

FOLIAS MITOCONDRIAIS

UMA BREVE VIAGEM SOBRE A ENERGIA DA VIDA



Conceito e Texto

Anabela Marisa Azul

João Ramalho-Santos

Paulo Jorge Oliveira

Ilustração

Rui Tavares

||U

The background of the entire page is a light cream color, decorated with numerous horizontal, wavy lines in a muted orange or terracotta shade. These lines vary in thickness and length, creating a textured, organic feel.

FOLIAS MITOCONDRIAIS

UMA BREVE VIAGEM SOBRE A ENERGIA DA VIDA

2ª Edição

Folias Mitocondriais: Uma Breve Viagem Sobre a Energia da Vida

Conceito e texto por Anabela Marisa Azul, João Ramalho-Santos, Paulo Jorge Oliveira

Ilustração por Rui Tavares

Agradecimentos

Os autores e ilustrador agradecem a Mireia Alemany i Pagès, Susana Pereira, Susana Jorge, Paula Tavares e Teresa Pais, as discussões frutíferas durante a composição gráfica e a Andreia Silva, o apoio na revisão na língua portuguesa. Os autores agradecem o financiamento do Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER), através do Programa Operacional de Competitividade e Internacionalização (COMPETE 2020), e fundos nacionais via a agência de financiamento portuguesa Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), POCI-01-0145-FEDER-007440, PTDC-DTP-FTO-2433-2014, POCI-01-0145-FEDER-016659, PTDC-DTP-FTO-2433-2014 e POCI-01-0145-FEDER-016659, e Programa Operacional da Região Centro (CENTRO 2020), CENTRO-01-0145-FEDER-000012. Os autores agradecem o financiamento do programa-quadro de investigação e inovação (I&I) da União Europeia, Horizonte Europa, através do projeto “PAS GRAS: redução de riscos metabólicos, determinantes ambientais e comportamentais da obesidade em crianças, adolescentes e jovens adultos” (DOI: 10.3030/101080329), para a reimpressão na língua portuguesa.

ISBN 978-989-26-2712-0 (Versão impressa) 978-989-26-2713-7 (Versão digital)

Depósito Legal 544964/25 DOI <https://doi.org/10.14195/978-989-26-2713-7>



Aviso Legal

Nesta banda desenhada são feitas referências a indivíduos reais que contribuíram bastante para o conhecimento atual da mitocôndria, a saber, P. Mitchell, H. Krebs e L. Margulis. Todos os outros personagens são fictícios, e qualquer semelhança com pessoas reais (vivas ou mortas) é pura coincidência. Este projeto recebeu financiamento do programa-quadro de Investigação e Inovação da União Europeia Horizonte 2020, no âmbito Ações Marie Skłodowska Curie, acordo de concessão No. 722619. Esta banda desenhada reflete apenas a visão dos autores e a Comissão não é responsável por nenhuma utilização que possa ser feita a partir da informação que contém.

A força interior

De onde vem a energia para as atividades do nosso dia-a-dia? O que nos faz continuamente mover, pensar, sentir, amar, zangar, descansar, processar informação, enfim, viver? Para funcionar, toda e qualquer máquina requer uma fonte de energia; o nosso corpo não é exceção. Podemos com segurança dizer que retiramos energia dos alimentos, apesar de não sermos tão completos como as plantas, que retiram energia do Sol, mas isso é outra história...

A explicação sobre como produzimos energia para viver envolve umas pequenas estruturas das nossas células, chamadas mitocôndrias. Apesar da designação fazer lembrar um monstro japonês dos anos 80, que destrói prédios e tipicamente luta contra outros monstros igualmente com nome esquisito, a verdade é que estas estruturas -organelos- são as baterias de todas as células eucarióticas: plantas, animais, fungos... As nossas células possuem dezenas a centenas de mitocôndrias, à exceção dos glóbulos vermelhos.

Estruturalmente, e dependendo do órgão onde se localizam, as mitocôndrias podem formar longos filamentos, como macarrão, ou formar estruturas mais redondas, como almôndegas. De notar que, quanto mais de energia um órgão precisa para funcionar mais mitocôndrias possui, como é o caso, por exemplo, do coração e outros músculos, ou o cérebro.

Mas como é que uma estrutura tão pequena produz a energia que precisamos? Sim, porque a mitocôndria é um organelo muito pequeno, cerca de 100 a 1000x menor do que a cabeça de um alfinete. O mecanismo pelo qual a mitocôndria produz energia armazenada na forma de uma molécula chamada ATP -adenosina trifosfato- é análogo ao de uma barragem hidroelétrica. A molécula, uma proteína, produtora de ATP (ATP sintase) é o sonho de qualquer engenheiro, já que um fluxo eletroquímico desencadeia uma resposta mecânica com rotação de uma das suas partes, conduzindo à produção de ATP. Se ainda não estão convencidos do quão extraordinário é este fenómeno, saibam que a componente elétrica na mitocôndria é de cerca de 200 milivolts. Apesar de parecer muito pouco (nem chega a 1 volt), na verdade, se a membrana interna da mitocôndria tivesse 1 metro de espessura, os 200 milivolts ficam agora convertidos em alguns milhões de volts... a mesma energia de um relâmpago! Para os mais velhos, podem lembrar-se de um filme de 1999 chamado “The Matrix”, onde os humanos eram usados como pilhas por máquinas... se calhar não era tão descabido assim.

Os mecanismos de produção de energia pela mitocôndria foram descritos nos anos 70 do século passado por um investigador inglês chamado Peter Mitchell, e que em 1978 recebeu o prémio Nobel em química pela sua teoria revolucionária sobre a produção de energia das células através da mitocôndria.

E se ainda não estão convencidos sobre a importância das mitocôndrias... estes organelos não servem apenas para produzir energia. São um verdadeiro organelo dos sete instrumentos com múltiplas funções críticas na célula. De facto, as mitocôndrias têm o poder de decidir sobre destruir as suas próprias células. Confuso? Basta pensar que células que desenvolvem alterações no ADN -mutações- poderão gerar tumores e como tal é importante ter um programa que elimine essas células rapidamente.

E pensar que as mitocôndrias já foram bactérias com vida independente! Há cerca de 2 biliões de anos atrás, as mitocôndrias foram engolidas por uma célula primitiva... A americana Lynn Margulis propôs, em 1967, que as mitocôndrias co-evoluíram com as suas células hospedeiras, a partir de uma endossimbiose.

Pensemos agora nas mitocôndrias noutro prisma. O que será que afeta a saúde das mitocôndrias? Muita coisa, de facto... Cada vez mais sabemos que o ambiente, por exemplo a poluição, e os estilos de vida influenciam o funcionamento da mitocôndria. Uma alimentação com excesso de gordura e, sobretudo, excesso de açúcar, o consumo em excesso de bebidas alcoólicas, o fumo do tabaco, estão entre as causas que podem conduzir a uma progressiva perda da capacidade da mitocôndria para produzir energia, que por sua vez resulta em dano para os diversos órgãos.

Por outras palavras, a nossa bateria vai perdendo carga à medida que o tempo passa. Aliás, não é à toa que o envelhecimento tem associado uma série de doenças que afectam o sistema cardiovascular, rins, fígado, e outros órgãos, ou o sistema nervoso central. Sabe-se que à medida que envelhecemos, vamos perdendo robustez mitocondrial até que a quebra de produção de ATP torna insustentável a viabilidade das células mais afectadas.

Mas nem tudo é mau. Podemos manter as nossas mitocôndrias saudáveis mais tempo e de modo a continuarem a energizarem a nossa vida. Como? Alimentação adequada, poucos excessos, descanso q.b., e sobretudo atividade física. Passar o dia sentado e comer alimentos processados e hipercalóricos não faz nada bem às nossas baterias! E mais cedo ou mais tarde vamos sofrer com isso.

