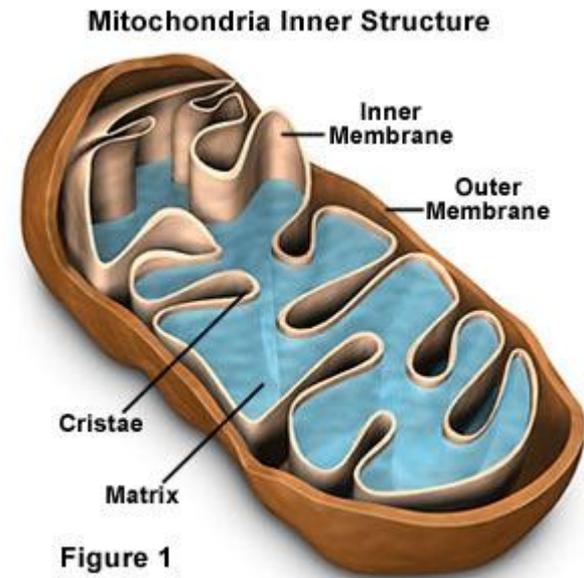
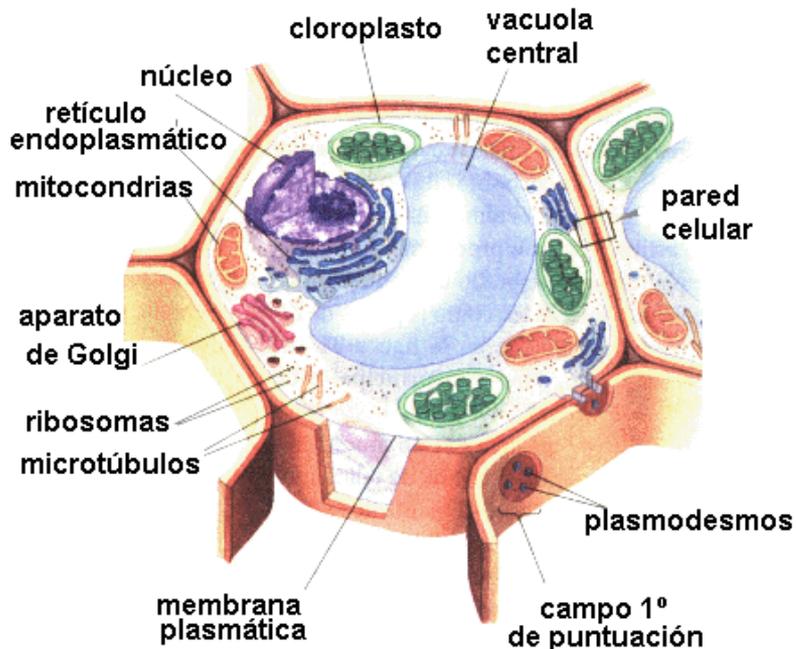


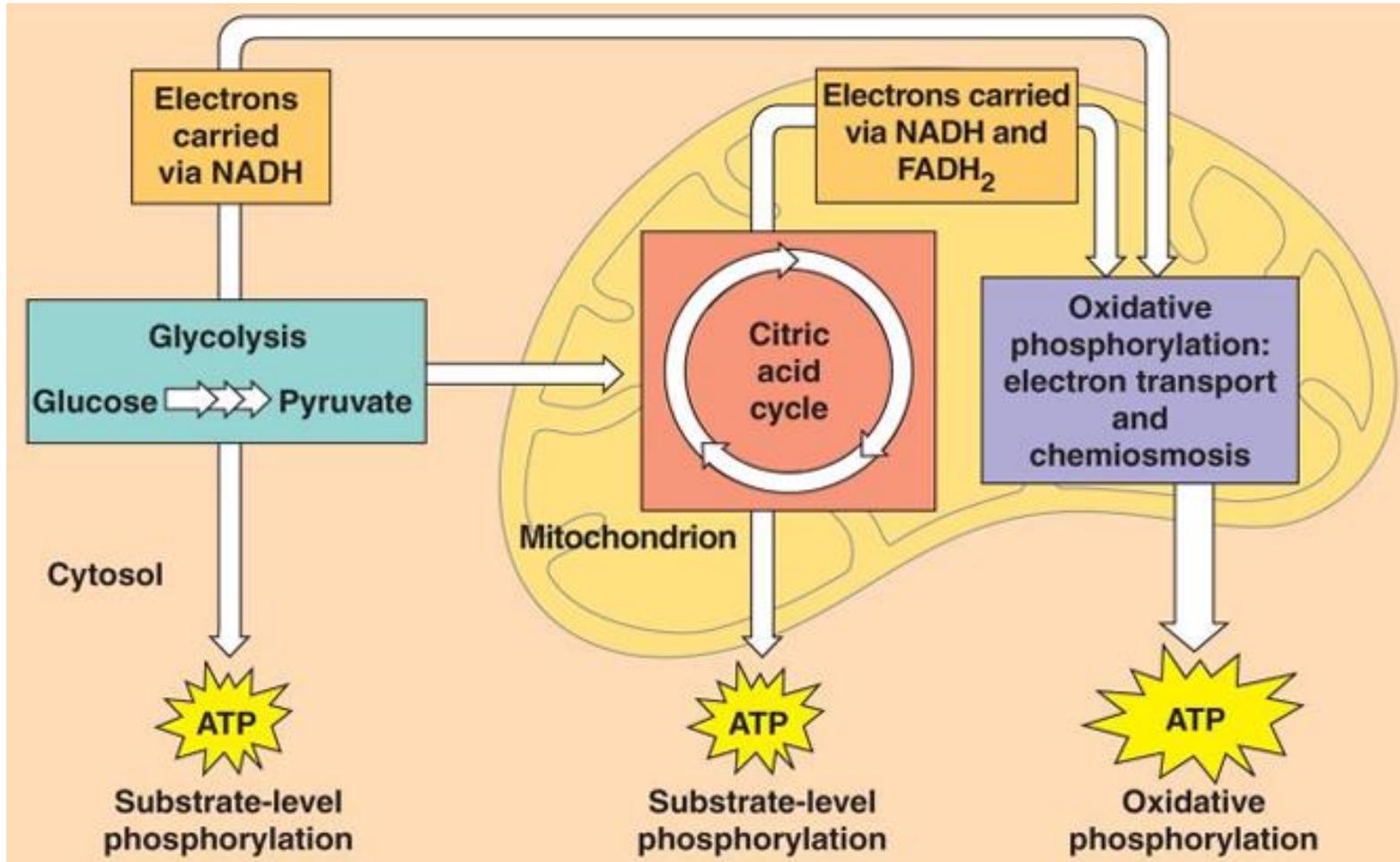
# **Cadeia transportadora de Elétrons/Fosforilação Oxidativa**

# Respiração

A respiração celular é um conjunto de vias metabólicas que convertem a energia química de nutrientes em ATP

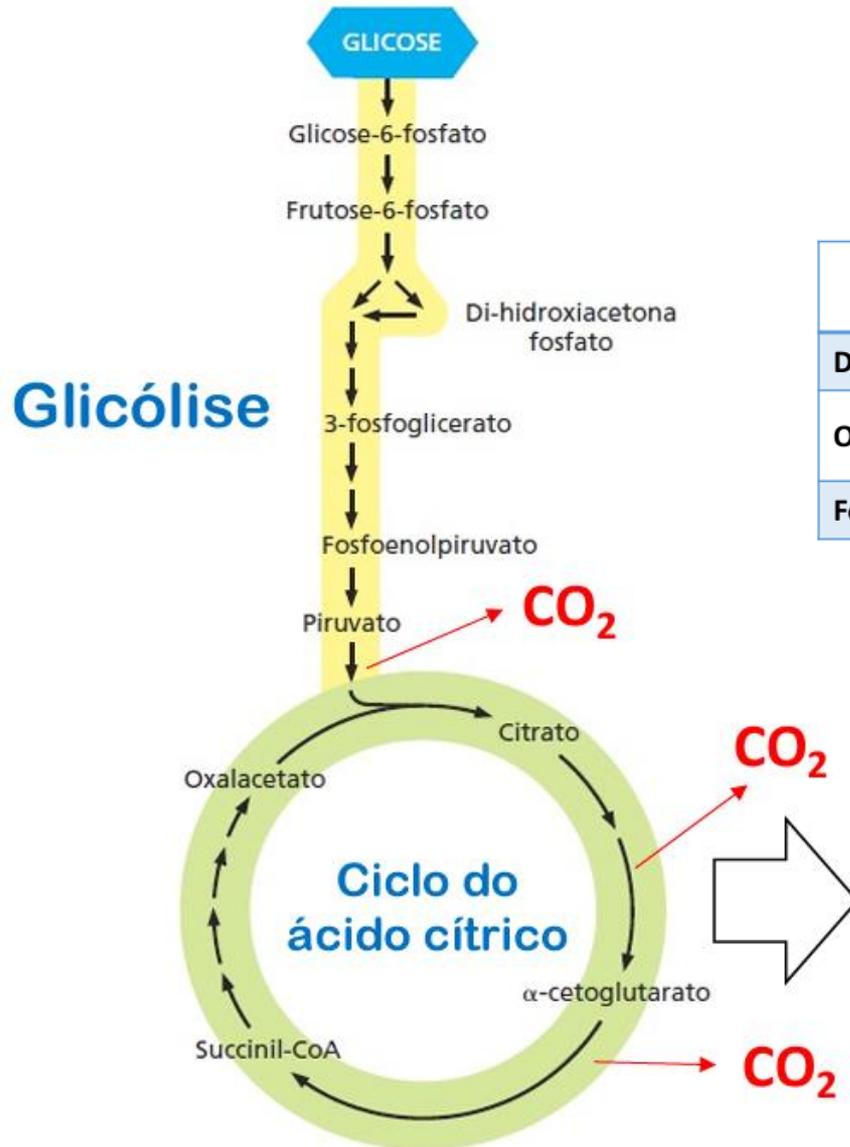


# A respiração aeróbica é um processo catabólico



- Glicólise - Citosol
- Ciclo do ácido cítrico - Matriz mitocondrial
- Fosforilação oxidativa - Membrana mitocondrial interna

