



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FACS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - DCB
CURSO DE MEDICINA
DISCIPLINA: CITOLOGIA E ORGANIZAÇÃO BIOMOLECULAR

Descarboxilação oxidativa e Ciclo do Ácido Tricarboxílico Ciclo do Ácido Cítrico Ciclo de Krebs

Prof. Paula Moreira

Introdução

- Organismos aeróbicos:

- Glicose e outros açúcares
- Ácidos graxos
- Aminoácidos (maioria)

Oxidados a CO_2 e H_2O pelo ciclo do ácido cítrico e cadeia respiratória

- Fase aeróbica do catabolismo é chamada de respiração celular

- Processos moleculares por meio dos quais as células consomem O_2 e produzem CO_2

- A respiração celular acontece em 3 estágios principais:

Catabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos durante os 3 estágios da RESPIRAÇÃO CELULAR

1ª estágio: Moléculas combustíveis orgânicas oxidadas à grupos acetil (acetil-CoA)

2ª estágio: oxidação dos grupos acetil no ciclo do ácido cítrico à CO_2

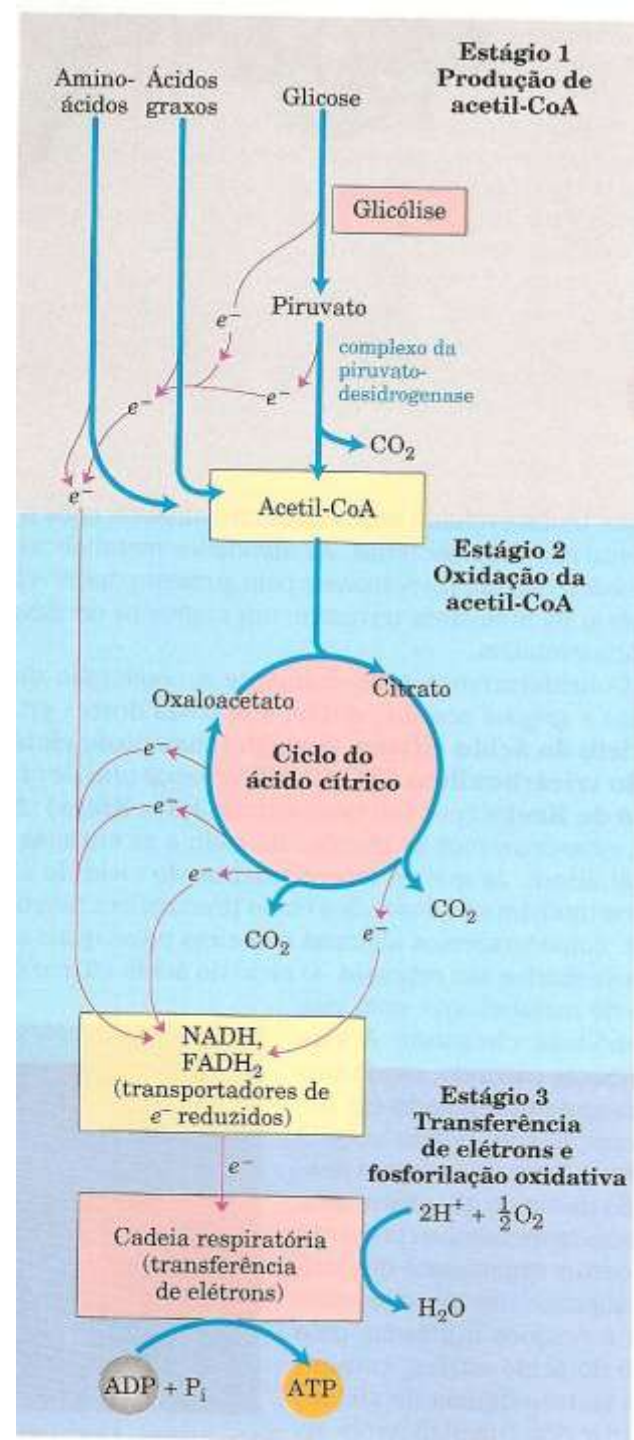
Energia liberada é conservada nos transportadores de elétrons reduzidos NADH e FADH_2

3º estágio: coenzimas reduzidas são oxidadas doando prótons e elétrons

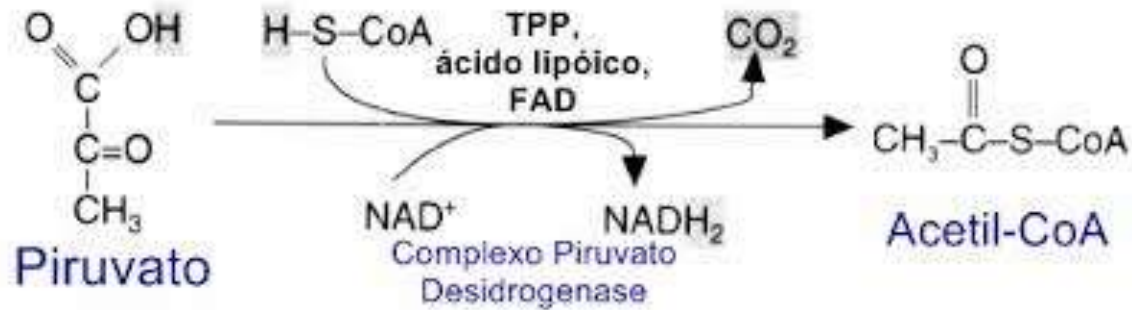
a) é transferidos ao O_2 (aceptor final) na cadeia transportadora de e^- (cadeia respiratória)

b) Energia liberada na transferência de e^- é conservada na forma de ATP na fosforilação oxidativa

Mol. Combustíveis $\xrightarrow{\text{oxidação}}$ CO_2 e H_2O



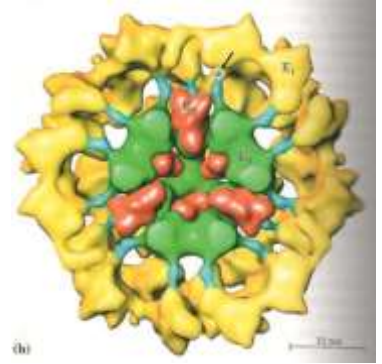
Descarboxilação oxidativa do Piruvato



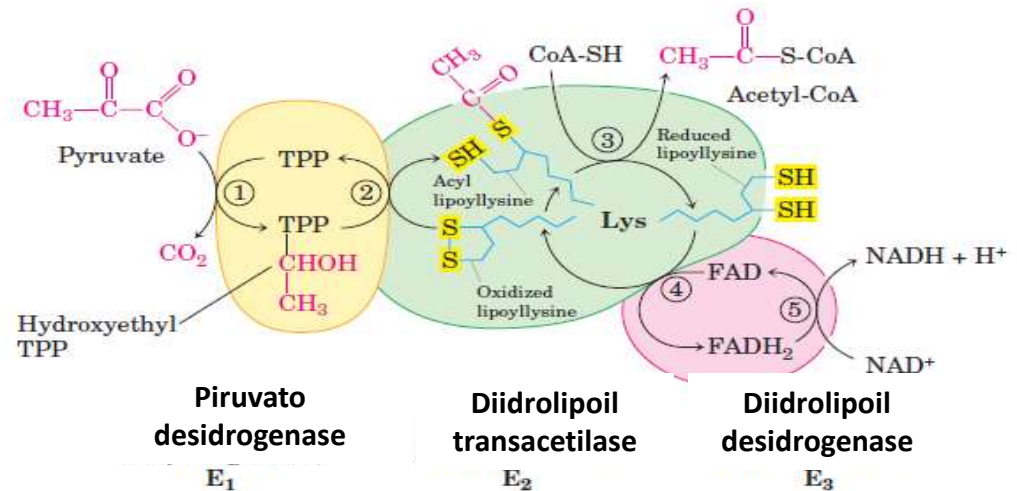
- É uma ponte entre a via glicolítica e o ciclo de Krebs
- Reação intermediária que descarboxila, oxidativamente, o ácido pirúvico ao entrar na mitocôndria
 - Perda de 1 carbono (liberado na forma de CO_2)
 - Formação de 1 acetil (oxidado transferindo elétrons p/ NAD^+)
 - Ligação com a coenzima A
- Acetil-CoA será oxidada no ciclo de Krebs (transferindo energia p/ formação de ATP)

Piruvato oxidado a acetil-CoA e CO₂

- Reação:
 - Descarboxilação oxidativa
- Localização:
 - Mitocôndrias de células eucarióticas
- Enzima:
 - Complexo da piruvato-desidrogenase (PDH)



- 3 enzimas
 - E1 ligada ao TPP
 - E2 ligada ao grupo lipoil e CoA
 - E3 ligada aos FAD e NAD
- 5 cofatores
 - Pirofosfato de tiamina (TPP)
 - Coenzima A (CoA, CoA-SH)
 - Flavina-adenina dinucleotídeo (FAD)
 - Nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD)
 - Lipoato



