

8.1 A maior parte da energia utilizada pela célula provém do ATP

As células precisam de energia para realizar quase todas as suas atividades. Algumas estão ilustradas na Figura 8.1. A energia é obtida por meio de moléculas de **ATP**. Estas, apesar de ocuparem um espaço insignificante, possibilitam o acesso a uma grande quantidade de energia facilmente disponível, de modo a ser usada rapidamente e em qualquer local em que seja necessária. A energia está concentrada nas ligações químicas entre os fosfatos do ATP – ligações de alta energia –, ainda que a mais comumente utilizada seja a que envolve o fosfato terminal (Figuras 2.3 e 8.2). Quando o ATP é hidrolisado, há liberação de energia e, simultaneamente, é produzido um ADP e um fosfato (Figura 8.3). Assim, observamos que o ADP se comporta como uma pequena “bateria descarregada”, que se energiza ao se ligar a um fosfato, transformando-se em ATP, a “bateria carregada”.

As usinas produtoras de moléculas de ATP são as mitocôndrias, que utilizam a energia concentrada nas ligações covalentes das moléculas dos alimentos, transferindo-a ao ADP. Uma vez produzido, o ATP sai da mitocôndria e se espalha pela célula, de maneira que sua energia possa ser utilizada nas diferentes atividades celulares. Quando a energia do ATP é extraída, o ADP é reconstituído e retorna às mitocôndrias para receber uma nova “carga” de energia.

As células têm enorme quantidade de mitocôndrias, e cada uma produz inúmeras moléculas de ATP. Estas moléculas, assim como as mitocôndrias, localizam-se próximo aos locais de consumo.

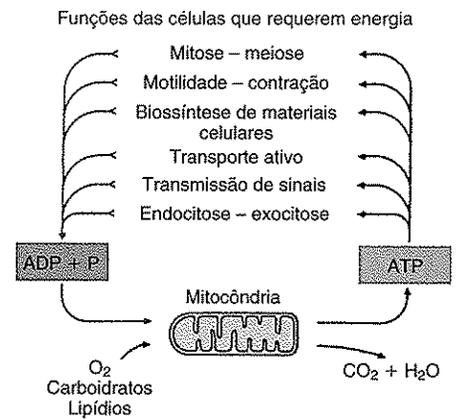


Figura 8.1 Esquema que mostra a mitocôndria como a “fábrica” de produção de energia da célula. O ATP produzido é usado nas funções indicadas, entre outras.

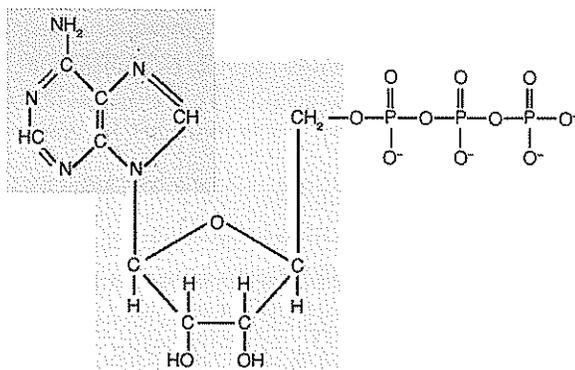


Figura 8.2 Estrutura química da molécula de adenosina trifosfato (ATP).

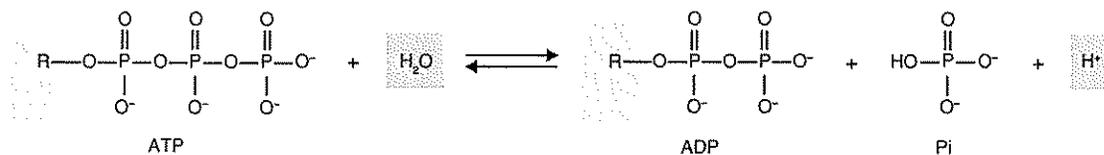


Figura 8.3 Hidrólise e síntese do ATP.

8.2 A energia é extraída dos alimentos

A energia provém dos alimentos e, em última instância, provém do sol. Nas plantas, a partir do CO_2 e H_2O , a luz solar desencadeia uma série de reações que, além de produzirem O_2 , convertem a energia luminosa em energia química, a qual pode ser concentrada nas ligações covalentes das moléculas dos vegetais (ver *Seção 9.4*) (Tabela 8.1). A energia dos alimentos vegetais é utilizada pelos animais herbívoros, que, por sua vez, servem de alimento – e fonte de energia – aos animais carnívoros.

Tabela 8.1 Diferenças entre os processos energéticos das plantas (fotossíntese) e os dos animais (fosforilação oxidativa).

Fotossíntese	Fosforilação oxidativa
Nos cloroplastos	Nas mitocôndrias
Reação endergônica: $\text{Energia} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Alimentos} + \text{O}_2$	Reação exergônica: $\text{Alimentos} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Energia} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$
Hidrolisa água	Forma água
Libera O_2	Libera CO_2
Depende de luz	Independente de luz
Periódica	Contínua

Os alimentos são classificados em carboidratos, lipídios, proteínas, minerais e H_2O , aos quais se deve agregar o O_2 . Os alimentos entram no organismo pelo sistema digestório, com exceção do O_2 , que entra pelo sistema respiratório. Assim que a energia é extraída dos alimentos, restam como resíduos CO_2 e H_2O (Tabela 8.1), além de algumas substâncias nitrogenadas derivadas do catabolismo das proteínas.

Nem toda a energia concentrada nas ligações químicas das moléculas dos alimentos é transferida ao ATP, pois, durante as sucessivas reações que levam à sua formação, parte dessa energia é convertida em calor. É importante ressaltar que, do ponto de vista termodinâmico, o calor produzido no cenário celular, em consequência às reações químicas, é também um resíduo. Não obstante, quanto ao aproveitamento de energia para produzir trabalho, as células são muito eficientes, pois, em comparação com a maioria dos motores, a relação consumo de combustível/produção de trabalho resulta em valores muito mais favoráveis às células. Assim, nas células, 40% da energia liberada é aproveitada em suas atividades e 60% é dissipada como calor, enquanto nos motores esses valores costumam ser da ordem de 20 e 80% respectivamente.

A célula consegue melhor rendimento porque degrada os alimentos de modo gradual, por meio de enzimas que ela mesma sintetiza. Isso possibilita que a energia liberada pelas moléculas dos alimentos seja transferida ao ADP e o ATP seja formado com uma produção mínima de calor.

8.3 A energia das moléculas dos alimentos é extraída por meio de oxidações

A maior parte da energia contida nas moléculas dos alimentos é extraída pela sucessão de **oxidações**, ao final das quais o oxigênio atmosférico liga-se ao hidrogênio e ao carbono liberados por essas moléculas e são formados H_2O e CO_2 , respectivamente. O modo gradual de degradar os alimentos, mencionado anteriormente, é resultado dessas oxidações, pois elas ocorrem passo a passo e, em algumas dessas etapas, são liberadas pequenas porções de energia. Se as oxidações não fossem graduais, a energia química seria liberada subitamente e seria dissipada em forma de calor.

Lembre-se de que uma molécula é oxidada não somente quando ganha oxigênio (O), mas também quando perde hidrogênio (H). Isto se deve ao fato de que ele pode ser dissociado em um elétron (e^-) e um próton (H^+). Em geral toda remoção de e^- de qualquer átomo ou molécula constitui uma reação de oxidação.

Se o e^- removido provém de um átomo de H, o H^+ resultante pode permanecer na molécula oxidada (que fica, então, com uma carga positiva) ou pode ser removido e passar ao meio aquoso.

Os e^- e os H^+ podem voltar a ligar-se – para formar novos átomos de H –, por exemplo, quando são transferidos e^- e H^+ ao O_2 , formando H_2O .

Toda oxidação de um átomo ou de uma molécula está ligada à redução de outro átomo ou à de outra molécula, que, então, ganham hidrogênio ou e^- , ou perdem oxigênio.

Durante o processamento dos alimentos, em algumas reações de oxidação e redução há a atuação de duas moléculas intermediárias primordiais: as coenzimas **nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD)** e **flavina adenina dinucleotídeo (FAD)** (Figura 8.4). Quando oxidada, a primeira é representada com a sigla NAD^+ e, quando reduzida, com $NADH$. A segunda, com as siglas FAD e $FADH_2$, respectivamente.

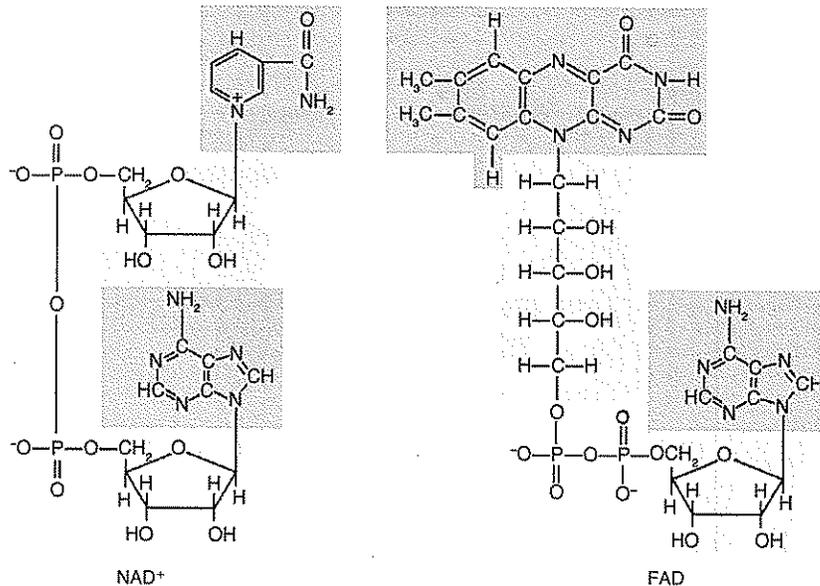


Figura 8.4 Estrutura química da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+) e da flavina adenina dinucleotídeo (FAD).

8.4 Os alimentos são degradados por enzimas

Assim que os alimentos são ingeridos, os polissacarídeos, lipídios e proteínas contidos neles começam a ser divididos em moléculas cada vez menores pela ação de uma grande variedade de **enzimas**. Esses processos ocorrem de maneira que as moléculas transformadas por determinadas enzimas são logo modificadas por outras, e assim consecutivamente. Desse modo, são estabelecidas verdadeiras cadeias metabólicas de degradação, que, nas primeiras etapas, são diferentes para cada tipo de alimento, mas, nas etapas finais, convergem para uma via metabólica comum.

O fracionamento enzimático dos alimentos ocorre em três cenários orgânicos: no sistema digestório, no citosol e na mitocôndria (Figura 8.5).

