

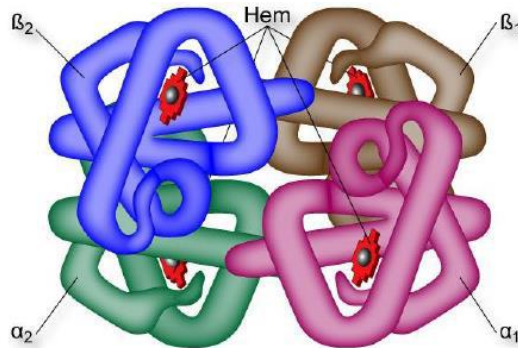
TRANSPORTE DE OXIGENO Y METABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA

SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA:

- Comienza en los proeritroblastos y continua en estadio de reticulocito.

CARACTERÍSTICAS:

- PM 68 kDa, Tetrámero, Hemoproteína
- Se diferencian por sus cadenas de globina
- 6 tipos de cadena de globina:
- α , β , δ , ϵ , γ y ζ
- α y ζ = 141 aa
- β , δ , ϵ , γ = 146 aa



α	β	γ	δ	ϵ	ζ
Alpha	Beta	Gamma	Delta	Epsilon	Zeta
η	θ	ι	κ	λ	μ
Eta	Theta	Lota	Kappa	Lambda	Mu
ν	ξ	\omicron	π	ρ	σ
Nu	Xi	Omicron	Pi	Rho	Sigma
τ	υ	ϕ	χ	ψ	ω
Tau	Upsilon	Phi	Chi	Psi	Omega

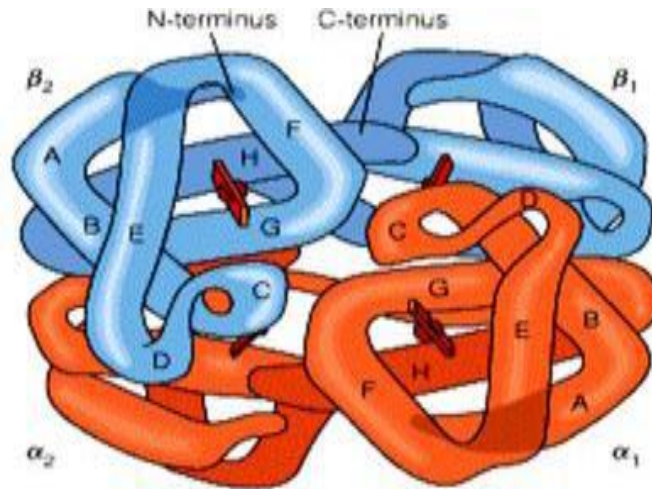
Para que la hemoglobina transporte oxígeno debe estar reducida
 Fe^{2+} transporta oxígeno
 Fe^{3+} metalohemoglobina, no transporta oxígeno.

- La unión a oxígeno no implica oxidación sino oxigenación (no se modifica el estado redox del Fe)
- Otro ligando del $Fe(II)$: CO (200 más afinidad que por O_2)

TRANSPORTE

• Oxígeno

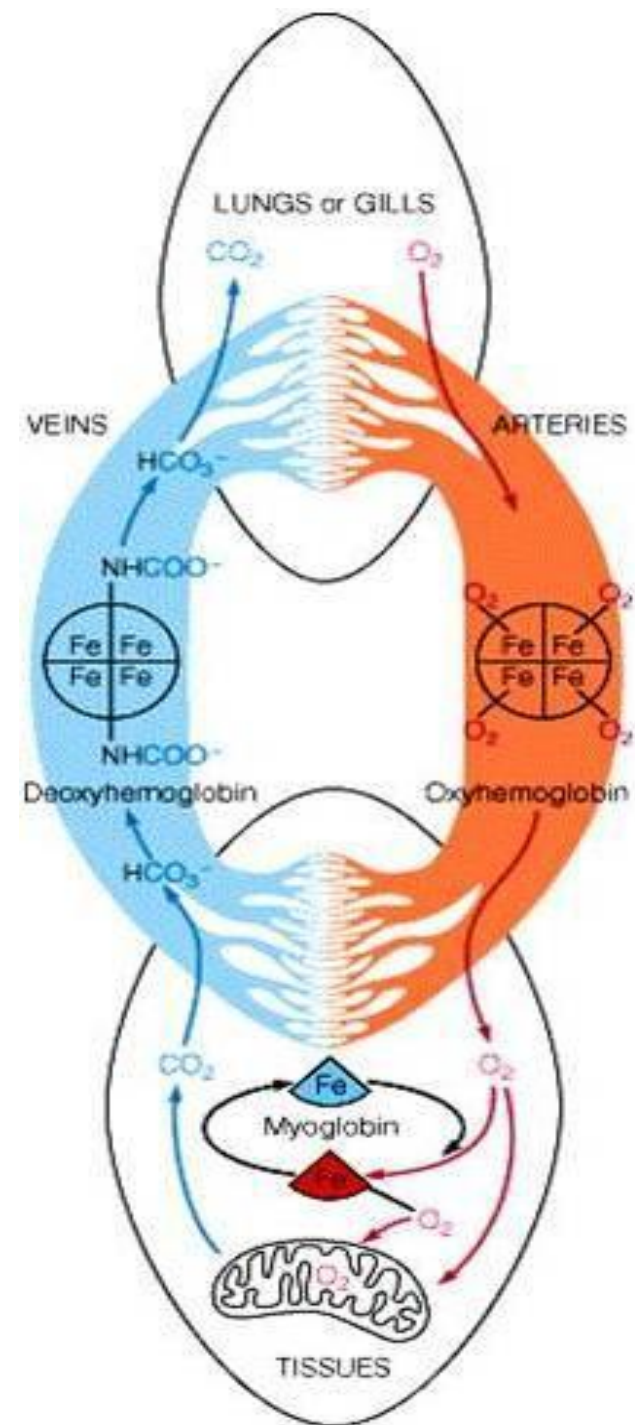
- 98 % con hemoglobina
- 2% disuelto



Una molécula de hemoglobina puede transportar cuatro átomos de oxígeno

Cada gramo de Hb:

- Contiene 280 millones de moléculas de oxígeno
- Se combina con 1.39 ml de O_2



Tipos de hemoglobina

• La sangre del **adulto** contiene 2 tipos principales de Hb:

-HbA: $\alpha_2\text{-}\beta_2$, 90%

-HbA₂: $\alpha_2\text{-}\delta_2$, 2,5-3%

• **Hemoglobina fetal (HbF):** $\alpha_2\text{-}\gamma_2$

-Mayor afinidad por el oxígeno

-Se transforma más fácilmente en metahemoglobina

• **Hemoglobinas embrionarias humanas**

-Hb Gower I: ϵ_4

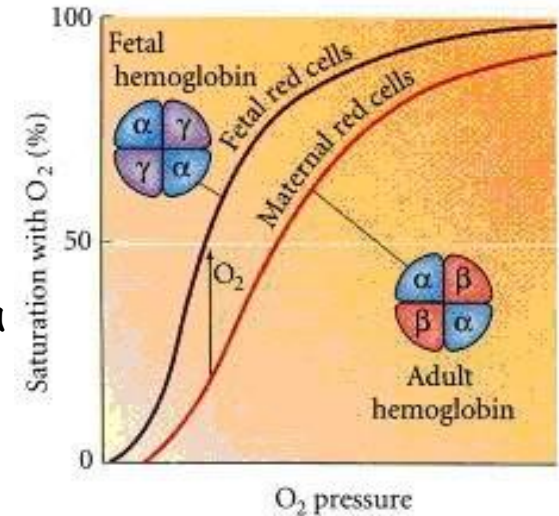
-Hb Gower II: $\zeta_2\text{-}\epsilon_2$

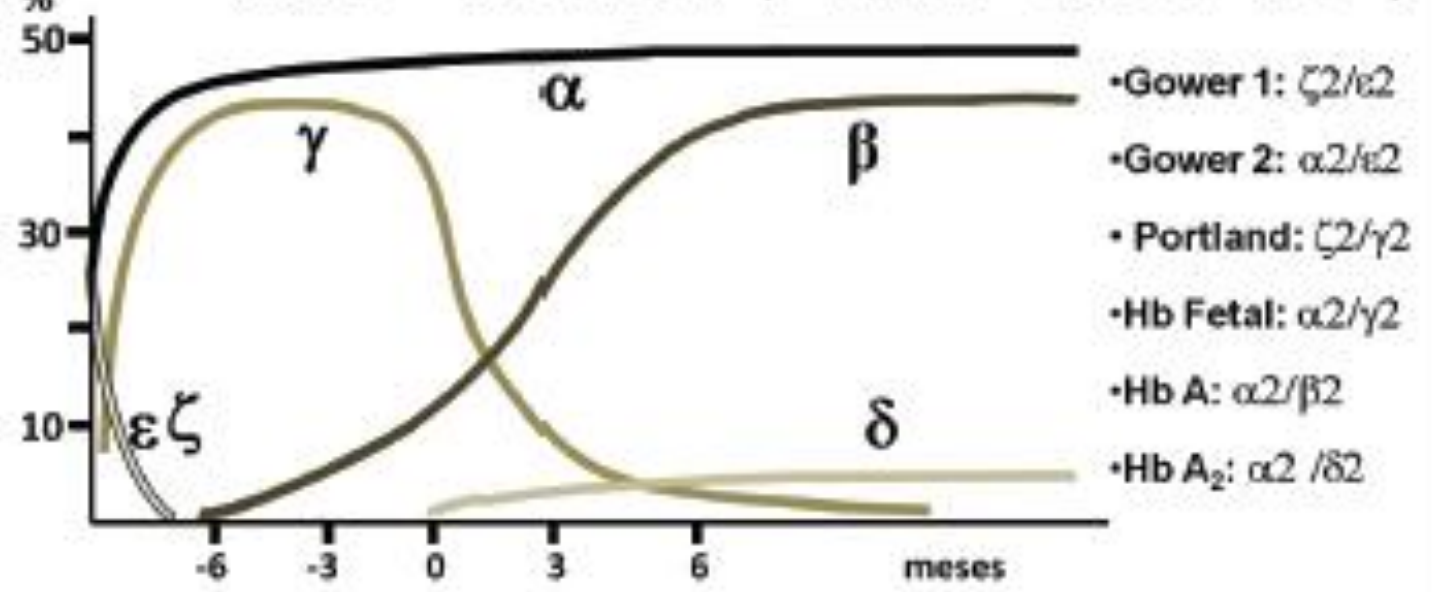
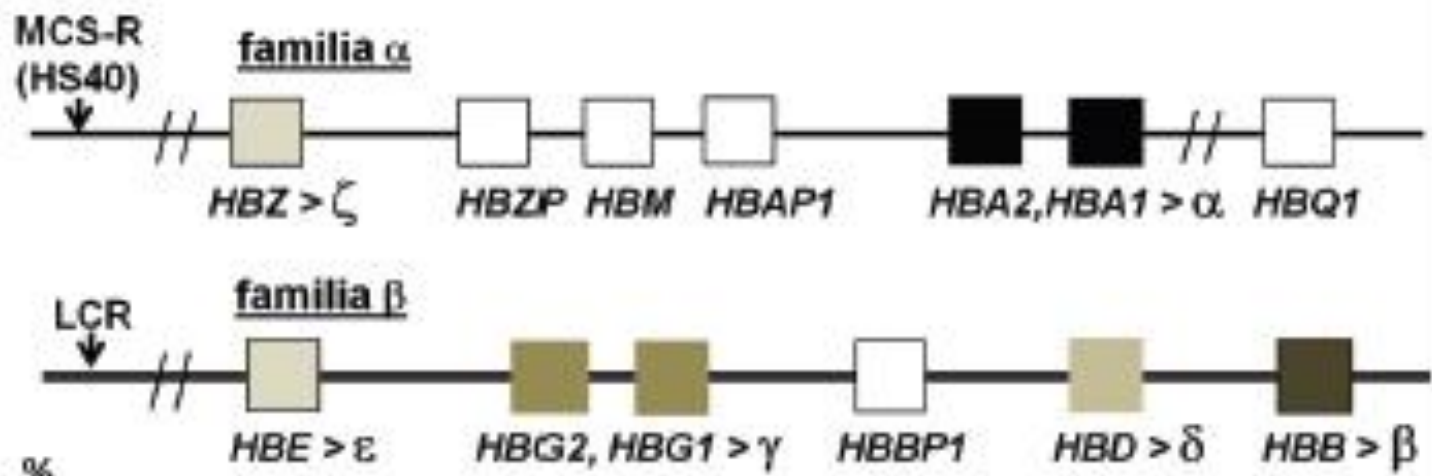
-Hb Portland: $\zeta_2\text{-}\gamma_2$

• A los 2 meses de gestación 50% HbF y a los 3 meses 90%

• Síntesis de HbA comienza a las 8 semanas de vida intrauterina y al término representa 20%

• La HbF desaparece en forma gradual después del nacimiento: 10% a los 6 meses, 2% al año y 0,5% en el adulto





Tipos de hemoglobina



OXIHEMOGLOBINA (HbO₂):

Se encuentra **unida al O₂** normalmente.
Se le conoce como Hb en Estado Relajado (R)

DESOXIHEMOGLOBINA:

Se encuentra **disociada del O₂** normalmente.
Se le conoce como Hb en Estado Tenso (T).

CARBAMINOHEMOGLOBINA:

Unida al **CO₂** después del intercambio gaseoso con los tejidos. No combina con el grupo hem

CARBOXIHEMOGLOBINA:

Unida con el **CO**.
Es letal en grandes concentraciones (70%).
El **CO** presenta una afinidad 200 veces mayor que el **O₂** por la Hb desplazándolo fácilmente y produciendo hipoxia tisular.

METAHEMOGLOBINA:

Hb con grupo Hem con hierro en estado férrico (Fe³⁺) Oxidado.
Este tipo de hemoglobina no se une al oxígeno (no sirve como transportador).
Producida por una enfermedad congénita. Deficiencia de metahemoglobina reductasa, enzima que mantiene el hierro en estado ferroso (Fe²⁺)
También se puede producir por intoxicación al combinarse con Nitritos y Cianuro (son Metahemoglobinizantes). Se presenta Cianosis.

Tipos de hemoglobina



HIDROXIHEMOGLOBINA

Hemoglobina unida al H^+ proveniente de la disociación del H_2CO_3 en $HCO_2^- + H^+$. Funciona como amortiguador

HEMOGLOBINA DE BART

Presente en lactantes, la Hb presenta una estructura de 4γ .

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA:

Presente en **patologías como la diabetes**, resulta de la unión de la Hb con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4.

HEMOGLOBINA DE ANEMIA

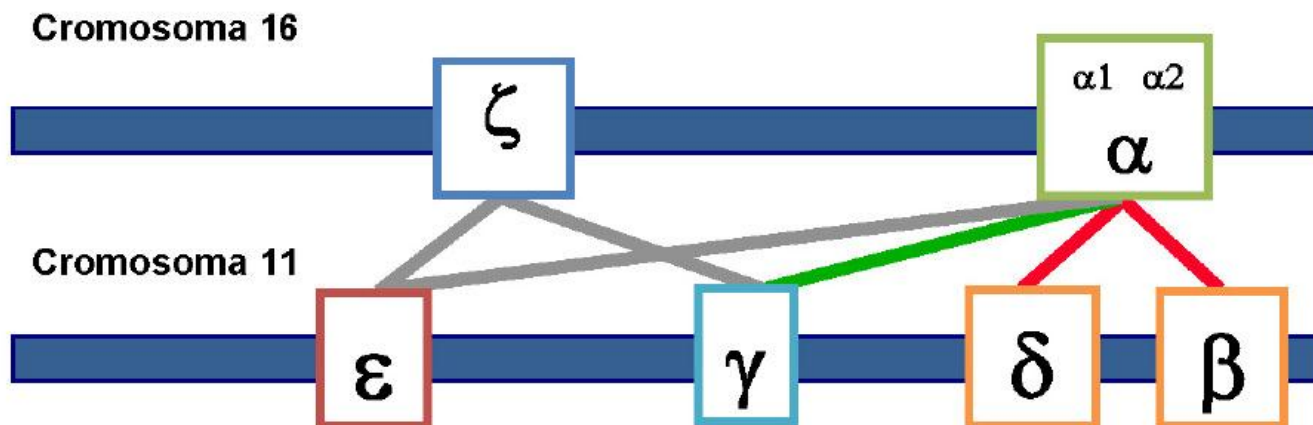
Tiene una estructura de $2\alpha 2\beta$ pero el Ac. Glutámico esta sustituido por Valina en la cadena alfa de aminoácidos. Alterada genéticamente.