Esta banda desenhada “Folias mitocondriais: uma breve viagem sobre a energia da vida” tem como objectivo principal revelar o complexo e maravilhoso mundo da mitocôndria. Pretendemos conduzir o leitor por uma abordagem realista, embora abreviada, sobre a biologia da mitocôndria, em sintonia com a alteração nas rotinas diárias de uma personagem fictícia, a Lara, que nos vai acompanhar nesta viagem. A Lara tem um problema metabólico e assume a sua saúde nas suas próprias mãos, interessando-se por metabolismo e mitocôndrias para compreender melhor os processos pelos quais os organismos vivos convertem os alimentos em energia. Além disso, Lara tem também como objetivo comunicar este fascinante mundo

das mitocôndrias a amigos e pessoas que lidam com doenças metabólicas, de tal forma que possa ser útil, também, a cientistas, professores, alunos e ao público em geral.

Esta banda desenhada intercala descobertas de personagens reais que contribuíram amplamente para o conhecimento das mitocôndrias, como o Peter Mitchell, o Hans Adolf Krebs e a Lynn Margulis, com personagens fictícias, Lara e Jorge, diretamente associados à narrativa. Esperemos que gostem e que cada vez passem a tratar melhor as nossas/vossas mitocôndrias.

Paulo Jorge Oliveira
João Ramalho-Santos
Anabela Marisa Azul

FOLIAS MITOCONDRIAIS



UMA BREVE VIAGEM SOBRE A ENERGIA DA VIDA

2ª Edição

Conceito e Texto

Anabela Marisa Azul

João Ramalho-Santos

Paulo Jorge Oliveira

Ilustração

Rui Tavares



É Fascinante!

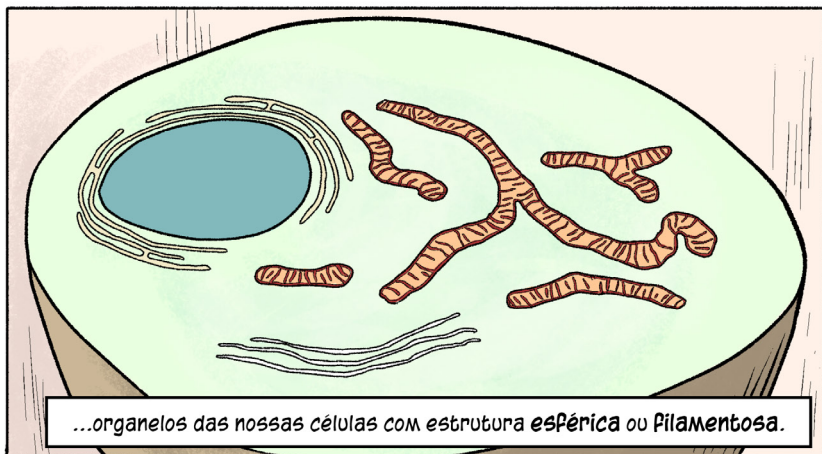
Fazer exercício, ler, descansar, crescer...

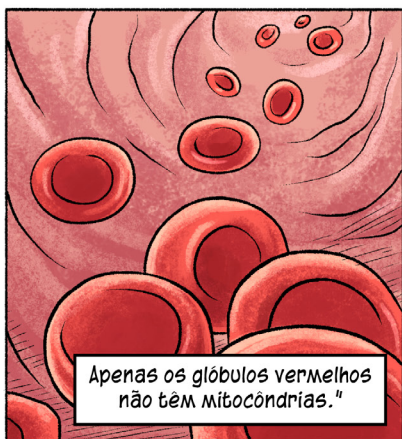


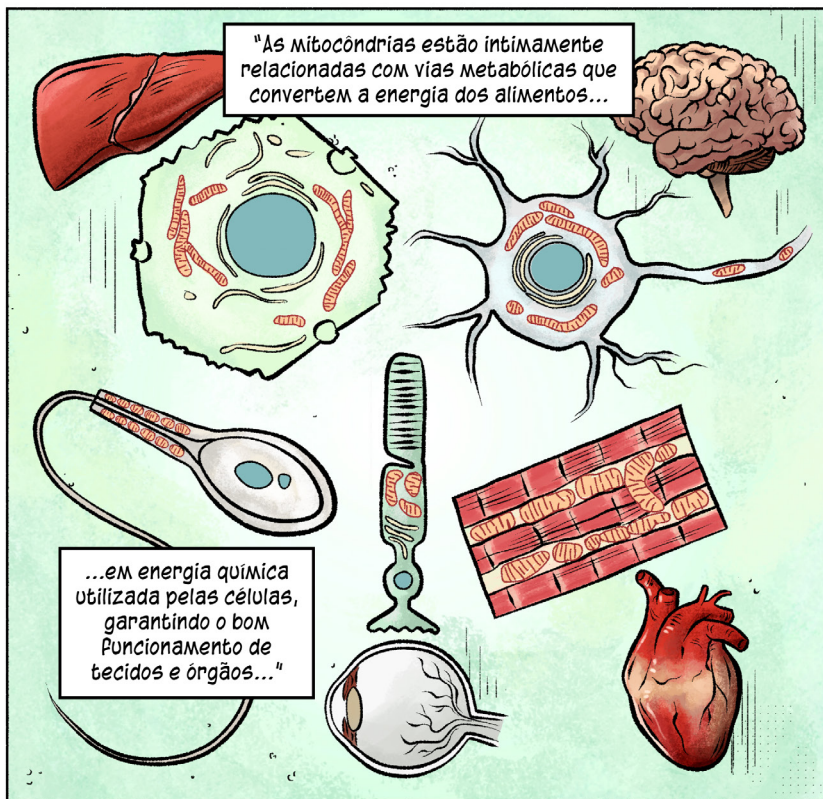
...tudo requer energia.

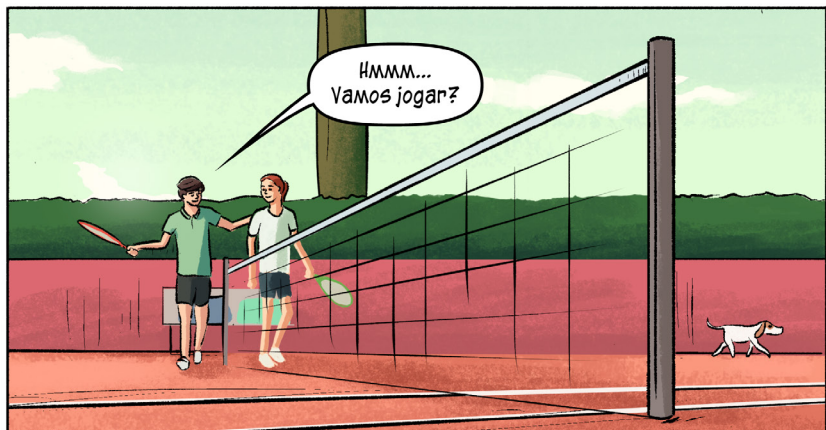
A maior parte dessa energia provém de reações químicas que ocorrem nas Mitocôndrias...