8.5 A degradação dos alimentos tem início no sistema digestório

A primeira etapa da fragmentação enzimática dos alimentos ocorre no lúmen do sistema digestório, ou seja, é extracelular. Assim, por meio de enzimas secretadas por diversas células desse sistema, os carboidratos são degradados em monossacarídeos – principalmente em **glicose** –, os lipídios (em sua maioria triglicerídios) são convertidos em **ácidos graxos** e glicerol e as proteínas são degradadas em **aminoácidos** (Figura 8.5). Após serem absorvidas pelo epitélio intestinal, essas moléculas entram no sangue e, por meio dele, alcançam as células.

Para garantir que haja abastecimento contínuo de energia, as células armazenam no citosol parte da glicose e dos ácidos graxos sob a forma de glicogênio e de triglicerídios, respectivamente. Na *Seção 4.3*, foi descrito que os hepatócitos e as células musculares estriadas costumam conter importantes reservas dessas moléculas na forma de inclusões, e que, quando necessárias, as moléculas são extraídas dessas inclusões. Também foi descrito que os adipócitos servem como depósito para grandes quantidades de triglicerídios.

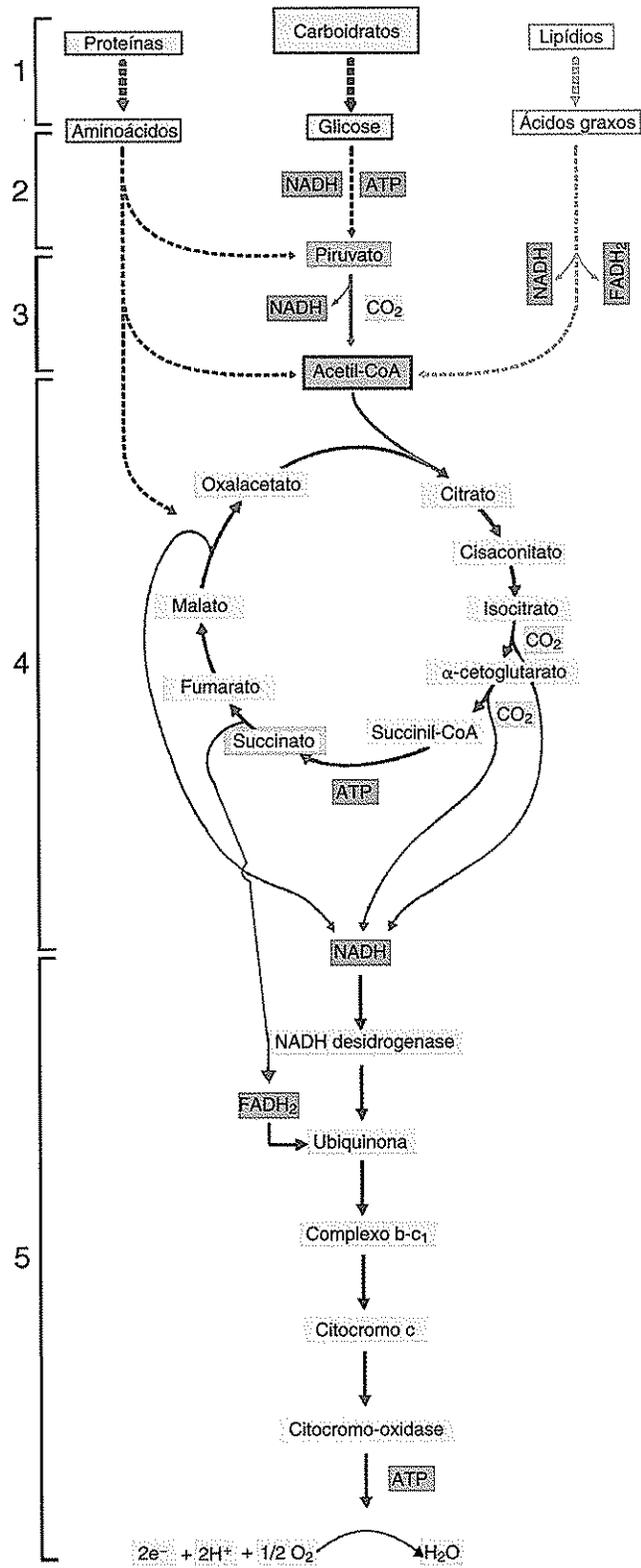


Figura 8.5 Esquema geral da degradação dos alimentos após sua ingestão: (1) degradação enzimática no sistema digestório; (2) glicólise no citosol; (3) descarboxilação oxidativa; (4) ciclo de Krebs; (5) fosforilação oxidativa.

8.6 A glicólise ocorre no citosol

Por meio de uma série de reações químicas agrupadas com o nome de **glicólise** – na qual atuam **10 enzimas** consecutivas localizadas no citosol –, cada molécula de **glicose**, que tem 6 átomos de carbono, produz duas moléculas de **piruvato**, cada uma com 3 átomos de carbono (Figuras 8.6 e 8.11).

No início desse processo – que constitui a segunda etapa da degradação dos glicídios –, utiliza-se a energia de dois ATP. Portanto, como são produzidos quatro, o ganho é de dois ATP, um de cada piruvato.

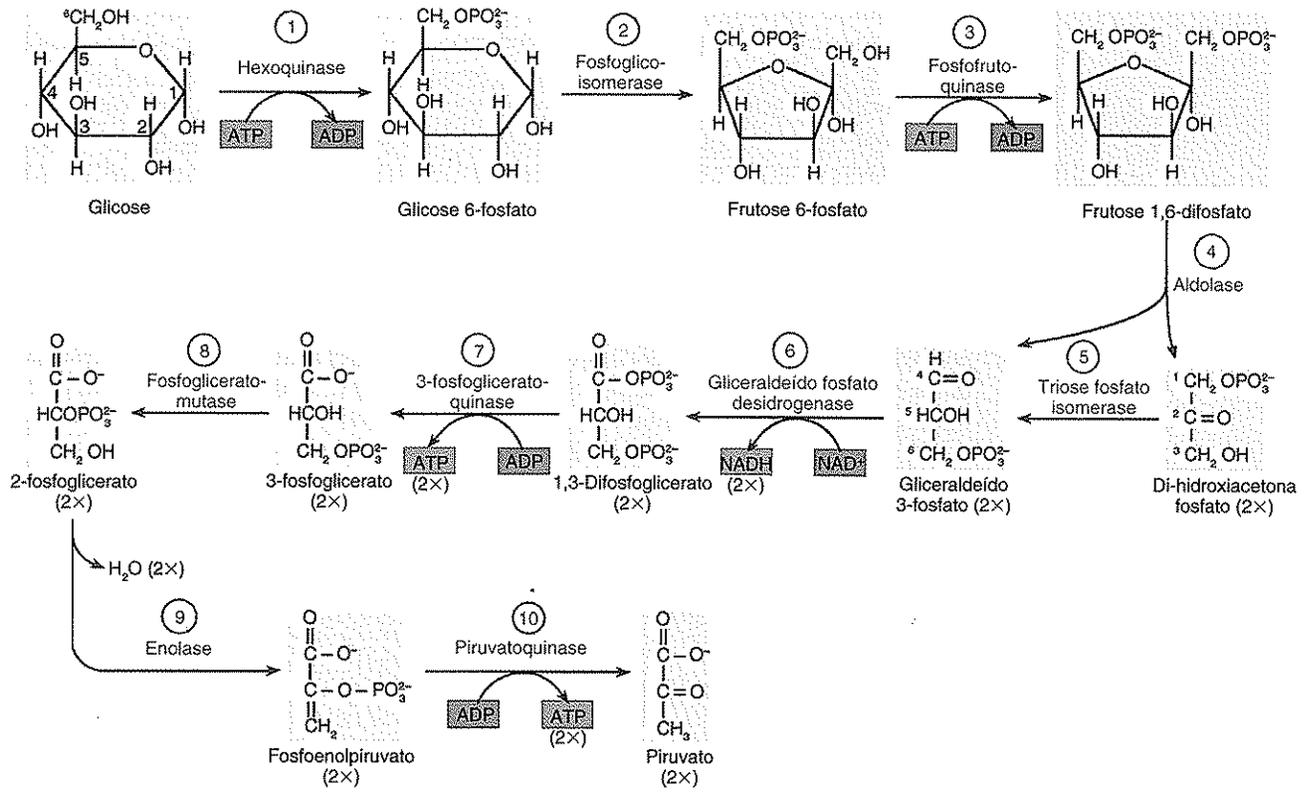


Figura 8.6 Etapas da glicólise e enzimas atuantes.

Além disso, parte da energia liberada durante a glicólise não é transferida diretamente ao ATP, pois ela promove a redução de duas NAD⁺ (uma para cada piruvato). Mais adiante, veremos que, nas mitocôndrias, a energia contida nas duas NADH, que surgem na glicólise, é transferida ao ATP (ver Seção 8.18).

Voltando aos piruvatos, estes deixam o citosol e ingressam nas mitocôndrias.

8.7 Nas mitocôndrias ocorrem a descarboxilação oxidativa, o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa

Por meio da ação de um complexo multienzimático chamado **piruvato-desidrogenase**, presente nas mitocôndrias, cada piruvato (3 C) é convertido em **acetil**, molécula que contém dois carbonos. O acetil liga-se a uma coenzima – a **coenzima A (CoA)** –, e forma a **acetil-CoA** (Figuras 8.7 e 8.11). O carbono do piruvato é extraído com dois oxigênios, produzindo CO₂ (Figuras 8.5, 8.10 e 8.11). O piruvato também doa um hidreto (H⁻), ou seja, um H⁺ e dois e⁻. O conjunto dessas reações recebe o nome de **descarboxilação oxidativa**, que é a terceira etapa de degradação dos carboidratos.

Durante a descarboxilação oxidativa, produz-se energia suficiente para reduzir uma NAD⁺ (que recebe o H⁻ mencionado no parágrafo anterior), e isso se traduz na formação de uma NADH para cada acetil produzido (Figuras 8.5 e 8.11). Adiante, será descrito como a energia concentrada nessa NADH é transferida ao ATP.

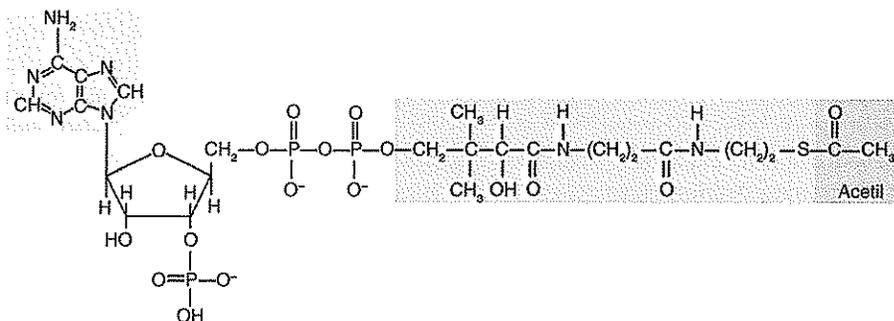


Figura 8.7 Estrutura química da acetil-coenzima A (acetil-CoA).

