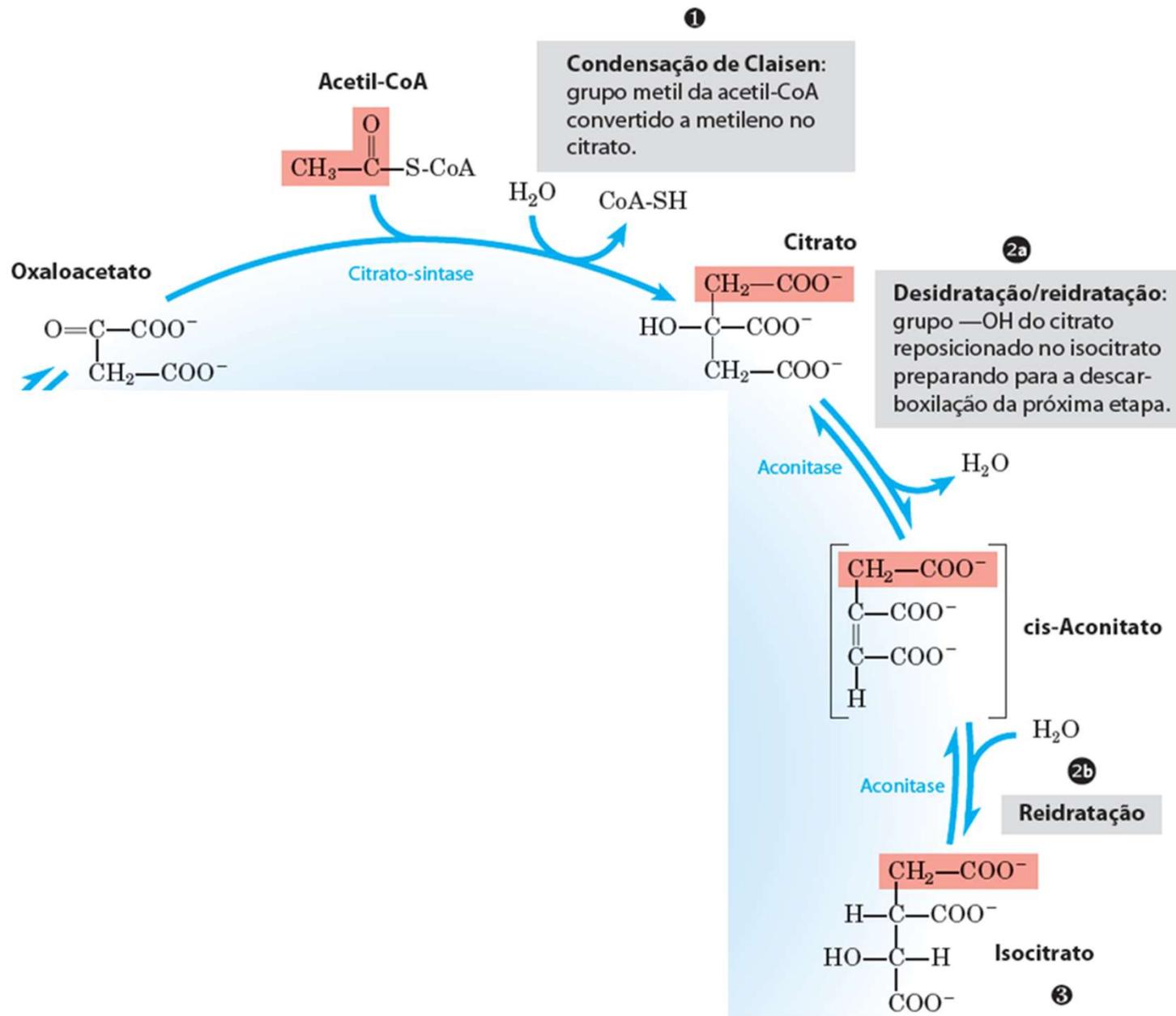




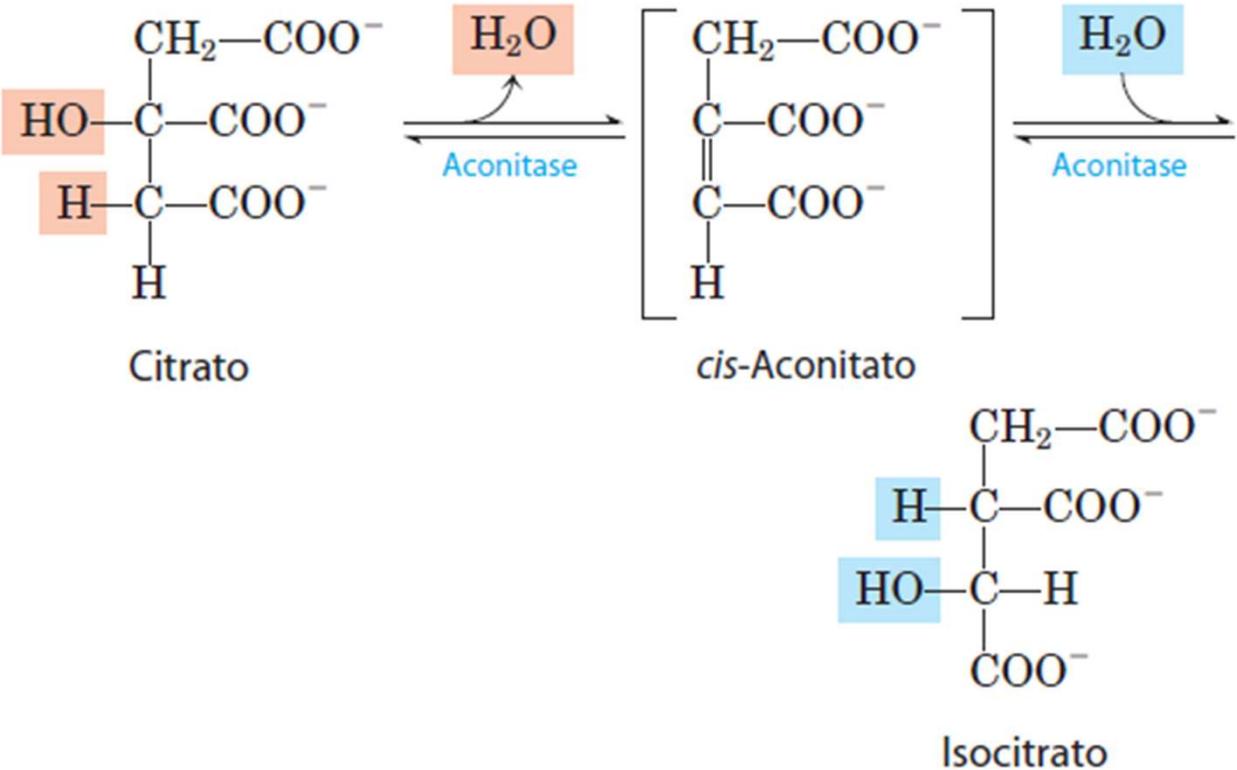


## Citrato sintase forma citrato a partir de oxaloacetato e acetil coenzima A

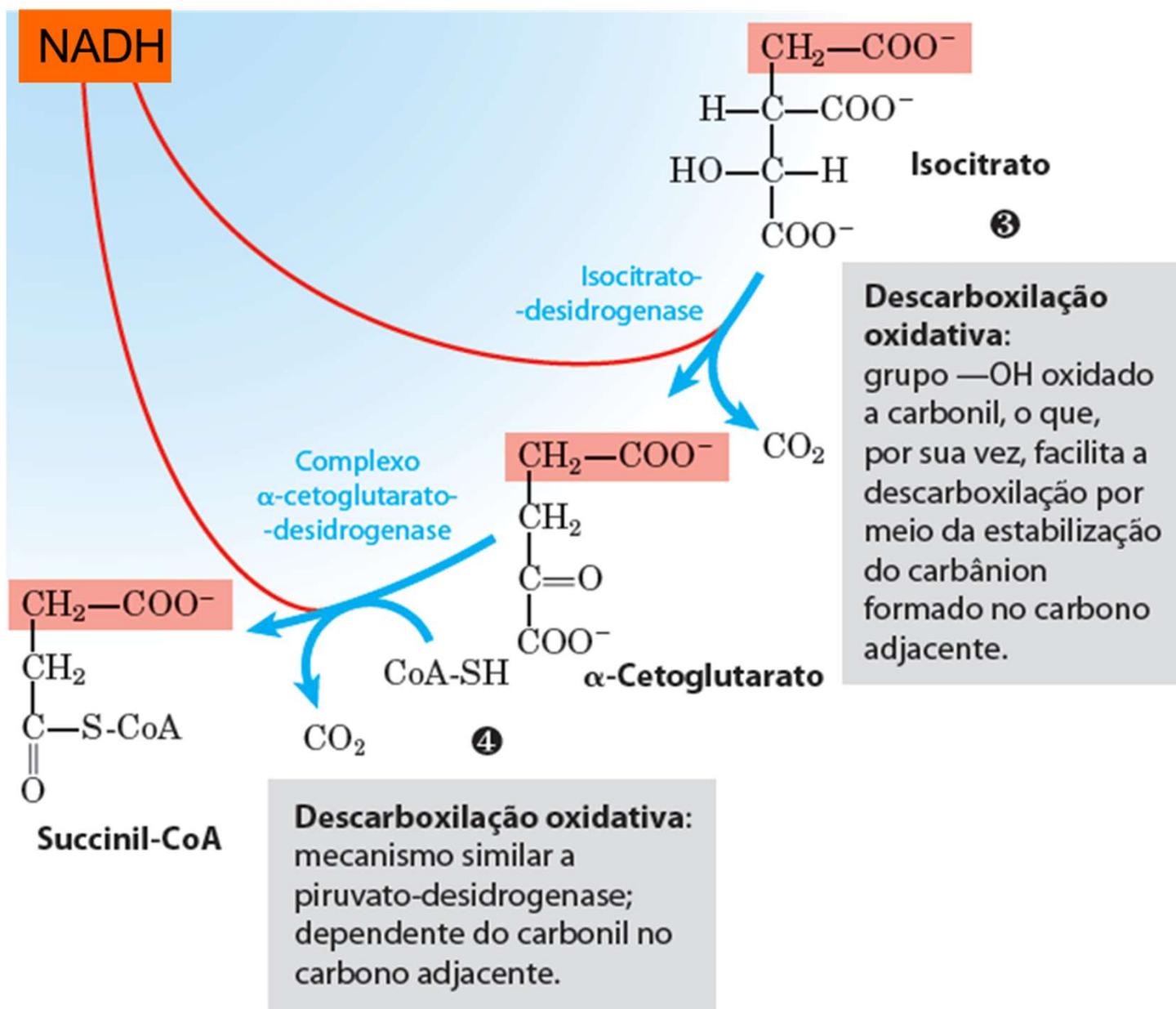




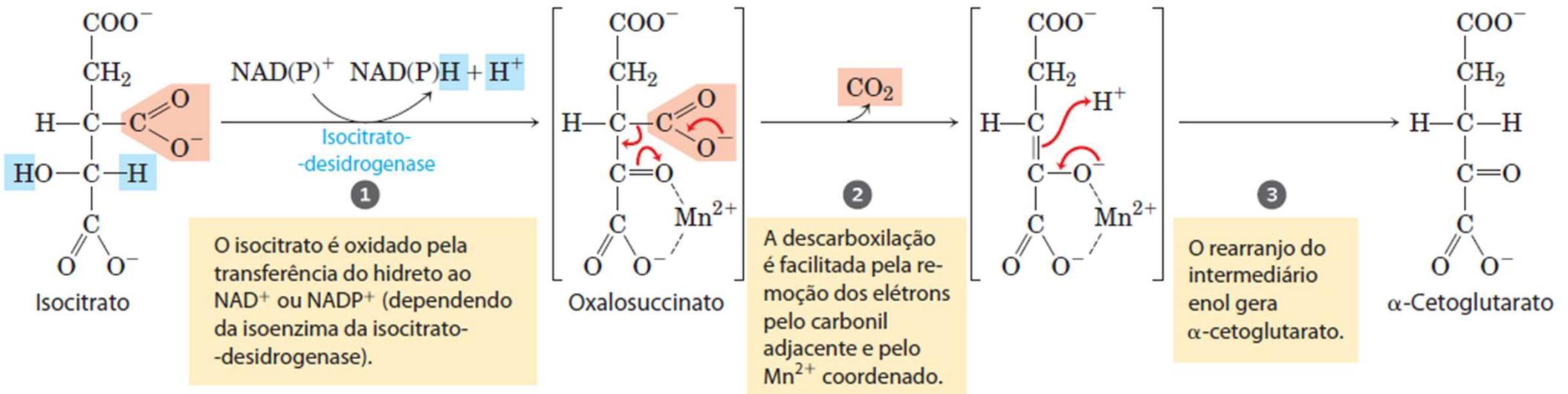
# Citrato é isomerizado a isocitrato

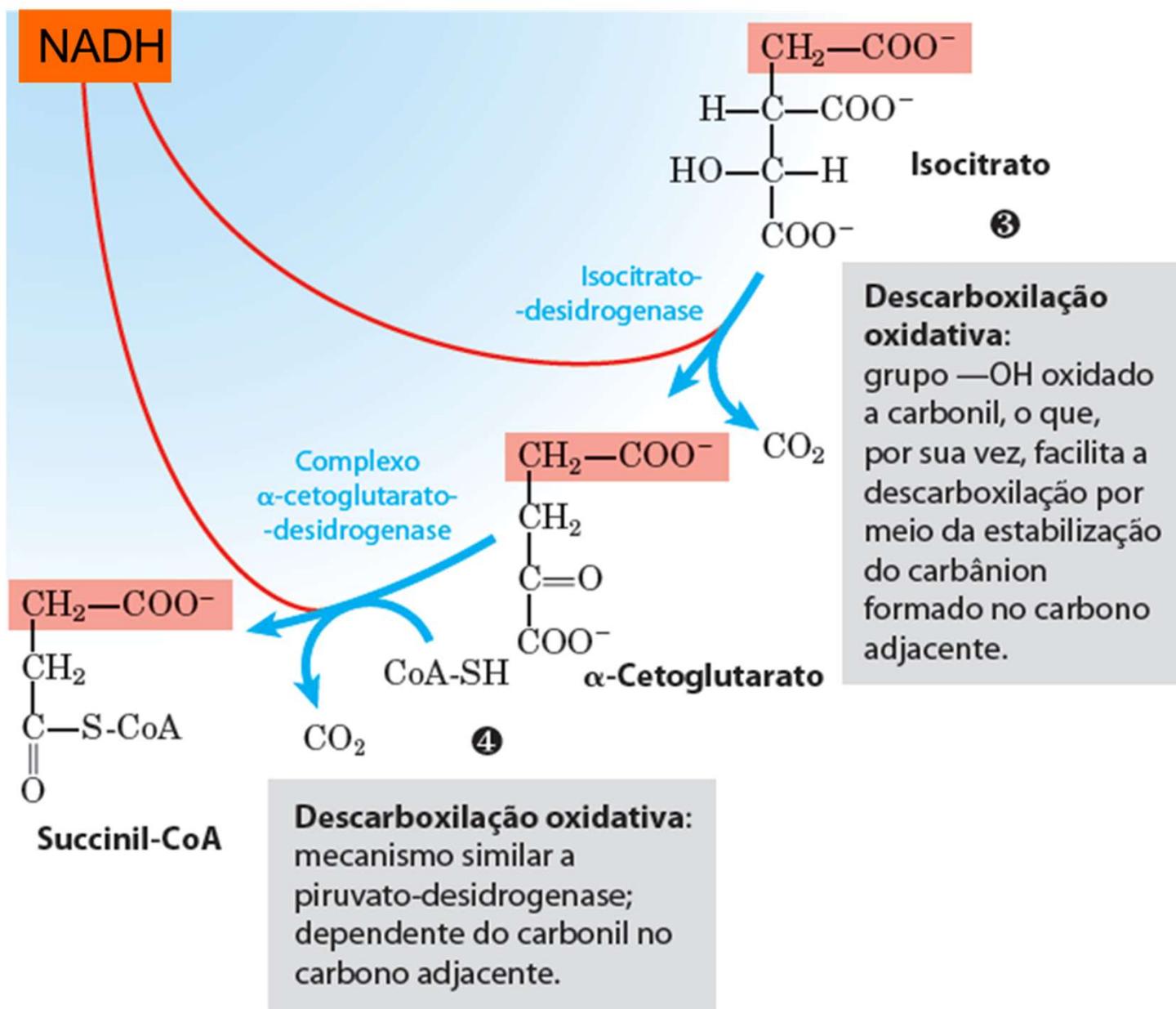


