

Bioquímica



Dra. Kátia R. P. de Araújo Sgrillo

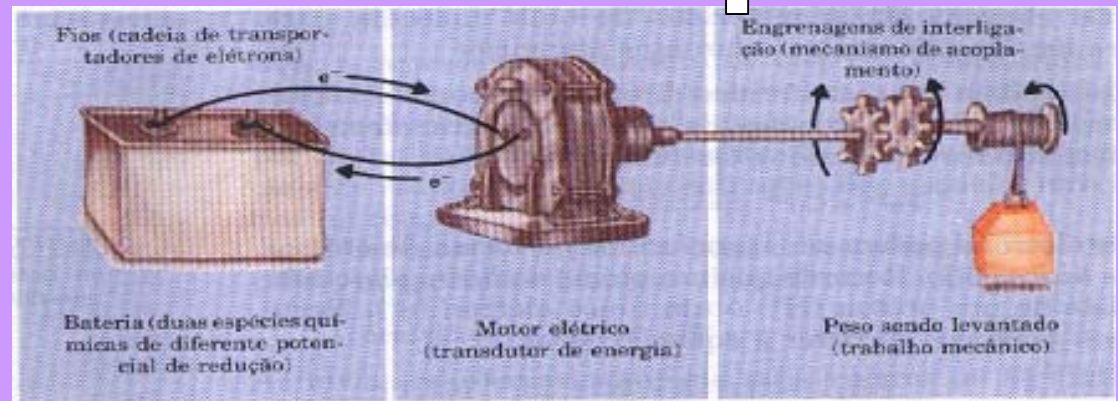
Sgrillo.ita@ftc.br

Analogia

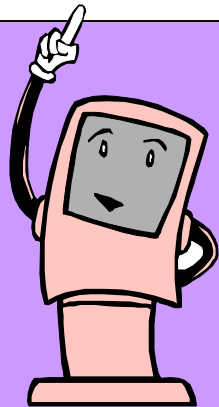
circuito elétrico

Nos dois circuitos a energia liberada pelo fluxo de elétrons é utilizada para realizar trabalho.

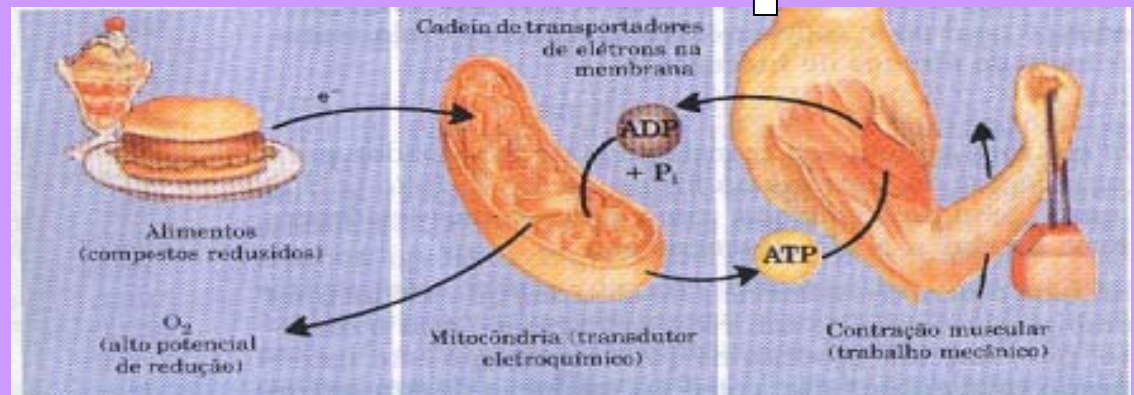
macroscópico



A conversão do **fluxo de elétrons em trabalho biológico** requer transdutores moleculares (circuito microscópico), análogos aos motores elétricos que **convertem o fluxo de elétrons em movimento mecânico** através de circuitos macroscópicos.



microscópico



O fluxo de elétrons fornece energia para os organismos

O **fluxo de elétrons** nas reações de oxidação-redução são a **base da transdução e da conservação da energia** nas células vivas.

A energia livre é liberada à medida que os elétrons são transferidos ao longo da **cadeia de transporte de elétrons** de um **doador de elétrons (agente redutor)** para um **aceptor de elétrons (agente oxidante)**.

Todas as reações que envolvem fluxo de elétrons são **reações de oxidação-redução**.

No interior da célula todas as reações químicas ocorrem devido a presença de **enzimas**.



Cadeia de transporte de elétrons e Fosforilação oxidativa

Onde ocorre a cadeia de transporte de elétrons?

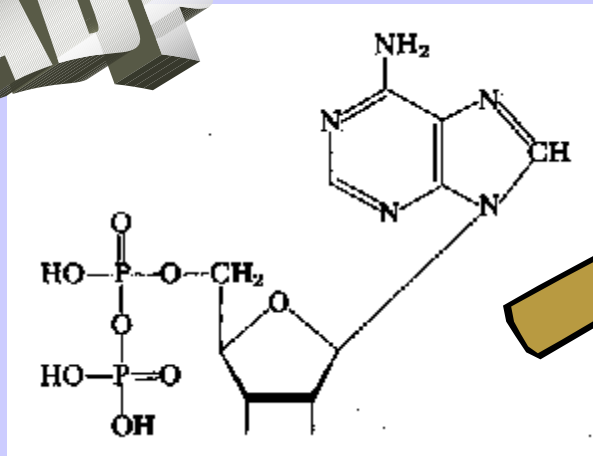
Como e onde ocorre a produção de ATP ?



Existe alguma relação entre esses dois processos ??

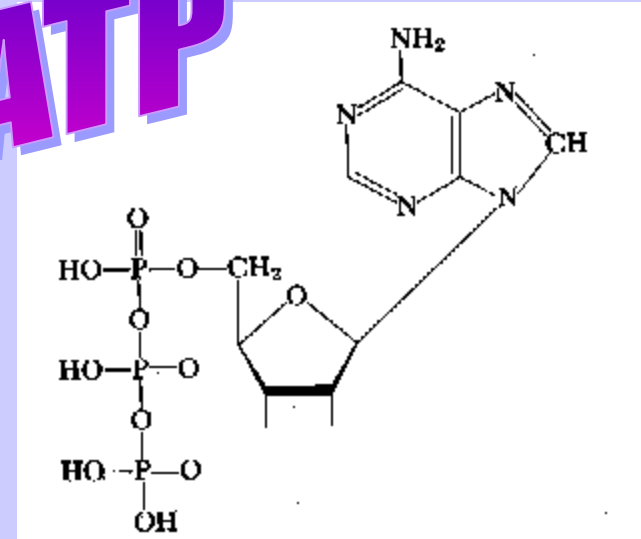
recordando ...

