

Ácido fólico
Vitamina B12
S-Adenosilmetionina

Se pueden transferir unidades monocarbonadas de un compuesto a otro.

Estas unidades monocarbonadas pueden estar en diferentes estados de oxidación.

La forma más oxidada, CO_2 , es transferida por la biotina en reacciones de carboxilación.

En otros estados de oxidación, son transferidos por folato.

Los metilos pueden ser transferidos por vitamina B12 (cobalamina), folato y S-adenosilmetionina (SAM).

BIOTINA

La forma más oxidada, CO_2 , es transferida por la biotina.

Participa en reacciones de carboxilación como molécula transportadora de dióxido de carbono.

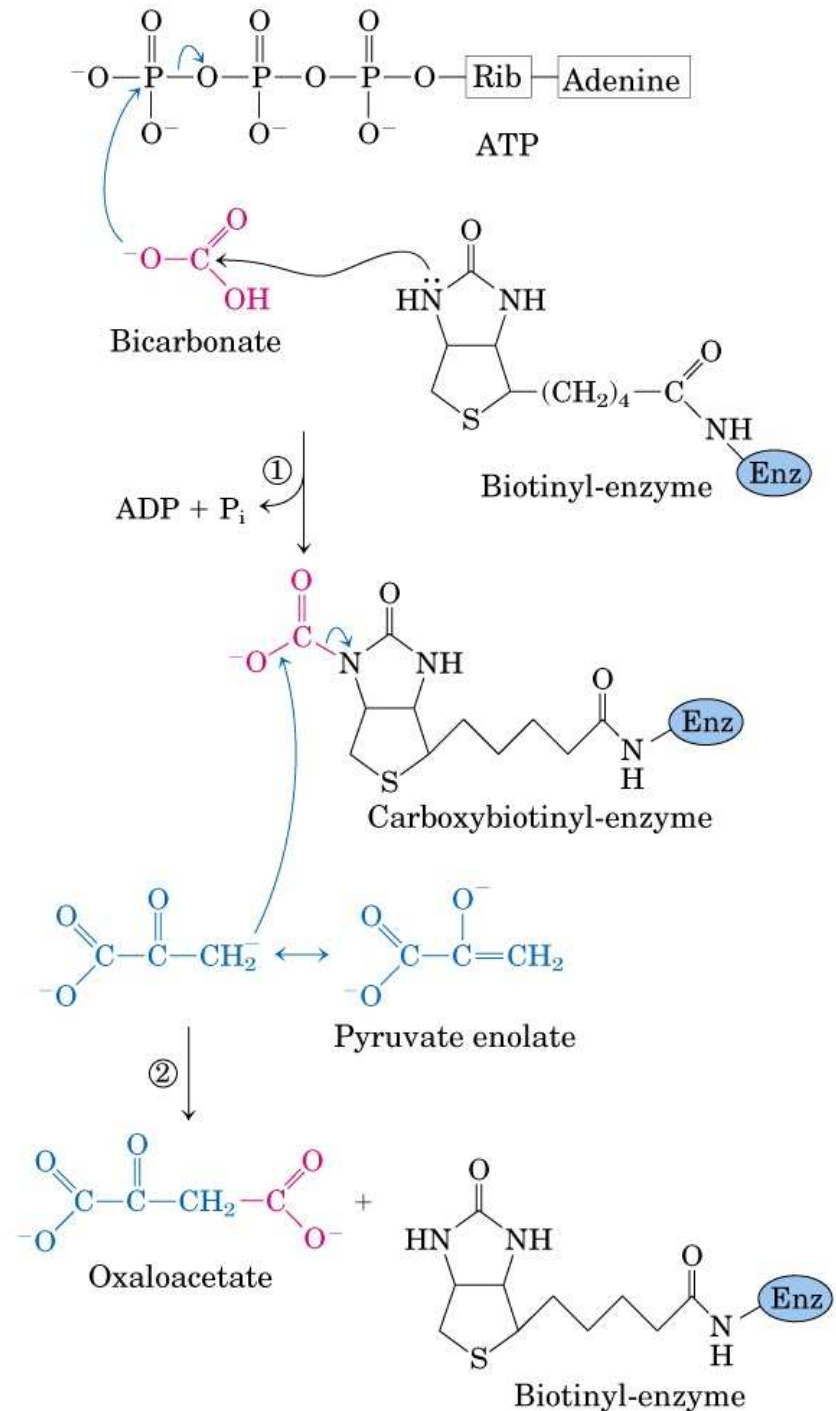
Acetil-CoA carboxilasa

Piruvato carboxilasa \longrightarrow

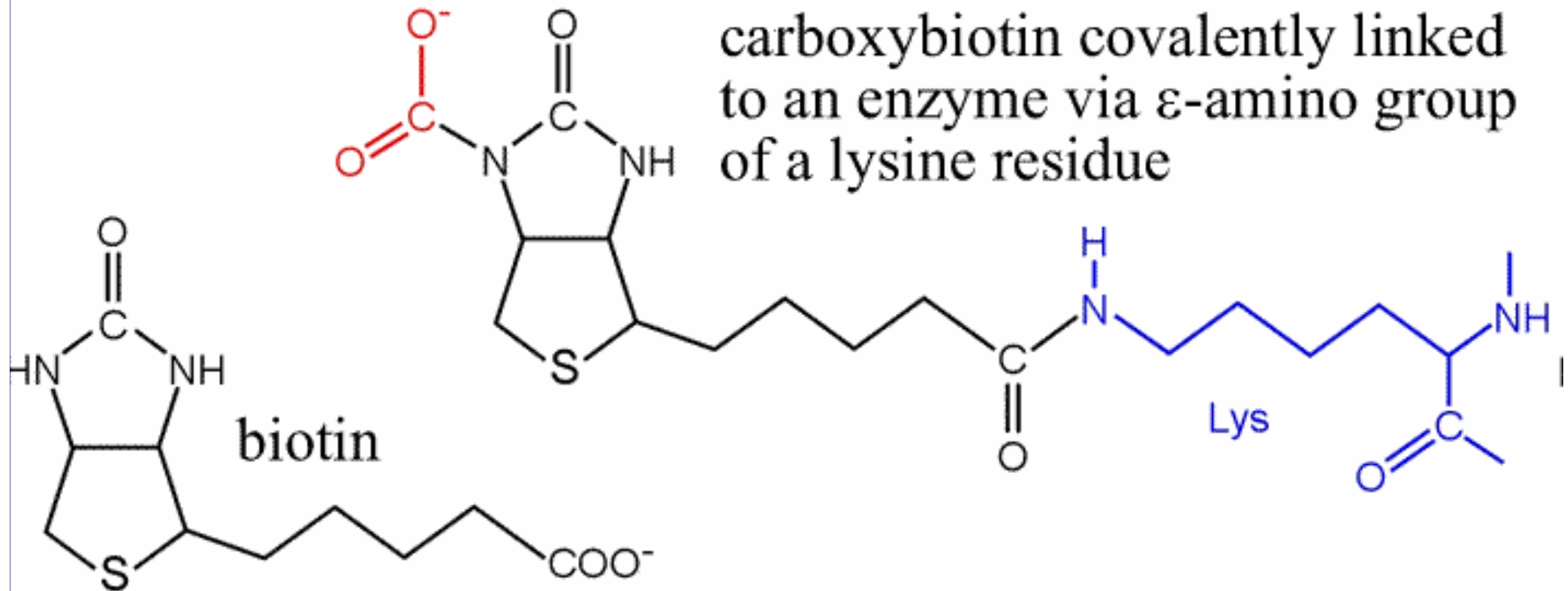
Propionil-CoA carboxilasa

3-metilcrotonil-CoA carboxilasa

¡Ojo, no participa en reacciones de descarboxilación!



La biotina se une a covalentemente a una lisina de la enzima, generando un “brazo” largo.



La biotina es un nutriente esencial. Las deficiencias en biotina son raras y ocurren por el consumo de huevos crudos, que tienen una proteína, AVIDINA, que se une a la biotina muy fuertemente (constante de disociación 10^{-15} M) y previene la absorción intestinal.



La avidina y su homólogo microbiano streptavidina se utilizan en aplicaciones biotecnológicas donde se “marcan” proteínas con biotina y se purifican por cromatografía de afinidad.

FOLATO

Folato

Su nombre proviene de su presencia en hojas verdes.

Vitamina soluble del complejo B.

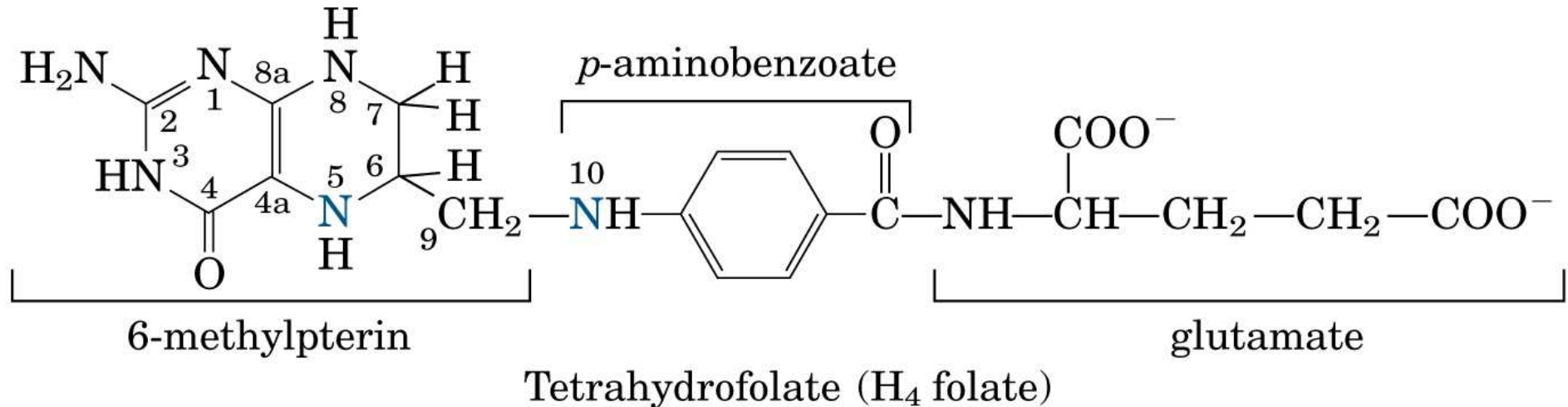
Transfiere unidades monocarbonadas en diferentes estados de oxidación.

El nombre “folato” refiere en forma genérica a los diferentes derivados.

El folato se utiliza en diferentes reacciones metabólicas, en el metabolismo de aminoácidos, en la síntesis de purinas y en la síntesis de dTMP (desoxitimidilato) a partir de dUMP.

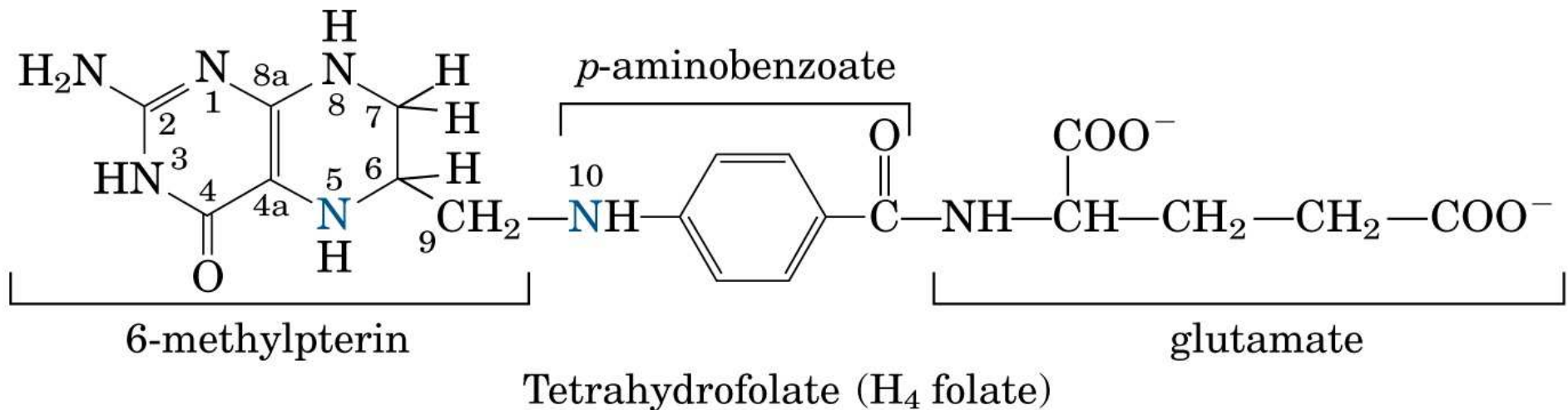
Es requerido por tejidos en crecimiento.

