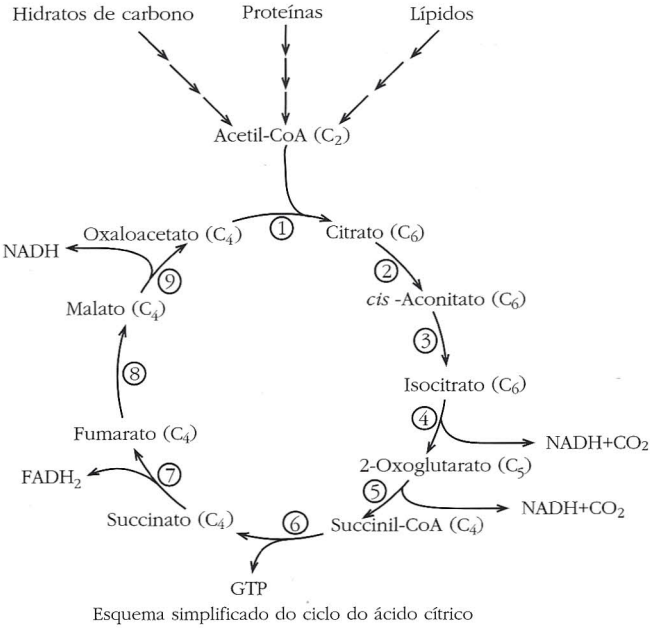
Schmidt SVD esforçaram-se pela elaboração dos C. culturais e pela sua compilação num sistema cronológico. Os C. culturais mais importantes elaborados por esta Escola são os dos caçadores e colectores simples, dos caçadores superiores totémicos, dos plantadores matriarcais e dos pastores nómadas. Na estratificação cultural foi atribuída aos caçadores e colectores simples a maior antiguidade, de tal modo que este complexo cultural se apelidou de cultura primordial ou originária *(Urkultur)*, pois era-se de opinião que este complexo remonta aos começos da cultura humana. Este C. cultural despertou o especial interesse da Escola de Viena e do seu fundador, pois esperava-se deste C. uma resposta às perguntas fascinantes da origem de fenómenos culturais como religião, família, propriedade, etc. À cultura primordial seguem-se num estrato lado a lado as três culturas primárias, i. é, os complexos culturais dos caçadores totémicos, dos plantadores matriarcais e dos pastores nómadas. A estas seguem-se as culturas secundárias que nasceram de misturas das culturas primárias, e na camada mais recente as culturas superiores, às quais pastores nómadas, que se sobrepuseram aos agricultores, deram o impulso. O P.e W. Schmidt defendeu até à sua morte (1954) este sistema clássico de culturas. No entanto, ainda em sua vida e mesmo nas fileiras dos seus alunos, levantaram-se vozes que tomaram uma posição crítica perante os C. culturais. São alegadas dúvidas quanto à força comprovatória dos critérios de relação, e especialmente quanto à ordem cronológica dos C. culturais. Embora a etnologia histórico-cultural conseguiu-se importantes conhecimentos para a história dos povos sem escrita, o sistema dos C. culturais como tal não passou de uma hipótese, de uma grandiosa tentativa de ordenar e sistematizar, por meio de princípios históricos, a multiplicidade dos elementos culturais no espaço e no tempo.

WILHELM SAAKE

BIBL.: F. Gräbner, *Methode der Ethnologie*, 1911; W. Schmidt, *Handbuch der Methode der kulturhistorischen Ethnologie*, 1937; F. Bornemann, *Die Urkultur in der kulturhistorischen Ethnologie*, 1938; id., «Zum Form-und Quantitätskriterium», em *Anthropos*, 33, 1938; J. Haekel, «Zum heutigen Forschungstand der historischen Ethnologie», em *Festschrift des Instituts für Völkerkunde der Universität Wien*, 1955; H. Trimborn, *Von den Aufgaben und Verfahren der Völkerkunde* (L. Adam und H. Trimborn, *Lehrbuch der Völkerkunde*, 1958); P. Leser, «Zur Geschichte des Wortes Kulturkreis», em *Anthropos*, 58, 1963.

ciclo do ácido cítrico — BIOQ. *Generalidades* — O C. A. C., também conhecido por ciclo de Krebs, ciclo dos ácidos tricarboxílicos ou ciclo TCA (do inglês *tricarboxylic acid cycle*), é um ↗ciclo metabólico, de natureza anfibólica, que consiste numa sequência de reacções que oxidam o acetato, sob a forma de acetil-CoA, a dióxido de carbono e água. É a via central do metabolismo aeróbio, cuja função primária é fornecer energia às células. Numerosos cientistas contribuíram para a elucidação deste importante ciclo, nomeadamente Thunberg, Szent-Gyorgyi, Keilin, Martius, Knoop, Baumann, Ochoa e Lipmann. Contudo, a contribuição individual mais importante foi dada, em 1937, pelo bioquímico inglês de origem alemã Hans Krebs, que postulou o ciclo de reacções que explicam a oxidação do acetil-CoA a CO_2 e H_2O e que lhe valeu a atribuição do Prémio Nobel da Medicina em 1953. O esquema apresentado na figura é, com pequenas modificações, essencialmente o que foi proposto por Krebs em 1937.