ADP



✓ adenosina - 5'-difosfato (ADP)

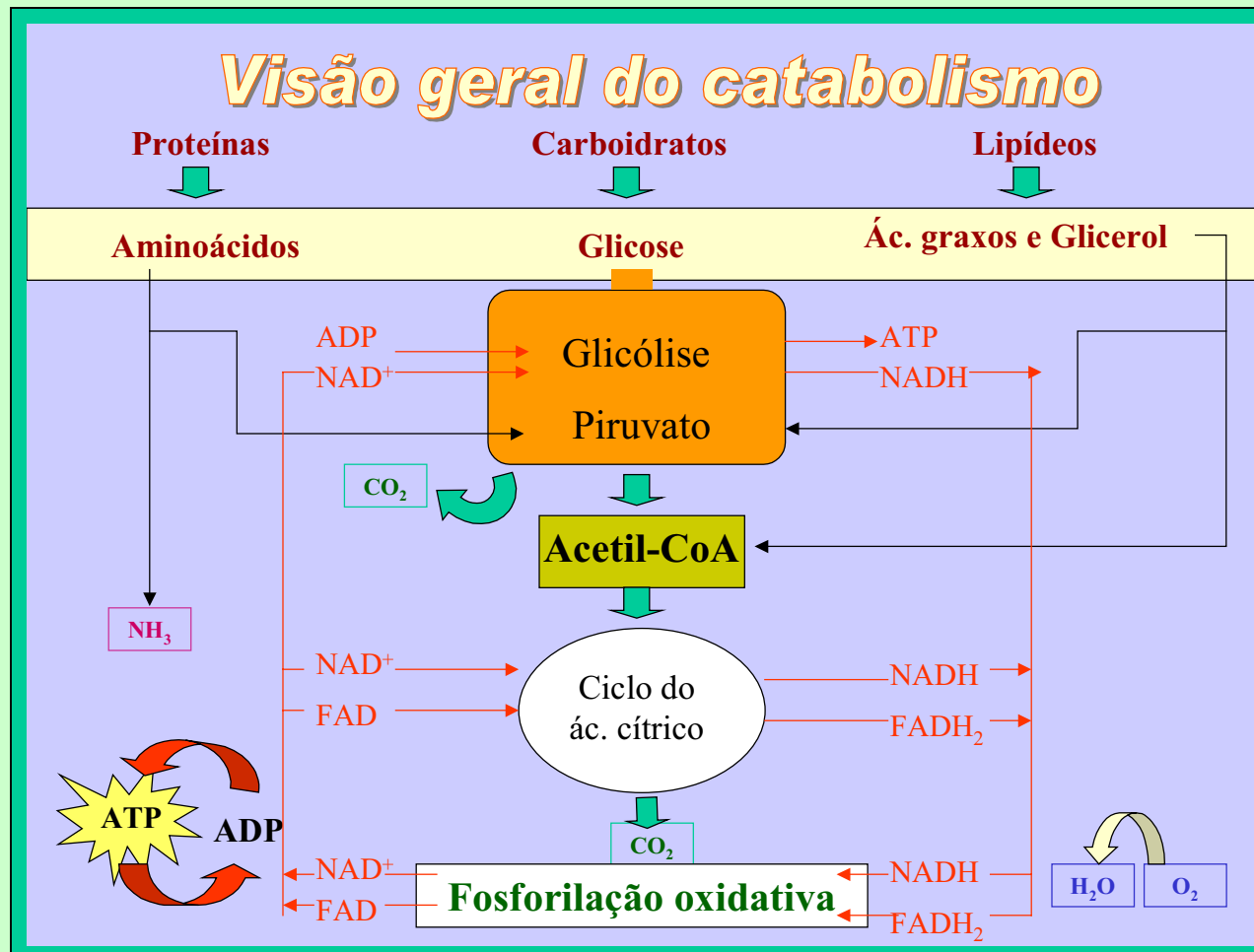
ATP



✓ adenosina - 5'-trifosfato (ATP).

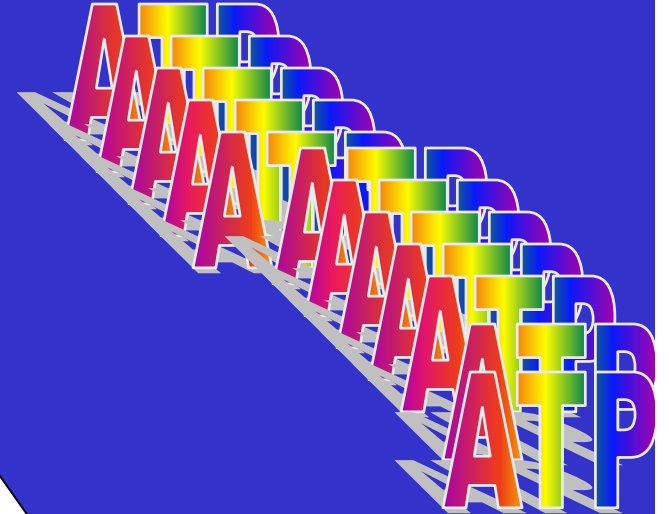
Acido Nucleico

Desempenham um papel extremamente importante no **metabolismo intermediário operando na conservação e utilização de energia** liberada na oxidação dos alimentos. Possuem **alta** capacidade dar e aceitar grupos fosfatados nas reações químicas.



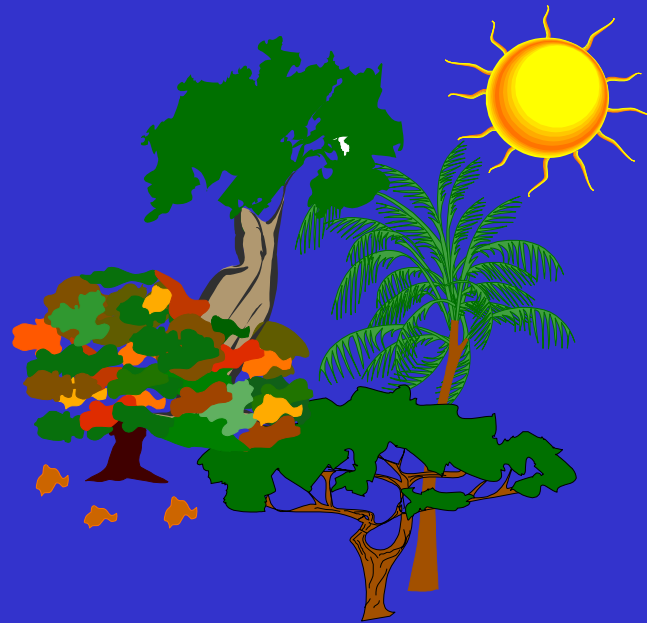
Todas as etapas enzimáticas na degradação oxidativa dos carboidratos, gorduras e proteínas nas células aeróbicas convergem para esta etapa final da respiração celular, onde os elétrons fluem dos catabólitos intermediários ao O₂, produzindo energia para a geração do ATP a partir do ADP e Pi.

Síntese de ATP (direcionada pela transferência de elétrons ao oxigênio) e a **fotofosforilação** (síntese de ATP direcionada pela luz) são demonstravelmente as duas mais importantes transduções de energia na biosfera.



Estes dois processos juntos são responsáveis pela maioria da síntese de ATP pelos organismos aeróbicos.

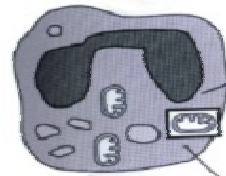
A fotofosforilação é a maneira pela qual os organismos fotossintetizantes captam a energia da luz solar.



Nos **eucariontes** a fosforilação oxidativa (produção de ATP) ocorre nas mitocôndrias enquanto que a **fotofosforilação** ocorre nos **cloroplastos** (processos semelhantes).