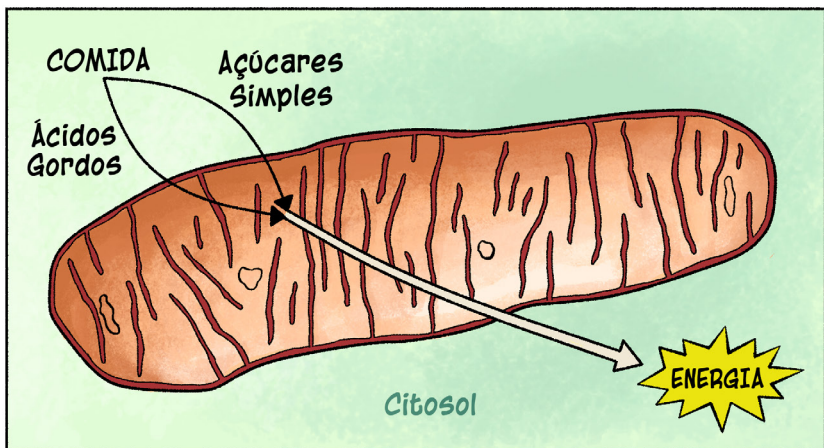
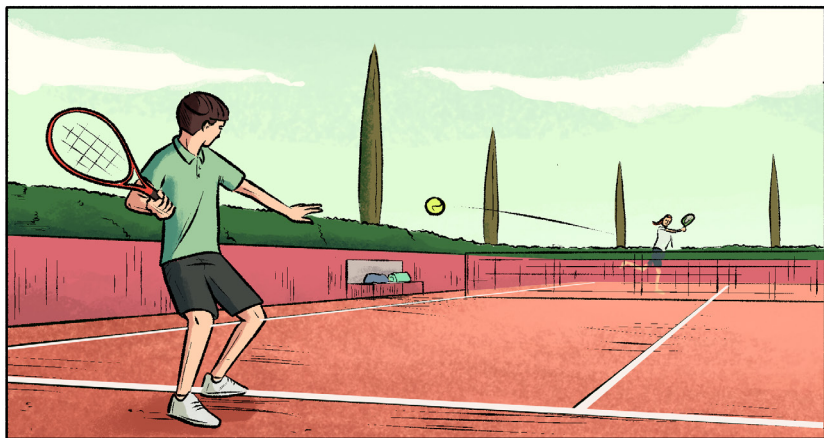






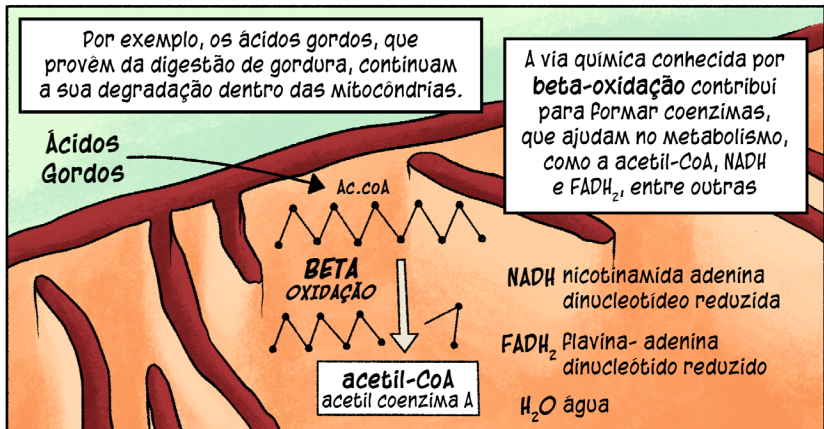
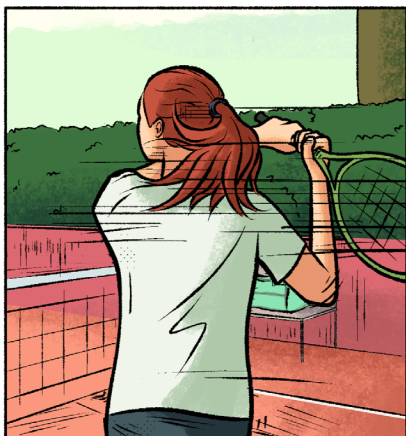








Na realidade, também estão associadas à formação de moléculas mais complexas.



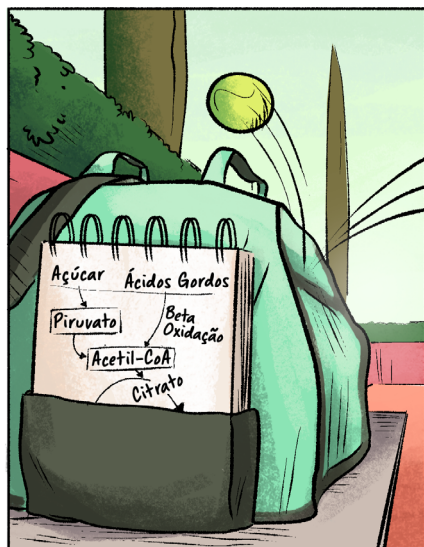
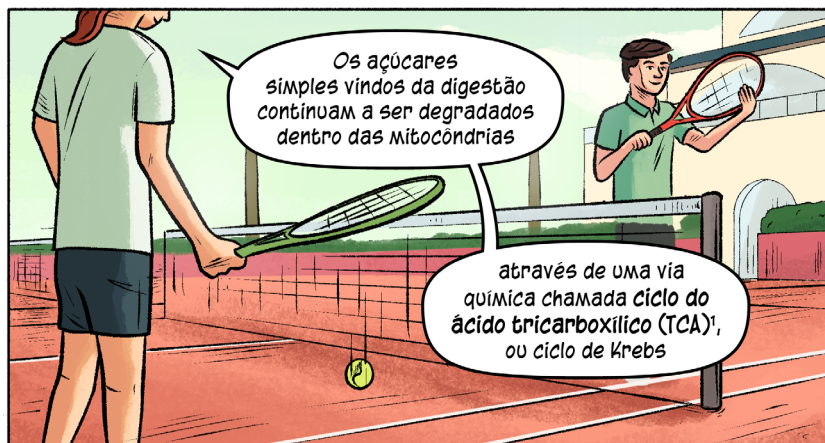
COMO?!

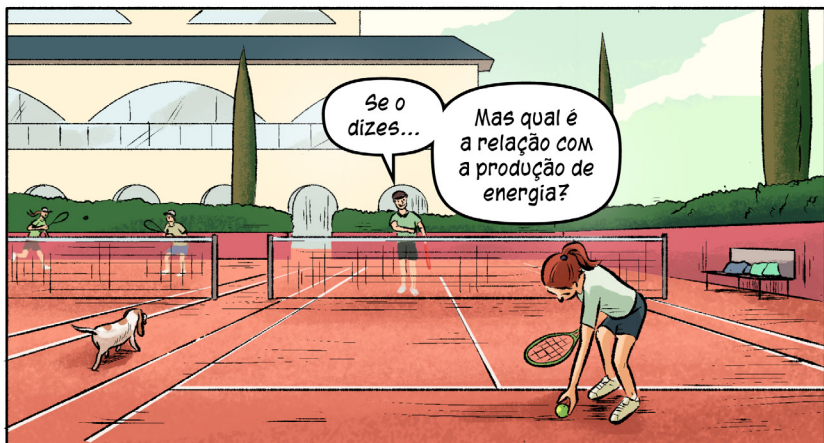
Onde é que aprendeste esses nomes estranhos?



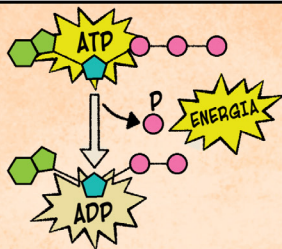
A questão é perceber melhor como funciona o nosso corpo...

...do ponto de vista celular.





Antes de entrarmos nisso, permite-me que apresente a molécula que armazena energia química nas células: **adenosina triposfato (ATP)**.



