

# FOLIAS MITOCONDRIAIS

UMA BREVE VIAGEM SOBRE A ENERGIA DA VIDA



Conceito e Texto  
Anabela Marisa Azul  
João Ramalho-Santos  
Paulo J. Oliveira

Ilustração  
Rui Tavares



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

# FOLIAS MITOCONDRIAIS

UMA BREVE VIAGEM SOBRE A ENERGIA DA VIDA

## Título

Folias Mitocondriais: Uma Breve Viagem Sobre a Energia da Vida

## Conceito e Texto

Anabela Marisa Azul

João Ramalho-Santos

Paulo J. Oliveira

## Ilustração

Rui Tavares

## Agradecimentos

Mireia Alemany i Pagès, Susana Pereira, Susana Jorge, Paula Tavares e Teresa Pais.

## ISBN

978-989-26-2003-9

## ISBN Digital

978-989-26-2004-6

## DOI

<https://doi.org/10.14195/978-989-26-2004-6>

## Aviso Legal

Nesta banda desenhada são feitas referências a pessoas reais que contribuíram para o conhecimento da biologia da mitocôndria, a saber, Peter Mitchell, Hans Krebs e Lynn Margulis. Todos os demais personagens são fictícios, e qualquer semelhança com pessoas reais (vivas ou mortas), ou situações, é pura coincidência.

Obra originalmente publicada como capítulo em Azul A.M., Ramalho-Santos J., Oliveira P.J., Tavares R. (2018) Mitochondrial Follies: A Short Journey in Life and Energy. Em: Oliveira P. (eds) Mitochondrial Biology and Experimental Therapeutics. Springer, Cham.

doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-73344-9\\_29](https://doi.org/10.1007/978-3-319-73344-9_29)

## Apoio institucional:



## Obra realizada com o apoio de:

Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER), através do Programa Operacional Factores de Competitividade (COMPETE) e fundos nacionais via Fundação para a Ciência e a Tecnologia: PTDC/DTP-DES/1082/2014, POCI-01-0145-FEDER-016657, PTDC/BIA-MOL/28607/2017, POCI-01-0145-FEDER-028607, PTDC/MED-FAR/29391/2017, POCI-01-0145-FEDER-029391 e Programa Operacional da Região Centro (CENTRO 2020): CENTRO-01-0145-FEDER-000012 e UIDB/04539/2020.



## **A força interior**

O que nos faz mover? De onde vem a energia para as atividades do nosso dia-a-dia? O que nos faz continuamente movimentar, pensar, amar, zangar, ver, 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 nossos 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 pilhas de todas 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 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 pilha 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 pilhas! E mais cedo ou mais tarde vamos sofrer com isso.

Esta banda desenhada “Folias mitocondriais: uma breve viagem sobre a energia da vida” tem com objectivo principal revelar o maravilhoso e complexo mundo da mitocôndria. Pretendemos transportar o leitor para 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 pacientes, 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 J. Oliveira  
João Ramalho-Santos  
Anabela Marisa Azul



# FOLIAS MITOCONDRIAIS



UMA BREVE VIAGEM SOBRE A ENERGIA DA VIDA

Conceito e Texto

Anabela Marisa Azul

João Ramalho-Santos

Paulo J. Oliveira

Ilustração

Rui Tavares



Chamo-me Lara, e há alguns meses atrás recebi uma notícia inesperada.



Tenho uma doença metabólica.



Nada de muito sério

mas preciso de mudar hábitos e rotinas.



A minha condição envolve algo chamado "mitocondria", que aparentemente não funciona como deveria.

Foi a primeira vez que ouvi tal palavra

peço que decidi estudar o que são as ditas mitocondrias...

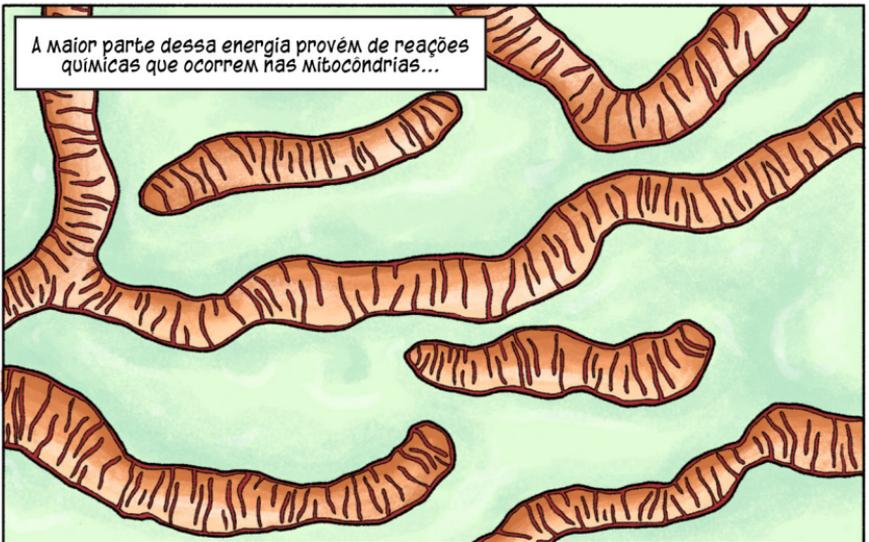
É fascinante!

Fazer exercício, ler,  
descansar, crescer...

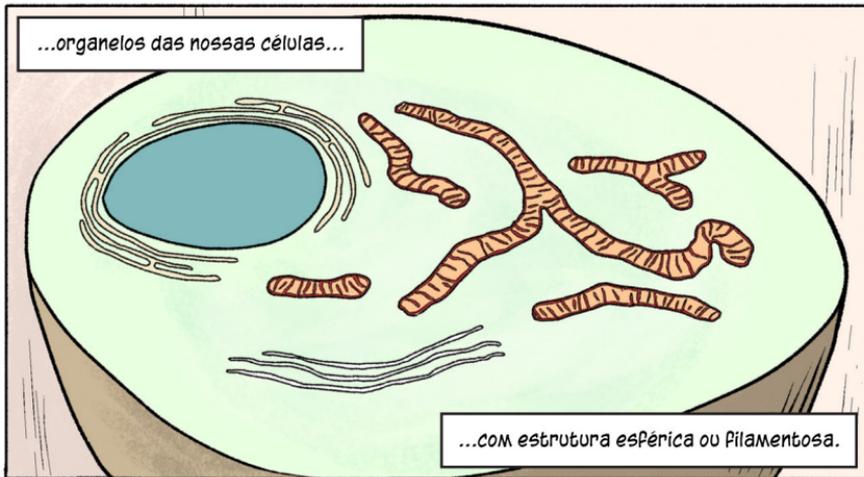


...tudo requer energia.

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



...organelos das nossas células...



...com estrutura esférica ou filamentosa.

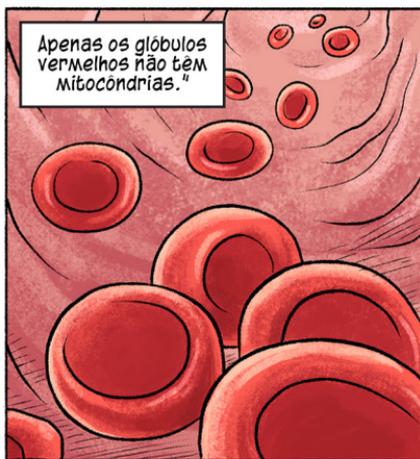
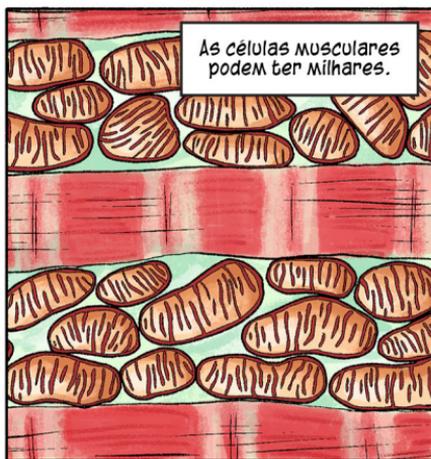
Fazer exercício melhora o desempenho das mitocôndrias.