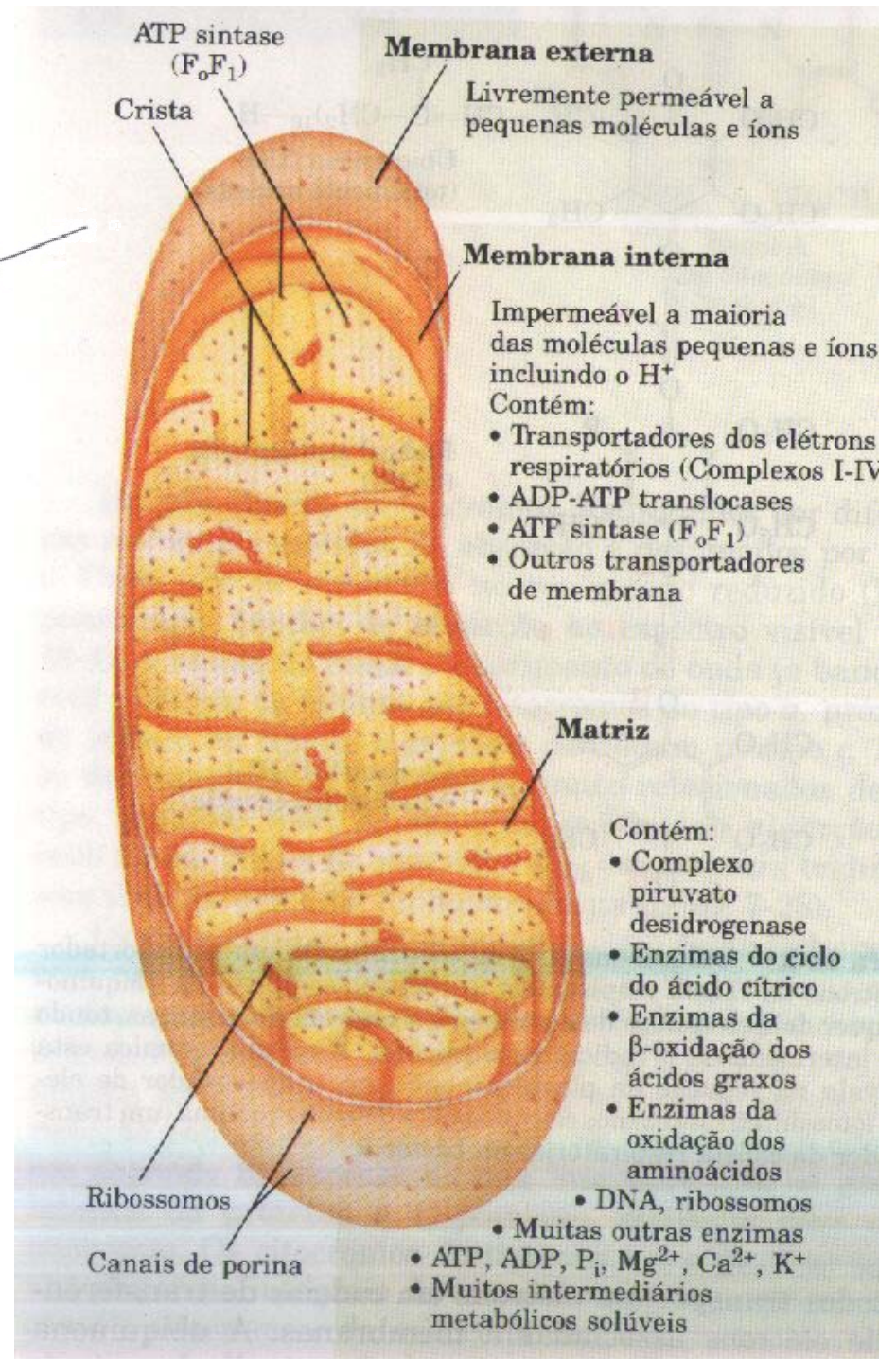
Detalhe da mitocôndria

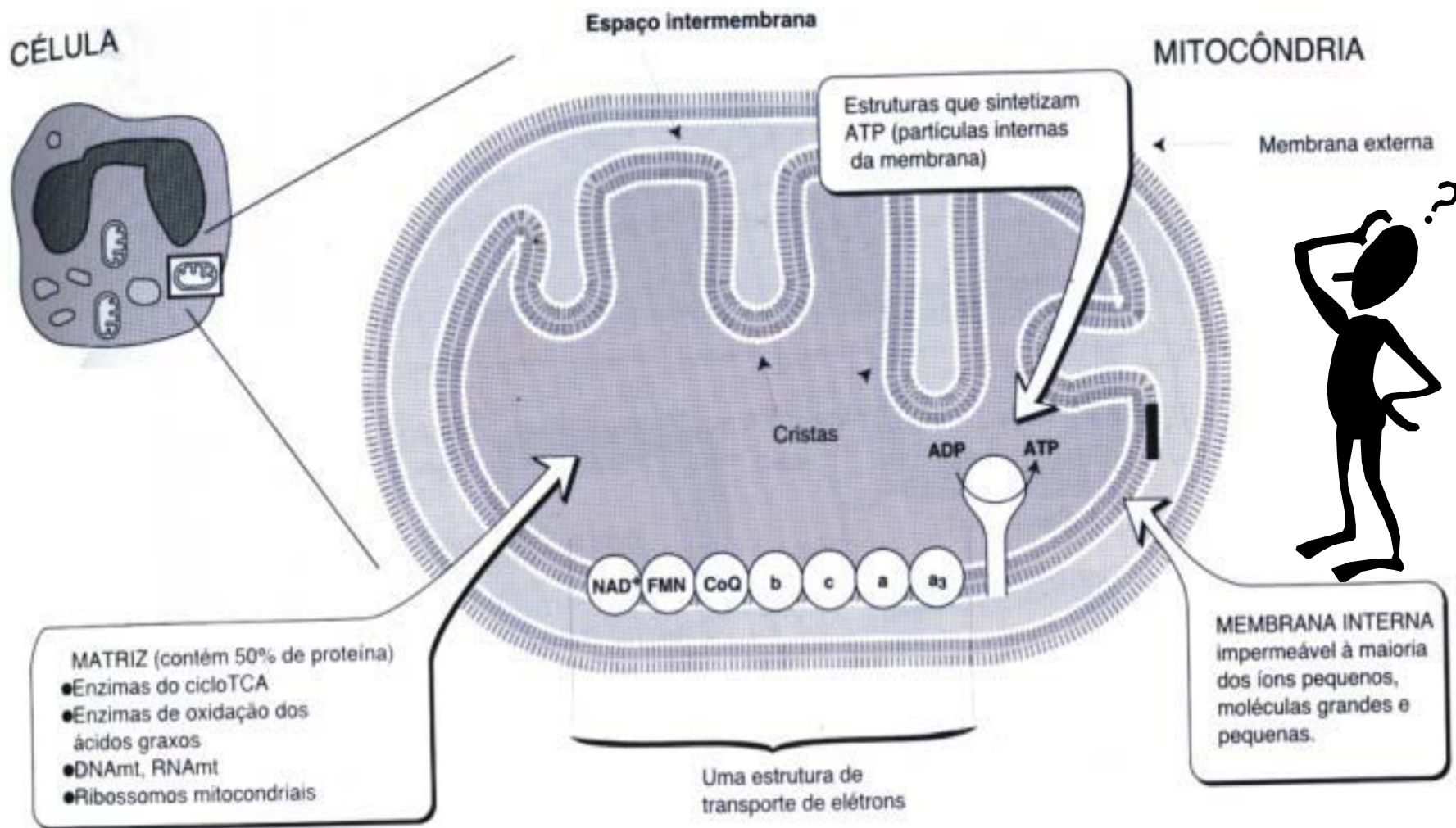
CÉLULA



A **membrana mitocondrial externa** é facilmente **permeável** a pequenas moléculas e íons. Mas a **membrana mitocondrial interna** é **impermeável** a maioria das moléculas pequenas e íons, incluindo os prótons (H^+).

As únicas moléculas que atravessam a membrana interna são aquelas para as quais existem proteínas transportadoras específicas.





A membrana interna contém os componentes da cadeia respiratória e o complexo enzimático responsável pela síntese de ATP.

