

Biologia Celular

5 Organelas oxidativas e citoesqueleto Organelas Oxidativas: Mitocôndria e Peroxissomo



I. Iniciando a conversa

Os objetivos específicos do Primeiro Tópico do Tema 3 são:

- Identificar a estrutura e as funções da mitocôndria;
- Entender o processo de geração de ATP;
- Identificar a estrutura e as funções do peroxissomo;
- Compreender a origem e as doenças associadas aos peroxissomos.

Nesta semana, vamos estudar duas importantes organelas citoplasmáticas, a mitocôndria e o peroxissomo.

A mitocôndria é uma das organelas mais conhecidas e mais detalhadas pelos livros didáticos, incluindo aspectos morfológicos e bioquímicos. Em contraposição, temos o peroxissomo, pouquíssimo conhecida e, quase sempre, negligenciada pelos livros didáticos. Entretanto, como veremos na aula desta semana, ela possui uma função vital em nossas células, principalmente no fígado. A disfunção destas desconhecidas organelas causa diversas doenças gravíssimas, que resultam em indivíduos bastante debilitados e que dificilmente sobrevivem por muito tempo.

Antes de falarmos da mitocôndria, vamos fazer a leitura desta [reportagem](#).

Normalmente, associamos a mitocôndria apenas ao processo de respiração celular, mas a reportagem nos indica outro encaminhamento possível para iniciarmos as aulas no Ensino Médio, de forma a chamar a atenção dos estudantes. Muito interessante, não é?

Além disso, as mitocôndrias possuem características bastante peculiares, como a presença de um DNA próprio, muito semelhante ao das bactérias. Como isso será possível?

Deste modo, vamos saber mais sobre estas organelas oxidativas. Afinal, o que são organelas oxidativas?

Convidamos você a descobrir explorando as web-aulas.

Bom estudo!

1. A mitocôndria

A mitocôndria é uma organela citoplasmática presente em todas as células eucariontes, tanto animais quanto vegetais, sendo que nas primeiras é a principal responsável pela produção de energia utilizável pela célula, na forma de ATP (adenosina trifosfato). Morfológicamente, a mitocôndria tem uma forma de charuto e, em cortes ultrafinos observados ao microscópio eletrônico, apresenta-se limitada por uma dupla membrana, que delimita dois compartimentos: um externo (entre membranas) e um interno (a matriz) (Fig. 5.1).

A membrana externa é lisa, enquanto a interna se apresenta dobrada (cristas) na forma de septos, que se projetam para a matriz. Uma peculiaridade desta organela é a presença de um genoma próprio, na forma de uma pequena molécula circular de DNA na matriz, ligada a uma crista. Normalmente, existe mais de uma cópia idêntica desse DNA por mitocôndria.

Além do DNA, a matriz mitocondrial possui todo o maquinário de síntese proteica, incluindo pequenos ribossomos e as diversas formas de RNAs. A mitocôndria é, pois, capaz de codificar e sintetizar umas poucas proteínas (menos de 1% do total), que constituem algumas das subunidades de proteínas integrantes da membrana interna. Todas as demais proteínas da organela são sintetizadas no citossol e importadas para o seu interior.

Existem dois complexos proteicos principais, um na membrana externa da mitocôndria (denominado complexo TOM) e outro na membrana interna (denominado TIM), que formam poros seletivos envolvidos na tomada e direcionamento das proteínas para as duas membranas e compartimentos da organela (externo e matriz). Essas proteínas têm determinadas sequências de sinalização, que são reconhecidas por outras proteínas citossólicas e dirigidas para os complexos de transporte na mitocôndria. Para passarem pelos poros dos complexos, as proteínas são desdobradas e readquirem, posteriormente, sua conformação original após a passagem.

Um aspecto importante da mitocôndria é ser uma organela extremamente dinâmica. A observação de células vivas mostra mitocôndrias que se movem pelo citoplasma (com o auxílio do citoesqueleto), e sofrem processos de fusão e separação continuamente.