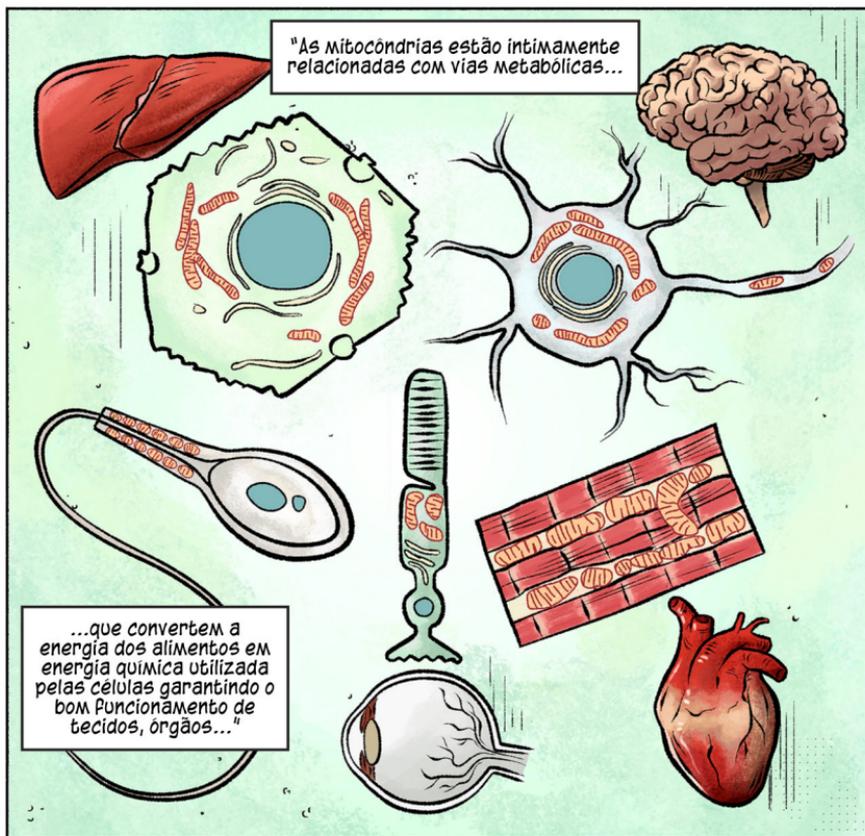


AU!  
AU!



Por hoje chega, Oscar!

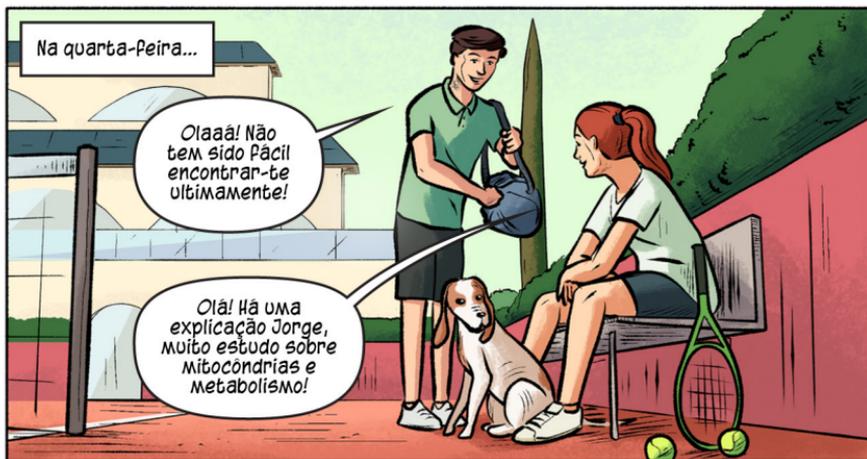




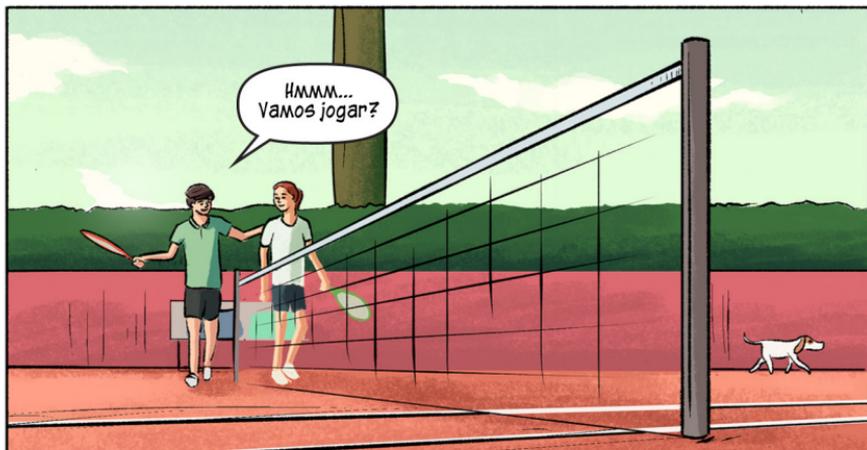
Na quarta-Peira...

Olaaa! Não tem sido fácil encontrar-te ultimamente!

Olá! Há uma explicação Jorge, muito estudo sobre Mitocôndrias e Metabolismo!



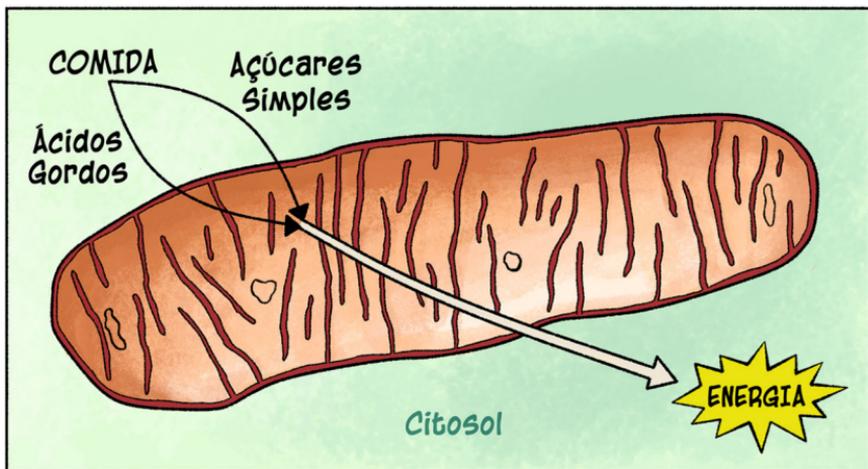
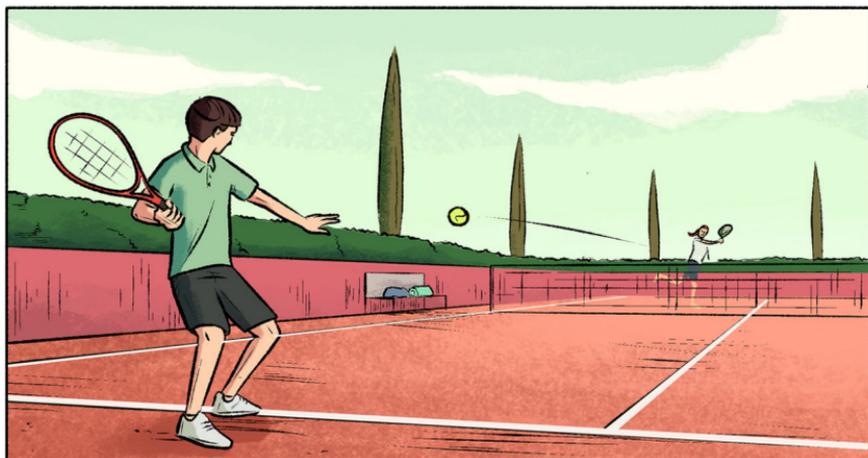
HMMM... Vamos jogar?

