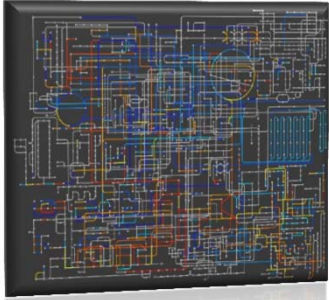


FBCB

UNL

Biofisicoquímica de Metaloproteínas

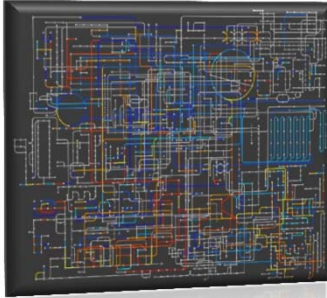
**Departamento de Física
Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas
Universidad Nacional del Litoral
- Santa Fe -
ARGENTINA**



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de metales de transición.

- Homeostasis de metales en la célula

- *Fe*
- *Cu*
- *Mo*
- *Mg*
- *Zn*
- *Ni*
- *Co*
- *V*
- *Cr*



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

- **Metabolismo de oligoelementos:**
 - Conjunto de reacciones químicas que mantienen la HOMEOSTASIS de los oligoelementos.
- **Homeostasis de los oligoelementos:**
 - Homeostasis → del griego
 - homoiōs [ὁμοίως] → "similar"
 - stasis [στάσις] → "quedarse quieto"
 - Mantener constante la concentración de los oligoelementos en el organismo (homeostasis sistémica) y en las células (homeostasis celular).

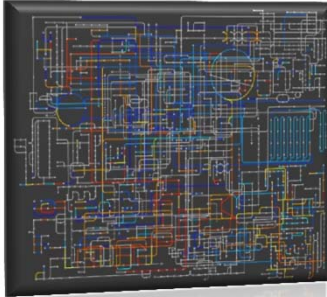
Ejemplo: Los riñones son responsables de regular los niveles de H₂O en la sangre, re-absorber ciertas sustancias, mantener los niveles de iones en la sangre, regular el pH de la sangre, excretar urea y otros catabolitos.

Una falla para mantener la homeostasis → desequilibrio homeostático



Enfermedad o muerte.





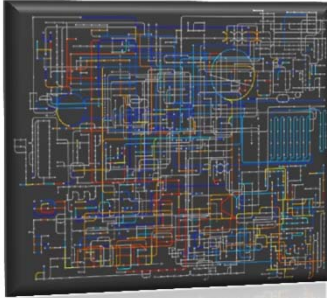
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Generalidades



- ***El Fe es un elemento esencial para la mayoría de las formas de vida, desde las bacterias hasta los mamíferos.***
 - ***Su importancia reside en su capacidad para mediar la transferencia de electrones. En estado ferroso (Fe^{2+}), actúa como un donador de electrones, mientras que en el estado férrico (Fe^{3+}) actúa como aceptor.***
 - ***Por lo tanto, juega un papel fundamental en la catálisis de reacciones enzimáticas que implican transferencia de electrones (reacciones redox).***
-
- ***El Fe y proteínas que lo unen/coordinan son clave para varios procesos:***
 - ***Transporte y almacenamiento de O_2 (Hemoglobina y Mioglobina, respectiva//)***
 - ***Respiración celular → clústeres de hierro-azufre y grupos hemo de las proteínas de la cadena de transporte electrónico generadoras del gradiente de protones → síntesis de ATP (quimiosmosis).***
 - ***Protección contra infecciones → retención de Fe en Lactoferrina (secuestra Fe del plasma para que las bacterias infecciosas no puedan incorporarlo para llevar a cabo su metabolismo → respuesta a corto plazo).***
 - ***Individuos con elevadas $[Fe]$ en plasma (hemocromatosis) son más susceptibles a infecciones bacterianas.***

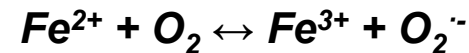


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

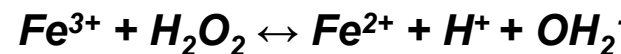
Hierro (Fe) Generalidades



- **La actividad del par redox Fe^{3+}/Fe^{2+} puede (dependiendo de los ligandos) reducir el oxígeno molecular para formar radical anión superóxido:**



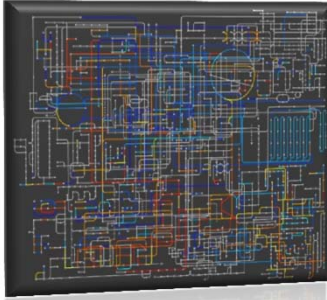
- **Además puede reducir el peróxido de hidrógeno a radical hidroxilo:**



Reacciona con DNA, proteínas, lípidos, carbohidratos → Daño celular

reacciones de Fenton-Haber-Weiss

- **El Fe libre es tóxico para las células humanas y esencial para el desarrollo de infecciones bacterianas!**
- **Por esta razón (en individuos saludables) la absorción de Fe es atenuada apropiadamente ante el exceso de Fe en la dieta.**
 - **Existen mecanismos homeostáticos importantes que impiden la absorción excesiva de Fe a nivel intestinal (duodeno) y regulan la tasa de liberación de hierro.**



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Absorción/metabolización en humanos

- El Fe se adquiere de la dieta en forma de hemo o no hémico (inorgánico o acomplexado).

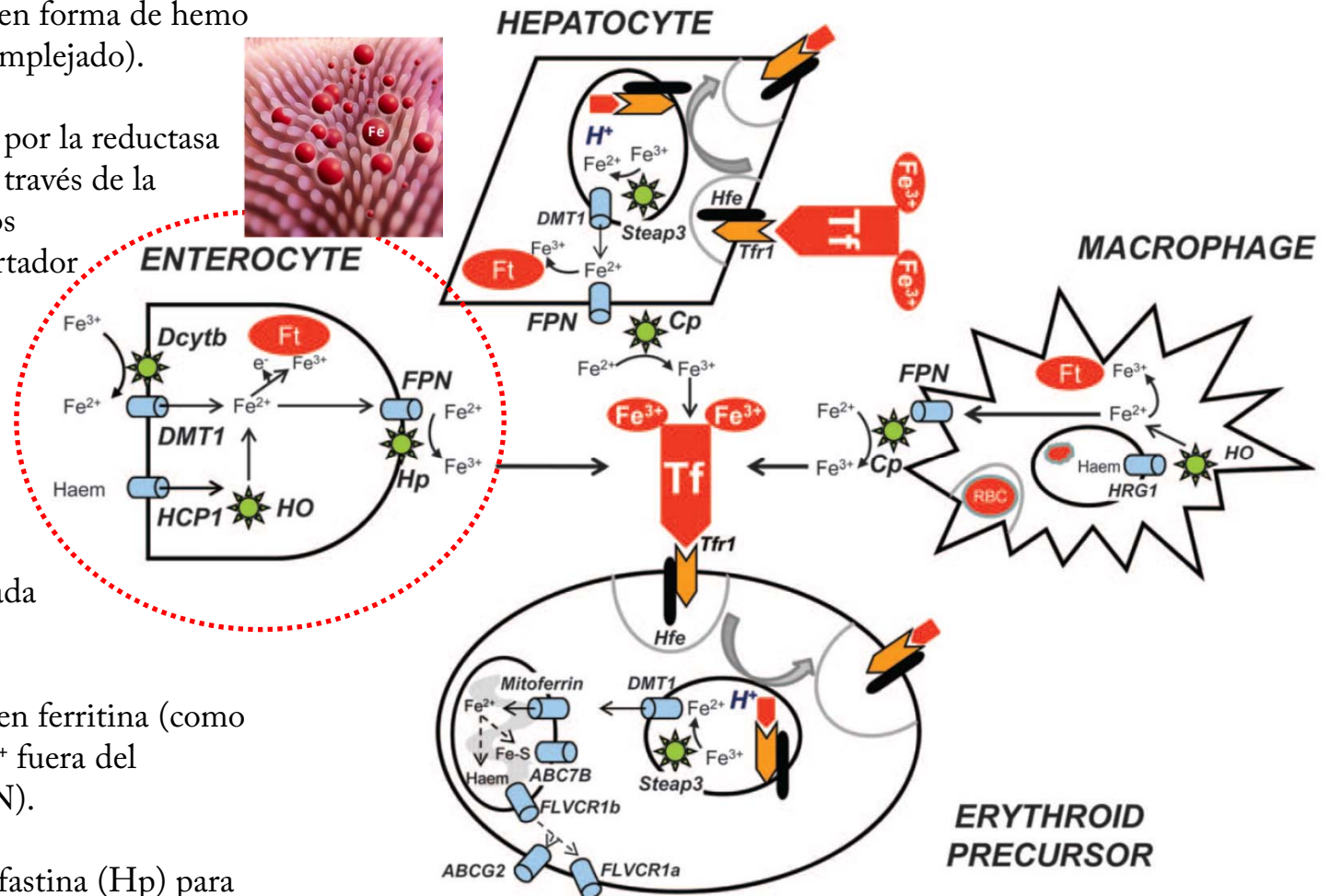
- El Fe no hémico es reducido por la reductasa férrica Dcytb y se transporta a través de la membrana apical de enterocitos como Fe^{2+} a través del transportador acoplado a protones DMT1.

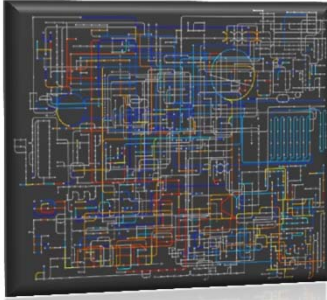
- Los hemos se absorben intactos, posiblemente a través de la proteína HCP1.

- En el interior del enterocito la hemo oxigenasa (HO) degrada el hemo para liberar Fe^{2+} .

- El Fe puede ser almacenado en ferritina (como Fe^{3+}) o transportado como Fe^{2+} fuera del enterocito vía ferroportin (FPN).

- Fe^{2+} es oxidado a Fe^{3+} por hefastina (Hp) para unirse a la transferrina (Tf). Cada Tf transporta en la sangre 2 Fe^{3+} ...



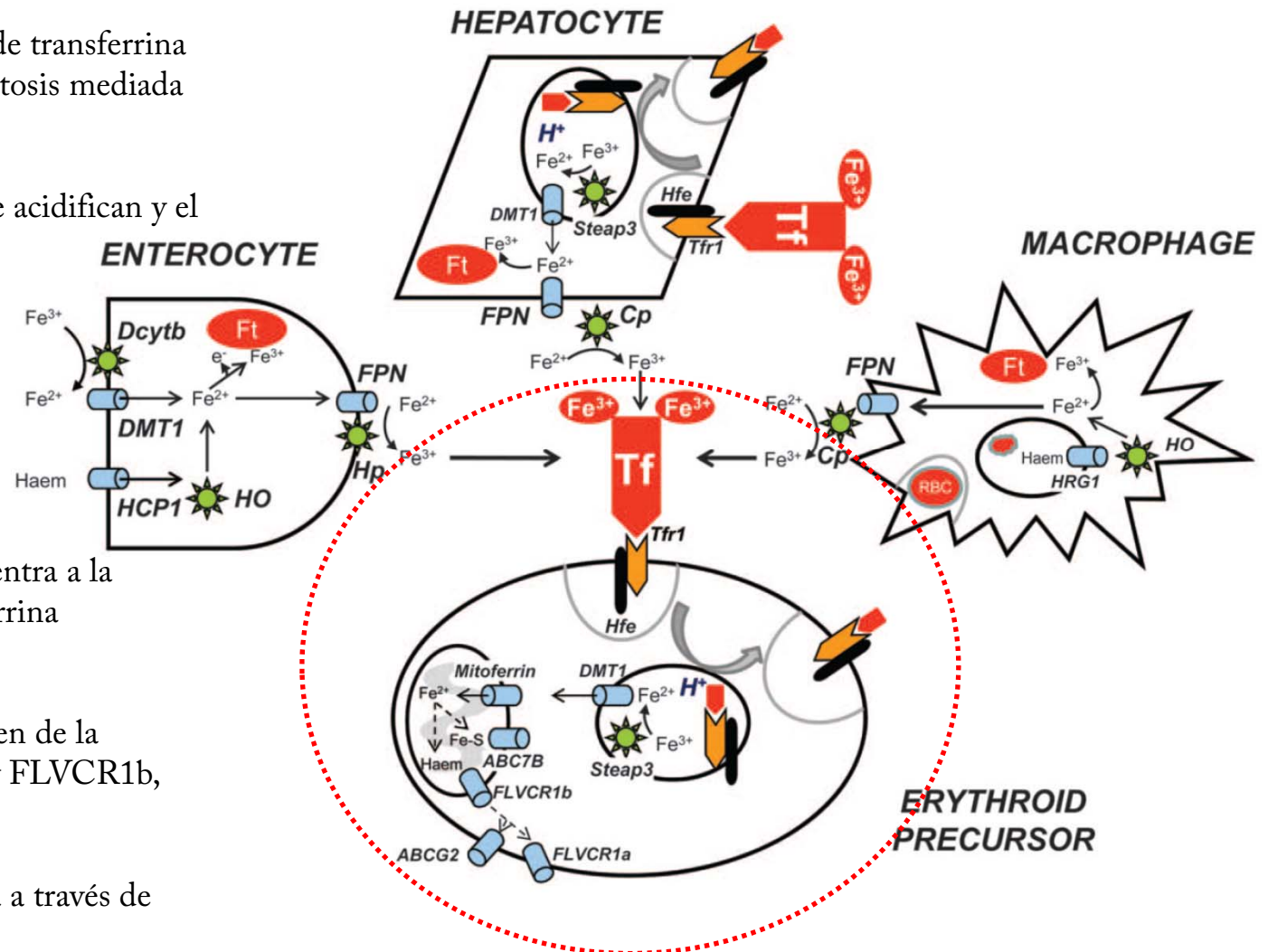


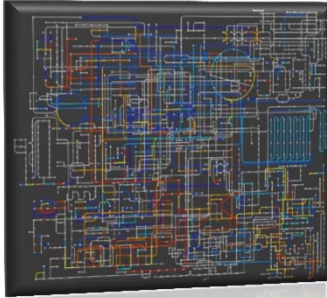
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Absorción/metabolización en humanos

- La Tf-(2Fe) se une al receptor de transferrina (TfR1) y es absorbido por endocitosis mediada por receptores.
- Los endosomas intracelulares se acidifican y el Fe^{3+} se libera de la Tf.
- La reductasa endosomal Steap3 Reduce el Fe^{3+} a Fe^{2+} .
- Fe^{2+} sale del endosoma a través de DMT1.
- En precursores eritroides, Fe^{2+} entra a la mitocondria a través de la mitoferrina (síntesis de Fe-S y hemos).
- Proteínas con Fe-S y hemos salen de la mitocondria a través de ABCB7y FLVCR1b, respectivamente.
- Hemos pueden salir de la célula a través de ABCG2 o FLVCR1a.



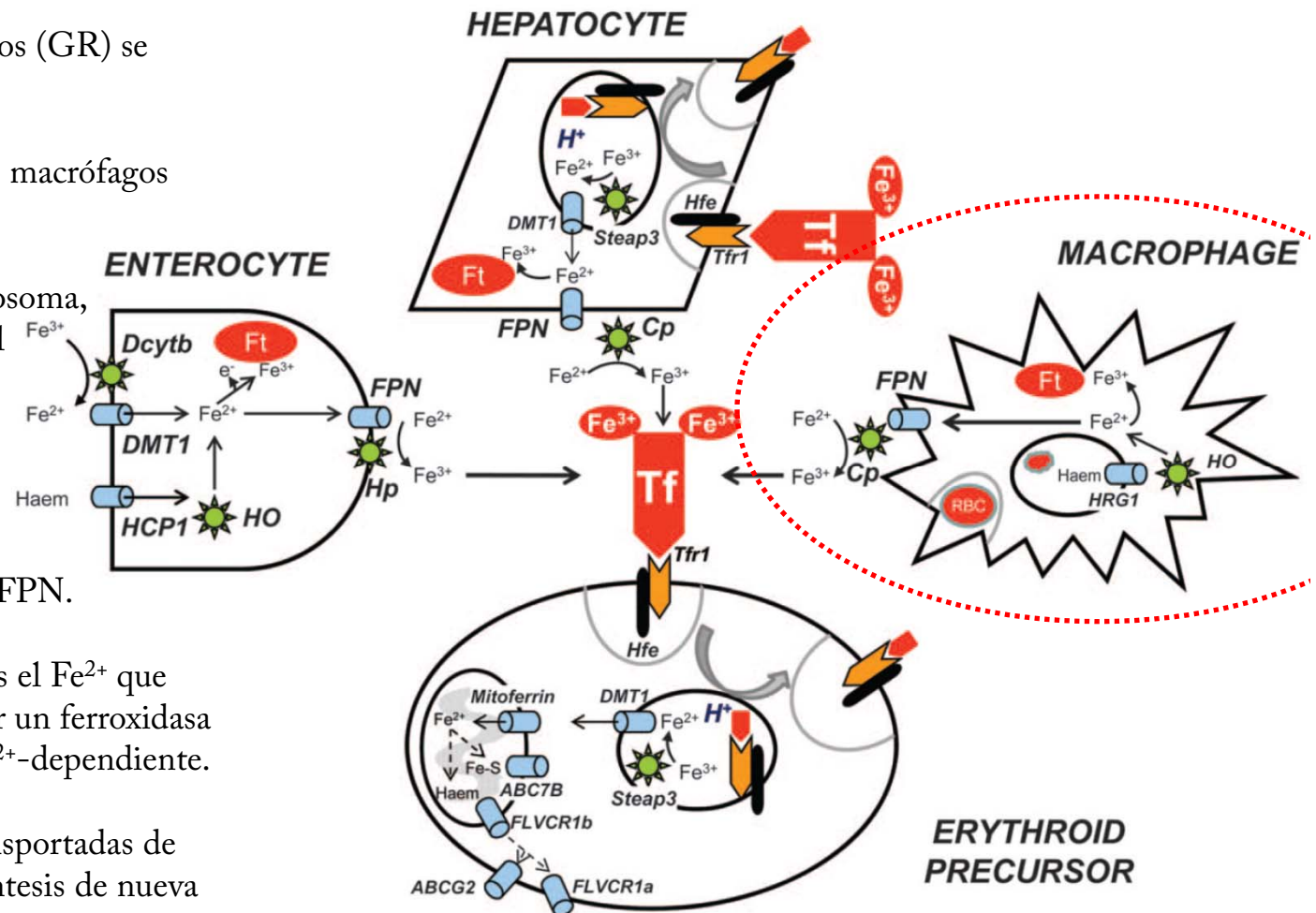


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Absorción/metabolización en humanos

- El Fe dentro de los glóbulos rojos (GR) se recupera al final de su vida.
- Los GR son fagocitados por los macrófagos retículo-endoteliales.
- El hemo liberado en el fago-lisosoma, es posteriormente transportado al citosol a través de HRG-1.
- El hemo es descompuesto por HO. El hierro liberado puede ser almacenado en ferritinas o puede salir del macrófago a través de la FPN.
- En los macrófagos y hepatocitos el Fe^{2+} que sale por la FPN es re-oxidado por un ferroxidasa llamada ceruloplasmina (Cp) Cu^{2+} -dependiente.
- El Fe^{2+} se une a Tf para ser transportadas de vuelta a la médula ósea para la síntesis de nueva hemoglobina, o a los hepatocitos para su almacenamiento en ferritina.