Presente en la **Anemia de Células Falciformes**. Los Eritrocitos presentan forma de hoz y un ciclo de vida menor al normal. **HEMOGLOBINA S:** resultado de una alteración de la estructura de la globina β . Forma filamentos en el estado desoxi.

TALASEMIAS

Una de las cadenas de hemoglobina se sintetiza en diferente proporción a la otra. Hay disminución en la síntesis de las cadenas polipeptídicas (α o β). Puede ser α -Talasemias o β -Talasemias.

Figura 3.



Hb embrionaria

2ζ 2ϵ
Gower 1

2α 2ϵ
Gower 2

2ζ 2γ
Portland

Hb fetal

2α 2γ
HbF

Hb adulta

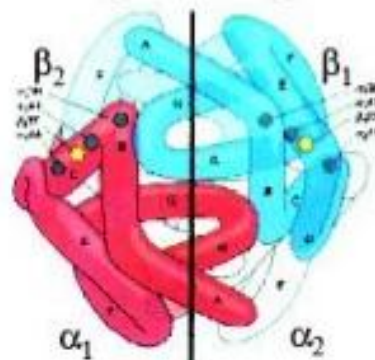
2α 2δ
HbA2

2α 2β
HbA1

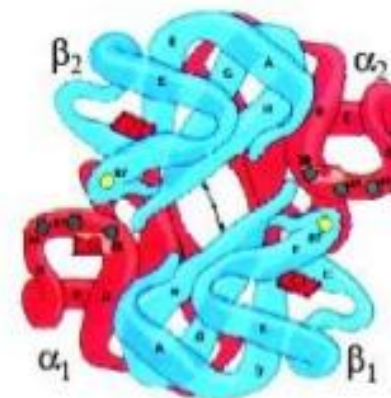
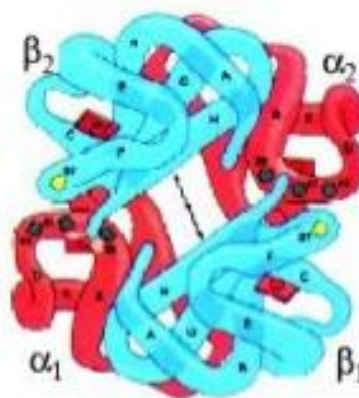
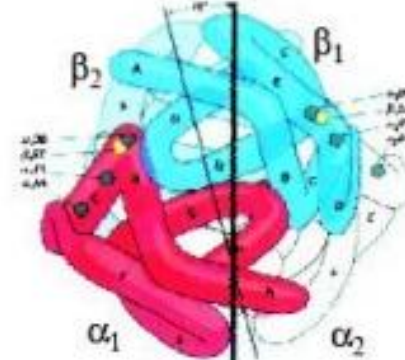
Transición Forma Tensa a Relajada

- Unión de O_2 a una subunidad
 - Cambia ésta de T a R
- Reordenamiento de la interfase $\alpha_1\beta_1-\alpha_2\beta_2$
- Cambio conformacional transmitido a las subunidades vecinas
 - Giro de 15° de $\alpha_1\beta_1$ con respecto a $\alpha_2\beta_2$
 - Disminución de cavidad entre β_1 y β_2
- Transición T \rightarrow R en subunidades vecinas
 - Aumento de afinidad por el O_2
 - Cooperatividad

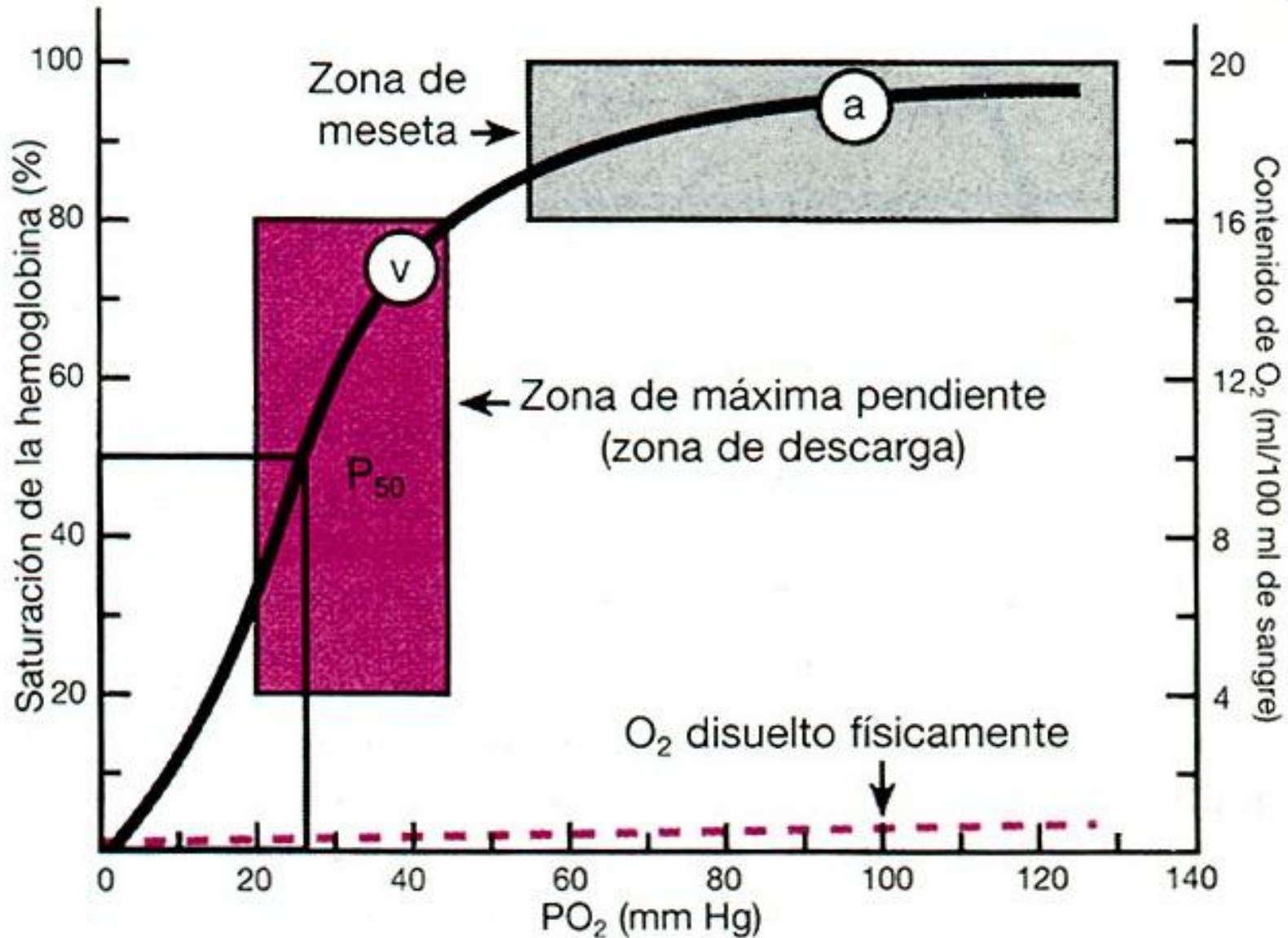
Forma T
(desoxi)



Forma R
(oxi)



La hemoglobina tiene cinética cooperativa



Efecto Bohr



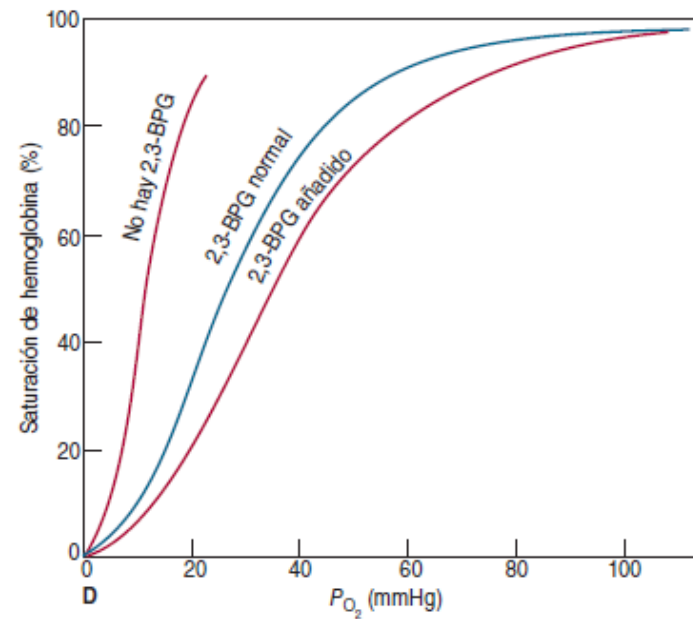
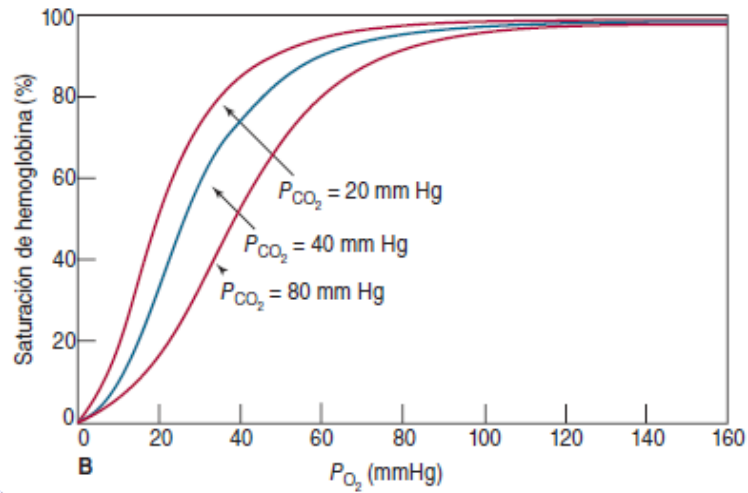
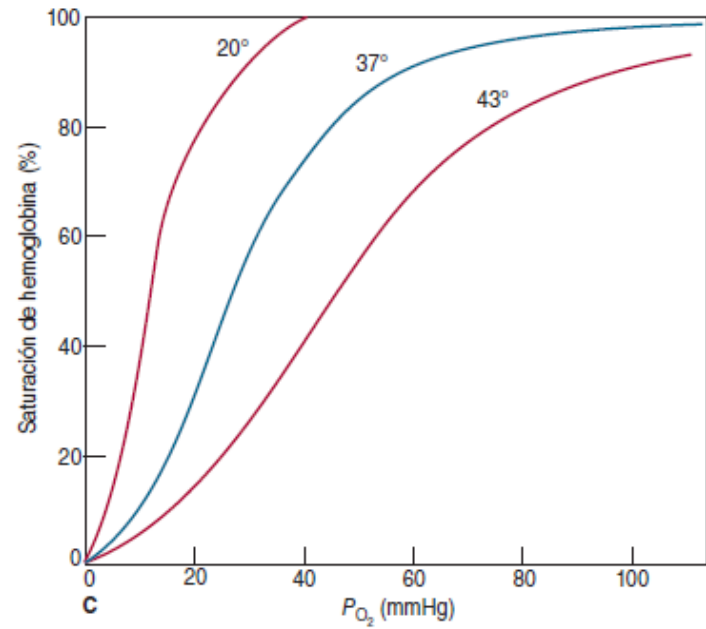
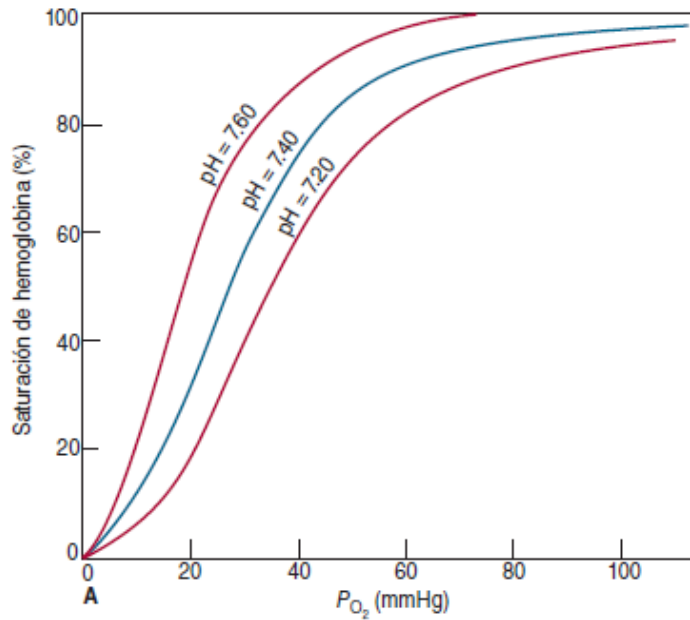
A pH menor, la hemoglobina se unirá al O_2 con menos afinidad.

En la desoxihemoglobina (hemoglobina reducida), aumenta la acidez. Une un H^+ por cada dos O_2 liberados.

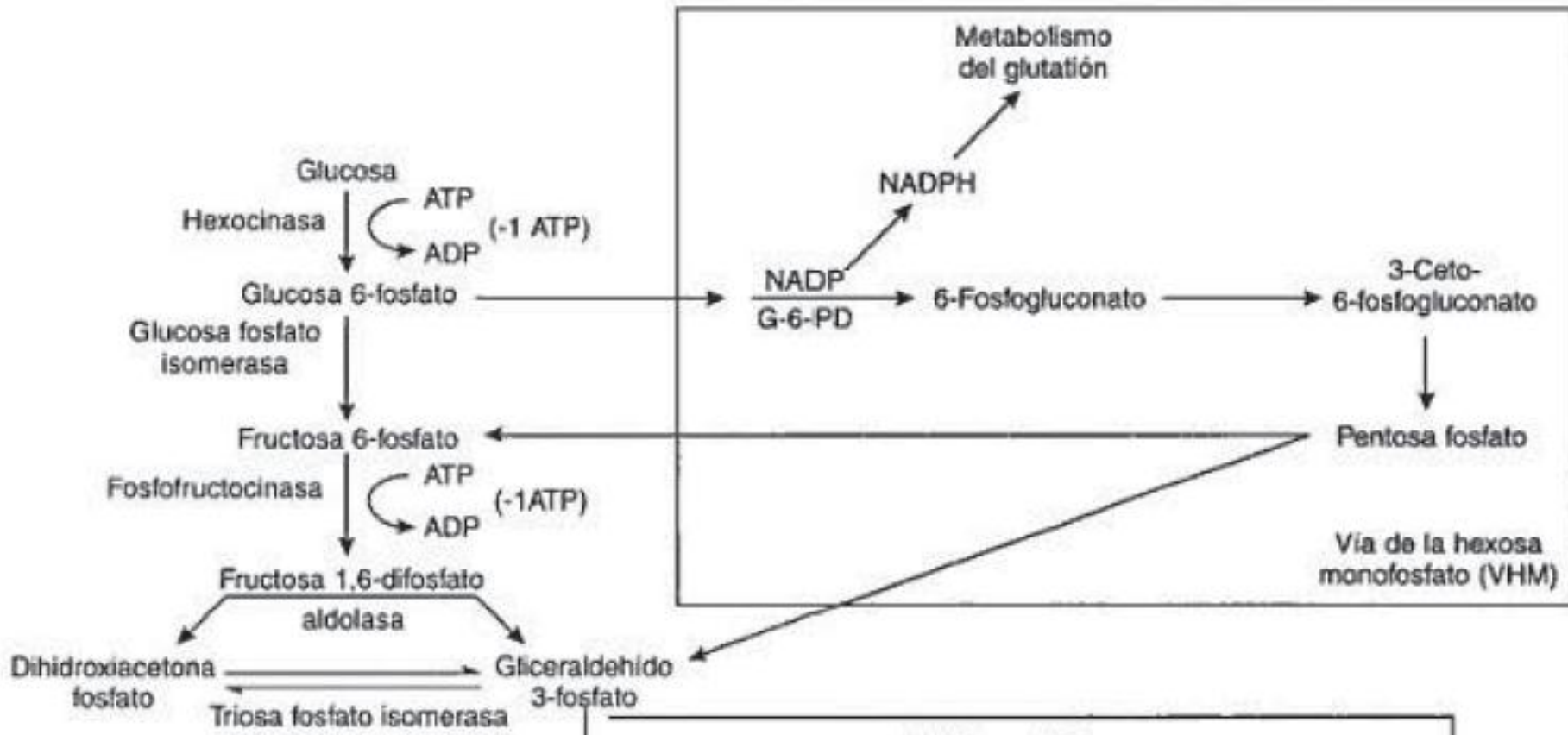
En la oxihemoglobina, (hemoglobina oxidada), disminuye la acidez. Se libera un H^+ por cada dos O_2 unidos.