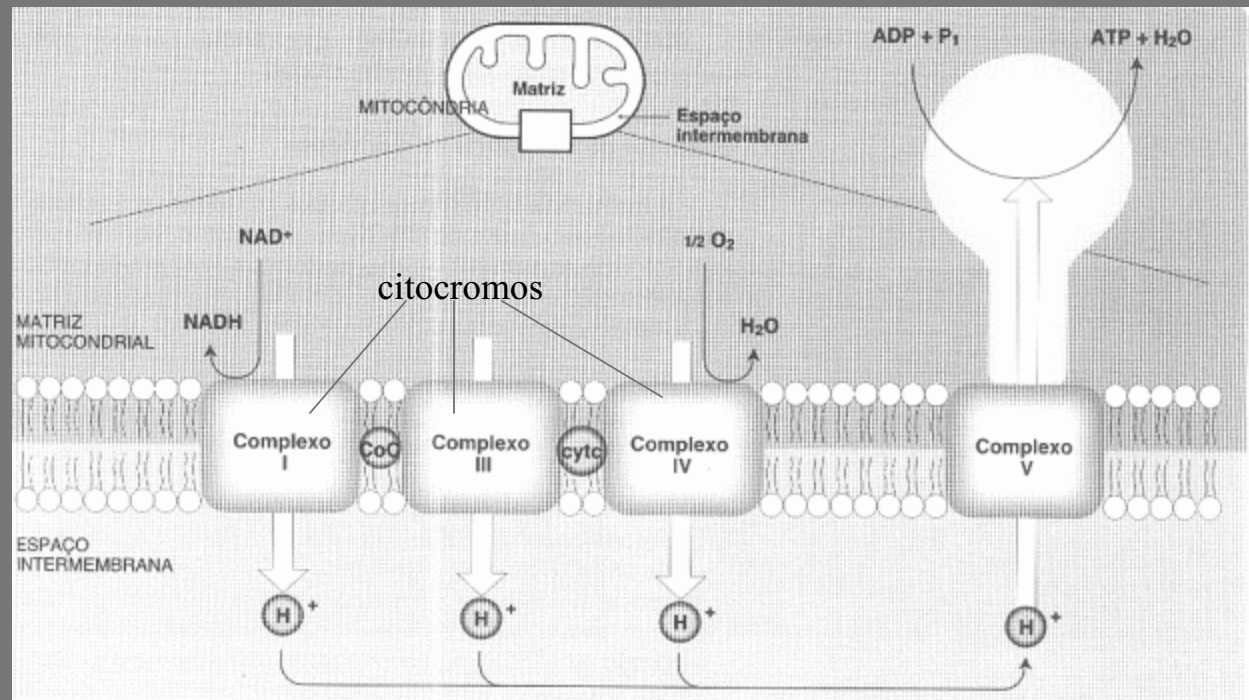
Fosforilação oxidativa

Ocorre na mitocôndria

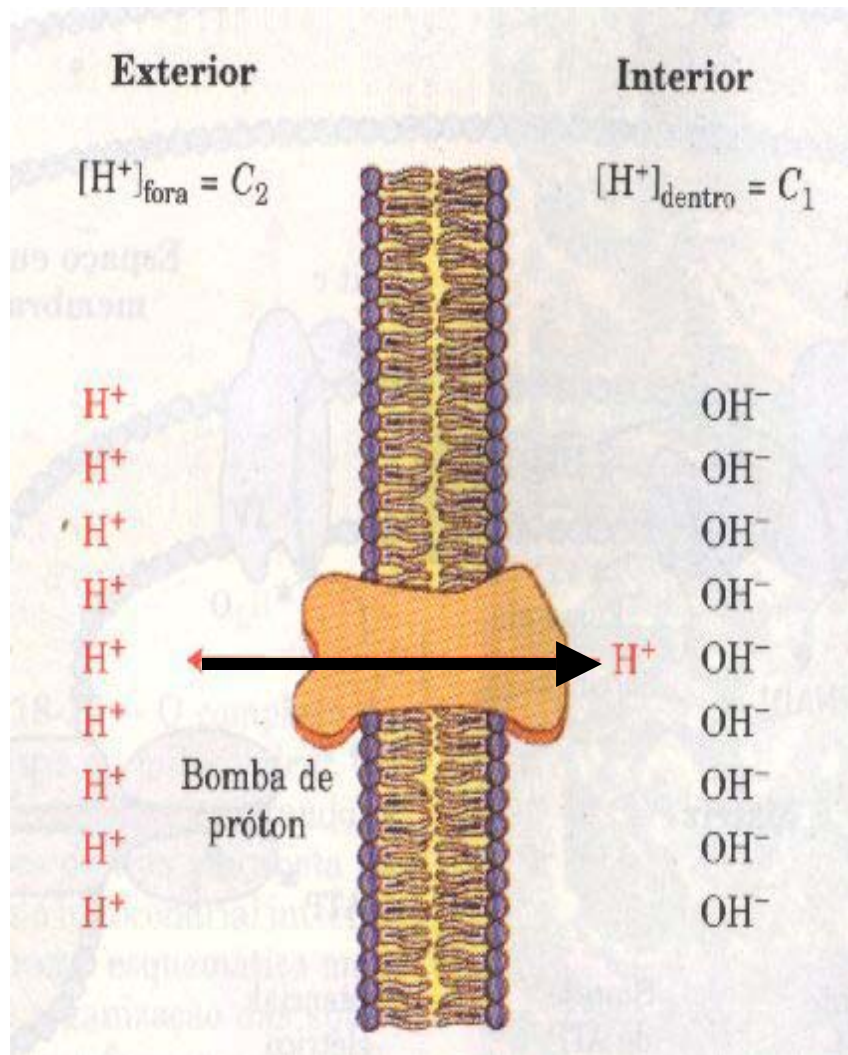
A hipótese de Mitchel explica como a energia livre gerada pelo transporte de elétrons na cadeia de transporte é usada para produzir **ATP** a partir de **ADP + Pi** (fósforo inorgânico)



O transporte de elétrons é acoplado ao transporte de prótons (H^+) através da membrana mitocondrial.



Gradiente de pH e elétrico



A membrana mitocondrial interna separa dois compartimentos de pH diferentes, produzindo diferenças tanto na concentração química (ΔpH) quanto na distribuição de carga, criando uma diferença de potencial elétrico ($\Delta \psi$). O efeito líquido destas diferenças é a força-motora (ΔG) que pode ser calculado:

$$\Delta G = RT \ln (C_2/C_1) + F\Delta \psi$$

$$\Delta G = 2,3 RT \Delta pH + F\Delta \psi$$

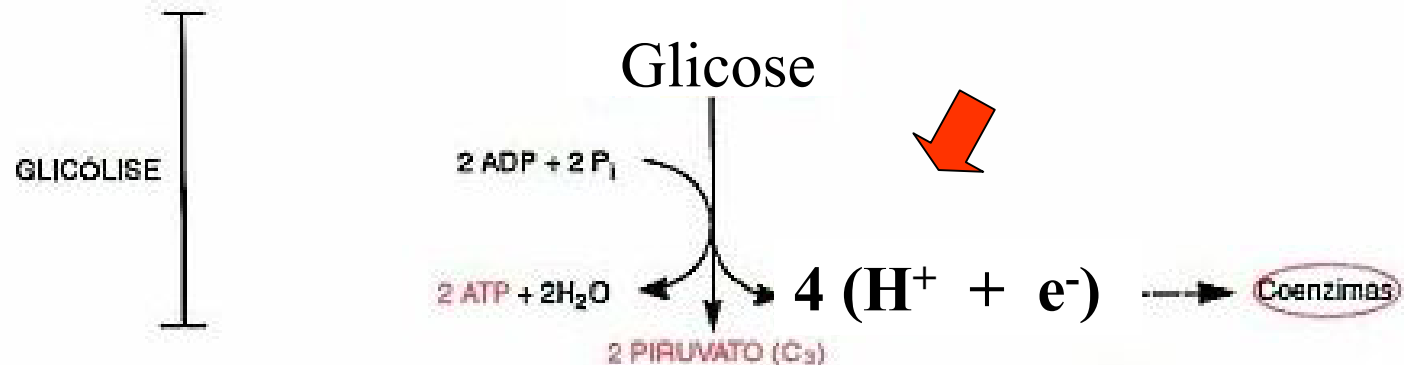
Da onde vem
estes íons H^+ e
elétrons ??