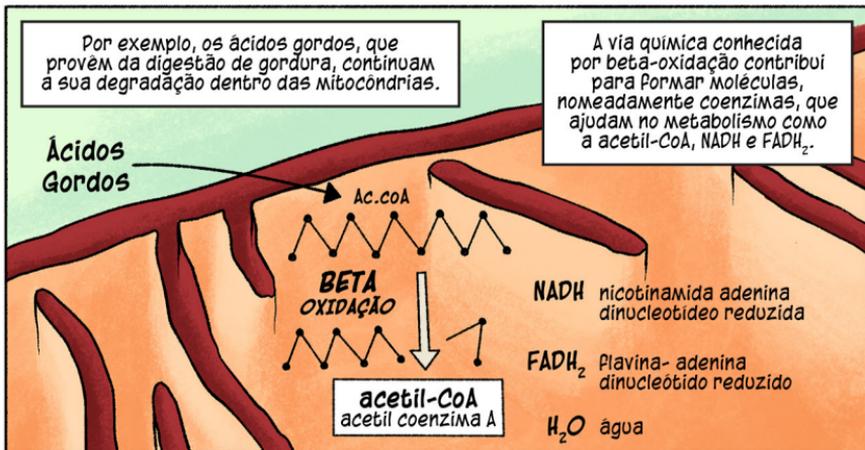
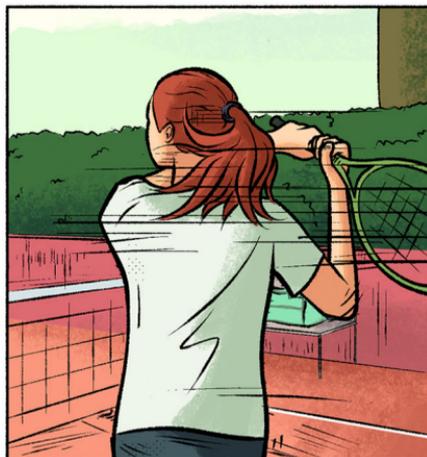


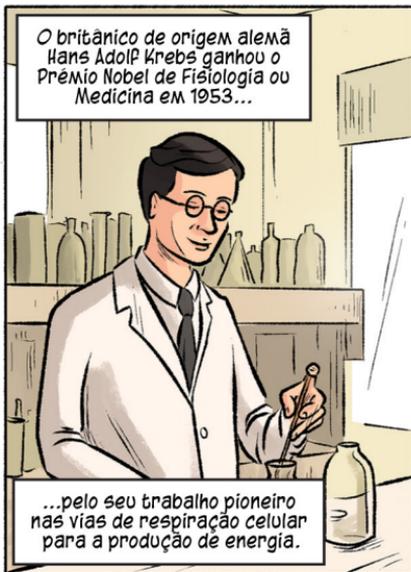
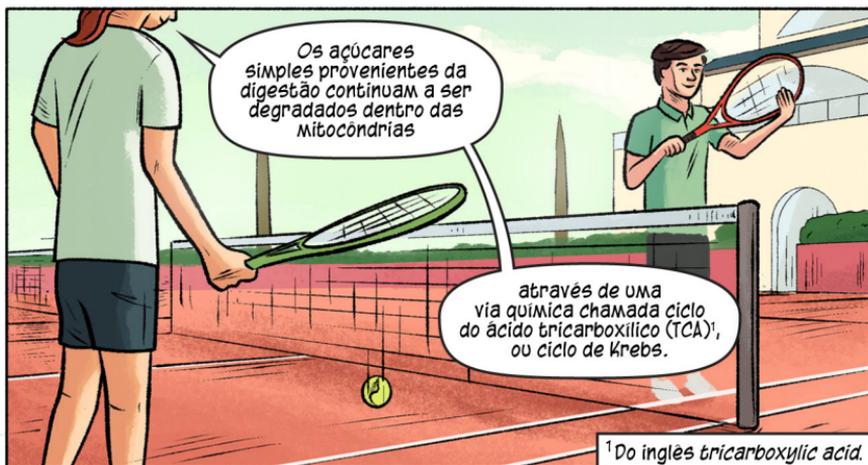
Claro!

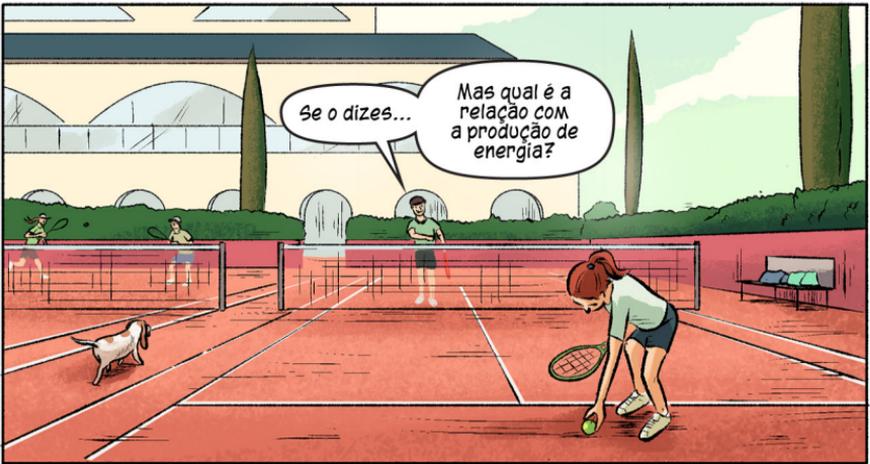
Nós e as mitocôndrias: as centrais de energia das nossas células!



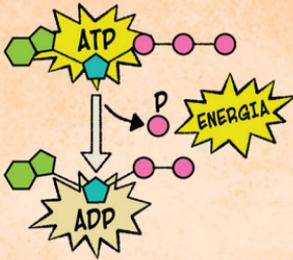






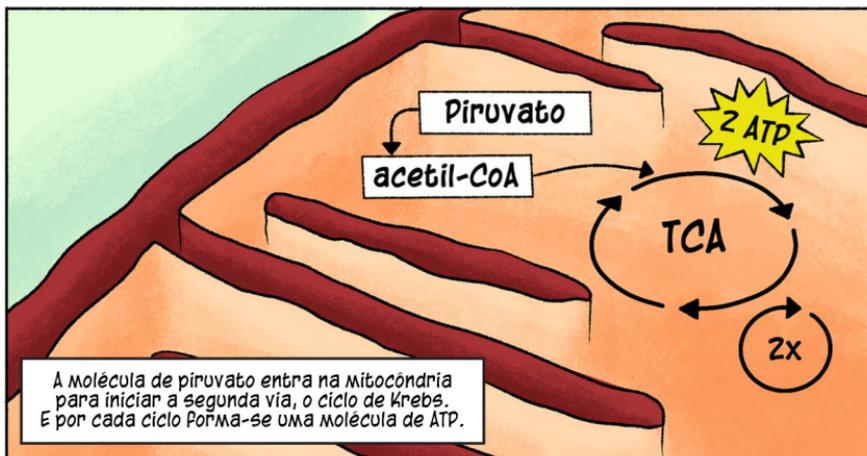
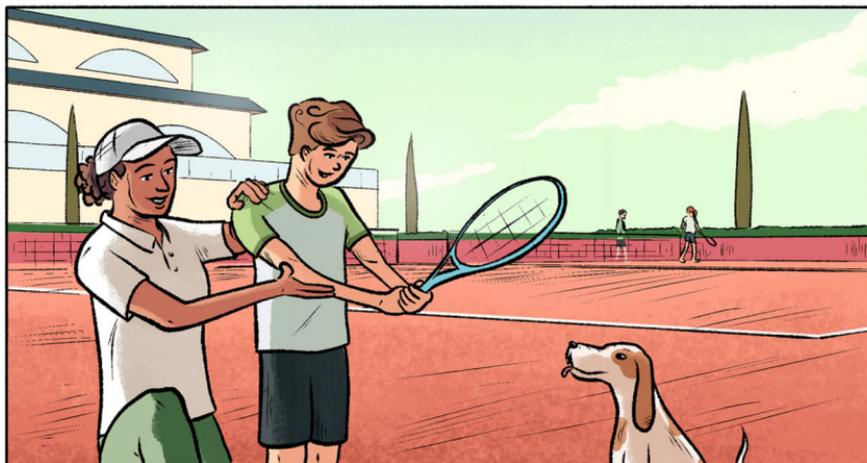