# Na presença de oxigênio, o piruvato é decomposto a $\text{CO}_2$

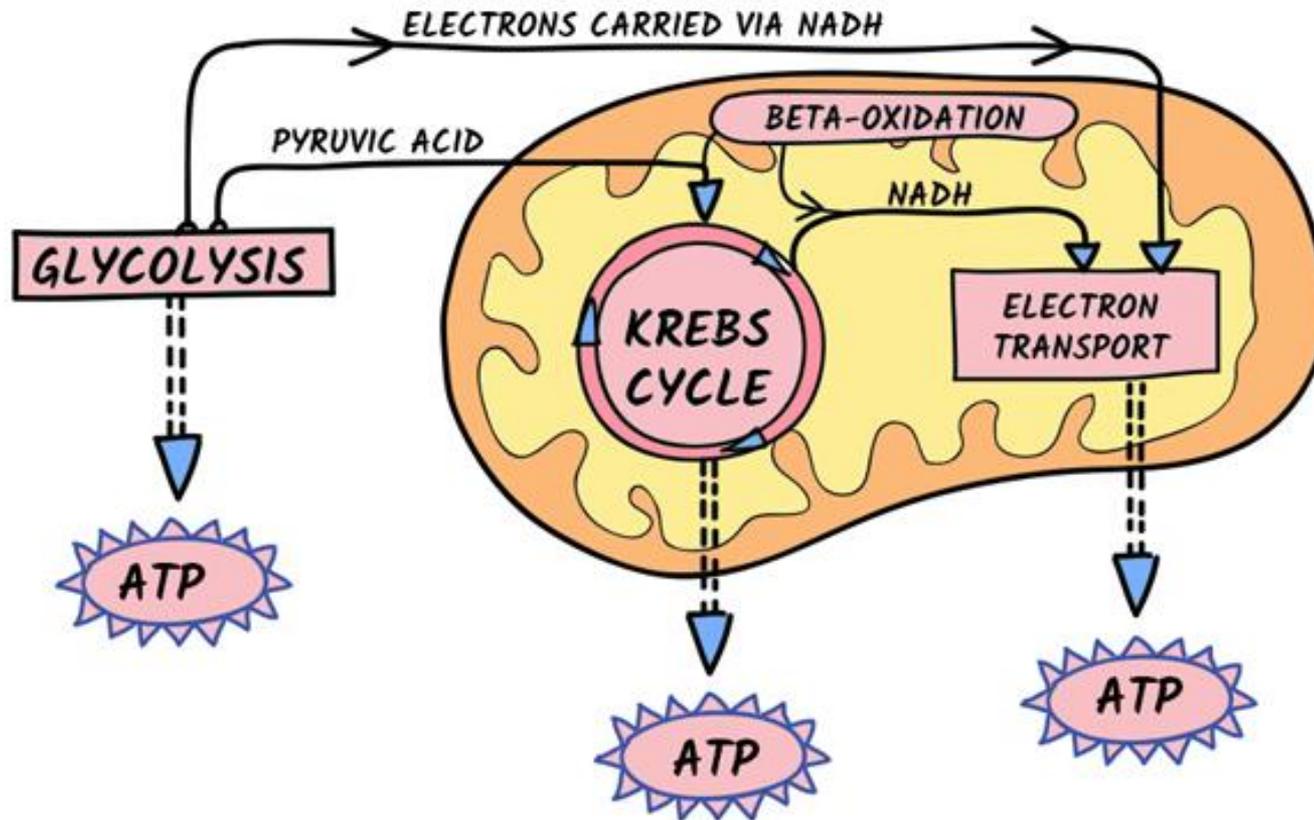


Rendimento energético por molécula de glicose

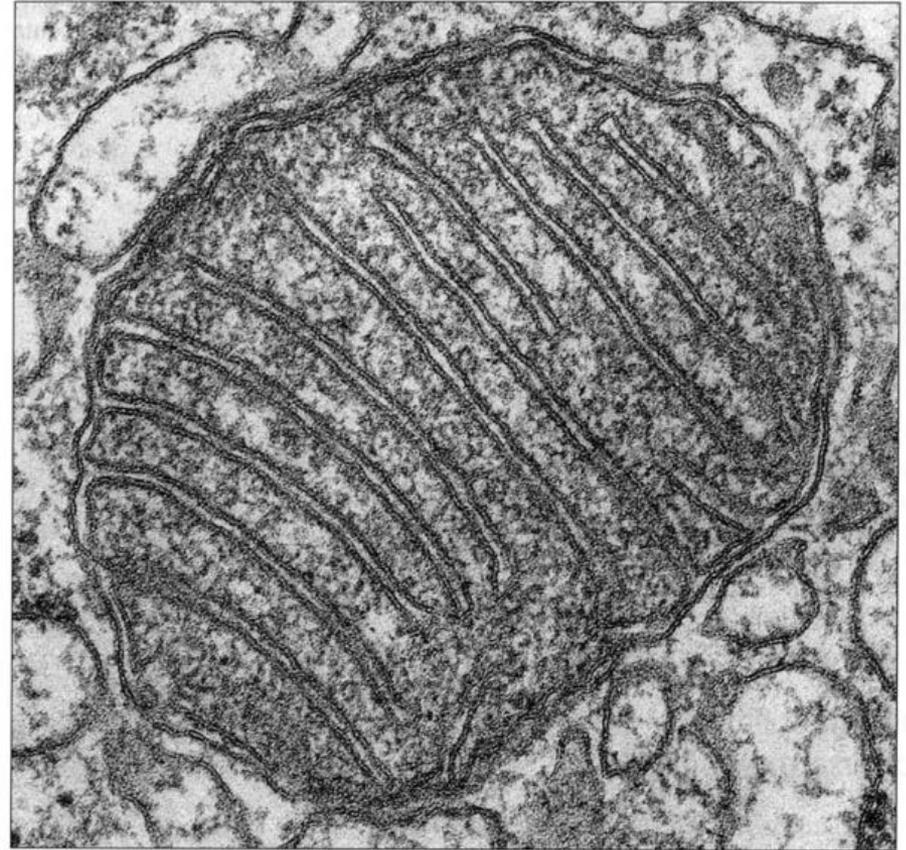
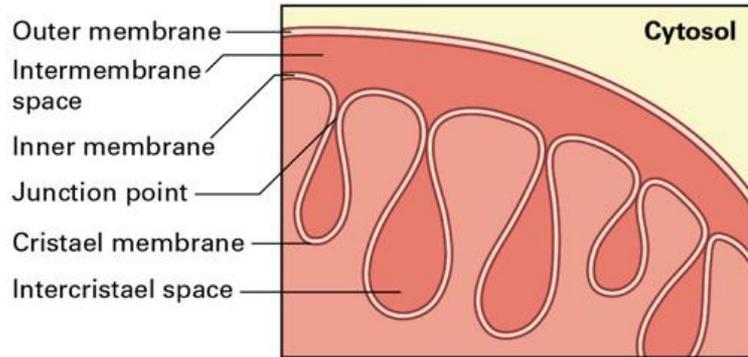
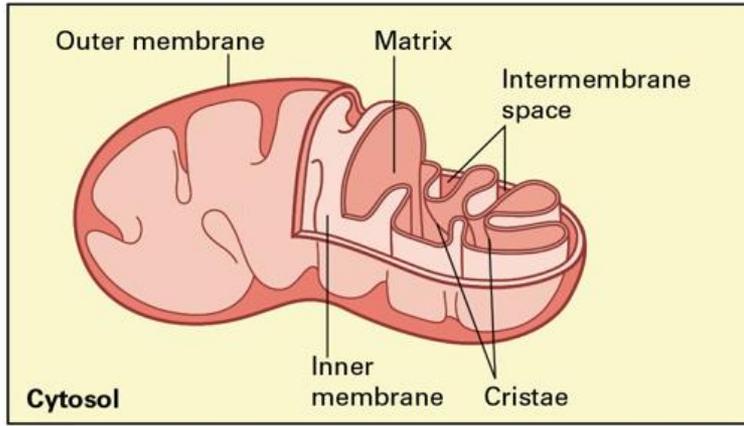
	Glicólise	Piruvato descarboxilase	Ciclo de Krebs
Descarboxilação		2 $\text{CO}_2$	4 $\text{CO}_2$
Oxidação	2 NADH	2 NADH	6 NADH 2 $\text{FADH}_2$
Fosforilação	2 ATP		2 ATP

## Qual o destino do NADH e do FADH<sub>2</sub>?

NADH e FADH<sub>2</sub> são carreadores de elétrons que podem ser utilizados na produção de mais ATP na cadeia transportadora de elétrons