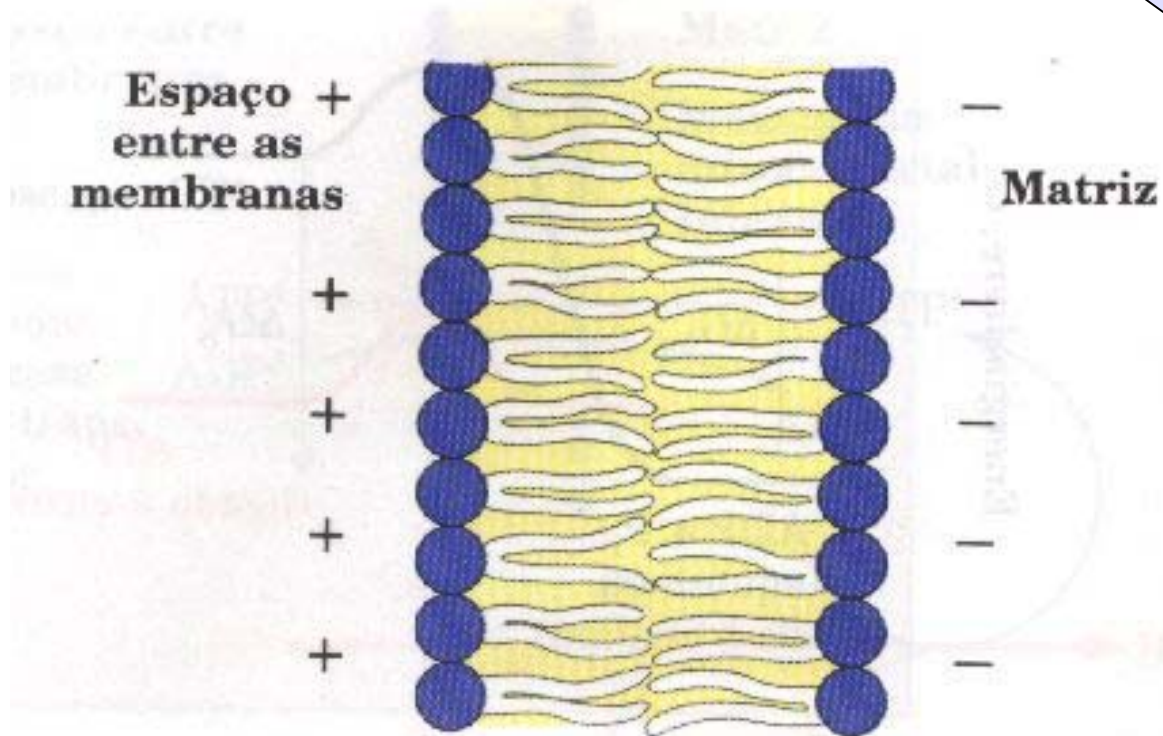
Das mais de 2000 reações
que ocorrem durante o
metabolismo



Exemplo:



Um potencial elétrico transmembrana ($\Delta\psi$) existe por causa da distribuição desigual de prótons de cada lado.



Transferência de elétrons acoplada
à síntese de ATP



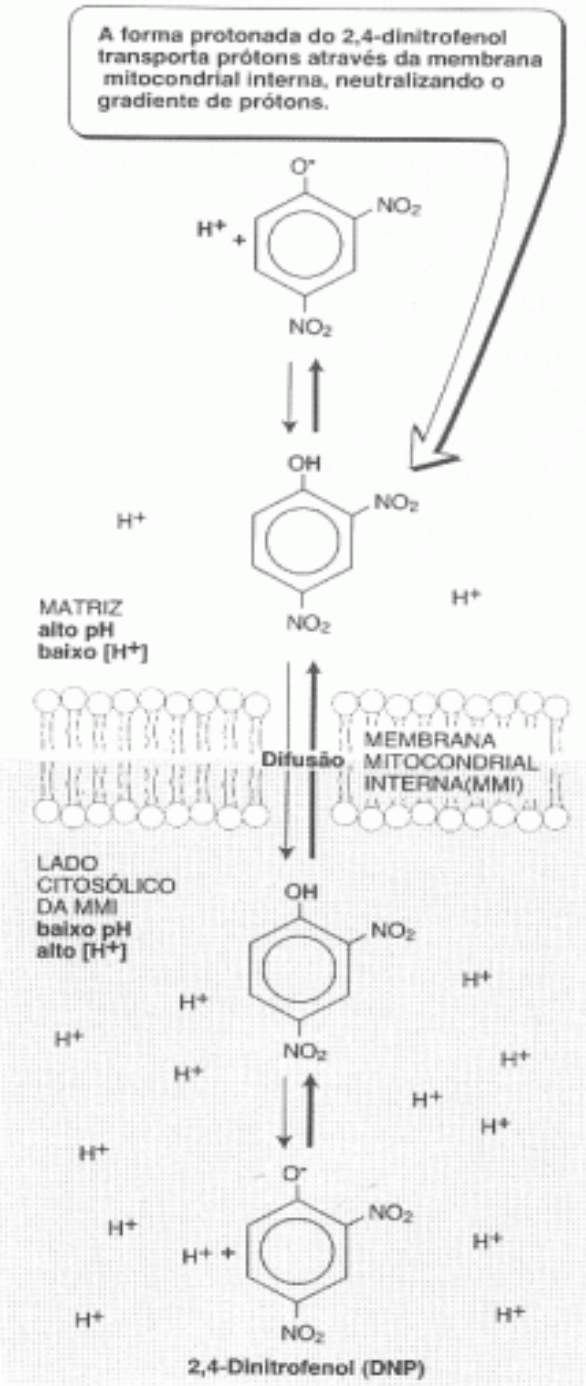
Formação do ATP

Forma-se um gradiente elétrico com mais cargas positivas no lado de fora que no lado de dentro da membrana e um gradiente de pH (a parte externa possui um pH menor que a interna).

