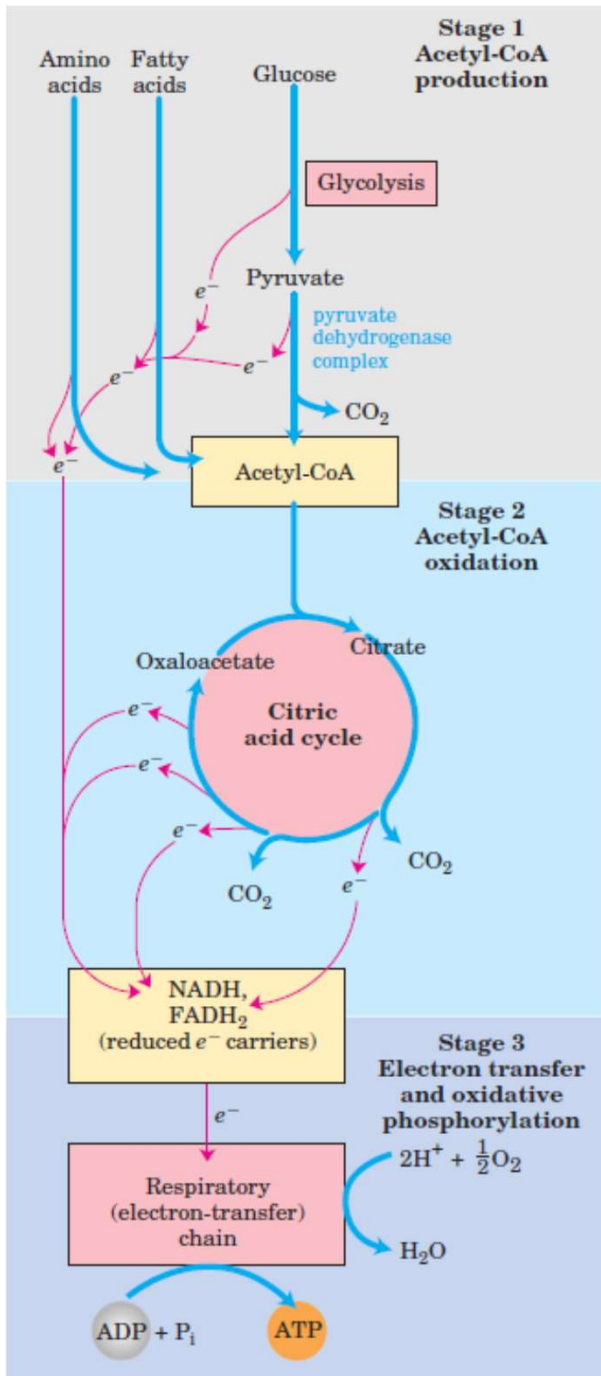


Cadeia de transporte de Elétrons e Fosforilação Oxidativa

QBQ 0104 – Fisioterapia 2023



- Oxidação da glicólise, ácidos graxos e aminoácidos



acetylCoA



Ciclo de Krebs: oxidação máxima dos átomos de carbono e geração de coenzimas reduzidas NADH e FADH₂

Como o organismo conserva a energia?

Uma pequena fração da energia contida na molécula de glicose (e de lipídeos, aminoácidos) gera ATP; a maior parte da energia é conservada na forma de coenzimas reduzidas

Produção de ATP

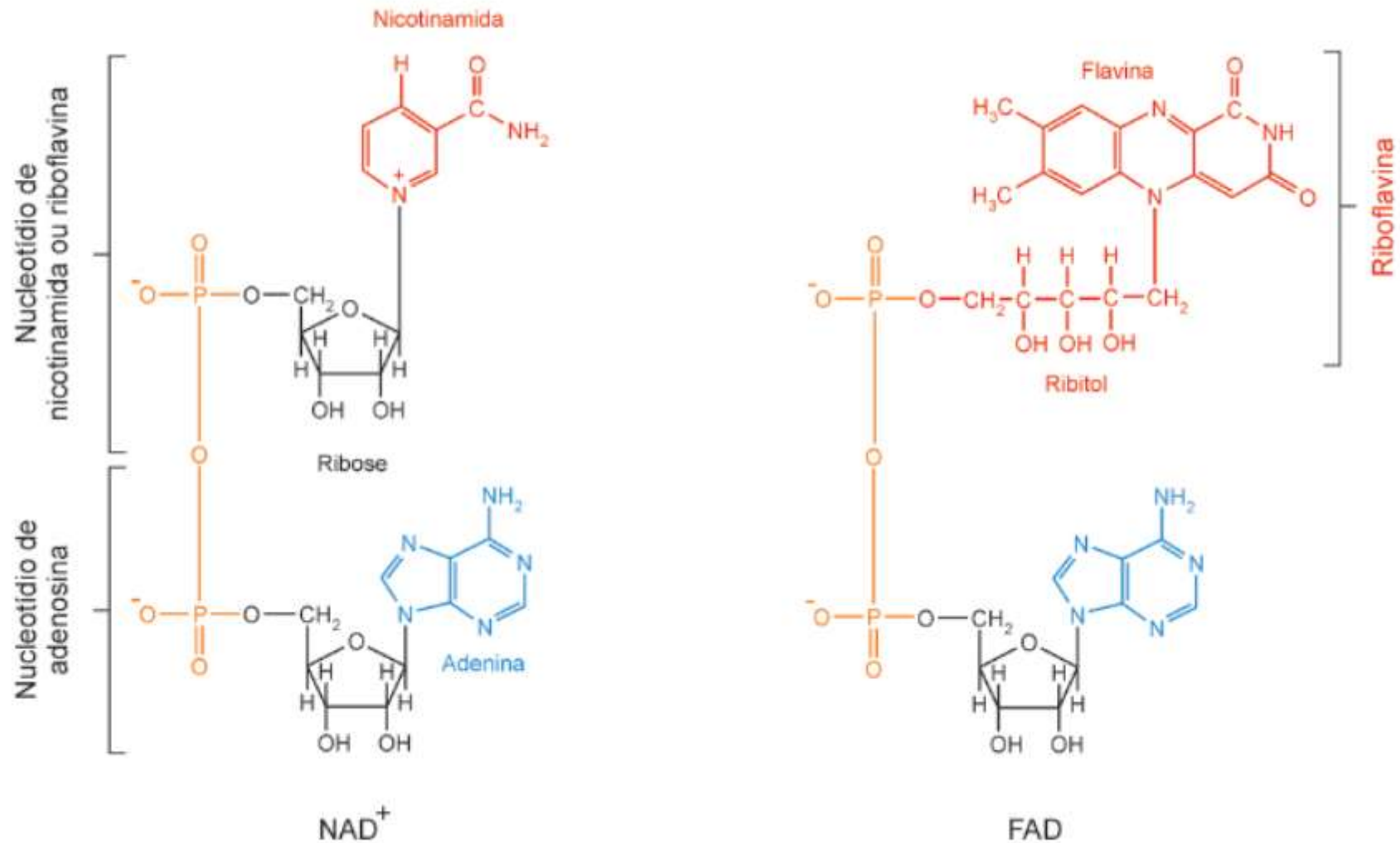
Glicólise: saldo de 2 ATP

Ciclo de Krebs: 1 ATP e 1 GTP

Etapa/Reação	Mols de NADH	Mols de FADH ₂
Glicólise		
Gliceraldeído 3-fosfato → 1,3-Bisfosfoglicerato	2	—
Piruvato → Acetil-CoA	2	—
Ciclo de Krebs		
Isocitrato → α-Cetoglutarato	2	—
α-Cetoglutarato → Succinil-CoA	2	—
Succinato → Fumarato	—	2
Malato → Oxaloacetato	2	—
<i>Total</i>	10	2

Coenzimas

NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleotídeo
FAD: flavina adenina dinucleotídeo

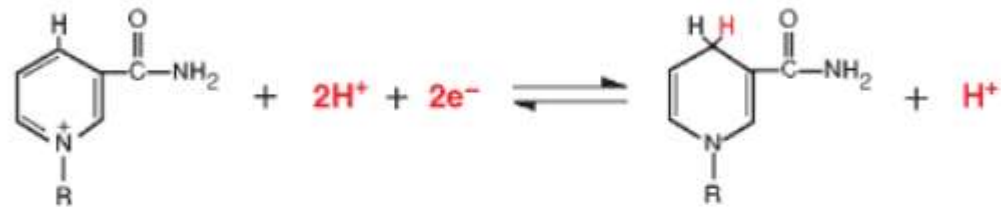


Coenzimas

NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleotídeo – transferência de 2 elétrons e 1 próton do substrato. O outro próton é liberado para o meio

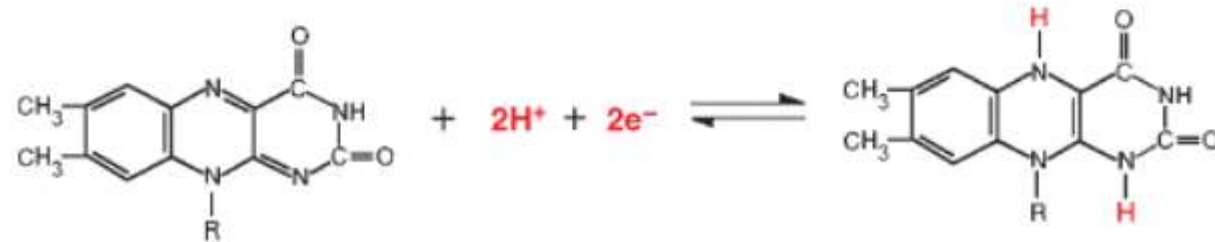
FAD: flavina adenina dinucleotídeo: 2 elétrons e 2 prótons do substrato.