Folato



Los derivados del folato transportan unidades monocarbonadas en diferentes estados de oxidación intermedios unidos a N-5 (formil, formimino, metilo), a N-10 (formilo) o a ambos (metileno y metenilo).

Folato



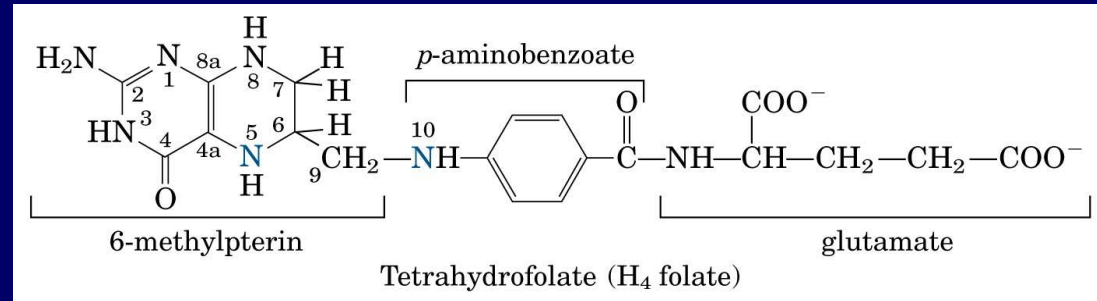
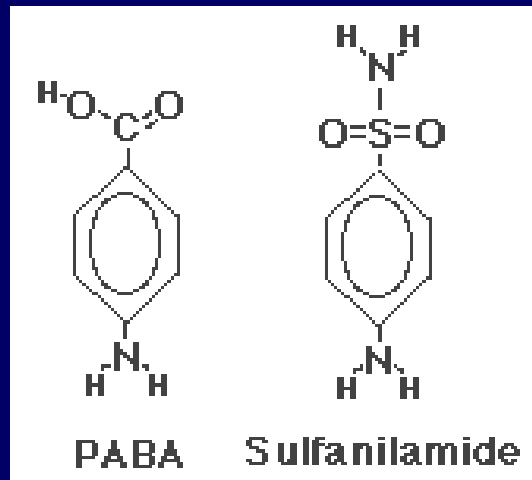
Consta de:

Un anillo pterina.

Ácido p-aminobenzoico.

“Cola” de poliglutamato formada por varios (hasta 8) glutamatos unidos por enlace amida, por el carboxilo gama, lo cual confiere carácter de polianión.

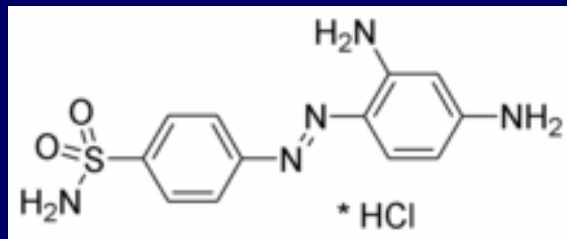
Drogas sulfas – antibióticos - una de las primeras drogas milagrosas



Relacionadas a colorantes. Se descubrieron a partir de un colorante azo con sulfanilamida. Tienen un grupo sulfonamida.

Las bacterias necesitan sintetizar folato. La sulfa es un inhibidor de la enzima encargada de sintetizar folato a partir de PABA y dihidropteroato. Como los humanos no sintetizamos folato sino que lo adquirimos de la dieta, no nos afecta.

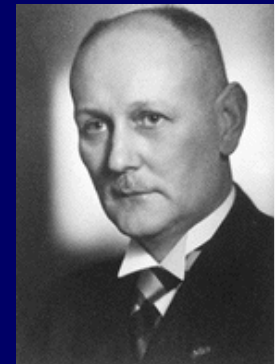
Prontosil



Aída Matilde, ~1935, sepsis, *S. aureus*. Dubordier trae la novedad de Francia, Prontosil, orina roja. Entonces desahuciada, sobrevive a 5 médicos tratantes.

Las descubrió Gerhald Domagk en 1932 en Alemania. Luego de experimentos con animales, prueba el colorante rojo Prontosil con su hija, entonces infectada con estreptococo. Patente 1935, publicaciones de resultados en humanos 1935. Nobel 1939, otorgado 1947.

Muy importantes en la segunda guerra. Muerte de heridos en ejército americano: 8.25% en primera guerra, 4.5% en segunda. Bactrim. Penicilina: descubierta 1928 por Fleming, disponible 1942.



El folato es sintetizado por microorganismos y plantas.

El folato suele ingerirse en forma reducida de la dieta, u oxidada de los suplementos. En el organismo predomina reducido.

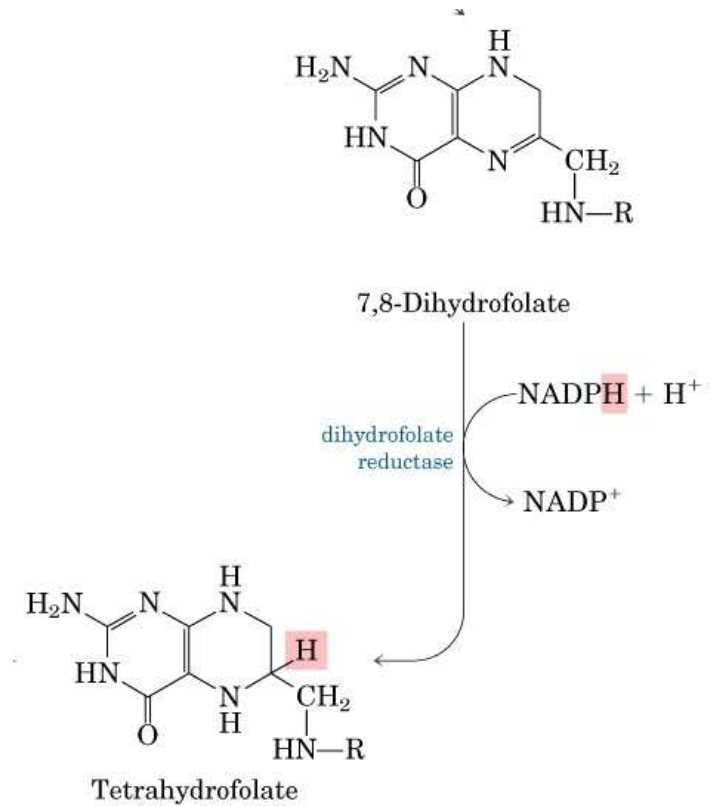
A nivel del intestino, el folato de la dieta es desconjugado (pierde glutamatos) a la forma monoglutamato. Se absorbe, se transforma en 5-metiltetrahidrofolato a nivel de las células intestinales, entra a la sangre y en el hígado se reconjuga a poliglutamato.

Los poliglutamatos son la forma preferida por las enzimas dentro de las células, y los monoglutamatos son las formas de transporte.

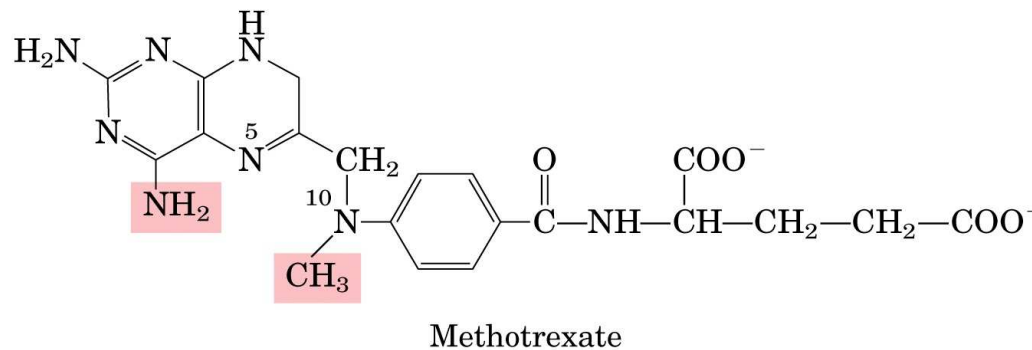
La forma predominante en la sangre es el 5-metiltetrahidrofolato.

El folato oxidado proveniente de la dieta es reducido a dihidrofolato primero y luego a tetrahidrofolato por la enzima dihidrofolato reductasa.

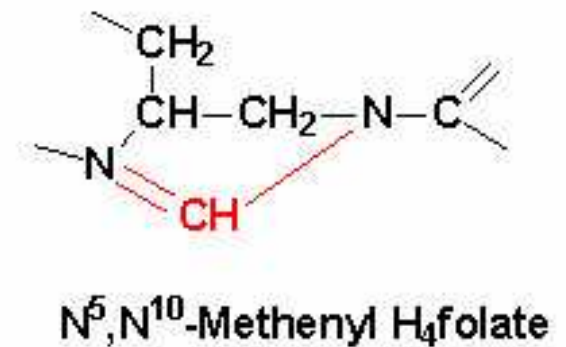
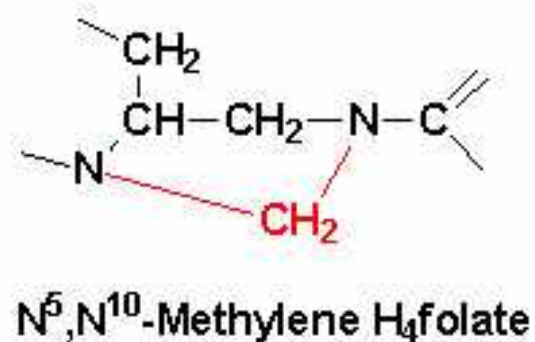
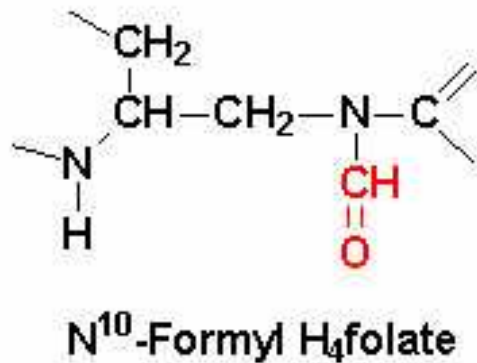
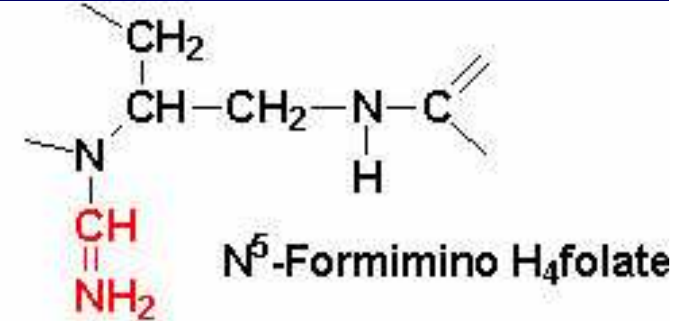
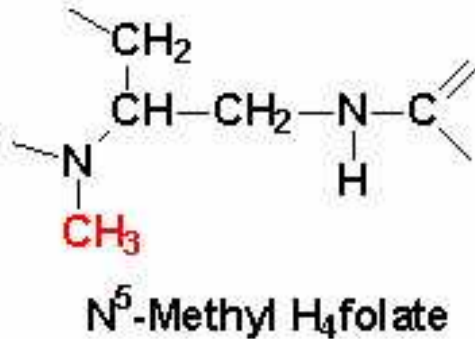
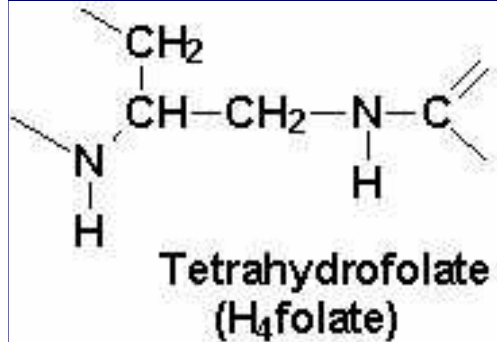
La forma que lleva las unidades monocarbonadas es el tetrahidrofolato.