El efecto Bohr depende de las interacciones cooperativas entre los grupos hemo del tetrámero de la hemoglobina.

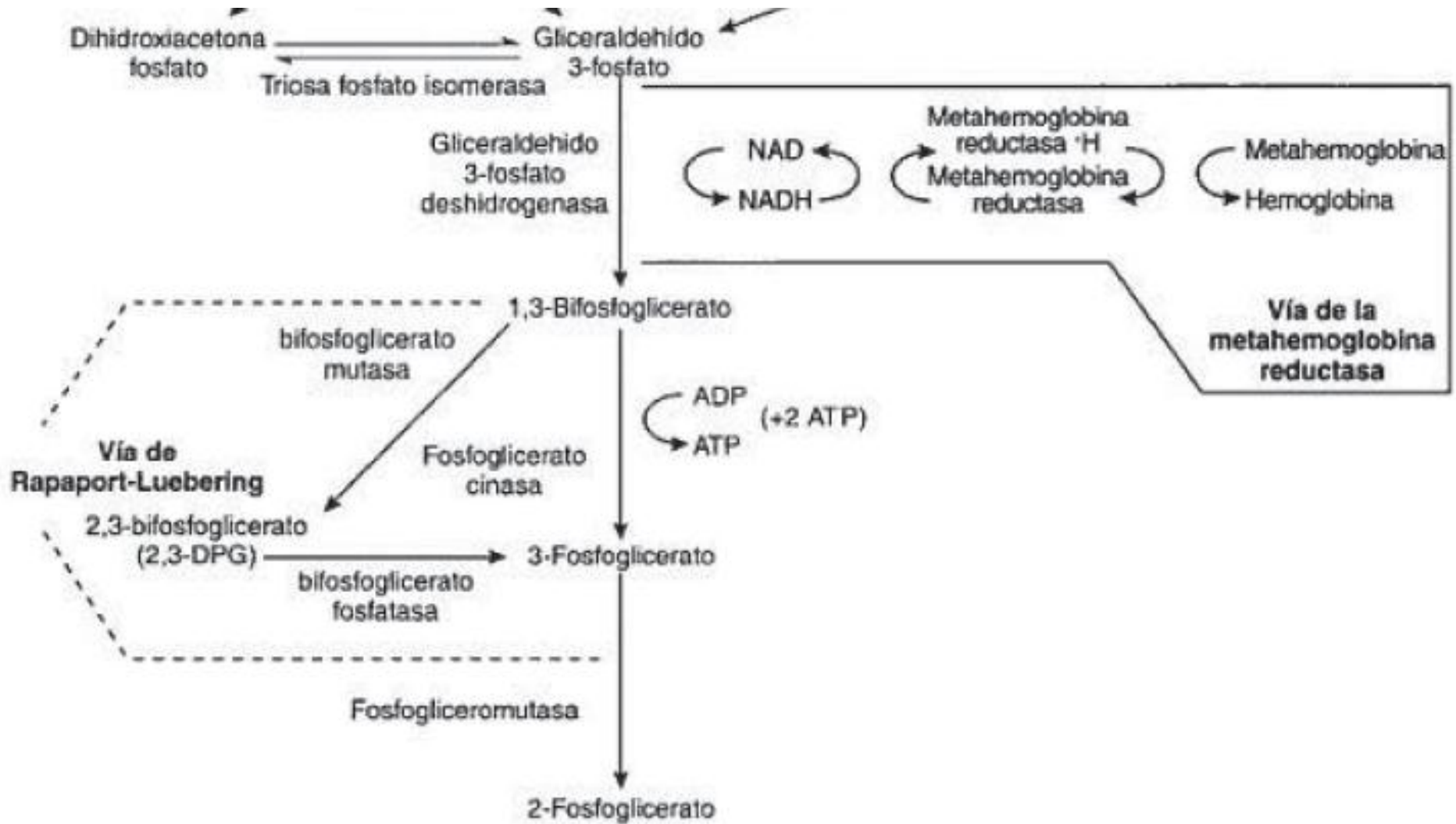
La mioglobina (transporta O_2 en el músculo), un monómero sin cooperatividad, no muestra efecto Bohr.



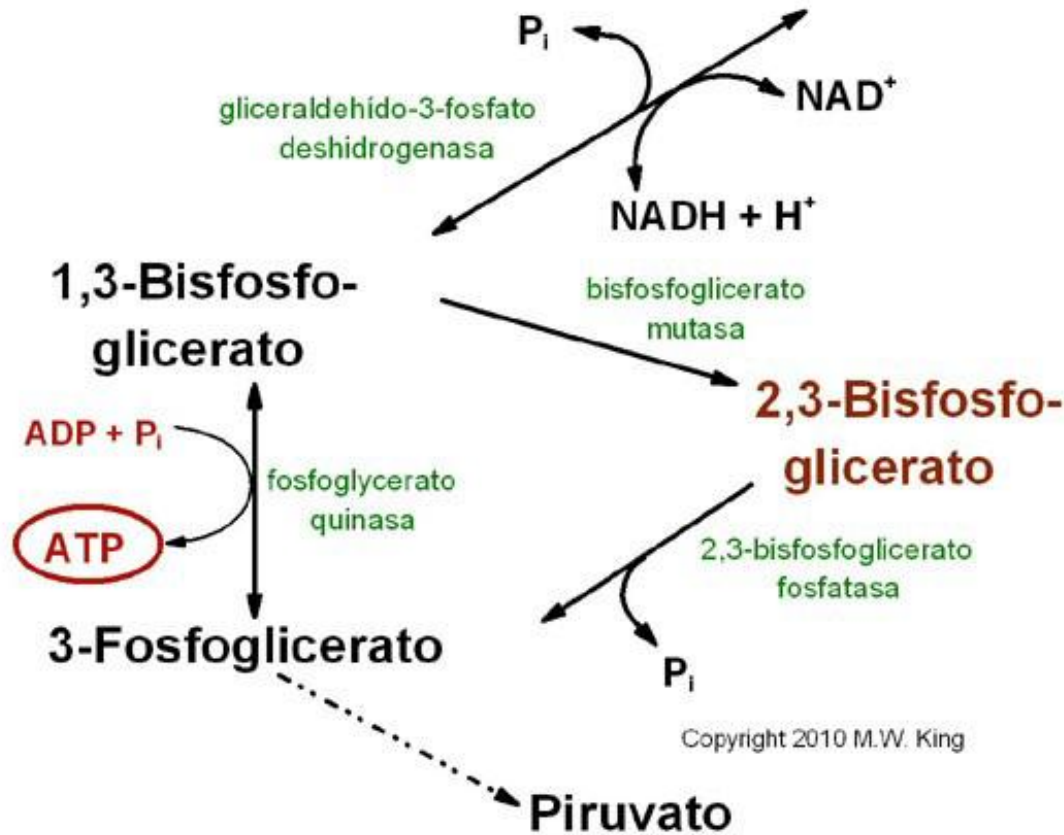
Metabolismo del eritrocito



Metabolismo del eritrocito



1/2 Glucosa -----> Gliceraldehído-3-fosfato



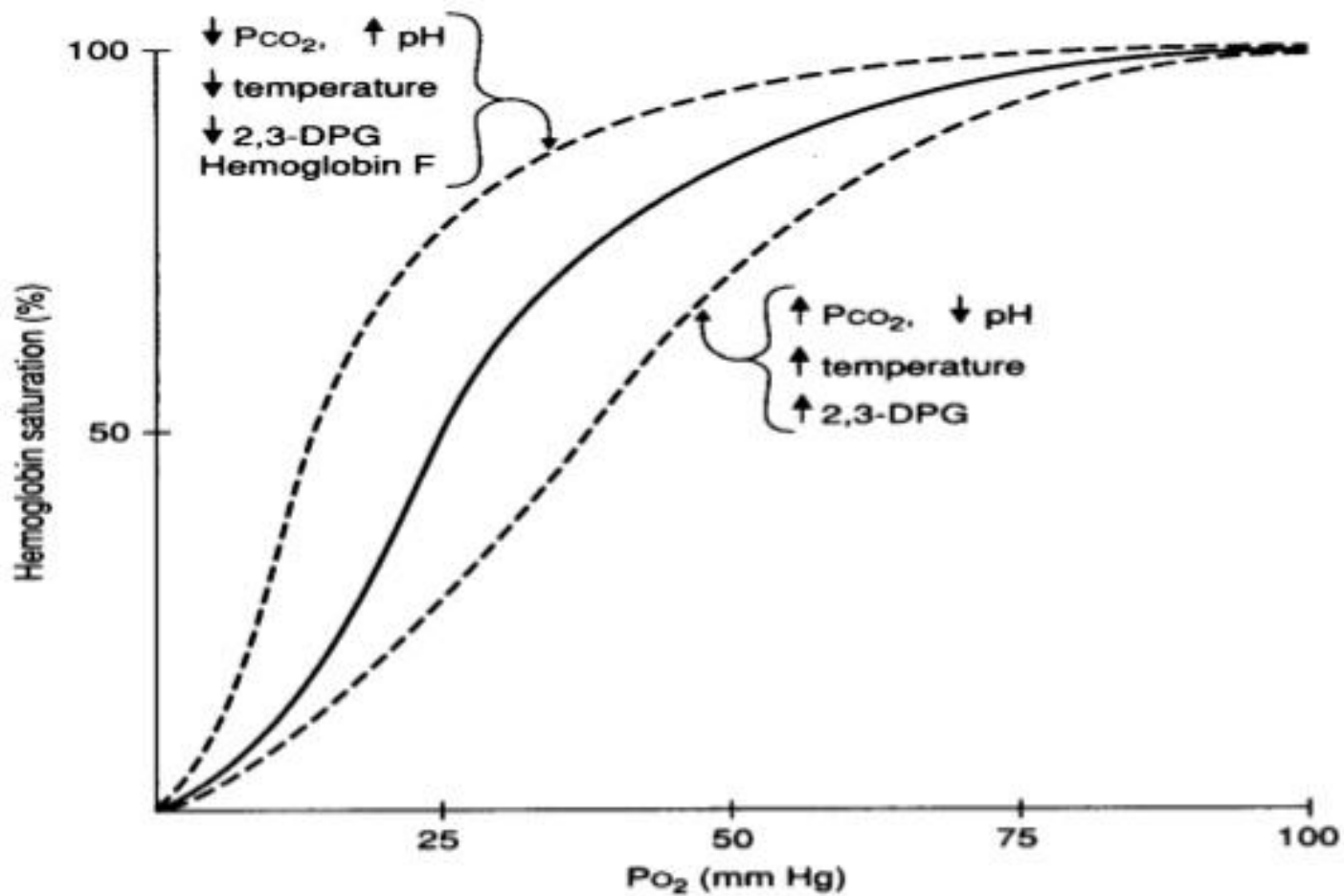
Se produce por el catabolismo de la glucosa, durante la glucólisis. Su concentración es 5 mmol/l, casi equimolar a la hemoglobina.

Disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (disminuye 26 veces) y de este modo ayuda a su liberación (Efecto Bohr).

Ayuda a estabilizar la variante T o Desoxigenada de la Hemoglobina, uniéndose a ella e impidiendo la recaptura de oxígeno a nivel tisular.

En el pulmón el DPG es reemplazado de la Hemoglobina por el exceso de oxígeno y este es capturado, formándose la HBO₂

Efecto Bohr



7. La Hemoglobina (Hb) es el principal compuesto en los glóbulos rojos que permite el transporte de oxígeno y existen diferentes factores que influyen en la afinidad del O₂ por la Hb. ¿Cuál de los siguientes factores corre la curva de afinidad de la Hb hacia la izquierda?:
- A) Acidificación del medio (pH ácido).
 - B) Aumento de la pCO₂ (presión parcial de CO₂).
 - C) Aumento del bifosfoglicerato (BFG).
 - D) Disminución de la pO₂ (presión parcial de O₂).
 - Disminución de la temperatura.

4-Sobre los diferentes genes que codifican para las globinas de las hemoglobinas y su expresión indique la opción correcta:

- a) Todos los genes que codifican para las cadenas alfa y beta de la hemoglobina adulta se encuentran en el cromosoma 11.
- b) La hemoglobina constituida por 2 cadenas alfa y 2 cadenas delta es la principal hemoglobina embrionaria.
- c) Cuando una de las cadenas de hemoglobina se sintetiza en diferente proporción a la otra se genera una patología denominada talasemia.**
- d) Al momento del nacimiento el neonato expresa mayoritariamente hemoglobina $\zeta_2\epsilon_2$ (Zeta2- Epsilon2).
- e) La técnica de electroforesis en acetato de celulosa no se permite diferenciar el tipo de globinas ni las distintas mutaciones que se están expresando en un individuo.

5- La alteración de la curva de disociación de la hemoglobina que se observa en eritrocitos de pacientes con deficiencia de hexoquinasa se debe a:

- a) Una disminución en la producción de ATP
- b) Un aumento en la producción de NADPH
- c) Una disminución en la producción de 2,3-difosfoglicerato.
- d) Un aumento en la producción de 2,3-difosfoglicerato
- e) Una disminución en la producción de ion superóxido

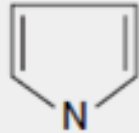
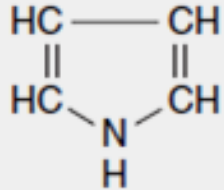
6- ¿Cuál de las siguientes moléculas forma filamentos en el estado desoxi?:

- a) La hemoglobina
- b) La mioglobina
- c) La hemoglobina S.
- d) La carbaminohemoglobina
- e) La hemoglobina glicosilada

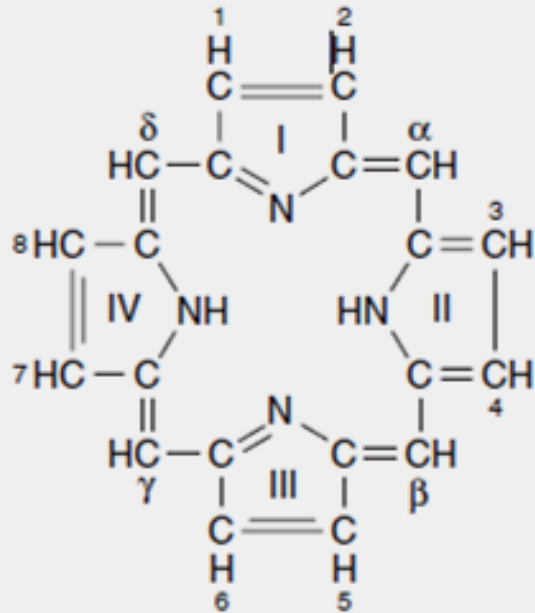
7- Indique en que condición se verificará un aumento en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno:

- a) Un aumento de la temperatura en 10 °C.
- b) Una disminución del pH del plasma sanguíneo de 7.4 a 7.2.
- c) Un incremento en la concentración de glucosa en plasma.
- d) Un incremento del nivel de 2,3- difosfoglicerato de 5 mM a 8 mM.
- e) Una disminución de la presión parcial de dióxido de carbono (CO₂) en los pulmones, de 6 kPa a 2 kPa.

