

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM)  
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM INFORMÁTICA EM SAÚDE

APARECIDA JOANA MORETO

**O PAPEL DAS MITOCÔNDRIAS NA REGULAÇÃO DO FERRO  
INTRACELULAR**

SÃO PAULO  
2023

# O PAPEL DAS MITOCÔNDRIAS NA REGULAÇÃO DO FERRO INTRACELULAR

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Curso Superior de Tecnologia em Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), como requisito parcial à obtenção do título de Tecnólogo em Informática em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Martins Antoneli Junior

SÃO PAULO  
2023

Moreto, Aparecida Joana

**O papel das mitocôndrias na regulação do ferro intracelular/**  
Aparecida Joana Moreto. – São Paulo, 2023.

44 f

Orientador: Fernando Martins Antoneli Junior

Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnologia em Informática em  
Saúde) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina.

1. Mitocôndria. 2. Ferro. 3. DNA Mitocondrial. 4. Transporte de Ferro.  
5. Homeostase do ferro.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Virgem Maria por todas as bênçãos diárias.

Agradeço a toda da minha família por todo o suporte e amor. Em especial aos meus pais José Silverio Moreto e Geralda Barbara Moreto por me ensinar o valor dos estudos e a nunca desistir. A minhas irmãs Luciana e Adriana por todo o apoio e cuidado diário.

Agradeço a todos os professores que contribuíram para a minha formação.

## EPÍGRAFE

*Não te amo mais.*

*Estarei mentindo dizendo que*

*Ainda te quero como sempre quis.*

*Tenho certeza que*

*Nada foi em vão.*

*Sinto dentro de mim que*

*Você não significa nada.*

*Não poderia dizer jamais que*

*Alimento um grande amor.*

*Sinto cada vez mais que*

*Já te esqueci!*

*E jamais usarei a frase*

*EU TE AMO!*

*Sinto, mas tenho que dizer a verdade*

*É tarde demais.*

*Clarice Lispector*

## RESUMO

As mitocôndrias são organelas eucarióticas semiautônomas de origem bacteriana endossimbiótica que retêm um vestígio de seu genoma ancestral, o DNA mitocondrial (mtDNA). Elas estão envolvidas em inúmeros processos metabólicos, sendo esses, síntese de ATP, manutenção da homeostase do cálcio e ferro, regulação da apoptose, metabolismo de lipídios, síntese de hormônios e vitaminas e grupo heme, produção de calor, participação de processos imunológicos, crescimento celular, produção de radicais livres e estão relacionadas ao processo inevitável de envelhecimento. Sua atividade também é de grande importância na homeostase do ferro. O ferro é um elemento fundamental para muitos processos metabólicos, incluindo transferência de elétrons, transporte de oxigênio e dióxido de carbono e diferenciação celular. O ferro obtido por meio da ingestão, pode ser encontrado em duas formas: heme, proveniente principalmente da degradação da hemoglobina e da mioglobina e produtos de origem animal e não-heme que é derivado de produtos vegetais e animais. Por apresentar uma alta toxicidade, o ferro normalmente é encontrado associado com outros elementos ou proteínas. Além disso, devido a essa toxicidade e sua importância em diversos processos, os mecanismos de absorção, transporte e armazenamento são altamente regulados por diferentes proteínas, tanto de forma sistêmica como celular. Após a absorção e transporte na corrente sanguínea, o ferro no interior de células alvo é transferido para a mitocôndria onde ocorre a síntese de proteínas que necessitam de ferro (grupo heme e aglomerado de Fe-S). Mutações em genes relacionados à homeostase do ferro causam sérios impactos deletérios a nível sistêmico nos indivíduos que as possuem.

**Palavras-chave:** mitocôndria, ferro, DNA mitocondrial, transportadores de ferro, homeostase do ferro.

## ABSTRACT

Mitochondria are semiautonomous eukaryotic organelles of endosymbiotic bacterial origin that retain a vestige of their ancestral genome, mitochondrial DNA (mtDNA). They are involved in several metabolic processes, such as ATP synthesis, maintenance of calcium and iron homeostasis, regulation of apoptosis, lipid metabolism, synthesis of hormones and vitamins and the heme group, heat production, participation in the immunological process, cellular growth, production of free radicals and they are related to the aging process. Their activities are also of great importance in iron homeostasis. Iron is a fundamental element for many metabolic processes, including electron transfer, oxygen and carbon dioxide transport, and cell differentiation. Iron obtained through digestion can be found in two forms: heme, which comes mainly from the manipulation of hemoglobin and myoglobin and from animal origin and non-heme which are derived from plant and animal products. Due to its high toxicity, iron is normally found associated with other elements or proteins. Furthermore, because iron is a toxic and important element to various processes, absorption, transport, and storage, it is highly regulated by different proteins, both systemic and cellularly. After the iron absorption, it is transported to cell targets specifically to mitochondria where proteins containing iron are produced (Heme group and Fe-S cluster). Thus, mutations in genes related to iron homeostasis cause serious impacts on organism.

Keywords: mitochondria, iron, mitochondrial DNA, iron transporters, iron homeostasis.

SUMÁRIO	
AGRADECIMENTOS.....	4
EPÍGRAFE.....	5
RESUMO .....	6
ABSTRACT.....	7
LISTA DE IMAGENS: .....	9
LISTA DE TABELAS .....	10
LISTA DE SIGLAS.....	11
1. INTRODUÇÃO .....	12
1. OBJETIVOS .....	14
2. METODOLOGIA .....	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	16
3.1. Origem da Mitocôndria .....	16
3.2. Estrutura da Mitocôndria .....	17
3.3. Estrutura do DNA Mitocondrial .....	19
3.4. Replicação do DNA Mitocondrial .....	23
3.5. Metabolismos e Importância do Ferro .....	26
3.5.1. Regulação do ferro em nível Citoplasmático .....	30
3.5.2. Controle da homeostase do ferro intracelular .....	30
3.5.3. Homeostase sistêmica do ferro .....	31
3.5.4. Regulação da Biossíntese de Heme e Fe-S .....	35
3.6. Impacto das mutações no mtDNA e nDNA nas atividades do Ferro .....	36
4. CONCLUSÃO .....	40
5. REFERÊNCIA .....	41



LISTA DE IMAGENS:

Teoria Endossimbiótica.....	13
Estrutura mitocondrial e compartimentos.....	15
Esquema do DNA mitocondrial I humano - Estrutura e genes.....	17
Esquema do DNA mitocondrial II humano - Estrutura e genes .....	19
Replicação do mtDNA: Forquilha de Replicação.....	22
Replicação do mtDNA: Etapas gerais da replicação.....	22
Absorção de Ferro pelo enterócito.....	24
Transporte do Ferro para células alvos.....	26
Mecanismos de regulação do ferro intracelular e sistêmico.....	29
Absorção e transporte do ferro para diferentes tecidos.....	31

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Regulação das enzimas-chaves envolvidas na homeostase do ferro

Tabela 2: Doenças atualmente conhecidas causadas por mutações em genes relacionados à biossíntese e transferência de aglomerados mitocondriais de ferro-enxofre em mamíferos

## LISTA DE SIGLAS

CP	ceruloplasmina
DCYTB	Citocromo b Redutase
DMT1	transportador divalente de íons metálicos 1
ROS	Espécie reativa de oxigênio
FPN1	ferroportina 1
HJV	hemojuvelina
IREs	elementos responsivos ao ferro
IRP	proteína reguladora de ferro
LRP	proteína relacionada ao receptor de LDL
mRNA	RNA mensageiro
mtDNA	DNA mitocondrial
NTBI	ferro não ligado à transferrina
nDNA	DNA nuclear
PCBP	proteína de ligação a poli(rC)
POL $\gamma$	DNA polimerase Gama
STEAP	antígeno epitelial 6-transmembrana da próstata
TFAM	Fator de Transcrição Mitocondrial
TF	transferrina
TFR1	receptor 1 de transferrina
ZIP14	proteína 14 semelhante a Zrt/Irt

## 1. INTRODUÇÃO

A mitocôndria é uma organela citoplasmática denominada por muitos autores como “*Powerhouse force*” (casa de força). Em células eucariontes ela está envolvida em inúmeros processos metabólicos, tendo como uma das principais funções a síntese de ATP. (RAMÓN ET AL., 2021a; BULTHUIS ET AL., 2019; KÜHLBRANDT, 2015).

Além disso, ela está envolvida em processos tais como: manutenção da homeostase do cálcio e ferro, regulação da apoptose, metabolismo de lipídios, síntese de hormônios e vitaminas e grupo heme, produção de calor, participa de processos imunológicos, crescimento celular e está relacionada ao processo inevitável de envelhecimento (BULTHUIS ET AL., 2019; KÜHLBRANDT, 2015a). Células que compõem tecidos com maior demanda energética tais como células do sistema nervoso, muscular e hepático são os que possuem maior quantidade de mitocôndrias (DEVLIN, 2009).

Essa organela forma uma extensa rede tubular que se estende através do citosol. Ela é altamente dinâmica, passando por ciclos de fissão e fusão que servem para quebrar e conectar à rede (RAMÓN ET AL., 2021b). As células humanas normalmente contêm centenas a milhares de cópias idênticas de mtDNA, que são encontradas uniformemente distribuídas no compartimento mitocondrial. (AKBARI; NILSEN; MONTALDO, 2022; RAMÓN ET AL., 2021b).

Dessa forma, tendo em vista todas as diversas funções desempenhadas pela mitocôndria, se ela apresentar alguma disfunção ou mutação em seu DNA ou no DNA nuclear (que tenha relação com as funções mitocondriais) uma série de efeitos deletérios podem ser acarretados, tanto em um órgão isolado como em um sistema ou organismo. Apesar do nosso foco neste trabalho ser a regulação do ferro, é importante notar que outros íons metálicos têm papel fundamental no metabolismo celular. De fato, íons metálicos como ferro, cobre, zinco, sódios e muitos outros estão envolvidos em muitos processos biológicos cruciais e são necessários para a sobrevivência de todos os organismos vivos (DEVLIN, 2009).

Eles são onipresentes em todos os organismos, quase exclusivamente como constituintes de proteínas, incluindo enzimas, proteínas de armazenamento e fatores de transcrição. Devido ao potencial redox único de alguns desses metais de transição, muitos desempenham papéis importantes como cofatores em enzimas e estima-se que 30% a 45% das enzimas conhecidas são metaloproteínas cujas funções requerem um cofator metálico. No entanto, os metais de transição são tóxicos em concentrações intracelulares elevadas, pois perturbam o potencial redox celular e produzem radicais hidroxila altamente reativos. Portanto, todos os organismos

necessitam de mecanismos para detectar pequenas flutuações nos níveis de metal para manter um equilíbrio controlado de absorção e efluxo, afim de garantir que a disponibilidade do metal esteja de acordo com as necessidades fisiológicas. A principal tarefa de um mecanismo de regulação homeostática é controlar rigorosamente o nível de concentração do metal, ou seja, a coleta de íons metálicos fracamente ligados na célula, que estão disponíveis para uma variedade de interações com outras moléculas. As células têm mecanismos disponíveis para importar metal da circulação para aumentar o nível de saturação, sequestrar metal usando uma proteína de armazenamento ou exportá-lo através de uma bomba de efluxo para diminuir o nível de saturação (DEVLIN, 2009).

## 1. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão livre da literatura sobre as características e funções da mitocôndria, para assim discorrer sobre o papel da mitocôndria na regulação do ferro intracelular e o papel da mitocôndria na síntese do grupo Heme e do aglomerados de ferro e enxofre.

## 2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica livre em livros, artigos científicos e periódicos por meio de busca nas bases de dados Pubmed, Google Scholar, Scielo e Lilacs, utilizando como descritores de busca as seguintes palavras: função mitocôndria, DNA mitocondrial, homeostase do ferro, função do ferro mitocondrial, mutação mitocondrial, metabolismo do ferro.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Origem da Mitocôndria

As mitocôndrias são organelas eucarióticas semiautônomas de origem bacteriana endossimbiótica que retêm um vestígio de seu genoma ancestral, o DNA mitocondrial (mtDNA) (AKBARI; NILSEN; MONTALDO, 2022; FONTANESI *ET AL.*, 2020). A teoria endossimbiótica da origem da mitocôndria, afirma que as mitocôndrias são ancestrais do antigo organismo *archaeon*, provavelmente do *Asgard superphylum archaea* (hospedeiro) que englobou uma antiga proteobactéria relacionada à linhagem Rickettsiales (hospede) (BOGUSZEWSKA *et al.*, 2020). Acredita-se que esse evento tenha ocorrido há cerca de 1,5 bilhão de anos em razão ao aumento do nível de O<sub>2</sub> na atmosfera (figura 1) (BOGUSZEWSKA *ET AL.*, 2020; ZINOVKIN; SKULACHEV; SKULACHEV, 2016).