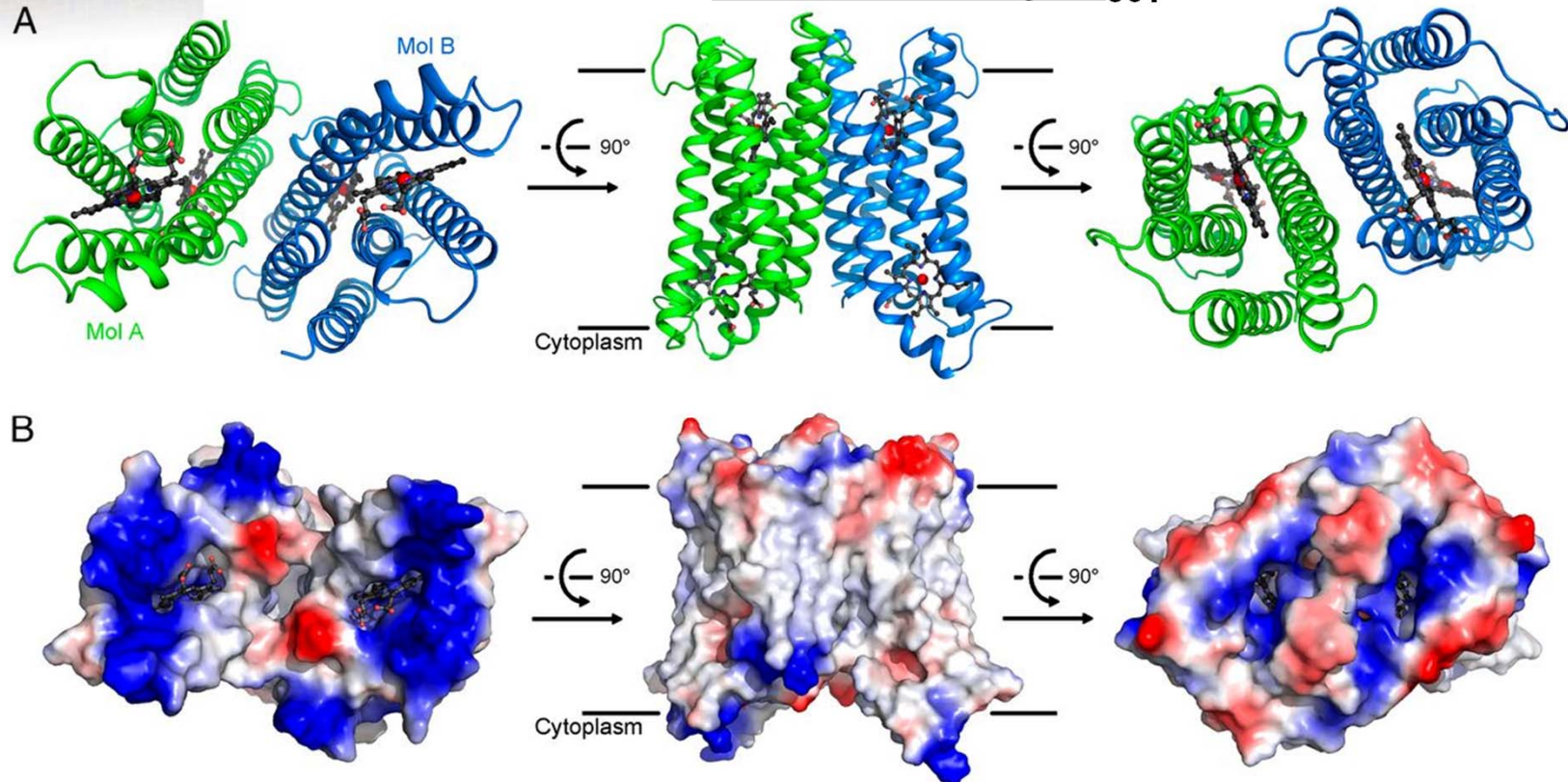


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Absorción/metabolización en humanos

A. thaliana CytB₅₆₁



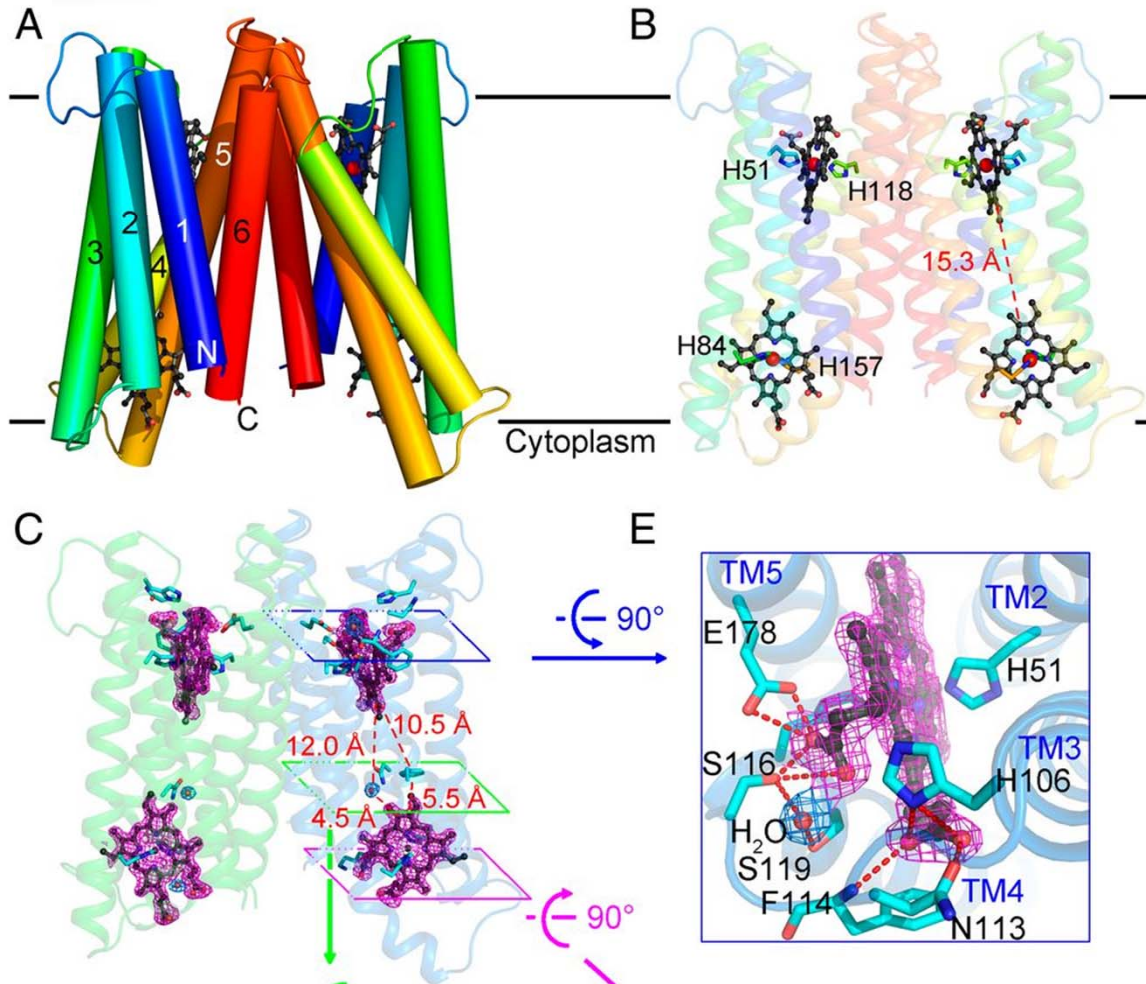
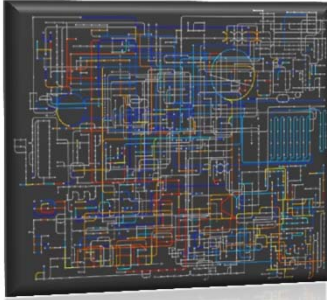
- El citocromo b₅₆₁ de *A. thaliana*: homodímero con cada monómero formado por 6 hélices transmembrana y dos grupos hemo.
- Los sustratos son el ascorbato y el mono-dehidroascorbato.
- Estos reaccionarían con los grupos hemo que están encerrados en lados opuestos de la membrana en cavidades con carga positiva.

TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Absorción/metabolización en humanos

A. thaliana CytB₅₆₁



- Homólogos del Cyt b₅₆₁ se encuentran solo en eucariotas.
- El Cyt b₅₆₁ de gránulo de cromafina de mamífero (CGCyt b₅₆₁), el Cyt b₅₆₁ duodenal de mamífero (**DCyt b₅₆₁**) y Cyt b₅₆₁ de maíz (ZmCyt b₅₆₁).
- El **DCyt b₅₆₁** es una enzima con actividad reductasa férrica que usaría ascorbato (Vit C) como donador de electrones.



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

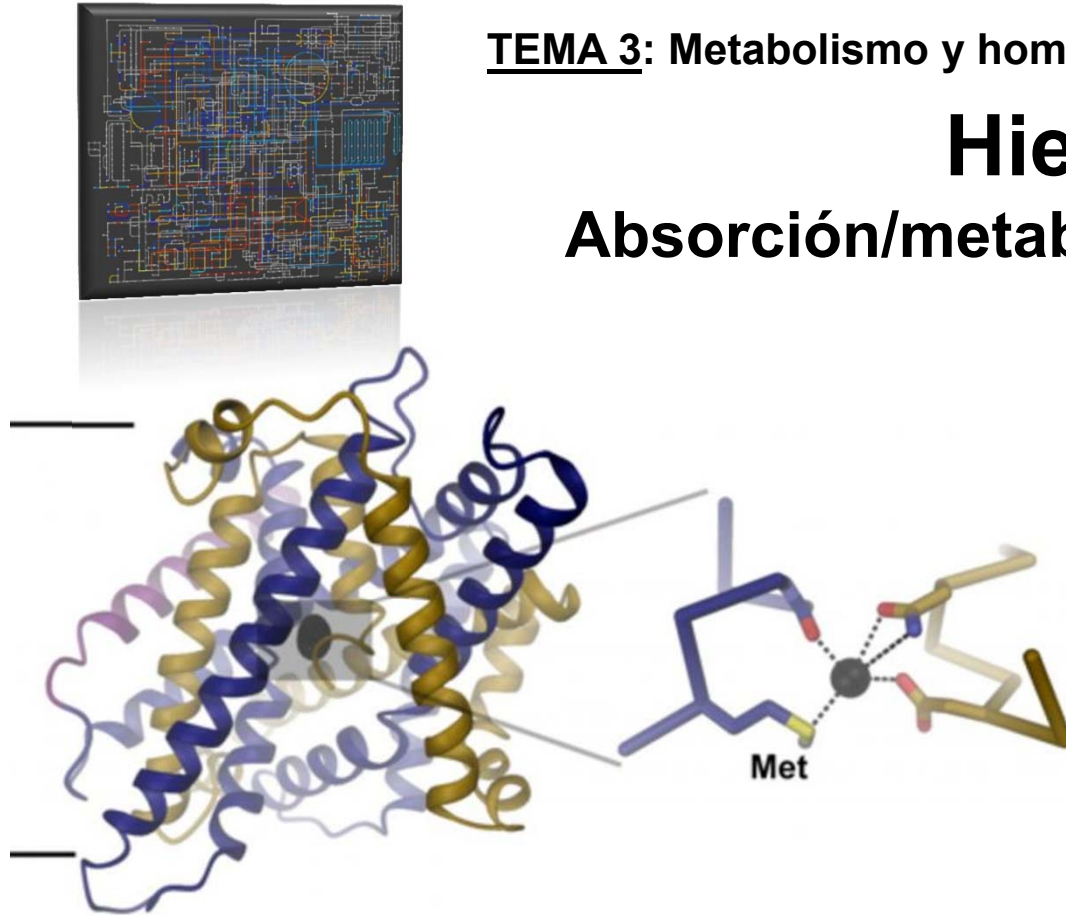
Absorción/metabolización en humanos

DMT1

En vertebrados, el transporte de hierro libre hacia el citoplasma es catalizado por miembros de la familia SLC11. Estos transportadores se encuentran en todos los reinos de la vida con alto grado de conservación de secuencias primarias.

El genoma humano codifica dos transportadores SLC11 (también conocidas como Natural Resistance Associated Macrophage Proteins (NRAMP)): SLC11A1 (NRAMP1) y SLC11A2 (NRAMP2 o DMT1).

Mientras NRAMP1 se expresa en fagosomas de macrófagos, el transportador de iones metálicos divalentes DMT1 se expresa en duodeno, riñón, cerebro, testículos y placenta.

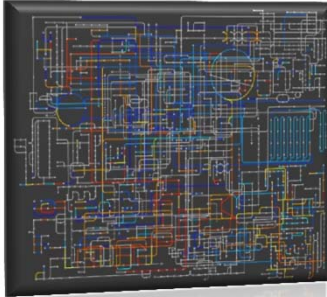


DMT1 cataliza el co-transporte de H^+ y M^{2+} tales como Fe^{2+} , Mn^{2+} y Cd^{2+} , mientras que Zn^{2+} es un sustrato pobre. Los metales alcalinos térreos Ca^{2+} y Mg^{2+} no son transportados → Importante porque su alta concentración en el duodeno interferiría con la absorción de Fe^{2+} .

En humanos DMT1 es la ruta principal para importación de Fe^{2+} y Mn^{2+} , también de metales tóxicos como Cd^{2+} .

En las bacterias, los transportadores SLC11 catalizan sólo la importación de Mn^{2+} porque el Fe generalmente se transporta como complejo con sideróforos o porfirinas.

Cómo se transportan selectivamente los iones metálicos de transición divalentes a través de la membrana, mientras que otros iones divalentes, como Ca^{2+} , se excluyen → Respuesta: La cadena lateral de la metionina coordina sólo metales de transición.



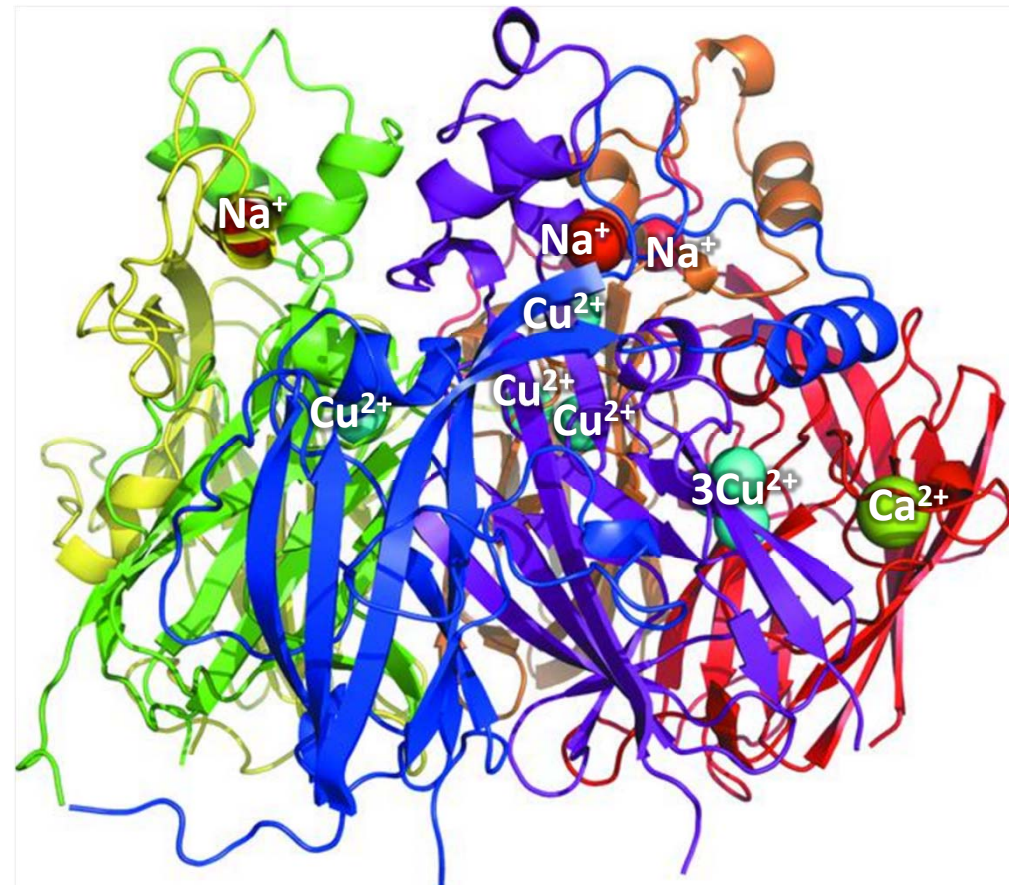
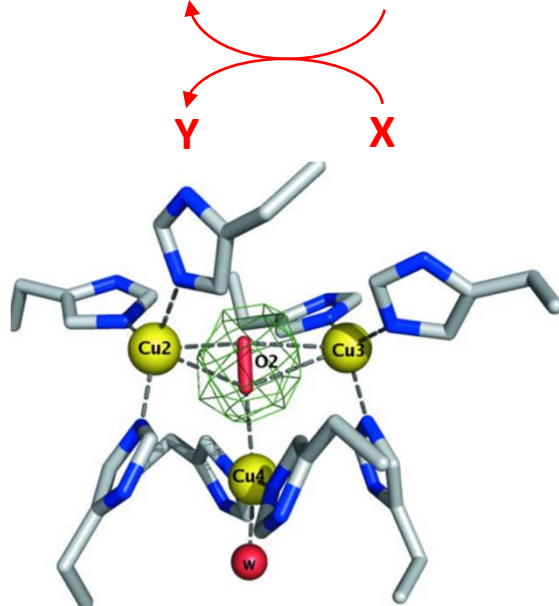
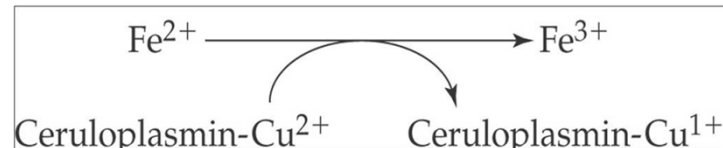
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Absorción/metabolización en humanos Ceruloplasmina (Hefastina)

La ceruloplasmina:

- Es una cuproproteína sérica con actividad enzimática ferroxidasa (también para Cu, Co, etc.).
- Es sintetizada principalmente en el hígado, pero también se ha reportado su expresión en el cerebro, pulmones, bazo y testículos.
- Contiene 6 átomos de Cu (bolas celestes).