A seguir, sempre nas mitocôndrias, os átomos de carbono e hidrogênio do acetil (lembramos que ele está ligado à CoA) são oxidados, e são produzidos CO_2 e H_2O . As oxidações são graduais e, no decorrer de seu processo, vai sendo liberada a energia concentrada nas ligações covalentes entre esses átomos e transferida ao ATP. Ambos os processos – as oxidações e a formação de ATP – ocorrem em duas etapas; na primeira é produzido CO_2 e, na segunda, H_2O (Figura 8.5).

A primeira etapa – que representa a quarta etapa da degradação dos glicídios – engloba uma série de oxidações durante o denominado **ciclo de Krebs** (Figuras 8.5 e 8.11). Uma pequena parte da energia liberada nessa fase é utilizada para produzir um ATP de modo direto (mesmo que pela via do GTP), mas a maior parte é utilizada para reduzir três NAD^+ , que são convertidas em algumas NADH, e uma FAD, que passa para seu estado reduzido FADH_2 .

Na segunda etapa, paralela ao ciclo de Krebs, as NADH e as FADH_2 são oxidadas em diferentes pontos, no início de uma série de complexos moleculares classificados como **cadeias transportadoras de elétrons** (ou **cadeia respiratória**), de maneira que as NADH e as FADH_2 voltam a se transformar em NAD^+ e FAD, respectivamente. Quando as duas coenzimas são oxidadas, a energia concentrada em suas moléculas é liberada e transferida ao ADP localizado nas mitocôndrias, o qual, com a fosforilação, é convertido em ATP.

Essa etapa – a quinta e última da degradação dos glicídios –, por provocar oxidações ligadas a fosforilações, recebe o nome de **fosforilação oxidativa** (Figura 8.5).

8.8 Os ácidos graxos são degradados nas mitocôndrias

Diferentemente da glicose, os **ácidos graxos** – provenientes dos alimentos ou da mobilização das reservas de gordura nas células – não são degradados no citosol. Entram nas mitocôndrias, nas quais são fragmentados por uma série de enzimas específicas até produzirem de oito a nove **acetilas** cada um.

O processo de degradação é denominado **β -oxidação** e compreende vários ciclos sucessivos – sete ciclos, quando se trata de um ácido graxo de 16 carbonos, e oito ciclos nos ácidos graxos de 18 carbonos. Isso ocorre porque o ácido graxo libera um grupo acetil por ciclo. Cada ciclo produz também uma NADH e uma FADH_2 (Figura 8.10).

A β -oxidação dos ácidos graxos é realizada pelas enzimas acil-CoA desidrogenase, enoil-CoA hidratase, hidroxiacil-CoA desidrogenase e β -cetoacil-CoA tiolase.

Assim como as acetilas derivadas da descarboxilação oxidativa do piruvato, aquelas surgidas pela β -oxidação dos ácidos graxos são cedidas à CoA e entram no **ciclo de Krebs**. As cadeias metabólicas que degradam os glicídios e os lipídios originam uma molécula em comum, a acetil-CoA. Anteriormente foi dito que, no ciclo de Krebs, cada acetil-CoA produz um ATP, três NADH e uma FADH_2 , e que a energia contida nas NADH e FADH_2 é transferida ao ATP ao final da fosforilação oxidativa.

Os lipídios fornecem mais energia do que os carboidratos, devido à quantidade de NADH e FADH_2 suplementares que são produzidas durante a β -oxidação dos ácidos graxos, que é proporcionalmente maior do que as “fabricadas” pela glicose durante a glicólise e a descarboxilação oxidativa.

8.9 Os primeiros produtos da degradação dos aminoácidos são bem variados

Com relação aos **aminoácidos**, quando não são utilizados para sintetizar proteínas ou outras moléculas, e são requeridos para produzir energia, convertem-se – por meio de diversas enzimas específicas – em piruvato, acetilas ou em moléculas intermediárias do ciclo de Krebs (Figura 8.5).

Descrição geral e estrutura das mitocôndrias

8.10 As mitocôndrias são encontradas em todos os tipos de células

As mitocôndrias são encontradas em todos os tipos de células e constituem um dos mais admiráveis exemplos de integração morfofuncional. Elas atuam como um andaime, sobre o qual estão dispostas as diversas moléculas que participam das reações que transferem a energia concentrada nos alimentos a uma molécula extraordinariamente versátil, o ATP.

As mitocôndrias são cilíndricas, mas apresentam discretas mudanças em sua forma, provocadas por sua atividade. Têm, em média, 3 μm de largura e 0,5 μm de diâmetro. Sua quantidade varia de acordo com o tipo de célula. Nas células hepáticas, por exemplo, são encontradas, normalmente, de 1.000 a 2.000 mitocôndrias (Figura 1.11). Estão localizadas nas regiões celulares em que a demanda de energia é maior; deslocam-se de um lado a outro do citoplasma em direção aos locais que mais precisam de energia. Atuam nesses deslocamentos os microtúbulos e as proteínas motoras (ver *Seção 5.8*). Em alguns tipos de células, como os espermatozoides, os adipócitos e as células musculares estriadas, as mitocôndrias estão em locais fixos; são imóveis.

8.11 As mitocôndrias têm duas membranas e dois compartimentos

As mitocôndrias têm duas membranas – uma externa e outra interna –, formando dois compartimentos: o espaço intermembranoso e a matriz mitocondrial (Figuras 8.8 e 8.9). Serão descritas, a seguir, as características e as moléculas de maior interesse desses quatro componentes.

Matriz mitocondrial. A matriz mitocondrial contém numerosas moléculas, entre elas:

- (1) O complexo enzimático piruvato desidrogenase, responsável pela descarboxilação oxidativa (Figura 8.11)
- (2) As enzimas envolvidas na β -oxidação dos ácidos graxos (Figura 8.10)
- (3) As enzimas responsáveis pelo ciclo de Krebs, com exceção da succinato desidrogenase (Figura 8.11)
- (4) A coenzima A (CoA), a coenzima NAD, a ADP, o fosfato, O_2 etc.
- (5) Grânulos de tamanhos variados, compostos principalmente por Ca^{2+} (Figura 8.9)
- (6) Várias cópias de DNA circular (ver Seção 8.26) (Figuras 8.9, 8.16 e 8.18)
- (7) Treze tipos de mRNA, sintetizados a partir de outros genes desse DNA
- (8) Dois tipos de rRNA, que formam ribossomos semelhantes aos do citosol (Figura 8.9)
- (9) Vinte e dois tipos de tRNA para os vinte aminoácidos.

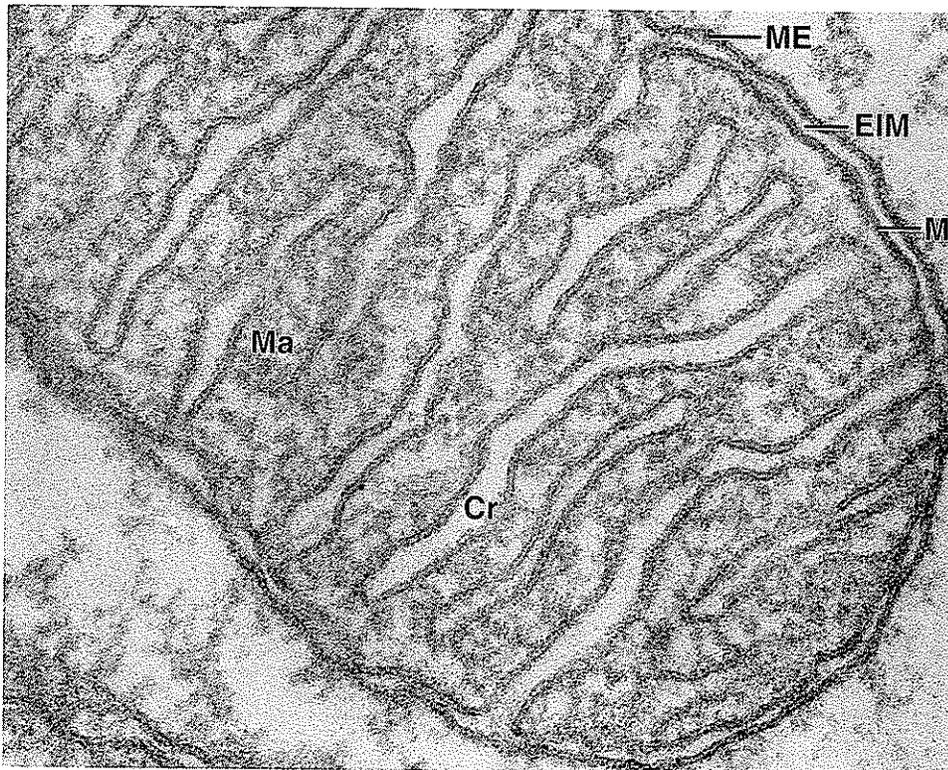


Figura 8.8 Eletromicrografia da mitocôndria. Observe as cristas (*Cr*), a matriz (*Ma*), o espaço intermembranoso (*EIM*), a membrana externa (*ME*) e a membrana interna (*MI*). 207.000 \times . (Cortesia de G. E. Palade.)

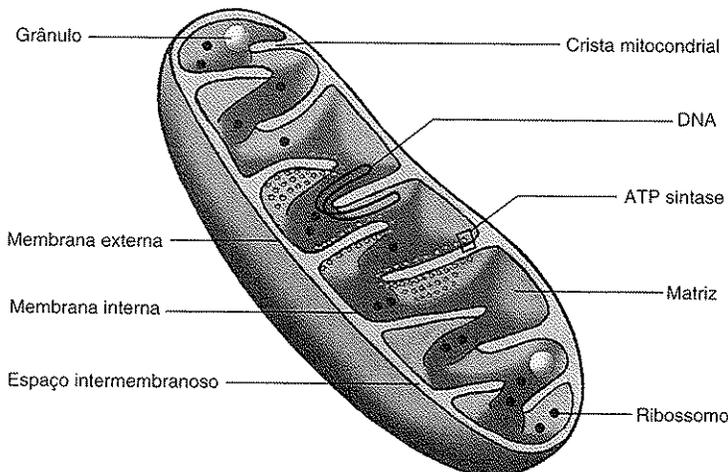


Figura 8.9 Esquema tridimensional do corte longitudinal de uma mitocôndria. As cristas aparecem cobertas por moléculas de ATP sintase.

Figura 8.10 Representação gráfica da mitocôndria. Estão ilustradas as reações correspondentes à descarboxilação oxidativa (verde), ao ciclo de Krebs (rosa), à β-oxidação dos ácidos graxos (amarelo) e à fosforilação oxidativa (azul). A acetil-CoA deriva tanto da descarboxilação oxidativa quanto da β-oxidação dos ácidos graxos e é o ponto de partida do ciclo de Krebs. *I*, NADH desidrogenase; *II*, succinato-desidrogenase (e FAD); *Ubi*, ubiquinona; *III*, complexo b-c₁; *Cit*, citocromo c; *IV*, citocromo-oxidase.