Sem as mitocôndrias, as células eucariontes animais dependeriam da glicólise anaeróbica para a geração de energia (ATP). Contudo, tal processo, que quebra moléculas de glicose em piruvato no citossol, é capaz de liberar apenas uma pequena parte da energia disponível da oxidação de açúcares. Nas mitocôndrias, o metabolismo de açúcares (e ácidos graxos) é completado com sua oxidação pelo oxigênio molecular (O_2), a CO_2 e H_2O . A energia liberada é captada de forma bastante eficiente, uma vez que 36 moléculas de ATP são produzidas por cada molécula de glicose, enquanto a glicólise sozinha produz apenas duas moléculas de ATP.

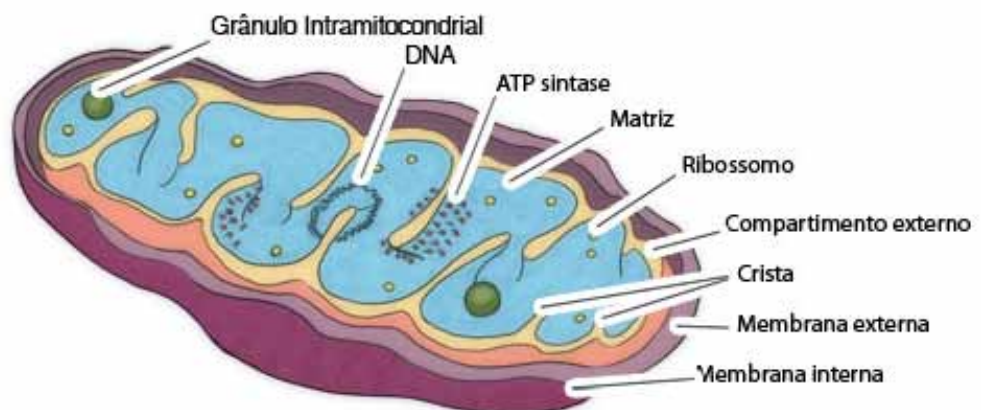


Fig. 5.1: Esquema geral da morfologia de uma mitocôndria em corte longitudinal. Note a ocorrência de duas membranas (externa lisa e interna formando cristas) que delimitam dois compartimentos (externo e matriz).

2. A compartimentalização da mitocôndria

Bioquimicamente, a mitocôndria é extremamente compartimentalizada. Suas membranas externa e interna são, realmente, bem diferentes. A membrana externa, por exemplo, é muito permeável até mesmo a pequenas proteínas, graças a uma proteína de canal chamada porina.

Já a membrana interna é muito pouco permeável e a passagem de substâncias entre o citossol e a matriz depende de proteínas de transporte muito seletivas. Além das proteínas de transporte, a membrana interna possui os chamados complexos enzimáticos respiratórios, formados por dezenas de proteínas integrantes de membrana, que se agrupam em três complexos principais (Figs. 5.2, 5.3). A membrana interna possui ainda um complexo proteico extremamente importante, a ATP sintase, responsável, como veremos, pela síntese final de ATP pela mitocôndria.

Na matriz mitocondrial, por outro lado, encontram-se, além do DNA e do maquinário de síntese proteica, praticamente todas as enzimas (exceto uma) que catalizam as várias reações do ciclo dos ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs), da β -oxidação dos ácidos graxos, além dos complexos enzimáticos que constituem a piruvato desidrogenase.

Neste processo, elétrons de alta energia provenientes das coenzimas reduzidas passam por três complexos enzimáticos, que utilizarão sua energia para bombear íons H^+ da matriz para o compartimento externo. A primeira estação da cadeia de transporte de elétrons é formada pelo complexo NADH desidrogenase, que recebe os elétrons das moléculas de $NADH + H^+$ e os passa para uma molécula aceptora, a coenzima Q (que também recebe elétrons diretamente do $FADH_2$). Esses elétrons passam da coenzima Q para o complexo b-c₁, que, por sua vez, são transferidos para outra molécula aceptora, o citocromo c. Finalmente, estes elétrons chegam ao último complexo enzimático, o complexo citocromo oxidase, sendo, em seguida, transferidos para o oxigênio, formando água. A energia dos