METABOLISMO DEL GRUPO HEMO



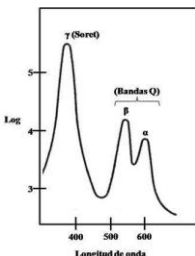
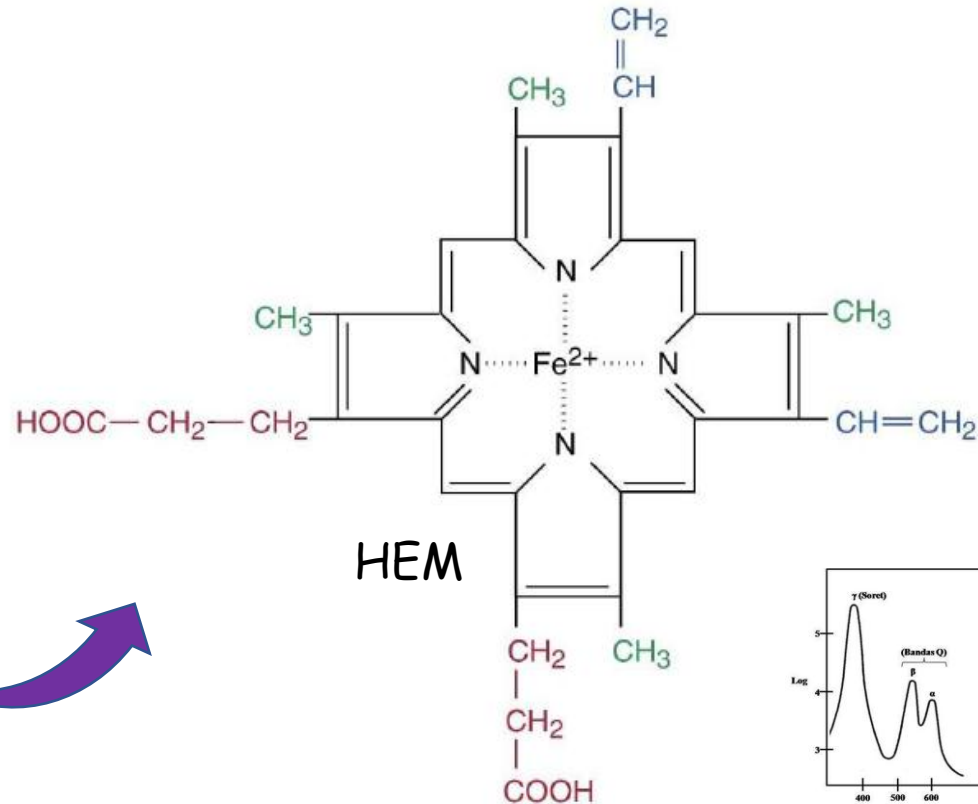
Pirrol



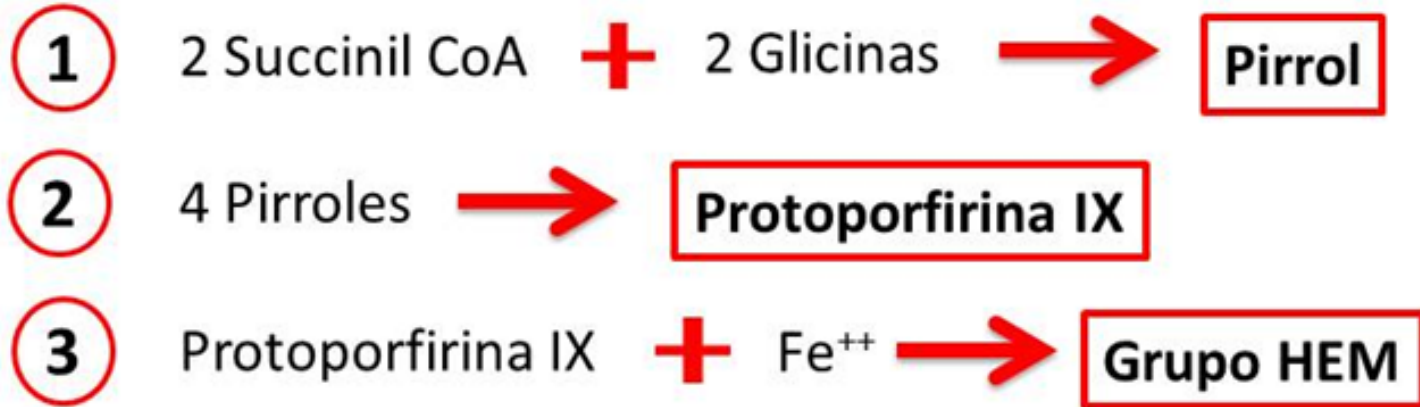
Porfirina
(C₂₀H₁₄N₄)

Porfirinas: compuestos cíclicos de cuatro anillos pirrol con capacidad de unirse a iones metálicos.

Grupo Hemo: grupo prostético de la hemoglobina, de los citocromos redox y de las enzimas con citocromo P450

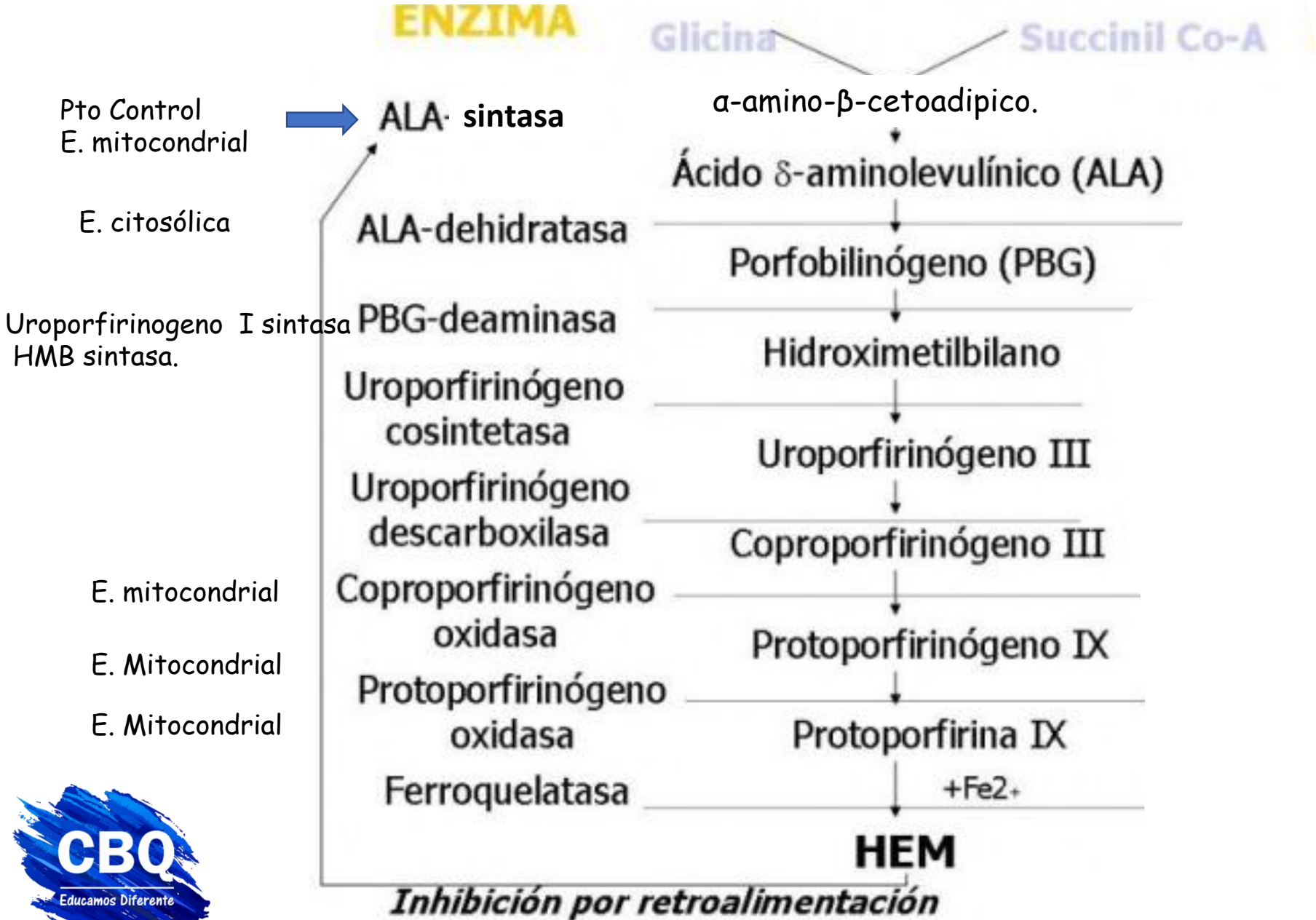


Síntesis del grupo HEM

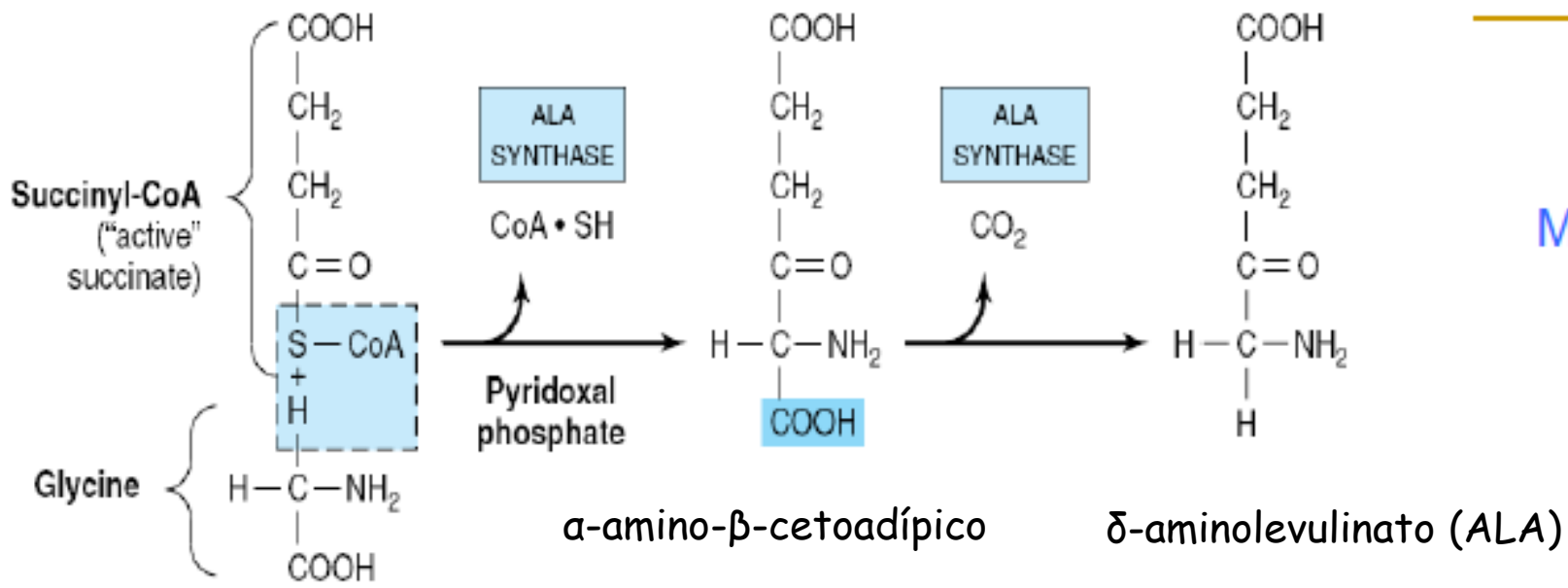


La síntesis de Pirrol requiere de PLP: piridoxal-5'-fosfato, grupo prostético derivado de vitamina B6, (piridoxal, piridoxamina y piridoxina).
Participa de las reacciones pin-pon de transaminación.

