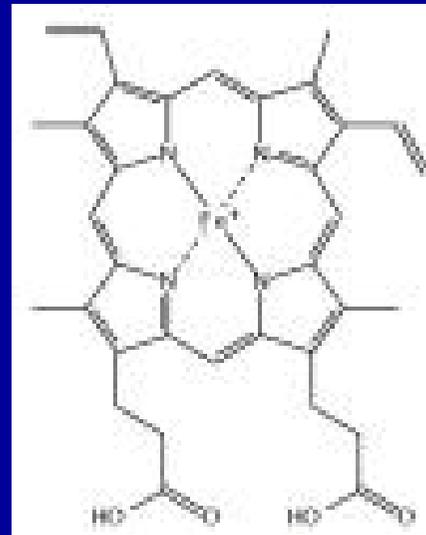
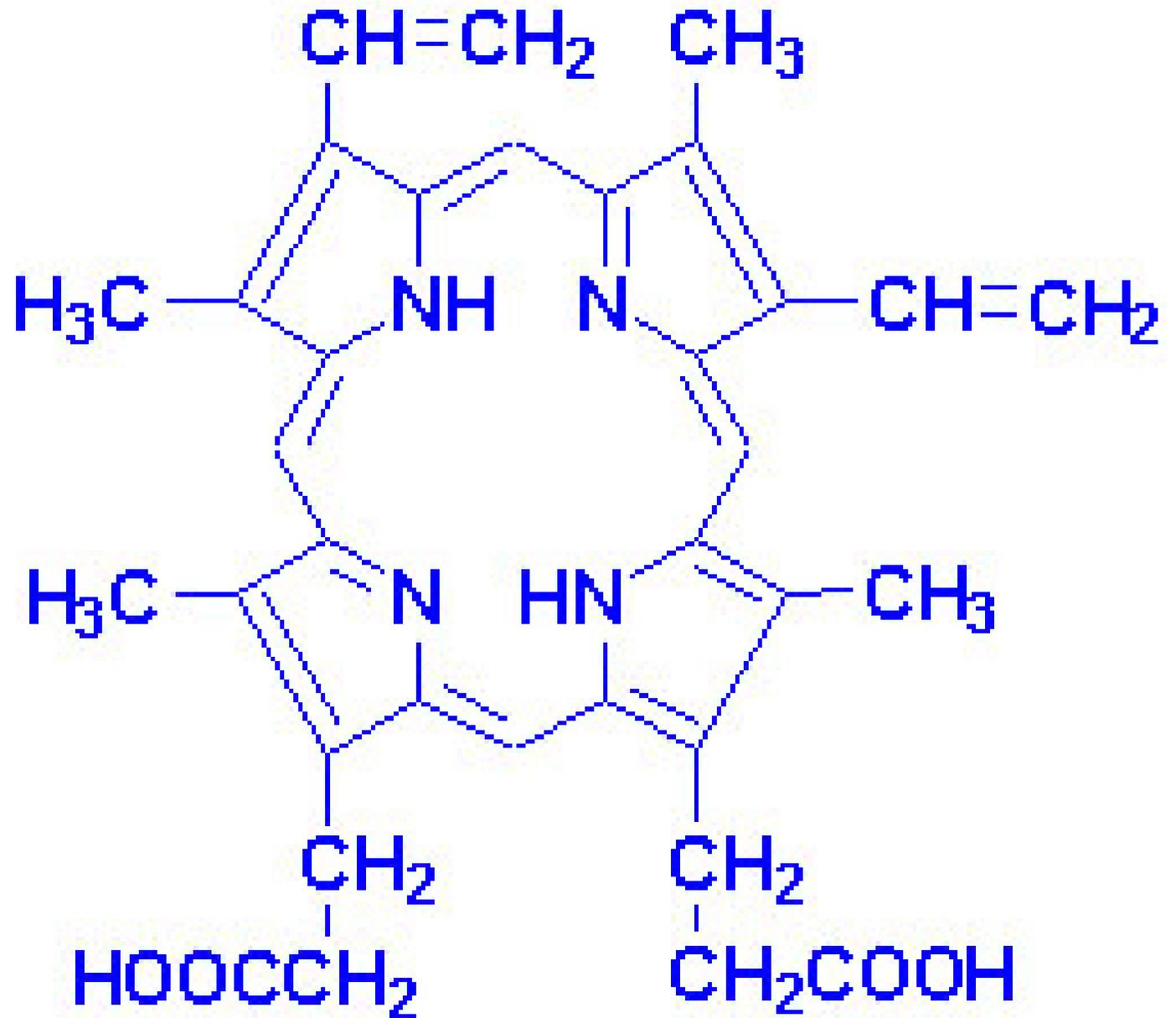


Metabolismo de porfirinas y hemos

Síntesis de hemo



Protoporfirina IX

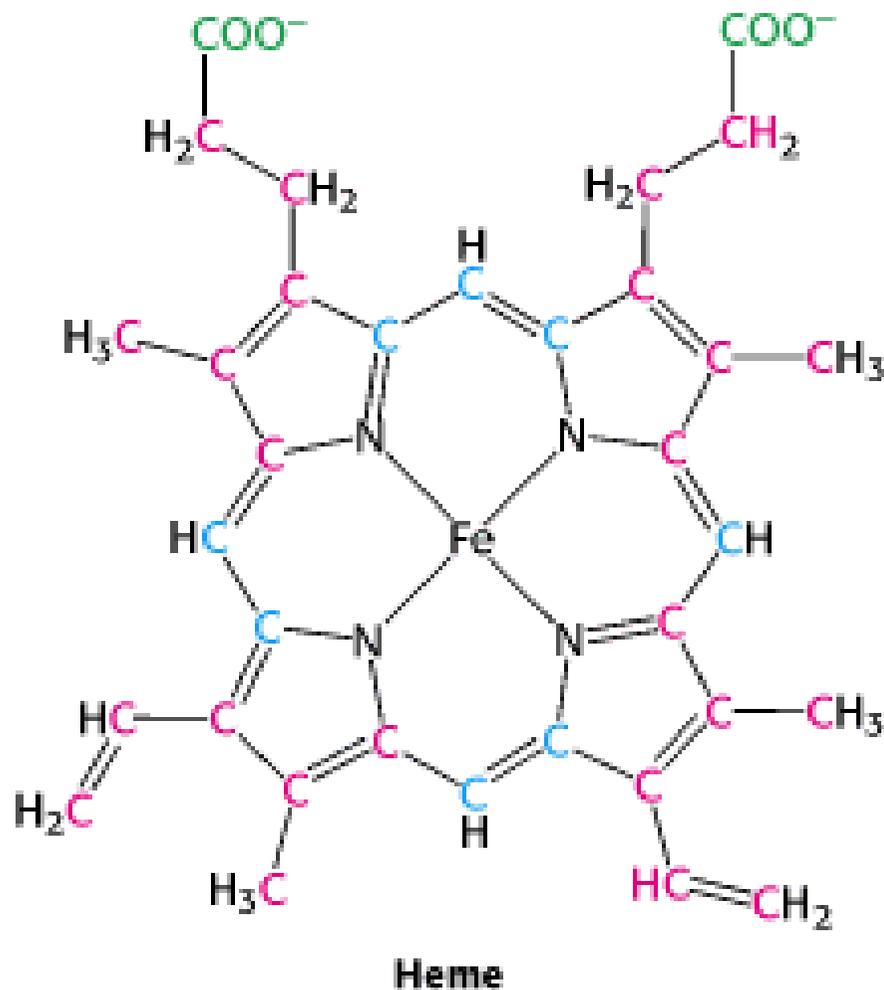


Síntesis de hemo

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

Las reacciones iniciales en la síntesis de hemo son comunes a la síntesis de otros tetrapirroles como la clorofila en plantas y la coenzima B12 en bacterias

