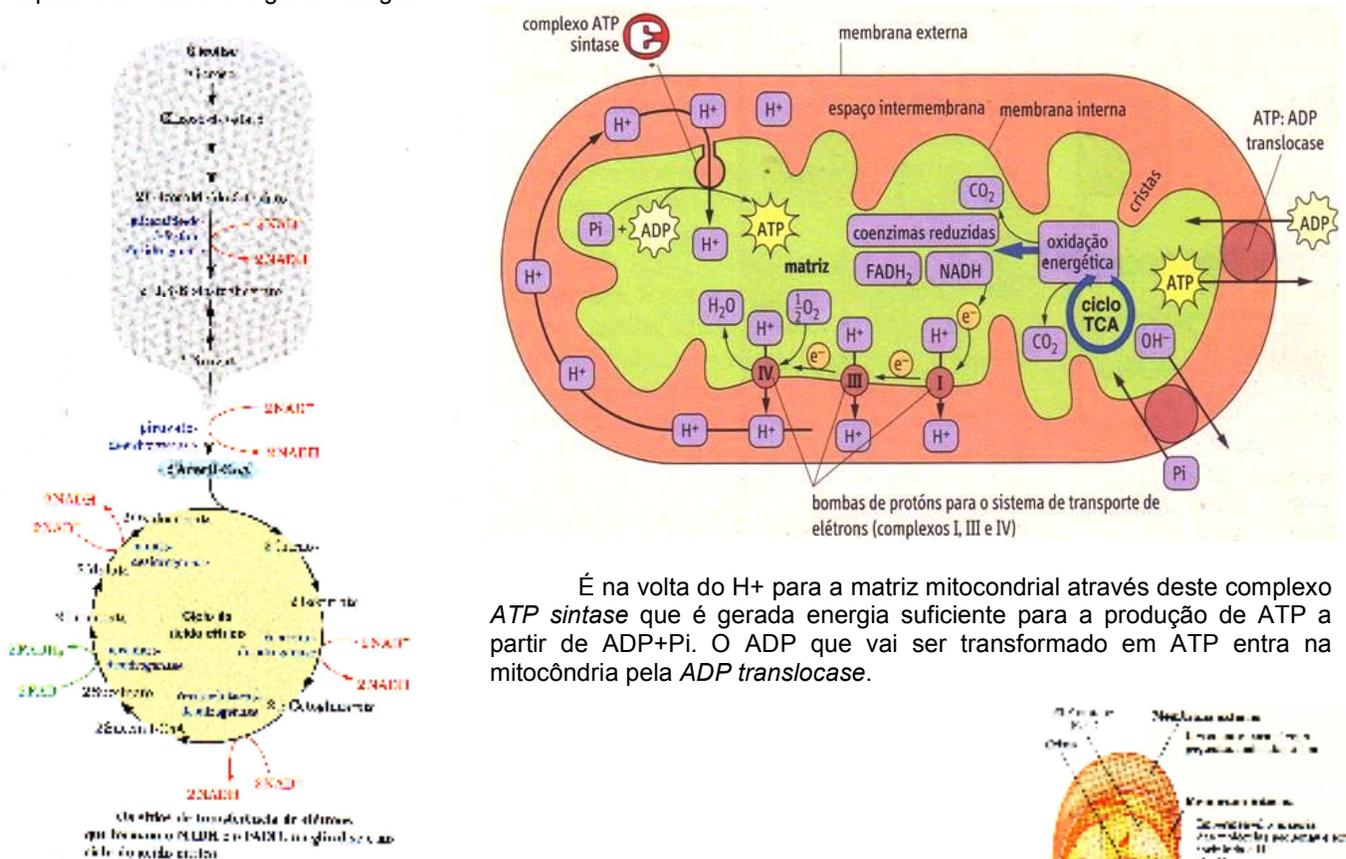


## TRANSPORTE DE ELÉTRONS E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA – CADEIA RESPIRATÓRIA (Profª. Maria Auxiliadora)