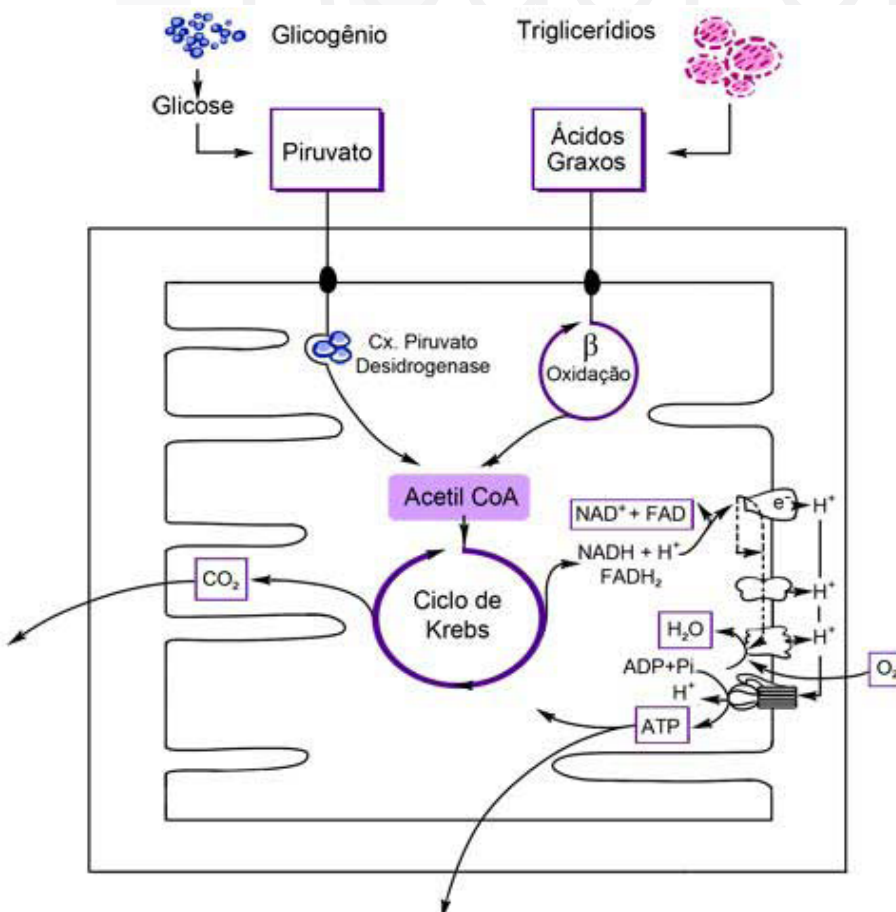


Fig. 5.2: Principais vias metabólicas da mitocôndria. O piruvato (proveniente da quebra do glicogênio) e os ácidos graxos (oriundos dos triglicéridios) são convertidos a acetil CoA, respectivamente, via complexo piruvato desidrogenase e β -oxidação. A acetil CoA alimenta o ciclo de Krebs, gerando coenzimas reduzidas e liberando CO_2 . Finalmente, os elétrons de alta energia presentes nas coenzimas reduzidas são transferidos para os complexos enzimáticos respiratórios produzindo um gradiente de prótons que, através da ATP sintase, é convertido em ATP.

elétrons é convertida pelos complexos enzimáticos em um gradiente eletroquímico de prótons bombeados da matriz para o compartimento externo que, ao retornarem à matriz pela ATP sintase, levam à produção de ATP.

3. O processo de geração de ATP

Em termos funcionais, tanto os carboidratos estocados como glicogênio quanto os lipídios, armazenados no mesmo local na forma de triglicerídeos, são convertidos em moléculas de acetil coenzima A, que possui dois carbonos (Fig. 5.2). Assim, a glicose é convertida em piruvato, que entra na matriz mitocondrial e é transformado em acetil coenzima A pelo complexo piruvato desidrogenase.

Os ácidos graxos, derivados dos triglicerídeos, são, por sua vez, igualmente convertidos em acetil coenzima A pela β -oxidação. A acetil coenzima A é totalmente oxidada em CO_2 e H_2O pelo ciclo de Krebs, gerando coenzimas reduzidas ($\text{NADH}+\text{H}^+$ e FADH_2), cujos elétrons de alta energia são transferidos para os complexos enzimáticos respiratórios, por onde passam sequencialmente até se combinarem com o O_2 , gerando H_2O . A β -oxidação também produz coenzimas reduzidas.