Esquema simplificado do ciclo do ácido cítrico

Na figura, entre parêntesis, está indicado o número de átomos de carbono que constitui cada um dos metabolitos intermediários. O C. A. C. ocorre nos mitocôndrios das células eucariotas, onde funciona de modo integrado com a ↗cadeia de transporte de electrões e com a ↗oxidação β dos ácidos gordos. Nos

procariotas, as enzimas deste ciclo estão localizadas no citoplasma. Trata-se de um processo aeróbio, uma vez que os electrões removidos dos substratos à medida que são oxidados são transferidos, em última instância, para o oxigénio molecular. O funcionamento do ciclo envolve a combinação do acetil-CoA (C_2) com o oxaloacetato (C_4), de que resulta a formação de um ácido tricarboxílico constituído por 6 átomos de carbono, o citrato (↗Ácido cítrico). Nas reacções seguintes (ver figura), duas moléculas de CO_2 são libertadas de modo a regenerar o oxaloacetato. Este ácido dicarboxílico desempenha, deste modo, um papel catalítico, uma vez que basta uma pequena quantidade de oxaloacetato para permitir a conversão de um grande número de moléculas de acetil-CoA em CO_2 e H_2O. A importância vital do funcionamento do C. A. C. é realçada pela observação de que não são conhecidas, no homem, quaisquer anomalias genéticas nas suas enzimas. Presumivelmente, tais anomalias são incompatíveis com o desenvolvimento normal de um indivíduo.

Reacções do ciclo do ácido cítrico:

Reacção 1 — Condensação do acetil-CoA com o oxaloacetato, catalisada pela enzima citrato sintase (EC 4.1.3.7):

$$\text{Acetil-CoA} + \text{oxaloacetato} + H_2O \rightarrow \text{citrato} + \text{CoA}$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = -38{,}04 \text{ kJ/mol.}$$

Esta reacção é fortemente exergónica, o que favorece a síntese do citrato.

Reacções 2 e 3 — Isomerização do citrato, catalisada pela enzima aconitase, mais correctamente denominada aconitato hidratase (EC 4.2.1.3):

$$\text{Citrato} \rightarrow \textit{cis}\text{-aconitato} + H_2O$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = +8{,}54 \text{ kJ/mol}$$
$$\textit{cis}\text{-Aconitato} + H_2O \rightarrow \text{isocitrato}$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = -1{,}89 \text{ kJ/mol.}$$

A pH 7,4 e a 25°C, a mistura de equilíbrio desta reacção contém 93% de citrato e apenas 7% de isocitrato. No entanto, como o isocitrato é continuamente oxidado na reacção 4, a aconitase é «forçada» a isomerizar o citrato no sentido de repor o isocitrato removido, restabelecendo o equilíbrio.

Reacção 4 — Descarboxilação oxidativa de isocitrato, catalisada pela enzima isocitrato desidrogenase (EC 1.1.1.41-42):

$$\text{Isocitrato} + NAD^+ \rightarrow \text{2-oxoglutarato} + CO_2 + NADH + H^+$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = -7{,}12 \text{ kJ/mol.}$$

A grande maioria dos organismos contém isocitrato desidrogenases de 2 tipos, uma específica para o NAD (EC 1.1.1.41), outra para o NADP (EC 1.1.1.42). A enzima dependente do NAD está associada à função catabólica do ciclo, enquanto que a dependente do NADP está associada às suas actividades anabólicas.

Reacção 5 — Descarboxilação oxidativa do 2-oxoglutarato, catalisada pelo ↗complexo multienzimático 2-oxoglutarato desidrogenase (EC 1.2.4.2):

$$\text{2-Oxoglutarato} + \text{CoA} + NAD^+ \rightarrow$$
$$\rightarrow \text{succinil-CoA} + CO_2 + NADH + H^+$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = -36{,}95 \text{ kJ/mol.}$$

Trata-se de um passo irreversível, com o equilíbrio da reacção favorecendo largamente a formação do succinil-CoA.

