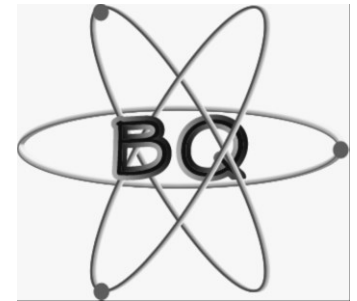


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS FASE I,
Unidad Didáctica: BIOQUÍMICA MÉDICA
2º AÑO CICLO ACADÉMICO 2,013



Metabolismo de PORFIRINAS
Y PIGMENTOS BILIARES

Dr. Mynor A. Leiva Enríquez

Metabolismo del **HEM**

Formación de **Porfirinas**
y **Pigmentos Biliares.**

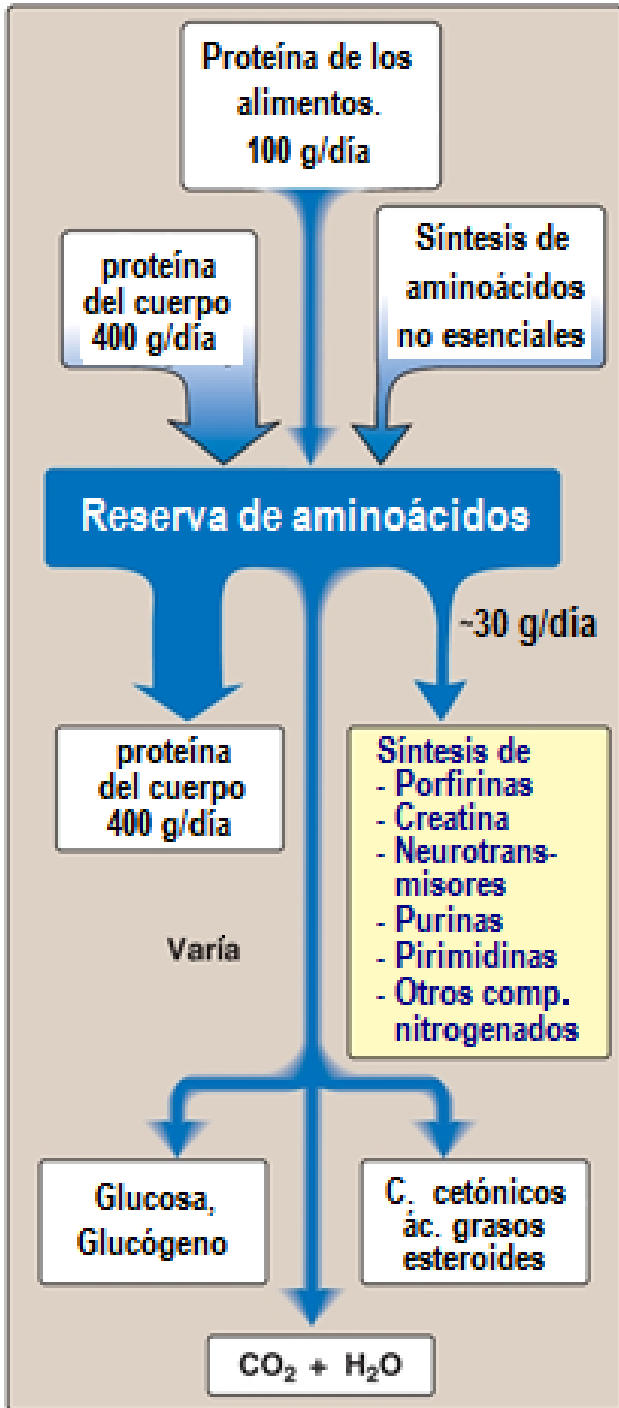
Hiperbilirrubinemia,

Ictericia.

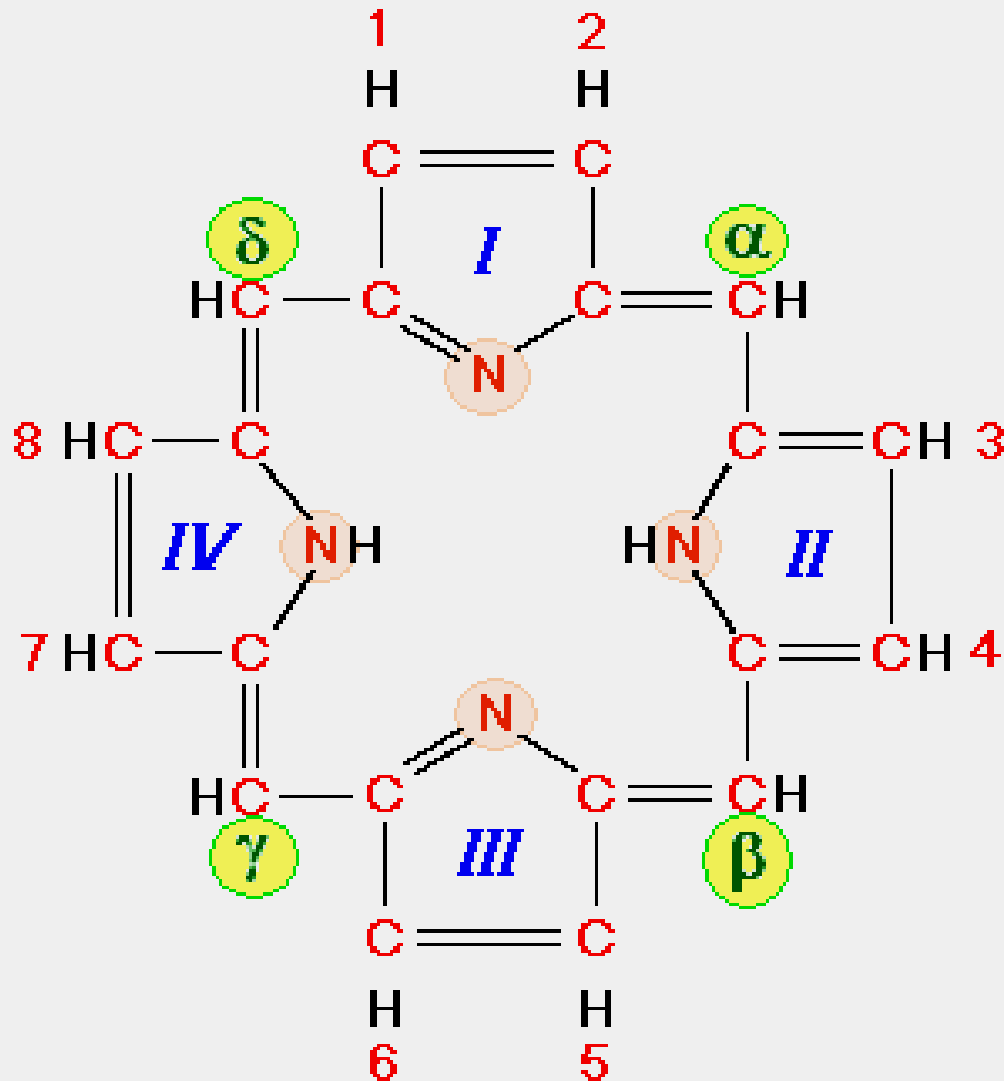


Síntesis de Porfirinas

- Transporte de Fe^{2+} o Fe^{3+}
- El recambio de hemoproteínas es veloz:
- De 6 a 7 g. de hemoglobina/día
- Coordinadas con el recambio de Hb-Hem, se encuentra la síntesis y degradación de porfirinas y Hierro.



1. Porphirinas 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.*

1- Succinil-CoA + Glicina

ALA SINTASA

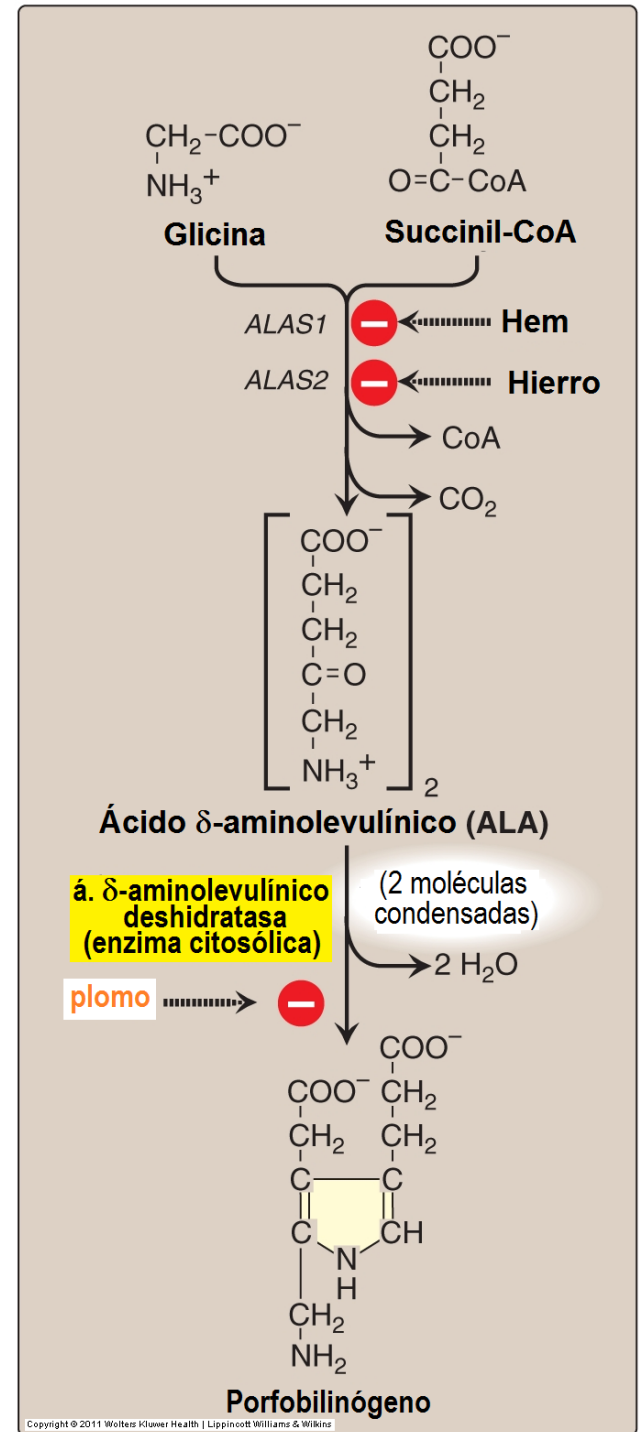
→ delta-aminolevulinato (ALA)

2- 2-aminolevulinato

ALA DESHIDRATASA

→ Porfobilinógeno (PBG)

Fuente: Bioquímica de Harvey, 5ª. Ed.

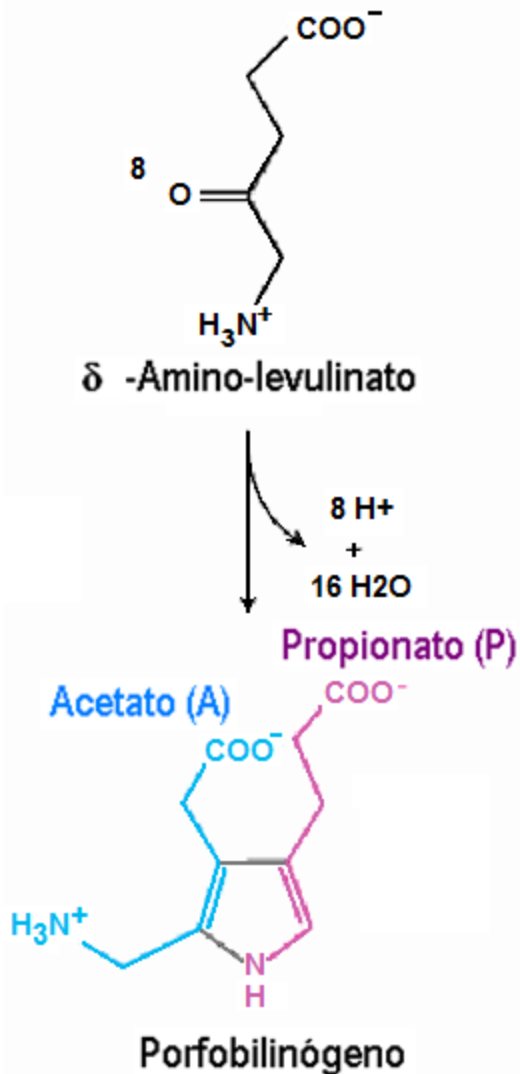


2. Reacciones de la *Síntesis del Hem*.



- 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*.



- Dos moléculas de ALA se 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.*

3- PBG –

**HIDROXIMETILBILANO
SINTASA**

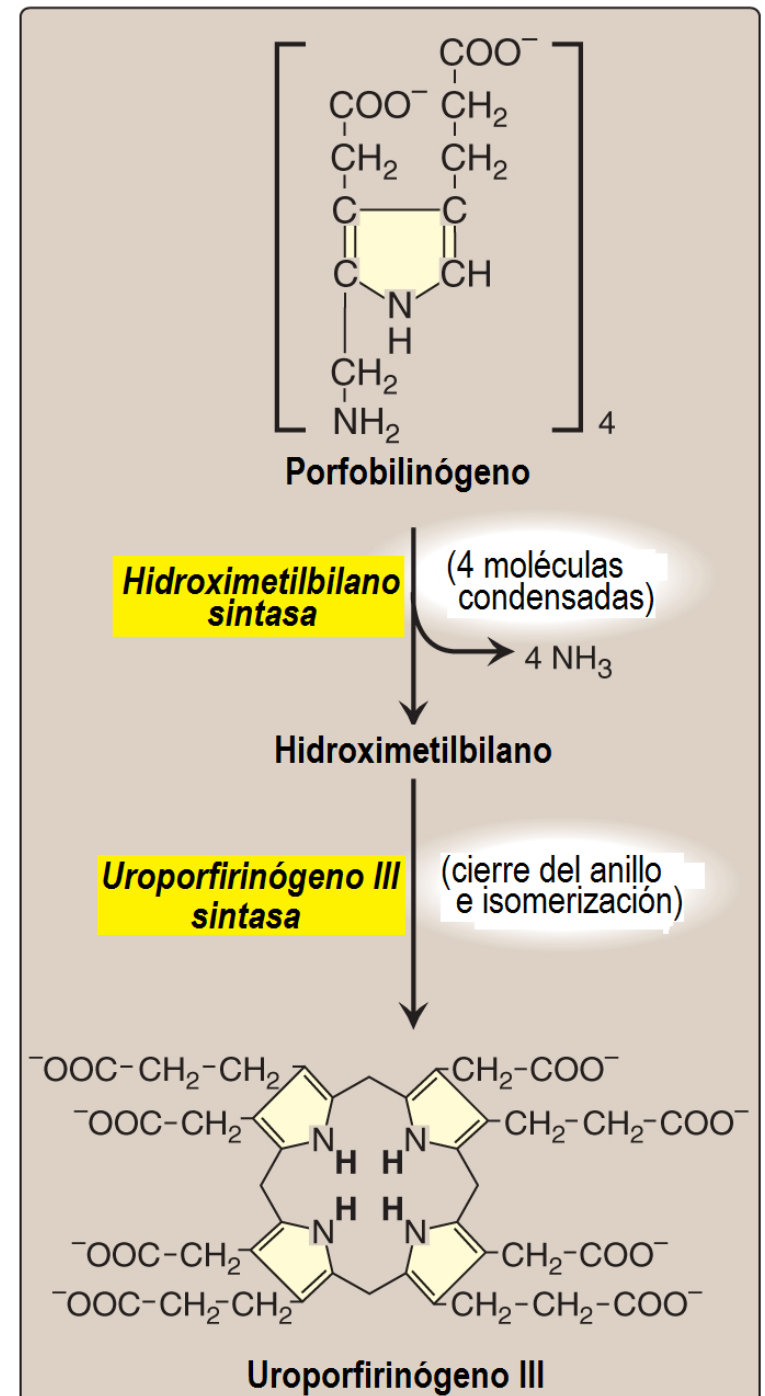
→ Hidroximetilbilano

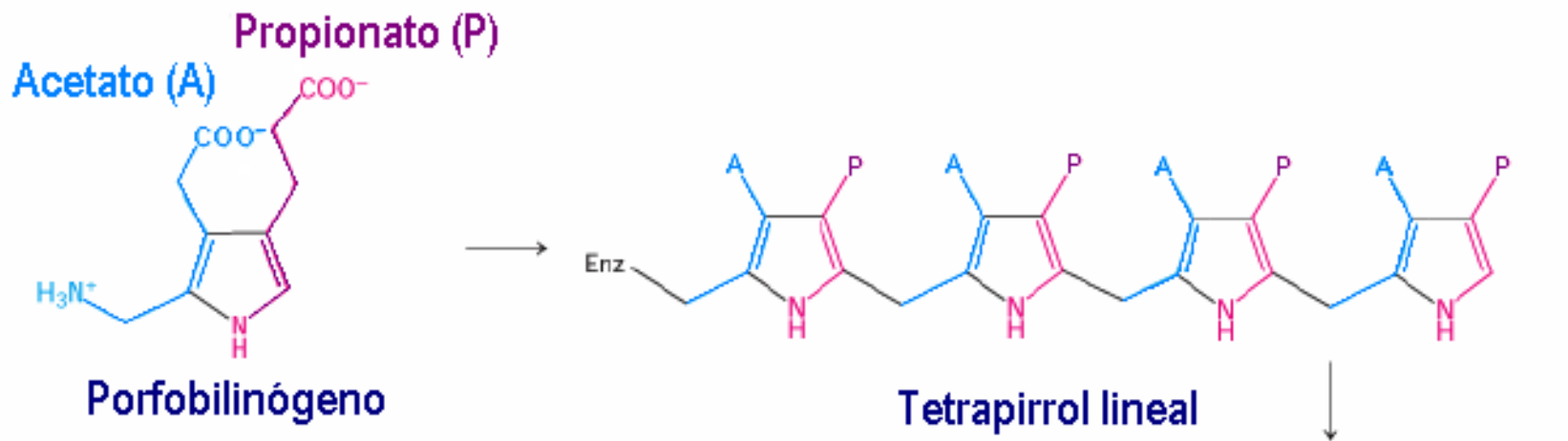
4- HM-bilano –

**UROPORFIRINÓGENO III
SINTASA**

→ Uroporfirinógeno III

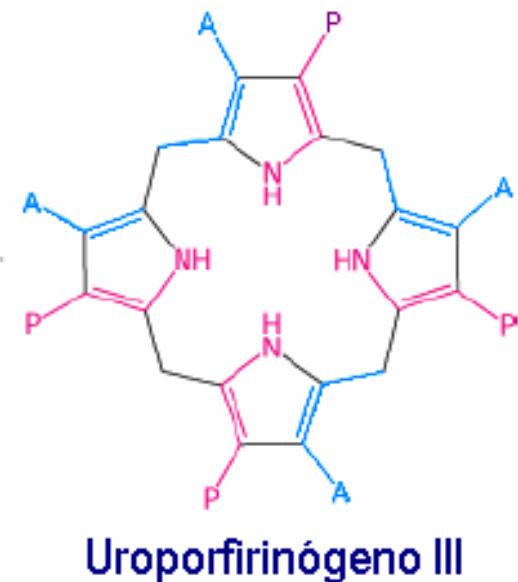
Fuente: Bioquímica de Harvey, 5ª. Ed.