Vitaminas vitais do sistema

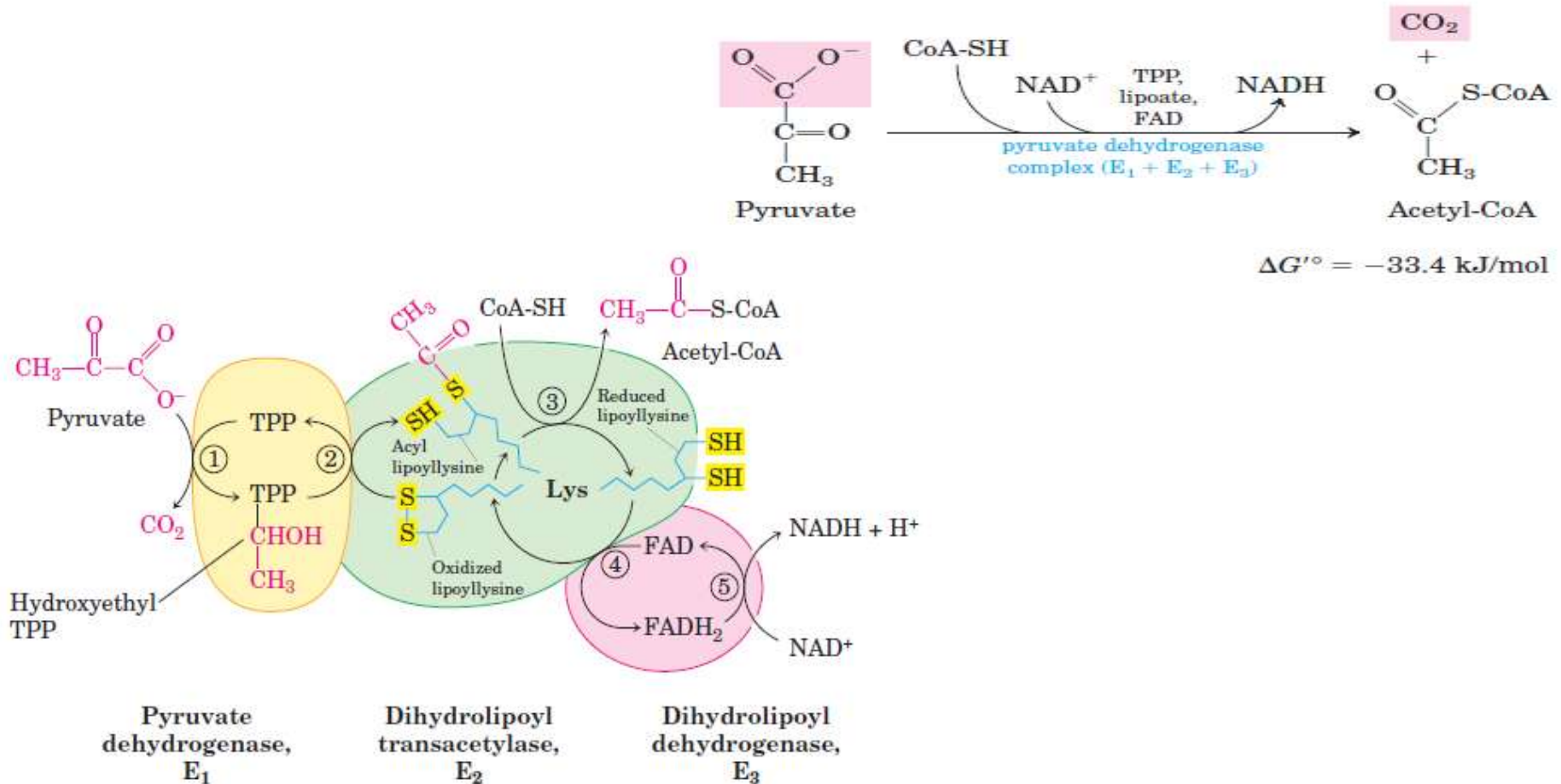
- Tiamina (TPP)
- Niacina (NAD)
- Riboflavina (FAD)
- Pantotenato (CoA)

Descarboxilação Oxidativa do Ácido Pirúvico

- Processo de oxidação irreversível (descarboxilação e oxidação) em 5 reações

1º) – Piruvato é descarboxilado

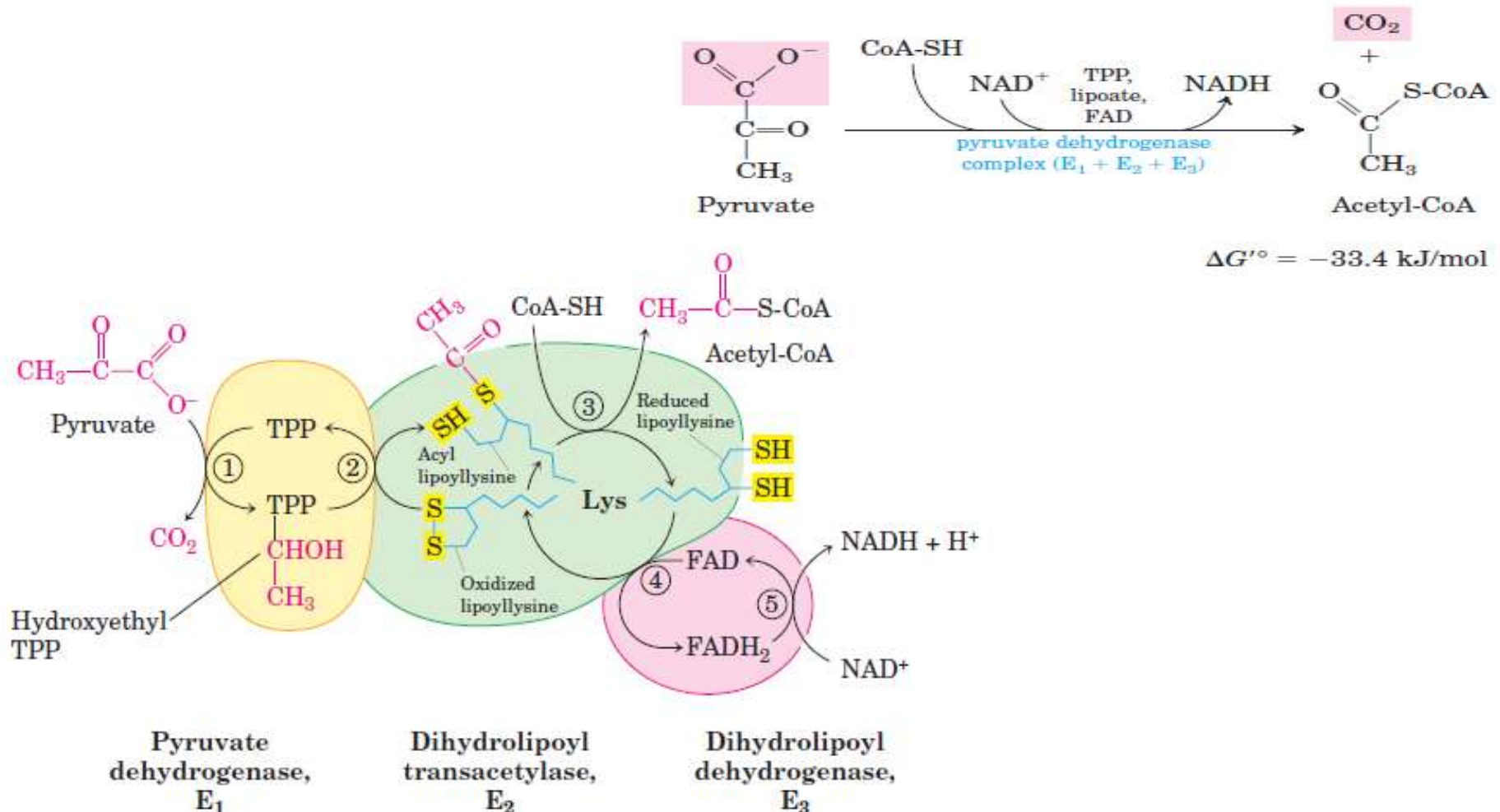
- Remoção do grupo carboxil na forma de CO_2 produzindo hidroxietil-pirofosfato de tiamina (E_1)



Descarboxilação Oxidativa do Ácido Pirúvico

2º) – Oxidação do hidroxietil formando acetil

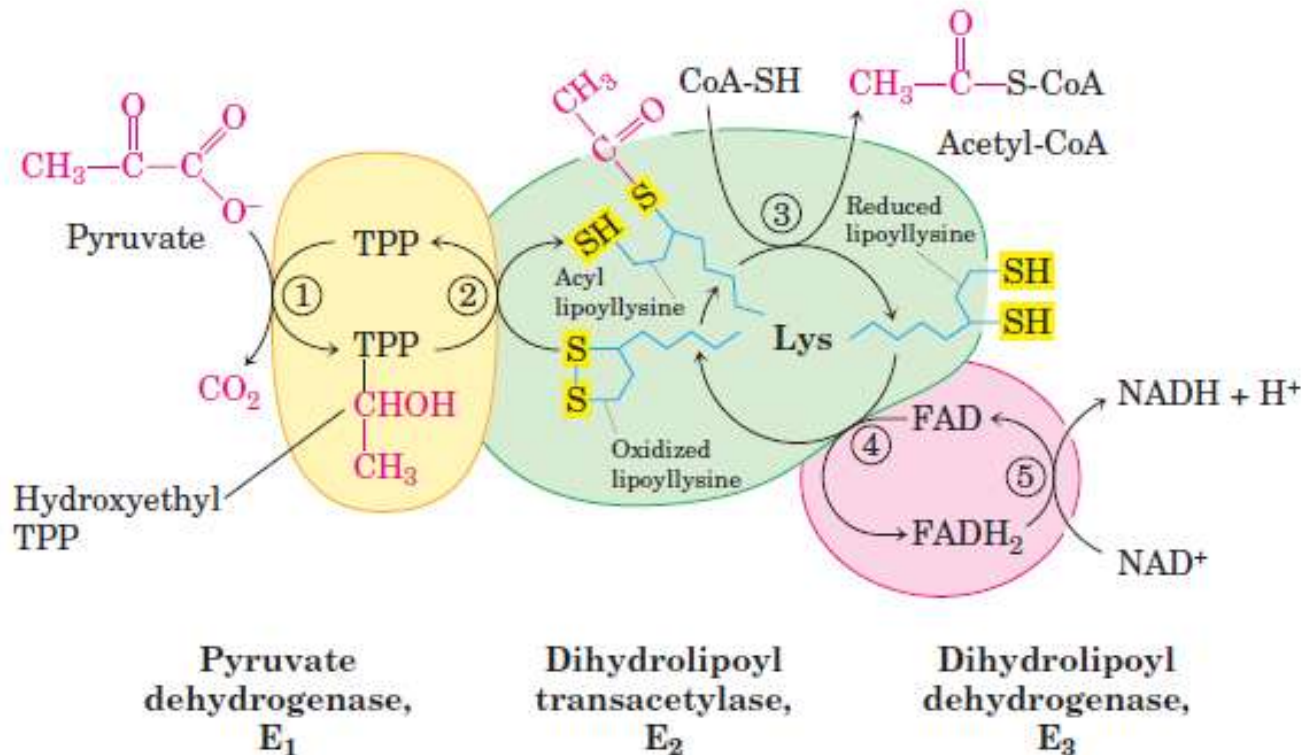
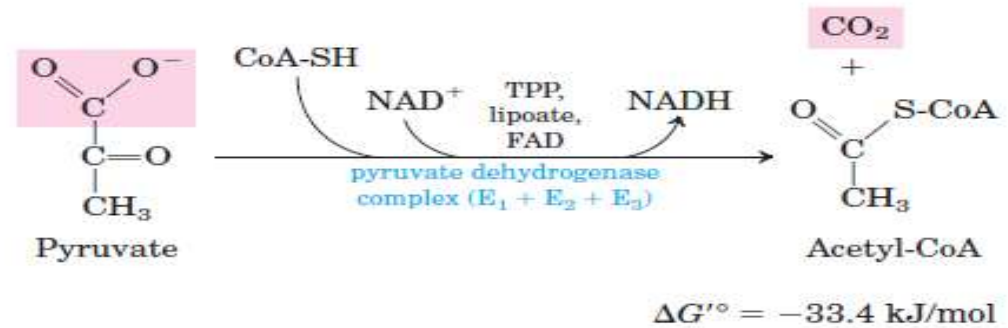
- Acetil transferido p/ 1 grupo tiol do lipoato em E₂ (ligação tioéster - SH)