S= substrato



NAD⁺
(oxidado)

NADH
(reduzido)

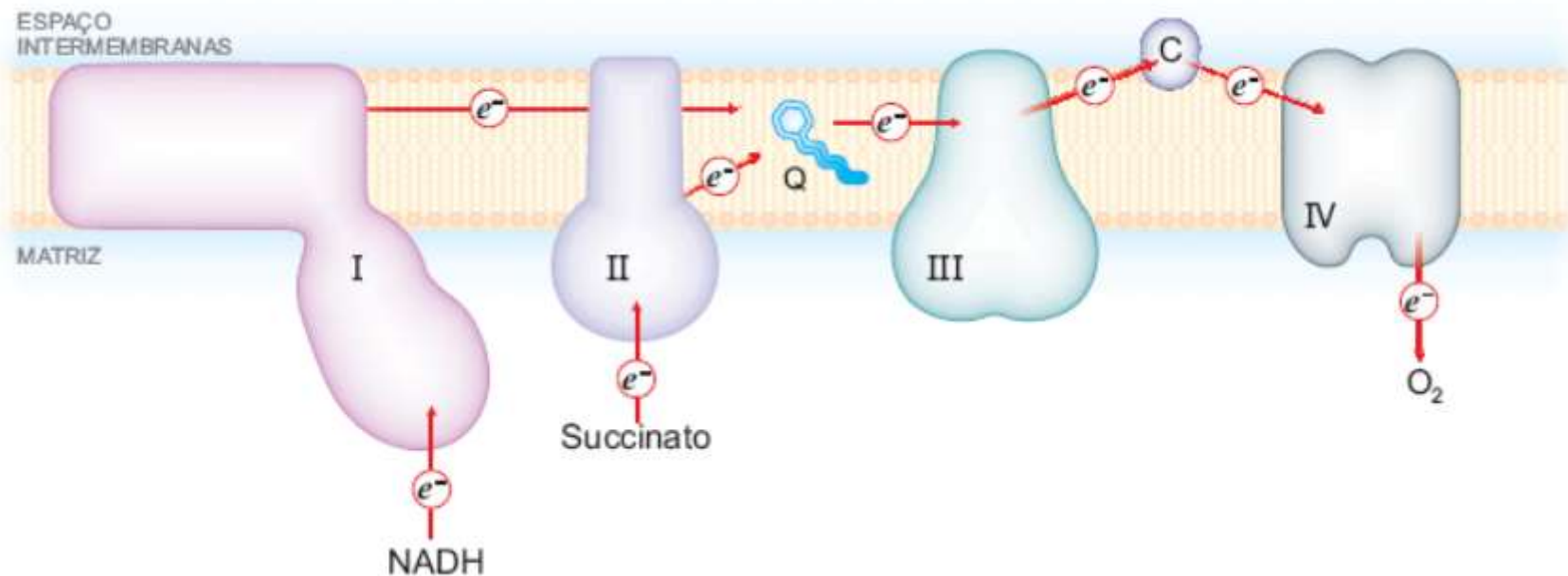


FAD
(oxidado)

FADH₂
(reduzido)

Reoxidação das Coenzimas

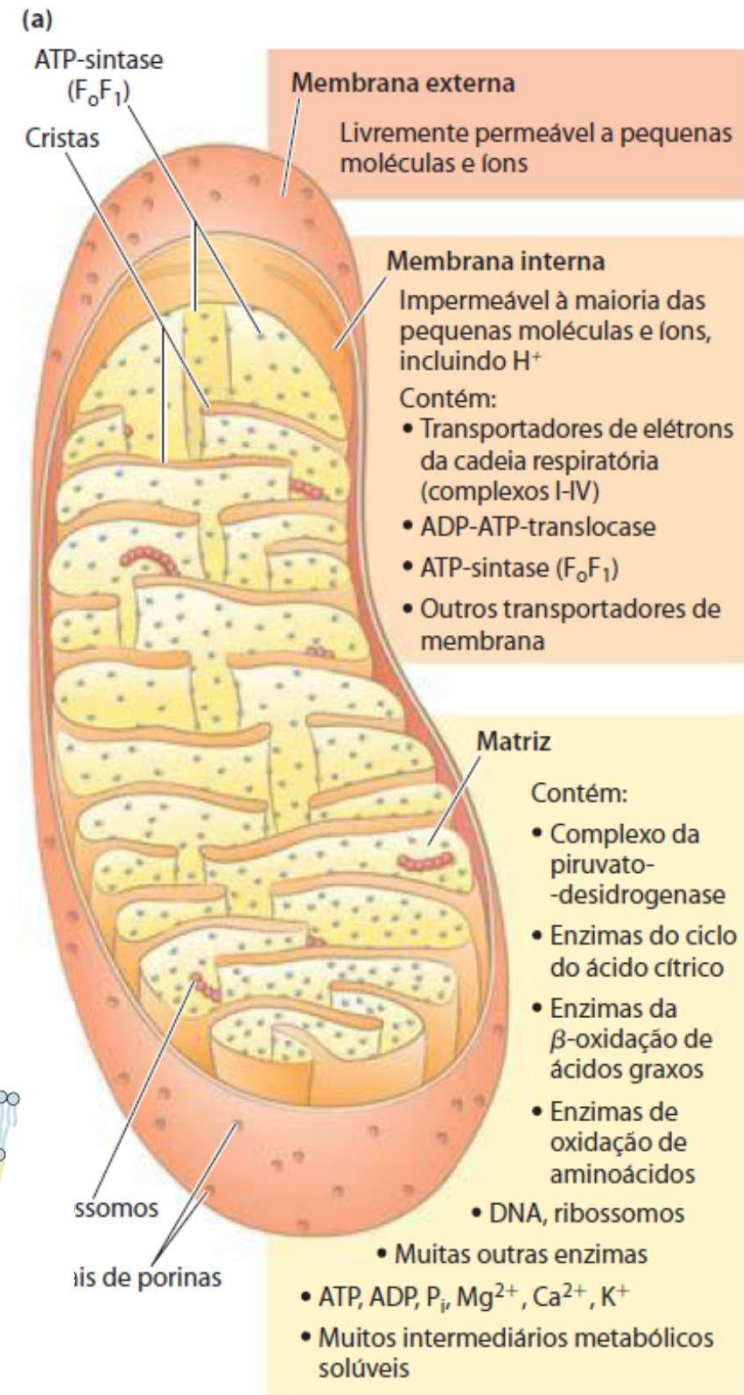
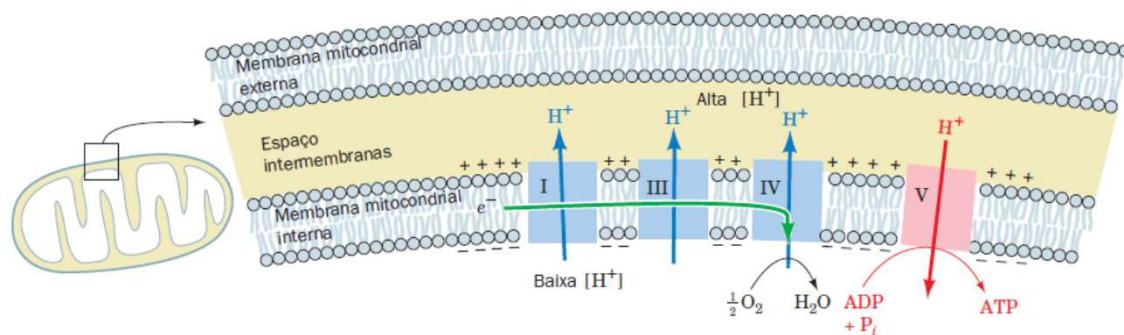
- Para voltar a participar das vias de degradação de nutrientes
- A energia da oxidação das coenzimas será acoplada à síntese de ATP.
- A oxidação das coenzimas pelo oxigênio, a “respiração celular” é feita pela cadeia de transporte de elétrons.
- Esta cadeia está acoplada a síntese de ATP: fosforilação oxidativa.