Cuatro moléculas de **porfobilinógeno** condensan para formar un tetrapirrol lineal, el **hidroximetilbilano**, con la enzima **HIDROXIMETILBILANO SINTASA**

Éste se cicla generando el **uroporfirinógeno III** con la **uroporfirinógeno III sintasa**



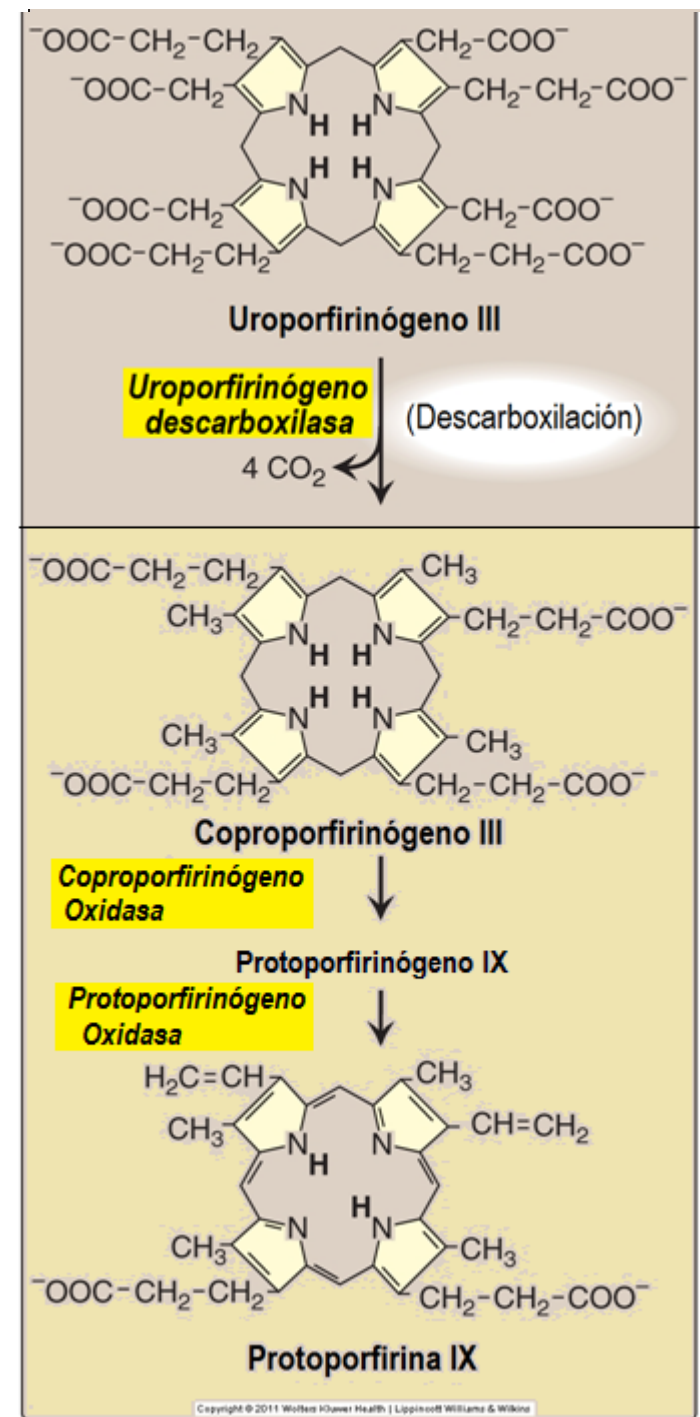
2. Reacciones de la *Síntesis del Hem*

5- Uroporfirinógeno III – *UROPORFIRINÓGENO DESCARBOXILASA*

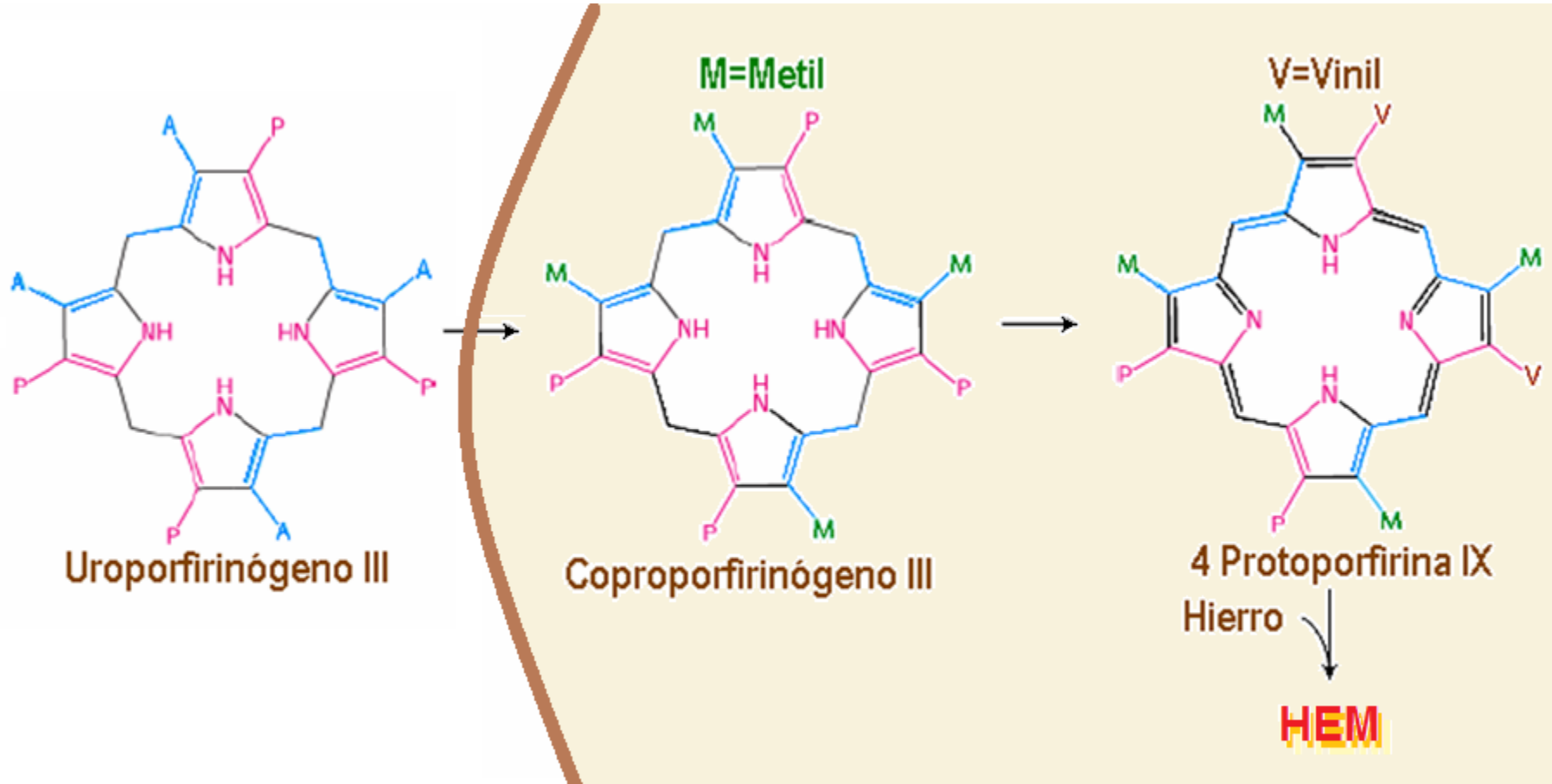
→ Coproporfirinógeno III

6- Coproporfirinógeno III – *COPROPORFIRINÓGENO OXIDASA*

→ Protoporfirinógeno IX



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*

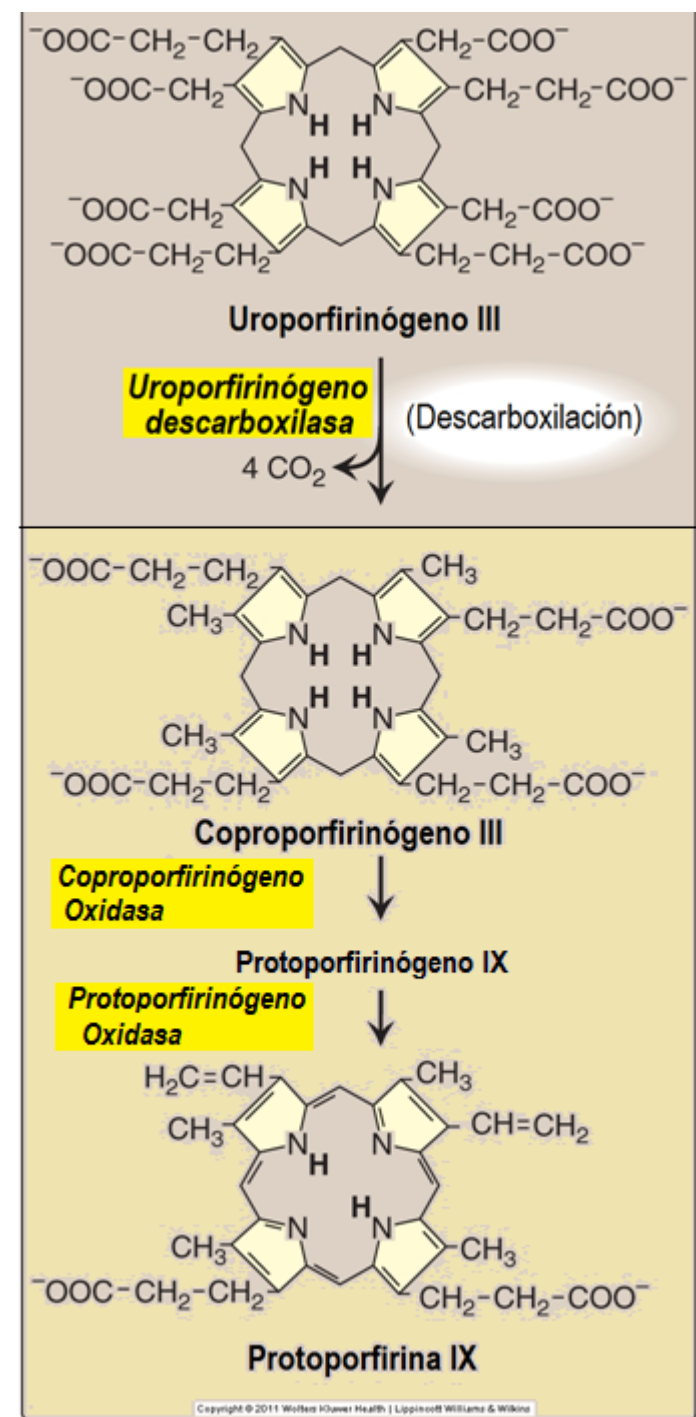
7- Protoporfirinógeno IX *PROTOPORFIRINÓGENO OXIDASA*

→ Protoporfirina IX

8- Protoporfirina IX + Fe⁺⁺ *FERROQUELATASA*

→ **HEM** + Proteínas

→ Hemoproteínas.



