

QBQ0204 - Lista 7 – Fosforilação oxidativa

1. Como são organizados os transportadores de elétrons na membrana mitocondrial interna?

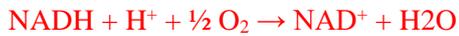
Os transportadores de elétrons na membrana mitocondrial interna são organizados em quatro complexos proteicos: complexo I (NADH desidrogenase), complexo II (succinato desidrogenase), complexo III (citocromo c oxidase) e complexo IV (citocromo c redutase). Esses complexos contêm várias proteínas que atuam como transportadores de elétrons e cofatores, como coenzima Q e citocromo c. Os elétrons são transferidos de NADH ou FADH₂ (produzidos na matriz mitocondrial durante a oxidação dos nutrientes) para o complexo I ou II, respectivamente, e então passam por uma série de reações de oxidação-redução nos complexos III e IV, até serem finalmente aceitos pelo oxigênio, formando água. Durante esse processo, os prótons (íons H⁺) são bombeados para fora da matriz mitocondrial, criando um gradiente eletroquímico que é usado para gerar ATP através da ATP sintase.

2. Para cada complexo da cadeia transportadora de elétrons, identifique (em uma tabela) o doador de elétrons e o receptor de elétrons em cada passo.

Complexo	Doador de elétrons	Receptor de elétrons
Complexo I (NADH desidrogenase)	NADH	Ubiquinona (coenzima Q)
Complexo II (Succinato desidrogenase)	FADH ₂	Ubiquinona (coenzima Q)
Complexo III (Citocromo c oxidase)	Ubiquinona (coenzima Q)	Citocromo C
Complexo IV (Citocromo c redutase)	Citocromo C	Oxigênio (O ₂)

3. Considerando as coenzimas NADH e FADH₂, qual o $\Delta G^{0'}$ do transporte de 1 par de elétrons de cada coenzima para O₂. Escreva as duas reações.

Para a reação de NADH para O₂ temos:



$n = 2$ elétrons

$$F = 96,5 \text{ kJ} \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\Delta E^{0'} = 1,14 \text{ V (valor aproximado utilizando potencial de redução de O}_2/\text{H}_2\text{O} = 0,82\text{V e NAD}^+/\text{NADH} = -0,32\text{V)}$$

$$\Delta G^{0'} = -nF\Delta E^{0'}$$

$$\Delta G^{0'} = -2 \times 96,5 \text{ kJ} \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \times 1,14 \text{ V}$$

$$\Delta G^{0'} = -220 \text{ kJ/mol}$$

Para a reação de FADH₂ para O₂ temos:



$n = 2$ elétrons

$$F = 96,5 \text{ kJ} \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\Delta E^{0'} = 1,04 \text{ V (valor aproximado utilizando o potencial de redução de O}_2/\text{H}_2\text{O} = 0,82\text{V e o de FADH}_2/\text{FAD} = -0,22 \text{ V)}$$

$$\Delta G^{0'} = -nF\Delta E^{0'}$$

$$\Delta G^{0'} = -2 \times 96,5 \text{ kJ} \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \times 0,78 \text{ V}$$

$$\Delta G^{0'} = -150,5 \text{ kJ/mol}$$

4. A coenzima Q (ubiquinona) é uma coenzima lipossolúvel que se encontra embebida na membrana mitocondrial interna. Qual seu papel na cadeia transportadora de elétrons?

A coenzima Q (ubiquinona) desempenha um papel fundamental na cadeia transportadora de elétrons, atuando como um transportador de elétrons lipossolúvel que se move entre os complexos I, II e III da cadeia transportadora. A ubiquinona é capaz de receber elétrons do complexo I (NADH desidrogenase) e do complexo II (succinato desidrogenase), transferindo-os para o complexo III (citocromo c oxidase).

A ubiquinona atua como uma molécula carreadora de elétrons, movendo-se dentro da membrana mitocondrial interna em duas formas diferentes: a forma reduzida (ubiquinol) e a forma oxidada

(ubiquinona). Quando a ubiquinona aceita elétrons, ela é reduzida a ubiquinol e, quando perde elétrons, volta a sua forma oxidada de ubiquinona.

Dessa forma, a ubiquinona é capaz de transportar elétrons e prótons através da membrana mitocondrial interna, ajudando a gerar um gradiente de prótons que impulsiona a síntese de ATP. Além disso, a ubiquinona também atua como um antioxidante, ajudando a proteger as células contra o estresse oxidativo e danos causados pelos radicais livres.

5. Além dos elétrons vindo dos Complexos I e II, quais outras possíveis fontes de elétrons para a redução da Coenzima Q?

Alguns substratos podem ser oxidados por uma desidrogenase (uma flavoproteína) com redução de FAD a FADH₂. Os elétrons, após passarem por formas intermediárias, são entregues à CoQ.

