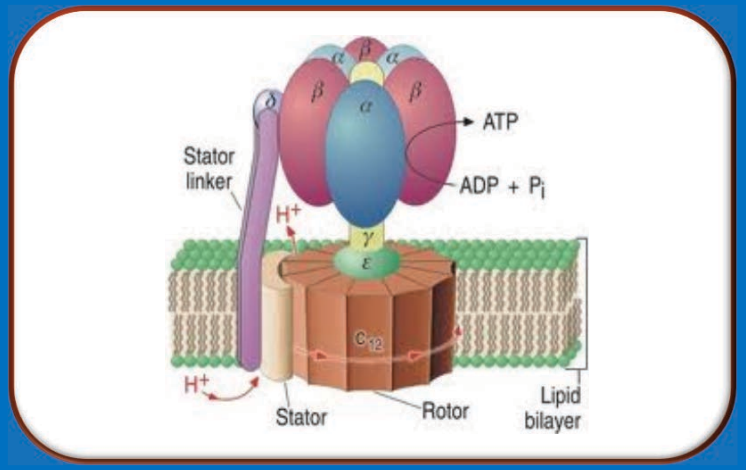


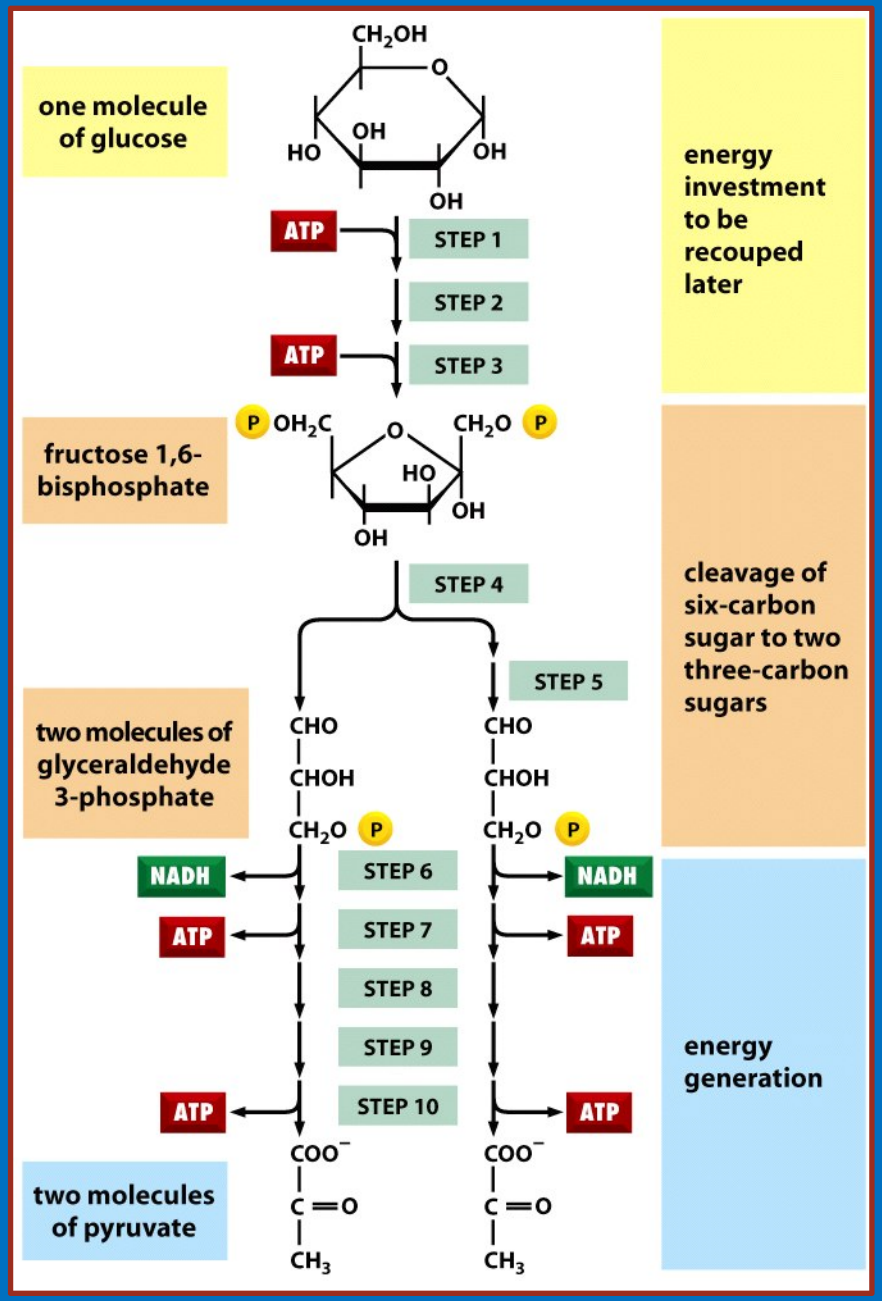

# CADEIA DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

## 28-SET-2017

QBQ 0215 – Biologia Noturno

# A glicose

- Na aula anterior nós discutimos o papel da glicose no metabolismo.
- Ela é a principal fonte de energia para a célula.
- A sua entrada no metabolismo ocorre pela via glicolítica, onde ela é oxidada a piruvato, gerando duas moléculas de ATP e duas de NADH.



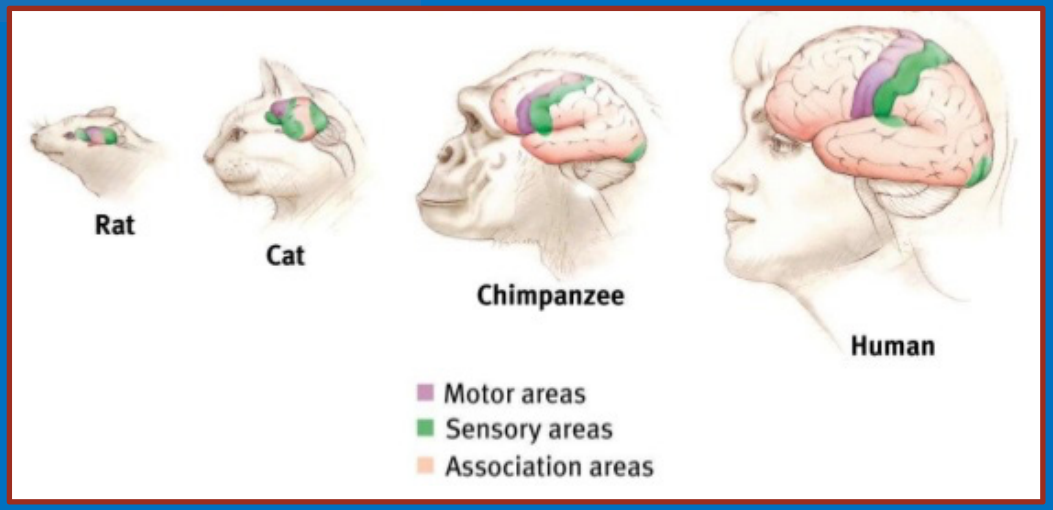
# A energia da glicose

- O cérebro sozinho consome mais de 100 g de glicose por dia!
- Isto significa, que precisaríamos de >400 g de NAD+ (no cérebro!), caso esta coenzima não fosse regenerada....
- Como vimos na aula anterior, ainda há muita energia no piruvato.
- A via glicolítica extrai apenas ~3% da energia da glicose.



# O preço da evolução e da inteligência

- É o preço que nós, e primatas em geral, pagamos para ter um cérebro evoluído
- Para se ter uma idéia, um gorila come em média 40 kg de vegetais (frutas, folhas, caules, gramas)
- Com um peso médio de 160 kg, isto representa 1/4 do peso corporeo
- Seria o equivalente de comermos 18 kg de comida por dia!






# O preço da evolução e da inteligência

- Por isso que a vida em sociedade e a agricultura, estão intimamente associados a nossa evolução

- Sem estas regalias, não teríamos tempo para estudar e desenvolver as tecnologias que temos a nossa disposição



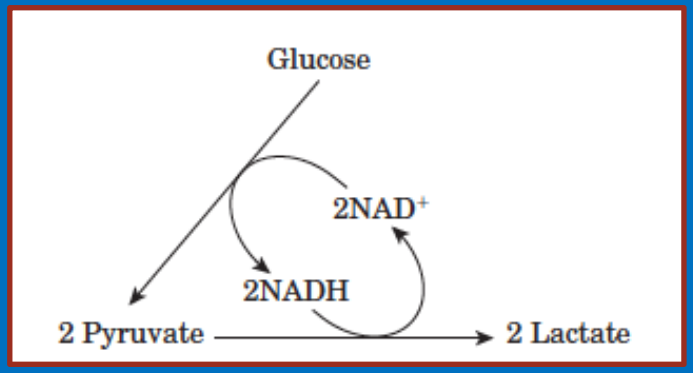


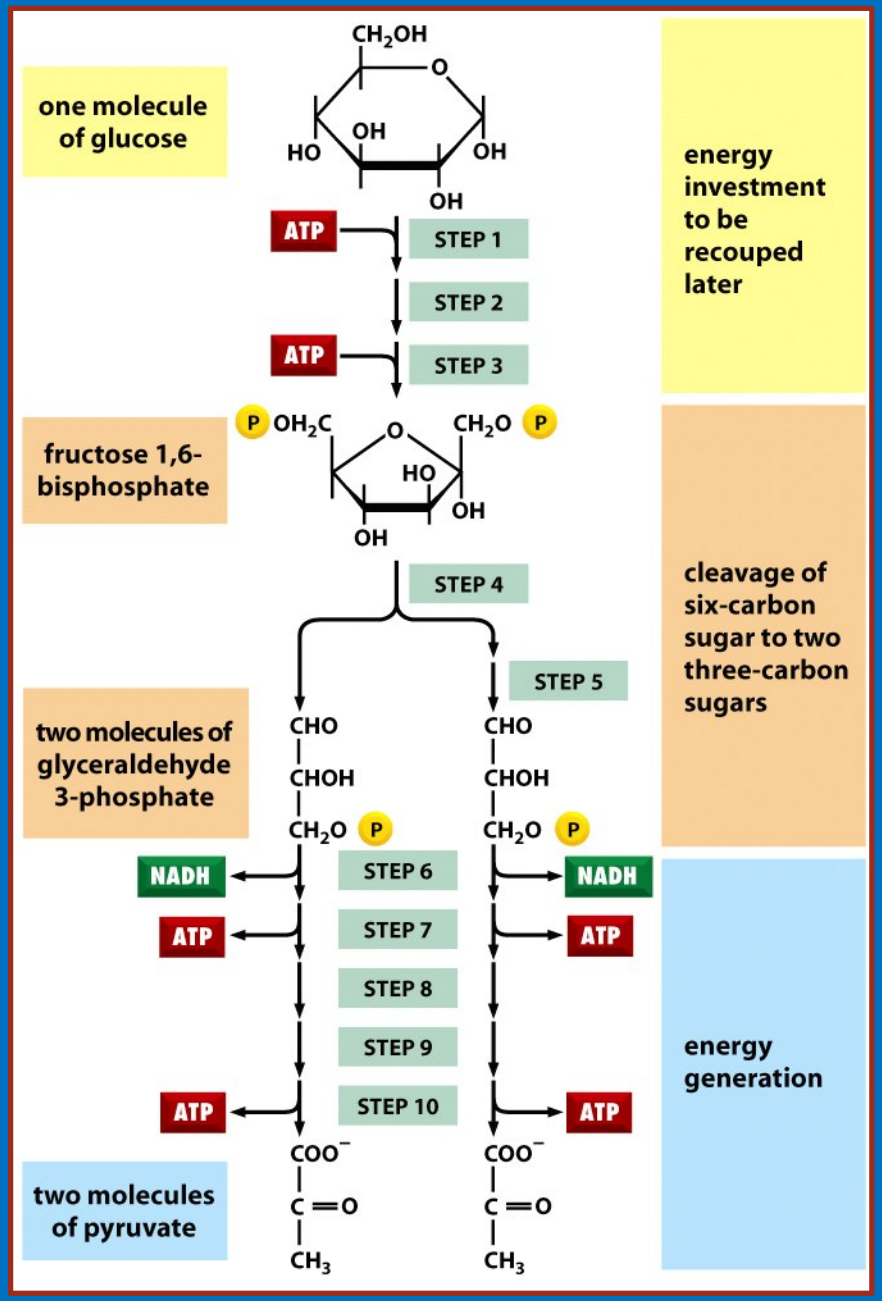




# A glicose e o lactato

- Porém, a concentração de NAD numa célula é baixa.
- Por isso, em condições anaeróbicas (sem O2), o NADH não é regenerado a NAD+.
- Neste caso, piruvato é oxidado a lactato (músculo) ou a etanol (leveduras) para que o NAD+ possa ser regenerado.
- Isto permite que a via glicolítica continue ativa.
- Porém, o rendimento de ATP por molécula de glicose é muito baixo e o processo, pouco eficiente.



# A glicose




2NADH

2 Pyruvate → 2 Lactate

two molecules of pyruvate

$CH_2OH$

$C{=}O$ | $CH_3$

$C{=}O$ | $CH_3$

# A glicose

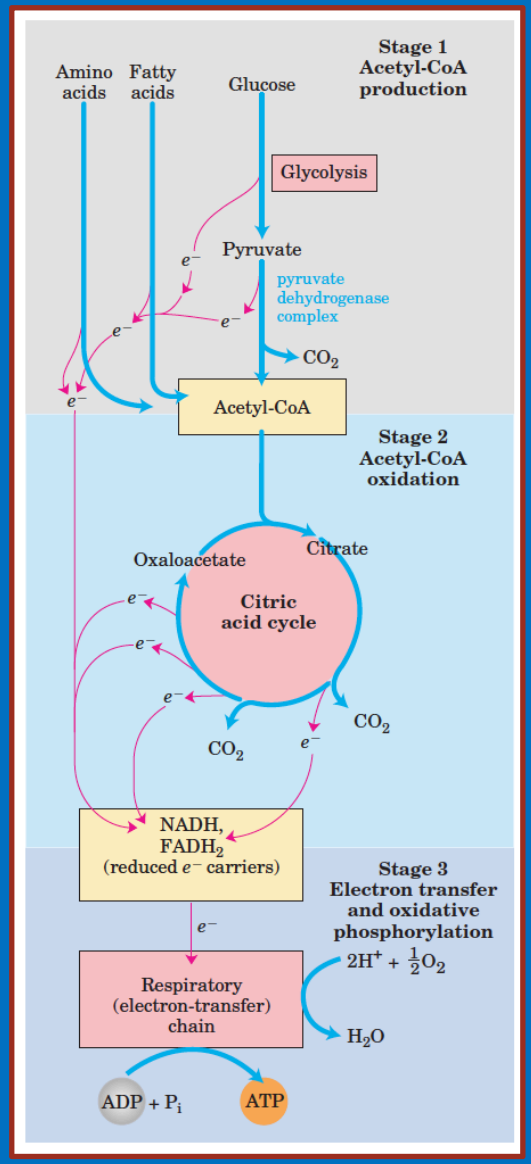
$CH_2OH$



# Respiração


Hans Krebs, 1900–1981

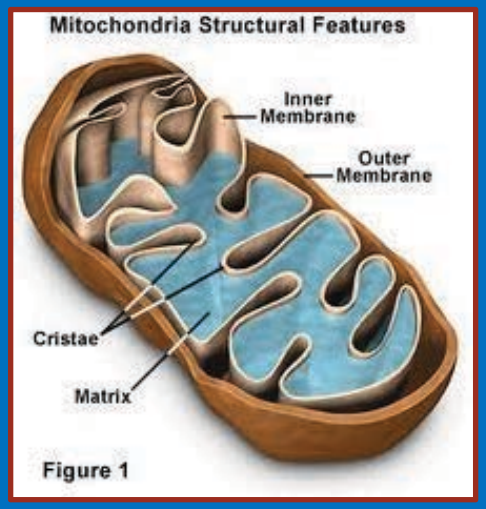
- Como vimos na aula anterior, muitas células utilizam a fermentação da glicose para obtenção de ATP.
- Porém, para as células eucarióticas e diversas bactérias que vivem em condições aeróbicas, esta é apenas a primeira etapa do processo.
- Nestas células, o piruvato é reduzido até $CO_2$ e $H_2O$, ao invés de lactato ou etanol.
- Neste processo, o piruvato é processado primeiramente no ciclo de Krebs, também chamado de ciclo do ácido cítrico ou ciclo dos ácidos tricarboxílicos (TCA).
- Este processo é chamado de "**respiração celular**".
- No ciclo de Krebs o piruvato é oxidado a $CO_2$, transferindo os elétrons para o NADH e $FADH_2$.
- O NADH e o $FADH_2$ são então regenerados na cadeia respiratória (ou fosforilação oxidativa), formando $H_2O$ e ATP.

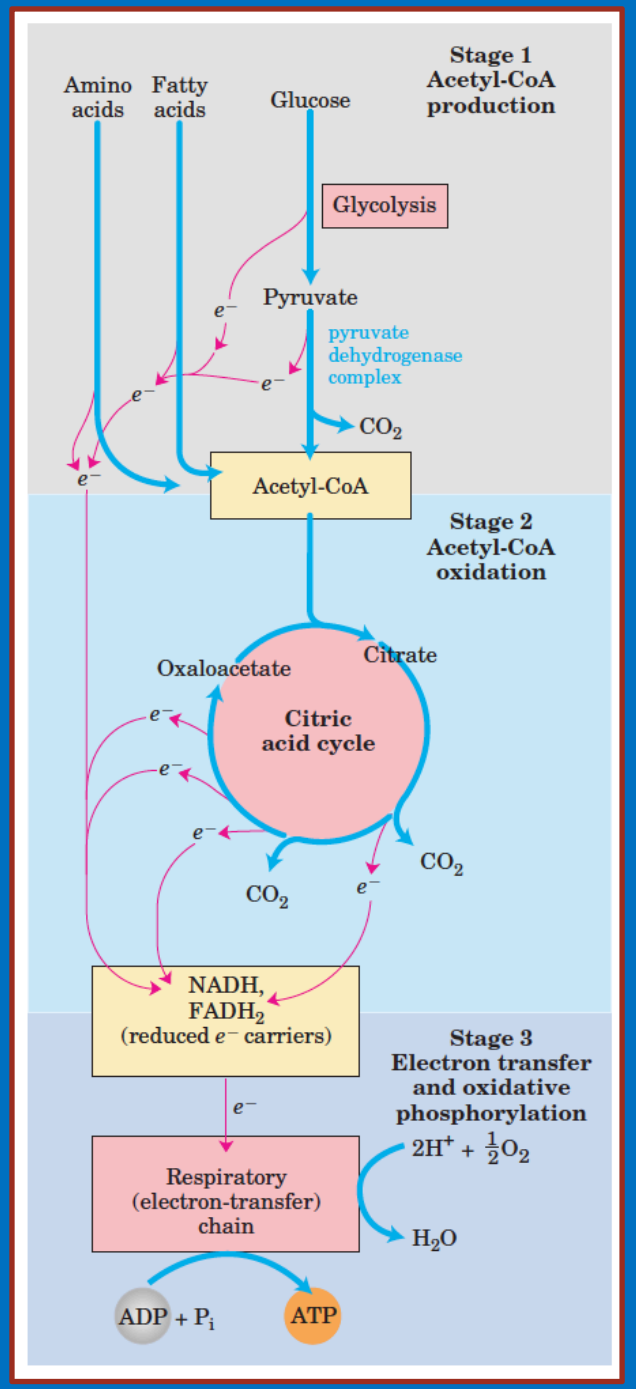


# O ciclo de Krebs é um ponto central no metabolismo

- O ciclo de Krebs é um ponto central no metabolismo.
- Todos as vias metabólicas de síntese e degradação estão conectados ao ciclo de Krebs.
- A coordenação deste ciclo é muito importante para a célula.
- Em 1948, Eugene Kennedy e Albert Lehninger demostraram que todas as enzimas do ciclo de Krebs estão dentro da mitocôndria.





# A cadeia de transporte de elétrons também está na mitocôndria

- Assim como o ciclo de Krebs, a cadeia respiratória se encontra dentro da mitocôndria.
- A mitocôndria possui uma membrana interna e externa.
- Por isso, a mitocôndria contem citoplasma próprio, chamado de matriz mitocôndria e uma região (espaço) intramembranar.

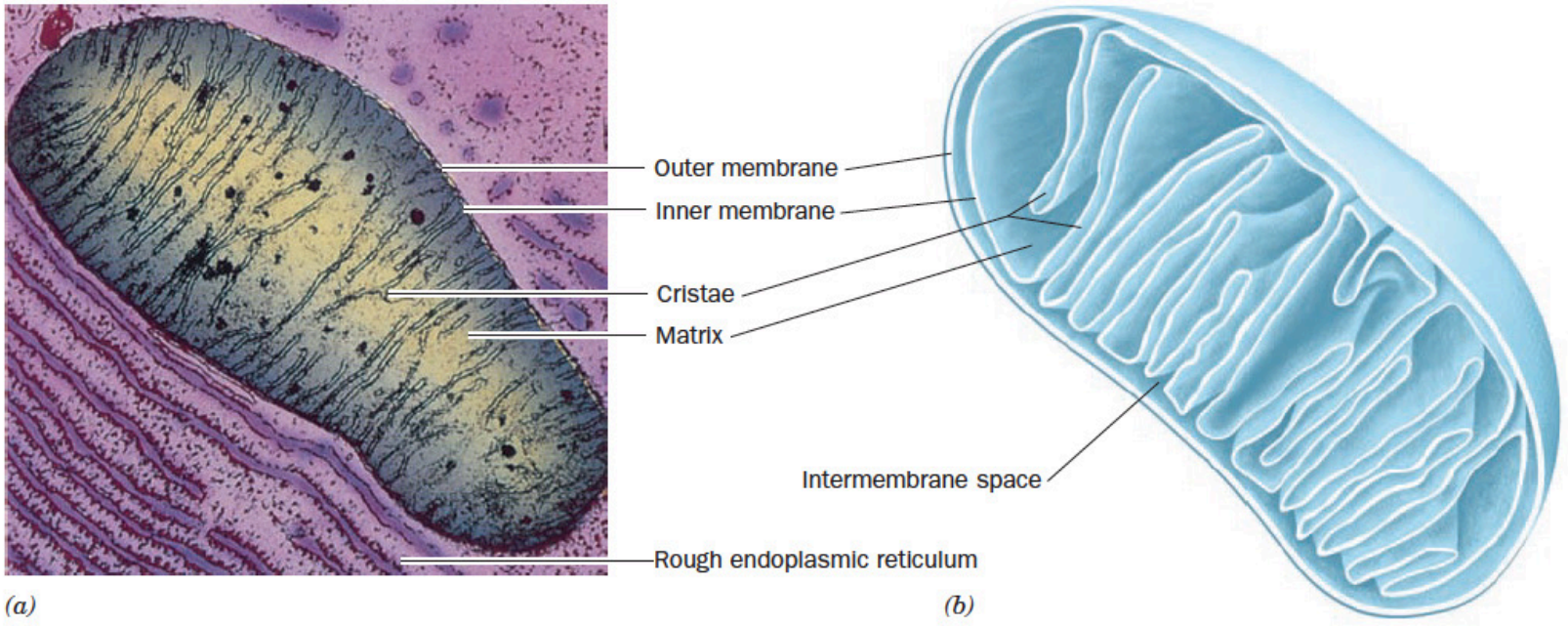
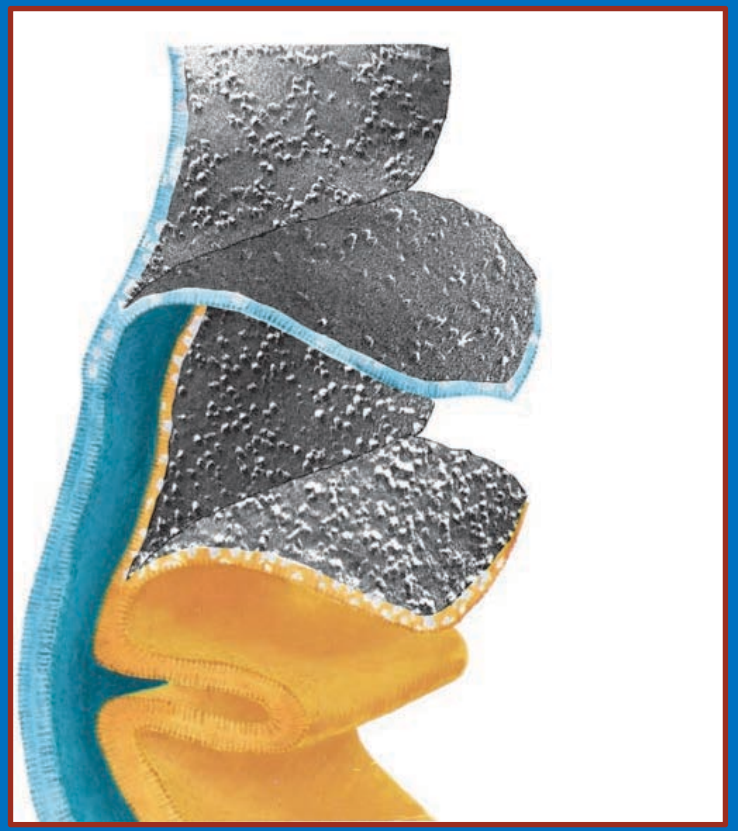



***Figure 22-2*** **Mitochondria.** (*a*) An electron micrograph of an animal mitochondrion. [K.R. Porter/Photo Researchers, Inc.] (*b*) Cutaway diagram of a mitochondrion.