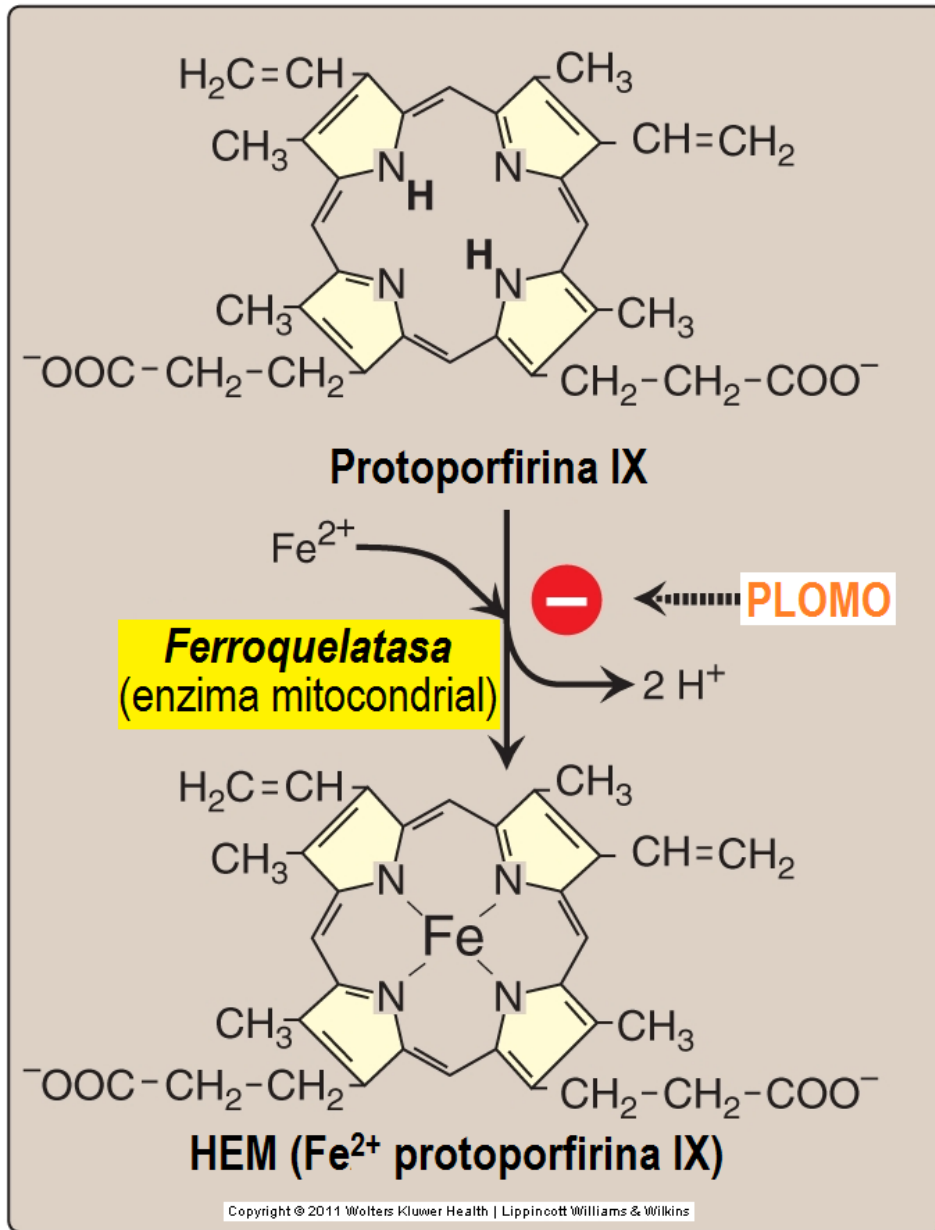
2. Reacciones de la *Síntesis del Hem*

7- Protoporfirinógeno IX *PROTOPORFIRINÓGENO OXIDASA*

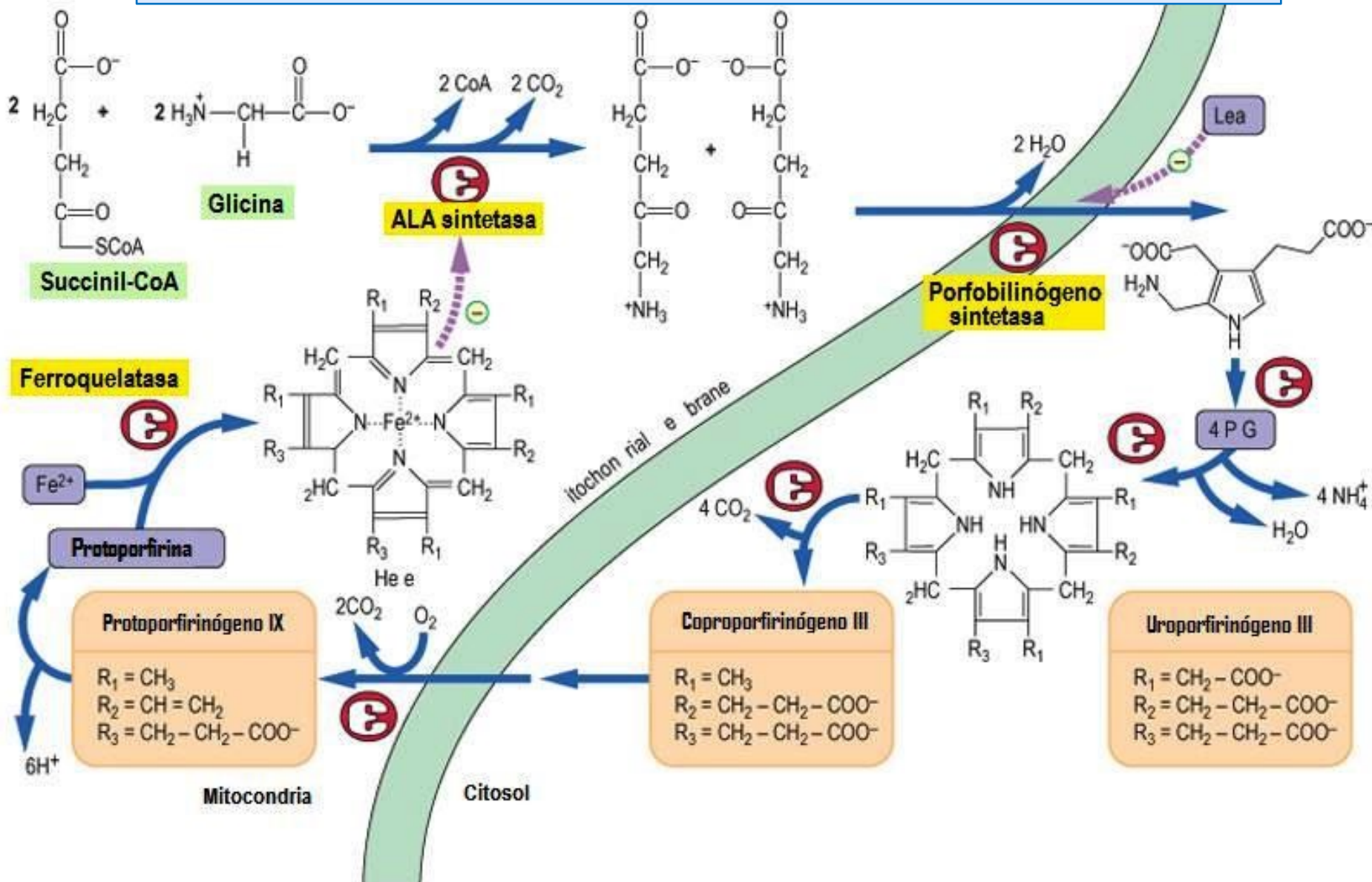
→ Protoporfirina IX

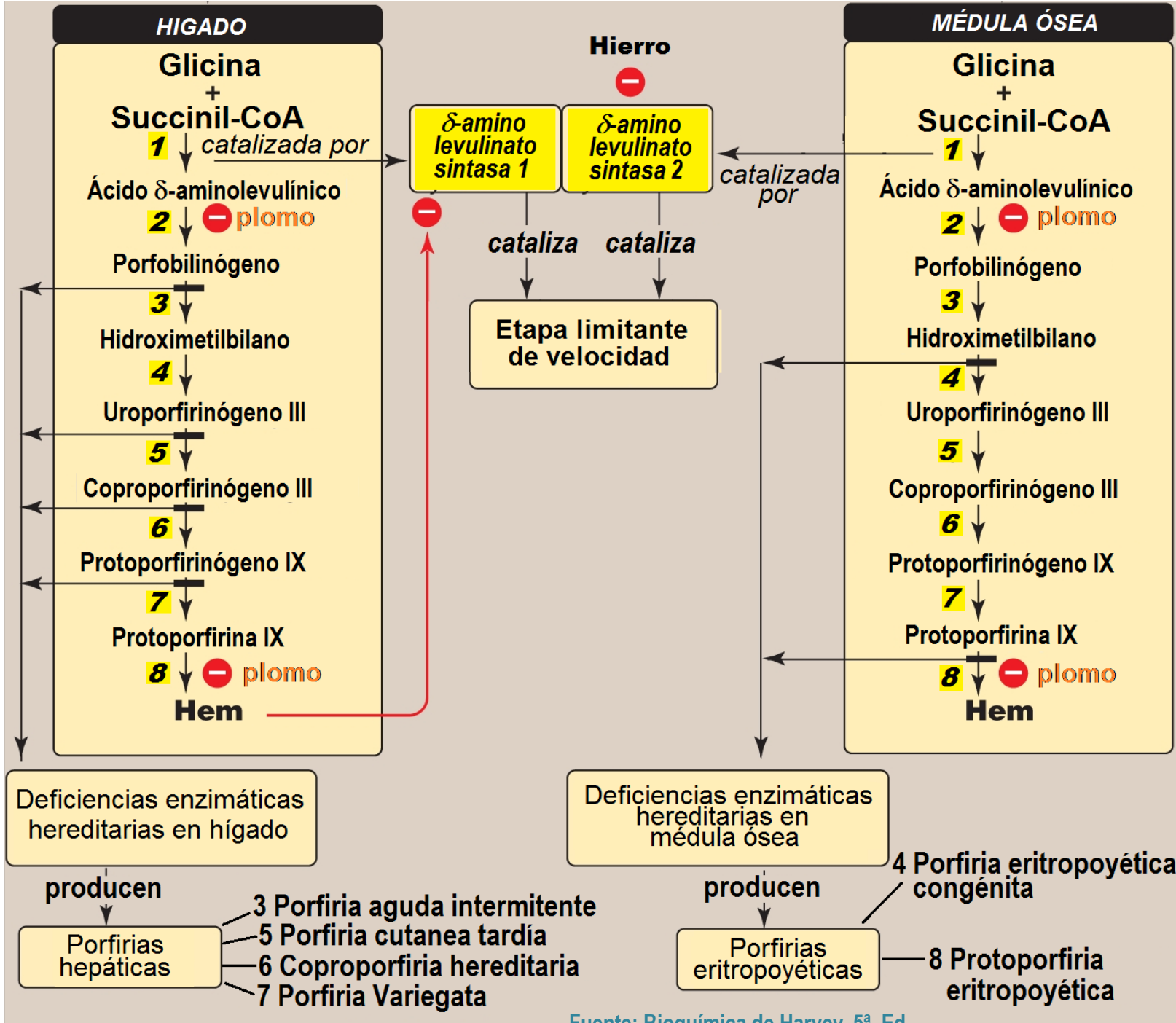
8- Protoporfirina IX + Fe^{++} *FERROQUELATASA*

→ **HEM** + Proteínas
→ Hemoproteínas.



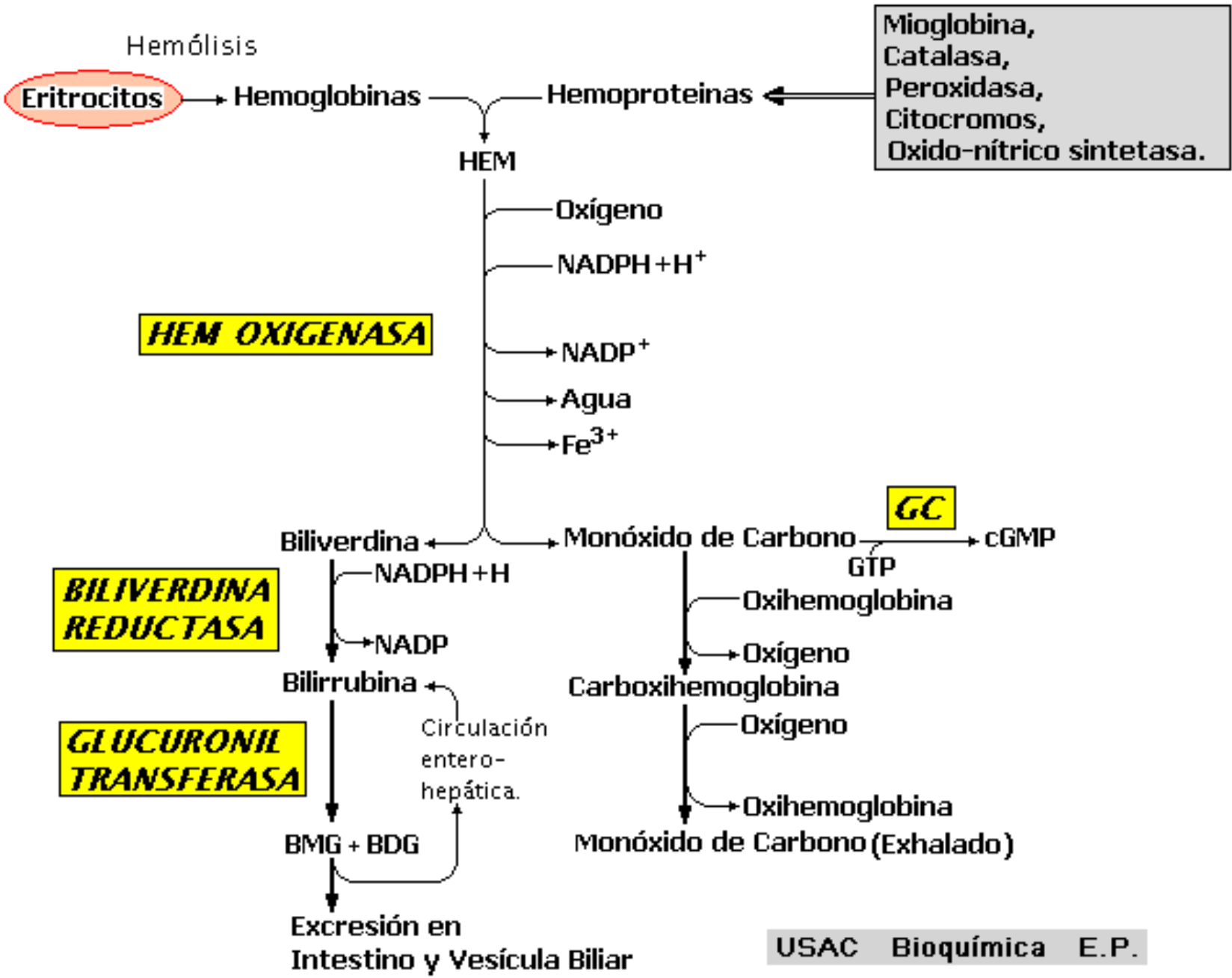
Síntesis del HEM





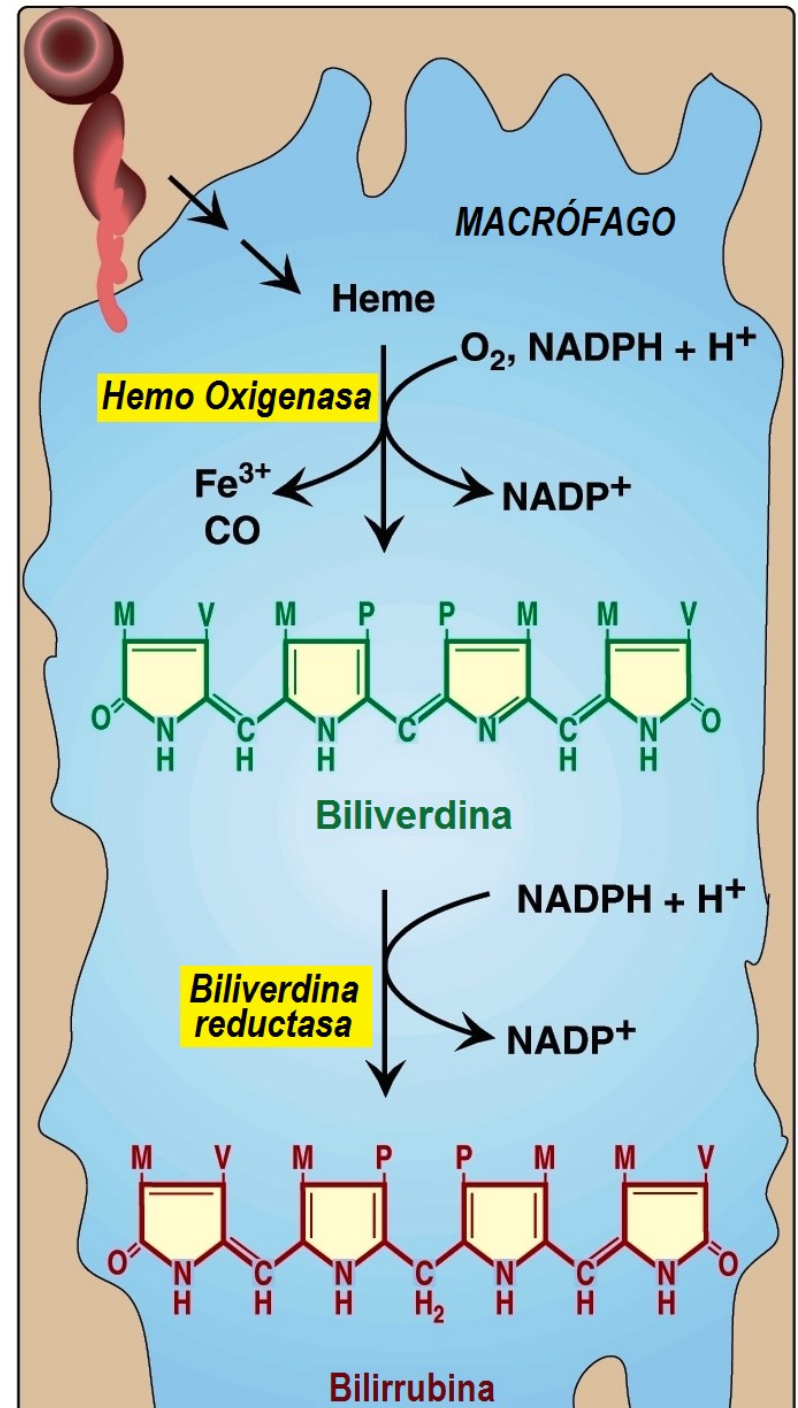
Regulación de la síntesis del hem en células eritroides de la médula ósea

- 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.



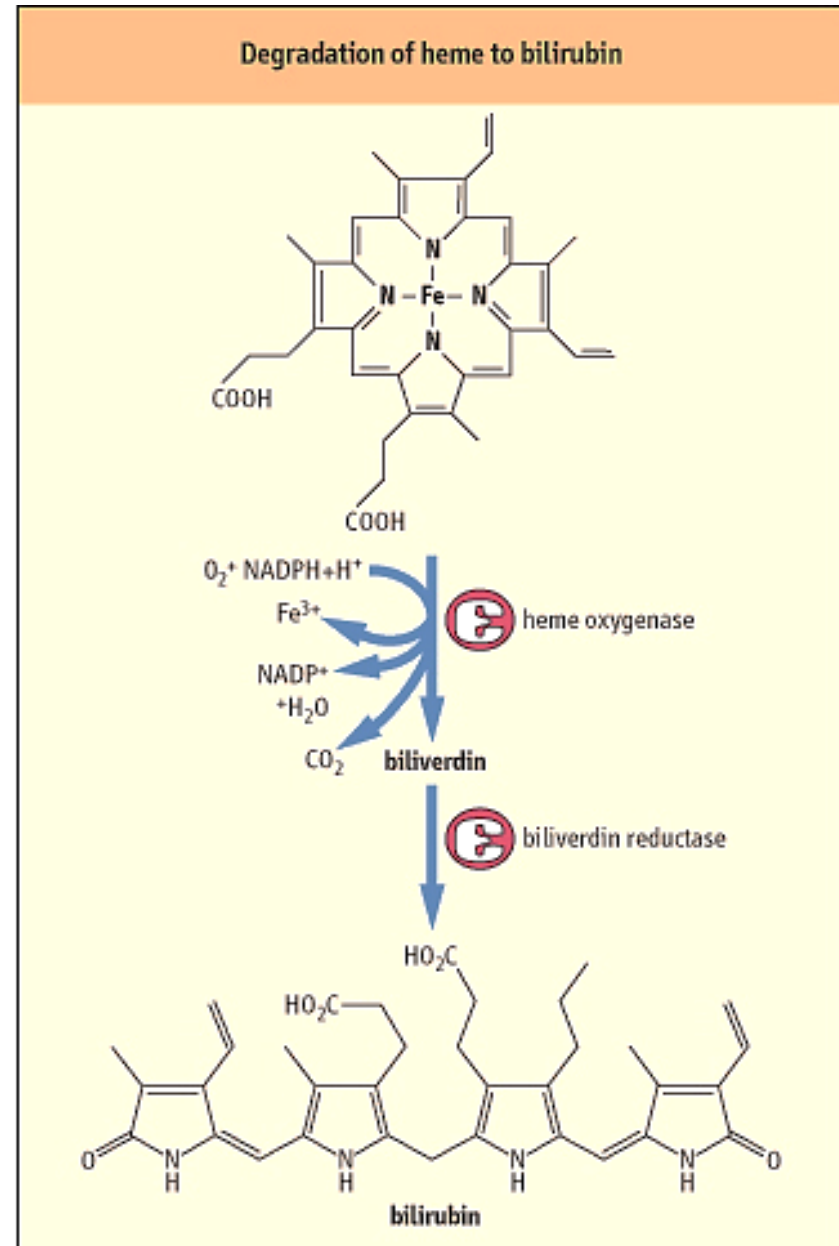
3. Metabolismo de la Bilirrubina.

- 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.

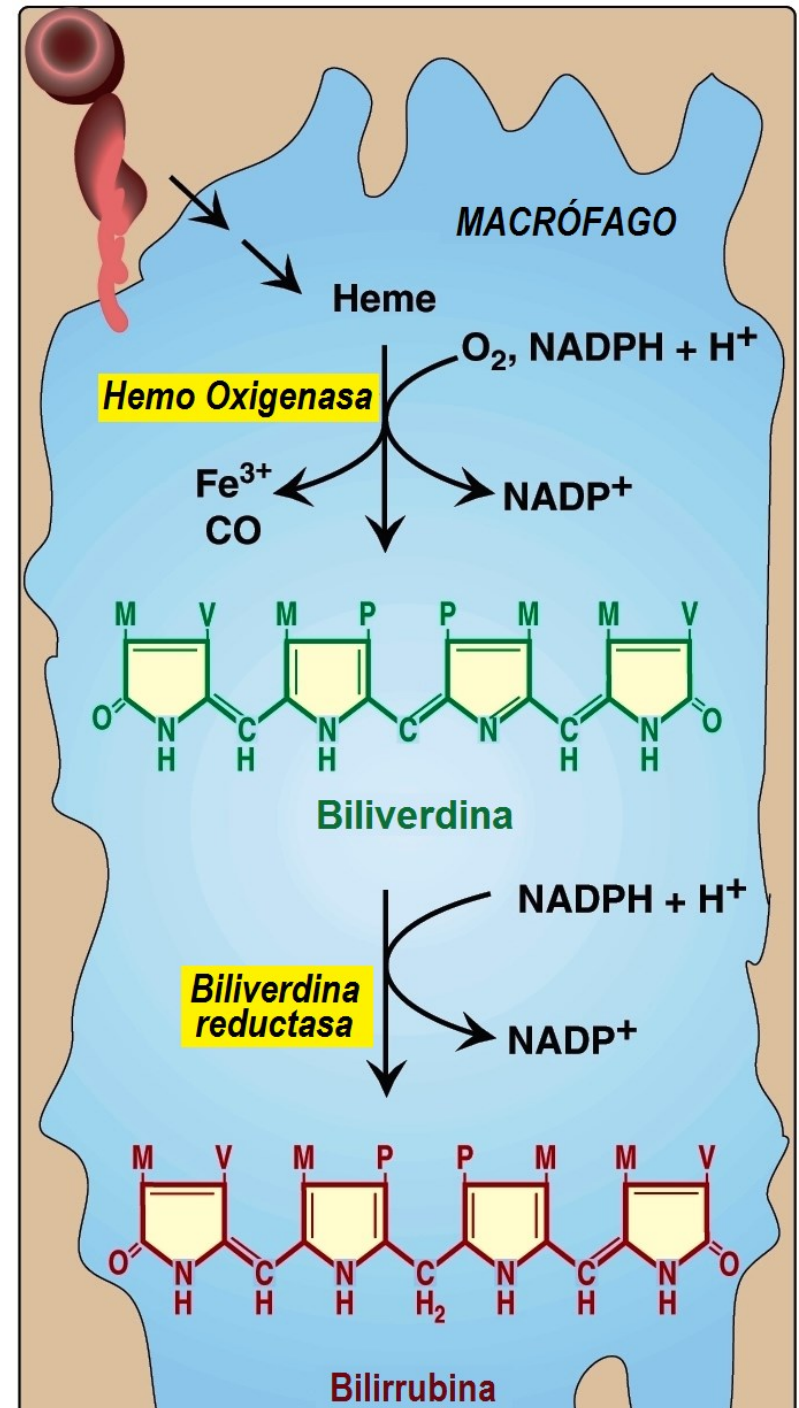
- Cada día se recambian **6 g de Hemoglobina**
- La **globina** se reduce hasta sus aminoácidos
- El **hierro** va a la reserva, para reutilizarse
- El anillo de **HEM** (SRE)
 - Hemina + NADPH
– **HEM-OXIGENASA** →
HEM + NADP,
 - **HEM** + NADPH + O₂ + O₂
– **HEM-OXIGENASA** →
BILIVERDINA IX α
+ Fe³⁺ CO (exhalado).