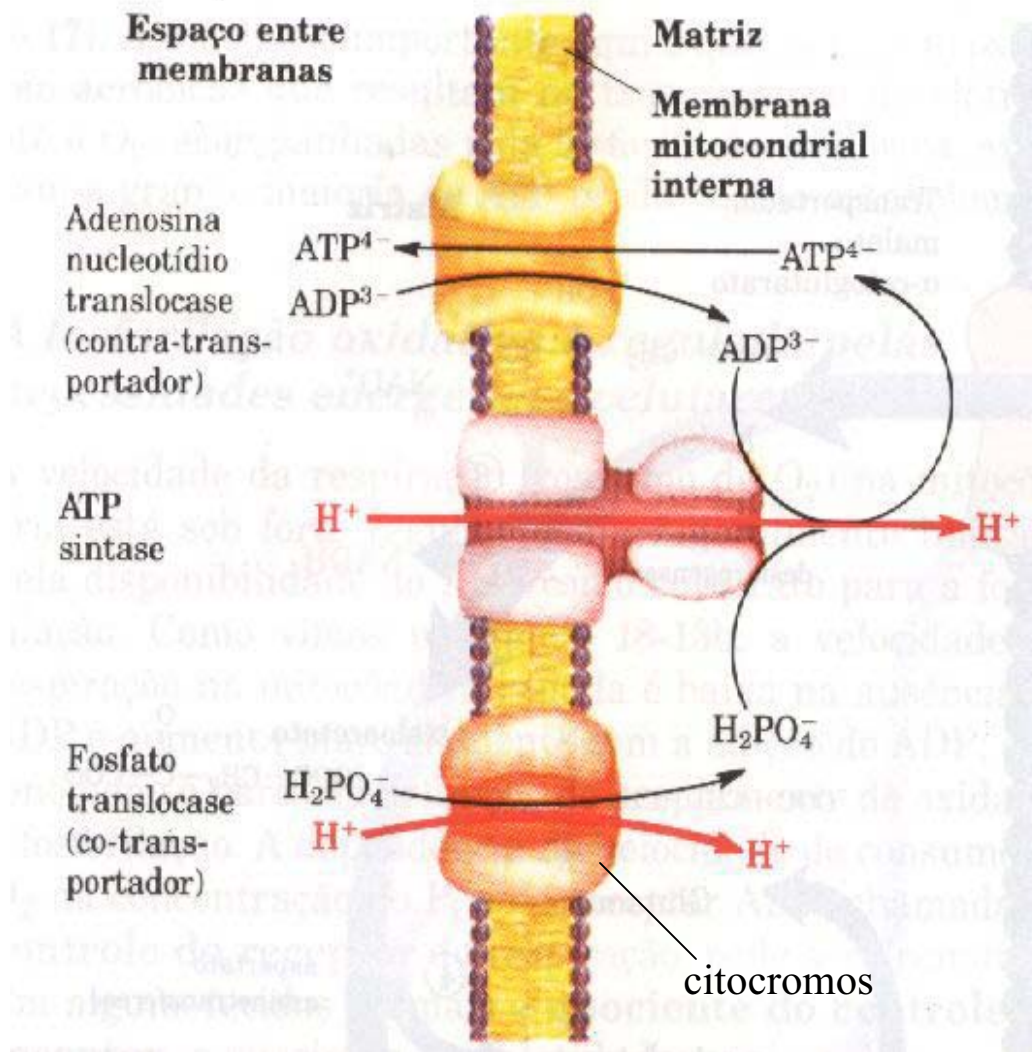
A energia gerada por este gradiente é suficiente para estimular a síntese de ATP



Mas a membrana mitocondrial é impermeável à maioria das substâncias carregadas ou hidrofílicas. Para solucionar este problema possui muitas moléculas protéicas de transporte, que permitem a passagem de moléculas específicas. A *dinitrofenol* (DNP) é uma delas. Esta permite o transporte de elétrons sem a síntese de ATP.



Sistema de transporte da membrana mitocondrial

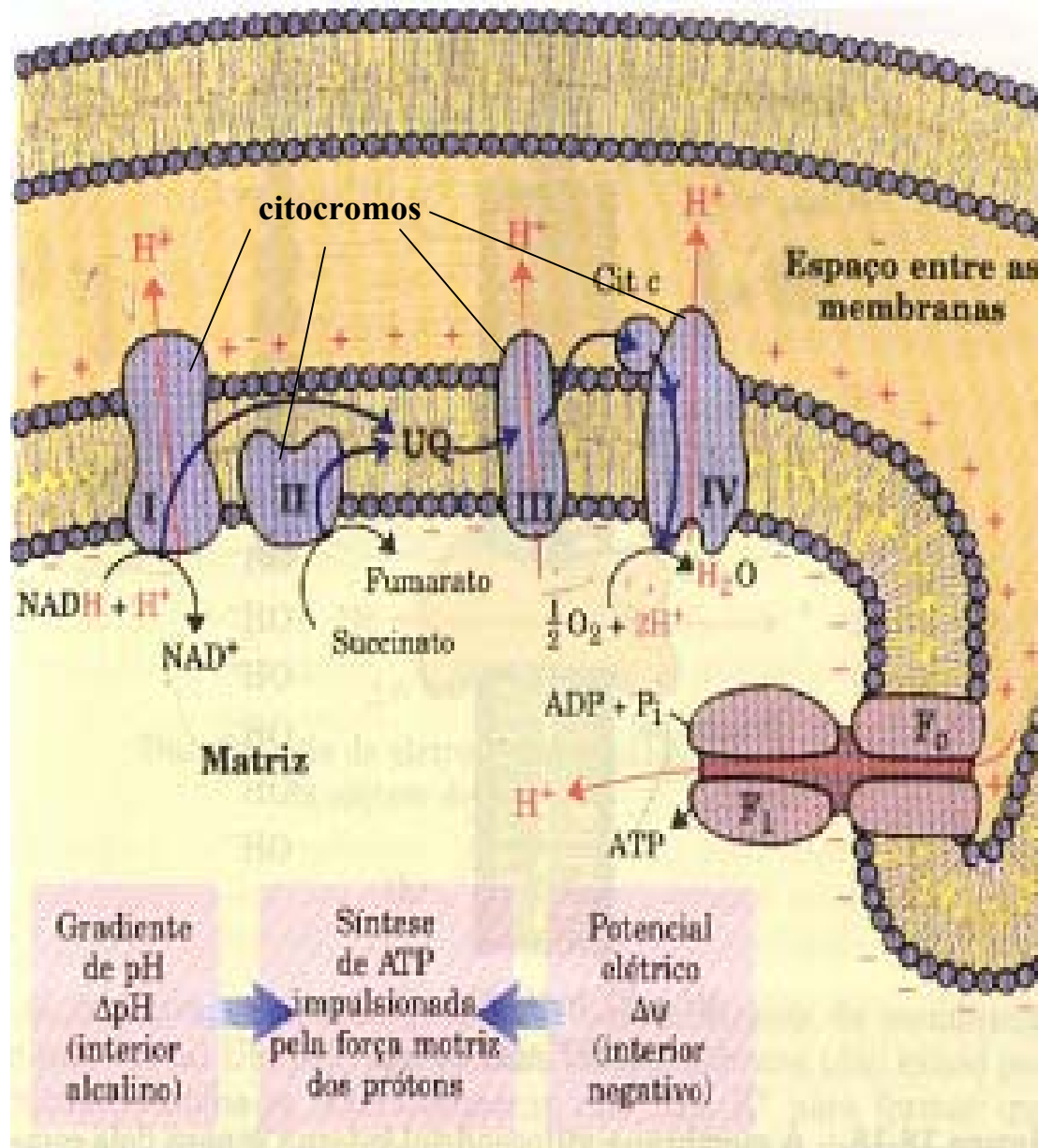


Os sistemas de transporte da membrana mitocondrial interna transportam ADP e Pi para dentro da matriz e permitem que o ATP recém sintetizado saia. A *ATP-ADP translocase* é uma enzima contratransportadora; a mesma proteína desloca o ADP para dentro da matriz e o ATP para fora.

A hipótese de Mitchel propõe que após os prótons terem sido transferidos para o lado de dentro da membrana mitocondrial interna, podem reentrar na matriz mitocondrial passando através por um canal na molécula de ATP sintetase (ou ATPase) o que resulta na síntese de ATP a partir de $ADP + P_i$ e, ao mesmo tempo dissipa os gradientes de pH e elétrico.



Produção de ATP a partir de ADP



Os elétrons do NADH e outros substratos oxidáveis passam através de uma cadeia de transportadores (citocromos) arranjados assimetricamente na membrana. O fluxo de elétrons é acompanhado pela transferência de prótons através da membrana mitocondrial, produzindo tanto um gradiente químico (ΔpH) quanto elétrico ($\Delta\psi$). A membrana interna é permeável aos prótons, os quais podem reentrar na matriz apenas através dos canais específicos de prótons (F_0).