$\Delta G'^{\circ} = 13,3 \text{ kJ/mol}$

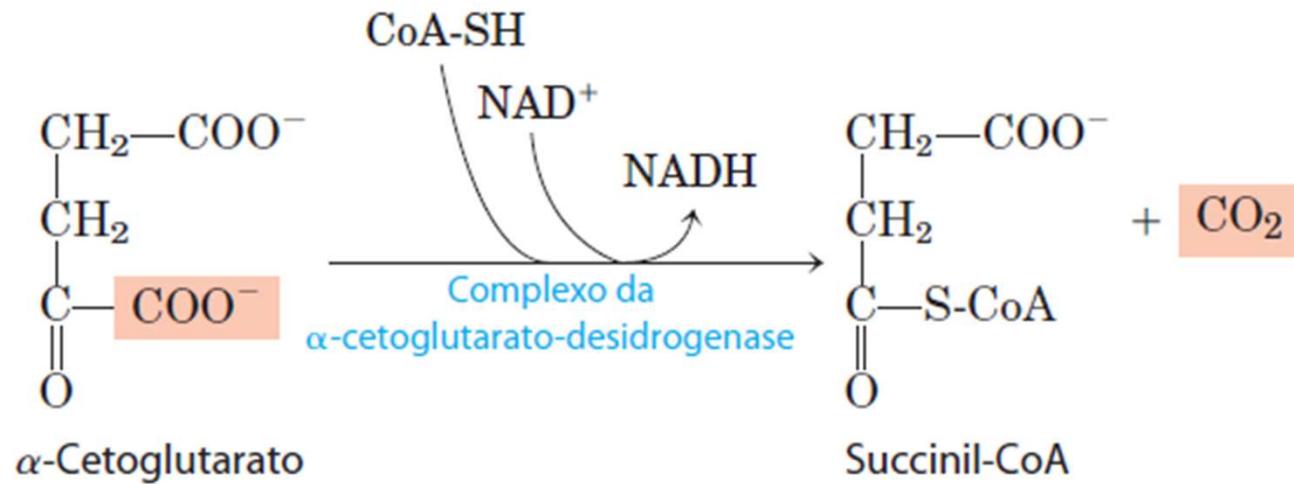


## Isocitrato é oxidado e descarboxilado a $\alpha$ -cetogluturato



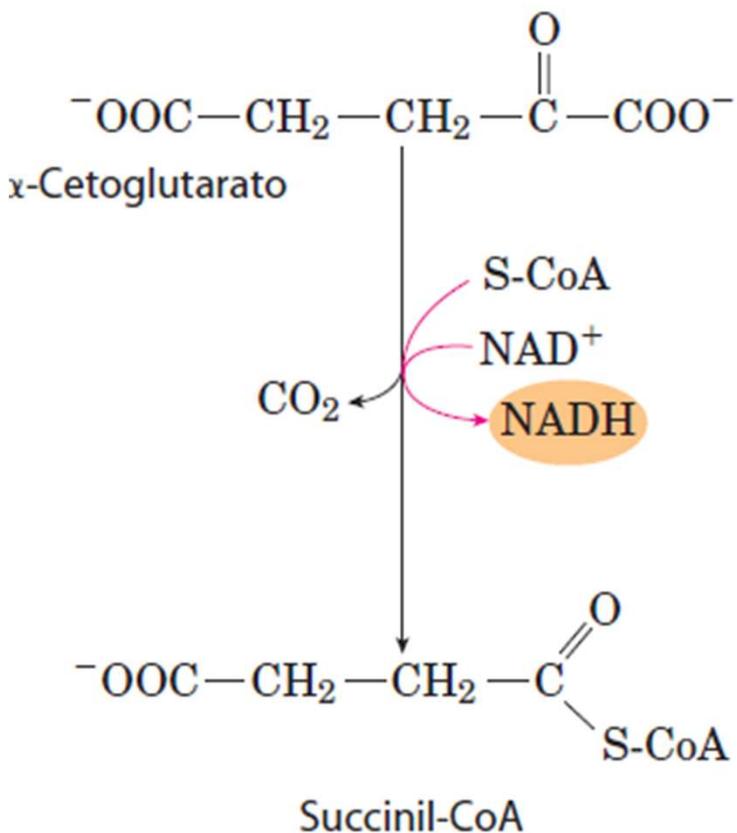


## Succinil coenzima A é formada pela descarboxilação oxidativa