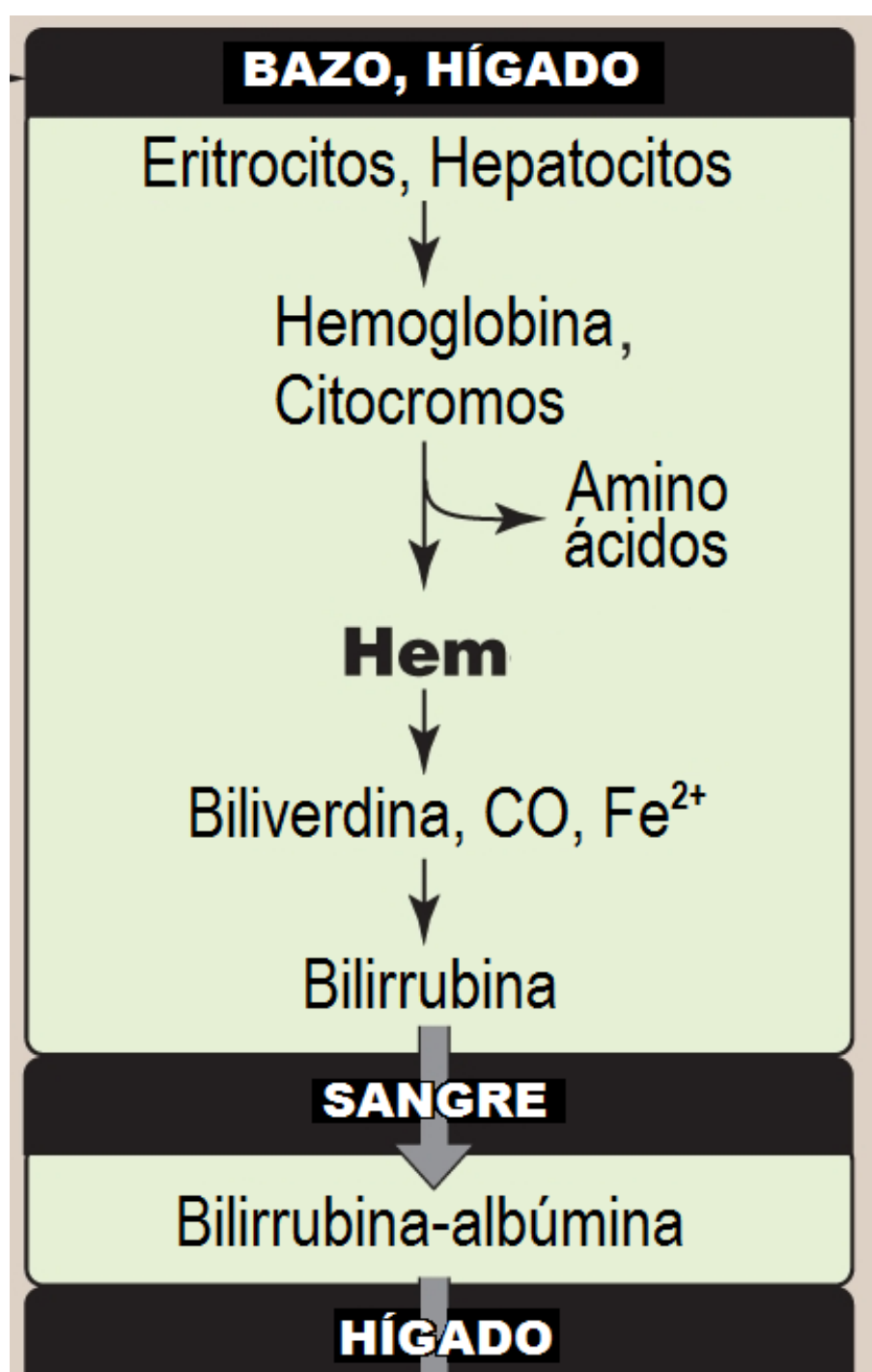
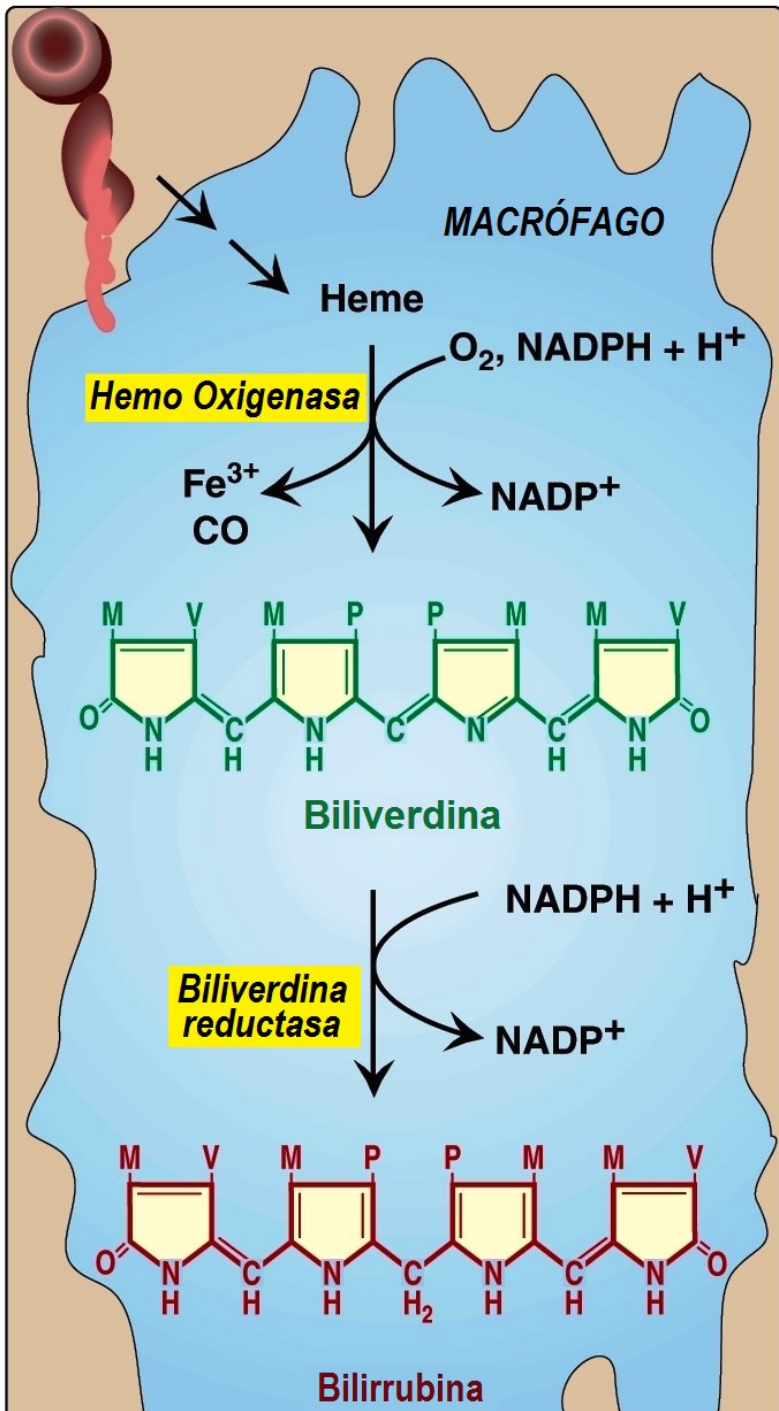


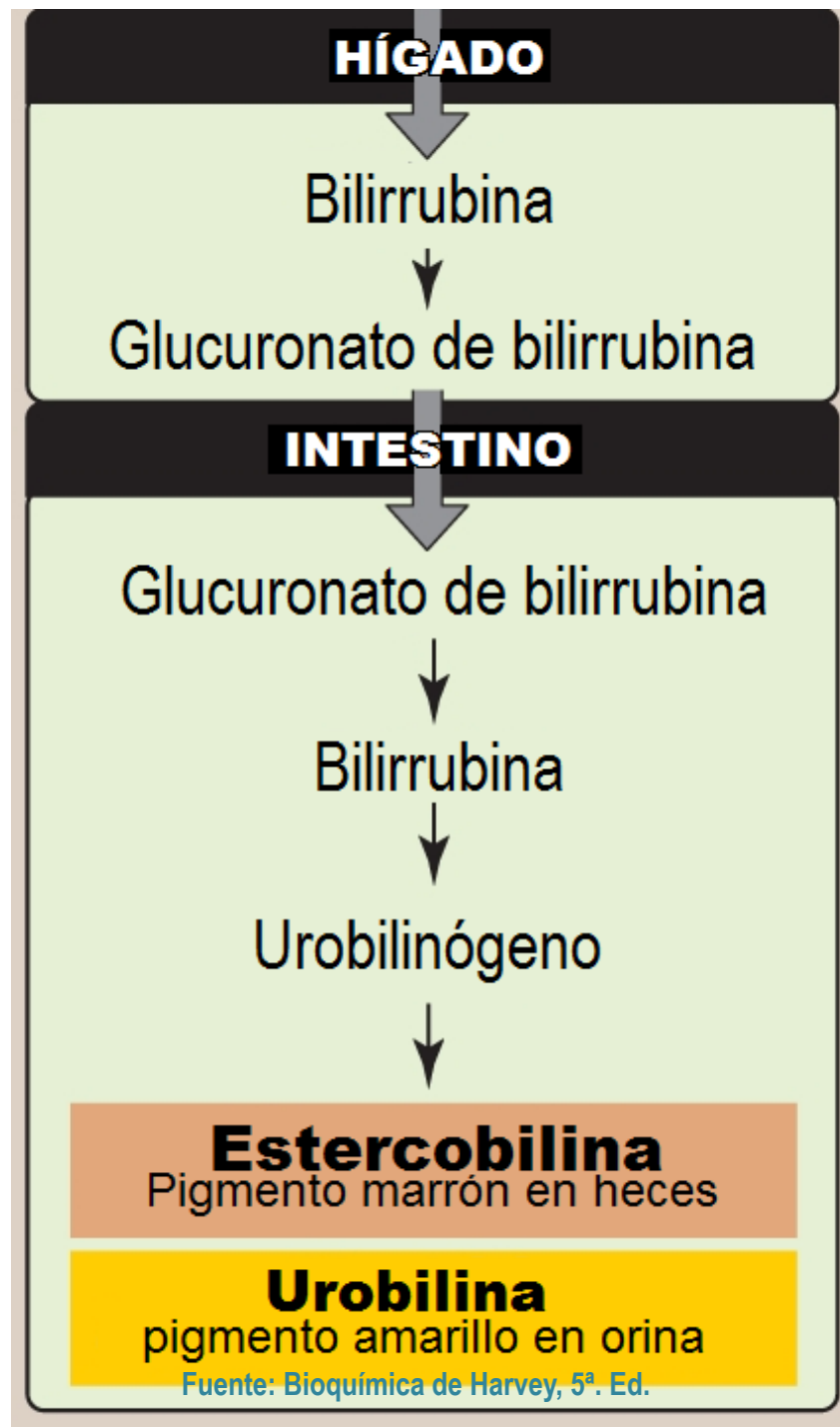
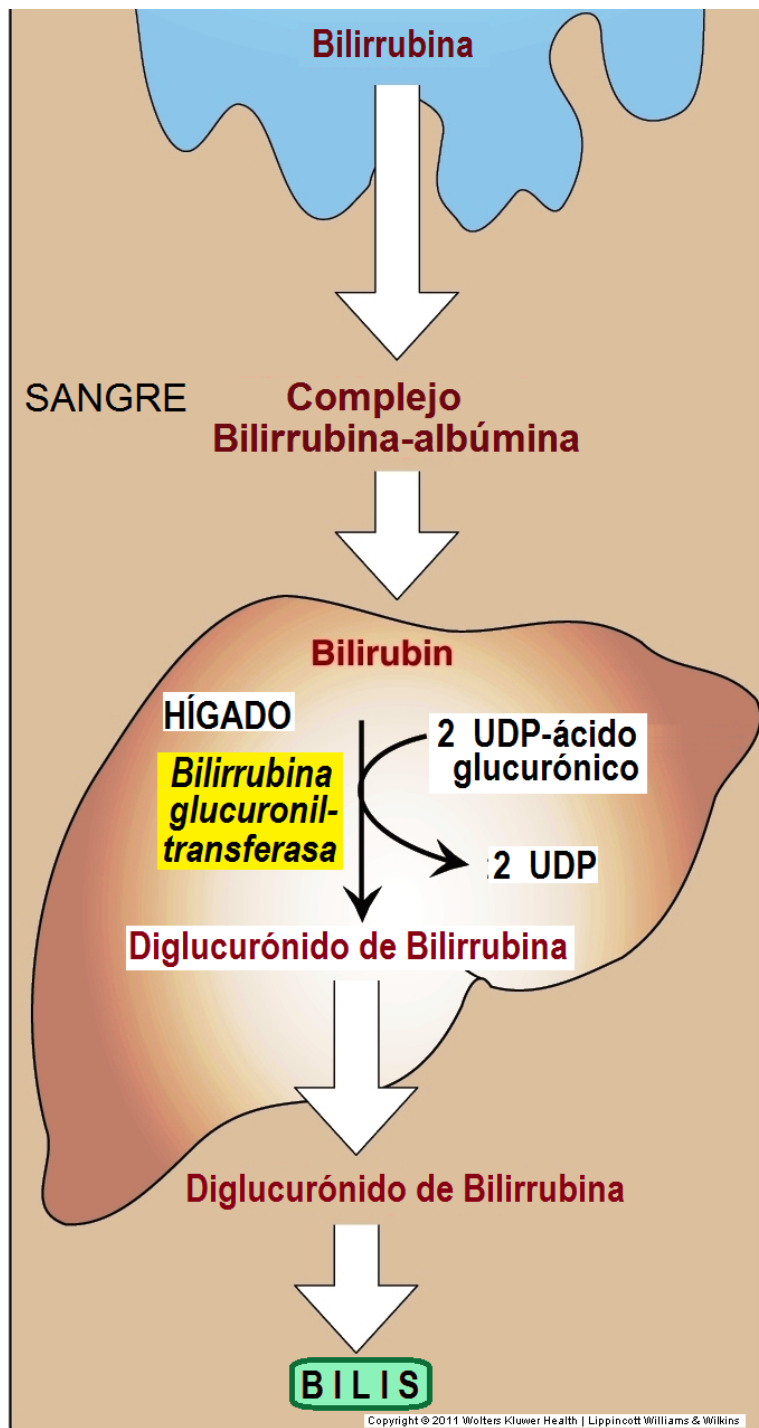
3. Metabolismo de la Bilirrubina.

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

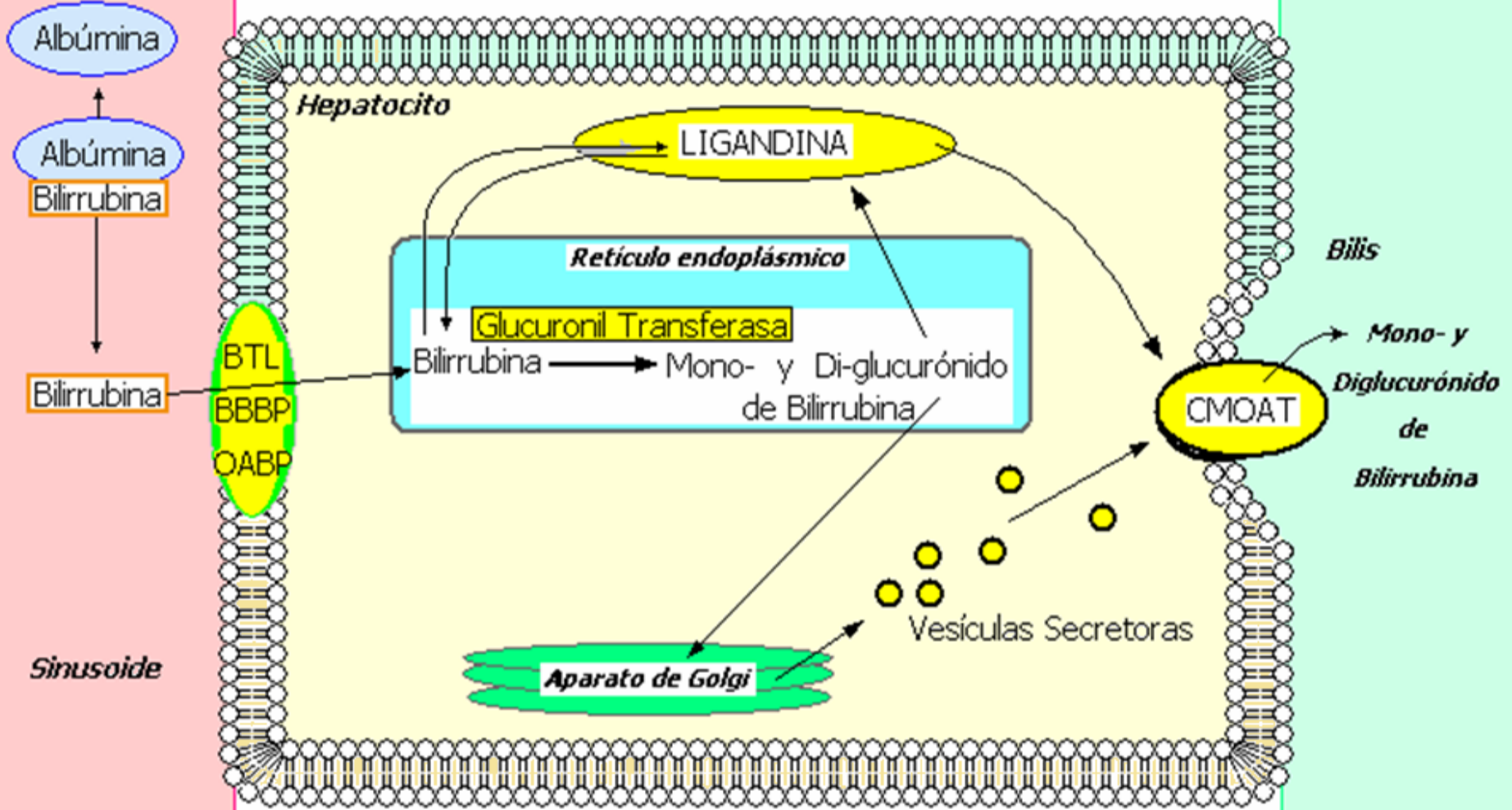
Fuente: Bioquímica de Harvey, 5ª. Ed.