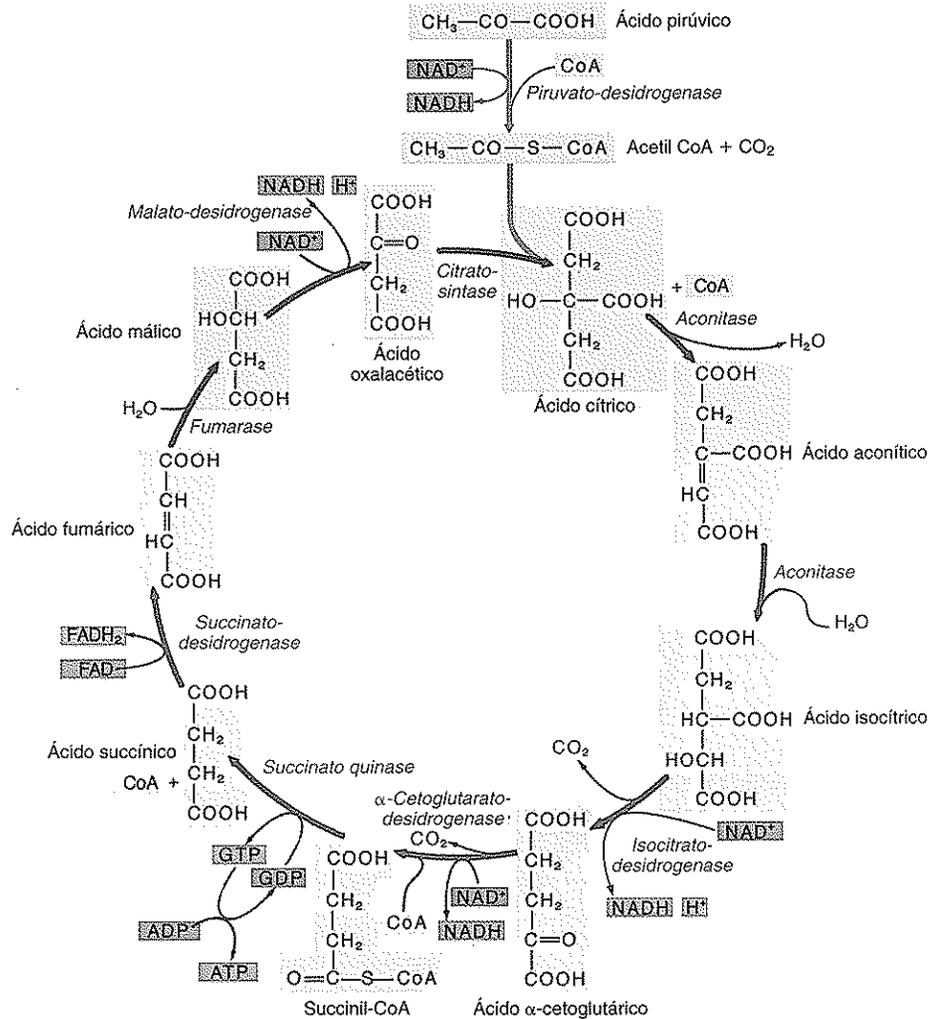
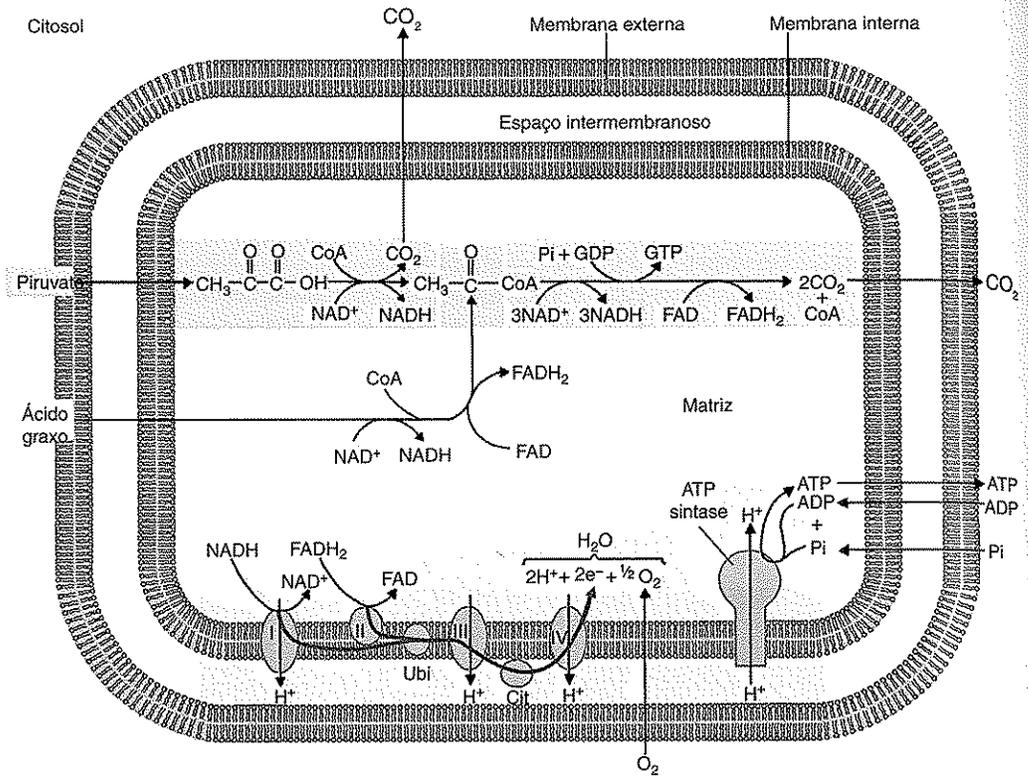


Figura 8.11 A descarboxilação oxidativa e o ciclo de Krebs (ou ciclo do ácido cítrico) nas mitocôndrias. Estão representadas as reações, as enzimas atuantes e os produtos de ambos os processos.

Membrana interna. A membrana interna desenvolve pregas em direção à matriz que produzem as **cristas mitocondriais**, formadas com o objetivo de aumentar a superfície membranosa. O número e o formato das cristas variam nos diferentes tipos de célula.

A membrana interna das mitocôndrias apresenta um alto grau de especialização e as duas faces de sua bicamada lipídica exibem acentuada assimetria. Nela estão localizadas, entre outros, os seguintes elementos:

- (1) Um conjunto de moléculas que compõem a **cadeia transportadora de elétrons** (ou cadeia respiratória) (Figuras 8.5, 8.10 e 8.12). Existem inúmeras cópias desses conjuntos ao longo da bicamada lipídica. Cada um é composto por quatro complexos proteicos relativamente grandes, denominados **NADH desidrogenase (I)**, **succinato-desidrogenase (II)**, **b-c₁ (III)** e **citocromo-oxidase (IV)**, entre os quais são encontrados dois pequenos transportadores de elétrons, denominados **ubiquinona** e **citocromo c**.
É importante ressaltar que a succinato-desidrogenase é, ao mesmo tempo, uma das enzimas do ciclo de Krebs e também atua em associação à coenzima FAD localizada na membrana interna (Figuras 8.5 e 8.11). Além disso, o citocromo c não é uma proteína intrínseca dessa membrana, e sim uma proteína periférica que adentra o espaço intermembranoso (Figura 8.10), e a ubiquinona é uma molécula não proteica, alojada na zona apolar da bicamada lipídica por meio de sua cadeia de 10 isoprenos, que é hidrofóbica (ver Seções 2.7 e 3.2) (Figura 2.24)
- (2) A **ATP sintase**, um complexo proteico localizado nas imediações da cadeia transportadora de elétrons (Figuras 8.10 e 8.12). Apresenta duas porções, uma transmembranosa (**porção F₀**), que tem um canal para a passagem de H⁺, e outra voltada à matriz mitocondrial (**porção F₁**) (Figura 8.13). A porção F₁ catalisa a formação de ATP a partir de ADP e fosfato, ou seja, é a responsável pelas fosforilações representadas pelo termo “fosforilação oxidativa”. A origem da energia requerida pela porção F₁ da ATP sintase, para que possam ser concretizadas essas fosforilações, será analisada adiante
- (3) Um fosfolipídio duplo – o difosfatidilglicerol, ou cardiolipina, ilustrado na Figura 2.17 –, que impede a passagem de qualquer soluto pela bicamada lipídica, exceto O₂, CO₂, H₂O, NH₃ e ácidos graxos
- (4) Diversos canais iônicos e permeases que possibilitam a passagem seletiva de íons e moléculas do espaço intermembranoso à matriz mitocondrial e vice-versa (Figura 8.10).

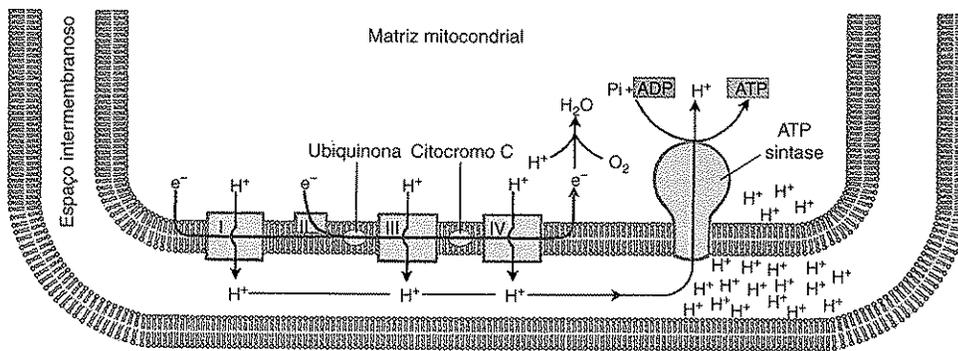


Figura 8.12 Ilustração de parte da mitocôndria com os complexos proteicos que compõem a cadeia transportadora de elétrons (ou cadeia respiratória) e a ATP sintase. *I*, NADH desidrogenase; *II*, succinato-desidrogenase (e FAD); *III*, complexo b-c₁; *IV*, citocromo-oxidase.

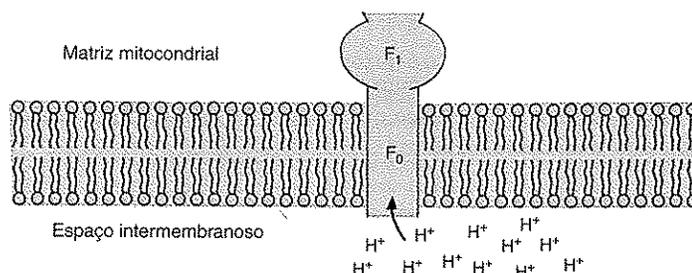


Figura 8.13 Representação da ATP sintase na membrana mitocondrial interna.