# A cadeia de transporte de elétrons também está na mitocôndria

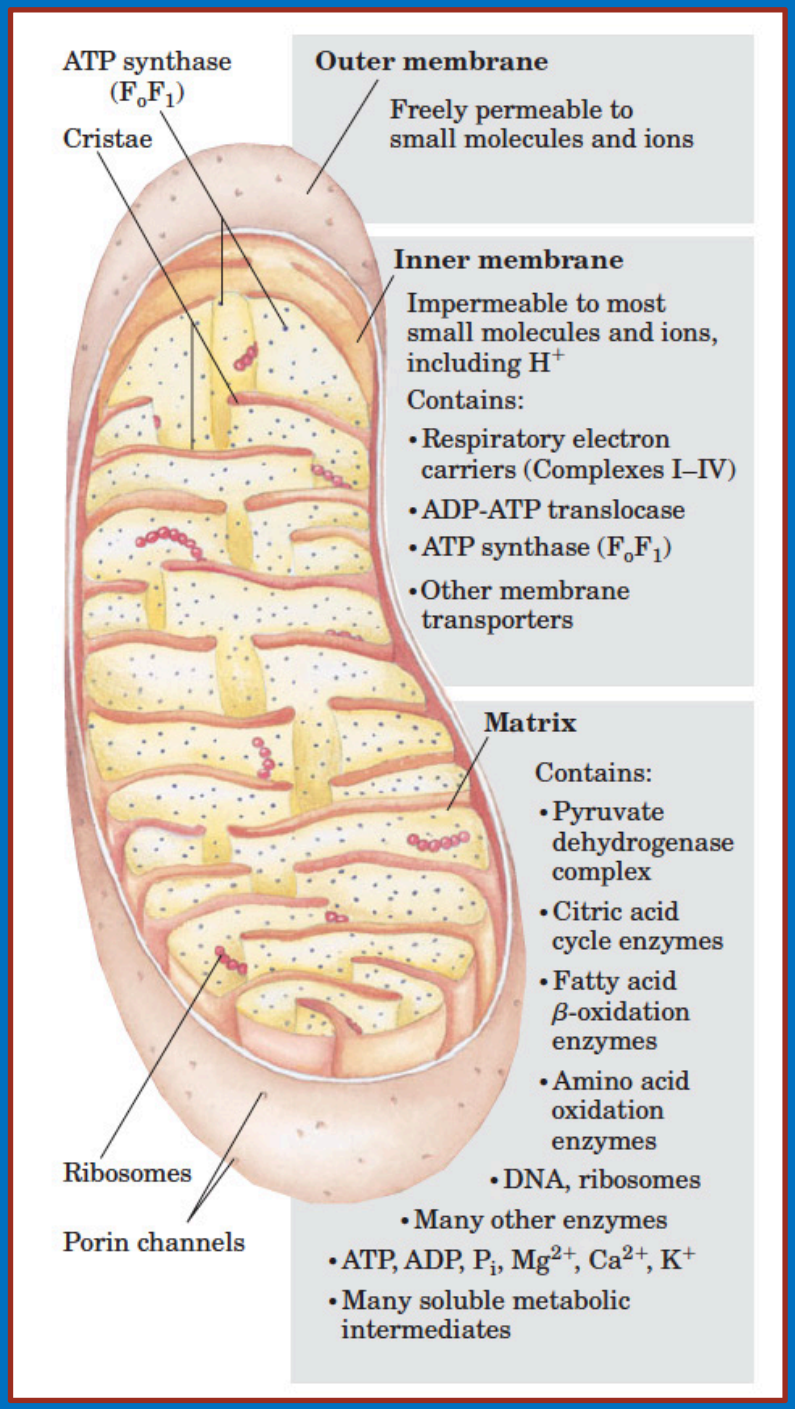
- A membrana externa contém a proteína porina, que é um canal relativamente permeável a compostos menores do que 10.000 Da.
- Já a membrana interna é mais seletiva.
- Elas são permeáveis apenas $O_2$, $CO_2$ e $H_2O$.
- Os outros substratos precisam ser transportados ativamente (piruvato, ADP, ATP, Pi, $Ca^{2+}$, etc)
- A membrana interna é rica em proteínas (~75% em massa).
- A membrana interna é mais extensa que a externa, produzindo dobras (cristas),



*Freeze-fraction electron-microscopy*

# Em resumo

- A membrana externa contem a proteína porina, que é um canal relativamente permeável a compostos menores do que 10.000 Da.
- Já a membrana interna é mais seletiva.
- As duas membranas são permeáveis a $O_2$, $CO_2$ e $H_2O$.
- Os outros substratos precisam ser transportados ativamente (piruvato, ADP, ATP, Pi, Ca2+, etc)
- A membrana interna é rica em proteínas (~75% em massa).
- A membrana interna é mais extensa que a externa, produzindo dobras (cristas),



# A oxidação das coenzimas libera grande quantidade de energia

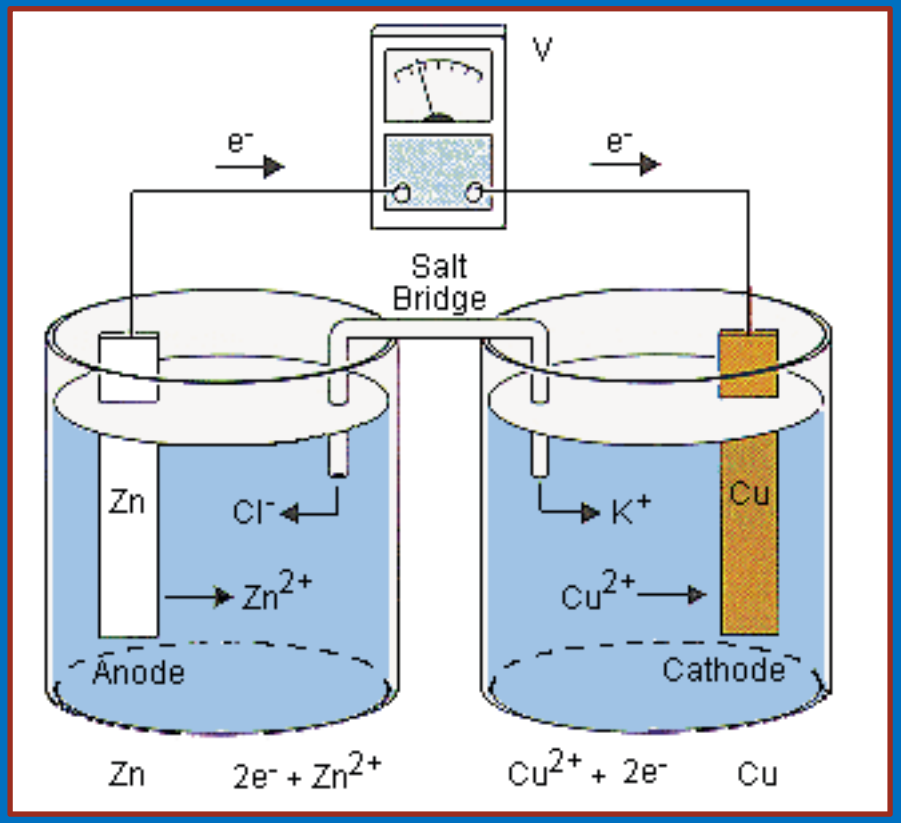
- Nos organismos aeróbicos, a oxidação das coenzimas é feita através da transferência de seus elétrons para o oxigênio, formando $H_2O$.
- O potencial de redução do NAD+/NADH é de -0,32 V e o potencial do $O_2/H_2O$ vale +0,82.
- Lembrem-se, o potencial Redox indica a capacidade de uma espécie química receber elétrons.
- Quando mais positivo o potencial Redox, maior a afinidade da espécie em receber elétrons e ser reduzido.
- Assim, o $O_2/H_2O$ tem um potencial Redox maior do que o NAD+/NADH, ou seja, o oxigênio recebe os elétrons do NADH, oxidando o mesmo para NAD+ e se reduzindo a $H_2O$.



# Como a energia do elétron pode ser convertida em força motriz?

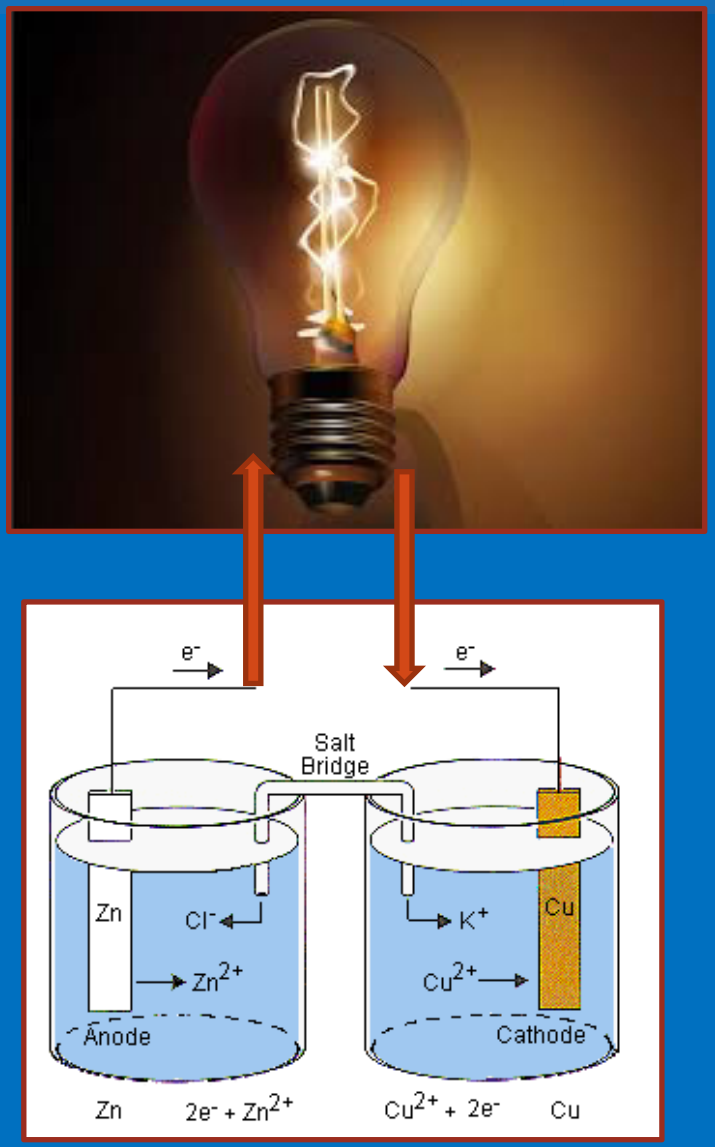
- Imagine uma pilha ou bateria
- Ela é o resultado de uma reação de oxi-redução
- Os elétrons do zinco são atraídos pelos átomos de cobre



# Como a energia do elétron pode ser convertida em força motriz?

- Se algo estiver no meio do caminho, a energia do elétron pode ser consumida
- Utilizada para realizar algum tipo de trabalho



# De onde vem a energia que move carros elétricos??



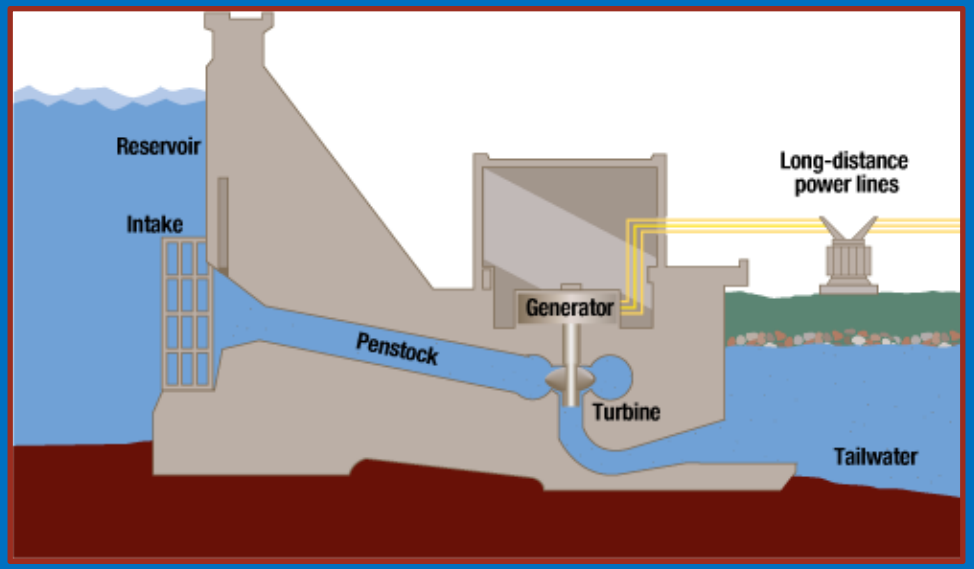
# Itaipu, hidroelétrica, por exemplo....



# Itaipu, hidroelétrica, por exemplo....






- A energia acumula na represa de Itaipu, move o sul do Brasil!

# A oxidação das coenzimas libera grande quantidade de energia

- O potencial de redução do NAD+/NADH é de -0,32 V e o potencial do O2/H2O vale +0,82.
- Assim, a energia livre liberada pode ser calculada e é de:

$$\Delta G^{o'} = - nF \Delta E^{o'}$$

$$\Delta G^{o'} = -2 \times 96,5 \times [0,82 - (-0,32)]$$

$$\Delta G^{o'} = - 220 \text{ kJ/mol}$$

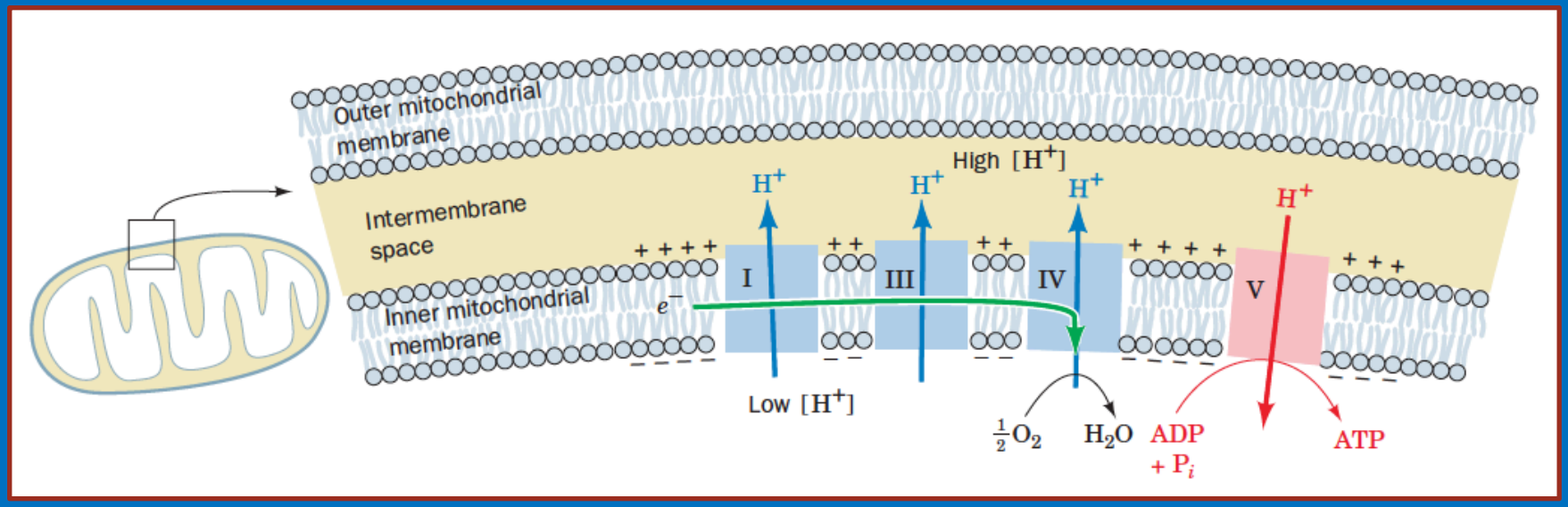
- Este valor é bastante alto comparado ao valor da síntese de ATP ($\Delta G^{o'} = +31$ kJ/mol).
- Assim, a oxidação de 1 mol de NADH libera energia livre suficiente para a síntese de alguns moles de ATP.
- Como?

**TABLE 19-2** Standard Reduction Potentials of Respiratory Chain and Related Electron Carriers

| *Redox reaction (half-reaction)* | $E'^{\circ}$ (V) |
|---|---|
| $2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$ | −0.414 |
| $NAD^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADH$ | −0.320 |
| $NADP^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADPH$ | −0.324 |
| NADH dehydrogenase (FMN) + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ NADH dehydrogenase ($FMNH_2$) | −0.30 |
| Ubiquinone + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ ubiquinol | 0.045 |
| Cytochrome *b* ($Fe^{3+}$) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome *b* ($Fe^{2+}$) | 0.077 |
| Cytochrome $c_1$ ($Fe^{3+}$) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome $c_1$ ($Fe^{2+}$) | 0.22 |
| Cytochrome *c* ($Fe^{3+}$) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome *c* ($Fe^{2+}$) | 0.254 |
| Cytochrome *a* ($Fe^{3+}$) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome *a* ($Fe^{2+}$) | 0.29 |
| Cytochrome $a_3$ ($Fe^{3+}$) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome $a_3$ ($Fe^{2+}$) | 0.35 |
| $\frac{1}{2}O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O$ | 0.8166 |

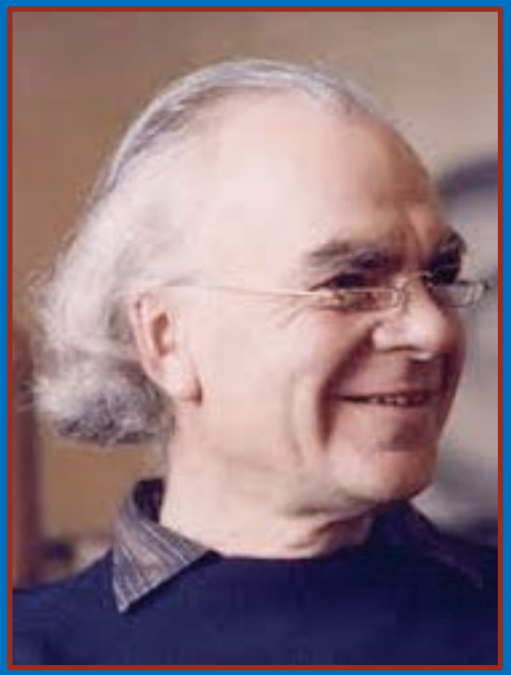
# A teoria quimiosmótica: a cadeia transportadora de elétrons e a síntese de ATP

- A cadeia transportadora de elétrons é composta por vários complexos enzimáticos.
- Os elétrons são transferidos de um complexo enzimático para o outro, liberando parte da energia em cada etapa.
- Esta energia é utilizada para bombear prótons (H+) para a espaço intramembranar da mitocôndria.
- Este gradiente de prótons (H+) é então utilizada para a síntese do ATP.
- A teoria quimiosmótica foi proposta pelo pesquisador Peter Mitchell em 1961.



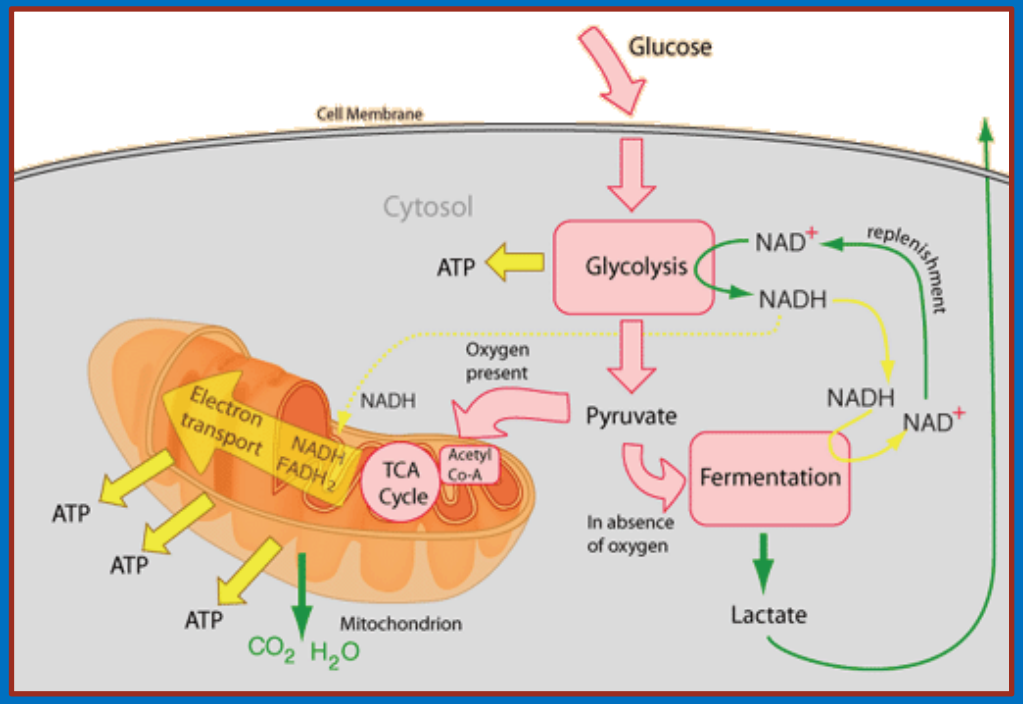
# A teoria quimiosmótica: a cadeia transportadora de elétrons e a síntese de ATP

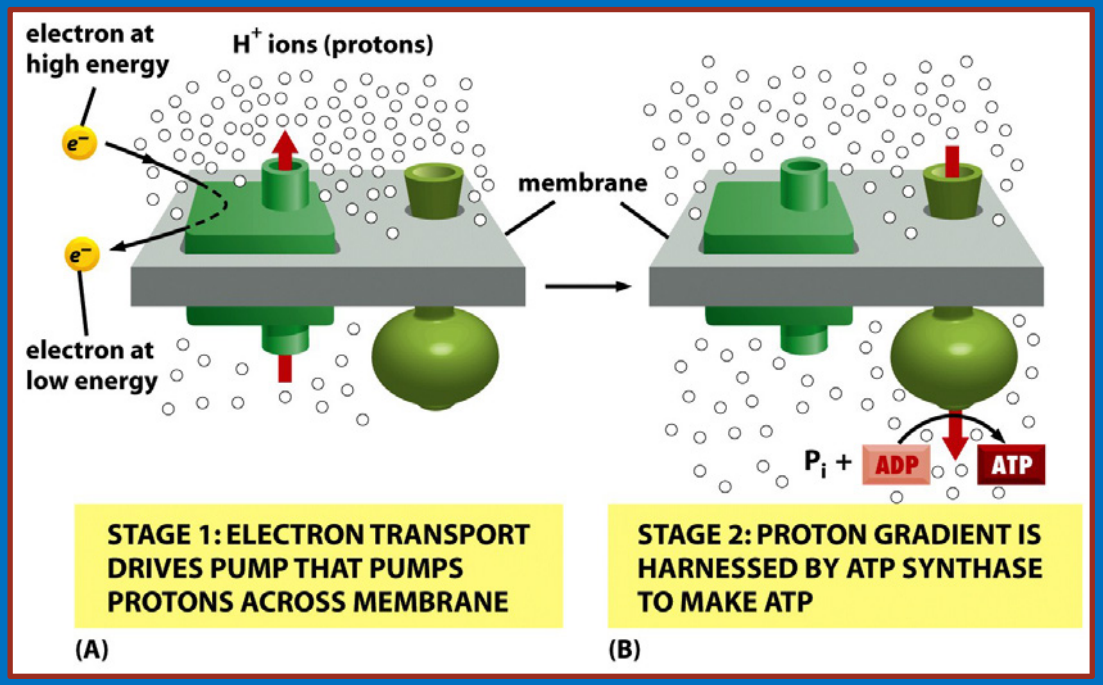
- Peter Dennis Mitchell foi um pesquisador Britânico que propôs a teoria quimiosmótica
- Em 1978 ele recebeu o premio Nobel de Química.