de $\alpha$ -cetogluturato

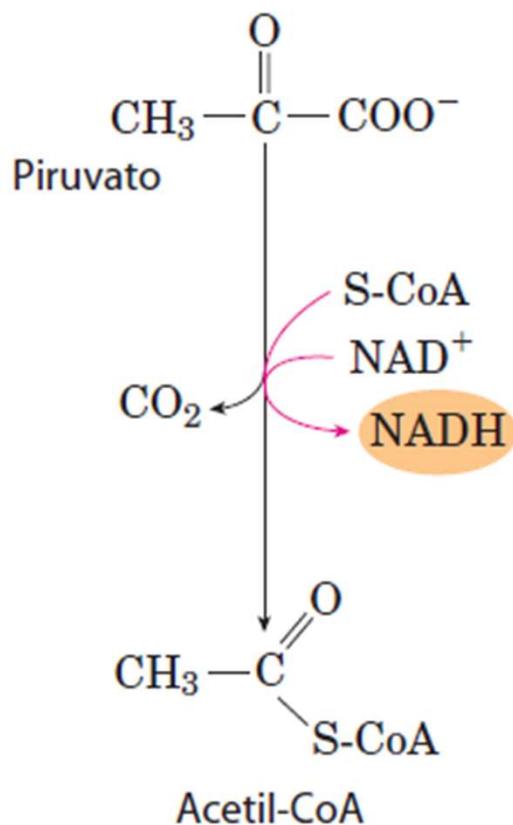


$$\Delta G'^{\circ} = -33,5 \text{ kJ/mol}$$

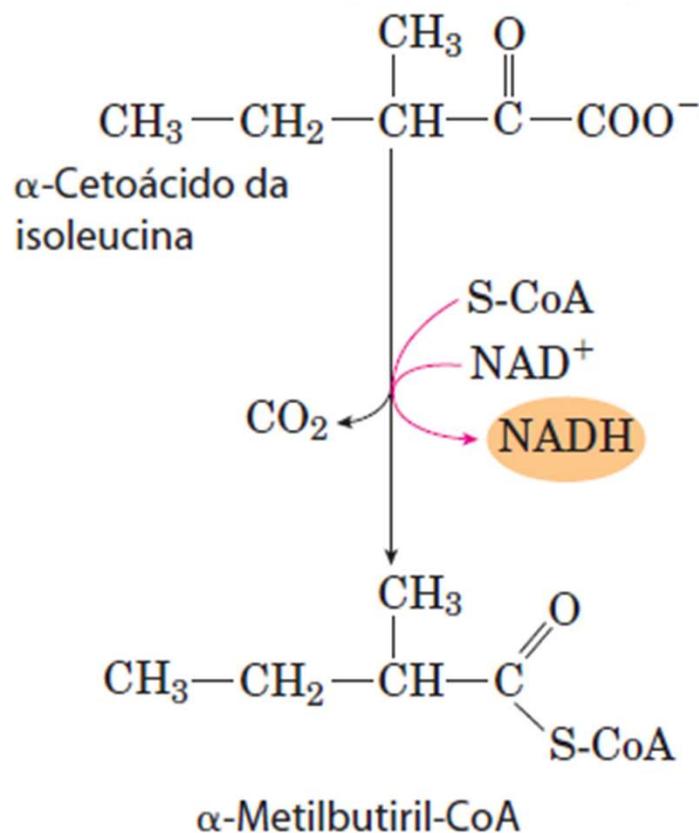
### Ciclo do ácido cítrico

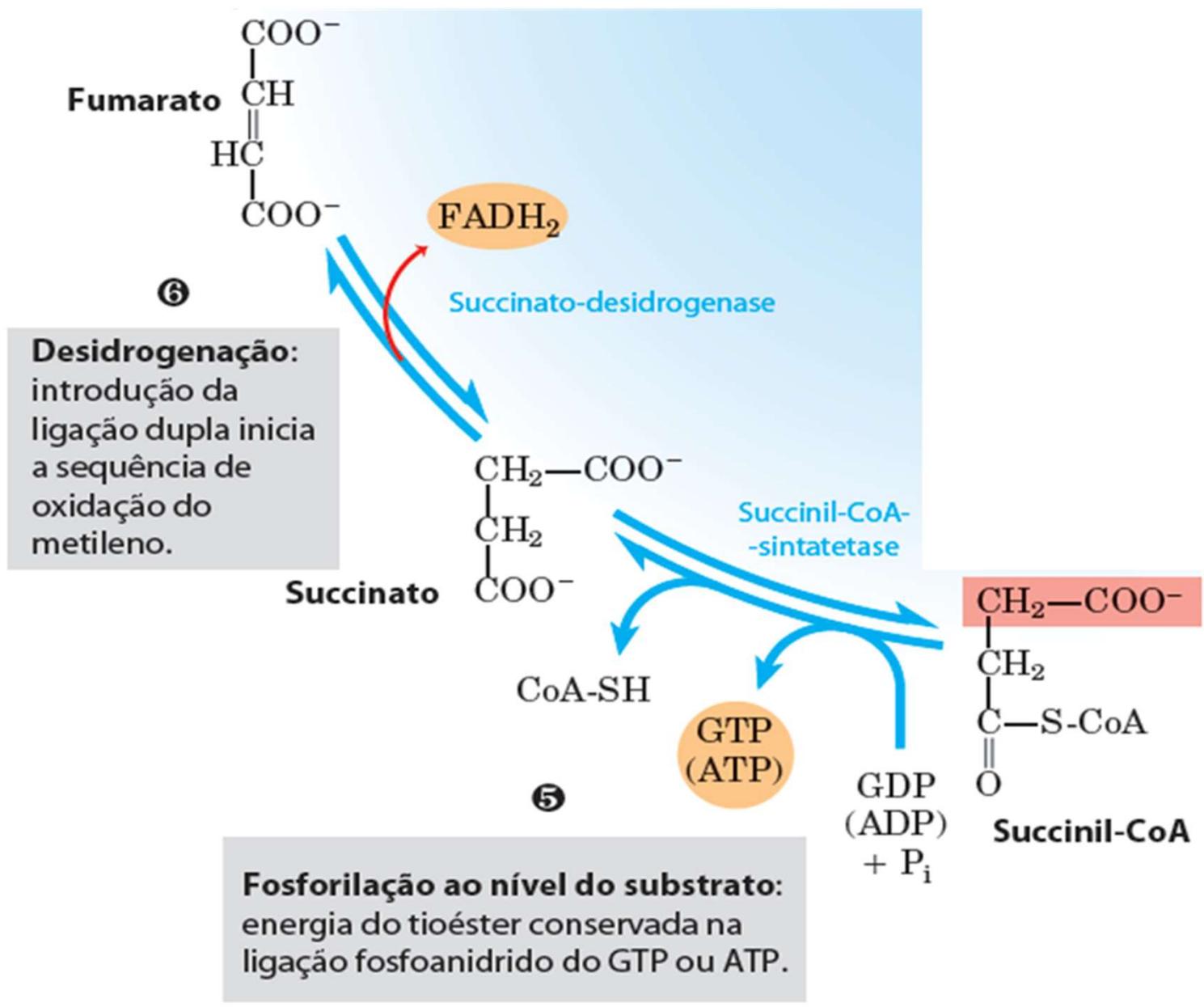


### Complexo da piruvato-desidrogenase

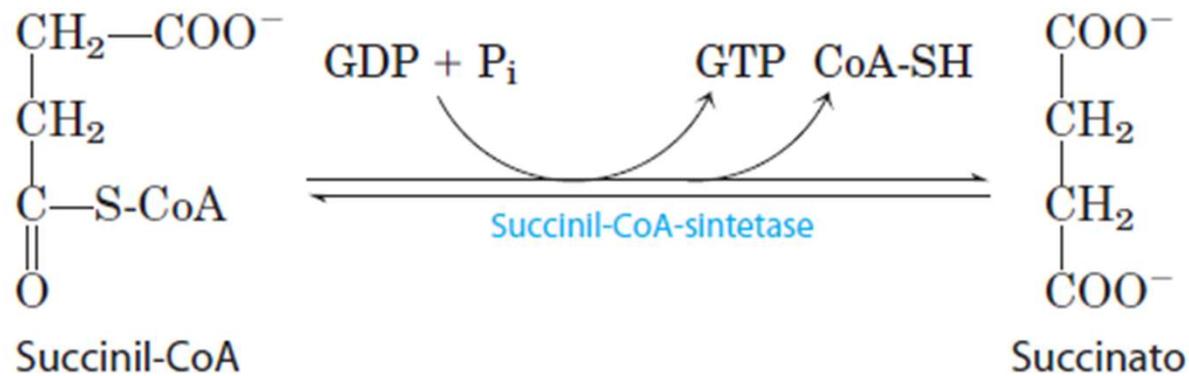