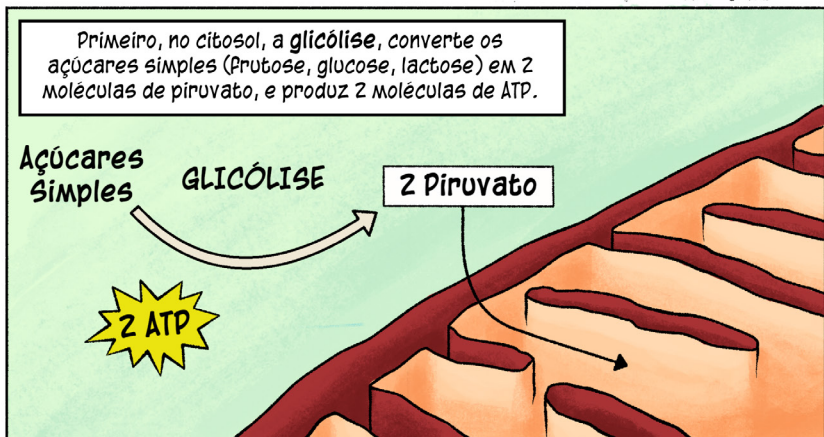
Primeiro, no citosol, a **glicólise**, converte os açúcares simples (Frutose, glucose, lactose) em 2 moléculas de piruvato, e produz 2 moléculas de ATP.

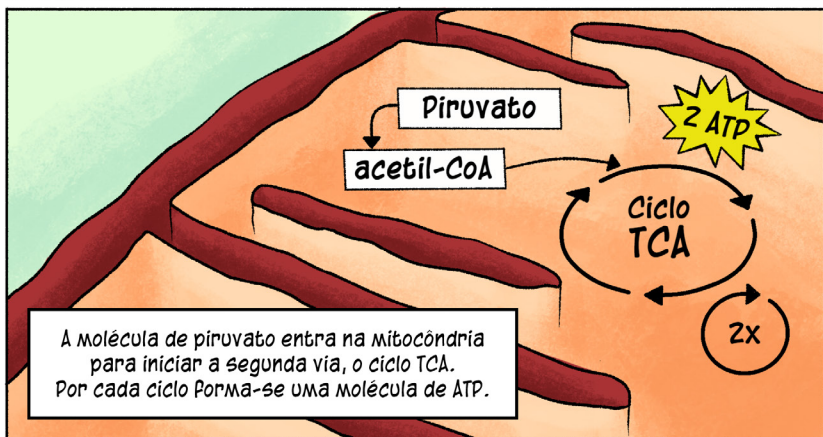
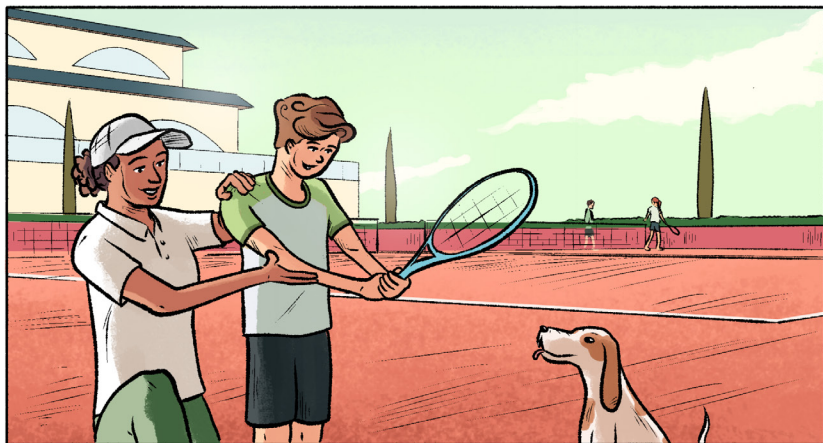
Açúcares
Simples

GLICÓLISE

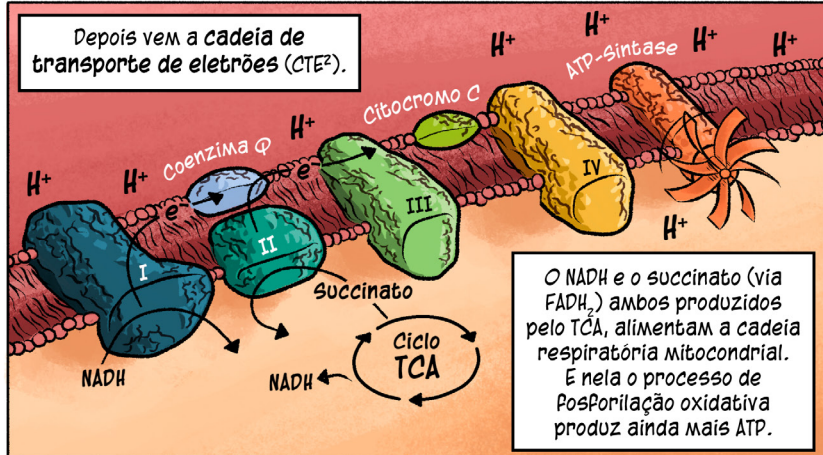
2 Piruvato

2 ATP





Depois vem a cadeia de transporte de elétrons (CTE²).



Os elétrons (e^-) passam do complexo I até chegarem ao complexo IV...

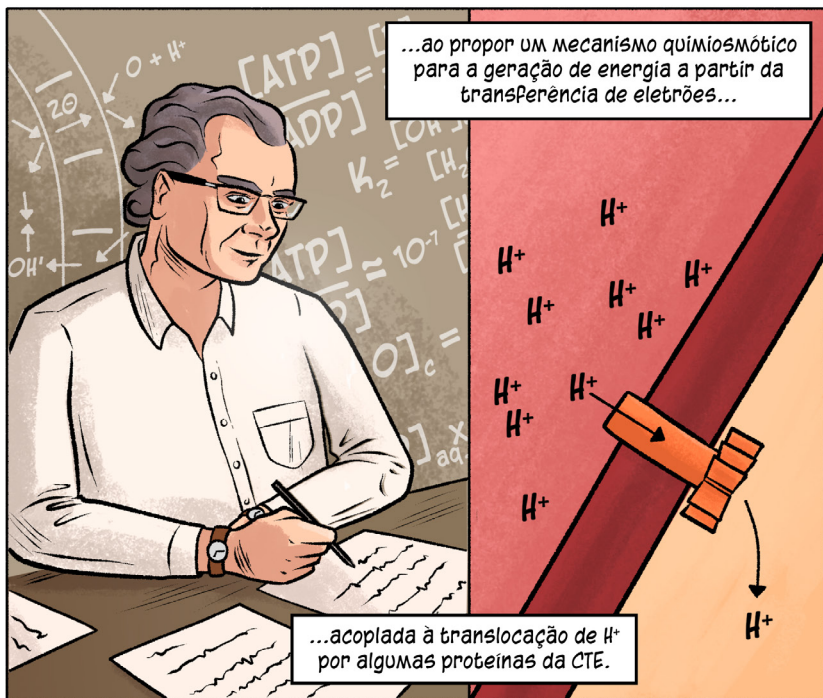
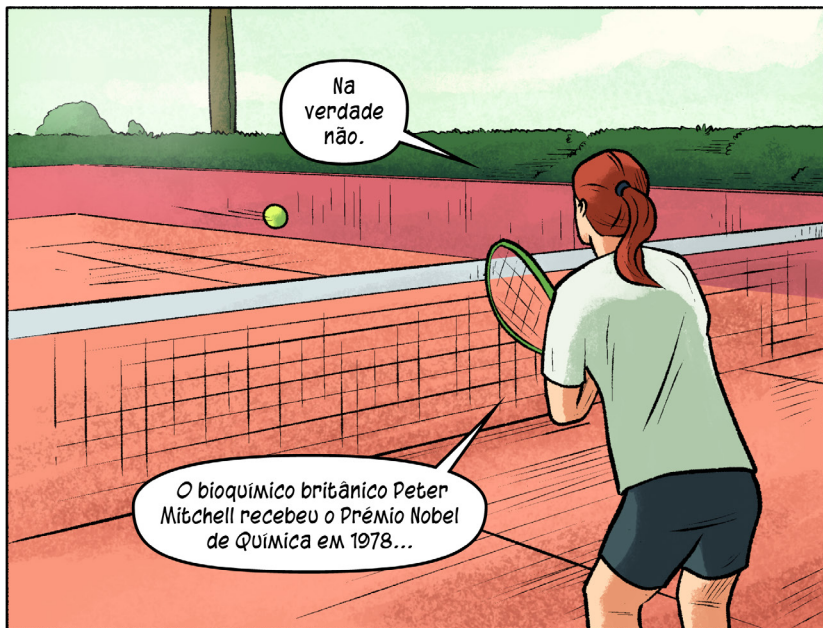
...e a energia libertada é acoplada à translocação de prótons (H^+) através da membrana mitocondrial interna.