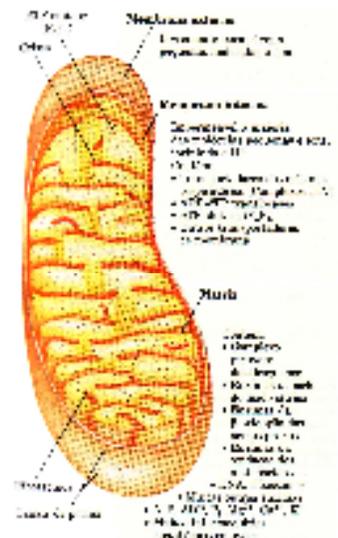
De uma maneira geral, a oxidação da glicose em  $\text{CO}_2$  e água rende, de forma direta, apenas 4 moléculas de ATP: 2 ATPs na glicólise e 2 ATPs no ciclo do ácido cítrico. O restante do rendimento energético oriundo do metabolismo da glicose se dá por conta dos **equivalentes redutores** (NADH e  $\text{FADH}_2$ ). Daí a importância da fosforilação oxidativa (cadeia respiratória), em que os **equivalentes redutores** transferem seus elétrons para gerar energia na forma **ADP+Pi**.

A cadeia respiratória consiste em um complexo protéico, localizado na membrana interna da mitocôndria, cujas proteínas são especializadas no transporte de elétrons. Consiste no conjunto de reações de oxi-redução, em que o NAD transporta seu elétron, oxidando-se e reduzindo uma determinada proteína do complexo, que, por sua vez, reduz a próxima, gerando assim uma cadeia. Essa cadeia ocorre nas cristas mitocondriais.

Os complexos da cadeia estão localizados na membrana interna da mitocôndria, e são eles: CI, CII, CIII e CIV; e dois complexos menores que são a ubiquinona e o citocromo C. São bombas de prótons que se reduzem ao receber os elétrons dos NADH e  $\text{FADH}_2$ , gerando uma força protomotriz, que é convertida em uma força eletromotriz. No momento do transporte de elétrons, os  $\text{H}^+$  (prótons) são lançados no espaço inter-membranoso para depois retornar por um complexo *ATP sintase* e gerar energia.



É na volta do  $\text{H}^+$  para a matriz mitocondrial através deste complexo *ATP sintase* que é gerada energia suficiente para a produção de ATP a partir de  $\text{ADP}+\text{Pi}$ . O ADP que vai ser transformado em ATP entra na mitocôndria pela *ADP translocase*.

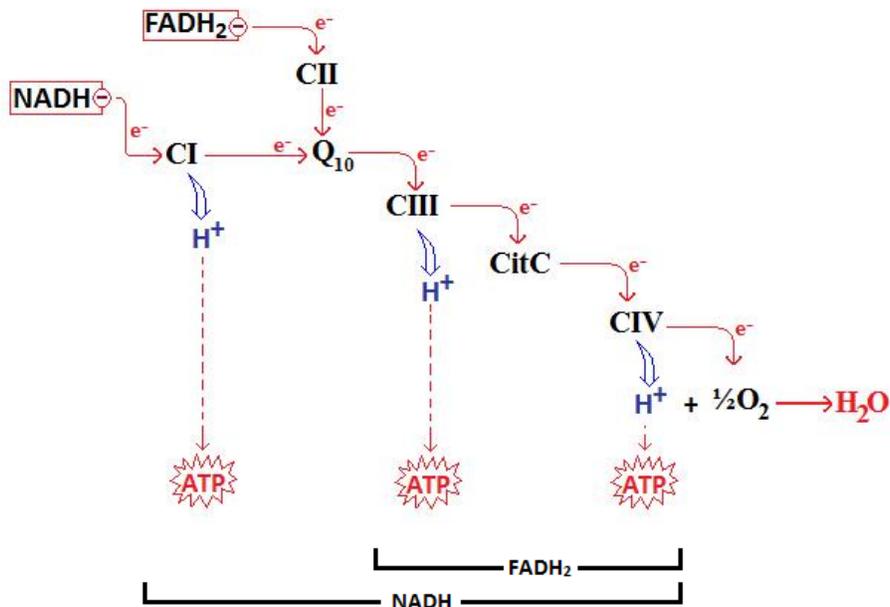


### MITOCÔNDRIAS

As mitocôndrias são organelas complexas, responsáveis principalmente pela respiração celular, ou seja, obtenção de energia. Suas funções, de um modo geral, são:

- ✓ Oxidação dos metabólitos energéticos: produção de nucleotídeos reduzidos.
- ✓ Transporte de elétrons:
  - Os elétrons de nucleotídeos reduzidos são transferidos através de uma sequência de reações para o oxigênio formando a água.
  - A energia livre disponível da oxidação das coenzimas reduzidas é utilizada para bombear os átomos para o exterior da mitocôndria.
- ✓ O gradiente de prótons é descarregado através de uma enzima que utiliza a energia livre do gradiente de prótons para sintetizar ATP a partir de ADP e fosfato.