Descarboxilação Oxidativa do Ácido Pirúvico

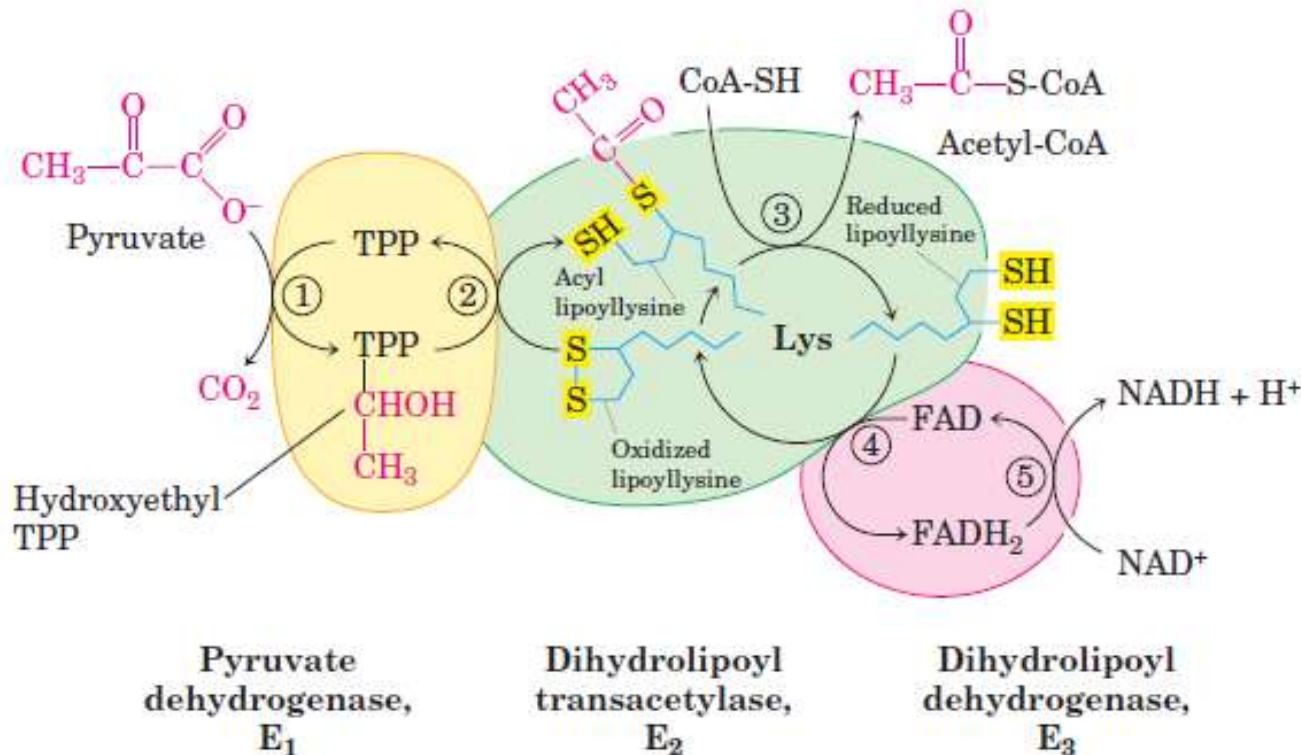
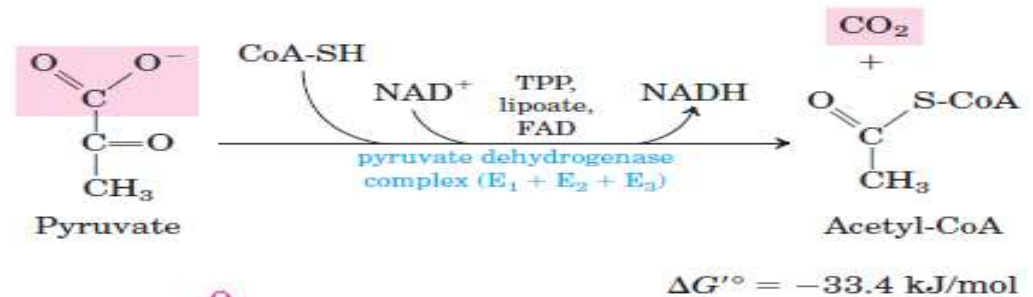
3º) – Acetil esterificado a CoA (E₂)

- Formação de acetil-CoA

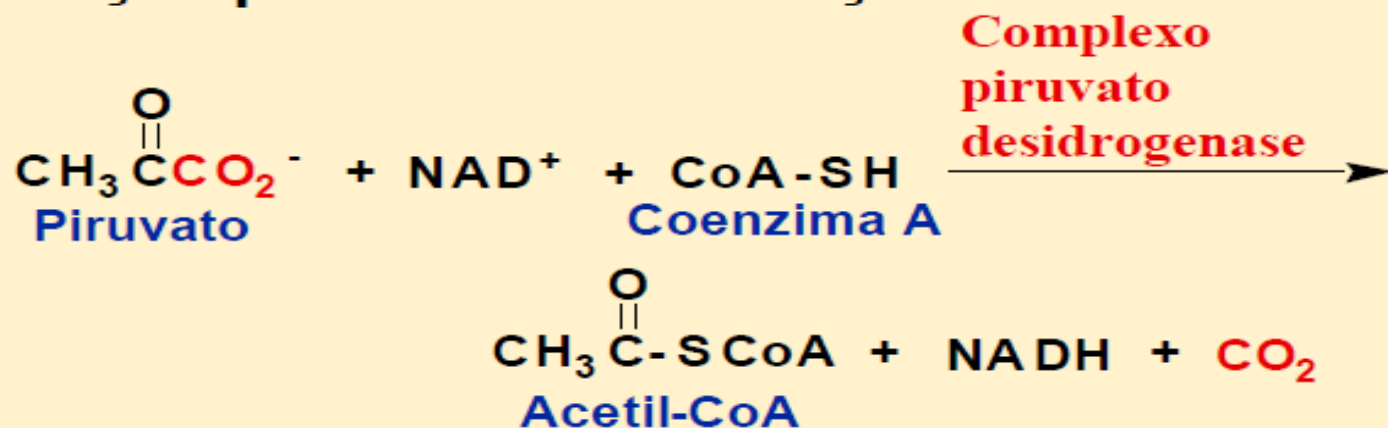


4º e 5º) – E₃ catalisa transferência de elétrons p/ FAD → FADH₂ e deste p/ NAD⁺ → NADH

- Parte da energia transferida é utilizada p/ regeneração do lipoil de E₂ (oxidado) preparando o complexo p/ novo ciclo



Oxidação pelo NAD^+ e formação de um tioéster



a oxidação envolve 4 etapas e 5 coenzimas: NAD^+ , FAD, pirofosfato de tiamina, coenzima A e ácido lipóico

$$\Delta G^{\circ'} = -33.4 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Balancete energético

Descarboxilação oxidativa
do Ác. pirúvico (aerobiose)

1 NADH

3 ATPs

Ciclo de krebs

é o centro do metabolismo energético na maioria das células aeróbicas

série de reações enzimáticas

oxidação de acetil-CoA com a liberação de CO_2

Funções

catabólica

conservar e na forma de coenzimas reduzidas (NADH E FADH_2), visando a produção de e para a célula (principal)

