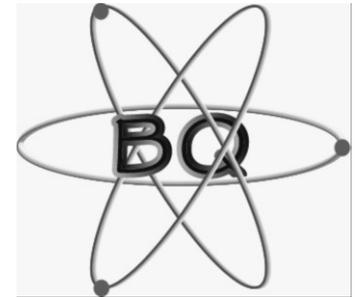


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS FASE I,
Unidad Didáctica: BIOQUÍMICA MÉDICA
2º AÑO CICLO ACADÉMICO 2,0 1 1



Metabolismo de
PORFIRINAS Y
PIGMENTOS BILIARES

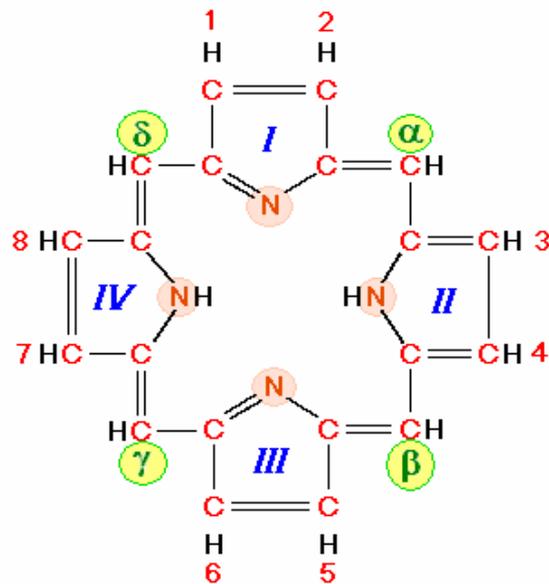
Dr. Mynor A. Leiva Enríquez

Metabolismo del **HEM**

Formación de **Porfirinas** y
Pigmentos Biliares.

Hiperbilirrubinemia,
Ictericia.

1. *Porfirinas y Pigmentos Biliares.*



PORFIRINA ($C_{20}H_{14}N_4$)

En 1974, Sheming y Rittenberg demostraron que los nitrógenos del Hem derivan de la Glicina y que los carbonos derivan de glicina y acetato en forma de Succinil-CoA.

Síntesis del Hem

- * Las reacciones iniciales son comunes al **Hem**, la **Clorofila** y la **Vitamina B12**
- * Grupo prostético de la **Hemoglobina** y de los citocromos de las enzimas con *Citocromo P-450*.
- * Ocurre en todos los tejidos, principalmente en **médula ósea (Hemoglobina)** e **hígado (citocromo P450)**

2. Reacciones de la *Síntesis del Hem* y su *Catabolismo*.

1- Succinil-CoA + Glicina

ALA SINTASA

→ α -amino-beta-cetoadipato

→ delta-aminolevulinato (ALA)

2- 2-aminolevulinato

ALA DESHIDRATASA

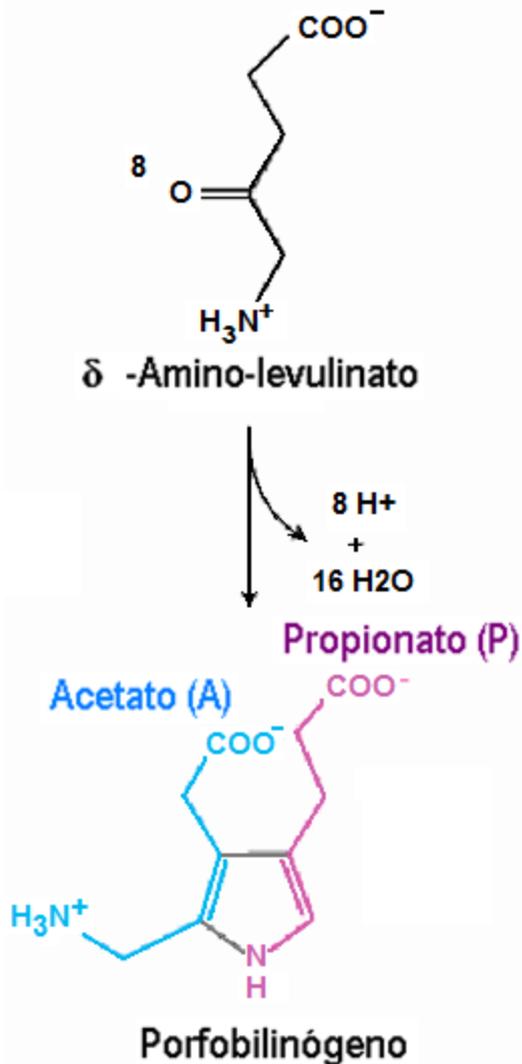
→ Porfobilinógeno (PBG)

2. Reacciones de la *Síntesis del Hem* y su *Catabolismo*.



- * Paso limitante de la velocidad del proceso.
- * Sitio enzimático más regulado.
- * El ALA (δ-aminolevulinato) se transporta al citosol para proseguir el proceso.

2. Reacciones de la *Síntesis del Hem y su Catabolismo.*



- Dos moléculas de ALA condensan para formar el PORFOBILINÓGENO.
- La enzima se llama ***δ -aminolevulinato deshidratasa*** o ***Porfobilinógeno sintasa***
- La enzima contiene zinc y se inhibe por la presencia de plomo.

2. Reacciones de la *Síntesis del Hem* y su *Catabolismo*.

3- PBG -

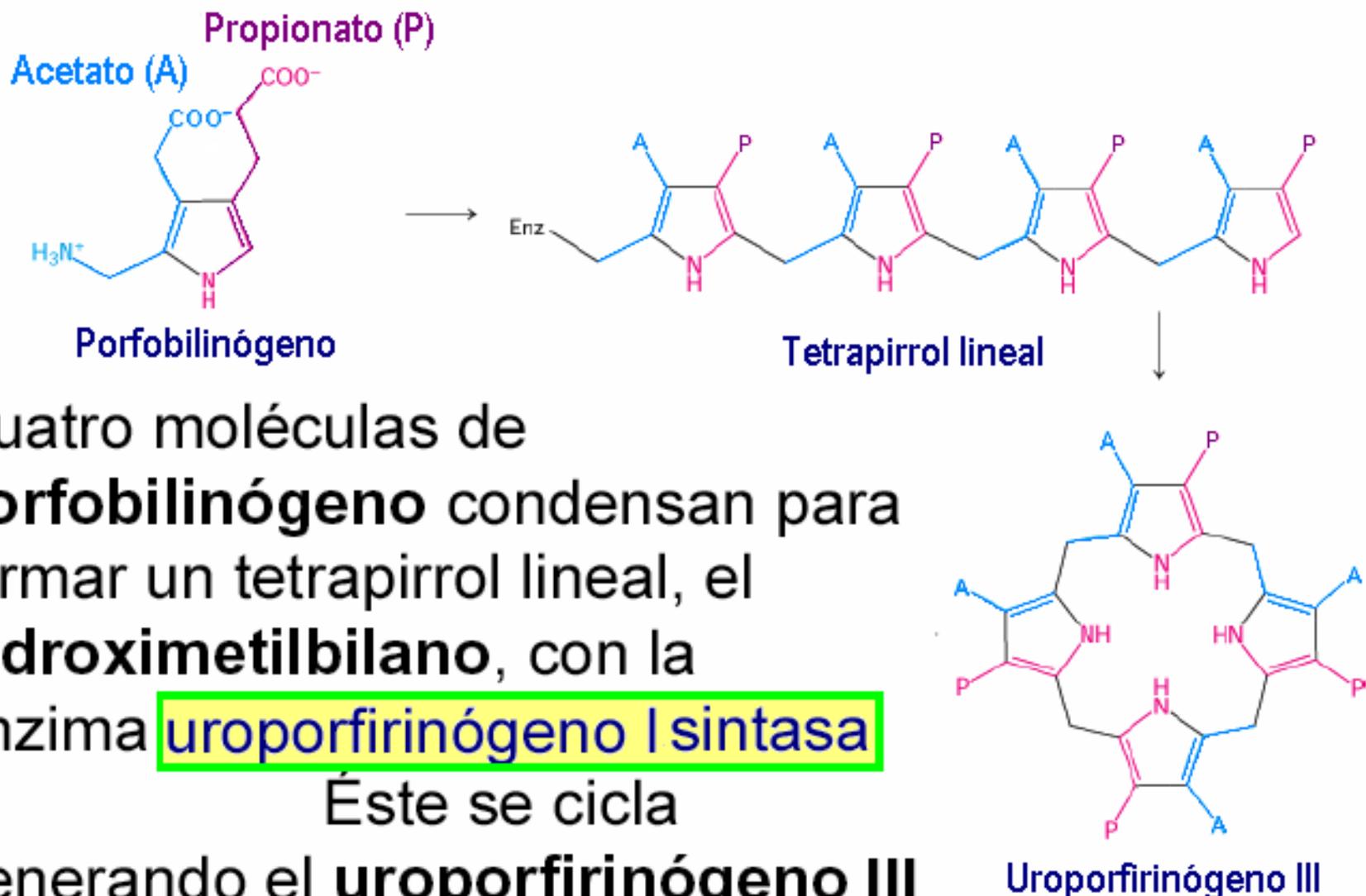
UROPORFIRINÓGENO I SINTASA

→ Hidroximetilbilano

4- HM-bilano -

UROPORFIRINÓGENO III SINTASA

→ Uroporfirinógeno III



Cuatro moléculas de **porfobilinógeno** condensan para formar un tetrapirrol lineal, el **hidroximetilbilano**, con la enzima **uroporfirinógeno I sintasa**

Éste se cicla

generando el **uroporfirinógeno III** con la **uroporfirinógeno III sintasa**

2. Reacciones de la *Síntesis del Hem* y su *Catabolismo*.

5- Uroporfirinógeno III -

UROPORFIRINÓGENO

DESCARBOXILASA

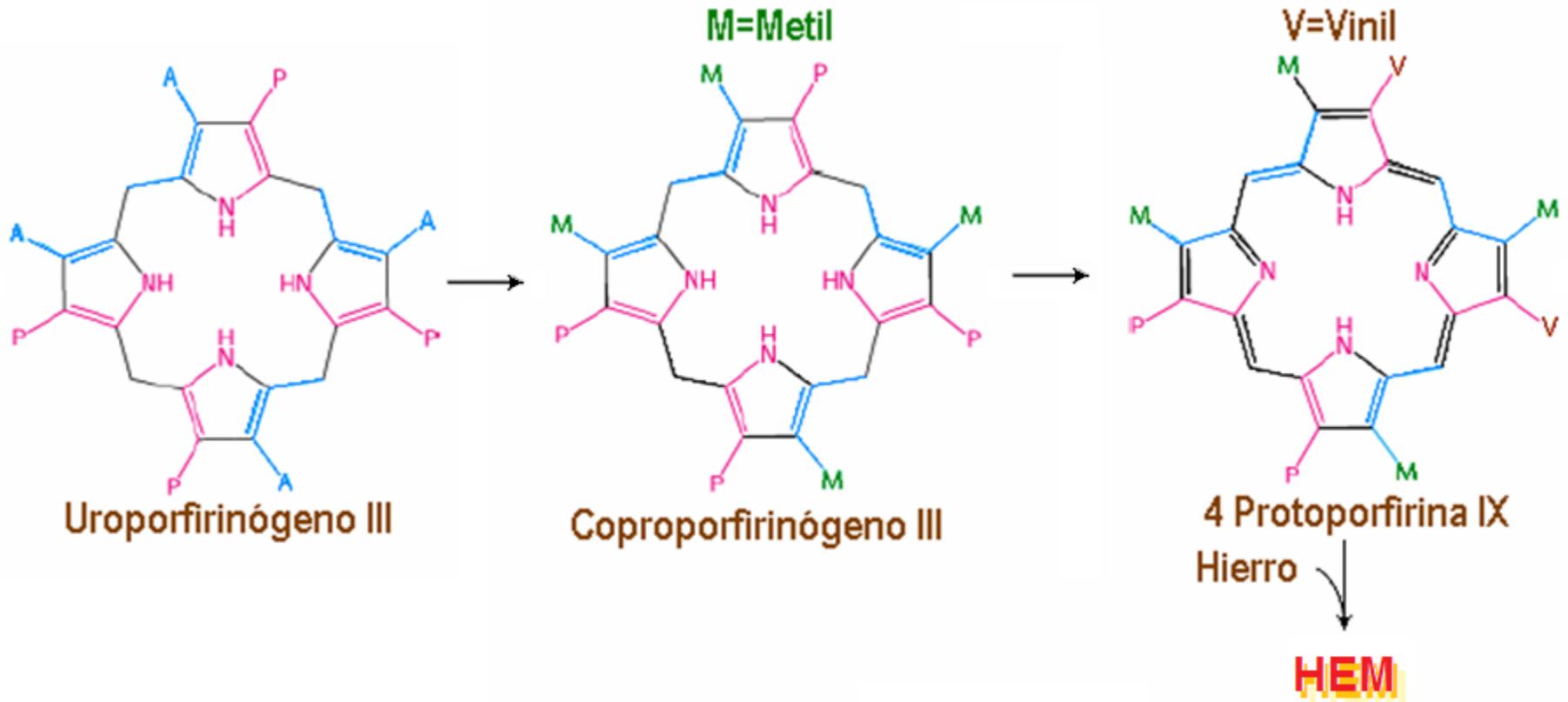
→ Coproporfirinógeno III

6- Coproporfirinógeno III-

COPROPORFIRINÓGENO OXIDASA

→ Protoporfirinógeno III

El uroporfirinógeno III se convierte en protoporfirina IX



- Descarboxilación de los acetilos (uroporfirinógeno descarboxilasa) en el **Citosol**.
- Descarboxilación oxidativa de dos propionatos de cadenas laterales a vinilos (coproporfirinógeno oxidasa) en la **mitocondria**.
- Oxidación de los metilenos a metenilos (protoporfirinógeno oxidasa) en la **mitocondria**.