# A mitocôndria e a produção de energia na célula

- Como veremos, a mitocôndria é organela responsável pela geração de energia na célula.
- Assim como uma hidroelétrica, a mitocôndria produz um gradiente de prótons a partir do NADH/FADH.
- Este gradiente é então utilizado para sintetizar o ATP.

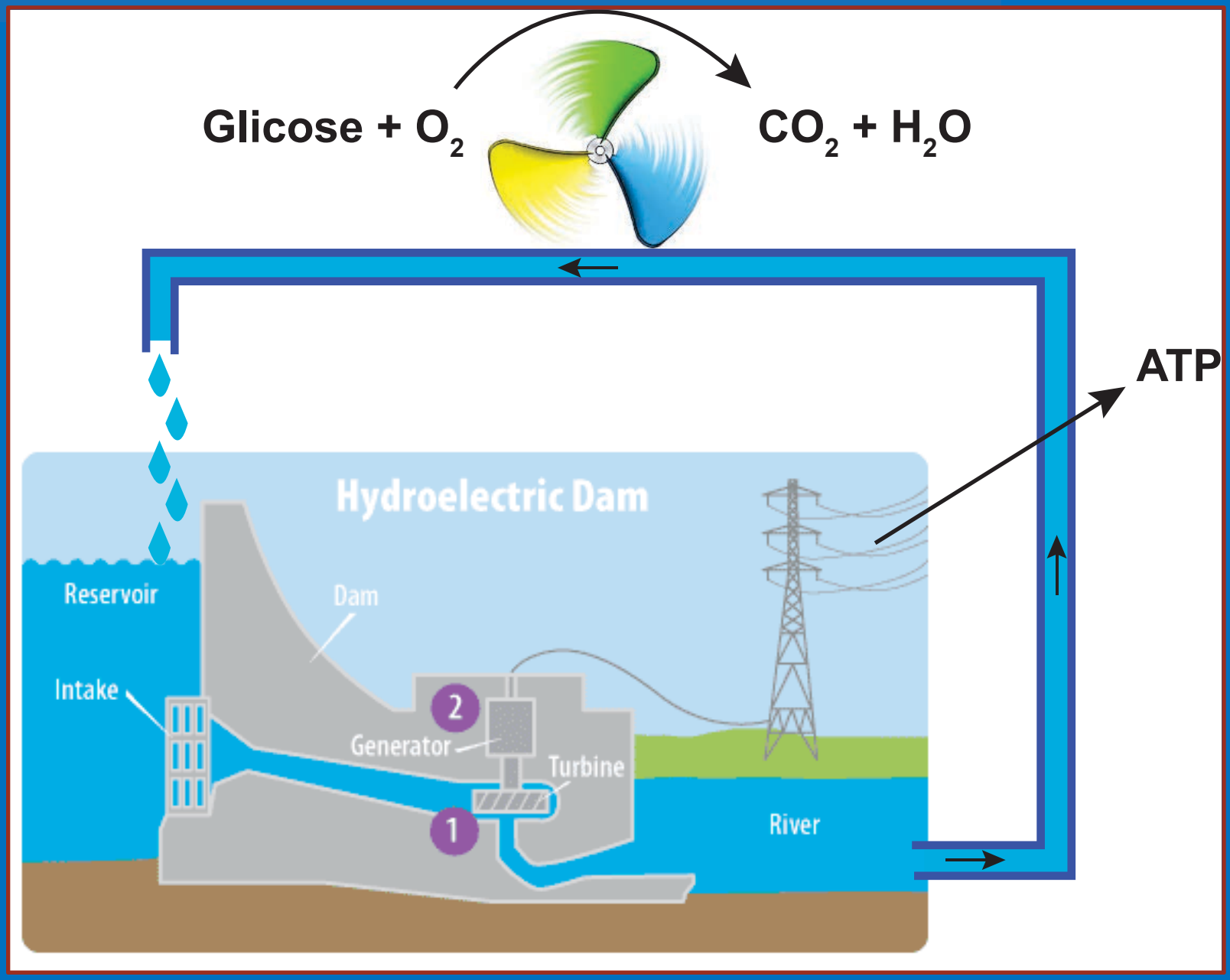


# A teoria quimiosmótica, a cadeia transportadora de elétrons e a síntese de ATP são com uma represa e a hidroelétrica

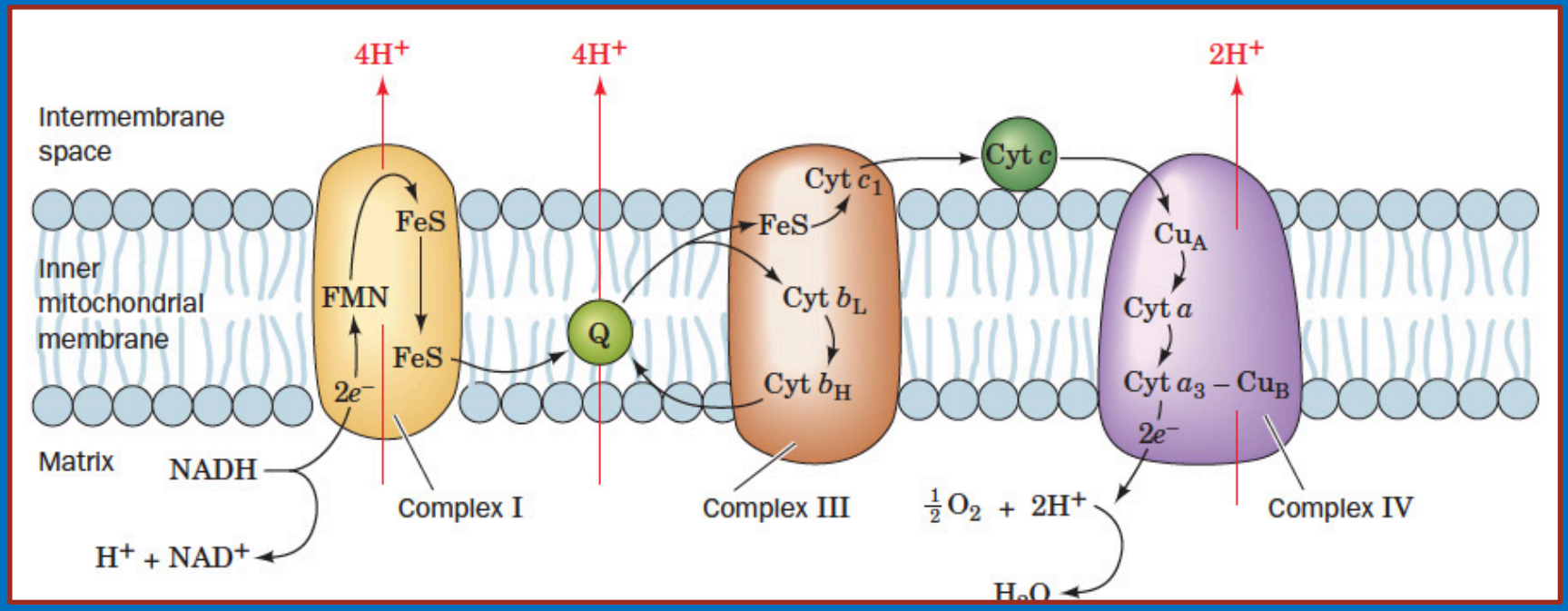


# A mitocôndria e a produção de energia na célula



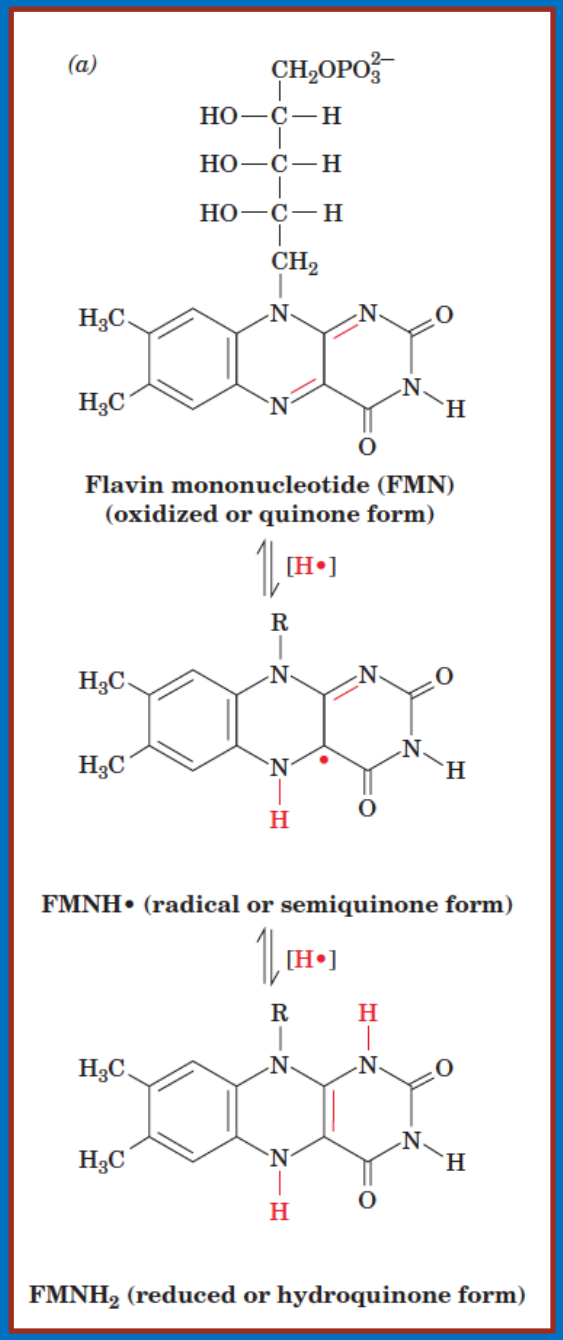
# Os complexos contém grupos prostéticos que transportam os elétrons

- Os complexos são proteínas com grupos prostéticos capazes de transportar elétrons.
- Estes grupos podem ser cofatores (FAD, FMN, citocromos ou complexos FeS).



# A Flavina mononucleotide (FMN)

- Um dos grupos aceptores de elétrons é a flavina mononucleotide.
- O FMN é produzido a partir da riboflavina (vit. B2).
- O FMN recebe elétrons e H+.



# Os citocromos

- Os citocromos são proteínas que contém grupos heme que podem alternar seu estado redox entre Fe(II) e Fe(III).
- Na mitocôndria há 3 tipos de citocromos (denominados a, b & c).
- Eles são classificados ainda de acordo com o tipo de grupo heme e seu máximo de absorção.

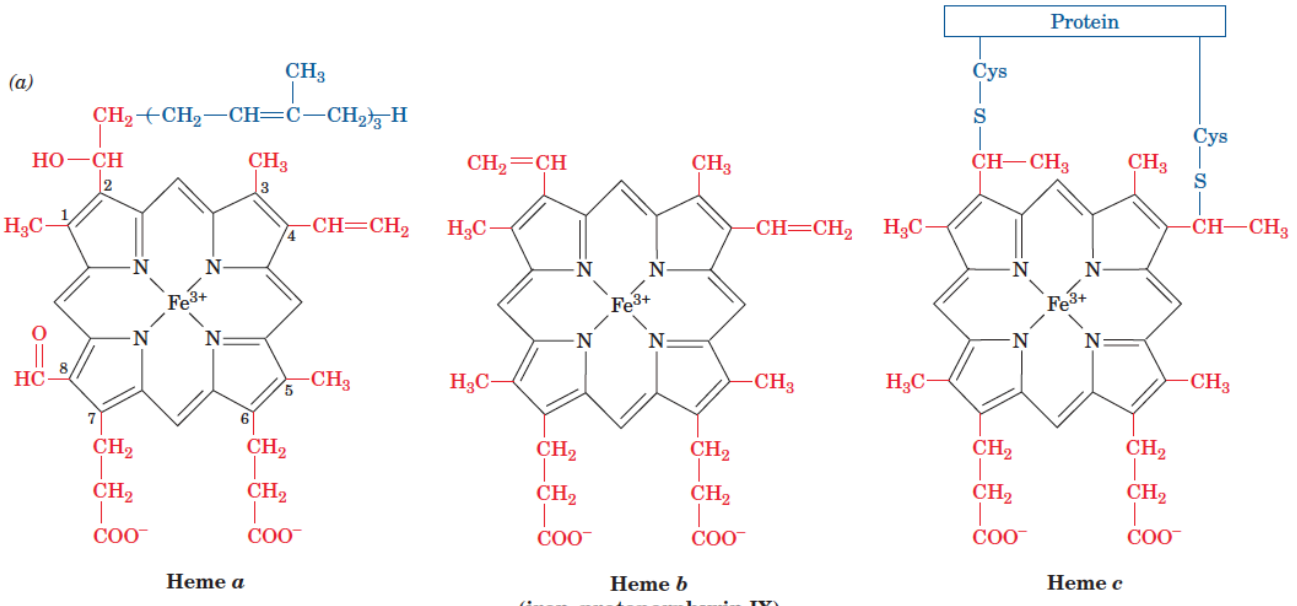
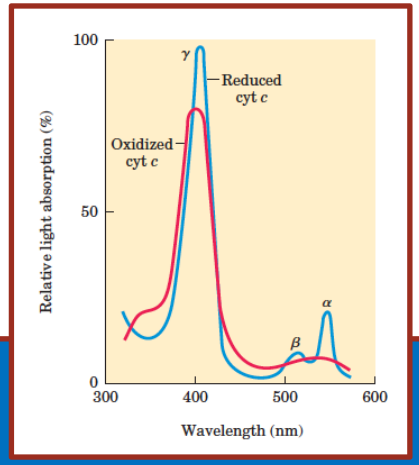
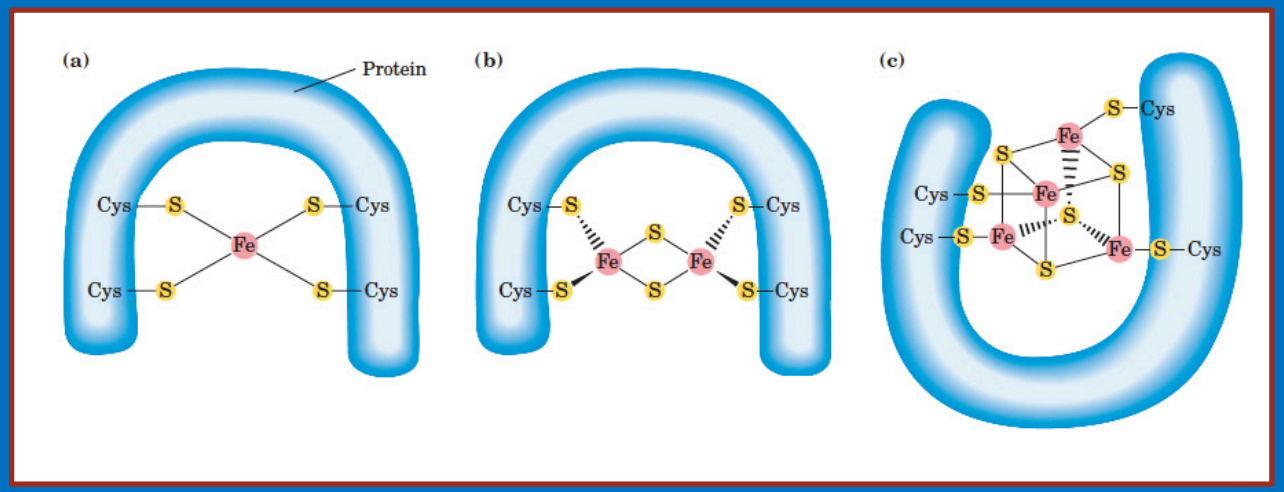


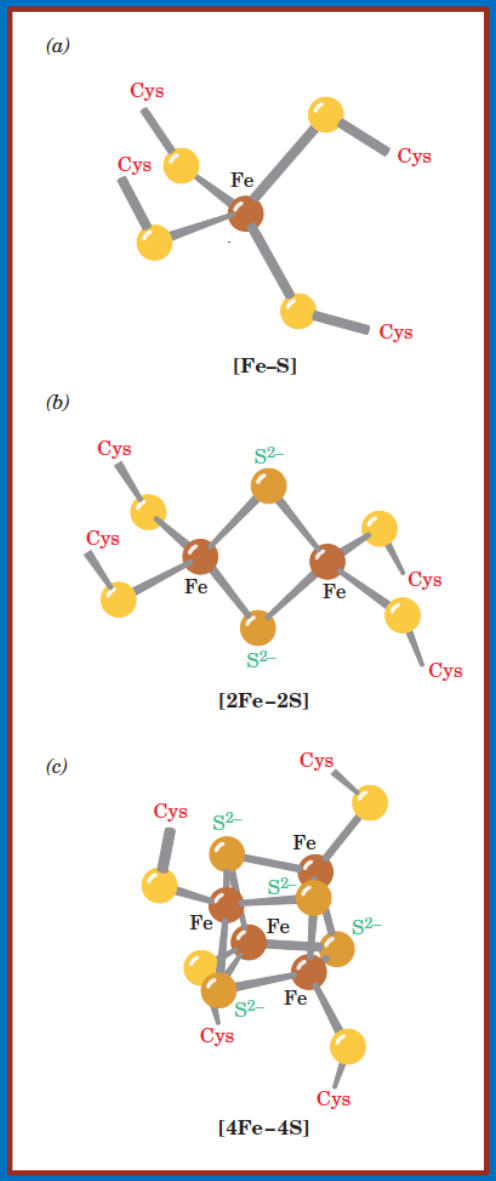

***Figure 22-21*** **Porphyrin rings in cytochromes.** The (*a*) chemical structures and (*b*) axial liganding of the heme groups contained in cytochromes *a*, *b*, and *c* are shown.



# Os núcleos de Fe-Enxofre

- As proteínas transportadoras de elétrons contém ainda núcleos Ferro-Enxofre (Fe-S).
- Esses núcleos são compostos átomos de Fe complexados a grupos –SH de cisteínas ou enxofre molecular.
- O ferro oscila entre $Fe^{2+}$ e $Fe^{3+}$ e **NÃO** transporta prótons ($H^+$).

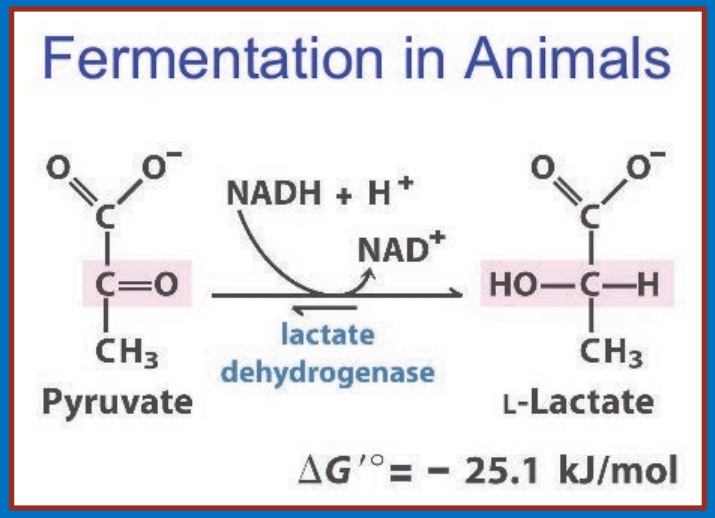


# NADH + H+ .....

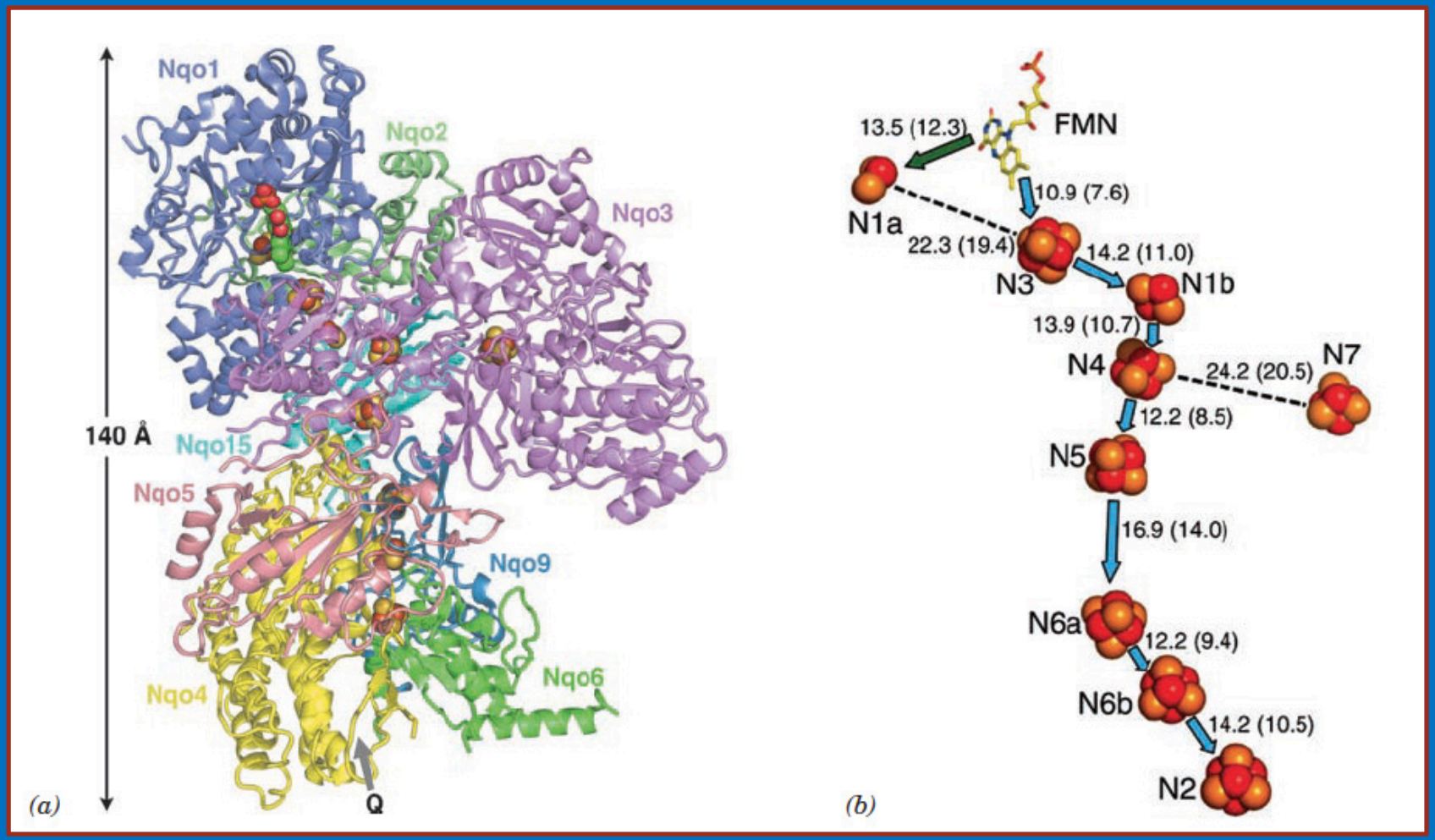
- Vocês observaram que quando representamos numa reação a formação de NADH ela é sempre acompanhada por um próton?

