



ASSOCIAÇÃO
BRASILEIRA
DE PORFÍRIA

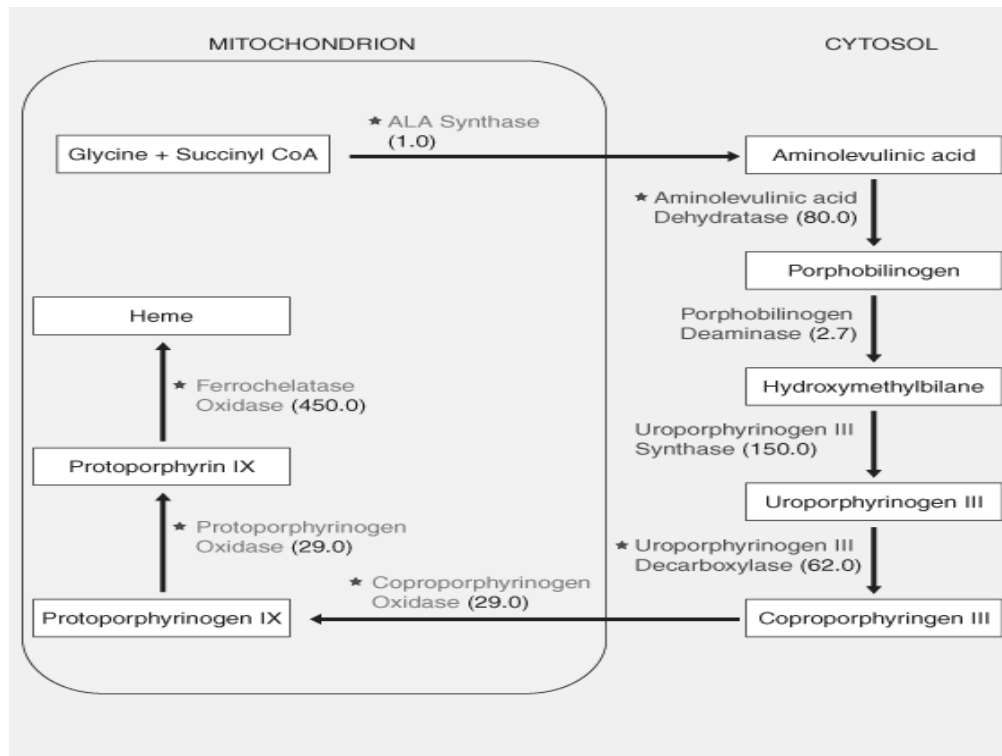
WWW.PORFIRIA.ORG.BR

Grupo de estudos sobre porfíria

Primeiro encontro
SET/2007

METABOLISMO DO HEME

Dra. Juliana S. Lima

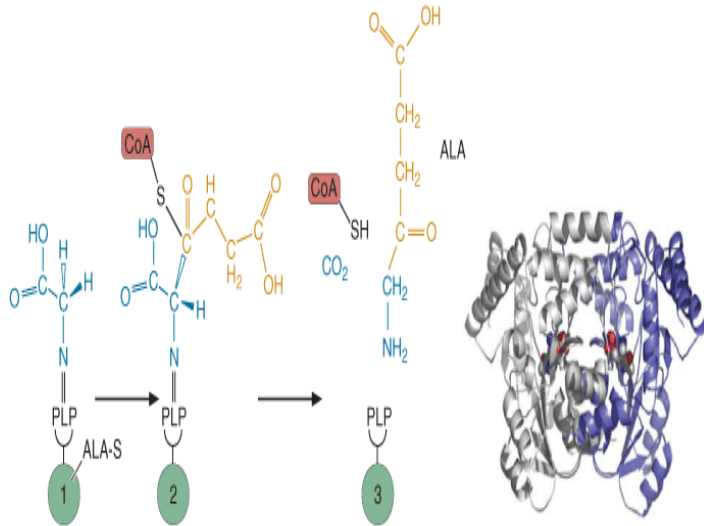


- **HEME:** formado na matriz mitocondrial pela inserção de ferro ferroso no macrociclo tetrapirrólico da protoportfirina IX
- As enzimas envolvidas neste macrociclo tetrapirrólico são denominadas porfirinas
- A palavra **porfíria** deriva do grego *porphuros* que significa roxo e descreve a intensidade da coloração que compõe a primeira forma isolada
- A maior parte de heme é produzida na medula óssea e fígado
- Os mecanismos regulatórios diferem nos 2 órgãos
- Fígado: rápido turnover e síntese (adaptação à resposta metabólica - formação das enzimas), 15% da produção diária
- Medula óssea: síntese para desenvolvimento das células vermelhas