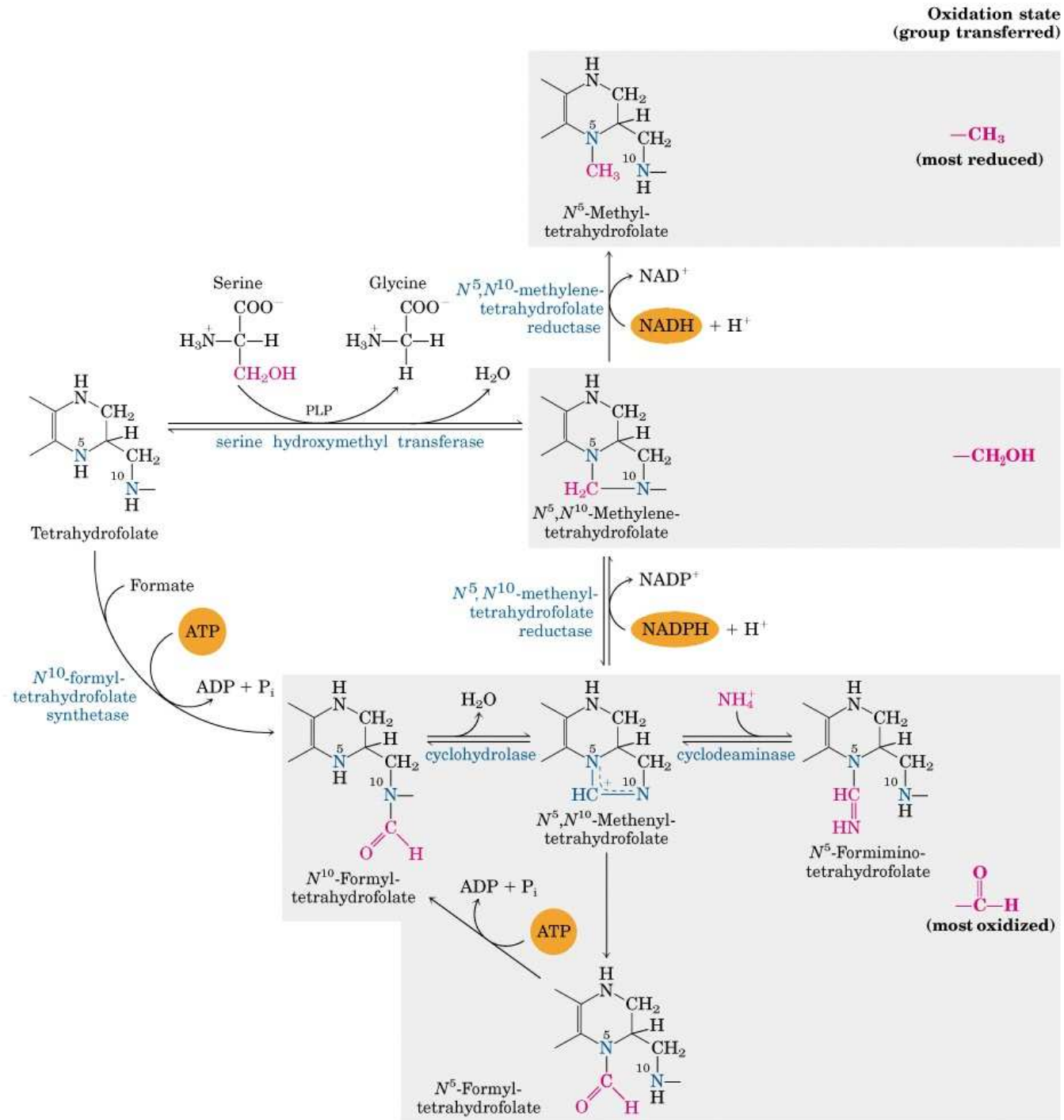
El metotrexato es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa. Se utiliza en el tratamiento de cáncer y enfermedades autoinmunes.



Las unidades monocarbonadas pueden estar en diferentes estados de oxidación, de 10-formil a 5-metil.



Una vez formado, el 5-metil-tetrahidrofolato no puede reoxidarse fácilmente a 5,10-metilen-tetrahidrofolato, y se acumulará en las células. Veremos cómo se reincorpora el 5-metil-tetrahidrofolato al pool de folato.



La conversión entre las diferentes formas monocarbonadas se entremezcla con los roles metabólicos del folato.

Las fuentes de unidades carbonadas para el pool de folato incluyen:

Serina

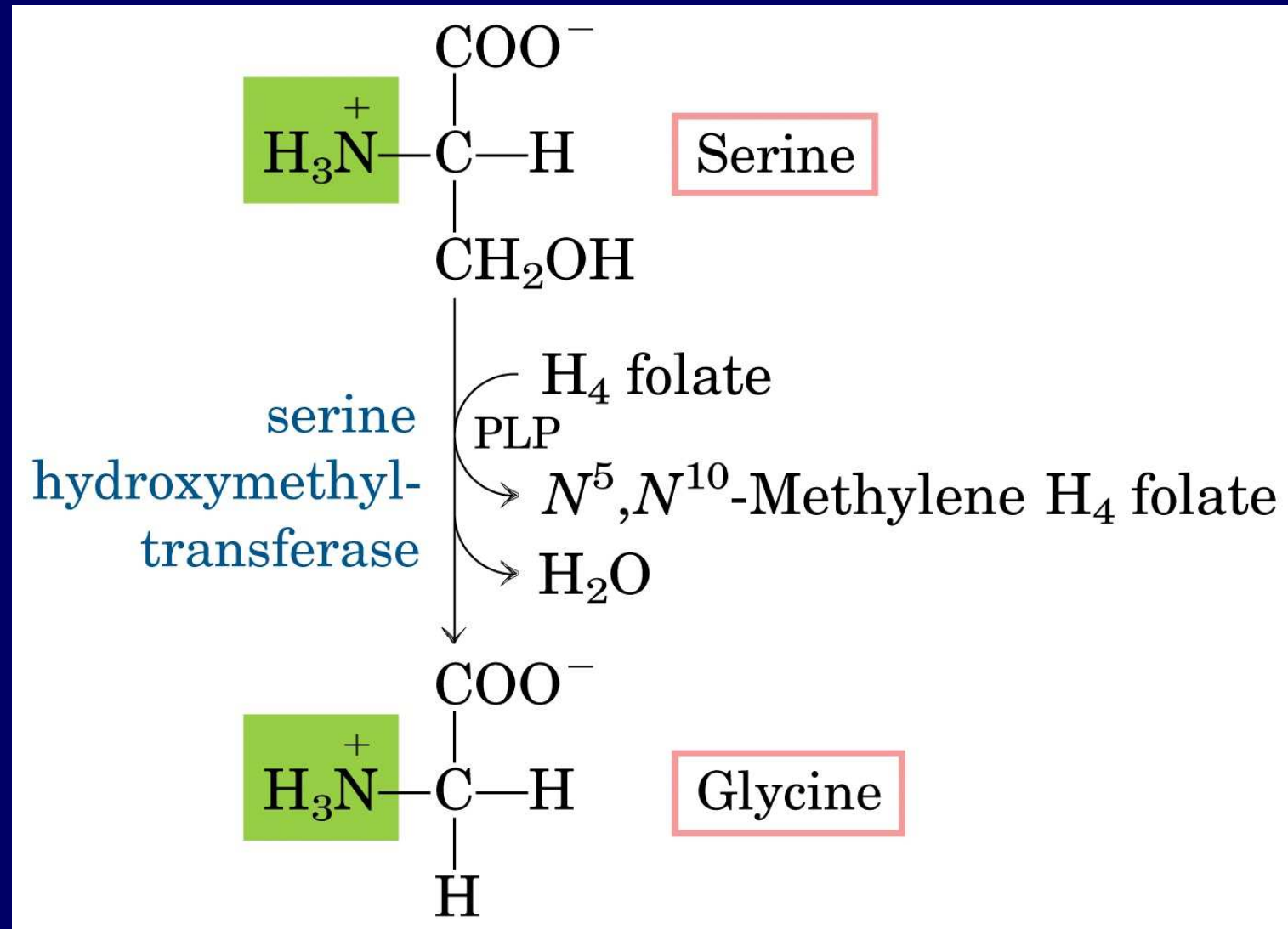
Glicina

Histidina (degradación)

Formaldehído

Formiato (degradación de triptofano)

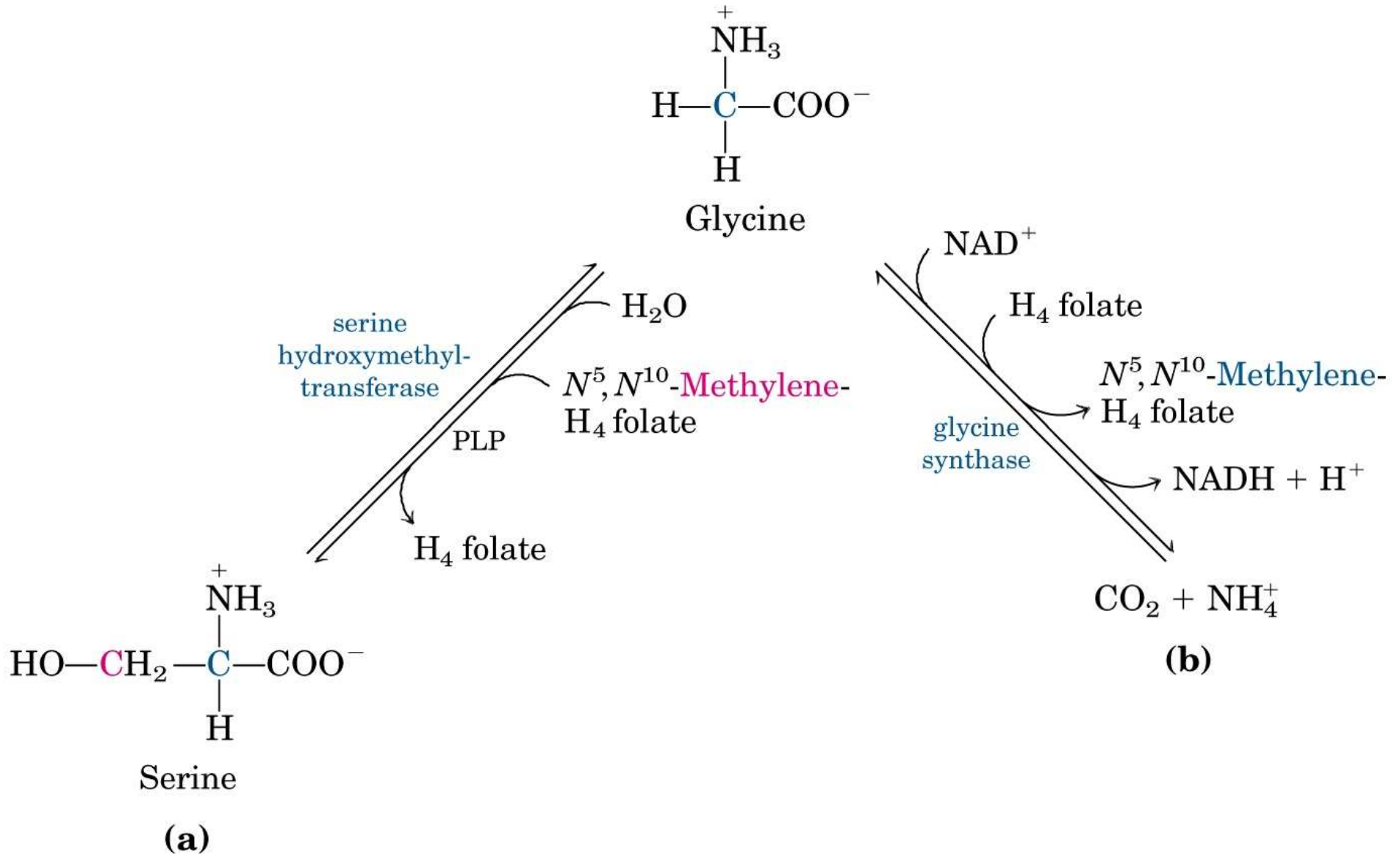
La serina, cuyos carbonos a su vez pueden obtenerse de carbohidratos (3-fosfoglicerato), es la principal fuente de unidades monocarbonadas al pool de folato