Para além do NADH, o ciclo TCA produz succinato que é depois oxidado no complexo II.

Isto conduz a uma diferença na concentração de H^+ ao longo da membrana, um gradiente de prótons.

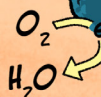
Isso parece MUITO complicado...

²Do inglês electron transport chain.

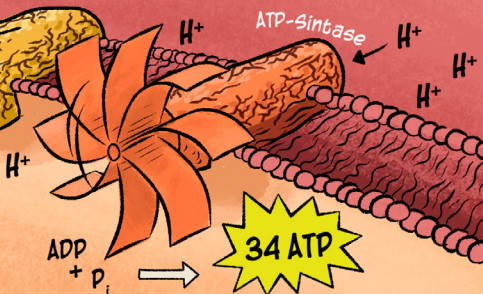


CTE

O gradiente de prótons é usado para conduzir a Formação de ATP, a partir de ADP (adenosina difosfato) + P_i (Fosfato inorgânico) pela ATP-sintase.



O receptor final de e^- na CTE é o oxigênio (O_2) que é convertido em água (H_2O).



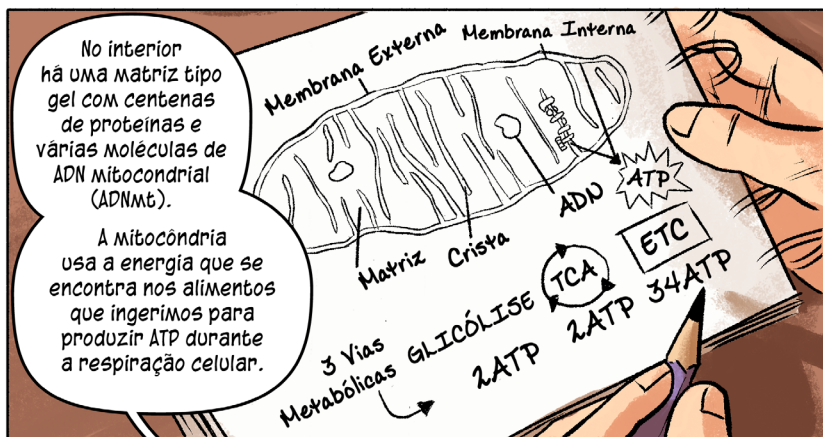
O gradiente H^+ construído na CTE atua como um reservatório de energia,

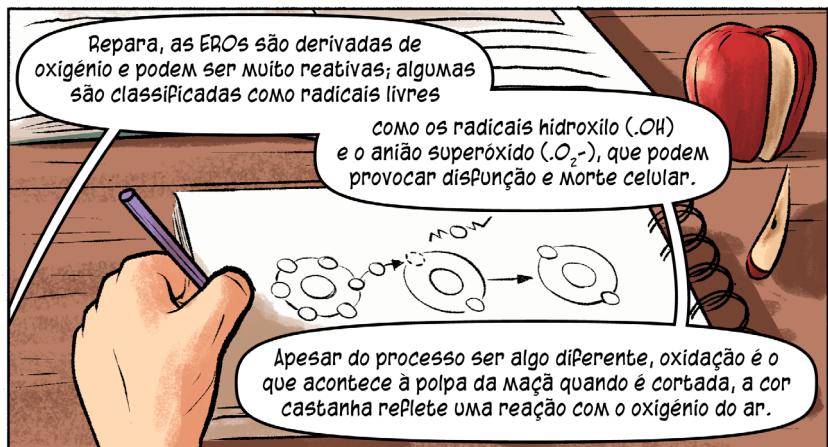
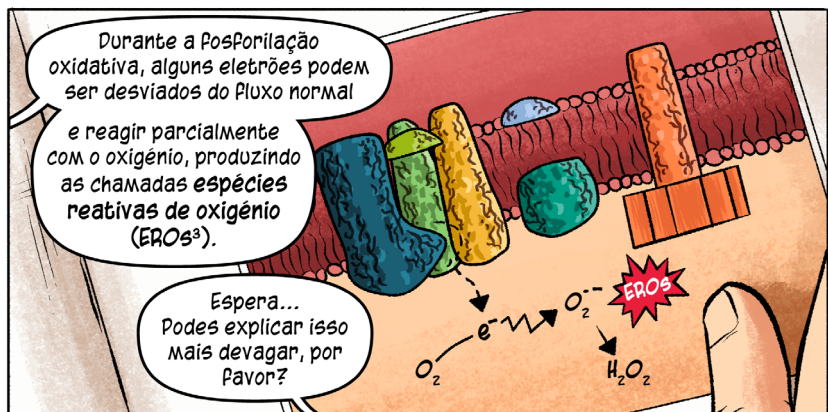
tal como uma barragem usa a diferença no nível da água para uma turbina gerar eletricidade.

Por hoje chega!...









³Do inglês reactive oxygen species.

O nosso corpo possui um sistema de defesa antioxidante celular nas mitocôndrias.

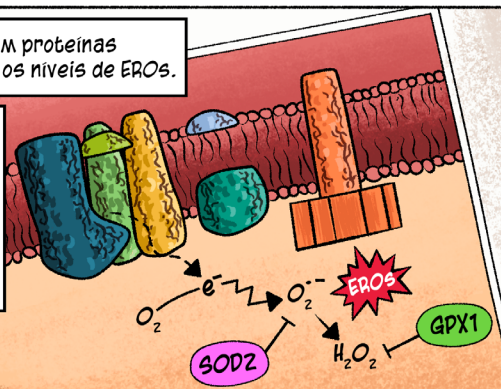
Mas nem tudo é mau com as EROs...

Em concentrações baixas a moderadas, as EROs assumem funções importantes nas células...

...como a ativação da expressão de determinados genes.

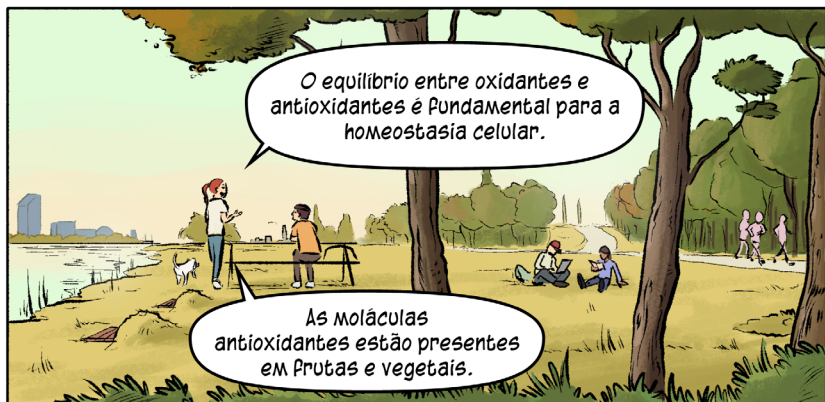
As mitocôndrias possuem proteínas antioxidantes para controlar os níveis de EROs.