anabólica

intermediários usados em reações de síntese

Principais coenzimas envolvidas

NAD, FAD, CoA

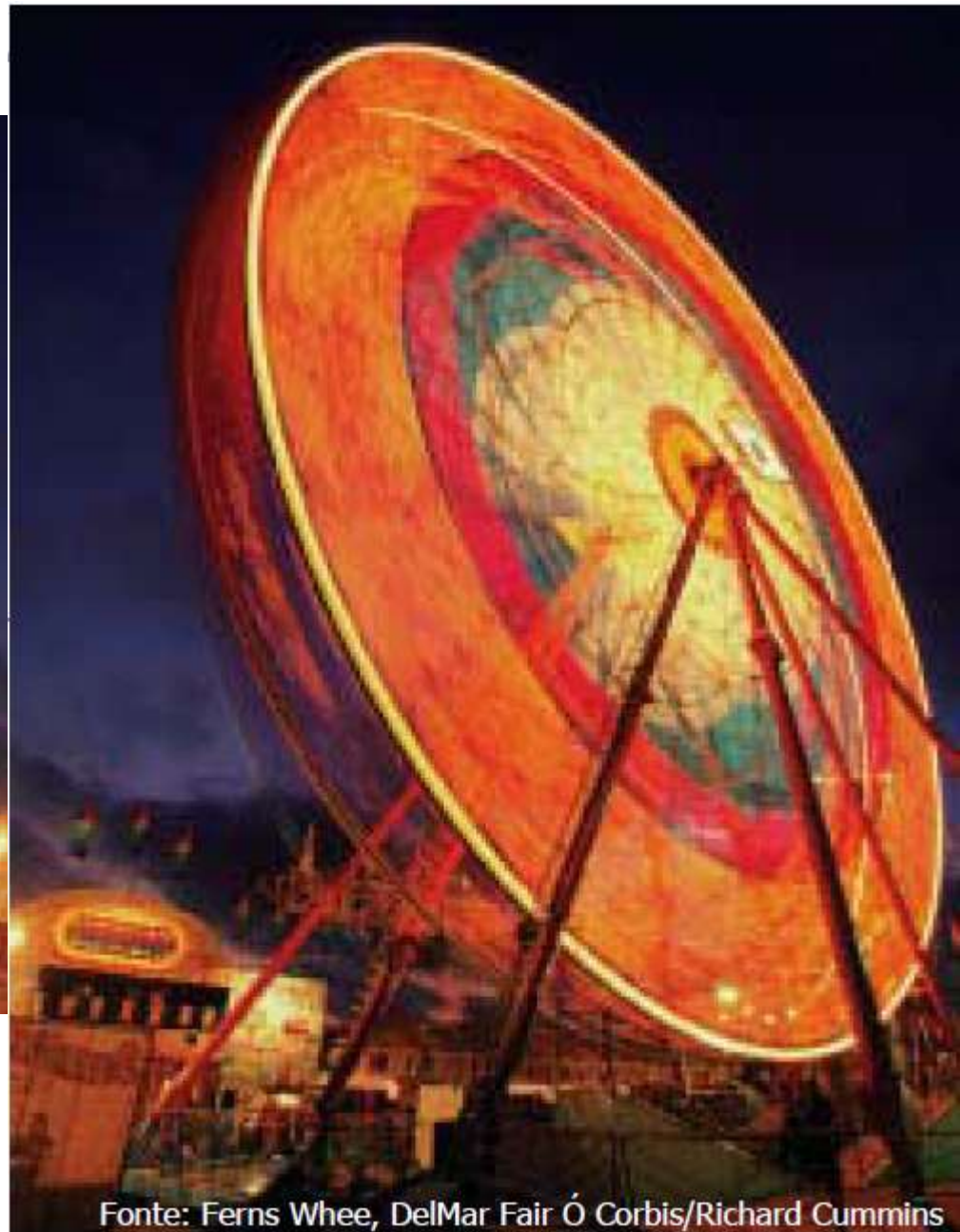


Células aeróbicas utilizam
uma roda gigante
metabólica:

o Ciclo do Ácido Cítrico ou
Ciclo de Krebs

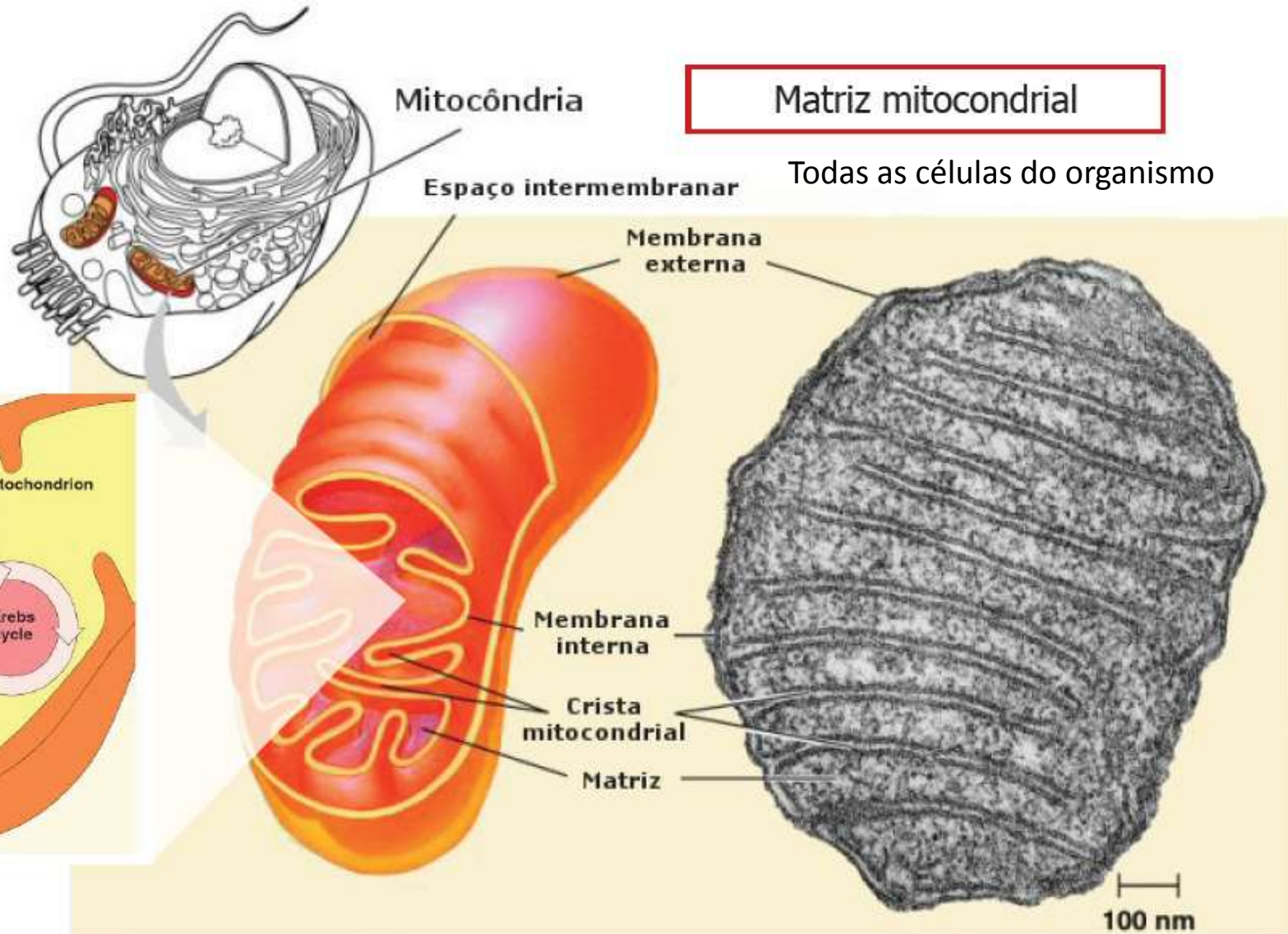
para gerar energia

pela oxidação de acetil-CoA



Fonte: Ferns Whee, DelMar Fair Ó Corbis/Richard Cummins

Ciclo de Krebs - Localização sub-celular



Reações do ciclo do ácido cítrico

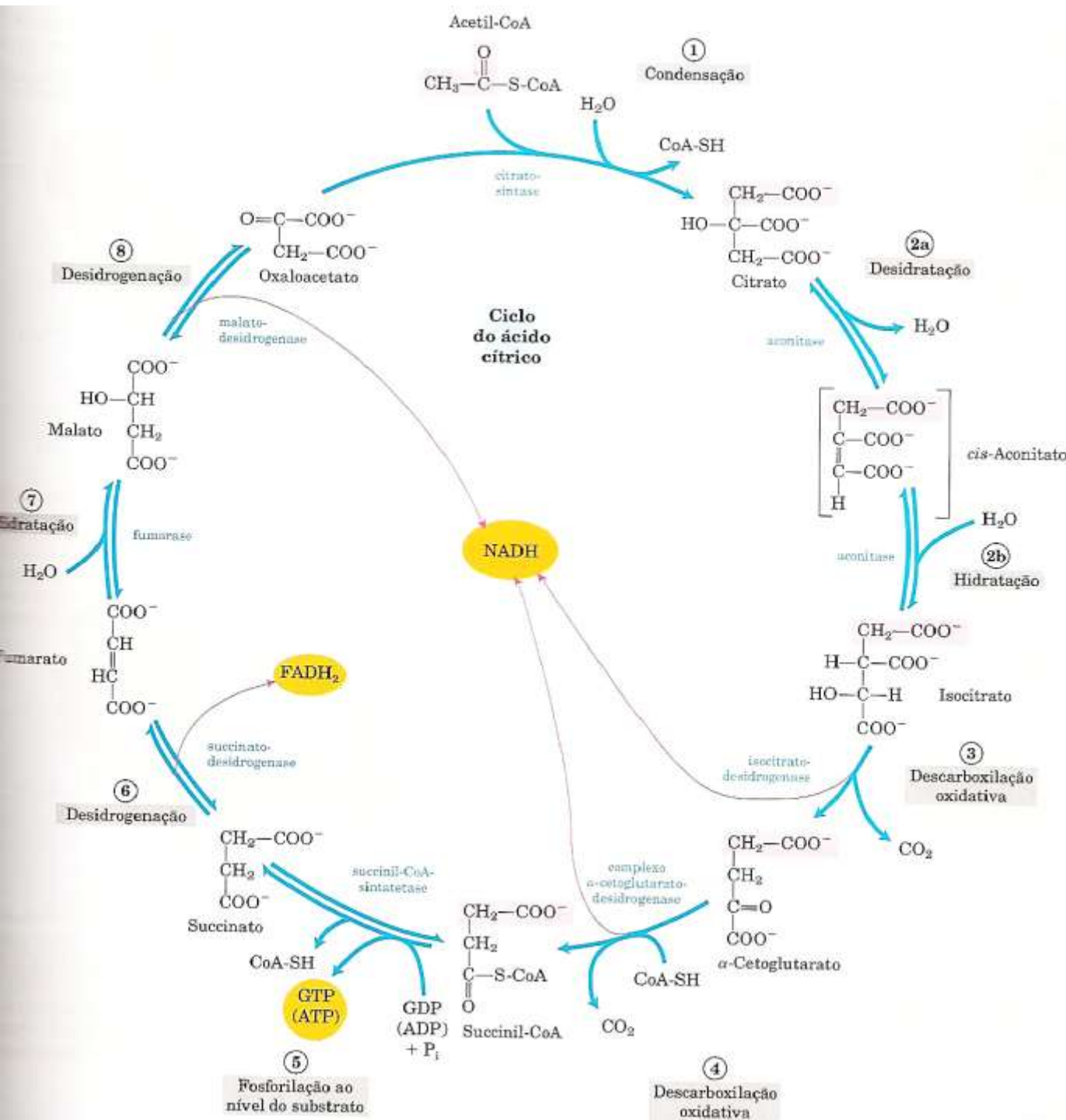
Reações do ciclo do ácido cítrico para oxidação da acetil-CoA