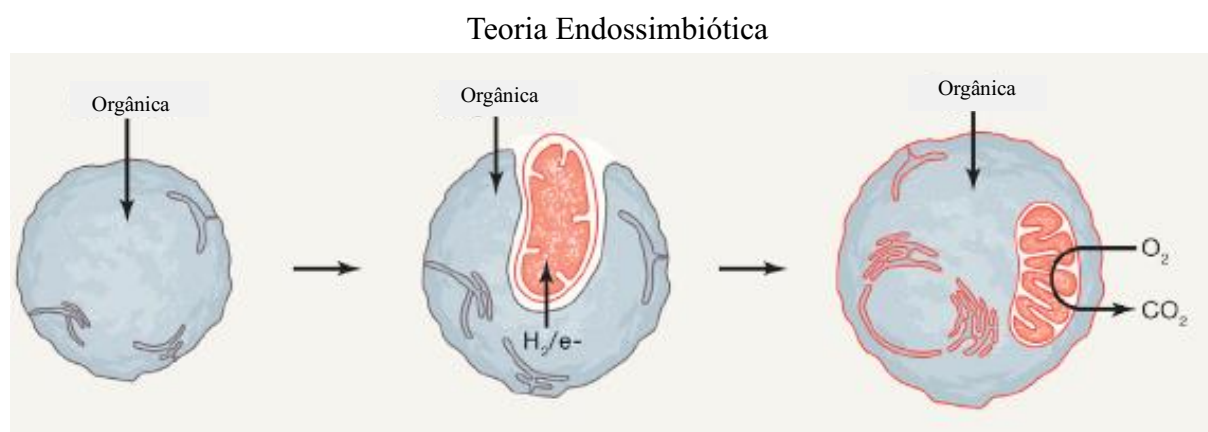


Figura 1: Imagem da Endossimbiose, mostra esquemas da formação das células eucarióticas animais. Célula mitocondrial ancestrais sendo englobada. Imagem retirada e adaptada de LÓPEZ-GARCÍA; MOREIRA, 2020.

Existem algumas evidências na estrutura das mitocôndrias e na forma como elas desempenham suas funções que torna essa teoria bastante aceitável, como por exemplo a semelhança do genoma mitocondrial com o genoma bacteriano (a presença de ilhas CpG); a capacidade de realizar fissão mediada por proteínas da família dinamina; a estrutura dos ribossomos; o processo de tradução de proteínas e a presença de cardiolipina (lipídio característico das membranas plasmáticas bacterianas e que também é encontrado na membrana interna mitocondrial) (FLORES-ROMERO; DADSENA; GARCÍA-SÁEZ, 2023).

Desde o estágio de vida livre até tornar-se parte integradora da célula como uma organela, a mitocôndria passou por vários estágios evolutivos. Juntamente com esses processos, a maioria de seus genes (relacionados a transcrição e tradução) foram transferidos para o DNA nuclear (BOGUSZEWSKA *ET AL.*, 2020; FONTANESI *ET AL.*, 2020). Como é evidenciado pela presença de genes ortólogos no genoma mitocondrial de algumas espécies, mas que estão



presentes no genoma nuclear de outras (MENCK; SLUYS, 2017). Como por exemplo, o tamanho do mtDNA dos camundongos é menor do que o dos porcos, medindo respectivamente 16,2Kb e 16,7Kb (ST. JOHN, 2014; MENCK; SLUYS, 2017). Dessa forma é possível notar que a evolução do mtDNA e do nDNA ocorreram de forma simultânea, assegurando o funcionamento dos organismos (ZINOVKIN; SKULACHEV; SKULACHEV, 2016).

Uma possível explicação para a existência desses genes remanescentes na mitocôndria é de que eles possuem elevada quantidade de guanina e citocinas GC, que codificam proteínas altamente hidrofóbicas o que dificulta a importação e correto posicionamento na mitocôndria, e a capacidade intrínseca das mitocôndrias de retenção desses genes (WALLACE, Douglas C., 2005).

### 3.2. Estrutura da Mitocôndria

As mitocôndrias são pequenas organelas citoplasmáticas (0,5 – 1µm) características das células eucarióticas (ROSS; PAWLINA, 2011). Elas possuem duas membranas (externa e interna) que delimitam compartimentos distintos e estas são separadas por um espaço denominado “espaço intermembrana”, estruturas que são descritas com mais detalhes adiante (figura 2) (BOGUSZEWSKA *ET AL.*, 2020; KÜHLBRANDT, 2015).

A membrana externa está em contato com o citoplasma e por conter grande quantidade de porinas (proteínas de membrana formadoras de poros ânion voltagem-dependente), ela é permeável a íons e pequenas moléculas (até 10 kDa) sem carga (KÜHLBRANDT, 2015b). Além disso, a membrana externa é constituída por cerca de 30-40% de lipídeos e 60-70% de proteínas, com relativamente poucas proteínas enzimáticas ou de transporte. Já, a membrana interna apresenta uma série de invaginações (dobramentos formando as cristas mitocondriais) que envolve um espaço chamado de matriz (DEVLIN, 2009; STANFIELD, 2011).

A composição da membrana mitocondrial interna consiste em 80% de proteínas, grande quantidade de ácidos graxos insaturados e cardiolipina (difosfatidilglicerol – auxilia na impermeabilidade da membrana mitocondrial interna) (BOGUSZEWSKA *ET AL.*, 2020; KÜHLBRANDT, 2015a). Além de conter os complexos enzimáticos do transporte de elétrons, da fosforilação oxidativa e enzimas reparadoras do mtDNA, assim como várias desidrogenases e diversos sistemas de transporte envolvidos na transferência de substratos e intermediários metabólicos entre o citosol e a matriz (BOGUSZEWSKA *ET AL.*, 2020; KÜHLBRANDT, 2015a).

A membrana interna é relativamente impermeável o que mantém um gradiente de prótons necessário para a síntese de trifosfato de adenosina (ATP), permitindo, assim, apenas a passagem de oxigênio (O<sub>2</sub>), do dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), da água (H<sub>2</sub>O) e do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (BOGUSZEWSKA ET AL., 2020; ROSS; PAWLINA, 2011; STANFIELD, 2011). Já o espaço intermembranas é um local onde há uma grande concentração de enzimas, tais como as enzimas envolvidas na transferência de energia das ligações alfa-fosforil do ATP, como adenilato quinase e nucleosídeo difosfato quinase (STANFIELD, 2011).

### Estrutura mitocondrial e Compartimentos

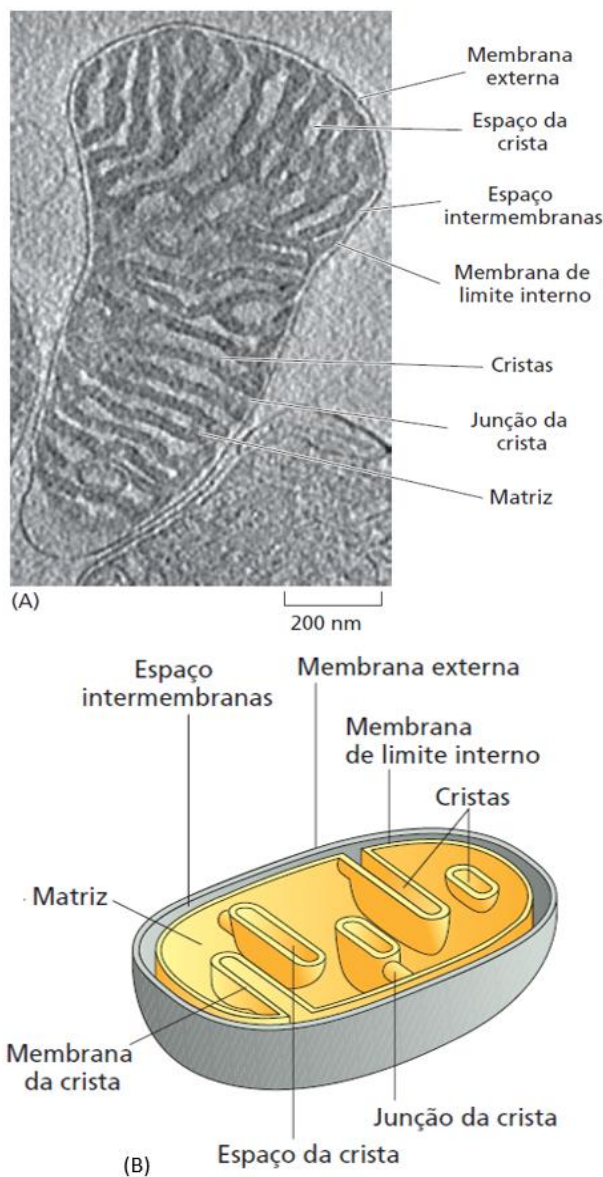


Figura 2: Estrutura mitocondrial e Compartimentos. Imagem mostra a estrutura da mitocôndria.

(A) Fatia tomográfica de um mapa tridimensional de uma mitocôndria cardíaca de camundongo determinada por tomografia por microscopia eletrônica. A membrana externa circunda a membrana de limite interno. A membrana interna é altamente enovelada em cristas lamelares e tubulares, que se entrecruzam na matriz. A matriz densa, que contém a maioria das proteínas mitocondriais, aparece escura na microscopia eletrônica, enquanto o espaço intermembranas e o espaço da crista parece claro devido ao baixo conteúdo de proteínas. A membrana de limite interno acompanha a membrana externa a uma distância de cerca de 20 nm. A membrana interna curva-se bruscamente nas junções das cristas, onde as cristas se unem à membrana de limite interno.

(B) Representação esquemática de uma mitocôndria mostrando a membrana externa (cinza) e a membrana interna (amarelo). Observe que a membrana interna é compartimentalizada em membrana de limite interno e membrana da crista. Existem três espaços distintos: o espaço da membrana interna, o espaço da crista e a matriz. Figura retirada e adaptada de ALBERTS *ET AL.*, 2017.

Por fim, a matriz mitocondrial contém as moléculas de mtDNA, as proteínas necessárias para a replicação e transcrição do mtDNA, ribossomos mitocondriais para a síntese de proteínas

e enzimas que realizam outras funções metabólicas, por ex. o ciclo do ácido cítrico e  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos (KÜHLBRANDT, 2015a). Ela também se destaca por seu pH alcalino (7,9 – 8) que é responsável por criar o gradiente eletroquímico transmembranar que impulsiona a síntese de ATP (KÜHLBRANDT, 2015a).

Em humanos, essa organela está presente em todas as células, exceto nos eritrócitos e em queratinócitos terminais. Além disso, ela pode variar em número e forma dependendo do tipo específico de tecido, por exemplo, as mitocôndrias do fígado são quase esféricas, enquanto as encontradas no músculo cardíaco são ablongas ou cilíndricas e contêm cristas mais numerosas do que as mitocôndrias do fígado (BOGUSZEWSKA *et al.*, 2020; KÜHLBRANDT, 2015).

### 3.3. Estrutura do DNA Mitocondrial

O genoma humano completo é constituído por dois tipos de DNA fisicamente separados: o DNA mitocondrial, localizado na matriz mitocondrial, de origem exclusivamente materna e o DNA nuclear, segmentado em 26 pares de cromossomos, originados da combinação da metade do genoma nuclear de dois indivíduos de sexo oposto (masculino e feminino), herança mendeliana (AKBARI; NILSEN; MONTALDO, 2022; SANETO, 2017; ALBERTS ET AL., 2017).

O DNA mitocondrial humano apresenta uma série de particularidades, além de não ter a capacidade de sintetizar todas as suas proteínas (FONTANESI *ET AL.*, 2020). Primeiramente, ele se destaca por seu tamanho e capacidade de síntese. O mtDNA apresenta uma estrutura circular fita dupla, contendo 16.569 pares de bases (pb) o que resulta em 37 genes. Desses genes, 13 codificam proteínas necessárias para a cadeia de transporte de elétrons mitocondriais ou fosforilação oxidativa, sendo assim, os polipeptídios produzidos pelas mitocôndrias são especificamente: sete (ND1, 2, 3, 4L, 4, 5, 6) dos 46 polipeptídios do complexo I (NADH desidrogenase), um (citocromo b, cytb) dos 11 polipeptídios do complexo III (complexo bc1), três (COI, II, III) dos 13 polipeptídios do complexo IV (citocromo c oxidase) e dois (ATP 6 e 8) das 16 proteínas do complexo V (ATP sintetase), como é apresentada no esquema da figura 3 retirada de Chocron, Munkácsy, Pickering (2019). O restante dos genes (24 genes) codifica 22 RNAs transportadores e dois RNAs ribossômicos que são necessários para a síntese dos 13 polipeptídios anteriormente citados (ST. JOHN, 2014).