2. Reacciones de la *Síntesis del Hem y su Catabolismo.*

7- Protoporfirinógeno III—
PROTOPORFIRINÓGENO OXIDASA

→ Protoporfirina III

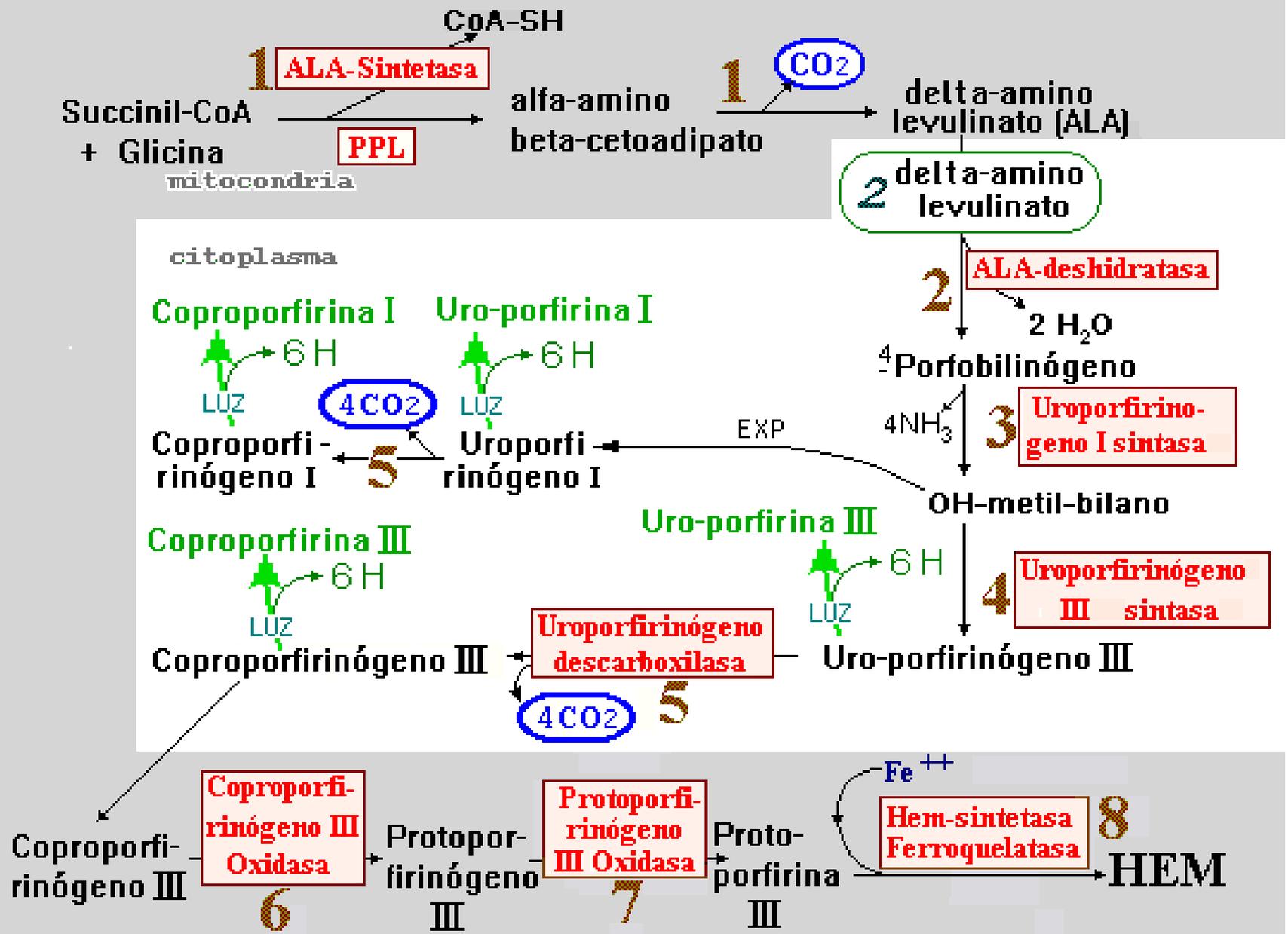
8- Protoporfirina III + Fe⁺⁺ --
FERROQUELATASA

→ HEM + Proteínas

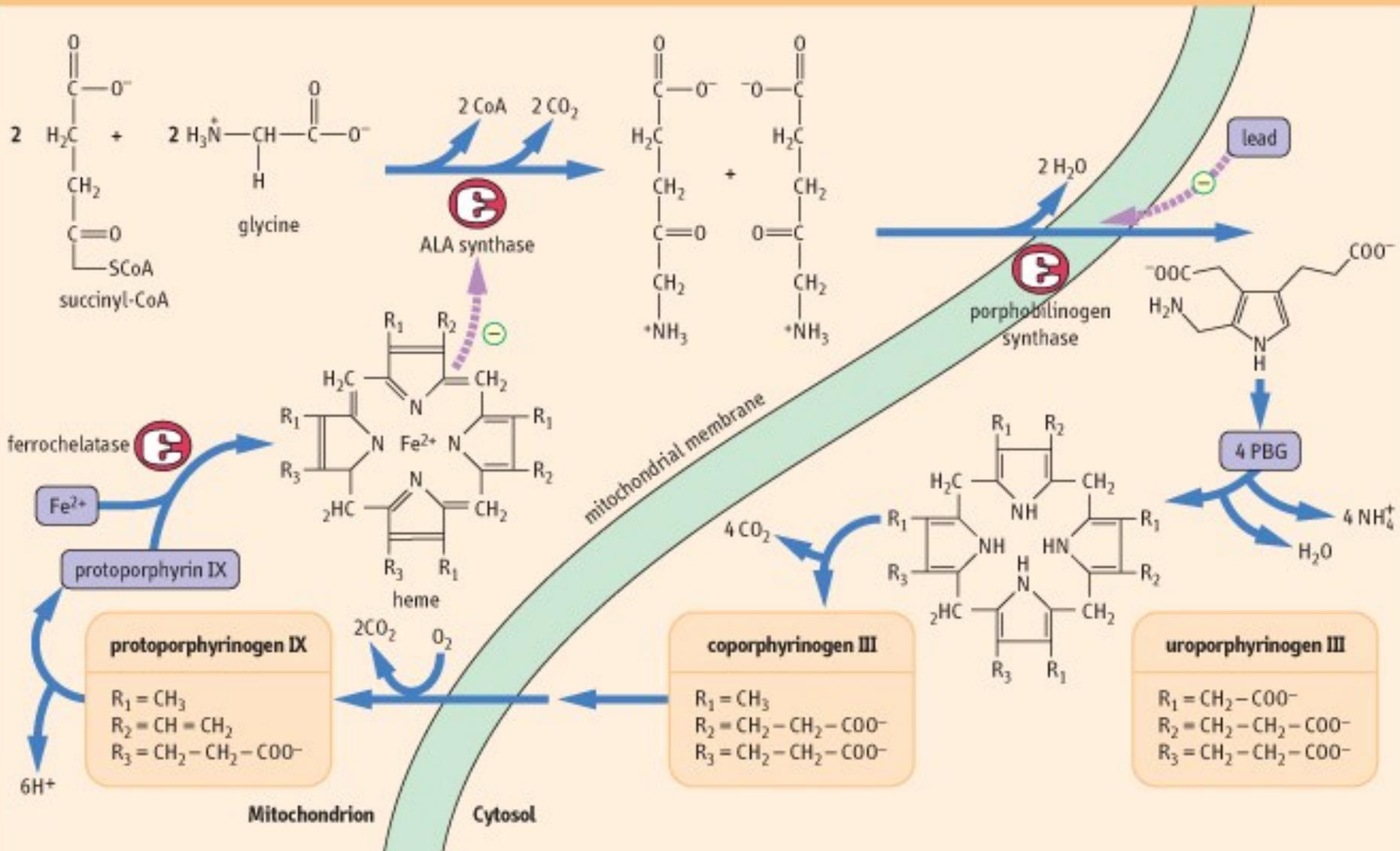
→ Hemoproteínas.

SÍNTESIS DEL HEM.

USAC Bioquímica F.O.-M.L.