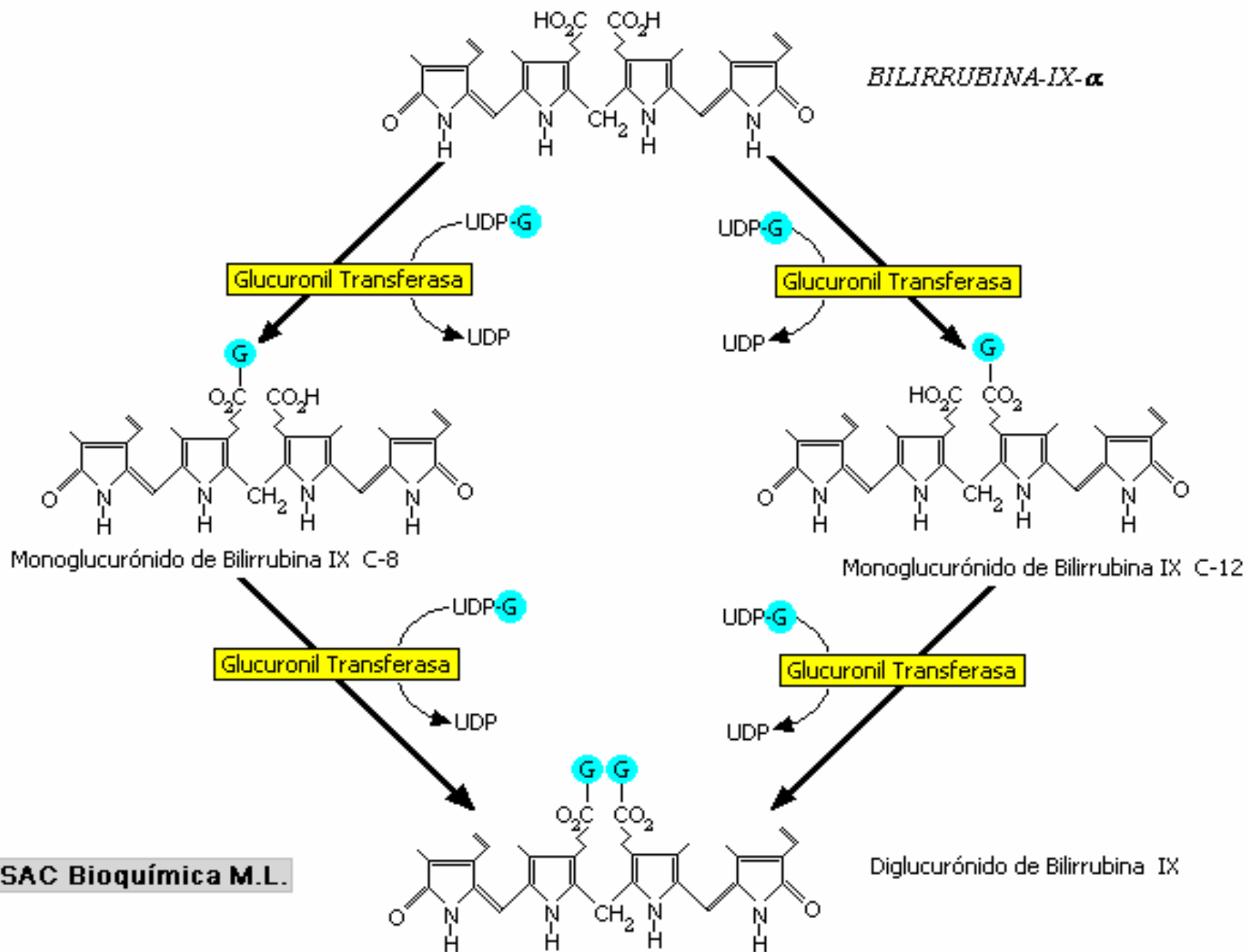




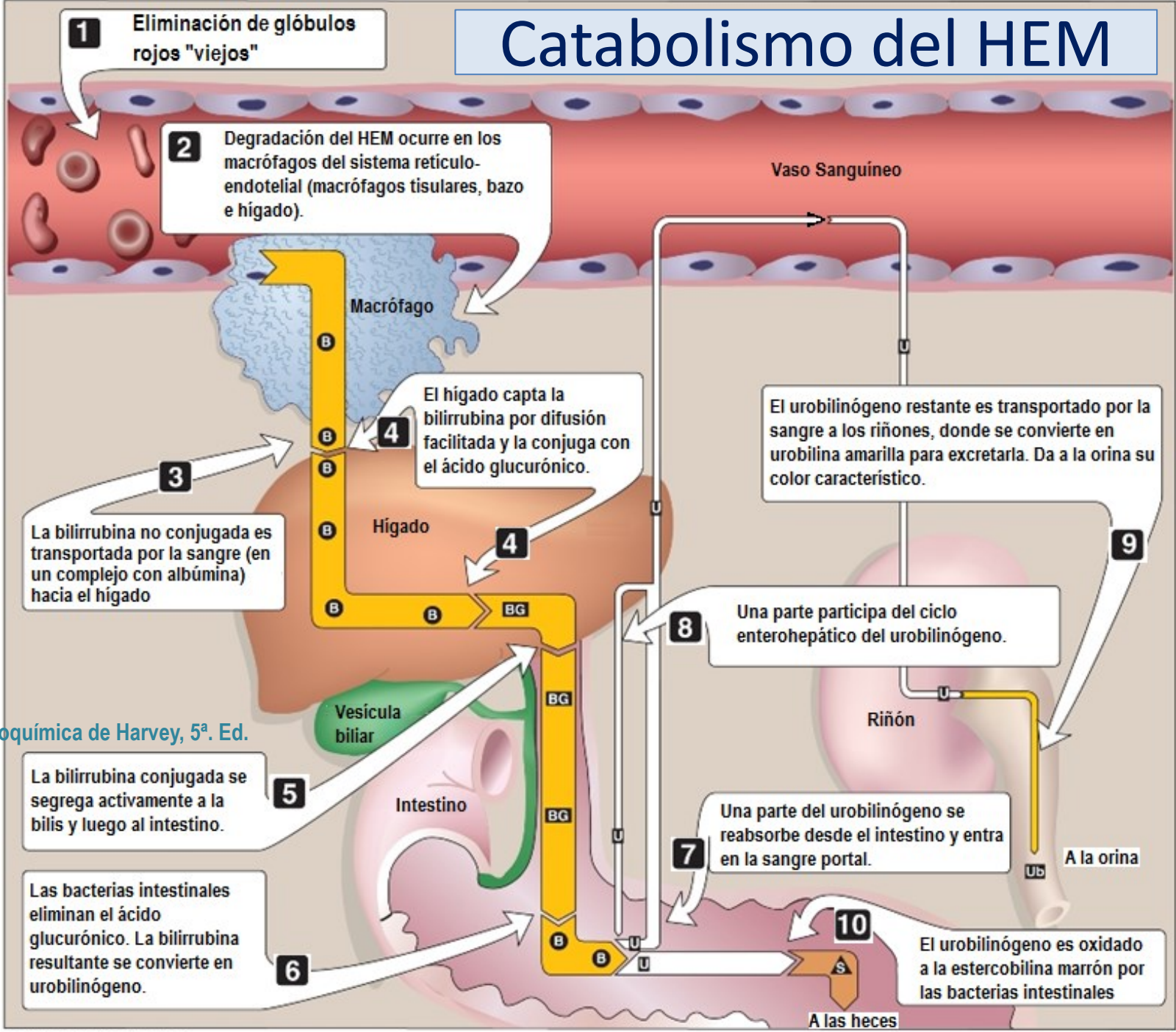
Transporte plasmático y Captación de la bilirrubina



CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA



Catabolismo del HEM



Fuente: Bioquímica de Harvey, 5ª. Ed.

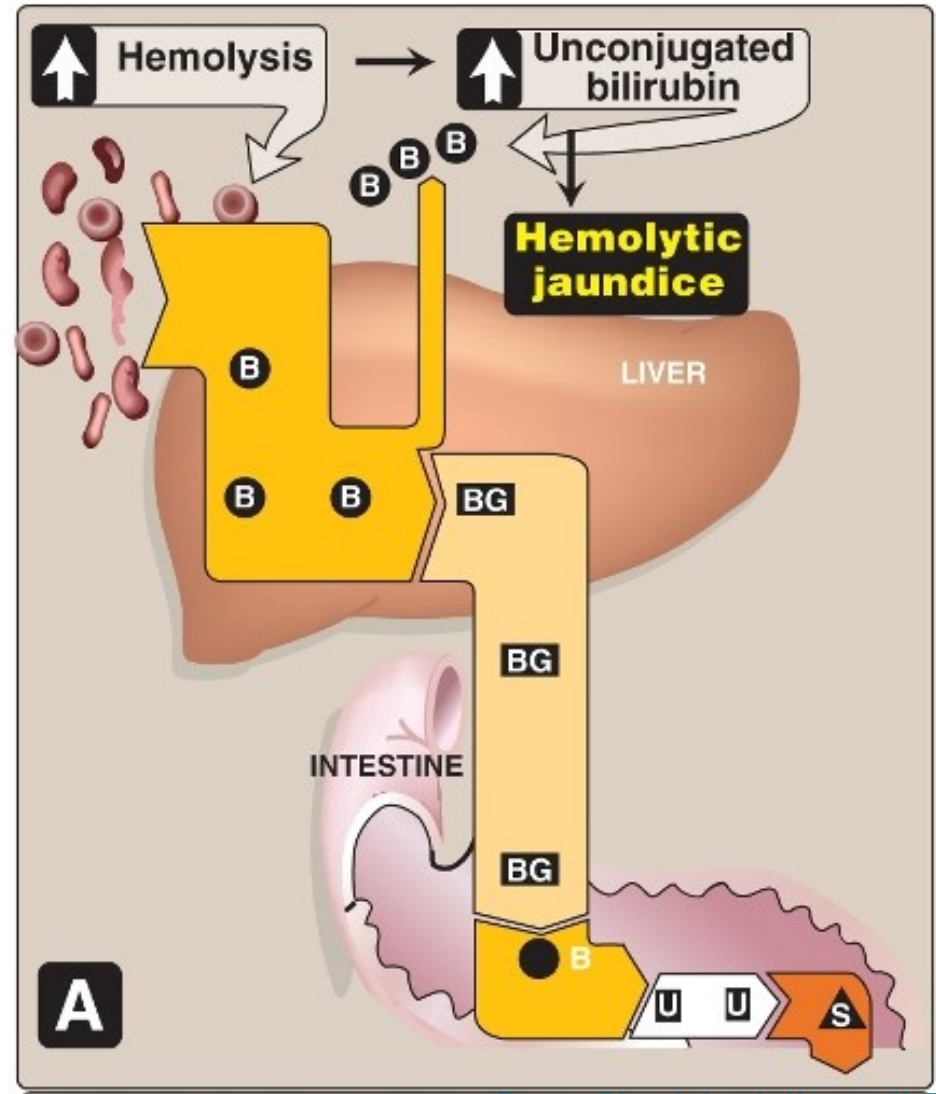
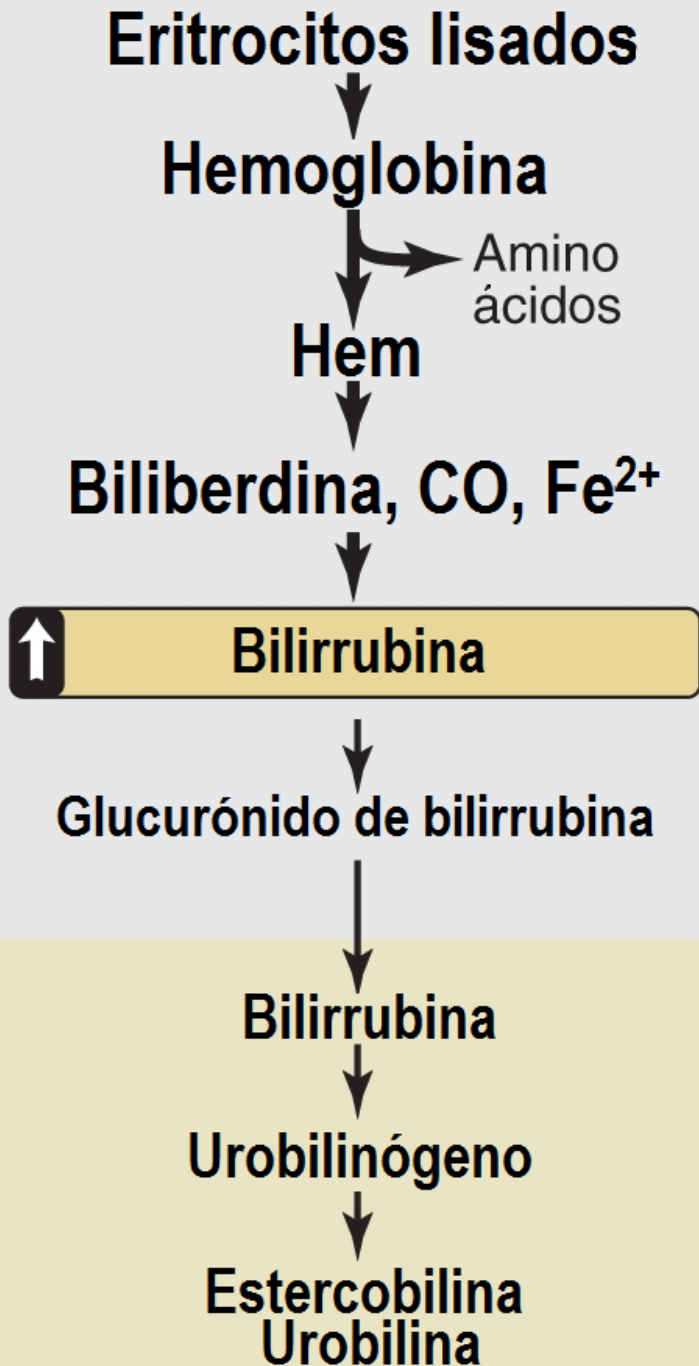
4. Hiperbilirrubinemias y Porfirias.

- **Hiperbilirrubinemia** se presenta cuando la cifra de bilirrubina aumenta a **más de 1mg/dl (17.1 μ 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**.