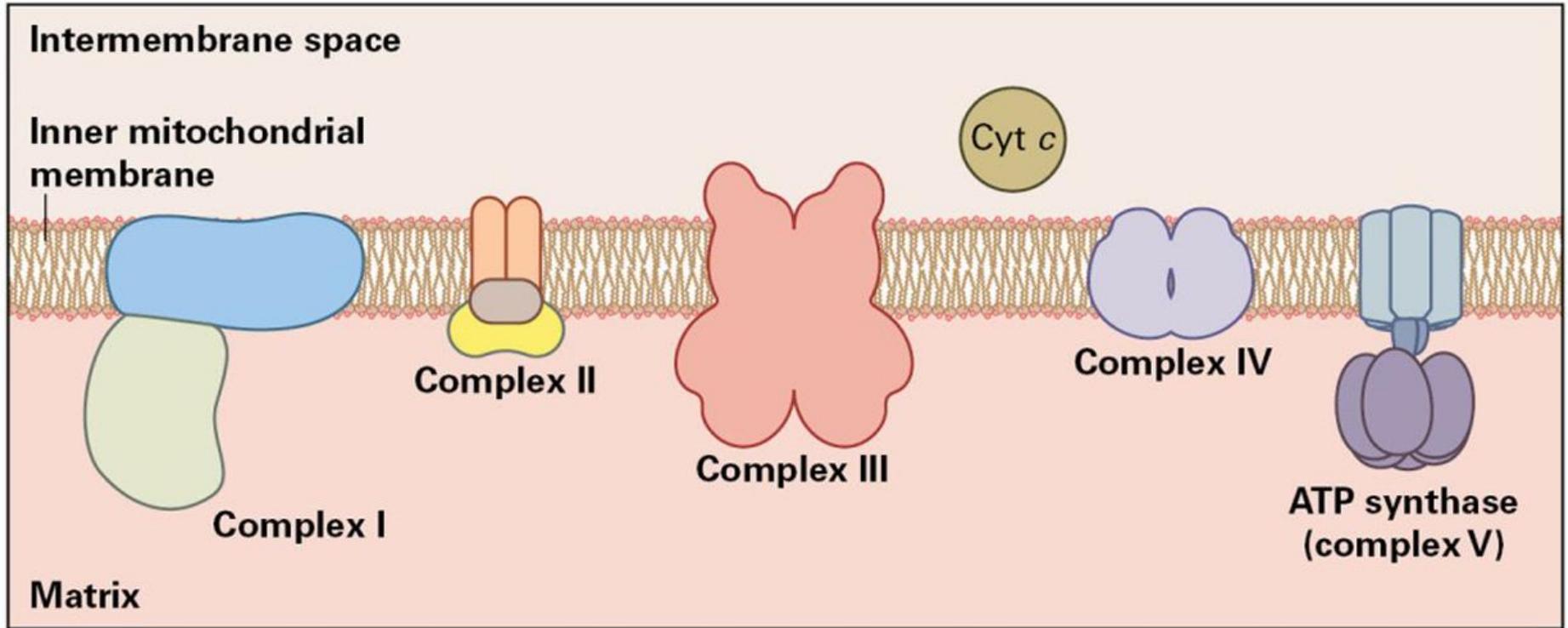


# A cadeia transportadora de elétrons está localizada na mitocôndria



100 nm

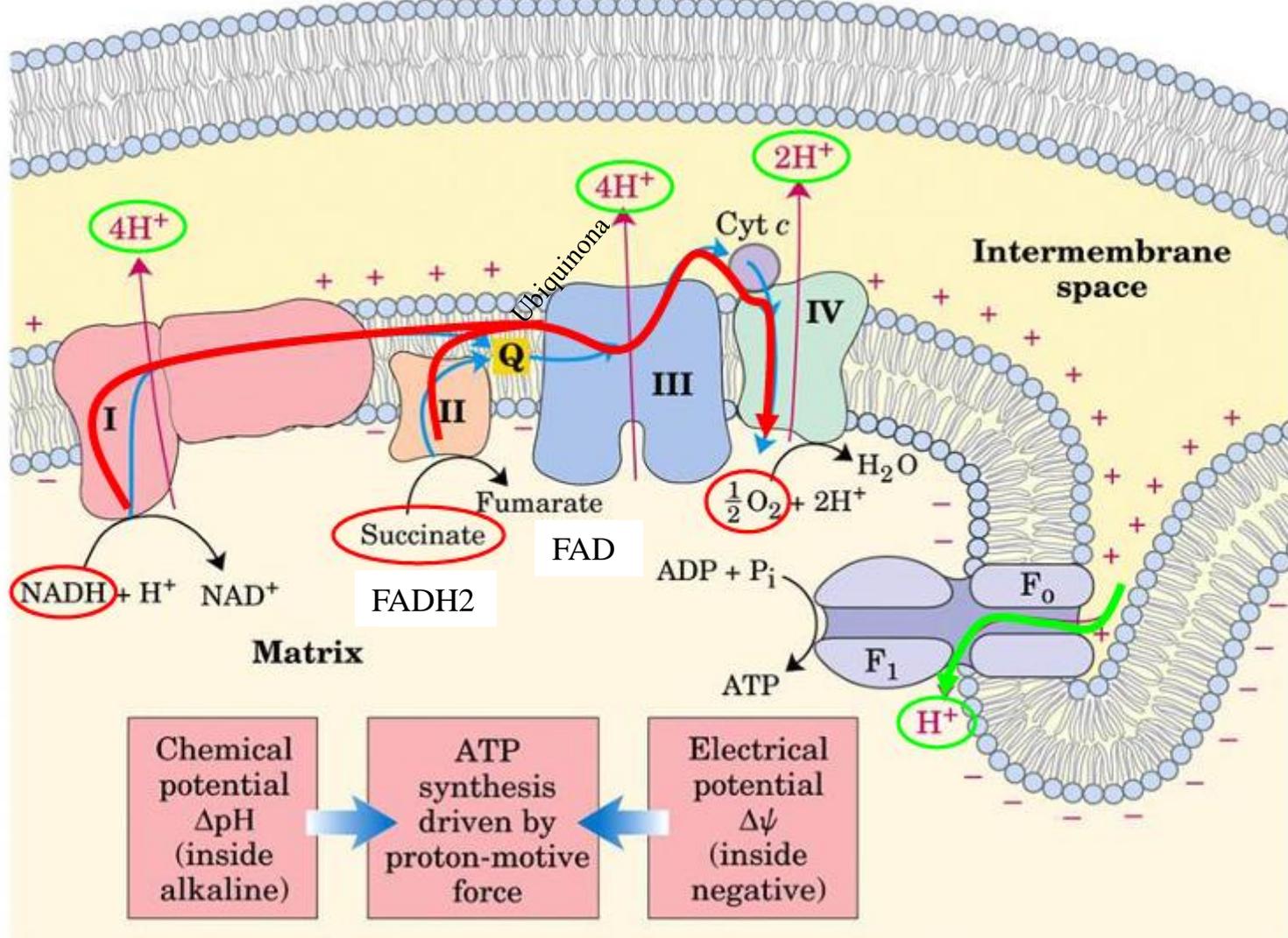
# Cadeia transportadora de elétrons –visão geral



OS  $\text{NADH.H}^+$  DA GLICÓLISE SÃO TRANSPORTADOS POR LANÇADEIRAS

Estes transportadores são chamados lançadeira malato-aspartato e lançadeira do glicerofosfato.

# Elétrons são transferidos do NADH e FADH<sub>2</sub> para o O<sub>2</sub>

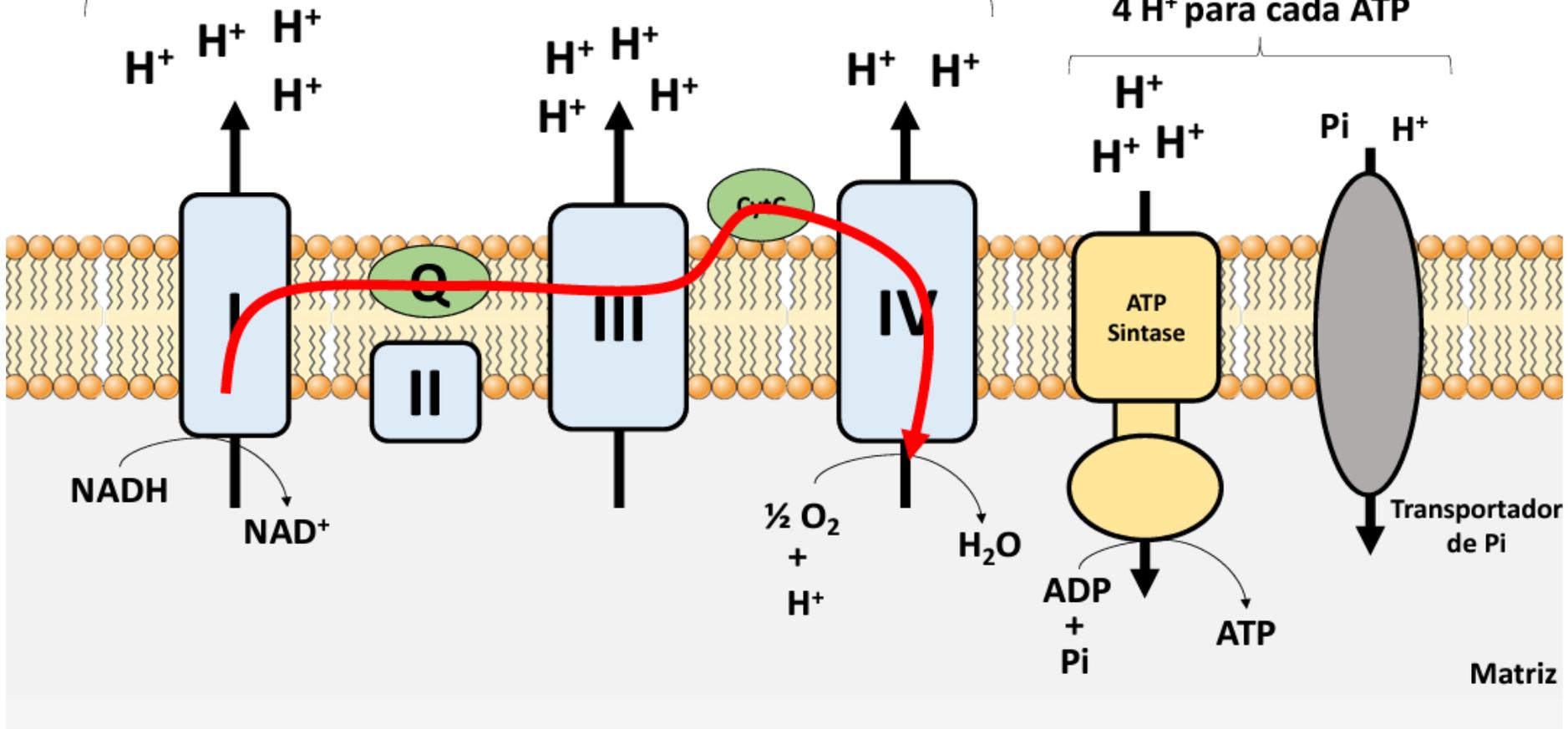


Para cada NADH oxidado 10 H<sup>+</sup> são transportados para o espaço intermembranas 4 H<sup>+</sup> são necessários para produzir 1 ATP 2.5 ATPs são produzidos (=10/4)

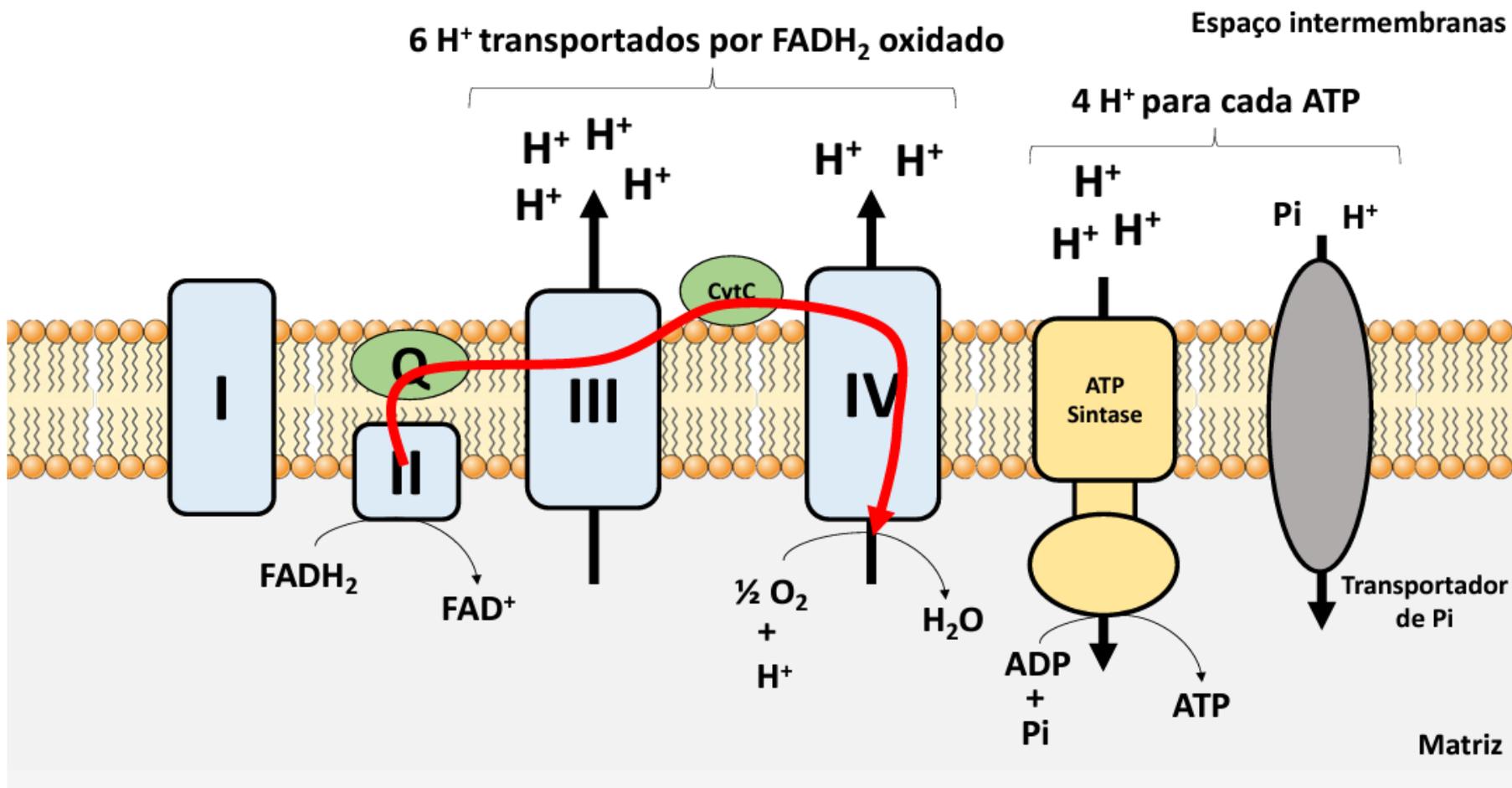
10 H<sup>+</sup> transportados por NADH oxidado