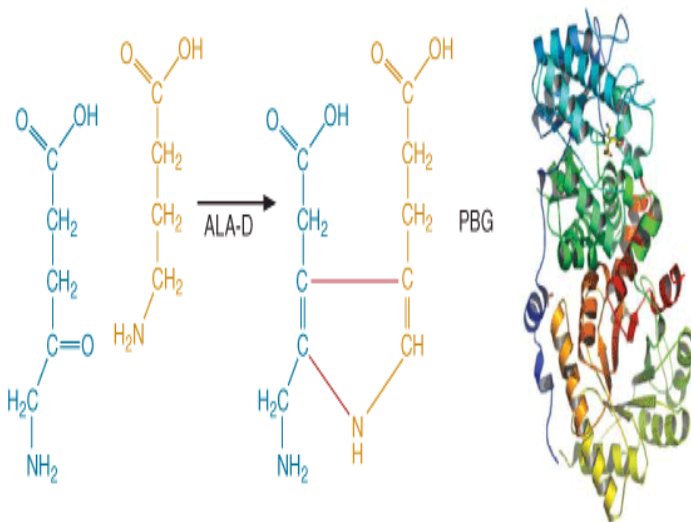
- Biossíntese do heme: 8 processos enzimáticos
 1. Formação do anel pirrólico
 2. Junção do macrociclo tetrapirrólico
 3. Modificação das cadeias tetrapirrólicas
 4. Oxidação da protoporfirina IX e inserção do ferro

Formação do anel pirrólico

- δ -aminolevulinato-sintetase (ALAS) – catalisa condensação da glicina e succinato para forma de ácido- δ -aminolevulinico (ALA)
- Cofator: piridoxina-5-fosfato
- Ocorre no citoplasma da mitocôndria
- Mutações da ALAS2: **anemia sideroblástica ligada ao X**

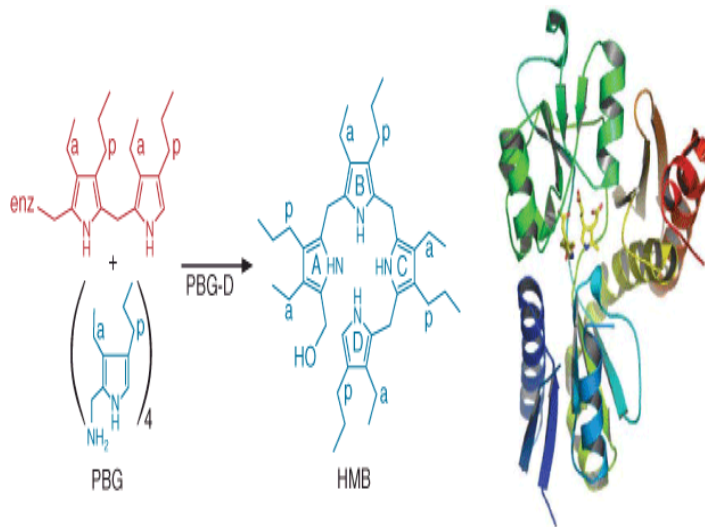


- Citosol - 2 moléculas de ALA são condensadas para formar o porfirinogênio monopirrólico – enzima catalisadora: δ -aminolevulinato-deidratase (ALAD).
- Co-fator: zinco (4 moléculas)
- Mutações na ALAD: **porfiria por deficiência de ALAD** (rara, autossômica recessiva)