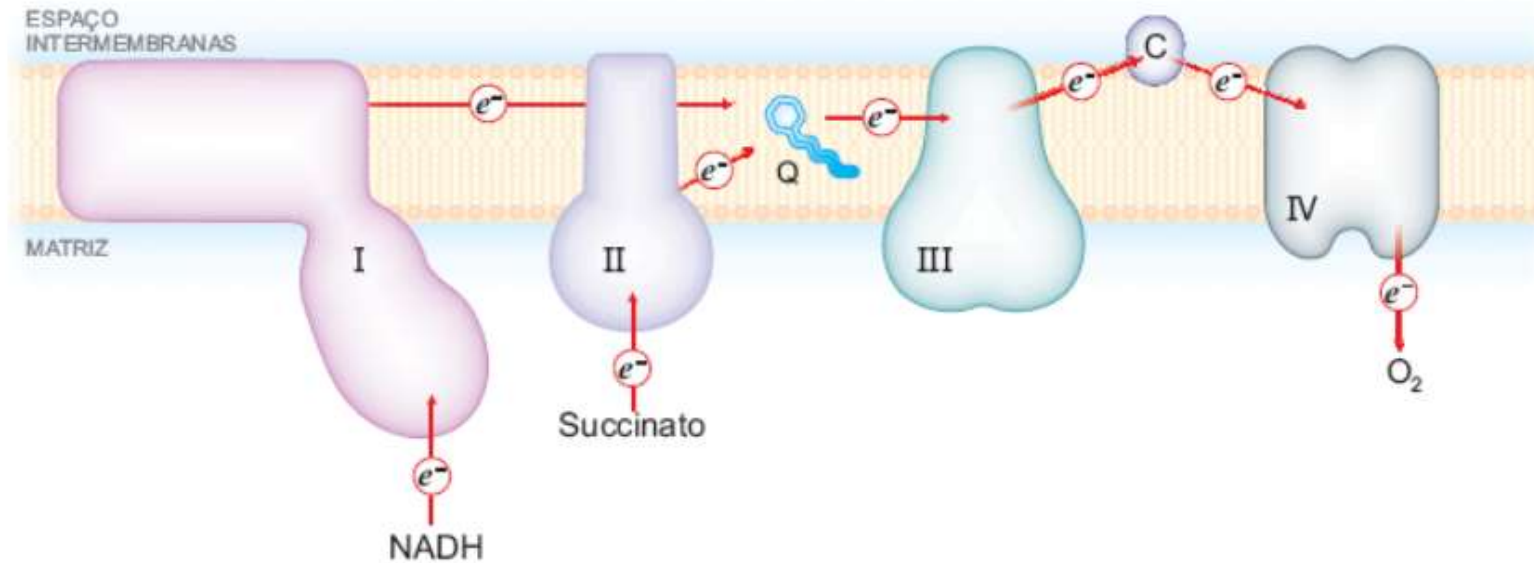
Os componentes da cadeia de transporte de elétrons organizam-se em ordem crescente de potenciais de redução

Tabela 11.1 Potenciais de redução padrão (E°) dos componentes da cadeia de transporte de elétrons.		
	Par oxidado/reduzido	E° (volts)
	NAD ⁺ /NADH	- 0,32
Complexo I	FMN/FMNH ₂	- 0,30
	Centros Fe-S ox/red ¹	- 0,38 a - 0,27
	Fumarato/Succinato	+ 0,03
Complexo II	FAD/FADH ₂	- 0,04
	Centros Fe-S ox/red	- 0,03 a 10,06
	Citocromo <i>b</i> ox/red	- 0,08
	CuQ/CuQH ₂	+ 0,05
Complexo III	Heme <i>b</i> ₅₆₆ ox/red ²	- 0,03
	Heme <i>b</i> ₅₆₂ ox/red	+ 0,03
	Centros Fe-S ox/red	+ 0,28
	Citocromo <i>c</i> ₁ ox/red	+ 0,22
	Citocromoc ox/red	+ 0,24
Complexo IV	Citocromo <i>a</i> ox/red	+ 0,29
	Cu ²⁺ /Cu ¹⁺	+ 0,34
	Citocromo <i>a</i> ₃ ox/red	+ 0,55
	O ₂ /H ₂ O	+ 0,82

As transferências de elétrons ocorrem na mitocôndria



As transferências de elétrons ocorrem na mitocôndria

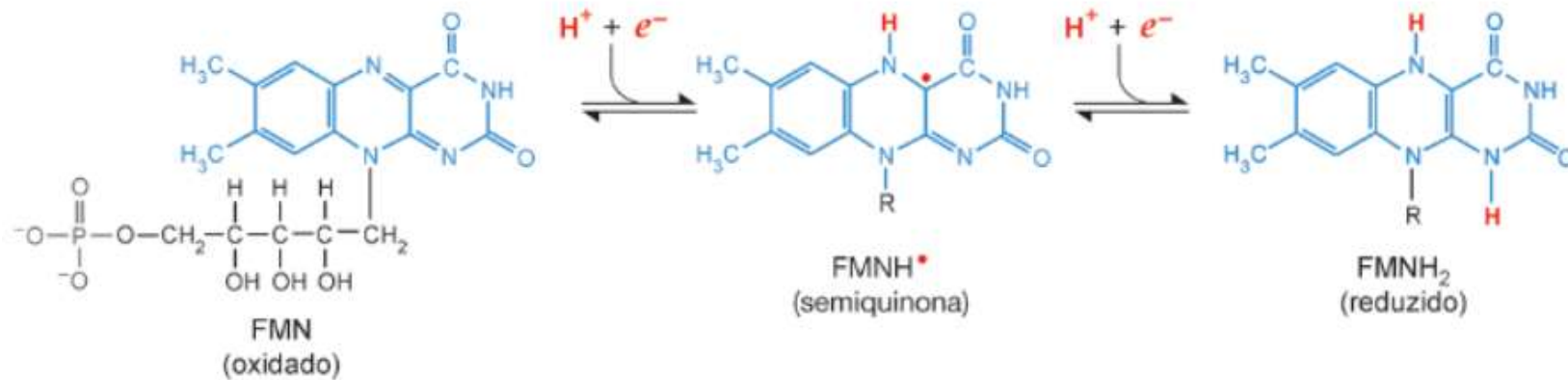


4 complexos enzimáticos (I, II, III e IV).

2 componentes móveis: coenzima Q (conecta complexos I e II ao III) e citocromo c (conecta complexo III ao IV)

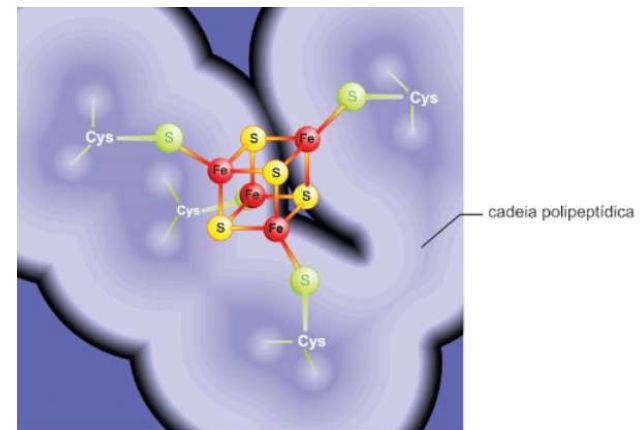
Grupos prostéticos associados a subunidades proteicas

- **Flavina mononucleotídeo (FMN)** – grupo prostético do complexo I



- **Centros ferro-enxofre (Fe-S)**

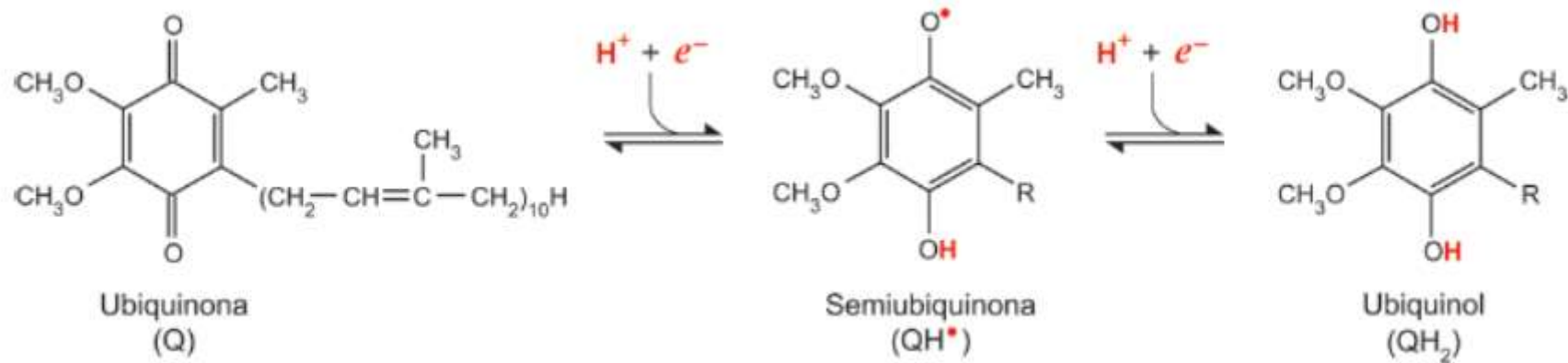
Cofatores dos complexos I, II e III



Componentes móveis da cadeia de transporte de elétrons

Ubiquinona ou Coenzima Q (CoQ ou Q)

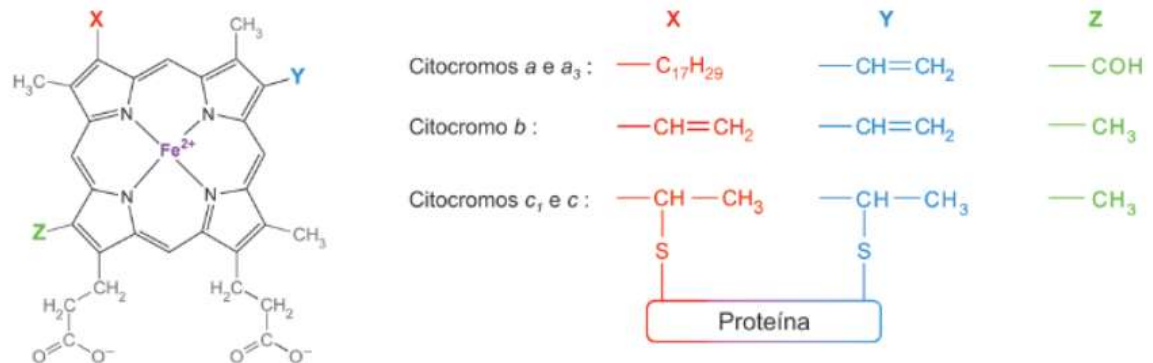
Recebe total de 2 prótons e 2 elétrons



Citocromos – proteínas transportadoras de elétrons que contêm heme (e ferro)

Citocromo c:

conecta os complexos II e IV.