Espaço intermembranas

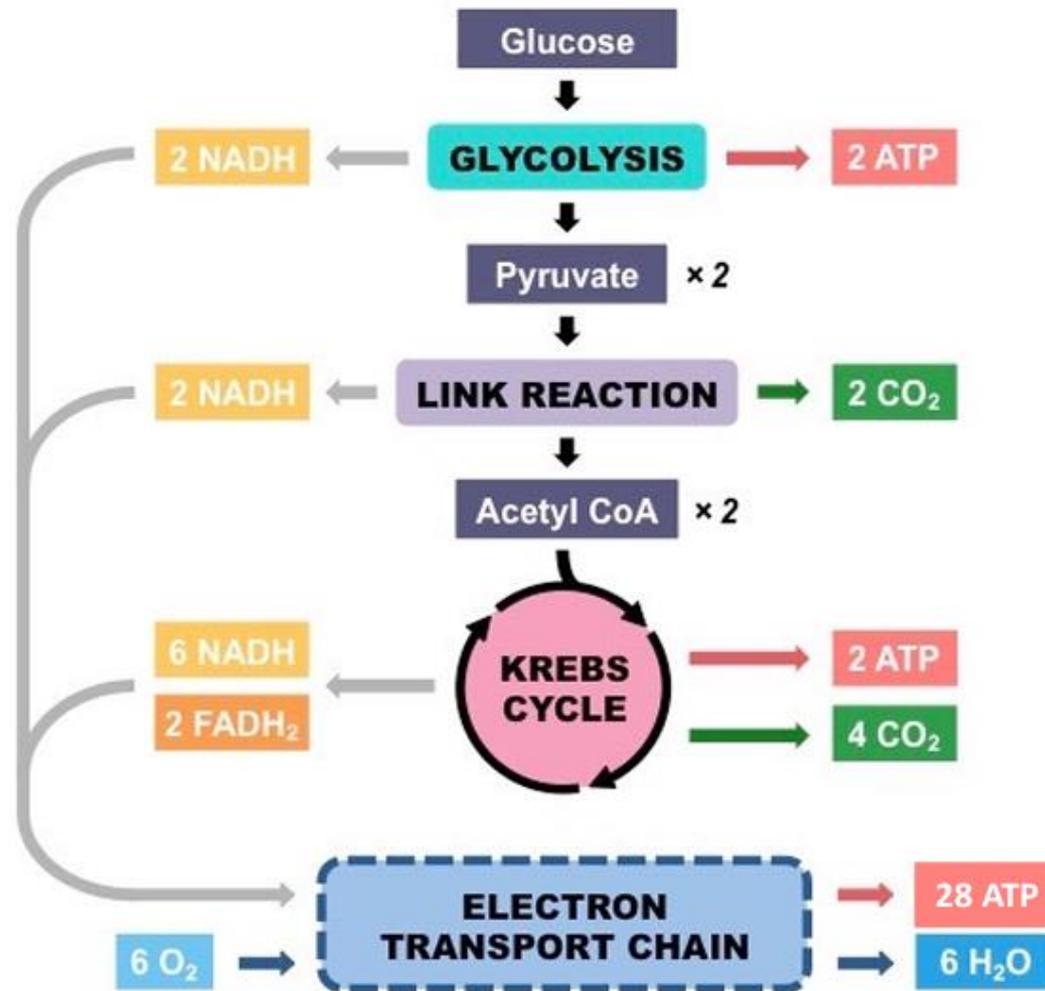
4 H<sup>+</sup> para cada ATP



Para cada FADH<sub>2</sub> oxidado 6 H<sup>+</sup> são transportados para o espaço intermembranas 4 H<sup>+</sup> são necessários para produzir 1 ATP 1.5 ATPs são produzidos (=6/4)



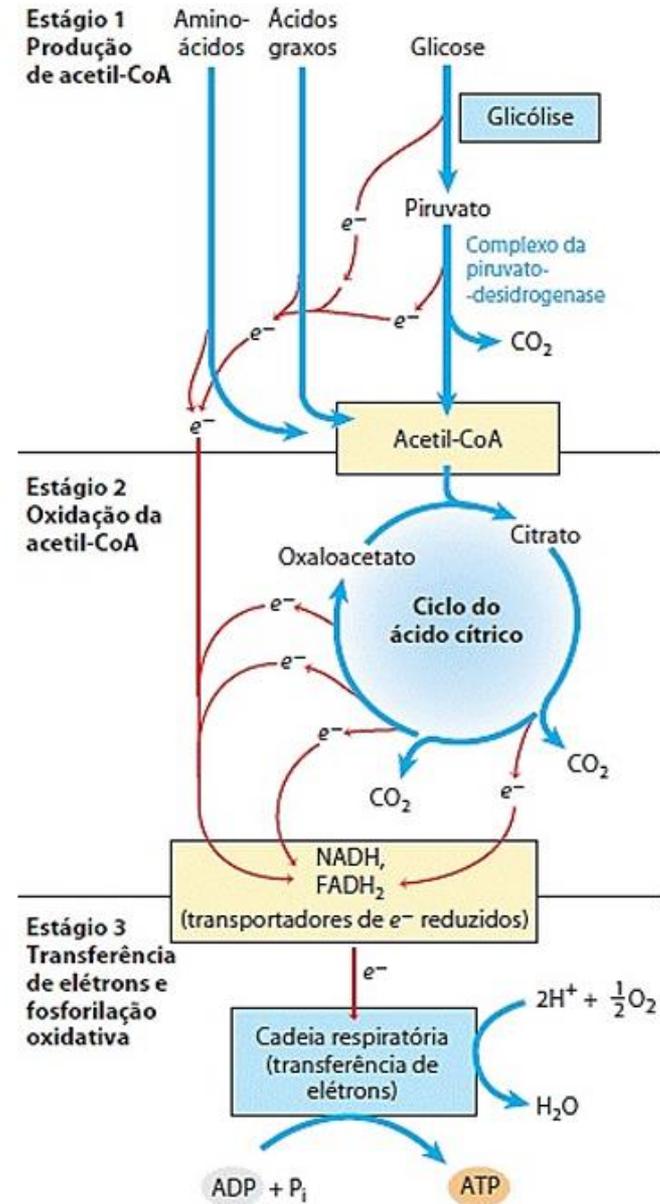
# Rendimento energético total por molécula de glicose



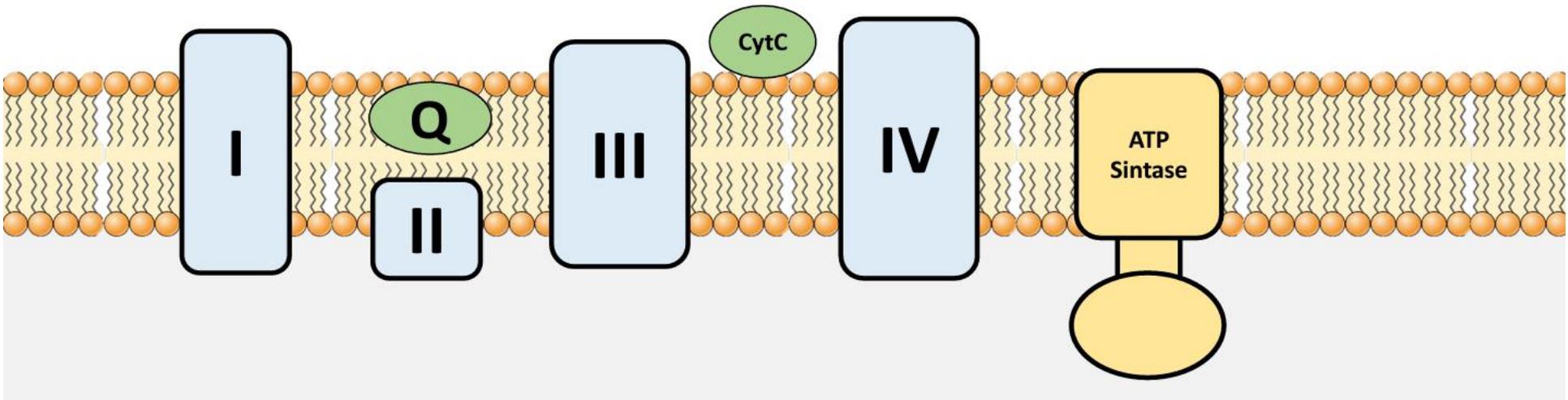
# Rendimento energético total por molécula de glicose

	<b>Glicólise</b>	<b>Piruvato descarboxilase</b>	<b>Ciclo de Krebs</b>	<b>Cadeia Transportadora de elétrons</b>	<b>Total</b>
<b>Descarboxilação</b>		2 CO <sub>2</sub>	4 CO <sub>2</sub>		6 CO <sub>2</sub>
<b>Oxidação</b>	2 NADH	2 NADH	6 NADH 2 FADH <sub>2</sub>		10 NADH 2 FADH <sub>2</sub>
<b>Fosforilação</b>	2 ATP		2 ATP	28 ATP	32 ATP

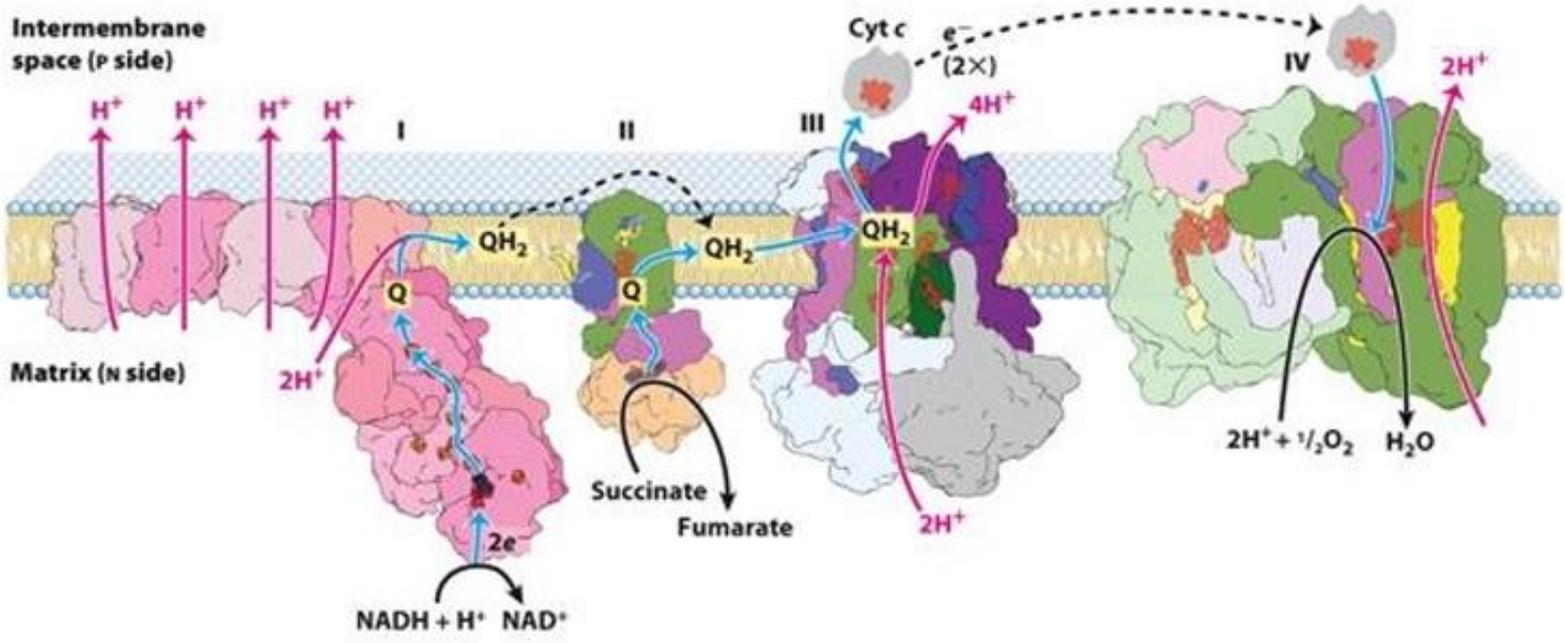
# A cadeia transportadora de elétrons pode ser alimentada pela degradação de lipídeos e aminoácidos. Uso de fontes alternativas de energia