### Oxidação da isoleucina (leucina, valina)

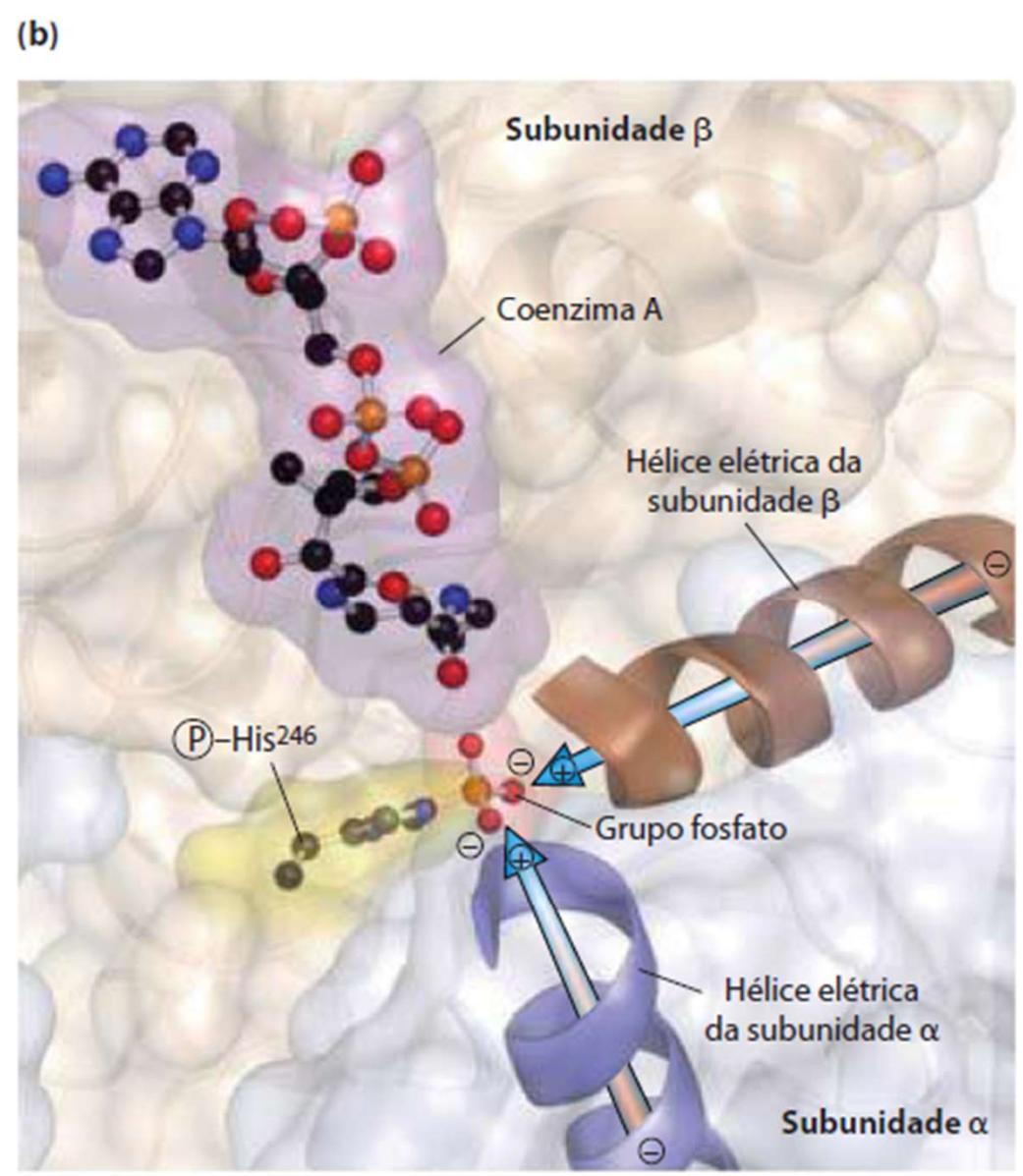
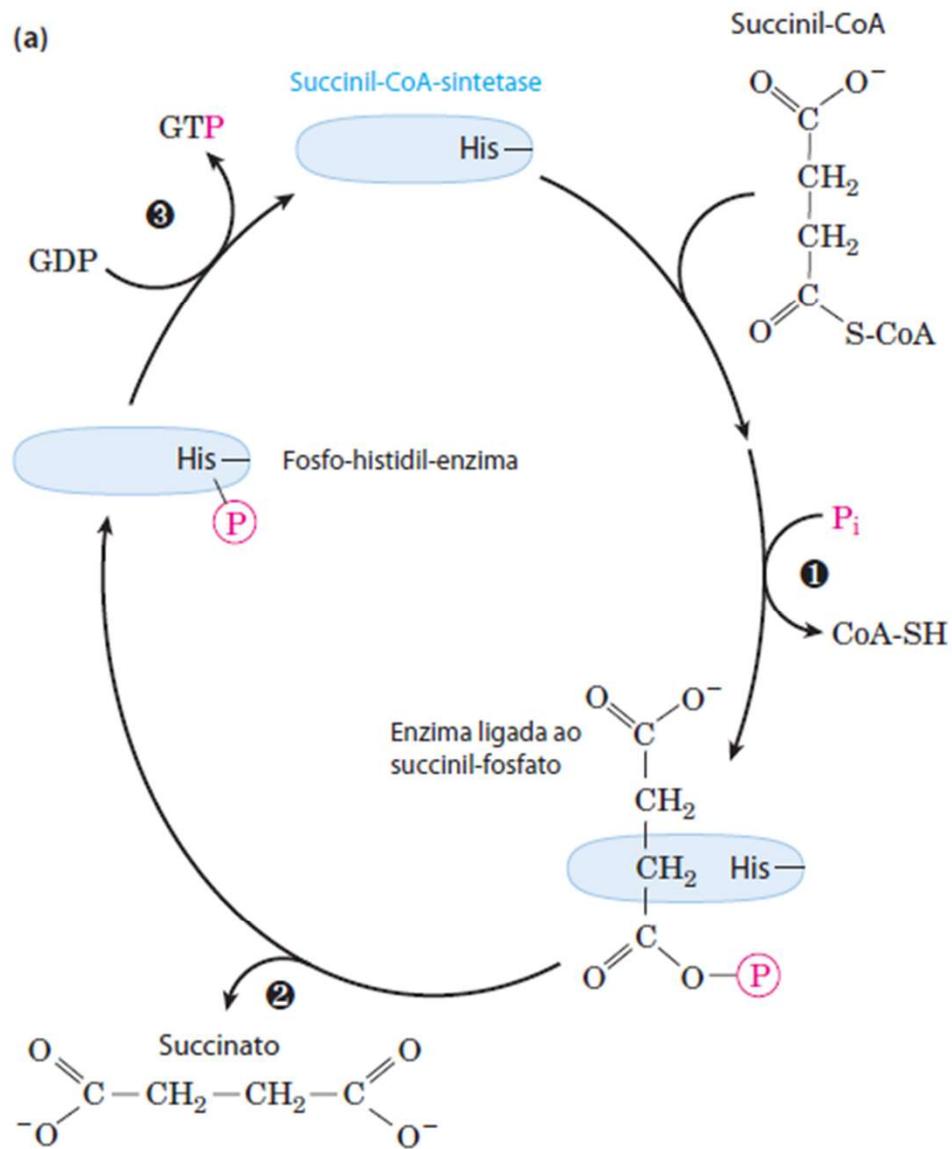




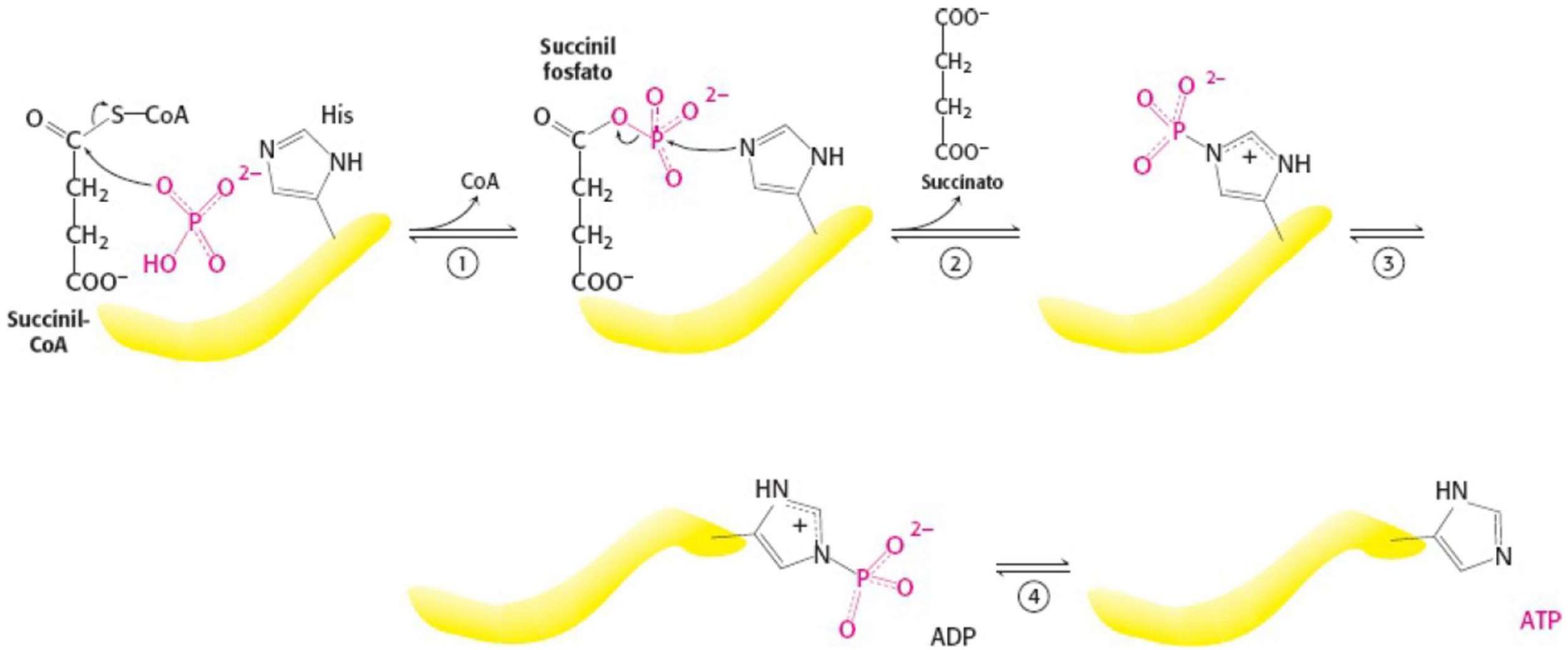
Um composto com alto potencial de transferência de fosforila é gerado a partir de succinil-coenzima A

