
IMPLICAÇÕES EVOLUTIVAS DA ENUCLEAÇÃO DOS GLÓBULOS VERMELHOS EM MAMÍFEROS

EVOLUTIONARY IMPLICATIONS OF THE ENUCLEATION IN MAMMALIAN RED BLOOD CELLS

Bruna Espiño dos Santos¹; Jane Eyre Gabriel^{2*}

1 - Graduanda do Curso de Bacharelado em Biotecnologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos UFSCar, Campus São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

2 - Docente do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos UFSCar, Campus de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

RESUMO:

Os eritrócitos são células hematopoéticas essenciais para o transporte de nutrientes e a realização da hematose pelas trocas gasosas, tornando-os aptos a desempenhar suas funções ao longo de um complexo processo de maturação celular, denominado eritropoese. Interessantemente, a eritropoese em mamíferos inclui um processo típico e exclusivo de enucleação celular com a perda de núcleo e de organelas celulares pelos eritrócitos, em sua etapa final de maturação. Sob este aspecto, o presente estudo objetivou compilar as principais descobertas acadêmicas a partir de levantamento bibliográfico de literatura especializada, revelando as evidências que sustentam as hipóteses evolutivas associadas à enucleação dos eritrócitos em mamíferos. A partir desta problemática, artigos científicos em idioma inglês, que tratavam especificamente da temática proposta, foram selecionados no período de cinco anos, utilizando informações contidas em distintos bancos de dados computadorizados, tais como: Pubmed/MEDLINE, Science Direct e Scielo. Dados bibliográficos evidenciaram possíveis hipóteses aventadas para explicar as razões biológicas evolutivas envolvidas na enucleação celular em eritrócitos, tais como resultado de aumentos na taxa de acumulação de hemoglobina (Hb) por volume celular, redução na liberação de radicais livres (ROS), inibição do mecanismo apoptótico e armazenamento anatômico estratégico. Embora algumas pressuposições venham sendo postuladas a fim de elucidar os mecanismos evolutivos de enucleação durante a eritropoese em mamíferos, tais teorias ainda estão cercadas por incertezas e especulações junto à comunidade científica. Assim, estudos comparativos adicionais devem ser conduzidos a fim de levantar novas evidências sobre os benefícios evolutivos do fenômeno de enucleação dos eritrócitos em tais animais.

Palavras-chave: Eritropoese, eritrócitos, evolução filogenética.

ABSTRACT:

Erythrocytes are hematopoietic cells essential for transporting nutrients and carrying out hematoses through gas exchange, making them capable of performing their functions throughout a complex process of cellular maturation, called erythropoiesis. Interestingly, erythropoiesis in mammals includes a typical and exclusive process of cell enucleation with the loss of nucleus and cellular organelles by erythrocytes, in their final stage of maturation. Within this context, the present study aimed to compile the academic discoveries based on a bibliographical survey of specialized literature, that the evolutionary hypotheses associated with the enucleation of erythrocytes in mammals. Based on this issue, scientific

articles in English, which specifically dealt with the proposed theme, were selected over a period of five years, using information contained in different computerized databases, such as: Pubmed/MEDLINE, Science Direct and Scielo. Bibliographic data highlighted possible hypotheses put forward to explain the evolutionary biological reasons involved in cell enucleation in erythrocytes, such as a result of increases in the rate of accumulation of hemoglobin (Hb) per cell volume, reduction in the release of free radicals (ROS), inhibition of the mechanism apoptotic and strategic anatomical storage. Although some hypotheses have been described to elucidate the evolutionary mechanisms of enucleation during mammalian erythropoiesis, such theories are still surrounded by uncertainty and speculation within the scientific community. Therefore, it is crucial that additional comparative studies are conducted in order to provide new clues about the evolutionary benefits of the phenomenon of erythrocyte enucleation in such animals.

Keywords: Erythropoiesis, erythrocytes, phylogenetic evolution.