Os elétrons do NADH são transferidos para o complexo I, enquanto que os elétrons do FADH<sub>2</sub> são transferidos para o complexo II. O complexo I é independente do complexo II, e vice-versa. Este fato explica o rendimento energético de cada equivalente redutor (ver OBS<sup>3</sup>).

A ubiquinona (Q) recebe os elétrons tanto do complexo I (oriundos do NADH) e do complexo II (oriundos do FADH<sub>2</sub>), e os transfere para o complexo III de forma sequencial, ou seja, em cadeia. Os hidrogênios são lançados para o espaço intermembranoso, produzindo energia na forma de ATP.

Os elétrons então transferidos para o complexo III são enviados ao citocromo C e deste para o complexo IV. Este transfere o elétron para o O<sub>2</sub> que, reduzido, reage com os H<sup>+</sup> que retornam (após gerar energia na *ATP sintase*) à matriz para formar H<sub>2</sub>O. Essa água produzida pela cadeia respiratória é suficiente para manter animais hibernantes vivos e hidratados. O CO<sub>2</sub>, outro produto da quebra da glicose, é proveniente do ciclo de Krebs.

**OBS<sup>1</sup>:** Vale relembrar preceitos básicos da química que: Quem oxida, perde elétrons; Quem reduz, ganha elétrons.

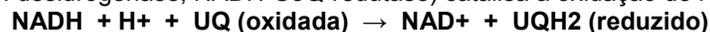
**OBS<sup>2</sup>:** Os complexos I, III e IV são chamados de **bomba de prótons**, pois são capazes de lançar o H<sup>+</sup> para o espaço intermembranoso, gerando uma força eletromotriz, sendo capaz, então, de gerar energia. Já o complexo II não gera energia suficiente para lançar H<sup>+</sup> no espaço intermembranoso, sendo então excluído desse grupo.

**OBS<sup>3</sup>:** O fato do NADH lançar seus elétrons já no complexo I, justifica seu rendimento de 3 ATPs. Já o FADH, que lança seus elétrons no complexo II, deixa de ganhar uma molécula de ATP, gerando apenas 2 ATPs (observe melhor na figura acima).

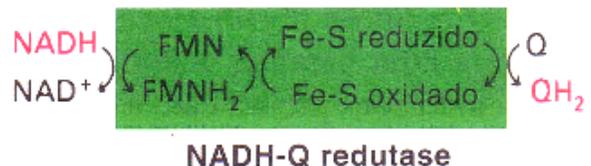
Serão demonstrados agora, com mais detalhes, as reações que ocorrem no íntimo de cada complexo que compõe a cadeia respiratória.

### COMPLEXO I

O complexo I (NADH desidrogenase, NADH-CoQ-redutase) catalisa a oxidação de NADH pela Ubiquinona (UQ):



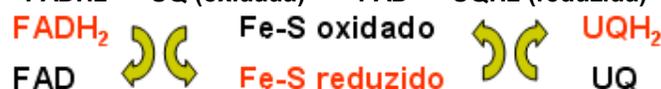
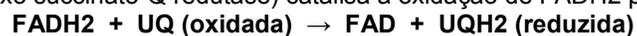
- ✓ Os elétrons do NADH são transferidos para o FMN (flavinamonucleotídeo), grupo prostético da NADH-Q redutase, formando FMNH<sub>2</sub> reduzida. Essa redutase contém um segundo grupo prostético que são centros Fe-S. Os elétrons são então transferidos do FMNH<sub>2</sub> para o aglomerado Fe-S. Por sua vez, os elétrons do Fe-S são transferidos a UQ.



- ✓ O fluxo de dois elétrons do NADH para o UQH<sub>2</sub>, através da NADH-Q redutase, resulta no bombeamento de quatro H<sup>+</sup> da matriz para o lado citosólico da membrana mitocondrial interna.