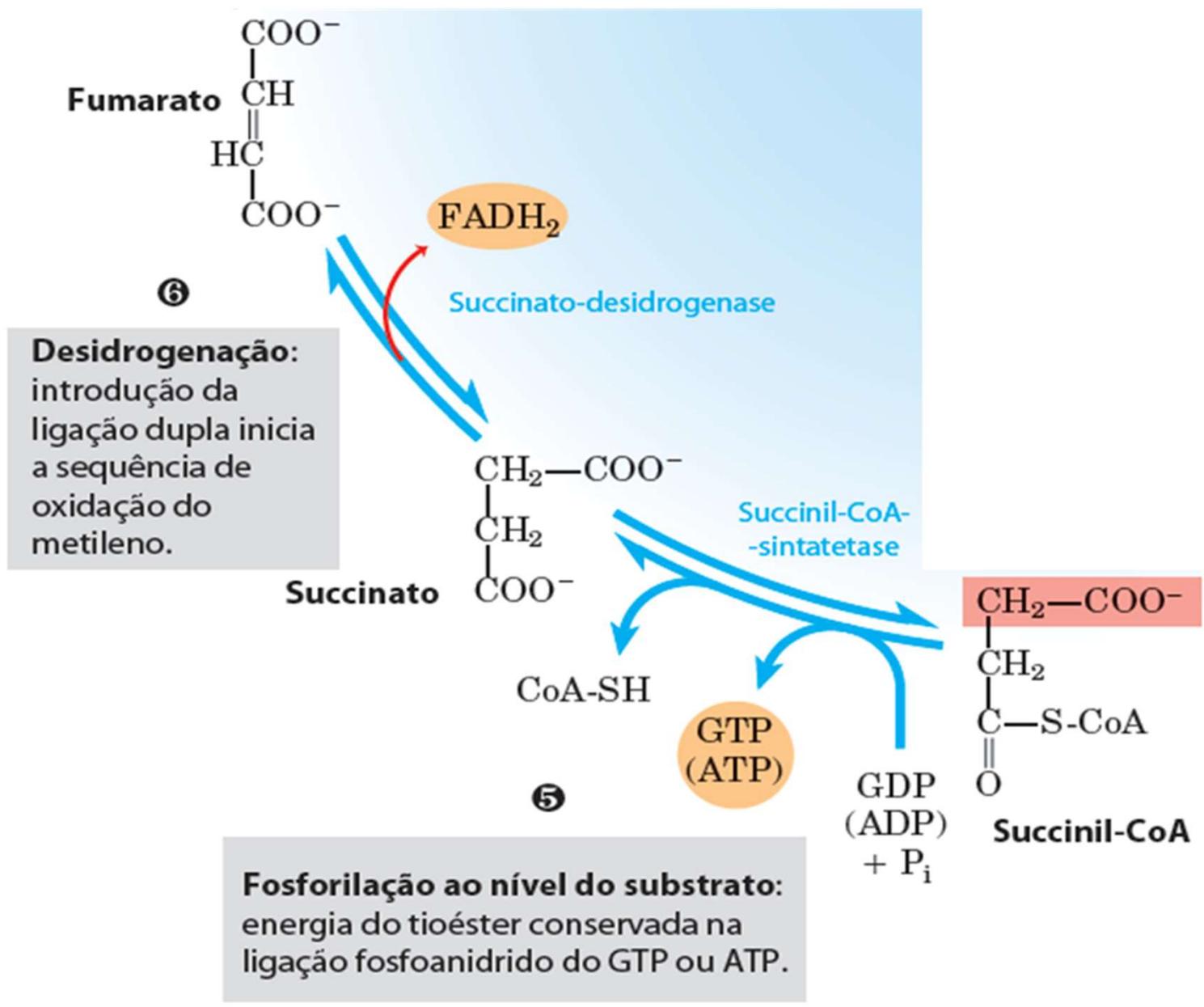


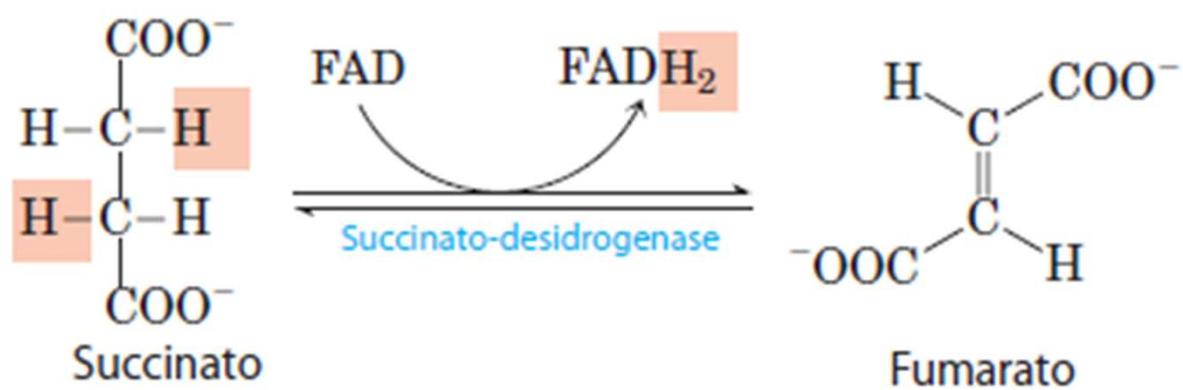
$$\Delta G'^{\circ} = -2,9 \text{ kJ/mol}$$



## Mecanismo de reação da succinil-CoA sintetase





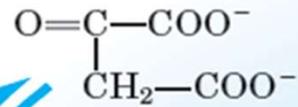


$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$

8

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

Oxaloacetato



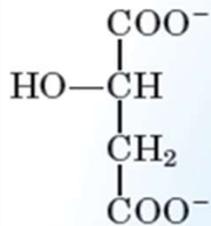
Malato-desidrogenase

NADH

7

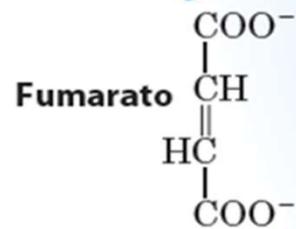
Malato

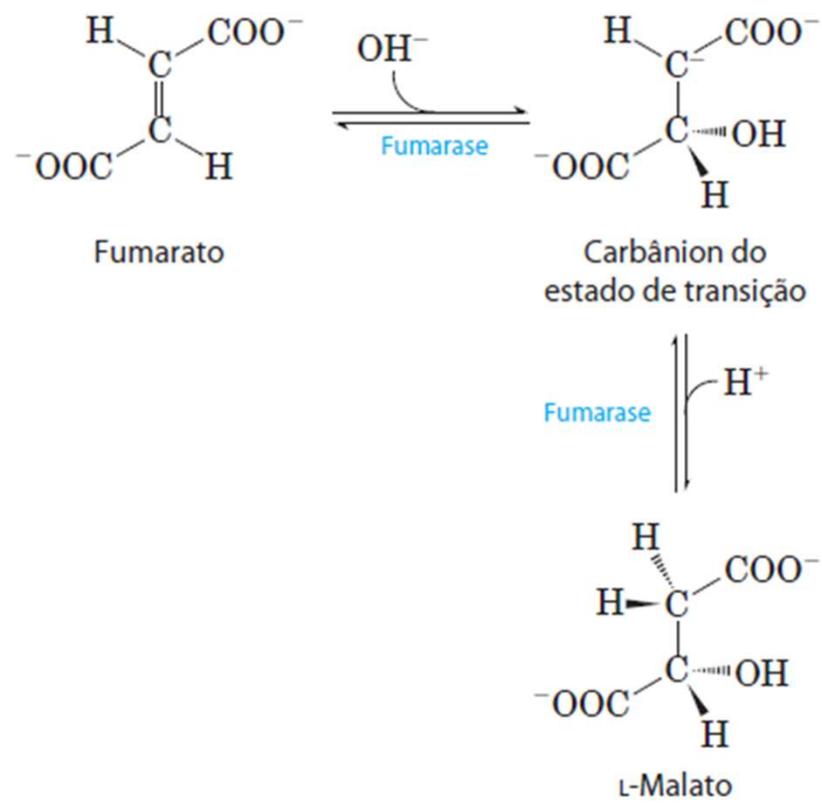
**Hidratação:**  
adição de água à ligação dupla introduz o grupo —OH para a próxima etapa de oxidação.



Fumarase

H<sub>2</sub>O



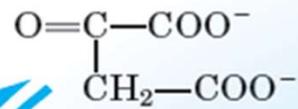


$$\Delta G'^{\circ} = -3,8 \text{ kJ/mol}$$

8

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

Oxaloacetato



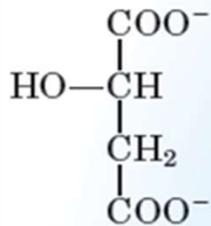
Malato-desidrogenase

NADH

7

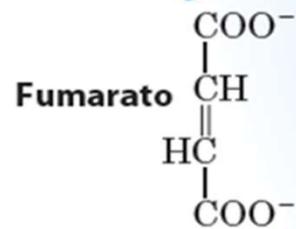
Malato

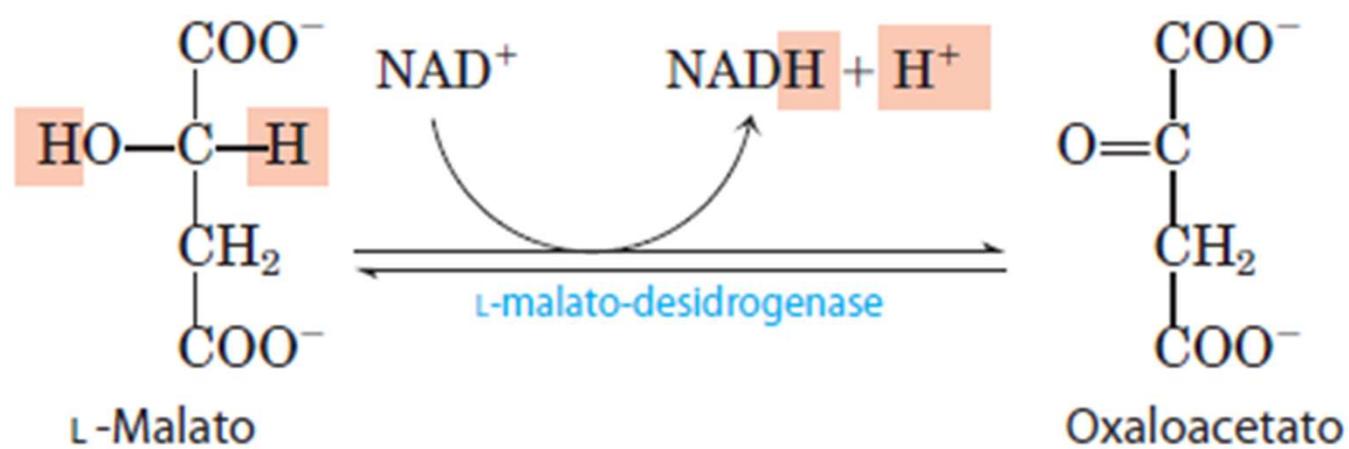
**Hidratação:**  
adição de água à ligação dupla introduz o grupo —OH para a próxima etapa de oxidação.