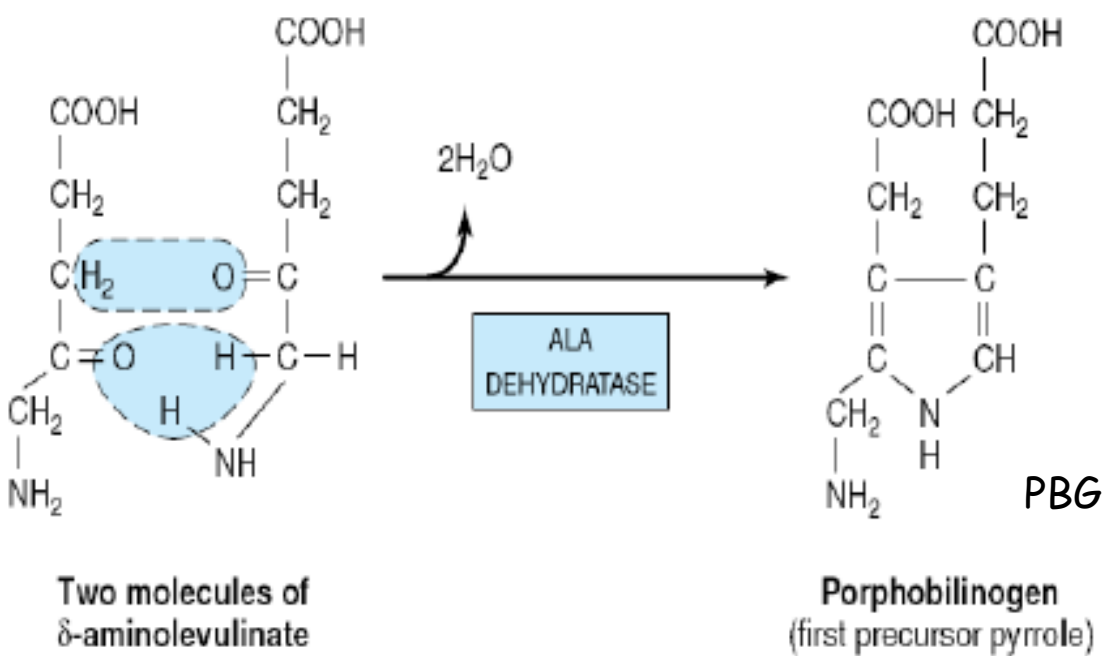
Síntesis del grupo HEM

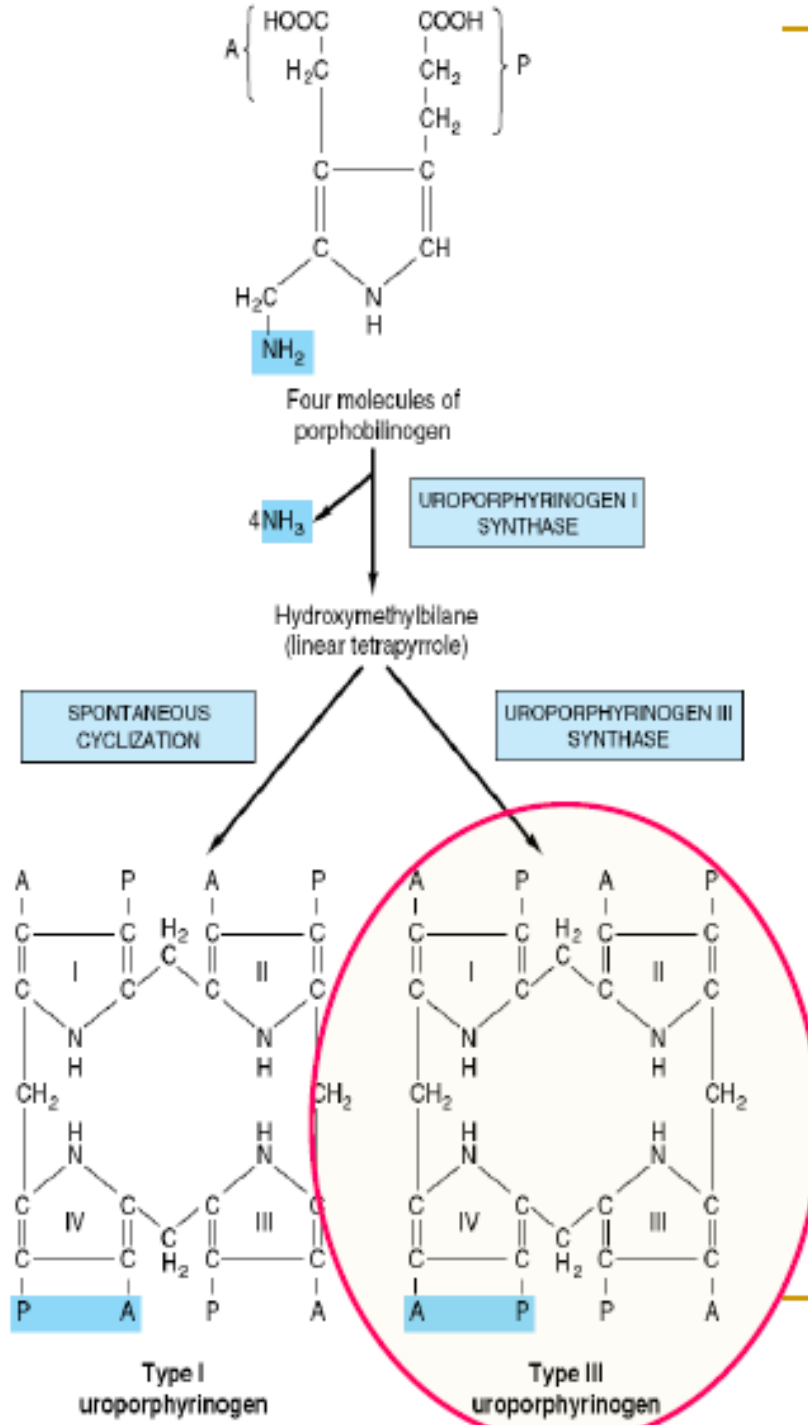


Mitochondria

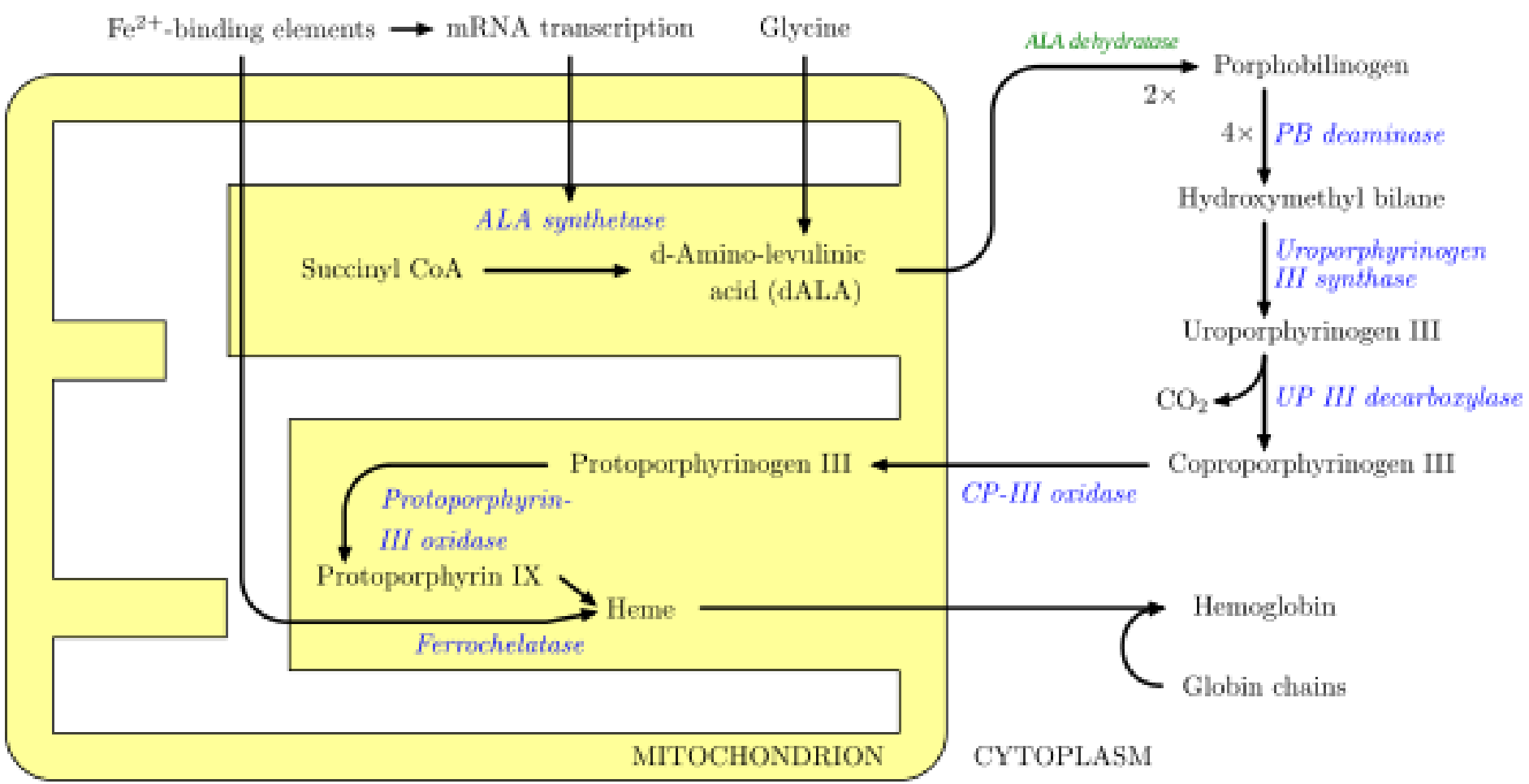


Citosol





Citosol



Rol y regulación de la ALA-Sintasa



ALA-S1 trabaja en múltiples tejidos y es sintetizada en el hígado el 15%.

ALA-S2 exclusiva de células eritroides. En los nidos eritroides se sintetiza el 85%.

Más del 80 % del grupo HEM en humanos se sintetiza en la médula ósea (ALAS-2, no en eritrocitos maduros) y el resto en el hígado (ALAS-1).

La disminución en la cantidad o actividad de ALAS-2 provoca anemia.

Algunos fármacos metabolizados en hígado inducen la actividad de ALAS-1.

El hem actúa como un regulador negativo de la síntesis de ALAS1, mediante molécula aporrepresora.

- En ausencia de hem, aumenta la síntesis de ALAS1.
- En presencia de hem, disminuye la síntesis de ALAS1.

El hem también regula la traducción de la enzima y su transferencia desde el citosol hacia la mitocondria.

Regulación de la síntesis de hemo

Hígado

- Inducción-Represión de la ALA-S.
- Inhibición de la traducción de ALA-S por hemina.
- Transferencia de la enzima del citosol a mitocondria, por altas conc. de hemina
- Procesamiento del precursor citosólico del mRNA de ALA-S (hemo)
- Actividad de la Hidroximetilbilano sintetasa regulable por hemo (tratamiento con hematina) (Control secundario).
- Otros: glucosa, hormonas esteroideas

Células eritroides

- Ferroquelatasa y Porfobilinógeno sintasa son las enzimas limitantes
- Hemo controla adquisición de hierro de la transferrina. La velocidad de la síntesis de hemo está íntimamente relacionada a la disponibilidad de hierro para la ferroquelatasa.
- El mensajero de la ALA-S tiene en el extremo 5' un elemento un elemento de respuesta al hierro que regula la síntesis del grupo hemo.
- Hemo controla la síntesis coordinada de la globina



Regulación de la biosíntesis de hemo en hígado

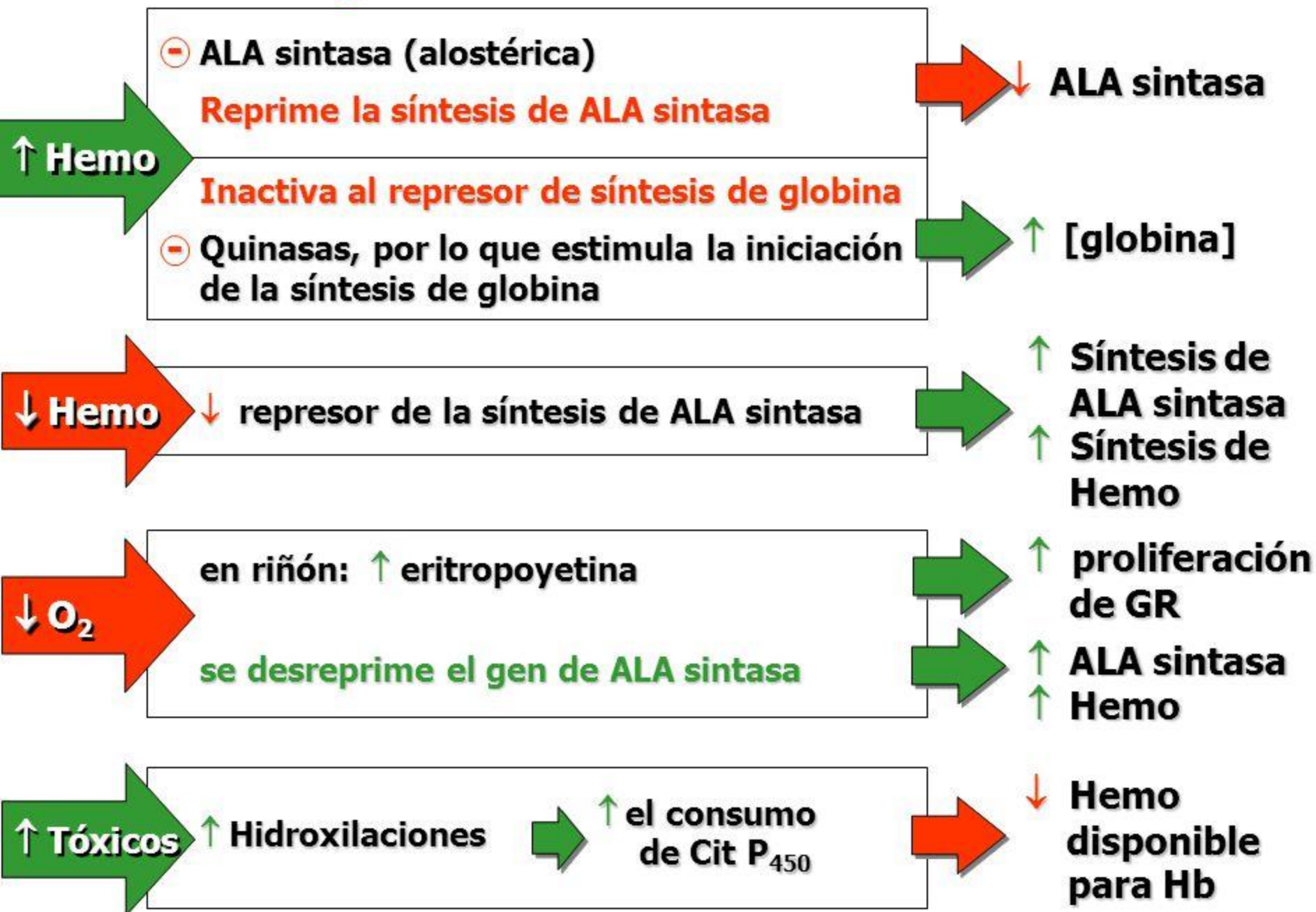
hemo: enzimas detoxificadoras con citocromo P450

- ALA sintasa inhibida por hemo (Fe^{2+}) o hemina (Fe^{3+}) mediante:
 - . inhibición por retroalimentación
 - . represión de la síntesis de la ALA sintasa
 - . inhibición del transporte de ALA sintasa del citosol a la mitocondria
- diferentes metabolitos y xenobióticos inducen la ALA sintasa
- la glucosa inhibe la síntesis de hemo
- la ALA deshidratasa también es inhibida por hemo, pero como esta enzima no es limitante, no afecta tanto

Regulación de la biosíntesis de hemo en células eritroides de la médula ósea

- hemo: síntesis de hemoglobina
- la síntesis proteica termina al madurar la célula y formarse el eritrocito
- el hemo estimula la síntesis proteica (globina)
- el hemo también estimula la síntesis de las enzimas de biosíntesis de hemo
- el paso limitante de la velocidad no sería ALA sintasa, habrían varios puntos de control
- se asegura que la síntesis de hemo y proteína se dé en proporciones equivalentes

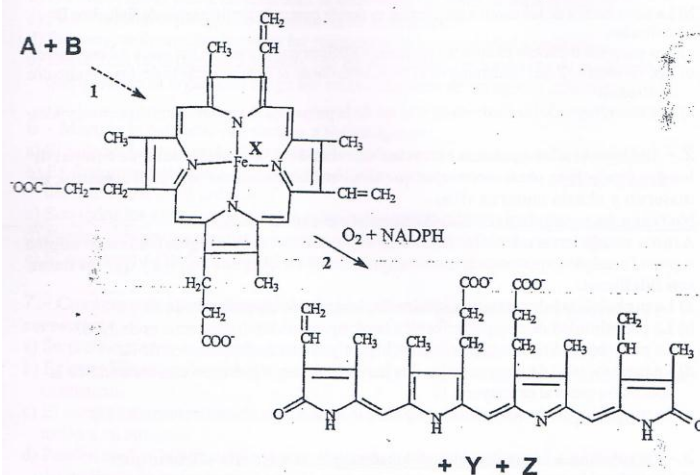
Regulación de la síntesis de Hb



10. El porfobilinógeno o PBG se representa a continuación: En relación a su formación y destino podemos afirmar:

- Todos los carbonos y nitrógenos del PBG provienen directamente del glutamato y alfa-cetoglutarato mitocondrial
- El grupo A (de acetilo) y P (de propionilo) del PBG permanecen inalterados hasta la formación del grupo hemo
- Ambos nitrógenos del PBG coordinan con el átomo de hierro en el grupo hemo
- Cuatro moléculas de PBG dan origen al primer tetrapirrol, el hidroximetilbilano
- Cuatro moléculas de PBG dan origen al primer tetrapirrol, el uroporfirinógeno III.

20.- La vía de síntesis y degradación del grupo hemo se resume en el siguiente esquema:



En relación a estas vías metabólicas podemos afirmar:

- En el esquema A y B corresponden a glicina y succinil-CoA.
- La enzima ácido-5-aminolevulínico sintasa (ALA sintasa) es la primera enzima de la reacción 1 que se produce en el citosol celular.
- El hierro se incorpora en la protoporfirina IX como Fe^{3+} por acción de la ferroquelatasa por lo tanto la valencia del hierro en el hemo corresponde $3+$, X en el esquema.
- En el esquema Y y Z serían CO y Fe^{3+} .
- La etapa 2 es catalizada por la enzima hemo oxigenasa.

2- Con respecto a la regulación de la síntesis del grupo hemo señale la opción correcta:

- a) La etapa regulada fundamental es la catalizada por la ferroquelasa
- b) En el hígado el pool de hemo libre estimula la ALA sintasa 1.
- c) El ARNm de la ALA sintasa 1, o isoforma hepática, tiene un elemento IRE en el extremo 5'.
- d) El ARNm de la ALA sintasa 2, o isoforma eritroide, tiene un elemento IRE en el extremo 5'.
- e) El plomo estimula la ALA deshidratasa

Porfirias

Enfermedades genéticas o adquiridas, debidas a bloqueos en la síntesis del hemo.
Se acumulan porfirinas o sus precursores.