O metabolismo de triacilgliceróis pode gerar esses substratos. Exemplo destes é o Glicerol 3-fosfato, que origina di-hidroxiacetona, por ação da glicerol 3-fosfato desidrogenase, localizada na face externa da membrana interna da mitocôndria. Neste caso, os elétrons passam diretamente do FAD para a Coenzima Q. Outra forma é a partir da oxidação de Acil-CoA durante a primeira reação da beta-oxidação de ácidos graxos, na qual a oxidação de Acil-CoA (realizada pela acil-CoA desidrogenase) é feita a partir da redução de FAD, formando FADH₂. Os elétrons do FADH₂ são então transferidos pela ETF (flavoproteína transferidora de elétrons) para outra flavoproteína (ETF-ubiquinona oxirredutase) que finalmente doa o par de elétrons para a Coenzima Q.

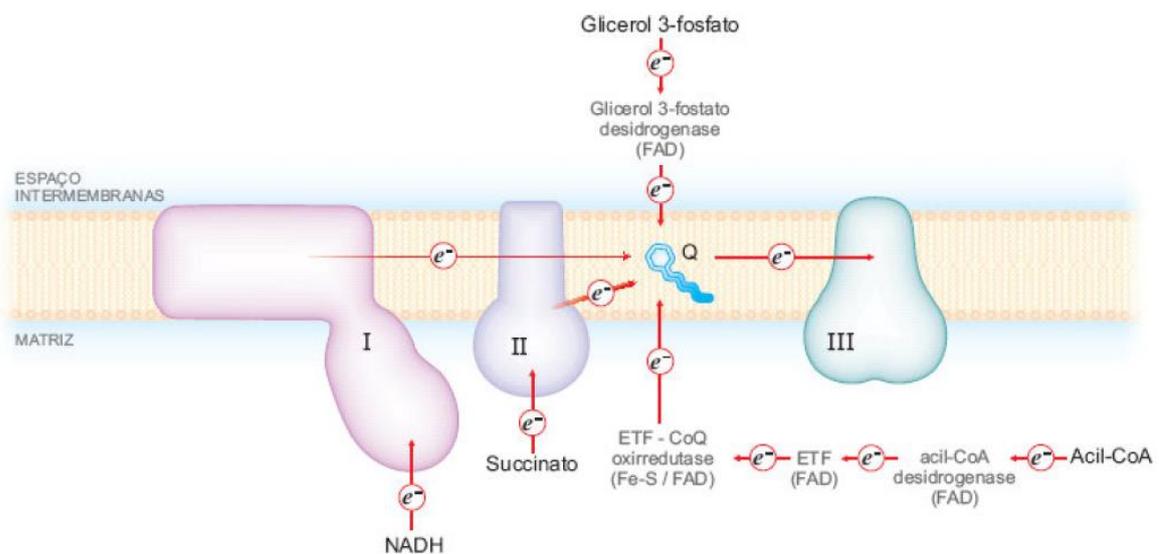


Figura 11.8 A coenzima Q é o ponto de convergência dos elétrons provenientes do NADH (via Complexo I), do succinato (via Complexo II), do glicerol 3-fosfato e de acil-CoA. ETF: flavoproteína transferidora de elétrons.

6. Qual o papel do citocromo c neste processo?

O citocromo c é uma proteína heme-sulfeto de ferro que desempenha um papel crucial na cadeia transportadora de elétrons da respiração celular. Ele é localizado no espaço intermembranar da mitocôndria, entre a membrana externa e interna.

O papel do citocromo c na cadeia transportadora de elétrons é servir como um transportador de elétrons móvel entre os complexos III e IV. Após a transferência de elétrons do complexo III para o citocromo c, o citocromo c difunde-se livremente no espaço intermembranar da mitocôndria até chegar ao complexo IV. Lá, ele doa seus elétrons para a oxidação do oxigênio molecular (O_2) e a formação de água (H_2O).

A transferência de elétrons do citocromo c é altamente eficiente e rápida, permitindo que a célula possa produzir ATP de maneira eficaz. Além disso, o citocromo c também é importante na sinalização celular, uma vez que sua liberação da mitocôndria para o citoplasma é um evento regulado que pode desencadear a apoptose ou morte celular programada.

7. Quais passos da cadeia transportadora de elétrons são acoplados ao transporte de prótons para o espaço intermembranar.

A cadeia transportadora de elétrons está acoplada ao transporte de prótons, o que resulta na formação de um gradiente eletroquímico através da membrana mitocondrial interna. Esse gradiente é composto por uma diferença de pH (gradiente de prótons) e um potencial elétrico (gradiente de cargas elétricas) através da membrana.

Os seguintes passos da cadeia transportadora de elétrons são acoplados ao transporte de prótons:

Complexo I (NADH desidrogenase): Neste complexo, a oxidação do NADH resulta na transferência de elétrons para a ubiquinona (Q), bem como no transporte de quatro prótons (H^+) da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar.

Complexo III (Citocromo bc_1): Neste complexo, a transferência de elétrons da ubiquinona (Q) para o citocromo c ocorre através de um processo que bombeia mais quatro prótons (H^+) da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar.

Complexo IV (Citocromo c oxidase): Neste complexo, a transferência de elétrons do citocromo c para o oxigênio molecular (O_2) é acoplada ao transporte de mais dois prótons (H^+) da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar.