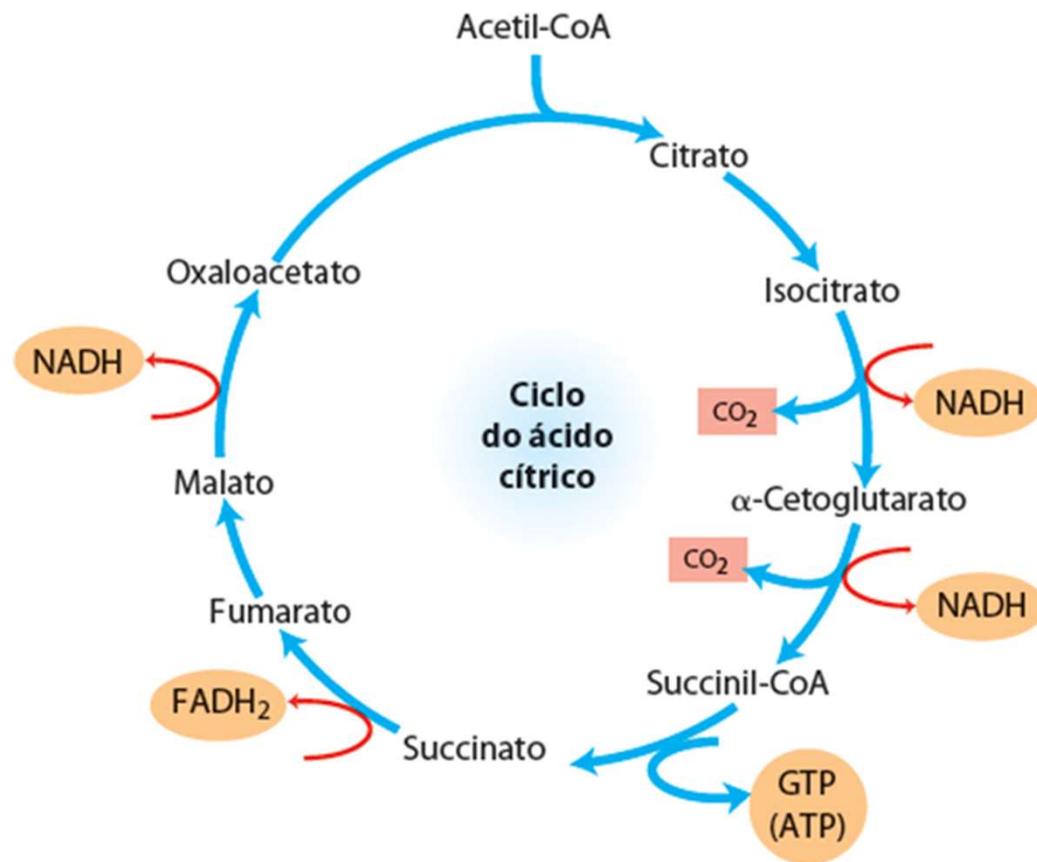
Fumarase

H<sub>2</sub>O





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



**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 FADH<sub>2</sub>, uma de GTP (ATP) e duas de CO<sub>2</sub> 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).

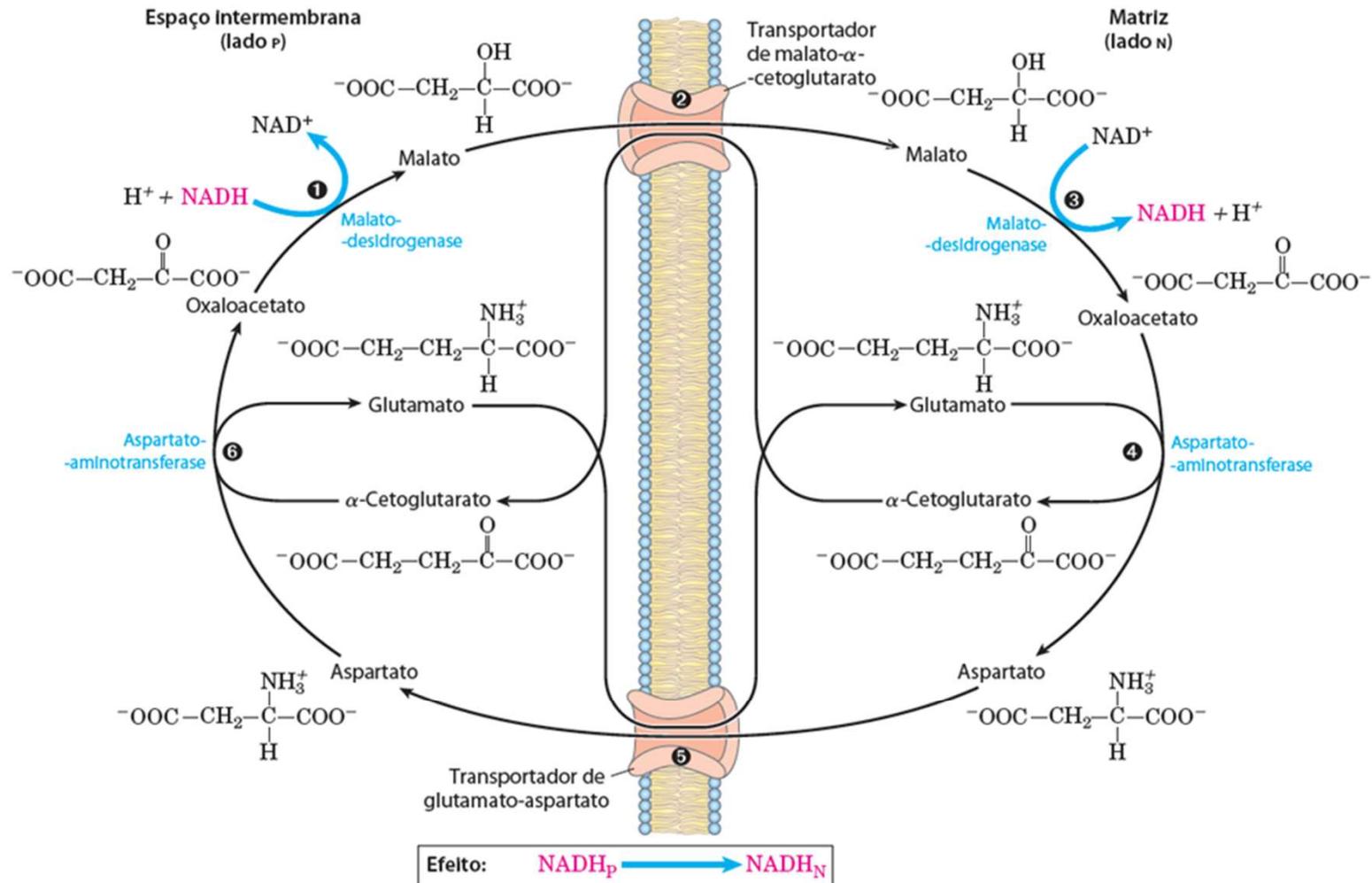
Tabela 17.2 Ciclo do ácido cítrico.

Etapa	Reação	Enzima	Grupo prostético	Tipo*	$\Delta G_o'$	
					kJ mol <sup>-1</sup>	kcal mol <sup>-1</sup>
1	Acetil-CoA + oxaloacetato + H <sub>2</sub> O → citrato + CoA + H <sup>+</sup>	Citrato sintase		a	-31,4	-7,5
2a	Citrato ⇌ Cis-aconitato + H <sub>2</sub> O	Aconitase	Fe-S	b	+8,4	+2,0
2b	Cis-aconitato + H <sub>2</sub> O ⇌ isocitrato	Aconitase	Fe-S	c	-2,1	-0,5
3	Isocitrato + NAD <sup>+</sup> ⇌ α-cetoglutarato + CO <sub>2</sub> + NADH	Isocitrato desidrogenase		d + e	-8,4	-2,0
4	α-cetoglutarato + NAD <sup>+</sup> + CoA ⇌ succinil-CoA + CO <sub>2</sub> + NADH	Complexo α-cetoglutarato desidrogenase	Ácido lipoico, FAD, TPP	d + e	-30,1	-7,2
5	Succinil-CoA + P <sub>i</sub> + ADP ⇌ succinato + ATP + CoA	Succinil-CoA sintetase		f	-3,3	-0,8
6	Succinato + FAD (ligado a enzima) ⇌ fumarato + FADH <sub>2</sub> (ligado a enzima)	Succinato desidrogenase	FAD, Fe-S	e	0	0
7	Fumarato + H <sub>2</sub> O ⇌ L-malato	Fumarase		c	-3,8	-0,9
8	L-malato + NAD <sup>+</sup> ⇌ oxaloacetato + NADH + H <sup>+</sup>	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 ( $\Delta G$ ) para as reações do ciclo do ácido cítrico