As enzimas glutationa peroxidase (GPX1) mantêm os níveis de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) baixos, enquanto que a superóxido dismutase (SOD2) converte o anião superóxido em H_2O_2 .



Quando as EROs sobrecarregam o sistema de defesa antioxidante da célula ocorre o **stress oxidativo**.

A dieta influencia a produção de EROs.



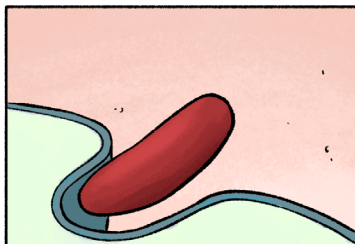




As Mitocôndrias já foram
bactérias com vida independente.

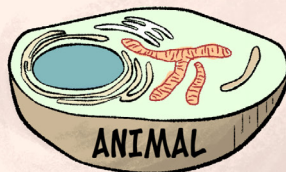
**Simbioses
Ancestrais**

Há cerca de 2 bilhões de anos atrás,
uma célula hospedeira ancestral
engoliu algumas dessas bactérias...

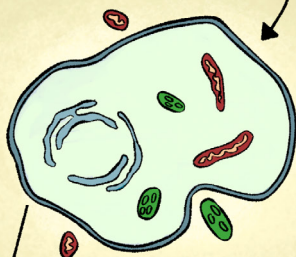


Em vez de serem destruídas, as
pequenas bactérias ficaram alojadas...

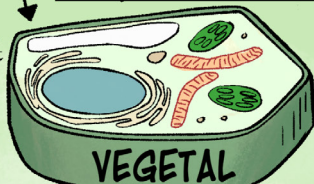
...e co-evoluíram com a célula hospedeira dando origem ao que conhecemos por células eucarióticas, as nossas células.



A americana Lynn Margulis propôs em 1967 que as mitocôndrias e os cloroplastos, nas células fotossintéticas, provêm de bactérias...



...e que a sua presença nas células eucarióticas são fruto de uma evolução a partir de endossimbioses ancestrais.

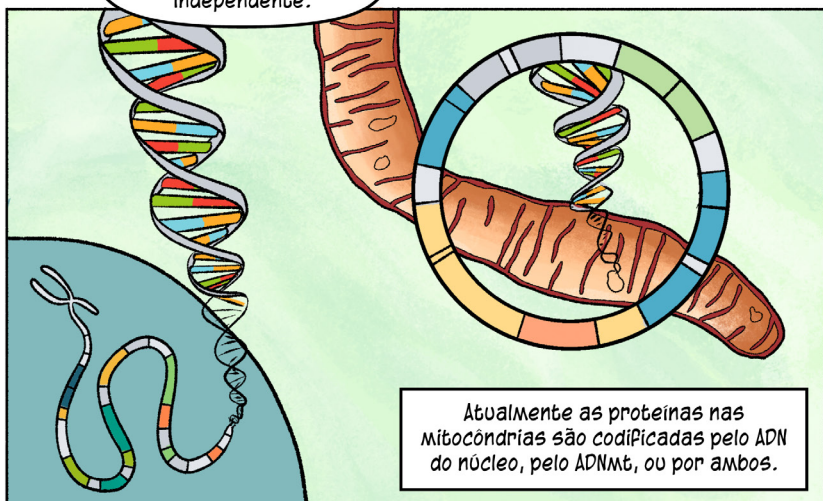


A teoria de endossimbiose ao nível celular foi inicialmente proposta pelo russo Konstantin Mereschkowski.

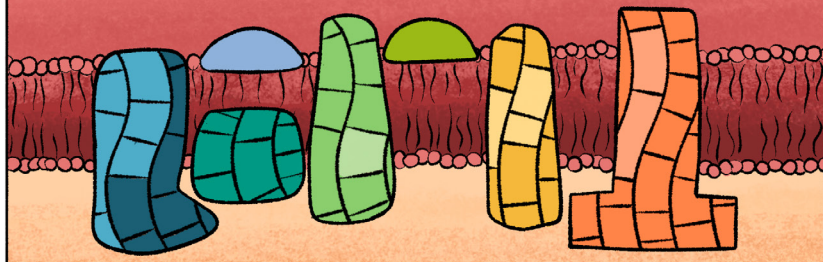




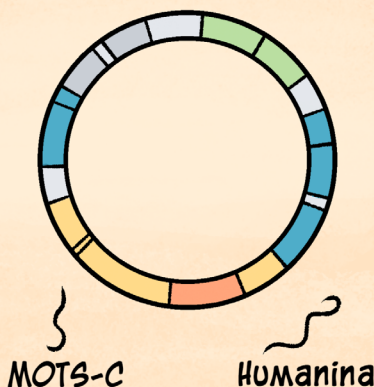
como uma ou mais moléculas de **ADNmt** circular com replicação independente.



As mitocôndrias importam mais de 1.000 proteínas diferentes do citosol, algumas das quais participam na CTE.



"Foi recentemente demonstrado que o genoma mitocondrial também codifica pequenos peptídeos com funções críticas para as células, por exemplo a humanina e o MOTS-c, que regulam o metabolismo no músculo esquelético e no fígado."

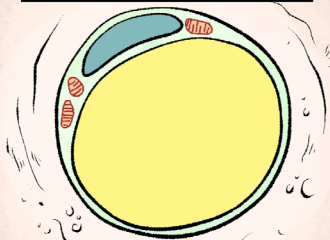


Isso significa que as condições de disfunção podem ter origem em mutações de ADN mitocondrial ou nuclear.

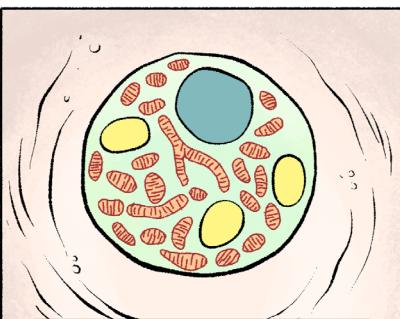




"Os mamíferos têm dois tipos de tecido adiposo..."

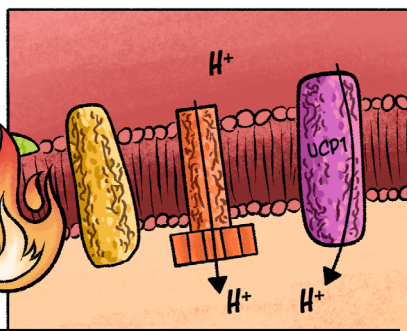


O tecido adiposo branco, que armazena energia sob a forma de gordura...



... e o tecido adiposo castanho que gera calor, mantém a temperatura corporal e regula o equilíbrio energético."

A cor acastanhada deve-se ao elevado número de Mitocôndrias."



"No tecido adiposo castanho, a proteína desacopladora-1 (UCP1⁴), ou termogenina, presente na membrana interna das Mitocôndrias, dissipa a energia do H^+ como calor em vez de produzir ATP."

"A proteína termogenina contribui para aumentar a temperatura do corpo em alguns animais no final do período de hibernação."

UCP1

O tecido adiposo castanho também é importante para proteger os recém-nascidos da exposição ao frio.

Fascinante!





As nossas
amigas também regulam
os níveis de cálcio nas
células!