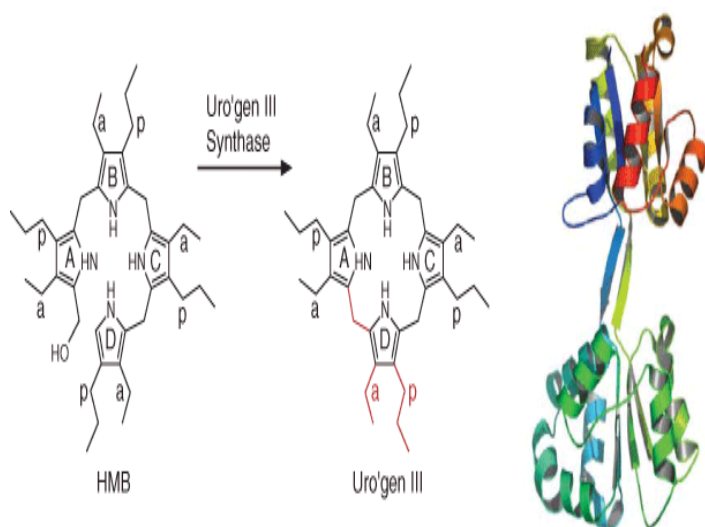


Junção do macrociclo tetrapirrólico

- Formação de polímero com 4 moléculas de porfobilinogênio através da enzima porfobilinogênio-deaminase (PBGD) = hidroximetilbilane (instável)
- Cofator: dipirrometano
- Apoenzima apo-PBGD – deaminação e polimerização de 2 moléculas adicionais de porfobilinogênio (forma hexapirrole)
-
- Mutações do PBGD: **porfiria intermitente aguda**

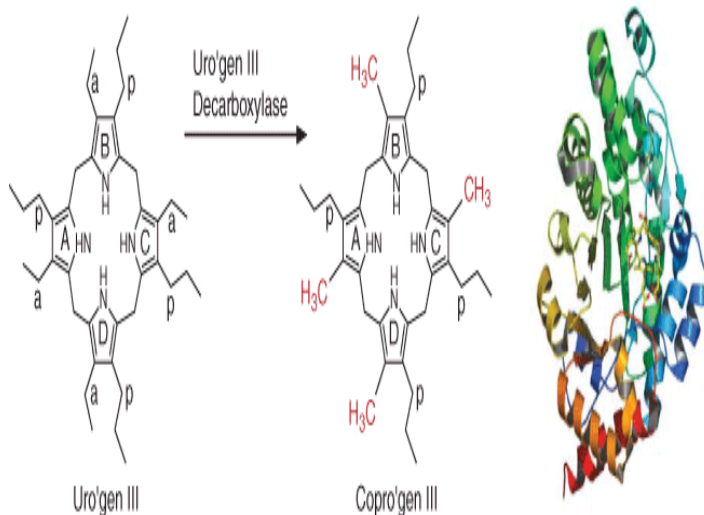


- Hidroximetilbilane catalisada para uroporfirinogênio III (inversão do anel D e fechamento do ciclo num composto tetrapirrólico)
- Enzima: uroporfirinogênio-III-sintetase (UROS)
- Composição do heme: molécula assimétrica
Na ausência de atividade da UROS: forma-se espontaneamente uma molécula simétrica de uroporfirinogênio (utilizada no próximo estágio como substrato para a uroporfirinogênio-descarboxilase)
- Mutações na UROS: **porfiria eritropoética congênita**