Ao longo da sua passagem pelos complexos, os elétrons perdem energia, que é por eles utilizada para bombear prótons (H^+) para fora da matriz. Cria-se assim um gradiente eletroquímico através da membrana interna da mitocôndria, que tende a se reequilibrar em ambos os compartimentos. A ATP sintase é a única passagem possível dos prótons para dentro da matriz. Ao passarem por este complexo, os prótons são capazes de mudar sua conformação, produzindo moléculas de ATP, a partir de ADP e fosfato, na matriz mitocondrial. Assim, o ATP é produzido indiretamente como consequência de um gradiente de prótons gerado pelos complexos respiratórios com a passagem de elétrons de alta energia.

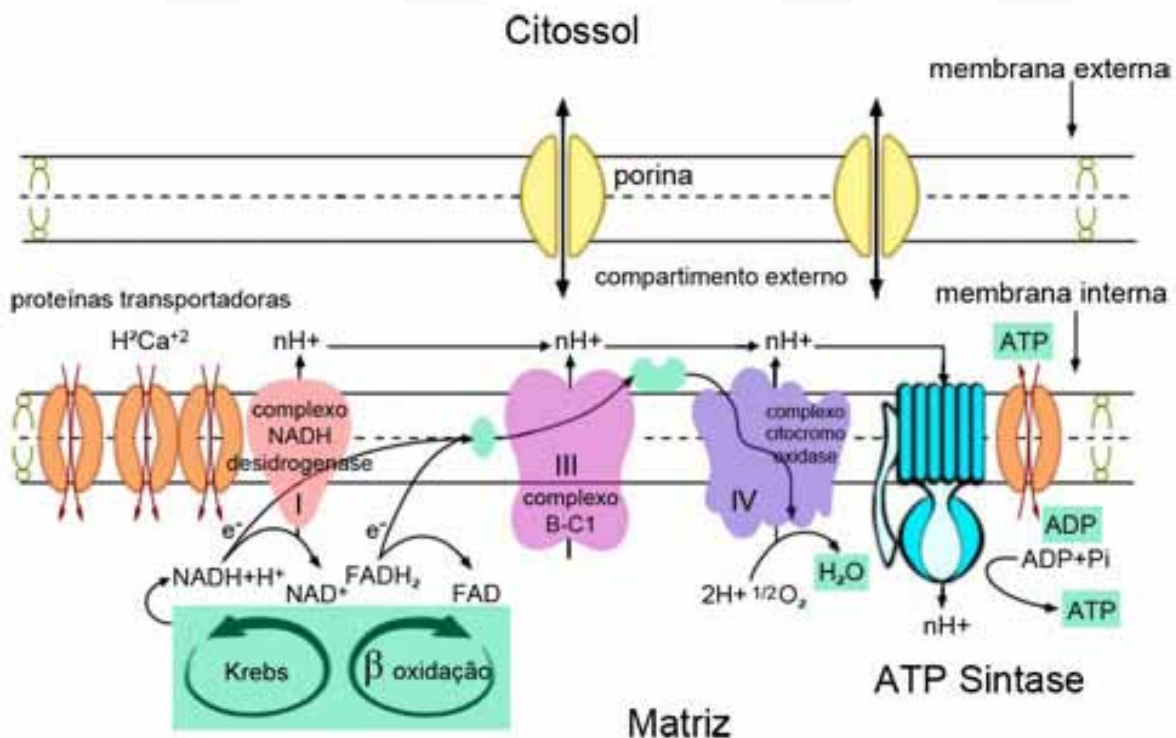


Fig. 5.3: Detalhe das membranas da mitocôndria. A membrana externa é bastante permeável e pouco seletiva, devido à presença de proteínas de canal, as porinas. Em contraposição, a membrana interna é bastante seletiva e comporta, também, outras proteínas, tais como transportadores específicos e os complexos enzimáticos respiratórios. Estes complexos são responsáveis pela geração de ATP, em uma sequência de reações de oxirredução denominada fosforilação oxidativa.