- Isto porque quando o elétron é removida da ligação, ele sai acompanhado de um íon H+.



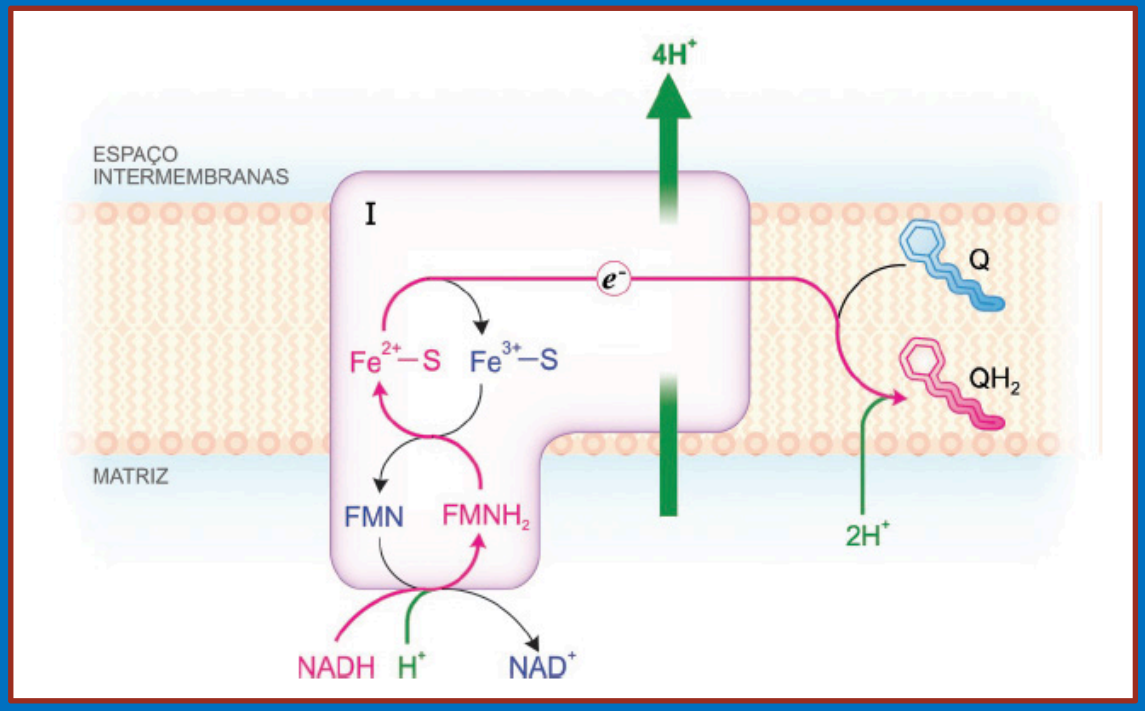
# O complexo I é uma NADH desidrogenase

- O complexo I é a proteínas que regenera o NADH a NAD+.
- É um dos pontos de entrada da cadeia respiratória.



# O complexo I bombeia prótons para a matriz mitocondrial

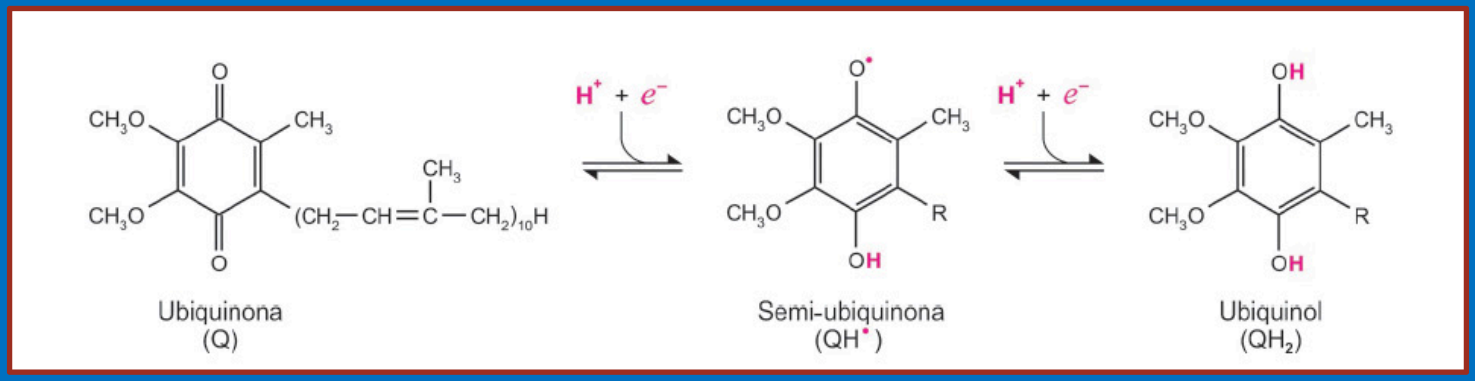
- O complexo I é uma NADH desidrogenase.
- Os elétrons e prótons do NADH são transferidos para o grupo FMN, que ao transferir para o núcleo de Fe-S, joga os prótons para a região intra-membranar mitocondrial.
- Os elétrons são então transferidos para a coenzima-Q.

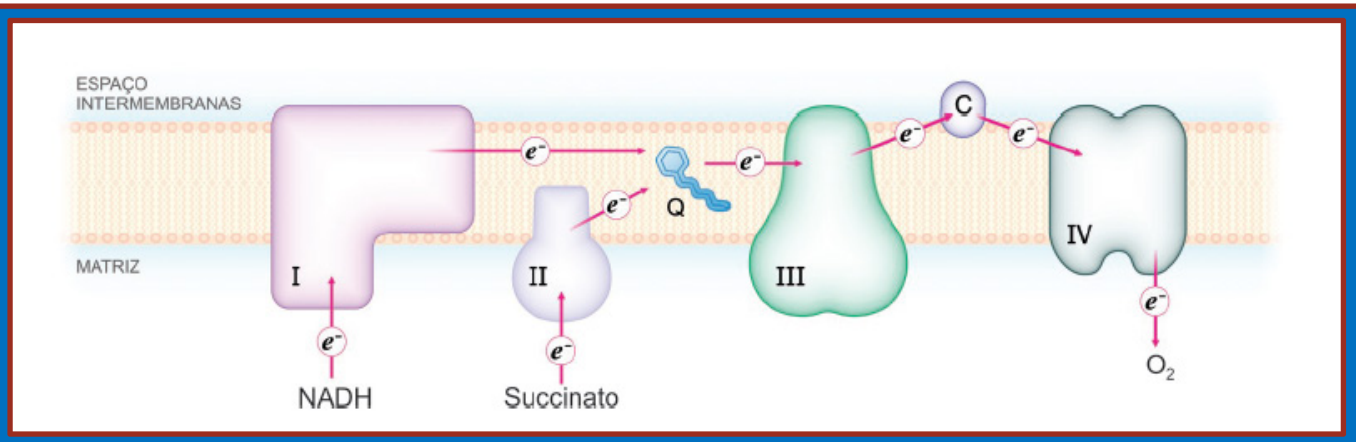


# A ubiquinona (ou Coenzima Q) transporta os eletróns do complexo I para o complexo III

- A ubiquinona pertence a família das quinonas, contendo um número variável de unidades isoprênicas na cadeia lateral.

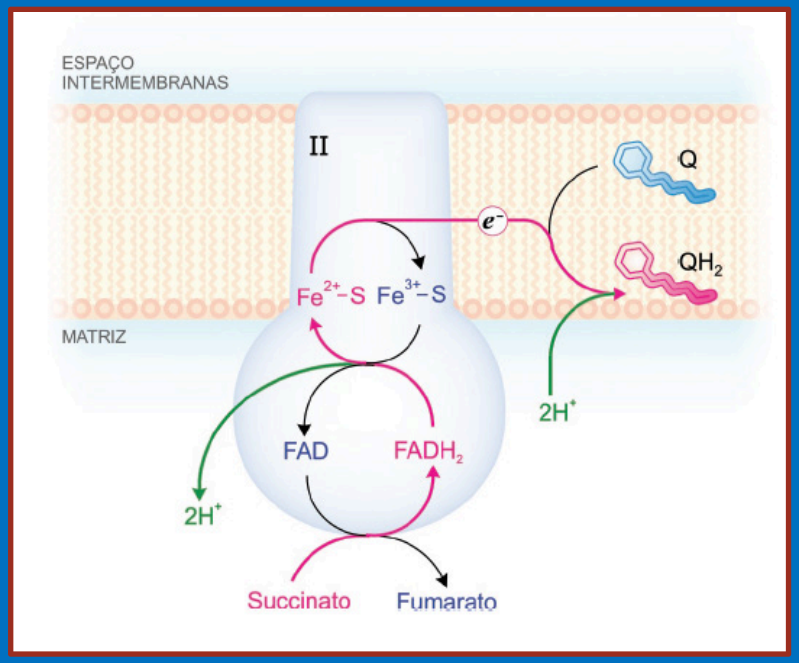
- Por isso, ela é altamente lipossolúvel, e pode transferir os elétrons e prótons através da membrana mitocondrial entre os complexos.

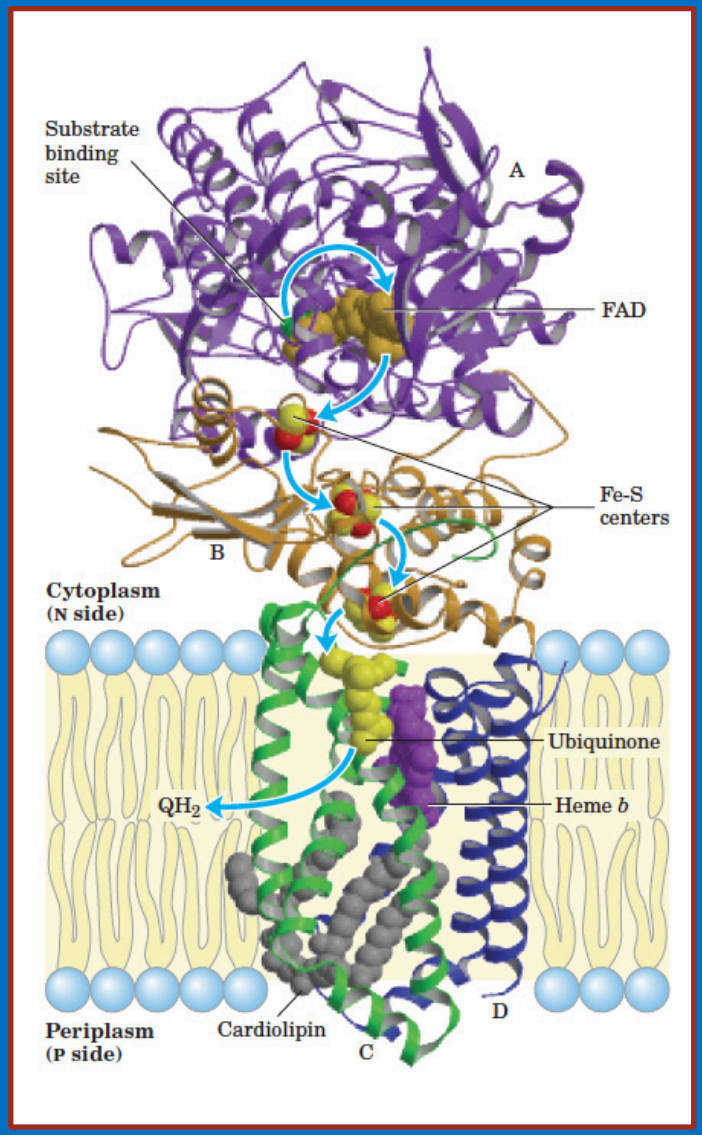


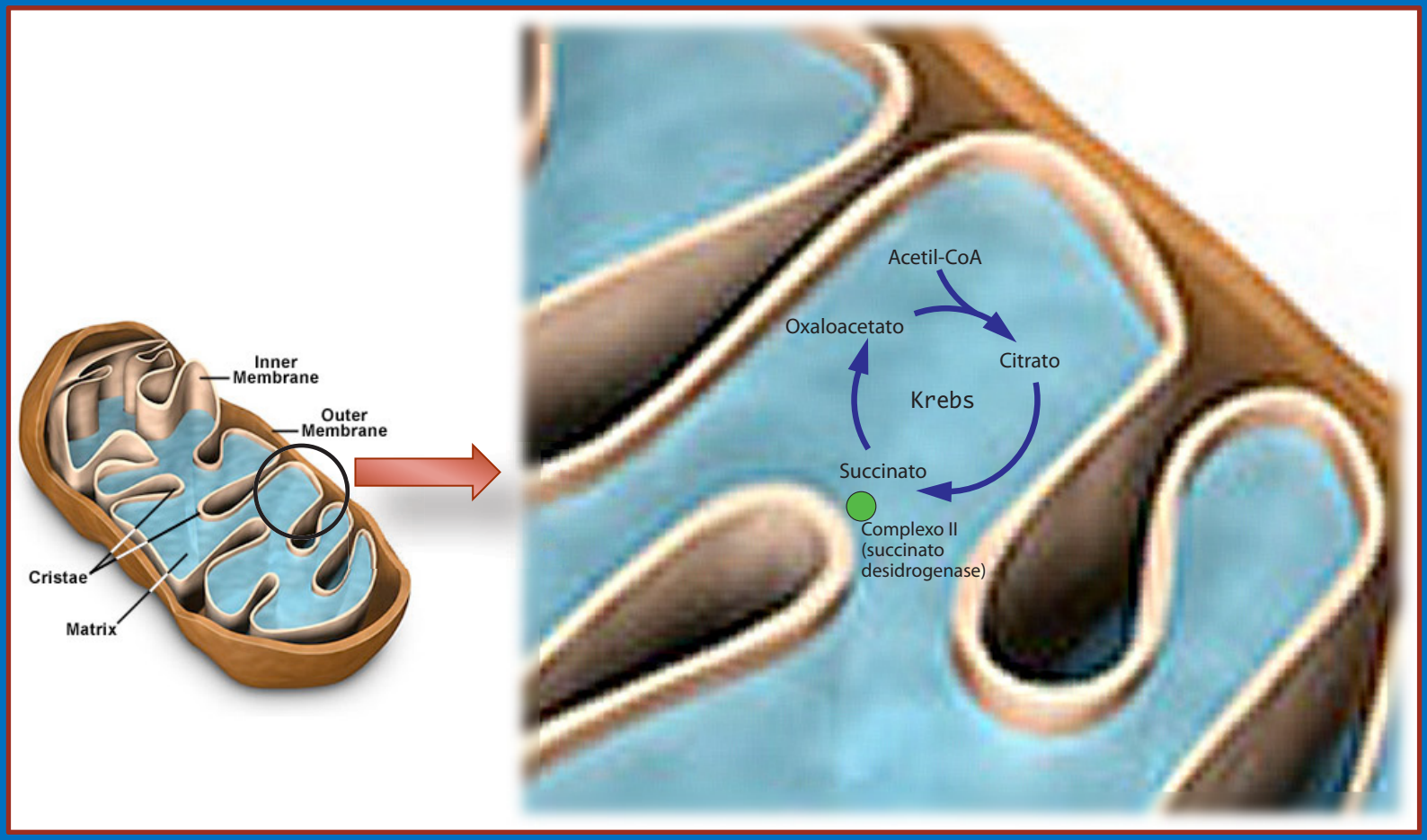
# O succinato transfere os elétrons diretamente para o complexo II

- O complexo II é a succinato desidrogenase.
- Os elétrons do succinato são transferidos para o grupo FAD, em seguida por os centros de Fe-S e finalmente, para o grupo Heme, que os transfere para a ubiquinona ($QH_2$).
- O complexo II não transporta prótons.



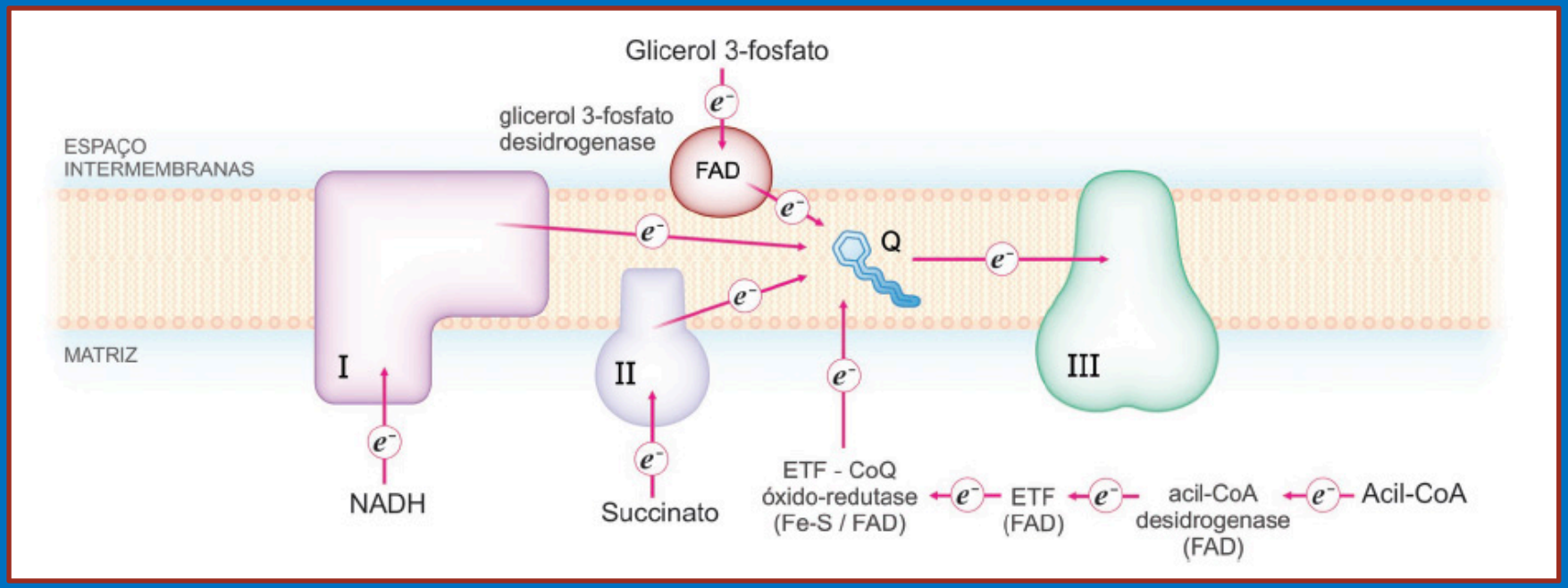



# O Krebs e a cadeia transportadora de elétrons estão conectados



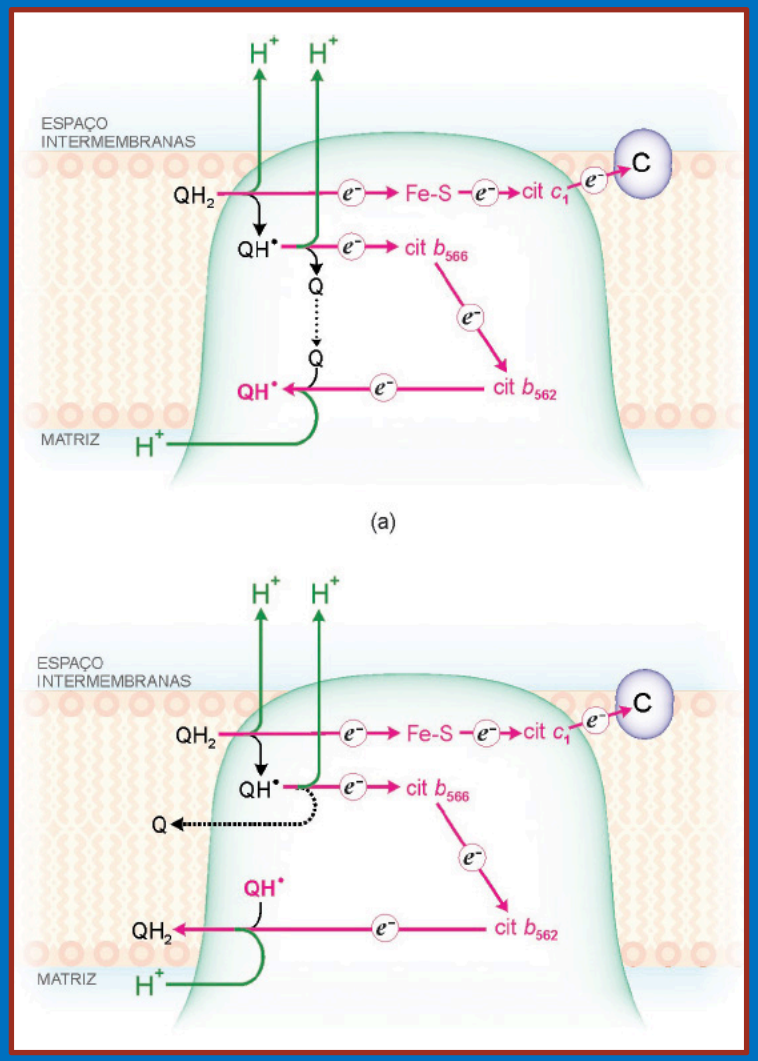
# O complexo III recebem elétrons e prótons da ubiquinona

- O complexo III recebe todos os elétrons e prótons dos complexos I e II através da ubiquinona.
- Elétrons de outros centros (glicerol-3-fosfato desidrogenase e acil-CoA desidrogenase) também entram na cadeia transportadora de elétrons através do complexo III.



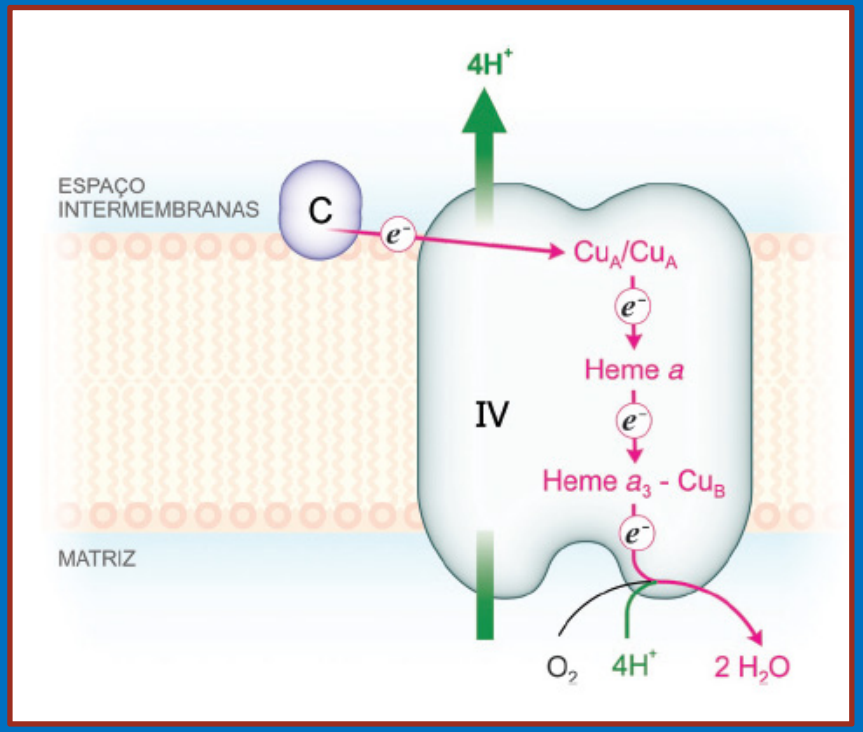
# O complexo III transfere os elétrons para o citocromo c

- O complexo III transporta os elétrons através de grupos heme e núcleos de Fe-S para o citocromo c, translocando prótons ($H^+$) da matriz para a região intra-membranar da mitocôndria.
- Nesta processo, uma semi-quinona é formada (QH •) como intermediária, que retorna para receber outro elétrons de uma QH2.
- O resultado são 4 prótons bombeados da matriz para a região intra-membranar da mitocôndria para cada QH2.