### COMPLEXO II

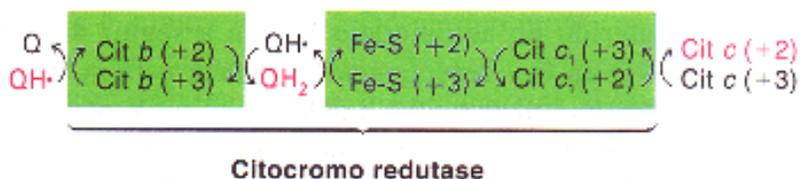
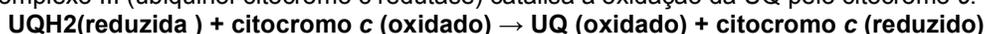
O Complexo II (Complexo succinato-Q redutase) catalisa a oxidação de FADH<sub>2</sub> pela UQ:



- ✓ Essa reação não libera energia livre suficiente para sintetizar o ATP. Ela serve somente para injetar os elétrons a partir do  $\text{FADH}_2$  (originado na lançadeira glicérolfosfato, ciclo de Krebs e processo de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos) na cadeia de transporte de elétrons.
- ✓ O complexo succinato-Q redutase e outras enzimas que transferem elétrons de  $\text{FADH}_2$  para UQ não são bombas de prótons porque a variação de energia livre é muito pequena.
- ✓ Formam-se, portanto, menos ATP pela oxidação da  $\text{FADH}_2$  do que pela  $\text{NADH}$ .

### COMPLEXO III

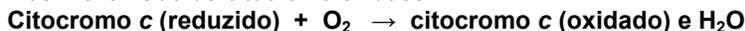
O complexo III (ubiquinol-citocromo c redutase) catalisa a oxidação da UQ pelo citocromo c.



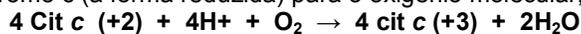
- ✓ Os elétrons fluem do ubiquinol para o citocromo c através da *citocromo redutase*.
- ✓ A segunda das três bombas de prótons na cadeia respiratória é a citocromo redutase.
- ✓ A função do citocromo redutase é de catalisar a transferência de elétrons de UQH<sub>2</sub> para o citocromo c, que é uma proteína hidrossolúvel que bombeia prótons pela membrana mitocondrial interna.
- ✓ O ubiquinol transfere um de seus elétrons de alto potencial ao aglomerado F-S na redutase. Esse elétron é transferido seqüencialmente ao citocromo c<sub>1</sub> e ao citocromo c, que o leva para fora do complexo.

### COMPLEXO IV

O complexo IV é também chamado de citocromo oxidase.



A citocromo oxidase, o último dos três complexos bombeadores de prótons da cadeia respiratória, catalisa a transferência de elétrons do citocromo c (a forma reduzida) para o oxigênio molecular, o aceptor final.



A citocromo oxidase contém citocromos a e a<sub>3</sub>, bem como dois íons cobre. Um ferro do hemo e um íon nessa oxidase transferem elétrons para o  $\text{O}_2$ , o aceptor final, formando  $\text{H}_2\text{O}$ .

Quatro elétrons são levados ao  $\text{O}_2$  para reduzi-lo completamente a  $\text{H}_2\text{O}$  e bombear prótons da matriz mitocondrial para o lado citosólico da membrana mitocondrial interna, gerando o bombeamento de prótons para fora da matriz mitocondrial que gera uma força próton-motriz constituída de um potencial elétrico transmembrana.

**OBS<sup>4</sup>:** O cobre (Cu) é extremamente importante ao recém-nascido, que não tem reservas desse íon. Por isso que não se deve alimentar bebês com leite de gado, que é pobre em Cu, trazendo distúrbios à cadeia respiratória.

### FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

A fosforilação oxidativa é o processo que explica a formação de ATP quando elétrons do  $\text{NADH}$  ou do  $\text{FADH}_2$  são transferidos até uma molécula de oxigênio por intermédio de uma série de transportadores de elétrons.

Esta é a principal fonte de ATP para os organismos aeróbicos. No caso da quebra ou bloqueio deste processo, o indivíduo passa a realizar a via glicolítica anaeróbica, resultando em uma acidemia lática devido à produção de lactato.