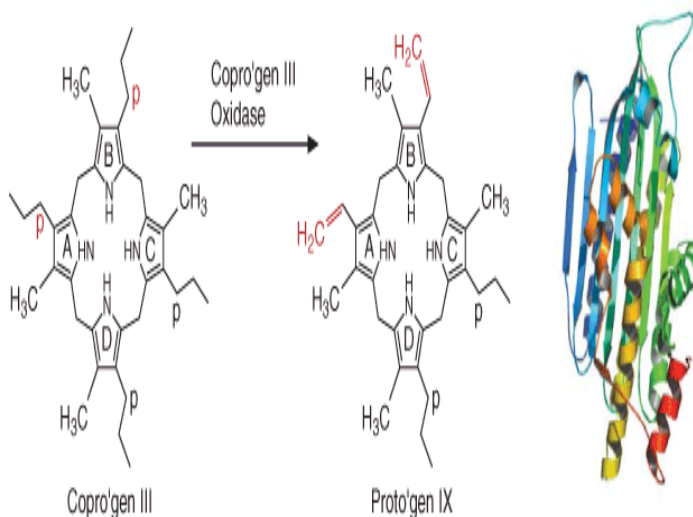


Modificação das cadeias tetrapirrólicas

- Uroporfirinogênio III é convertido em coproporfirinogênio III, pela sequência de remoção de 4 grupos carboxílicos do ácido acético
- Enzima: uroporfirinogênio-descarboxilase (UROD)
- Mutações da UROD: forma familiar da **porfiria cutânea tarda**
Mutações homocigóticas ou compostas heterocigóticas: **porfiria hepatoeritropoética**
Perda completa da atividade da UROD é incompatível com a vida

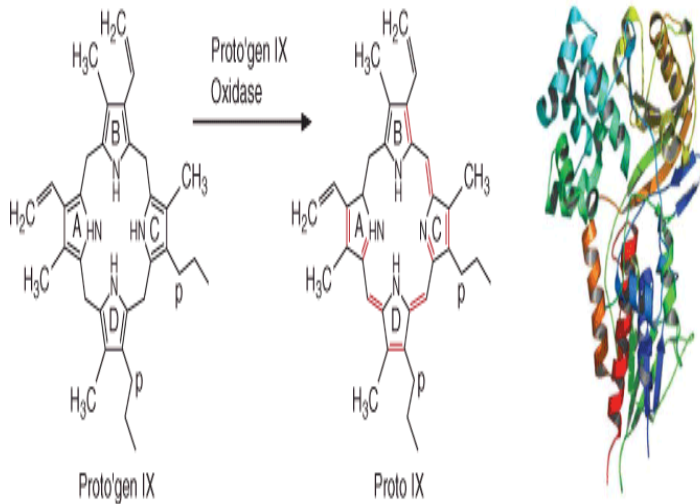


- Descarboxilação oxidativa dos grupos pirrólicos do anel A e B do coproporfirinogênio em 2 grupos formados por 2 moléculas de dióxido de carbono = protoporfirinogênio IX
- Enzima: coproporfirinogênio oxidase (CPO)
- Ocorre no espaço intermembrana da mitocôndria
- Não necessita de cofator, mas a atividade é estimulada por fosfolípedes
- Mutações da CPO: **coproporfiria hereditária**