Heme synthesis



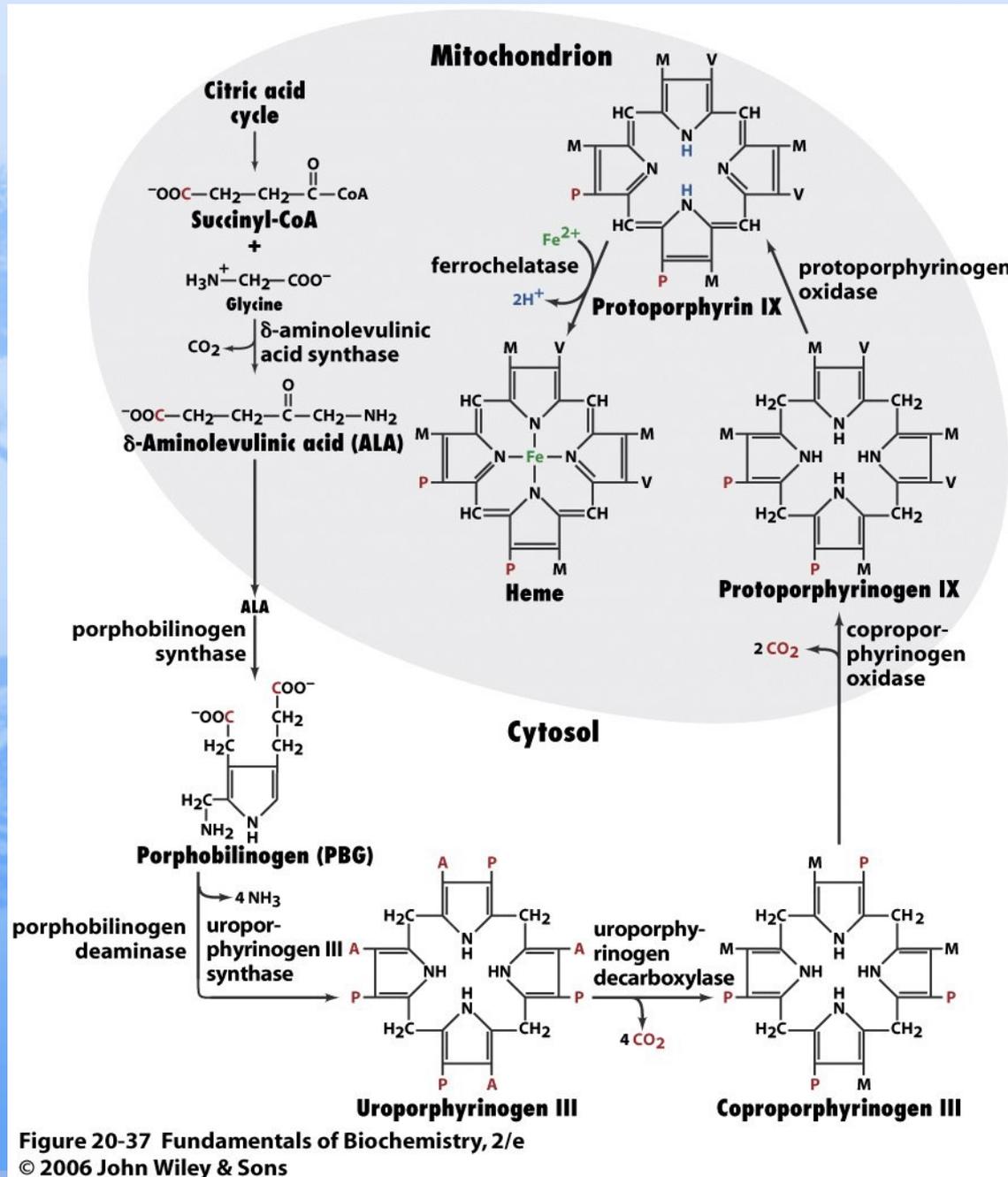


Figure 20-37 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons

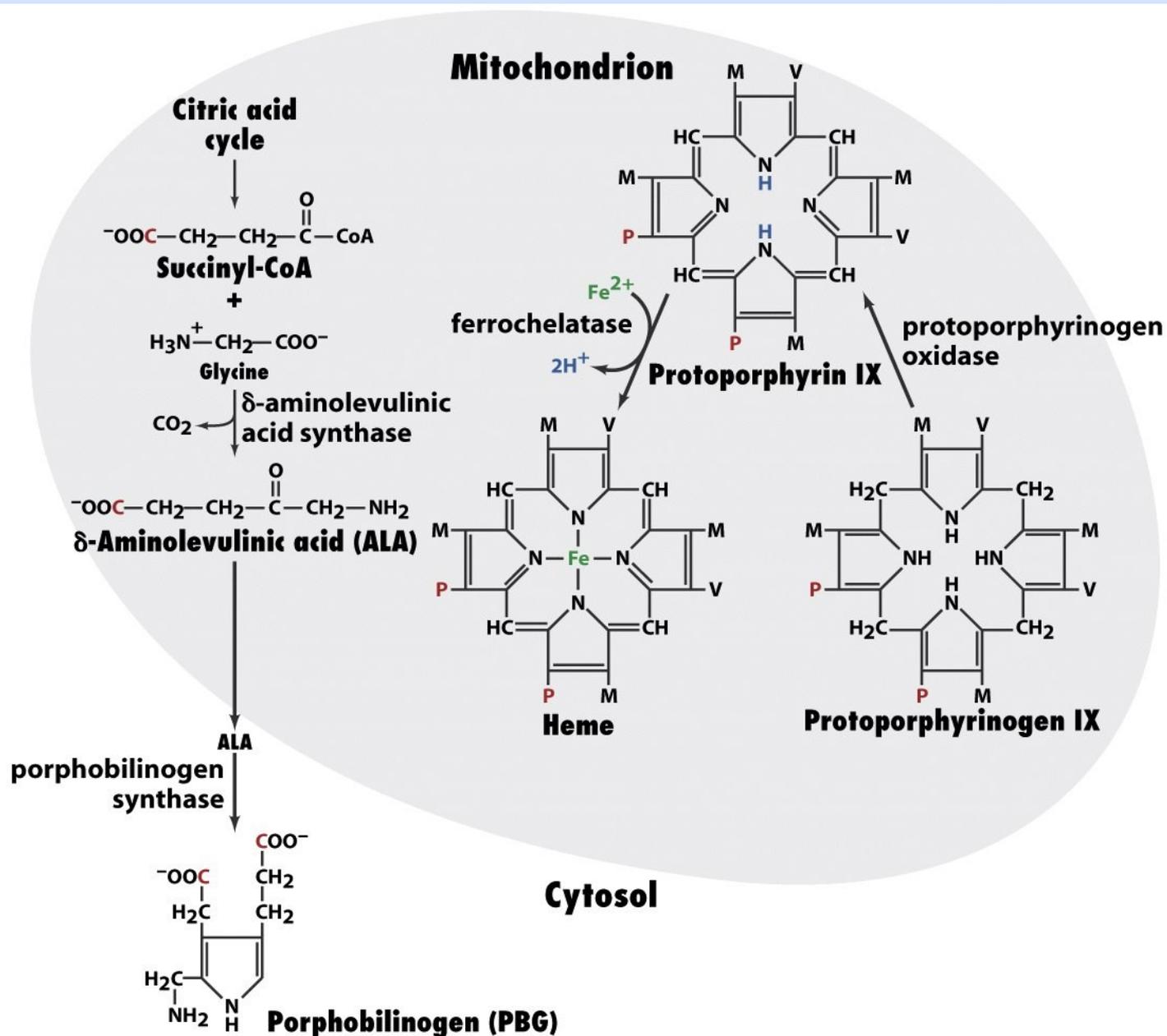
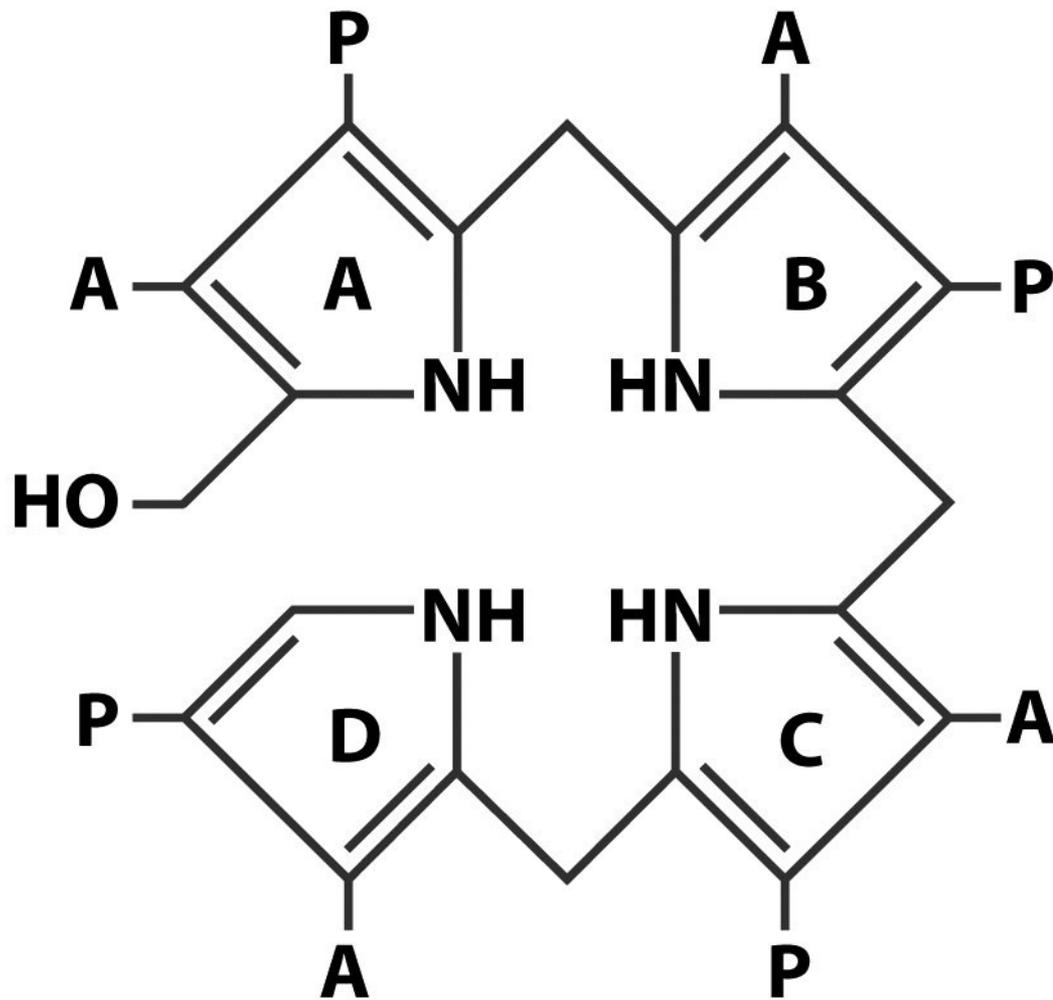


Figure 20-37 part 1 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons



A = acetyl

P = propionyl

Hydroxymethylbilane

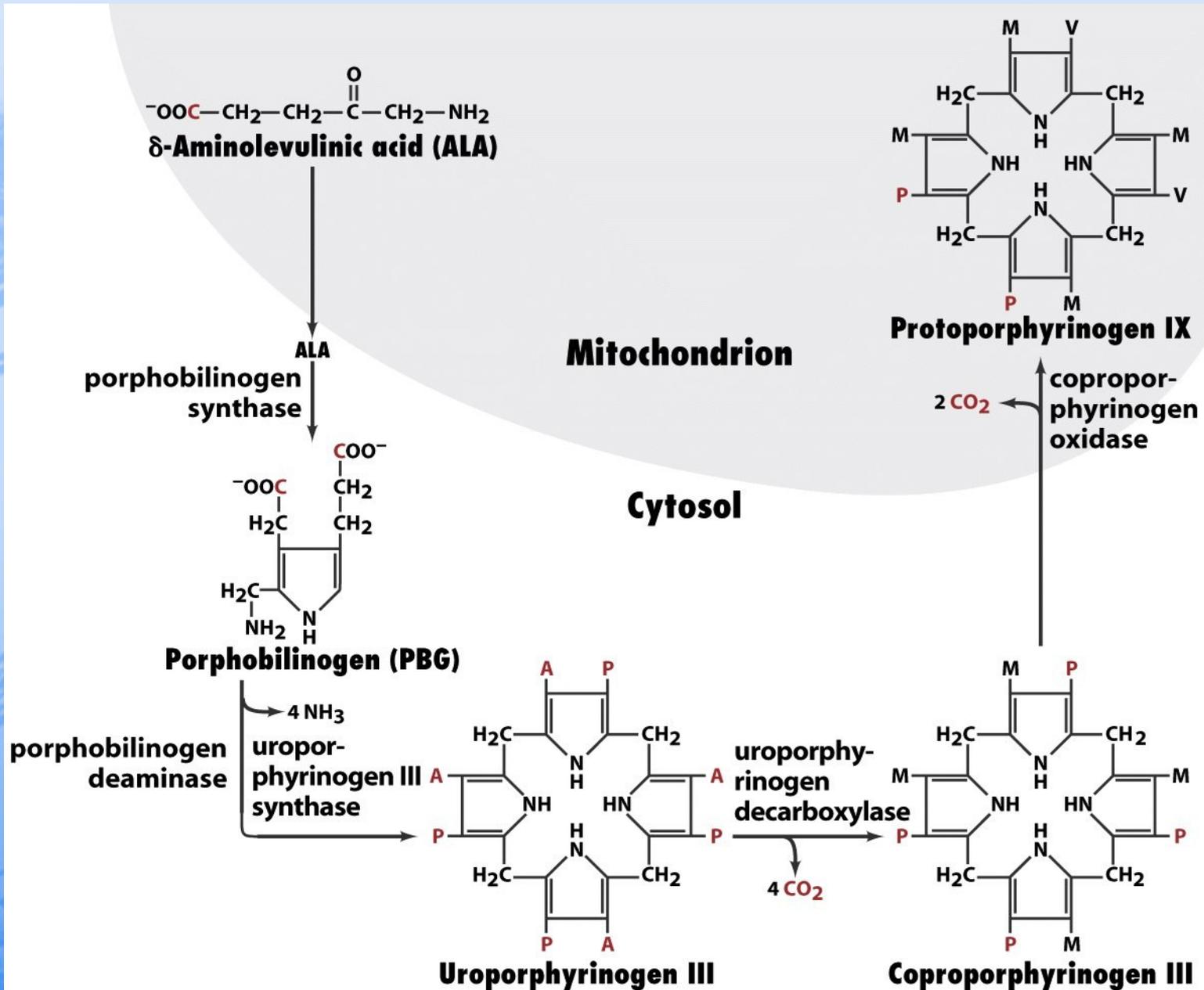


Figure 20-37 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons

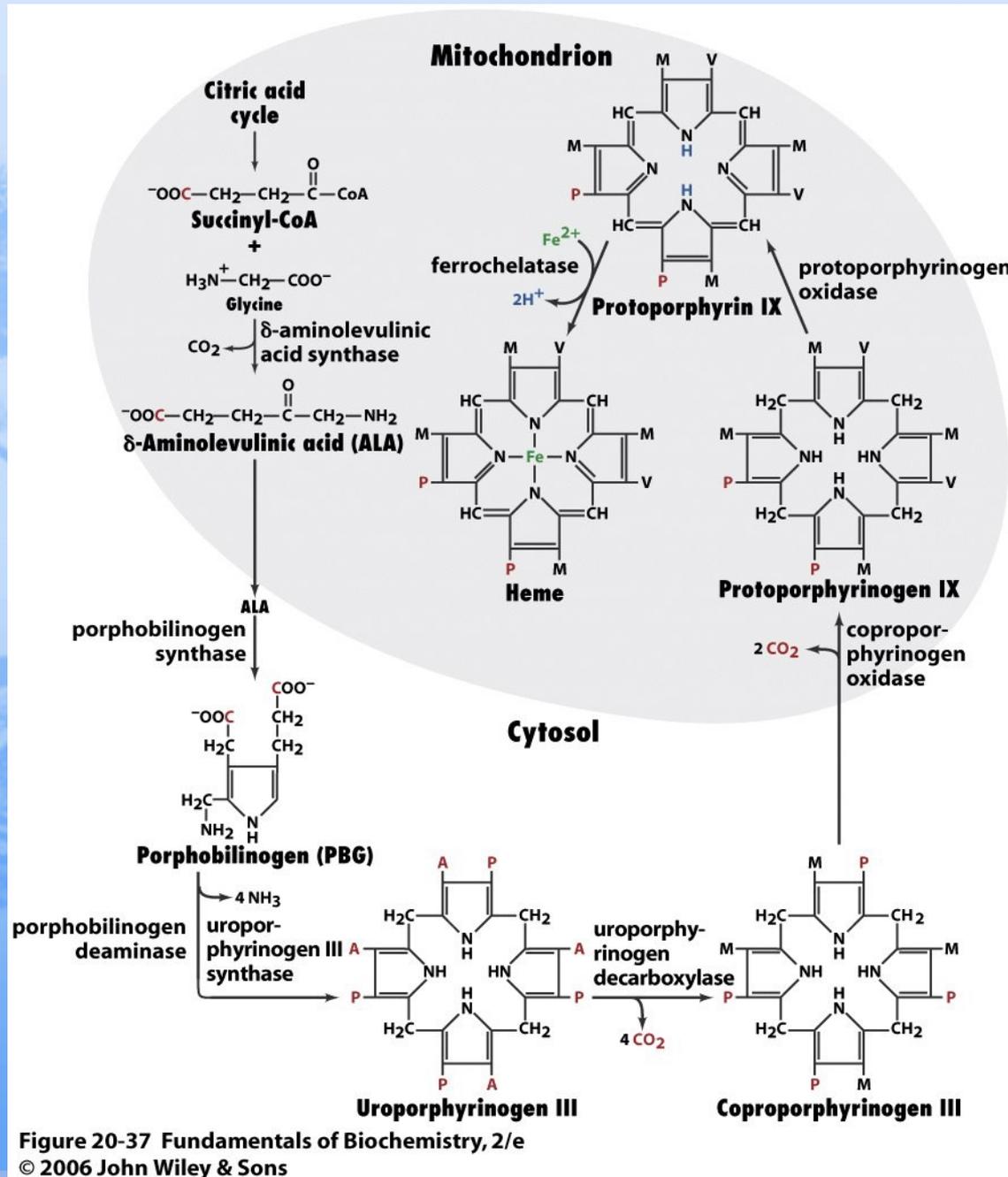
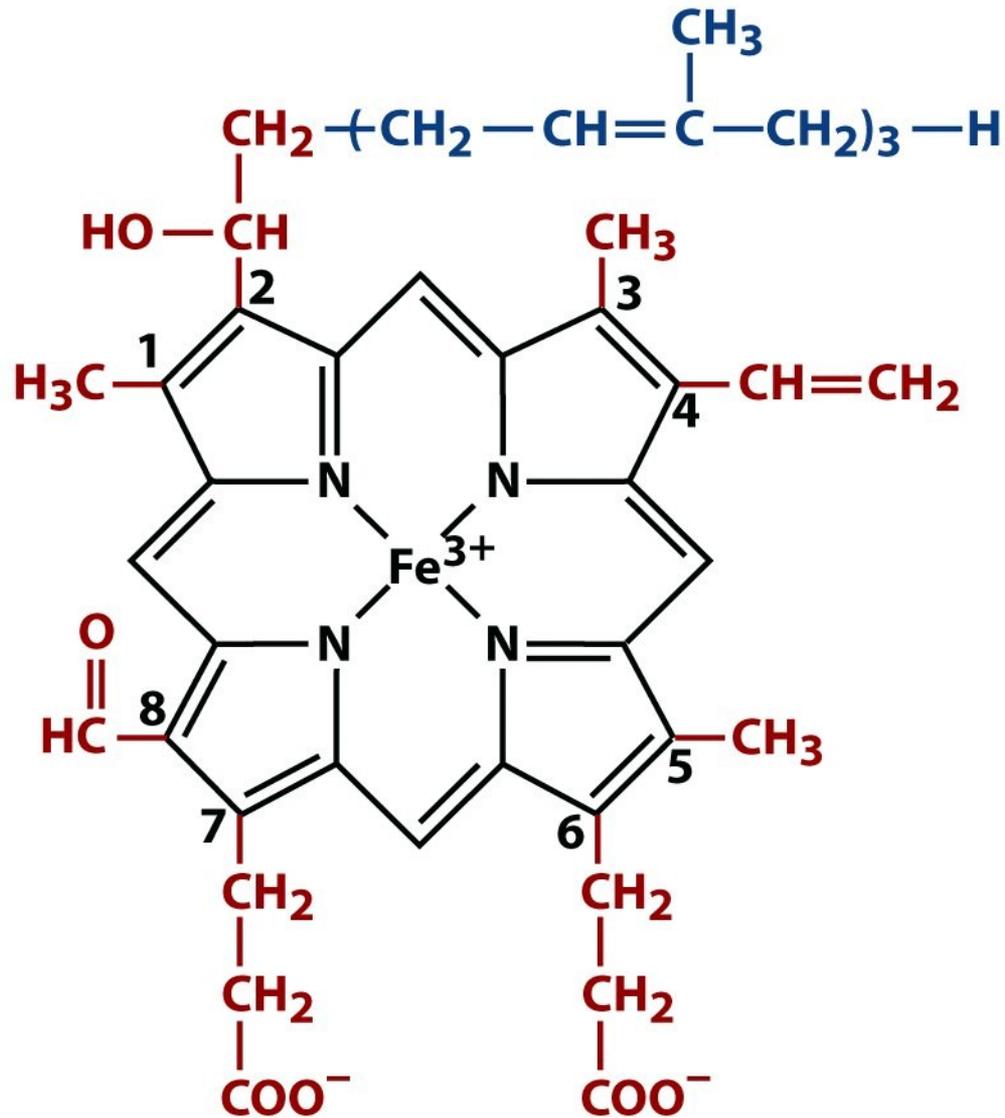
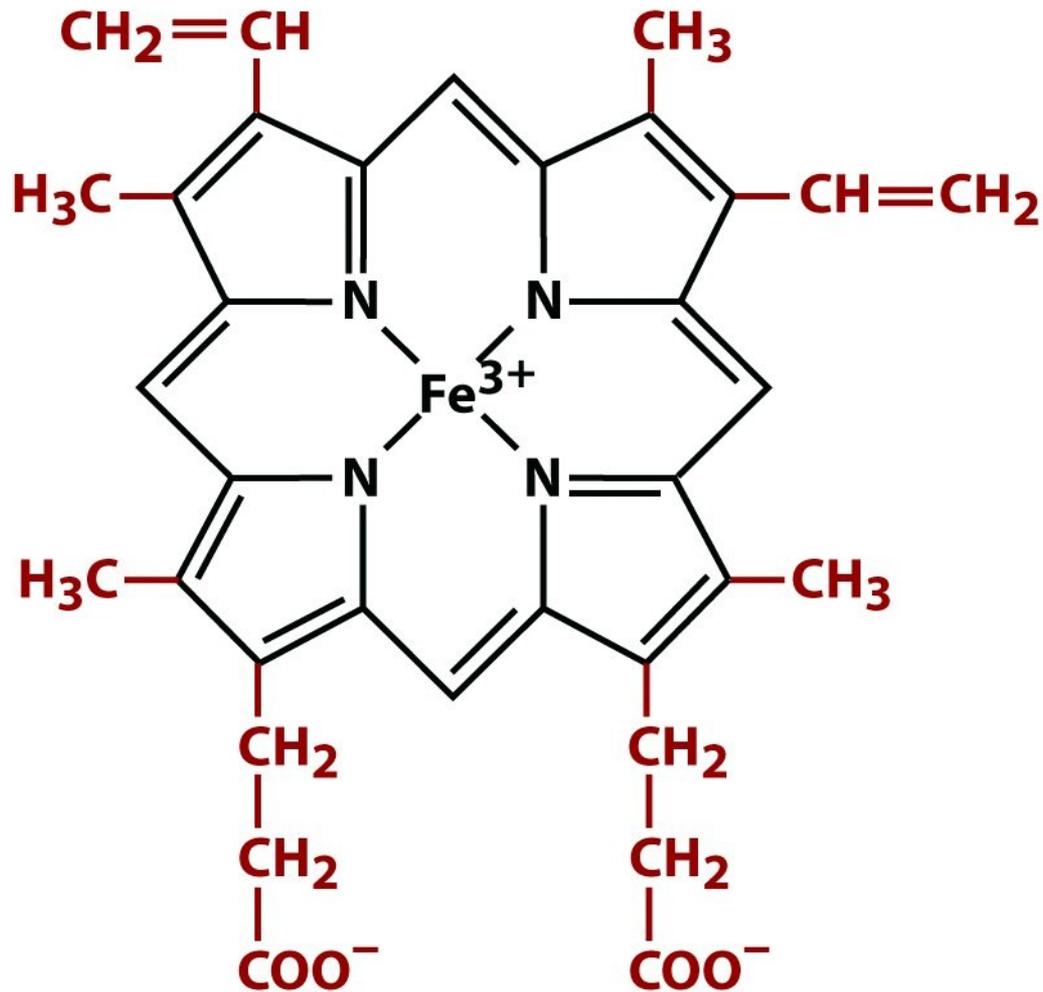