A cada ciclo são utilizados:

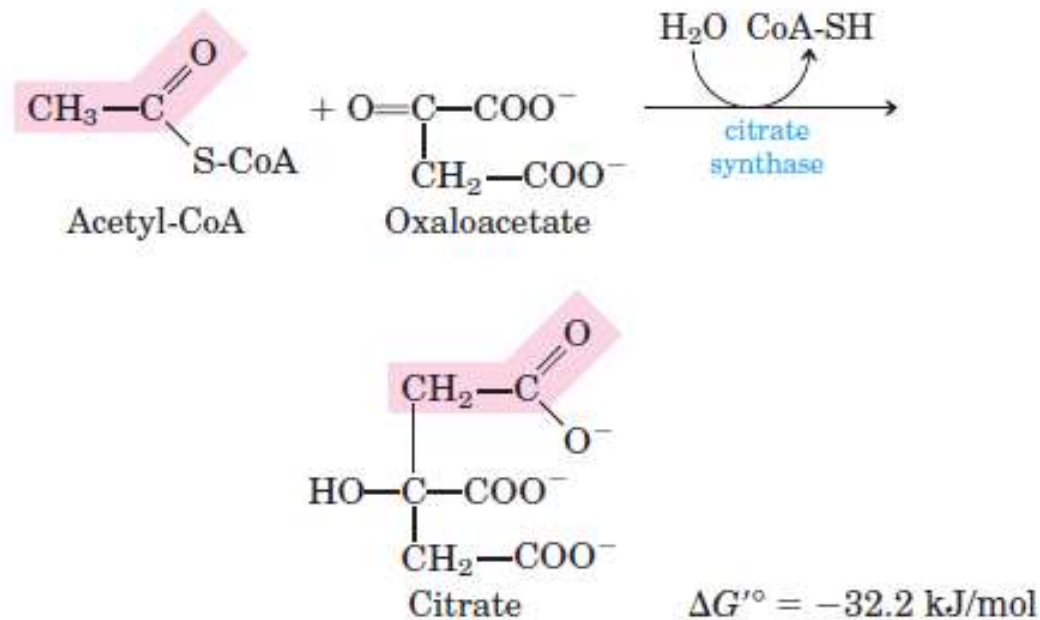
- 1 acetil-CoA
- 1 oxaloacetato

Produzidas:

- 2 CO_2
- 1 oxaloacetato (regenerado)
- 1 ATP/GTP
- NADH e FADH_2

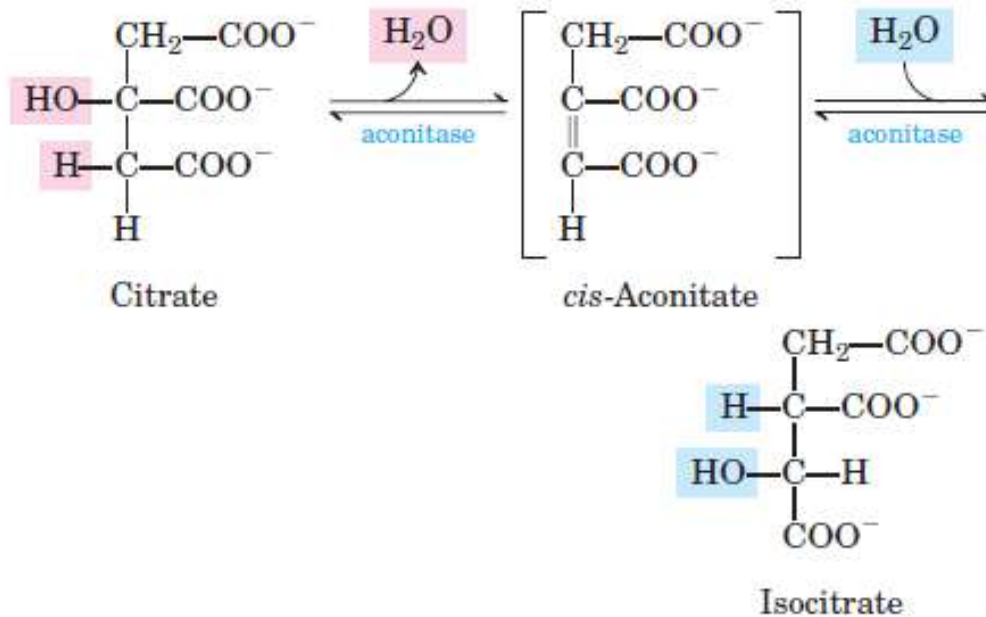


1ª REAÇÃO: Formação do citrato



- Citrato-sintase catalisa a condensação de acetil-CoA e oxaloacetato
- intermediário citroil-CoA é hidrolisado liberando citrato e CoA livre
 - reação exergônica (tioéster de alta energia)
- CoA liberada participa da descarboxilação oxidativa do piruvato (PDH)
- Irreversível na célula

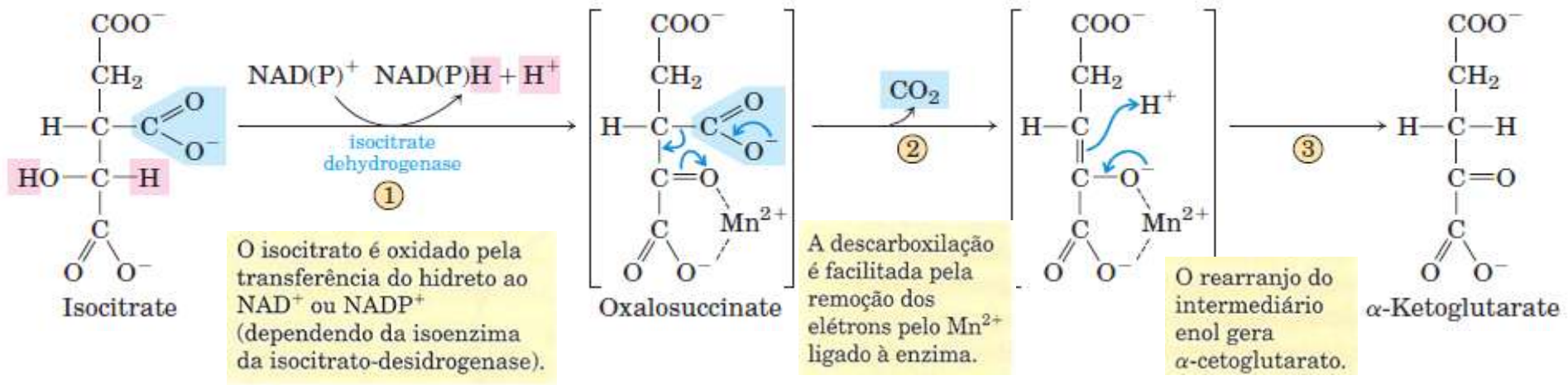
2ª REAÇÃO: Formação de isocitrato via cis-aconitato



$$\Delta G'^{\circ} = 13.3 \text{ kJ/mol}$$

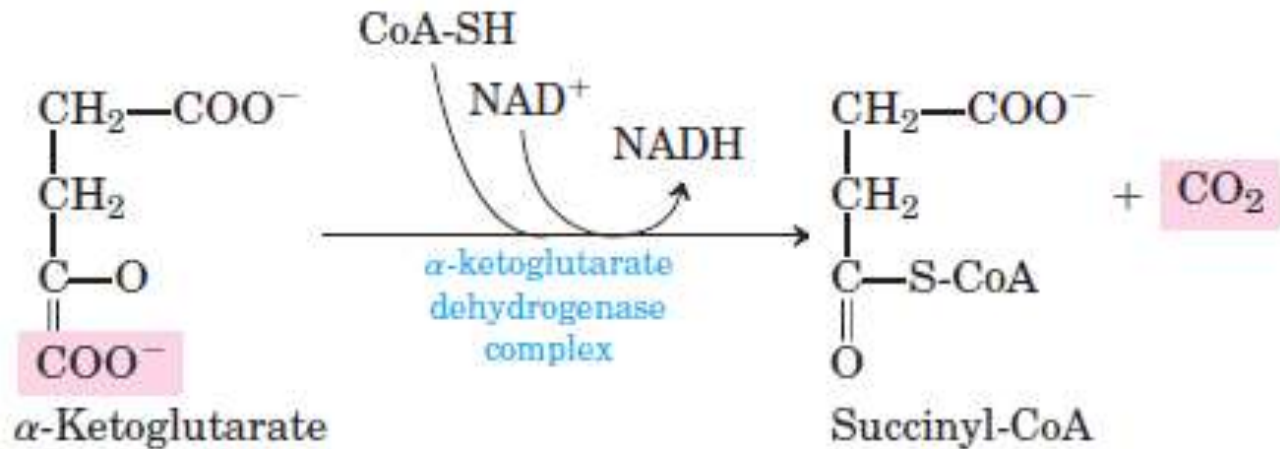
- Aconitase catalisa transformação reversível do citrato a isocitrato
- Intermediário cis-aconitato
- Aconitase promove adição reversível de água à dupla ligação do cis-aconitato ligado à enzima formando citrato ou isocitrato (consumido rapidamente)