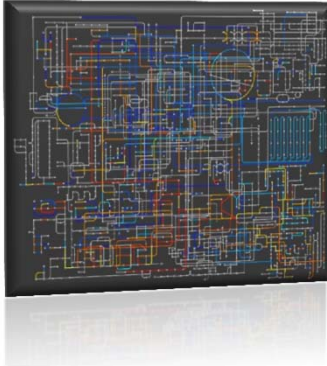


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

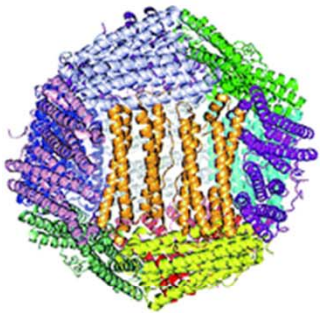
Hierro (Fe)

Absorción/metabolización en humanos

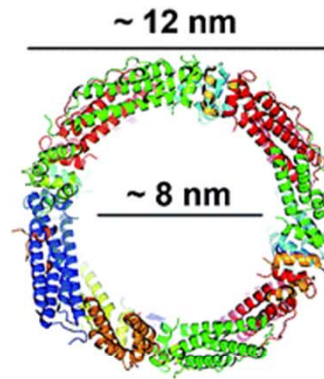
Ferritina



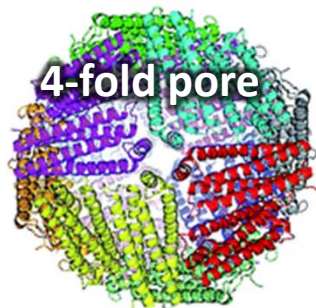
a



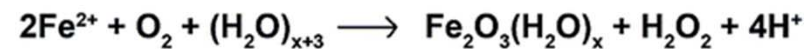
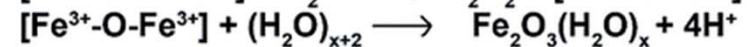
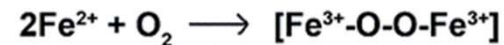
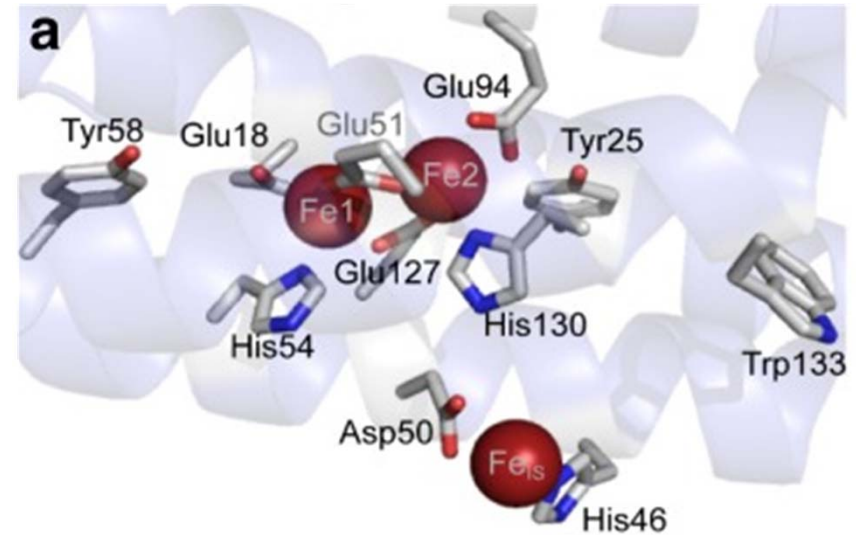
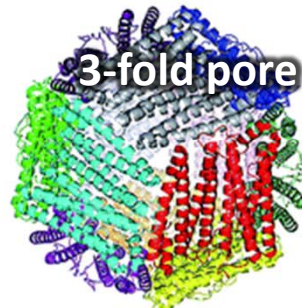
b



d



e

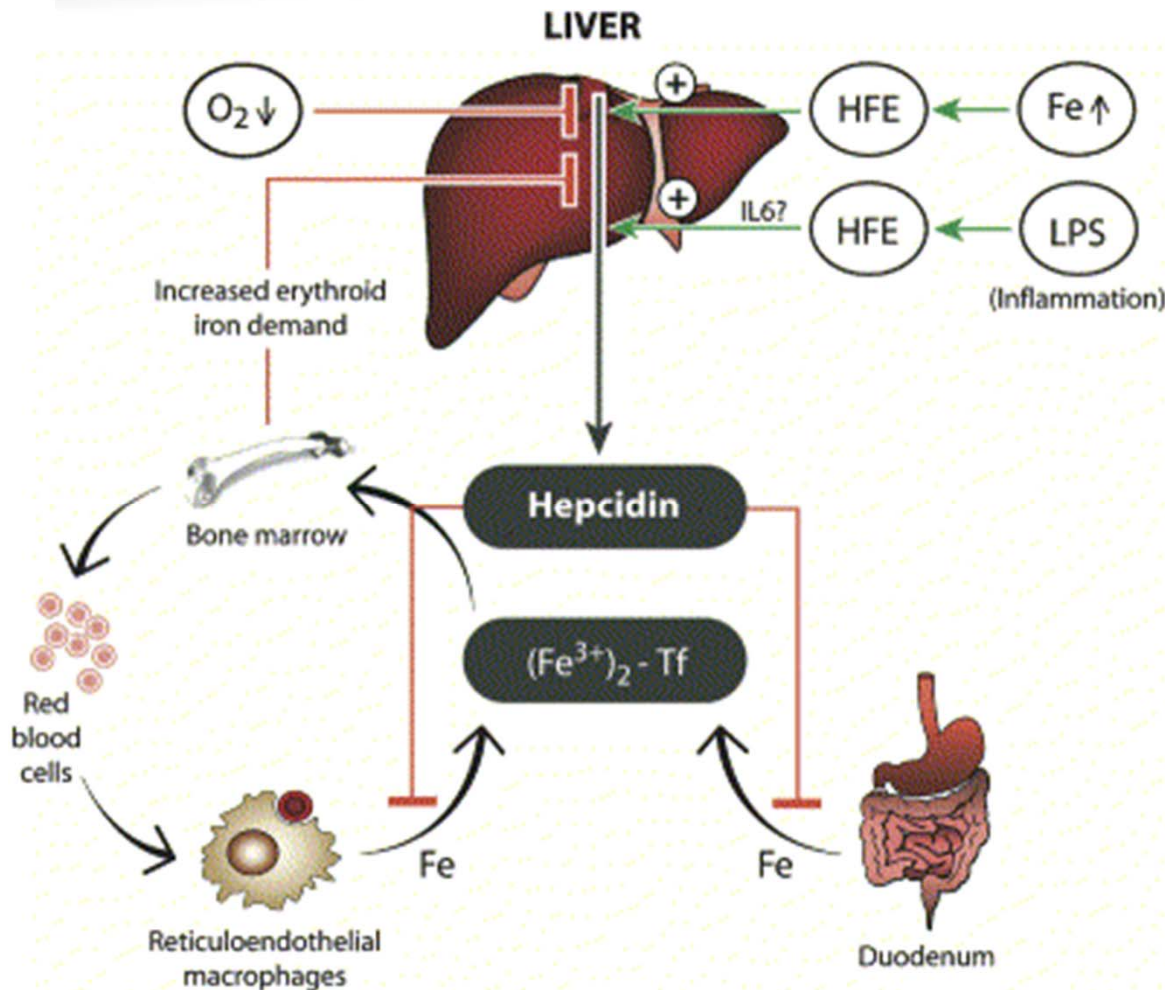


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

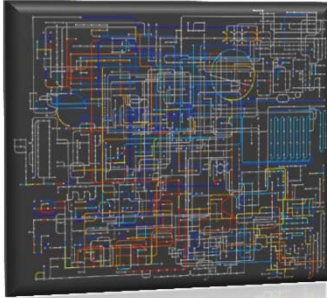
Hierro (Fe)

Absorción a nivel celular

Rol de la Hepsidina



- La Hepsidina es un péptido de 25 aa que contiene 4 puentes disulfuro claves para su actividad.
- Es producida principalmente en los hepatocitos.
- Regula la salida del Fe a la sangre en numerosas células a través de la unión a la Ferroportina (bloquea a la FP) (fosforilación → ubiquitinación)
- Niveles séricos elevados de hepcidina, inactivan la Ferroportina → células epiteliales duodenales y macrófagos son incapaces liberar Fe al plasma.
- Bajos niveles séricos de Hepsidina provoca la liberación de Fe hacia el plasma sanguíneo desde enterocitos, macrófagos (no hepatocitos?).
- Cuando el individuo posee niveles de Fe altos y la Tf se satura), la Hepsidina se produce en mayor cantidad → así no se incorpora mas Fe al torrente sanguíneo.



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Enfermedades asociadas a homeostasis del Fe

Deficiencia de Fe / Anemia:

Ingesta/absorción de Fe inadecuada

Dietas muy simples durante la infancia

Dietas inapropiadas, ayuno y desnutrición

Dieta con alto contenido de inhibidores de la absorción de Fe (e.g. algunas infusiones)

Tratamiento con antiácidos

Elevada demanda de Fe

Crecimiento rápido (adolescencia)

Menstruación

Embarazo

Tratamiento con eritropoyetina

Trauma

Elevada pérdida de Fe

Sangrado del tracto gastrointestinal y genitourinario

Hemólisis intravascular

Infecciones parasitarias

Entrenamiento intenso

Donación de sangre

Disminución en la absorción de hierro

Enfermedades del estómago y el intestino delgado

Enfermedad celíaca

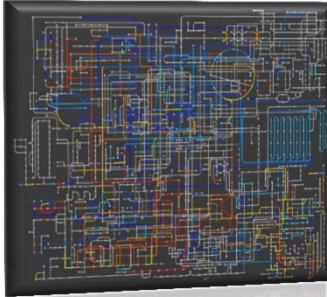
*Infección por *Helicobacter pylori**

Enfermedad de Crohn

Defectos genéticos

Mutación del gen DMT1

Mutación del gen de la glutaredoxin-5



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Enfermedades asociadas a homeostasis del Fe

Sobrecarga de Fe en sangre (Primaria - Hereditaria)

1- Eritropoyesis normal pero el Fe en el plasma supera la capacidad/disponibilidad de Tf.

→ Hemocromatosis hereditaria

2- Catabolismo elevado de eritrocitos.

→ Acumulación del Fe residual en macrófagos seguida de liberación al plasma.

Este Fe libre primeramente es acomplejado por aniones séricos como el citrato (principal), acetato y fosfatos.

Cuando la concentración de Fe es elevada se deposita como sales poliméricas en tejidos (corazón, hígado, etc.) provocando la falla de los mismos.

Table 6 Hereditary iron overload disorders.

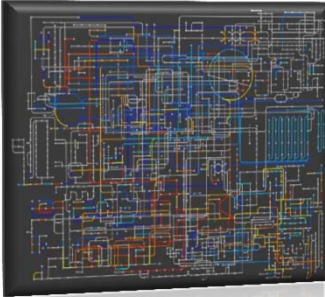
Muy bajos niveles de expresion de Hemojuvelina y Hpcidina

??

Mutante de Hpcidina

Liberación desregulada

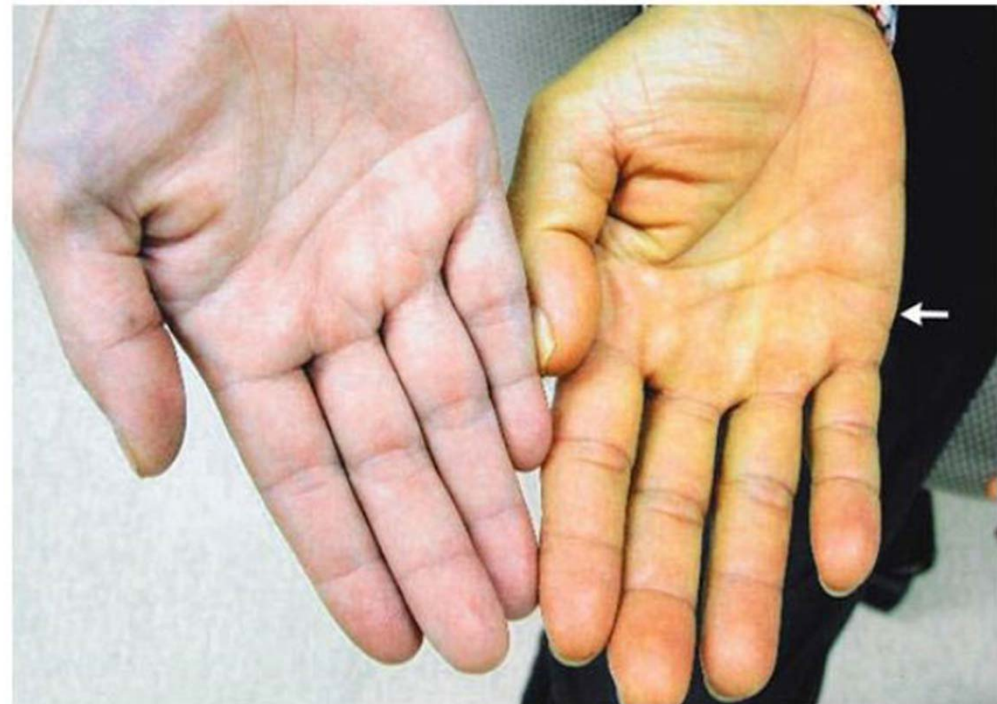
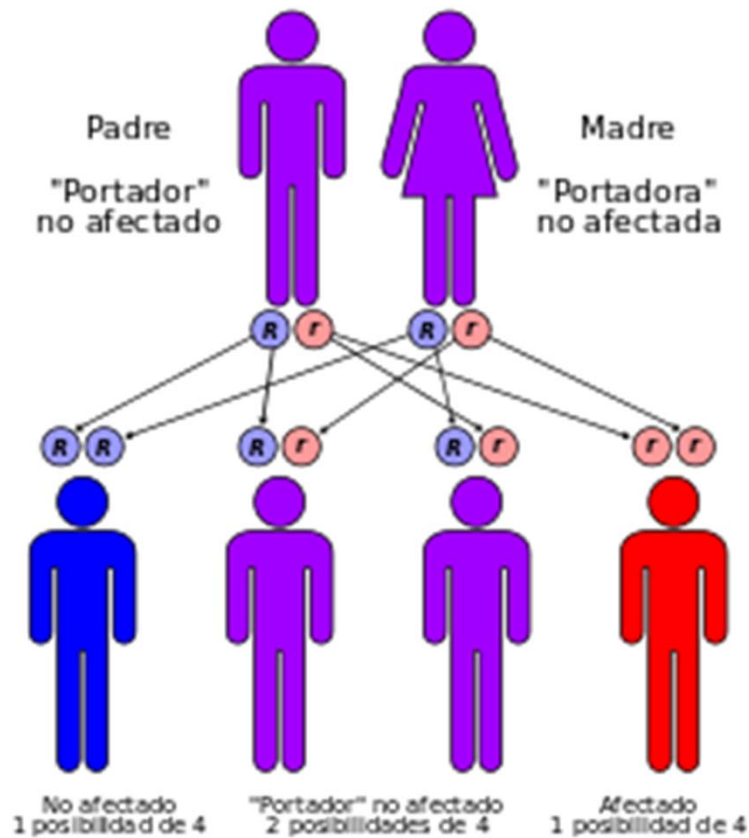
	Type	Gene	Onset	Clinical expression
HFE hemochromatosis	1	HFE	Late	Hepatic
Juvenile hemochromatosis	2A	HFE2	Early	Cardiac and endocrine
Juvenile hemochromatosis	2B	HAMP	Early	Cardiac and endocrine
TfR2 hemochromatosis	3	TFR2	Late	Hepatic
Ferroportin disease	4	SLC40AI	Late	Hepatic

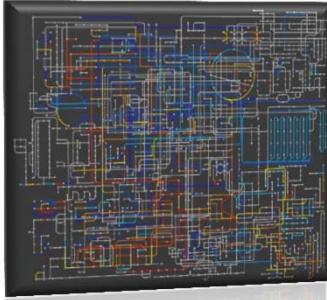


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Enfermedades asociadas a homeostasis del Fe Hemocromatosis



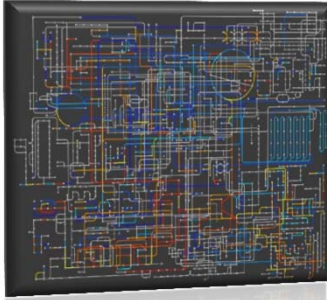


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Absorción y homeostasis del Fe en procariotas

- Para casi todos los microorganismos, el hierro es un elemento esencial involucrado en muchas reacciones importantes que implican, entre otras, proteínas FeS y hemos en citocromos.
- Una excepción notable es la bacteria que provoca la enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), que no necesita hierro, y usa manganeso en su lugar.
- Fe^{2+} es la forma dominante bajo condiciones anaerobias, mientras que Fe^{3+} es la forma principal en ambientes oxigenados. Esto presenta un problema para los microorganismos con un estilo de vida aeróbico debido a la solubilidad extremadamente baja del catión férrico.
- Para los patógenos, el problema de restricción de hierro es también agudo, ya que el huésped limita activamente la disponibilidad de hierro al secuestrarla dentro de proteínas intracelulares tales como hemoglobina, citocromos o ferritinas, o por quelación de Fe^{3+} extracelular con las glicoproteínas transferrina y lactoferrina.
- Se revisarán los diferentes mecanismos de acumulación de hierro en Bacteria, ya que la información sobre Archaea es escasa.