Destinos de las unidades monocarbonadas

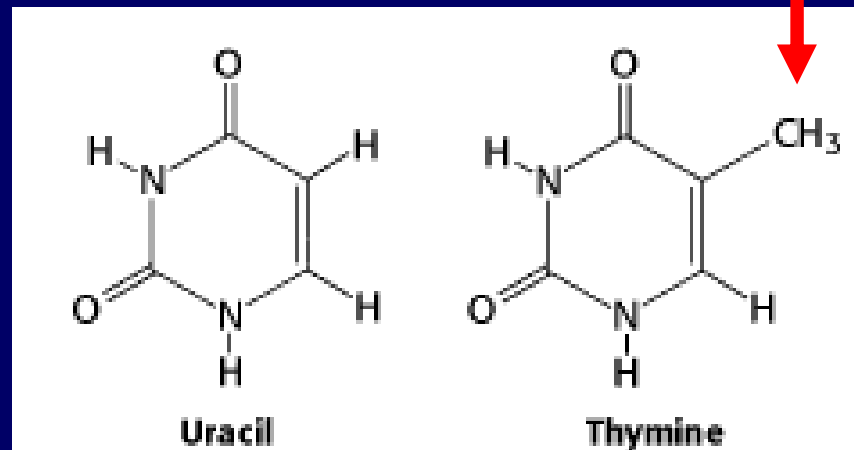
1. Interconversión entre serina y glicina
2. Síntesis de desoxitimidilato (dTMP a partir de dUMP, utiliza 5,10-metilen-tetrahidrofolato, el cual se transforma en dihidrofolato).
3. Síntesis de purinas (10-formil-tetrahidrofolato).
4. Remetilación de la metionina (se transfiere un metilo de 5-metil-tetrahidrofolato, vía cobalamina, a homocisteína para formar metionina).

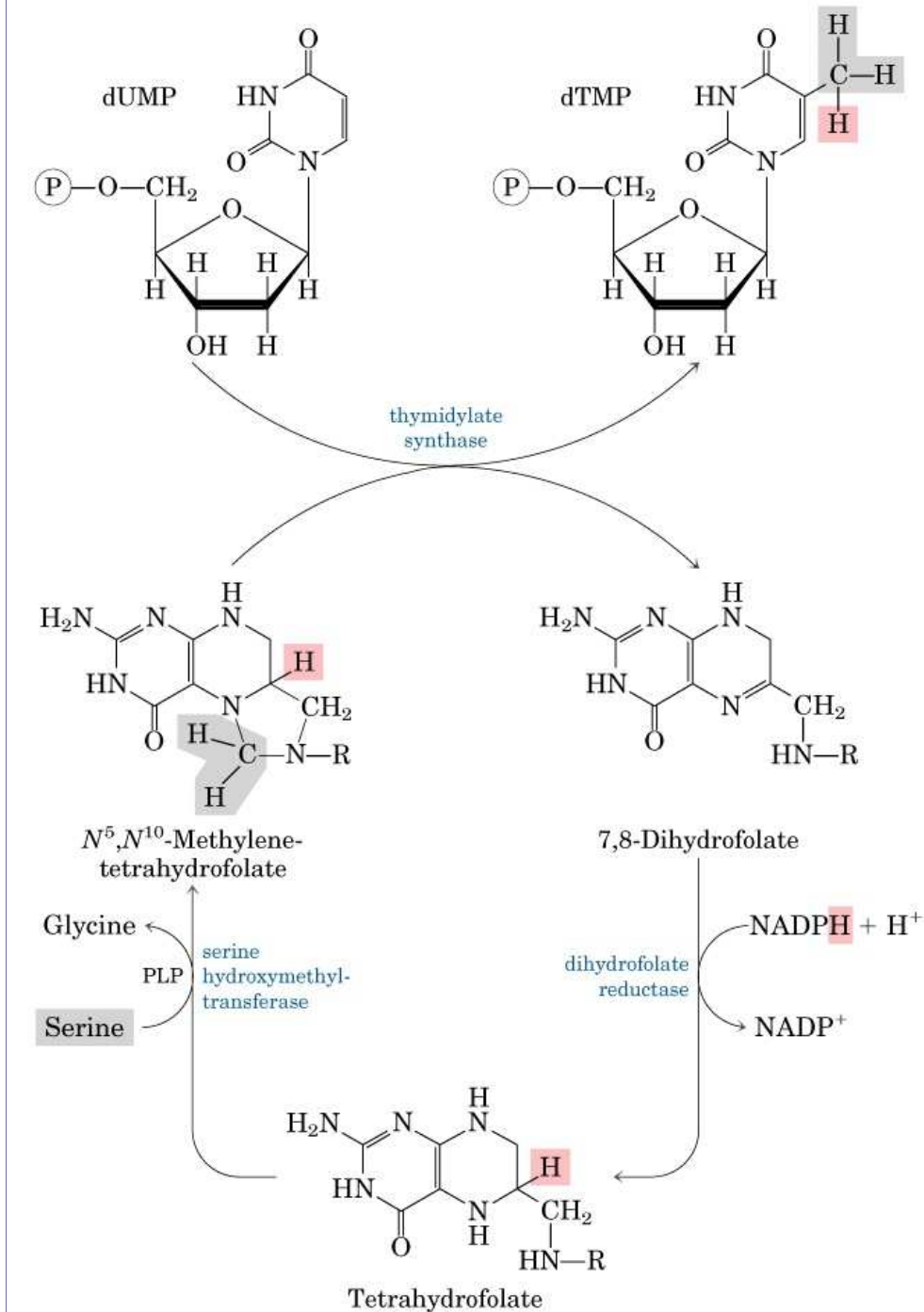
1. Interconversión entre serina y glicina



2. Síntesis de desoxitimidilato

El dTMP se sintetiza por metilación de dUMP con la **timidilato sintasa**





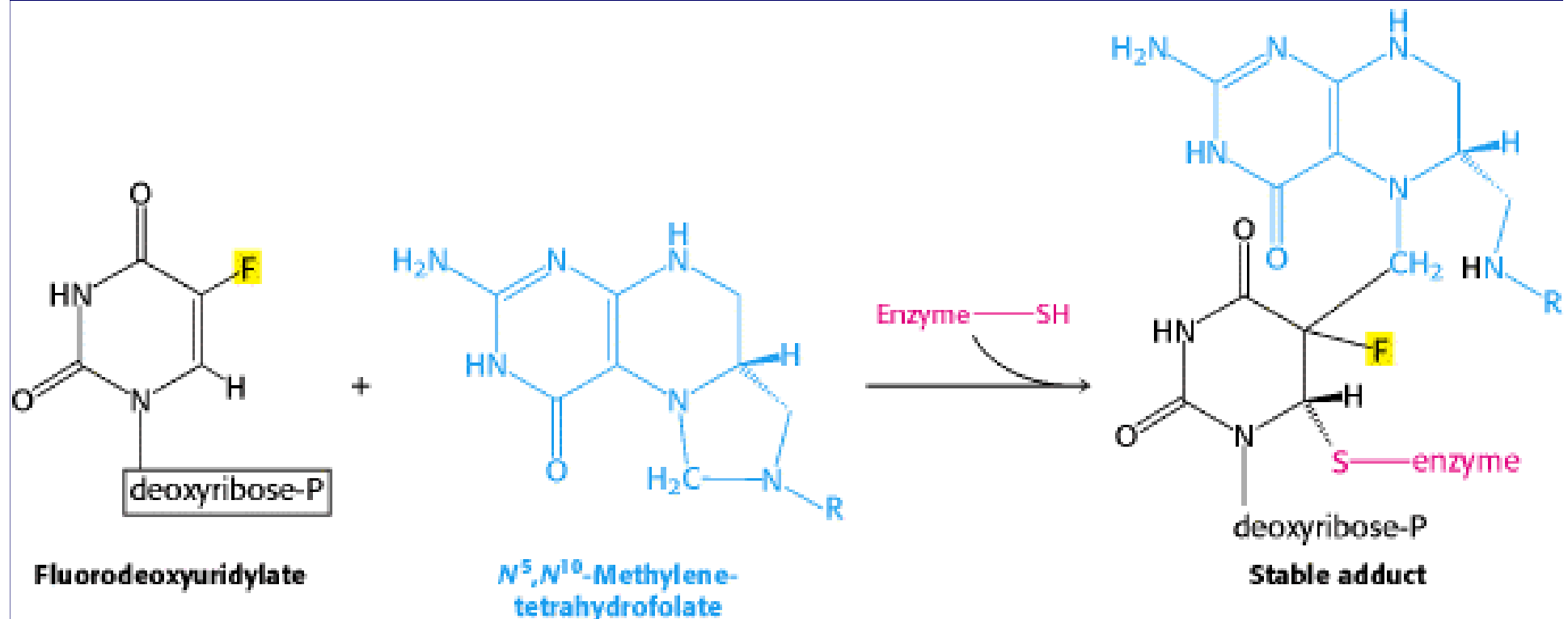
Timidilato sintasa

Se introduce un metilo a expensas de **5,10-metilen-tetrahidrofolato**, el cual es oxidado a **dihidrofolato**.

El **5,10-metilen-tetrahidrofolato** se regenera con la *dihidrofolato reductasa* y con la serina *hidroximetil transferasa*

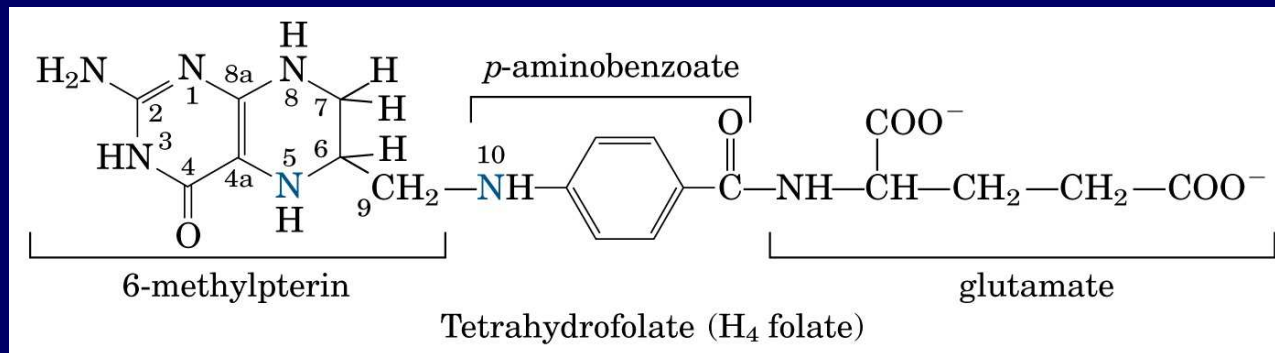
El fluorodesoxiuridilato es un **inhibidor suicida** de la timidilato sintasa.