É interessante que este gradiente de prótons também fornece energia (em vez de ATP) para várias proteínas transportadoras que existem na membrana interna, e que transportam substâncias importantes para a mitocôndria, como ADP, fosfato, cálcio e muitas outras (Fig. 5.3).

4. O DNA mitocondrial

A presença de DNA e de uma capacidade, ainda que limitada, de síntese proteica, tem suscitado várias hipóteses sobre a possível origem evolutiva da mitocôndria. Uma das hipóteses mais interessantes é a de que tais organelas tenham sido, originalmente, procariontes de vida livre (equivalentes às bactérias aeróbicas) eventualmente fagocitados por organismos unicelulares fermentativos, semelhantes a bactérias ou que já possuíam alguma organização membranosa interna (um protoeucarioto).

Assim, a existência de uma vantagem mútua neste tipo de associação (proteção e alimento para a bactéria, e uma fonte importante de energia para a célula hospedeira) teria levado, ao longo do tempo evolutivo, ao estabelecimento de uma relação simbiótica permanente entre os dois tipos de organismo. A fixação deste tipo de associação deve ter ocorrido com a transferência de praticamente todo o genoma da bactéria simbiote para o genoma da célula hospedeira, atualmente compartimentalizado no interior do núcleo celular. De fato, existem muitas semelhanças entre mitocôndrias e alguns tipos de bactérias, que são geralmente apontadas como evidências que apoiam esta hipótese.

Por exemplo, a síntese proteica na bactéria e na mitocôndria são inibidas pelo antibiótico cloranfenicol, enquanto a síntese proteica que ocorre no citoplasma celular não é inibida por essa substância. Muitos dos genes que estão no núcleo da célula, e que codificam proteínas mitocondriais, têm muitas semelhanças moleculares com genes bacterianos.

5. O peroxissomo

Os peroxissomos são organelas presentes em praticamente todas as células eucarióticas, que exibem uma identidade funcional muito peculiar, que só atualmente tem sido explorada em detalhe pelos pesquisadores.

Particularmente evidentes em células de rim e fígado de mamíferos, assim como em vários tecidos vegetais, são organelas delimitadas por uma membrana única, sendo que, em alguns casos (como nas células do fígado), apresentam uma estrutura cristalina interna denominada nucleóide (Fig. 5.4). Esta estrutura é formada por um acúmulo de uma determinada enzima peroxissômica (em geral, urato oxidase), que se cristaliza em seu interior.

Os peroxissomos são caracterizados pela presença de uma série de enzimas oxidativas, como a D-aminoácido oxidase, a urato oxidase e a catalase. Os peroxissomos devem seu nome ao peróxido de hidrogênio, um intermediário-chave em seu metabolismo oxidativo.

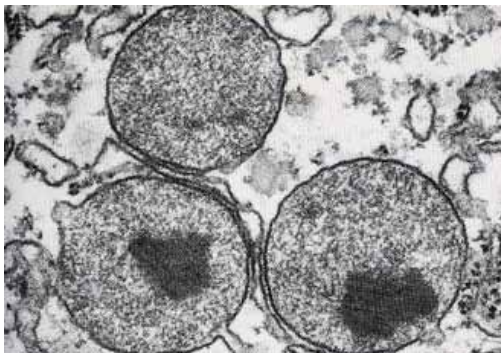


Fig. 5.4: Micrografia eletrônica mostrando os peroxissomos. Note a ocorrência de um nucleóide em seu interior (cristais de urato oxidase), característico desta organela.

Este composto é produzido por uma série de oxidases que utilizam o oxigênio na remoção de átomos de hidrogênio de substratos específicos, tais como aminoácidos, purinas e alguns produtos do metabolismo de carboidratos, como o ácido lático.

O peróxido de hidrogênio produzido nessas reações é, posteriormente, utilizado pela catalase na oxidação de vários substratos, incluindo o ácido fórmico, formaldeído, etanol e metanol, com a simultânea redução do peróxido de hidrogênio a água.