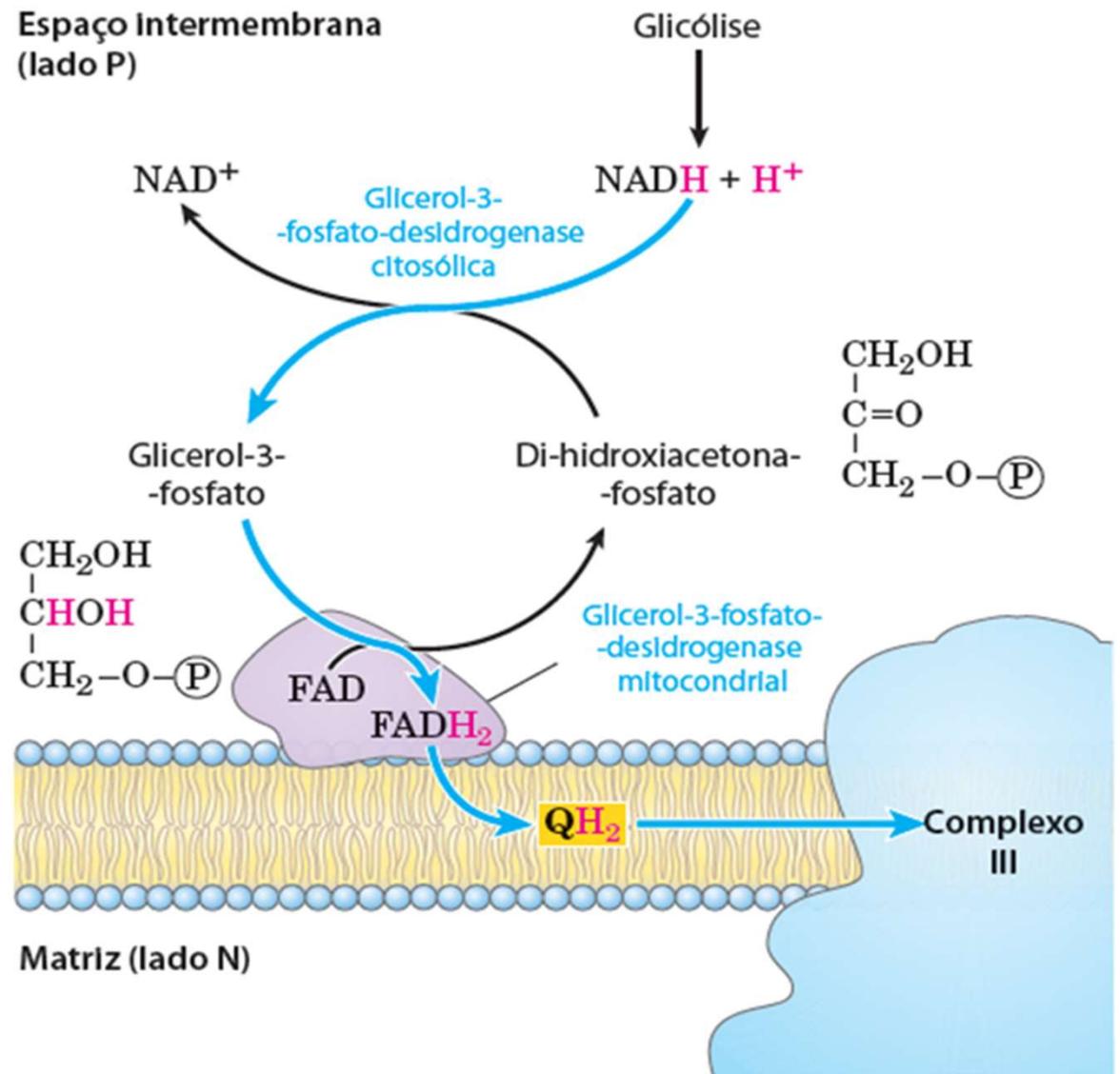
Reação	Enzima	$\Delta G^{\circ'}$ (kJ · mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G$ (kJ · mol <sup>-1</sup> )
1	Citrato-sintase	-31,5	Negativo
2	Aconitase	~5	~0
3	Isocitrato- -desidrogenase	-21	Negativo
4	Complexo multienzimá- tico da $\alpha$ -cetoglutarato- -desidrogenase	-33	Negativo
5	Succinil-CoA-sintase	-2,1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

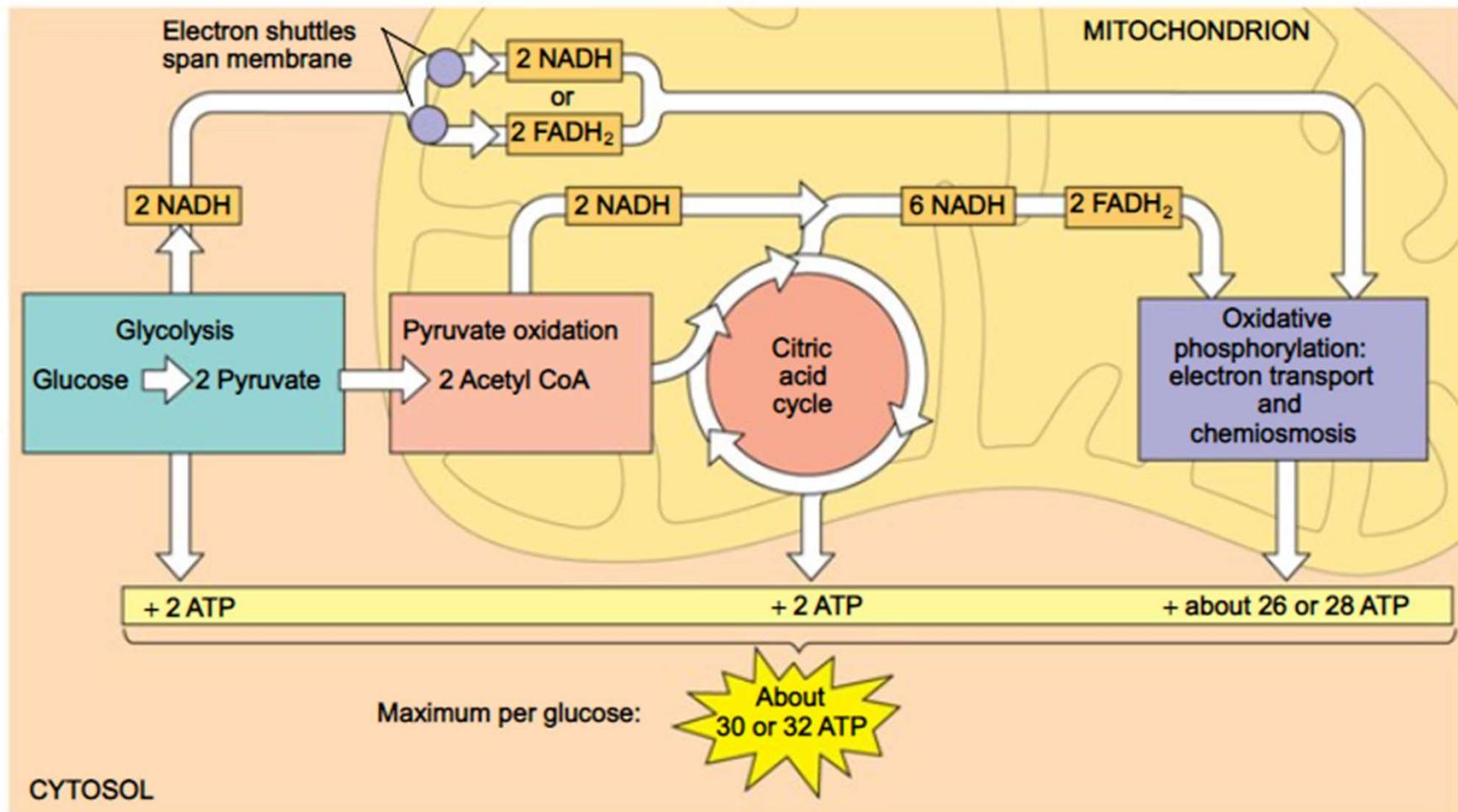


**FIGURA 19-31 Lançadeira do malato-aspartato.** Esta lançadeira para transporte de equivalentes redutores do NADH citosólico para dentro da matriz mitocondrial é usada em fígado, rim e coração. ❶ O NADH no citosol entra no espaço Intermembrana por aberturas na membrana externa (poranas), então passa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

- $\alpha$ -cetoglutarato. ❸ Na matriz, o malato passa dois equivalentes redutores ao  $\text{NAD}^+$ , 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.