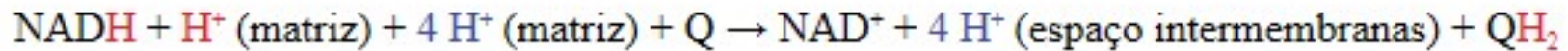


Complexo I

Também chamado como NADH-ubiquinona oxirredutase

Oxida o NADH, Reduz a CoQ

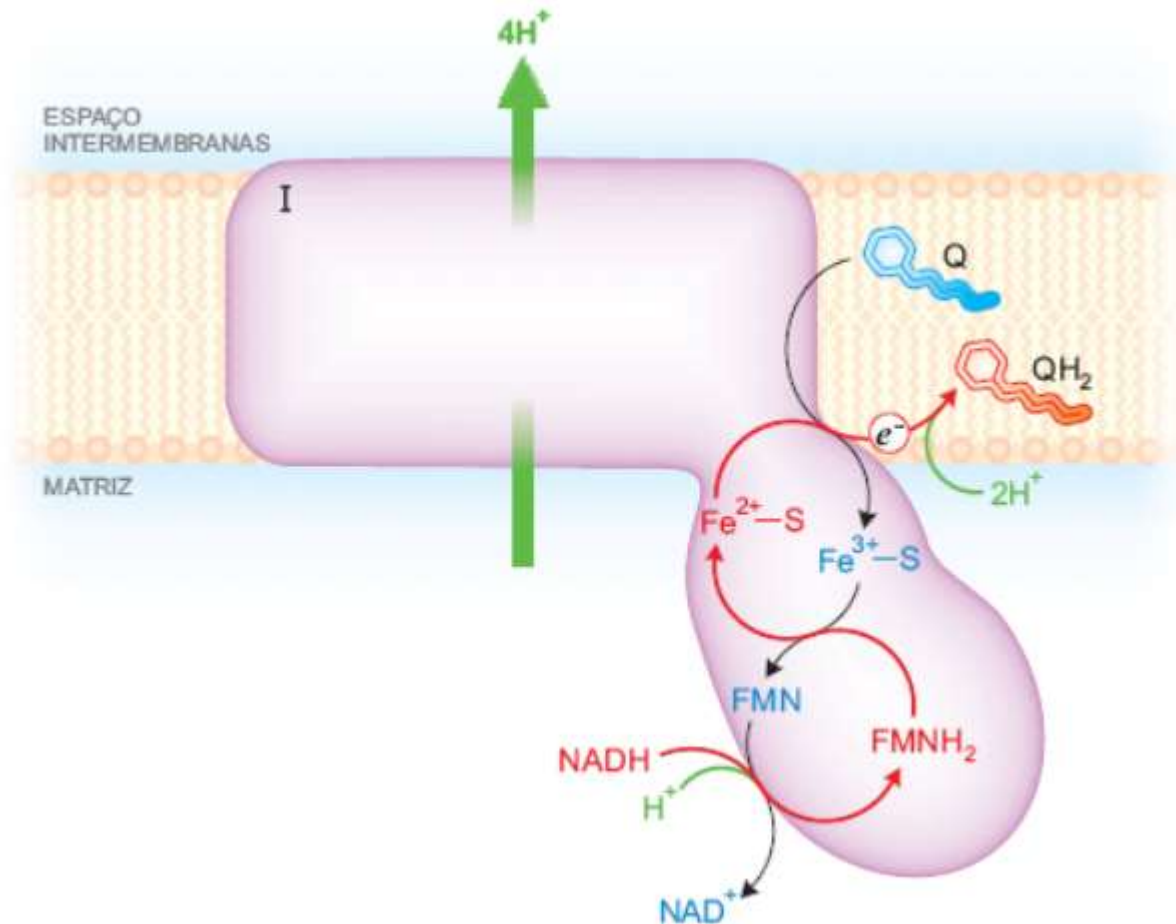
É uma bomba de prótons



quatro prótons bombeados por **dois** elétrons transferidos ($4\text{H}^+/2\text{e}^-$).

Elétrons do NADH para o FMN.

FMNH₂ são transferidos a centros Fe-S, e depois à CoQ (com retirada de 2 prótons da matriz), formando CoQH₂.



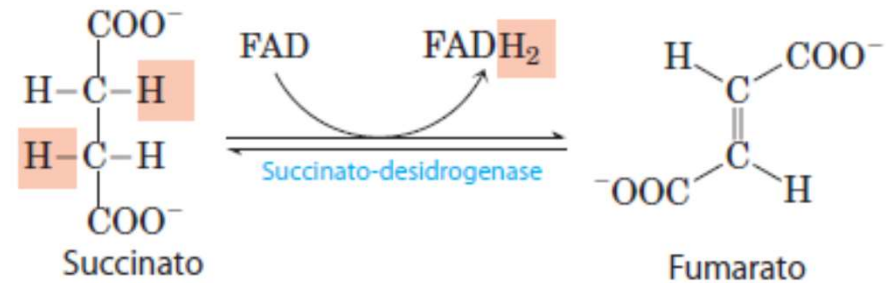
Complexo II ou succinato desidrogenase

ainda chamada *succinato-ubiquinona oxirredutase*

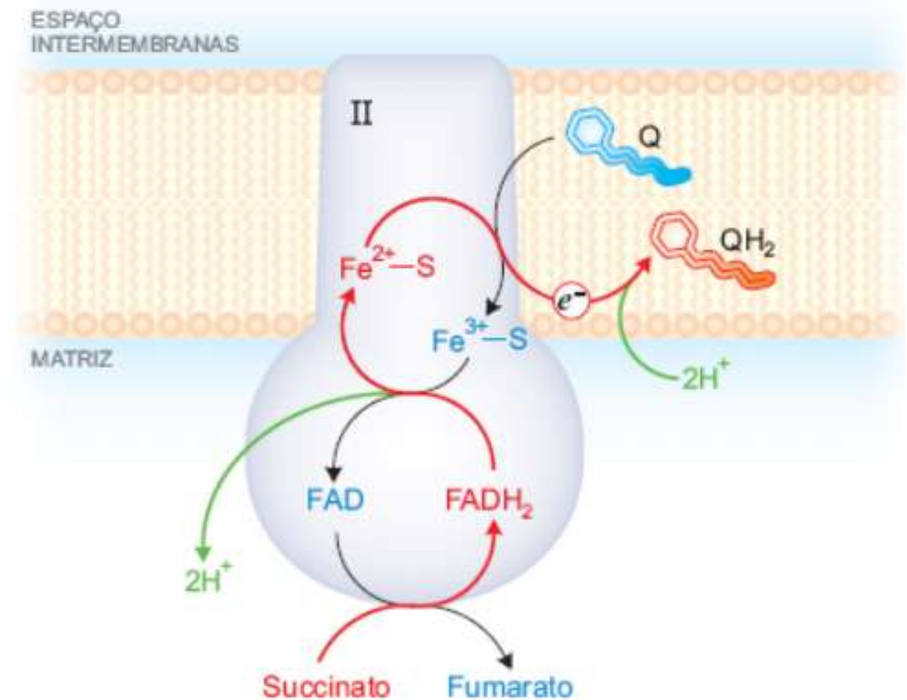
Participa do ciclo de Krebs e faz parte da cadeia respiratória.

catalisa a oxidação de succinato a fumarato, com redução de FAD a FADH₂ (ou seja, Os elétrons e os prótons do succinato são transferidos para o FAD, que se reduz a FADH₂).