# Dezenas de proteínas formam os complexos transportadores de elétrons



# Dezenas de proteínas formam os complexos transportadores de elétrons

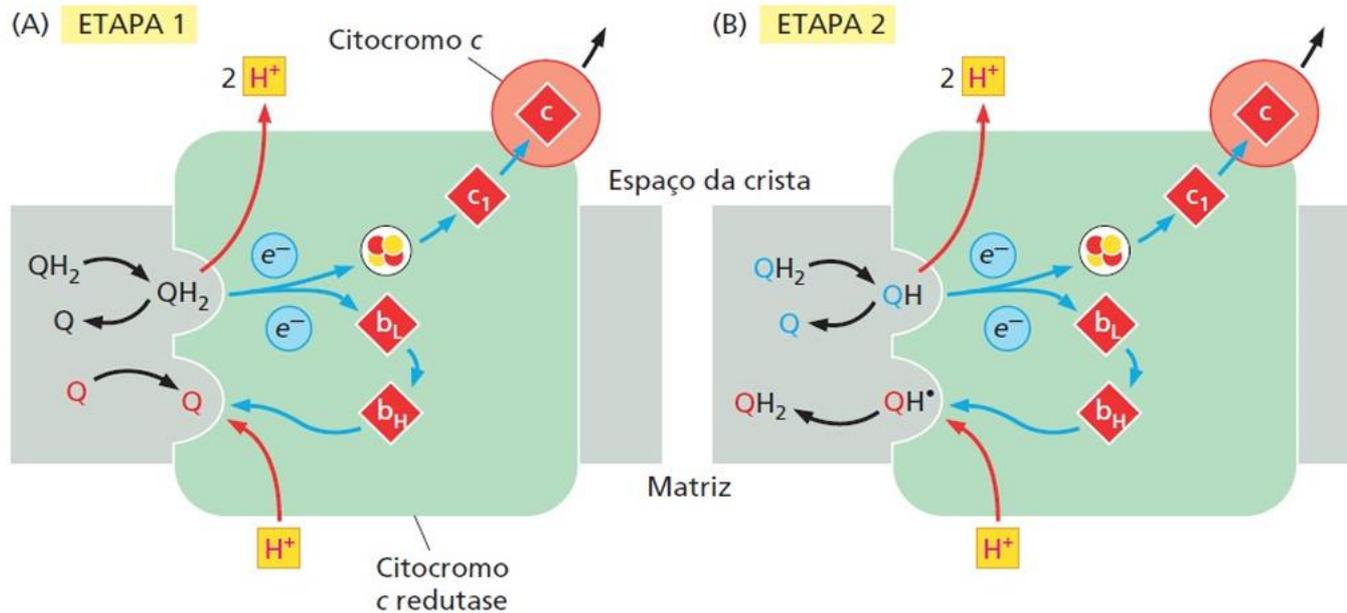


# Componentes proteicos da cadeia transportadora de elétrons

Complexo enzimático/ proteína	Massa molecular (kDa)	Número de subunidades*	Grupo(s) prostético(s)
CI. NADH desidrogenase	850	43 (14)	FMN, Fe-S
CII. succinato desidrogenase	140	4	FAD, Fe-S
CIII. ubiquinona citocromo c oxidorreductase	250	11	Hemes, Fe-S
Citocromo c	13	1	Heme
CIV. citocromo oxidase	160	13 (3-4)	Hemes, Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub>

Dezenas de proteínas formam os complexos transportadores de elétrons

# O ciclo Q na mitocôndria

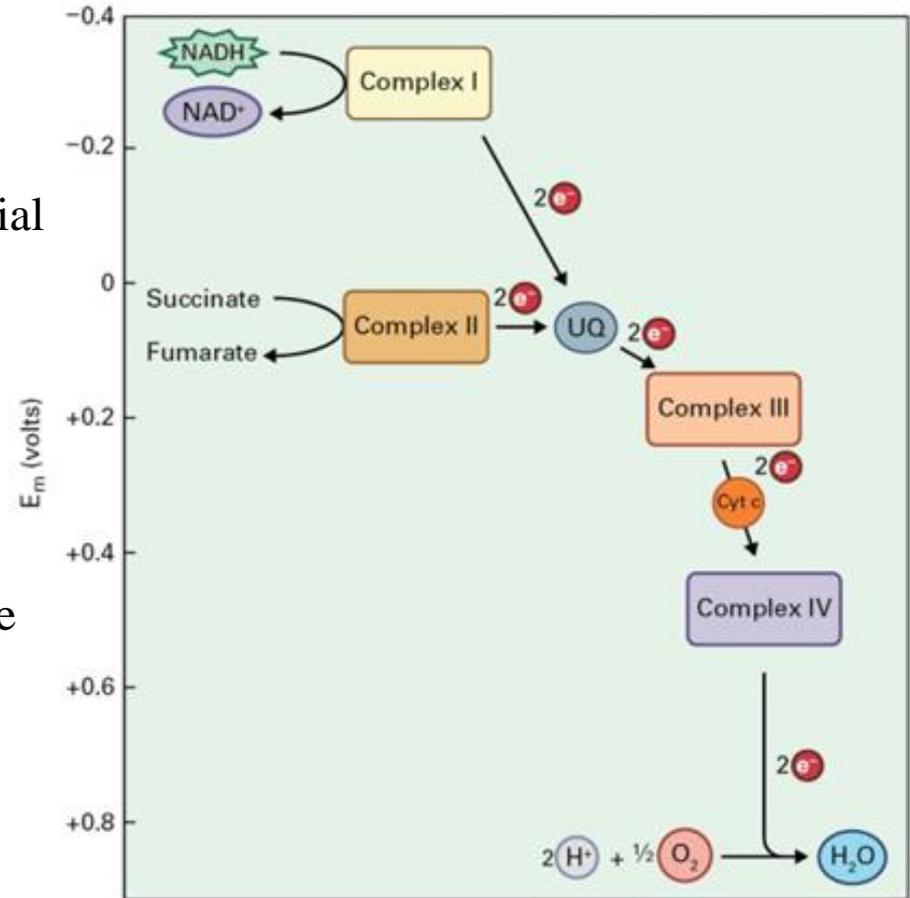


O citocromo c aceita apenas 1 elétron da ubiquinone. O outro elétron é usado para reduzir outra ubiquinona

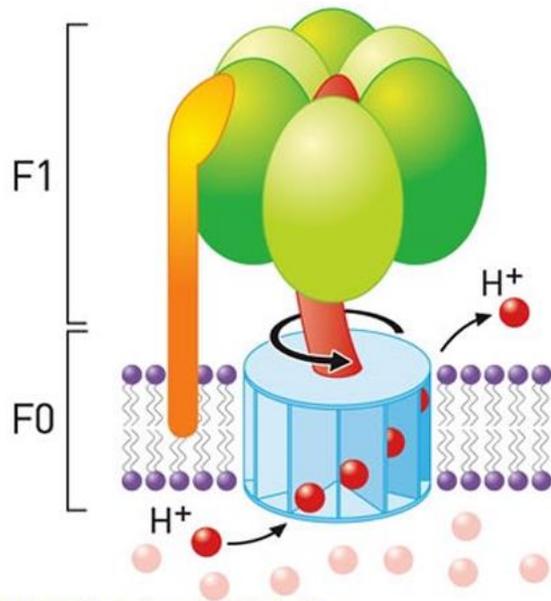
# Transferência de elétrons do NADH ou FADH<sub>2</sub> (succinato) para a H<sub>2</sub>O

Elétrons fluem de uma molécula de menor potencial redox para outra com maior potencial redox

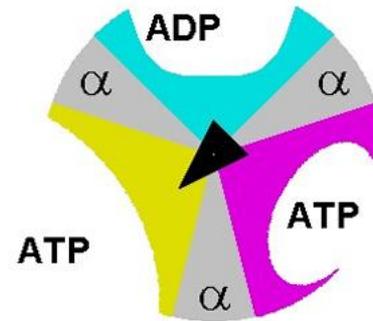
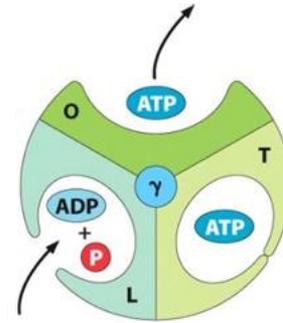
Quanto mais positivo for o potencial redox de uma molécula, maior será sua afinidade por elétrons



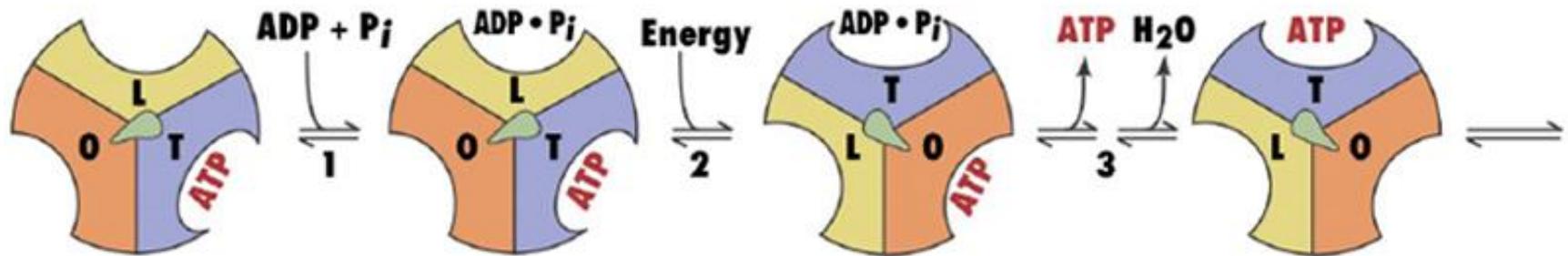
# Complexo ATP sintase



by M. Dittrich, S. Hayashi & K. Schulten,  
"ATP hydrolysis in the  $\beta$ TP and  $\beta$ DP catalytic sites of F1-ATPase,"  
Biophysical Journal, 87, 2954-2967 (2004).



# Funcionamento do Complexo ATP sintase



A ATP sintase tem 3 sítios catalíticos cada um com 3 conformações segundo a intensidade de ligação com o ATP .

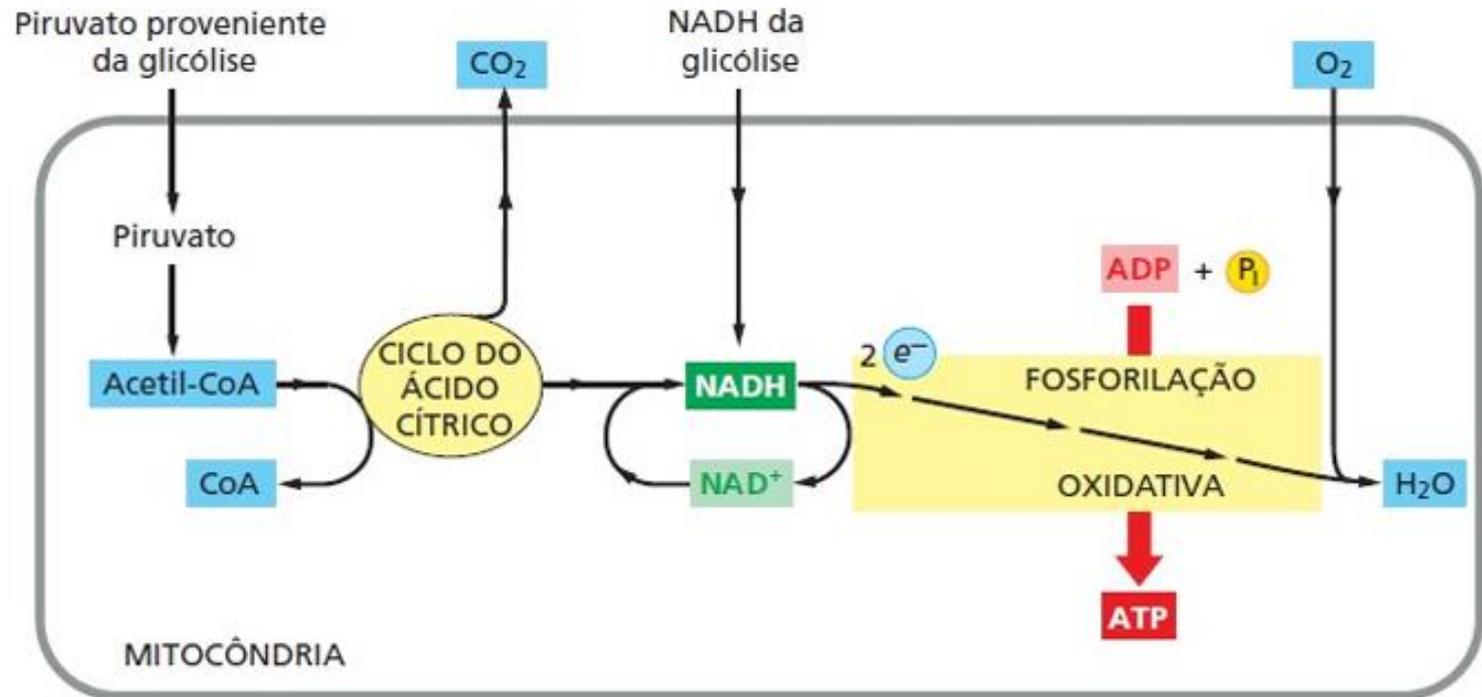
O= open (aberta)

L=loose (frouxa)

T=tight (firme)



# RESUMO



# Inibidores

Drogas capazes de inibir o transporte de elétrons. O resultado desta ação é a paralisação do transporte de elétrons e das vias metabólicas que dependem da cadeia para a reoxidação das coenzimas

Inibidores da cadeia de transporte de e- inibem a formação do gradiente de H<sup>+</sup> e conseqüentemente a síntese de ATP.