Se utiliza como agente anticancerígeno.

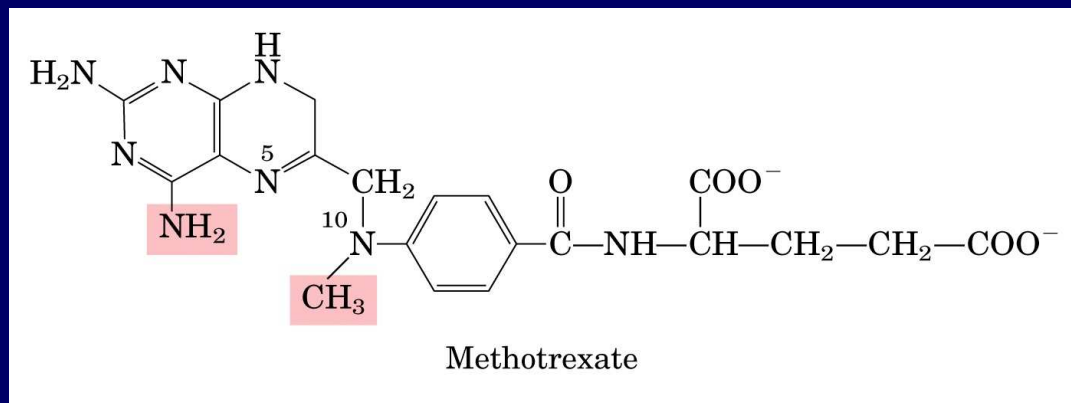


La dihidrofolato reductasa es necesaria para reducir la forma oxidada de la vitamina, proveniente de la dieta, así como el dihidrofolato proveniente de la síntesis de timidilato.

La inhibición de la dihidrofolato reductasa hace que todo el pool de folato esté como dihidrofolato y que se inhiba la síntesis de dTMP, y también la síntesis de purinas y de algunos aminoácidos.

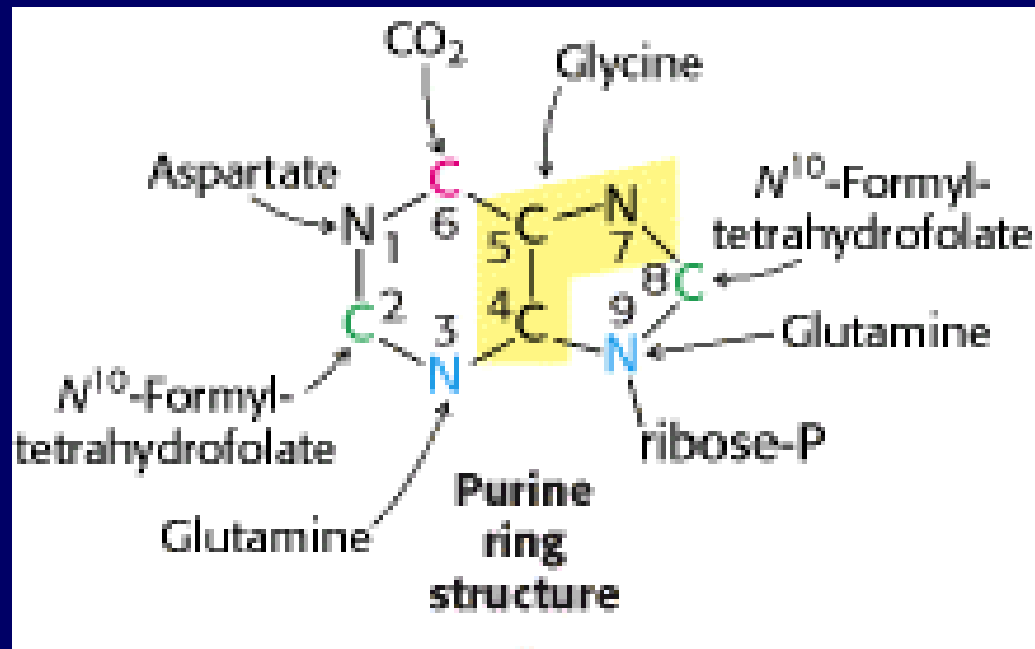


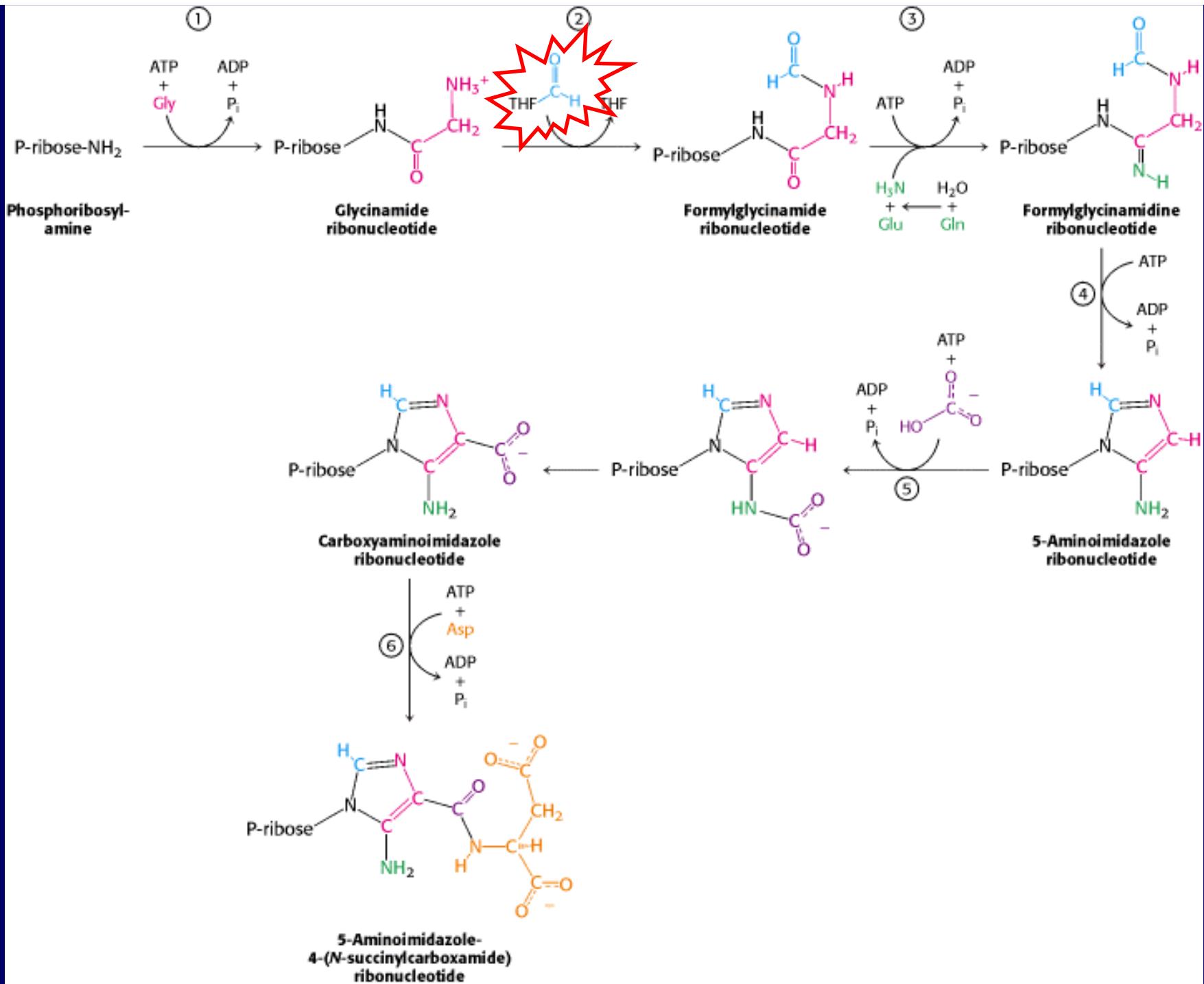
La dihidrofolato reductasa es un blanco atractivo para la quimioterapia.

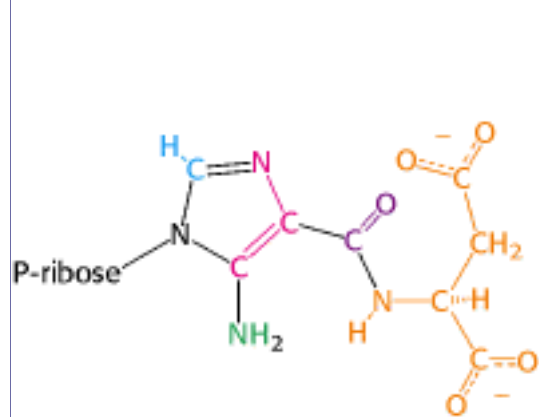


anticancerígeno -
inhibidor de la
dihidrofolato reductasa

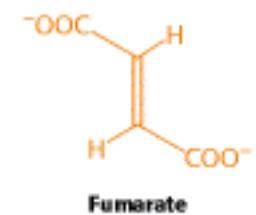
3. Síntesis de purinas (10-formil-FH4)



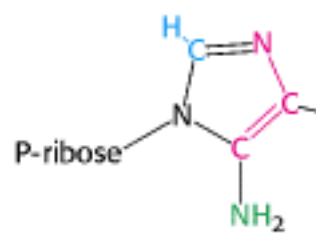




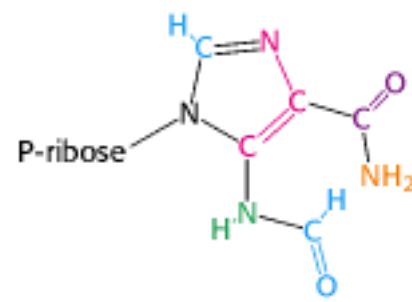
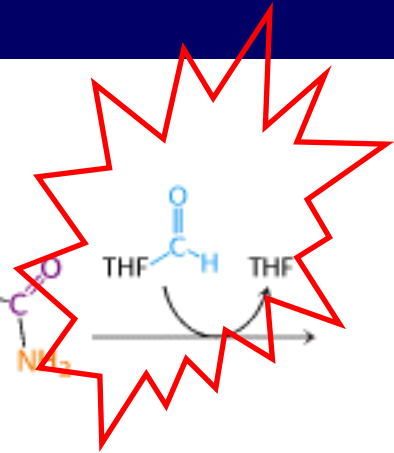
5-Aminoimidazole-4-(N-succinylcarboxamide) ribonucleotide



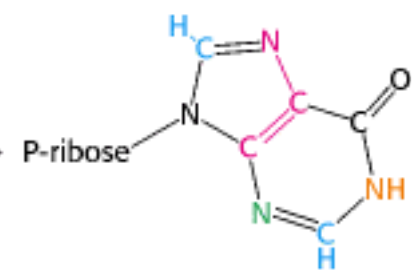
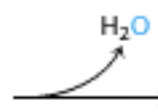
Fumarate