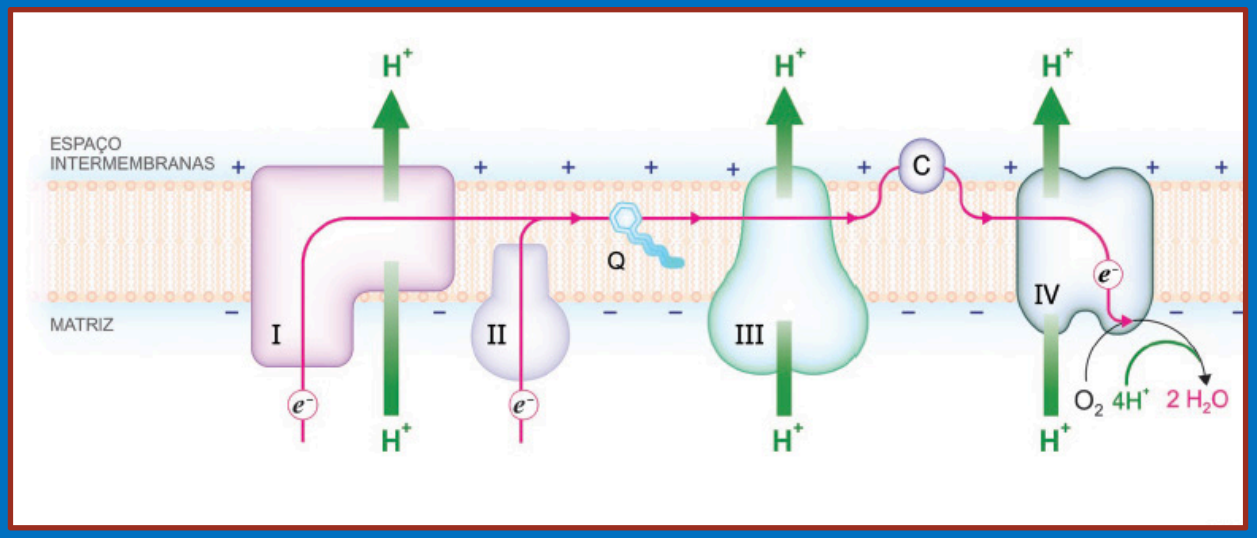
# O complexo IV transfere os elétrons para o oxigênio

- Na etapa final, o elétrons transportado pelo citocromo c é transferido para o complexo IV.
- O complexo IV contém além de grupos heme, um centro contendo Fe-Cu.
- O oxigênio serve com aceptor final para os elétrons, gerando H2O e liberando mais 4 prótons ($H^+$) da matriz mitocondrial  para a região intra-membranar.



# A cadeia transportadora de elétrons e prótons

- Em resumo, os elétrons provenientes da oxidação da glicose, aminoácidos e ácidos graxos são transferidos para a cadeia transportadora de elétrons pelo NADH.
- O complexo I é uma NADH desidrogenase, o complexo II é succinato desidrogenase (Krebs).
- Os elétrons do complexo I e II são todos coletados pelo complexo III através da coenzima $QH_2$.
- Elétrons provenientes no metabolismo de ácidos graxos e do glicerol, também entram na cadeia transportadora diretamente através da coenzima $QH_2$.
- Os complexos I, III e IV translocam prótons de dentro da mitocôndria da matriz para a região intra-membranar da mitocôndria.



# A cadeia transportadora de elétrons e prótons

- A transferência de elétrons é feita sempre respeitando o potencial redox dos grupos envolvidos.
- Desta forma, a energia dos elétrons é transferida em etapas graduais e utilizada para o bombeamento de prótons.
- Isto permite uma maior eficiência no processo.
- Se o elétrons fosse transferido em apenas um ou duas etapas, boa parte da energia seria perdida na forma de calor.

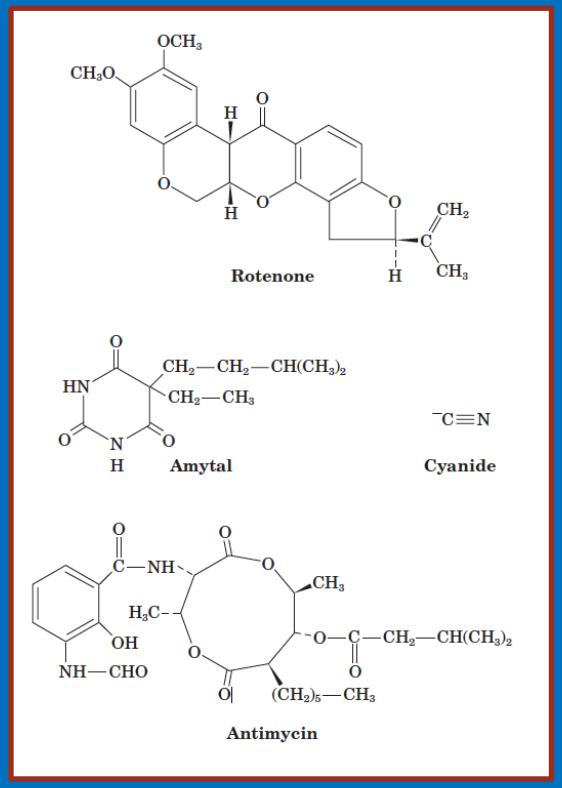
**Table 22-1** **Reduction Potentials of Electron-Transport Chain Components in Resting Mitochondria**

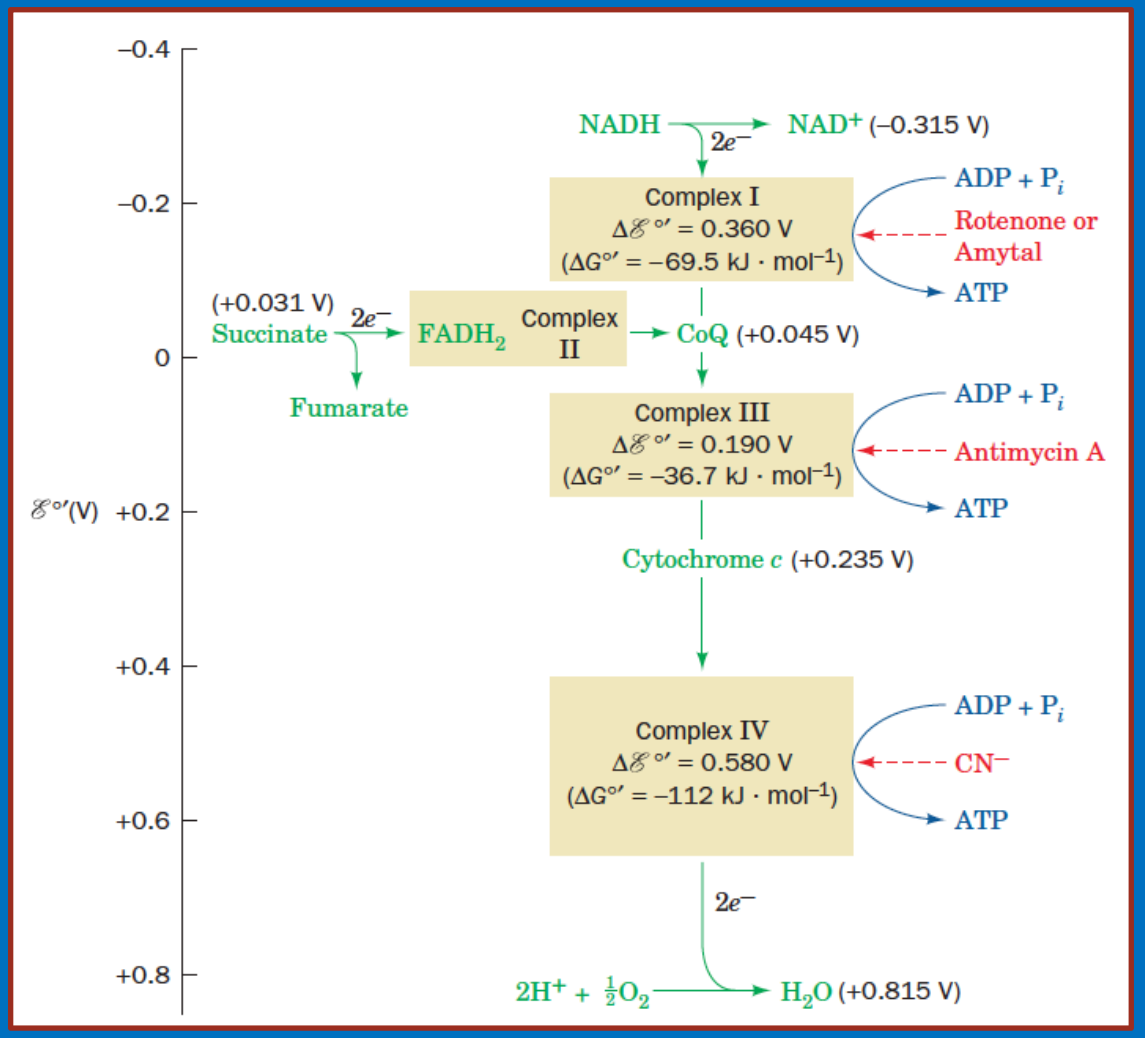
| Component | $\mathscr{E}^{\circ\prime}$(V) |
|---|---|
| NADH | −0.315 |
| Complex I (NADH:CoQ oxidoreductase; ~900 kD, 45 subunits): | |
| FMN | −0.380 |
| [2Fe–2S]N1a | −0.370 |
| [2Fe–2S]N1b | −0.250 |
| [4Fe–4S]N3, 4, 5, 6a, 6b, 7 | −0.250 |
| [4Fe–4S]N2 | −0.150 |
| Succinate | 0.031 |
| Complex II (succinate–CoQ oxidoreductase; ~140 kD, 4 subunits): | |
| FAD | −0.040 |
| [2Fe–2S] | −0.030 |
| [4Fe–4S] | −0.245 |
| [3Fe–4S] | −0.060 |
| Heme $b_{560}$ | −0.080 |
| Coenzyme Q | 0.045 |
| Complex III (CoQ–cytochrome *c* oxidoreductase; ~450 kD, 9–11 subunits): | |
| Heme $b_H$ ($b_{562}$) | 0.030 |
| Heme $b_L$ ($b_{566}$) | −0.030 |
| [2Fe–2S] | 0.280 |
| Heme $c_1$ | 0.215 |
| Cytochrome *c* | 0.235 |
| Complex IV (cytochrome *c* oxidase; ~410 kD, 8–13 subunits): | |
| Heme *a* | 0.210 |
| $Cu_A$ | 0.245 |
| $Cu_B$ | 0.340 |
| Heme $a_3$ | 0.385 |
| $O_2$ | 0.815 |

*Source:* Mainly Wilson, D.F., Erecinska, M., and Dutton, P.L., *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* **3,** 205 and 208 (1974); *and* Wilson, D.F., *In* Bittar, E.E. (Ed.), *Membrane Structure and Function,* Vol. 1, *p.* 160, Wiley (1980).

# Inibidores da cadeia transportadora de elétrons e prótons

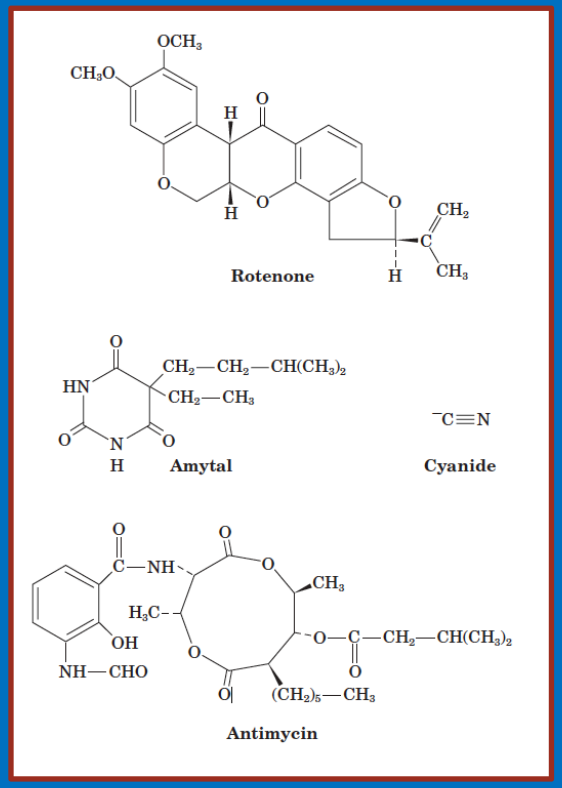
- Muito do que conhecemos hoje sobre a cadeia transportadora de elétrons se devem ao inibidores do processo.

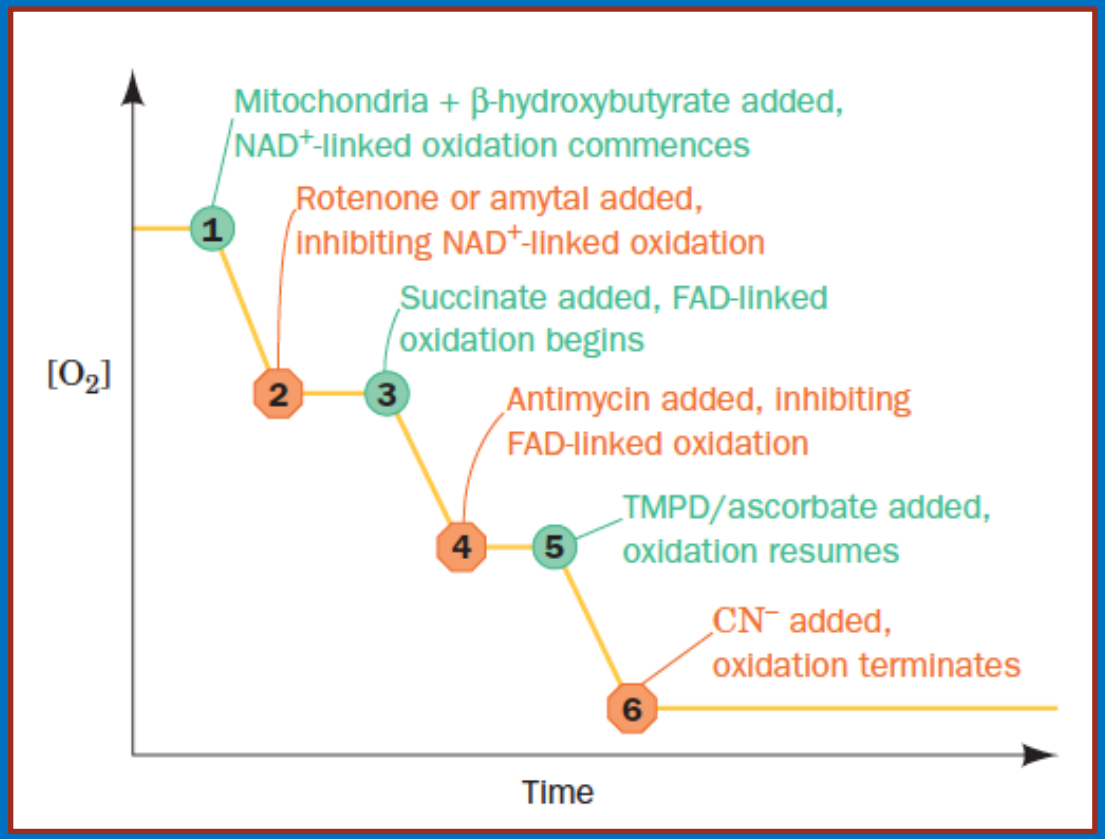


# Inibidores da cadeia transportadora de elétrons e prótons

- Muito do que conhecemos hoje sobre a cadeia transportadora de elétrons se devem ao inibidores do processo.

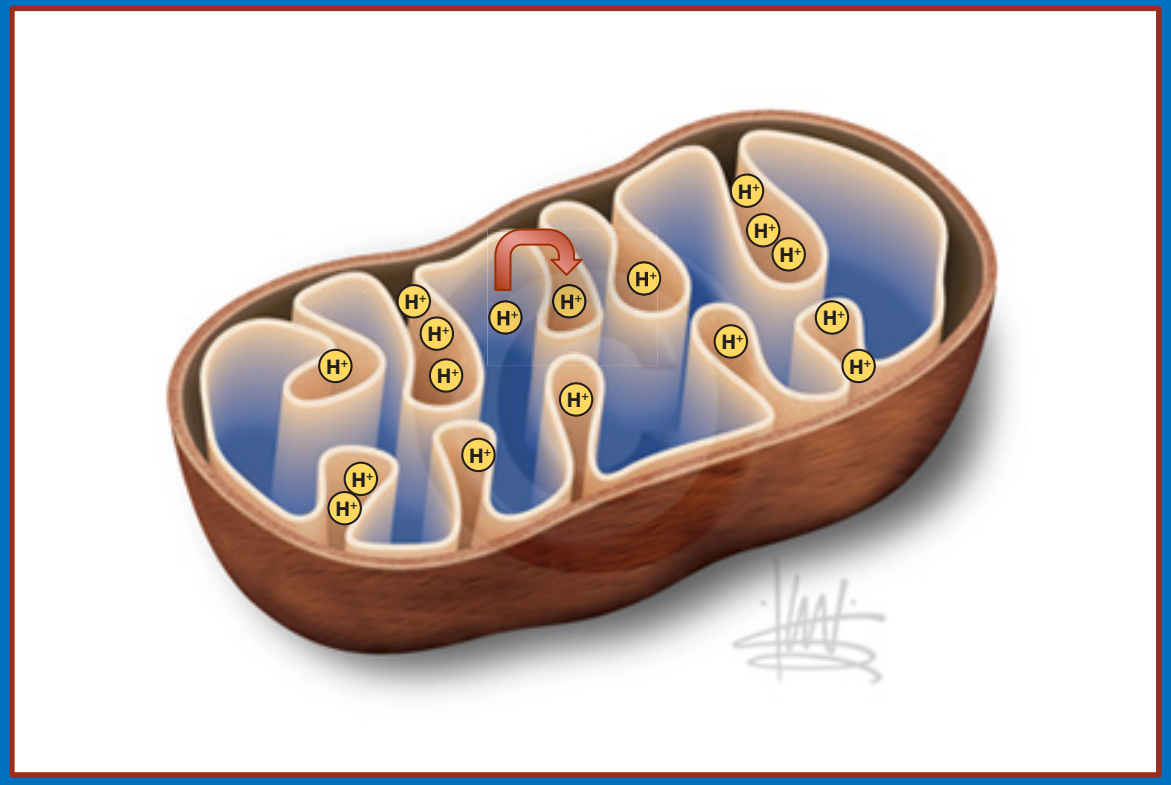


# O transporte de elétrons bombeia prótons da matriz para a região intra-membranar da mitocôndria

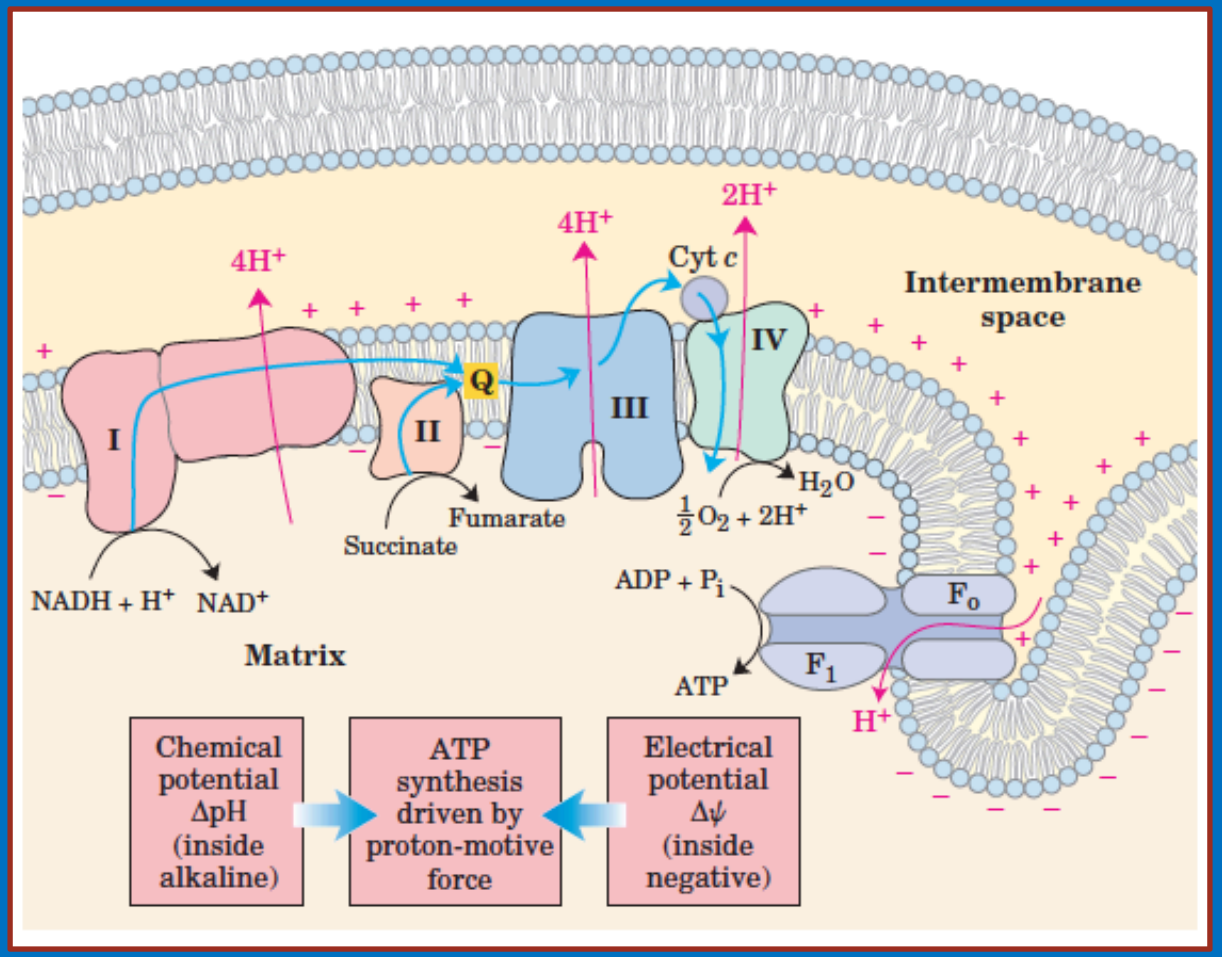
- O acúmulo de prótons na membrana interna da mitocôndria gera um gradiente que pode ser utilizado para a produção de ATP.

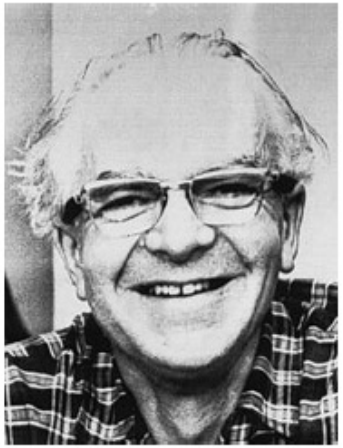
- Como?