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

Absorción y homeostasis del Fe en procariontas

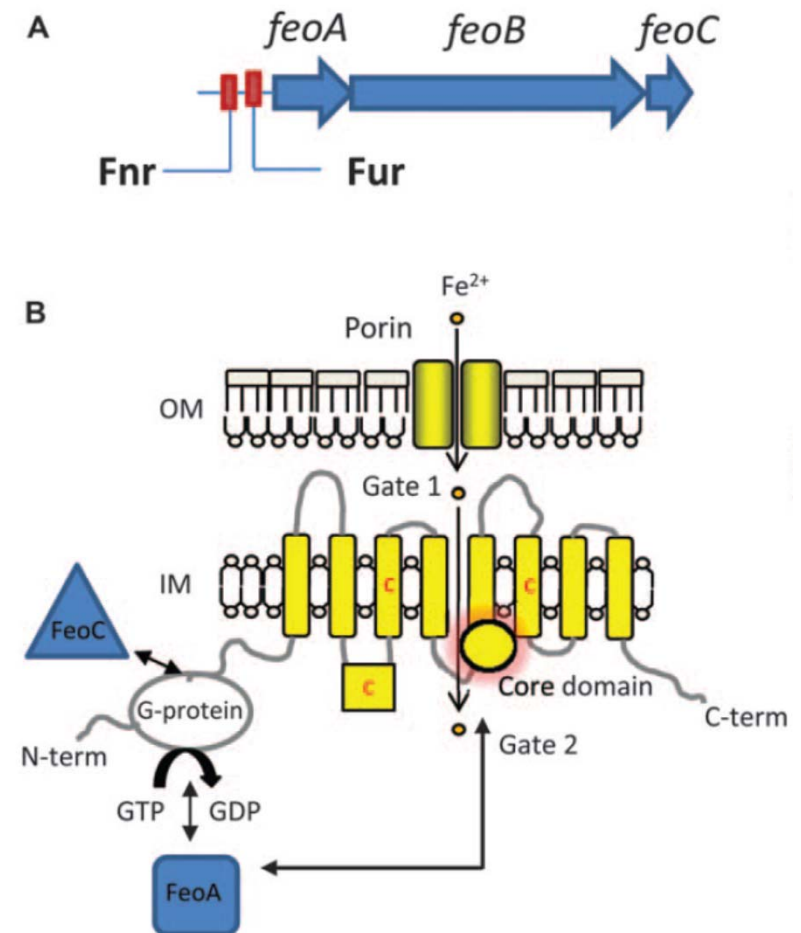
El sistema FeoABC

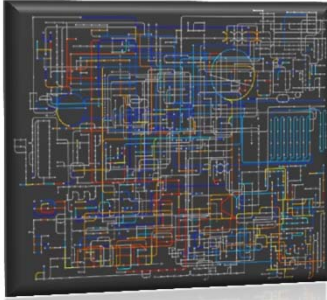
- El Fe^{2+} soluble se transporta a las células procariontas a través de un sistema de transporte denominado Feo, compuesto por una permeasa FeoB y las proteínas FeoA y FeoC.
- Este sistema se descubrió por primera vez en *E. coli*, y más tarde en muchas otras bacterias y Archaea (*Pyrococcus furiosus*). Es probablemente antiguo ya que la primitiva atmósfera de la Tierra era anóxica, resultando en la alta abundancia del catión ferroso.

Figura

A) Los genes *feoABC* implicados en el sistema de captación de Fe^{2+} . El operón está bajo el control de la proteína Fur (inducida por limitación de hierro) y por el regulador Fnr (inducido en condiciones anaerobias).

B) Fe^{2+} difunde al periplasma vía porina. La proteína FeoB con ocho dominios transmembrana forman dos "puertas de hierro". El dominio N-terminal de FeoB en el citoplasma tiene una actividad GTPasa. FeoA y FeoC interactúan con el dominio N-terminal de FeoB regulando la entrada de Fe a la célula a nivel transcripcional y estructural de FeoB.





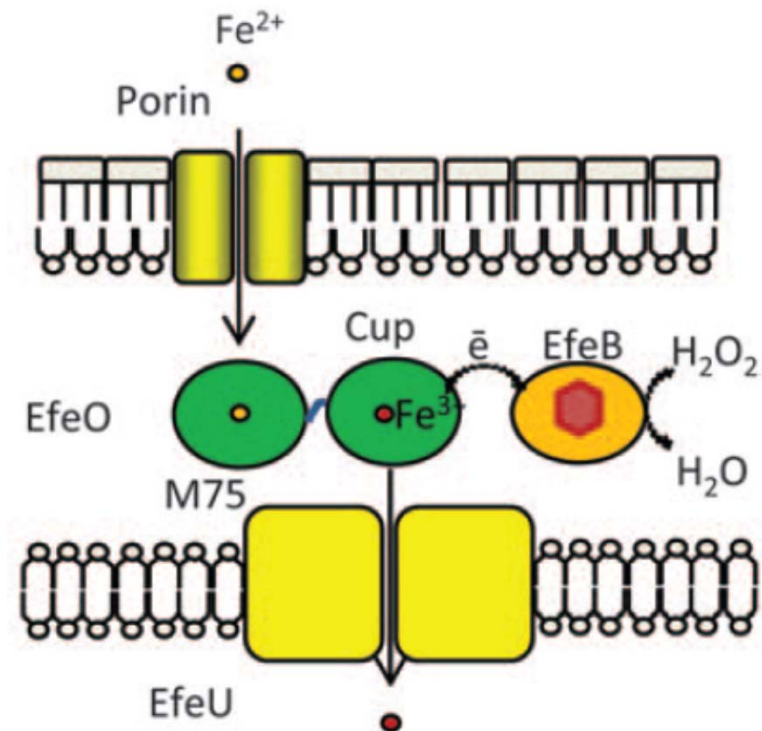
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

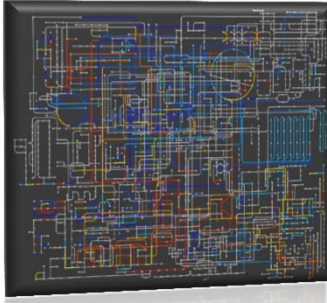
Hierro (Fe)

Absorción y homeostasis del Fe en procariontas

El sistema EfeUOB

- En contraste con el sistema Feo, inducido por condiciones anaerobias, EfeUOB funciona bajo condiciones aeróbicas ácidas donde Fe^{2+} es soluble.
- Se identificó por primera vez en *E. coli* O157: H7.
- El operón está regulado por Fur (limitación de Fe) y por el sistema de dos componentes CpxAR (estrés ácido).
- EfeU es una proteína de membrana que transporta Fe^{3+} .
- EfeB es una peroxidasa periplásmica DyP.
- EfeO, también periplásmica, tiene un dominio de peptidasa M75 y un dominio de cupredoxina \rightarrow oxidaría Fe^{2+} a Fe^{3+} , y transfiere los electrones a EfeB para que elimine especies reactivas de oxígeno (ROS).
- EfeUOB y FepABC (su equivalente en *S. aureus*) están involucrados en la extracción de hierro del hemo, probablemente para robar hemos del huésped, y clave para la colonización.





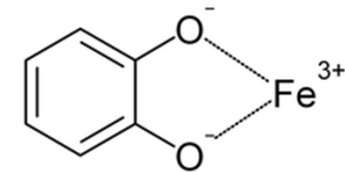
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

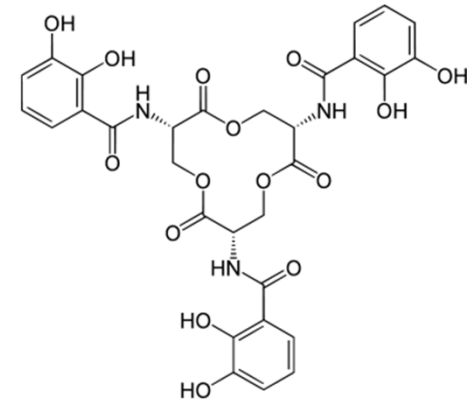
Absorción y homeostasis del Fe en procariontas

Absorción de Fe por sideróforos

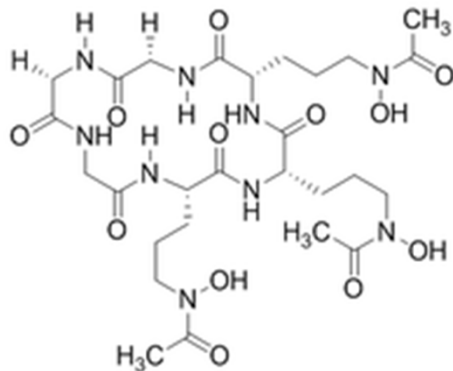
- Los sideróforos son moléculas de baja masa molar capaces de quelar Fe^{3+} con alta afinidad (solubilizarlo).
- Como ligandos, se clasifican en: fenolato, catecolato, hidroxamato, carboxilato o mixtos.
- No sólo las bacterias, sino también las plantas y algunas especies de hongos utilizan sideróforos para solubilizar el hierro, para luego absorberlo.



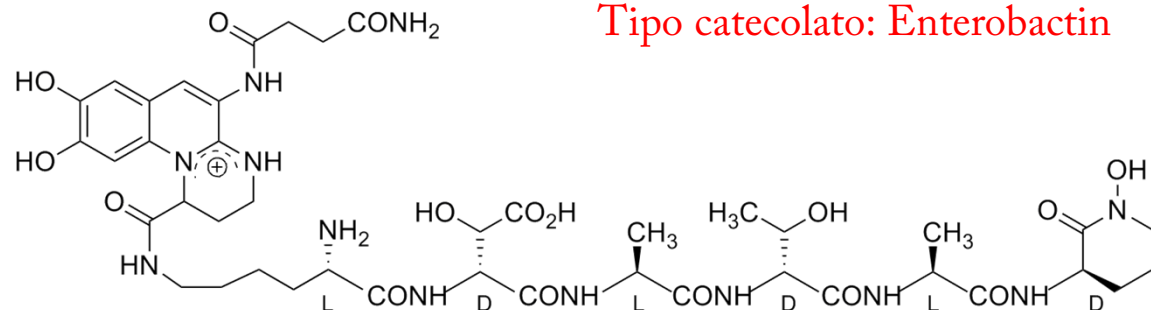
Catecolato- Fe^{3+}



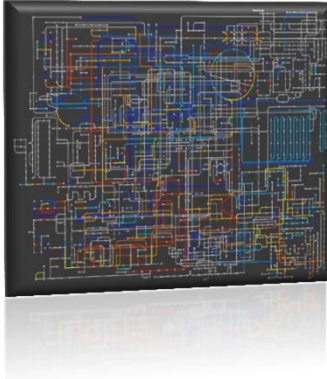
Tipo catecolato: Enterobactin



Tipo hidroxamato: Ferricromo



Tipo mixto: Pyoverdina



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

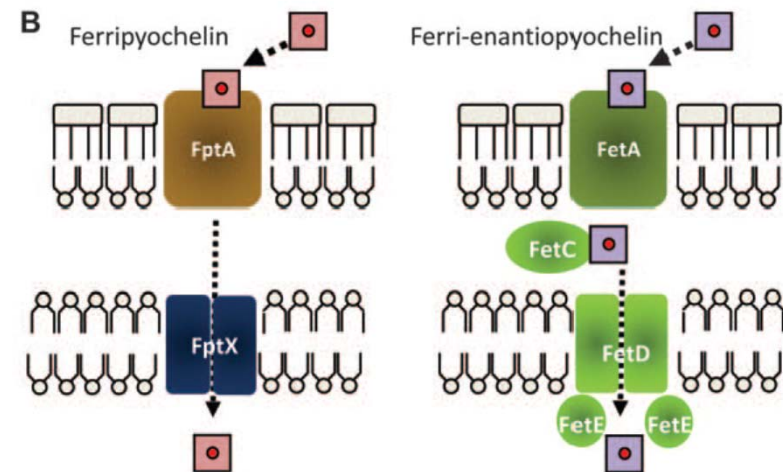
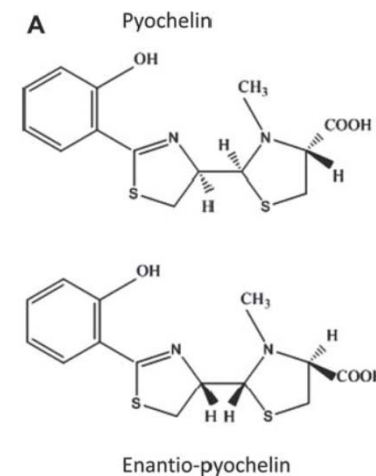
Hierro (Fe)

Absorción y homeostasis del Fe en procariontas

Absorción de Fe por sideróforos

Ejemplo:

- A: Estructuras de la pyochelin (sideróforo de *P. aeruginosa*) y el enantio-pyochelin (sideróforo de *P. fluorescens Pf5*).
- B: Mecanismos de captación de Fe^{3+} -pyochelin y Fe^{3+} -enantio-pyochelin.
 - a) La Fe^{3+} -pyochelin es reconocida por el receptor FptA, que no reconoce Fe^{3+} -enantio-pyochelin.
 - b) A su vez, el receptor Fe^{3+} -enantio-pyochelin FetA no reconoce Fe^{3+} -pyochelin. ¡Entre ambas especies no se roban Fe!
 - c) FetC transporta Fe^{3+} -enantio-pyochelin hasta la membrana citoplasmática.
 - d) La permeasa FptX no discrimina entre los dos sideróforos, mientras que el transportador FetDF es altamente específico para Fe^{3+} -enantio-pyochelin.

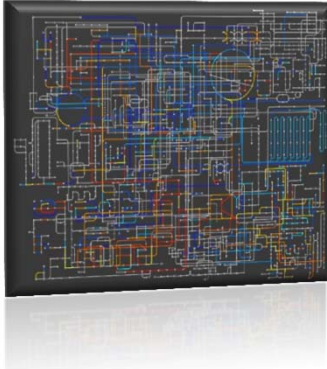


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

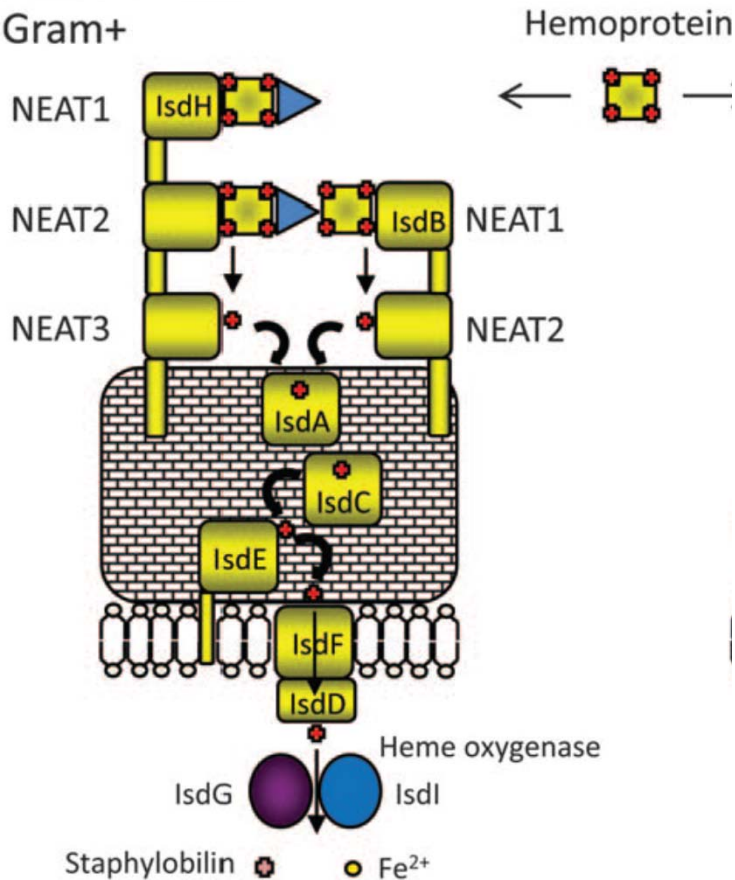
Hierro (Fe)

Absorción y homeostasis del Fe en procariotas

Secuestro de hemos

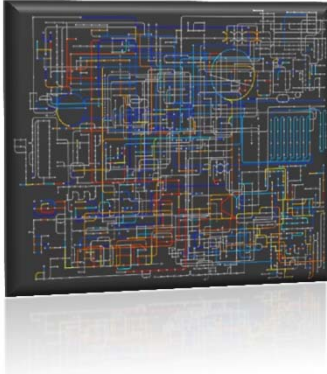


A Gram+



Gram+ (*S. aureus*):

- El receptor IsdH se une a la **hemoglobina** complejada a la hemopoxina (triángulo azul).
- Mientras el otro receptor IsdB se une a la propia hemoglobina (el hemo se representa en rojo).
- IsdH tiene tres dominios NEAT (Near Iron Transporter) mientras que IsdB tiene dos.
- Los hemos se extraen y se unen a NEAT 3 de IsdH o NEAT 2 de IsdB antes de ser transferido a IsdA, que está incrustado en la pared celular.
- Luego los hemos se transfieren a IsdC, IsdE y finalmente al transportador IsdFD.
- Dentro del citoplasma, las dos subunidades de la hemo oxigenasa (HO), IsdG e IsdI, separan el Fe^{2+} del hemo dejando degradandolo al compuesto cromógeno estafilobilina.