Antes de entrarmos nisso, permite-me que apresente a molécula que armazena energia química nas células: Adenosina trifosfato (ATP).

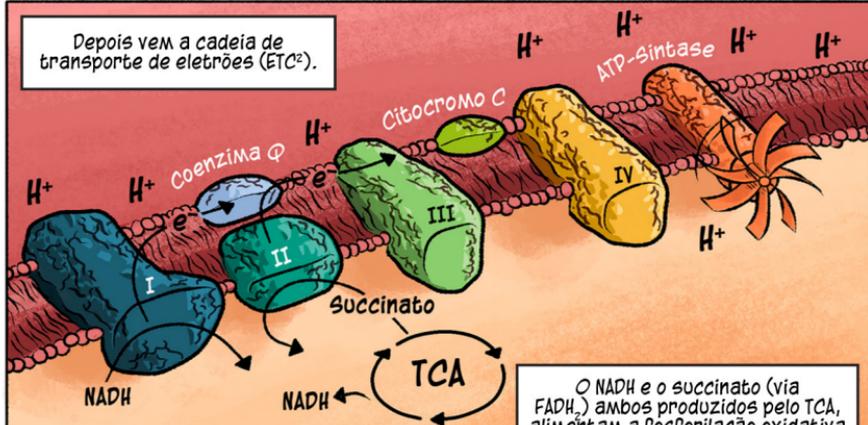


Primeiro, no citosol, a glicólise, converte os açúcares simples (frutose, glucose, lactose) em 2 moléculas de piruvato, produzindo 2 moléculas de ATP.





Depois vem a cadeia de transporte de elétrons (ETC<sup>2</sup>).



O NADH e o succinato (via FADH<sub>2</sub>) ambos produzidos pelo TCA, alimentam a Fosforilação oxidativa que produz ainda mais ATP.

<sup>2</sup> Do inglês *electron transport chain*.

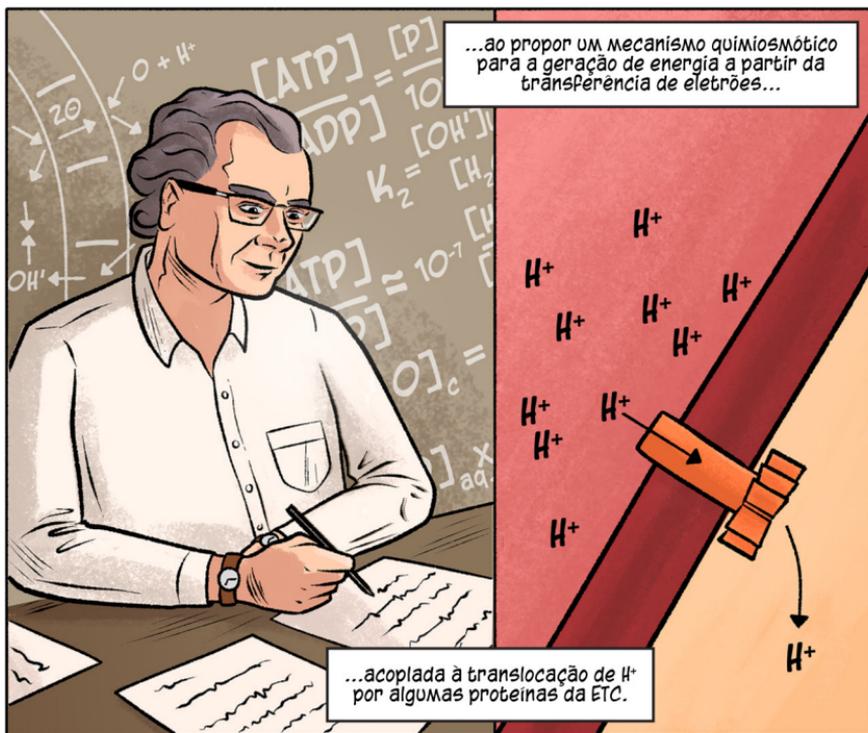
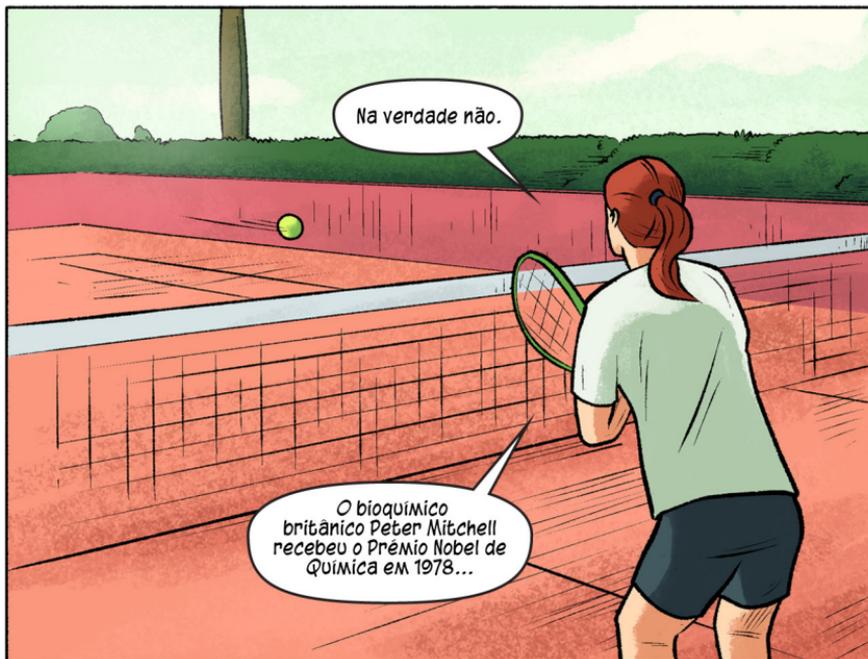
Os elétrons (e<sup>-</sup>) passam do complexo I até chegarem ao complexo IV

e a energia libertada é acoplada à passagem de prótons (H<sup>+</sup>) através da membrana interna mitocondrial.

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

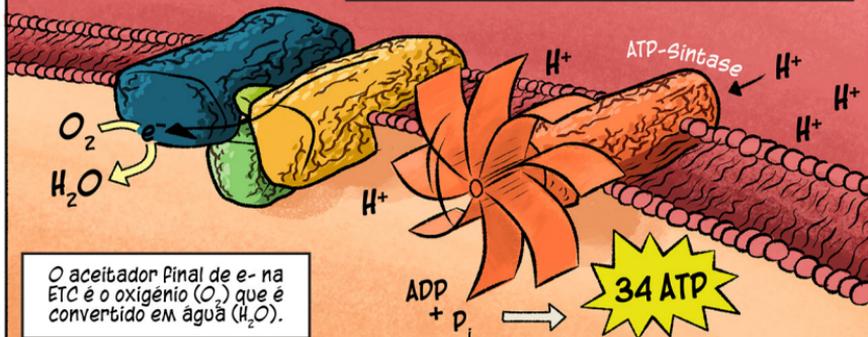
Isto conduz a uma diferença na concentração de H<sup>+</sup> ao longo da membrana interna, um gradiente de prótons.