Ictericia Hemolítica



Ictericia obstructiva

Eritrocitos, Hepatocitos

Hemoglobina,
Citocromos


Amino
ácidos

Hem

Biliverdina, CO, Fe²⁺

Bilirrubina

↑ **Glucurónido de bilirrubina**

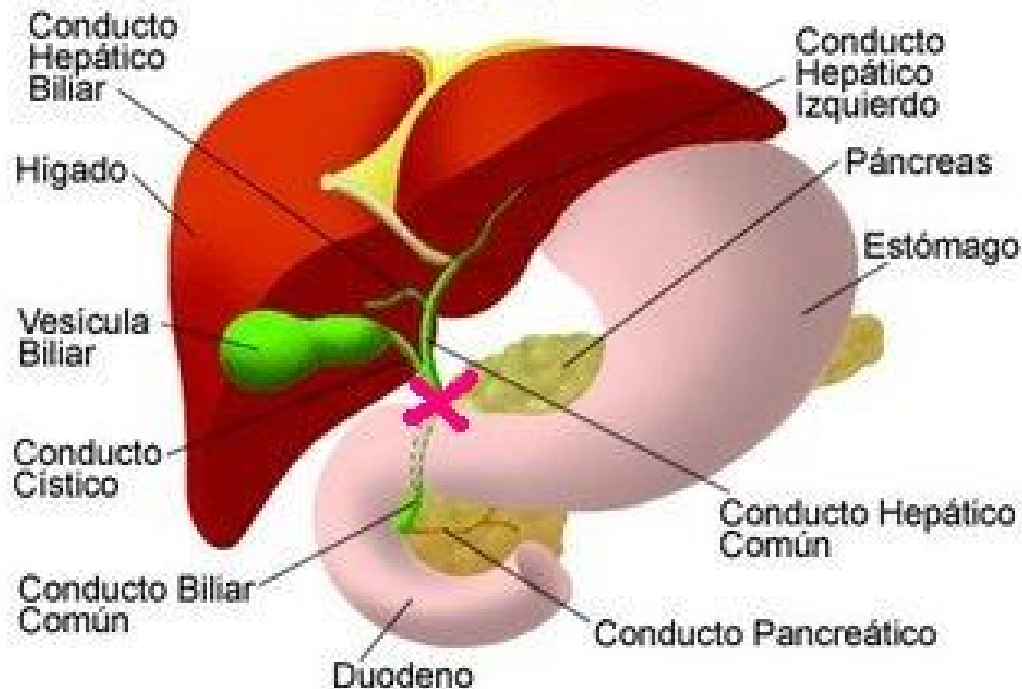
—  cálculo biliar

Bilirrubina

Urobilinógeno

Estercobilina
Urobilina

El Sistema Biliar



Eritrocitos, Hepatocitos

↓
Hemoglobina,
Citocromos

↘ Amino
ácidos

↓
Hem

↓
Biliverdina, CO, Fe²⁺

↑ Bilirrubina

↑ Glucurónido de bilirrubina

↓
Bilirrubina

↓
Urobilinógeno

↓
Estercobilina
Urobilina

Ictericia hepatocelular



Eritrocitos, Hepatocitos

Hemoglobina,
Citocromos

Amino
ácidos

Hem

Biliverdina, CO, Fe²⁺

↑ Bilirrubina

Glucurónido de bilirrubina

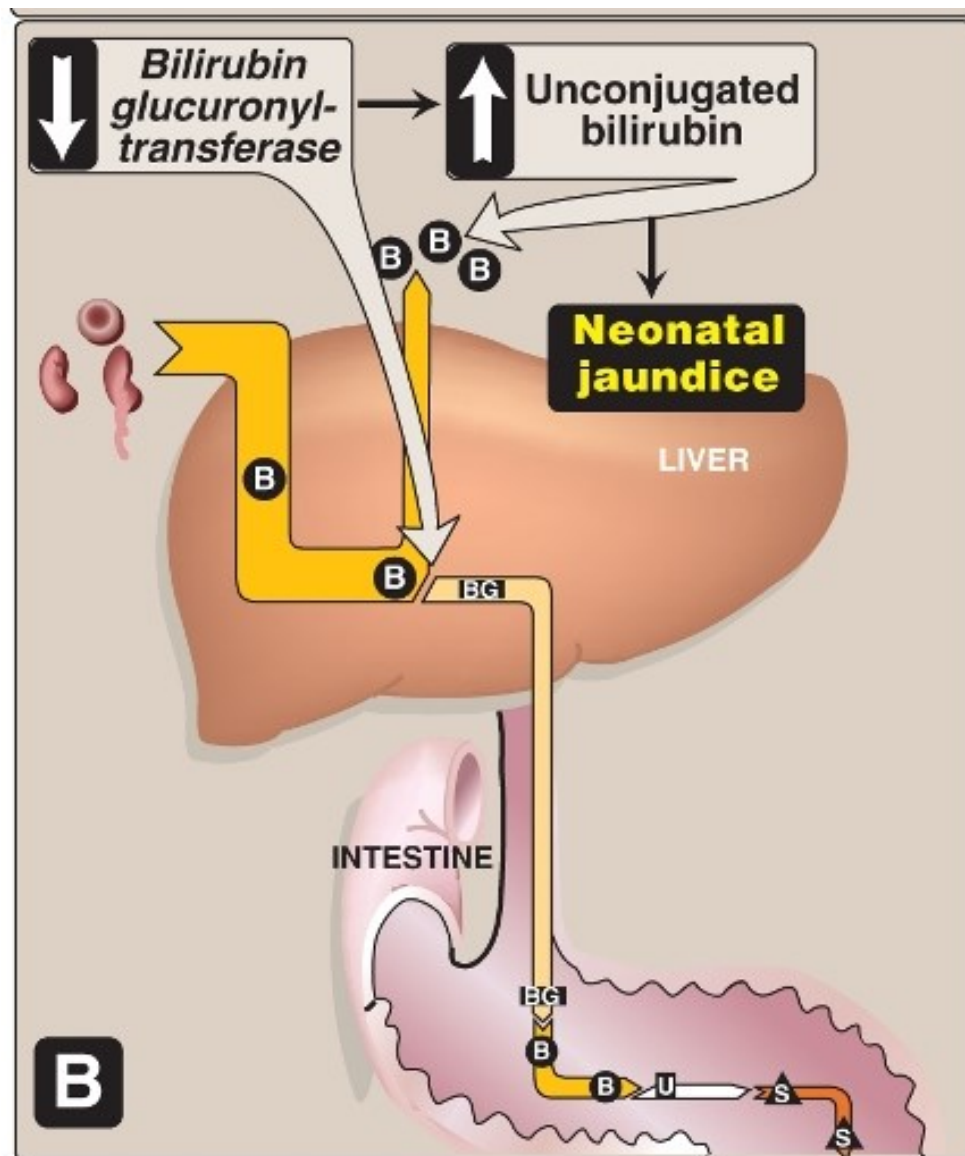
Bilirrubina

Urobilinógeno

Estercobilina
Urobilina

Intestino

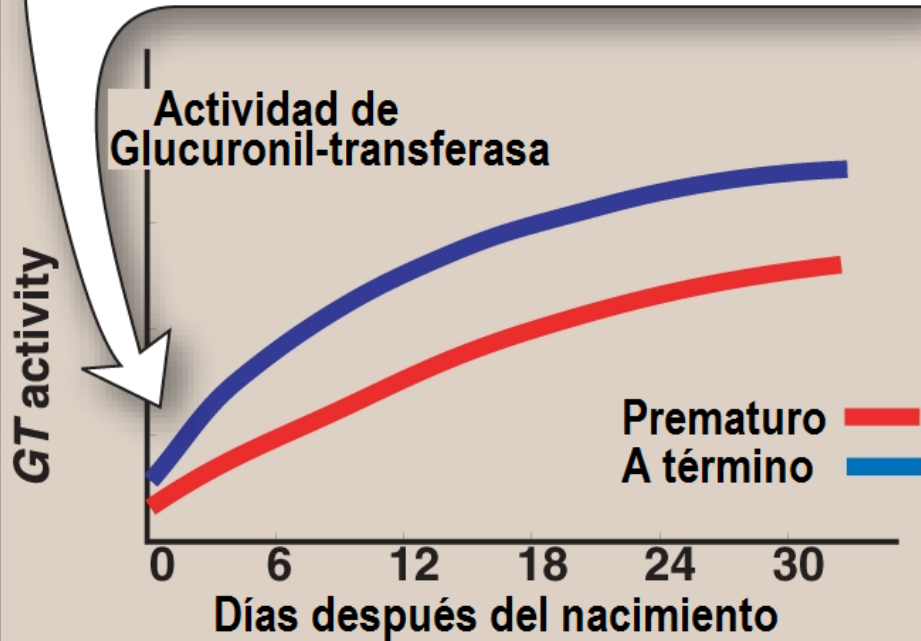
Ictericia neonatal



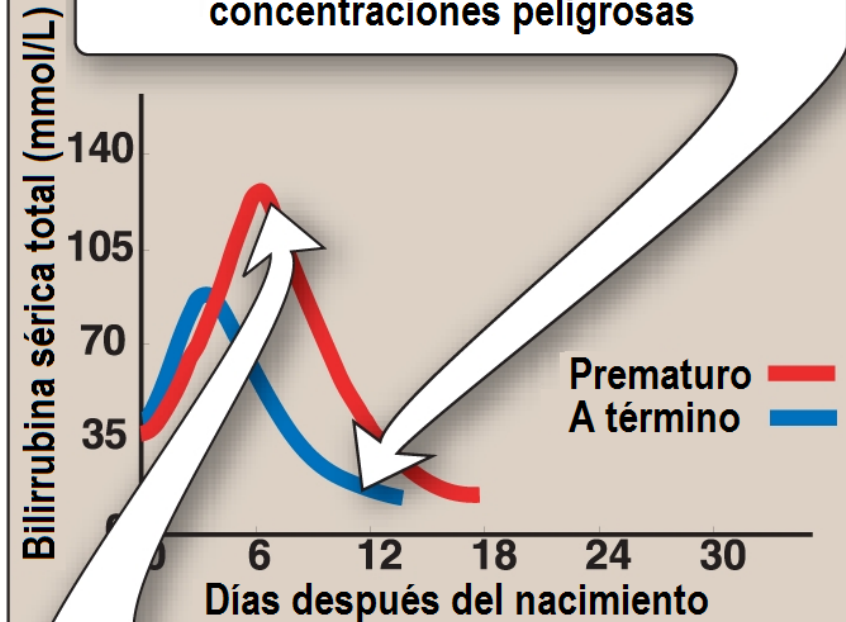


1

La actividad de la enzima que conjuga la bilirrubina con el ácido glucurónico, la bilirrubina glucuronil transferasa, es baja en los neonatos y más baja en los bebés prematuros.

**2**

Los niveles séricos de bilirrubina aumentan tras el nacimiento en los bebés nacidos a término, aunque no suelen aumentar hasta concentraciones peligrosas

**3**

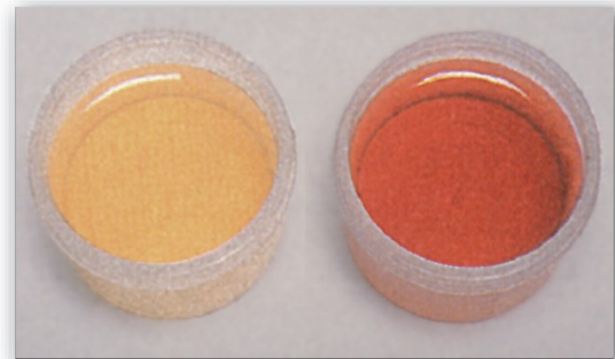
En bebés prematuros, los niveles séricos de bilirrubina pueden aumentar hasta niveles tóxicos.

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.



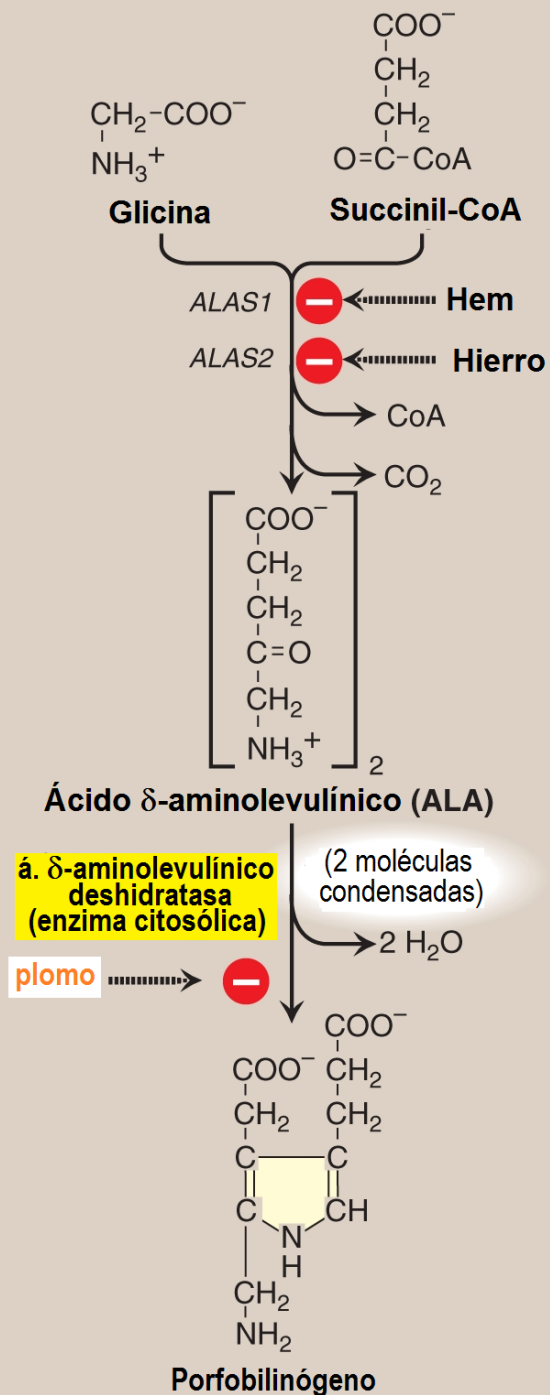
Copyright © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



Copyright © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

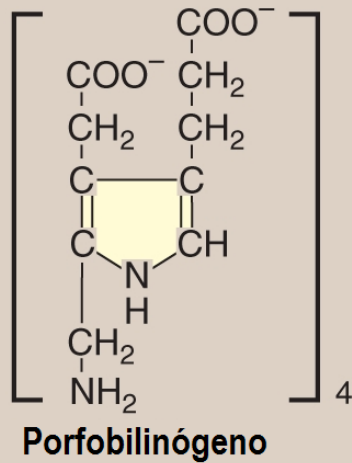
Fuente: Bioquímica de Harvey, 5ª. Ed.

Porfirias, su origen:



- **ALA deshidratasa** es inhibida por **PLOMO**: provoca acumulación de ALA en Orina.
- La **FERROQUELATASA** (la última enzima del proceso) también se inhibe por **PLOMO**.

Porfirias, su origen:



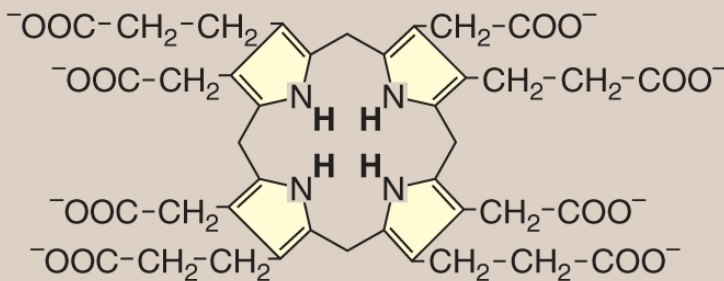
Hidroximetilbilano sintasa

(4 moléculas condensadas)
4 NH₃

Hidroximetilbilano

Uroporfirinógeno III sintasa

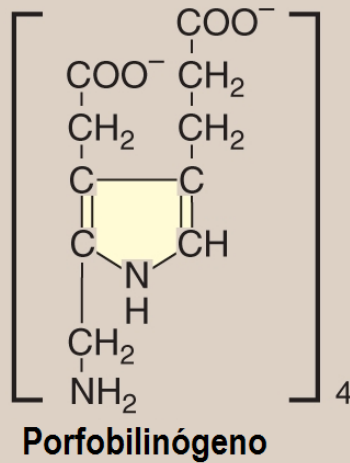
(cierre del anillo e isomerización)



Uroporfirinógeno III

- **Porfiria aguda Intermittente** : deficiencia hepática de **Hidroximetilbilano sintasa**
- Mayor secreción de Porfobilinógeno y δ -ALA en la orina (oscura).
- No fotosensibilidad.

Porfirias, su origen:



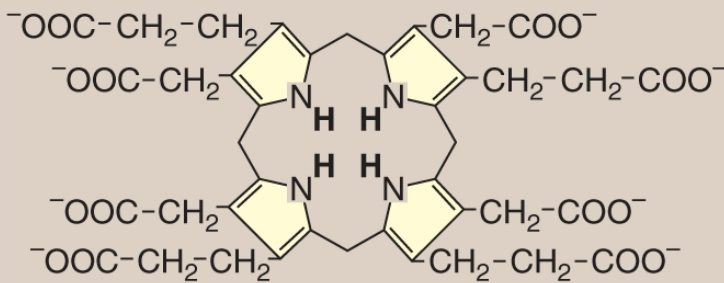
Hidroximetilbilano sintasa

(4 moléculas condensadas)
4 NH₃

Hidroximetilbilano

Uroporfirinógeno III sintasa

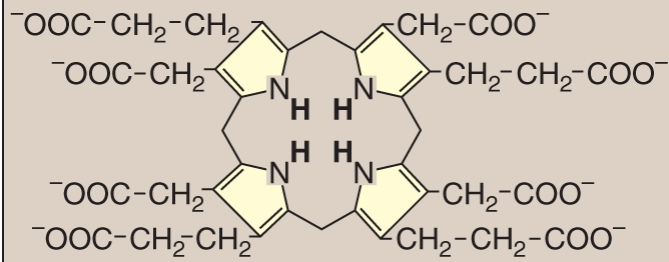
(cierre del anillo e isomerización)



Uroporfirinógeno III

- **Porfiria eritropoyética congénita**: deficiencia medular de **uroporfirinógeno III sintasa**
- Mayor secreción de uroporfirinógeno I y coproporfirinógeno I urinario.
- SI fotosensibilidad.

Porfirias, su origen:

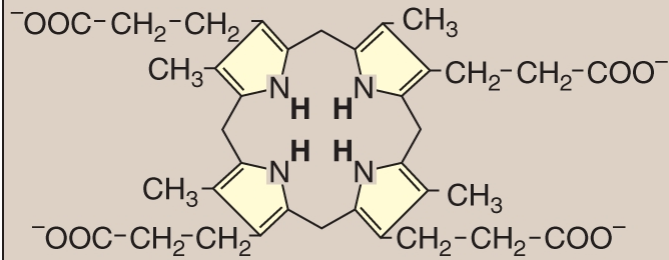


Uroporphirinógeno III

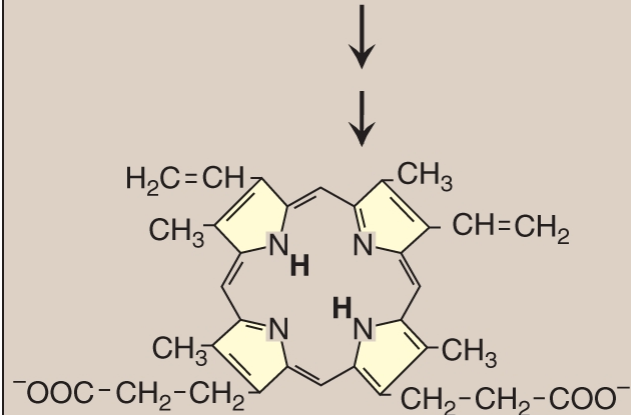
**Uroporphirinógeno
descarboxilasa**

(Descarboxilación)

4 CO₂



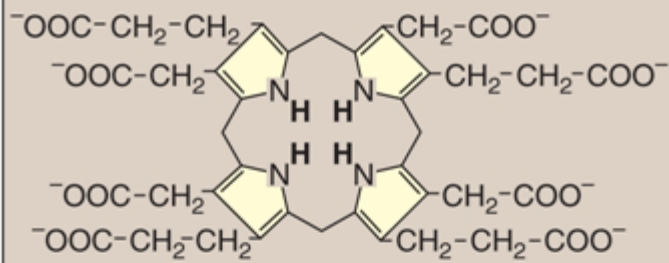
Coproporphirinógeno III



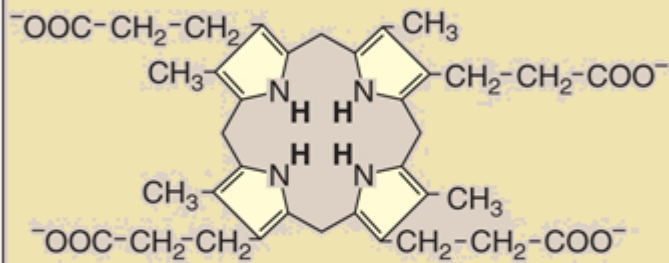
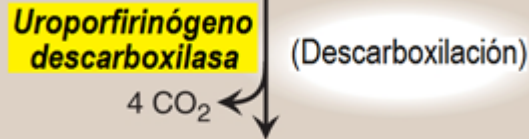
Protoporfirina IX

- **Porfiria cutánea tardía:**
- Carencia (hepática ó eritropoyética) de **Uroporphirinógeno descarboxilasa.**
- Uroporfirina en orina
- Porfiria más común
- si fotosensibilidad.