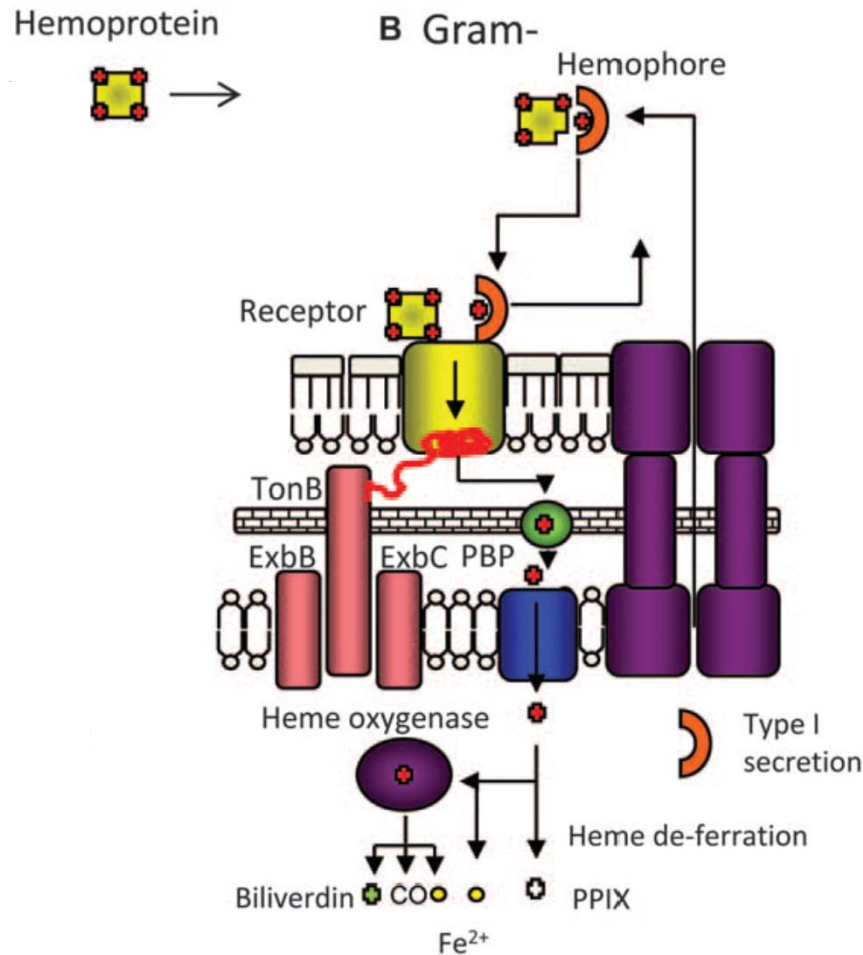


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Hierro (Fe)

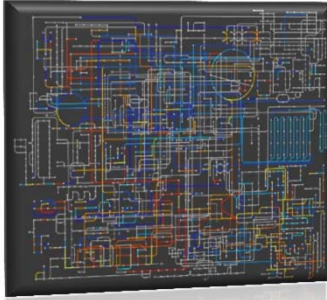
Absorción y homeostasis del Fe en procariontas

Secuestro de hemos



Gram-:

- Se han descrito dos tipos de sistemas de captación de hemos.
- Uno de ellos implica la unión directa de la hemoproteína por el receptor dependiente de TonB.
- El otro implica una proteína hemófora (secretada por un sistema de secreción tripartita de tipo I) que une la hemoproteína fuera de la célula y luego extrae el hemo.
- El complejo hemoforo-hemo interactúa además con un receptor al que se transfiere el hemo. Se transporta al periplasma mediante la interacción del receptor con TonB.
- Allí puede unirse a diferentes proteínas de unión periplásmica antes de transferir el hemo a un transportador para su entrada al citoplasma.
- Una hemo oxigenasa separa Fe²⁺ del hemo, liberando biliverdina y CO. Alternativamente, Fe²⁺ se separa por un mecanismo que deja intacto el ligando de protoporfirina IX.



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Cobre (Cu) Generalidades



- ***A diferencia del Fe, el Cu se volvió biodisponible mucho mas tarde, hace unos 2-3 billones de años.***
- ***En el ámbito fisiológico puede existir en lo estados de oxidación Cu¹⁺ y Cu²⁺.***
- ***Este elemento se ha vuelto esencial para todos los organismos vivos que realizan procesos oxidativos (respiración de O₂) y es cofactor de enzimas importantes.***

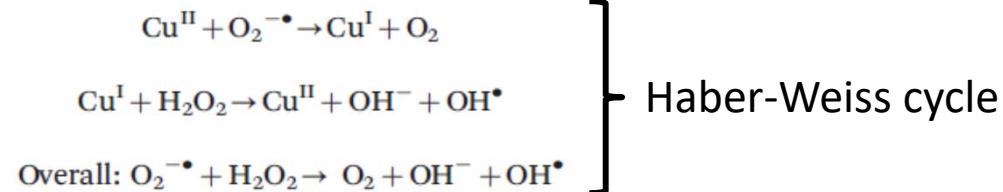


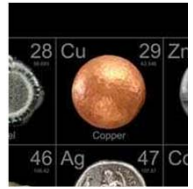
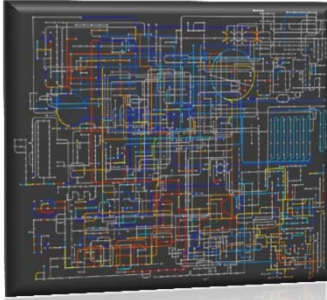
Table 1 Mammalian copper-dependent enzymes.

Enzyme	Function
Cytochrome <i>c</i> oxidase	Oxidative phosphorylation
Cu,Zn superoxide dismutase (SOD1)	Superoxide detoxification, signaling
Ceruloplasmin (Cp)	Ferroxidase
Lysyl oxidase (LOX)	Crosslinking of collagen and elastin
Tyrosinase	Melanin synthesis
Dopamine-β-monoxygenase (DβM)	Norepinephrine synthesis
Peptidylglycine α-amidating enzyme (PAM)	Activation of peptide hormones
Copper amine oxidase	Deamination of amines
Hephaestin	Ferroxidase
Coagulation factors V and VIII	Blood clotting

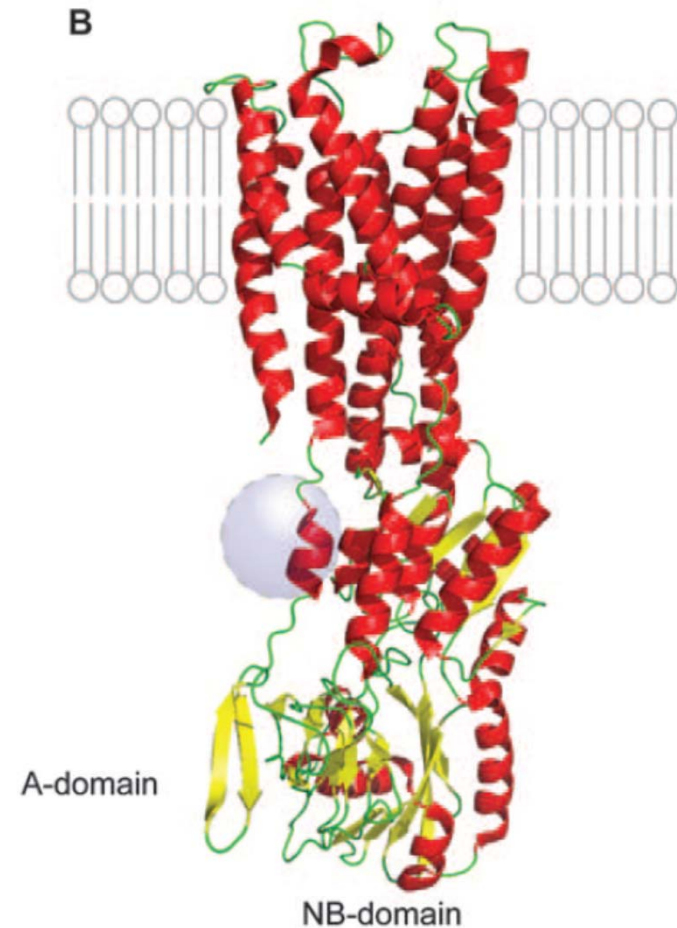
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Cobre (Cu)

Absorción y homeostasis del Cu en procariontas



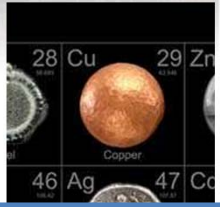
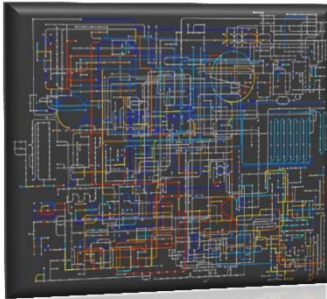
- Poco se sabe actualmente sobre cómo los procariontas adquieren Cu.
- Se ha propuesto que algunas ATPasas de tipo P funcionarían como importadores.
- Los miembros de la superfamilia P-ATPasa catalizan la transferencia de sustratos (principalmente cationes) a través de membranas acoplado a hidrólisis de ATP.
- Existen 11 clases distintas de P-ATPasas. La clase P_{IB} está entre las más grandes y extendidas y transportan iones metálicos blandos, incluyendo Cu¹⁺, Cd²⁺, Pb²⁺ y Ag¹⁺, además de Zn²⁺ y Co²⁺.
- La clase P_{IB} se puede dividir en cinco subgrupos sobre la base de la especificidad, donde las P_{IB} pertenecerían al subgrupo 1.



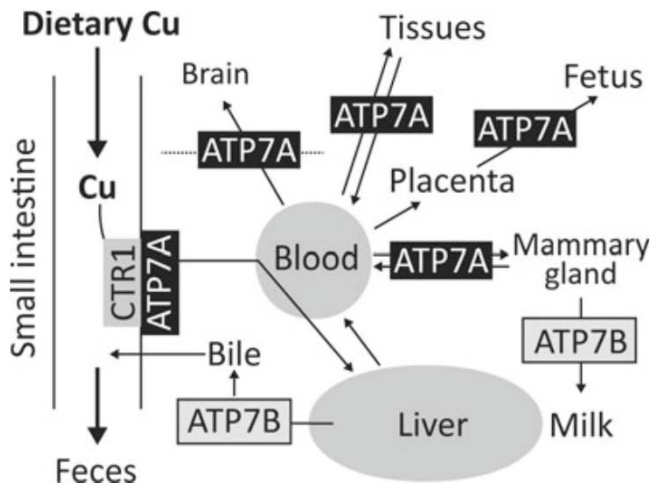
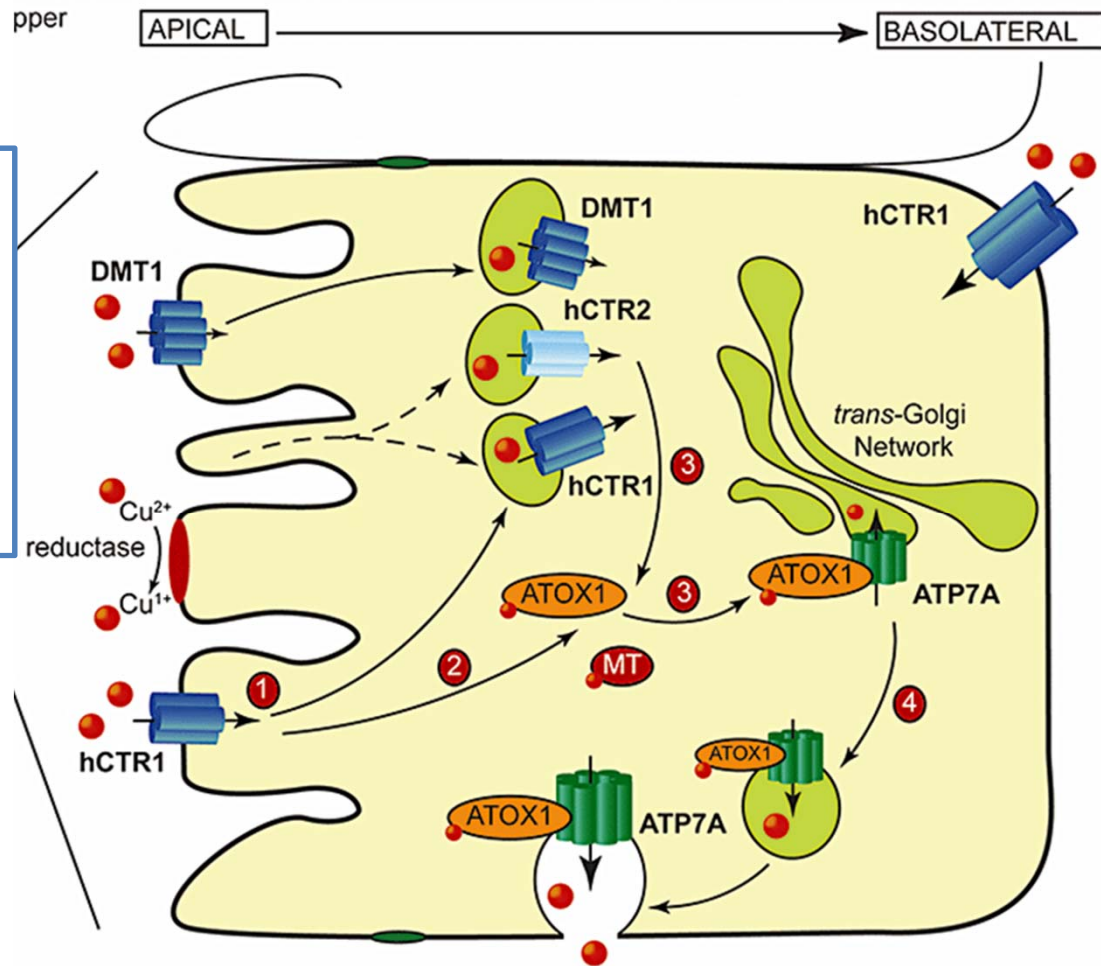
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Cobre (Cu)

Absorción y homeostasis del Cu en humanos



- El Cu inorgánico presente en la dieta es predominantemente Cu(II). En la superficie de los enterocitos duodenales (lado apical) el Cu es reducido a Cu(I).
- El Cu(I) es ingresado al enterocito por CTR1.
- El Cu es exportado a través de ATP7A.
- El Cu es excretado a través de ATP7B.

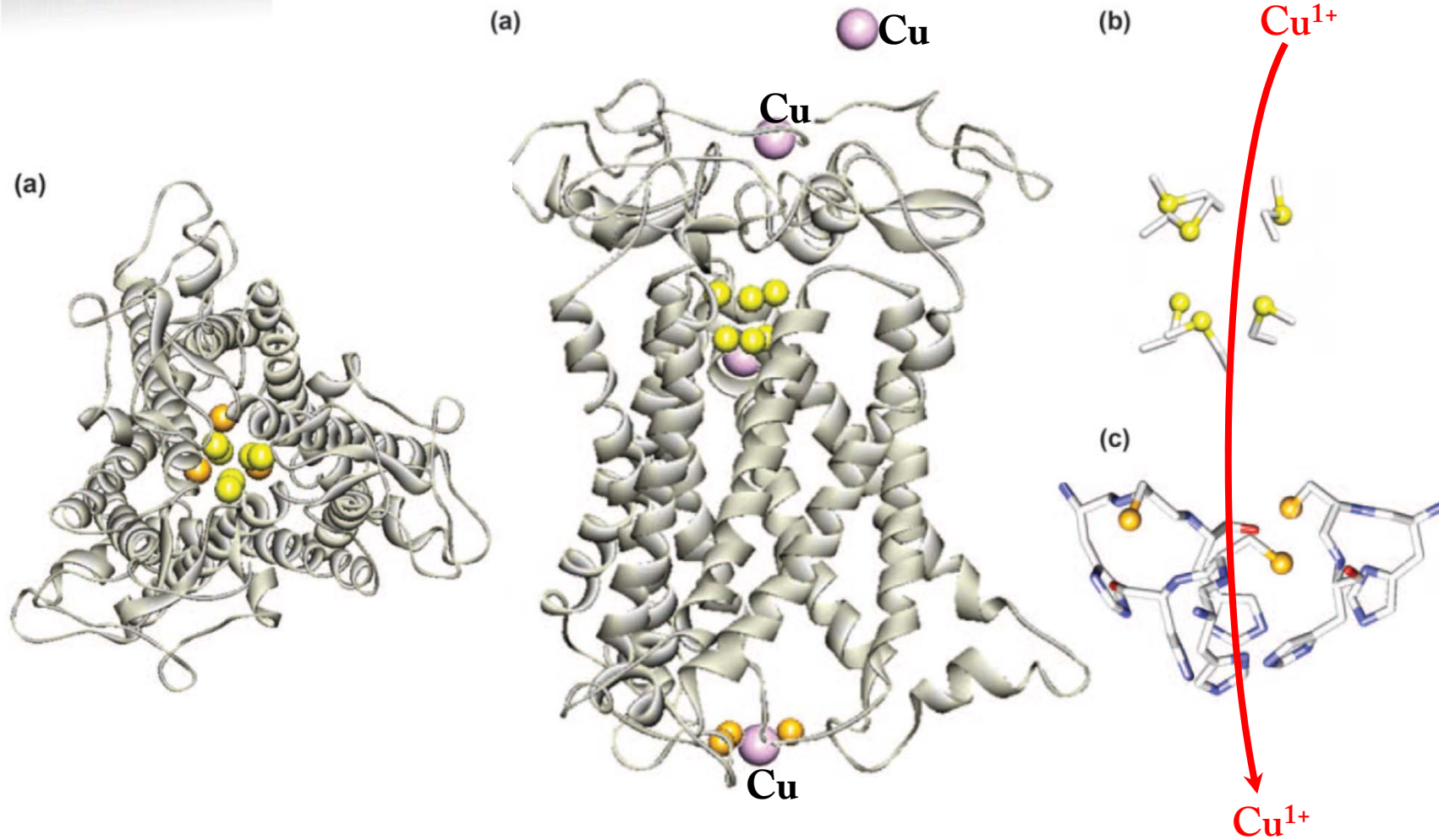


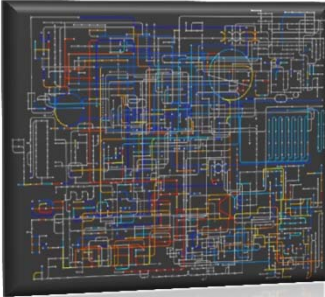
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Cobre (Cu)