Isso parece MUITO complicado...



ETC

O gradiente de prótons é usado conduzir a síntese de ATP, a partir de ADP (adenosina difosfato) +  $P_i$  (fosfato inorgânico) pela ATP-sintase.



O aceitador final de  $e^-$  na ETC é o oxigênio ( $O_2$ ) que é convertido em água ( $H_2O$ ).

O gradiente  $H^+$  que é construído na ETC atua como um reservatório de energia



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

Por hoje chega!...







Aha!

O que temos por aqui?



Um bloco de notas para desenhar uma mitocôndria...

Há muito tempo que não comia amoras.

Fazem-me lembrar as Perias de verão com avós e primos.



Então, as nossas células têm um sistema de membranas dinâmico.

Organelos  
Núcleo  
Camada Fosfolípida  
P-O-O-O-O



As mitocôndrias têm 2 Membranas e várias estruturas tubulares denominadas cristas, algumas contínuas a membrana interna.

Estás a ver?



No interior há uma matriz tipo gel com centenas de proteínas e vários ADN mitocondriais.

O ATP é depois exportado por transportadores nas Membranas mitocondriais.

3 Vias Metabólicas

GLICÓLISE  
2ATP

TCA  
2ATP

ADU → 4ATP  
ETC  
34ATP



A mitocôndria usa a energia nos alimentos que ingerimos para produzir ATP durante a respiração celular.

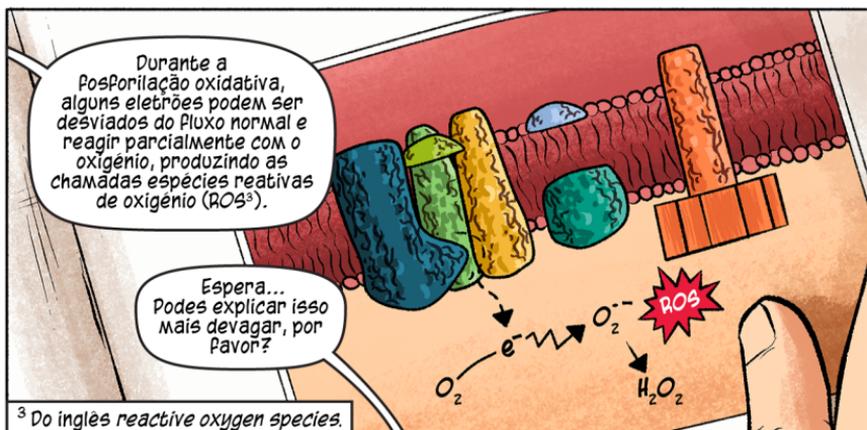
É por isso que as mitocôndrias são as tais centrais de energia da célula? Agora entendi!



Lara, estes ovos com cogumelos estão fabulosos!

Mas, a história não termina aqui...

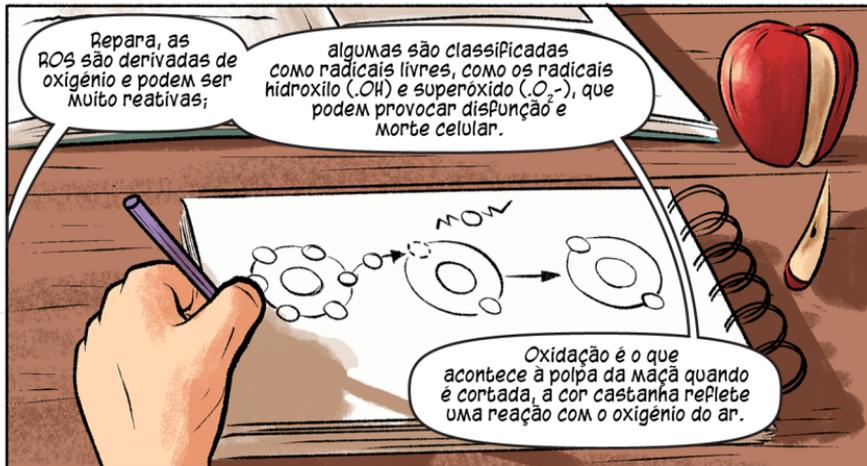
Contigo há sempre um "Mas"!



Durante a fosforilação oxidativa, alguns eletrões podem ser desviados do fluxo normal e reagir parcialmente com o oxigénio, produzindo as chamadas espécies reativas de oxigénio (ROS<sup>3</sup>).

Espera... Podes explicar isso mais devagar, por favor?

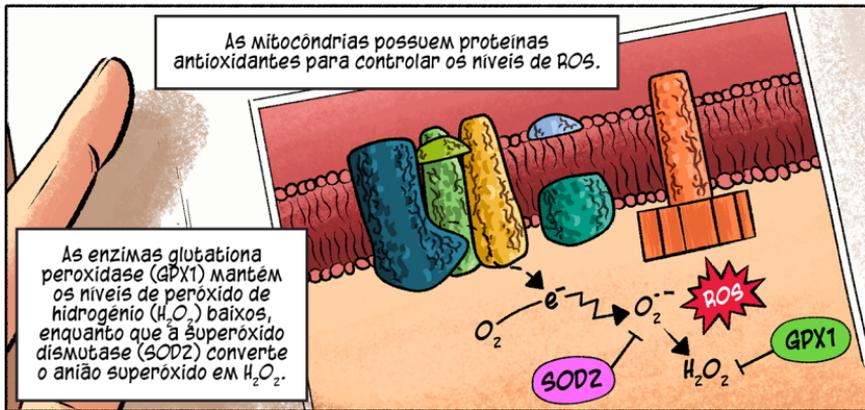
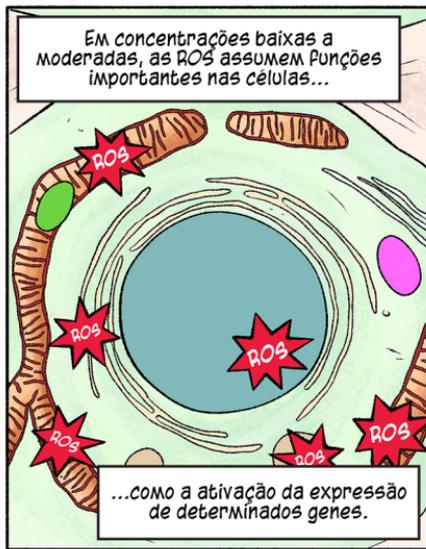
<sup>3</sup> Do inglês reactive oxygen species.



Repara, as ROS são derivadas de oxigénio e podem ser muito reativas;

algumas são classificadas como radicais livres, como os radicais hidroxilo (.OH) e superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), que podem provocar disfunção e morte celular.

Oxidação é o que acontece à polpa da maçã quando é cortada, a cor castanha repleta uma reação com o oxigénio do ar.