Esquema do DNA mitocondrial humano I – Estrutura e genes

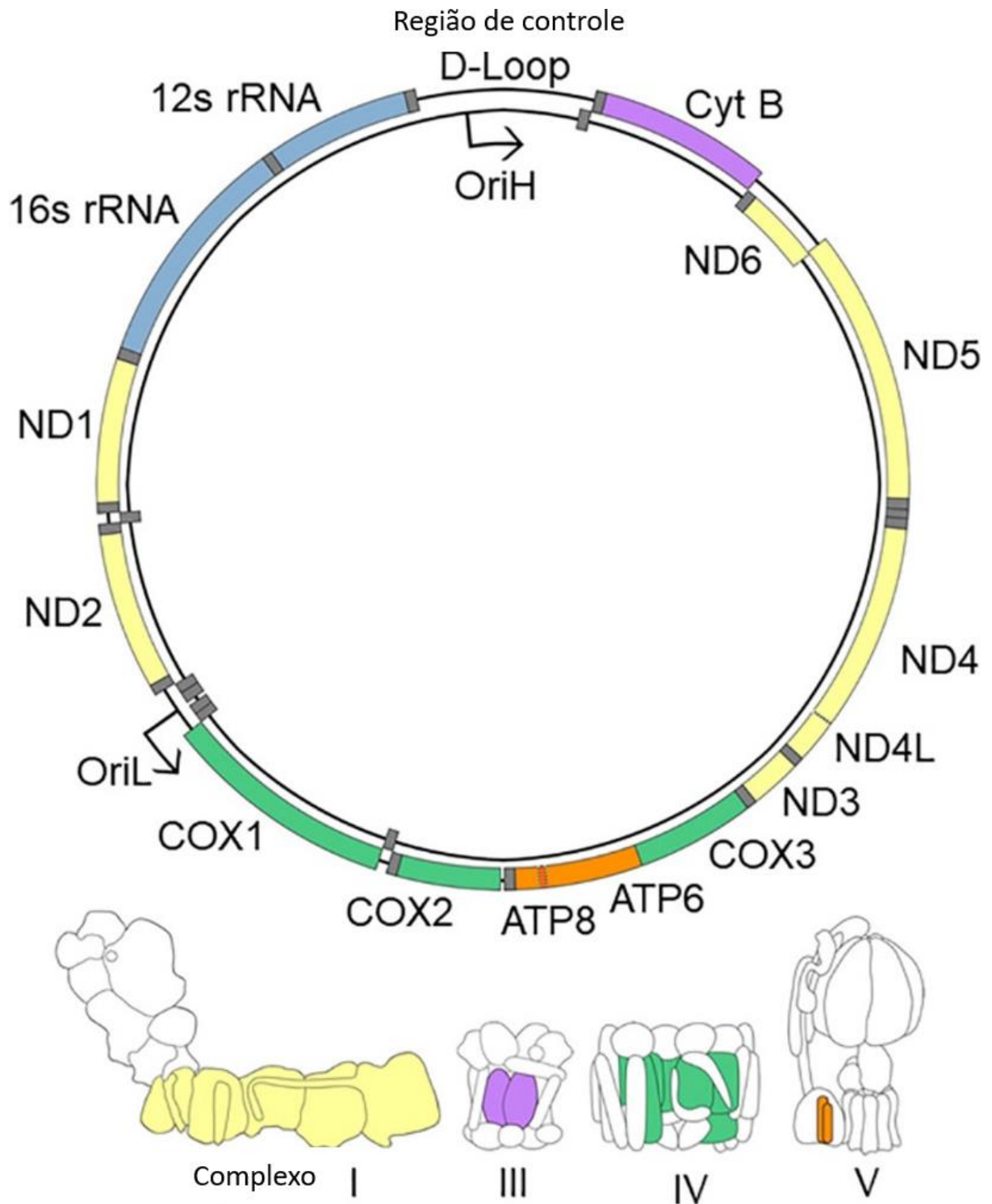


Figura 3: Esquema do DNA mitocondrial I – Estrutura e genes. Imagem ilustrativa mostrando o genoma mitocondrial humano, destacando os polipeptídios produzidos pelo mtDNA que compõem a cadeia respiratória (Complexo I, III, IV e V) e sua localização em cada proteína. Em cor estão especificadas as subunidades sintetizadas exclusivamente pelo mtDNA e sem cor, as subunidades sintetizadas pelo nDNA. Imagem retirada e adaptada de Chocron, Munkácsy, Pickering (2019).

As outras proteínas mitocondriais são codificadas pelo nDNA e importadas para a mitocôndria, incluindo todas as quatro subunidades do complexo II (succinato desidrogenase), as subunidades da DNA polimerase  $\gamma$  (POLG), os componentes da RNA polimerase, o fator de transcrição mitocondrial (mtTFA) e as proteínas ribossômicas mitocondriais (BULTHUIS ET AL., 2019; ST. JOHN, 2014; WALLACE, 2005). Por essa razão, essas proteínas sintetizadas no citosol são transferidas por meio de um maquinário dedicado à translocação de proteínas na membrana externa mitocondrial (TOM) e na membrana interna (TIM)(BULTHUIS ET AL., 2019). Portanto, para as mitocôndrias expressarem seus genes, elas necessitam da coordenação e cooperação de ambos os genomas mtDNA e nDNA (FONTANESI ET AL., 2020).

Outro ponto importante sobre o mtDNA é que ele é composto por duas fitas denominadas leve (Light - L) e pesada (Heavy - H) que apresentam grande diferença quanto à quantidade de genes (figura 4) (BULTHUIS ET AL., 2019; MENCK; SLUYS, 2017). A fita H contém maior parte das informações genéticas: 2 sequências de rRNA, 14 dos 22 tRNAs e todos os genes que codificam proteínas mitocondriais exceto pela ND6. Enquanto a fita L codifica apenas 8 tRNAs e um mRNA. Além disso, apesar dos genes mitocondriais não apresentarem regiões intrônicas, eles possuem uma grande região não codificante de cerca de 1 kb que contém elementos reguladores para a iniciação e terminação da transcrição de ambas as cadeias (região denominada D-Loop) (BULTHUIS ET AL., 2019).

A D-Loop (loop de deslocamento) ou região de controle, está dentro desta região não codificante e contém a OriH (origem de replicação da fita pesada) onde a replicação é iniciada (BULTHUIS et al., 2019; MENCK; SLUYS, 2017).

O mtDNA é encontrado na matriz mitocondrial fortemente associado à membrana interna (MMI), a crista mitocondrial e está organizada em uma estrutura chamada de nucleóide, na qual o mtDNA é empacotado com Fator A de Transcrição Mitocondrial (TFAM em inglês – “*mitochondrial transcription factor A*”) e outras proteínas (AKBARI; NILSEN; MONTALDO, 2022; SANETO, 2017). O TFAM é a principal e mais abundante proteína estrutural do nucleóide e também atua como fator de transcrição na mitocôndria humana (SANETO, 2017). Além disso, a sua quantidade está relacionada com o nível de compactação do mtDNA, sendo assim TFAM pode influenciar na replicação e transcrição do mtDNA, regulando a disponibilidade dos elementos de sequência necessários (MUFTUOGLU; MORI; SOUZA-PINTO, 2014; SANETO, 2017).

## Esquema do DNA mitocondrial humano II – Estrutura e genes

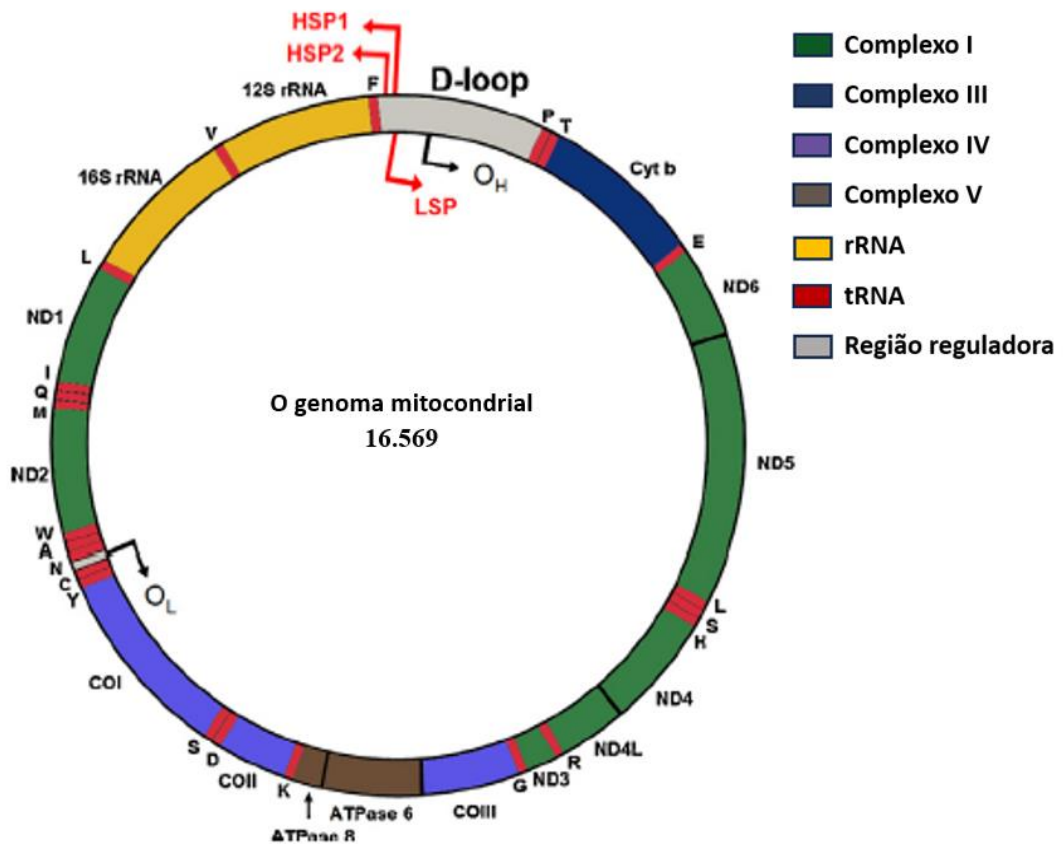


Figura 4: Esquema 2 do DNA mitocondrial humano II – Estrutura e genes. Esquema apresenta o mtDNA juntamente aos seus genes codificados; o código de cores indica a qual proteína do complexo da cadeia mitocondrial de elétrons pertence o gene que a subunidade codifica ou se o gene codifica tRNA, rRNA ou região reguladora. A origem de replicação da cadeia pesada (OH) e leve (OL) e os promotores da cadeia pesada (HSP1 e HSP2) e leve (LSP) também são apresentados. Imagem retirada e adaptada para o português de LAURI, POMPILIO, CAPOGROSSI (2014)

Na população humana, existem diversas variantes de mtDNA (haplogrupos) com diferentes sequências de nucleotídeos em regiões não codificantes e codificantes, afetando a sequência de aminoácidos das enzimas da cadeia respiratória. Supõe-se que os haplogrupos de mtDNA humano se originaram devido à seleção natural e ao contexto ambiental (ZINOVKIN; SKULACHEV; SKULACHEV, 2016).

Cada célula nucleada de um organismo contém duas cópias de genes nucleares e algumas centenas a milhares de moléculas de mtDNA. Numa única célula, ao mesmo tempo, podem ser encontradas diversas variantes do mtDNA (a chamada heteroplasmia). Anteriormente, pensava-se que a heteroplasmia era um evento relativamente raro, mas com o uso da tecnologia de sequenciamento foi confirmada a existência de um nível muito baixo de variância heteroplásmica que está presente em todos os indivíduos saudáveis testados (ZINOVKIN; SKULACHEV; SKULACHEV, 2016).

### 3.4. Replicação do DNA Mitocondrial

Diferentemente do nDNA, uma célula no organismo humano pode conter centenas a milhares de cópias de mtDNA que são continuamente replicadas ao longo do ciclo celular de acordo com o metabolismo e necessidade da célula ou tecido (DEVLIN, 2011). A síntese do mtDNA ocorre utilizando um conjunto de proteínas que são sintetizadas no nDNA e importadas para a matriz mitocondrial, no entanto essas proteínas se diferem das que participam da síntese do nDNA (FALKENBERG, 2018; CARVALHO ET AL., 2022).

Cada fita do mtDNA possui uma única região promotora, localizada na região não codificadora (NCR) do genoma, referidas como promotor de cadeia leve (LSP) e promotor de cadeia pesada (HSP), respectivamente, que auxiliam na transcrição policistônica de ambas as cadeias de mtDNA quase na sua totalidade (FALKENBERG, 2018).

A DNA polimerase  $\gamma$  (POL $\gamma$ ) é um heterotrímero com uma subunidade catalítica (POL $\gamma$ A) e duas subunidades acessórias (POL $\gamma$ B), caracterizada por uma alta precisão, com uma frequência de incorporação incorreta inferior a  $1 \times 10^{-6}$  (Falkenberg, 2018; Roy et al., 2022). A Poly em conjunto com outros componentes da maquinaria de replicação (componentes do replissoma) são responsáveis pela síntese do mtDNA, sendo essas descritas a seguir: A Pol $\gamma$ A (Pol $\gamma$ A, codificada pelo gene POLG) complexada com a subunidade dimérica Pol $\gamma$  B (Pol $\gamma$ B, codificada pelo gene POLG2), a helicase hexamérica Twinkle (codificada pelo gene TWNK) e mtSSB (codificado pelo gene SSBP1)(ROY ET AL., 2022).

Além das proteínas que desempenham papéis instrumentais na replicação e manutenção do mtDNA como foi mencionado anteriormente, existem outros elementos, tais como o TFAM, a exonuclease 1 de manutenção do genoma mitocondrial (MGME1), DNA ligase 3 (LIG3), Ribonuclease H1 (RNASEH1), duas topoisomerases (TOP1mt e TOP3A) e a RNA polimerase mitocondrial (POLRMT) (FALKENBERG, 2018; ROY ET AL., 2022).

A POL $\gamma$ A pertence à família A das DNA polimerases e contém um domínio de exonuclease 3'-5' e atua na revisão da fita de DNA recém-sintetizada e a subunidade POL $\gamma$ B (acessória) aumenta as interações da Pol $\gamma$ A com a fita molde e aumenta a atividade catalítica de processabilidade do POL $\gamma$ A (CARVALHO ET AL., 2022; FALKENBERG, 2018).

A POL $\gamma$  sintetiza apenas fita simples, sendo assim é necessário uma DNA helicase, a TWINKLE, viaja na frente da POL $\gamma$  na forquilha de replicação mitocondrial desenrolando o modelo de fita dupla de DNA(CARVALHO ET AL., 2022).