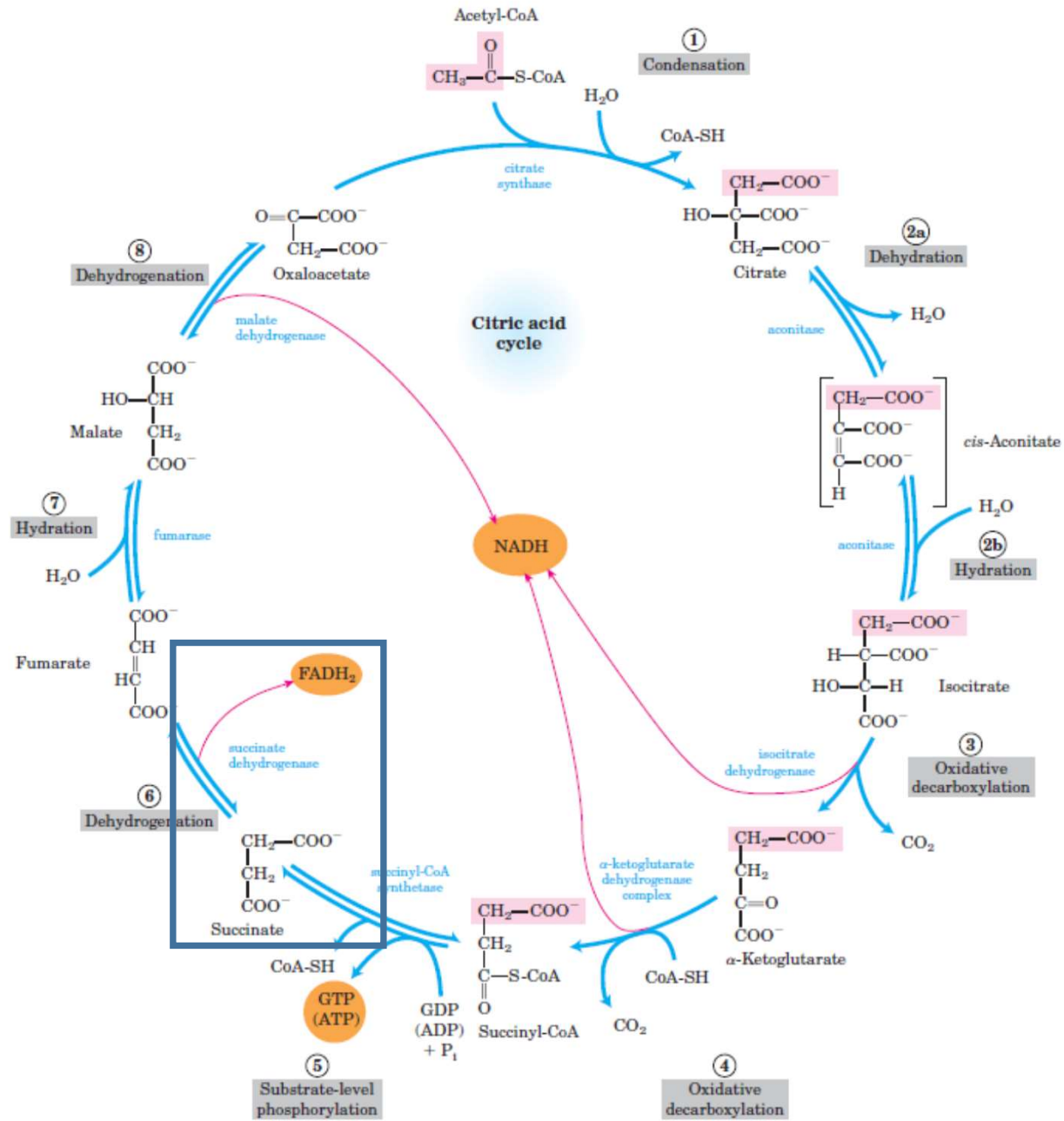
A oxidação do FADH₂ ocorre acoplada à redução da coenzima Q a QH₂



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



***O Complexo II não catalisa a extrusão de prótons**

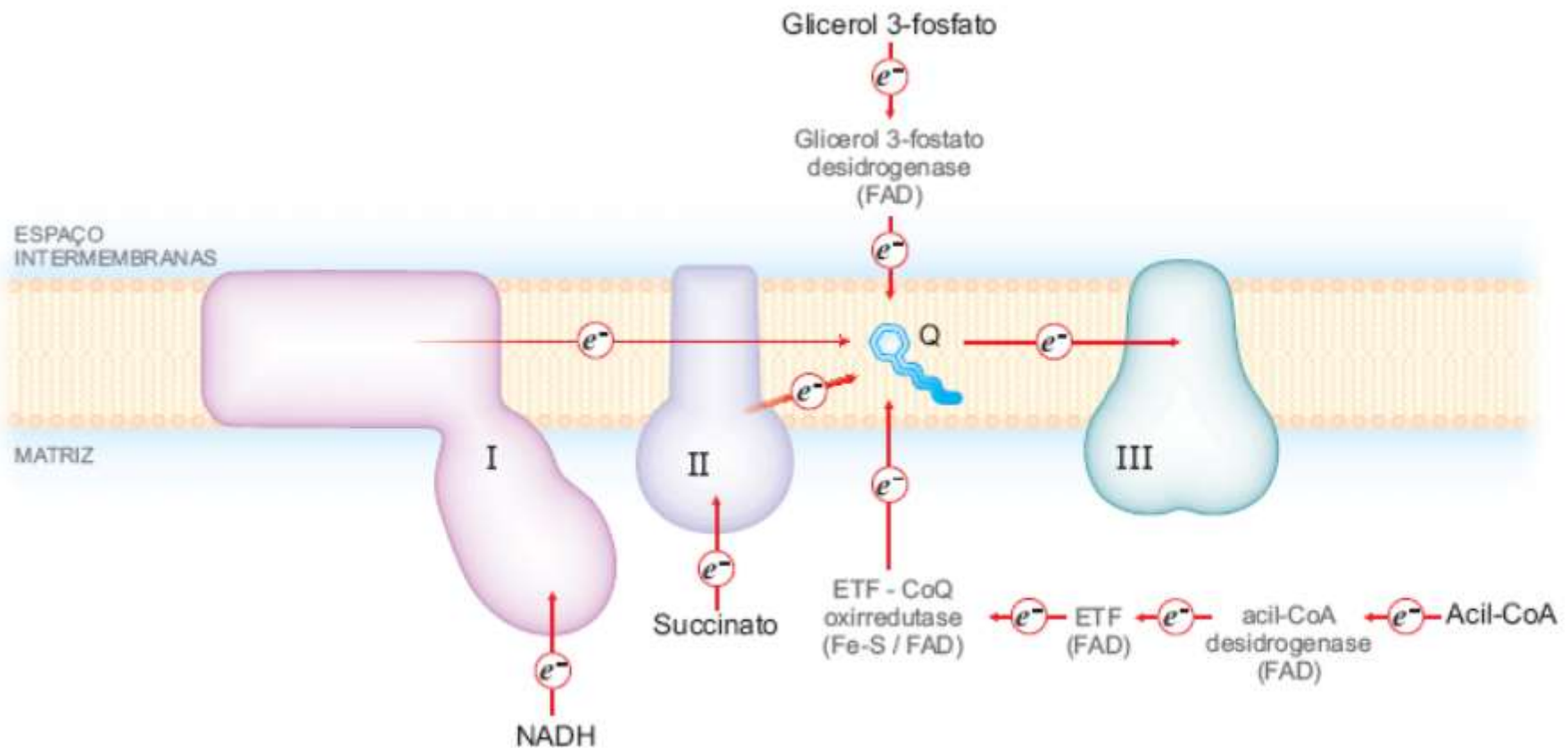


Ponto de convergência de elétrons: CoQ

recebe os elétrons provenientes dos complexos I e II.

outras vias de transferência de elétrons para a CoQ:

Vias que o substrato é oxidado por uma desidrogenase (uma flavoproteína), com redução de FAD a FADH₂ – metabolismo de lipídios

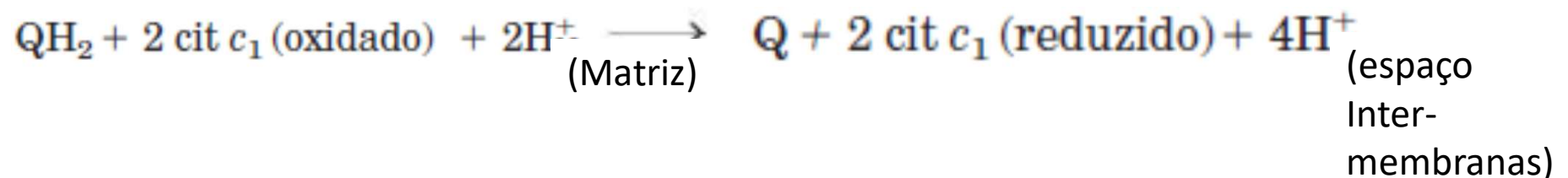
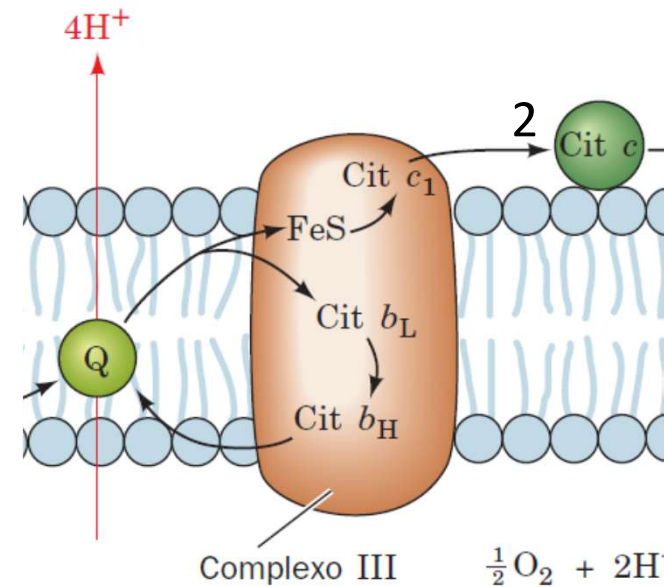


Complexo III

ou *citocromo bc₁* ou *ubiquinona-citocromo c oxirredutase*, catalisa a transferência de elétrons da **ubiquinona (ou Coenzima Q)** a **2 moléculas de citocromo c**, acompanhada de movimentação de prótons.