Absorción y homeostasis del Cu en humanos

Estructura de hCTR1

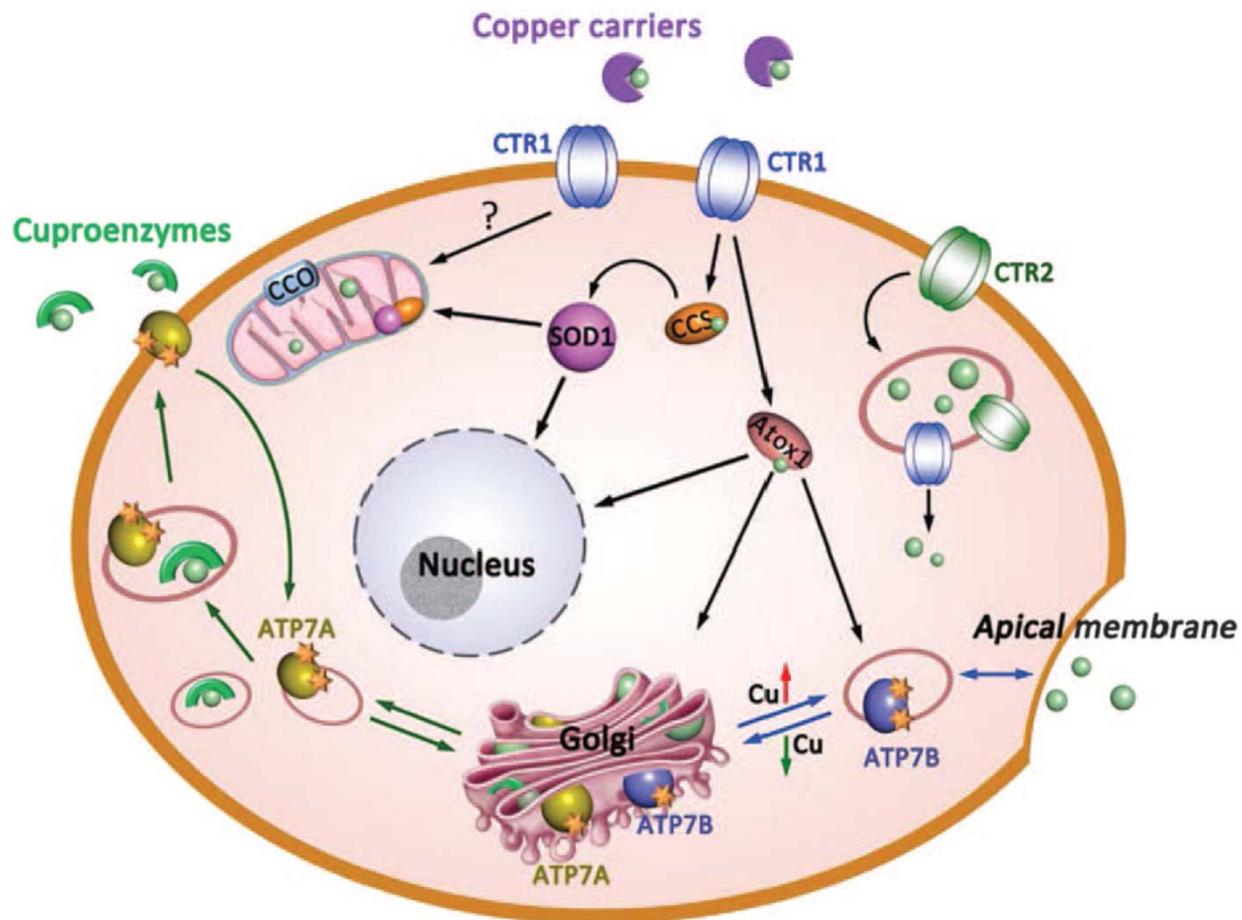


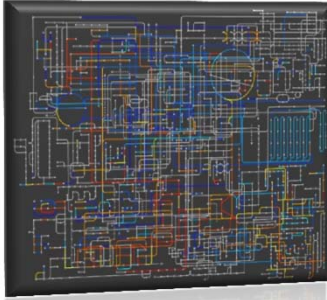


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Cobre (Cu)

Absorción y homeostasis del Cu en humanos





TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Cobre (Cu)

Desórdenes metabólicos



- **Deficiencias nutricionales:**

Múltiples mecanismos primarios:

Nacimientos prematuros

Recién nacido con muy bajo peso y bajas reservas hepáticas de Cu

Dieta inadecuada

Desnutrición

Síndromes/problemas de absorción

Síntomas

→ **anemia (Ferroxidasa), leucopenia, neutropenia, pancitopenia**

→ **osteoporosis, debilidad y malformaciones óseas**

Mecanismos secundarios:

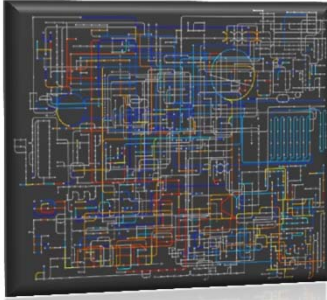
Elevada ingesta de Zinc

Tratamiento con agentes quelantes

Cirugías gastroinintestinales

Síntomas

→ **síntomas neurológicos (de-mielinización?)**



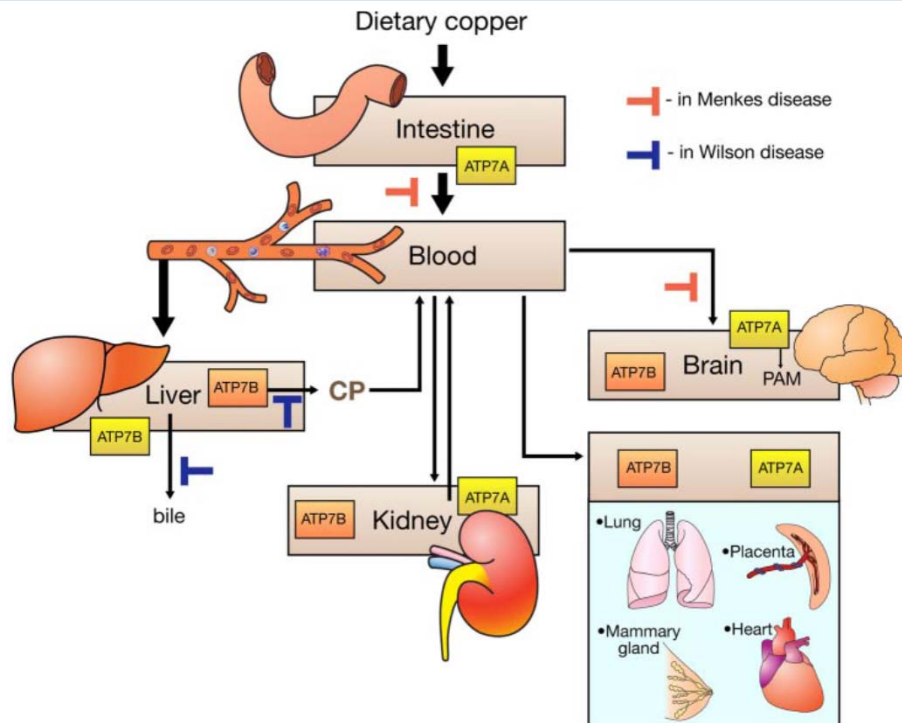
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

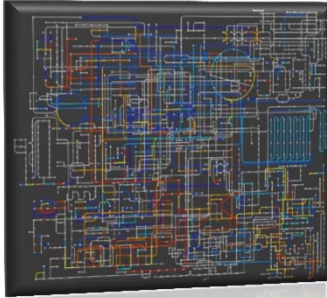
Cobre (Cu)

Desórdenes metabólicos hereditarios



- **Enfermedad de Menkes y Síndrome del Cuerno Occipital.**
Ambos causados por mutaciones en el transportador ATP7A
Clínica: degeneración neurológica (Cit C Oxidasa, Glu toxicidad)
tejido conectivo anormal
hipotonía muscular
hipopigmentación (tirosinasa)

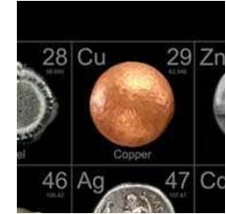




TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Cobre (Cu)

Desórdenes metabólicos hereditarios



- **Enfermedad de Wilson.**

Causada por mutaciones en el transportador ATP7B

ATP7B es responsable de la expulsión de Cu con la bilis.

Cu se acumula en el hígado provocando muerte de hepatocitos y liberación de Cu.

Cu se acumula en el sistema nervioso central provocando trastornos neurológicos.

Clínica: Cirrosis

Síntomas neuro-psiquiátricos

Anillos de Kayser–Fleischer debido a deposición de Cu

Problemas renales

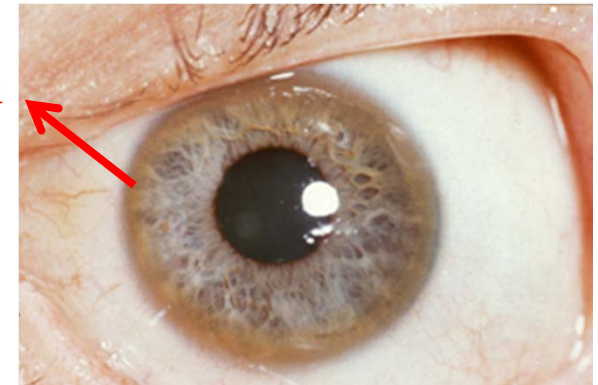
Problemas cardíacos

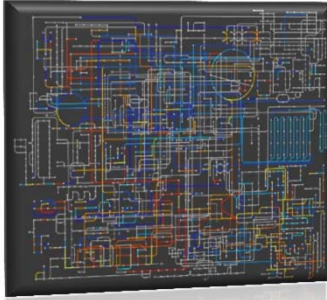
Hipoparatiroidismo

- **Otras enfermedades relacionadas al Cu:**

- *Alzheimer (α -sinucleína)*
- *Parkinson (β -sinucleína)*
- *Huntington*
- *Prion (PrP^c → conformación anormal)*
- *Stress oxidativo (Cu-Zn SOD)*

Depósitos de Cu

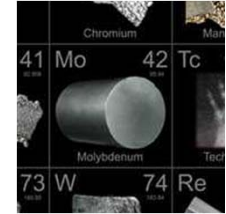




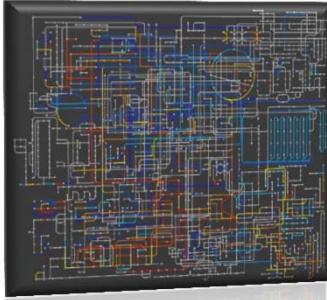
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Molibdeno (Mo)

Generalidades



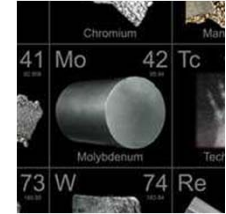
- ***El Mo es un elemento esencial para los organismos de todos los Dominios, excepto para los protozoos.***
- ***En mamíferos existen 4 enzimas dependientes de Mo.***
 - ***Sulfito oxidasa***
 - ***Xantina oxidasa***
 - ***Aldeído Oxidasa***
 - ***mARC (mitochondrial amidoxime-reducing component)***
- ***Enzimas de Mo catalizan reacciones redox de 2e⁻ que implican la transferencia de un átomo de O (hay excepciones, formato deshidrogenasas, hidratasas).***
- ***El átomo de Mo forma parte de un cofactor organometálico muy complejo.***
- ***El rol del Mo era y es llevado a cabo por W en organismos ancestrales (e.g. Archaea y Bacteria) que aun sobreviven en ambientes extremos.***



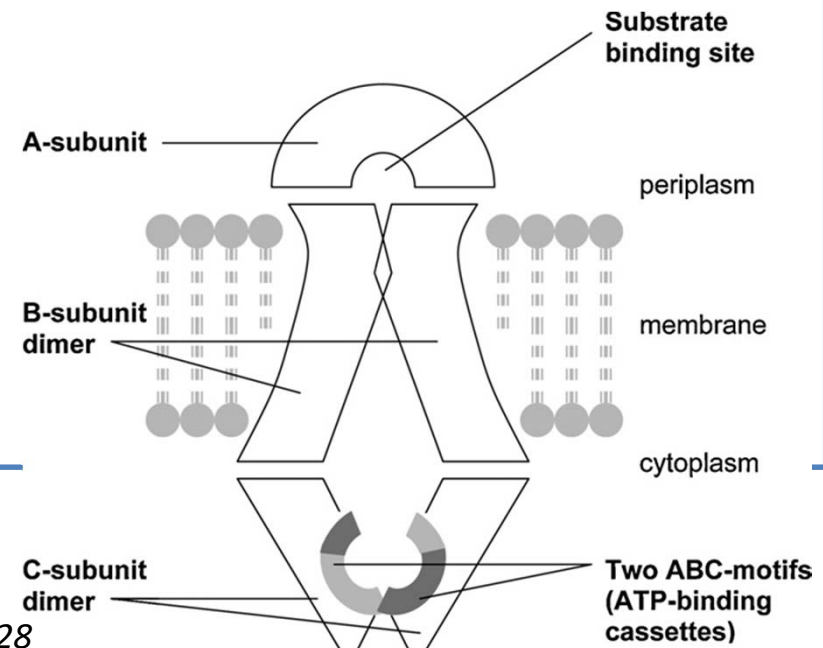
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

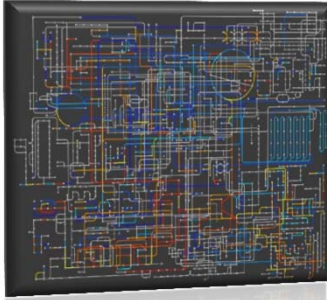
Molibdeno (Mo)

Absorción



- *Todos los organismos que dependen de Mo lo metabolizan como anión molibdato.*
 - *En procariontes, el molibdato entra en la célula a través de la acción de transportadores tipo ABC dependientes de la hidrólisis del ATP.*
 - *El transporte de molibdato en eucariotas es poco comprendido. Los primeros transportadores de molibdato en eucariotas se identificaron recientemente.*
 - *Dado que el oxoanión molibdato interfiere a los transportadores de sulfato y de fosfato en células vegetales, los transportadores de molibdato fueron identificados por homología de secuencias.*
- *Pertenecen a Superfamilia heterogénea de los transportadores de sulfato.*

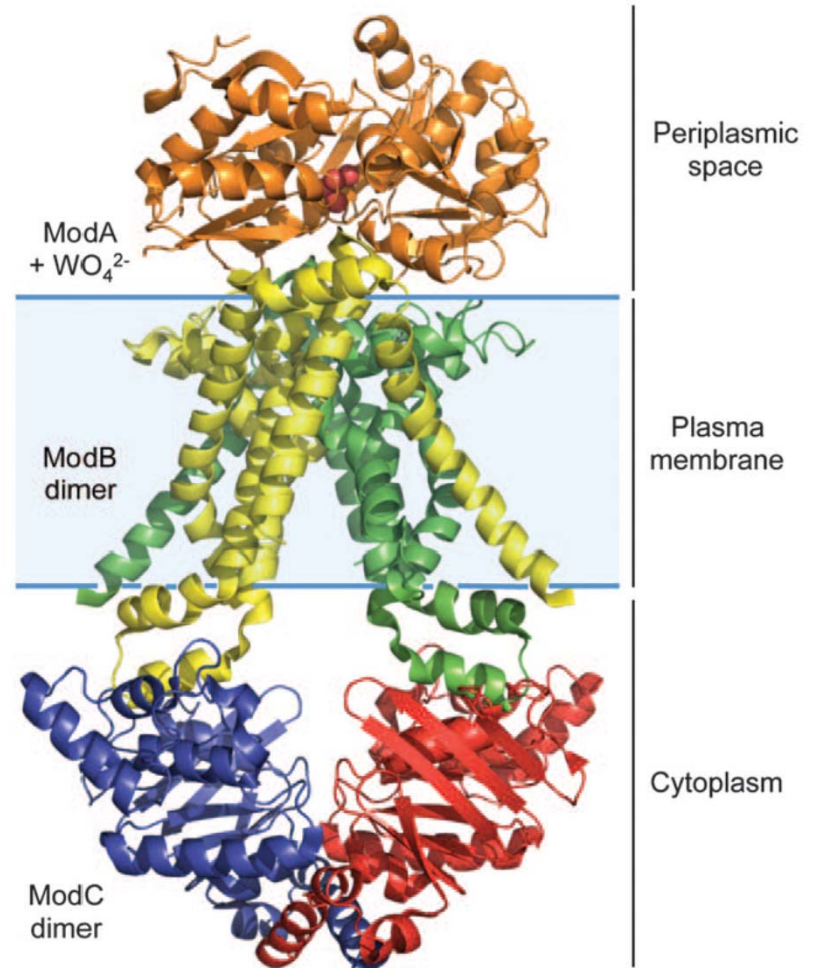
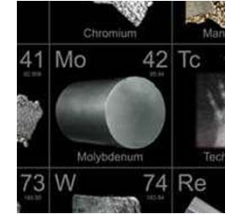




TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Molibdeno (Mo)

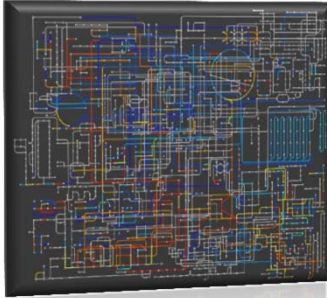
Transportadores tipo ABC



No existen estructuras reportadas de transportadores de MoO_4^- de eucariotas.

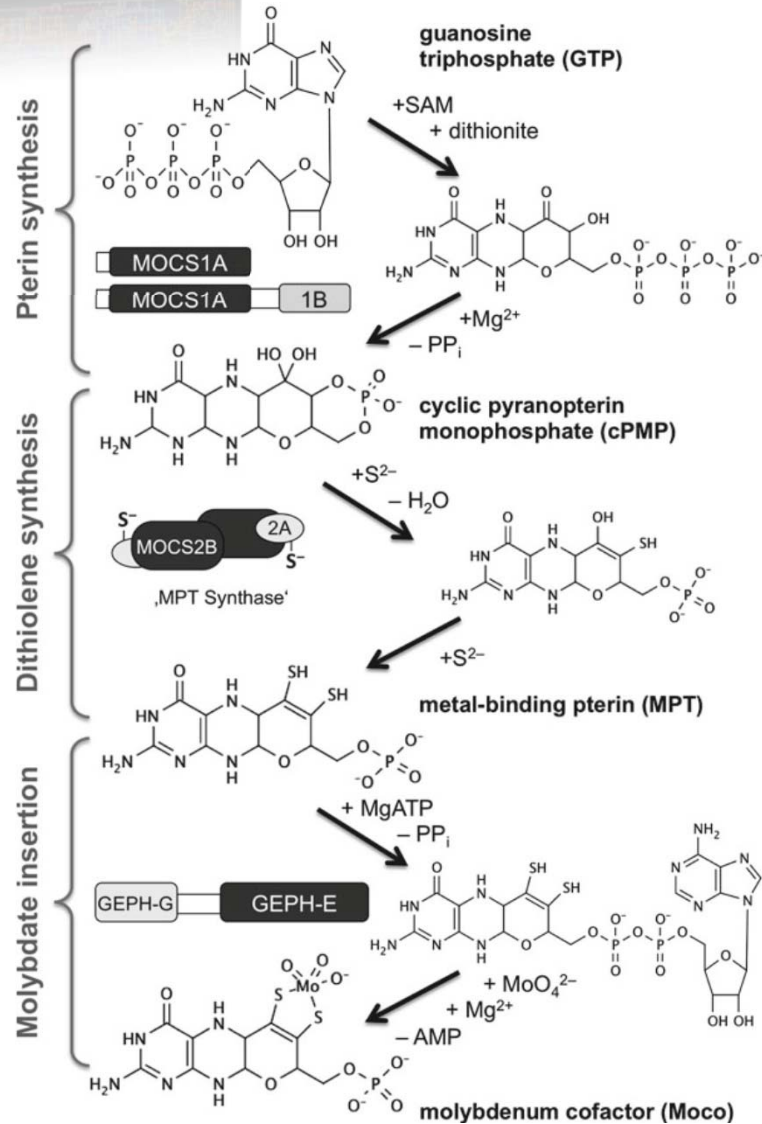
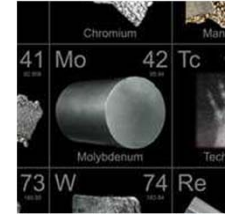
Estructura del transportador ModAB_2C_2 de *Achaeglobus fulgidus*

TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

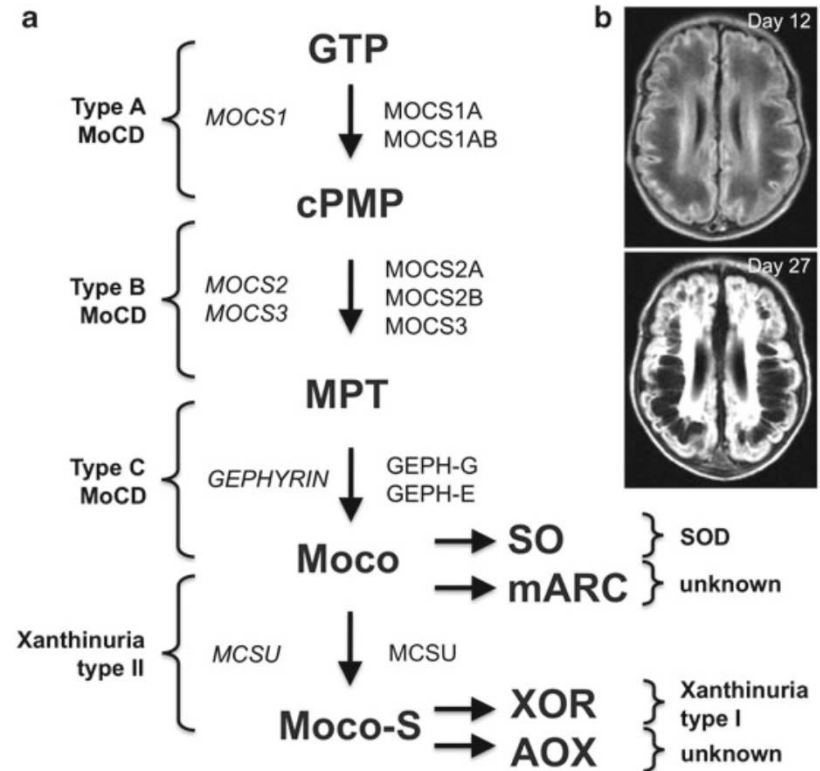


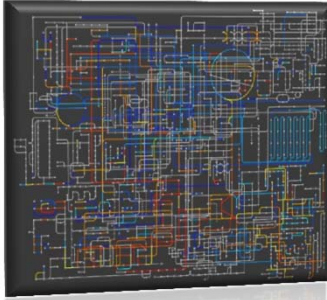
Molibdeno (Mo)

Biosíntesis del cofactor MoCo



Deficiencia del MoCo

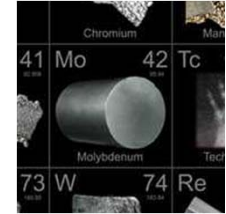




TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Molibdeno (Mo)

Enfermedades

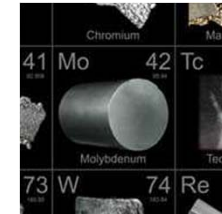
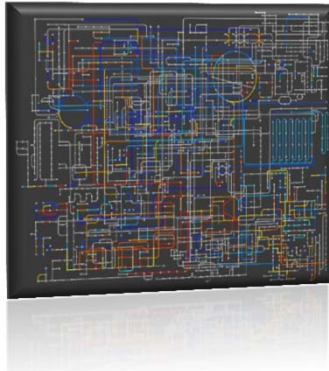


- **Xantina Oxidasa**
 - **Deficiencia de la XO resulta en la acumulación de hipoxantina y xantina.**
 - **Xantinuria tipo I: gen de la XO mutado**
 - **Clínica: cálculos del tracto urinario, falla renal, miositis.**
 - **Xantinuria tipo II: síntesis del cofactor de Mo deficiente (sulfurasa).**
 - **Clínica: similar a tipo I, posible relación con retraso mental, autismo, quistes renales, defectos en dientes y cabello, etc.**
 - **Hiperuricemia**
 - **Acumulación de ácido úrico debido a hiperactividad de XO precedida de excesiva catabolización de purinas**
 - **Clínica: gota, inflamaciones, dolores articulares.**

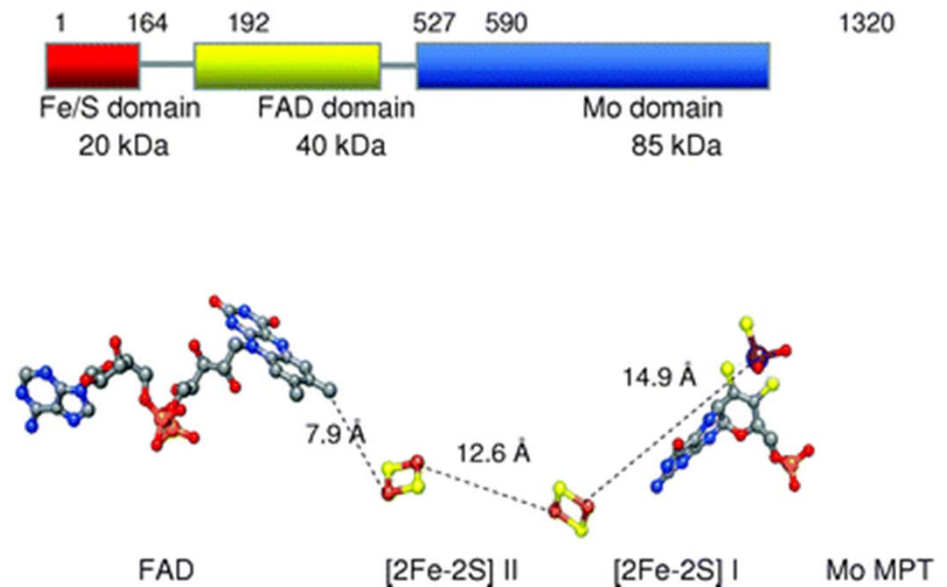
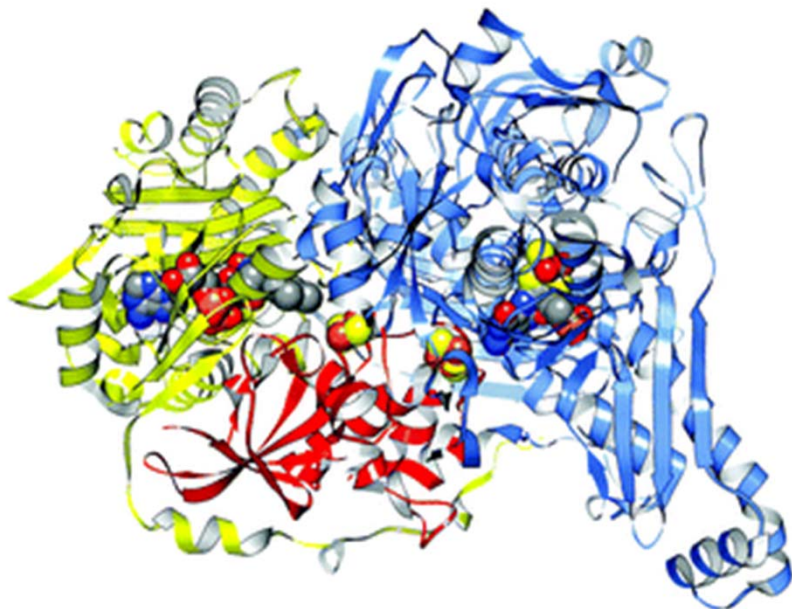


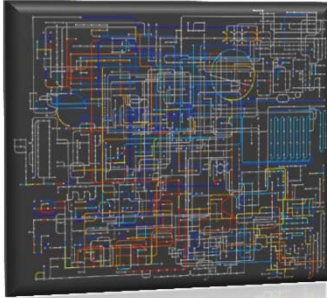
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Molibdeno (Mo) Enfermedades



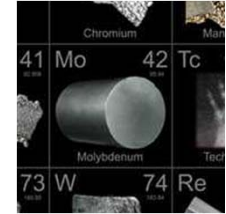
- **Aldeído Oxidasa**
 - *Similar a la XO pero con mayor espectro de sustratos.*
 - *Metabolismo de xenobioticos.*
 - *Imposibilidad de metabolizar drogas terapéuticas y otros compuestos.*





TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Molibdeno (Mo) Enfermedades



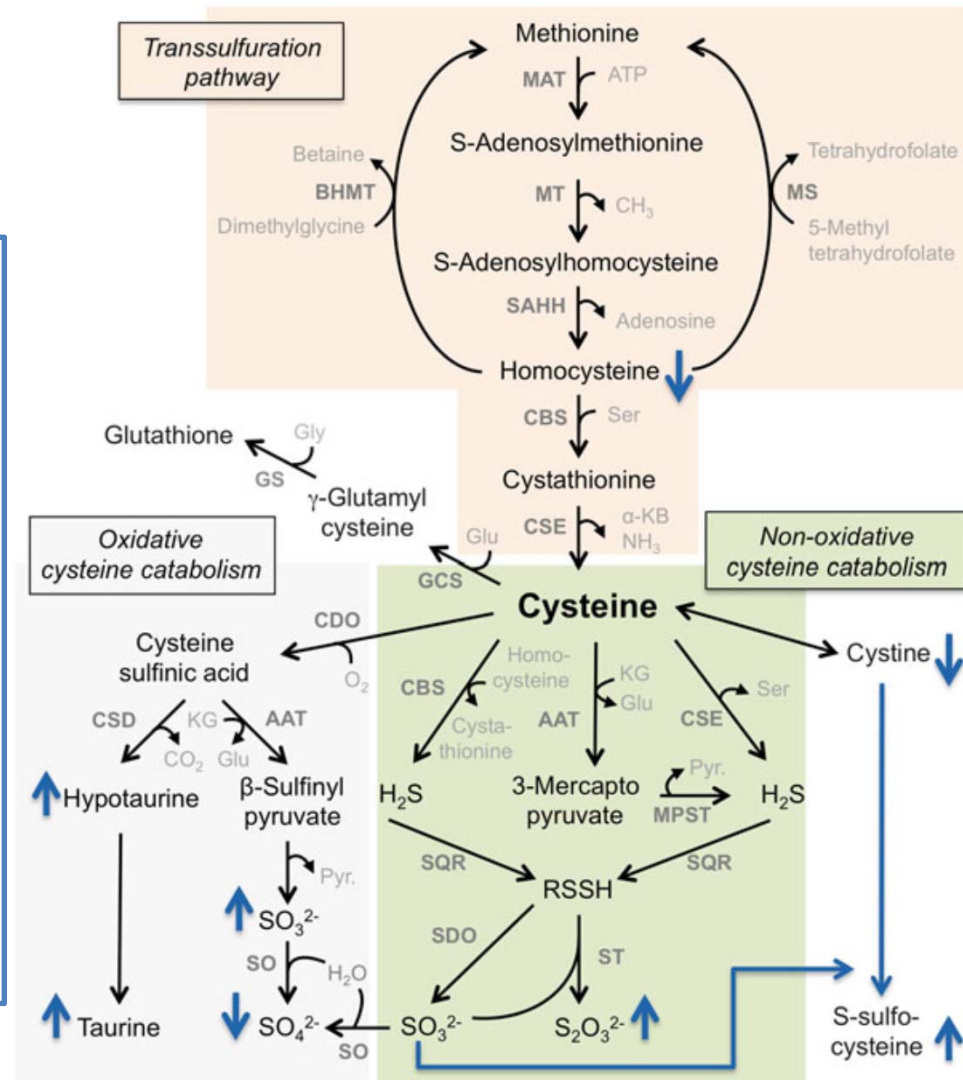
- **Sulfito Oxidasa**
Metabolismo del azufre
Sulfito → TOXICO!!!

Catabolismo de cisteína y metabolitos en la deficiencia de SO.

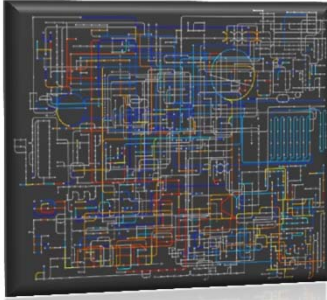
Componentes de la vía de transulfuración (metionina a cisteína; caja rosa), cisteína oxidativo (CDO-dependiente; caja gris), y el catabolismo no oxidativo (caja verde)
Se resumen todas las enzimas y metabolitos involucrados.

Los cambios debido a la deficiencia de MoCo están resaltados en azul con flechas que indican un aumento o disminución en la concentración en comparación con los controles de individuos sanos.

Abreviaturas: MAT, transferasa de metionina-S-adenosil; MT, metiltransferasa; HSA; S-adenosil-hidrolasa; BHMT, betaina-homocisteína metil transferasa; MS, metionina sintasa; CBS, cistationina β-sintasa; CSE, cistationina γ-liasa (cistationasa) GCS, γ-glutamilcisteína sintetasa; GS, glutatión sintetasa CDO, cisteína dioxigenasa; CDS, cisteína descarboxilasa sulfinate; AAT, aspartato aminotransferasa; SO, sulfite oxidasa; MPST, sulfurtransferase 3-mercaptopiruvato; SQR, quinona oxidorreductasa; SDO, dioxigenasa azufre; ST, transferasa de azufre; KG, α-cetoglutarato.

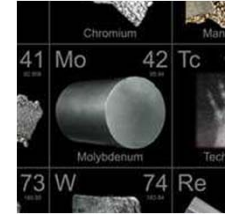


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

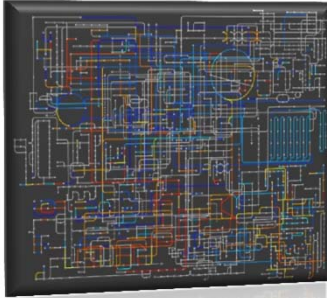


Molibdeno (Mo)

Enfermedades



- ***mARC: (Mitochondrial Amidoxime-Reducing Component)***
 - *Hay dos isoformas.*
 - *mARC 1 se localiza en la membrana mitocondrial externa.*
 - *mARC 2 parecería jugar un papel en la regulación de la síntesis de NO.*
 - *No se conocen sustratos fisiológicos primarios de las mARC.*
 - *Las mARC humanas parecen estar implicados en el metabolismo de pro-fármacos dada su capacidad para reducir varias sustancias N-hidroxilados (comúnmente usadas como pro-fármacos).*



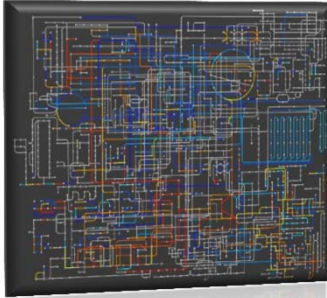
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Magnesio (Mg)

Generalidades



- ***El Mg es el 4^{to} elemento más abundante en el cuerpo humano.***
- ***Es el 2^{do} catión más abundante dentro de las células humanas después del K.***
- ***Cerca del 60% del Mg de todo el cuerpo se encuentra en huesos, 30-40% en los músculos esqueléticos y tejidos blandos, y 1% en el líquido extracelular.***
 - ***Músculos esqueléticos: controla el contenido de ATP, la contracción muscular, y la absorción-liberación de calcio reticular.***
 - ***Tejidos blandos: actúa como cofactor de muchas enzimas implicadas en el metabolismo energético, y síntesis de proteínas, ARN y ADN.***
 - ***También juega un papel importante en el mantenimiento del potencial eléctrico de las membranas de células y tejidos nerviosos.***
- ***La dieta y el agua son las principales fuentes de magnesio.***
 - ***DDR de Mg²⁺: ~300 (420 en US) mg para hombres / 250 (320 en US) mg para mujeres (350 embarazada).***
 - ***Estas dosis corresponden a la cantidad de Mg eliminado diariamente a través de los sistemas urinario y digestivo.***



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Magnesio (Mg) Generalidades



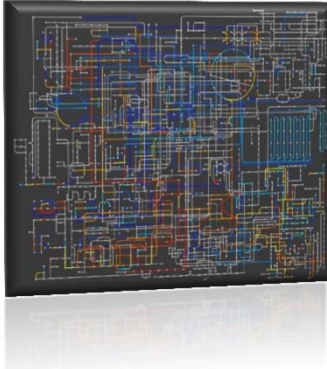
- **En nucleótidos:**

- *Mg(II) es esencial para estabilizar las estructuras secundarias y terciarias del ADN y ARN → se une a los átomos de O y N cargados negativamente.*
- *Es particularmente importante para estabilizar ARNt.*
- *Deficiencia de Mg(II) → el ADN es más accesible al ataque por radicales libres.*
- *Exceso de Mg(II) → unión covalente Mg-ADN → distorsión estructural.*

- **En enzimas:**

- *Mg(II) es un cofactor esencial de numerosas enzimas.*
- *Esencial para el correcto funcionamiento de ADN y ARN polimerasas.*
- *Esencial para el funcionamiento de las enzimas que reparan el ADN.*
 - *Nucleotide Excision Repair (NER) → actividad endonucleasa.*
 - *Base Excision Repair (BER) → actividad endonucleasa.*
 - *MissMatch Repair (MMR) → Mg-ATP necesario para actividad.*
- *Esencial para el funcionamiento de topoisomerasas, helicasas, exonucleasas, protein-kinasas, ciclasas (adenilil, guanilil), ATPses → TODOS los procesos celulares!.*
- *Esencial para algunas enzimas de la glicolisis y ciclo de Krebs.*

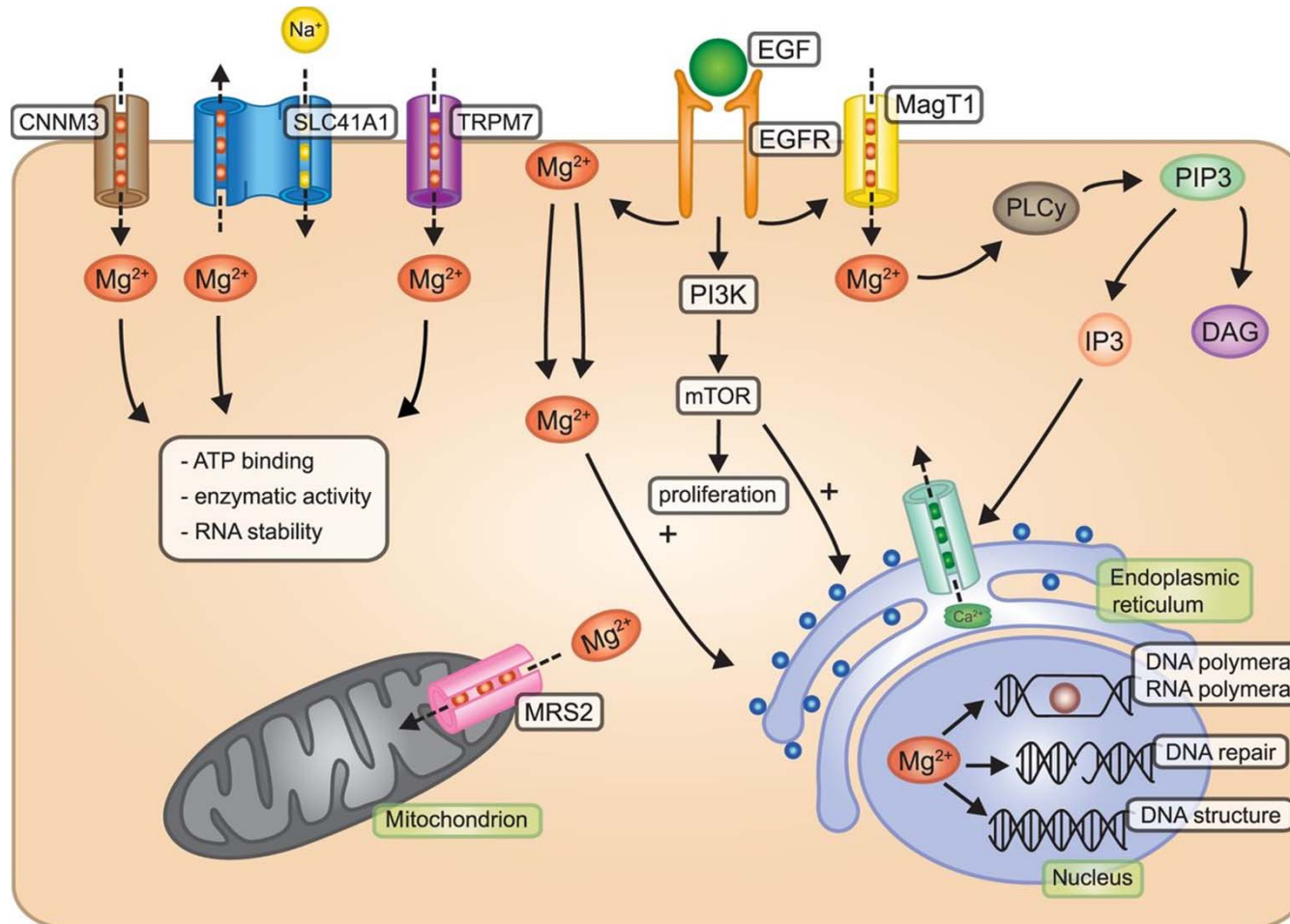
TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.