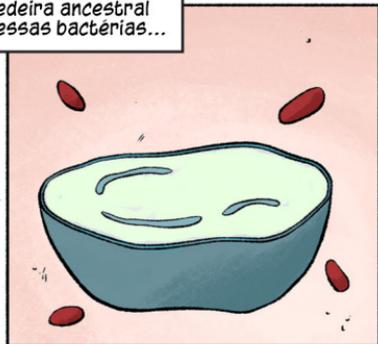
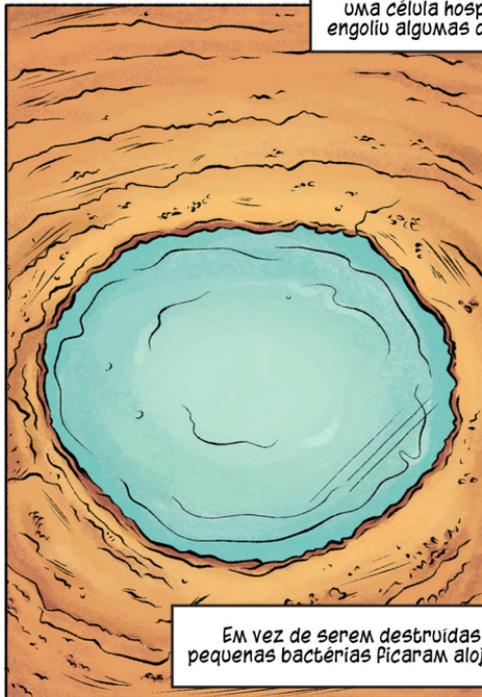






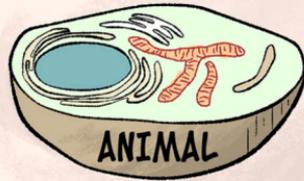


Há cerca de 2 bilhões de anos atrás, uma célula hospedeira ancestral engoliu algumas dessas bactérias...

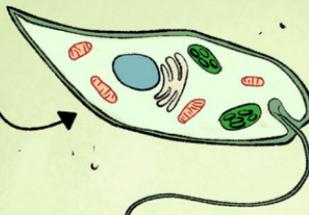
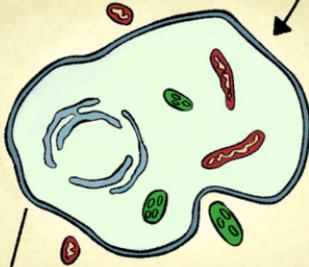


Em vez de serem destruídas, as pequenas bactérias ficaram alojadas...

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



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

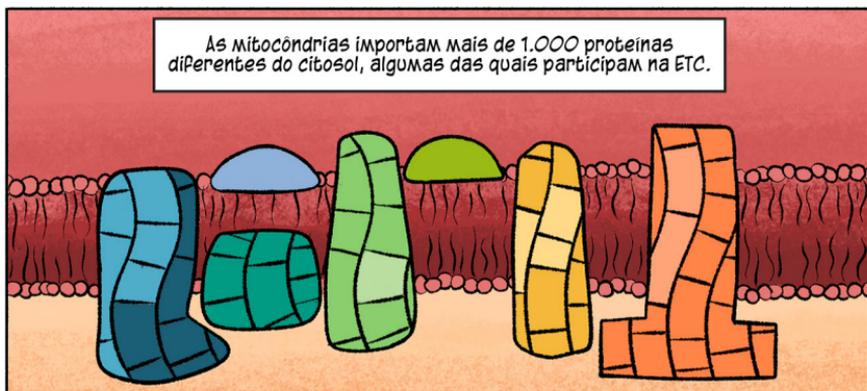
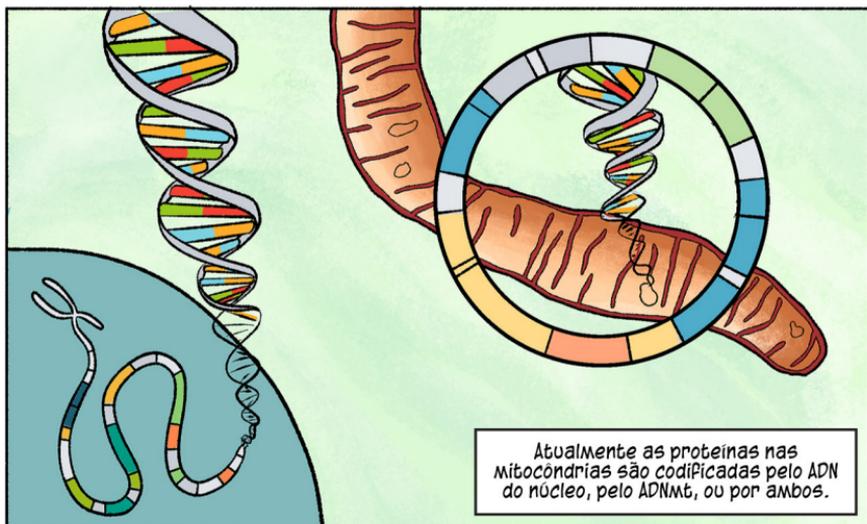
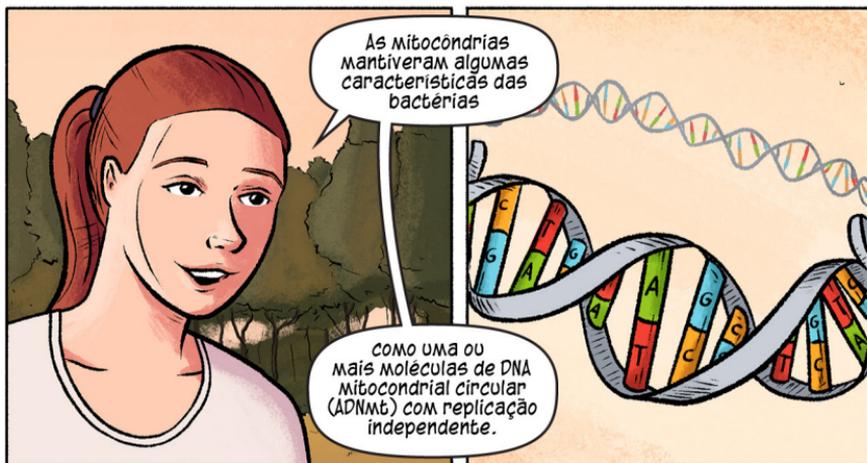


...e que a sua presença nas células eucarióticas são fruto de uma evolução a partir de endossimbioses ancestrais.

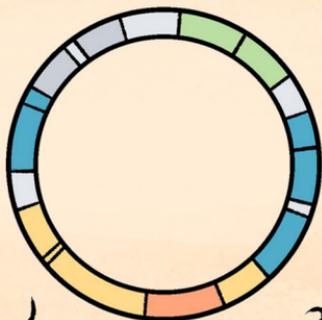


A teoria de endossimbiose ao nível celular foi inicialmente proposta pelo russo Konstantin Mereschowski.





Foi recentemente demonstrado que o genoma mitocondrial também codifica pequenos peptídeos com funções críticas para as células, por exemplo a humanina e o MOT3-c, que regulam o metabolismo no músculo esquelético e no fígado.

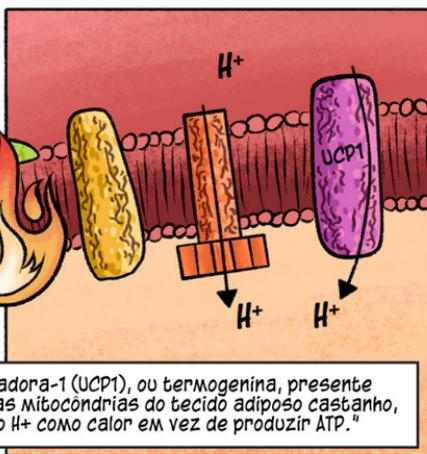
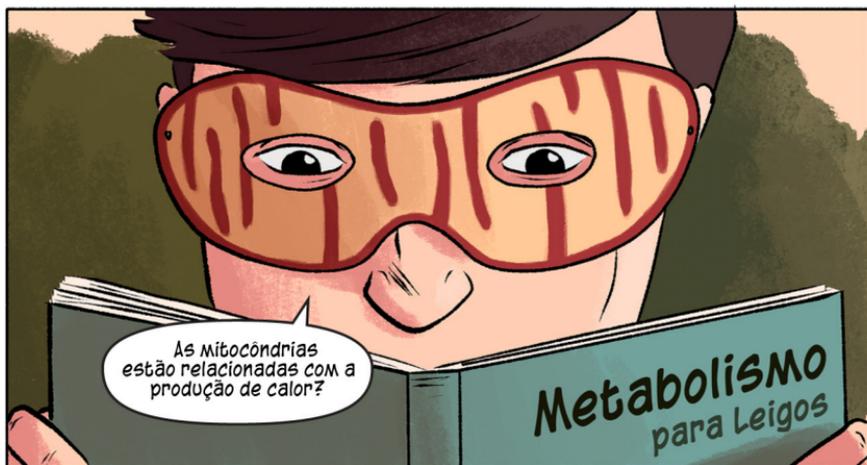