A força-motora que impulsiona os prótons de volta para a matriz fornece a energia para a síntese do ATP, catalisada pelo complexo F_1 associado ao F_0 .

Oppps....

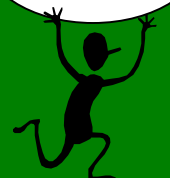


O transporte de ADP do citoplasma para o interior da mitocôndria é fortemente inibido pela toxina **atractilosida**, resultando num esgotamento do ADP e conseqüentemente cessando a produção de ATP .

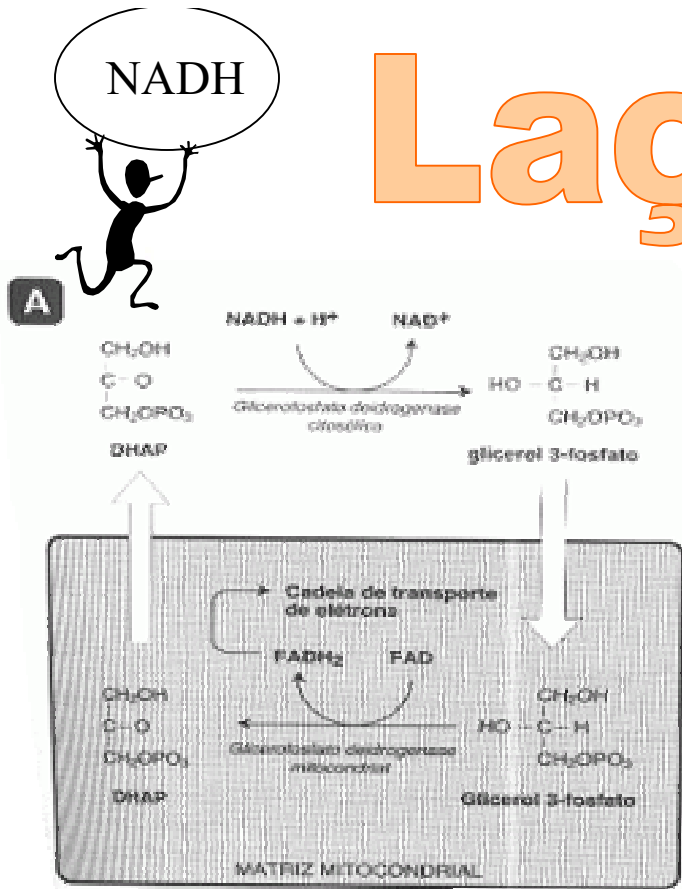
E o NADH produzido no citoplasma, não pode penetrar diretamente na mitocôndria.

Saída!!! Usar **laçadeiras do glicerolfosfato e malato-aspartato**

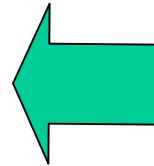
NADH



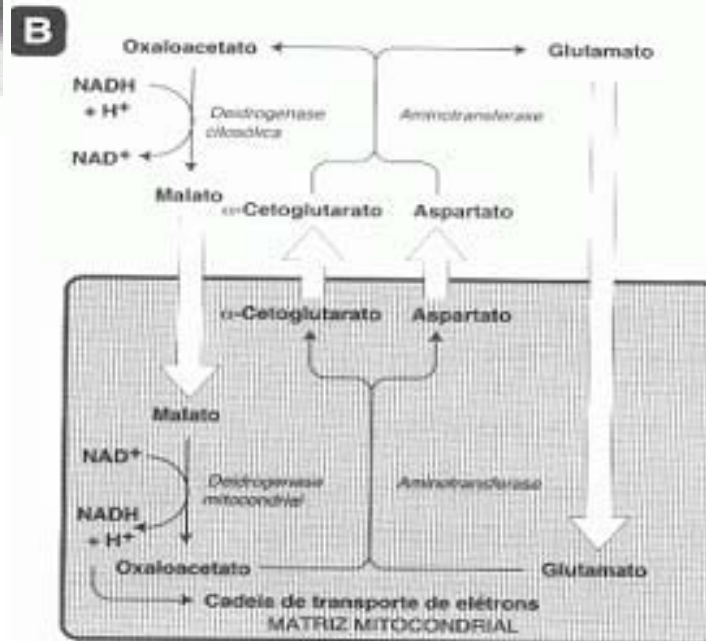
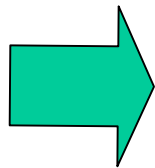
Laçadeiras



Glicerolfosfato
**Sintetiza 2 ATPs para
 cada NADH**



Malato-aspartato
**Sintetiza 3 ATPs
 para cada NADH**



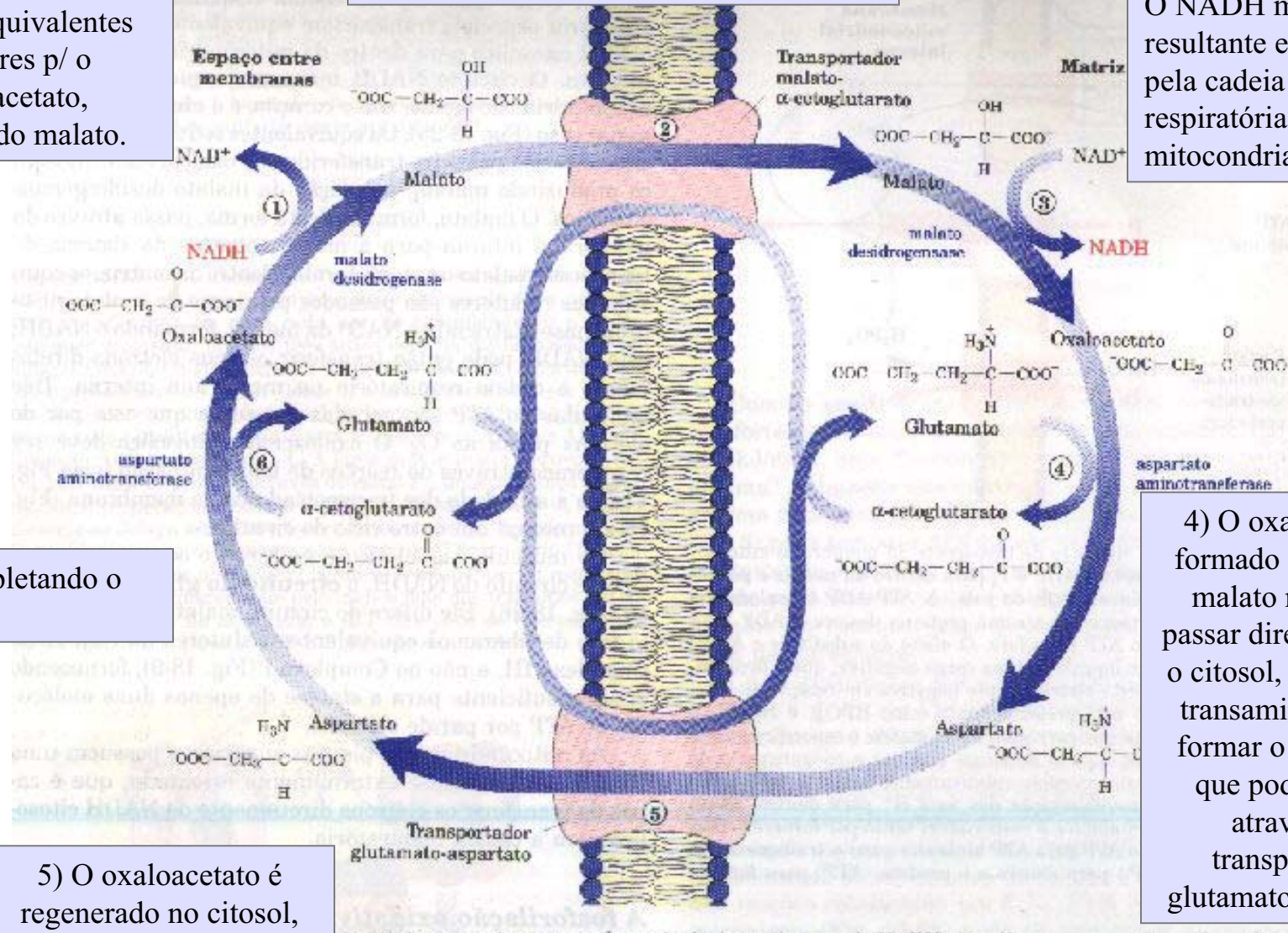
2 elétrons são transferidos do NADH para a *flavoproteína desidrogenase* dentro da membrana mitocondrial interna. A seguir esta enzima doa seus elétrons para a cadeia de transporte.