Membrana externa. A membrana externa é permeável a todos os solutos existentes no citosol, com exceção das macromoléculas. Isso ocorre porque, em sua bicamada lipídica, existem numerosas proteínas transmembranas multipasso denominadas **porinas**, que formam canais aquosos pelos quais passam livremente íons e moléculas de até 5 kDa. Nas porinas, as proteínas que atravessam a bicamada lipídica exibem uma estrutura em folha dobrada β .

Espaço intermembranoso. Devido à presença das porinas na membrana externa, o conteúdo de solutos no espaço intermembranoso é similar ao do citosol, mas tem alguns elementos próprios e uma elevada concentração de H^+ (Figura 8.12).

Funções das mitocôndrias

8.12 A função principal das mitocôndrias é produzir ATP

Vimos que, por meio da descarboxilação oxidativa, do ciclo de Krebs e da fosforilação oxidativa, a mitocôndria transfere ao ADP – para formar ATP – a energia existente nas ligações químicas das moléculas de alimentos.

Analisaremos esses três processos no cenário biológico em que ocorrem, ou seja, na base estrutural fornecida pela mitocôndria.

8.13 A descarboxilação oxidativa do piruvato e a β -oxidação dos ácidos graxos ocorrem na matriz mitocondrial

Proveniente do citosol, o piruvato entra na matriz mitocondrial, local onde, por ação da piruvato desidrogenase, perde um carbono e se converte no grupo acetil da acetil-CoA (Figuras 8.5, 8.7, 8.10 e 8.11). Vale lembrar que, nessa conversão, além de CO_2 , é produzida energia suficiente para formar uma NADH, de maneira que, para cada molécula de glicose, originam-se duas dessas coenzimas.

Somam-se às acetilas produzidas a partir dos piruvatos os derivados da β -oxidação dos ácidos graxos e do metabolismo de alguns aminoácidos (Figuras 8.5 e 8.10).

Qualquer que seja sua origem, o grupo acetil de cada acetil-CoA entra no ciclo de Krebs. Isso ocorre ao ligar-se a uma molécula de 4 carbonos – o ácido oxalacético –, com a qual forma uma molécula de 6 carbonos denominada ácido cítrico, que dá início e nome ao ciclo.

8.14 As reações do ciclo de Krebs ocorrem na matriz mitocondrial

Conforme mostrado na Figura 8.11, o ciclo de Krebs (chamado também **ciclo de ácido cítrico** ou ciclo dos ácidos tricarboxílicos) compreende uma série de nove reações químicas mediadas por outras tantas enzimas específicas. Essas enzimas atuam em sequência. Desse modo, o último de seus produtos volta a ser o ácido oxalacético, que, ao se ligar ao grupo acetil de outra acetil-CoA, produz novamente ácido cítrico. Com essa molécula, inicia-se um novo ciclo de Krebs e assim sucessivamente, enquanto houver O_2 e acetilas disponíveis.

Ao final de cada volta do ciclo de Krebs, dois dos seis carbonos do ácido cítrico são liberados como CO_2 . Além disso, é produzida energia suficiente para formar um ATP, três NADH e uma $FADH_2$.

São necessárias duas voltas do ciclo de Krebs para processar as duas acetilas derivadas da glicólise de uma molécula de glicose. Cada um desses monossacarídeos produz dois ATP, seis NADH e duas $FADH_2$. Convém dizer que o ATP é formado a partir do GTP, que é o nucleosídeo trifosfato produzido no ciclo.

Como pode ser observado na Figura 8.11, a enzima do ciclo de Krebs encarregada de transferir o H_2 à FAD é a succinato-desidrogenase (vimos que a enzima e a coenzima estão localizadas na membrana mitocondrial interna).

Na mesma figura, observa-se também que, junto à primeira e à terceira NADH produzidas no ciclo de Krebs, aparecem H^+ , pois os substratos oxidados, diferentemente do que ocorre na glicólise, na descarboxilação oxidativa e na formação da segunda NADH gerada no ciclo de Krebs, cedem um H_2 em vez de um H^- .

As moléculas de CO_2 produzidas durante a descarboxilação oxidativa e o ciclo de Krebs dirigem-se ao citosol, em seguida ao espaço extracelular e, finalmente, ao sangue que as transporta aos pulmões para serem eliminadas.

8.15 As oxidações da fosforilação oxidativa ocorrem na membrana interna da mitocôndria

A energia contida nas NADH e na $FADH_2$ produzidas durante o ciclo de Krebs é transferida ao ATP após uma série de processos iniciados com a oxidação de ambas as coenzimas.

Os átomos de hidrogênio liberados das NADH e das FADH₂ em consequência de suas oxidações são dissociados em H⁺ e e⁻, conforme expresso nas seguintes equações:



É importante saber que os e⁻ produzidos nesses processos têm um elevado potencial de transferência, ou seja, uma grande quantidade de energia. Assim, entram na cadeia transportadora de elétrons, cujos componentes foram citados quando a membrana mitocondrial interna foi descrita (Figura 8.12).

Como cada componente da cadeia tem maior afinidade pelos e⁻ do que seu antecessor, os e⁻ fluem por ela na seguinte ordem:

Para os e⁻ cedidos pela NADH, o ponto de entrada é a NADH desidrogenase (complexo I). Passam, então, à ubiquinona, que os transfere ao complexo b-c₁ (complexo III). Os e⁻ saem desse complexo e entram no citocromo c, passando ao último anel da cadeia, a citocromo-oxidase (complexo IV). Durante esse trajeto, os e⁻ consomem a maior parte de sua energia (será explicado mais adiante) e, ao finalizá-lo, retornam à matriz mitocondrial (Figura 8.12).

Já os e⁻ cedidos pela FADH₂ têm como ponto de entrada a succinato-desidrogenase (complexo II), que os transfere à ubiquinona, a partir da qual fluem pelos anéis restantes da cadeia na mesma ordem que os e⁻ cedidos pela NADH.

O potencial de transferência dos e⁻ vai diminuindo nas sucessivas reações de oxirredução realizadas durante a cadeia respiratória. Assim, a cada etapa, os e⁻ apresentam menos energia e esta, quando os e⁻ abandonam o último anel da cadeia, é bastante reduzida.

A energia cedida pelos e⁻ é utilizada para transportar os H⁺ (procedentes das NADH e FADH₂ oxidadas) da matriz mitocondrial ao espaço intermembranoso (Figura 8.12). A energia é necessária porque esse transporte é ativo, já que os H⁺ são transferidos de um meio menos concentrado a outro em que estão em maior concentração. O mecanismo que torna possível a passagem dos H⁺ ainda não foi determinado. Sabe-se apenas que os H⁺ passam pelos complexos principais da cadeia respiratória (Figura 8.12) e atuariam como verdadeiras **bombas de H⁺** (ver Seção 3.25).

A existência de um gradiente de concentração de H⁺ (ou gradiente de pH) entre as duas faces da membrana mitocondrial interna é acompanhada de um gradiente de voltagem ou potencial elétrico (ver Seção 3.11), bem mais positivo na face da membrana voltada ao espaço intermembranoso. O gradiente eletroquímico, derivado da soma dessas forças, produz energia – denominada **próton-motora** – que faz com que os H⁺ retornem à matriz mitocondrial, agora por transporte passivo. Os H⁺ retornam pelo canal da ATP sintase (Figuras 8.10, 8.12 e 8.13). Em resumo, à medida que a energia fornecida pelos e⁻ é utilizada para transferir os H⁺ ao espaço intermembranoso, é absorvida pelos próprios H⁺, que a conservam como energia próton-motora.

8.16 A fosforilação é mediada pela ATP sintase

Na Seção 8.11 foi descrito que a ATP sintase é composta por duas unidades que têm localizações e funções diferentes. Uma atravessa a bicamada lipídica (porção transmembranosa ou F₀) e a outra está voltada para a matriz mitocondrial (porção F₁) (Figura 8.13). A porção F₀ forma um canal que possibilita o retorno dos H⁺ à matriz mitocondrial, enquanto a porção F₁ é a responsável pela fosforilação, ou seja, catalisa a síntese de ATP a partir de ADP e P. Conforme se nota, o retorno dos H⁺ e a síntese de ATP, ainda que sejam dois processos relacionados entre si, ocorrem em dois locais diferentes da ATP sintase.

A energia necessária para a síntese de ATP provém da energia próton-motora contida nos H⁺, que a perdem conforme retornam passivamente à matriz mitocondrial.

Em resumo, a ATP sintase comporta-se como uma turbina que converte um tipo de energia (a próton-motora, derivada do gradiente eletroquímico dos H⁺) em outra mais aproveitável para a célula, a energia química concentrada entre o segundo e o terceiro fosfato do ATP.

São produzidos, aproximadamente, 2,5 ATP para cada NADH processado e 1,5 para cada FADH₂.

O ATP entra no citosol por meio de um cotransportador passivo localizado na membrana mitocondrial interna, a **ATP-ADP translocase** (Figura 8.10). Para cada ATP que a atravessa, um ADP entra na matriz mitocondrial.

A ATP sintase pode também ser chamada de **ATPase**, pois é capaz de hidrolisar ATP (a ADP e P) e, com a energia liberada, bombear H⁺ ao espaço intermembranoso por meio da porção F₀. Não obstante, recebe o nome de ATP sintase porque, na matriz mitocondrial, a razão ATP/ADP costuma ser inferior a um, promovendo, então, a síntese e não hidrólise de ATP.

8.17 Os H^+ e os e^- ligam-se ao oxigênio atmosférico para formar água

Cabe agora questionar o destino dos e^- , os quais, logo após perderem grande parte de sua energia, abandonam a cadeia respiratória e retornam à matriz mitocondrial. Assim, ligam-se aos H^+ provenientes do espaço intermembranoso e ao O_2 proveniente da atmosfera, formando H_2O (Figuras 8.10 e 8.12). A atração dos e^- pelo O_2 se deve ao fato de que os e^- têm grande afinidade pelo O_2 , maior do que pela citocromo-oxidase (complexo IV), de onde saem da cadeia respiratória. Com a formação da H_2O , termina a fosforilação oxidativa.

São necessários 4 e^- e 4 H^+ para cada O_2 , a fim de que sejam fabricadas 2 moléculas de H_2O , um dos produtos finais do metabolismo (o outro é o CO_2). A H_2O passa da mitocôndria ao citosol, no qual pode ficar retida ou sair em direção ao espaço extracelular.

8.18 As NADH produzidas durante a glicólise não entram nas mitocôndrias

Até o momento ignoramos o destino das NADH produzidas durante a glicólise (ver Seção 8.6) (Figura 8.6). Diferentemente das NADH formadas nas mitocôndrias, que produzem 2,5 ATP cada uma, as originadas na glicólise produzem, às vezes, 1,5 ATP e outras, 2,5. O menor rendimento energético deve-se ao fato de que a NADH citosólica não pode entrar na mitocôndria, pois sua membrana interna é impermeável.