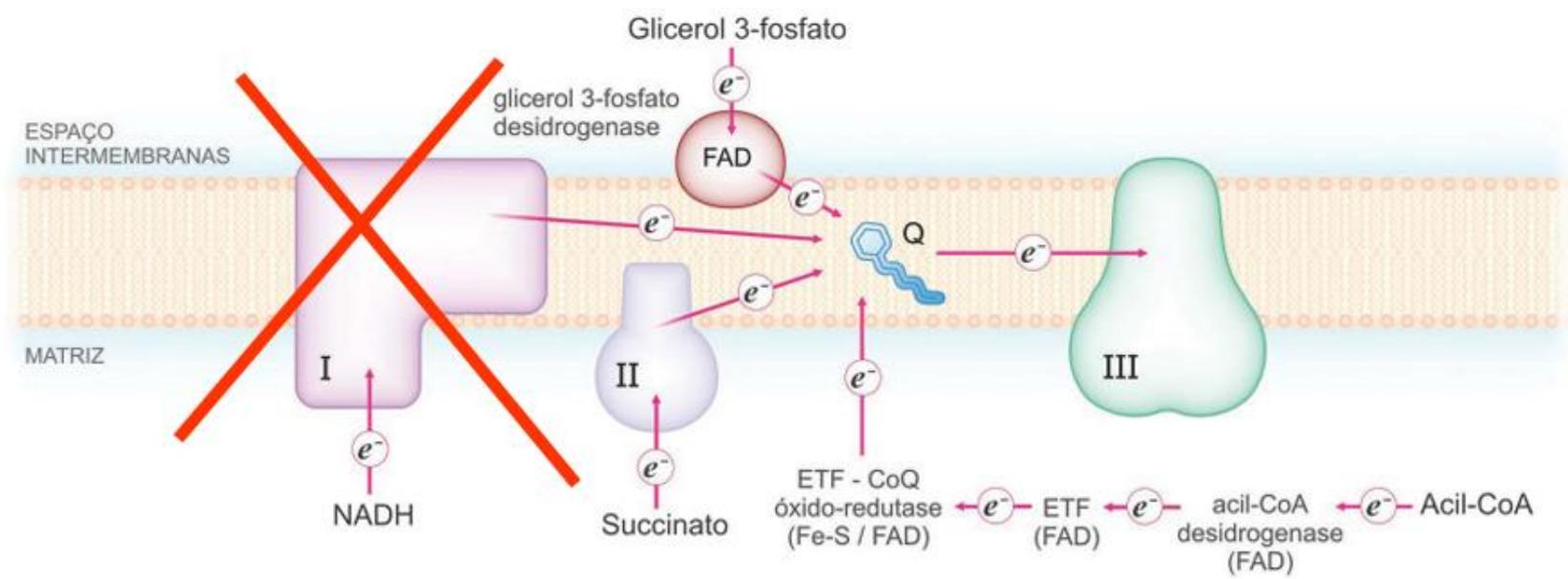
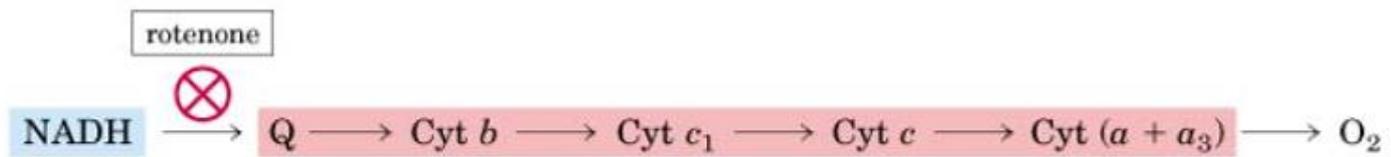
Drogas potencialmente letais

Barbituratos (hipnóticos)	Complexo I
Rotenona (inseticida)	Complexo I
Malonato (inibidor da succinato desidrogenase)	Complexo II
Antimicina A (antibiótico)	Complexo III
Cianeto (CN <sup>-</sup> ), monóxido de carbono (CO), azida (N <sup>3-</sup> ) b	Complexo IV

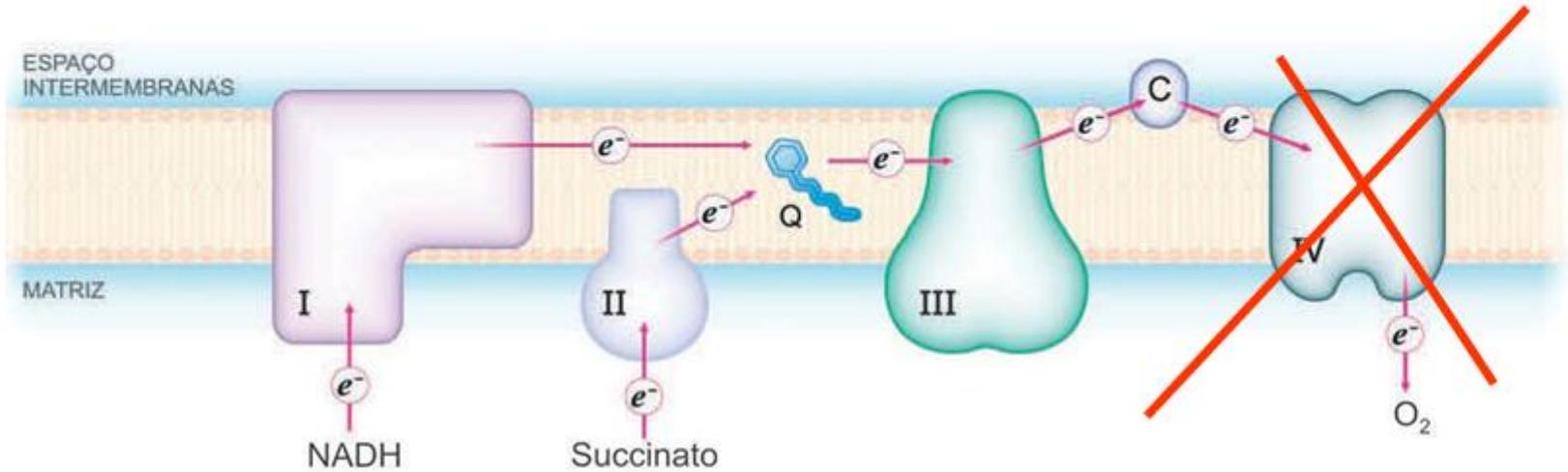
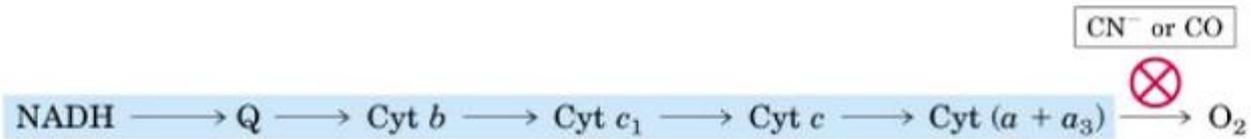
# Inibidores da cadeia respiratória mitocondrial

Respiratory Chain Sites	Inhibitor
Complex I: NADH: CoQ reductase	Piericidin Amytal Rotenone
Complex III: Cytochrome c reductase	Antimycin A
Complex IV: Cytochrome oxidase	Cyanide ion Carbon monoxide
ATP synthase	Oligomycin
ADP/ATP translocase	Atractyloside, Bongkrekate

# Rotenona (inseticida) – Complexo I



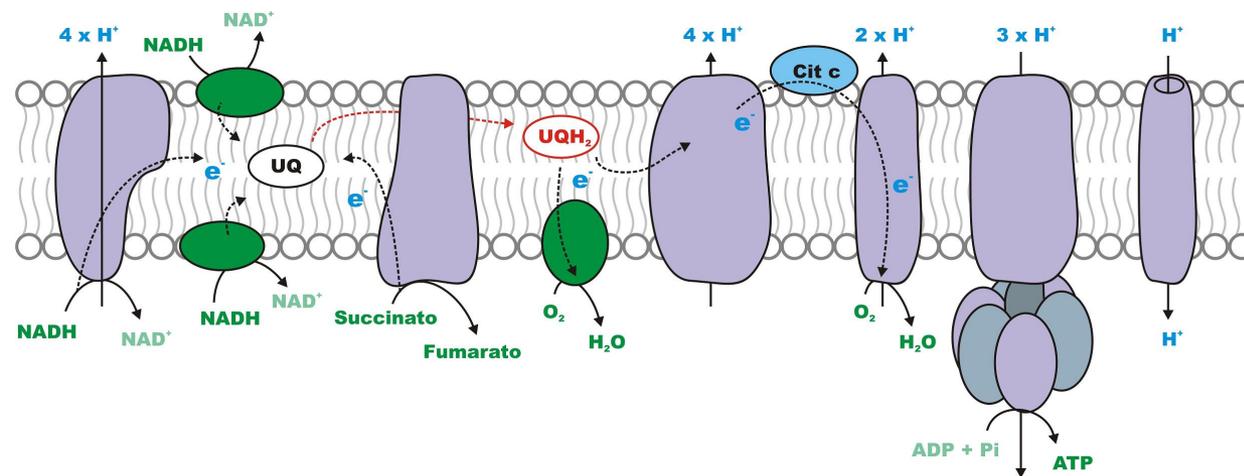
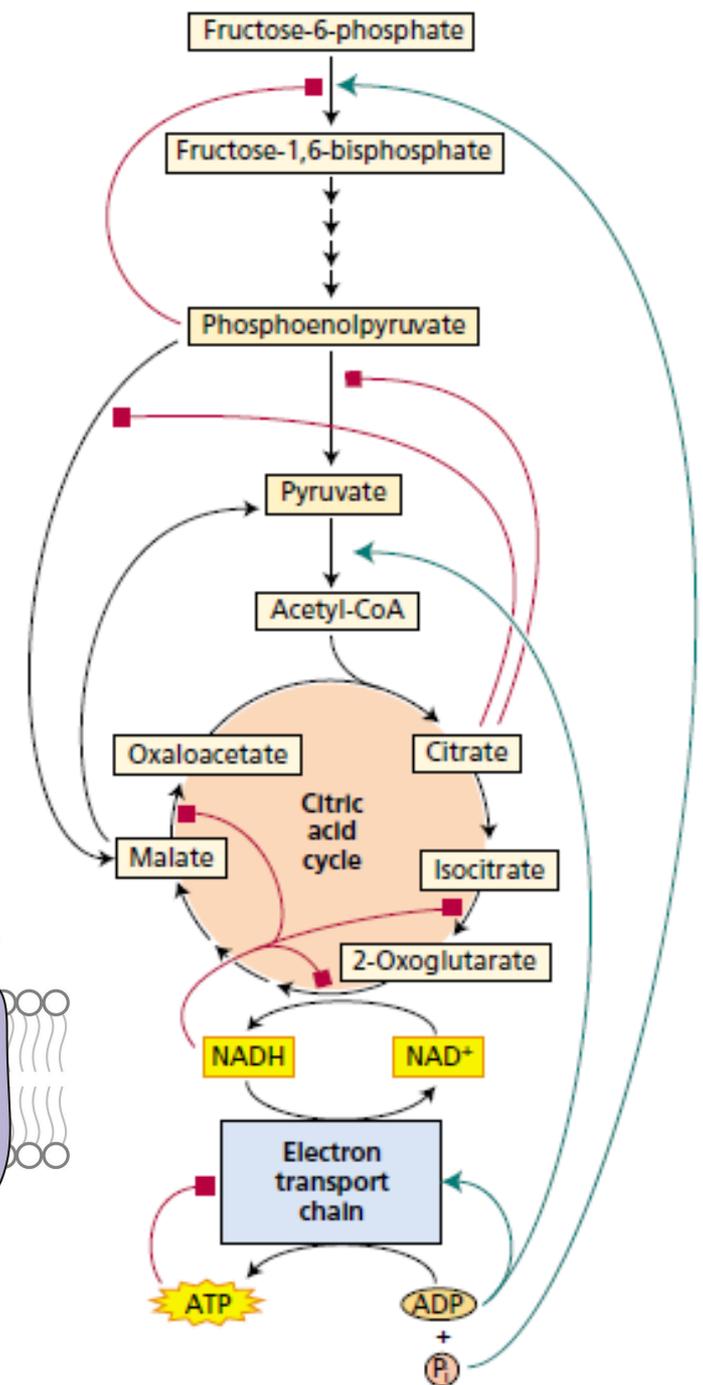
# Cianeto (CN<sup>-</sup>), monóxido de carbono (CO), azida (N<sub>3</sub><sup>-</sup>) b Complexo IV