En el hombre, la síntesis de hemo ocurre en todos los tejidos, sobretudo en la médula ósea (hemoglobina) y en el hígado (citocromos P450)

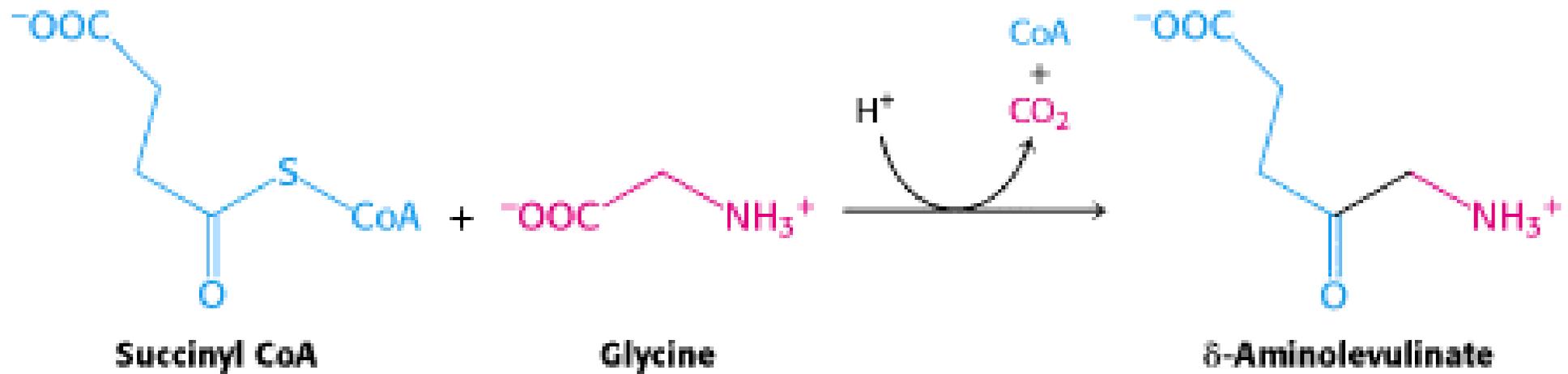


En 1974, Shemin y Rittenberg demostraron que los nitrógenos del hemo derivan de la glicina, y que los carbonos derivan de glicina y acetato (en forma de succinil-CoA)

Myself as a Guinea Pig

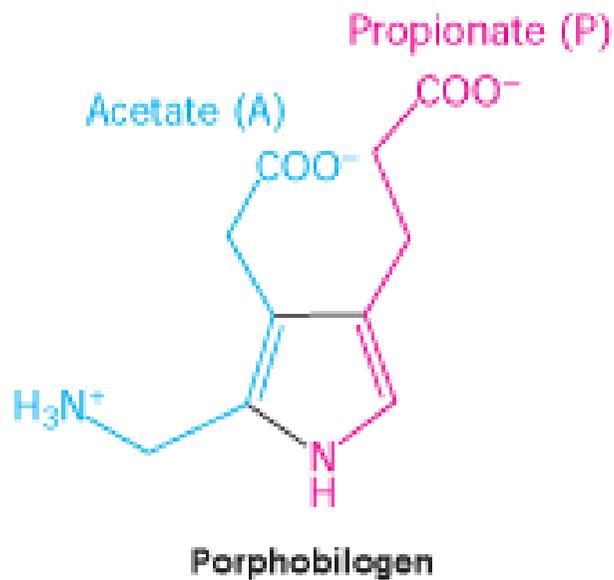
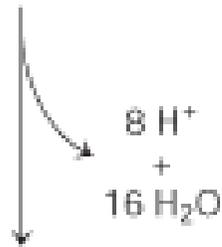
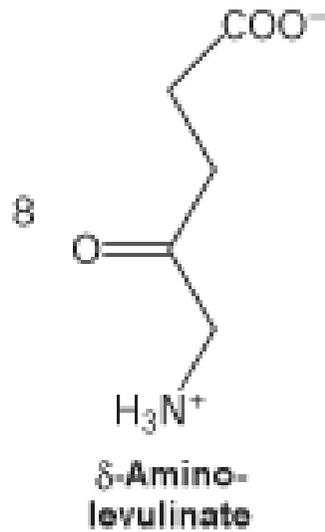
“... in 1944, I undertook, together with David Rittenberg, an investigation on the turnover of blood proteins of man. To this end I synthesized 66 g of glycine labeled with 35 percent ^{15}N at a cost of \$1000 for the ^{15}N . On 12 February 1945, I started the ingestion of the labeled glycine. Since we did not know the effect of relatively large doses of the stable isotope of nitrogen and since we believed that the maximum incorporation into the proteins could be achieved by the administration of glycine in some continual manner, I ingested 1 g samples of glycine at hourly intervals for the next 66 hours. . . . At stated intervals, blood was withdrawn and after proper preparation the ^{15}N concentrations of different blood proteins were determined.”

David Shemin



Síntesis de δ -aminolevulinato (ALA)

- 1a reacción de la síntesis de hemo
- paso limitante de la velocidad
- sitio más regulado
- δ -aminolevulinato sintasa (ALA sintasa)
- PLP
- mitocondria
- el ALA (δ -aminolevulinato) se transporta al citosol



- 2 moléculas de ALA condensan para formar el porfobilinógeno

- la enzima se denomina δ -aminolevulinato deshidratasa o porfobilinógeno sintasa