A atividade da POL $\gamma$ A e TWINKLE é ainda estimulada pela proteína mitocondrial de ligação ao DNA de fita simples (mtSSB) e além dela, outras proteínas, participam na duplicação

bem-sucedida do mtDNA, incluindo a RNA polimerase mitocondrial POLRMT que sintetiza os iniciadores de replicação, ribonuclease H1, topoisomerasas e a nuclease MGME1 (CARVALHO *ET AL.*, 2022; ROY *ET AL.*, 2022). Durante a fase inicial da replicação do mtDNA, não há síntese simultânea, das fitas, apenas a cadeia H é replicada (ROY *ET AL.*, 2022). A mtSSB liga-se ao DNA de fita simples impedindo que a RNA polimerase mitocondrial (POLRMT) inicie a síntese aleatória de RNA na fita deslocada. Porém depois que o replissoma percorre aproximadamente 12.000 pb, ele atinge a origem da replicação da fita L (OriL), que se torna uma fita simples e se dobra em uma estrutura de haste-alça (SPIKINGS *ET AL.*, 2006, (CHAPMAN *ET AL.*, 2020). Essa estrutura impede a ligação do mtSSB e a POLRMT passa a ter acesso à fita L, sendo assim a POLRMT transcreve um primer curto de 25 a 75 pb no modelo de fita simples, a partir do qual a síntese da fita L é iniciada (CHAPMAN; NICHOLLS, 2020).

Então, a partir deste ponto, a síntese das cadeias H e L prossegue continuamente até que as duas cadeias tenham atingido o círculo completo. Os dois genomas replicados estão fisicamente interligados por uma estrutura de sobreposição de cadeia simples, denominada hemicatenano (CHAPMAN; NICHOLLS, 2020). Esta estrutura é resolvida pela topoisomerase 3 $\alpha$  (TOP3 $\alpha$ ) para produzir duas moléculas separadas de mtDNA (CHAPMAN; NICHOLLS, 2020). As figuras a seguir apresentam esquema de replicação do mtDNA, a primeira mostra a POL $\gamma$  e outras proteínas na forquilha de replicação (figura 5) e a segunda mostra um esquema da estrutura do mtDNA sintetizado e forma circular (figura 6).



## Replicação do mtDNA: Forquilha de Replicação

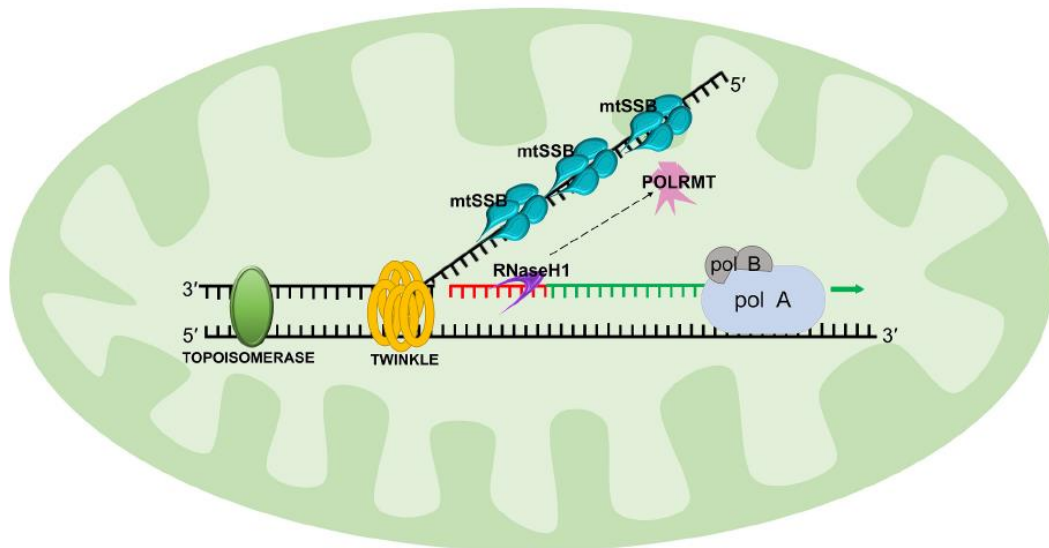


Figura 5: Replicação do mtDNA - Forquilha de Replicação. Desenho esquemático mostra a forquilha de replicação do DNA mitocondrial. As principais proteínas envolvidas na replicação do mtDNA estão representadas neste diagrama. Pol  $\gamma$  sintetiza o DNA nascente mostrada na fita verde e a fita vermelha é para o iniciador de RNA produzido pela RNA polimerase mitocondrial (POLRMT). RNASEH1 então degrada o primer sintetizado.

A helicase Twinkle desenrola o DNA a jusante para formar uma alça de fita simples, após a qual o mtSSB se liga a essa alça. A função da topoisomerase é aliviar a tensão torcional produzida pelo desenrolamento do DNA sintetizado. Figura retirada de ROY *ET AL.*, 2022.

## Replicação do mtDNA: Etapas gerais da replicação

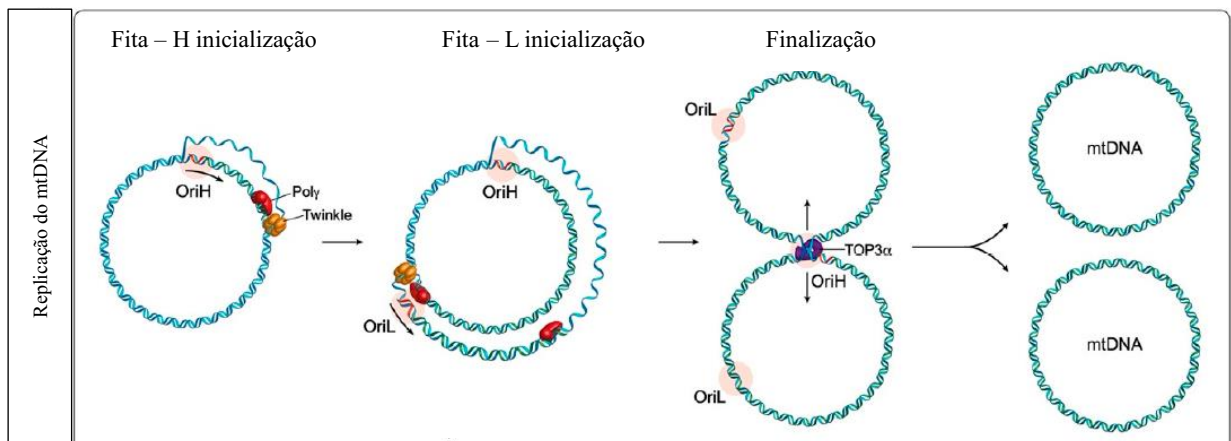


Figura 6: Replicação do mtDNA: Etapas gerais da replicação. Imagem esquemática apresenta uma visão geral da replicação do mtDNA humano. A replicação do mtDNA é iniciada em OriH e prossegue unidirecionalmente até que OriL seja alcançado. Neste ponto, a síntese de DNA da fita leve é iniciada e ambas as fitas são sintetizadas simultaneamente até que dois genomas completamente replicados sejam produzidos. Os dois genomas replicados estão fisicamente interligados por uma estrutura de sobreposição de cadeia simples, denominada hemicatenano. Esta estrutura é resolvida pela topoisomerase 3 $\alpha$  (TOP3 $\alpha$ ) para produzir duas moléculas separadas de mtDNA. Imagem retirada e modificada de CHAPMAN *ET AL.*, 2020.

### 3.5. Metabolismos e Importância do Ferro

O ferro é um elemento fundamental para muitos processos metabólicos, incluindo transferência de elétrons, transporte de oxigênio e dióxido de carbono. Além disso, este elemento é um fator importante para atividades mitocondriais, crescimento e diferenciação celular e isso se deve a sua capacidade de facilmente ser oxidado (ciclos redox) entre seus dois estados de oxidação predominantes, férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) e ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) (CHENG *ET AL.*, 2022; WALLACE, 2016; DEVLIN, 2011).

Um homem adulto saudável pode conter aproximadamente 3–5 g de ferro, sendo que dessa massa dois terços (aproximadamente 60%) estão incorporados à hemoglobina (grupo heme dos eritrócitos) (ANDERSON; FRAZER, 2017; WALLACE, 2016). No entanto, diariamente 1-2mg são perdidos por meio do suor, sangramentos, descamação das células epiteliais intestinais e descamação tecidual. Portanto, para manter a taxa de ferro em nível homeostático o organismo usa de dois mecanismos: absorção (cerca de 1-2 mg de ferro dietético por dia) e reciclagem (ANDERSON; FRAZER, 2017; FICIARÀ *ET AL.*, 2021; FICIARÀ *ET AL.*, 2021; CHIFMAN; LAUBENBACHER; TORTI, 2014).

O ferro obtido por meio da ingestão, pode ser encontrado em duas formas: heme, proveniente principalmente da degradação da hemoglobina e da mioglobina e produtos de origem animal e não-heme que é derivado de produtos vegetais e animais (ANDERSON; FRAZER, 2017). Embora o ferro heme seja mais biodisponível que o ferro não-heme, o ferro não-heme representa mais de 85% do ferro obtido pela alimentação em humanos (D'MELLO; KINDY, 2020).

Para que ocorra a absorção do ferro, é necessário que ele passe do lúmen do intestino para a corrente sanguínea, sendo assim, o ferro deve atravessar tanto a membrana apical da borda em escova quanto a membrana basolateral dos enterócitos. No entanto a maior parte do ferro dietético é encontrado na forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ), forma inviável para o seu transportador, que requer ferro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) (D'MELLO; KINDY, 2020). Então, primeiramente ele é reduzido à forma ferrosa no lúmen intestinal pelo ácido gástrico ou pela citocromo b redutase duodenal (DCYTB), uma ferrirredutase localizada na membrana apical dos enterócitos, para assim ser transportado pelo transportador metálico divalente 1 (DMT1) para o interior dos enterócitos (figura 6) (D'MELLO; KINDY, 2020). Esse transporte é feito por meio do cotransporte de prótons, por essa razão a absorção de ferro é mais eficiente na porção superior do duodeno, onde o ácido do estômago é mais ativo (D'MELLO; KINDY, 2020; DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022; WALLACE, 2016).

Dentro dos enterócitos, o ferro pode ser empregado em processos dependentes de ferro, armazenado na ferritina ou transferido para a superfície basolateral, sendo assim, boa parte do ferro absorvido pelas células é sequestrado pela ferritina quando existe uma baixa demanda de ferro pelo organismo o que neutraliza a sua toxicidade e diminui sua disponibilidade na circulação(ANDERSON; FRAZER, 2017; DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022). A ferritina é composta por duas subunidades, a cadeia leve da ferritina (L-ferritina) e a cadeia pesada da ferritina (H-ferritina), que se agrupam em uma gaiola proteica esférica oca capaz de armazenar átomos de  $Fe^{2+}$  em seu interior que é mediado pela atividade da ferroxidase. O  $Fe^{2+}$  pode ser transportado para locais subcelulares para uso ou para o lado basolateral para exportação por chaperonas citosólicas (figura 7). Das quais, a mais bem caracterizada é a PCBP2, um membro da família de metalochaperonas (D'MELLO; KINDY, 2020; DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022).

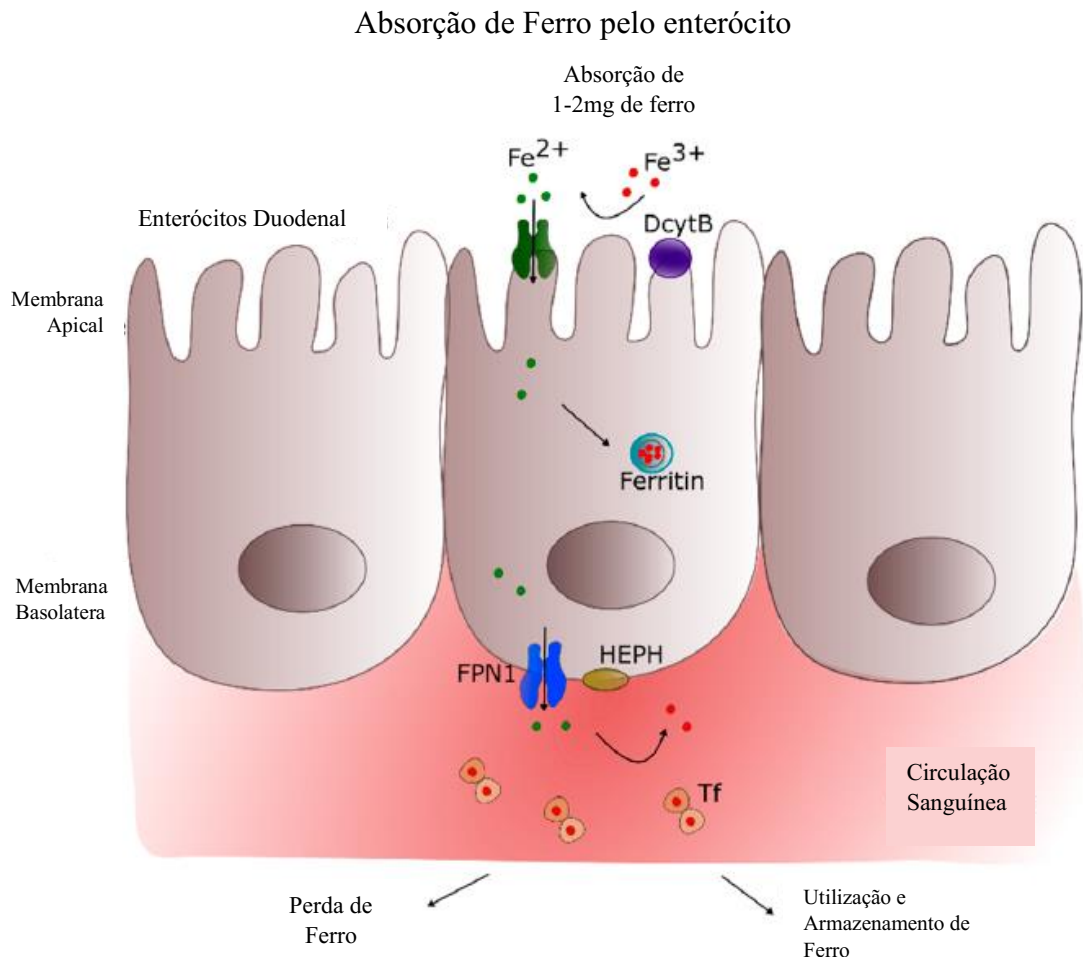


Figura 7: Absorção de ferro pelo enterócito. Desenho esquemático da absorção do ferro pelo enterócito na região proximal do duodeno. Imagem retirada e adaptada de FICIARÀ *ET AL.*, 2021

Porém, quando ferro é transportado para circulação, outra ferrirredutase é utilizada para reduzi-lo ao estado ferroso para que depois ocorra o transporte pelo transportador ferroportina (FPN), codificada pelo gene SLC40A1 (DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022; WALLACE, Daniel F, 2016). A Ferroportina também desempenha um papel essencial na liberação de ferro dos macrófagos eliminadores de glóbulos vermelhos (D'MELLO; KINDY, 2020).