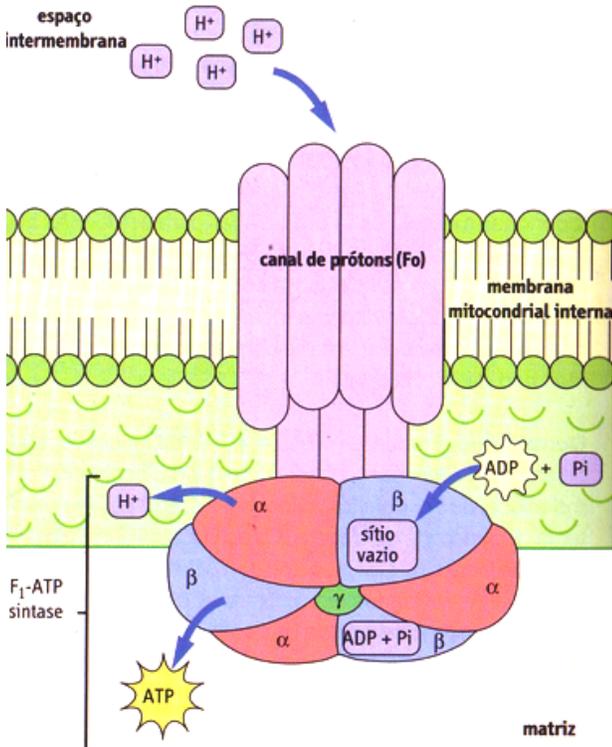
### SÍNTESE DE ATP

- ✓ O bombeamento de prótons para fora da matriz mitocondrial gera uma força próton-motriz constituída de um potencial elétrico transmembrana.
- ✓ O ATP é sintetizado quando os prótons fluem de volta à matriz mitocondrial através de um complexo enzimático chamado de *ATP sintase* (ver tópico logo adiante). Portanto, a oxidação e a fosforilação estão acopladas por um gradiente de prótons através da membrana mitocondrial interna.
- ✓ A força eletromotriz é convertida à força próton-motriz e daí a um potencial de fosforilas.

**OBS<sup>5</sup>:** **Elementos desacopladores** são substâncias que inserem o próton  $\text{H}^+$  para si, levando-o para a matriz mitocondrial sem que esses prótons passem pela *ATP sintase*, gerando energia não em forma de ATP, mas em forma de **calor**. São exemplos: **2,4-dinitrofenol** (sintético), a **termogenina** (desacoplador natural) presente no tecido adiposo marrom (recém-nascidos e animais hibernantes). Essas substâncias eram usadas na década de 50 para perda de peso, pois, como há pouca produção de energia devido ao uso de elementos desacopladores, mais glicose seria metabolizada.

**OBS<sup>6</sup>:** Grandes concentrações de desacopladores é fatal, pois o ATP seria fruto apenas da quebra anaeróbica.

## COMPLEXO ATP SINTASE



A *ATP sintase* é um complexo enzimático que sintetiza o ATP na membrana mitocondrial interna. Seus componentes são:

- **Canal de prótons (Fo):** é a porção da ATP sintase em forma de tubo que é sensível à oligomicina, um potencial inibidor deste complexo e, portanto inibe também a fosforilação oxidativa.
- **F1 ATP Sintase:** sintetiza ATP em conjunto com Fo. Esta ligado ao canal de prótons por meio de um tronco. Possui subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  intercaladas circundantes a uma subunidade  $\gamma$ .

Quando o  $H^+$  flui de volta a matriz mitocondrial através do canal de prótons, ocorre uma rotação da subunidade  $\gamma$  que provoca uma modificação conformacional dessas subunidades. Acredita-se que essa modificação é a responsável pela ligação do ADP com o Pi.

As subunidades  $\beta$  constituem três sítios distintos: um sítio vazio, onde se liga o ADP; outro sítio para ligação do ADP+Pi e outro para a liberação do ATP. As subunidades  $\alpha$  reagem como o  $H^+$  para gerar a mudança conformacional.

O ADP entra na mitocôndria pela *ADP translocase*.

**OBS<sup>7</sup>:** Tanto o complexo FoF1 como o F1 isolado, hidrolisa ATP em ADP e Pi. A função biológica da *ATP sintase* é catalisar a formação do ATP a partir de ADP e Pi.

## INIBIDORES DA CADEIA RESPIRATÓRIA

- **Rotenona:** inseticida que inibe o complexo I da cadeia respiratória. Isso não impede que a cadeia prossiga, pois só inibe a utilização do NAD. O FAD continua sendo usado através do complexo II. Portanto, tal substância reduz o rendimento energético de ATP.
- **Antimicina-A:** antibiótico que inibe o complexo III. O ácido ascorbico (um redutor) pode corrigir este quadro por retomar a cadeia de elétrons ao restabelecer e corrigir a cadeia a partir do citocromo C, mas tendo uma menor produção de ATP.
- **Cianeto e Monóxido de Carbono:** inibem o complexo IV, o que não é corrigido facilmente. Trata-se, portanto, de uma situação emergencial e grave.