1. INTRODUÇÃO

Os eritrócitos, também conhecidos como glóbulos vermelhos (GVs) ou hemácias, são as células hematopoéticas mais abundantes do sangue, estando presentes na corrente sanguínea de quase todos os vertebrados (Yap; Zhang, 2021). Em mamíferos, suas principais funções são o transporte de nutrientes e a realização de trocas gasosas, sendo tais processos viabilizados devido à maturação de células precursoras eritroblastos convertidas em eritrócitos diferenciados, acarretando o acúmulo citosólico da proteína hemoglobina (Hb). A hemoglobina, por sua vez, interage com diferentes gases, tais como: oxigênio e gás carbônico, ao longo do corpo humano (Barbalato; Pillarisetty, 2022), que ligam-se diretamente com um átomo de ferro presente em seu interior (Junqueira; Carneiro, 2017; Nelson; Cox, 2014).

Particularmente, os eritrócitos de mamíferos são células bicôncavas com formato discoide, capazes de promover uma maior otimização da área de superfície celular para a realização de trocas gasosas e de nutrientes entre os diferentes tecidos de um organismo (Junqueira; Carneiro, 2017). Embora GVs de mamíferos não apresentem núcleo e organelas celulares, tais células hematopoéticas apresentam ribossomos e citoesqueleto ativos, de modo a modificar ligeiramente sua estrutura e responder a estímulos ambientais (Kumar *et al.*, 2022; Barbalato; Pillarisetty, 2022). Além disso, os eritrócitos possuem tempo de vida de cerca de 120 dias em mamíferos e ao atingirem a senescência, são degradados por macrófagos (Borges; Sesti-Costa, 2022). Sua estrutura é marcada pelo acúmulo citosólico de hemoglobina, complexo proteico formado pela interação entre cadeias polipeptídicas do tipo globina e um grupo prostético do tipo heme, que interage diretamente com os gases durante as trocas gasosas (Junqueira; Carneiro, 2017; Nelson; Cox, 2014).

Adicionalmente, os eritrócitos possuem origem embrionária proveniente de células-tronco hematopoéticas mieloides e, até se diferenciarem ao seu estado final, essas células passam por uma série de modificações estruturais classificadas em diferentes fases e tipos celulares intermediários (Singh et al., 2021). O processo de proliferação, diferenciação e maturação dos eritrócitos, denominado eritropoese, inicia-se a partir de uma célula-tronco hematopoética mieloide progenitora e, em mamíferos adultos, ocorre, em maior parte, na medula óssea vermelha (Menon; Ghaffari, 2021). Os mecanismos fundamentais envolvidos na eritropoese e diferenciação de proeritroblastos até os eritroblastos ortocromáticos (Ortho-E) incluem a condensação da cromatina e o acúmulo de Hb, que estão presentes tanto na maturação de ambos GVs nucleados e anucleados (Menon; Ghaffari, 2021). Contrariamente, em mamíferos, ocorrem, adicionalmente, progressiva acidificação citosólica, redução da área celular, aumento da esfericidade celular, redução da área nuclear, redução da taxa de área nuclear por área citoplasmática e, por fim, o processo denominado enucleação, no qual são exocitados o núcleo e as organelas citoplasmáticas de eritroblastos ortocromáticos (Dussouchaud *et al.*, 2022; Junqueira; Carneiro, 2017; Menon; Ghaffari, 2021; Yap; Zhang, 2021). Adicionalmente, para ocorrer a enucleação, vários mecanismos que se assemelham à divisão celular são evidenciados, tais como: polarização nuclear, extrusão de núcleo e de organelas celulares a partir de rotas autofágicas, formação do reticulócito e citocinese, requerendo a participação de inúmeras biomoléculas, tais como: miRNAs, histonas desacetilases, caspases, clatrininas e proteínas remodeladoras do citoesqueleto e formadoras da citocinese (Dussouchaud *et al.*, 2022). Por fim, a maturação completa do reticulócito, mediada pelo crescente acúmulo e síntese de Hb, irá finalmente originar o eritrócito anucleado em mamíferos (Borges; Sesti-Costa, 2022; Junqueira; Carneiro, 2017).