A FPN transporta o ferro para a apotransferrina (não associada a ferro) facilitada pela ferroxidase hefestina que oxida o ferro à forma férrica (presente na oxidação de  $Fe^{2+}$  e  $Fe^{3+}$  no intestino) ou ceruloplasmina (presente na oxidação de  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$  no hepatócitos e macrófagos) (CHIFMAN; LAUBENBACHER; TORTI, 2014; D'MELLO; KINDY, 2020; WALLAC, 2016). A transferrina diférrica (Tf), uma glicoproteína com dois sítios de ligação para o ferro férrico, é responsável por transportar ferro na forma solúvel por todo o corpo através da circulação, além de limitar a formação de radicais tóxicos (CHIFMAN; LAUBENBACHER; TORTI, 2014; DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022).

A Tf é capturada pelas células por ligação com o receptor de transferrina1 (TFR1) que é expresso na superfície das células. Então, o complexo transferrina-receptor se agrupa em depressões encapadas por clatrina e é captado por endocitose. As vesículas endocíticas são acidificadas, permitindo que o ferro seja liberado da transferrina. E a apotransferrina, ainda ligada ao TFR1 é reciclada, sendo levada novamente à superfície celular, onde é liberada (LAUBENBACHER; TORTI, 2014; D'MELLO; KINDY, 2020). O ferro sai do endossomo e entra no citoplasma das células via DMT1 (CHIFMAN; LAUBENBACHER; TORTI, 2014; D'MELLO; KINDY, 2020). O antígeno epitelial ferrirredutase seis transmembrana da próstata 3 (STEAP3) também facilita esse processo, reduzindo  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$  antes do transporte através do DMT1 (CHIFMAN, *ET AL.*, 2017; WALLACE, 2016).

Depende da necessidade sistêmica, o destino do ferro pode ser alterado, se a demanda for baixa e o ferro não for necessário imediatamente, ele pode ser sequestrado pela proteína ferritina e armazenado, para uso posterior. Contudo, se a demanda for alta e ferro for necessário para funções metabólicas, ele poderá trafegar diretamente para locais de utilização, como por exemplo as mitocôndrias, o principal destino do ferro (figura 8) (ANDERSON; FRAZER, 2017; CHIFMAN *ET AL.*, 2012; DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022)

Dessa forma, quando o ferro é requerido pelo organismo para a realização de atividades metabólicas. Ele é importado para a mitocôndria pelo transportador SLC mitoferrina (Mfn) e incorporado à protoporfirina IX (PPIX) para ser utilizado na síntese do heme, pela enzima ferroquelatase, utilizado na formação do aglomerado de ferro e enxofre (ISC) ou armazenado

na ferritina mitocondrial (Ftmt) (ANDERSON; FRAZER, 2017; DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022).

Assim como a ferritina citosólica, a Ftmt é uma proteína de armazenamento de ferro, codificada por um gene sem íntron localizado no cromossomo 5q23.1, mas não possui uma sequência IRE de consenso (a função primária da Ftmt não é totalmente compreendida) (D’MELLO; KINDY, 2020; WALLACE, 2016).

Em relação à absorção de ferro heme, pouco se sabe com clareza sobre o processo, mas acredita-se que o ferro heme também pode atravessar o intestino delgado em outras formas (por exemplo, como ferritina), porém os mecanismos envolvidos não são bem definidos (DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022; HAMZA; BARTNIKAS, 2022). Estudos indicam que sua absorção está relacionada com a atividade do gene 1 responsivo ao heme (HRG1), mais conhecido por seu papel no transporte de ferro dentro dos macrófagos, mas que também é expresso pelos enterócitos.

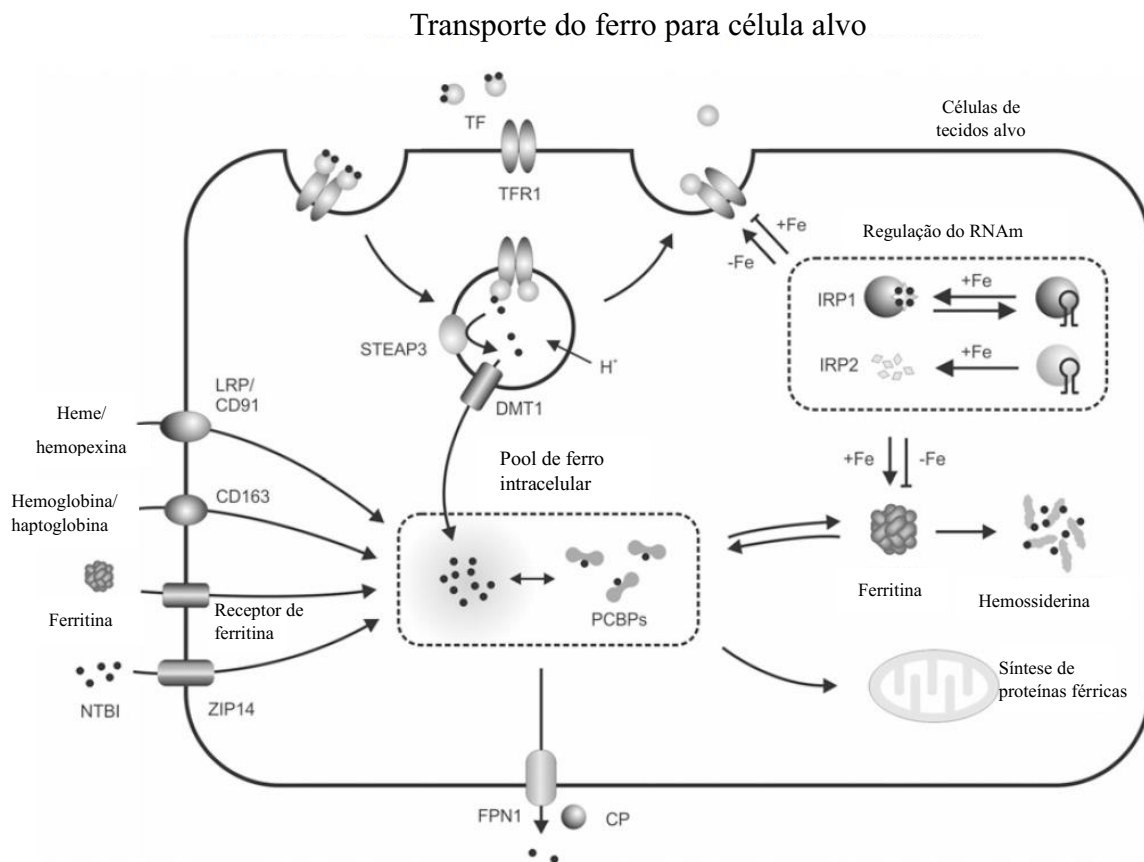


Figura 8: Transporte do ferro para célula alvo. Desenho esquemático do transporte do ferro pela corrente sanguínea associado a transferrina até a célula alvo. A transferrina liga-se ao seu receptor para internalização do ferro. Imagem retirada e adaptada de ANDERSON; FRAZER, 2017.

Assim, após o transporte para o enterócito, o ferro heme liga-se à hemoxygenase (HO) localizada no lado citosólico do RE liso que catalisa a liberação de  $\text{Fe}^{2+}$  e tanto o ferro heme quanto não heme ligam-se às proteínas de ligação ao ferro, a ferritina (BRESGEN; ECKL, 2015; DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022).

### 3.5.1. Regulação do ferro em nível Citoplasmático

O ferro é absolutamente essencial para a vida, atuando como componente do heme da hemoglobina e da mioglobina, necessário para o transporte de  $\text{O}_2$ , presente nos citocromos, que estão envolvidos na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Ele também está presente, nas enzimas P450, que estão envolvidas em reações de hidroxilação, compõem a enzima lisossomal mieloperoxidase, que é requerida pelos neutrófilos para exterminar bactérias e outras patógenos (DEVLIN, 2011). No entanto, ele é também extremamente tóxico, o ferro livre pode gerar radicais perigosos por meio da reação de Fenton e o ferro livre na circulação pode facilitar o crescimento de micróbios patogênicos e aumentar o risco de infecções sistêmicas. Portanto, devido esses dois principais fatores, o processo de controle do ferro sistêmico e celular é altamente regulado (D'MELLO; KINDY, 2020; CHIFMAN, J. *ET AL.*, 2012; WALLACE, 2016).

### 3.5.2. Controle da homeostase do ferro intracelular

Os níveis das proteínas relacionadas ao metabolismo do ferro são regulados pós-transcrição por meio da ligação das proteínas reguladoras de ferro (IRPs - IRP1 e IRP2) aos elementos responsivos ao ferro (IREs), que são estruturas em forma de haste-alça (*Stem-loop*) nas regiões não traduzidas (UTRs) - 3' ou nas 5' dos RNAs mensageiros (mRNAs) que codificam várias proteínas relacionadas ao ferro (D'MELLO; KINDY, 2020; WALLACE, 2016). A IRP1 e IRP2 podem ser vinculados a um IRE com alta afinidade quando os níveis de ferro estão baixos (CHIFMAN, J. et al., 2012; WALLACE, 2016). Então, quando o ferro intracelular está elevado, a IRP-1 adota uma conformação incapaz de se ligar ao IRE, enquanto a IRP2 é degradada. Portanto, a IRP não se liga ao IRE sob condições de alto teor de ferro (figura 9) (DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022; MAIO *ET AL.*, 2021).

Entretanto, quando a taxa de ferro está baixa, a IRP1 adquire a conformação favorável para ligação ao IRE e a expressão da IRP2 é elevada, permitindo que qualquer uma dessas IRPs se ligue ao IRE. O mRNA da ferritina contém um IRE na região UTR 5', enquanto no mRNA do TFR1, múltiplos IREs estão localizados dentro da região UTR 3' (CHIFMAN, J. *ET AL.*, 2012; WALLACE, 2016). A ligação de IRPs ao mRNA da ferritina causa um bloqueio da

tradução resultando em síntese reduzida e assim diminuição do armazenamento de ferro, enquanto a ligação do IRP ao mRNA do TFR1 o protege da degradação por endonucleases resultando em aumento da expressão de TFR1 e maior absorção de ferro (DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022; MAIO *ET AL.*, 2021).

Contudo, quando a taxa de ferro está baixa, a tradução da ferritina é bloqueada e o mRNA do TFR1 estabilizado permite sua tradução e entrada de forma eficiente (CHIFMAN *ET AL.*, 2012; BOGDAN *ET AL.*, 2016). Os mRNAs de outras proteínas de transporte de ferro, incluindo FPN1 e DMT1, também contêm IREs e são reguladas pelo sistema IRE / IRP de modo que quando a taxa de ferro está alta, a expressão de FPN1 aumenta devido à estabilização de seu mRNA, enquanto a expressão de DMT1 é reduzida por meio de um bloco de tradução (ANDERSON; FRAZER, 2017; WALLACE, 2016). Essas alterações aumentam o efluxo de ferro e reduzem seu influxo, respectivamente.

### 3.5.3. Homeostase sistêmica do ferro

A regulação da homeostase do ferro no nível celular é replicada no nível sistêmico, se houver baixa taxa de ferro no sangue, mais ferro será mobilizado das reservas de ferro do corpo e haverá um aumento na absorção intestinal de ferro (CHIFMAN; LAUBENBACHER; TORTI, 2014). No entanto, se o organismo estiver com elevada taxa de ferro, esses processos serão regulados negativamente (CHIFMAN, 2012; LAUBENBACHER; TORTI, 2014). As variações na demanda corporal de ferro são comunicadas ao fígado e este, por sua vez, modula a expressão da hepcidina, que é codificada pelo gene do peptídeo antimicrobiano da hepcidina (CAMASCHELLA; NAI; SILVESTRI, 2020; CHIFMAN; LAUBENBACHER; TORTI, 2014). A síntese da hepcidina é estimulada pelas proteínas hemojuvelina (HJV), receptor de transferrina 2 (TFR2) e a molécula HFE, tipo histocompatibilidade principal classe I (CHIFMAN; LAUBENBACHER; TORTI, 2014).