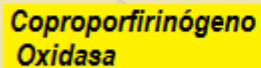
Porfirias, su origen:



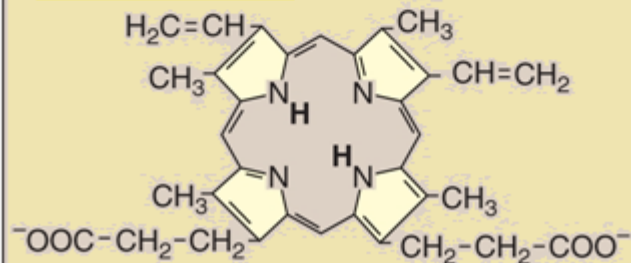
Uroporfirinógeno III



Coproporfirinógeno III



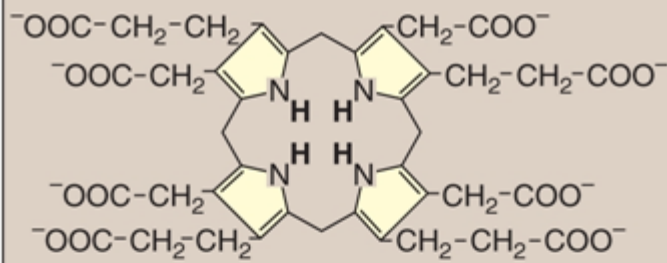
Protoporfirinógeno IX



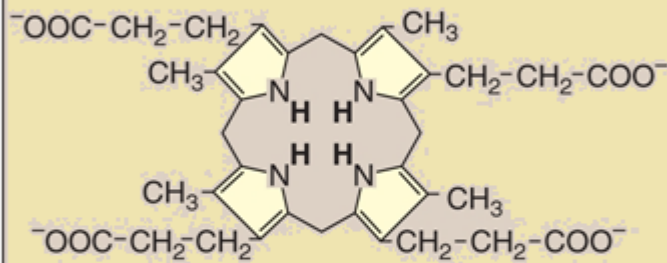
Protoporfirina IX

- **Coproporfiria Hereditaria:**
- Carencia aguda (hepática) de **Coproporfirinógeno oxidasa.**
- Coproporfirinógeno III en orina y otros componentes previos.
- si hay fotosensibilidad.

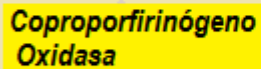
Porfirias, su origen:



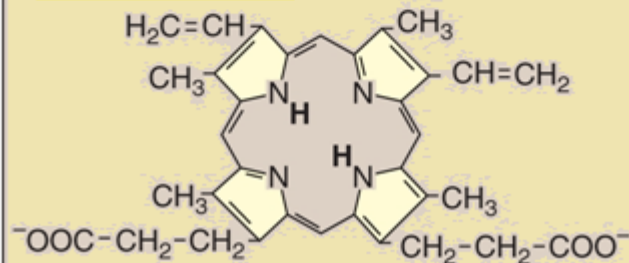
Uroporfirinógeno III



Coproporfirinógeno III



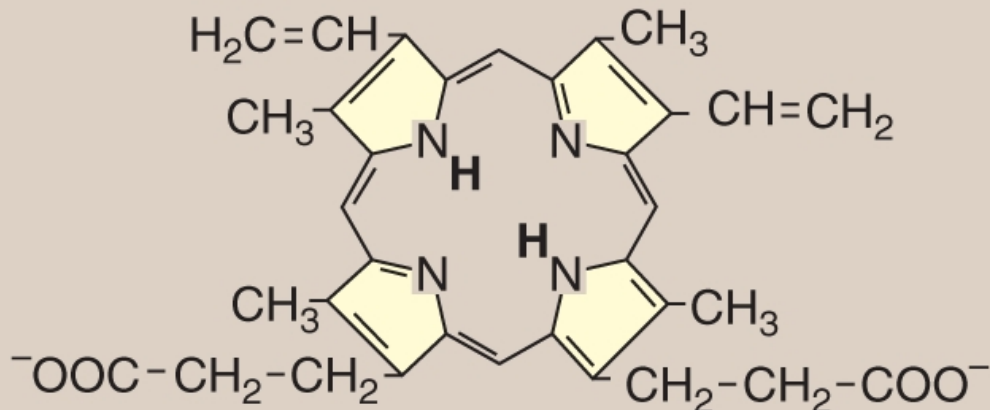
Protoporfirinógeno IX



Protoporfirina IX

- **Porfiria Variegata:**
- Carencia aguda (hepática) de **Protoporfirinógeno oxidasa.**
- Protoporfirinógeno IX en orina y otros componentes previos.
- si hay fotosensibilidad.

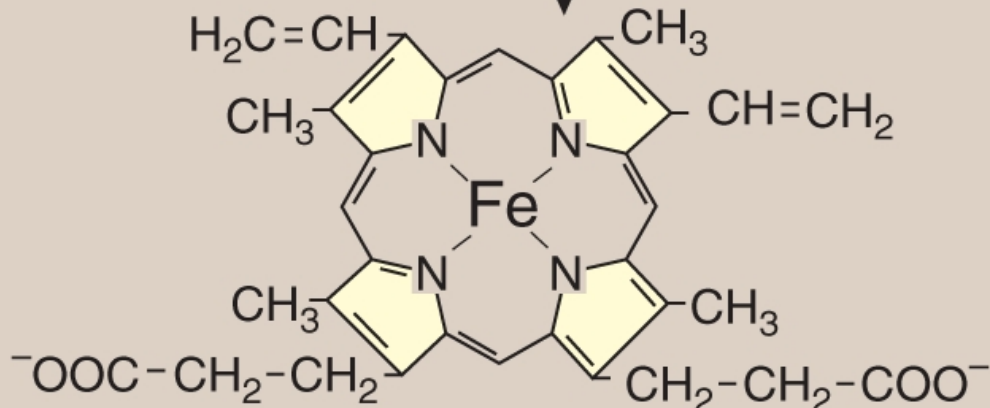
Porfirias, su origen:



Protoporfirina IX



Ferroquelatasa
(enzima mitocondrial)



HEM (Fe^{2+} protoporfirina IX)

- **Protoporfiria eritropoyética**
- Carencia de **Ferroquelatasa**
- Se acumula protoporfirina en eritrocitos, médula ósea y plasma
- Hay fotosensibilidad

Variedades de Porfiria Eritropoyética

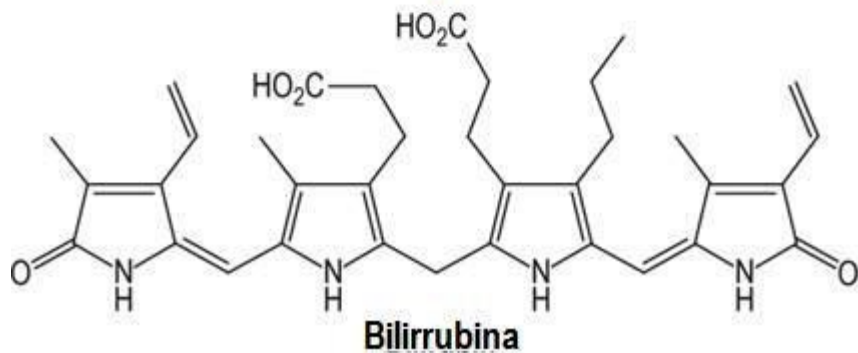
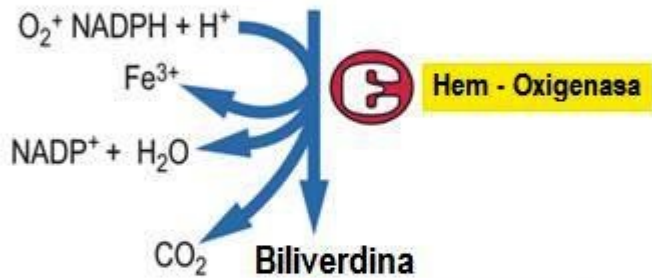
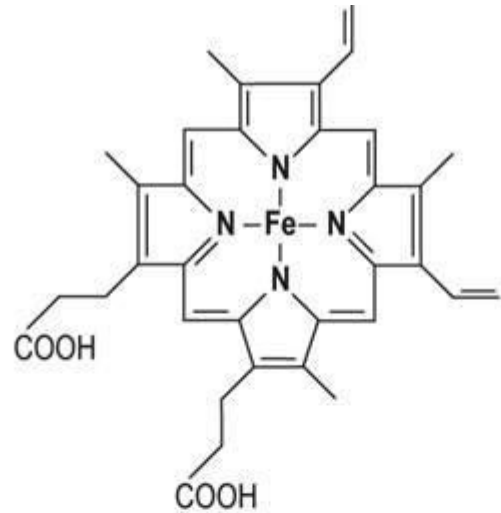
Porfiria	Defecto Enzimático	Síntoma primario
Porfiria eritropoyética congénita	Uroporfirinógeno – III sintetasa	Fotosensibilidad
Protoporfiria eritropoyética	Ferroquelatasa	Fotosensibilidad

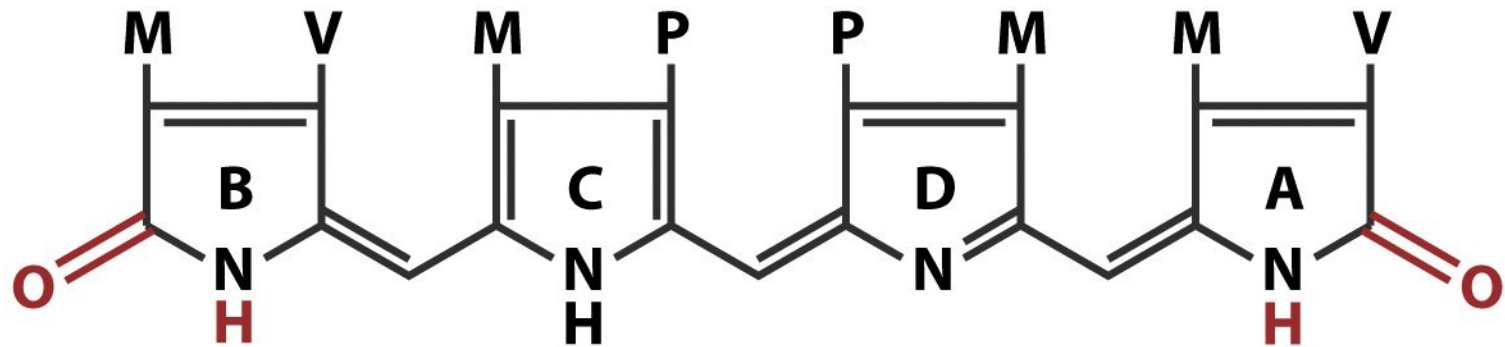
Variedades de Porfiria Hepática

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

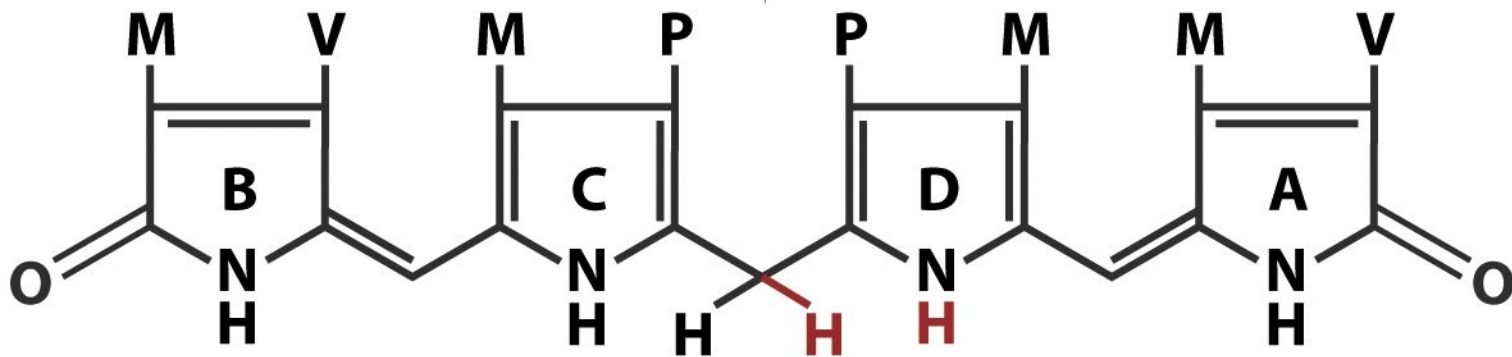
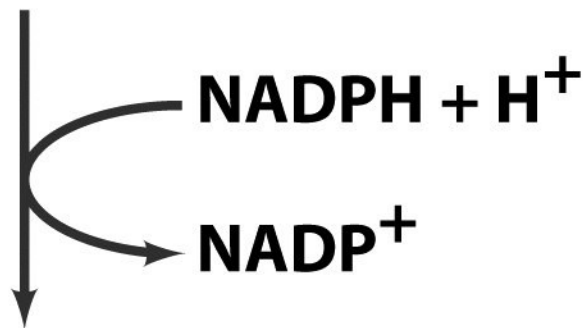
Variedades de Porfiria Hepática

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

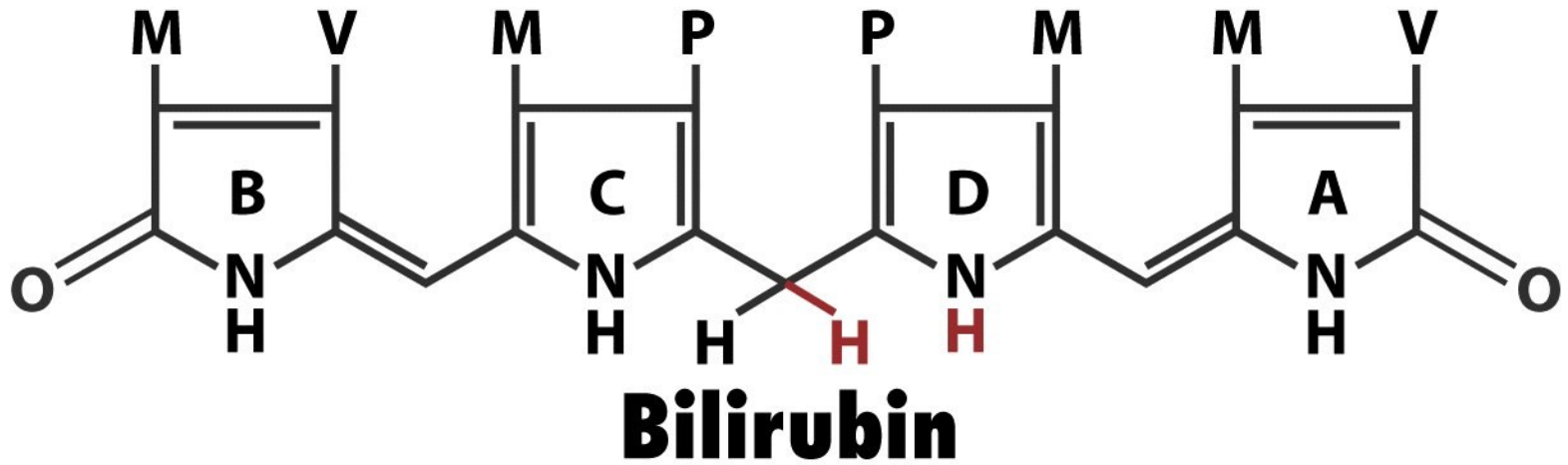




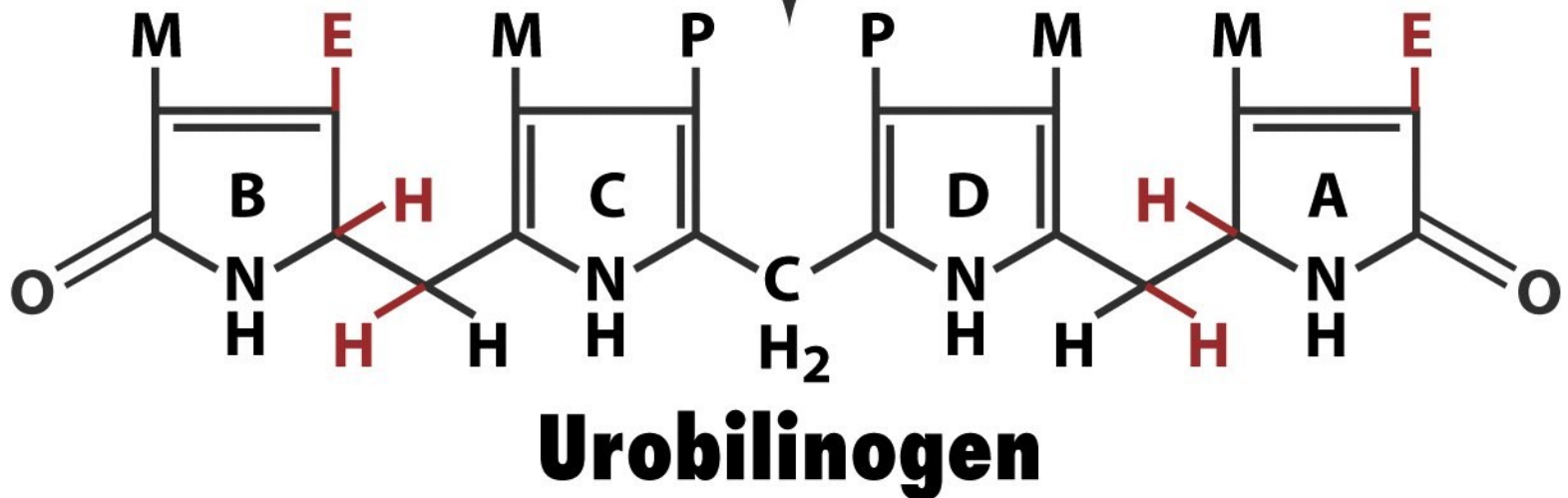
Biliverdin

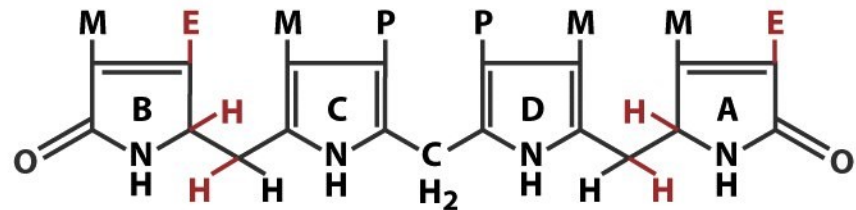


Bilirubin



$8 H^{\bullet}$
 microbial enzymes





Urobilinogen

$2 H^{\bullet}$
 ↙

microbial
 enzymes
 (large intestine)