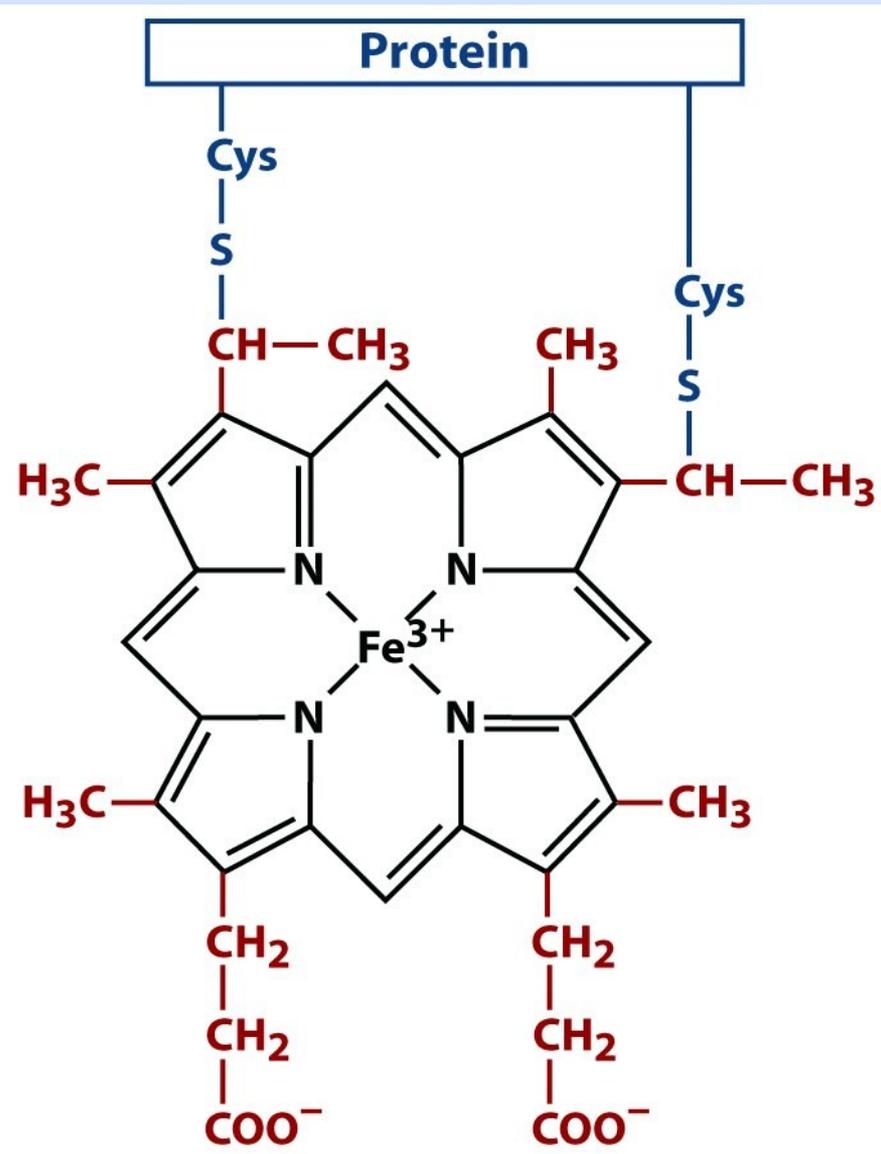
Figure 20-37 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons



Heme a



Heme *b* (iron-protoporphyrin IX)



Heme c

Regulación de la síntesis del hem en células eritroides de la médula ósea

- * La síntesis proteica termina al madurar la célula y formarse el eritrocito.
- * El **Hem** estimula la síntesis proteica (globina)
- * El **Hem** también estimula la síntesis de las enzimas de la biosíntesis del hem.
- * El paso limitante de la velocidad no sería sólo **ALA-SÍNTETASA**, habrían varios puntos de control.
- * Se asegura que la síntesis de hem y globina se desarrollen de manera proporcional.

3. Metabolismo de la Bilirrubina.

* Cada día se recambian

6 g de Hemoglobina

* La **globina** se reduce hasta sus aminoácidos

* El **hierro** va a la reserva, para reutilizarse

* El anillo de **HEM** (SRE)

* Hemina + NADPH - **HEM-OXIGENASA** → **HEM** + NADP,

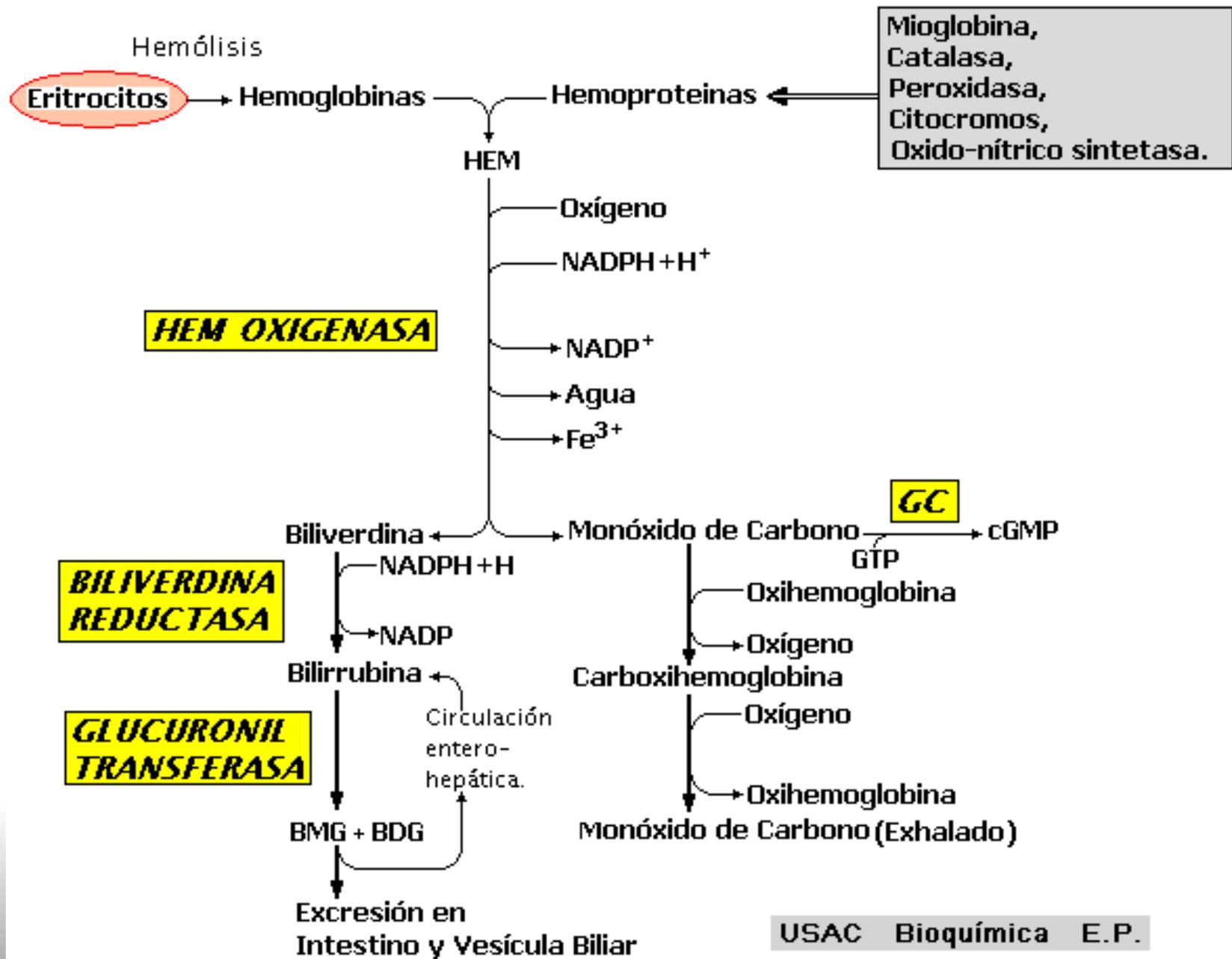
* **HEM** + NADPH + O₂ + O₂

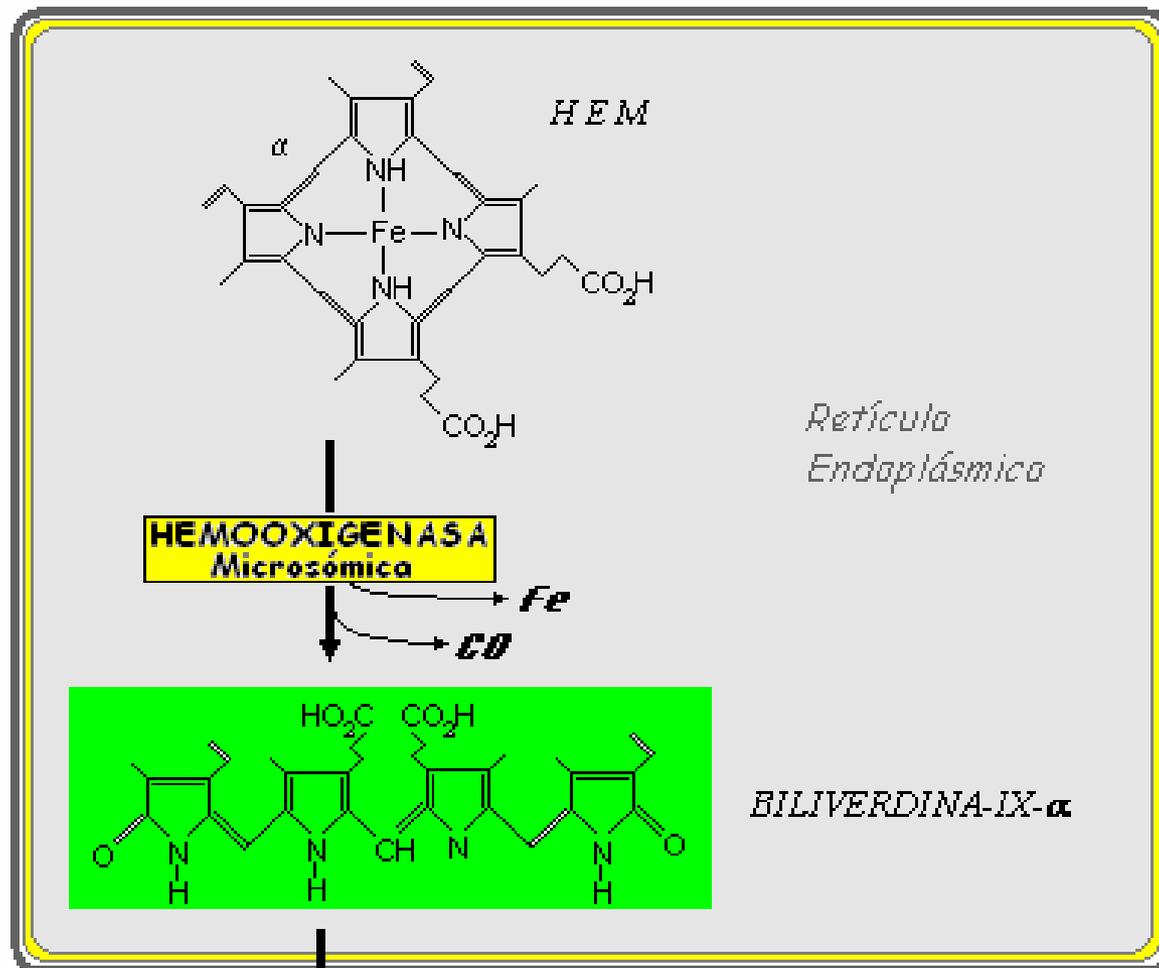
- **HEM-OXIGENASA** →

BILIVERDINA IX_α + Fe₃ + CO(exhalado).