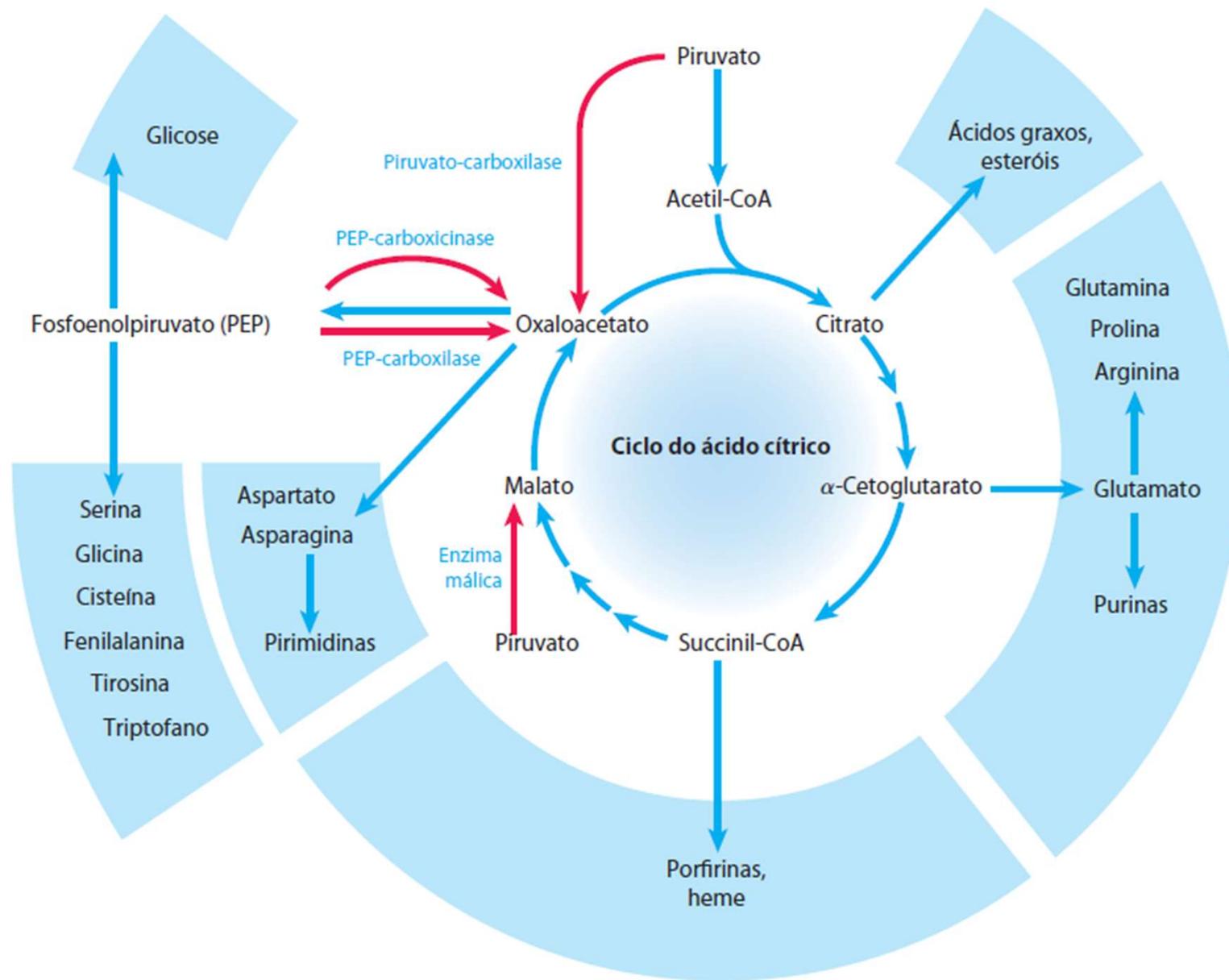
**TABELA 16-1**

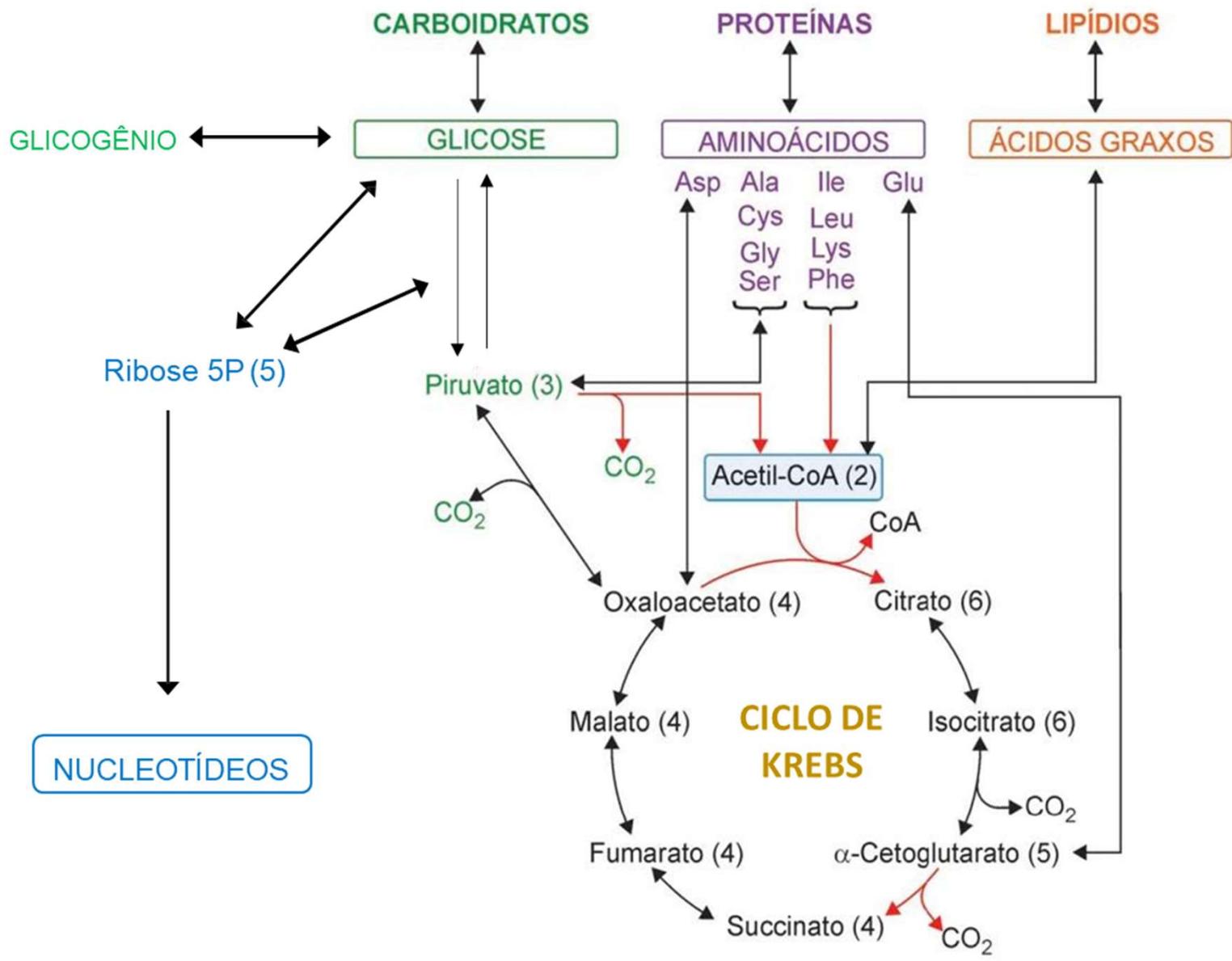
Estequiometria da redução de coenzimas e formação de ATP na oxidação aeróbia da glicose via glicólise, reação do complexo da piruvato-desidrogenase, ciclo do ácido cítrico e fosforilação oxidativa

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 <sup>†</sup>
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 $\alpha$ -cetogluturato	2 NADH	5
2 $\alpha$ -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 <sub>2</sub>	3
2 Malato $\longrightarrow$ 2 oxaloacetato	2 NADH	5
Total		30-32

\* Calculado como 2,5 ATP por NADH e 1,5 ATP por FADH<sub>2</sub>. Um valor negativo indica consumo.

<sup>†</sup> 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.

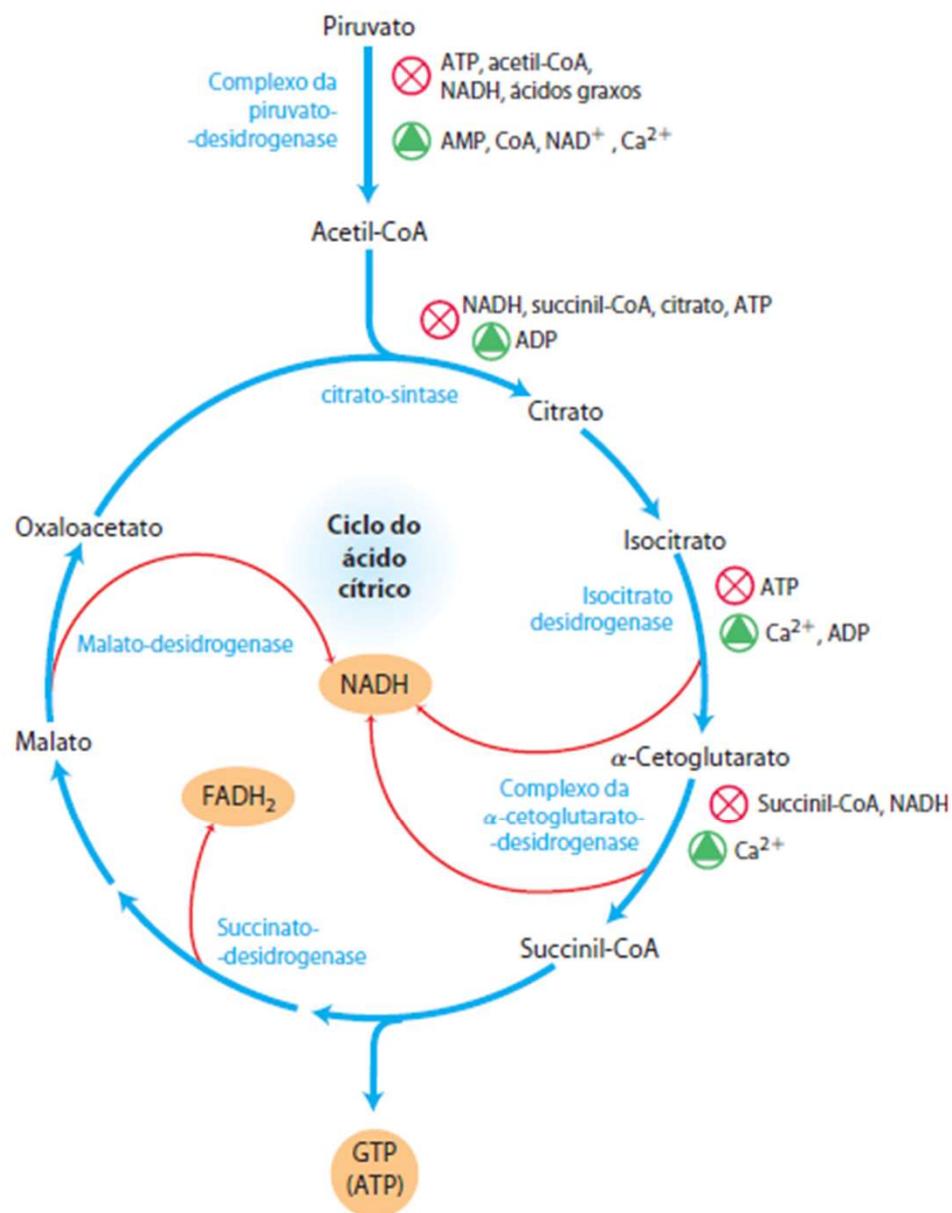




**TABELA 16-2** Reações anapleróticas

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  $Ca^{2+}$  estimula a contração e, como mostrado aqui, estimula o metabolismo gerador de energia para repor o ATP consumido durante a contração.