Acumulación de las porfirinas en la piel, Patologías en la piel y articulaciones por exposición a la luz solar

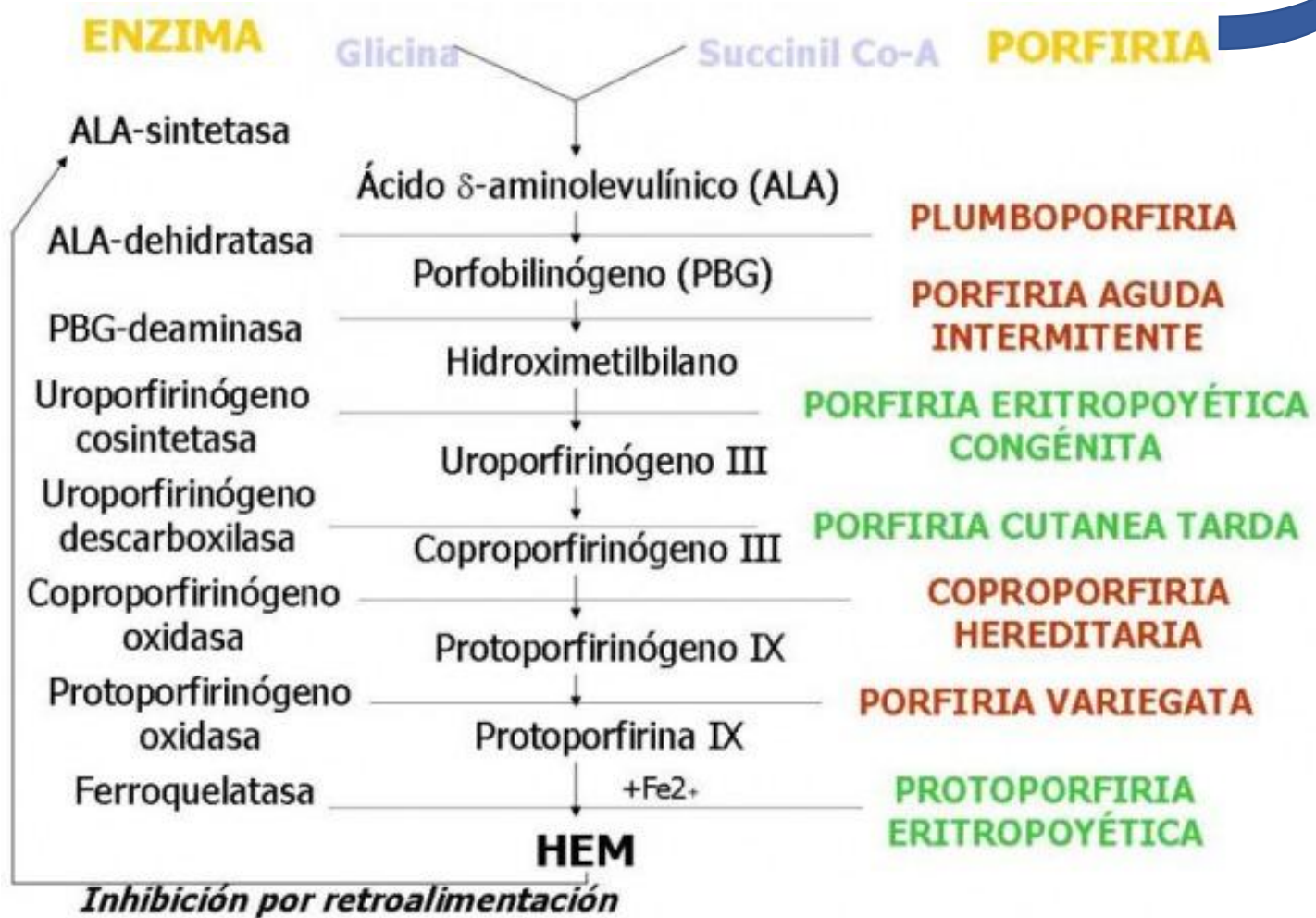
Se han descrito mutaciones en siete genes:

1. aminolevulinato deshidratasa (ALAD),
2. porfobilinógeno desaminasa (PBGD),
3. uroporfirinógeno sintetasa (UROS),
4. uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD),
5. coproporfirinógeno oxidasa (CPOX),
6. protoporfirinógeno oxidasa (PPOX)
7. ferroquelatasa (FECH)



Disminución en la cantidad de cualquiera de las enzimas:

1. Uroporfirinogeno I sintasa,
2. uroporfirinogeno III sintasa
3. Uroporfirinogeno descarboxilasa
4. Coproporfirinogeno oxidasa
5. Protoporfirinogeno oxidasa
6. Ferroquelatasa



Porfirias



*En células eritroides o eritropoyéticas:

- **Porfiria eritropoyética** (uroporfirinógeno III sintasa): orina de color rojo, **fotosensibilidad cutánea. Ampollas y ulceraciones en la piel.** Enfermedad de Günther (autosómico recesivo). Producción exagerada de uroporfirinógeno I.
- **Protoporfiria eritropoyética** (ferroquelatasa): sensibilidad a la luz solar. Causada por alelo autosómico dominante. Protoporfirina libre en exceso en GR, plasma y heces.

*Hepáticas:

- **Porfiria aguda intermitente:** cólicos, vómitos, síntomas neuro-psiquiátricos.
- **Porfiria cutánea tarda:** fotosensibilidad, lesiones dérmicas, aparece a los 40-50 años.

En células eritroides o eritropoyéticas



PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (PEC)

O enfermedad de Günther. Enfermedad autosómica recesiva rara del metabolismo de la porfirina.

Deficiencia de la enzima UROSIII, codificada por el gen UROS localizado en el cromosoma 10q25.3→q26.31 .

La mutación C73R causa la más severa deficiencia de la enzima UROS4



En células eritroides o eritropoyéticas

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA (PPE) (ferroquelatasa):

Trastorno hereditario del metabolismo del hemo, caracterizado por la acumulación de la protoporfirina en sangre, eritrocitos y tejidos, y por manifestaciones cutáneas de fotosensibilidad.

Protoporfiria con deficiencia de ferroquelatasa

- Ferroquelatasa (95% de los casos) Gen en el cromosoma 18.
- ALA sintetasa 2 (2% de los casos) Gen en el cromosoma X.
- Más frecuente en raza caucásica que en raza negra.
- Autosómica Dominante (95%).
- Autosómica Recesiva (2%).
- Ligada al X dominante (2%).



Ferroquelatasa



Enzima de la **membrana mitocondrial interna** de diferentes células y tejidos.

Enzima final en la vía biosintética del grupo HEMO.

La ferroquelatasa cataliza la inserción ferrosa en la protoporfirina IX para forma protohemo o hemo.

Se activa por reactivos reductores de grupos -SH

La deficiencia de esta enzima da lugar a la PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA.

El O₂ inhbe la oxidación del hierro ferroso a férrico y de los grupos -SH

Forma parte de complejo multienzimático.

Cromosoma 18q21.31 con 11 exones.

Hepáticas:

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)



La deficiencia de Uroporfirinogeno I sintasa, provoca porfiria neurológica.

Se acumula ALA y PBG.

Se degrada para dar porfobilina en orina (color marrón).

Formación de uroporfirinógeno I y III

- Cofactor : Dipirrometano unido a grupo -SH de la enzima
- Formación de intermediario lineal hidroximetil bilano (4 PBG)
- Ciclización independiente de enzima



PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

Menos del 50% actividad de URO-D

Enfermedad autosómica dominante (familiar) o adquirida

Porfiria Cutánea tarda: Sensibilidad a la luz por acúmulo de porfirinas.

Formación de especies reactivas del oxígeno

Lesiones dérmicas

Agentes desencadenantes: TCDD, PCBs, HCB, estrógenos, hierro



Metabolismo del Hierro

Hay 4 g de Fe en el ser humano adulto de 70 Kg, distribuido en eritrocitos, macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE), hígado, médula ósea, músculos y otros tejidos.

- Regulación de la absorción intestinal.
- Transporte a las células.
- Almacenamiento.
- Incorporación a las proteínas.
- Reciclado /degradación de los eritrocitos.

La homeostasis del hierro se controla estrictamente a nivel de absorción intestinal.

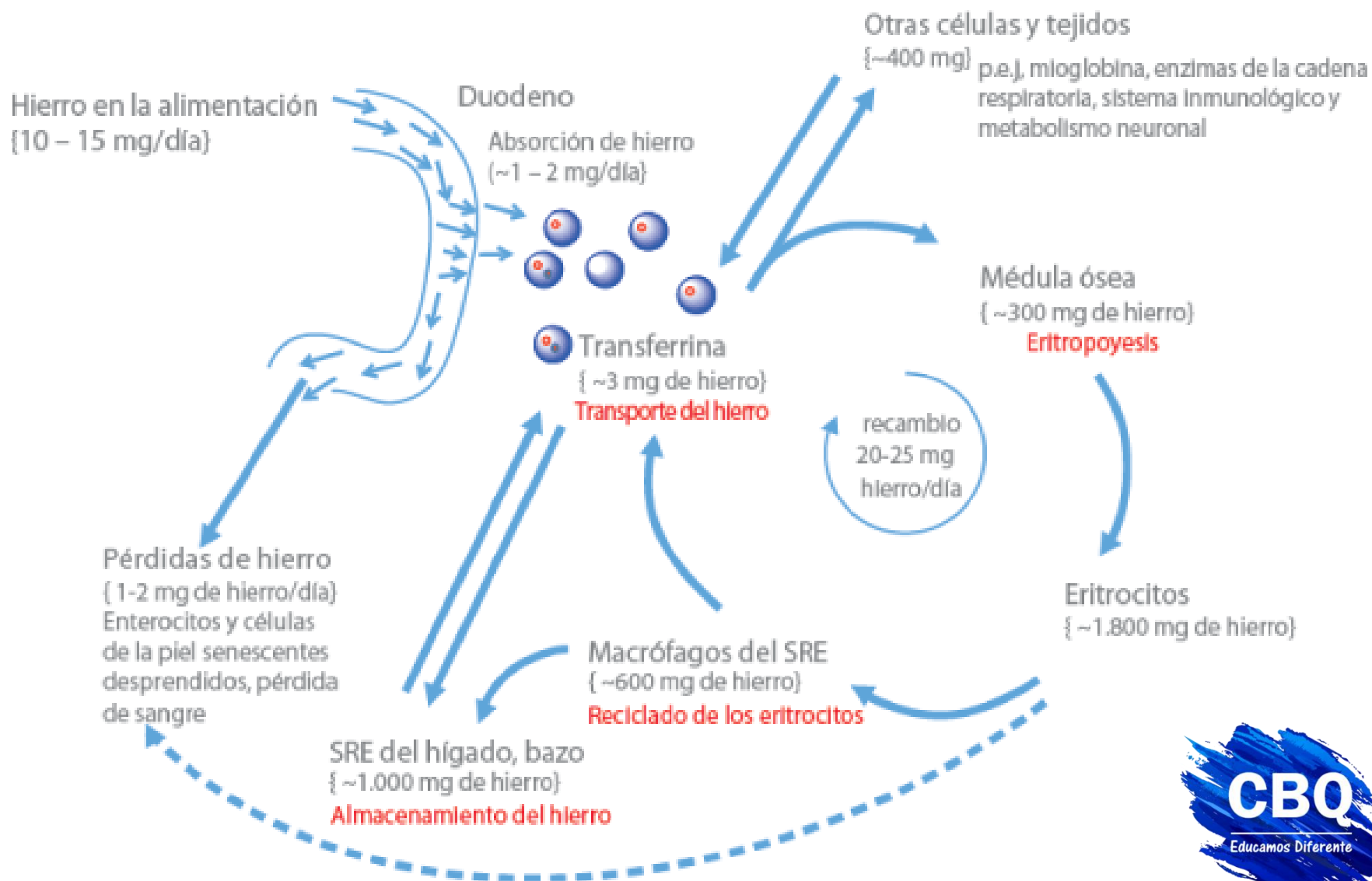
Distribución y características:



- 63% en la Hb
- 7% en la mioglobina
- 25% almacenada en ferritina y hemosiderina
- 1% en moléculas de transporte (transferrina)
- Pérdidas: 1 mg/día. Mayores en mujeres por sangrado menstrual

- Absorción intestinal 8-10% => 1-1,5 mg/día
- Hierro hémico se absorbe mejor que el no hémico
- El hierro libre se absorbe como Fe^{2+}
- **El Fe^{3+} es insoluble por encima de pH 3, mientras el que Fe^{2+} es soluble hasta pH 7,5**
- Pacientes gastrectomizados o con aclorhidria tienen deficiencia en la absorción de Fe

Casi todo el hierro liberado por la descomposición de la Hb de los eritrocitos senescentes (20-25 mg/día), se reutiliza, y sólo se pierden 1-2 mg de hierro al día, que deben reponerse en la alimentación.



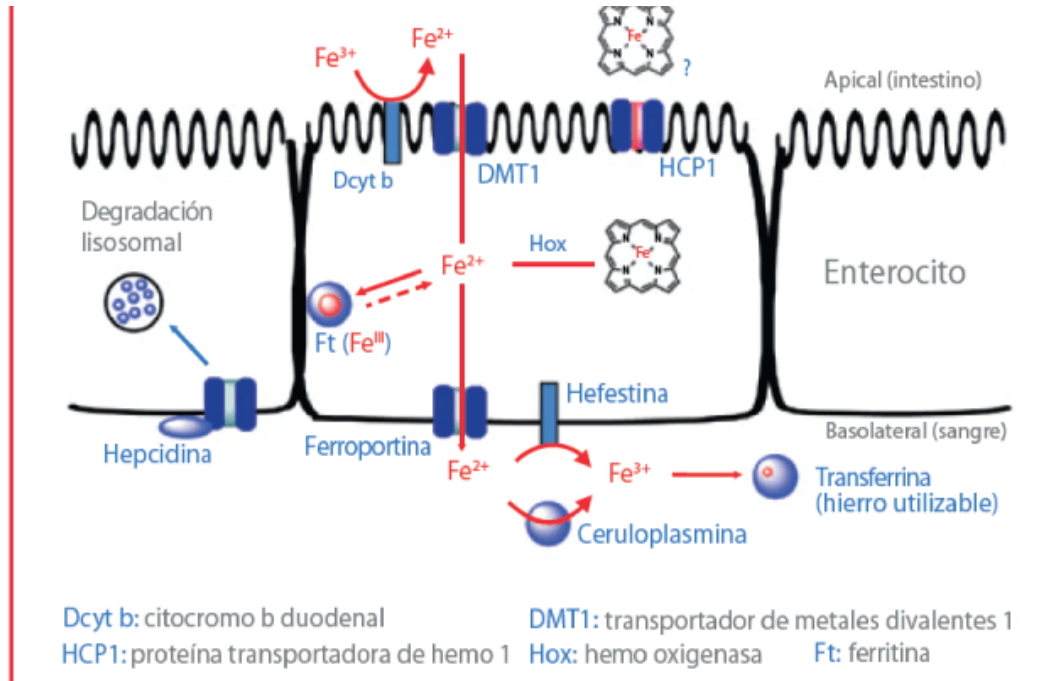
Absorción de hierro en el duodeno

La captación de hierro hemo, no se ve afectada por otros componentes de la alimentación.

La captación del hierro no hemo se ve afectada por fitatos, oxalatos, polifenoles, calcio, proteínas lácteas, huevo, soja, fármacos. La hipoxia y la anemia estimulan la absorción.

La absorción se produce predominantemente en el duodeno y en la parte superior del yeyuno.

El Fe^{3+} se reduce a Fe^{2+} por Dcyt b (citocromo duodenal b) antes de captarse a través de la proteína de membrana DMT1 (transportador metálico divalente).