No caso do etanol, os peroxissomos têm um papel desintoxicante, pois cerca de todo o etanol consumido pelo homem, por exemplo, é oxidado a acetaldeído, principalmente no fígado. Na ausência destes últimos substratos citados, a catalase alternativamente converte moléculas de peróxido de hidrogênio em água (e oxigênio), o que constitui um dispositivo muito importante na prevenção de um acúmulo indesejável desse composto, altamente oxidante e prejudicial à célula (Fig. 5.5).

A composição enzimática dos peroxissomos, assim como as funções que eles desempenham, pode, ao contrário dos lisossomos, variar significativamente de um tipo celular para outro. Assim, em folhas verdes de muitas espécies vegetais, os peroxissomos participam de reações oxidativas de aproveitamento de subprodutos da fotossíntese, numa complexa interação com cloroplastos e mitocôndrias (Fig. 5.6). Como este processo é fotodependente e resulta no consumo de oxigênio e na liberação de gás carbônico, ele é denominado fotorrespiração.

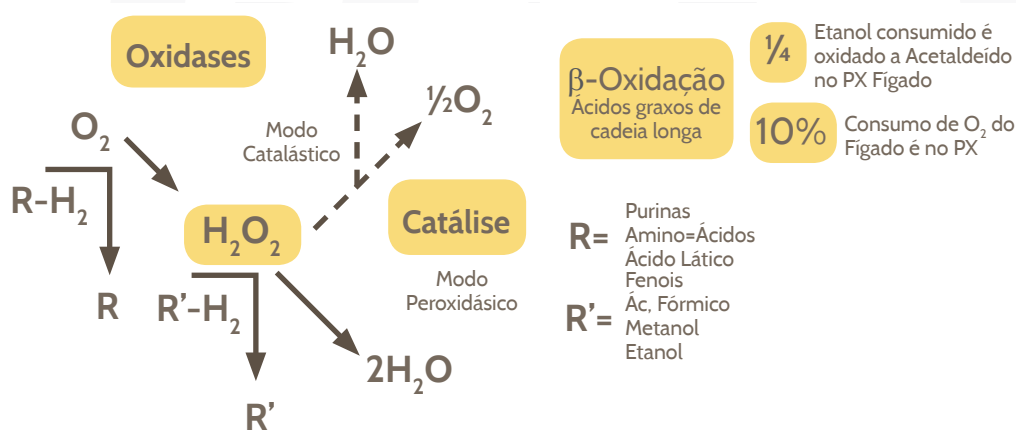


Fig. 5.5: Metabolismo oxidativo do peroxissomo. A oxidação de aminoácidos, purinas e ácido lático, por atividade das oxidases, leva à formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Em seguida, a enzima catalase utiliza o H_2O_2 para a oxidação de diversos substratos, reduzindo-o a água. Esta redução do peróxido de hidrogênio pode ocorrer mesmo na ausência de um substrato disponível, evitando um eventual acúmulo deste composto altamente oxidante e prejudicial à célula. Como na mitocôndria, o peroxissomo ainda possui um papel importante na β -oxidação de ácidos graxos, embora restrito aos de cadeia longa.

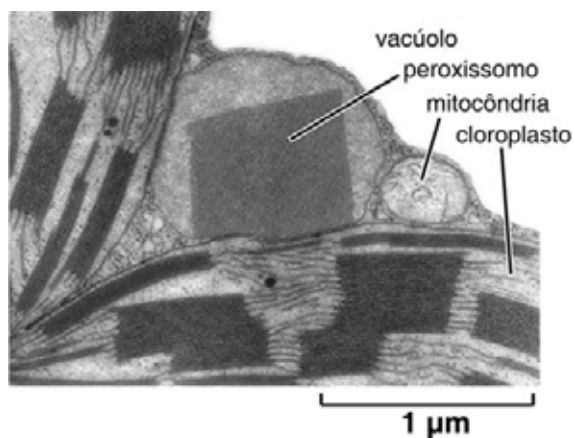


Fig. 5.6: Micrografia eletrônica evidenciando um peroxissomo e sua íntima associação com uma mitocôndria e cloroplastos, facilitando as trocas de metabólitos para a realização da fotorrespiração.