Sob este contexto, questionamentos têm sido frequentemente levantados a fim de desvendar a caracterização histológica diferenciada entre GVs de mamíferos e os demais vertebrados. Sendo assim, o presente artigo objetivou apresentar uma revisão literária, resumindo recentes achados bibliográficos acerca desta temática, de modo a apresentar as possíveis explicações associadas à enucleação de eritrócitos em mamíferos e seus benefícios fisiológicos para tal grupo filogenético.

2. METODOLOGIA

A presente revisão narrativa de estudos promoveu a busca de artigos científicos,

seguindo critérios preestabelecidos. A busca dos trabalhos foi efetuada em maio de 2024, a partir de reconhecidos bancos de dados de buscas de artigos descritivos de literatura científica, tais como: PubMed/MEDLINE, Science Direct e Scielo, abrangendo o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2023, totalizando 05 anos, sendo exclusivamente selecionados artigos no idioma inglês. Os descritores incluídos para a busca dos artigos científicos compreenderam as seguintes palavras chaves em idioma inglês: “erythropoiesis” (eritropoese); “erythrocytes” (eritrócitos) e ‘phylogenetic evolution” (evolução filogenética). A escolha por tais descritores genéricos foi estabelecida para propiciar a seleção de artigos científicos, a partir de uma busca de ampla abrangência, a fim de apresentar as possíveis explicações associadas à enucleação de eritrócitos em mamíferos e seus benefícios fisiológicos e evolutivos para tal grupo filogenético.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O total de artigos elencados mediante pesquisas nos bancos de dados de artigos científicos correspondeu a 60 estudos, dos quais, seguindo os critérios de inclusão após leitura criteriosa, apenas 03 (um) destes artigos científicos abordaram descobertas na temática de interesse, sendo que o estudo conduzido por Yap e Zhang (2021), em particular, discutiu, detalhadamente, vários possíveis aspectos fisiológicos e evolutivos associados às diferenças histológicas dos eritrócitos entre mamíferos e os demais filos.

Supreendentemente, até o momento, poucos estudos têm levantado conclusões empíricas sobre o real motivo da ocorrência da enucleação em mamíferos. Entretanto, acerca das possíveis teorias postuladas para explicar as causas da enucleação de eritrócitos de mamíferos, a presente revisão de literatura identificou o artigo científico descrito por Yap e Zang (2021), no qual uma das hipóteses destacadas por tais autores, defende que a ausência de núcleo e de organelas citoplasmáticas em mamíferos permitiria um maior espaço de armazenamento da proteína Hb, tornando assim o eritrócito anucleado mais eficiente quanto a esta função. Entretanto, análises da concentração média de Hb por volume celular entre aves e mamíferos não revelaram diferenças significativas no conteúdo desta proteína entre tais grupos filogenéticos (Yap; Zhang, 2021). Adicionalmente, apesar dos eritrócitos de aves serem maiores em proporção celular em comparação aos de mamíferos, as diferenças de capacidade de carreamento de oxigênio e diferenças de extensão e volume celular dos glóbulos vermelhos entre aves e mamíferos também são insignificantes, de acordo com Yap e Zhang (2021). Paralelamente, as aves possuem um

mecanismo de acúmulo de Hb que pode ser uma possível alternativa a sua menor taxa de volume citoplasmático, tendo em vista que esses animais armazenam Hb no núcleo e expressam diferentes isoformas desse complexo proteico, tais como D-Hb e A-Hb, e em contrapartida, os mamíferos expressam apenas A-Hb (Yap; Zhang, 2021). Interessantemente, tais descobertas também são corroboradas por Dussouchaud *et al.* (2022).