Magnesio (Mg) Homeostasis celular



La síntesis de proteínas y ácidos nucleicos dependen de Mg²⁺ → La [Mg²⁺] intracelular es estrictamente regulada.



Omnipresentes

- TRPM7:** transient receptor potential melastatin type 7
- MagT1:** Mg(II) transporter 1
- SLC41A1:** solute carrier family 41 member 1
- CNNM3:** (riñón) cyclin M2.
- MRS2:** (mitocondria)

Tejido específicos

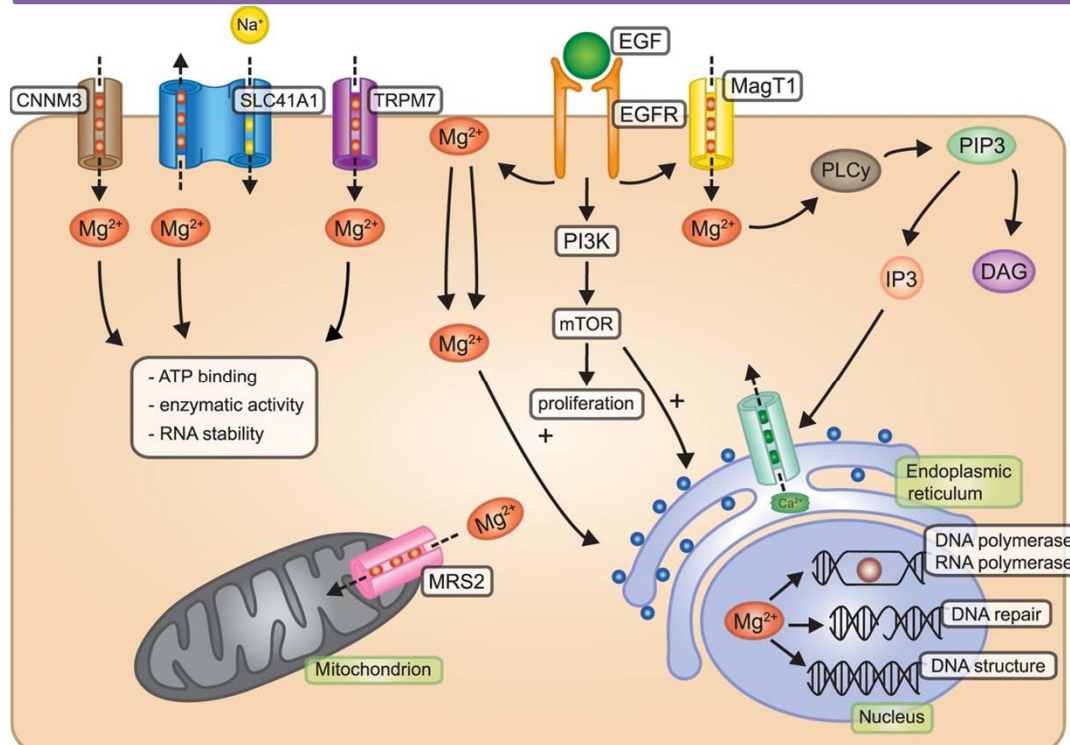
- TRPM6:** (riñón, colon) transient receptor potential melastatin type 6.
- CNNM2:** (riñón) cyclin M2.
- CNNM4:** (colon) cyclin M4.

TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Magnesio (Mg) Absorción



- TRPM7 es un canal para cationes divalentes y es el principal responsable del flujo de Mg^{2+} en la célula.
- Sin TRPM7 la viabilidad celular no es posible.
- TRPM7 es un canal tetramérico → Cada subunidad posee 6 hélices transmembrana.

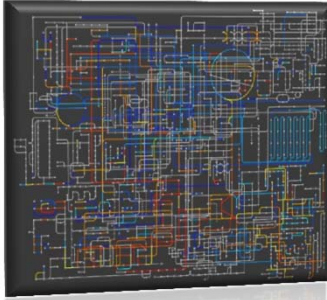


- MagT1 es un transportador con función similar al TRPM7.
- Las células deficientes en TRPM7 pueden sobrevivir sobreexpresando MagT1.
- MagT1 es clave en células T, mediando la incorporación de Mg cuando el linfocito es activado.

- SLC41A1 es un Na^+/Mg^{2+} antiporter con estequiometría 2:1.
- SLC41A1 contiene 11 dominios transmembrana.
- Es parte de una familia de proteínas más grande que incluye SLC41A2 y SLC41A3 (menos estudiados).
- SLC41A2 es una proteína de membrana con una topología opuesta a SLC41A1 → expresado en membranas de organelas para el transporte subcelular de Mg^{2+} .

- MRS2 (mitochondrial RNA splicing 2) regula la $[Mg^{2+}]$ intramitocondrial. Dado que Mg^{2+} es clave para el TCA, MRS2 es clave para supervivencia celular.
- Mutaciones en MSR2 causa enfermedades severas.

- CNNM3: los miembros de la familia ciclina M son transportadores de Mg^{2+} . CNNM1 se expresa en el cerebro, CNNM2 en el riñón, y CNNM4 en el intestino. CNNM3 tiene una expresión ubicua → Mg^{2+} homeostasis.



TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

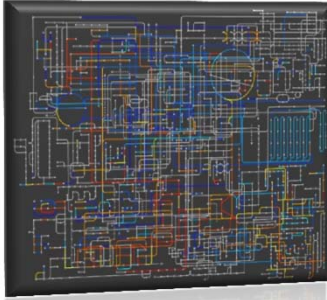
Magnesio (Mg)

Rol celular



- **Mg es antagonista del Ca dentro de la célula → Ratio Mg/Ca es clave para el funcionamiento de todas las enzimas dependientes de Ca.**
- **Deficiencia de Mg puede llevar a toxicidad por Ca !!!**

- **Debido a su rol en las polimerasas, nucleasas, etc., Mg es un factor clave en la proliferación celular.**
 - **Rol en: ciclo celular, síntesis de proteínas, factor de crecimiento → interconectados!**
- **Cancer:**
 - **Tumores en crecimiento poseen altas [Mg] → cofactor de polimerasas...**
 - **TPRM7 sobreexpresado en hepatoma, adenocarcinoma pancreático, cancer gástrico y cancer mamario.**
 - **En cancer prostático: TPRM7 también transporta Ca.**
 - **En cancer mamario: CNNM3 está sobreexpresado.**
 - **Metástasis y elevada carcinogénesis → baja [Mg] → cofactor de NER, VER. MMR.**
 - **Baja [Mg] implica ADN desestructurado → favorece al cáncer: ADN susceptible a ROS.**
 - **Dietas deficientes en Mg aumenta riesgo de cáncer de colon.**

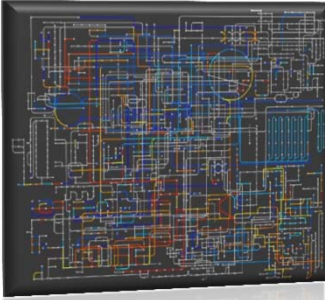


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Zinc (Zn) Generalidades



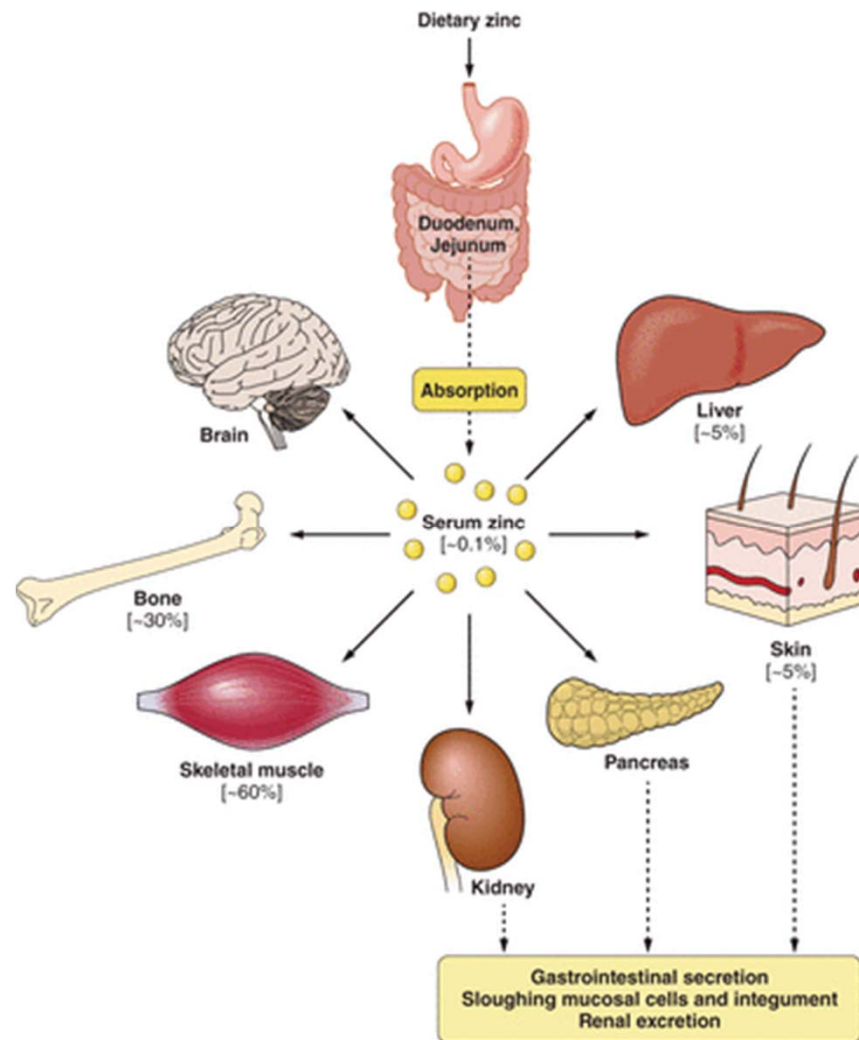
- El zinc es esencial para todas las células en todos los organismos conocidos y es el segundo oligoelemento más abundante, después del hierro, en la mayoría de los vertebrados.
- Al contrario de Fe y Cu, el Zn es redox-inerte, por lo que es usado en enzimas como un ácido de Lewis.
- Mientras que el hierro se utiliza en relativamente pocas proteínas, pero abundantes en cantidad (e.g. hemoglobina), el cuerpo utiliza el zinc de forma más diversa y a menudo en proteínas que se encuentran en cantidades diminutas en la célula.
- El zinc se requiere para una variedad de procesos biológicos básicos, incluyendo metabolismo de proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos.
- Zn también está implicado en funciones más avanzadas, tales como el sistema inmune, la neurotransmisión, la secreción de hormonas y señalización celular.
- Se ha estimado que alrededor del 10% de todas las proteínas en células eucariotas se unen al Zn, y que hay aproximadamente 3000 proteínas de Zn en los seres humanos.

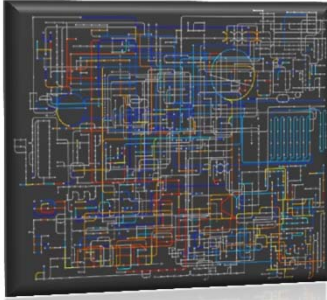


TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Zinc (Zn)

Absorción en humanos





TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Zinc (Zn) Transporte celular



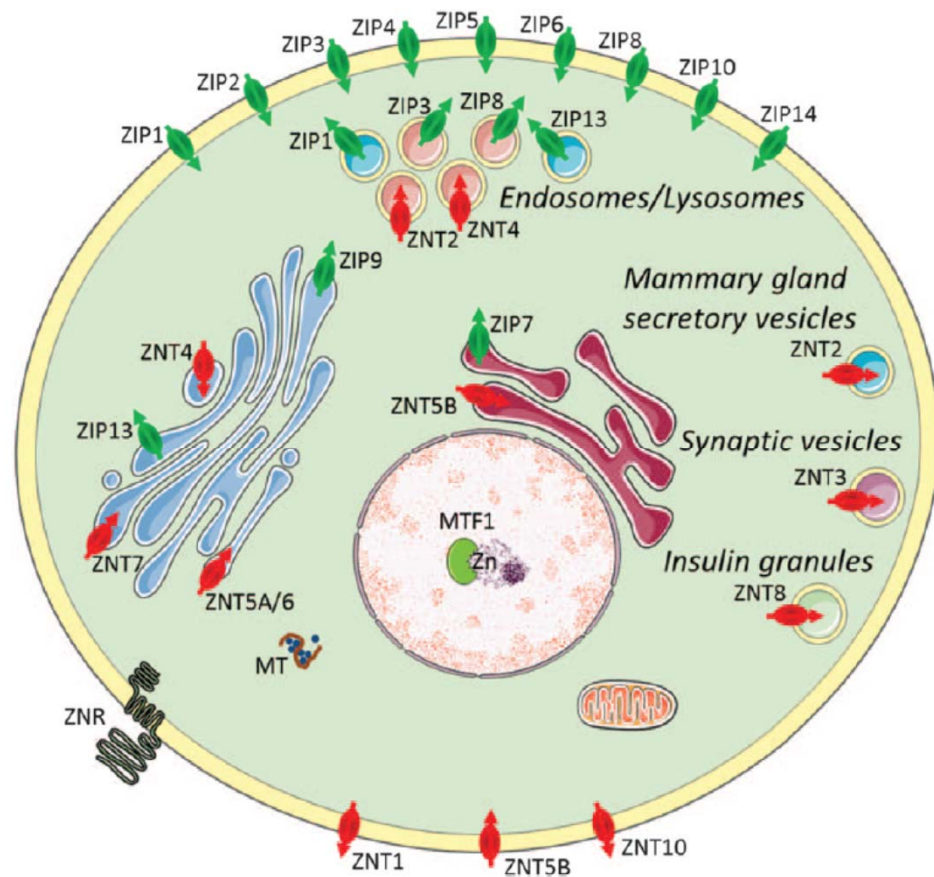
Proteínas reguladoras de zinc en células humanas:

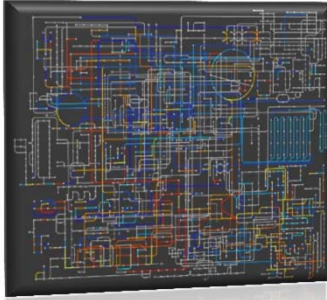
El contenido de Zn de las células humanas y sus organelas se mantiene principalmente por dos familias de transportadores: ZNT(SLC30) y ZIP (SLC39), rojo y verde, respectivamente. La dirección probable del transporte durante condiciones fisiológicas se indica con flechas.

La metalotioneína (MT) es la principal proteína de unión a Zn en las células.

El factor de transcripción 1 sensible a metales (MTF1) es un sensor de Zn intracelular, que media la activación transcripcional y la represión de los genes en respuesta a una concentración citosólica elevada de Zn libre.

El receptor de detección del Zn (ZNR) es un receptor acoplado a la proteína G (GPR39), que cuando se activa por el Zn extracelular desencadena la liberación citosólica de Ca²⁺ de las reservas intracelulares.





TEMA 3: Metabolismo y homeostasis de los metales de transición.

Zinc (Zn)

Enfermedades relacionadas



Table 4. Mutations of zinc transporters causing inherited diseases

Mutated Gene	Disease	Chr. Localization	MIM No.	Clinical Features	Reference Nos.
ZnT2/SLC30A2	Transient neonatal zinc deficiency	1p36.11	608118	Erosive dermatitis around the mouth, genital region, neck, and fingers. Diarrhea and alopecia. Ameliorated with zinc supplementation during nursing. Mutations are found in mothers.	57, 180, 231, 283
ZnT10/SLC30A10	Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia	1q41	613280	Dysarthria, fine tremor, hypertonia, bradykinesia, and spastic paraparesis. Blood manganese levels and clinical symptoms are improved by metal chelation therapy.	341, 417
ZIP4/SLC39A4	Acrodermatitis enteropathica	8q24.3	201100	Ecematous dermatitis on the perioral, perianal, and acral areas, diarrhea, alopecia and growth retardation. Ameliorated with zinc supplementation ($1-3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$)	8, 225, 275, 362, 432
ZIP5/SLC39A5	Nonsymptomatic high myopia	12q13.3	615946	Refractive error, tigroid and focal atrophy of choroid.	133
ZIP13/SLC39A13	Spondylocheiro dysplastic Ehlers-Danlos syndrome	11p11.2	612350	Growth retardation, skeletal and connective tissue abnormalities, tapering fingers, articular hypermobility, and protruding eyes with bluish sclera.	109, 128