- la enzima contiene zinc(II) y es inhibible por plomo



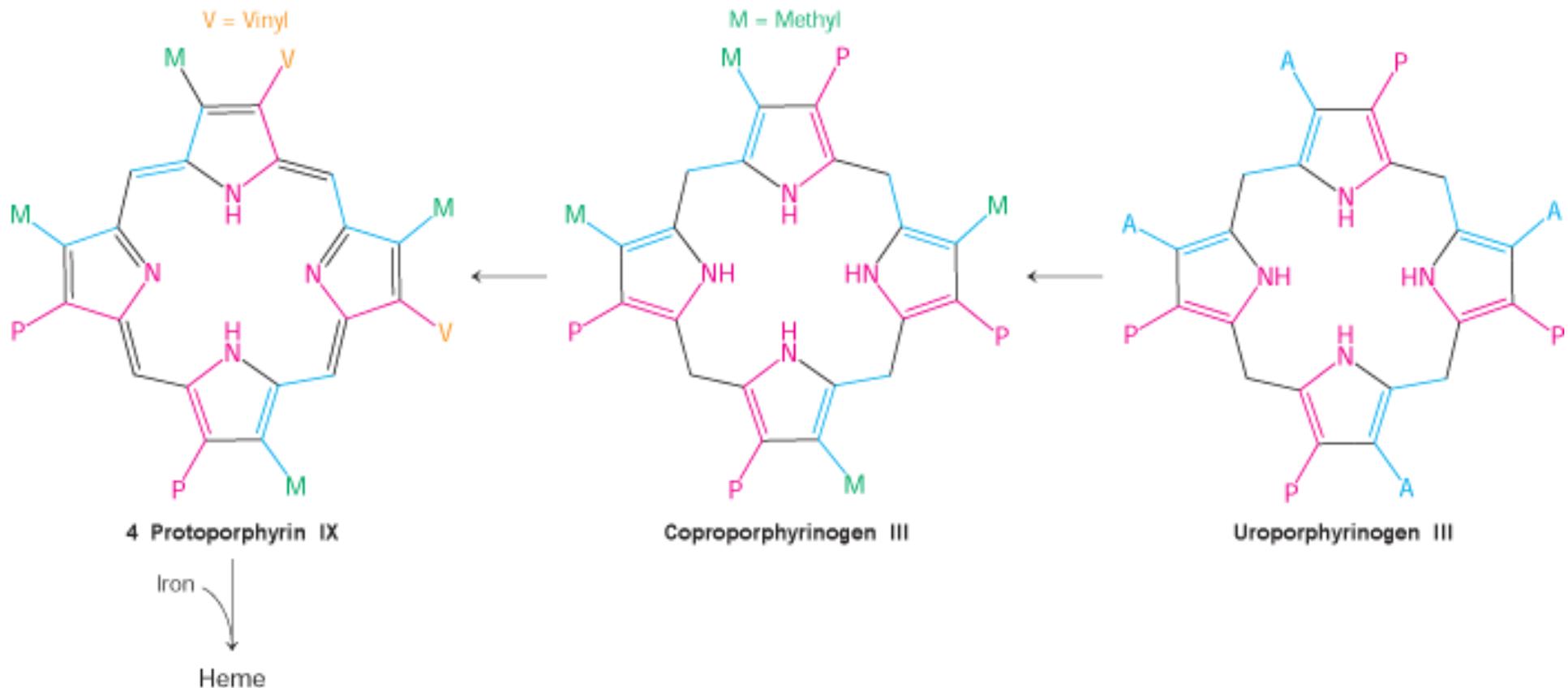
Cuatro moléculas de **porfobilinógeno** condensan para formar un tetrapirrol lineal, el **hidroximetilbilano**, con la enzima **porfobilinógeno desaminasa**. Éste se cicla generando el **uroporfirinógeno III**, con la **uroporfirinógeno III cosintasa**.

La uroporfirinógeno III cosintasa realiza la ciclación del tetrapirrol lineal hidroximetilbilano para formar uroporfirinógeno III, asimétrico.

En ausencia de uroporfirinógeno III cosintasa, el hidroximetilbilano cicla espontáneamente formando uroporfirinógeno I, simétrico.

El uroporfirinógeno III se convierte en protoporfirina IX

- descarboxilación de los acetilos (uroporfirinógeno descarboxilasa) **citósol**
- descarboxilación oxidativa de dos propionatos de cadenas laterales a vinilos (coproporfirinógeno oxidasa) **mitocondria**
- oxidación de los metilenos a metenilos (protoporfirinógeno oxidasa) **mitocondria**



Los porfirinógenos son incoloros, presentan resonancia dentro de los anillos pirrólicos pero no entre ellos.

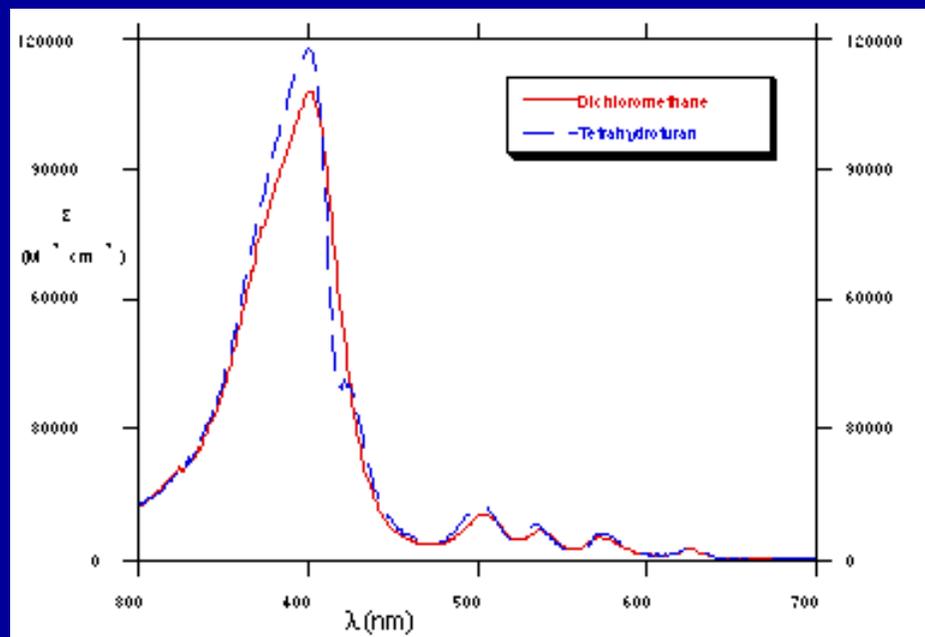
Son inestables, pueden oxidarse espontáneamente a porfirinas estables en presencia de luz.

La única oxidación regulada enzimáticamente es la que cataliza la protoporfirinógeno IX oxidasa para formar la protoporfirina IX.

Las porfirinas son coloreadas, pueden absorber luz UV-visible. También son fluorescentes.

La absorción de la luz por las porfirinas lleva a la formación de especies reactivas del oxígeno por mecanismos fotoquímicos.