Uma segunda hipótese proposta também por Yap e Zhang (2021) para elucidar a enucleação dos GVs em mamíferos estabelece que, com a ausência da mitocôndria, a concentração de radicais livres (ROS) na célula seria reduzida, comumente produzidos durante a fosforilação oxidativa no interior dessa organela. No entanto, segundo tais autores, os eritrócitos de aves apresentam níveis de ROS ainda mais reduzidos em comparação aos de mamíferos. Adicionalmente, uma vez que a mitocôndria tem atuação crucial na liberação de moléculas indutoras da apoptose, a ausência dessa organela em GVs de mamíferos poderia propiciar um mecanismo de proteção celular (Yap; Zhang, 2021). De fato, os eritrócitos de mamíferos possuem maior tempo de vida e menor taxa de *turnover* do que os das aves. Contudo, segundo Dreischer *et al.* (2022), os eritrócitos anucleados apresentam outros mecanismos de morte celular semelhantes à apoptose, denominados eriptose, que envolvem influxo de cálcio. Sob este contexto, segundo Yap e Zhang (2021), diferenças de volume celular médio dos eritrócitos são observadas em mamíferos e aves, cujos eritrócitos de aves são maiores do que os de mamíferos. Entretanto, tais diferenças parecem ser resultantes apenas de aspectos históricos e evolutivos, mas não uma consequência de diferenças fisiológicas.

Em paralelo, outra hipótese defendida para explicar o fato dos eritrócitos de mamíferos serem anucleados, refere-se ao armazenamento anatômico estratégico destas células. Originalmente, acomodados no baço, e devido a essa localização anatômica, conseguem rapidamente aumentar o número de eritrócitos e Hb presentes na corrente sanguínea em resposta a estímulos ambientais, tais como: exercícios físicos, que demandam maior circulação de oxigênio no organismo (Yap; Zhang, 2021). Assim, segundo tal perspectiva, Yap e Zhang (2021) defendem que o baço de aves não é capaz de armazenar eritrócitos e, portanto, as aves modulam os níveis de Hb pela síntese *de novo*, o que pode ser uma provável razão pela qual, diferentemente dos mamíferos, necessitem manter o núcleo e as organelas celulares em seus GVs (Yap; Zhang, 2021). O baço é um órgão linfóide presente em mamíferos e sua principal função é a filtração de patógenos, partículas indesejadas e eritrócitos senescentes ou defeituosos, antes do sangue retornar

aos vasos sanguíneos, e a remoção de GVs indesejáveis no baço ocorre através de obstáculos físicos proporcionados pelas fendas interendoteliais (IES) (Li *et al.*, 2021). Com o envelhecimento celular das hemácias e a redução de sua taxa de área de superfície por volume, elas passam a ser retidas nas IES e, posteriormente, eritrofagocitadas por macrófagos (Li *et al.*, 2021). Adicionalmente, segundo Li *et al.* (2021), em gradientes de pressão entre 15 a 20 Pa/ μm , as hemácias que tentam atravessar as IES sofrem lise.

Inicialmente, faz-se necessário destacar que desde a descoberta das divergências morfológicas entre eritrócitos de mamíferos e demais vertebrados, existem algumas especulações acerca das implicações evolutivas resultantes do processo de enucleação, típico em um determinado filo. Para estudar a razão evolutiva dos GVs de mamíferos serem anucleados, emprega-se, predominantemente, como modelo os eritrócitos de aves, que, juntamente com os de mamíferos, correspondem aos únicos vertebrados endotérmicos. A adoção de tais procedimentos experimentais torna-se particularmente interessante para tais análises, tendo em vista que aves e mamíferos possuem determinadas características morfofisiológicas relevantes, tais como: baixa concentração de Hb em comparação aos vertebrados ectotérmicos, evitando a superestimação de dados estatísticos e análises comparativas entre os demais filios (Yap; Zhang, 2021). Assim, segundo Yap e Zhang (2021), as diferenças histofisiológicas identificadas entre os eritrócitos nucleados e anucleados devem ser fruto de múltiplos fatores históricos evolutivos.

Ademais, interessante, uma vez que os GVs de mamíferos não possuem organelas e nem núcleo, é razoável compreender equivocadamente que sua expressão gênica seja nula. Entretanto, segundo Kumar *et al.* (2022), ainda nos eritrócitos maduros, há uma pequena atividade traducional de globinas, majoritariamente, cadeias polipeptídicas essenciais para a síntese de Hb. Além disso, ao longo de seu ciclo de vida, os eritrócitos maduros de mamíferos passam por diversas modificações estruturais, tais como: aumento da rigidez de membrana plasmática devido a variações na expressão gênica, e redução da taxa de área de superfície por volume (Li *et al.*, 2021).