5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide



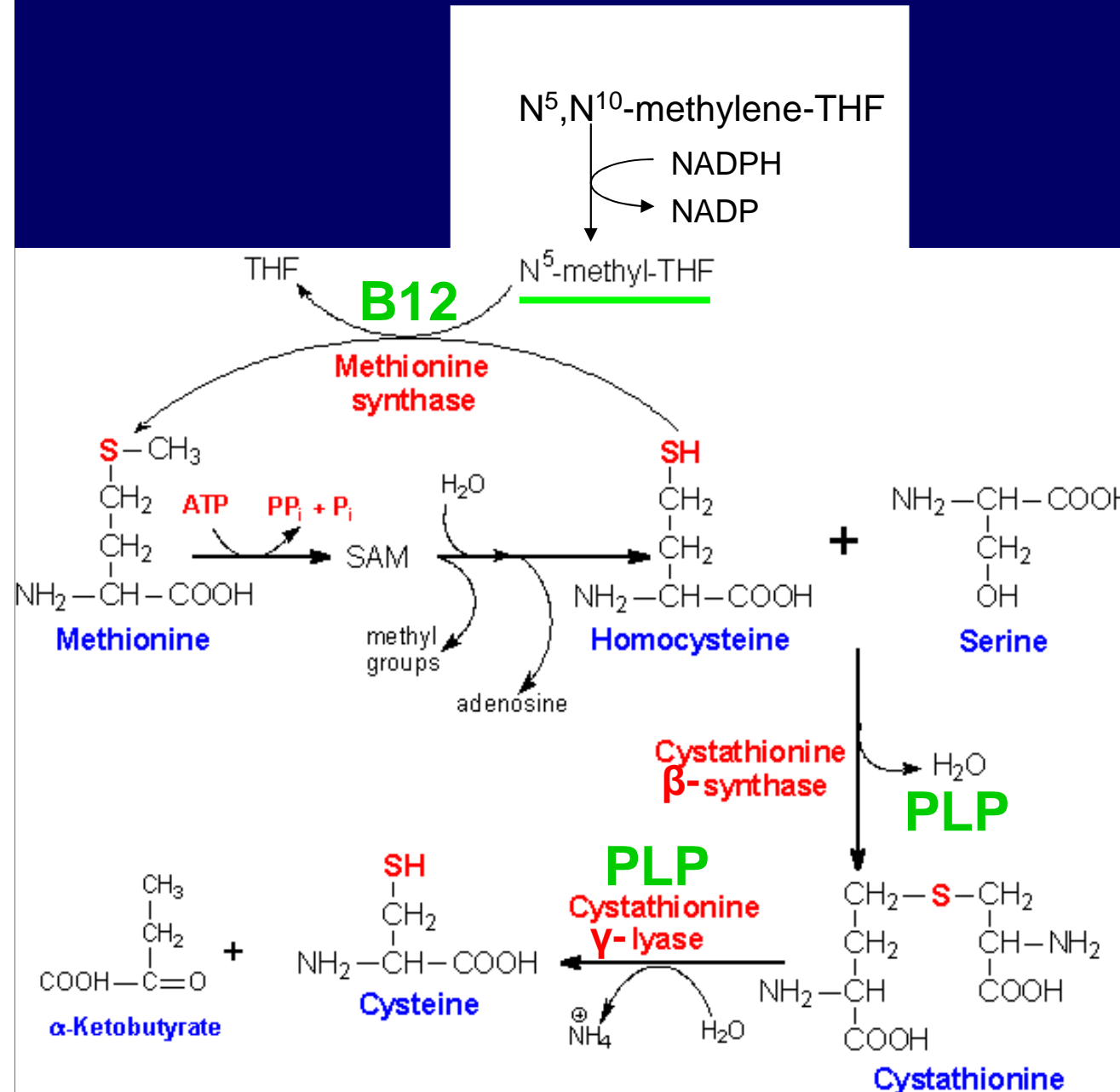
5-Formaminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide



Inosinate (IMP)

4. Remetilación de la metionina

Se transfiere un metilo de 5-metil-tetrahidrofolato, vía cobalamina, a homocisteína para formar metionina.



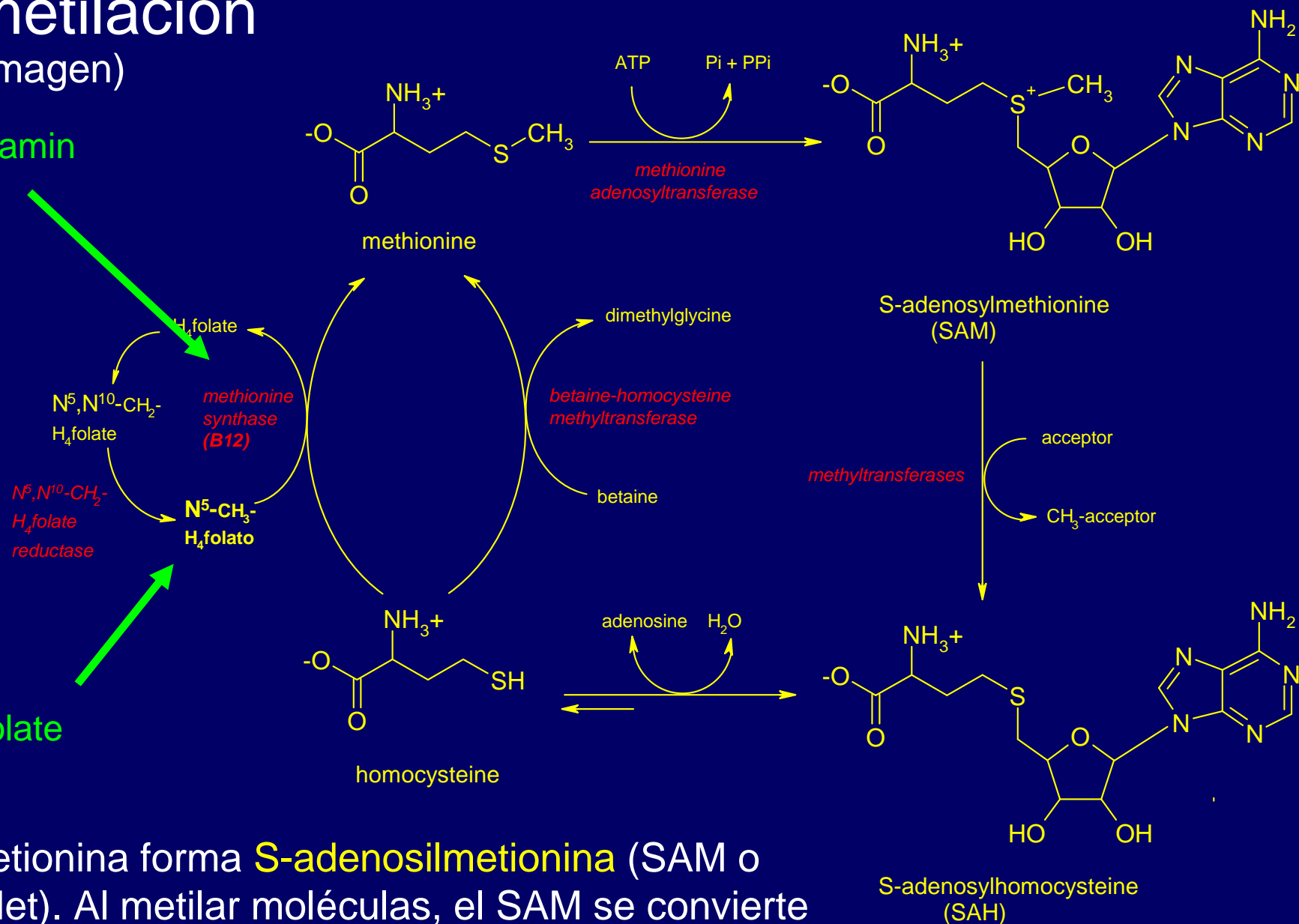
A su vez, el 5-metiltetrahidrofolato se forma a expensas de metilentetrahidrofolato y NADPH, con la enzima **metilen-tetrahidrofolato reductasa**

Remetilación

(otra imagen)

cobalamin
(B12)

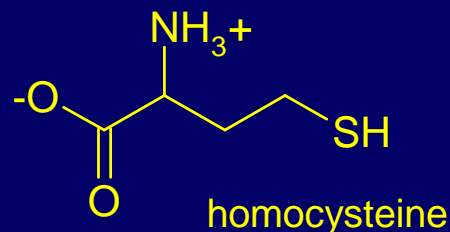
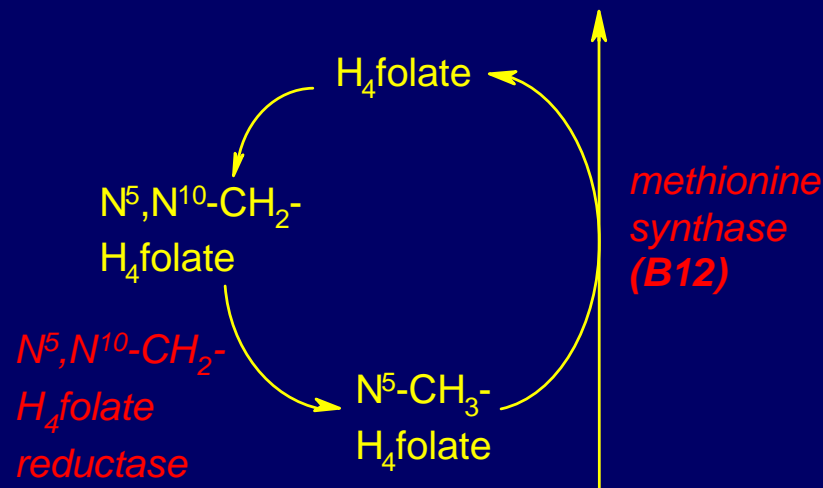
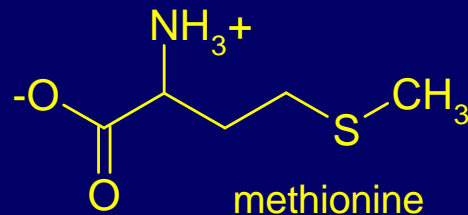
folate



La metionina forma **S-adenosilmetionina** (SAM o AdoMet). Al metilar moléculas, el SAM se convierte en S-adenosilhomocisteína, que se hidroliza a **homocisteína**. Participan el folato y la cobalamina.

Remetilación de homocisteína a metionina

Se transfiere un grupo metilo de 5-metil-tetrahidrofolato a homocisteína para formar metionina, vía cobalamina.



Metionina sintasa (B12)

El 5-metil-tetrahidrofolato transfiere el metilo a la cobalamina, formando tetrahidrofolato y metilcobalamina. La metilcobalamina transfiere el metilo a la homocisteína.

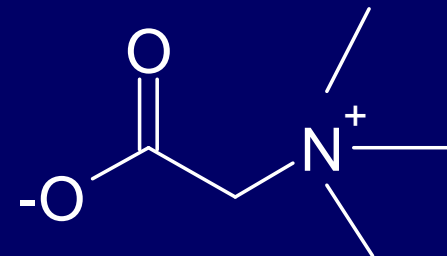
Metilen-tetrahidrofolato reductasa

El metil-tetrahidrofolato se forma por reducción del metilen-tetrahidrofolato con NAD(P)H. 10% de la población presenta una variante mutada de la metilen-tetrahidrofolato reductasa.

En suma:

La remetilación de homocisteína a metionina se lleva a cabo con la metionina sintasa, enzima que utiliza B12, a expensas del metiltetrahydrofolato formado por la metilen-tetrahydrofolato reductasa.

(Además, el hígado tiene una vía alternativa en la que la remetilación de la metionina se lleva a cabo a expensas de betaína.)



Los derivados del tetrahidrofolato se utilizan para la síntesis de aminoácidos, purinas y desoxitimidilato.

Por lo tanto, moléculas inhibidores del metabolismo de folato pueden ser usados como drogas anticancerígenas y como agentes antimicrobianos.

Deficiencias en folato

Anemia megaloblástica. Las células precursoras de los glóbulos rojos no pueden sintetizar ADN y dividirse. Quedan “grandes”. Además, se acumulan errores en el ADN (por incorporación de dU).

Hiperhomocisteinemia y trastornos vasculares.

Defectos en el desarrollo. Las deficiencias en folato en las embarazadas están asociadas a trastornos en el desarrollo del tubo neural del bebé. La suplementación periconcepcional con folato reduce la incidencia de defectos en el tubo neural.

Se aconseja a las mujeres que van a quedar embarazadas que tomen 400 microgramos (0.4 miligramos) de folato por día.

Suplementación con folato

Varios países recomiendan la suplementación de la harina con folato (Estados Unidos desde 1998).

