ESTUDO DO METABOLISMO DO FERRO

Patrícia Gigliotti

Resumo
Os mecanismos decorridos no organismo com a finalidade de manter a homeostase de ferro é claramente descrita neste artigo de revisão, que visa uma compreensão dos principais componentes envolvidos. Os níveis de ferro no organismo dependem de fatores como a absorção, utilização e estoque de ferro e estes são comprometidos com inúmeras proteínas de superfície que ao desempenharem suas funções de forma adequada, garantem estabilidade para muitos mecanismos celulares que estão envolvidos com a presença de ferro. O trabalha resgata a importâncias das principais proteínas envolvidas na captação e liberação de ferro na corrente sanguínea em um indivíduo normal, sem discutir a falta ou sobrecarga de ferro. Elucidando assim a importância destas para a homeostasia do ferro.

Palavras-Chaves: Ferro; Metabolismo; Homeostase.

Abstract
The mechanisms in the body after in order to maintain iron homeostasis is clearly described in this review article, which seeks an understanding of the major components involved. The levels of iron in the body depends on factors such as absorption, utilization and storage of iron and they are committed to numerous surface proteins that play to its functions adequately, ensure stability for many cellular mechanisms that are involved with the presence of iron. The work captures the importance of the key proteins involved in iron uptake and release into the bloodstream within a normal subject without discussing the lack or iron overload. Thereby elucidating their importance for the homeostasis of iron.

Keywords: Iron, Metabolism; Homeostasis.

Introdução

O ferro é um íon inorgânico essencial para a maioria dos organismos vivos. Participa de múltiplos processos vitais variando desde mecanismos celulares oxidativo até transporte de oxigênio nos tecidos. Este elemento trata-se de um componente fundamental de moléculas como hemoglobina, mioglobina, citocromos, e inúmeras enzimas, além das proteínas próprias de seu metabolismo. Apresenta duas características particulares: (1) sua absorção no intestino é regulada pelas necessidades do organismo, não havendo mecanismo de excreção; (2) perda de ferro ocorre por descamação da pele e mucosas, pelo suor e por hemorragia. Na mulher, a perda de ferro é em média maior que nos homens devido à perda de sangue menstrual. (HENRY, 1995; BOGLIOLO, 2006; NASCIMENTO, 2010;).

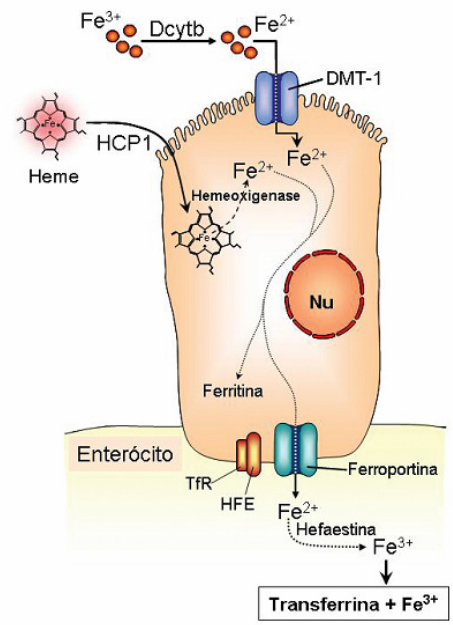
A carência de ferro acarreta conseqüências para todo o organismo, sendo a anemia a manifestação mais grava. Ao contrário, o excesso de ferro não é benéfico

devido a complicações tóxicas desencadeadas pelo seu acúmulo. Por isso, é necessário que haja uma homeostase no metabolismo do ferro, e esta irá possibilitar a manutenção das funções celulares essências e ao mesmo tempo evitar possíveis danos teciduais. (GROTTO, 2011).

Fontes de ferro

O organismo humano possui duas principais fontes de ferro: a dieta e a reciclagem de hemácias senescentes. Uma dieta normal contém de 13 a 18 mg de ferro, dos quais somente 1 a 2 mg serão absorvidos na forma inorgânica ou forma heme pelo epitélio duodenal. A maior parte de ferro inorgânico é fornecida pelos vegetais e cereais e está presente na forma Fe^{3+}. A solicitação da absorção de ferro pelo organismo promove uma maior expressão de proteínas envolvidas neste processo, como a proteína transportadora de metal divalente (DMT-1) e a ferroportina (FPT). Responsáveis pelo transporte deste importante elemento, ambas necessitam que o ferro esteja na forma Fe^{2+}, o que é mediado pela redutase citocromo b duodenal ou Dcytb. Uma proteína presente na membrana apical das células do duodeno, foi descrita recentemente, e denominada de Proteína transportadora do heme 1 (HCP-1). Esta proteína é responsável pela internalização do ferro heme da dieta. Por este mecanismo o ferro liga-se a membrana da borda em escova dos enterócitos duodenais e a HCP-1 importa-o para o meio intracelular. Em um primeiro momento este ferro heme permanece ligado às membranas de vesículas no citoplasma da célula. Em seguida o ferro é liberado da protoporfirina pela heme oxigenase. Liberado, este ferro se juntará com os ferros não hemes que poderam ser armazenados na forma de ferritina ou irão para o sangue. (GROTTO, 2011; CARVALHO, 2006; LOPES, 2009; HENRY, 1995)