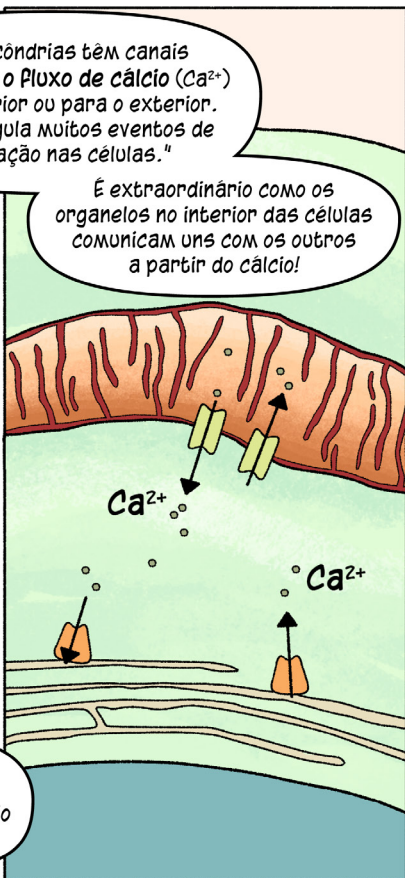


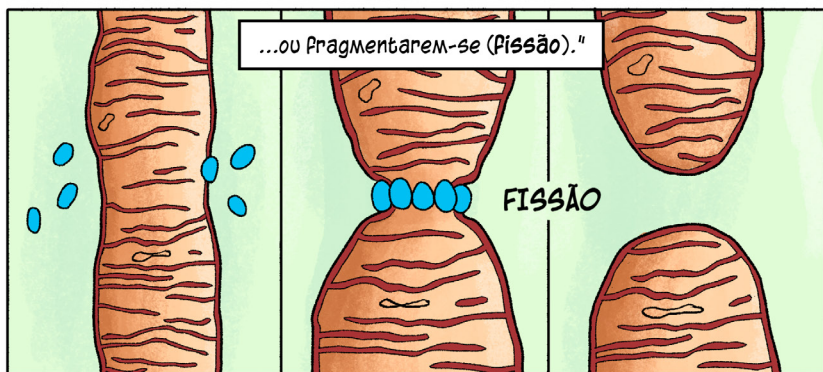
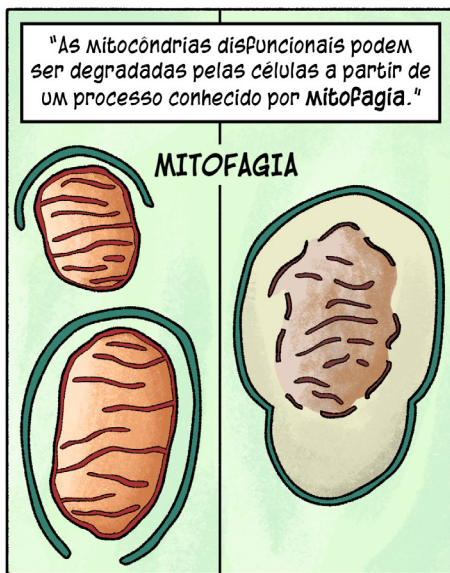
"As Mitocôndrias têm canais
que regulam o Fluxo de cálcio (Ca^{2+})
para o interior ou para o exterior.
O cálcio regula muitos eventos de
sinalização nas células."

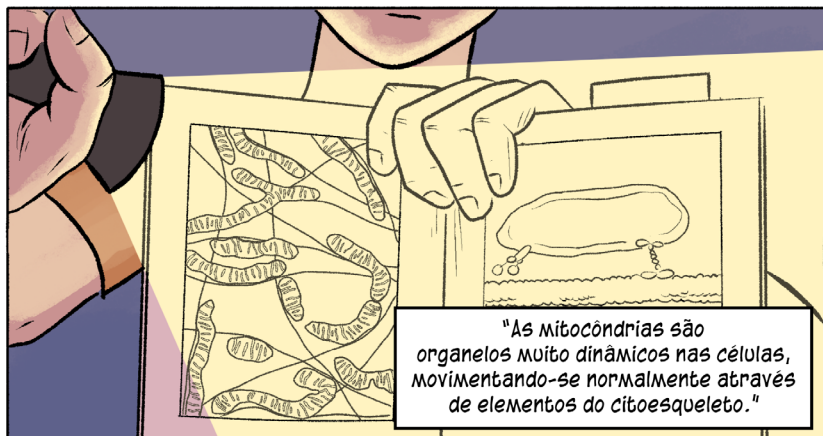
É extraordinário como os
organelos no interior das células
comunicam uns com os outros
a partir do cálcio!



Eu
que sempre
associei cálcio
a ossos!







Que pintura é esta, Lara?

É um mural que representa a tráfego das mitocôndrias nas células.



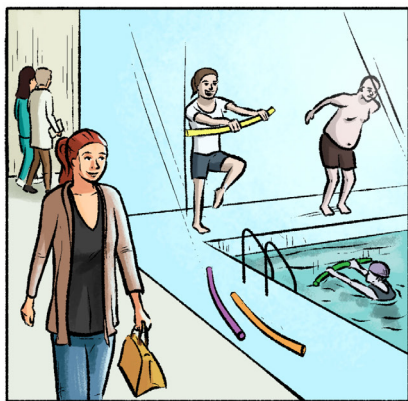
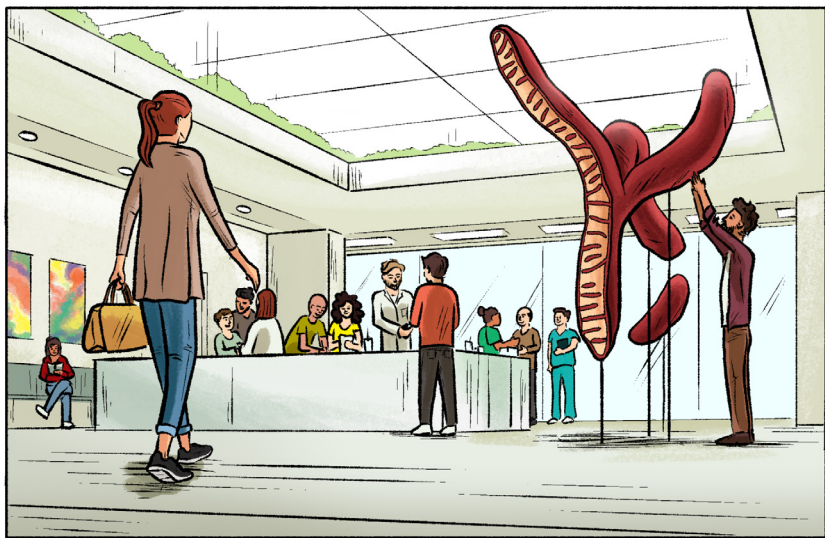
Elas podem percorrer longas distâncias, tal como acontece nos nossos neurónios.