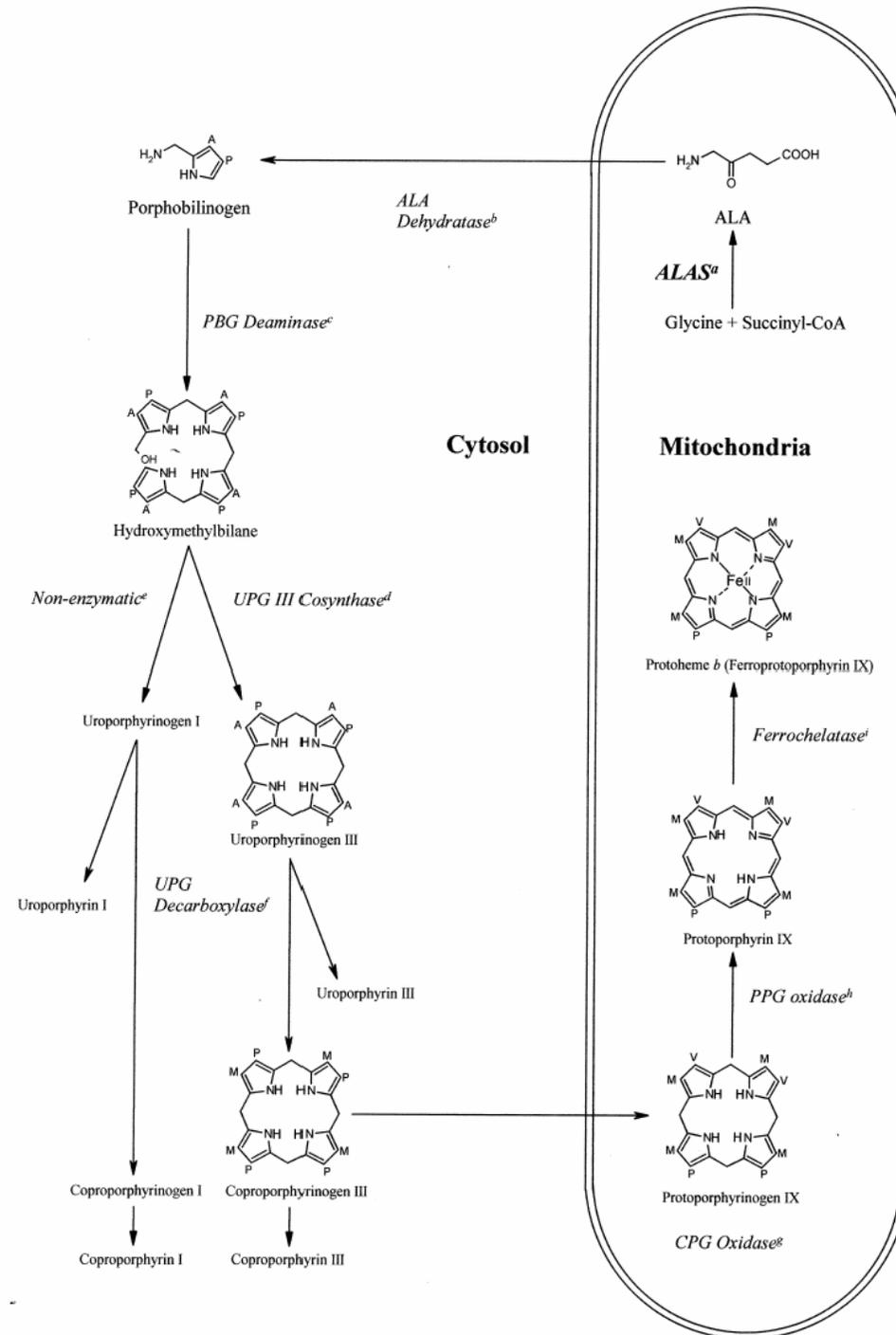
Ground state absorption spectra 3, 8 bis (aminoethyl)deutero porphyrin dimethyl ester ammonia derivative



Inserción de hierro en la protoporfirina IX

- enzima ferroquelatasa
- hierro (II)
- en ausencia de hierro se incorpora zinc (fluorescencia)
- mitocondria
- inhibible por plomo

Síntesis de hemo



Regulación de la biosíntesis de hemo en hígado

hemo: enzimas detoxificadoras con citocromo P450

ALA sintasa inhibida por hemo (Fe^{2+}) o hemina (Fe^{3+}) mediante:

- inhibición por retroalimentación
- represión de la síntesis de la ALA sintasa
- inhibición del transporte de ALA sintasa del citosol a la mitocondria

diferentes metabolitos y xenobióticos inducen la ALA sintasa

la glucosa inhibe la síntesis de hemo

la ALA deshidratasa también es inhibida por hemo, pero como esta enzima no es limitante, no afecta tanto

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

hemo: síntesis de hemoglobina

la síntesis proteica termina al madurar la célula y formarse el eritrocito

el hemo estimula la síntesis proteica (globina)

el hemo también estimula la síntesis de las enzimas de biosíntesis de hemo

el paso limitante de la velocidad no sería ALA sintasa, habrían varios puntos de control

se asegura que la síntesis de hemo y proteína se dé en proporciones equivalentes

Porfirias

desórdenes en enzimas de la biosíntesis de hemo

pueden originarse de defectos hereditarios o adquiridos

excepto la ALA sintasa, todas las enzimas se han asociado a enfermedades

se clasifican en hepáticas o eritroides

se excretan productos coloreados en la orina y la piel se vuelve fotosensible

Porphyria	Enzyme Defect	Primary Symptom
Erythropoietic Class		
<u>Congenital erythropoietic porphyria, CEP</u>	Uroporphyrinogen III cosynthase	Photosensitivity
<u>Erythropoietic protoporphyria, EPP</u>	Ferrochelatase	Photosensitivity
Hepatic Class		
<u>ALA dehydratase deficiency porphyria, ADP</u>	ALA dehydratase	Neurovisceral
<u>Acute intermittent porphyria, AIP</u>	PBG deaminase	Neurovisceral
<u>Hereditary coproporphyria, HCP</u>	Coproporphyrinogen oxidase	Neurovisceral, some photosensitivity
<u>Variegate porphyria, VP</u>	Protoporphyrinogen oxidase	Neurovisceral, some photosensitivity
<u>Porphyria cutanea tarda, PCT</u>	Uroporphyrinogen decarboxylase	Photosensitivity
<u>Hepatoerythropoietic porphyria, HEP</u>	Uroporphyrinogen decarboxylase	Photosensitivity, some neurovisceral

Porfiria congénita eritropoiética

deficiencia en uroporfirinógeno III cosintasa

herencia recesiva

se acumula uroporfirinógeno I (isómero no fisiológico) y coproporfirinógeno I

la orina se vuelve roja

los dientes se colorean y fluorescen

anemia hemolítica

piel muy fotosensible

lesiones mutilantes en la piel

hipertrichosis

se trata con inyecciones de hemo



©2001 HowStuffWorks

Porfiria aguda intermitente

hígado

herencia dominante

deficiencias en porfobilinógeno desaminasa o esteroide Δ^4 -5 α -reductasa, o aumentos en ALA sintasa

se acumula aminolevulinato (ALA) y porfobilinógeno

orina color rojo oscuro

dolor abdominal

disfunción neurológica

se trata inhibiendo la síntesis de ALA (se administra glucosa y hemina, se evitan fármacos inductores de ALA sintasa)

George III de Inglaterra

(1760-1820)

perdió las colonias
americanas

se volvió loco



Catabolismo del hemo

El hemo está mayoritariamente (85%) en los eritrocitos, cuya vida media es de 120 días.

La hemoglobina tiene un recambio de 6g/día!