A função da FPT é exportar o ferro do enterócitos para o sangue. A hefastanina converte o Fe^{2+} em Fe^{3+} permitindo assim que este se una a transferrina e seja transportado. A proteína da hemocromatose (HFE) está intensamente relacionada com a regulação da absorção intestinal do ferro ao interagir com o receptor da transferrina (TfR) e detectar o seu grau de saturação, a HFE sinaliza ao enterócito se há ou não a necessidade de absorção de ferro na luz intestinal. (GROTTO, 2011).



O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferroredutase; DMT-1: transportador de metal divalente-1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor da transferrina

Fonte: Grotto (2011)

Reciclagem das hemácias como fonte de ferro

Dois terços ou mais do ferro total do corpo estão na forma de hemoglobina. Por este motivo a fagocitose e degradação de hemácias senescentes representam uma fonte importante de ferro. A quantidade de ferro reciclada é o suficiente para manter a eritropoiese. As hemácias circulam pelo sistema circulatório por 120 dias, em média, antes de serem destruídas. Embora estas células sejam privadas de núcleos, mitocôndrias ou retículo endoplasmático, elas contêm enzimas citoplasmáticas capazes de metabolizar glicose e formar pequenas quantidades de adenosina trifosfato (ATP). Essas enzimas também mantêm a flexibilidade de sua membrana celular, o transporte de íons, o ferro das hemoglobinas na forma ferrosa, em vez da forma férrica, além de impedirem a oxidação das proteínas presentes no seu interior. Mesmo assim, o sistema metabólico das hemácias velhas fica, progressivamente, menos ativo, e as células tornam-se cada vez mais frágeis podendo se romper ao passar por pontos estreitos da circulação ou ainda devido aos desgastes de seus processos vitais resulta em alteração na membrana que são detectadas pelas células de Kupffer (macrófagos hepáticos) que retiram estas hemácias da circulação através da fagocitose. (HENRY, 1995; GUYTON, 2006)

A degradação das hemácias é realizada por diversos mecanismos como o recrutamento de enzimas como NADPH-citocromo C redutase, entre outras que irão auxiliar no catabolismo intraeritrocitário do grupo heme. A degradação da hemoglobina no interior dos macrófagos é seguida pela liberação de uma parte protéica da hemoglobina, a cadeia globínica, a qual os aminoácidos liberados por esta será armazenado para produção de novas proteínas. O grupo heme resultará com sua degradação a formação de bilirrubina, composto de importância para o organismo. E ainda teremos o Fe^{2+} que pode permanecer estocado no interior dos macrófagos na

forma de ferritina ou ainda ser exportado para o meio extracelular pela FPT. (GROTTO, 2011).