3ª REAÇÃO: Oxidação do isocitrato a α -cetoglutarato e CO_2



- Isocitrato-desidrogenase catalisa descarboxilação oxidativa do isocitrato p/ α -cetoglutarato
- Formação do intermediário oxalosuccinato descarboxilado à α -cetoglutarato
 - Mn^{2+} interage c/ carboxila do oxalosuccinato estabilizando-o
- Reação Irreversível

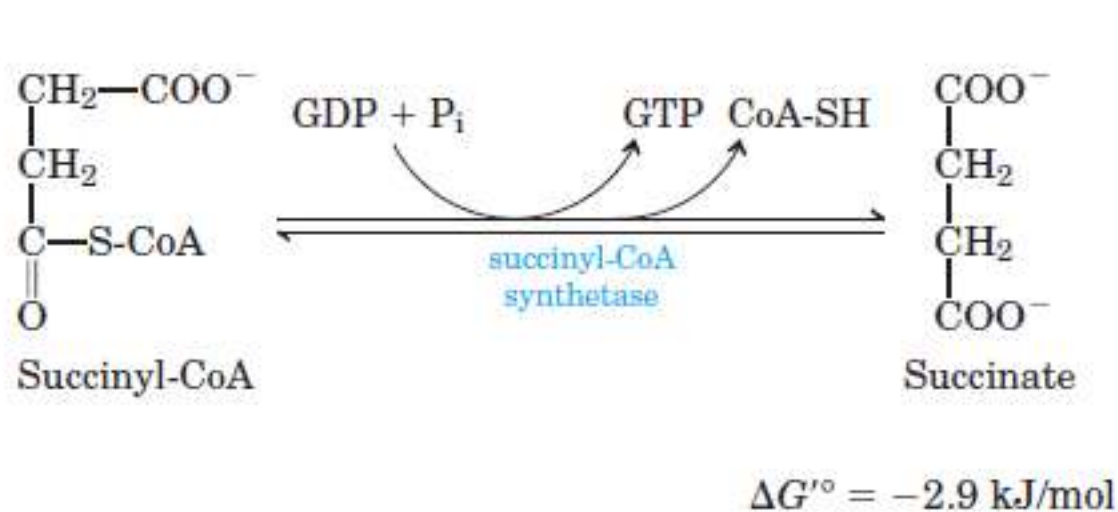
4ª REAÇÃO: Oxidação do α -cetoglutarato a succinil-CoA e CO_2



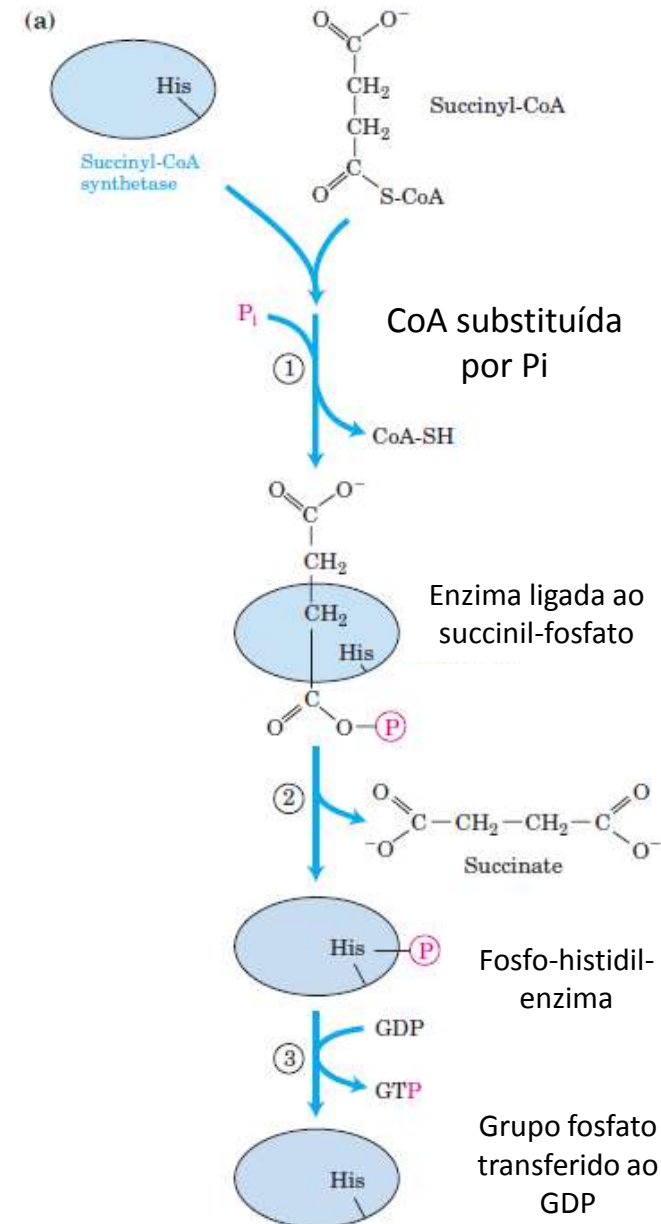
$$\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$$

- Descarboxilação oxidativa na qual α -cetoglutarato é convertido a succinil-CoA e CO_2
 - Complexo da α -cetoglutarato-desidrogenase
- NAD^+ é aceitor de elétrons e CoA transportador do succinil
- Reação Irreversível

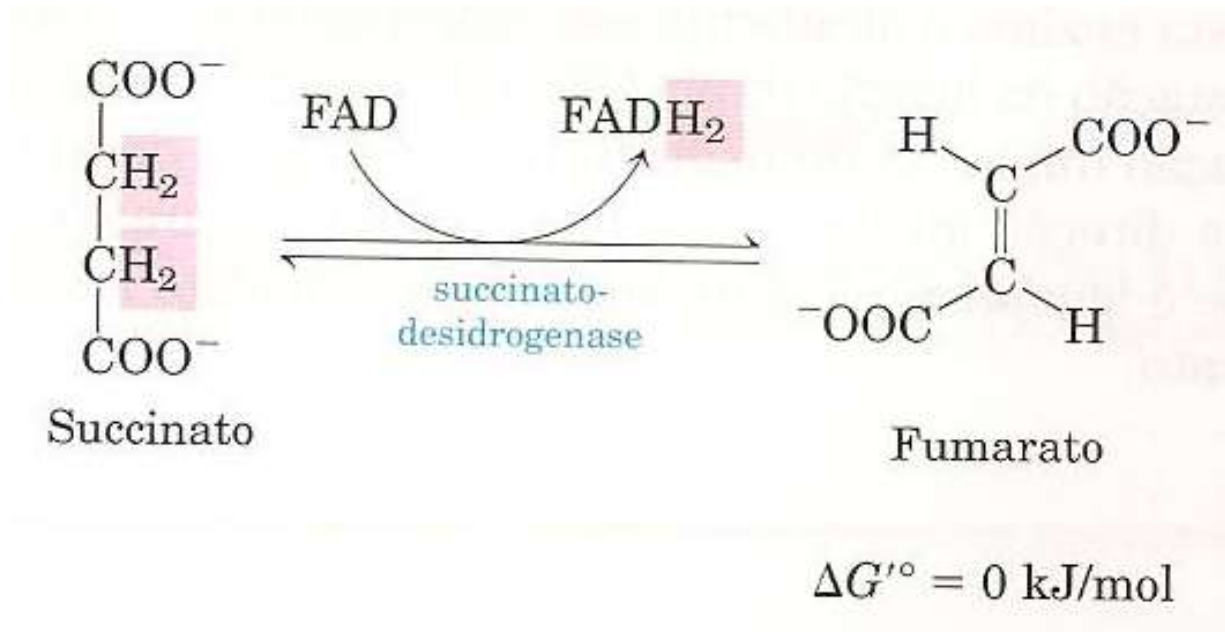
5ª REAÇÃO: Conversão de succinil-CoA a succinato



- Succinil-CoA-sintetase catalisa a reação reversível
- Etapa intermediária de fosforilação da enzima no sítio ativo (resíduo his)
- Formação de succinato
- Grupo fosfato transferido ao ADP ou GDP (isoenzimas específicas)