# ATP sintase e a teoria quimiosmótica

- O gradiente de prótons entre as membranas cria uma força motriz.
- Os prótons retornam à matriz mitocondrial através de um transportador chamado de ATP sintase.
- Ao passarem pela ATP sintase, a energia do gradiente é transferida para a síntese do ATP.

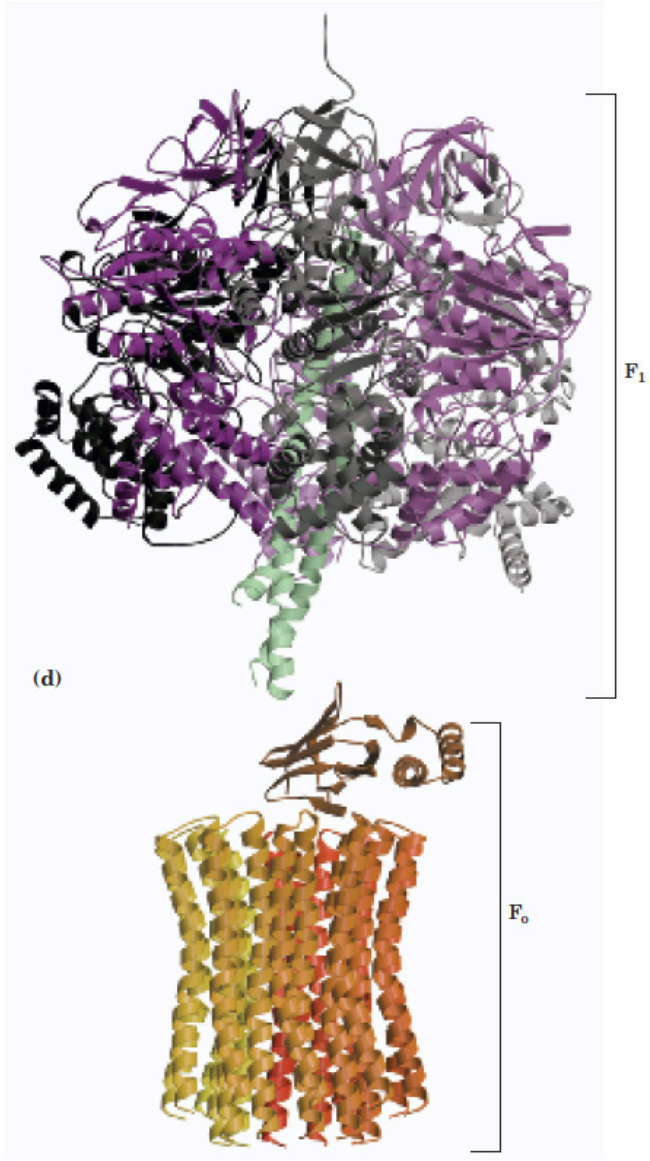


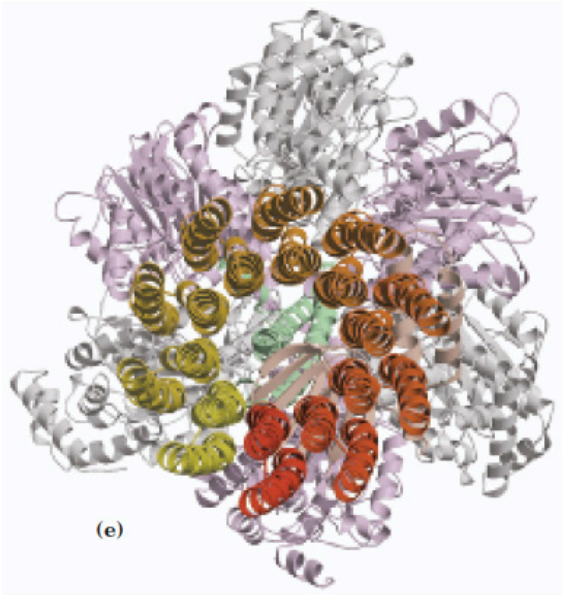



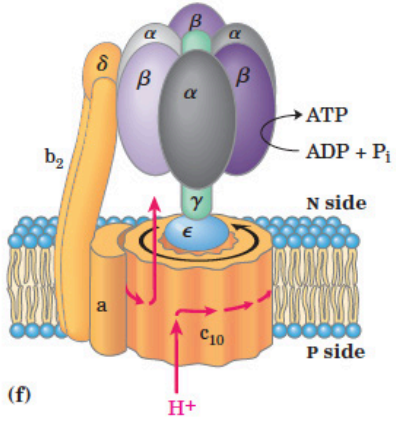
Peter Mitchell, 1920–1992

# A ATP sintase

- A ATP sintase é composta das subunidades Fo e F1.
- A unidade Fo liga prótons e os transfere da região intra-membranar para a matriz mitocondrial.
- A cada próton que entra e sai, corresponde uma rotação na subunidade Fo.
- O movimento muda a conformação da subunidade F1, favorecendo a síntese de ATP.

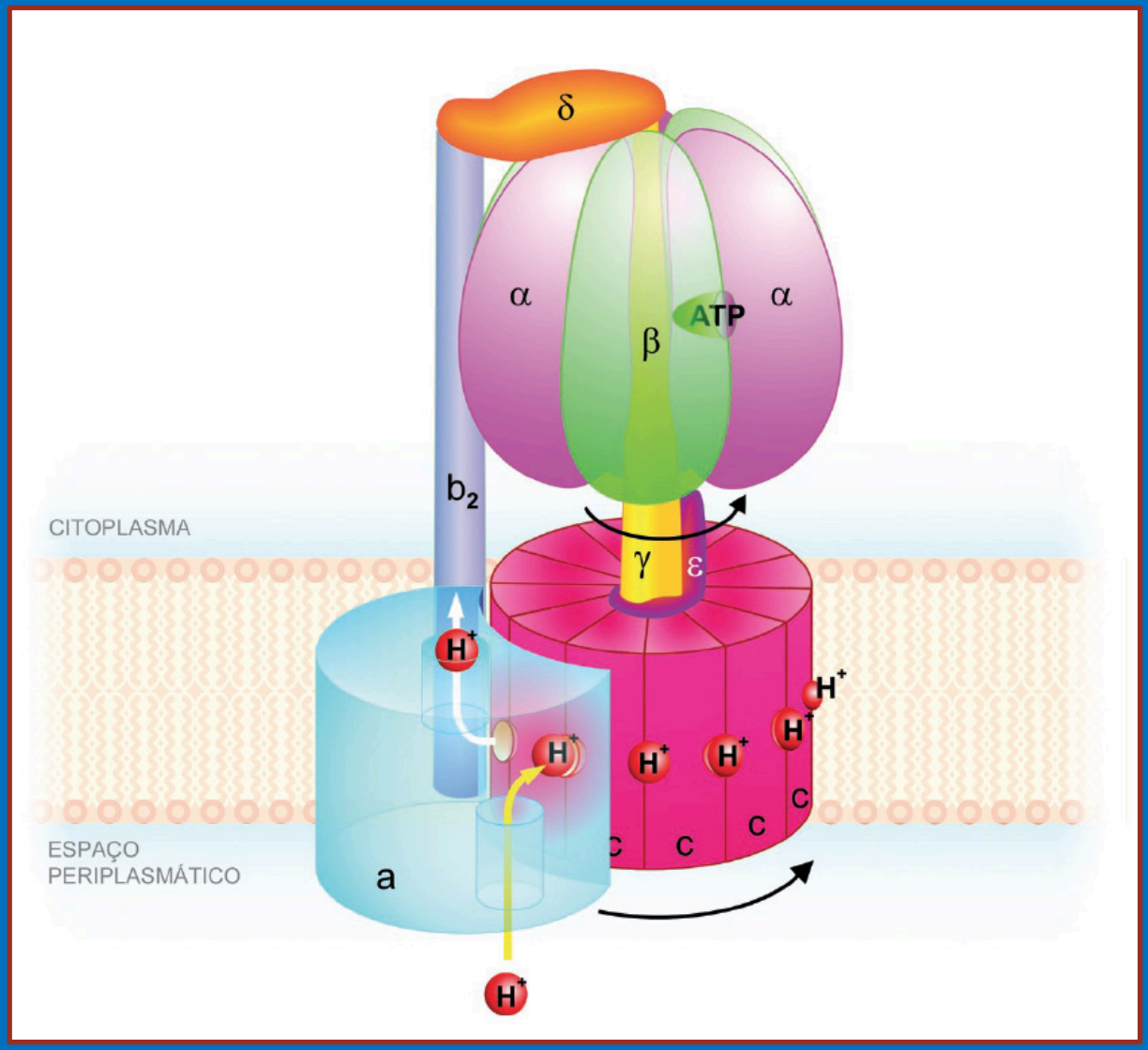


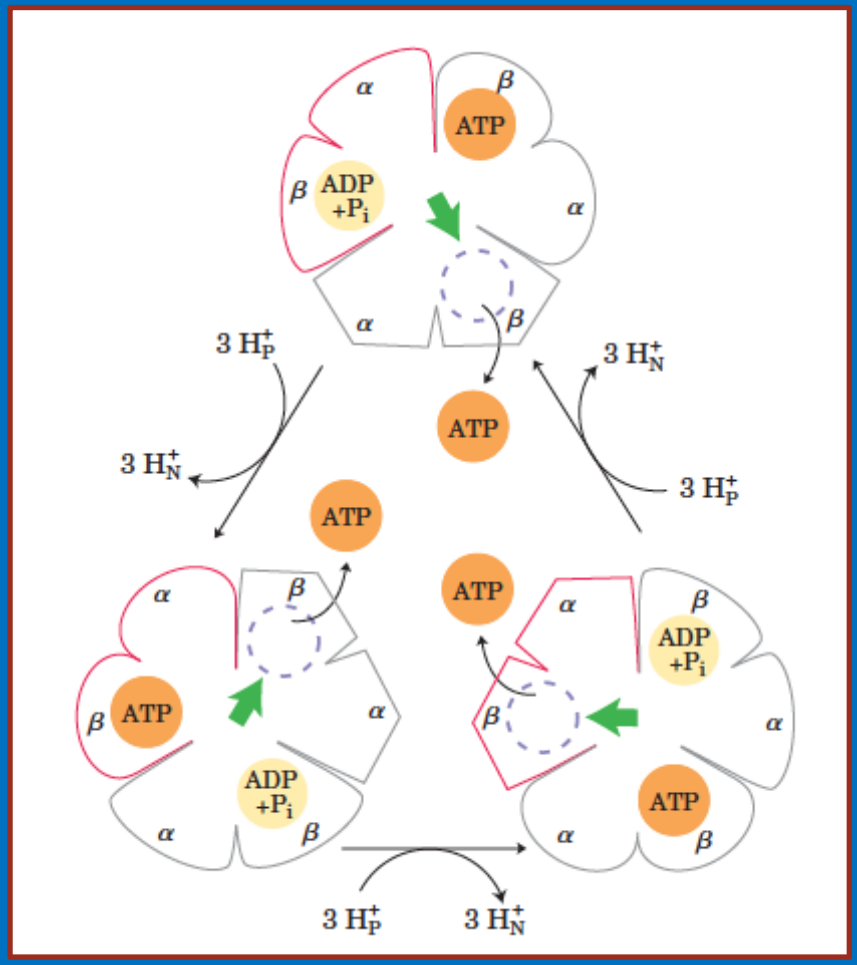
# A ATP sintase

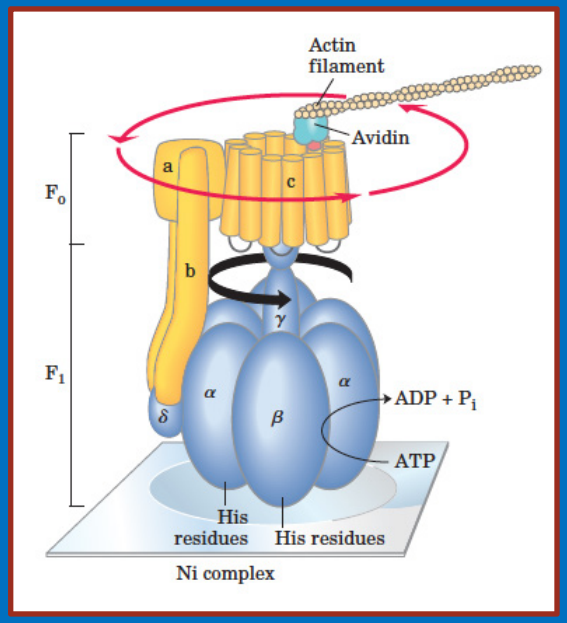
- A ATP sintase é composta das subunidades Fo e F1.
- A unidade Fo liga prótons e os transfere da região intra-membranar para a matriz mitocondrial.
- A cada próton que entra e sai, corresponde uma rotação na subunidade Fo.
- O movimento muda a conformação da subunidade F1, favorecendo a síntese de ATP.

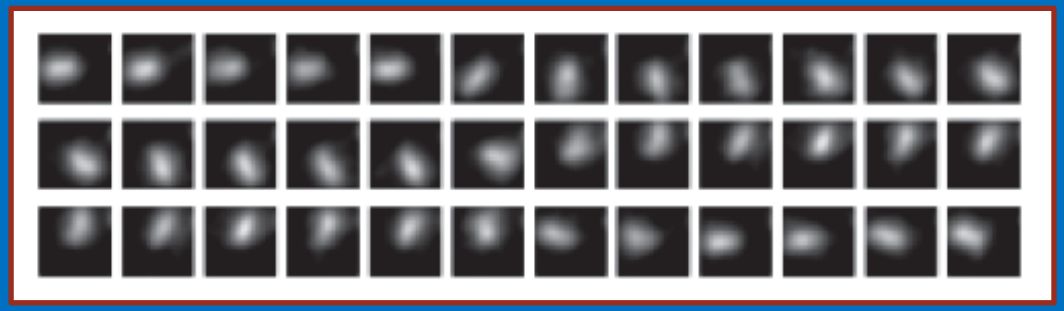


# ATP sintase e a síntese de ATP

- A porção F1 liga ADP + Pi ou ATP com alta afinidade.
- As três subunidades se alternam em conformação com afinidade por ADP + Pi, ATP ou vazias.



# Rendimento da oxidação da glicose

- Como vimos, durante a via glicolítica, temos a produção de duas moléculas de ATP por unidade de glicose.
- Mais duas moléculas de ATP são produzidas durante o ciclo de Krebs (1 para cada piruvato).

- Antes da teoria quimiosmótica, acreditava-se que a estequiometria da produção de ATP obedecesse uma equação do tipo:
  - $xADP + xPi + 1/2O_2 + H+ \ NADH \longrightarrow xATP + H_2O + NAD+$ ( x = número inteiro)
- Porém, hoje sabemos que este número não é necessariamente inteiro.

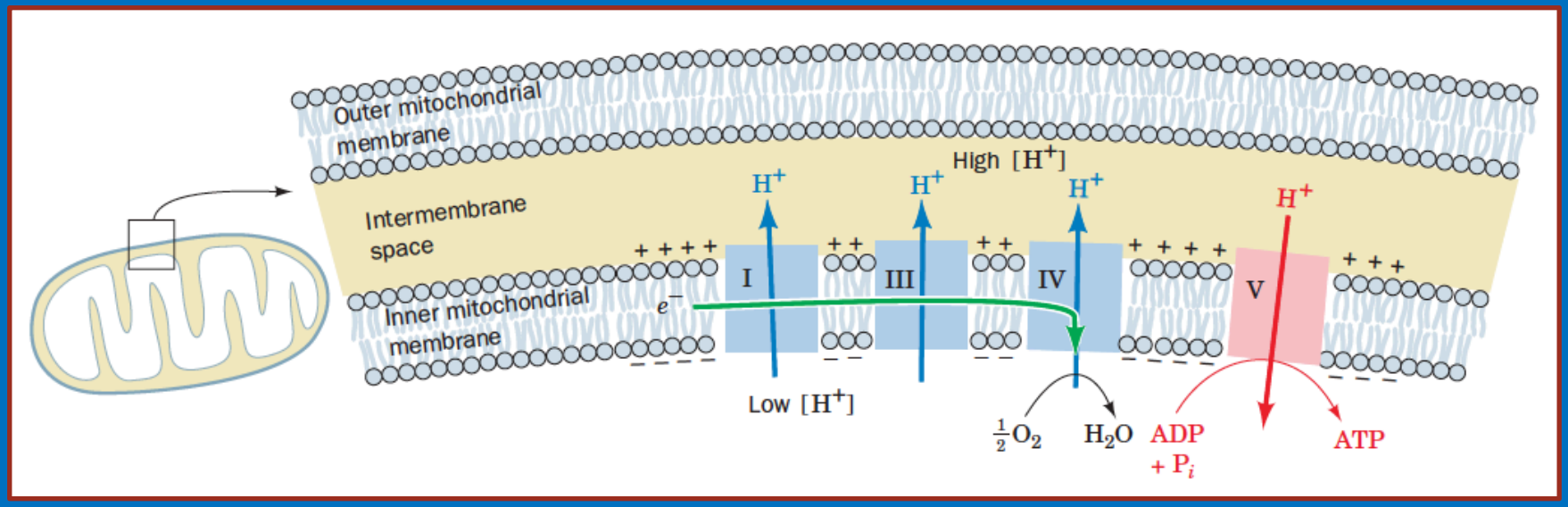
**TABLE 19–5** ATP Yield from Complete Oxidation of Glucose

| Process | Direct product | Final ATP |
|---|---|---|
| Glycolysis | 2 NADH (cytosolic)<br>2 ATP | 3 or 5*<br>2 |
| Pyruvate oxidation (two per glucose) | 2 NADH (mitochondrial matrix) | 5 |
| Acetyl-CoA oxidation in citric acid cycle (two per glucose) | 6 NADH (mitochondrial matrix)<br>2 $FADH_2$<br>2 ATP or 2 GTP | 15<br>3<br>2 |
| Total yield per glucose | | 30 or 32 |

*The number depends on which shuttle system transfers reducing equivalents into the mitochondrion.

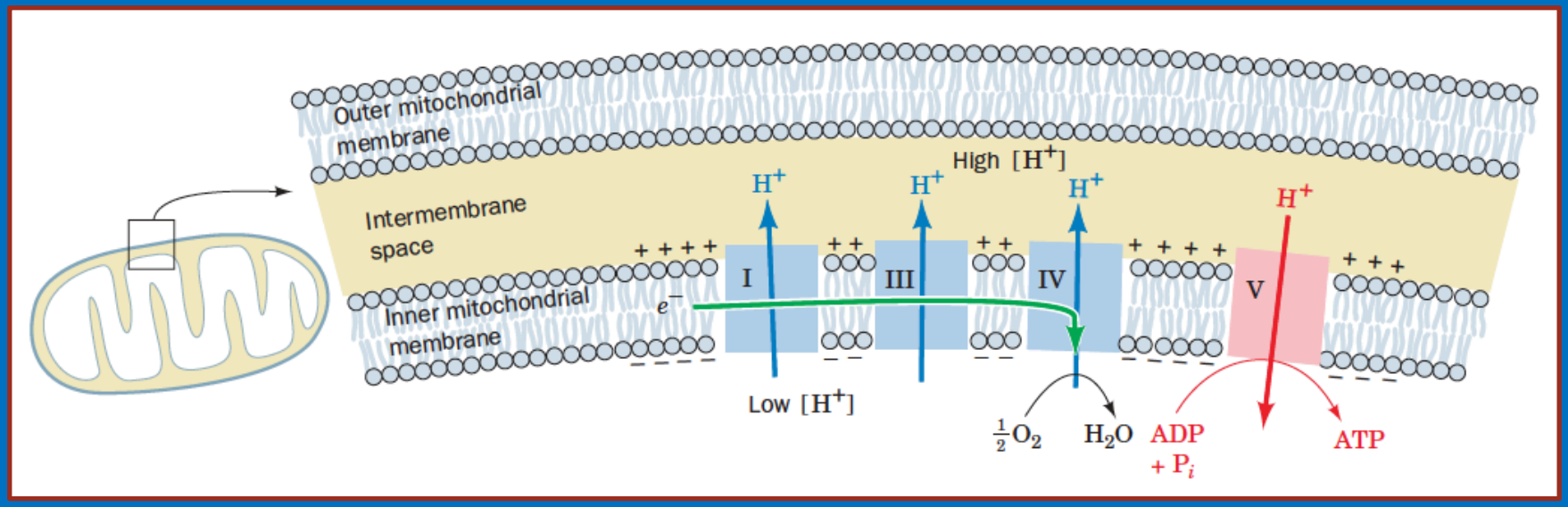
# A teoria quimiosmótica: a cadeia transportadora de elétrons e a síntese de ATP

- A relação entre o potencial químico e a energia livre do sistema depende da equação:
  - **$\Delta G = 2.3\ RT\ [pH(in) - pH(out)] + Z\ F\ \Delta\psi$  Z = carga do próton;  F=constante Faraday**
- O potencial de membrana da mitocôndria sintetizando ATP é de 0.163V. Isto corresponde a ~210.000 V/cm.
- A diferença de pH entre a membrana interna e externa é de 1.75 unidade de pH.



# A teoria quimiosmótica: a cadeia transportadora de elétrons e a síntese de ATP

- Assim, o ΔG calculado para o transporte de H+ pela membrana é de +21.5 kJ/mol.
- A síntese do ATP em condições fisiológicas requer entre 40 e 50 kJ/mol.
- Desta forma, a energia de 2 ou 3 prótons seria necessária para sintetizar 1 molécula de ATP.



# Rendimento da oxidação da glicose

- De fato, o número exato de molécula de ATP sintetizada é difícil de ser calculado.
- A mitocôndria utiliza parte do O2 e do ATP produzido no seu metabolismo interno.
- O valor mais aceito, atualmente, é de que são necessários 4 prótons para a síntese de 1 ATP.
- Um destes prótons é utilizado para transportar o Pi, ADP e ATP através da membrana da mitocôndria.
- Assim, se 10 prótons são bombeados por molécula de NADH, temos a produção de 2.5 moléculas de ATP.
- No caso do succinato, teremos 6 prótons sendo bombeados, resultando em 1.5 moléculas de ATP.

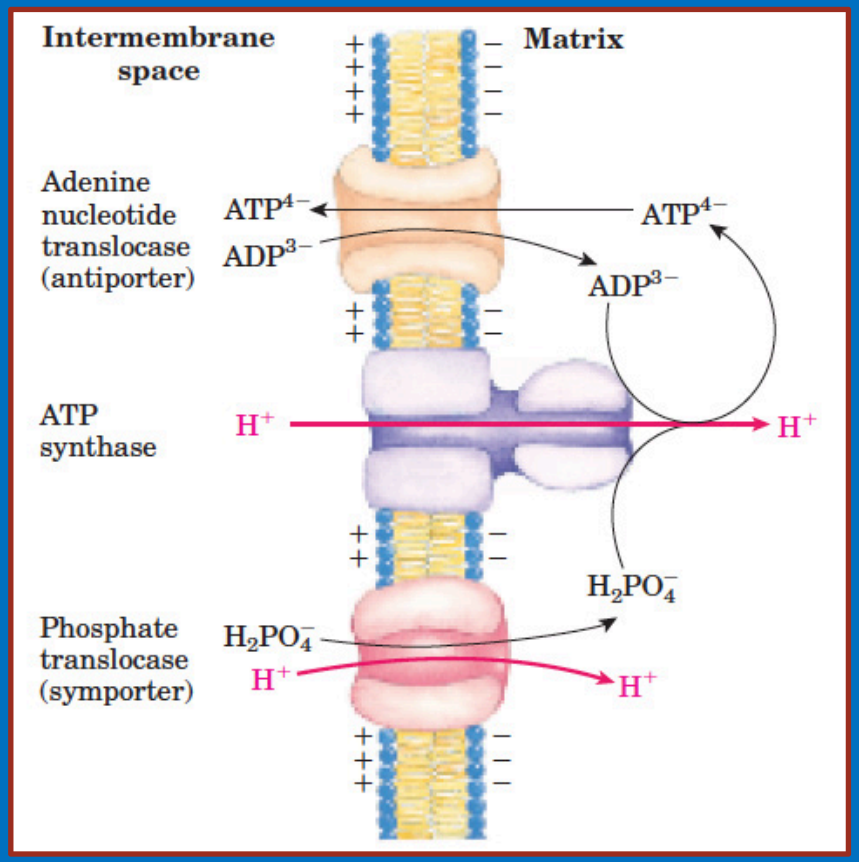
**TABLE 19–5** ATP Yield from Complete Oxidation of Glucose

| Process | Direct product | Final ATP |
|---|---|---|
| Glycolysis | 2 NADH (cytosolic)<br>2 ATP | 3 or 5*<br>2 |
| Pyruvate oxidation (two per glucose) | 2 NADH (mitochondrial matrix) | 5 |
| Acetyl-CoA oxidation in citric acid cycle (two per glucose) | 6 NADH (mitochondrial matrix)<br>2 $FADH_2$<br>2 ATP or 2 GTP | 15<br>3<br>2 |
| Total yield per glucose | | 30 or 32 |

*The number depends on which shuttle system transfers reducing equivalents into the mitochondrion.