2 problemas:

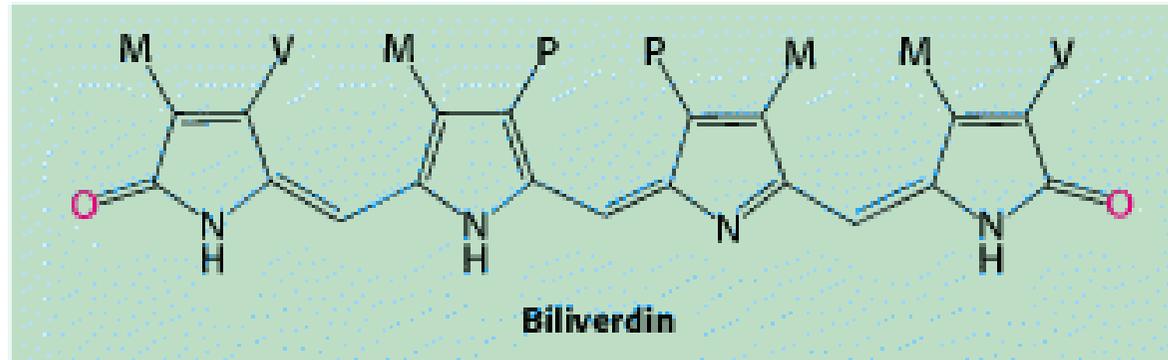
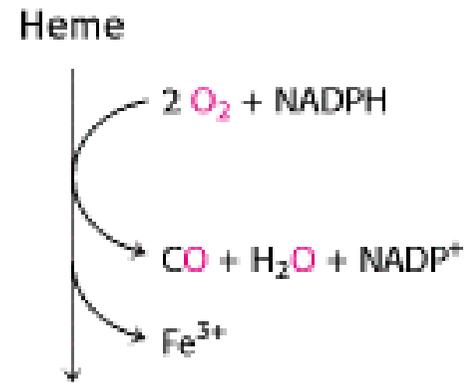
- 1) el anillo porfirínico es insoluble y debe ser solubilizado para ser excretado
- 2) el hierro debe ser conservado para sintetizar nuevamente hemos

Los eritrocitos senescentes son captados por células del sistema reticuloendotelial.

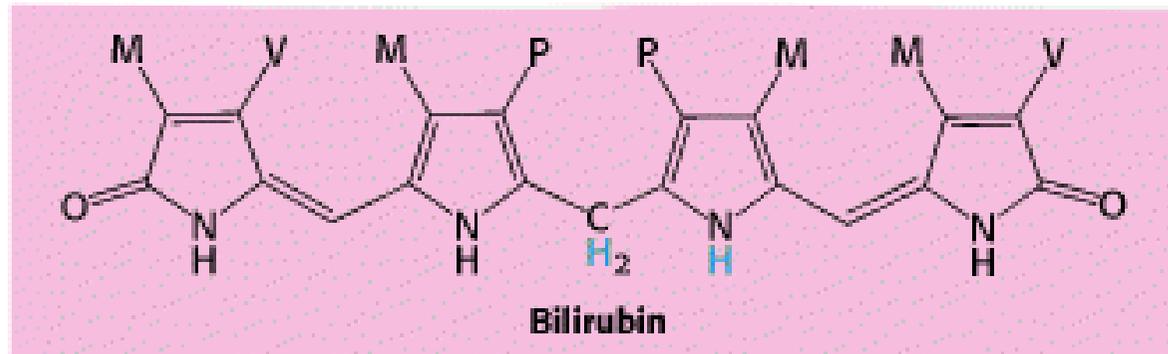
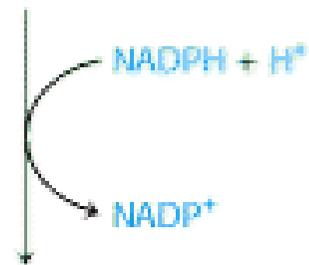
La globina se recicla o se degrada a aminoácidos.

El hemo es oxidado por la enzima del retículo endoplásmico **hemo oxigenasa**.

hemo oxigenasa



biliverdina reductasa



Hemo oxigenasa

la enzima utiliza oxígeno y NADPH y forma el tetrapirrol lineal **biliverdina**, liberando Fe^{3+} y **monóxido de carbono (CO)**

un puente metenilo entre los anillos pirrólicos A y B se libera como CO

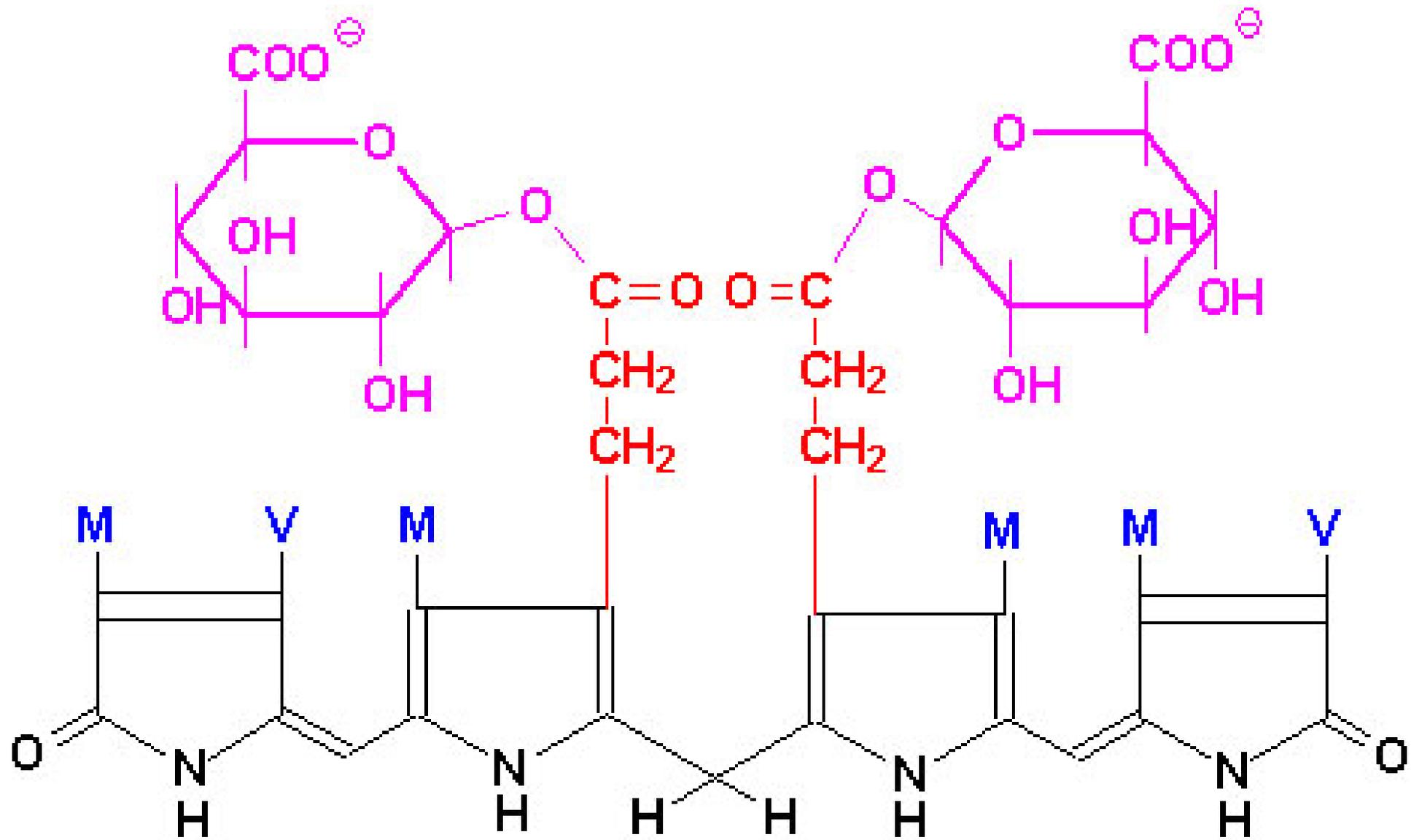
el CO es un fuerte ligando de hemo! 1% de la Hb tiene CO como ligando