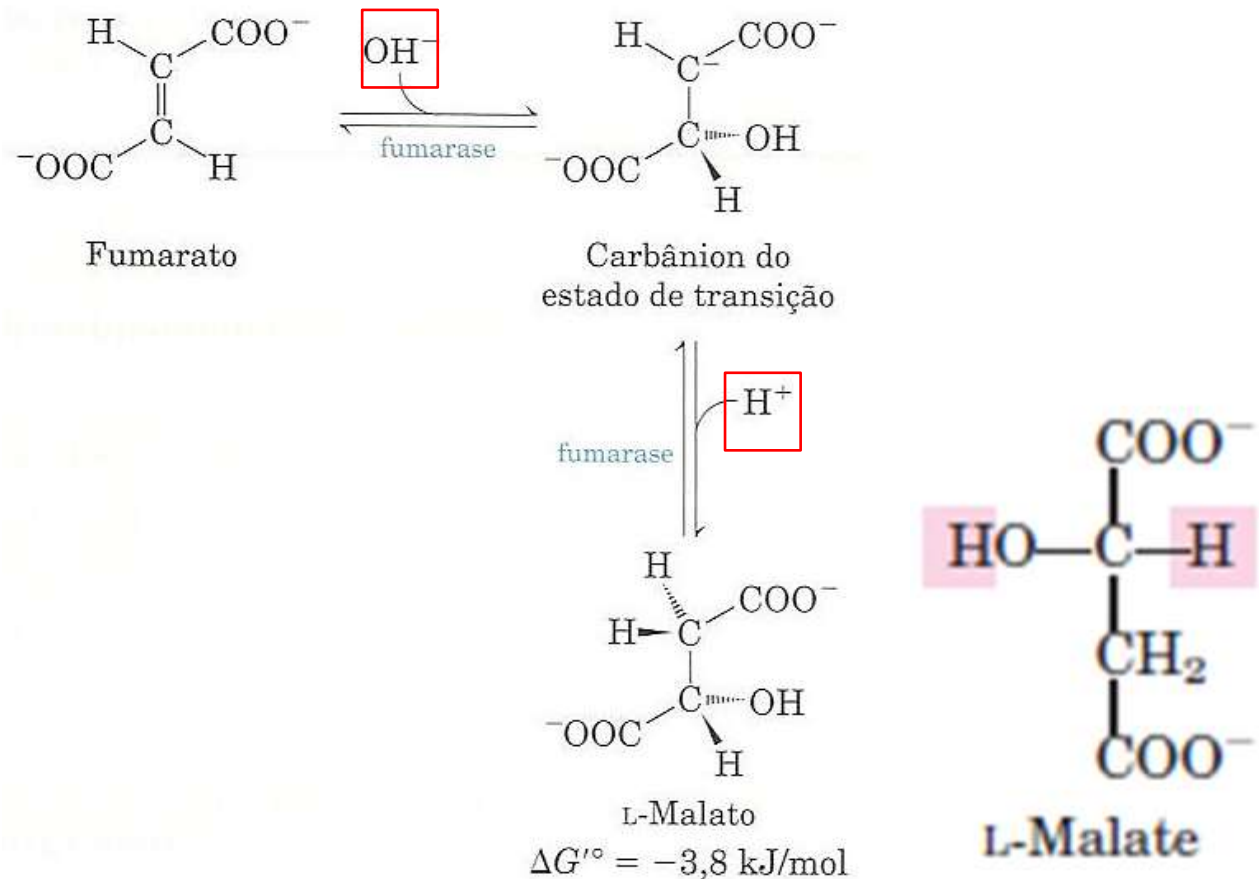


6ª REAÇÃO: Oxidação do succinato a fumarato



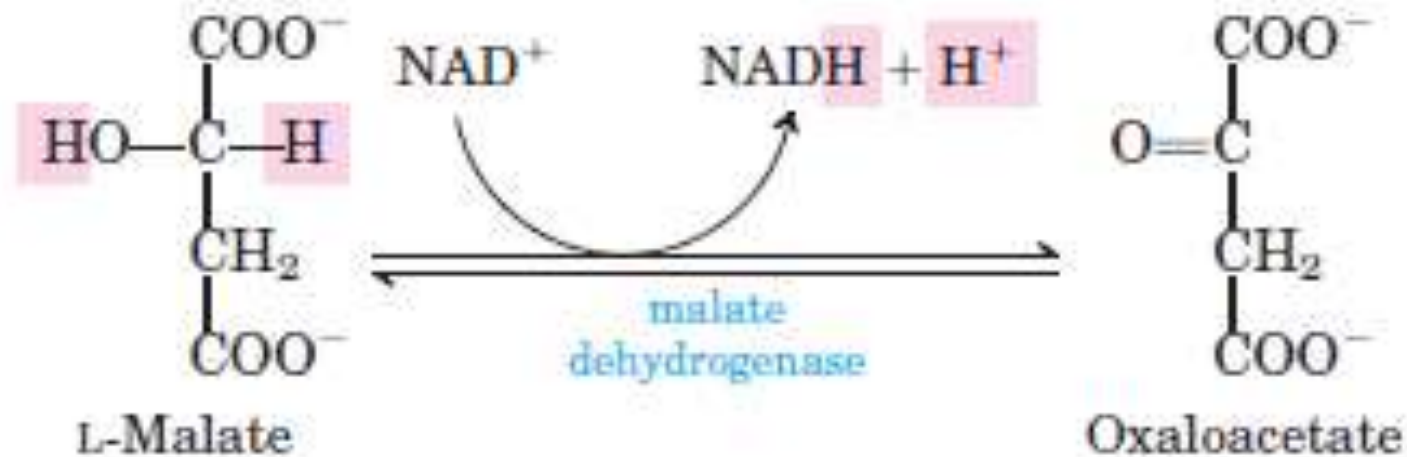
- Succinato-desidrogenase catalisa a oxidação de succinato à fumarato
- FAD covalentemente ligada à enzima é reduzido

7ª REAÇÃO: Hidratação do fumarato a malato



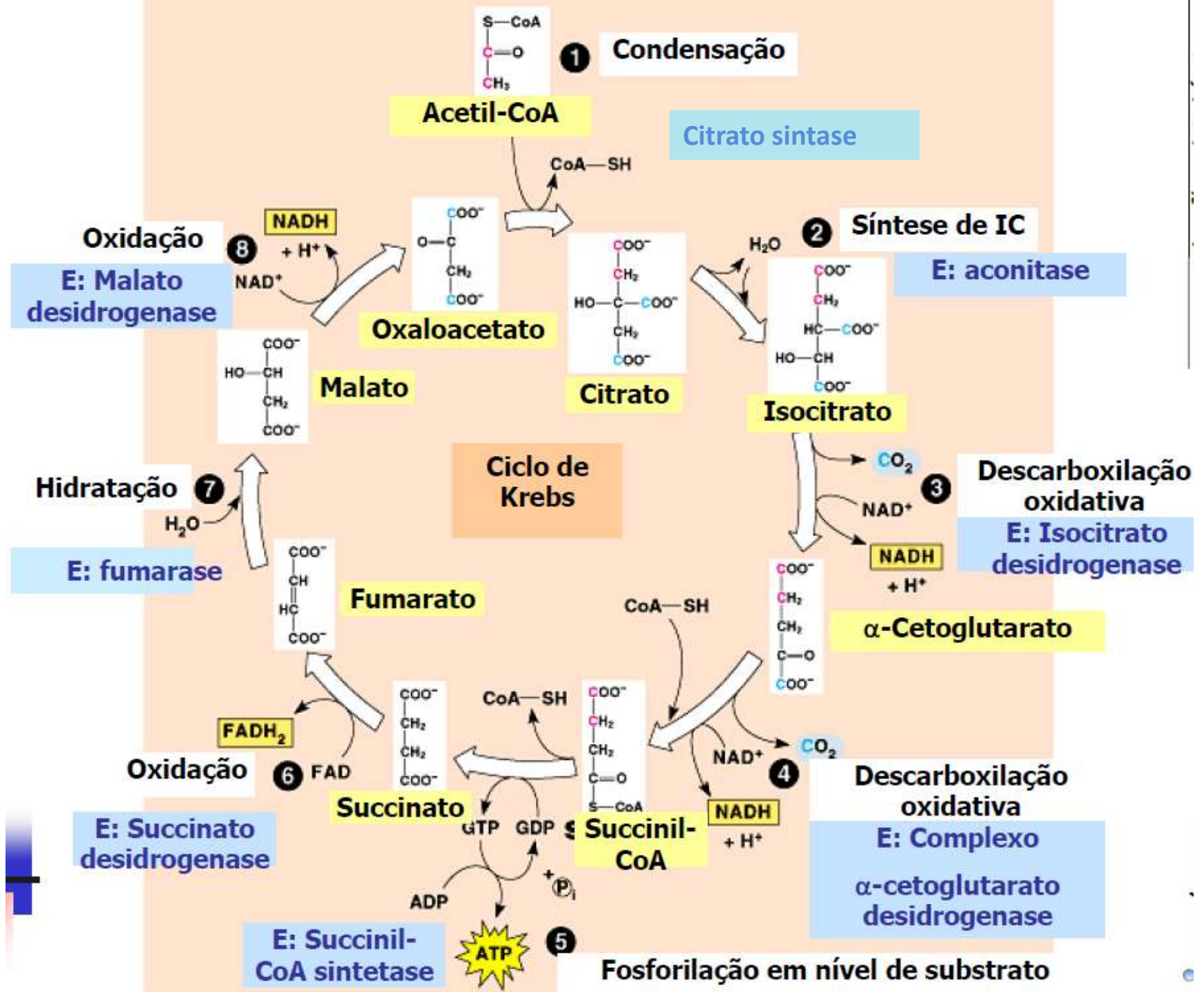
- Fumarase catalisa hidratação reversível do fumarato a malato
- Enzima Estereoespecífica (dupla ligação trans do fumarato)

8ª REAÇÃO: Oxidação do malato a oxaloacetato

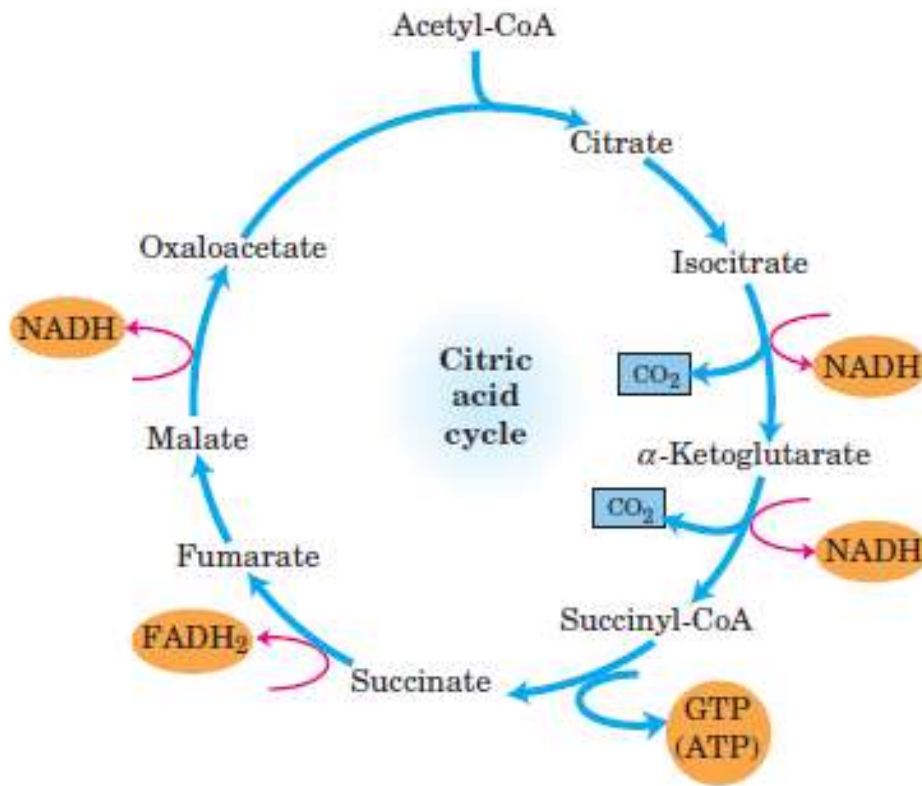


$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$

- malato-desidrogenase catalisa oxidação do malato a oxaloacetato (coenzima NAD)
- Oxaloacetato é continuamente removido p/ formação de citrato (etapa 1) deslocando a reação da malato-desidrogenase no sentido da formação de oxaloacetato