Reacção 6 — Conversão do succinil-CoA a succinato, catalisada pela enzima succinato-CoA ligase, também designada por succinil-CoA sintetase (EC 6.2.1.4-5):

$$\text{Succinil-CoA} + GDP + H_3PO_4 \rightarrow \text{succinato} + GTP + \text{CoA}$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = -8{,}85 \text{ kJ/mol.}$$

É a única reacção do ciclo que conduz directamente à fosforilação de nucleótidos. A enzima de origem animal é específica para o GDP e GTP (ou IDP e ITP) (EC 6.2.1.4), ao passo que a de origem vegetal é específica para o ADP e ATP (EC 6.2.1.5). No entanto, as células possuem nucleósido-fosfato cinases (EC 2.7.4.4) que permitem a interconversão reversível (Keq ≈ 1) entre GTP (ou ITP) + ADP e GDP (ou IDP) + ATP.

Reacção 7 — Oxidação do succinato a fumarato, catalisada pela enzima succinato desidrogenase (EC 1.3.99.1):

$$\text{Succinato} + FAD \rightarrow \text{fumarato} + FADH_2$$
$$\Delta G^{\circ\prime} \approx 0.$$

O agente oxidante é o FAD. Na succinato desidrogenase, contrariamente às outras enzimas flavínicas, o FAD encontra-se ligado covalentemente à molécula da enzima.

Reacção 8 — Hidratação do fumarato a malato, catalisada pela enzima fumarase, mais correctamente denominada fumarato hidratase (EC 4.2.1.2):

$$\text{Fumarato} + H_2O \rightarrow \text{malato}$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = -3{,}68 \text{ kJ/mol.}$$

Esta enzima é específica para o estereoisómero L do malato.

Reacção 9 — Oxidação do malato a oxaloacetato, catalisada pela enzima malato desidrogenase (EC 1.1.1.37):

$$\text{Malato} + NAD^+ \rightarrow \text{oxaloacetato} + NADH + H^+$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = +28{,}02 \text{ kJ/mol.}$$

Esta reacção, que fecha o C. A. C. e regenera o oxaloacetato, é fortemente endergónica. Contudo, a oxidação do malato ocorre prontamente em condições fisiológicas uma vez que a reacção 1, fortemente exergónica no sentido da síntese do citrato, não favorece a acumulação do oxaloacetato.

Reacção global do ciclo:

$$\text{Acetil-CoA} + 3NAD^+ + FAD + GDP + H_3PO_4 + 2H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow 2CO_2 + \text{CoA} + 3NADH + 3H^+ + FADH_2 + GTP$$
$$\Delta G^{\circ\prime} = -60{,}00 \text{ kJ/mol.}$$

Com excepção das reacções 1 e 5, todas as restantes reacções do ciclo são reversíveis. O ciclo, no seu todo, é, por isso, irreversível.

Quatro vitaminas do complexo B desempenham papéis importantes no funcionamento do C. A. C.: (1) a riboflavina, na constituição do FAD, como cofactor do complexo 2-oxoglutarato desidrogenase e da succinato desidrogenase; (2) a niacina, na constituição do NAD, como coenzima da isocitrato desidrogenase, da malato desidrogenase e do complexo 2-oxoglutarato desidrogenase; (3) a tiamina, na constituição da tiamina pirofosfato, como coenzima do complexo 2-oxoglutarato desidrogenase; (4) o ácido pantoténico, na constituição do CoA, como componente do acetil-CoA e do succinil-CoA.

Bioenergética do C. A. C. — A principal diferença entre os metabolismos aeróbio e anaeróbio reside no enorme incremento na produção de energia obtido no C. A. C. e cadeia de transporte de electrões. Em condições de anaerobiose, as células libertam c. 197 kJ por

mole de glucose utilizada, enquanto que em situações de aerobiose aquele valor sobe para 2870 kJ. Em cada volta do C. A. C., i. é, por cada molécula de acetil-CoA oxidada a CO_2 e H_2O, são produzidas uma molécula de GTP (equivalente, em termos energéticos, a uma molécula de ATP), três moléculas de NADH e uma molécula de $FADH_2$. Os coenzimas reduzidos podem ser subsequentemente oxidados na cadeia mitocondrial de transporte de electrões, de que resulta a formação de ATP (3 moléculas de ATP por cada NADH oxidado e 2 moléculas por cada $FADH_2$). Deste modo, é fácil concluir que se formam 12 moléculas de ATP por cada volta do C. A. C.

Função catabólica do C. A. C. — A natureza catabólica do C. A. C. deriva de constituir um mecanismo que permite oxidar completamente uma molécula de acetato (sob a forma activada de acetil-CoA) a dióxido de carbono e água. O acetil-CoA provém do piruvato formado na glicólise e, portanto, os seus precursores mais directos são os monossacáridos. No entanto, o acetil-CoA pode ter outras origens, nomeadamente ácidos gordos e aminoácidos. Por outro lado, muitos compostos são metabolizados neste ciclo após conversão nos seus metabolitos intermediários. Por este motivo, o C. A. C. constitui a via terminal da oxidação de hidratos de carbono, lípidos e proteínas. Parte da energia liberta pela oxidação destes compostos é, como referido anteriormente, utilizada na síntese de ATP.