**FIM**

# Regulação da respiração

*Controle da  
respiração pelos  
níveis dos  
metabólitos  
envolvidos*



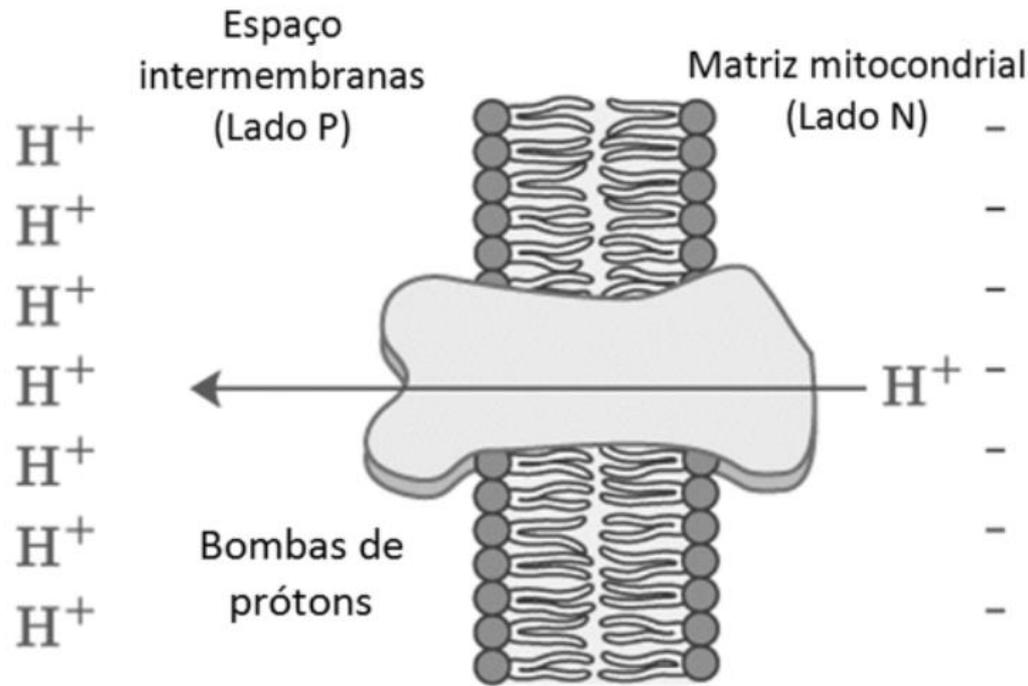
A cadeia transportadora de elétrons é regulada pela disponibilidade dos substratos NADH.H<sup>+</sup>, FADH<sub>2</sub>, ADP, Pi e oxigênio. A fosforilação oxidativa (FOx) é regulada basicamente pela disponibilidade de ADP e Pi, mas indiretamente pelo estado redox dos componentes da CTE.

Assim, CTE e fosforilação oxidativa estarão inibidas nas seguintes situações:

a) NADH/NAD<sup>+</sup> baixa – o poder redutor é baixo e existe uma baixa concentração de doadores de elétrons para a CTE. Nesta situação, a CTE e a FOx estarão inibidas, pois não há muitos elétrons de alta energia disponíveis para o funcionamento da CTE e, conseqüentemente, da FOx.

b) ATP/ADP alta – a carga energética da célula é alta, e, portanto, a síntese de ATP não precisa ser estimulada. Altas concentrações de ATP são acompanhadas de baixa disponibilidade de ADP e Pi livres, que são substratos da ATP sintase.

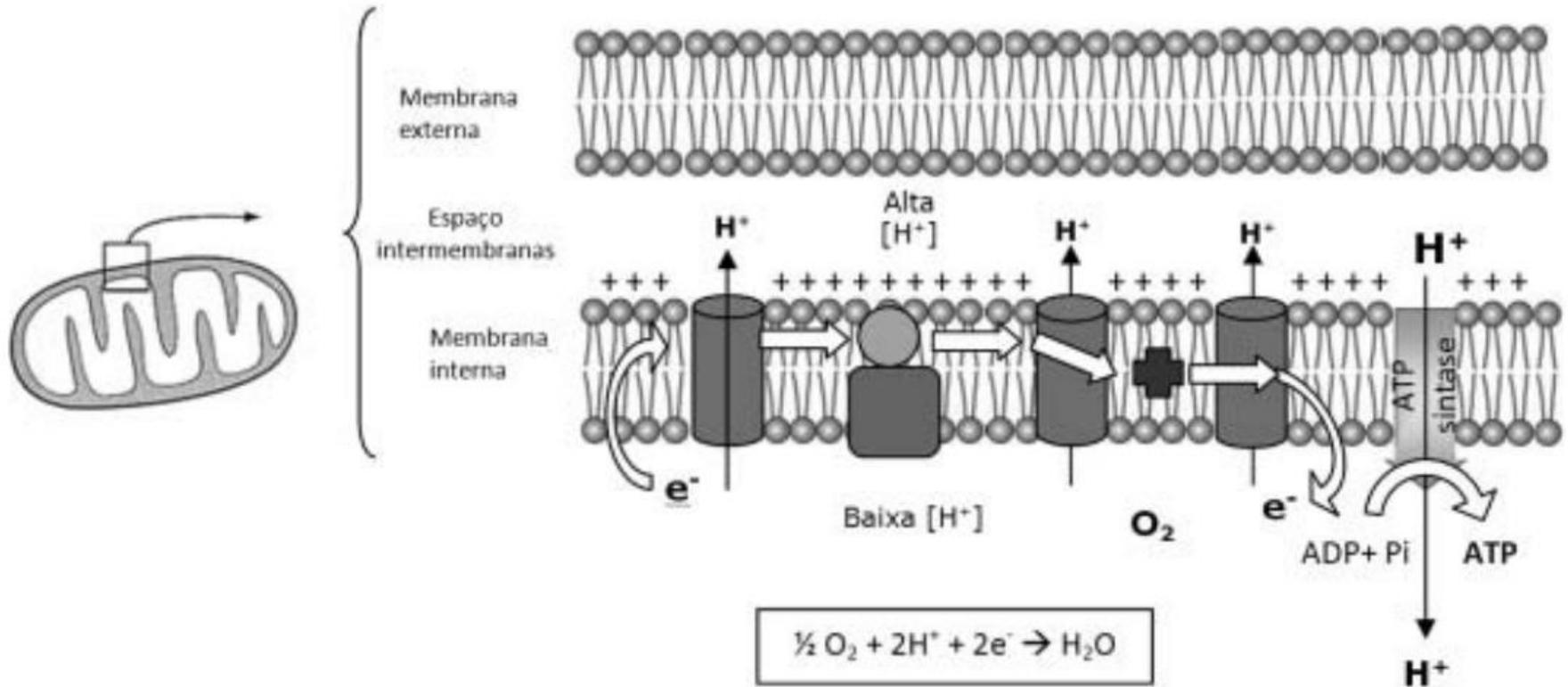
c) O<sub>2</sub> baixo – o oxigênio é o aceptor final dos elétrons e, na ausência dele, os transportadores ficam saturados e não são mais capazes de aceitar novos elétrons, paralisando a cadeia transportadora. É por isso que precisamos respirar oxigênio.



O gradiente de prótons formado durante a cadeia transportadora de elétrons. O bombeamento de prótons estabelece uma diferença de potencial elétrico entre os dois lados da membrana interna mitocondrial: o lado da matriz mitocondrial, lado N, é relativamente negativo se comparado ao lado P, intermembranas, positivo pela presença de prótons.

As bombas de prótons responsáveis por estabelecer este gradiente são os complexos I, III e IV da CTE

Acoplamento entre a cadeia transportadora de elétrons mitocondrial e a fosforilação oxidativa. O transporte de elétrons fornece energia para o bombeamento de prótons nos complexos I, III e IV. O gradiente de prótons é usado como fonte de energia para a síntese de ATP quando os prótons passam de volta à matriz pela ATP sintase.



## **Resumindo a Teoria Quimiosmótica:**

Peter Mitchell propôs que o bombeamento de próton que acontece durante a CTE gera um gradiente protônico e, em consequência disso, estabelece um potencial eletroquímico através da membrana interna mitocondrial. Os prótons retornam do espaço intermembranas em direção à matriz mitocondrial, passando pela F<sub>1</sub>F<sub>o</sub> – ATP sintase. Durante seu percurso de volta à matriz, os prótons movimentam a enzima, gerando energia para a síntese de ATP. Este movimento que o fluxo de prótons provoca na F<sub>1</sub>F<sub>o</sub> – ATP sintase é a “mola propulsora” que dirige a síntese de ATP.