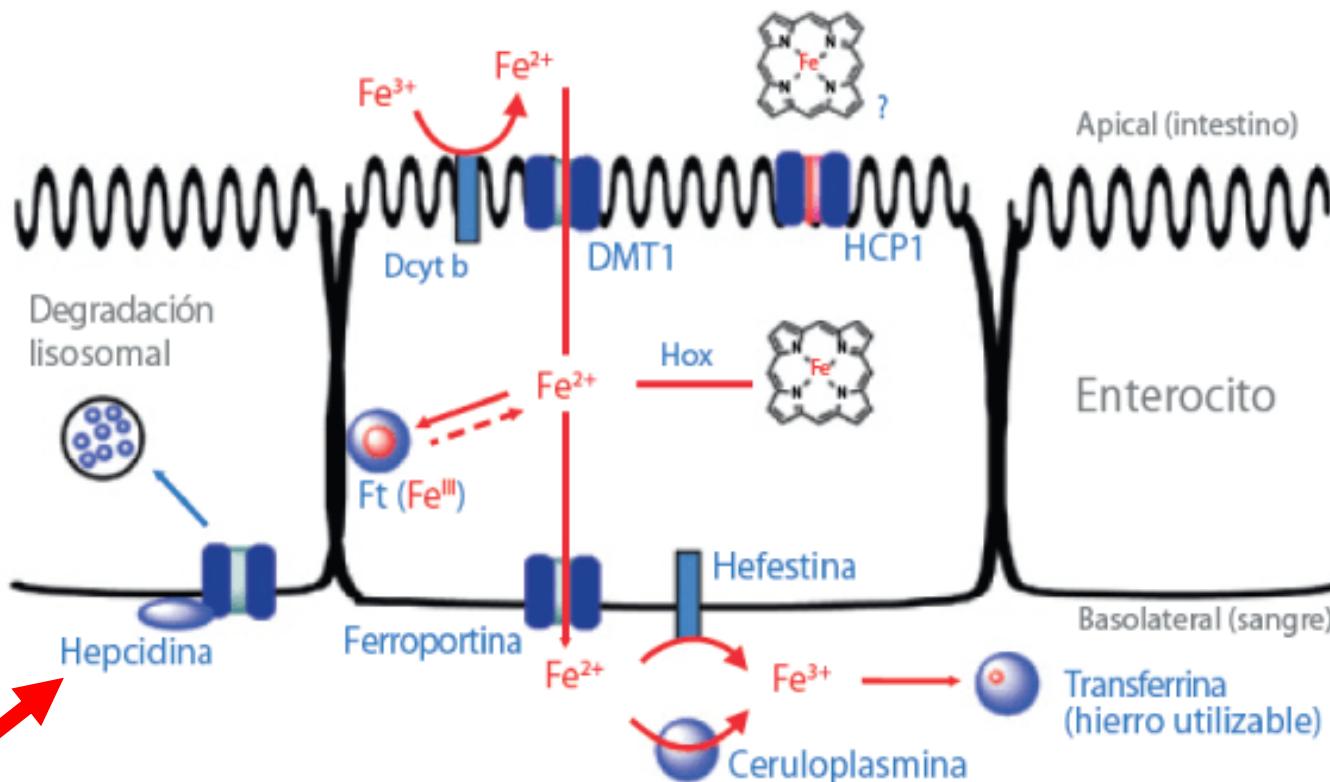


Absorción de hierro en el duodeno

En los enterocitos, el Fe^{2+} puede exportarse al plasma a través de la ferroportina o puede almacenarse en la ferritina.

La exportación de Fe^{2+} al plasma depende de la hefestina o la ceruloplasmina.

El Fe^{3+} se une a la transferrina y se transporta.



Dcyt b: citocromo b duodenal

HCP1: proteína transportadora de hemo 1

DMT1: transportador de metales divalentes 1

Hox: hemo oxigenasa

Ft: ferritina

Transporte de hierro



Sideremia: total del hierro sérico que se encuentra ligado a las proteínas de la sangre.

La transferrina une 2 átomos de Fe por molécula. Se encuentra como:

- apotransferrina (no unida al hierro)
- transferrina mono (con un hierro unido)
- diférrica (holotransferrina, dos hierros unidos).

Normalmente se encuentra aturada en una tercera parte

Test	Rango de referencia
Sideremia	60 – 160 µg/dL
Transferrina	250 – 350 µg/dL
Indice de saturación	16 – 50%
Ferritina	50 – 300 ng/mL

La cantidad de ferritina en la sangre es el indicador más sensible de la cantidad de hierro en los depósitos corporales.

El exceso de hierro se acumula como hemosiderina (hemocromatosis).

Transferrina



Es sintetizada en el S.R.E., principalmente en el hígado. Vm 8 a 10 d.

El paso del complejo transferrina-hierro a las células ocurre en tres etapas:

- **Absorción:** unión del complejo transferrina-hierro a sus receptores celulares de superficie.

- **Fijación:** el complejo transferrina diférrica/receptor se internaliza por endocitosis. La disociación de hierro es inducida por el entorno ácido y reductor en el endosoma. El Fe^{3+} se exporta del endosoma al citosol a través del DMT1. El complejo de apotransferrina/receptor se lleva a la superficie donde se libera la apotransferrina por la afinidad menor del receptor por la apotransferrina que por la transferrina diférrica.

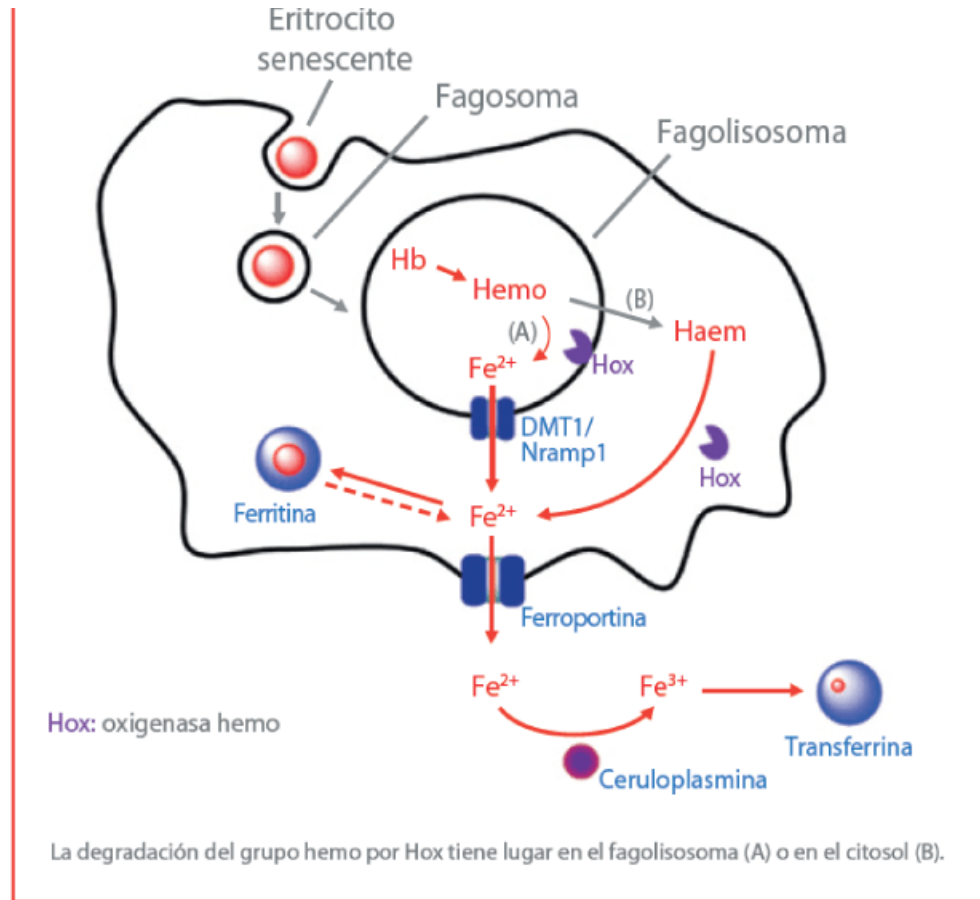
- **Liberación de la transferrina:** el hierro intracelular libre va hacia las mitocondrias posiblemente para la síntesis de la hemoglobina.

En la anemia crónicas, el porcentaje de saturación de transferrina es menor.

En el macrófago que fagocita al eritrocito, la Hb se degrada y el Fe^{2+} se libera del hemo por la oxigenasa hemo.

El hemo puede exportarse al citosol y degradarse por la hemo oxigenasa, o puede degradarse dentro del fagolisosoma exportándose el Fe^{3+} al citosol a través de DMT1 o proteína 1 del macrófago (Nramp1, homólogo de DMT1).

- El Fe^{2+} es transportado al plasma por la ferroportina, oxidado por la ceruloplasmina, se une a la transferrina, y se reutiliza para la síntesis de Hb.
- Alternativamente, el Fe^{3+} se incorpora a la ferritina reticulo-endotelial, para ser almacenado



Ferritina

Principal forma de almacenamiento en intestino, hígado y SRE. Puede unir 4500 átomos de Fe^{3+} por molécula.

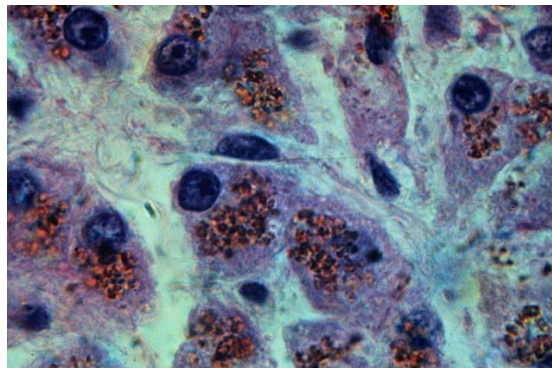
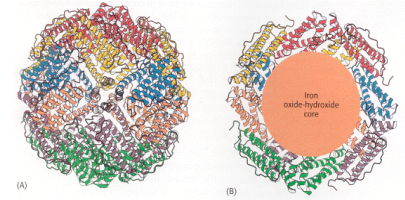
Sin hierro --> apoferritina, con hierro --> ferritina. Vida media de 50 a 75 h. Presente en hígado, bazo, médula ósea y músculo esquelético.

El hierro en exceso es almacenado en dos formas:

1. Como una fracción difusa, soluble y móvil (ferritina).

La ferritina plasmática difiere de la ferritina tisular en que es parcialmente glicosilada y exenta casi totalmente de hierro. El principal destino de la ferritina plasmática es el hepatocito y no las células eritroides inmaduras.

2. Como un agregado insoluble (hemosiderina). La hemosiderina son acúmulos de partículas de ferritina que desarrollan estructuras paracristalinas impregnados con óxido férrico y proteínas degradadas. No son homogéneas y son insolubles.



Transporte y regulación por hepcidina (proteína inhibitoria)

Hormona peptídica, producida en el hígado en respuesta a la cantidad del hierro. Regula absorción intestinal del hierro y a la función de la ferroportina dentro de la célula.

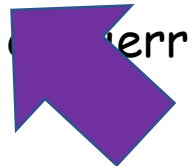
La unión de la hepcidina a la ferroportina es por fosforilación a través de Janus kinasa 2 (JAK 2).

Si se **requiere hierro** en la médula ósea para la síntesis de hemoglobina, la **ferroportina se expresa** en la superficie celular y el hierro se libera.

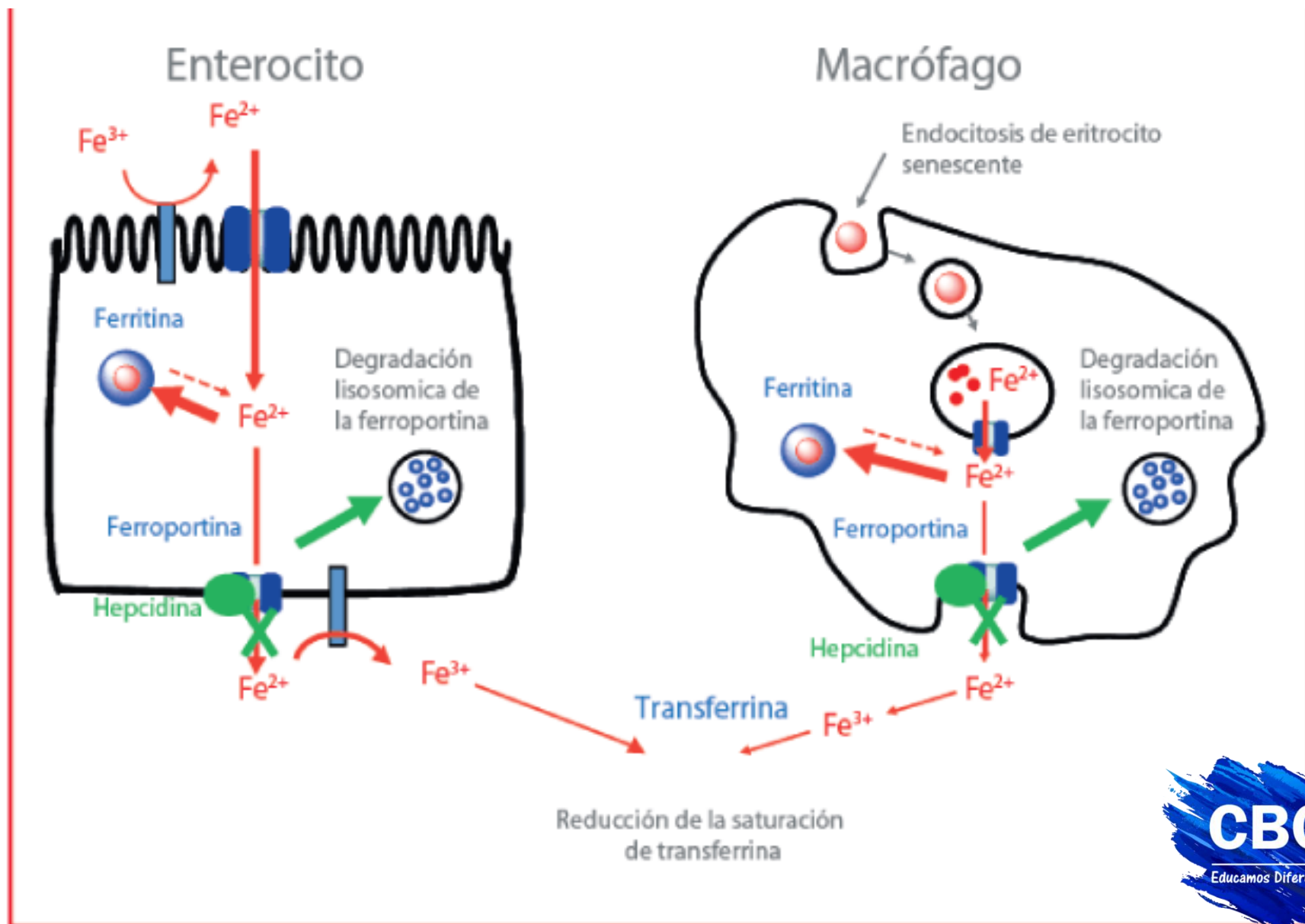
En anemia cesa la producción hepática de hepcidina, aumentando el transporte basolateral de hierro a través de la ferroportina.

Cuando el porcentaje de saturación de la **ferroportina es elevado**, se induce la **síntesis de hepcidina**, degradándose la ferroportina y disminuyendo la liberación de hierro desde los enterocitos y macrófagos.

La expresión de hepcidina está regulada por los niveles de transferrina diférrica. Concentraciones elevadas de transferrina diférrica (altos niveles de hierro) aumentan la expresión de la hepcidina reduciendo la captación de hierro.



La hepcidina provoca la degradación de ferroportina y por tanto evita la exportación de hierro de los enterocitos y macrófagos a la circulación



Regulación metabólica

La eritropoyesis requiere cantidades altas de hierro y por tanto la inhibición de la expresión de la hepcidina.

El aumento de la expresión de la hepcidina puede ser por IL6 en procesos inflamatorios.