Transporte de ferro

O ferro exportado será oxidado pela ceruloplasmina, presente no fígado. Assim, o Fe^{3+} é transportado pela transferrina até os locais onde este será reutilizado. A transferrina (Tf) trata-se de uma glicoproteína sintetizada e excretada pelo fígado, que possui dois sítios homólogos de alta afinidade pelo ferro oxidado. A transferrina é capaz de transportar até 12 mg de ferro, mas esta capacidade raramente é utilizada, uma vez que em geral, apenas 3 mg de ferro é ligada pela transferrina, ou seja, 30% da transferrina está saturada com o ferro. Quando a capacidade de ligação da transferrina está totalmente saturada, o ferro pode circular livremente pelo soro, na forma não ligada a transferrina. Deste modo, ele pode ser facilmente internalizado pelas células, provocando danos celulares. Quando o ferro encontra-se complexado a transferrina, a internalização deste é iniciada pela ligação do complexo com um receptor específico (TfR) presente na superfície da maioria das células. A interação entre a transferrina complexada e o receptor é facilitada pela pH extracelular de 7,4 e é a partir desta ligação que inicia a captação do ferro pela célula. Dentro do citosol encontra-se uma proteína produzida pelo gene da hemocromatose, a HFE, já discutida. Esta liga-se ao TfR. Este complexo formado é internalizado por endocitose e dentro deste endossoma, a bomba de prótons dependente de ATP reduz o pH, facilitando a liberação do ferro, que permanece ligado ao seu receptor e o complexo apo Tf-TfR-HFE é reciclado de volta à superfície celular, quando então a apo-Tf é liberada do TfR. O ferro do endossoma atravessa a membrana da vesícula e alcança o citoplasma. O efluxo de ferro do endossoma para o citoplasma é auxiliado pela DMT-1. Como o ferro encontra-se na forma de Fe^{3+} e a DMT-1 tem afinidade apenas pelo Fe^{2+} uma ferriredutase recentemente descoberta e nomeada de Steap 3 promove a redução do ferro. Deste modo, o ferro é transferido para o citosol pela DMT-1. A incorporação do ferro no anel de protoporfirina irá formar o heme, que unido com as cadeias globinicas irá formar a hemoglobina. (ROESER, 1970; GROTTO, 2011; GUYTON 2006).

Estocagem de ferro

O ferro fica estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea na forma de ferritina e hemossiderina. A ferritina é uma apoferritina contendo um núcleo férrico, sendo esta a forma solúvel de armazenamento. Deste modo, a ferritina contém e mantém os átomos de ferro que poderiam formar agregados de precipitados tóxicos. A hemossiderina corresponde à forma degradada da ferritina, sendo esta a forma insolúvel de armazenamento. Isto ocorre, quando a quantidade total de ferro no organismo é superior a que pode ser acomodada no reservatório de depósito de ferritina. A hemossiderina forma aglomerados nas células, possibilitando sua observação ao microscópico. Por outro lado, as partículas de ferritina são tão pequenas e dispersas que apenas a microscopia eletrônica é capaz de visualizar esta forma de armazenamento. (GROTTO, 2011; GUYTON, 2006; LOPES, 2009).

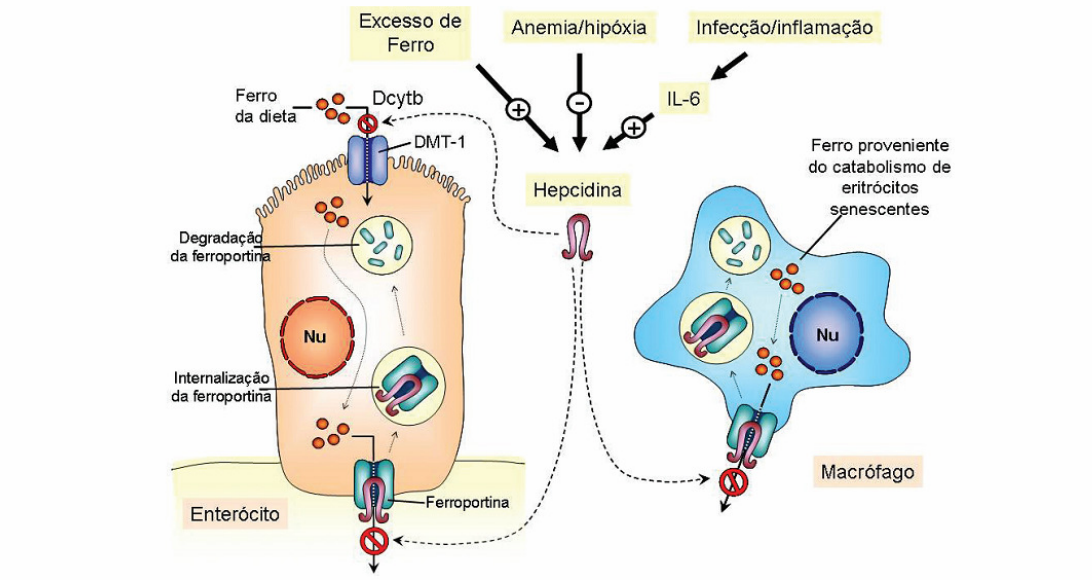
Ferro mitocondrial

O ferro livre é encontrado ainda nas mitocôndrias. Esta organela tem papel crucial para o metabolismo do ferro, uma vez que é o único local onde ocorre a síntese