Ao oxidar a coenzima Q e reduzir o **citocromo c**, promove a retirada de **dois prótons** da matriz e o bombeamento de **quatro prótons** para o espaço intermembranas

Ciclo Q



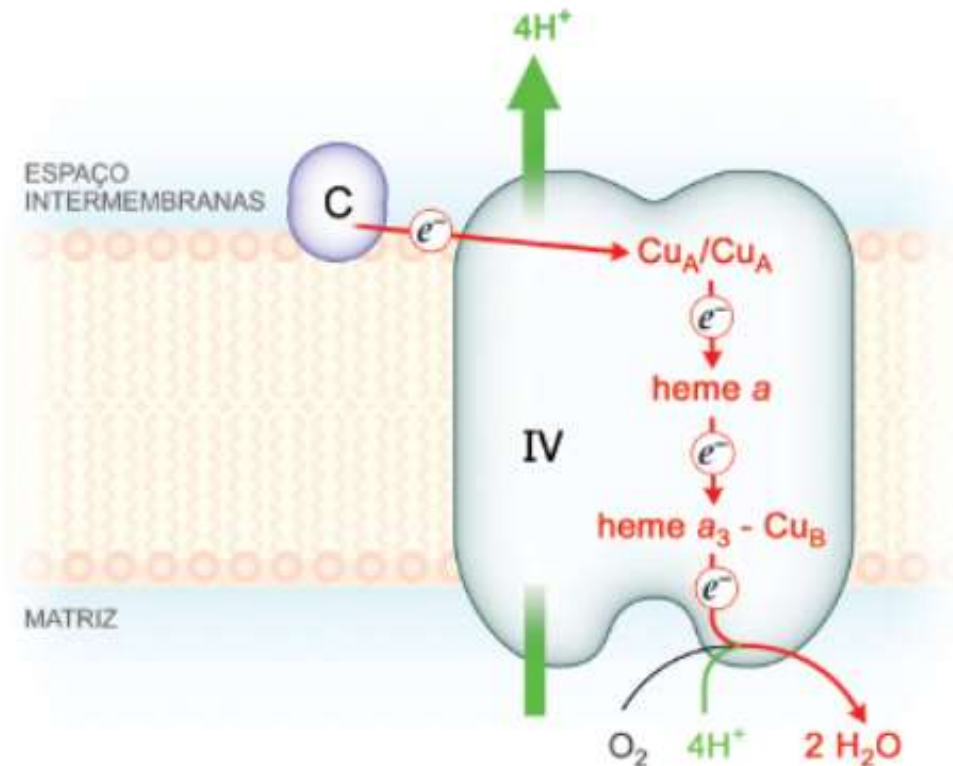
Complexo IV: redução do O₂ a H₂O

citocromo c oxidase, catalisa a passagem de elétrons do citocromo *c* para o oxigênio, combinada à extrusão de prótons.

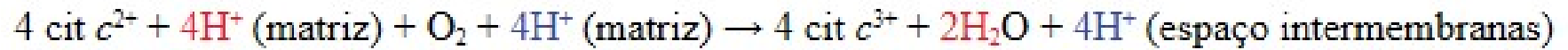
A redução de uma molécula de O₂ a duas moléculas de H₂O requer sua associação a **quatro elétrons e quatro prótons**.

Em cada ciclo catalítico, 4 prótons são utilizados como substrato para a formação de água e 4 prótons são bombeados para o espaço intermembranas.

Complexo IV contribui para a formação do gradiente de prótons.

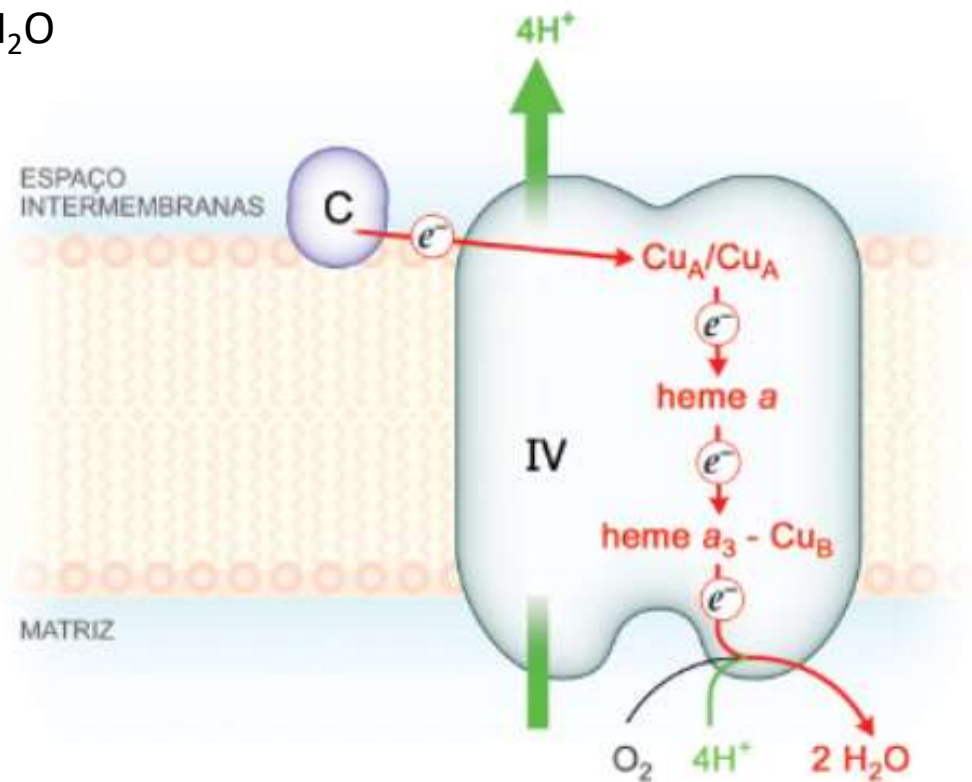


Complexo IV: redução do O₂ a H₂O



Complexo IV- 95% de todo o oxigênio consumido pelo organismo humano

Pode produzir até 300 mL diários de H₂O



Fosforilação Oxidativa – hipótese quimiosmótica

Nobel de Química, 1978



Peter Mitchell, 1920–1992

A energia eletroquímica proveniente da diferença de concentração de prótons e separação de cargas pela membrana interna da mitocôndria - a força próton-motriz – promove a síntese de ATP, quando os prótons passam por um poro na ATP sintase.

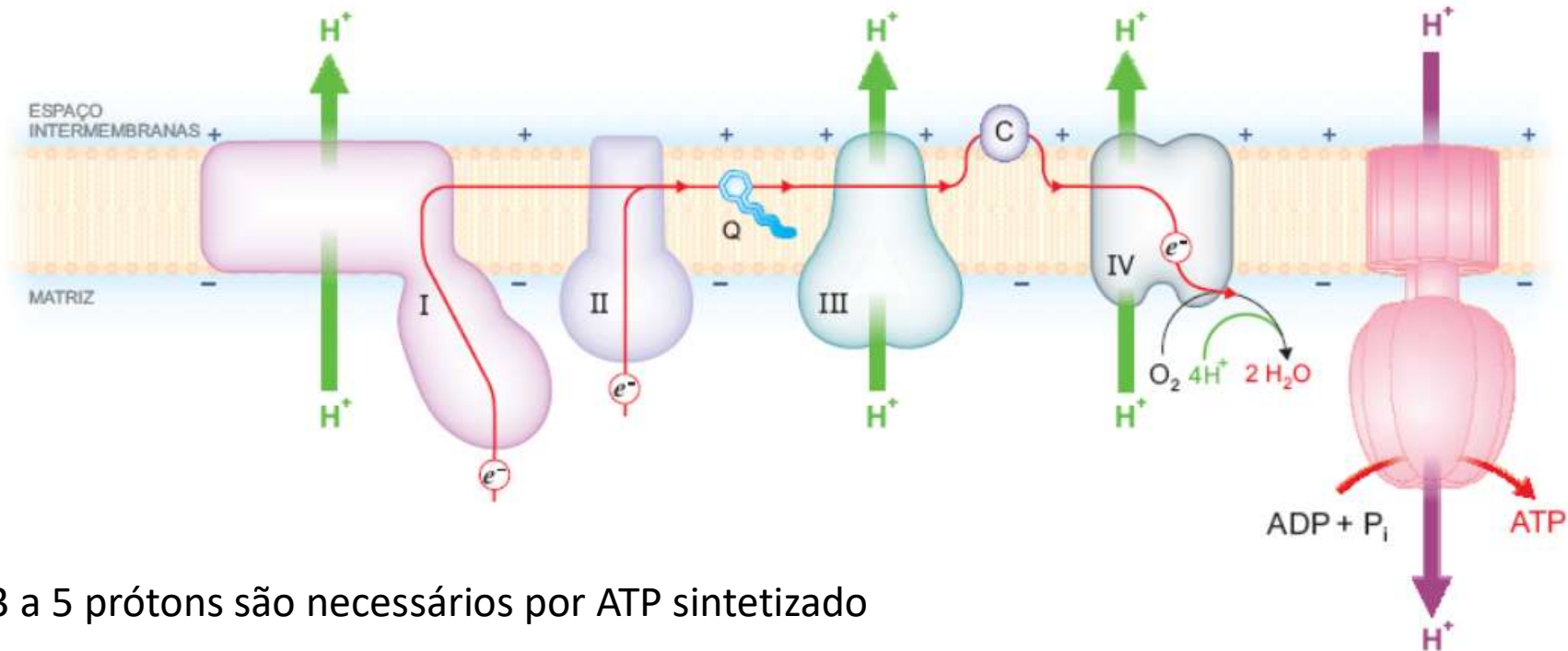
Fosforilação Oxidativa

O transporte de H^+ contra gradiente (endergônico) é acoplado a transferência de elétrons (exergônica)