Esses processos de transporte de prótons para o espaço intermembranar contribuem para a criação do gradiente eletroquímico que é usado pela ATP sintase para gerar ATP a partir do ADP e P_i (fosfato inorgânico) no processo de fosforilação oxidativa.

8. Explique, em suas palavras, a hipótese quimiosmótica. O que significa dizer que a síntese de ATP é "acoplada" ao transporte de elétrons?

A hipótese quimiosmótica propõe que a energia do transporte de elétrons é utilizada para bombear prótons do interior da matriz mitocondrial para o espaço intermembranas, passando pela membrana interna, que é impermeável a prótons. Esse transporte se realiza contra o gradiente, sendo assim um processo endergônico. A consequência desse bombeamento é a criação de um gradiente de prótons, ou seja, uma concentração de prótons maior no espaço intermembranas do que na matriz mitocondrial e por consequência, um gradiente elétrico, que gera um potencial de membrana. A síntese de ATP é acoplada ao transporte de elétrons, pois após a criação desse gradiente, o retorno dos prótons para a matriz mitocondrial irá ocorrer apenas em sítios específicos, constituídos pelo complexo V ou ATP sintase, pois a membrana interna da mitocôndria é impermeável a prótons. É somente por este canal que os prótons atravessam a membrana, de volta à matriz, desfazendo o gradiente. A ATP sintase irá utilizar o fluxo de prótons do espaço intermembranas para a matriz para rotacionar os seus complexos, expondo a porção catalítica que irá sintetizar ATP a partir de ADP e fosfato inorgânico. Ou seja, para que ocorra o processo de síntese de ATP/fosforilação oxidativa é necessário que exista um gradiente de prótons, criado pela cadeia transportadora de elétrons. Logo, esse processo depende do outro, portanto podemos dizer que a síntese de ATP está acoplada ao transporte de elétrons.

9. Explique como funciona um desacoplador?

Um desacoplador é uma substância que é capaz de interromper o acoplamento entre o transporte de elétrons e a síntese de ATP na célula. Essas substâncias, como o 2,4-dinitrofenol (DNP) e o carbonylcyaneto-4-trifluorometoxifenilhidrazona (FCCP), são lipossolúveis e penetram facilmente nas membranas celulares.

O funcionamento de um desacoplador envolve a interrupção do gradiente eletroquímico de prótons através da membrana mitocondrial interna. Esses compostos são capazes de se ligar aos prótons que estão sendo transportados através da membrana pela cadeia respiratória e permitir que eles voltem à matriz mitocondrial sem passar pela ATP sintase.

Assim, o desacoplador desvia os prótons do caminho normal através da ATP sintase, permitindo que eles voltem diretamente para a matriz mitocondrial sem gerar ATP. Isso interrompe a síntese de ATP e reduz drasticamente a eficiência do processo de produção de energia celular.

No entanto, ao desfazer o gradiente a cadeia transportadora de elétrons irá tentar ao máximo refazer-lo de forma a tentar suprir o déficit de ATP gerado pelo desacoplamento, o que levará a um aumento na taxa de consumo de oxigênio (onde observamos uma respiração máxima) e na produção de calor. Esses compostos foram usados no passado como agentes para perda de peso e melhorar o desempenho atlético, mas foram proibidos devido aos efeitos colaterais graves associados ao aumento do consumo de oxigênio e do calor produzido.

10. Parte das coenzimas reduzidas durante a oxidação completa de glicose são geradas no citosol (NADH, gerado durante a conversão de gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-fosfoglicerato). Considerando que não há transporte de NAD entre a mitocôndria e o citosol, como esses elétrons são transportados para a cadeia transportadora de elétrons?

Os elétrons do NADH gerado no citosol são transportados para a mitocôndria a partir das chamadas "lançadeiras". Existem duas lançadeiras que realizam essa função, a lançadeira do glicerol-3-fosfato e a lançadeira do malato-aspartato.

Na lançadeira do glicerol-3-fosfato, o NADH citosólico é oxidado a NAD^+ pelo glicerol-3-fosfato desidrogenase, gerando glicerol-3-fosfato. O glicerol-3-fosfato então é transportado para a matriz mitocondrial, onde é oxidado de volta a dihidroxiacetona fosfato pela glicerol-3-fosfato desidrogenase mitocondrial, gerando FADH_2 . O FADH_2 pode então ser usado pela cadeia de transporte de elétrons para gerar ATP.

Na lançadeira do malato-aspartato, o NADH citosólico é oxidado a NAD^+ pelo malato desidrogenase citosólico, gerando malato. O malato é então transportado para a matriz mitocondrial, onde é oxidado de volta a oxaloacetato pelo malato desidrogenase mitocondrial, gerando NADH. O NADH pode então ser usado pela cadeia de transporte de elétrons para gerar ATP.

Essas lançadeiras permitem que os elétrons gerados durante a glicólise no citosol sejam transportados para a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, onde podem ser usados para gerar ATP através da fosforilação oxidativa.