Beneficio: prevención de defectos en el tubo neural.

Riesgos: enmascarar deficiencias en B12.

Efectos inciertos: riesgo de cáncer de colon.

¡No hay duda que es bueno consumir muchas frutas y verduras!



Cobalamina

Vitamina B12

Cobalamina

Es sintetizada exclusivamente por microorganismos (ni plantas, ni animales).

Se encuentra solamente en alimentos de origen animal (ojo vegetarianos estrictos).

Coenzimas sensibles a oxidación y luz.

Su absorción y transporte es compleja. Depende de la presencia de una proteína en el estómago, el factor intrínseco, entre otras.

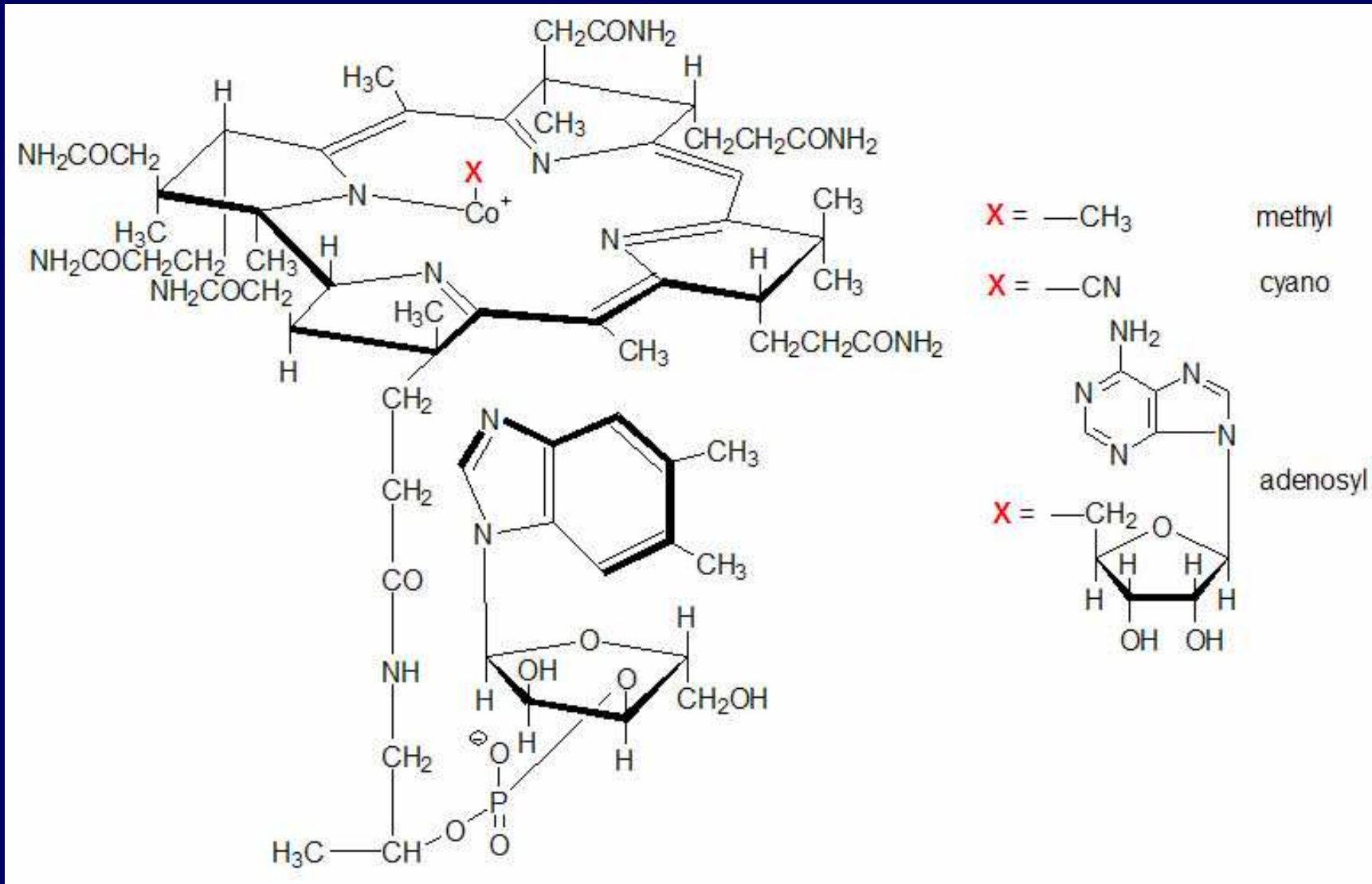
El hígado almacena 50% de la B12, pueden pasar tres años antes de que haya deficiencia.

La causa principal de deficiencias en B12 es la falta de factor intrínseco (proteína para la absorción de B12 en el estómago).

Causa anemia perniciosa y alteraciones neurológicas.

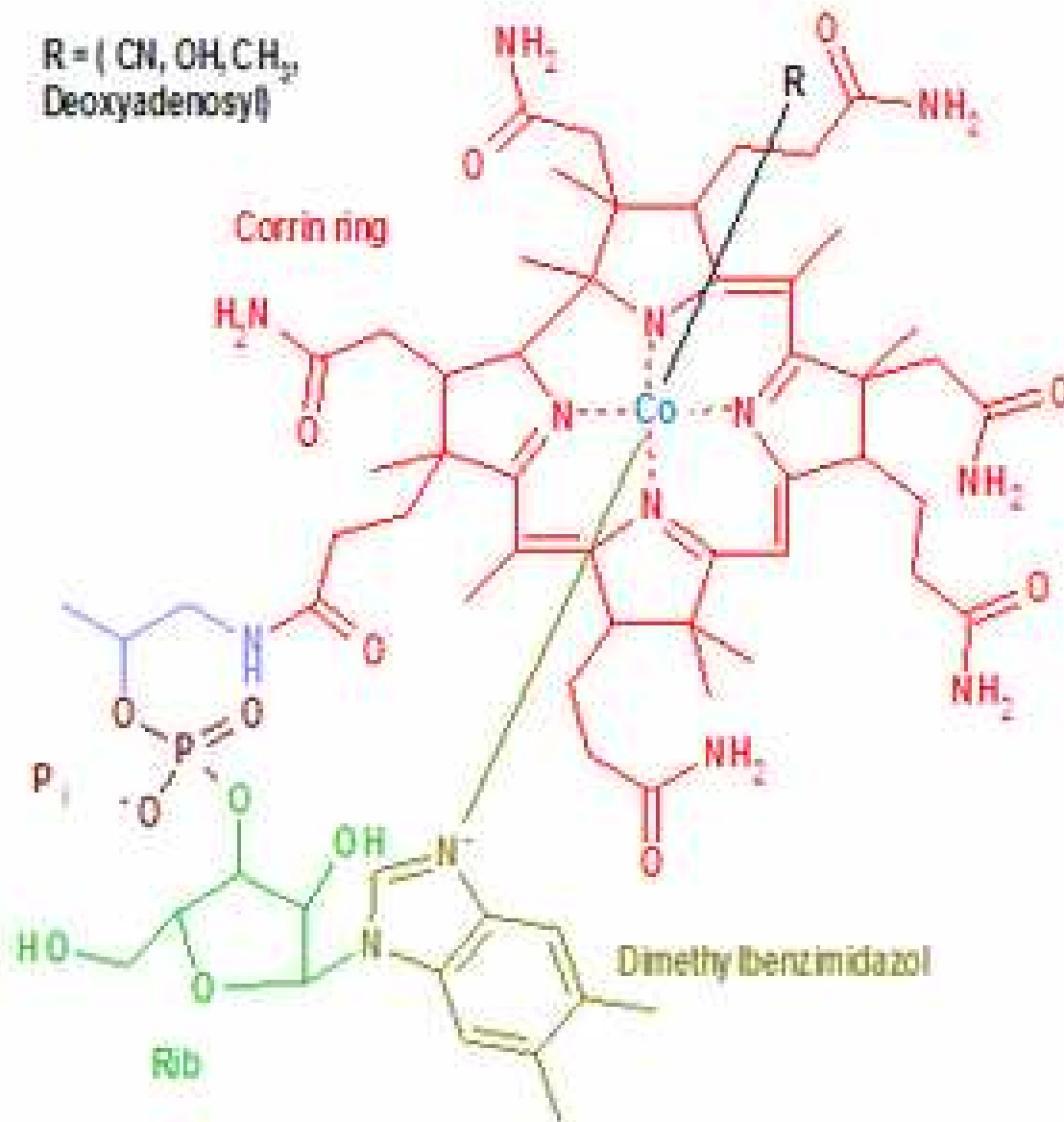
La deficiencia en factor intrínseco puede ser causada por defectos hereditarios u otros.

La B12 no puede ser administrada oralmente en esos casos.



Cobalamina - Estructura compleja

Premio Nobel a Dorothy Hodgkin en 1964 por dilucidar la estructura y a Robert Woodward en 1965 por sintetizarla.



La cobalamina (B12) tiene un cobalto central rodeado de un anillo corrina plano, con los cuatro nitrógenos pirrólicos coordinados al metal. Un ligando axial es un dimetilbenzimidazol. El otro puede ser metilo o desoxiadenosilo.

La presencia de un enlace cobalto-carbono es rara.

La cobalamina participa en DOS reacciones:

1. metionina sintasa (metilcobalamina)

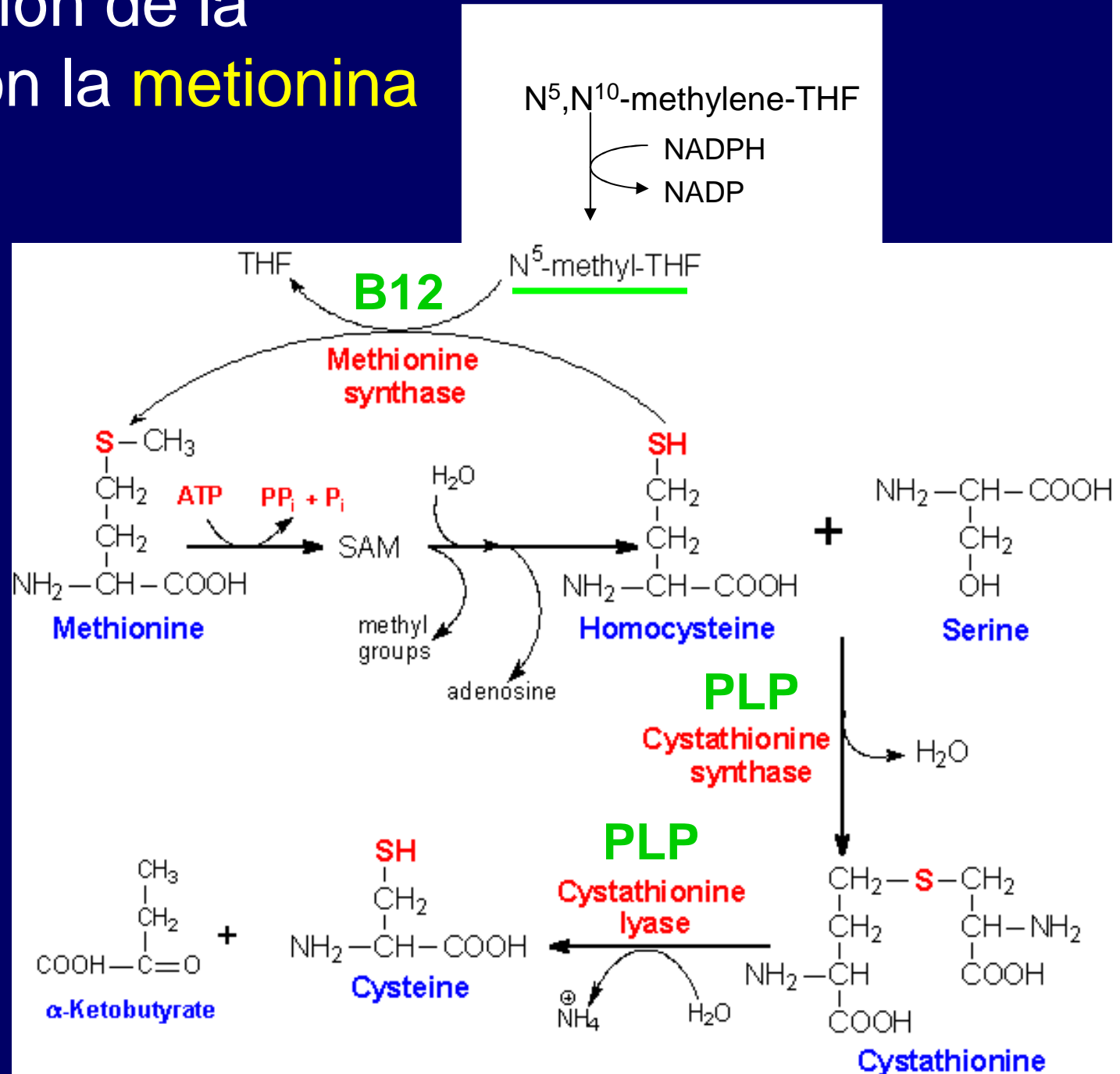
convierte la homocisteína a metionina a expensas de metil-tetrahidrofolato transformándose en tetrahidrofolato