A hepcidina é distribuída através da circulação até seus locais-alvo, onde se liga à proteína exportadora de ferro FPN1, sendo assim, o FPN1 atua como o receptor da hepcidina (BOGDAN *ET AL.*, 2016). Este complexo é ubiquitinado, internalizado e degradado, impossibilitando a liberação do ferro na circulação. Dessa forma, quando o corpo está repleto de ferro, as concentrações de hepcidina são elevadas e o fornecimento de ferro ao plasma é reduzido (BOGDAN *ET AL.*, 2016). Porém, quando as necessidades de ferro são elevadas, as concentrações de hepcidina são reduzidas e mais ferro entra na circulação (WALLACE, 2016; (BOGDAN *ET AL.*, 2016). As principais células fonte exportadoras de ferro incluem macrófagos, que reciclam o ferro derivado do heme das hemácias senescentes; hepatócitos, que

## Mecanismos de regulação do ferro intracelular e sistêmico.

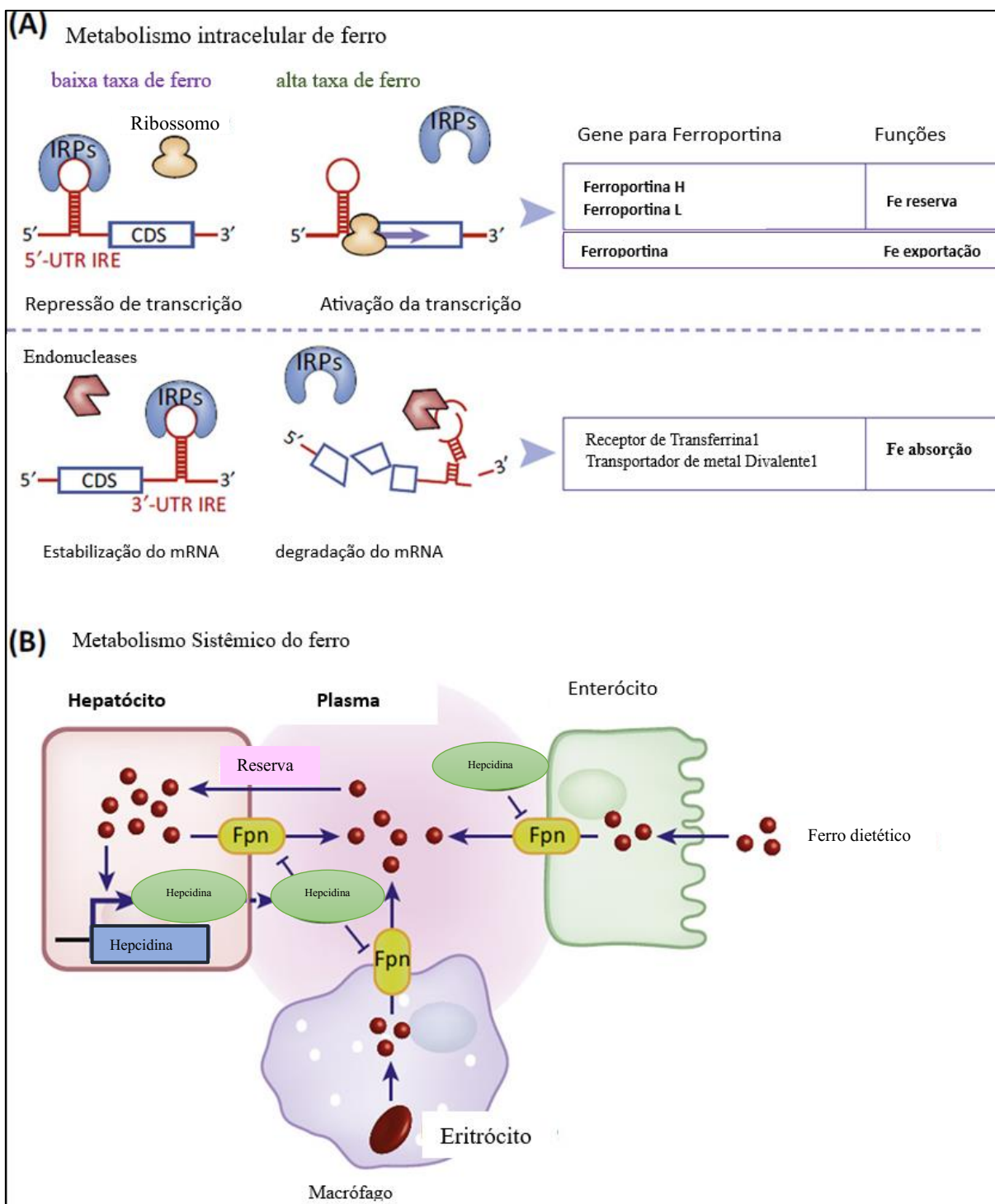


Figura 8: Mecanismos de regulação do ferro intracelular e sistêmico. Imagem apresenta desenho esquemático da regulação do ferro.

(A) A homeostase do ferro intracelular é predominantemente controlada pelo controle pós-transcricional dos genes do metabolismo do ferro através do sistema elemento responsivo ao ferro-proteína reguladora do ferro (IRE-IRP). A interação IRE-IRP sensível ao ferro regula a taxa de tradução ou a estabilidade do mRNA dos mRNAs, dependendo da localização do IRE na região não traduzida 5' ou 3' (UTR).

(B) A homeostase sistêmica do ferro é regulada pelo hormônio peptídico circulante hepcidina, que se liga à ferroportina (Fpn) na membrana plasmática e induz a internalização e degradação do Fpn em vários tipos de células. Imagem retirada e modificada de BOGDAN *ET AL.*, 2016



são o principal local de armazenamento de ferro; e enterócitos intestinais que captam o ferro por meio da ingestão alimentar de ferro (tabela 1 e figura 10) (CAMASCHELLA; NAI; SILVESTRI, 2020).

No entanto, a maioria das células é capaz de exportar ferro através da FPN1, e por isso são alvos potenciais da hepcidina (ANDERSON; FRAZER, 2017; BOGDAN ET AL., 2016).

Os níveis de transferrina também estão aumentados em condições de deficiência de ferro e diminuídos em condições de excesso de ferro, mas os níveis de transferrina estão geralmente em excesso, de modo que esse efeito é muito menos importante do que a regulação das outras proteínas envolvidas na manutenção da homeostase do ferro (DEVLIN, 2009; CAMASCHELLA, 2013).

A via reguladora da proteína morfogenética óssea-SMAD é central para a regulação da hepcidina e é provavelmente a via pela qual ocorre a regulação da hepcidina dependente de ferro, mas a via inflamatória citocinas, hipóxia e vários outros fatores também podem ativar vias de sinalização que levam a alterações na transcrição da hepcidina (CAMASCHELLA, 2013; NAI; SILVESTRI, 2020). O aumento das reservas de ferro e a inflamação aumentam a expressão da hepcidina, enquanto a redução das reservas de ferro e a hipóxia diminuem sua expressão (DEVLIN, 2009).

Mutações em qualquer uma dessas três podem levar a uma doença de sobrecarga de ferro chamada hemocromatose, porque a hepcidina não está disponível para regular negativamente os níveis de ferroportina em condições de excesso de ferro (DEVLIN, 2009; WALLACE, 2016; CAMASCHELLA, 2013).

Dentro das células, a maior parte do ferro é transferida para as mitocôndrias para a produção de grupos heme e Fe-S (CAMASCHELLA; NAI; SILVESTRI, 2020). O heme é primordial para a formação da hemoglobina, mioglobina, catalases, peroxidases, óxido nítrico sintases e citocromos. A estrutura única do heme, que consiste no cátion ferro coordenado a quatro átomos de nitrogênio de um anel tetrapirrol, permite o ajuste fino da reatividade do metal para desempenhar a função da biomolécula à qual está ligado (BARUPALA ET AL., 2016).

Nos eucariotos, a biossíntese do heme é iniciada e completada dentro das mitocôndrias, enquanto a montagem do aglomerado Fe-S é controlada por vias separadas, mas correlacionadas, tanto dentro das mitocôndrias quanto no citosol. O ferro desempenha um papel central em uma ampla gama de processos metabólicos, por isso não é surpreendente que defeitos na montagem do cofator levem a doenças humanas (CAMASCHELLA, 2013) BARUPALA ET AL., 2016).

## Absorção e transporte do ferro para diferentes tecidos

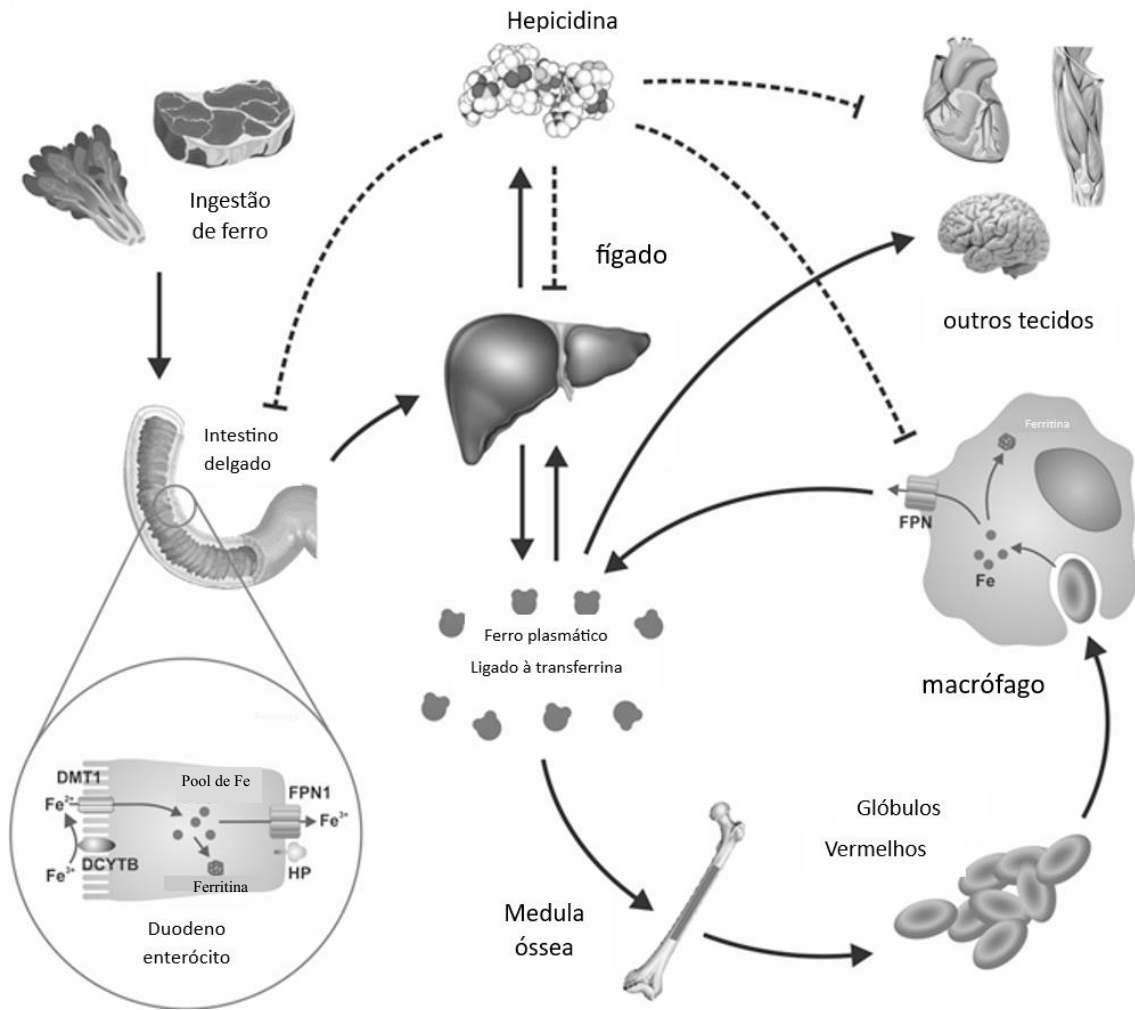


Figura 10: Absorção e transporte do ferro para diferentes tecidos. Desenho esquemático mostra o processo de absorção do ferro. O ferro está presente na dieta nas formas heme e não heme. Embora os mecanismos subjacentes à absorção do heme sejam pouco compreendidos, o ferro não-heme entra na circulação após atravessar a membrana apical do enterócito via DMT1 e a membrana basolateral via FPN1. O ferro liga-se ao TF plasmático e é distribuído aos tecidos de todo o corpo. Quantitativamente, a maior parte do ferro é usada pelos glóbulos vermelhos imaturos na medula óssea para a produção de hemoglobina. Os eritrócitos senescentes são fagocitados pelos macrófagos e o ferro é liberado dos eritrócitos catabolizados. A hemoglobina e entra novamente na circulação. O peptídeo hepcidina derivado do fígado desempenha um papel crítico na regulação da ingestão e distribuição de ferro no corpo, ligando-se à membrana plasmática FPN1 em enterócitos, macrófagos e na maioria das células do corpo e facilitando sua internalização e degradação. A hepcidina, por sua vez, é regulada pela demanda corporal de ferro. Assim, quando o organismo apresenta deficiência de ferro, as concentrações de hepcidina são baixas, favorecendo assim a absorção de ferro e a entrega ao plasma a partir dos locais de armazenamento; mas quando o corpo está repleto de ferro, uma concentração mais elevada de hepcidina reduz a absorção de ferro e prejudica a liberação de ferro das reservas. DCYTB, citocromo b duodenal; DMT1, transportador di valente de íons metálicos 1; FPN, ferroportina; HP, hefestina; TF, transferrina. Imagem retirada de ANDERSON; FRAZER, 2017 e adaptada.