6. O Glioxissomo – um peroxissomo com função específica

Alguns peroxissomos exercem funções mais específicas. Um tipo especial de peroxissomo, existente em sementes oleaginosas de certas espécies vegetais (como a mamona), é capaz de converter lipídios, forma principal de estocagem de energia nessas sementes, em carboidratos, que são utilizados durante a germinação. Como esta conversão é realizada através do chamado ciclo do glioxilato (uma variante do ciclo de Krebs), este tipo especial de peroxissomo é conhecido como glioxissomo (Fig. 5.7).

7. O peroxissomo e o metabolismo celular oxidativo

Devido às suas atividades predominantemente oxidativas, os peroxissomos são considerados, juntamente com as mitocôndrias, como os principais sítios celulares de consumo de oxigênio. Para se ter uma ideia, 10% do consumo de oxigênio pelo fígado é devido ao metabolismo peroxissômico.

Nesse particular, alguns pesquisadores acreditam que os peroxissomos representem os vestígios de antigas organelas presentes em células eucariontes primitivas, que teriam desempenhado todo o metabolismo celular oxidativo desde que o oxigênio se tornou disponível na atmosfera.

Contudo, com o surgimento das mitocôndrias, grande parte das reações oxidativas passou a ser desempenhada na nova organela com uma enorme vantagem: a energia liberada não era mais perdida em calor, mas sim transformada, como vimos, numa fonte de energia facilmente utilizável pela célula — o ATP.

Seguindo ainda a mesma linha de raciocínio, os peroxissomos não teriam sido eliminados pela seleção natural, simplesmente porque muitas de suas reações ainda são importantes para a célula e são exclusivas desta organela. Assim, por exemplo, de forma semelhante às mitocôndrias, os peroxissomos também realizam β -oxidação de ácidos graxos, mas apenas os de cadeia longa, processo que a mitocôndria não é capaz de fazer. No caso das plantas e dos fungos, toda a β -oxidação só ocorre nos peroxissomos.

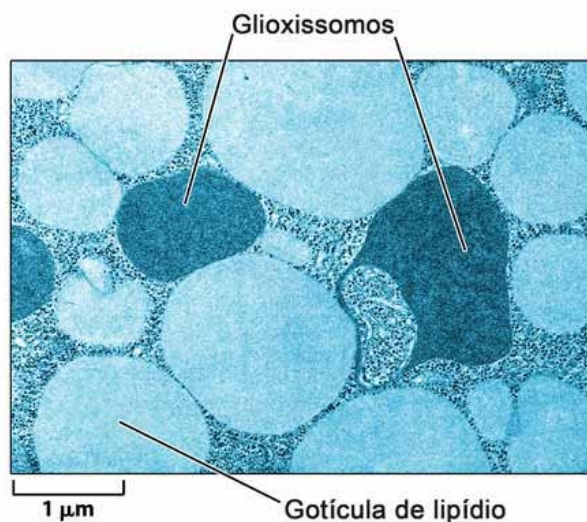


Fig. 5.7: Micrografia eletrônica de um tipo especial de peroxissomo, o glioxissomo. Estas organelas ocorrem apenas em algumas sementes oleaginosas convertendo apenas em algumas sementes oleaginosas convertendo lipídios em carboidratos para fornecimento de energia durante a germinação.

8. Como se originam os peroxissomos?

Atualmente, acredita-se que os peroxissomos se originam a partir da divisão dos peroxissomos pré-existentes (como no caso das mitocôndrias), mas com a participação de vesículas que brotam do retículo endoplasmático (vesículas pré-peroxissômicas) e que se fundem com essas organelas (Fig. 5.8). Com relação à origem das proteínas que compõem a organela, tudo indica que as de membrana venham diretamente do retículo endoplasmático (junto com as vesículas pré-peroxissômicas), enquanto as proteínas enzimáticas da luz (matriz) do peroxissomo são sintetizadas no citossol e transportadas para dentro da organela. No caso da mitocôndria, a maior parte das proteínas é fabricada, como vimos, no citossol e transportada para as membranas ou compartimentos (externo e matriz). Elas são desdobradas antes do transporte, passam pelos poros dos complexos proteicos das membranas e readquirem sua conformação tridimensional no local de destino. No caso das proteínas da matriz peroxissômica, paradoxalmente, elas são transportadas sem desdobramento, como uma proteína globular e até oligomérica (formada por conjuntos de proteínas). Não se sabe como a membrana do peroxissomo executa esse transporte, pois não há evidências de poros ou de invaginações de membrana que expliquem esse fenômeno. É possível que se formem poros proteicos dinâmicos que, após a passagem da proteína transportada, se desagreguem.