(kidney)

↘ $2 H^{\bullet}$

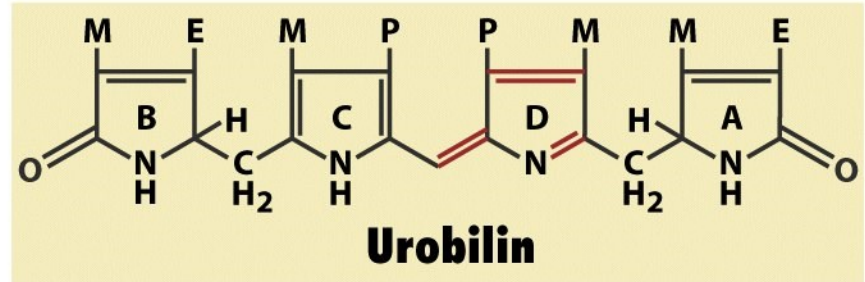
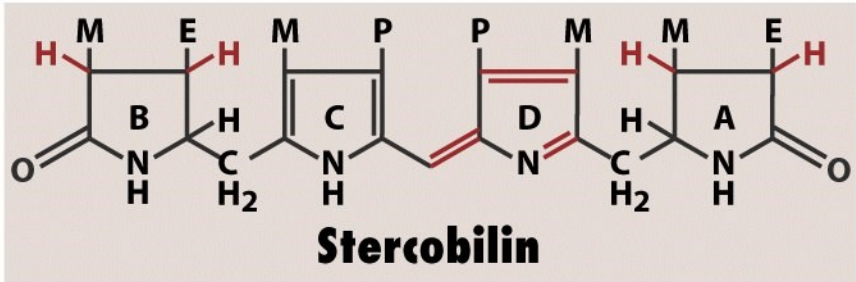
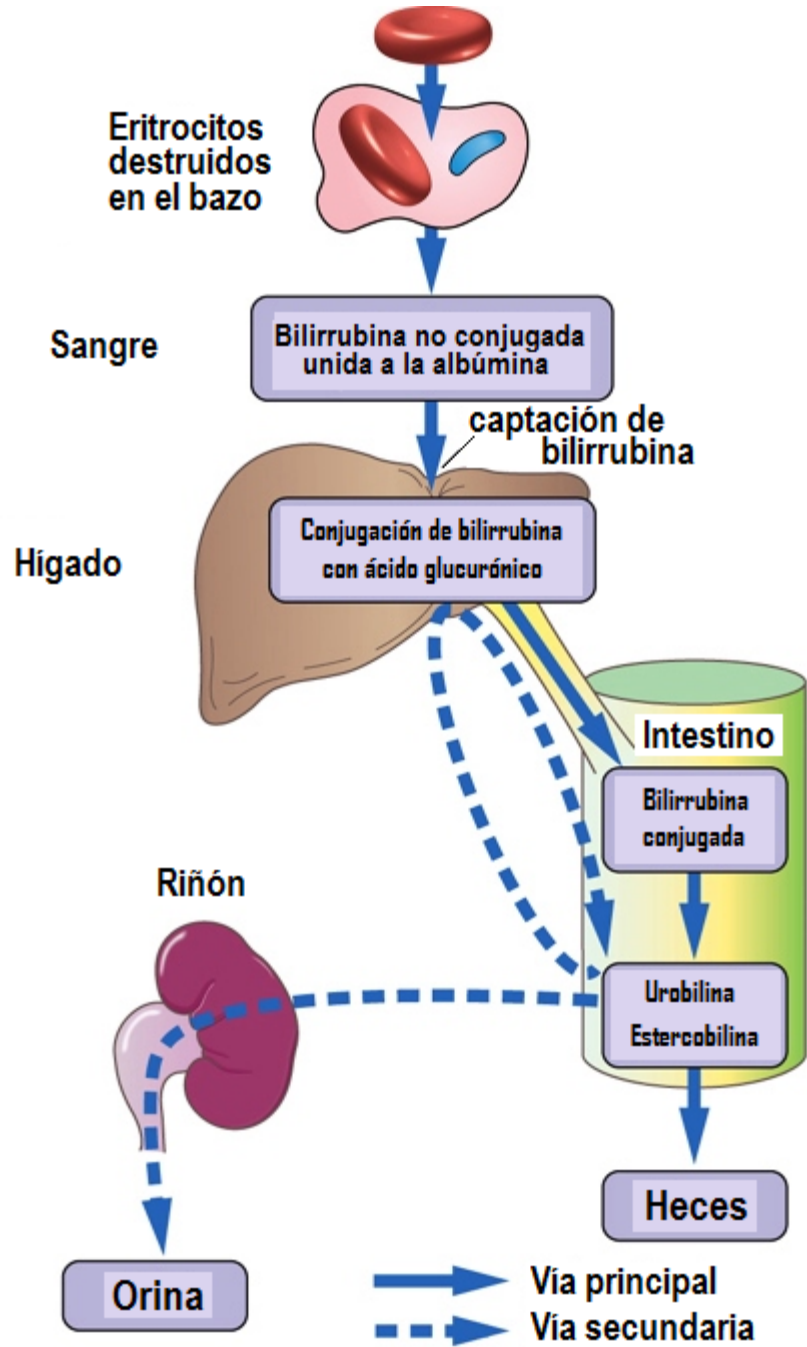


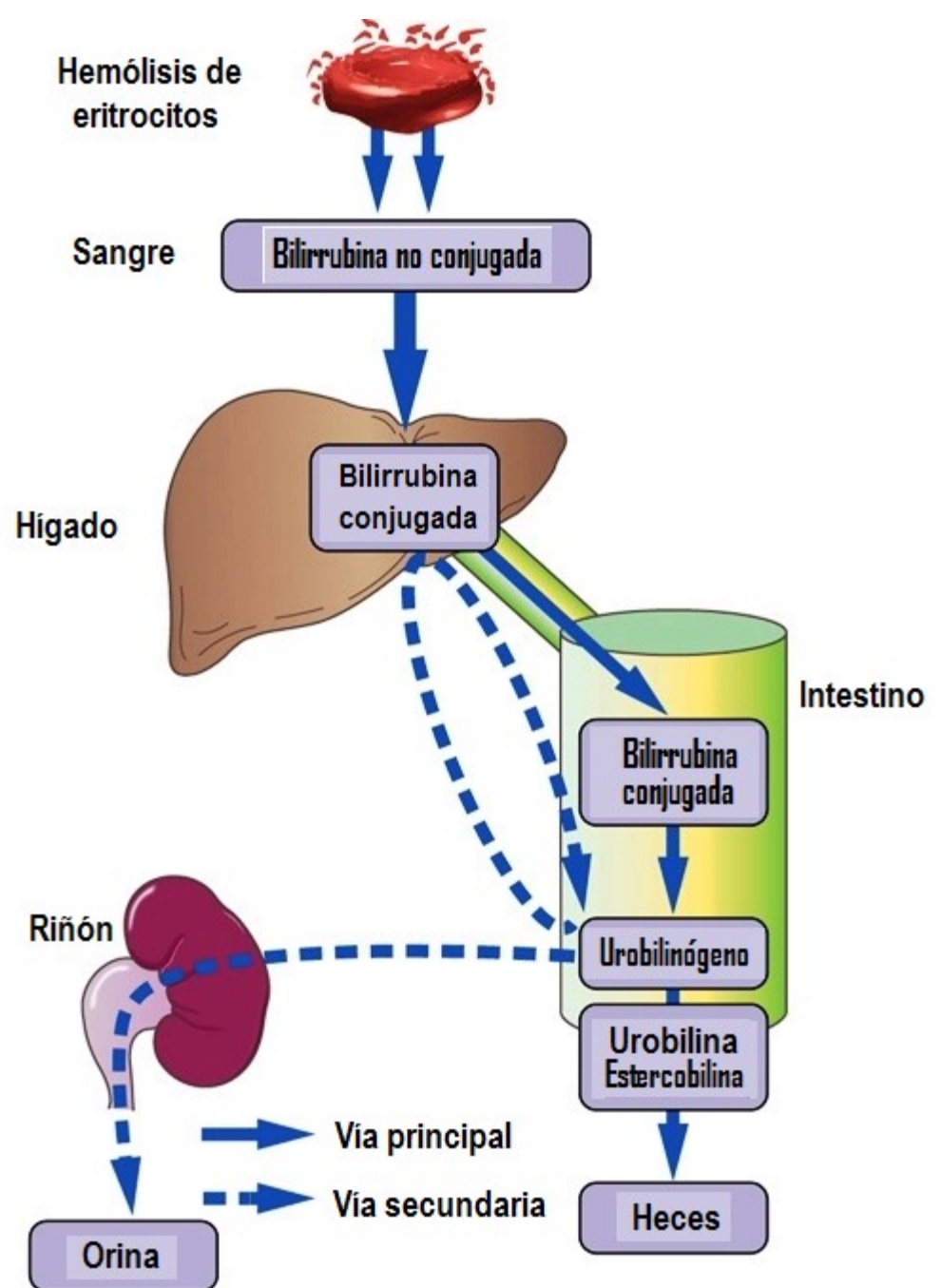
Figure 20-38 part 4 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons



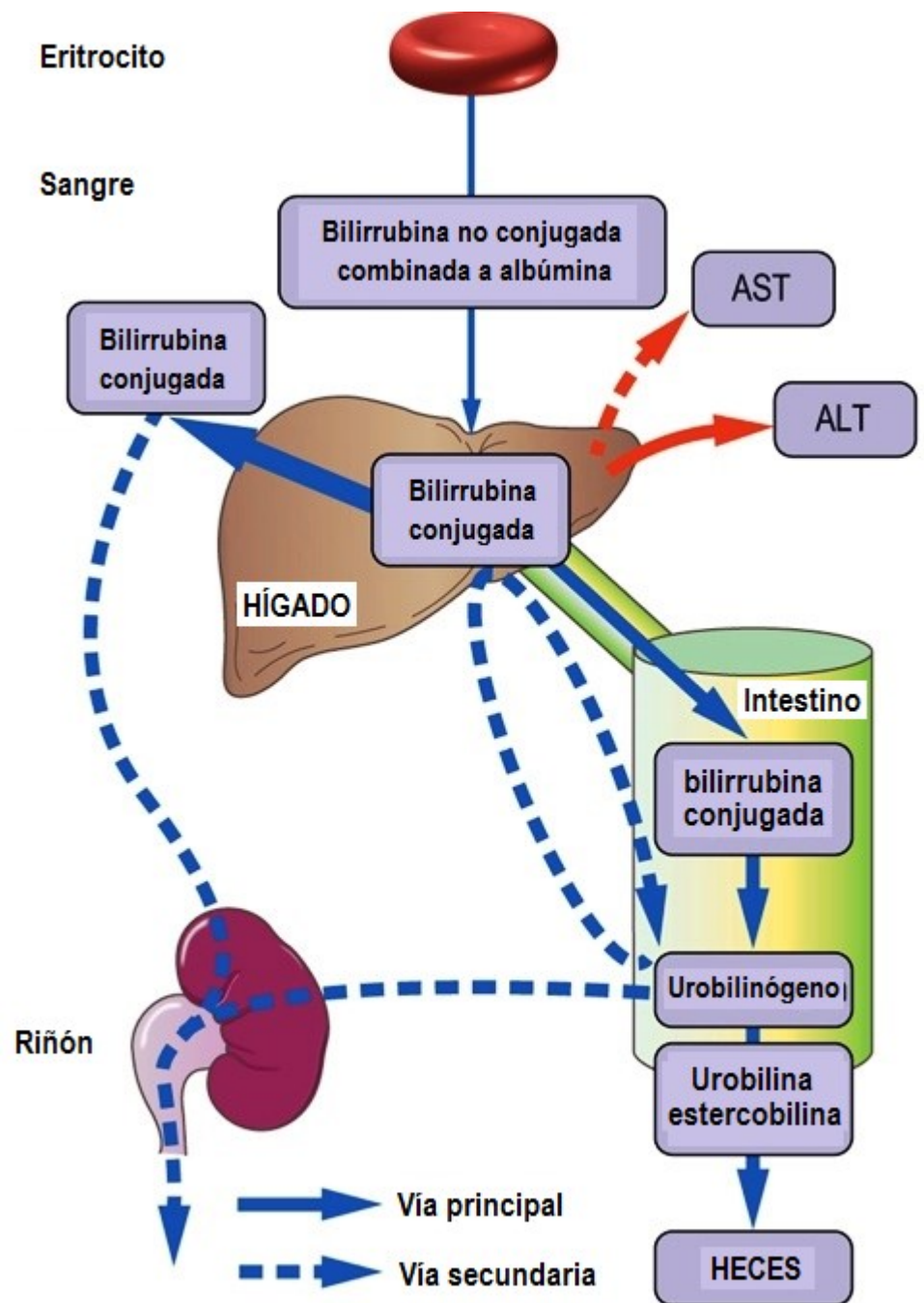
Baynes & Dominiczak: Medical Biochemistry, 3rd Edition.
 Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Ltd. All rights reserved.

Fuente: Bioquímica de Baynes, 3ª. Ed.

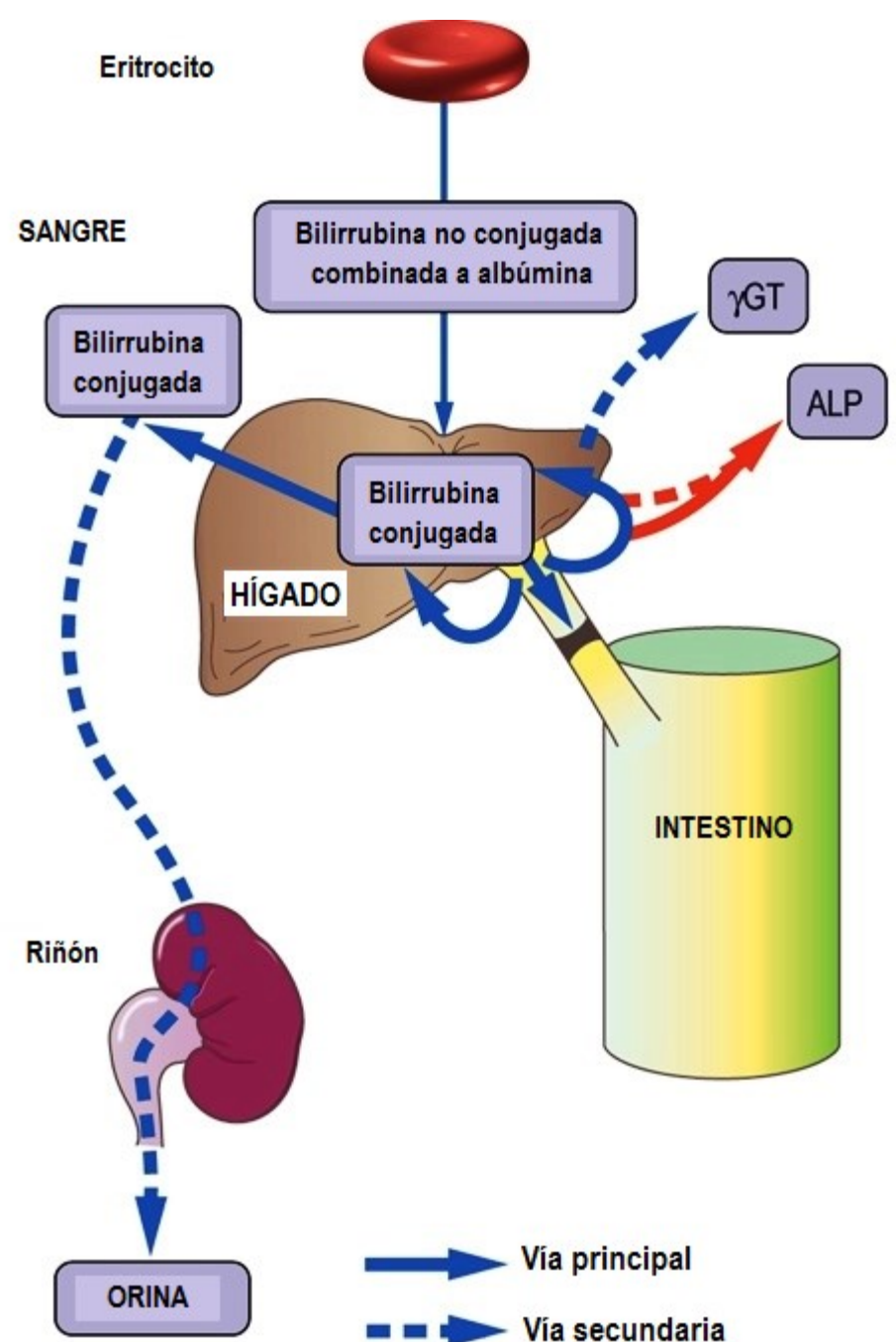
Ictericia Pre-hepática



Inctericia (intra) Hepática.



Ictericia Post-hepática



Fuente: Bioquímica de Baynes, 3ª. Ed.

Muchas Gracias