## Regulação das enzimas-chaves envolvidas na homeostase do ferro

Proteínas	Mecanismo Regulatórios	Função
Proteínas cuja expressão aumenta quando ferro é escasso		
DMI-1 intestinal	IRE em 3' UTR	Absorção intestinal de ferro
Ferroportina	Degradação hepcidina-dependente quando ferro está alto	Exportação de ferro do intestino
Ceruloplasmina	?	Conversão de Fe <sup>2+</sup> em Fe <sup>3+</sup>
Transferrina	IRE em 3' UTR	Transporte de ferro no sangue
Receptor de Transferrina 1	IRE em 3' UTR	Captação de ferro pelas células
Proteínas cuja expressão aumenta quando ferro é abundante		
Apoferitina	IRE em 5' UTR	Armazenamento intracelular e transporte intestinal diminuído
Receptor Transferrina 2	IRE em 5' UTR	Estimula expressão aumentada de hepcidina
Hepcidina	Expressão estimulada por HJV, HFE e TFR2	Facilita a degradação de ferroportina
Ácido aminolevulínico sintase	IRE em 5' UTR	Biossíntese de porfirina

Tabela1: Tabela retirada de DEVLIN, 2009 Resumo das enzimas envolvidas na homeostase do ferro sistêmico e celular

### 3.5.4. Regulação da Biossíntese de Heme e Fe-S

Em humanos, o heme é sintetizado na medula óssea (nos progenitores eritróides), para produção de glóbulos vermelhos, e no fígado, para fornecer numerosas enzimas contendo heme. O estímulo para a produção de heme difere entre os dois locais de síntese; no fígado ocorre em resposta a vários estados metabólicos do corpo, nos progenitores eritróides, por outro lado, mantêm a produção de heme em um ritmo constante para atender à demanda de glóbulos vermelhos.

O primeiro passo na biossíntese do heme eucariótico é a formação mitocondrial do ácido 5-aminolevulínico (ALA) (DUTT; HAMZA; BARTNIKAS, 2022). Na formação do heme duas isoformas diferentes de ALAS são utilizadas: ALAS1 no fígado e ALAS2 na medula óssea. Ambas as isoformas são reguladas pós-transcricionalmente por dois mecanismos diferentes, em o heme tem um efeito de *feedback* negativo nas transcrições do ALAS1 e duas formas alternativas de *splicing* do ALAS1, uma forma de *splicing* é submetida ao decaimento mediado por heme, e a outra é resistente a esse efeito e requer tradução para ser regulada pelo decaimento mediado por heme. Já o ALAS2 pode ligar-se às proteínas reguladoras do ferro (IRP). Isso impede a tradução do mRNA do ALAS2. Portanto a manutenção da síntese do heme nos

diferentes órgãos (fígado e medula) apresentam variações importantes (BARUPALA *ET AL.*, 2016; PAUL *et al.*, 2017).

Contudo, a formação do aglomerado de Fe-S é mais simples que a formação do heme em muitas maneiras, pois o heme é uma mistura de componentes orgânicos (protoporfirina) e inorgânicos (ferro), já os aglomerados de Fe-S são estritamente inorgânicos (BARUPALA *ET AL.*, 2016). Os átomos de ferro em aglomerados biológicos de Fe-S interagem diretamente com resíduos de proteínas e os átomos de enxofre unem-se aos átomos de ferro vizinhos. Os aglomerados podem ser encontrados em uma variedade de configurações, dependendo do número de átomos de ferro e enxofre, as formas mais comuns são 2Fe-2S, 3Fe-4S e 4Fe-4S (PAUL *ET AL.*, 2017). Os átomos de Fe dentro do aglomerado Fe-S podem existir nas formas férrica ou ferrosa e o ciclo entre esses estados redox permite a transferência de elétrons para reações redox. A tendência do aglomerado Fe-S oxidado de ganhar um elétron é chamada de “potencial de redução”.

Os aglomerados de Fe-S não existem livremente, mas estão intimamente ligados ao seu parceiro apoproteína. O ferro livre formará um complexo insolúvel quando ligado ao sulfeto, de modo que a proteína desempenha um papel crítico na solubilização da unidade Fe-S. As proteínas Fe-S geralmente se ligam ao seu cofator Fe-S correspondente por meio de interações iônicas entre tióis de cisteína e ferro no cofator Fe-S. Em alguns casos, os aglomerados Fe-S são alternativamente ligados através de resíduos de histidina. Subconjuntos de aglomerados 2Fe2S, como aqueles encontrados nas proteínas Rieske, são coordenados por duas cisteínas e duas histidinas (Cys2His2). (BARUPALA *ET AL.*, 2016; PAUL *ET AL.*, 2017).

### 3.6. Impacto das mutações no mtDNA e nDNA nas atividades do Ferro

As mitocôndrias são organelas responsáveis pela geração de energia celular (ATP) através do processo de fosforilação oxidativa (ROY *ET AL.*, 2022). A síntese de ATP ocorre principalmente na cadeia de transporte de elétrons que consiste em uma série de cinco complexos proteico membranares com grupos prostéticos capazes de aceitar e doar um ou dois elétrons (PÉREZ, *ET AL.* 2008; DUDKINA, *ET AL.* 2005). Os complexos I e II tem a função de promover a transferência de prótons ( $H^+$ ) de alta energia para o interior do espaço intramembrana onde eles serão direcionados ao complexo IV e para assim se ligar ao aceptor final de elétrons ( $O_2$ ), formando moléculas de água ( $H_2O$ ) e ATP (DESAI, SABANEGH, KIM, AGARWAL, 2010; SILVERTHORN, 2003). No entanto, durante esse processo espécies reativas de oxigênio (EROs) são geradas como subprodutos (ROY *ET AL.*, 2022).

As EROs são moléculas ou fragmentos que normalmente apresentam alta reatividade, devido à presença de um par de elétrons não pareado (DU, Z *ET AL.* 2012; HIONA e LEEUWENBURGH, 2012).

EROs podem atuar de duas formas, benéficas ou deletérias, dependendo de sua concentração e o local de produção. Em baixas concentrações, os radicais desempenham ações fisiológicas favoráveis como regulação das vias de sinalização intracelular pela oxidação reversível de proteínas, tais como fatores de transcrição ou como no caso do óxido nítrico que pode auxiliar na regulação da pressão arterial, atuação no mecanismo de defesa do organismo e relaxamento da musculatura lisa (DESAI, SABANEKH, KIM, AGARWAL, 2010; VALKO, *ET AL.* 2007 ).

No entanto, quando EROs estão em níveis elevados de maneira crônica, podem causar danos em proteínas, lipídios, carboidratos e no DNA, promovendo mutação ou citotoxicidade. As EROs podem vazar e danificar outras organelas, mas como o mtDNA está próximo do local de produção das ERO, o genoma mitocondrial é um alvo imediato e óbvio. Outra razão para o aumento do dano ao mtDNA poderia ser a falta de histonas protetoras que podem aumentar a suscetibilidade do mtDNA ao dano oxidativo (ZHANG *ET AL.*, 2021). O dano oxidativo endógeno é comparativamente menor no nDNA do que no mtDNA e as mutações no mtDNA acumulam-se a uma taxa 10 vezes maior.

Em condições normais, aproximadamente 1% do oxigênio total utilizado pela cadeia respiratória mitocondrial é convertido em EROs, embora em condições patológicas isto possa aumentar dramaticamente. As EROs, particularmente na forma do radical superóxido ( $O^{\cdot -}$ ), são geradas principalmente no complexo I ou no espaço intermembranas da matriz do complexo III. As mitocôndrias são adicionalmente um local de síntese de óxido nítrico (NO), que por sua vez pode formar o íon peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) quando o NO reage com  $O^{\cdot -}$ , levando à geração de espécies reativas de nitrogênio (RNS) igualmente indesejáveis.

Então tendo em vista a localização e variedade de processo em que as mitocôndrias estão envolvidas é possível inferir o efeito das mutações em seu DNA e se for somado os efeitos EROs no nDNA, especificamente nos genes relacionados no metabolismo de ferro, os efeitos serão sistêmicos principalmente em órgãos como coração, fígado, músculo e o sistema nervoso onde há grande quantidade de mitocôndria.

Os impactos celulares devido a mutações no mtDNA na cadeia transportadora de elétrons pode afetar uma série de reações, mas mutações nos genes relacionados ao metabolismo do ferro, como por exemplo mutação nos genes NFS1, ISD11, FXN ou ISCU

resultam em síntese insuficiente de aglomerados de Fe-S, o que causa uma série de doenças. Em resumo as células não podem sobreviver sem a biogênese dos aglomerados Fe-S mitocondriais o que torna as mitocôndrias essenciais. A seguir é apresentada uma tabela retirada de (ZHANG ET AL., 2021 mostrando com efeito de mutações no DNA relacionada apenas com as sínteses de FE-S e as disfunções relacionadas (ZHANG ET AL., 2021).

Tabela 2: Doenças atualmente conhecidas causadas por mutações em genes relacionados à biossíntese e transferência de aglomerados mitocondriais de ferro-enzofre em mamíferos

Proteínas	Função	Doenças associadas	Causas	Referência
Nsf1	Cisteína dessulfurase fornece enxofre inorgânico para aglomerados de Fe-S	Deficiência do complexo infantil II/III (IMC23D)	Mutação missense c.251G>A, pág.Arg72Gln	Farhan et al. 2014; Land and Rouault 1998
ISD11	Liga-se à cisteína desulfurase e ajuda a liberar enxofre inorgânico para aglomerados de Fe-S. ACP interage com ISD11	Defeitos de fosforilação oxidativa combinada 19	Mutação missense c.203G>T, pág.R68L	Adam et al. 2006; Lim et al. 2013
ACP	Interage com ISD11 e estabiliza a função de NSF1 e a biossíntese de Fe –S	Manic depressive illness (Bipolar disorder)	(associação SNP)	Wellcome Trust Case Control 2007
Frataxin (FXN)	Envolve a biossíntese de Fe-S	Ataxia de Friedreich (FRDA)	A expansão da repetição do trinucleotídeo GAA no intron 1 suprime a transcrição de FXN e reduz sua expressão	Campuzano et al. 1996; Gellera et al. 2007
ISCU	Scaffold para Fe–S	Miopatia com acidose láctica	Erro de emenda ou erro de emenda e mutação missense c.149G> A, p.G50E	Kollberg et al. 2009; Mochel et al. 2008; Tong and Rouault 2006
FDX1	Intermediário de transporte de elétrons para a biossíntese de citocromos mitocondriais P450 e Fe-S	-	-	Okamura et al. 1985; Shi et al. 2012
FDX2	Transfere elétrons do NADPH para Fe –S biossíntese via FDXR	Miopatia mitocondrial, episódica, com ou sem atrofia óptica e leucoencefalopatia reversível (MEOAL)	Mutação homozigótica c.1A>T, p.M1L ou c.431C>T, p.P144L	Gurgel-Giannetti et al. 2018; Sheftel et al. 2010; Spiegel et al. 2014
FDXR	Recebe elétrons do NADPH, iniciando assim a cadeia de transporte de elétrons que serve a biossíntese dos citocromos mitocondriais P450 e Fe-S	Neuropatia auditiva e atrofia óptica (ANOA)	Mutação homozigótica c.916C>T, Arg306Cys ou mutação heterozigótica Gln419Ter/Leu215 Val/Glu477Lys	Lin et al. 1990; Paul et al. 2017; Solish et al. 1988

Genes associados ao transporte mitocondrial de Fe-S

HSPA9	Chaperona envolvidas no transporte Fe –S Síndrome EVEN-PLUS	Anemia sideroblástica congênita 4  Mutação homozigótica c.376C>T, p.R126W	Deleção de gene	Kaul et al. 1995; Schmitz-Abe et al. 2015  Royer-Bertrand et al. 2015
HSC20	Cochaperona. Ele se liga a proteínas alvo que contém o motivo LYR	Anemias sideroblásticas congênitas (ACS)	Uma variante do promotor herdada pelo pai (c.-134C> A) previu-se que perturbaria um sítio de ligação do fator de transcrição ETS	Maio et al. 2014; Sun et al. 2003; Uhrigshardt et al. 2010 ; Crispin et al. 2017