Para que a NADH citosólica possa ceder sua energia ao ATP, somente entram na mitocôndria seus e^- e H^+ , e não a própria NADH. Isso é possível graças a algumas moléculas citosólicas, que atuam como “lançadeiras”. Desse modo, uma lançadeira, logo após captar dois e^- e um H^+ da NADH (e mais outro H^+ do meio), os conduz à mitocôndria, de onde os transfere a outra molécula; logo após, retorna sem eles ao citosol, ficando disponível para uma nova operação.

Uma das lançadeiras é o **glicerol 3-fosfato**, produzido no citosol com a redução da di-hidroxiacetona 3-fosfato (Figura 8.14). O glicerol 3-fosfato ingressa no espaço intermembranoso e entra em contato com a membrana mitocondrial interna, mais precisamente com a FAD, para a qual cede os dois e^- e os dois H^+ , ou seja, uma molécula de hidrogênio (H_2). Forma-se, então, uma $FADH_2$, que, como sabemos, cede seus e^- à ubiquinona. Na Seção 8.16 vimos que, quando os e^- entram na cadeia respiratória pela ubiquinona, produzem 1,5 ATP em vez de 2,5.

Existem, também, lançadeiras de **malato-aspartato** (Figura 8.15). Nesse caso, os dois e^- e o H^+ da NADH citosólica (e mais outro do meio) reduzem um oxalacetato que é convertido em malato. O malato entra na matriz mitocondrial e é reoxidado a oxalacetato. O H_2 que sai do malato é usado para reduzir uma NAD^+ a $NADH$ (o H^+ que sobra volta ao meio), que, como se sabe, produz três ATP. O oxalacetato mitocondrial, por não poder atravessar a membrana interna da mitocôndria, para passar ao citosol transforma-se em aspartato, e assim a atravessa. No citosol, o aspartato é reconvertido em oxalacetato, e isso encerra o ciclo.

Figura 8.14 Modo de atuação da lançadeira de glicerol 3-fosfato para transportar à mitocôndria os elétrons das NADH produzidas durante a glicólise.

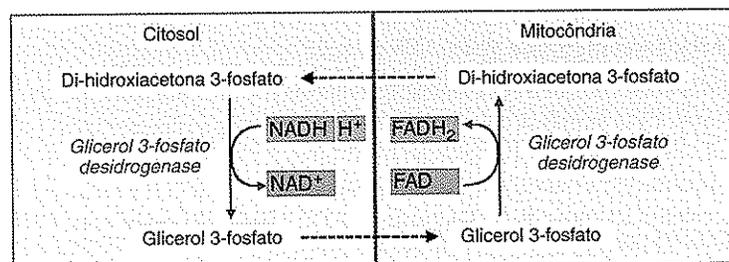
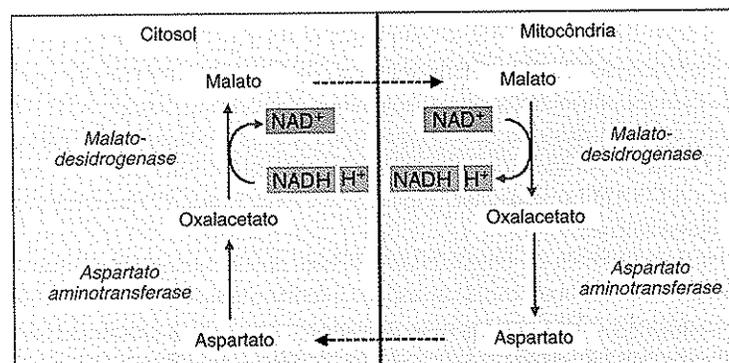


Figura 8.15 Modo de atuação da lançadeira de malato-aspartato para transportar à mitocôndria os elétrons das NADH produzidas durante a glicólise.



8.19 Para cada gotícula de glicose são produzidos 30 ou 32 ATP com participação de O_2

Para realizar o cálculo da energia obtida, em unidades de ATP, durante a oxidação de uma molécula de **glicose**, deve-se somar a energia produzida no citosol e a produzida na mitocôndria.

A glicólise produz 4 moléculas de ATP. Como gasta 2, nessa etapa há um ganho de 2 ATP (Figura 8.6). Produz, também, 2 NADH, que, por serem citosólicas, produzem 1,5 ou 2,5 ATP cada uma, 3 ou 5 no total. Então, o fornecimento da glicólise é de 5 ou 7 ATP, 2 produzidos no citosol e 3 ou 5 na mitocôndria.

Os dois piruvatos derivados da glicólise entram na mitocôndria, e, com a descarboxilação oxidativa, convertem-se em duas acetilas. O processo produz 2 NADH, uma por cada piruvato. Para cada NADH, a fosforilação oxidativa produz 2,5 ATP. Portanto, essa etapa produz 5 ATP.

No ciclo de Krebs, cada acetil produz 1 ATP, 3 NADH e 1 $FADH_2$; por isso, ao final das duas voltas necessárias para metabolizar as duas acetilas, surgem 2 ATP, 6 NADH e 2 $FADH_2$. Dado que, para cada NADH a fosforilação oxidativa produz 2,5 ATP e, para cada $FADH_2$, 1,5 ATP, aos 2 ATP produzidos nas duas voltas do ciclo de Krebs, devem-se somar os 15 ATP fornecidos pelas 6 NADH, mais 3 fornecidos pelas 2 $FADH_2$, perfazendo, portanto, um total de 20 ATP.

Somados aos 5 ou 7 ATP da glicólise e aos 5 ATP da descarboxilação oxidativa, o ganho de energia por molécula de glicose é de 30 ou 32 ATP. Comparando-se essa produção com os apenas 2 ATP produzidos no citosol, observa-se a importância da mitocôndria no fornecimento de energia para o funcionamento das células que consomem oxigênio.

Com relação aos **ácidos graxos**, apesar de, em sua degradação, não existirem processos equivalentes à glicólise e à descarboxilação oxidativa (Figura 8.5), eles fornecem mais energia que a glicose, devido às NADH e $FADH_2$ suplementares produzidas durante a β -oxidação de suas cadeias (ver *Seção 8.8*).

8.20 Nas células musculares o piruvato pode ser convertido em lactato

As células musculares, quando ultrapassam um determinado nível de atividade, esgotam o O_2 atmosférico que chega até elas por meio dos eritrócitos, em uma situação normal. Mediante a falta de O_2 , o piruvato, em vez de converter-se em um grupo acetil da acetil-CoA, transforma-se em **lactato**. Esse processo metabólico é conhecido pelo nome de **fermentação láctica**. Nesse caso, o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa não ocorrem.

O lactato produzido nas células musculares chega à corrente sanguínea e ao fígado. Nos hepatócitos, via piruvato, o lactato é convertido em glicose, que será utilizada pela célula muscular se continuar havendo demanda de energia.

8.21 Nas mitocôndrias dos adipócitos marrons a energia produzida pelas oxidações é dissipada em forma de calor

Se a energia próton-motora dos H^+ situados no espaço intermembranoso não fosse resgatada para formar ATP, os H^+ , ao retornarem à matriz mitocondrial, também se uniriam aos e^- e ao O_2 para formar H_2O . No entanto, a energia próton-motora, ao final da reação, seria convertida em energia térmica, ou seja, seria dissipada como calor. Isso é o que ocorre nas células adiposas denominadas **adipócitos marrons**, cujas mitocôndrias são incapazes de transferir a energia próton-motora ao ATP. Ocorre que, na membrana interna dessas mitocôndrias, existe um transportador de H^+ denominado **termogenina**, que, por não ter a porção F_1 – ou seja, a função enzimática da ATP sintase –, possibilita o retorno dos H^+ à matriz mitocondrial, sem que sua energia seja reaproveitada para formar ATP. Como consequência, a energia próton-motora, ao reagirem os H^+ com os e^- e o O_2 atmosférico durante a formação de H_2O , dissipa-se na forma de calor.

O tecido adiposo marrom é encontrado nos recém-nascidos na região interescapular. Se a criança nasce em um ambiente muito frio, os ácidos graxos dos triglicerídios encontrados nas células do tecido adiposo marrom são degradados e produzem calor em vez de ATP. O tecido adiposo marrom pode, então, ser vital no momento do nascimento, pois possibilita a rápida adaptação dos recém-nascidos a baixas temperaturas.

8.22 As mitocôndrias desempenham outras funções

Remoção de Ca^{2+} do citosol. Normalmente, essa função é do RE (ver *Seção 7.26*). No entanto, quando a concentração de Ca^{2+} aumenta no citosol em níveis perigosos para a célula, entra em ação uma Ca^{2+} -ATPase, localizada na membrana interna das mitocôndrias, que, ao bombear o Ca^{2+} em direção à matriz mitocondrial, o retira do citosol.

Síntese de aminoácidos. A partir de determinadas moléculas intermediárias do ciclo de Krebs, nas mitocôndrias dos hepatócitos ocorrem algumas etapas metabólicas responsáveis pela síntese de diversos aminoácidos.

Síntese de esteroides. Em algumas células do córtex da glândula suprarrenal, dos ovários e dos testículos, a mitocôndria participa da síntese de diversos esteroides (função esteroidogênica). Primeiramente, o **colesterol** captado pelas células é transportado à mitocôndria, na qual uma enzima localizada na membrana mitocondrial interna converte-o em **pregnenolona**. Este sai da mitocôndria e entra no RE (ver Seção 7.27), no qual continua seu metabolismo por meio de diversas enzimas que atuam em sequência. No caso do córtex da suprarrenal, são originados a **desoxicorticosterona**, o **desoxicortisol** e o andrógeno **androstenediona**. Os dois primeiros, logo após abandonarem o RE, retornam à mitocôndria, em que a 11 β -hidroxilase converte a desoxicorticosterona em **corticosterona** e o desoxicortisol em **cortisol**. Esses glicocorticoides são produzidos nas células da zona fasciculada do córtex suprarrenal. Posteriormente, no citoplasma das células da zona glomerulosa, pela ação da 18-hidroxilase e da 18-hidroxisteroide oxidase, a corticosterona é convertida no mineralocorticoide **aldosterona**. A maior parte das etapas metabólicas mencionadas consiste em oxidações e, em seu decorrer, uma família de citocromos presentes na mitocôndria – os **citocromos P450** – atua como receptores de e⁻.

Morte celular. Na Seção 22.4 será analisada a participação da mitocôndria na morte celular programada.

Reprodução das mitocôndrias

8.23 As mitocôndrias reproduzem-se para duplicar seu número antes de cada divisão celular e para substituir aquelas que desaparecem

Nas células que não se multiplicam, ou que têm interfases prolongadas, as mitocôndrias envelhecem e são degradadas pelos fagolisossomos (ver Seção 7.35); entretanto, sua quantidade é mantida estável, pois outras mitocôndrias são formadas. Além disso, antes que a célula se divida, todos os seus componentes são duplicados, inclusive as mitocôndrias. A seguir, descreveremos o mecanismo que torna possível que as mitocôndrias sejam produzidas em ambas as situações.