Função anabólica do C. A. C. — A natureza anabólica do C. A. C. deriva de as células poderem sintetizar hidratos de carbono, lípidos, proteínas e outros compostos a partir de metabolitos intermediários do ciclo. Deste modo, o oxaloacetato, o succinil-CoA e o 2-oxoglutarato são precursores da síntese de aminoácidos e proteínas, purinas e pirimidinas, compostos porfirínicos, clorofilas, ficobilinas, carbamilo fosfato, etc. Alguns intermediários do ciclo podem ainda ser utilizados em vias metabólicas importantes, designadamente gluconeogénese, no ciclo do glioxilato e na síntese de ácidos gordos. Muitas das reacções que removem intermediários do ciclo são reversíveis, contribuindo para a manutenção de um equilíbrio dinâmico entre os intermediários que saem do ciclo e os que nele entram. Porém, em determinadas situações, uma taxa elevada de remoção de metabolitos do ciclo pode desfazer o equilíbrio dinâmico, o que poderia conduzir a uma paragem do ciclo. Para evitar esta situação, as células dispõem de mecanismos que permitem refornecer intermediários ao ciclo — as reacções anapleróticas. São conhecidas situações em que ocorre, naturalmente, uma grande acumulação de intermediários do C. A. C. É o caso, p. ex., do citrato no limão e do malato na maçã e nas folhas das plantas CAM.

Regulação do C. A. C. — As concentrações relativas de ADP e ATP e de NAD^+ e NADH exercem uma acção de regulação no funcionamento do C. A. C., uma vez que a sua actividade depende directamente da taxa de re-oxidação do NADH na cadeia respiratória, a qual, por sua vez, depende da disponibilidade em ADP e, consequentemente, da taxa de utilização do ATP. Se o processo respiratório produzir mais ATP do que o necessário para o funcionamento normal da célula, o teor de ADP decresce, o que vai diminuir a taxa a que se processa a fosforilação oxidativa e C. A. C. Além deste mecanismo geral e grosseiro da regulação, o C. A. C. está sujeito a um processo de regulação mais fino, designadamente a regulação da actividade das enzimas alostéricas citrato sintase e isocitrato desidrogenase.

Além de ser a primeira reacção do ciclo, a reacção catalisada pela citrato sintase é também o seu primeiro ponto de regulação e, possivelmente, o mais importante. A taxa desta reacção é determinada pelas disponibilidades em acetil-CoA e oxaloacetato, sendo inibida pelo succinilo-CoA, ATP e NADH. Por outro lado, a reacção catalisada pela isocitrato desidrogenase constitui também um ponto de controle da actividade do ciclo, uma vez que a enzima dependente do NAD está sujeita a regulação alostérica pela carga energética do mitocôndrio. O isocitrato e o AMP são efectuadores positivos e o ATP e o NADH são efectuadores negativos (↗alosteria). Um outro ponto de controle localizado no ciclo corresponde à reacção catalisada pelo complexo 2-oxoglutarato desidrogenase. Este complexo é inibido pelo succinil-CoA, pelo NADH e por uma carga energética elevada. Por sua vez, a succinato desidrogenase é activada pelo succinato, H_3PO_4 e coenzima Q no estado reduzido, e inibida pelo oxaloacetato. O oxaloacetato é também inibidor da malato desidrogenase. É importante salientar que a actividade do ciclo pode também ser regulada em pontos metabólicos exteriores ao ciclo. P. ex., o citrato é um modulador alostérico de várias enzimas exteriores ao C. A. C., de cujas actividades depende o fluxo de substratos para o ciclo. Estão neste caso a fosfofrutocinase, a frutose difosfato fosfatase e a acetil-CoA carboxilase.

O C. A. C. funciona em conjunto com a cadeia mitocondrial de transporte de electrões, a qual oxida continuamente o NADH e o $FADH_2$ reduzidos no ciclo. Deste modo, o funcionamento do ciclo é também controlado pela disponibilidade em oxigénio. Quando uma célula a respirar em condições aeróbias é transferida para uma situação de anaerobiose, acumulam-se os coenzimas NADH e $FADH_2$ e o C. A. C. pára.

R. Boavida Ferreira

ciclo dos ácidos tricarboxílicos — ↗Ciclo do ácido cítrico.

ciclo anfibólico — ↗Ciclo metabólico.

ciclo do azoto — ↗Azoto.

ciclo biológico — BIOL. Os seres parasitas apresentam C. B. mais ou menos complexos, por adaptação aos seus hospedeiros e ao meio exterior, de forma a poderem completar o seu desenvolvimento. Alguns parasitas podem permanecer de forma permanente nos seus hospedeiros, enquanto outros ao abandonarem os mesmos ficam expostos ao meio exterior, na forma de quistos, oocistos, ovos, larvas, ou