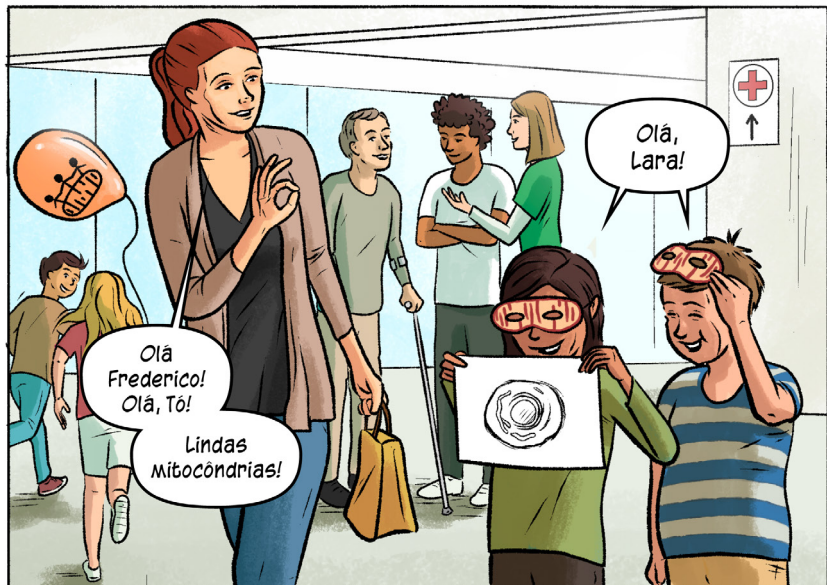




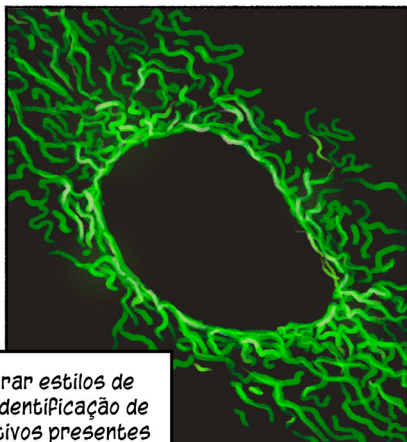
No dia seguinte.











Para além da sensibilização para alterar estilos de vida, a investigação também incide na identificação de compostos e pequenos nutrientes bioativos presentes na dieta que atuam diretamente na Mitocôndria.







Anabela Marisa Azul

Leiria (1973). Bióloga, Doutorada em Ecologia pela Universidade de Coimbra, em colaboração com a Universidade Ludwig-Maximilians de Munique (Alemanha). Começou por investigar as simbioses entre fungos e plantas para compreender a interação entre história de ocupação do solo, atividade multifuncional na produção e sustentabilidade ecológica. Pioneira em práticas interdisciplinares em/de/para investigação e investigação participada para inovação na produção sustentável – agro-florestal e alimentar – em articulação com indicadores de conservação da biodiversidade. Investigadora do Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra (CNC-UC) desde 2014, atualmente lidera o grupo Estudos Interdisciplinares em Metabolismo, que se debruça sobre a interação entre a biologia (e ecologia) de fungos e a saúde humana e ambiental; a biodiversidade como determinante ambiental da saúde; práticas trans/inter/disciplinares e coprodução para a promoção de ciência, saúde e sustentabilidade. Publicou mais de 50 trabalhos científicos, 30 livros de natureza científica, entre eles a “Encyclopedia of the UN Sustainable Development Goals”, 4 para crianças, 2 de banda desenhada, a animação “O Montado: Enquanto vivermos juntos” (nomeada para prémio no European Science TV and New Media Festival and Awards 2015). Co-coordenadora e mentora da campanha PAS GRAS e coordenadora do projeto Cogumelos do Prado ao Prato.

João Ramalho-Santos

Coimbra (1966). Biólogo, Doutorado em Biologia Celular pela Universidade de Coimbra, onde trabalha. Professor Catedrático do Departamento de Ciências da Vida (DCV) da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCTUC). É atualmente Vice-Reitor para a Investigação. Leciona e desenvolve investigação em Biologia do Desenvolvimento, Comunicação de Ciência, Bioética e Biologia da Reprodução. Publicou mais de 200 trabalhos científicos, faz parte do top 2% de investigadores mundiais (lista de Stanford), e é membro do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV).

É autor de vários trabalhos de divulgação científica, em diversos formatos, e de ficções de temática científica publicadas na revista “Nature” e no site LabLit.com. Escreve sobre banda desenhada no “JL- Jornal de Letras, Artes & Ideias”, e é coautor de várias obras de divulgação científica, bem como de textos de opinião em parceria com o jornal “PÚBLICO”. As suas obras mais recentes em banda desenhada são *“A viagem mais longa: Fernão de Magalhães e a Primeira Circum-Navegação”* (2020, desenhos de Miguel Jorge); *“Um fígado equilibrado é meio caminho andado!”* (2020, em sete línguas, com Mireia Alemany i Pagès, Anabela Marisa Azul e Rui Tavares), *“Imagens de uma Revolução: O 25 de abril e a banda desenhada”* (2022, com João Miguel Lameiras e João Paulo Paiva Boléo); *“One Health: Um Planeta, Uma Saúde, Uma Ética”* (2023, coordenado com Sandra Horta), e *“Crónica de D. João I de Fernão Lopes”* (2024, com Filipe Abranches).

Paulo Jorge Oliveira

Em 1999, licenciou-se em Bioquímica pela Universidade de Coimbra. Em 2003, concluiu o Doutoramento em Biologia Celular pela mesma Universidade. Depois de concluir o seu Doutoramento, o Paulo Oliveira passou mais de três anos a trabalhar na Faculdade de Medicina da Universidade de Minnesota, Duluth, EUA, onde colaborou com vários investigadores e contribuiu para a publicação de vários artigos científicos. A atividade científica do Paulo Oliveira é focada nos mecanismos de produção de energia pela célula, nomeadamente através de um organelo chamado mitocôndria. O Paulo Oliveira tem-se dedicado a estudos da alteração da função mitocondrial por atividade física e dieta, doenças metabólicas e cancro, e papel da mitocôndria na toxicidade de várias moléculas químicas. O Paulo tem mais de 230 publicações científicas em revistas internacionais com peritagem científica, perto de 450 comunicações orais e em poster em reuniões científicas nacionais e internacionais e é atualmente um dos mais reconhecidos investigadores Portugueses a estudar a mitocôndria, sendo atualmente coordenador do projeto Europeu PAS GRAS, que se destina a identificar determinantes de obesidade, além de potenciais intervenções baseadas na Dieta Mediterrânica.

Rui Tavares

Castelo Branco (1992). Ilustrador, é Doutorado pela Universidade de Coimbra com foco na banda desenhada para comunicar ciência e saúde. É nesta área que atualmente desenvolve trabalho, não só como ilustrador, mas também como investigador, no Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra. Desde a sua dissertação de Mestrado (2015) que colabora com investigadores de diferentes áreas em projetos de ilustração e de banda desenhada. Ilustrou obras como *“As Luzes do Príncipe”* (2019, com João Ramalho-Santos) e *“Um Fígado Equilibrado é Meio Caminho Andado!”* (2020, com Mireia Alemany i Pagès, João Ramalho-Santos e Anabela Marisa Azul), assim como bandas desenhadas mais curtas de divulgação científica, algumas publicadas no jornal *“Público”*. Participa ativamente em encontros nacionais de desenho e *urban sketching*, onde procura explorar o seu estilo gráfico junto de outras pessoas, em diferentes contextos; e conta já com várias exposições individuais e coletivas a nível nacional.

De onde vem a energia para as atividades do nosso dia-a-dia? O que nos faz continuamente mover, pensar, sentir, amar, zangar, descansar, processar informação, enfim, viver? A explicação está na mitocôndria, a bateria das nossas células! Na realidade, um organelo dos sete instrumentos! E o que afeta as baterias das nossas células? Muita coisa! Cada vez mais sabemos que a alimentação (como o excesso de açúcar, gordura, sal, álcool, tabaco), a falta de exercício, o stress, a poluição, influenciam a capacidade da mitocôndria para produzir energia, que por sua vez resulta em dano para os órgãos do corpo.

Esta banda desenhada “Folias mitocondriais: uma breve viagem sobre a energia da vida” tem como objectivo principal revelar o complexo e maravilhoso mundo da mitocôndria. Pretendemos conduzir o leitor por uma abordagem realista, embora abreviada, sobre a biologia da mitocôndria, em sintonia com a alteração nas rotinas diárias de uma personagem fictícia, a Lara, que nos vai acompanhar nesta viagem.