MOT3-c

HUMANINA

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





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



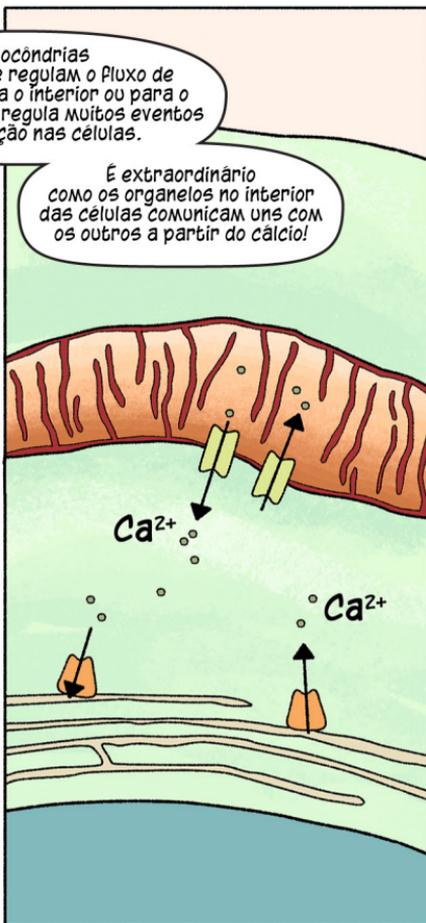
UCP1



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



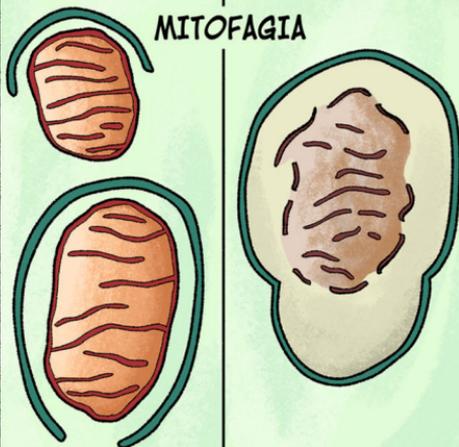




Há alguma coisa que as Mitocôndrias não consigam fazer?

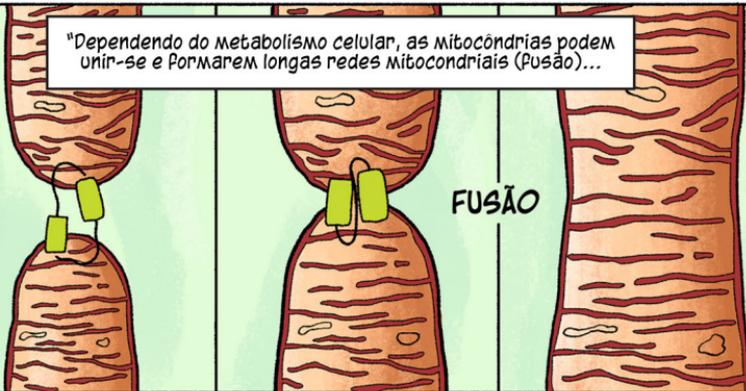
"As mitocôndrias disfuncionais podem ser degradadas pelas células a partir de um processo conhecido por Mitofagia."

### MITOFAGIA



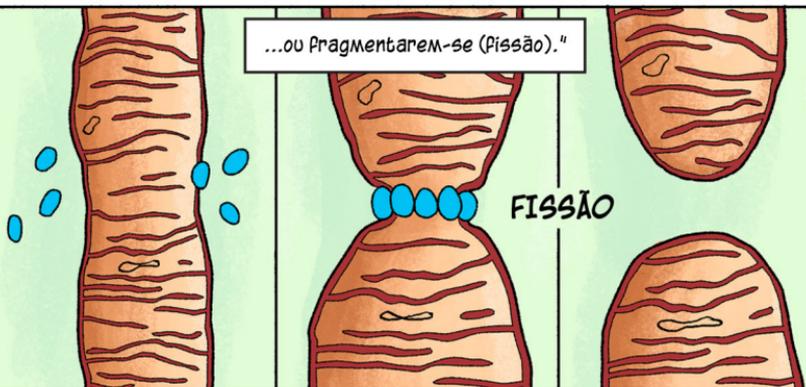
"Dependendo do metabolismo celular, as mitocôndrias podem unir-se e formar longas redes mitocondriais (Fusão)..."

### FUSÃO



"...ou fragmentarem-se (Fissão)."