Forma-se um gradiente de prótons (pH) e um gradiente elétrico (diferença de cargas)

A energia conservada no gradiente eletroquímico é a força próton-motriz

A membrana interna da mitocôndria é impermeável, exceto na ATP sintase



3,3 a 5 prótons são necessários por ATP sintetizado

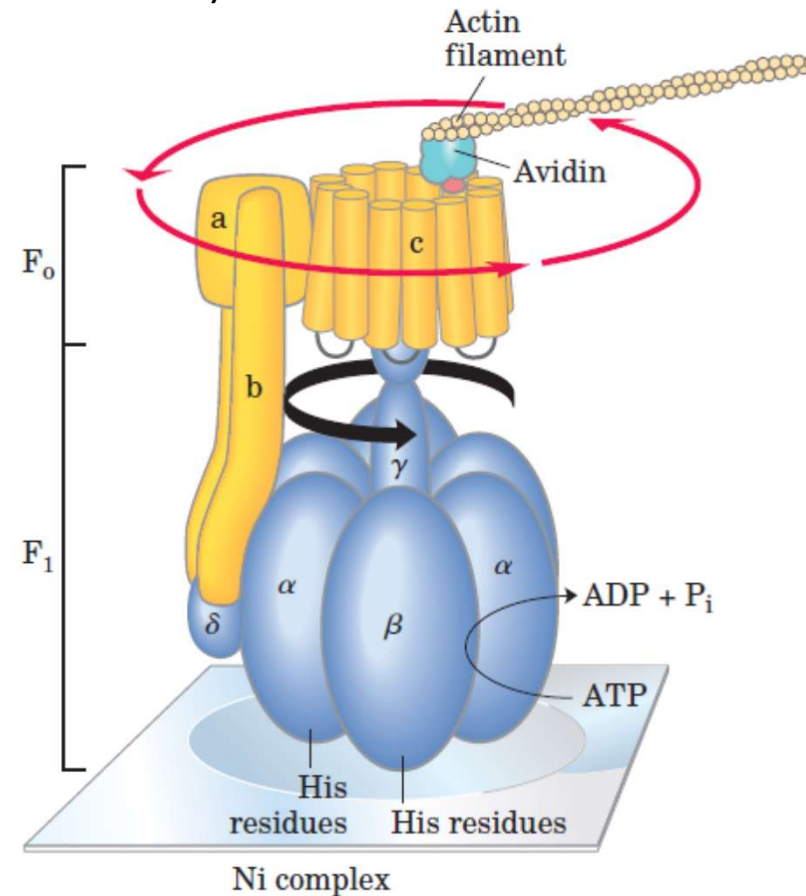
ATP sintase e a síntese de ATP

Possui 2 componentes:

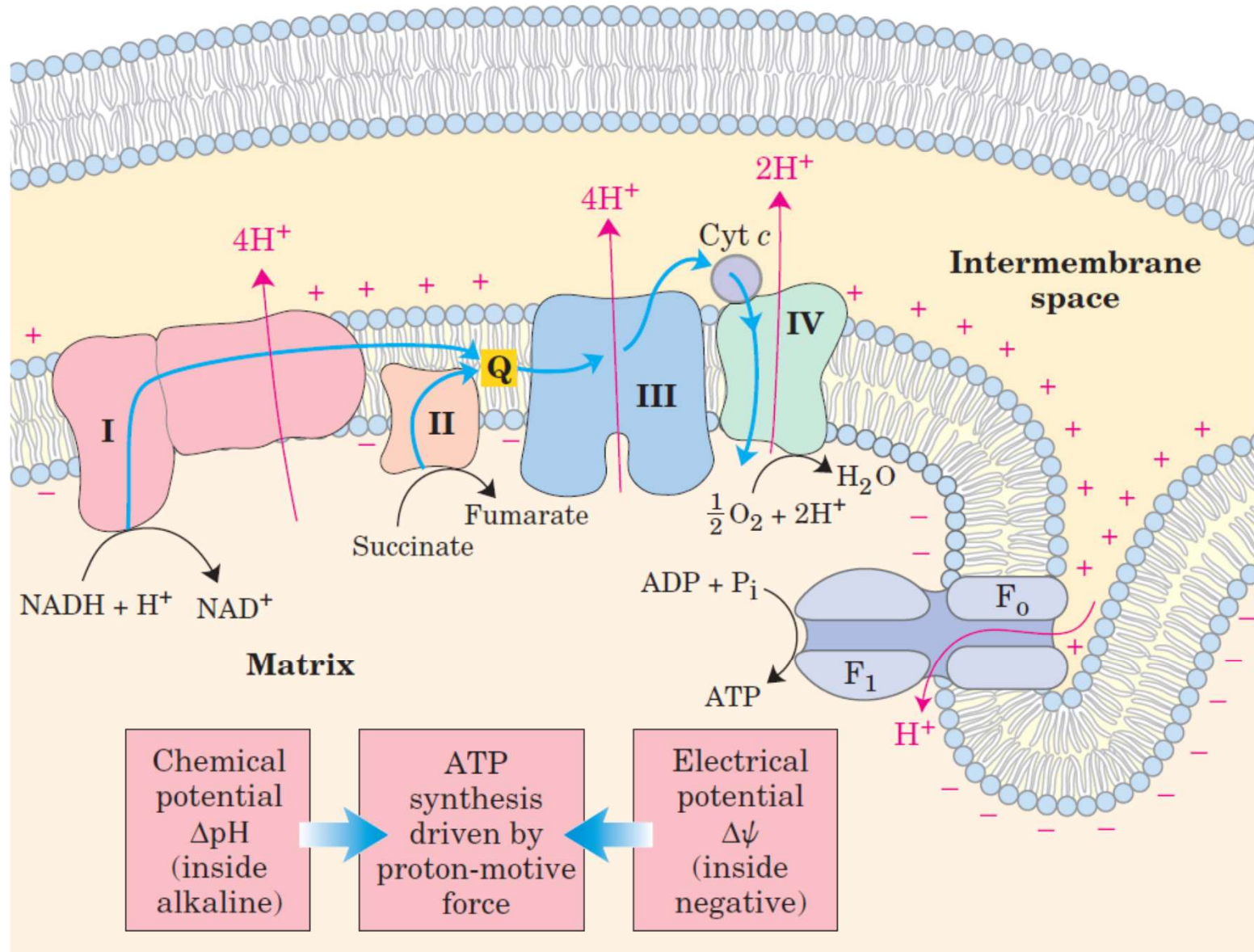
Fator de acoplamento 1 (F_1) - periférico

F_0 pois se liga a oligomicina (inibidor da ATP sintase) – inserida na membrana

a ATP sintase converte a energia eletroquímica armazenada no gradiente de prótons em energia mecânica, que é utilizada para gerar energia química sob a forma de ATP.



Síntese de ATP



A estequiometria da Fosforilação Oxidativa

4 prótons são necessários por ATP sintetizado

Para cada NADH, **4H⁺ Complexo I**, **4H⁺ Complexo III** e **2 H⁺ Complexo IV**
Razão P/O (phosphate incorporado no ATP/Oxigênio) = 2,5 ATPS

Total para NADH: 10 prótons bombeados

Para cada FADH₂, **4H⁺ Complexo III** e **2 H⁺ Complexo IV**
Razão P/O (phosphate/Oxigênio) = 1,5 ATPS

Total para FADH₂: 6 prótons bombeados

Produção de ATP a partir da oxidação completa da glicose

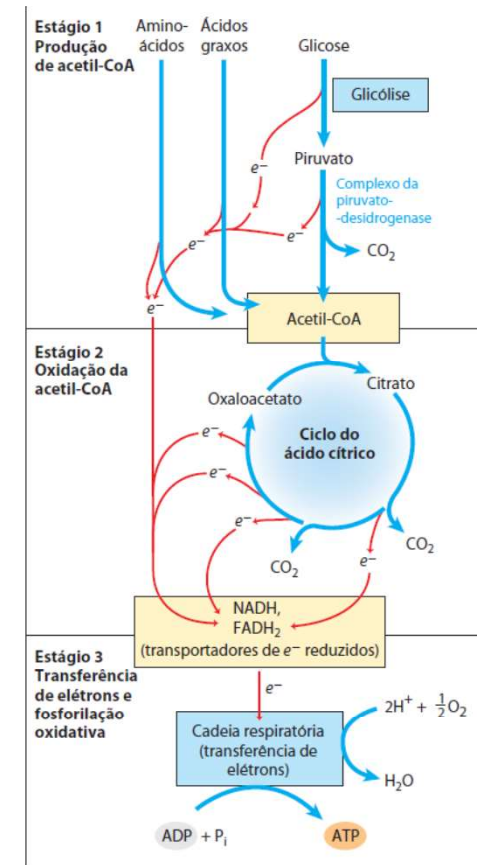


TABELA 19-5 Produção de ATP a partir da oxidação completa da glicose

Processo	Produto direto	ATP final
Glicólise	2 NADH (citosólico) 2 ATP	3 ou 5* 2
Oxidação do piruvato (dois por glicose)	2 NADH (matriz mitocondrial)	5
Oxidação da acetil-CoA no ciclo do ácido cítrico (duas por glicose)	6 NADH (matriz mitocondrial) 2 $FADH_2$ 2 ATP ou 2 GTP	15 3 2
Produção total por glicose		30 ou 32

*O número depende do sistema de lançadeira a transferir equivalentes redutores para a mitocôndria.