Energia das oxidações do ciclo é eficientemente conservada

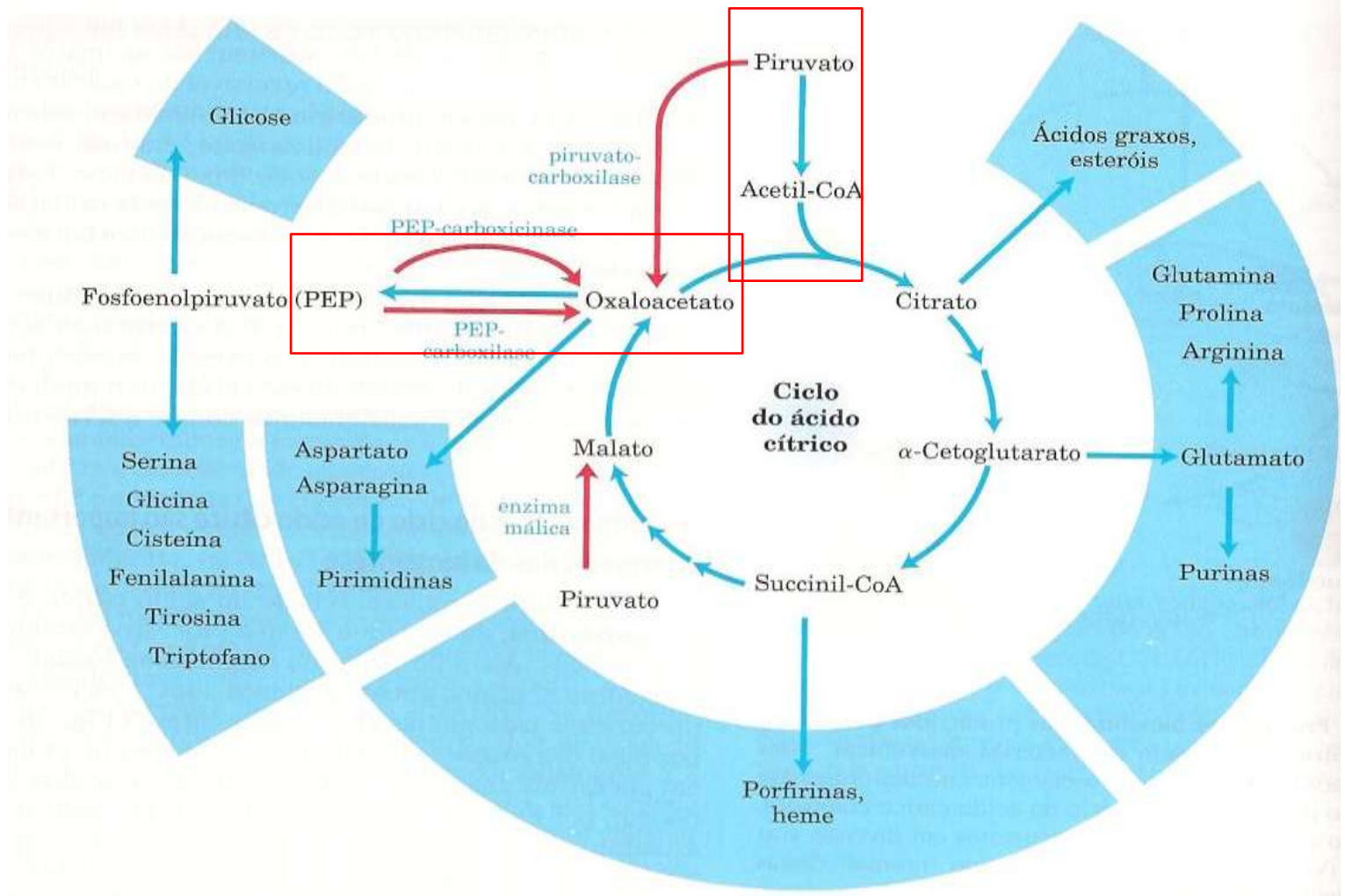


- 1 grupo acetil (2C) entra no ciclo
- 2 carbonos saem do ciclo (CO₂) através das oxidações do isocitrato e α-cetoglutarato
- Energia liberada das oxidações foi conservada pela redução de 3 NAD⁺ e 1 FAD e produção de 1 ATP ou GTP
- Ao final 1 molécula de oxaloacetato foi regenerada

- **Rendimento energético:**

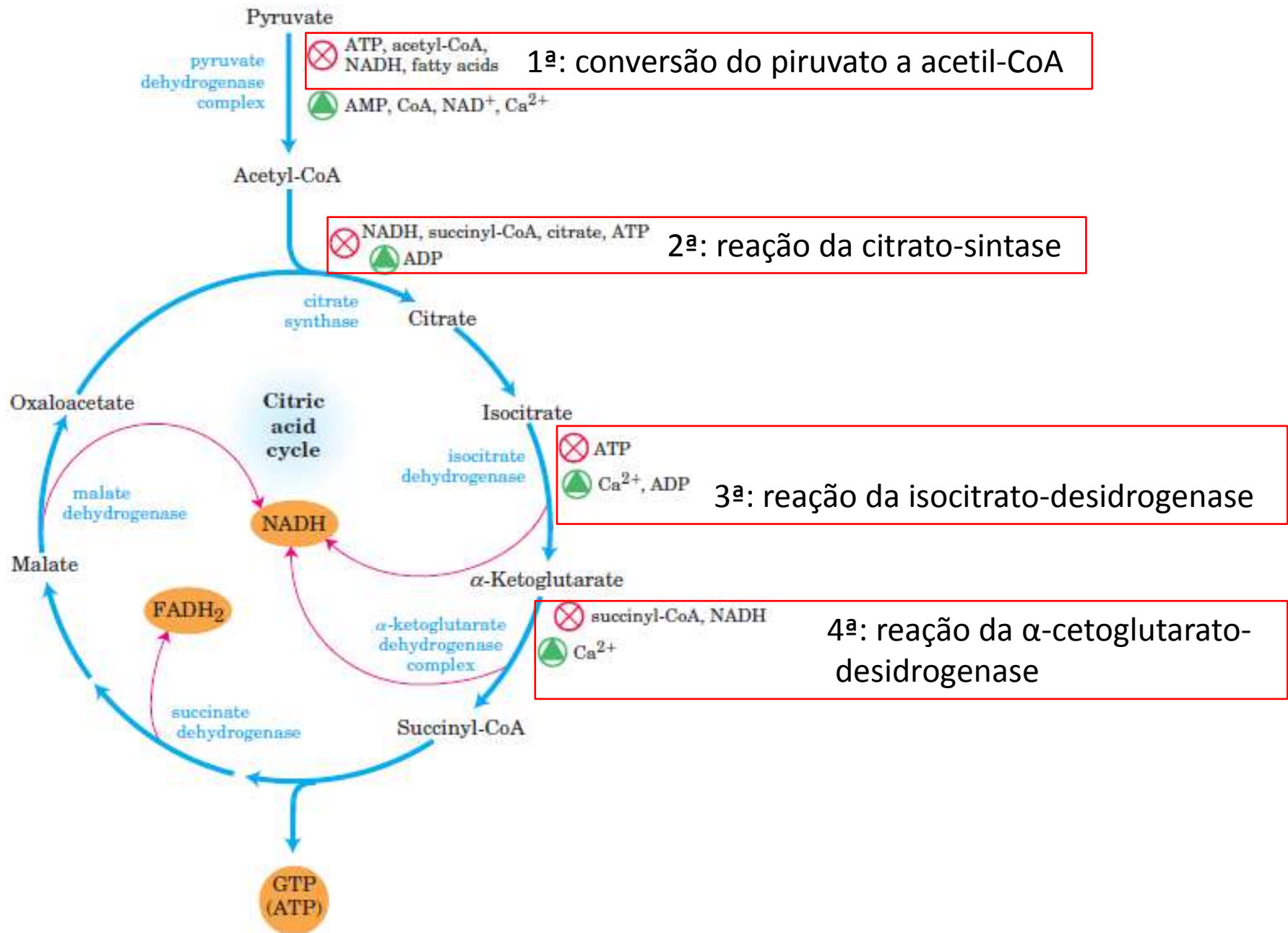
- Glicólise: 2 ATPs e 2 NADH
- Ciclo do ácido cítrico: 3 NADH + 1 FADH₂ + 1 ATP/GTP

- Embora o ciclo do ácido cítrico gere apenas 1 ATP por ciclo, as 4 etapas de oxidação abastecem a cadeia respiratória via NADH e FADH_2 com grande fluxo de elétrons, formando grande número de moléculas de ATP durante a fosforilação oxidativa



- O ciclo de Krebs é considerado uma via anfibólica: serve a processos catabólicos (catabolismo oxidativo de carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos) e anabólicos (fornece precursores para vias de biossíntese)
- **Reações anapleróticas** repõem os intermediários do ciclo e são reguladas p/ manterem os níveis dos compostos constantes

Regulação alostérica do ciclo do ácido cítrico



Regulação alostérica do ciclo do ácido cítrico

- As concentrações dos substratos e intermediários ajustam o fluxo p/ a velocidade que forneça concentrações ótimas de ATP e NADH
- Velocidades da glicólise e ciclo de krebs são integradas de modo que a quantidade de glicose metabolizada a piruvato seja a quantidade suficiente p/ suprir o ciclo de krebs
- Citrato é um importante inibidor alostérico da fosfofrutoquinase 1 na glicólise