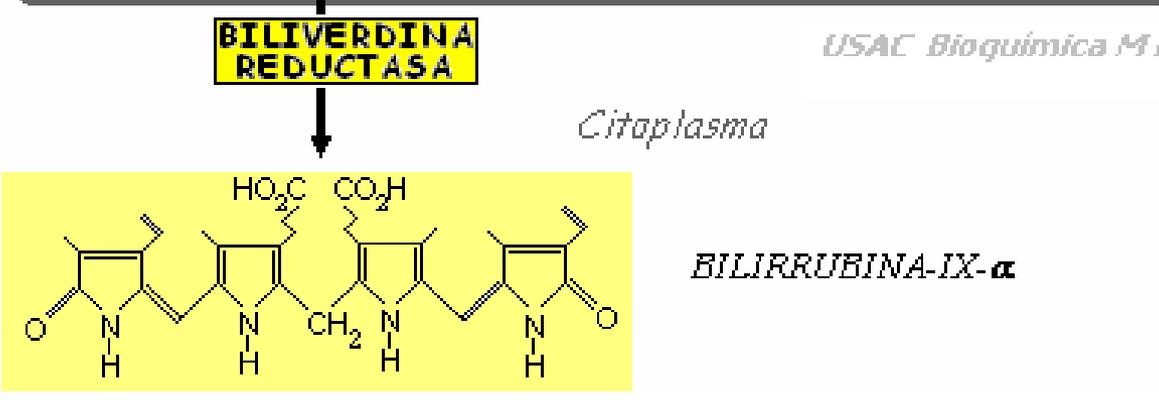
3. Metabolismo de la Bilirrubina.

- * Biliverdina IX- α - *BILIVERDINA REDUCTASA* \rightarrow Bilirrubina IX α
- * A- Captura de la Bilirrubina
- * B- Conjugación de la Bilirrubina
- * C- Secreción de la Bilirrubina Conjugada

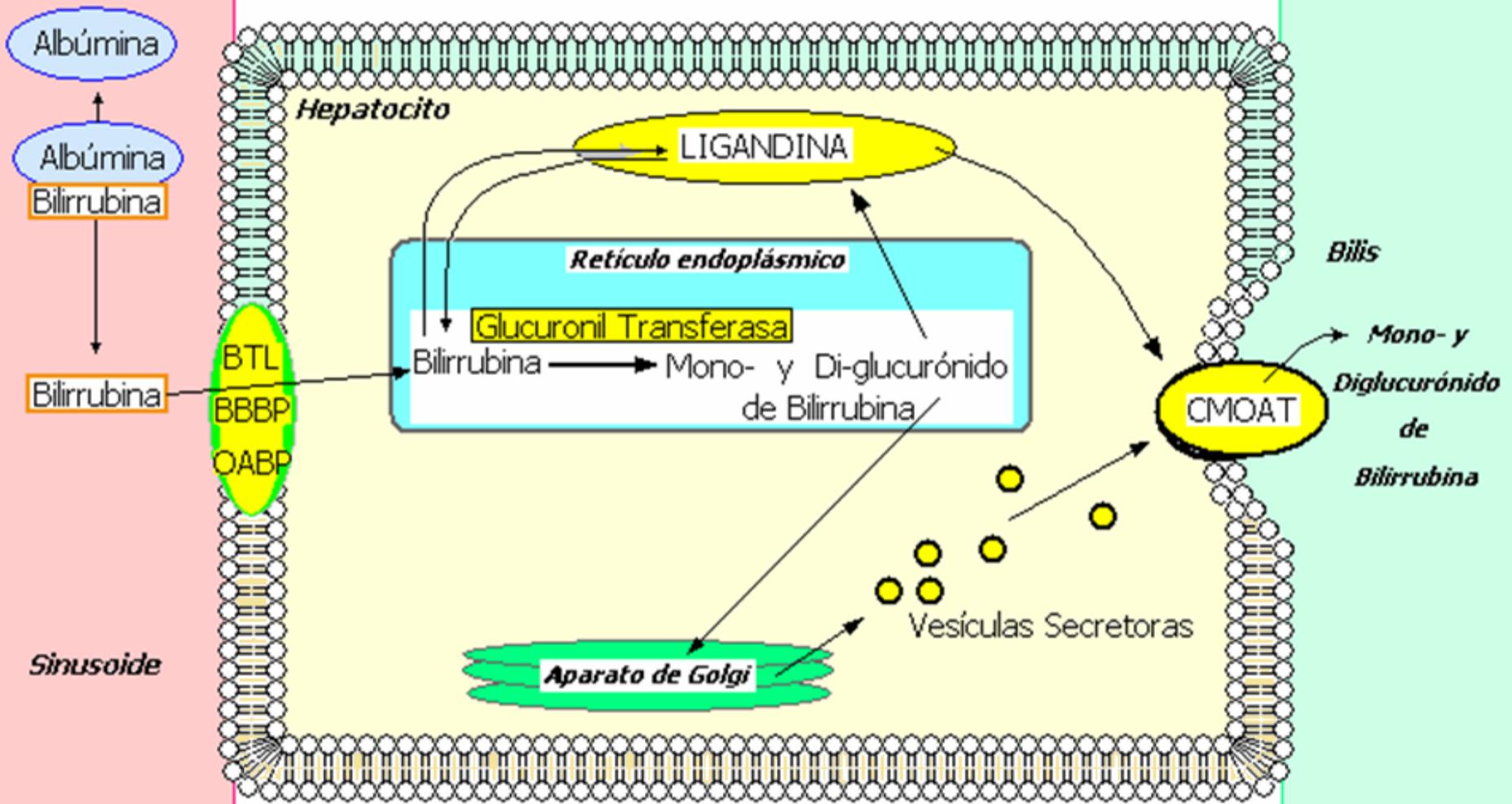




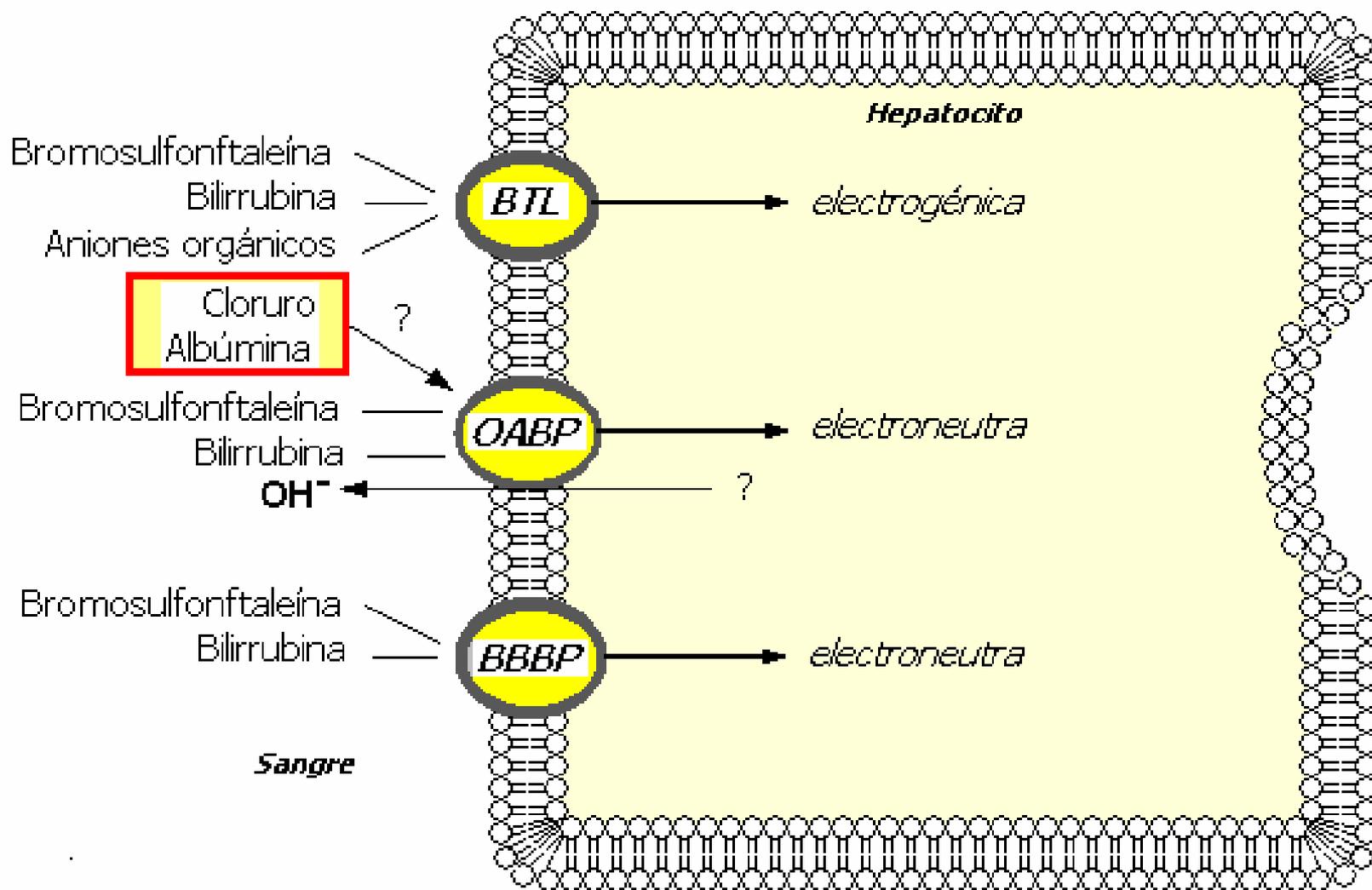
USAC Bioquímica M I



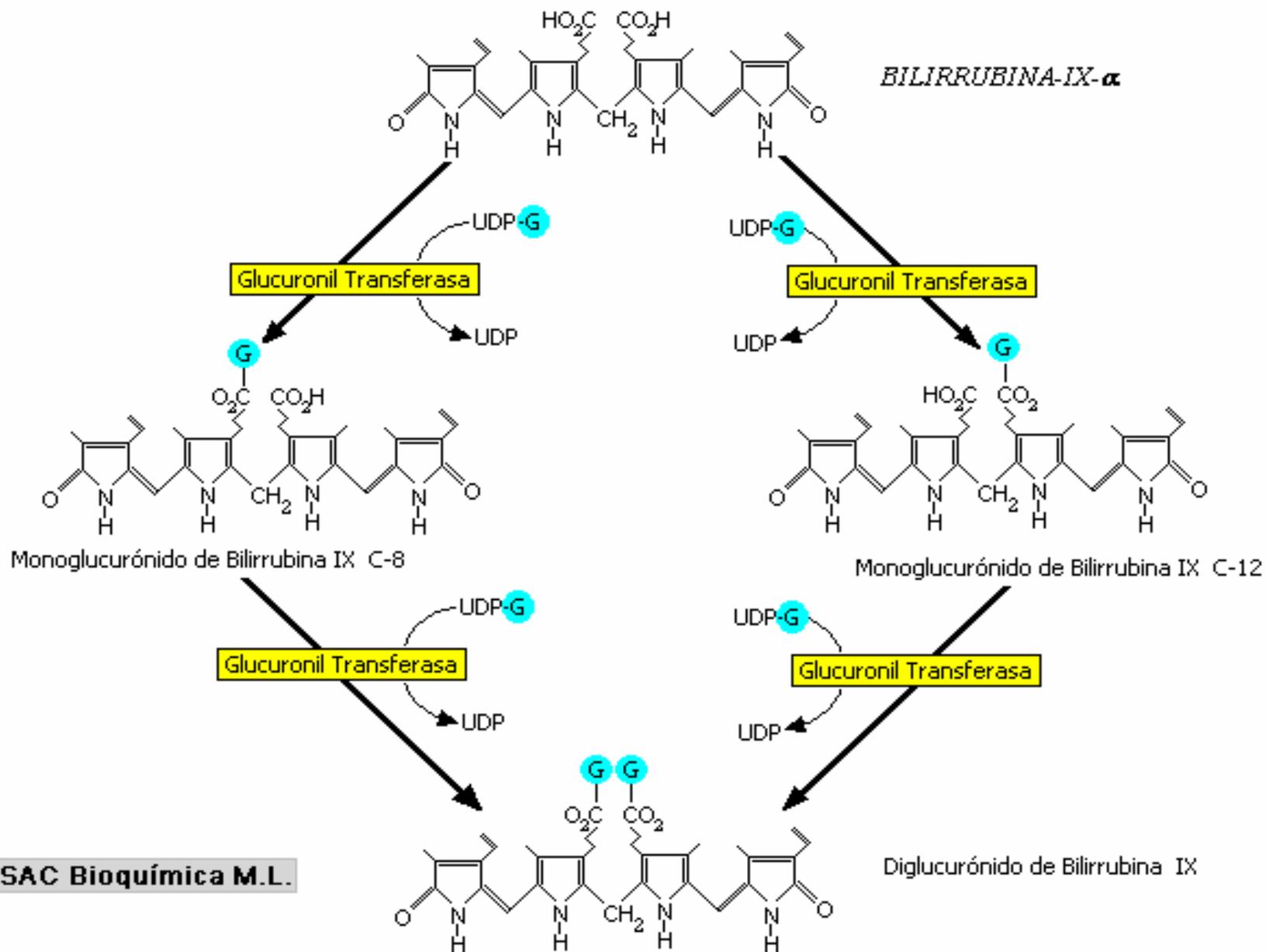
Transporte plasmático y Captación de la bilirrubina



Sistemas de Captación de la Bilirrubina plasmática al Hepatocito



CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA



4. Hiperbilirrubinemias y Porfirias.

- * **Hiperbilirrubinemia** se presenta cuando la cifra de bilirrubina aumenta a **más de 1mg/dl** (**17.1 $\mu\text{mol/L}$**)
- * **Hiperbilirrubinemia por retención**, debida a sobreproducción \uparrow B. No conjugada \rightarrow Querníctero (**no colúrica**) \leftarrow anemia hemolítica
- * **Hiperbilirrubinemia por regurgitación**, debida a obstrucción biliar (\uparrow B. conjugada \rightarrow **colúrica**)

5. Efectos de la Hiperbilirrubinemia en neonatos.

- * La ***ictericia neonatal*** es causa de complicaciones debido a la **bilirrubina no conjugada**, que puede cruzar la barrera hematoencefálica y llegar al sistema nervioso central,
- * se puede producir **ENCEFALOPATÍA NEONATAL (QUERNÍCTERO)**, causante de **parálisis cerebral y retraso psicomotor.**

PORFIRIAS

- ✿ Desórdenes de las enzimas de la síntesis del **Hem.**
- ✿ Pueden originarse de defectos hereditarios o adquiridos.
- ✿ Excepto la **ALA-SINTETASA**, 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.