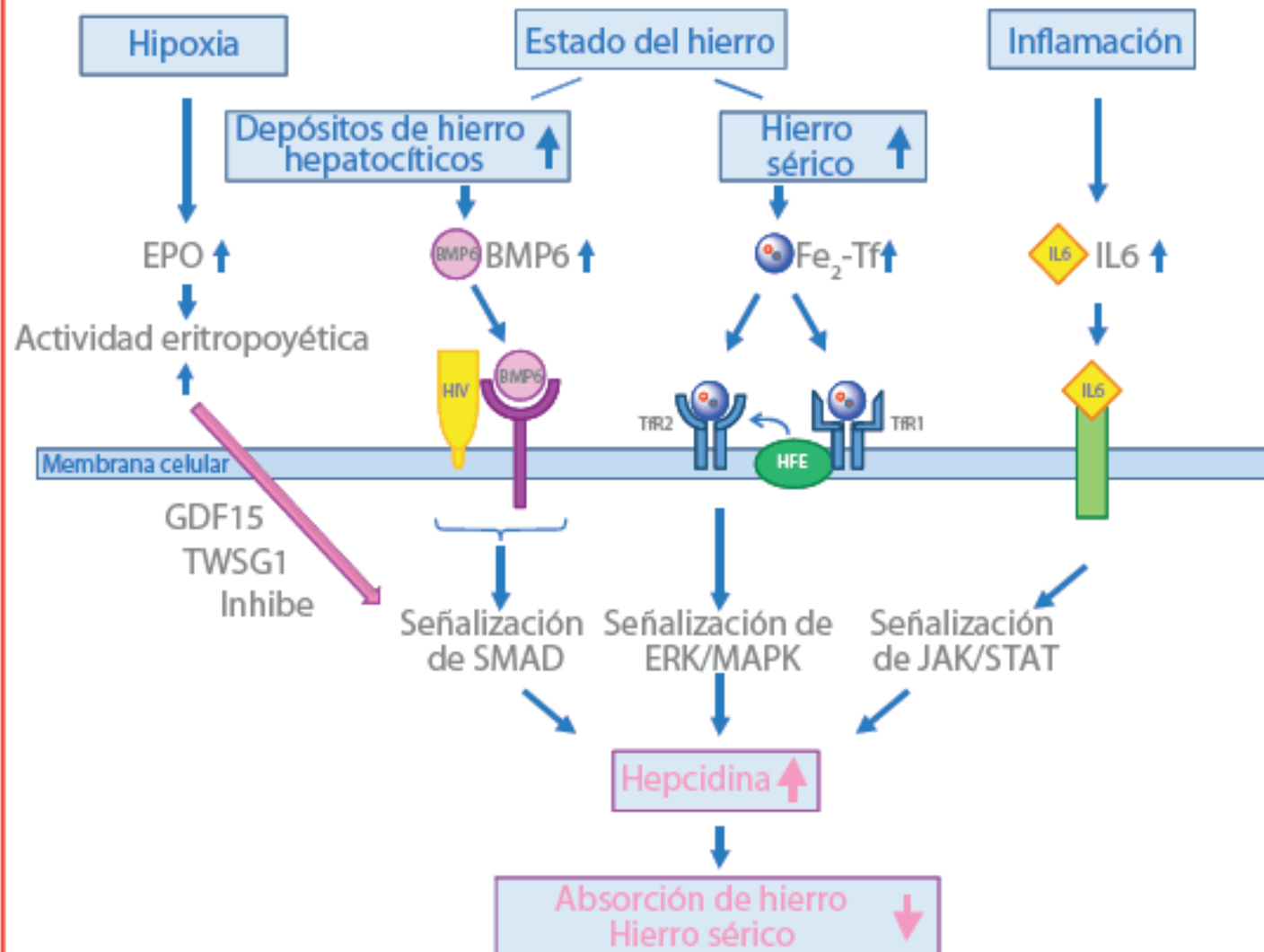
El aumento de los niveles de hepcidina provoca la reducción de la saturación de transferrina y la reducción de la disponibilidad del hierro para la síntesis de Hb.

La regulación de la producción de hepcidina ocurre al nivel transcripcional.

La respuesta al hierro depende de las proteínas morfogenéticas óseas. (BMP), su receptor (BMPR) y su vía de señalización intracelular a través de las Smad. El hierro induce la producción de BMP6, que regula de la expresión de hepcidina.

Tabla. Proteínas relacionadas con la regulación sistémica del hierro

Proteínas	Función propuesta
Transferrina	Proteína transportadora, presenta el hierro extracelular al hepatocito para monitoreo
Receptor de transferrina 1 (TfR1)	Captación celular de hierro, indica concentración de transferrina diférrica, a través del HFE
Receptor de transferrina 2 (TfR2)	Sensor de transferrina diférrica, parcialmente redundante con TfR1/HFE
HFE	Se une con TfR1 y TfR2, indica ocupación de TfR1
Hemojuvelina (HJV)	Co-receptor del BMP, favorece las señales de BMP, diana de Tmprss6
Neogenina	Se une con HJV, favorece las señales del BMP
Matriptasa (Tmprss6)	Regulador negativo, disminuye las señales de BMP por escindir a la HJV
Smad4	Transmite las señales de BMP al complejo de transcripción de la hepcidina
BMP6	Ligando hierro específico del receptor BMP, estimulado por el hierro hepático



La expresión de la hepcidina en respuesta a la disponibilidad de hierro está regulada por los niveles de transferrina diférmica y de la proteína 6 de la médula ósea (BMP6) y afecta a las proteínas de membrana HFE, hemojuvelina (HJV) y receptor de transferrina 2 (TfR2). El aumento de la expresión de hepcidina en condiciones inflamatorias está desencadenada por la interleucina-6 (IL6), que activa la cinasa Janus (JAK) / Janus (JAK) / transductor de señales y activador de la vía de señalización de la transcripción 3 (STAT3).

Regulación a nivel celular

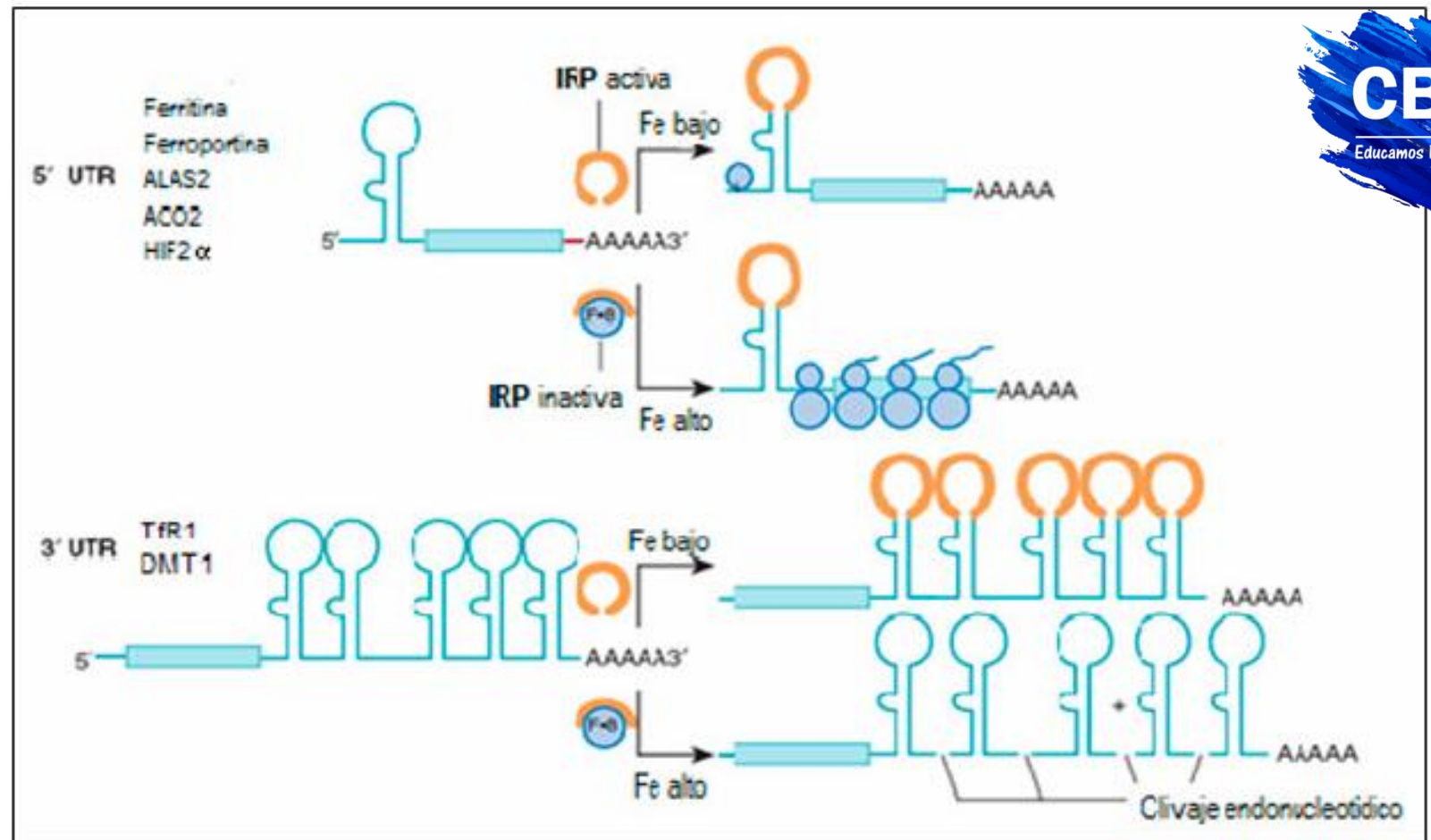
IRP: proteínas de respuesta a hierro. En el citoplasma se unen a estructuras del mRNA denominadas IRE (elementos de respuesta a hierro)

La cantidad de hierro es controlada a nivel postranscripcional **IRP** 1 y 2 (que interactúan con regiones conservadas de los ARNm, de estructura lazo-tallo, los **IRE**).

La IRE están presentes en las regiones 5' o 3' no traducidas (UTR) de los ARNm.

Las **IRP** **inhiben** la iniciación de la **traducción** cuando se unen al **IRE región 5'** UTR de los ARNm de: la ferritina, ferroportina, aconitasa mitocondrial o factor inducible de hipoxia 2a (HIF2a).

Las **IRP** también regulan **positivamente** la expresión del ARNm del DMT1 a través de un IRE simple en **3' UTR**.



(Tomado y modificado de: Fleming MD, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2015³)

Fig. 2. Regulación del metabolismo celular de hierro.

El sistema IRE/IRP monitorea y responde a los cambios en la cantidad de hierro en el ambiente intracelular. Una molécula de IRP se une a la estructura lazo-tallo (IRE) localizada en la región no traducida (UTR) del ARM mensajero. En condiciones de hierro bajo, las IRP se unen ávidamente al ARN. Cuando hay hierro abundante, la unión no ocurre. La unión del IRP al IRE en la región 5' UTR bloquea la traducción; mientras la unión de IRP al IRE en 3' UTR protege al ARNm de la degradación.

mRNA de la transferrina (transporte)

El mRNA de la transferrina tiene 5 elementos de respuesta a hierro (IREs) en la zona 3'. La unión de la proteína IRP-1 en condiciones de bajo hierro, estabiliza el mensajero para que se sintetice más transferrina.

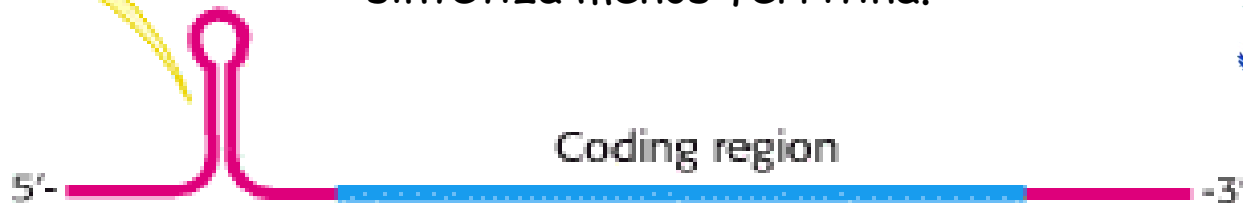


mRNA de la ferritina (almacenamiento)

El mRNA de la ferritina tiene un IRE (elemento de respuesta a hierro) en la zona 5' que se une a la proteína IRP-1 en condiciones de bajo hierro. Al unirse la proteína, la traducción se bloquea y se sintetiza menos ferritina.



Iron-response element



La concentración intracelular de hierro se encuentra regulada debido a la presencia de las proteínas de respuesta al hierro 1 y 2 (IRP- 1, IRP-2 del inglés “iron responsive proteins”). Señale la opción correcta respecto al mecanismo de regulación de las mismas.

- a) IRP-1 es de localización citoplasmática pero IRP-2 se localiza en la mitocondria dónde regula la síntesis de hemo
- b) Se unen a regiones no codificantes del ADN del gen de la ferritina impidiendo su transcripción
- c) IRP-2 es una proteína de vida media muy larga cuando hay abundancia de hierro intracelular
- d) Se unen a los elementos de respuesta al hierro (IRE, del inglés “iron responsive elements”) presentes en regiones no traducidas del mensajero del receptor de la transferrina estabilizando el mensajero.
- e) Entre las proteínas cuya expresión es regulada por las IRPs, el DMT-1 (transportador de metales divalentes) es una excepción ya que se expresa constitutivamente, independientemente de los niveles de hierro intracelulares

13. El hierro es un elemento esencial para el organismo ya que participa en muchos procesos vitales. Indique la opción correcta con respecto al metabolismo del hierro:

- a) Se absorbe fundamentalmente en su forma oxidada (Fe III o férrico).
- b) Se absorbe únicamente el hierro hémico (que forma parte de grupos hemo).
- c) La hepcidina aumenta la absorción de hierro al unirse a elementos de respuesta al hierro presentes en el RNA mensajero de transportadores intestinales.
- d) La hepcidina aumenta la absorción de hierro al inhibir la síntesis de ferroportina.
- e) La hepcidina inhibe la absorción de hierro principalmente por el secuestro intracelular de ferroportina

5.- Acerca de la captación celular de hierro:

- a) Cuando en un organismo hay bajos niveles de hierro, se favorece la captación celular del metal mediante la estabilización del ARNm del receptor de transferrina regulada el sistema IRE/IPR.
- b) El hierro libre plasmático puede ser absorbido por las células epiteliales renales.
- c) A nivel intestinal el hierro libre en estado Fe^{2+} es oxidado a Fe^{3+} y luego captado por un receptor DMT1.
- d) Los monocitos y macrófagos juegan un rol fundamental en la captación de hierro unido a proteínas tales como la hemoglobina-haptoglobina, en un proceso que involucra al receptor CD163.
- e) El complejo hierro-transferrina es reconocido por el receptor de transferrina y endocitado por la célula.

17.- Sobre el metabolismo del hierro, indique lo correcto:

- a) El hierro es transportado entre distintos tejidos por una proteína plasmática, la transferrina, que presenta una alta afinidad por el hierro en estado ferrico (+3).
- b) Del hierro total ingerido en la dieta, la absorción de hierro hemico es más favorable que la absorción de hierro inorgánico.
- c) La regulación de la homeostasis de hierro se produce controlando tanto su absorción a nivel del intestino delgado como su excreción renal.
- d) El almacenamiento celular de hierro lo realiza la ferritina, que puede unir 24 moléculas de hierro, una por subunidad.
- e) La sobrecarga de hierro celular induce la síntesis de apoferritina e inhibe la síntesis de receptores de transferrina.

11. La HEPCIDINA es una hormona producida por el hígado, señale la opción correcta en cuanto a sus funciones y regulación.

- a) Su naturaleza liposoluble facilita su entrada a las células por difusión y actúa regulando a nivel nuclear, la transcripción de la transferrina.
- b) La producción hepática se ve muy disminuida en el transcurso de enfermedades inflamatorias crónicas.
- c) Promueve una inhibición de la salida de hierro desde los enterocitos hacia los capilares.
- d) Favorece la salida de hierro libre desde los macrófagos hacia la sangre.
- e) La síntesis hepática está estimulada en condiciones de anemia ferropénica severa