# O transporte de ATP

- A membrana interna da mitocôndria é impermeável ao ATP, ADP e fosfato (Pi).
- O ATP produzido se encontra dentro da matriz mitocondrial.
- Porém, a maioria dos processos que utilizam energia ocorrem fora da mitocôndria, por exemplo, no citossol.
- O ATP é transferido para o citossol por um co-transportador antiporte ATP/ADP.
- Fosfato inorgânico (Pi) é co-transportado simporte (Pi/H+).



# Inibidores da cadeia respiratória e síntese de ATP

- Há drogas capazes de inibir cada um dos componentes do transporte de elétrons.
- Todas têm o mesmo resultado final, a interrupção do fluxo de elétrons e do transporte de prótons para a região intra-membranar.
- Isto porque, quando um complexo fica inibido, ele não apenas para de transportar elétrons, mas também de recebê-los. Por isso, toda a cadeia é interrompida.

| Inibidores | Complexo |
|---|---|
| Barbituratos | I |
| Rotenona (inseticida) | I |
| Malonato (succinato desidrogenase) | II |
| Antimicina A (antibiótico) | III |
| Cianeto ($CN^-$), Monoxido de carbono (CO), azida ($N_3^-$) | IV |
| Oligomicina (antibiótico) | ATPase |

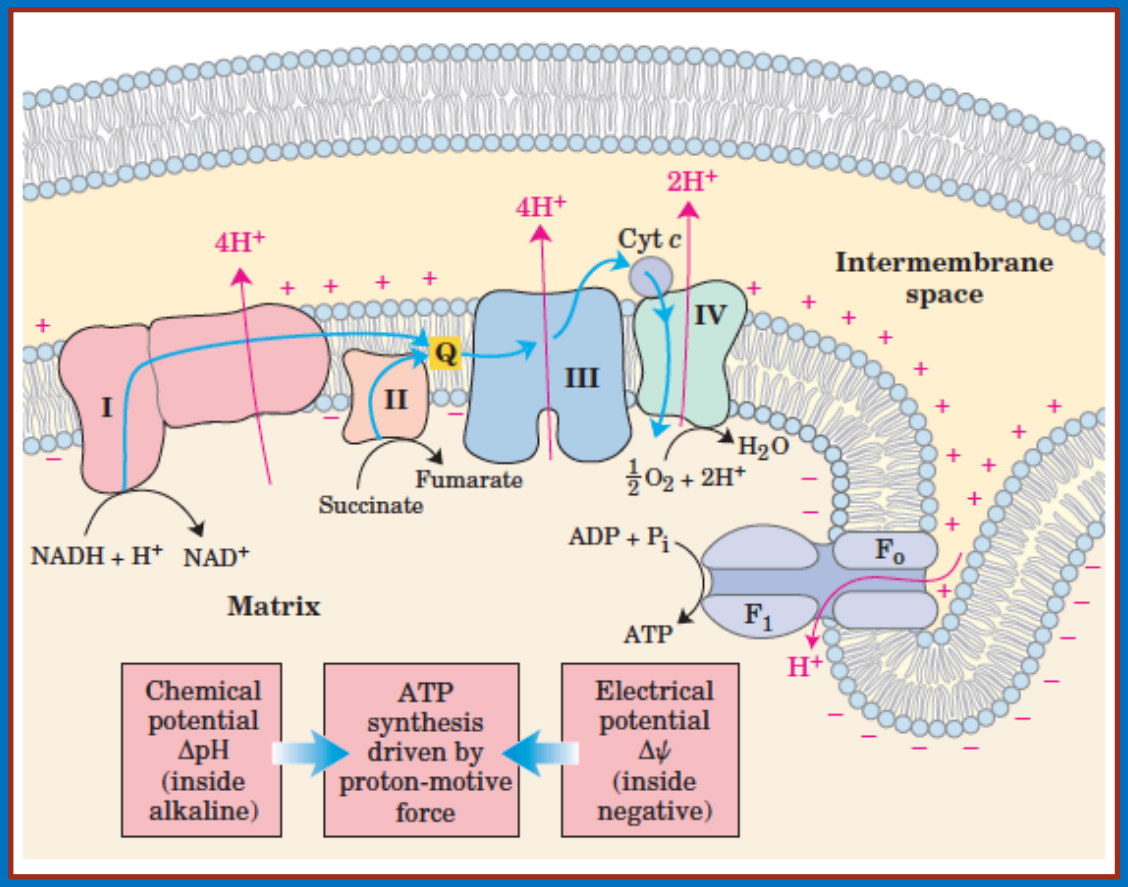
# Inibidores da cadeia respiratória e síntese de ATP

- A oligomicina é um antibiótico inibidor da ATP sintase.
- Ele se liga a subunidade Fo, impedindo o transporte de prótons.
- Com isso, o gradiente não pode ser aliviado, aumentando até inibir o transporte de elétrons.

| Inibidores | Complexo |
|---|---|
| Barbituratos | I |
| Rotenona (inseticida) | I |
| Malonato (succinato desidrogenase) | II |
| Antimicina A (antibiótico) | III |
| Cianeto ($CN^-$), Monoxido de carbono (CO), azida ($N_3^-$) | IV |
| Oligomicina (antibiótico) | ATP sintase |

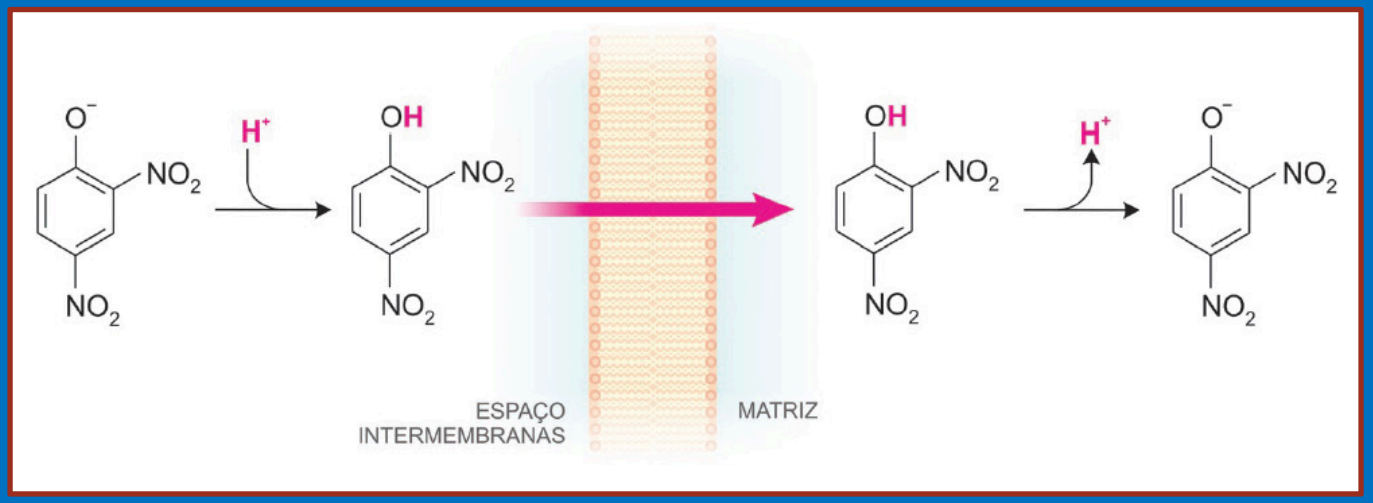
# A sintese de ATP e a cadeia respiratória estão acopladas

- A inibição do transporte de elétrons inibe a síntese de ATP, como esperado.
- Porém, a inibição da síntese de ATP, também inibe o transporte de elétrons.
- Por isso, dizemos que a cadeia respiratória e a síntese de ATP estão ACOPLADAS.

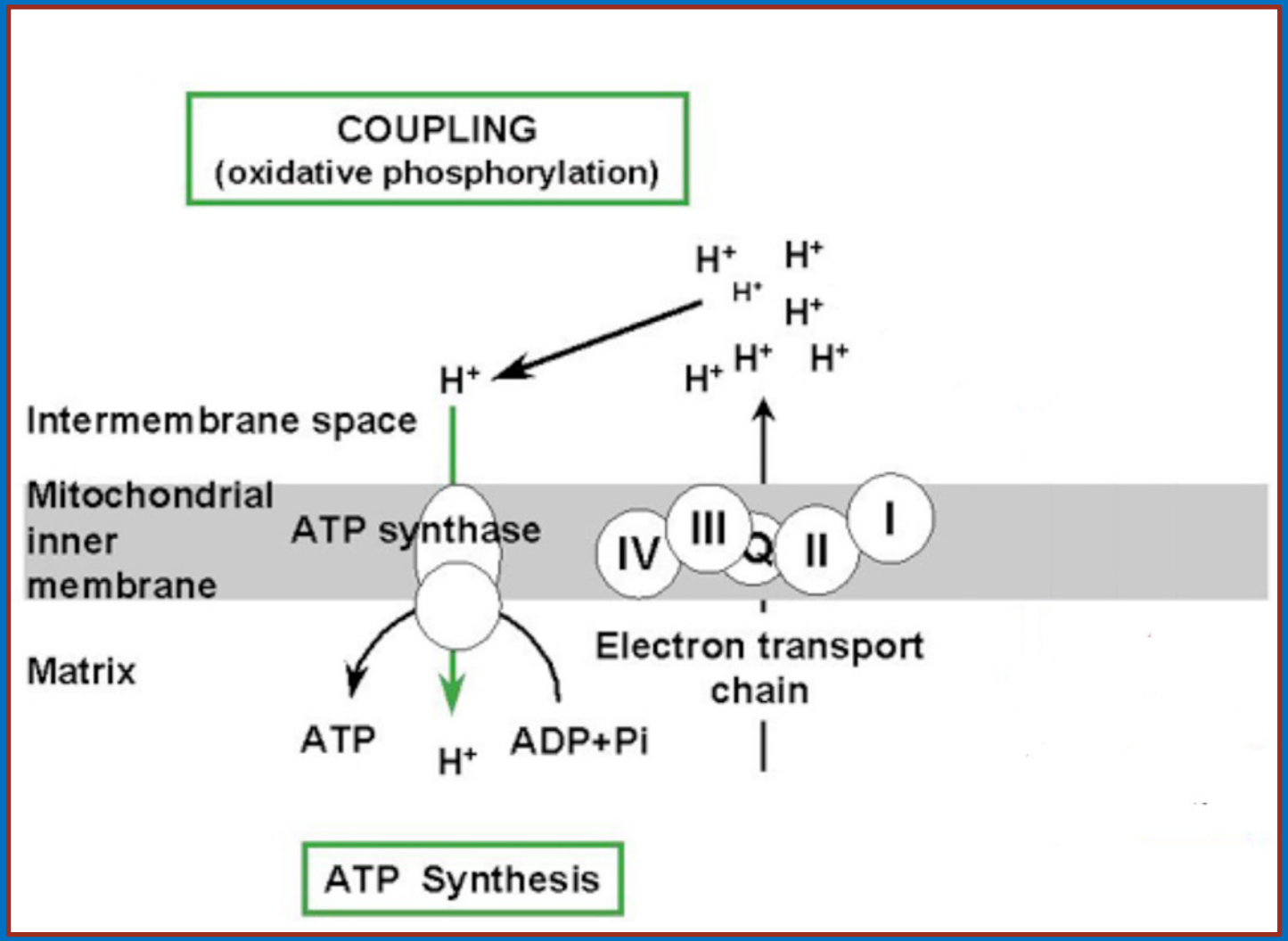


# Desacopladores

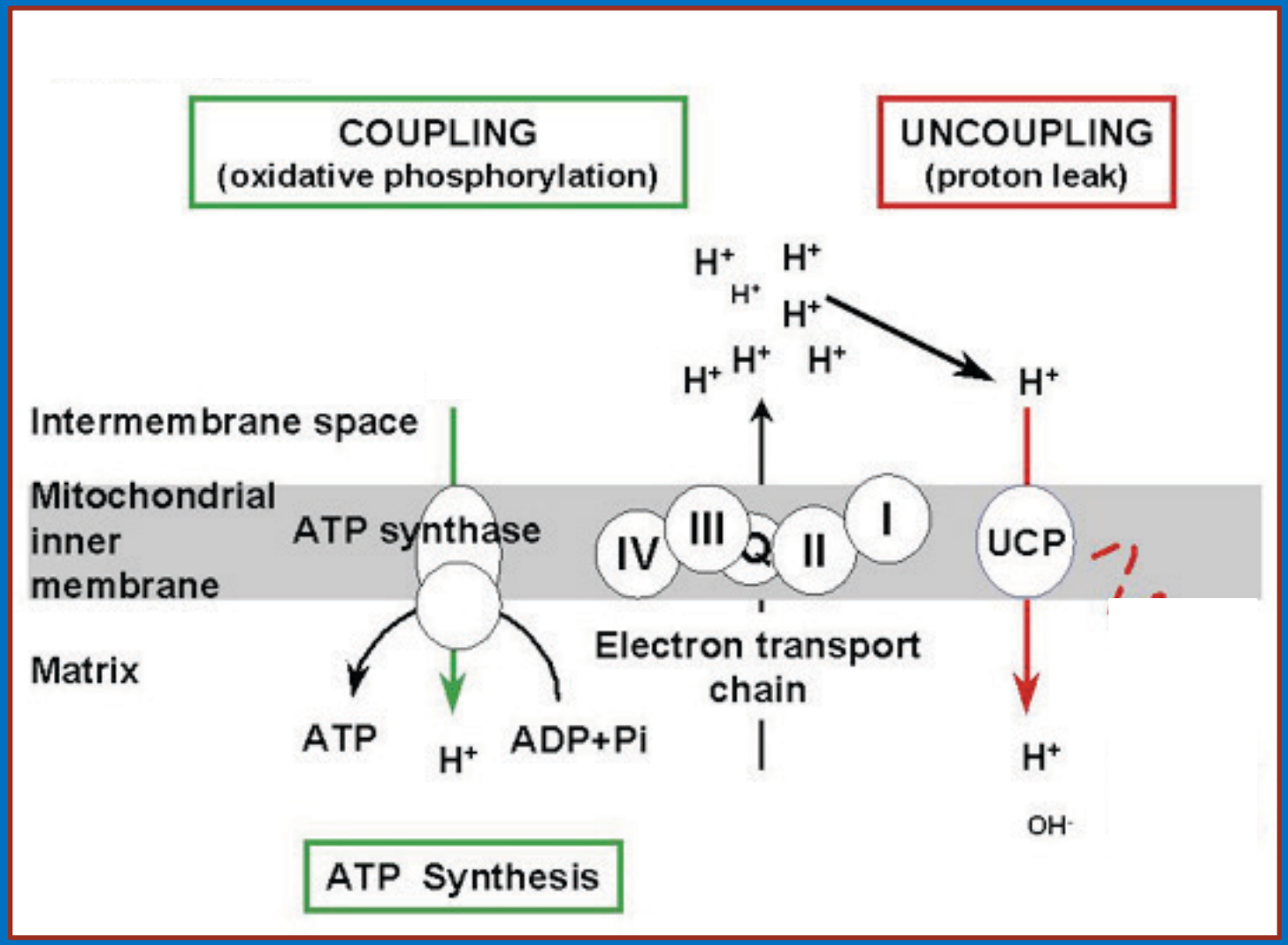
- O 2,4-dinitrofenol (DNP, dinitrofenol) é uma pequena molécula capaz de atravessar a membrana da mitocôndria.
- O DNP é um composto fenólico que por causa da ressonância do anel aromático, permite a dissociação do hidrogênio da hidroxila.
- Por isso, o DNP é capaz de "transportar" prótons através da membrana mitocondrial e, assim, desfazer o gradiente.
- Com isso, a síntese de ATP é interrompida, sem que a cadeia transportadora de elétrons seja afetada.
- Moléculas com essas propriedades são chamadas de desacopladores.