# Controle respiratório

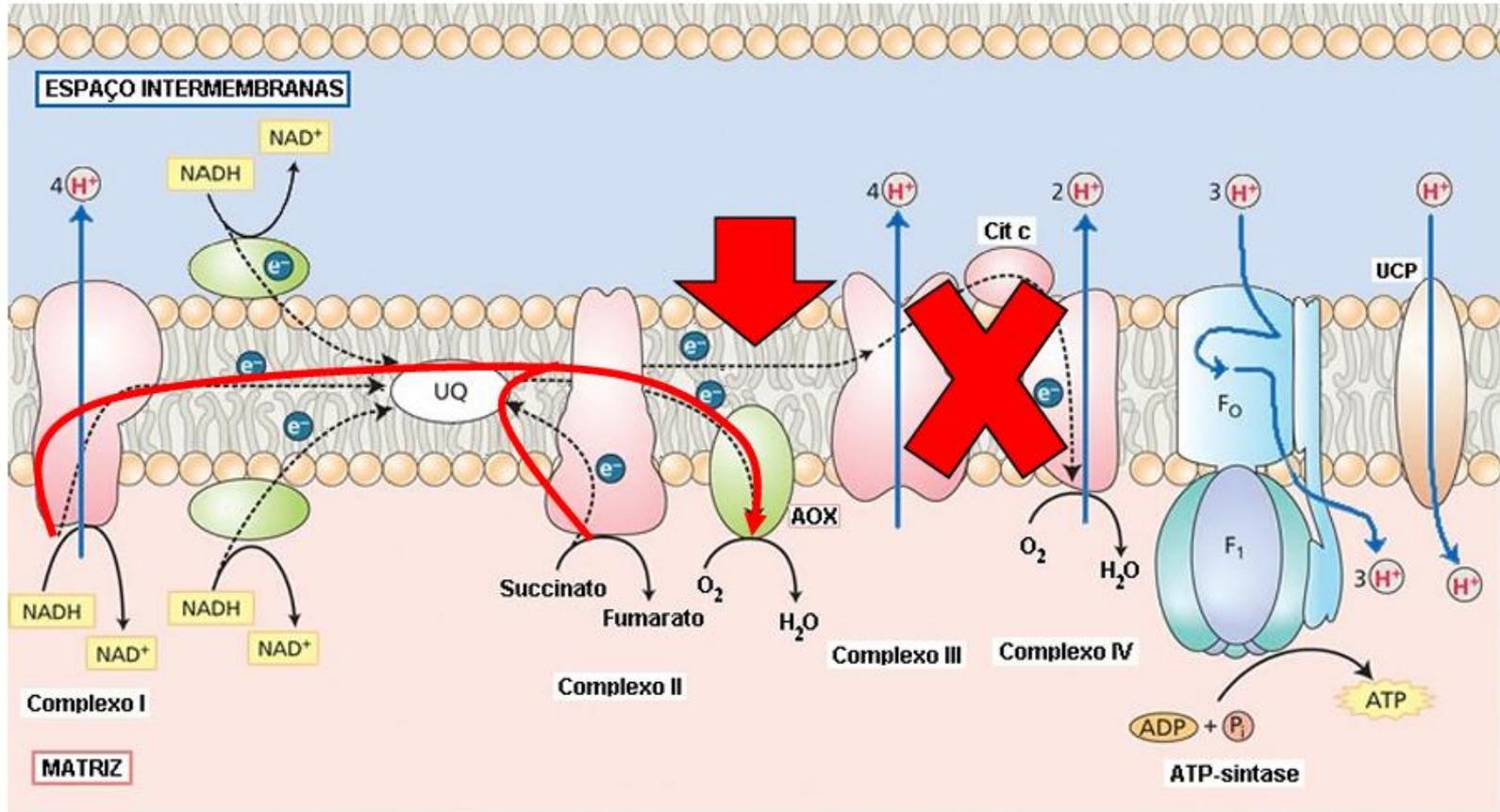
Transporte de e<sup>-</sup> e síntese de ATP são processos acoplados.

A oxidação de NADH e FADH<sub>2</sub> só ocorre se houver síntese de ATP e vice-versa. ADP regula a entrada de prótons pela ATP sintase.

Quando não há um gasto grande de ATP há menos ADP diminuindo a entrada de prótons (H<sup>+</sup>) pela ATP sintase.

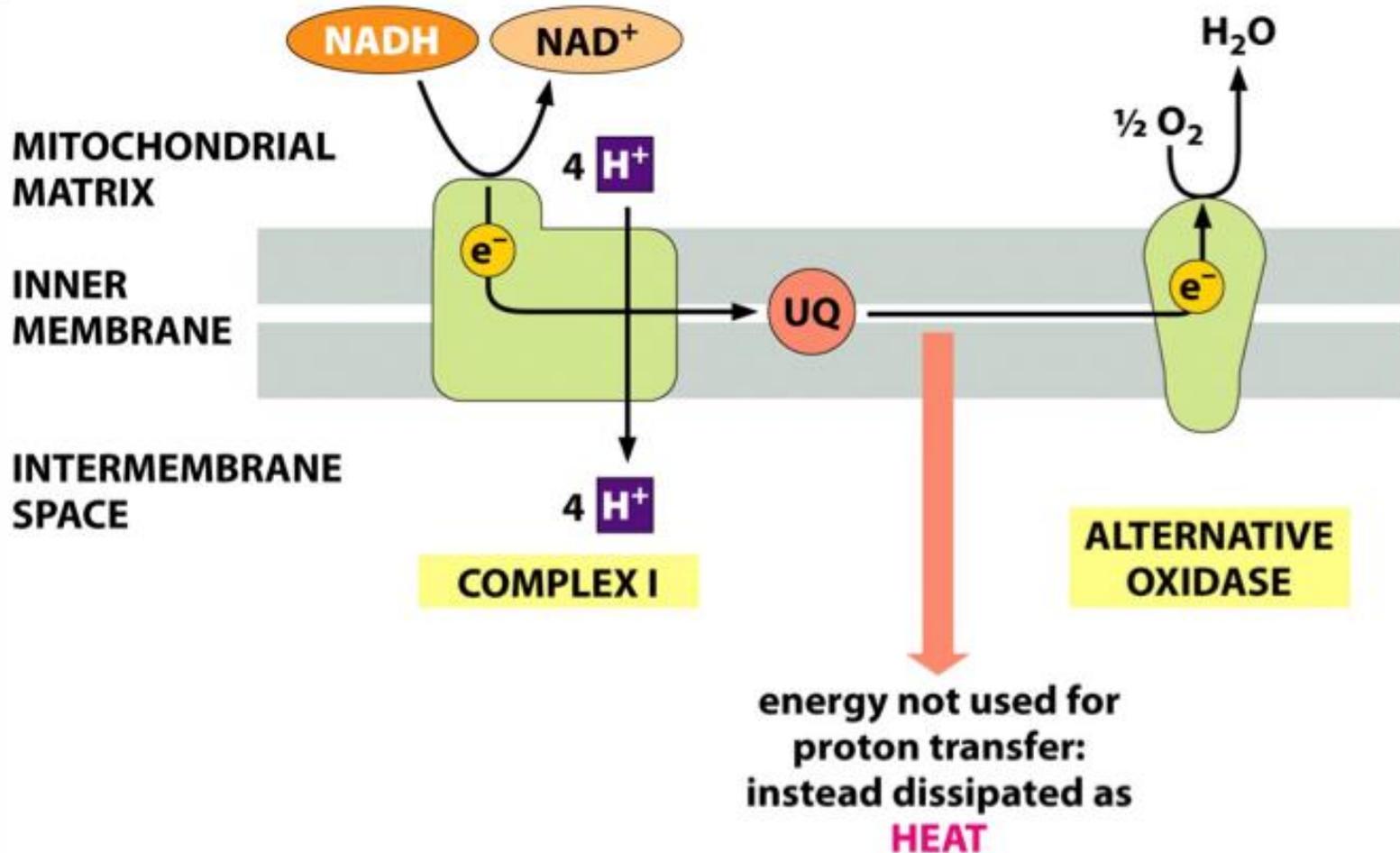
A entrada de H<sup>+</sup> requer o ADP. A magnitude do gradiente de prótons aumenta e impede a ação da bomba de prótons até que a energia necessária para bombear prótons para fora da mitocôndria, contra gradiente, se iguala à energia liberada pelo transporte de elétrons que para.

A AOX permite que a respiração continue mesmo quando os complexos III e IV estão inoperantes  
Porém, o rendimento energético é menor



AOX: oxidase alternativa

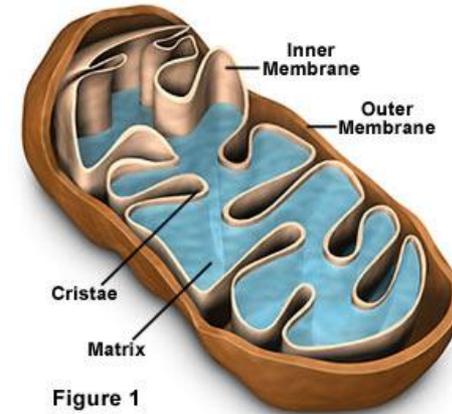
# OXIDASE ALTERNATIVA (AOX) GERA CALOR



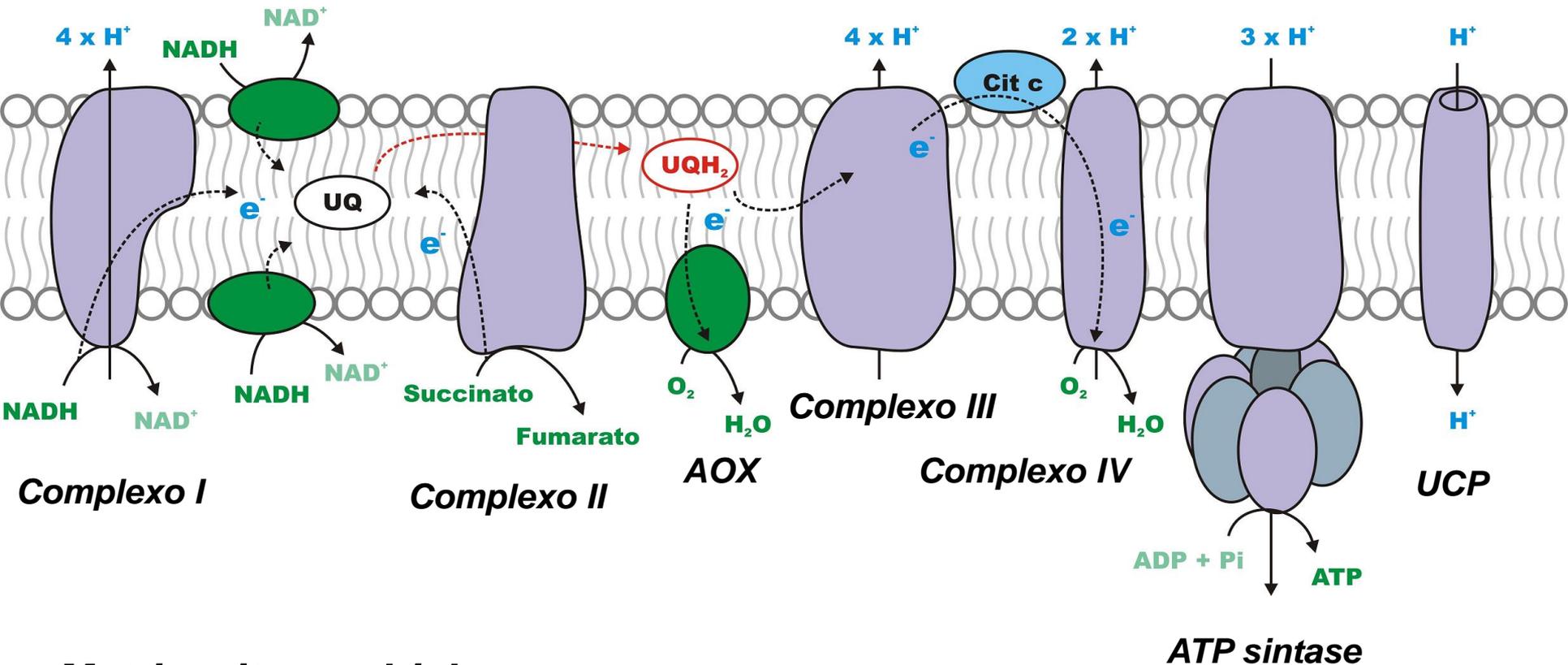
# Cadeia de transporte de elétrons

*Espaço intermembrana*

Mitochondria Inner Structure



*NADH desidrogenase externa*



*Matriz mitocondrial*

*ATP sintase*

# Dezenas de proteínas formam os complexos transportadores de elétrons

**TABLE 19-3** The Protein Components of the Mitochondrial Electron-Transfer Chain

<i>Enzyme complex/protein</i>	<i>Mass (kDa)</i>	<i>Number of subunits*</i>	<i>Prosthetic group(s)</i>
I NADH dehydrogenase	850	43 (14)	FMN, Fe-S
II Succinate dehydrogenase	140	4	FAD, Fe-S
III Ubiquinone cytochrome c oxidoreductase	250	11	Hemes, Fe-S
Cytochrome c <sup>†</sup>	13	1	Heme
IV Cytochrome oxidase	160	13 (3-4)	Hemes; Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub>

\*Numbers of subunits in the bacterial equivalents in parentheses.

<sup>†</sup>Cytochrome c is not part of an enzyme complex; it moves between Complexes III and IV as a freely soluble protein.