Circuito malato-aspartato para o transporte de equivalentes redutores do NADH citosolico para a matriz mitocondrial.

1) O NADH no citosol passa 2 equivalentes redutores p/ o oxaloacetato, produzindo malato.

2) O malato é transportado através da membrana interna pelo transportador malato- α -cetoglutamato.

3) Na matriz o malato é reduzido ao NAD⁺; O NADH matricial resultante é oxidado pela cadeia respiratória mitocondrial.



6) completando o ciclo

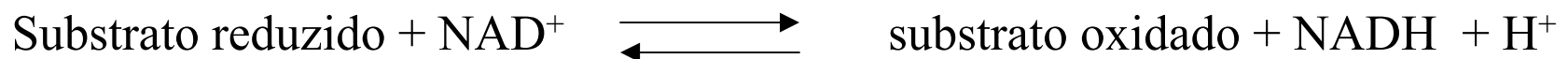
5) O oxaloacetato é regenerado no citosol,

4) O oxaloacetato formado a partir do malato não pode passar diretamente p/ o citosol, então ele é transaminado para formar o aspartato, que pode passar através do transportador glutamato-aspartato.



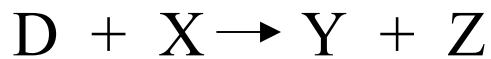
A maioria dos elétrons que entram na cadeia respiratória mitocondrial surgem da ação de *desidrogenases* que coletam elétrons das reações oxidativas do complexo da *piruvato desidrogenase*, do ciclo de ácido cítrico, da via da β -oxidação e das etapas oxidativas do catabolismo dos aminoácidos e os canalizam na forma de pares de elétrons para a cadeia respiratória.

Todas as *desidrogenases* ligadas a pirimidina nucleotídeos catalisam reações reversíveis (fórmula geral):



ATP como transportador de energia

Duas reações químicas possuem um intermediário comum quando ocorrem seqüencialmente, de modo que o produto da primeira é um substrato para a segunda.



D é o intermediário comum e pode servir com um transportador de energia química entre as duas reações.

Muitas reações acopladas usam o **ATP** para gerar um intermediário comum.

ATP - consiste de uma molécula de adenosina, com 3 grupos fosfatos.

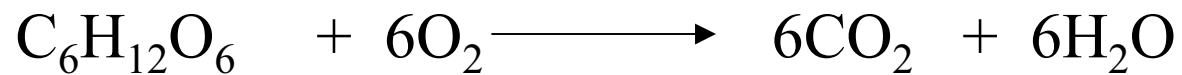
ATP = -7300 cal/mol



ATP - P = ADP

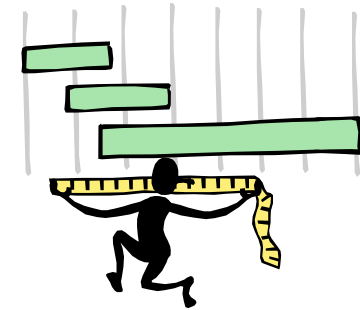
ATP - 2P = AMP

Muitos organismos oxidam a GLICOSE para suprir a *demanda de energia*.



Mas as células não convertem a glicose a CO_2 em uma única reação, mas sim numa série de reações algumas das quais são de oxidação...

Exemplo :



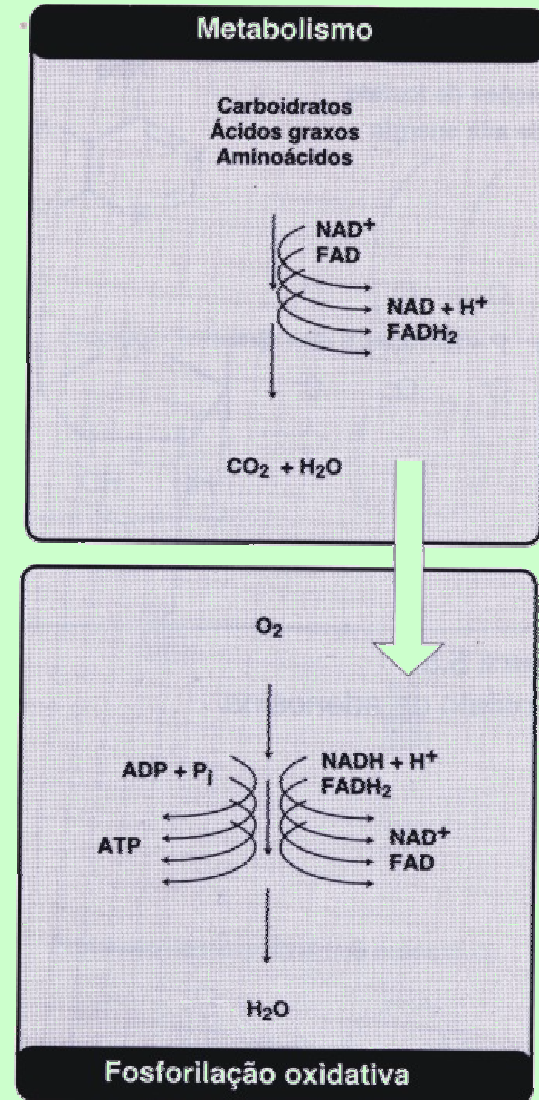
As alterações de energia livre padrão (ΔG^0) são aditivas em qualquer seqüência de reações consecutivas, assim como as alterações de energia livre (ΔG).

Esta propriedade aditiva das alterações de energia livre é muito importante em rotas bioquímicas através das quais os substratos devem seguir um direção específica (A→B→C→D ...). Enquanto a soma dos ΔG s das reações individuais for negativa a rota pode prosseguir potencialmente da forma como está escrita, mesmo que alguns dos componentes individuais da rota tiver um ΔG positivo. A velocidade de reação dependerá da atividade das enzimas que catalisam as reações.

Cadeia de transporte de elétrons

As moléculas ricas em energia, como a glicose ou ácidos graxos, são metabolizadas por uma série de reações de oxidação, produzindo finalmente CO_2 e H_2O .

Os intermediários metabólicos destas reações **doam elétrons** para coenzimas especializadas, a **nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+)** e **flavina adenina dinucleotídeo (FAD)**, para formar **coenzimas reduzidas ricas em energia, NADH e FADH_2** .



Estas coenzimas reduzidas podem por sua vez, doar cada uma um par de elétrons a um conjunto especializado de transportadores de elétrons, coletivamente denominados:



cadeia de transporte de elétrons

A medida que os elétrons atravessam a cadeia de transporte de elétrons, perdem muito de sua energia livre. Parte desta energia pode ser capturada e armazenada pela produção de ATP a partir do ADP e fosfato inorgânico (Pi). Este processo é denominado:

fosforilação oxidativa



O restante de energia livre não capturada como ATP é liberada em forma de calor.

Exercícios