GLRX5	Proteína transportadora Fe-S	Anemia sideroblástica 3	conservado e um frameshift herdado pela mãe (c.259dup, p.T87fs*27) O splicing errado leva à baixa expressão de GLXR5	Camaschella et al. 2007; Wingert et al. 2005
NFU1	Entrega de Fe-S para destinatários específicos	Síndrome de múltiplas disfunções mitocondriais 1 (MMDS1)	c.545G>A,p.Arg182Gln; ou mutação homozigótica c.622G>T (p.Gly208Cys)	Al-Hassnan et al. 2015; Lorain et al. 2001; Navarro-Sastre et al. 2011
Proteínas BOLA3	Função Entrega de Fe-S para destinatários específicos	Doenças associadas Síndrome de múltiplas disfunções mitocondriais 2 (MMDS2)	Causas Duplicação de par de bases único c.123dupA, no éxon 2, causando uma mudança de quadro que produz um códon de parada prematuro; ou mutação missense homozigótica c.200T>A no exon 3, p.167N	Referência Haack et al. 2013; Seyda et al. 2001; Zhou et al. 2008
IBA57	Componente de montagem [Fe4-S4] para um subconjunto de destinatários	Multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 3 (MMDS3) Paraplegia espástica autossômica recessiva 74	Homozygote mutation c.941A>C,p.Gln314Pro Mutação homozigótica c.678A-G	Ajit Bolar et al. 2013; Nilsson et al. 2009 Lossos et al. 2015
ISCA2	Envolve a maturação e montagem de Fe-S	Síndrome de múltiplas disfunções mitocondriais 4 (MMDS4)	Mutação homozigótica c.229G>A,p.G77S	Al-Hassnan et al. 2015; Sheftel et al. 2012
ISCA1	Envolve a biossíntese e montagem de Fe-S	Síndrome de múltiplas disfunções mitocondriais 5 (MMDS5)	Mutação homozigótica c.259G>A,p.E87K	Cozar-Castellano et al. 2004; Shukla et al. 2017
IND1	Tradu�o mitocondrial; assembly complexa I	Encefalopatia mitocondrial de início na infância e deficiência do complexo I	c.166G>, p.G56R com deleção abrangendo os exons 1-4. Uma segunda substitui�o no íntron 9 (c.815-27T>C) resultando em splicing	Calvo et al. 2010; Sheftel et al. 2009
ABCB7	Componente da exporta�o mitocondrial maquinaria	Anemia sideroblástica ligada ao X com ataxia cerebelar (XLSA/A)	Várias muta�es próximas ou em domínios transmembranares do transportador ABC	Allikmets et al. 1999; Bekri et al. 2000; Savary et al. 1997

Tabela 2: Retirada e traduzida de ZHANG *ET AL.*, 2021

#### 4. CONCLUSÃO

As mitocôndrias estão envolvidas em uma série de eventos celulares, e sua atividade é essencial para os organismos eucarióticos. Apesar de a maioria do seu genoma ter sido transferido para o nDNA, os genes remanescentes são de grande importância, a maioria relacionada com a síntese das proteínas cadeia respiratória. A participação da mitocôndria na manutenção do ferro é essencial, pois ela é o principal local de destino para produção do grupo heme, importante para formação da hemoglobina e indiretamente para oxigenação e produção de energia sistêmica e a formação do Fe-S que participa de diversas vias metabólicas.



## 5. REFERÊNCIA

Alberts B, Johnson A, Raff M, Lewis J, Roberts K, Walter P, Bray D, Watson J. **Biologia Molecular da célula**. 6<sup>o</sup> ed Brasil, São Paulo: artmed; 2017.

AKBARI, Mansour; NILSEN, Hilde Loge; MONTALDO, Nicola Pietro. Dynamic features of human mitochondrial DNA maintenance and transcription. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, vol. 10, 7 Sep. 2022. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.984245>.

ANDERSON, Gregory J; FRAZER, David M. Current understanding of iron homeostasis. [s. d.]. DOI 10.3945/ajcn. Available at: <https://doi.org/10.3945/ajcn>.

BARUPALA, Dulmini P.; DZUL, Stephen P.; RIGGS-GELASCO, Pamela Jo; STEMMLER, Timothy L. Synthesis, delivery and regulation of eukaryotic heme and Fe-S cluster cofactors. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, vol. 592, p. 60–75, 15 Feb. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.01.010>.

BOGDAN, Alexander R.; MIYAZAWA, Masaki; HASHIMOTO, Kazunori; TSUJI, Yoshiaki. Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. **Trends in Biochemical Sciences**, vol. 41, no. 3, p. 274–286, 1 Mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.11.012>.

BOGUSZEWSKA, Karolina; SZEWCZUK, Michał; KAZMIERCZAK-BARANSKA, Julia; KARWOWSKI, Bolesław T. The Similarities between Human Mitochondria and Bacteria in the Context of Structure, Genome, and Base Excision Repair System. **Molecules**, vol. 25, no. 12, 1 Jun. 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25122857>.

BRESGEN, Nikolaus; ECKL, Peter M. Oxidative stress and the homeodynamics of iron metabolism. **Biomolecules**, vol. 5, no. 2, p. 808–847, 11 May 2015. <https://doi.org/10.3390/biom5020808>.

BULTHUIS, Elianne P.; ADJOBHO-HERMANS, Merel J.W.; WILLEMS, Peter H.G.M.; KOOPMAN, Werner J.H. Mitochondrial Morphofunction in Mammalian Cells. **Antioxidants and Redox Signaling**, vol. 30, no. 18, p. 2066–2109, 20 Jun. 2019. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7534>.

CAMASCHELLA, Clara. **Iron and hepcidin: a story of recycling and balance**. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Available at: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2013/1/1/1249361/bep00113000001.pdf>.

CAMASCHELLA, Clara; NAI, Antonella; SILVESTRI, Laura. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. **Haematologica**, vol. 105, no. 2, p. 260–272, 31 Jan. 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>.

CARVALHO, Gustavo; REPOLÊS, Bruno Marçal; MENDES, Isabela; WANROOIJ, Paulina H. Mitochondrial DNA Instability in Mammalian Cells. **Antioxidants and Redox Signaling**, vol. 36, no. 13–15, p. 885–905, 1 May 2022. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0091>.

CHAPMAN, James; NG, Yi Shiao; NICHOLLS, Thomas J. The maintenance of mitochondrial DNA integrity and dynamics by mitochondrial membranes. **Life**, vol. 10, no. 9, p. 1–42, 1 Sep. 2020. <https://doi.org/10.3390/life10090164>.

CHENG, Ruiying; DHORAJIA, Varun V.; KIM, Jonghan; KIM, Yuho. Mitochondrial iron metabolism and neurodegenerative diseases. **NeuroToxicology**, vol. 88, p. 88–101, 1 Jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.11.003>.

CHIFMAN, J.; KNISS, A.; NEUPANE, P.; WILLIAMS, I.; LEUNG, B.; DENG, Z.; MENDES, P.; HOWER, V.; TORTI, F. M.; AKMAN, S. A.; TORTI, S. V.; LAUBENBACHER, R. The core control system of intracellular iron homeostasis: A mathematical model. **Journal of Theoretical Biology**, vol. 300, p. 91–99, 7 May 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.01.024>.

CHIFMAN, Julia; ARAT, Seda; DENG, Zhiyong; LEMLER, Erica; PINO, James C.; HARRIS, Leonard A.; KOCHEN, Michael A.; LOPEZ, Carlos F.; AKMAN, Steven A.; TORTI, Frank M.; TORTI, Suzy V.; LAUBENBACHER, Reinhard. Activated Oncogenic Pathway Modifies Iron Network in Breast Epithelial Cells: A Dynamic Modeling Perspective. **PLoS Computational Biology**, vol. 13, no. 2, 1 Feb. 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005352>.

CHIFMAN, Julia; LAUBENBACHER, Reinhard; TORTI, Suzy V. A systems biology approach to iron metabolism. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, vol. 844, p. 201–225, 2014. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2_10).

DEVLIN, M.Thomas. Manual de Bioquímica com correlações clínicas. Bluncher, São Paulo, p. 571-603, p. 1112-1118

DESAI, N.; SABANEKH, J.; KIM, T.; AGARWAL A. Free Radical Theory of Aging: Implications in Male Infertility. **Urology: 2010, Vol.75, P14-19**

D'MELLO, Santosh R.; KINDY, Mark C. Overdosing on iron: Elevated iron and degenerative brain disorders. **Experimental Biology and Medicine**, vol. 245, no. 16, p. 1444–1473, 1 Oct. 2020. <https://doi.org/10.1177/1535370220953065>.

DUTT, Sohini; HAMZA, Iqbal; BARTNIKAS, Thomas Benedict. Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism. **Annual Review of Nutrition**, vol. 42, p. 311–335, 22 Aug. 2022. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062320-112625>.

FALKENBERG, Maria. Mitochondrial DNA replication in mammalian cells: Overview of the pathway. **Essays in Biochemistry**, vol. 62, no. 3, p. 287–296, 20 Jul. 2018. <https://doi.org/10.1042/EBC20170100>.

FICIARÀ, Eleonora; MUNIR, Zunaira; BOSCHI, Silvia; CALIGIURI, Maria Eugenia; GUIOT, Caterina. Alteration of iron concentration in alzheimer's disease as a possible diagnostic biomarker unveiling ferroptosis. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, no. 9, 1 May 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22094479>.

FLORES-ROMERO, Hector; DADSENA, Shashank; GARCÍA-SÁEZ, Ana J. Mitochondrial pores at the crossroad between cell death and inflammatory signaling. **Molecular Cell**, vol. 83, no. 6, p. 843–856, 16 Mar. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.02.021>.

FONTANESI, Flavia; TIGANO, Marco; FU, Yi; SFEIR, Agnel; BARRIENTOS, Antoni. Human mitochondrial transcription and translation. **The Human Mitochondrial Genome: From Basic Biology to Disease**. [S. l.]: Elsevier, 2020. p. 35–70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819656-4.00002-4>.

KÜHLBRANDT, Werner. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. **BMC Biology**, vol. 13, no. 1, 29 Oct. 2015a. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0201-x>.

KÜHLBRANDT, Werner. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. **BMC Biology**, vol. 13, no. 1, 29 Oct. 2015b. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0201-x>.

MAIO, Nunziata; ZHANG, De Liang; GHOSH, Manik C.; JAIN, Anshika; SANTAMARIA, Anna M.; ROUAULT, Tracey A. Mechanisms of cellular iron sensing, regulation of erythropoiesis and mitochondrial iron utilization. **Seminars in Hematology**, vol. 58, no. 3, p. 161–174, 1 Jul. 2021. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2021.06.001>.

MUFTUOGLU, Meltem; MORI, Mateus P.; SOUZA-PINTO, Nadja C.de. Formation and repair of oxidative damage in the mitochondrial DNA. **Mitochondrion**, vol. 17, p. 164–181, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.03.007>.

PAUL, Bibbin T.; MANZ, David H.; TORTI, Frank M.; TORTI, Suzy V. Mitochondria and Iron: current questions. **Expert Review of Hematology**, vol. 10, no. 1, p. 65–79, 2 Jan. 2017. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1268047>.

RAMÓN, Javier; VILA-JULIÀ, Ferran; MOLINA-GRANADA, David; MOLINA-BERENGUER, Miguel; MELIÀ, Maria Jesús; GARCÍA-ARUMÍ, Elena; TORRES-TORRONTERAS, Javier; CÁMARA, Yolanda; MARTÍ, Ramon. Therapy prospects for mitochondrial dna maintenance disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, no. 12, 2 Jun. 2021a. <https://doi.org/10.3390/ijms22126447>.

ROSS, Michael H.; PAWLINA, Wojciech. *Histology A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*. 6 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.p 53, 56.

ROY, Abhipsa; KANDETTU, Amoolya; RAY, Swagat; CHAKRABARTY, Sanjiban. Mitochondrial DNA replication and repair defects: Clinical phenotypes and therapeutic interventions. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, vol. 1863, no. 5, 1 Jun. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2022.148554>.

SANETO, Russell P. Genetics of Mitochondrial Disease. **Advances in Genetics**, vol. 98, p. 63–116, 2017. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2017.06.002>.

SILVERTHORN. **Fisiologia Humana: Uma abordagem Integrada**: 2003, Monale, 2º edição Avenida Ceci, Tamboré SP.

SPIKINGS, E. C.; ALDERSON, J.; ST. JOHN, J. C. Transmission of mitochondrial DNA following assisted reproduction and nuclear transfer. **Human Reproduction Update**, vol. 12, no. 4, p. 401–415, Jul. 2006. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml011>.

STANFIELD, Cindy L. *Principles of Human Physiology*. 4 ed. Boston: Pearson. 2011 p. 366, 34,35.

ST. JOHN, Justin. The control of mtDNA replication during differentiation and development. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, vol. 1840, no. 4, p. 1345–1354, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.036>.

WALLACE, Daniel F. **Regulation of Iron Homeostasis**. [S. l.: s. n.], 2016.

WALLACE, Douglas C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine. **Annual Review of Genetics**, vol. 39, p. 359–407, 2005. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>.

ZHANG, Wenxin; XU, Li; ZHAO, Hongting; LI, Kuanyu. Mammalian mitochondrial iron–sulfur cluster biogenesis and transfer and related human diseases. **Biophysics Reports**, vol. 7, no. 2, p. 127–141, 2021. <https://doi.org/10.52601/bpr.2021.200038>.

ZINOVKIN, R. A.; SKULACHEV, M. V.; SKULACHEV, V. P. Mitochondrial genome and longevity. **Biochemistry (Moscow)**, vol. 81, no. 12, p. 1401–1405, 1 Dec. 2016. <https://doi.org/10.1134/S0006297916120014>.