inducible por sustrato

La bilirrubina es insoluble, se traslada al hígado unida a la albúmina.

En el hígado, las cadenas laterales propionilo de la bilirrubina se conjugan con dos equivalentes de ácido glucurónico con la enzima UDP glucuronil transferasa.

Esto la vuelve soluble y facilita su excreción con la bilis.



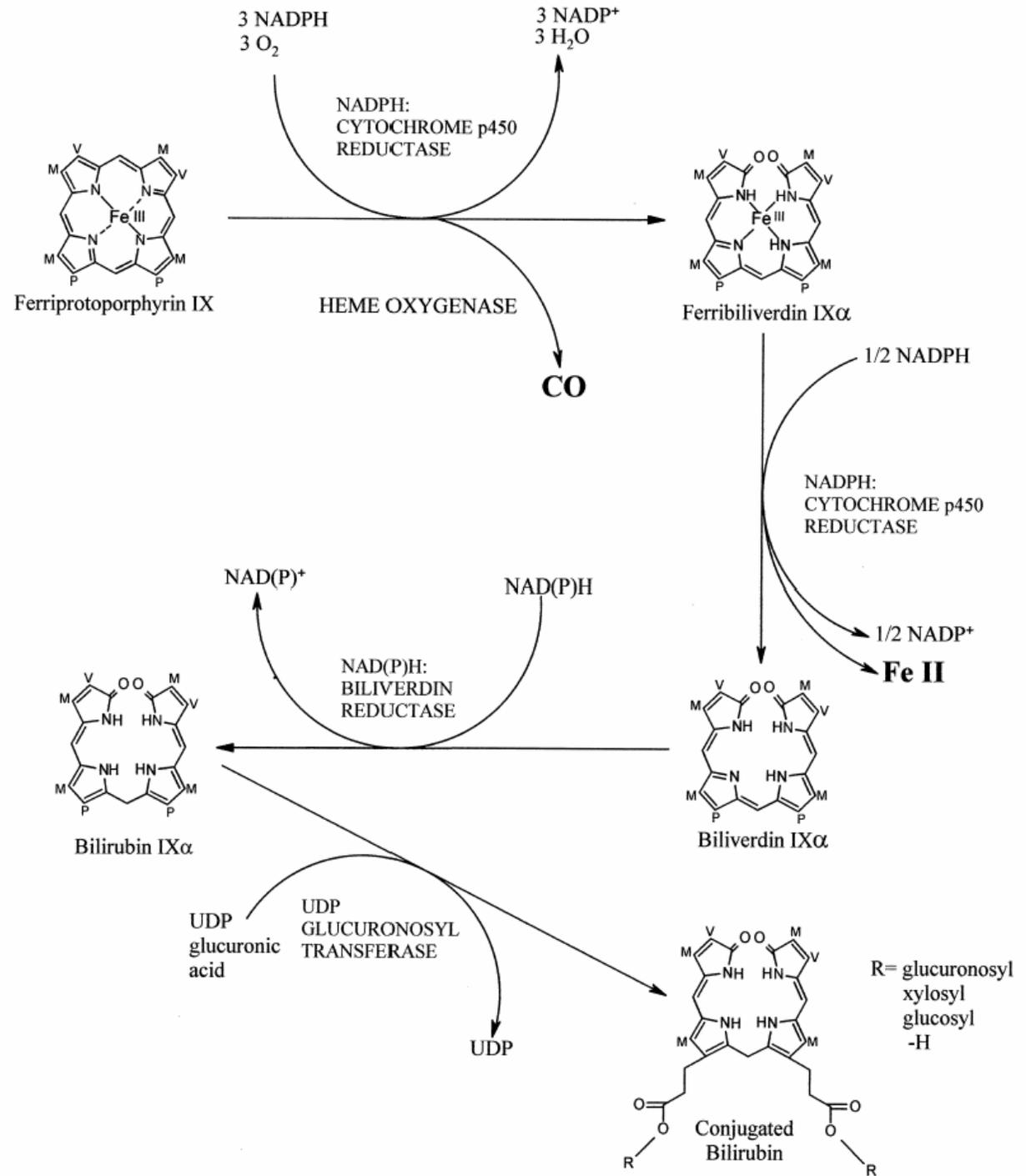
bilirrubina diglucurónido

En el intestino, las bacterias forman los urobilinógenos y las urobilinas, que se eliminan con las heces.

Una parte de los urobilinógenos se reabsorben y se eliminan por la orina.

La bilirrubina y sus catabolitos se denominan pigmentos biliares.

Degradación de hemo



En individuos en los que está aumentada la lisis de los eritrocitos, o existe daño hepático, o hay obstrucción del ducto biliar, la bilirrubina y sus precursores se acumulan en la circulación. Esta **hiperbilirrubinemia** causa la pigmentación anormal denominada **ictericia**.

Si la bilirrubina sin conjugar aumenta mucho, puede acumularse en las membranas, llevando a encefalopatía por bilirrubina, o quernictero.

Existen desórdenes hereditarios en los que puede predominar la acumulación de bilirrubina conjugada o no conjugada.

Y el hierro?

El hierro es un nutriente esencial, necesario para la síntesis de varias proteínas.