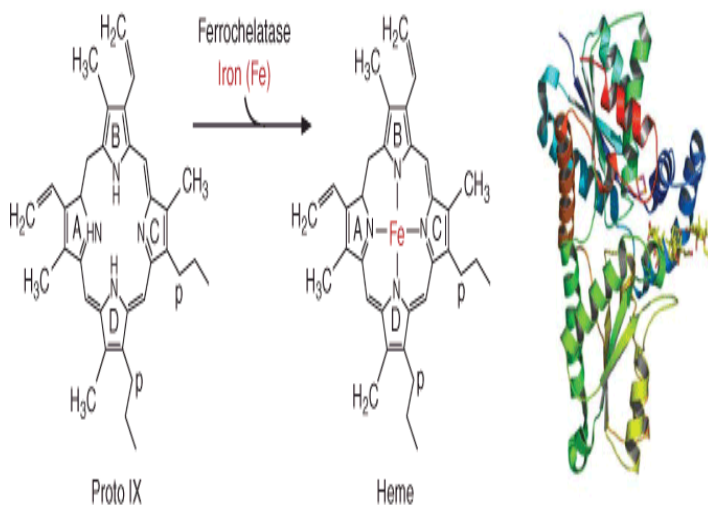


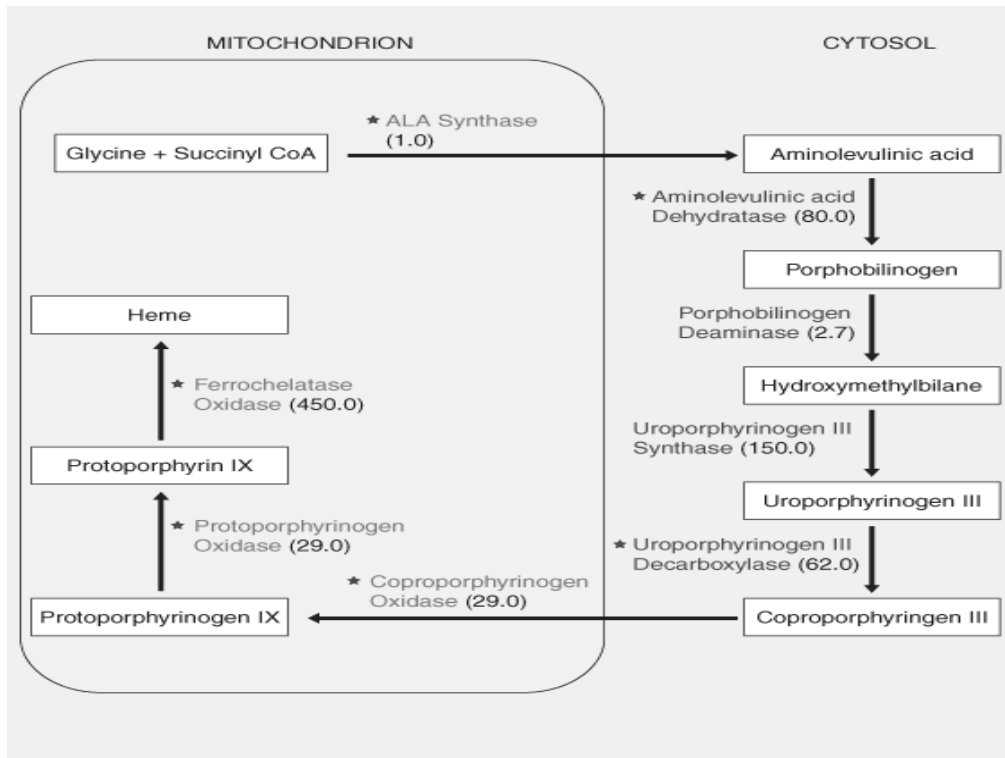
Oxidação da protoporfirina IX e inserção do ferro

- Oxidação do protoporfirinogênio IX em protoporfirina IX
- Enzima: protoporfirinogênio oxidase (PPO)
- Não pode usar o coproporfirinogênio como substrato
- Mutações da PPO: **porfíria variegata**



- Inserção do ferro - último estágio da biossíntese do heme
- Enzima: ferroquelatase
- A expressão da ferroquelatase é regulada pelos níveis de ferro intracelular, e pela hipóxia
- Mutações da ferroquelatase: **protoporfíria eritropoética**





	ENZYME	DISEASE	TYPE	SYMPTOMS	PRODUCTS
Glycine + Succ. CoA	ALAS2	XLSA	Erythroid	Microcytic anemia	Sideroblasts
↓					
δ-aminolevulinic acid	ALAD	ADP	Hepatic	Neurovisceral	Urinary ALA
↓					
Porphobilinogen	PBGD	AIP	Hepatic	Neurovisceral	Urinary ALA, PBG
↓					
Hydroxymethylbilane	UROS	CEP	Erythropoietic	Photosensitivity Hemolytic anemia	Urinary and RBC U'gen I, C'gen I
↓					
(Non-enzymatic) U'gen I					
(UROS) U'gen III					
↓					
C'gen I	UROD	PCT HEP	Hepatic/ Erythropoietic	Photosensitivity Hemolytic anemia	7-C porphyrin; fecal isocoproporphyrin
↓					
C'gen III	CPO	HCP	Hepatic	Neurovisceral and photosensitivity	Urinary ALA, PBG, coproporphyrin
↓					
P'gen IX	PPO	VP	Hepatic	Neurovisceral Photosensitivity	Urinary ALA, PBG; fecal protoporphyrin
↓					
Proto IX					
↓					
Fe ²⁺	FeC	EPP	Erythropoietic	Photosensitivity	RBC protoporphyrin fecal protoporphyrin
↓					
Heme					

METABOLISMO DO HEME

Dra Juliana S. Lima

(Fonte: Clinical Hematology – cap 2 e 54)