Variedades de Porfiria Eritropoyética

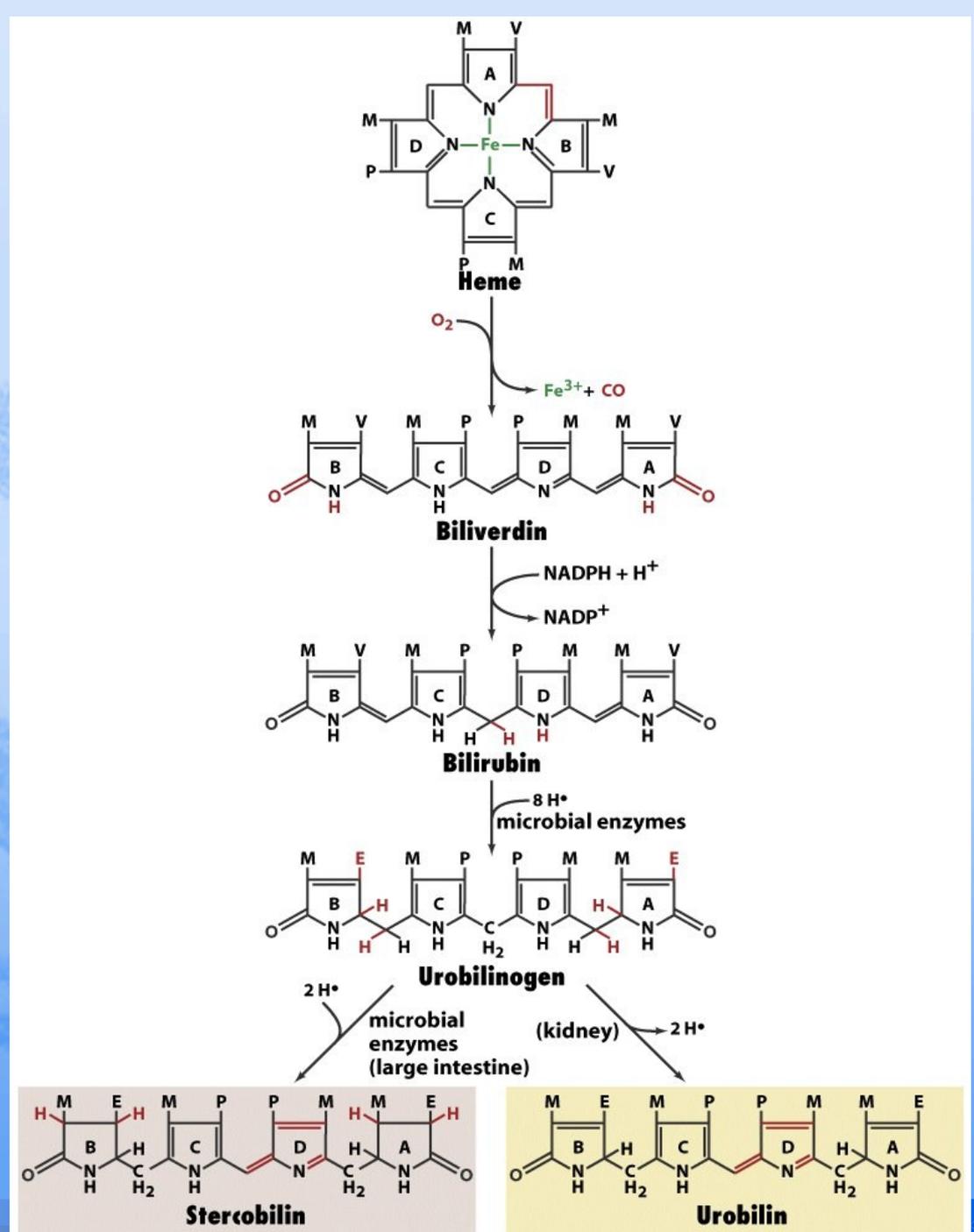
Porfiria	Defecto Enzimático	Síntoma primario
Porfiria eritropoyética congénita	Uroporfirinógeno – III sintetasa	Fotosensibilidad
Protoporfiria eritropoyética	Ferroquelatasa	Fotosensibilidad

Variedades de Porfiria Hepática

Porfiria	Defecto Enzimático	Síntoma primario
Porfiria por deficiencia de ALA-deshidratasa	ALA-deshidratasa	Neuro-visceral
Porfiria intermitente aguda	PBG-desaminasa	Neuro-visceral
Coproporfiria hereditaria	Coproporfirínógeno oxidasa	Neuro-visceral y Fotosensibilidad

Variedades de Porfiria Hepática

Porfiria	Defecto Enzimático	Síntoma primario
Porfiria Variegata	Protoporfirinógeno oxidasa	Neurovisceral y fotosensibilidad
Porfiria cutánea tardía	Uroporfirinógeno descarboxilasa	Fotosensibilidad
Porfiria hepato-eritropoyética	Uroporfirinógeno descarboxilasa	Neurovisceral y fotosensibilidad



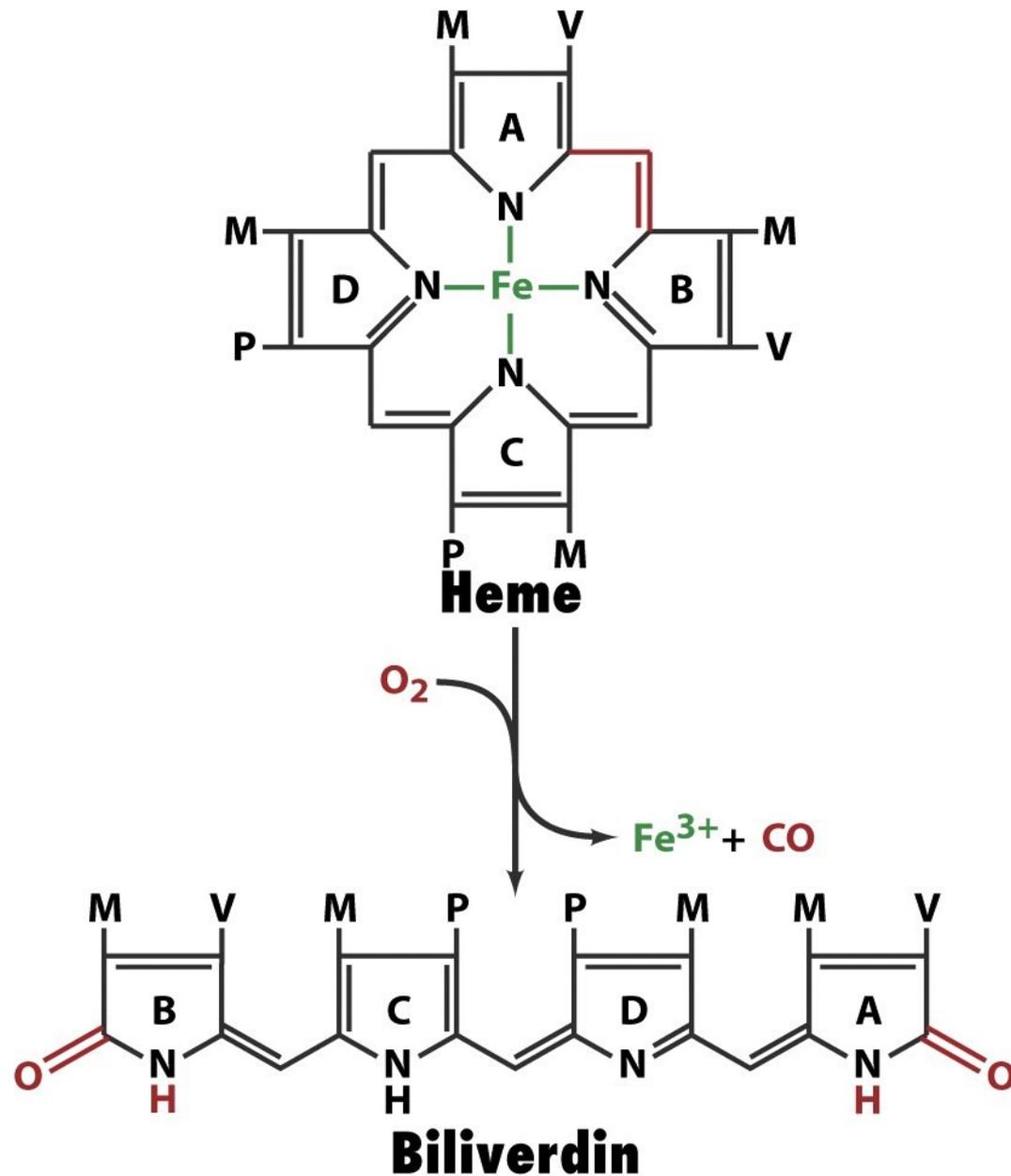
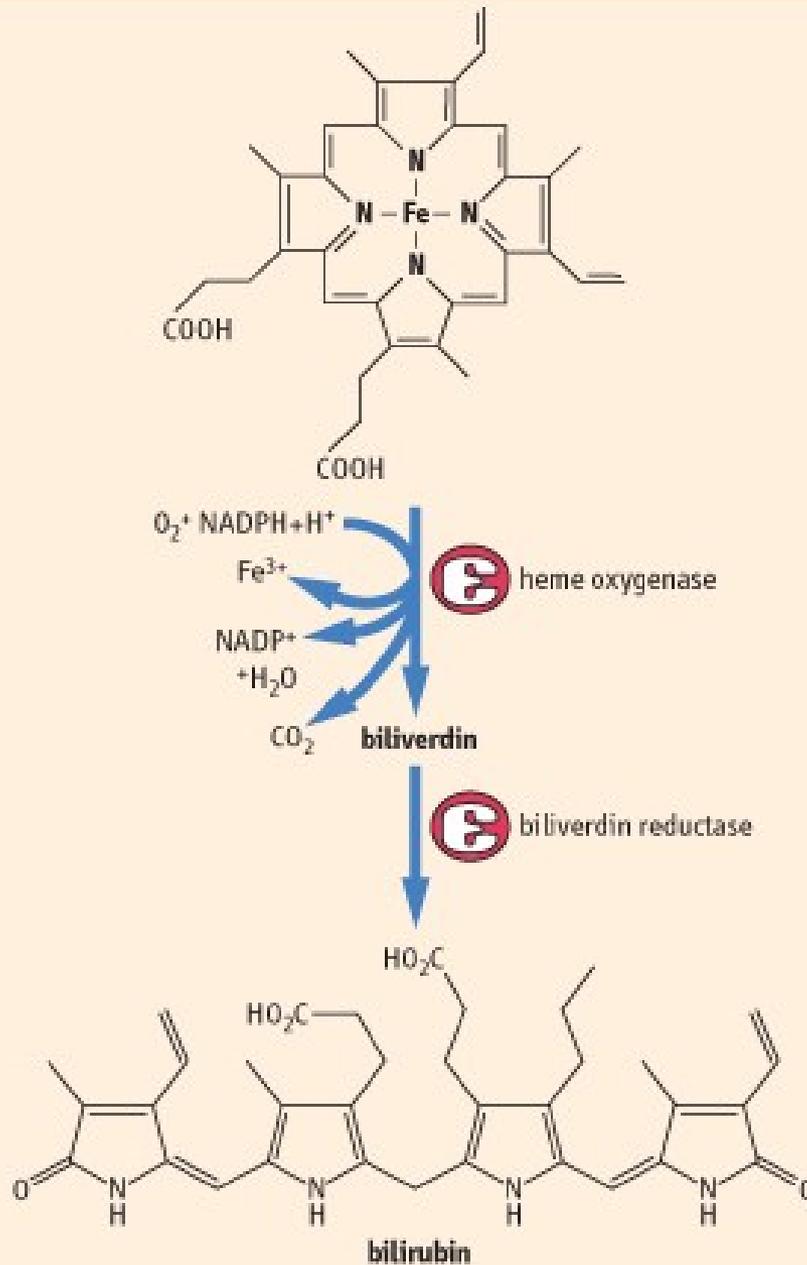
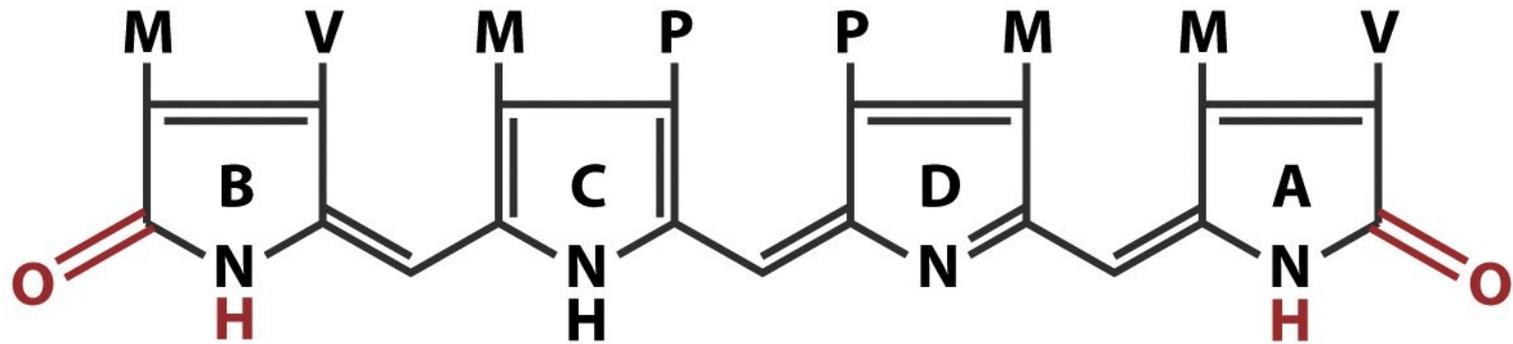