Sin embargo, su exceso puede ser tóxico, debido a que, excepto que esté en el entorno adecuado, el hierro puede promover reacciones de radicales libres que dañan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

Los organismos han desarrollado sistemas para:

- acumular hierro cuando hay abundancia
- almacenarlo en forma segura
- transportarlo en forma segura

el hierro no se excreta por las vías habituales, solo se elimina a través del sangrado y del recambio normal de tejidos que no son reutilizados como la epidermis y la mucosa gastrointestinal

Proteínas clave:

transferrina: proteína que transporta el hierro en el plasma

receptor de transferrina: proteína de membrana que se une a la transferrina para facilitar la entrada de hierro

ferritina: proteína de almacenamiento de hierro que se encuentra fundamentalmente el hígado y el riñón

Transferrina: transporte

glucoproteína sintetizada en el hígado

dos centros fijadores de hierro

mayor afinidad por ion férrico

$K_{\text{asociación}}: 10^{19}-10^{31} \text{ M}^{-1}$

no toda la transferrina está saturada, esto protege de las infecciones

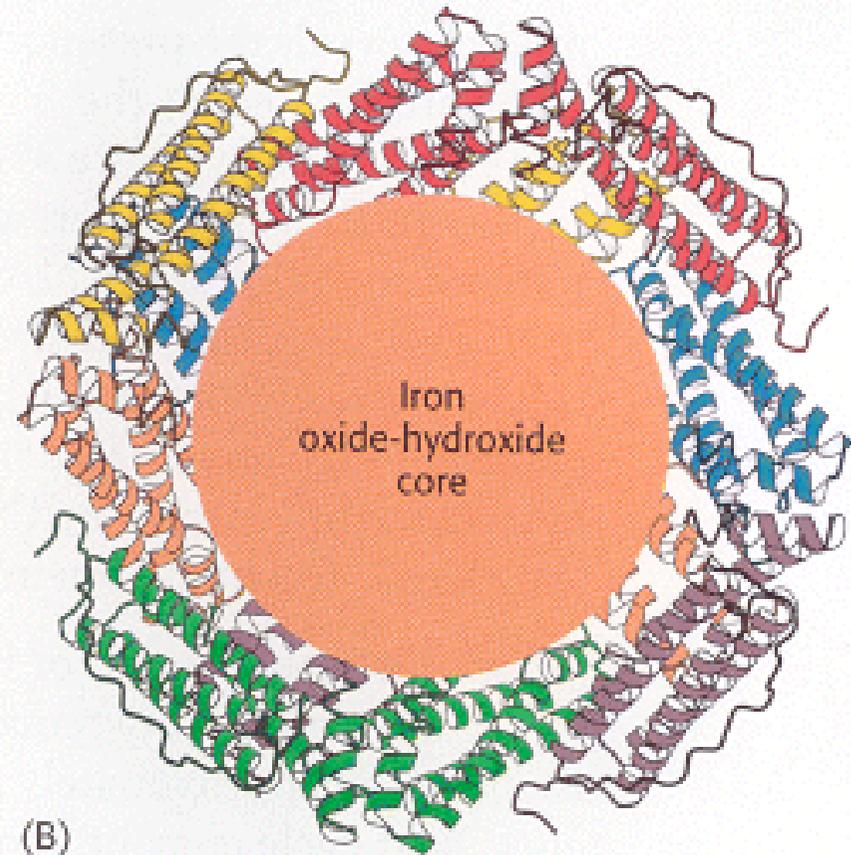
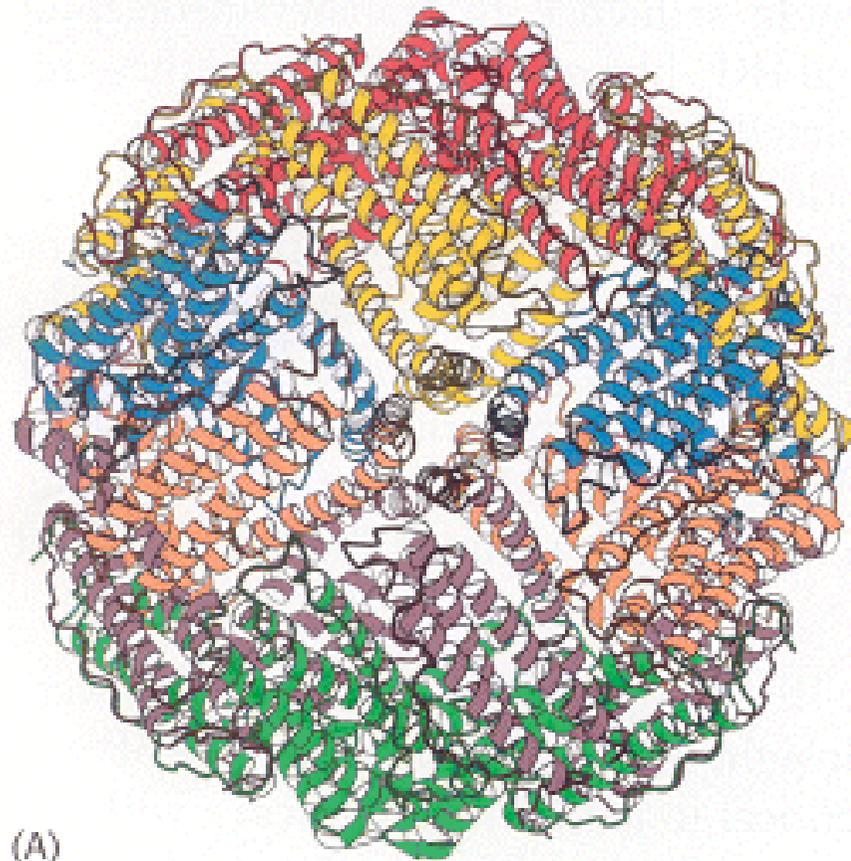
la forma diférrica se une al receptor de transferrina en las membranas celulares

Ferritina: almacenamiento

las cadenas polipeptídicas se encuentran en el exterior

núcleo central de hidróxido férrico-fosfato

puede almacenar hasta 4500 átomos de hierro



Estructura de la ferritina _ (A) 22 polipéptidos de ferritina forman una capa esférica. (B) En el centro se almacena el hierro como complejo óxido-hidróxido