do heme e do cluster Fe-S. O mecanismo da entrada do ferro na mitocôndria ainda não se encontra bem esclarecido. Mas hoje já se sabe que ao ser transportado para o meio intramitocondrial, uma proteína denominada frataxina, regula a utilização do ferro mitocondrial, destinando este à síntese do heme ou a gênese dos clusters Fe-S. A frataxina tem como principal função formar um complexo com o ferro prevenindo a formação de radicais livres na mitocôndria. A cadeia respiratória mitocondrial, além de estar envolvida no transporte de elétrons, tem como papel fundamental a conversão do ferro férrico em ferroso, única forma química aceita pela ferroquelatase para ser incorporada ao anel pirrólico na finalização da síntese do heme. Poucos transportadores responsáveis pela saída do heme estão bem descrito. O ABCB7 trata-se de um transportador localizado na membrana interna da mitocôndria e exportam os clusters Fe-S para o citosol. Mutações no gene codificador do ABCB7 estão associada com anemia sideroblástica ligada ao cromossomo X. (GROTTO, 2011).

Para manutenção da homeostasia do ferro o organismo lança mão de dois mecanismos: um intracelular e outro sistêmico. O primeiro mecanismo depende da quantidade de ferro que a célula dispõe. Isto é, para evitar o excesso de ferro livre ou falta deste dentro da célula proteínas reguladoras do ferro controlam a expressão pós-transcricional dos genes moduladores da captação e estoque do ferro. O segundo mecanismo, ou seja, a regulação sistêmica depende da absorção, utilização e estoque do ferro visto que não existe uma via de eliminação própria do ferro. O controle do equilíbrio do ferro é realizado pela hepcidina, hormônio que tem papel regulatório fundamental na homeostase do ferro. Descoberta recentemente esta foi estudada em animais que super-expressavam a hepcidina e apresentavam anemia microcítica/hipocrômica ao nascimento e morriam rapidamente. Observaram ainda que a deficiência deste hormônio acarretava em sobrecarga do ferro, especialmente no fígado, pâncreas e coração. Depois desta descoberta com experimento com animais ficou estabelecido que a hepcidina fosse um regulador negativo do metabolismo do ferro. (GANZ, 2003; GROTTO, 2011).

A hepcidina é regulada pelo estado do ferro. A sobrecarga deste no organismo aumenta a sua expressão enquanto na anemia e na hipóxia reduzem-na. A ferroportina é o receptor da hepcidina e o complexo hepcidina-ferroportina controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. Quando o complexo é internalizado pelos macrófagos e a ferroportina é degradada, há o bloqueamento e liberação de ferro dessa célula. Como conseqüência ocorre o acúmulo de ferro nos hepatócitos e macrófagos. Há redução da passagem de ferro para o plasma acarreta em uma baixa saturação de transferrina e menos ferro é liberado para o desenvolvimento do eritroblasto. (GANZ, 2003; GROTTO, 2011).



Ação da hepcidina no metabolismo do ferro. Ao formar o complexo com a ferroportina leva à sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula, e a absorção é inibida (figura à esquerda). No macrófago, o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para a eritropoiese (figura à direita).

Fonte: Grotto (2011)

Em concordância a este mecanismo em casos de hipóxia, ocorre inibição da expressão da hepcidina, visando uma maior absorção de ferro e exportação deste com a finalidade de aumentar a disponibilidade de ferro para a eritropoiese. (GROTTO, 2011).

Referências:

1. HENRY, J.B. Diagnóstico Clínicos & Tratamento Por métodos laboratoriais. 18ª Ed. São Paulo: Editora Manole LTDA, 1995. p. 731-734

2. FILHO, G.B. Bogliollo Patologia. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A, 2006. p. 340-341

3. NASCIMENTO, M.L.P. Anemias microcíticas hipocrômicas, Metabolismo do ferro e zinzo protoporfirina eritrocitária – Revisão de literatura. Newslab. e. 102, p. 146-152, 2010

4. GROTTO, H.Z.W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envilvidos em sua homeostase. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v. 30, n. 5, p. 390-397, 2008

5. CARVALHO, M.C.; BARACAT, E.C.E.; SGARBIERI, V.C. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: Distúrbios do metabolismo do ferro. Newslab. e. 81, p. 92-97, 2007

6. LOPES, A.C. Tratado de Clínica Médica. 2ª Ed. São Paulo: Editora Loca LTDA, 2009. p. 1921- 1925

7. GUYTON, A.C; HALL, J.E. Tratado de fisiologia Médica. 11ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsivier, 2006. p. 424-246

8. ROESER, H.P. et al. The role of Ceruloplasmin in Iron Metabolism. J Clin Invest. v.49, p. 2408-2417, 1970

9. GANZ, T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Am Soc of Hem. V. 102, p. 783-788, 2003