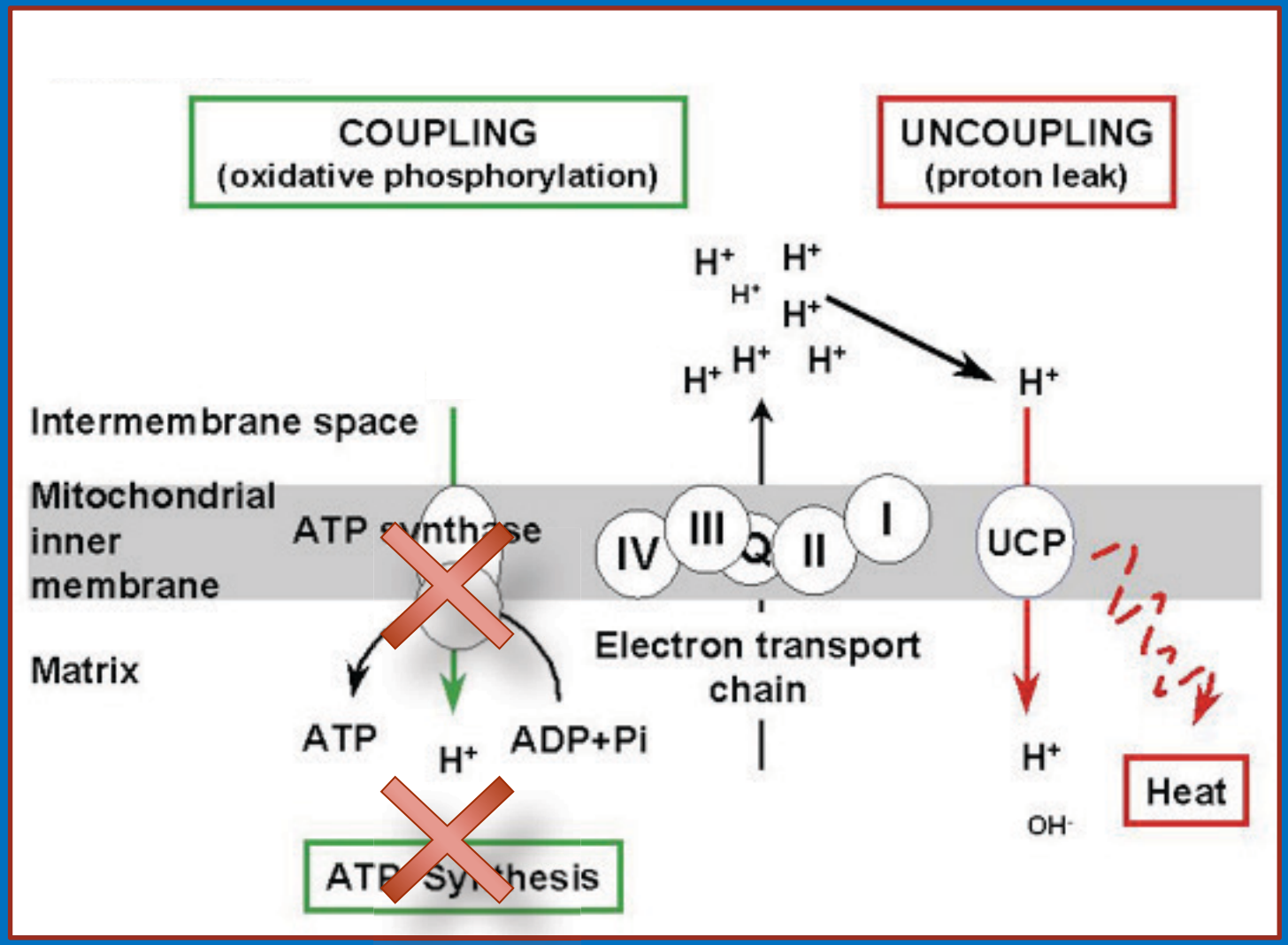
# Desacopladores



# Desacopladores

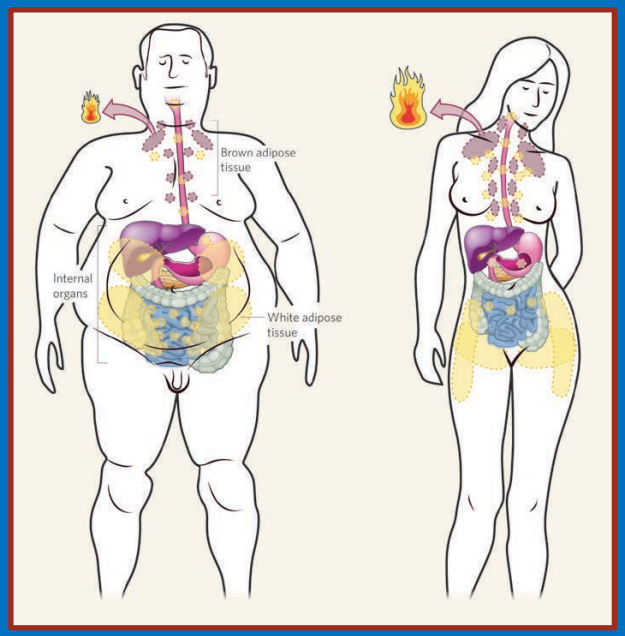


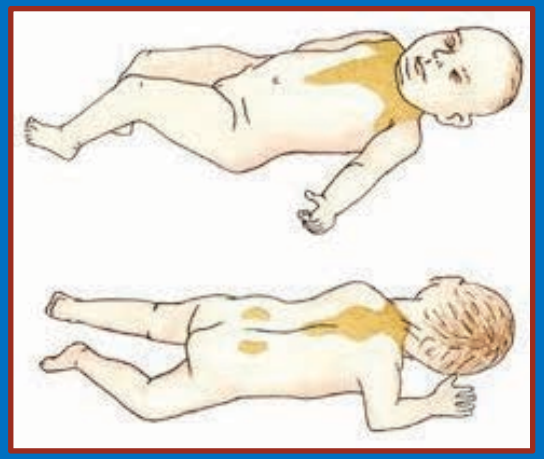
# Desacopladores

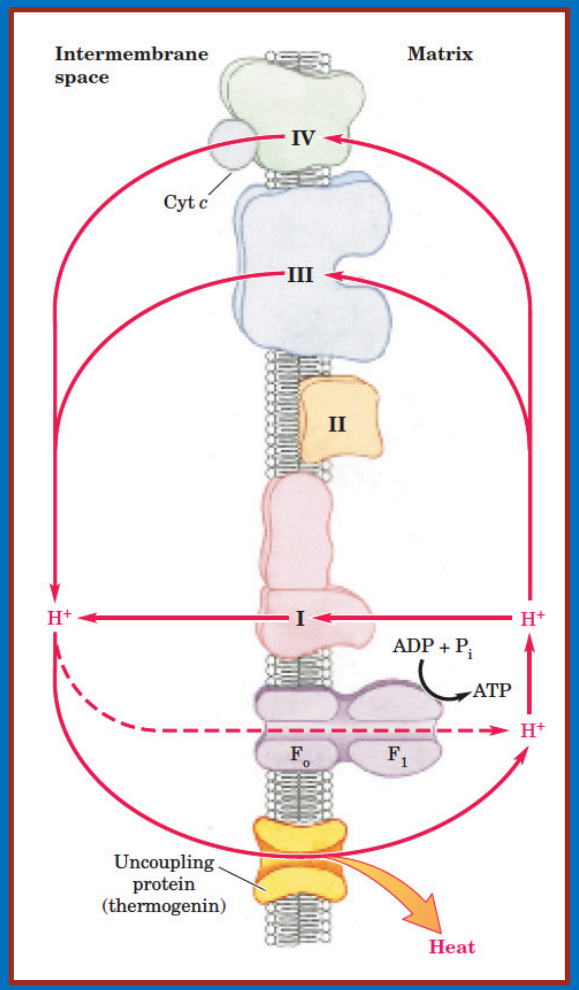


# Desacopladores naturais

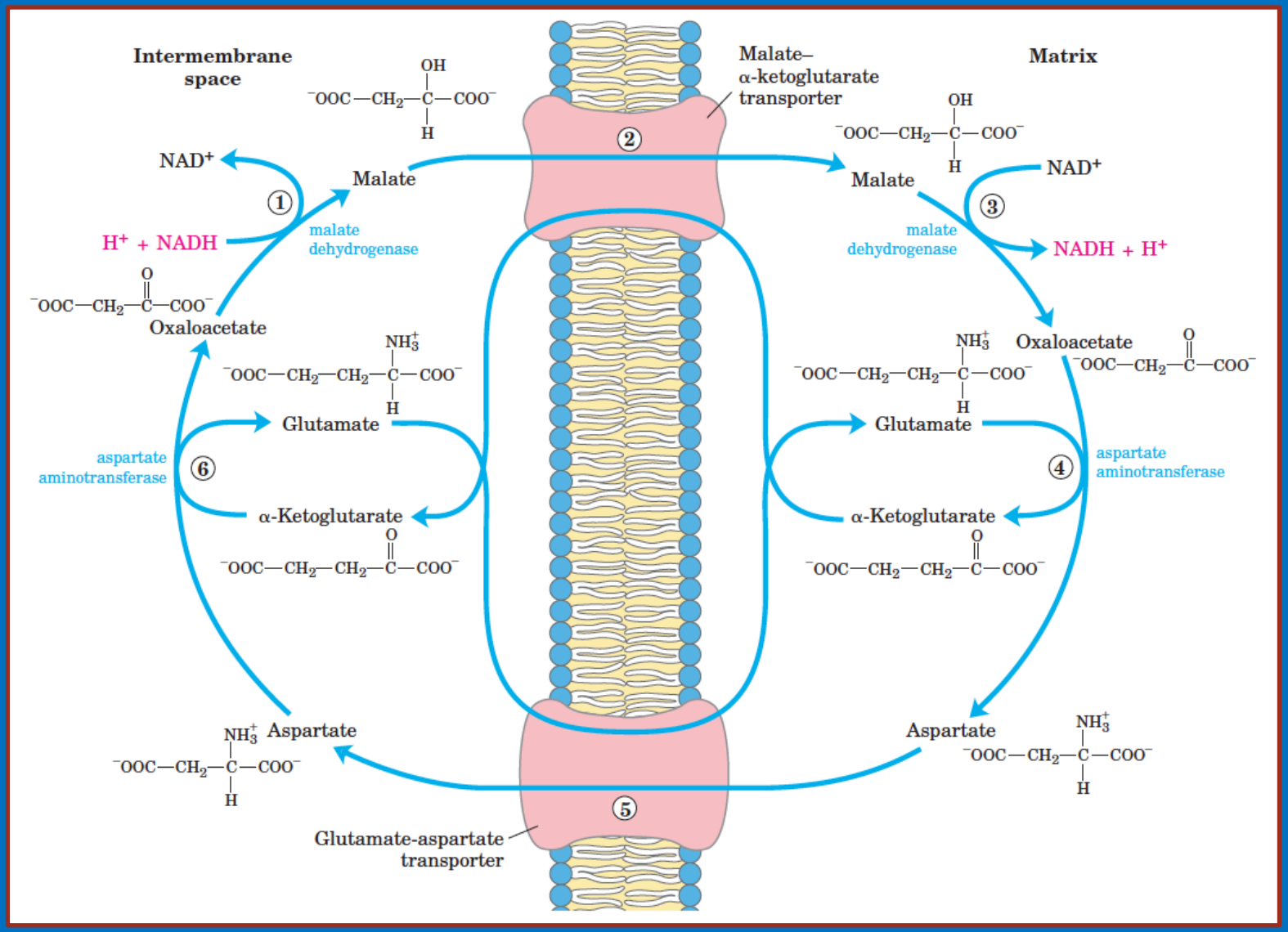
- Mamíferos, incluindo humanos, apresentam um tecido adiposo rico em mitocôndrias especializado em gerar calor.
- Este tecido adiposo marrom desacopla o transporte de elétrons da síntese de ATP.
- O resultado é que a energia acumulada no transporte de H+ é dissipado sob a forma de calor.
- O tecido adiposo marrom é mais abundantes nos jovens e nas mulheres.



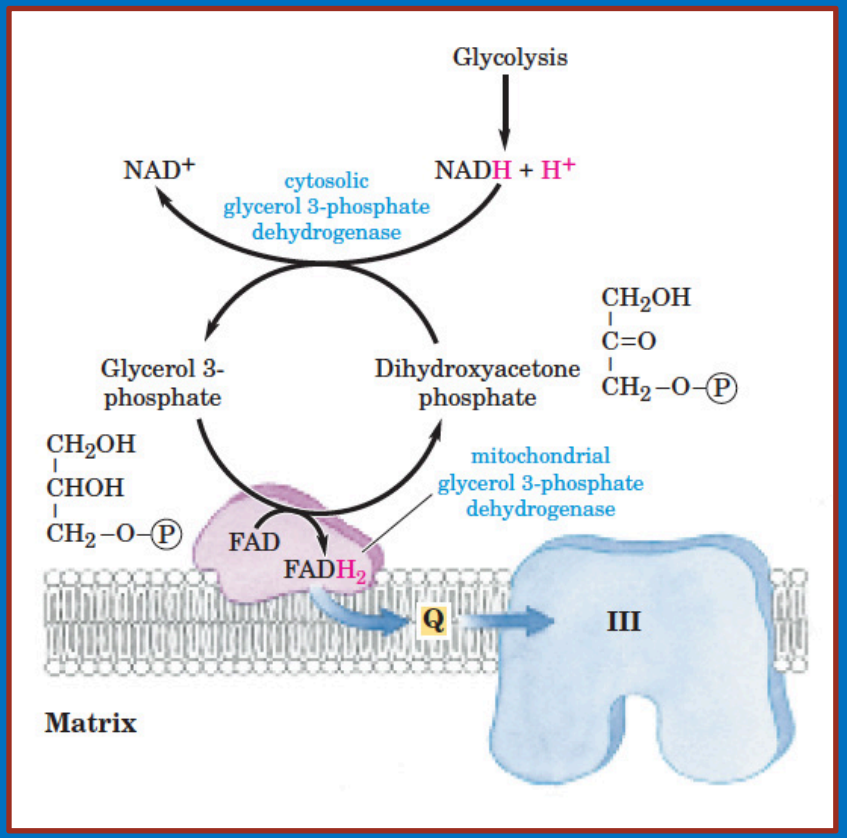


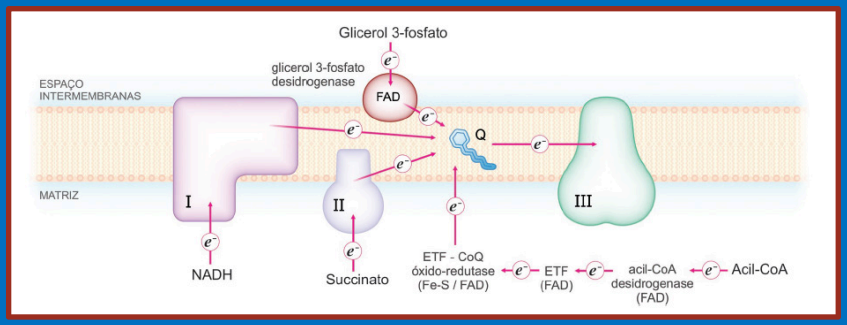
# O NADH não atravessa a membrana mitocondrial



# O NADH não atravessa a membrana mitocondrial

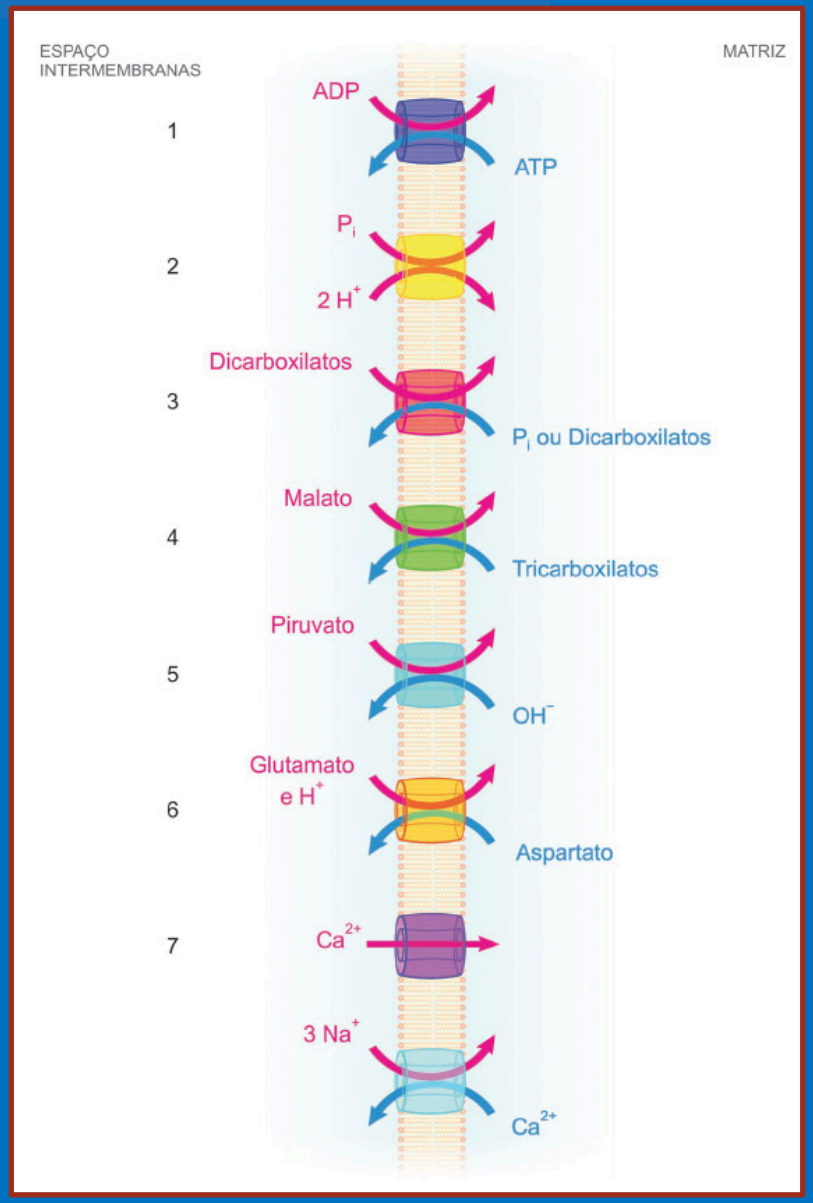
- Músculo esquelético e cérebro usam outro transportador.
- O complexo glicerol-3-fosfato desidrogenase.
- Neste caso, cada NADH irá gerar apenas 2 ATPs, uma vez que os elétrons serão levados diretamente para a coenzima Q, sem passar pelo complexo I.
- A vantagem deste processo é que ele é mais rápido por transferir os elétrons diretamente para a cadeia respiratória.



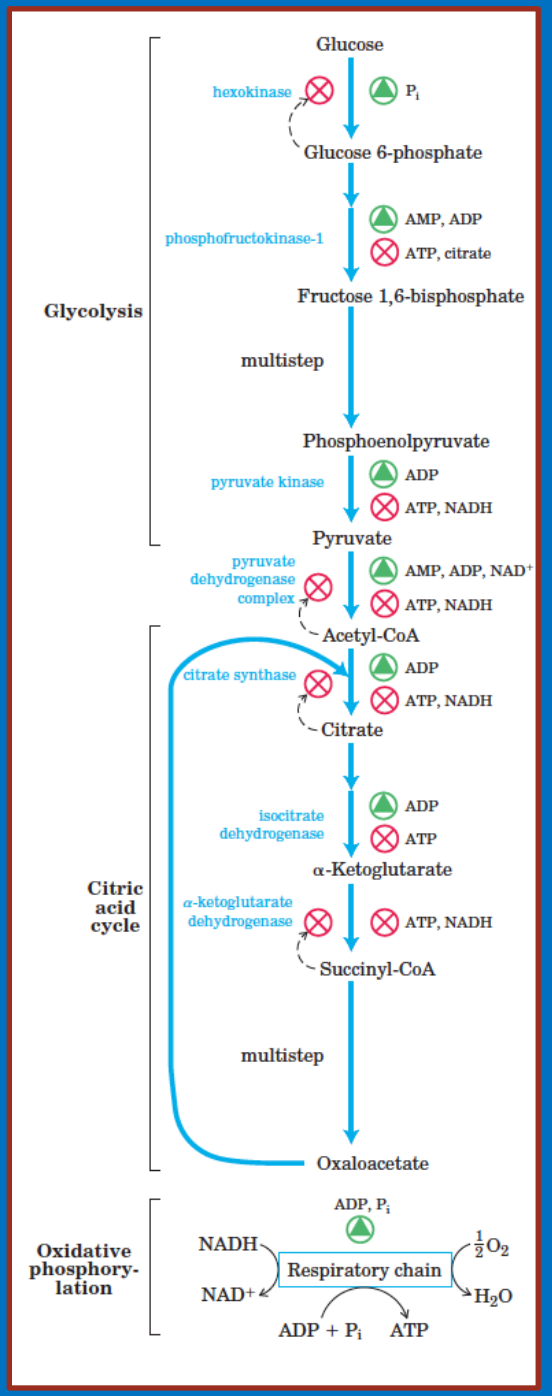
# O transporte na membrana interna da mitocôndria

- Há vários outros transportadores na membrana interna da mitocôndria.
- Por exemplo, o piruvato é transportado para dentro da matriz mitocondrial para ser metabolizado no ciclo de Krebs.



# Regulação do transporte de $e^-$ e síntese de ATP

- Como vimos, o transporte de elétrons e a síntese de ATP são acoplados.
- A concentração de ADP regula a velocidade da ATP sintase.
- Com pouco ADP (e muito ATP) a relação [ATP]/[ADP] é alta.
- A relação [ATP]/[ADP] é o principal fator que regula a cadeia transportadora de elétrons e a síntese de ATP.
- Se a ATP sintase diminui a reduz sua atividade, a velocidade no transporte de elétrons também é reduzida.
- Isto faz com que a relação [NADH]/[NAD+] aumente.
- Consequentemente, a velocidade do ciclo de Krebs diminui por inibição das enzimas α-cetoglutarato desidrogenase, citrato sintase e piruvato desidrogenase.

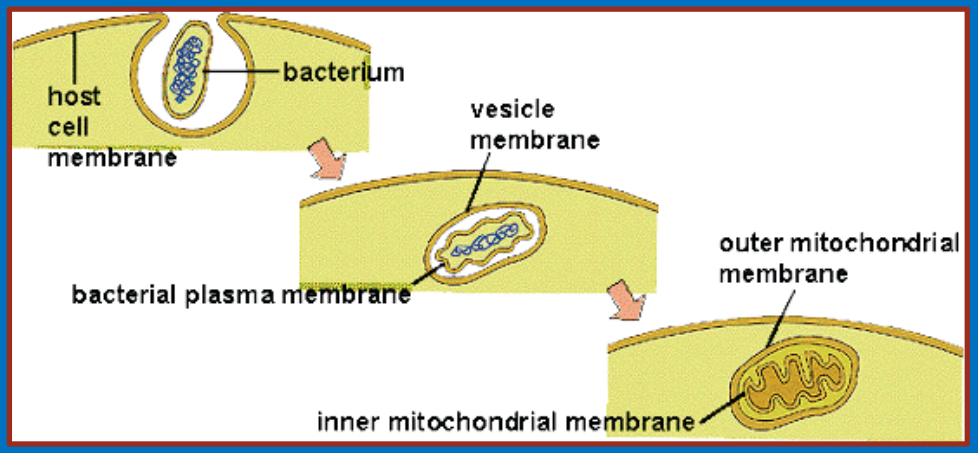


# A teoria endosimbionte e a origem da mitocôndria

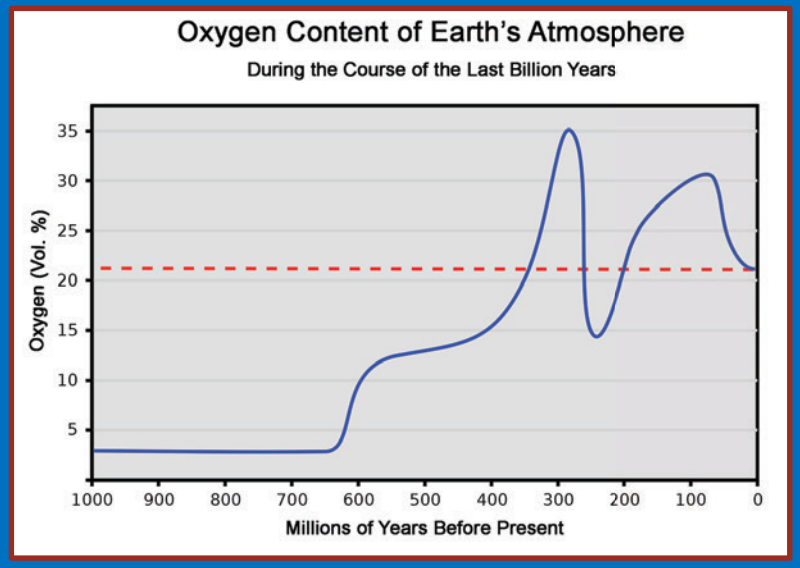
- A Dra. Lynn Margulis propôs que a mitocôndria tem sua origem na bactéria.
- Em linhas gerais, ela propôs que uma célula anaeróbica engolfou uma célula aeróbica.
- Elas estabeleceram uma relação simbiótica e sobreviveram na presença de oxigênio, talvez dando origem à célula eucariótica.
- Sua teoria foi submetida para publicação e rejeitada 15 vezes, até ser aceita pela revista "*The Journal of Theoretical Biology*".



Dra. Lynn Margulis (1938-2011)



# A origem da célula eucariótica e surgimento da vida animal

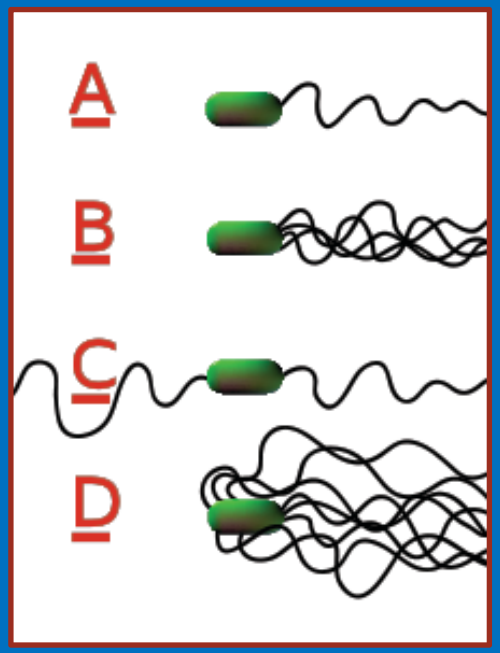


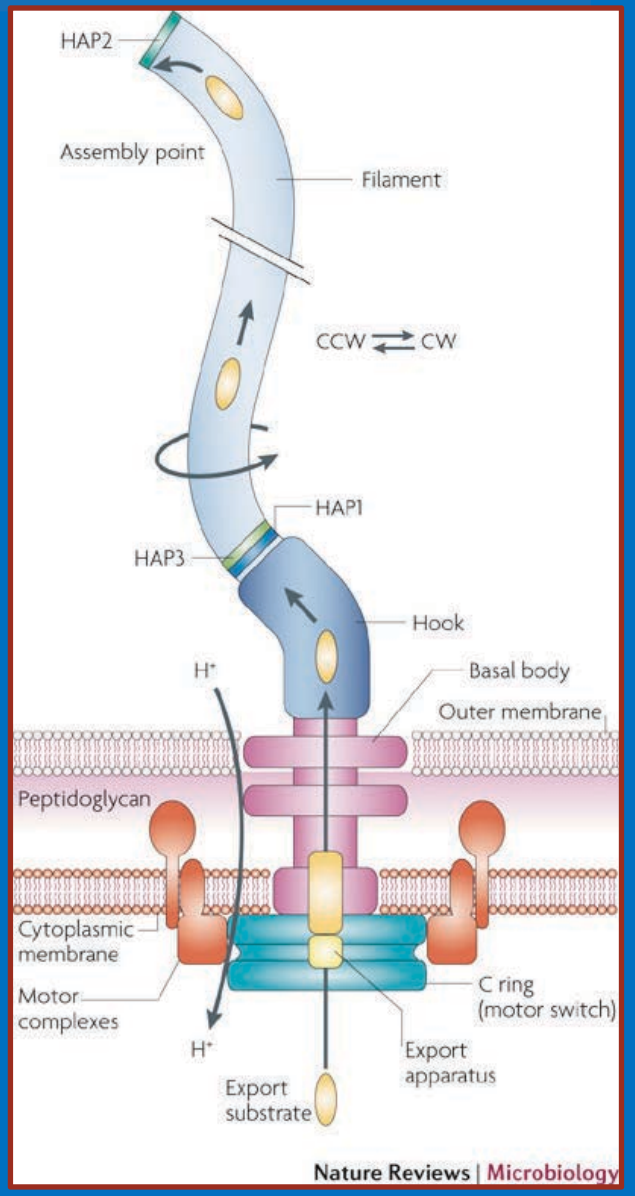

- A origem da célula eucariótica, permitiu o surgimento de um metabolismo energético mais eficiente.
- Isto permitiu que serem multicelulares, que precisam de mais energia, se desenvolvessem.
- É interessante observar, que a explosão cambriana coincide com o aumento do oxigênio atmosférico.
- A aproximadamente 600 milhões de anos, surgiram os primeiros fósseis de organismos multicelulares.
- Tudo graças a mitocôndria e ao gradiente quimiosmótico para a produção de ATP!



# O flagelo bacteriano também utiliza a força motora de H+

- As bactérias também utilizam gradientes de H+ para mover seus flagelos.
- A bactéria cria um gradiente de H+ entre sua membrana interna e camada de peptidoglicanas (parede celular).
- O sistema utiliza o mesmo princípio, a ligação de um próton, altera a estrutura da proteína, que roda o flagelo e libera o próton no citoplasma.



# Videos

- https://www.youtube.com/watch?v=PjdPTY1wHdQ
- https://www.youtube.com/watch?v=3y1dO4nNaKY
- https://www.youtube.com/watch?v=rdF3mnyS1po

# Bibliografia


- Lehninger, Princípios de bioquímica, 5ed, Capítulo 19, Fosforilação oxidativa.
- Marzozoco e Torres, Bioquímica básica, 3ed, Capítulo 11, Cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa.
- Voet & Voet, Bioquímica, 4ed.