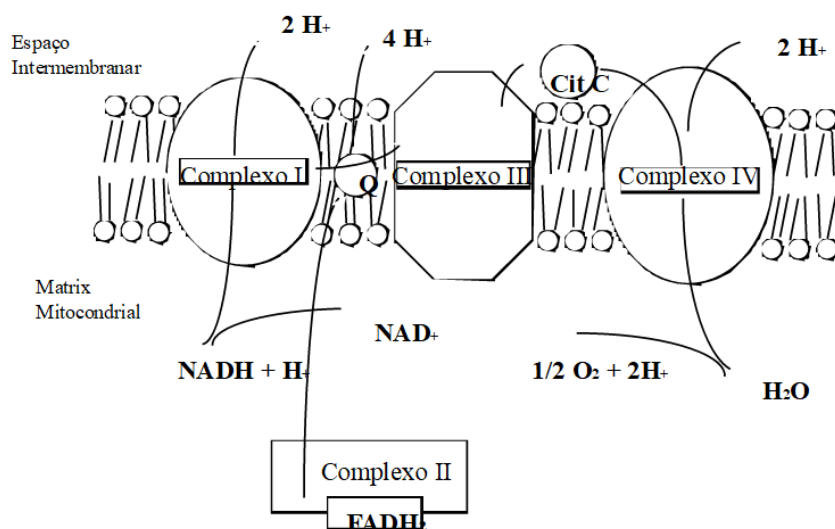


RESUMO - FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

1. Fosforilação oxidativa é o processo bioquímico pelo qual a oxidação de NADH e FADH₂, produzidos na glicólise e ciclo de Krebs, ocorre acoplada à produção de ATP, a partir de ADP + Pi. Este processo se dá na cadeia respiratória ou cadeia de transporte de elétrons, que compreende um conjunto ordenado de enzimas e transportadores de elétrons inseridos na membrana interna da mitocôndria.

2. A cadeia respiratória contém 4 complexos, I, II, III e IV, ordenados por ordem crescente de potencial redox, indo do potencial padrão de NAD⁺/NADH ($E_0' = -0,315V$) ao do O₂/H₂O ($E_0' = +0,815V$). Os elétrons são transferidos do complexo I ou II para o complexo III pela coenzima Q (ou ubiquinona), e do complexo III para o complexo IV pelo citocromo C para chegar ao O₂. NADH e FADH₂ cedem elétrons, respectivamente, aos complexos I e II. A transferência exergônica de elétrons do nível redox de NADH para o de O₂ ($\Delta E_0' = 1,130V$) envolve uma diferença de energia livre liberada ($\Delta G_0' = -218kJ/mol$) que é em parte retida pelo transporte de H⁺ do lado interno para o externo da membrana, criando o gradiente eletroquímico de prótons que permitirá “empurrar” o processo endergônico de fosforilação de ADP por Pi para gerar ATP, através da bomba de prótons que constitui a ATP sintase (também conhecida com F₁F₀-ATPase).



3. A ATP sintase é distinta e fisicamente separada da cadeia de transporte de elétrons. A transferência de 2e de NADH até O₂ envolve um $\Delta G_0' = -218 \text{ kJ/mol}$, que gera um incremento no gradiente de prótons suficiente para mover a ATP sintase, permitindo a produção de 3 moles de ATP ($\Delta G_0' = +30,5 \text{ kJ/mol}$). Nestas condições, a ATP sintase trabalha com uma eficiência termodinâmica igual a 42%. É, no entanto, necessário destacar que quando os 2e saem do nível redox de FADH₂, formam-se apenas 2ATP. Naturalmente, para uma melhor medida da real eficiência termodinâmica da fosforilação oxidativa seria preciso estimar o ΔG da transferência de elétrons em vez do $\Delta G_0'$.

4. A grande quantidade de energia livre que seria dissipada na oxidação completa da glicose a CO₂ e H₂O [$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{ O}_2 \rightarrow 6 \text{ CO}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O}$; $\Delta G_0' = -2823 \text{ kJ/mol}$] é aproveitada para produção de ATP, graças quase exclusivamente ao processo de fosforilação oxidativa, rendendo 38ATP por mol de glicose (incluindo neste total 2ATP da glicólise e 2 do ciclo de Krebs).

5. Vários mecanismos da cadeia de transporte de elétrons e de seu acoplamento à síntese de ATP foram elucidados através da utilização de inibidores e desacopladores, entre os quais estão: rotenona, amital, antimicina A, cianeto e DNP.

- Rotenona e amital inibem a redução dos complexo I e III por NADH.

- Antimicina A inibe o transporte de elétrons no complexo II.

- Cianeto inibe o transporte no complexo IV.

DNP é desacoplador, pois promove o "vazamento" de H⁺, levando à dissipação do gradiente de prótons e contínuo transporte de elétrons, desacoplado da síntese de ATP.

6. A síntese de ATP a partir de ADP e Pi na mitocôndria, que é catalisada pela ATP sintase, é dirigida pelo processo de transporte de elétrons. Mas como a ATP sintase é fisicamente separada das proteínas do transporte de elétrons, a energia livre liberada no transporte de elétrons deve ser conservada em uma forma que possa ser utilizada

pela ATP sintase. A energia livre do transporte de elétrons é conservada pelo bombeamento de H^+ da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar, criando um gradiente de H^+ . A volta dos prótons ao interior da mitocôndria é termodinamicamente favorável. A membrana interna da mitocôndria é impermeável a prótons em toda sua extensão, exceto na ATP sintase; e é então por este canal que os prótons atravessam a membrana, de volta à matriz mitocondrial. A variação de energia livre associada ao transporte de um próton através da membrana interna da mitocôndria pode ser determinada através de medidas da diferença de pH e do potencial de membrana estabelecidos em mitocôndrias consumindo oxigênio.