Regulación de la utilización de hierro

IRP: proteínas de respuesta a hierro

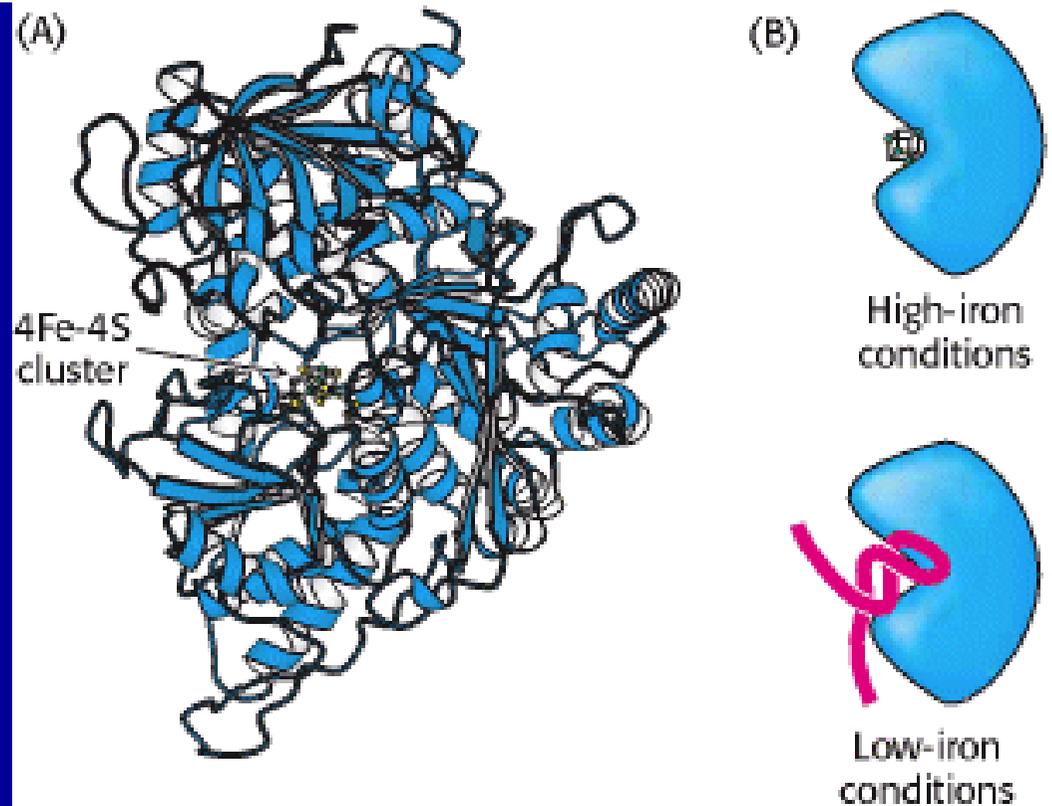
citoplasma

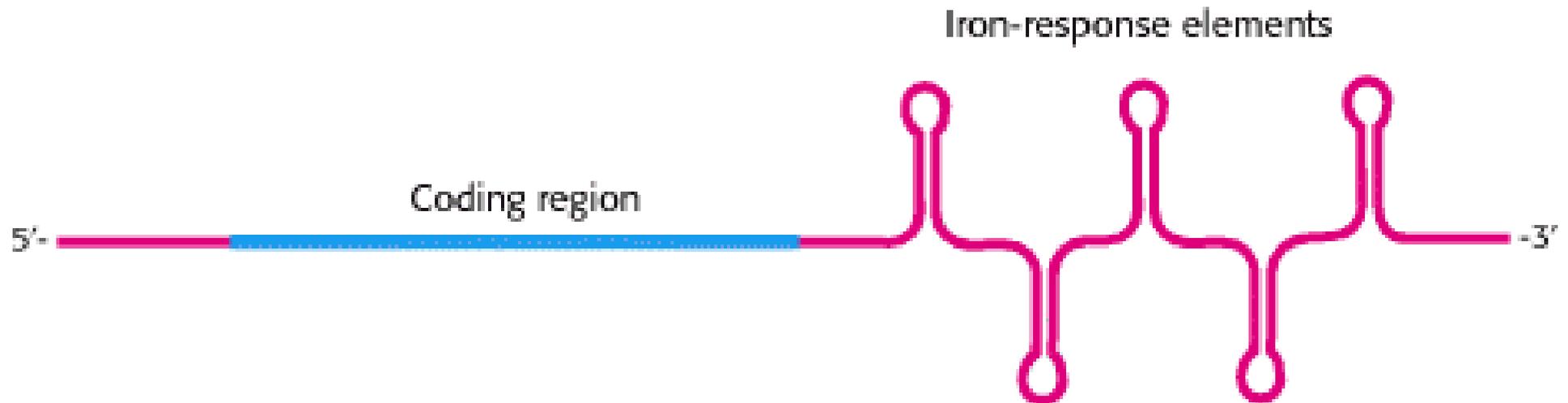
se unen a estructuras del mRNA denominadas
IRE (elementos de respuesta a hierro)

la proteína IRP-1
tiene un centro
ferrosulfurado, similar
al de la aconitasa

IRP-1 tiene actividad
aconitasa, pero no
hay sustrato en el
citosol

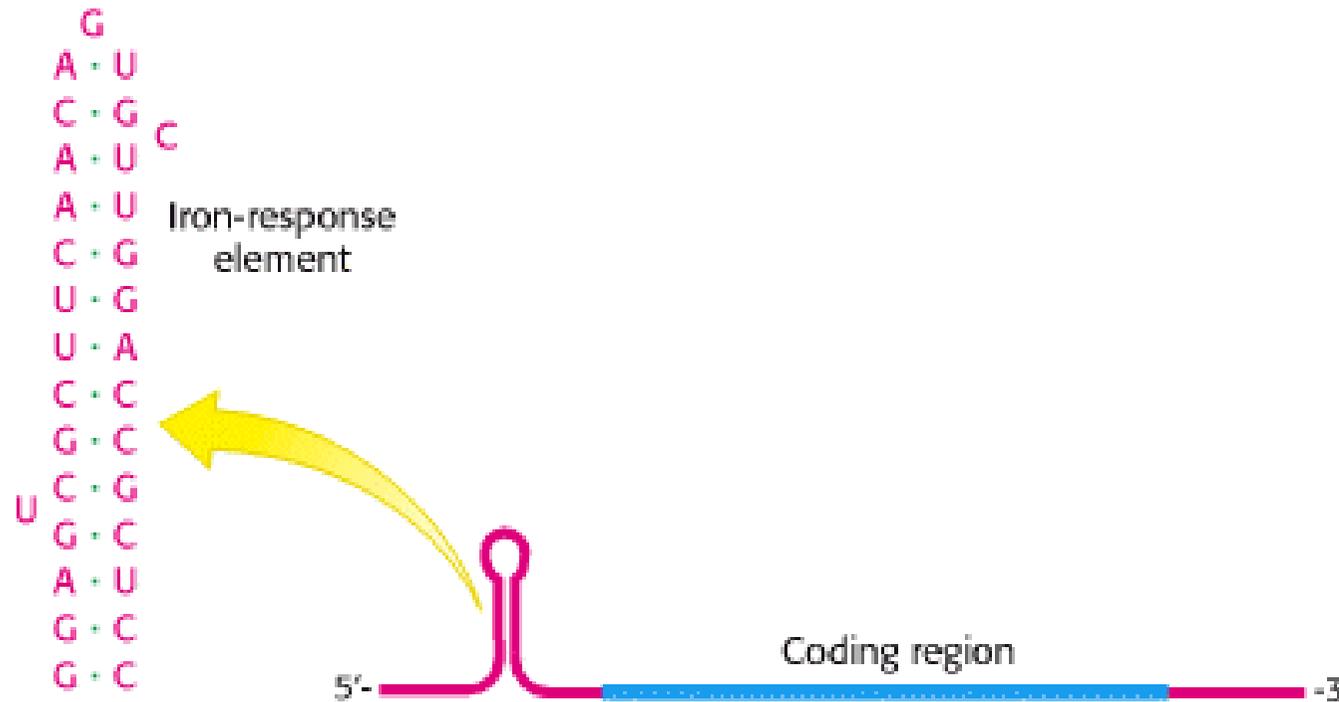
en condiciones de bajo hierro, el centro
ferrosulfurado se disocia, y la apoproteína puede
unirse a determinados mRNA





mRNA de la transferrina (transporte)

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



mRNA de la ferritina (almacenamiento)

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

mRNAs que contiene IREs

proteína	IREs	bajo hierro
ferritina	5'	↓
ALA sintasa eritrocitaria	5'	↓
aconitasa mitocondrial	5'	↓
transferrina	3'	↑

