

Vitória, 21 de fevereiro de 2006.
Cadeia Respiratória

1948 – Eugene Kennedy e Albert Lehninger (1917-1986)

1961 – Peter Mitchell (1929-1992)

A mitocôndria é a grande usina de força da célula. (1948)

Tentou-se descobrir, então, as estruturas dos complexos mitocondriais.

Segundo Mitchell, o gradiente de prótons gerado pela mitocôndria era reforçado pela síntese de ATP.

Há bilhões de anos a única via produtora de energia era a via glicolítica.

O oxigênio é o responsável por retirar toda a energia da glicose. Os elétrons por fim chegam ao COX, complexo 4. As ROS são formadas em todos os complexos, entretanto a mitocôndria tem capacidade de neutralizar essas espécies. Por exemplo, a SOD (superóxido desmutase), dependente de Manganês, é antioxidante. Há outro antioxidante na mitocôndria: glutatona. Uma parte dessas ROS escapa desse sistema de defesa.

ROS lesam o DNA mitocondrial e algumas das proteínas mitocondriais são geradas por esse DNA. Como o DNA mitocondrial não tem mecanismo de reparo, há uma deficiência na produção de energia. Isso também responde pelo envelhecimento. (relação entre mitocôndria e envelhecimento).

A deficiência na piruvato desidrogenase, responsável por converter piruvato em acetato, leva à acidose porque o piruvato acumulado é convertido em ácido lático.

Acetato entra no ciclo de Krebs e não Acetil-CoA. A coenzima A ativa o acetato para sua junção oxalacetato e síntese de ácido cítrico.

No ciclo de Krebs, os elétrons através da succinato desidrogenase são transferidos diretamente para a cadeia respiratória.

Os ácidos graxos são sintetizados no citosol e degradados na matriz mitocondrial. Exatamente para separar uma situação da outra. Ora um está diminuído e outro aumentado, ora ocorre o inverso.

Tecido com alta quantidade de mitocôndria: o coração possui mais do que o fígado.

Transparência 1:

A mitocôndria pode ser comparada a uma bateria. O oxigênio impulsiona a saída de elétrons, “puxa” elétrons para si. As proteínas da cadeia respiratória trabalham bombeando prótons para o espaço entre membranas. Se há um caminho alternativo para os prótons que não a ATP sintase, como a proteína desacopladora (ex. a Termogenina), que separa a corrente elétrica da síntese de ATP, a corrente elétrica continua sem a síntese de ATP. Produz-se calor, mas reduz-se a produção de energia. O urso polar quebra energia aos poucos por estar hibernando, mas a sua produção de calor quando necessária pode ser alta.

No movimento dos músculos, não é a quebra do ATP e fornecimento do fosfato que realiza isso. As proteínas – actina e miosina – adquirem conformações diferentes quando ligadas ao ADP ou ao ATP que geram esse movimento.

Intermediários:

Transparência 2:

Ubiquinona (UQ): derivado do isopreno. Presente na MMI, liga o Complexo I e II com o III. Seu braço serve para ficar ancorado na membrana. A UQ quando perde elétrons vira ubiquinol.

Transparências 3 e 4:

Porfirina: O potencial de redução do grupo citocromo depende de onde o citocromo está ligado, podendo o ferro oxidar ou reduzir. A estrutura da proteína influencia o potencial de redução deste grupamento. Há citocromos A, B e C, dependendo da natureza do espectro de absorbância desse composto. O citocromo está especificamente no complexo III e IV da cadeia respiratória.

O anel porfirínico que forma o citocromo possui 22 elétrons Pi. O citocromo está inserido numa proteína e tem esse nome por possuir uma cor.

O que varia entre citocromos A, B e C é a posição da banda alfa, a última banda do visível.

- complexo B é 562 nM.
- complexo C 550 nM.
- complexo A é 600 nM.

O citocromo C tem sido utilizado como base para medir a distância evolutiva entre uma espécie e outra. Analise-se a composição de seus aminoácidos e estabelece-se uma comparação entre espécies.

Transparência 5

Proteínas Ferro-Enxofre: Ferro ligado ao aminoácido cisteína. Nessa estrutura os elétrons são recebidos pelo Ferro. Dependendo da disposição dos átomos de ferro, essa proteína vai ter maior ou menor potencial de redução.

NAD H desidrogenase: É o nome do complexo I. Pode haver um número muito grande de conjuntos de complexos na mitocôndria, ou seja, não há somente 1 complexo I, II ou III.

Os NADH que vem da via glicolítica entregam os elétrons antes de entrarem na mitocôndria e através de um intermediário estes elétrons são entregues aos NAD de dentro da mitocôndria. Os NAD de dentro da mitocôndria são os provenientes do ciclo de Krebs e da conversão de Piruvato em Acetato (piruvato desidrogenase).

O complexo I envia prótons para o espaço inter-membrana impulsionado pela passagem de elétrons. O complexo II não faz isso, entretanto os complexos III e IV fazem.