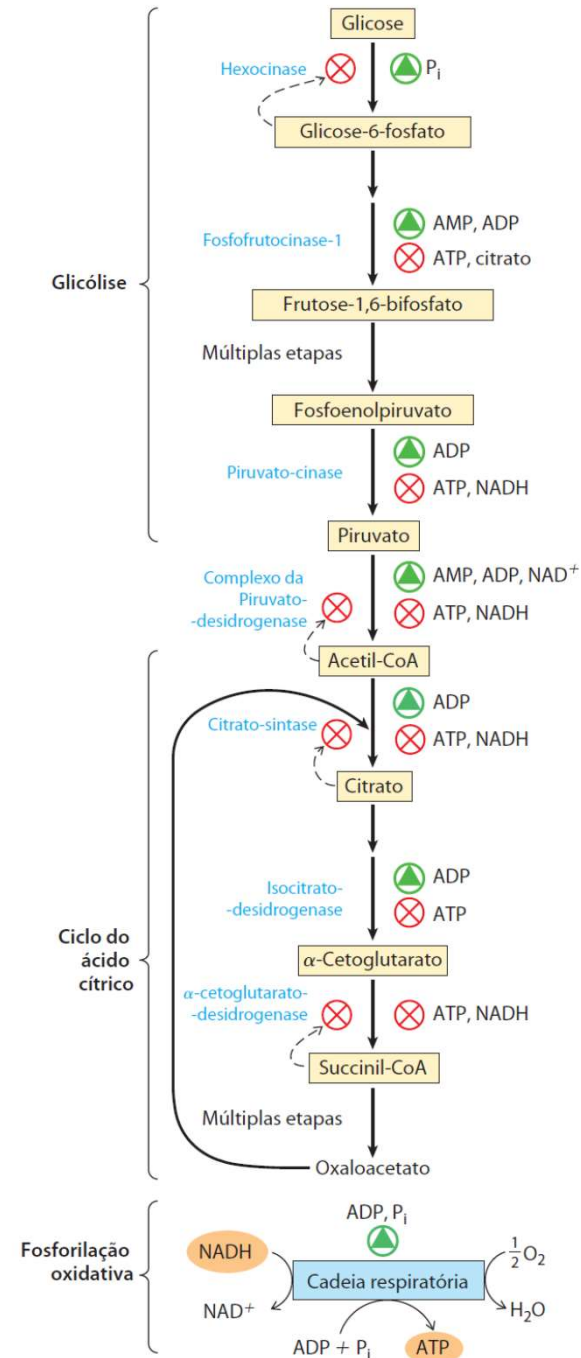
Regulação Integrada / Controle respiratório

Uma mulher adulta típica requer cerca de 1.500 a 1.800 kcal (6.300 a 7.500 kJ) de energia metabólica por dia.

Isso corresponde à energia livre da hidrólise de mais **de 200 moles** de ATP a ADP e P_i .

Ainda assim, a quantidade total de ATP presente no organismo em um dado momento é **0,1 mol**;

obviamente, esse escasso suprimento de ATP deve ser continuamente reciclado



Regulação Integrada / Controle respiratório

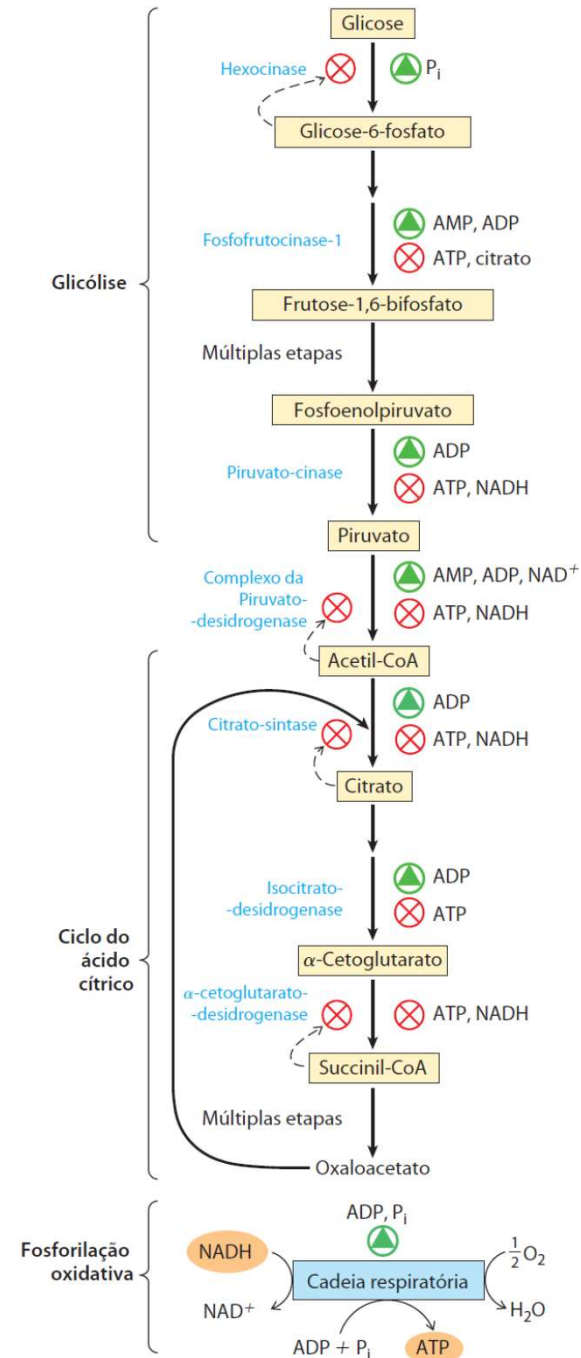
Regulado pela concentração de **ADP**

Células consumindo energia:

Mais ADP ativa a ATP sintase, resultando em diminuição do potencial eletroquímico graças à passagem de H⁺ através da enzima, de volta à matriz mitocondrial.

As bombas de prótons (Complexos I, III e IV) são estimuladas e a cadeia de transporte de elétrons é, conseqüentemente, acelerada.

A velocidade das vias que produzem coenzimas reduzidas é também regulada pela disponibilidade de ADP.



A transferência de elétrons pode ser bloqueada por inibidores específicos

Inibidores	Complexo
Barbituratos (hipnóticos)	I
Rotenona (inseticida)	I
Malonato (inibidor da succinato desidrogenase)	II
Antimicina A (antibiótico)	III
Cianeto (CN^-), monóxido de carbono (CO), azida (N_3^-)	IV

Além disso,
Oligomicina bloqueia a porção F_o da ATP sintase

Desacopladores

são capazes de dissociar o transporte de elétrons da fosforilação oxidativa;

- 2,4-dinitrofenol (DNP, de dinitrophenol)

a produção de ATP para;

o transporte de elétrons, pode prosseguir, não mais controlado pela concentração de ADP.

DNP pode atravessar membranas e, por ser um ácido fraco, associa-se a prótons no espaço intermembranas (onde a concentração de H^+ é maior), liberando-os na matriz.

Impede a formação do gradiente de prótons e a energia que seria usada na síntese de ATP é dissipada como calor.



Exercícios – 2 slides!

- 1) Esquematizar a sequência dos compostos da cadeia de transporte de elétrons, indicando os transportadores de elétrons e o bombeamento de prótons para o espaço intermembranas.
- 2) Indicar o número de ATP sintetizados para cada NADH e FADH₂ oxidados. Por que o número é diferente?
- 3) Diferenciar desacoplador de inibidor de fosforilação oxidativa. Citar exemplos de desacoplador/ inibidores.
- 4) Descrever os mecanismos de controle respiratório e as condições em que atuam.

Exercícios – 2 slides!

5) Uma suspensão de mitocôndrias foi incubada em diferentes condições, medindo-se a formação de NAD⁺, o consumo de oxigênio, a produção de ATP e a diferença de pH entre o interior e o exterior da organela. Os resultados encontrados estão apresentados na tabela seguinte, em que (+) indica que houve produção de NAD⁺ ou ATP e consumo de O₂ e (–), que não houve.

Verificar se é possível e justificar:

- a1) oxidação de NADH sem síntese de ATP;
- a2) oxidação de NADH sem consumo de oxigênio;
- a3) consumo de oxigênio sem síntese de ATP;
- a4) consumo de oxigênio sem formação de gradiente de H⁺;
- a5) consumo de oxigênio sem oxidação de NADH.

Tubo	Condição	NAD ⁺	Consumo de O ₂	Produção de ATP	ΔpH
1	com NADH	+	+	+	1,4
2	com NADH e droga X	+	+	–	0
3	sem NADH	–	–	–	0
4	com NADH e pH externo mantido constante	+	+	–	0
5	sem NADH, com ΔpH	–	–	+	1,4