9. Doenças associadas aos peroxissomos

Existem algumas doenças humanas devidas a disfunções dos peroxissomos. Uma das mais conhecidas é a síndrome de Zellweger. Nesta síndrome, aparentemente não se observam peroxissomos no rim ou no fígado (onde, normalmente, são mais evidentes), mas, curiosamente, as enzimas peroxissômicas são encontradas no citossol. Um exame mais detalhado das células indica a existência de peroxissomos, porém vazios. Assim, essa síndrome é decorrente de mutações que levam a falhas nos sinais de importação das enzimas do citossol para o interior das organelas. As consequências são graves, sendo que os indivíduos portadores apresentam várias neuropatologias, disfunções hepática e renal e, geralmente, sobrevivem poucas semanas após o nascimento.

Enfim, como se pôde constatar, as mitocôndrias e os peroxissomos têm muito em comum como organelas oxidativas que são. Esta visão foi reforçada muito recentemente com a comprovação da existência de um transporte vesicular entre as duas organelas, que media um intercâmbio de metabolitos, antes totalmente desconhecido.

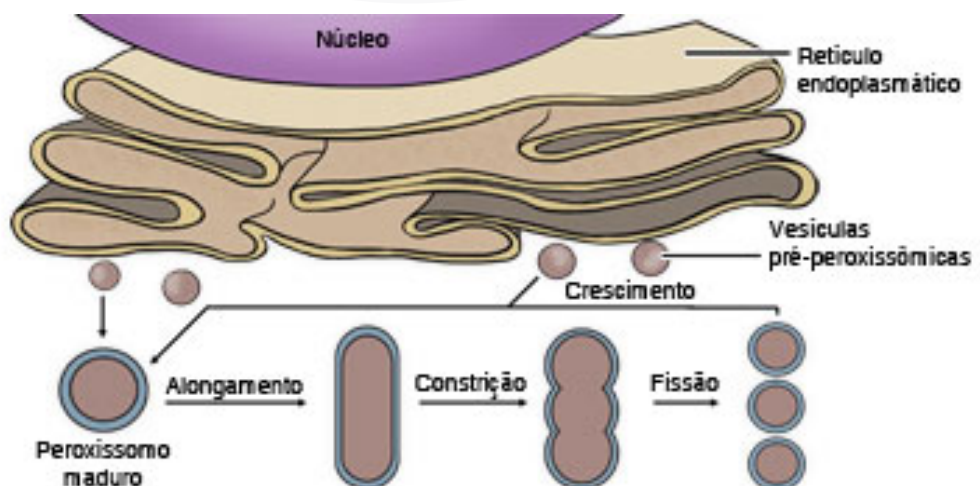


Fig. 5.8: Modelo ilustrando a possível biogênese dos peroxissomos. Estas organelas se originam da fusão de vesículas oriundas do retículo endoplasmático (vesículas pré-peroxissômicas) e por divisão (fissão) de peroxissomos pré-existentes. As proteínas da membrana do peroxissomo são produzidas no citossol e importadas para a organela.

Bibliografia

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K. & WALTER, P. **Molecular Biology of the Cell**. 5th Edition. New York: Garland, 2008.

Annual Rev Cell and Development Biology v.23, p 321, 2007.

DE ROBERTIS, E.D.P.; DE ROBERTIS, E.M.F. Jr. **Cell and molecular biology**. 2nd Ed. Saunders College, Philadelphia. 1980.

FAWCETT, D.W. **The cell**. 2nd Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 1981.



Atividades

Questionário

Teste seus conhecimentos. Responda as questões.

RedeFor