### FISSÃO





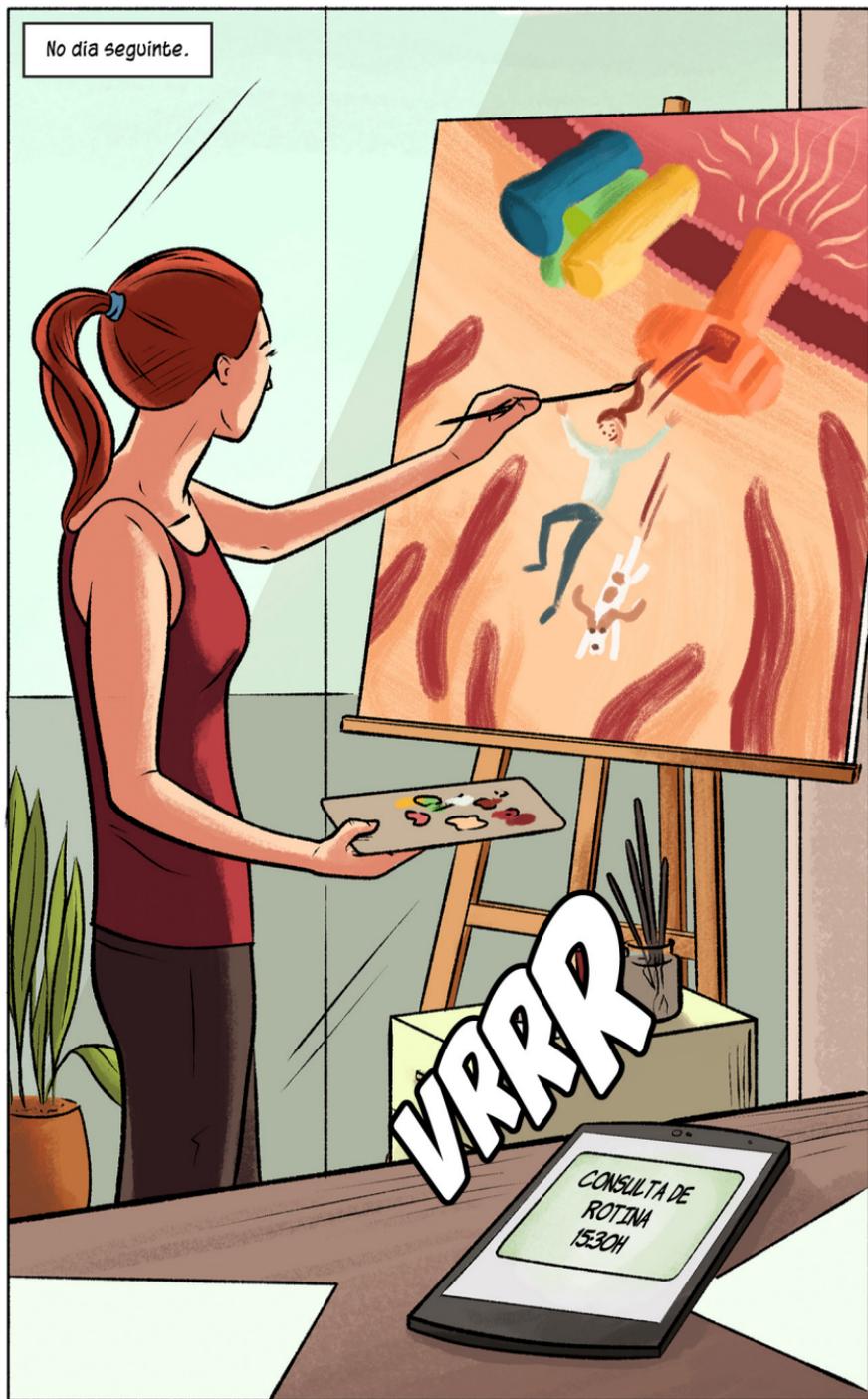


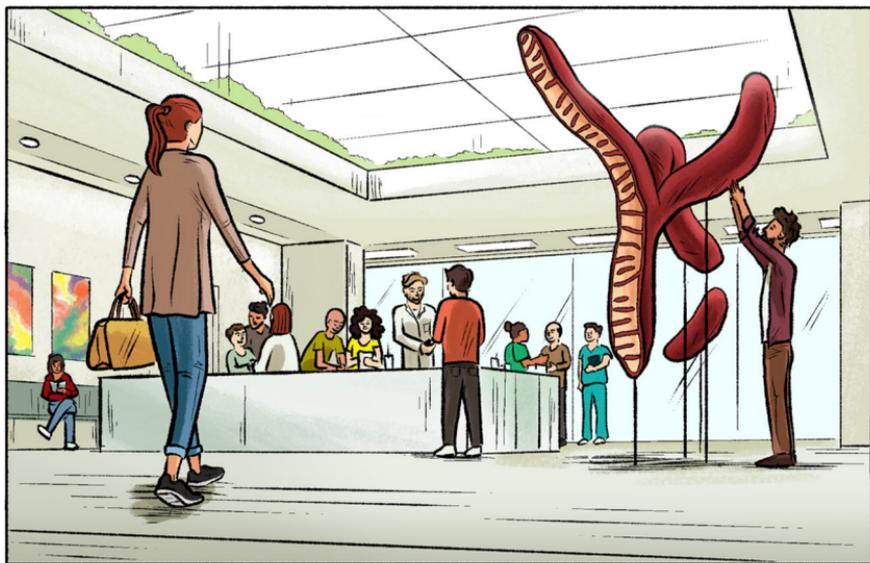
Amanhã, tenho  
a minha consulta  
de rotina.

Que odisseia hoje!

Muito tranquilo por  
aqui, a esta hora...

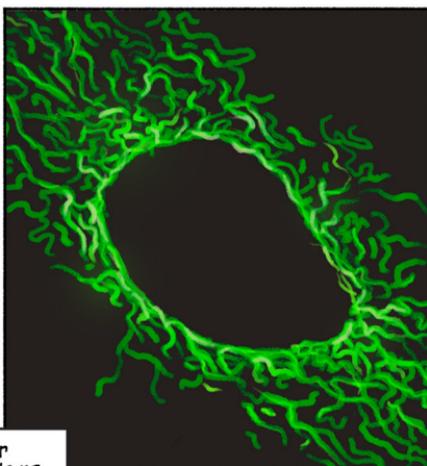
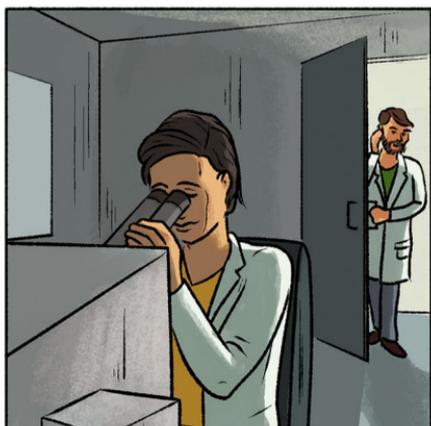
No dia seguinte.











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







**Anabela Marisa Azul**, licenciada (1996) e doutorada em Biologia (2002), com especialização em Ecologia, pela Universidade de Coimbra (UC), em colaboração com a Universidade Ludwig-Maximilians de Munique (Alemanha). Após o Doutoramento, continuou o trabalho em interações bióticas com foco nos fungos simbióticos do solo e o seu contributo para a sustentabilidade de ecossistemas Mediterrânicos. Entre 2009 e 2014 foi Investigadora Auxiliar (no âmbito do programa FCT Ciência 2008) no Centro de Ecologia Funcional (CEF-UC), onde desenvolveu a pesquisa em atributos funcionais dos fungos, comprometida com o apoio técnico-científico para gestão e políticas para a floresta, e dinâmicas de investigação participativa para educação e conservação. Investigadora do Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC) e do Instituto de Investigação Interdisciplinar da UC, interessa-se por atributos funcionais dos fungos, metabolismo, saúde humana, sustentabilidade ecológica, investigação interdisciplinar e participativa, abordagens de ciência e arte para comunicar e promover a cultura científica. Dá apoio a programas internacionais de formação avançada no CNC. É autora de mais de 40 de artigos científicos e vários livros de natureza científica, entre eles 4 livros para crianças.

**João Ramalho-Santos**, Professor Catedrático do Departamento de Ciências da Vida da FCTUC. Desenvolve investigação no CNC – Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra, no grupo de Biologia da Reprodução e Células Estaminais. Publicou mais de 130 artigos científicos originais em revistas ISI (h-factor de 39). Orientou mais de 20 doutoramentos, e coordena o Programa Doutoral em Biologia Experimental e Biomedicina. É membro do corpo editorial da revista *Reproduction*, e membro de comissões no European Testis Workshop, Society for the Study of Reproduction, Society for Reproduction & Fertility e European Academy of Andrology. Faz parte do Conselho Geral da Universidade de Coimbra, e foi membro do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida. É crítico no “JL-Jornal de Letras, Artes & Ideias”, e autor de vários trabalhos de divulgação científica e de ficção relacionada com temas científicos publicados na Revista “Nature” e no site LabLit.com.

Em 1999, **Paulo J. Oliveira** 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 500 comunicações orais e em poster em reuniões científicas nacionais e internacionais e é atualmente um dos mais reconhecidos investigadores Portugueses a estudar a mitocôndria.

**Rui Tavares**, ilustrador, é licenciado em Design de Comunicação e Produção Audiovisual, pelo Instituto Politécnico de Castelo Branco, e mestre em Ilustração e Animação, pelo Instituto Politécnico do Cávado e do Ave. É aluno do Programa Doutoral em Biologia Experimental e Biomedicina do Centro de Neurociências e Biologia Celular, associado ao Instituto de Investigação Interdisciplinar da Universidade de Coimbra, financiado com Bolsa de Doutoramento pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia. Desde a sua dissertação de Mestrado (2015) que trabalha com investigadores na criação de ilustrações e bandas desenhadas para comunicar ciência, sendo essa a base da sua investigação de Doutoramento. Participa ativamente em encontros de desenho, 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.







# FOLIAS MITOCONDRIAIS

UMA BREVE VIAGEM SOBRE A ENERGIA DA VIDA



1 2 9 0



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

I  
EMPRESA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
COIMBRA UNIVERSITY PRESS  
U