Desenho 1 e Transparência

$\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+ \rightarrow \text{FMN} \rightarrow \text{Fe-S}$ Os elétrons são passado pela UQ para o complexo III.

Os prótons da NADH são então direcionados para o espaço intermembrana.

Se houver diminuição do bombeamento de prótons, há uma redução do número de ATPs produzidos. Então, ao se bloquear o complexo I pelo inseticida rotenona e amital (barbitúrico), deixando somente o complexo II funcionando através da introdução de succinato, a produção de ATP é menor, mas continua ocorrendo. Esse inseticida impede a passagem de elétrons do NADH para o complexo I.

De outra maneira, se pusermos só NADH não vai haver nenhuma passagem de elétrons e interrompe-se a cadeia respiratória por completo.

Os ácidos graxos também podem fornecer elétrons para a ubiquinona através do complexo ETPP-UQ óxido-reductase.

Complexo III \rightarrow citocromo C \rightarrow Complexo IV. (caminho dos elétrons)

O complexo 4 surgiu para evitar a formação de ROS.

O citocromo C se movimenta entre o complexo III e IV. Além disso, o citocromo C é uma proteína pró-apoptótica em situações de estresse. Quando o citocromo C é liberado para o citosol, o processo se torna irreversível, apesar de alguns autores falarem em inibidores de caspases mesmo após liberação dos citocromos.

Transparência 7:

Antibiótico antimicina: inibe a passagem de elétrons do complexo III para o citocromo C. Um poderoso veneno. Inibe a cadeia mesmo com NADH e succinato.

NO controlador da respiração mitocondrial em pequenas concentrações. Em produção de energia muito grande evita a passagem de elétrons do complexo III e complexo IV para não gerar ROS. NO em excesso pode formar peróxinitrito que é um agente patogênico, mas também pode lesar a própria célula eucariota. NO em excesso pode travar todos os complexos da mitocôndria e levar a célula à morte.

Transparência 8

Cianeto e CO liga-se ao ferro do complexo IV. Nitrito inibe a ligação do cianeto com o ferro da proteína do complexo IV.

O processo exergônico – a passagem de elétrons – é dependente do processo endergônico – a síntese de ATP, e o contrário também é verdadeiro. A oligomicina (desenho 2) que inibe a corrente de elétrons acaba por inibir a síntese de ATP.

Desenho 2

A diferença de carga (positivo fora e negativo dentro) impulsiona os prótons a voltarem pela ATP sintetase para dentro da mitocôndria. Então, os prótons voltam pela diferença de carga (gradiente elétrico) e pela diferença de concentração (gradiente químico). A valinomicina joga potássio do exterior para dentro e neutraliza as cargas negativas, diminuindo a força protomotora. Então, resta somente a diferença de concentração, que não é suficiente para o transporte de prótons e para gerar ATP.

Transparência 9

Peroxinitrito em grandes quantidades inibem a ATP sintetase. O peroxinitrito e o óxido nítrico em grandes quantidades inibem em vários pontos da cadeia respiratória.

Transparência 10

A ciclosporina inibe o "poro de transição de permeabilidade" na MME (PPT) que permite a passagem de citocromo C para o citosol a fim de induzir a apoptose. Além do citocromo C tem-se o AIF, apoptosis induction factor, que juntos formam o complexo pro-apoptótico que induz caspases, que por estimulam endonucleases a quebrar o DNA.

VADC, canal dependente de voltagem, une as duas membranas, por onde também são liberados fatores apoptóticos.

Células vizinhas estimulam a apoptose.

Mitocôndria de planta: Por que a nossa mitocôndria não utiliza os elétrons do NADH diretamente vindos da via glicolítica?

A planta tem duas NADH desidrogenase: há uma externa que aproveita os elétrons que vem de fora (NADH externo).

Na mitocôndria animal por não haver NADH desidrogenase externa tem-se uma série de reações para levar os elétrons da via glicolítica para dentro da mitocôndria.

O NADH passa pela MME e vai para o espaço intermembrana. No espaço temos oxalacetato que ao receber elétrons do NADH vira Malato. O malato é reconhecido pelo transportador malato-alfacetoglutarato e entra na mitocôndria trazendo os elétrons da via glicolítica. O NAD⁺ pega elétrons do malato e o NADH vai para o complexo I levar os elétrons (diferença entre as mitocôndrias de planta e animal). O malato agora já tendo sido convertido em oxalacetato recebe um grupamento amino proveniente da desaminação do glutamato para alfacetoglutarato e vira aspartato. O aspartato usando o contratransportador glutamato-aspartato se dirige ao espaço intermembrana e é desaminado virando oxalacetato e fornecendo o grupamento amino para converter o alfacetoglutarato em glutamato. Esse ciclo se repete para receber os elétrons da via glicolítica. Tudo isso é substituído pela NADH desidrogenase externa nas plantas.

ESQUEMA DA PLANTA E DO ANIMAL.