A reprodução das mitocôndrias não ocorre como consequência da produção espontânea de seus componentes, e sim, pela divisão de mitocôndrias preexistentes, que, por essa razão, previamente duplicam seu tamanho. Esse processo é denominado **fissão binária**. Na Figura 8.16 podem ser observadas as etapas de crescimento e de divisão mitocondrial.

A divisão das mitocôndrias ocorre durante todo o ciclo celular, tanto na interfase quanto na mitose. Além disso, nem todas as mitocôndrias multiplicam-se. Por essa razão, algumas se dividem repetidas vezes no transcorrer de um mesmo ciclo, para compensar a falta de divisão de outras.

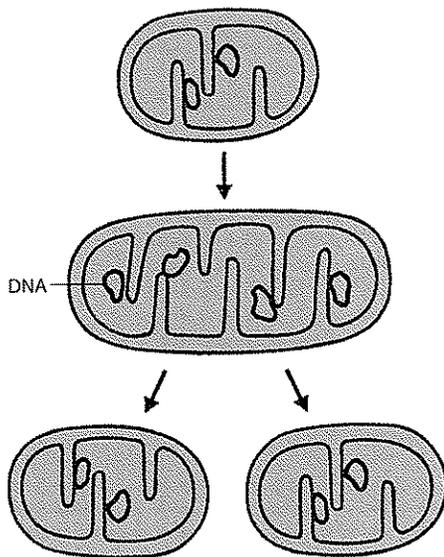


Figura 8.16 Reprodução das mitocôndrias.

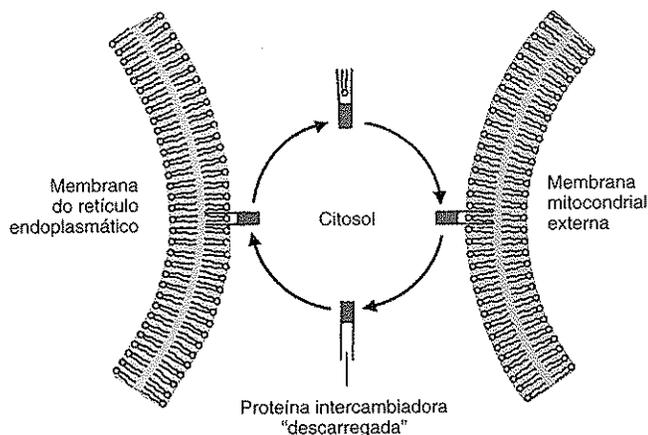


Figura 8.17 Transferência de fosfolipídios da bicamada lipídica do retículo endoplasmático à bicamada lipídica da membrana mitocondrial externa.

8.24 Os fosfolipídios das membranas mitocondriais são fornecidos pela membrana do RE

A formação de novas mitocôndrias requer a duplicação das áreas de sua membrana interna e de sua membrana externa, e, para isso, devem ser acrescentados novos fosfolipídios às suas bicamadas lipídicas. Assim como acontece com as outras membranas da célula, os fosfolipídios são fornecidos pela membrana do RE, no qual são produzidas (ver Seções 7.9 e 7.10).

Para retirá-los do RE, a mitocôndria recorre a proteínas citosólicas denominadas **intercambiadoras**, que retiram os fosfolipídios da membrana do retículo e os colocam na monocamada citosólica da membrana mitocondrial externa, conforme ilustrado na Figura 8.17. Uma parte dos fosfolipídios passa para a monocamada oposta utilizando movimentos de *flip-flop* (ver Seção 3.3). Desse modo, a passagem de fosfolipídios da membrana externa à membrana interna ocorre por meio de pontos de contato criados entre as membranas para esse fim.

Alguns glicerofosfolipídios que chegam à membrana mitocondrial interna passam por modificações. Por exemplo, unem-se dois a dois formando difosfatidilglicerol (ver Seção 8.11).

8.25 Algumas proteínas mitocondriais são produzidas na matriz

A maior parte das proteínas da mitocôndria provém do citosol, mas algumas são produzidas na própria organela, que tem recursos próprios para sua elaboração. Efetivamente, a mitocôndria tem várias unidades idênticas de um **DNA circular**, a partir do qual são transcritos os genes de 13 mRNA (base para a síntese de outras muitas proteínas), de 22 tipos de tRNA e dois tipos de rRNA (um corresponde à subunidade maior dos ribossomos mitocondriais, e outro à subunidade menor). Todas essas moléculas são encontradas na matriz mitocondrial; os DNA circulares permanecem aderidos à membrana interna da organela (Figuras 8.9 e 8.16).

Utilizados os aminoácidos provenientes do citosol, são sintetizadas nos ribossomos mitocondriais as seguintes 13 proteínas (a maioria pertencente à cadeia respiratória): sete subunidades do complexo NADH desidrogenase, uma do complexo b-c₁, três do complexo citocromo-oxidase e duas subunidades da ATP sintase.

8.26 O DNA mitocondrial é diferente do DNA nuclear

O DNA mitocondrial apresenta as seguintes particularidades, que o diferenciam do DNA nuclear (Figura 8.18):

- (1) É circular e não apresenta histonas
- (2) Tem somente uma origem de replicação (ver *Seção 17.3*), uma das cadeias-filhas começa a ser sintetizada antes que a outra e isso ocorre a partir de um ponto diferente do usado para a segunda
- (3) É muito pequeno; tem somente 37 genes. Em quase todos os tipos de célula, a soma dos DNA de todas as mitocôndrias não representa mais do que 1% do DNA nuclear
- (4) Tem poucas e, ao mesmo tempo, pequenas sequências não gênicas, ou seja, que não são transcritas
- (5) Produz 22 tipos de tRNA, em vez dos 31 transcritos pelo DNA do núcleo
- (6) Os dois tipos de rRNA (12S e 16S) codificados originam ribossomos que têm um coeficiente de sedimentação de 55S, inferior ao dos ribossomos dos procariontes (70S) e do citosol (80S)
- (7) Em seu código genético, existem 4 códons cujas instruções diferem das de seus pares do DNA nuclear (ver *Seção 13.4*). Trata-se dos códons AGA, AGG, AUA e UGA. No DNA nuclear, os dois primeiros códons correspondem ao aminoácido arginina, enquanto no DNA mitocondrial comportam-se como códons de terminação. No DNA nuclear, o códon AUA determina a isoleucina e, no DNA mitocondrial, a metionina. No DNA nuclear, o códon UGA é um códon de terminação e, no DNA mitocondrial, determina o triptofano.
- (8) Suas duas cadeias são transcritas. Os genes dos dois rRNA, de 14 tRNA e de 12 mRNA localizam-se em uma das cadeias do DNA mitocondrial, enquanto os genes restantes, correspondentes a 8 tRNA e a um mRNA, localizam-se na outra cadeia
- (9) As moléculas de RNA que o DNA transcreve são processadas enquanto são sintetizadas. O processamento compreende a remoção de partes dos RNA
- (10) Conforme foi dito, a mitocôndria tem várias cópias de um mesmo DNA e não somente duas como o DNA nuclear. Deve-se ressaltar que as mitocôndrias de qualquer indivíduo têm origem materna, pois todas provêm do ovócito (ver *Seção 19.19*).

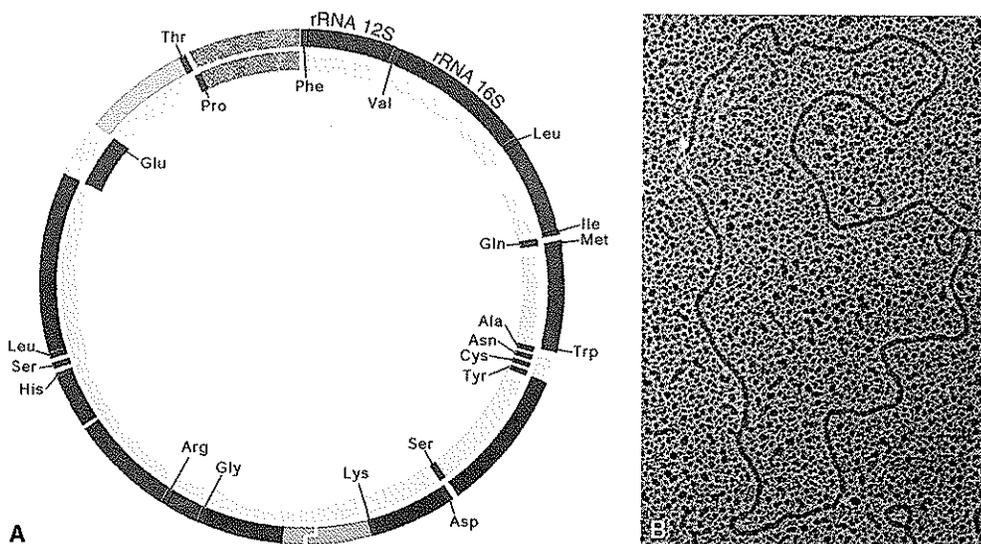


Figura 8.18 A. DNA circular da mitocôndria humana em que estão representados os 37 genes existentes em suas duas cadeias. Estão apontados os genes dos 22 tRNA (magenta), dos 2 rRNA (marrom) e dos 13 mRNA. Estes últimos correspondem a duas subunidades da ATP sintase (laranja), sete do complexo NADH desidrogenase (verde), uma do complexo b-c₁ (azul-celeste) e três do complexo citocromo-oxidase (azul-escuro). Pode ser observada, também, a área em que se encontra a origem de replicação (acizentado). B. DNA mitocondrial de uma célula de rato observado com a técnica de extensão e sombreamento metálico. (Cortesia de B. Stevens.)

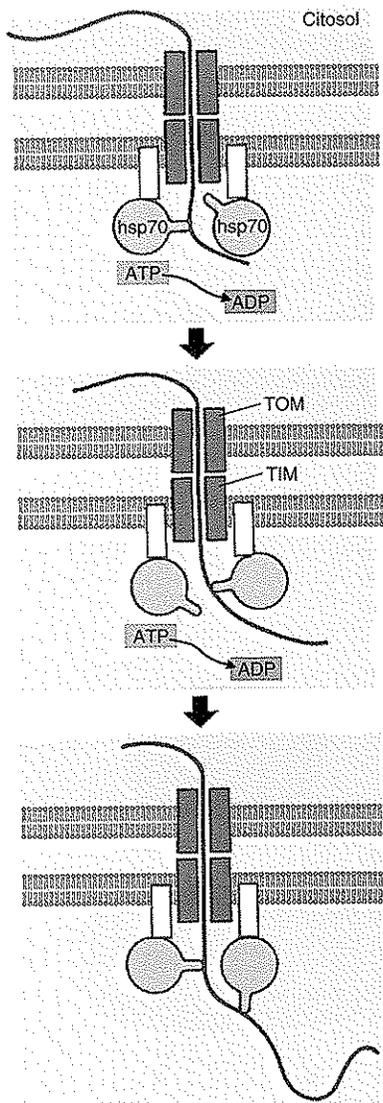


Figura 8.19 Entrada das proteínas na mitocôndria por meio de translocôns das membranas mitocondriais externa e interna e ação das chaperonas hsp70 da matriz mitocondrial.