Figure 20-38 part 1 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons

Degradation of heme to bilirubin



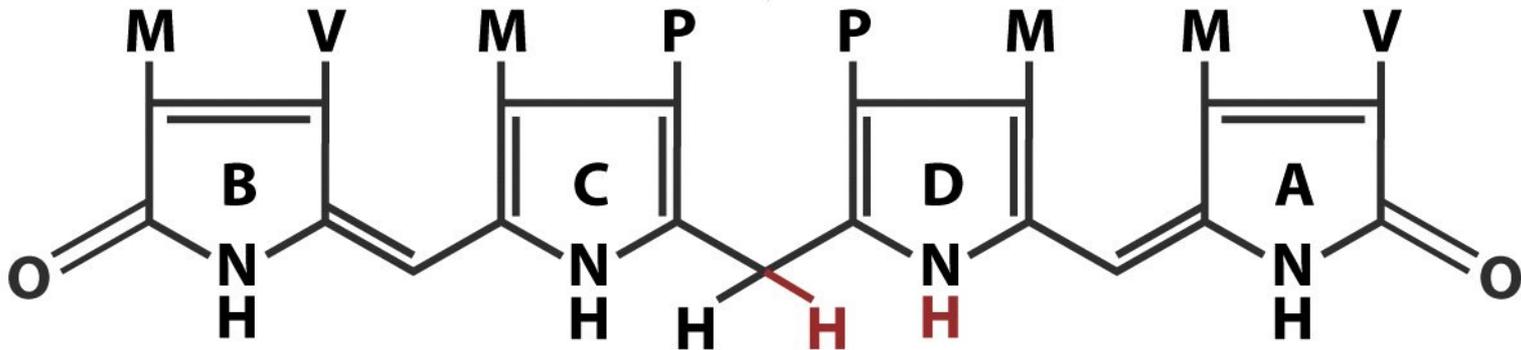


Biliverdin

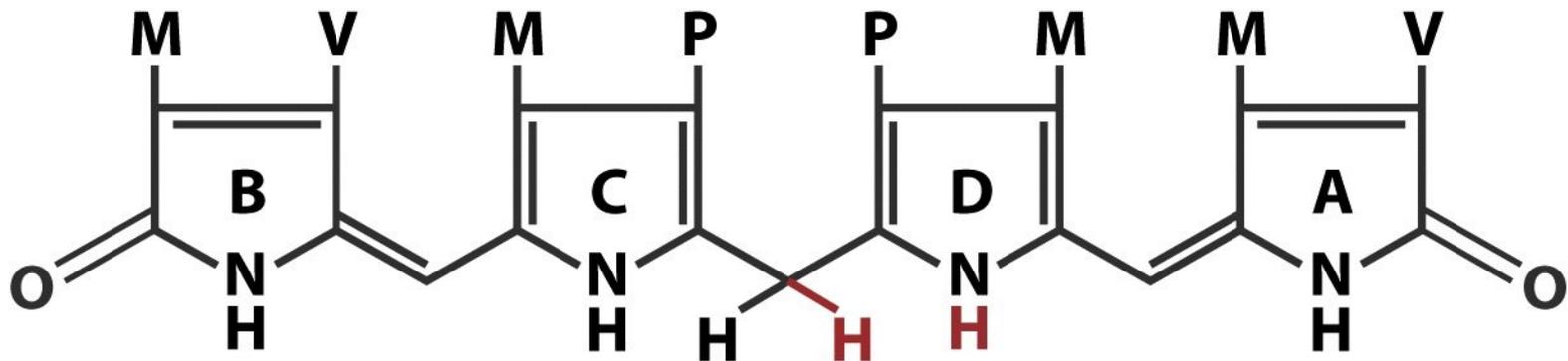


$\text{NADPH} + \text{H}^+$

NADP^+

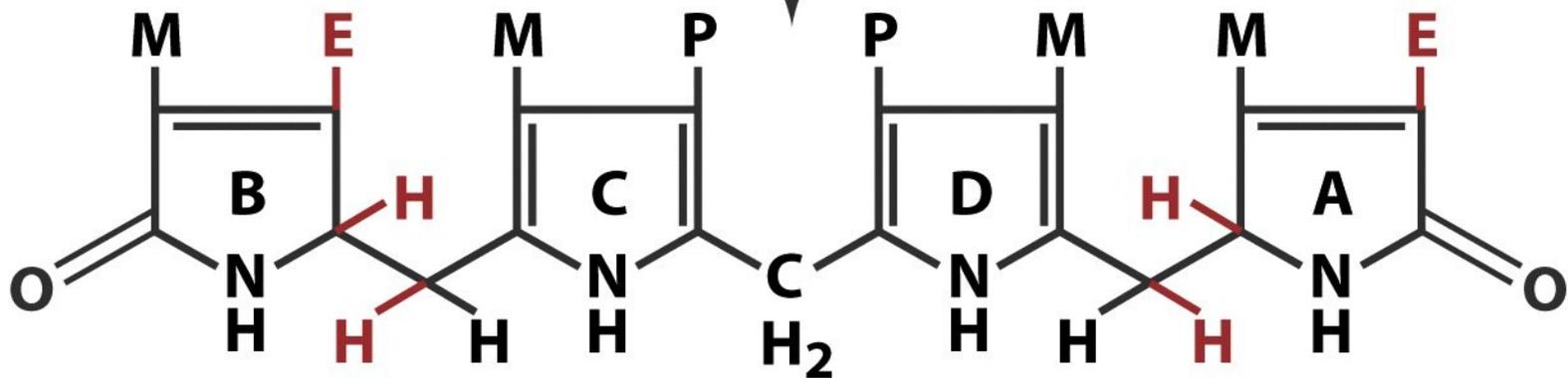


Bilirubin

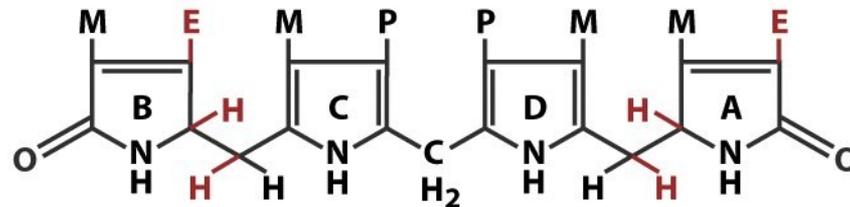


Bilirubin

8 H[•]
microbial enzymes



Urobilinogen



Urobilinogen

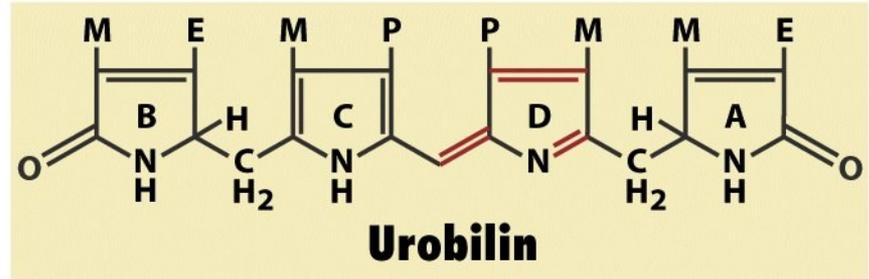
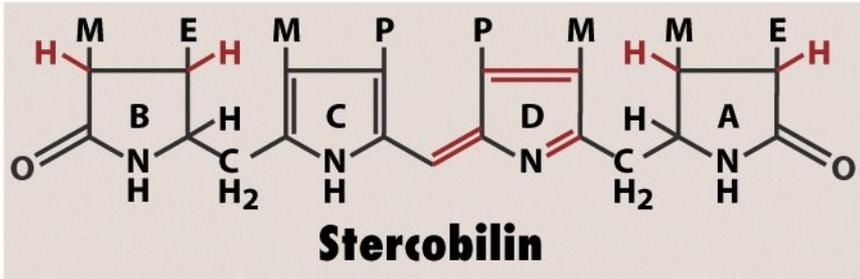
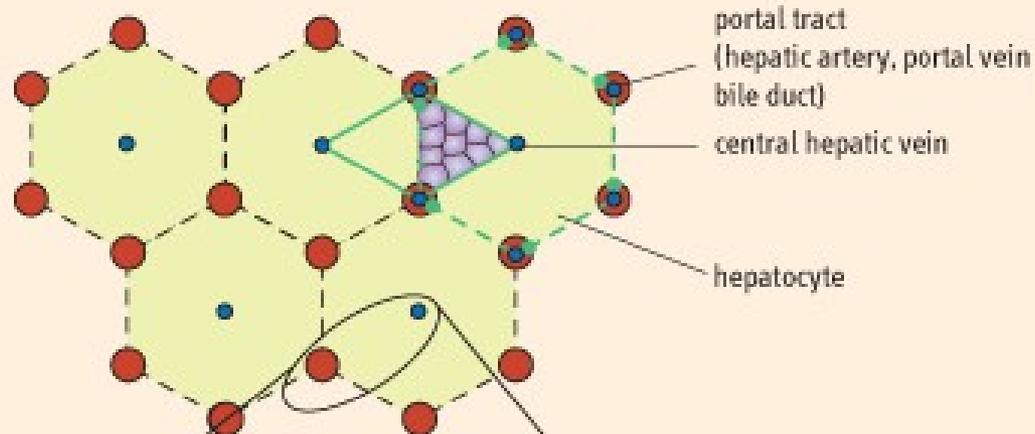


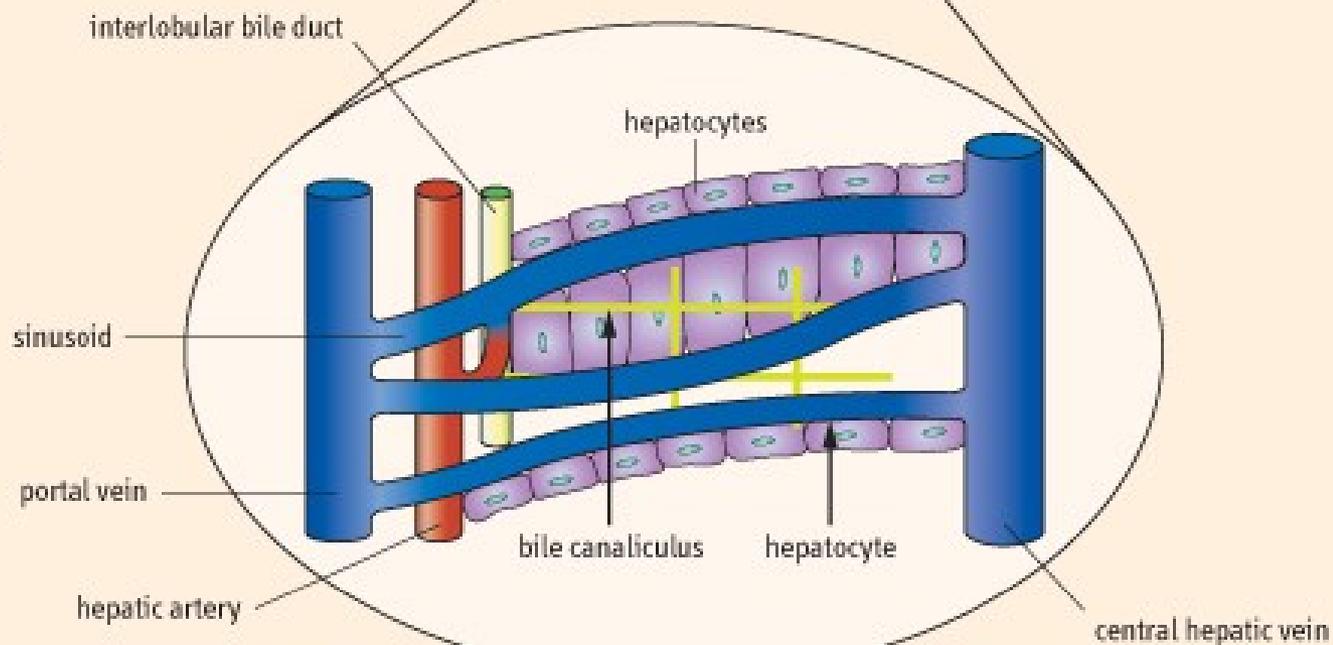
Figure 20-38 part 4 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons

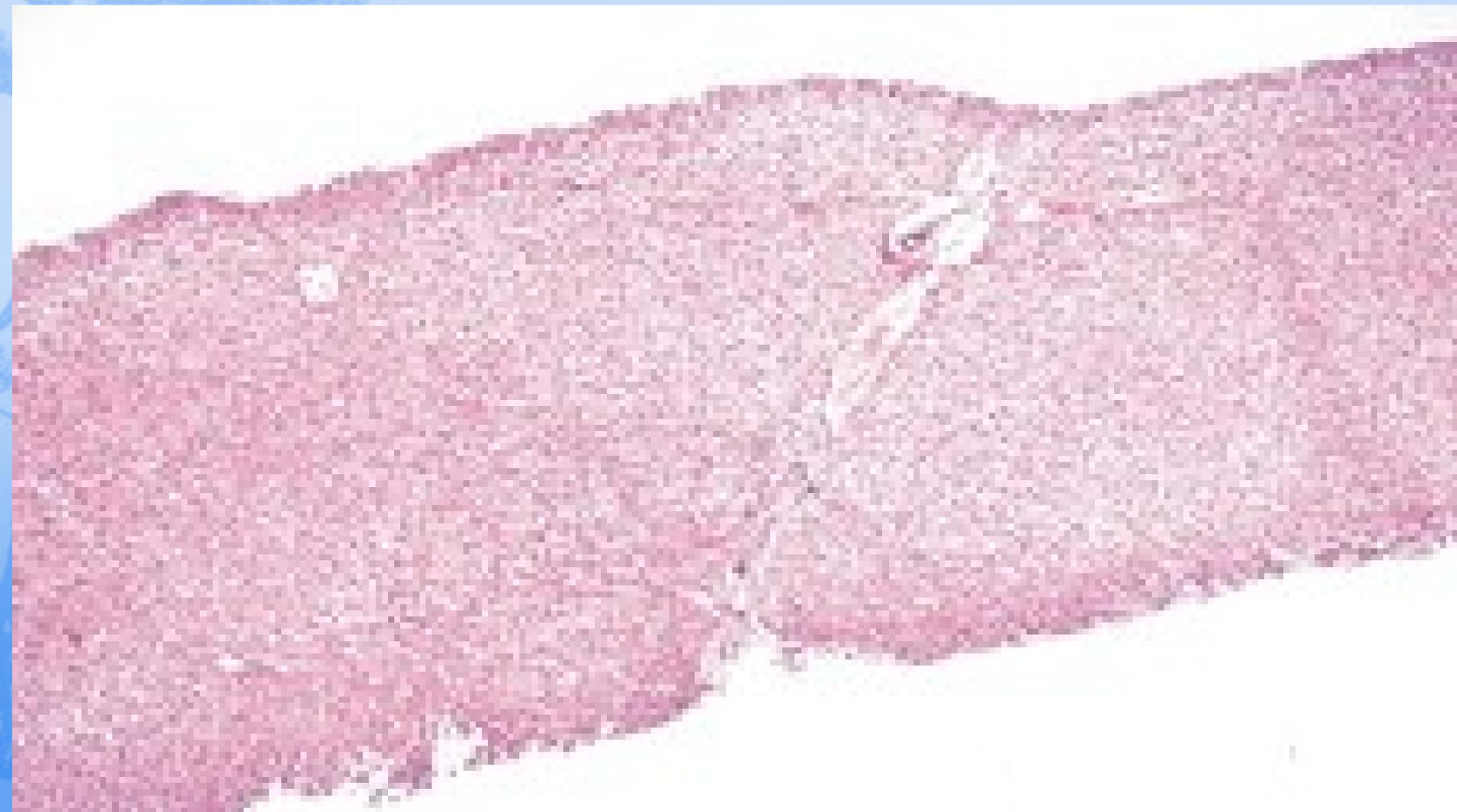
Structure of the liver

A



B





Bilirubin metabolism

red blood cells
destroyed in
the spleen

blood

liver

kidney

gut

unconjugated bilirubin
complexed with albumin

bilirubin uptake
conjugation of bilirubin
with glucuronic acid

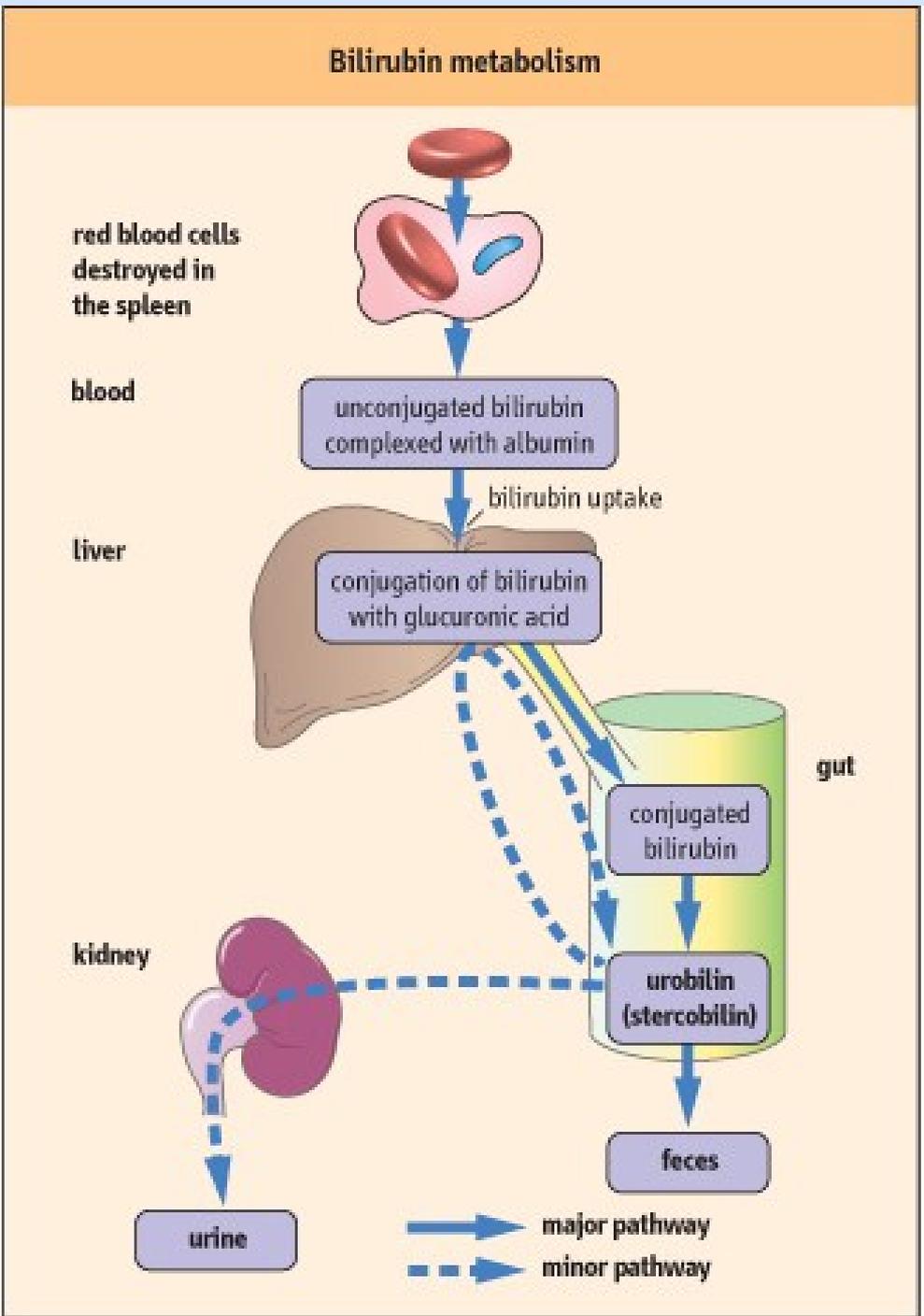
conjugated
bilirubin

urobilin
(stercobilin)

feces

urine

major pathway
minor pathway



Prehepatic (hemolytic) jaundice

hemolysis of red blood cell



blood

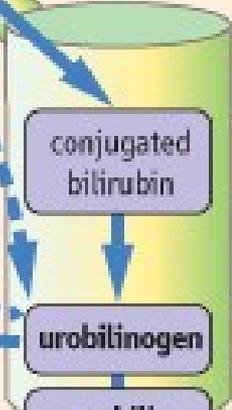
unconjugated bilirubin

liver

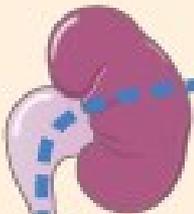


conjugated bilirubin

gut



kidney



urine

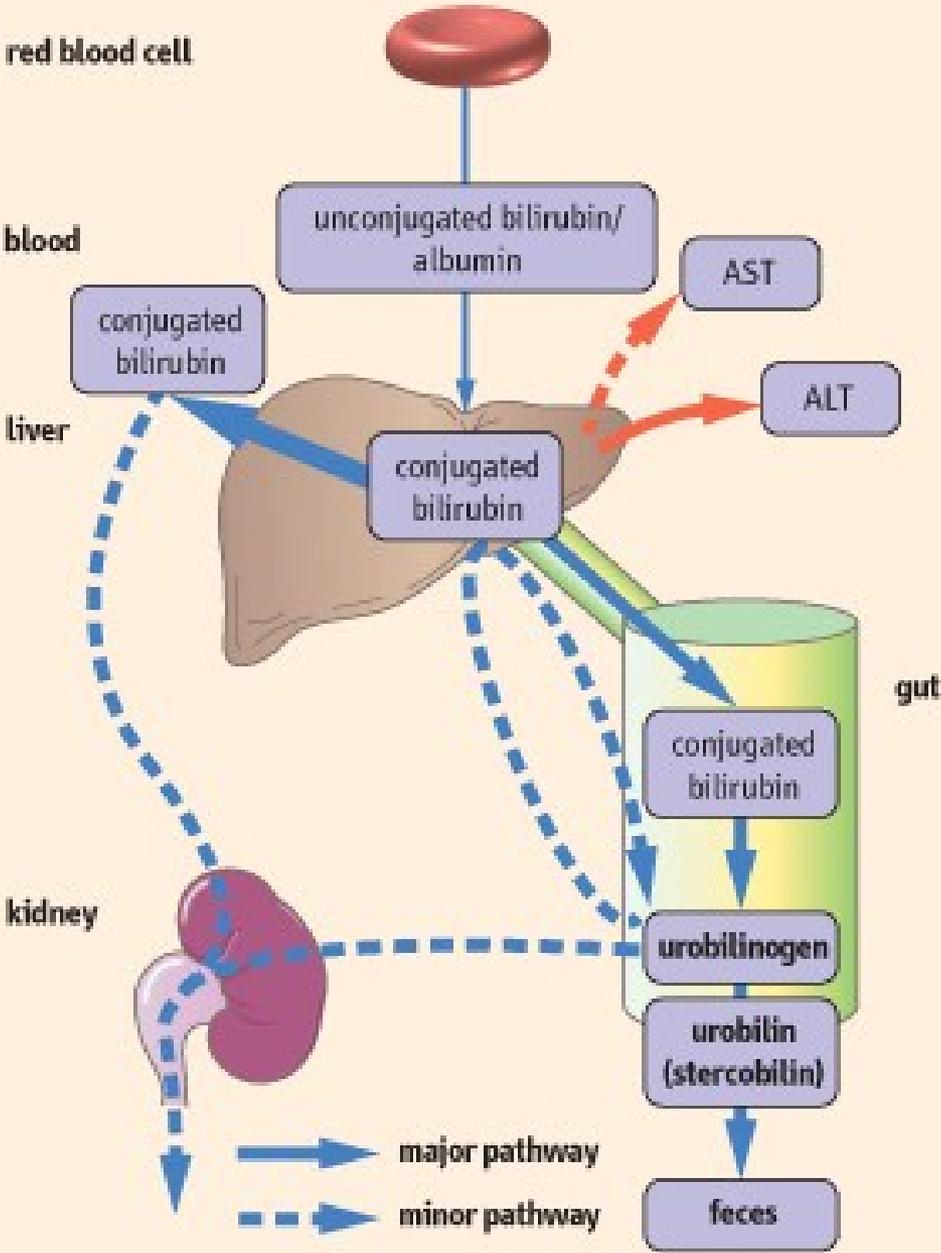
major pathway

minor pathway

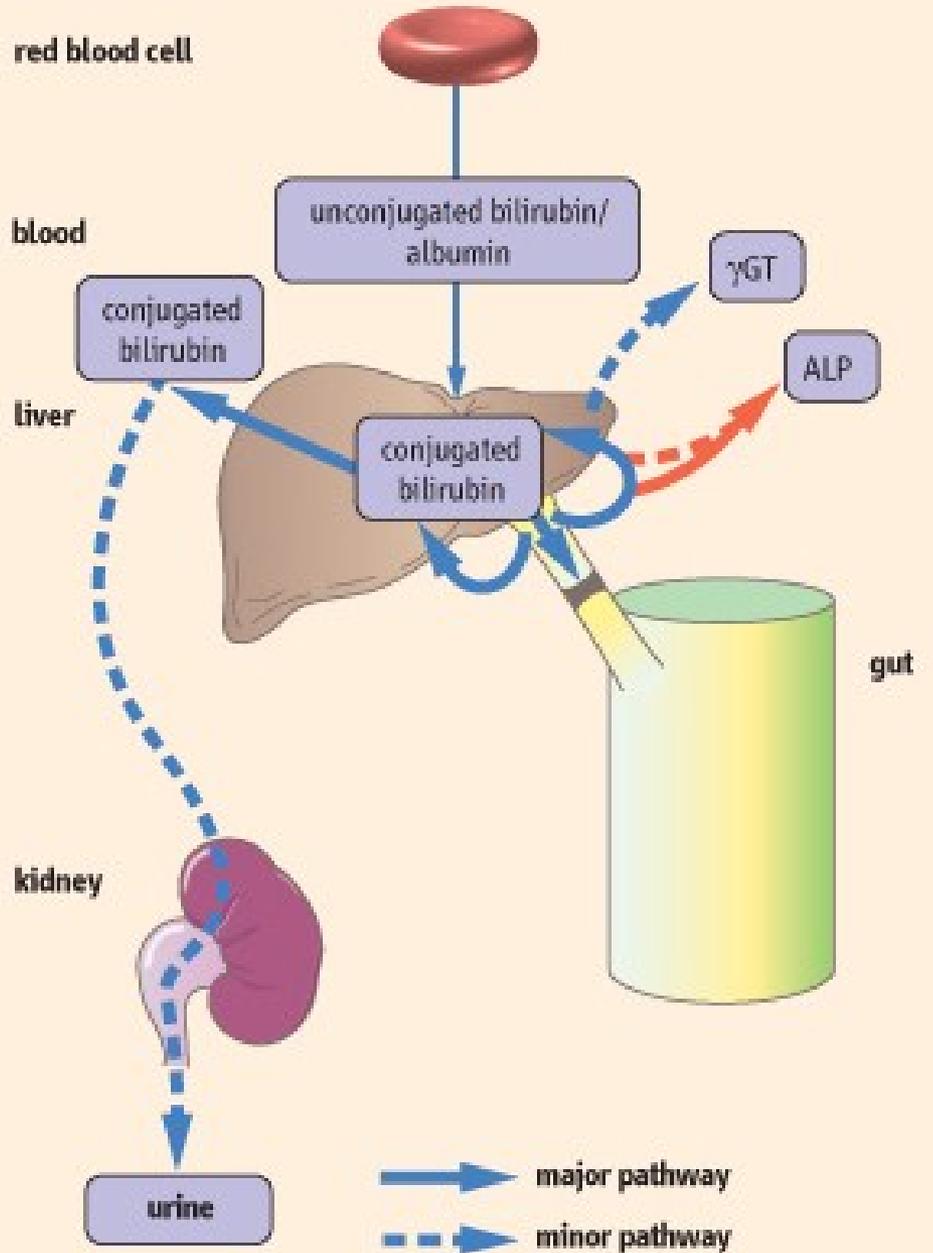
feces



Intrahepatic jaundice



Posthepatic jaundice



Cytochrome P450 – reaction sequence