Os eritroblastos, até chegarem ao seu estado final maduro, passam por uma série de divisões e diferenciações sequenciais. Particularmente, em mamíferos, durante essa maturação, observa-se adicionalmente o fenômeno denominado enucleação, compreendendo a extrusão do núcleo e de organelas celulares, e gerando um pequeno eritrócito anucleado e com baixa atividade traducional (Kumar *et al.*, 2022). Em outros vertebrados, pelo contrário, os eritrócitos apresentam núcleo e organelas citoplasmáticas e podem ainda desempenhar funções na regulação da resposta imunológica (Yap; Zhang,

2021). Embora as considerações científicas fundamentadas na temática de interesse sejam ainda bem escassas, as descobertas descritas na presente revisão de literatura fornecem uma compilação dos principais argumentos defendidos para explicar a enucleação dos eritrócitos durante a eritropoese em mamíferos, enfatizando algumas das principais hipóteses defendidas para elucidar a presença de eritrócitos anucleados nestes animais em comparação aos demais filós e suas possíveis adaptações fisiológicas e vantagens evolutivas adquiridas.

4. CONCLUSÃO

A enucleação é uma etapa crucial para a proliferação e a maturação dos eritrócitos em mamíferos. Contudo, as razões envolvidas no desenvolvimento evolutivo deste evento biológico ainda não são perfeitamente compreendidas nos diferentes filós. Embora algumas hipóteses visem elucidar os mecanismos evolutivos deste fenômeno biológico em mamíferos, tais teorias ainda estão cercadas por incertezas e especulações junto à comunidade científica. Portanto, estudos comparativos adicionais são necessários para compreender as vantagens da enucleação dos eritrócitos de mamíferos ao longo do processo evolutivo em comparação aos demais filós.

5. REFERÊNCIAS

BARBALATO, L.; PILLARISSETTY, L.S. **Histology, Red Blood Cell**. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

BORGES, M.D.; SESTI-COSTA, R. 2022. Macrophages: key players in erythrocyte turnover. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, n. 4, p. 574–581.

DREISCHER, P.; DUSZENKO, M.; STEIN, J.; *et al.* 2022. Eryptosis: Programmed Death of Nucleus-Free, Iron-Filled Blood Cells. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 503.

DUSSOCHAUD, A.; JACOB, J.; SECQ, C.; *et al.* 2022. Transmission Electron Microscopy to Follow Ultrastructural Modifications of Erythroblasts Upon *ex vivo* Human Erythropoiesis. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 791691.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

KUMAR, S.D.; KAR, D.; AKHTAR, M.N. *et al.* 2022. Evidence for low-level translation in human erythrocytes. **Molecular Biology of the Cell**, v. 33, n. 12, p. br21.

LI, H.; LIU, Z.L.; LU, L. *et al.* 2021. How the spleen reshapes and retains young and old red blood cells: A computational investigation. **PLOS Computational Biology**, v. 17, n. 11, p. e1009516.

MENON, V.; GHAFARI, S. 2021. Erythroid enucleation: a gateway into a “bloody” world. **Experimental Hematology**, v. 95, p. 13–22.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. São Paulo: Artmed, 2014.

SINGH, S.; ZHANG, X.H.F.; ROSEN, J.M. 2021. TIME Is a Great Healer—Targeting Myeloid Cells in the Tumor Immune Microenvironment to Improve Triple-Negative Breast Cancer Outcomes. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 11.

YAP, K. N.; ZHANG, Y. 2021. Revisiting the question of nucleated versus enucleated erythrocytes in birds and mammals. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 321, n. 4, p. R547–R557.

***Autor(a) para correspondência:**

Jane Eyre Gabriel

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos UFSCar, Campus de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

Email: janegabriel@ufscar.br

RECEBIDO: 21/06/2024 ACEITE: 21/08/2024