8.27 A síntese das proteínas mitocondriais requer coordenação apropriada

Ainda que a mitocôndria tenha DNA, mRNA, tRNA e ribossomos próprios, são poucas as proteínas produzidas, 13 no total. Por essa razão, a maior parte das proteínas que são necessárias para sua reprodução deve ser importada do citosol. Além disso, devido a essa dupla procedência, é necessária perfeita coordenação entre as atividades dos genomas mitocondrial e nuclear, para que todos os componentes da mitocôndria sejam produzidos nas proporções adequadas.

As proteínas importadas são sintetizadas nos ribossomos citosólicos livres (não associados ao RE). Entre as mais importantes estão as enzimas do complexo piruvato desidrogenase, as responsáveis pelo ciclo de Krebs e pela β -oxidação dos ácidos graxos, muitas das proteínas que participam da fosforilação oxidativa, os canais iônicos e as permeases da membrana mitocondrial interna, a DNA polimerase, a RNA polimerase e as proteínas dos ribossomos mitocondriais, entre outras.

8.28 A incorporação de proteínas às membranas e aos compartimentos mitocondriais é resultado de um complexo processo

Conforme surgem dos ribossomos, as proteínas mitocondriais produzidas no citosol associam-se às **chaperonas** da família hsp70. Estas mantêm as proteínas desdobradas até que alcancem a mitocôndria, pois não poderiam incorporar-se a ela, se estivessem dobradas (ver *Seção 4.5*).

A passagem das proteínas através das membranas externa e interna da mitocôndria é um complexo processo. Quando uma delas entra em contato com a membrana mitocondrial externa, desprende-se das chaperonas hsp70 citosólicas, atravessa as duas membranas e se associa a chaperonas ligadas à membrana mitocondrial interna. Essas chaperonas, que também pertencem à família hsp70, atraem a proteína em direção ao interior da mitocôndria por um mecanismo que consome ATP, possivelmente da maneira mostrada na Figura 8.19. Uma vez na matriz mitocondrial, a proteína se dobra sem ajuda, ou com assistência de uma chaperona da família hsp60 (ver *Seção 4.5*).

As proteínas são incorporadas à mitocôndria por meio dos **translocôns TOM e TIM** (de *translocase of the outer e of the inner mitochondrial membrane*), presentes nas membranas mitocondriais externa e interna, respectivamente (ver *Seção 7.12*). Como demonstrado nas Figuras 8.19 e 8.20, para que as proteínas possam ingressar, é necessário que os dois translocôns estejam juntos e seus lumens alinhados, forçando as membranas externa e interna a se aproximarem mutuamente.

Todas as proteínas importadas do citosol têm, em sua extremidade amina, um **peptídeo-sinal** que as conduz até a mitocôndria e que é reconhecido por um receptor específico associado ao translocôns externo (ver *Seções 4.4 e 16.17*) (Tabela 4.1 e Figura 8.20). Se o destino da proteína é a matriz mitocondrial, assim que atravessa os translocôns, perde o peptídeo-sinal e é liberada em seu interior (o peptídeo-sinal é removido por uma protease da matriz) (Figura 8.20). No entanto, as proteínas destinadas às membranas externa e interna têm sinais adicionais, diferentes entre si, que conservam ambos os tipos de proteína na membrana correspondente.

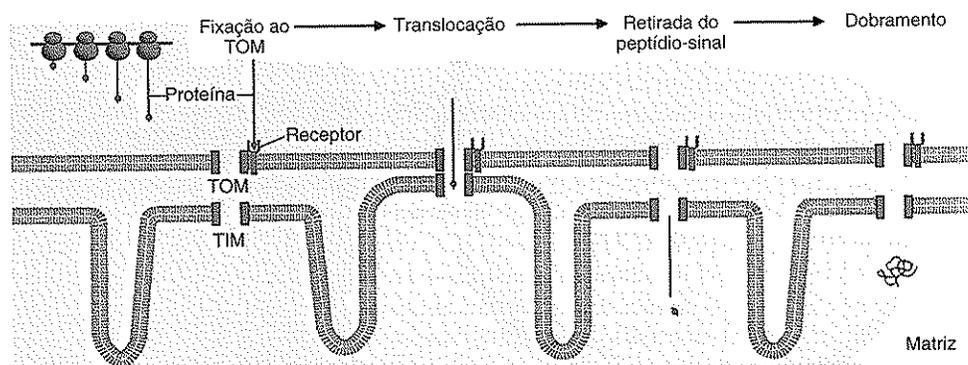


Figura 8.20 Modo como uma proteína procedente do citosol entra na matriz mitocondrial.

8.29 Provavelmente as mitocôndrias derivam de bactérias aeróbicas

Vimos que as mitocôndrias reproduzem-se por fissão binária, assim como as bactérias. Esta não é a única semelhança com os procariontes; parecem-se, também, em suas formas e medidas e por terem vários componentes em comum. Tais semelhanças levaram à sugestão de que as mitocôndrias são um produto evolutivo das bactérias aeróbicas.

Outras suposições sustentam essa teoria. Assim, acredita-se que as primeiras células eucariontes eram anaeróbicas e que, quando a atmosfera terrestre ficou rica em oxigênio, incorporaram a seus citoplasmas bactérias aeróbicas que, após sucessivas alterações adaptativas, converteram-se nas atuais mitocôndrias. A simbiose possibilitou que as células eucariontes aproveitassem o oxigênio atmosférico, e assim começaram a produzir maior quantidade de energia com a mesma quantidade de alimento. Paralelamente, a membrana plasmática da célula eucarionte ficou isenta de realizar processos energéticos e pôde se concentrar em outras atividades, como controlar a transferência de solutos, possibilitar a entrada e a saída de macromoléculas e receber e emitir sinais, entre outras.

Bibliografia

- Anderson S., Barrel B., Sanger F. et al. (1981) Sequence and organization of the mitochondrial genome. *Nature* 290:465.
- Attardi G. and Schatz G. (1988) Biogenesis of mitochondria. *Annu. Rev. Cell Biol.* 4:289.
- Babcock G.T. and Wikström M. (1992) Oxygen activation and the conservation of energy in cell respiration. *Nature* 356:301.
- Bereiter-Hahn J. (1990) Behavior of mitochondria in the living cell. *Int. Rev. Cytol.* 122:1.
- Bianchet M. et al. (1991) Mitochondrial ATP synthase. Quaternary structure of the F1 moiety at 3.6 Å determined by X-ray diffraction analysis. *J. Biol. Chem.* 266:21197.
- Boyer P.D. (1989) A perspective of the binding change mechanism for ATP synthesis. *FASEB J.* 3:2164.
- Brand M.D. (2005) The efficiency and plasticity of mitochondrial energy transduction. *Biochem. Soc. Trans.* 33:897.
- Brandt U. (2006) Energy converting NADH: quinone oxidoreductase (complex I). *Annu. Rev. Biochem.* 75:69.
- Brodsky J.L. (1996) Post-translational protein translocation: not all hsp70s are created equal. *TIBS* 21:122.
- Capaldi R.A. (1990) Structure and function of cytochrome c oxidase. *Annu. Rev. Biochem.* 59:569.
- Clayton D.A. (1991) Replication and transcription of vertebrate mitochondrial DNA. *Annu. Rev. Cell Biol.* 7:453.
- Cleves A.E. and Kelly R.B. (1996) Protein translocation: rehearsing the ABCs. *Curr. Biol* 6:276.
- Ferguson S.J. and Sorgato M.C. (1982) Proton electrochemical gradients and energy transduction processes. *Annu. Rev. Biochem.* 51:185.
- Finkel E. (2001) The mitochondrion: Is it central to apoptosis? *Science* 292:624.
- Gennis R. and Ferguson-Miller S. (1995) Structure of cytochrome c oxidase, energy generator of aerobic life. *Science* 269:1063.
- Glick B.S., Beasley E.M. and Schatz G. (1992) Protein sorting in mitochondria. *TIBS* 17:453.
- Gray M.W. (1989) Origin and evolution of mitochondrial DNA. *Annu. Rev. Cell Biol.* 5:25.
- Grivell L.A. (1983) Mitochondrial DNA. *Sci. Am.* 248 (3):60.
- Hatefi Y. (1985) The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. *Annu. Rev. Biochem.* 45:1015.
- Hinkle P.C., Kumar M.A., Resetar A. and Harris D.L. (1991) Mechanistic stoichiometry of mitochondrial oxidative phosphorylation system. *Annu. Rev. Biochem.* 54:1015.
- Hofhaus G., Weiss H. and Leonard K. (1991) Electron microscopic analysis of the peripheral and membrane parts of mitochondrial NADH dehydrogenase (complex I). *J. Mol. Biol.* 221:1027.
- Klingenberg M. (1990) Mechanism and evolution of the uncoupling protein of brown adipose tissue. *TIBS* 15:108.
- Manella C.A. (1992) The "ins" and "outs" of mitochondrial membrane channels. *TIBS* 17:315.
- Manella C.A., Marko M. and Buttle K. (1997) Reconsidering mitochondrial structure: new views of an old organelle. *TIBS* 22:37.
- Mokranjac D. and Neupert W. (2005) Protein import into mitochondria. *Biochem. Soc. Trans.* 33:1019.
- Nicholls D. and Rial E. (1984) Brown-fat mitochondria. *TIBS* 9: 489.
- Ostermeier C., Iwata S. and Michel H. (1996) Cytochrome c oxidase. *Curr. Opin. Struc. Biol.* 6:460.
- Sazanov L.A. (2007) Respiratory complex I: mechanistic and structural insights provided by the crystal structure of the hydrophilic domain. *Biochemistry* 46:2275.
- Schatz G. (1996) The protein import system of mitochondria. *J. Biol. Chem.* 271:31763.
- Srere P.A. (1982) The structure of the mitochondrial inner membrane-matrix compartment. *TIBS* 5:375.
- Stryer L. (1995) *Biochemistry*, 4th Ed. W.H. Freeman & Co, New York.
- Stuart R.A. and Neupert W. (1996) Topogenesis of inner membrane proteins of mitochondria. *TIBS* 21:261.
- Wallace D.C. (1992) Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu. Rev. Biochem.* 61:1175.
- Weber J. (2007) ATP synthase-the structure of the stator stalk. *Trends Biochem. Sci.* 32:53.
- Wickner W.T. (1994) How ATP drives proteins across membranes. *Science* 266:1197.
- Wikström M. (1989) Identification of the electron transfers in cytochrome oxidase that are coupled to proton-pumping. *Nature* 338:776.
- Xia D. et al. (1997) Crystal structure of the cytochrome bc₁ complex from bovine heart mitochondria. *Science* 277:60.
- Yaffe M.P. (1999) The machinery of mitochondrial inheritance and behavior. *Science* 283:1475.