2. metilmalonil-CoA mutasa (desoxiadenosilcobalamina)

convierte el metilmalonil-CoA (formado en el catabolismo de Val, Ile, Thr, Met y ácidos grasos de número impar) a succinil-CoA

1. Remetilación de la metionina con la metionina sintasa

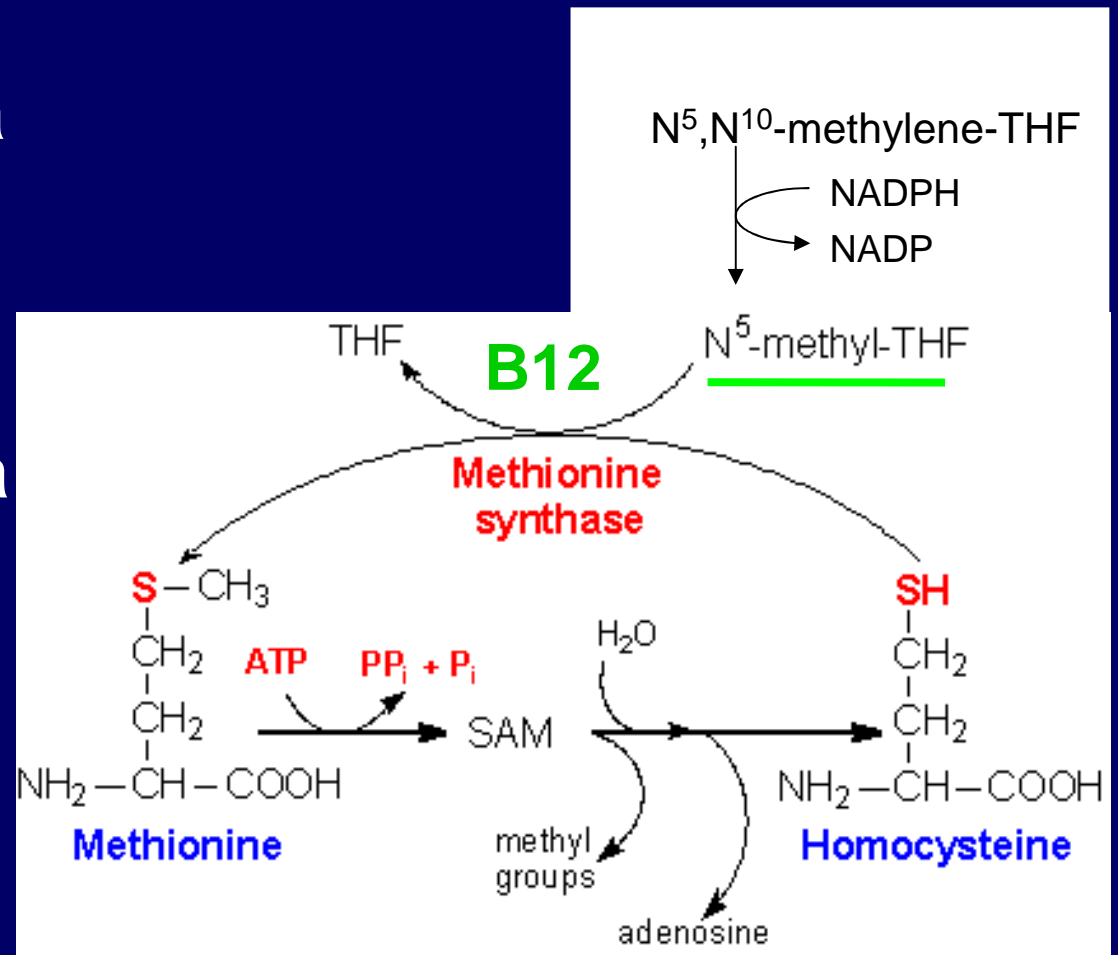
El 5-metil-FH4 transfiere el metilo a homocisteína para formar metionina, vía cobalamina que forma metilcobalamina, y ésta lo transfiere a homocisteína



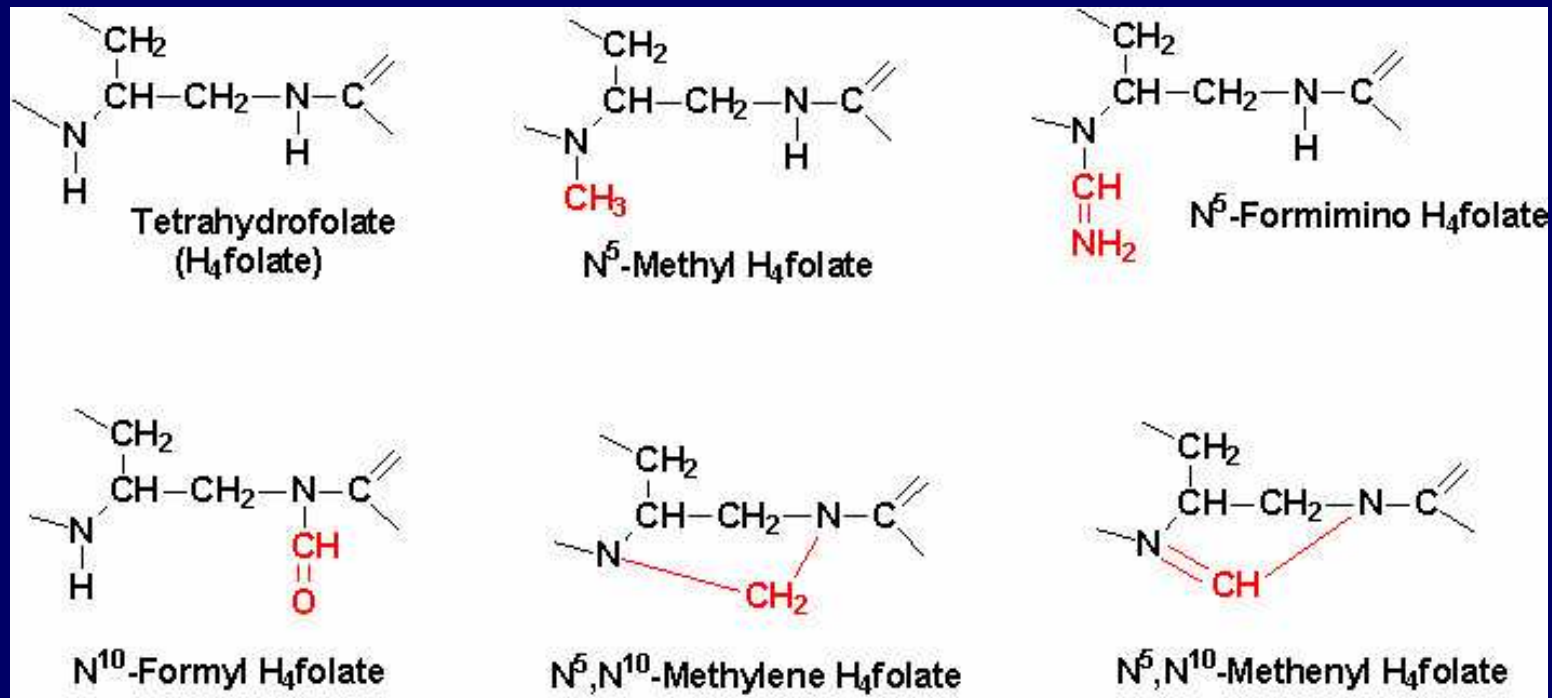
La trampa de metilo

El reciclaje de 5-metil-tetrahidrofolato a tetrahidrofolato solo puede hacerse con la reacción de la metionina sintasa, que requiere B12.

Si la B12 o la metionina sintasa son deficientes, todo el pool de folato quedará como 5-metil-tetrahidrofolato, y habrá una deficiencia funcional de folato.



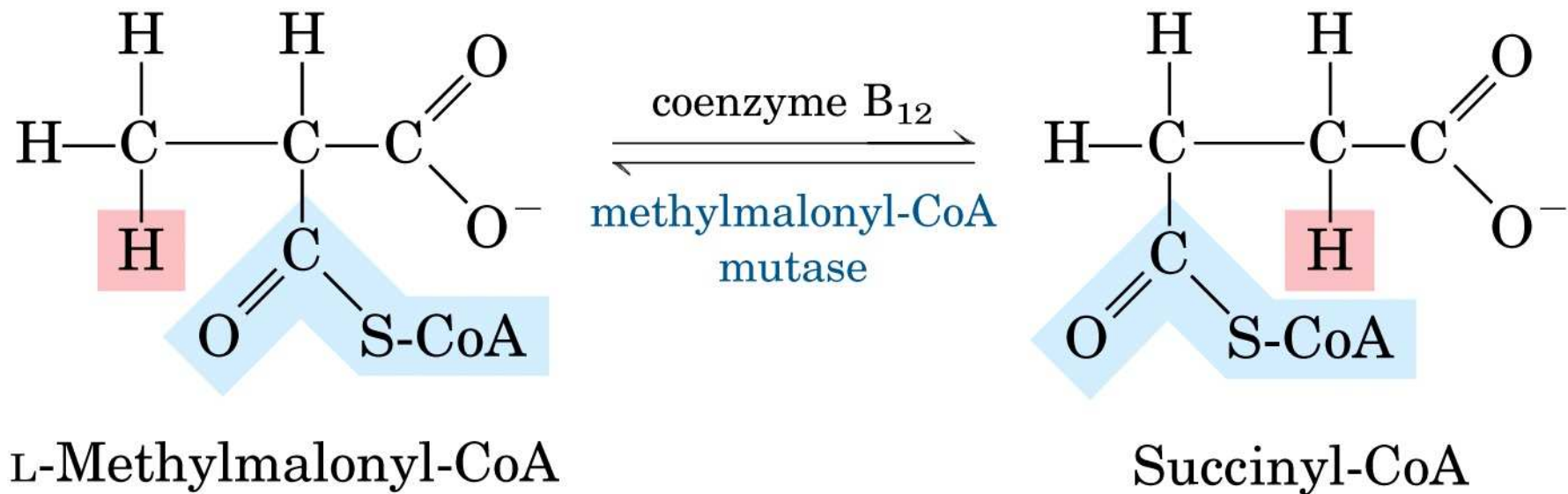
Diferentes enzimas interconvierten las diferentes formas de folato.



Pero, una vez que se forma el **metil-tetrahidrofolato** (a través de la metilen-tetrahidrofolato reductasa), **la única forma que tiene de volver al pool de folato es a través de la metionina sintasa, que a su vez depende de cobalamina (B12).**

Por eso, la metionina sintasa no solo remetila la homocisteína a metionina sino que también retorna el metil-tetrahidrofolato al pool de folato.

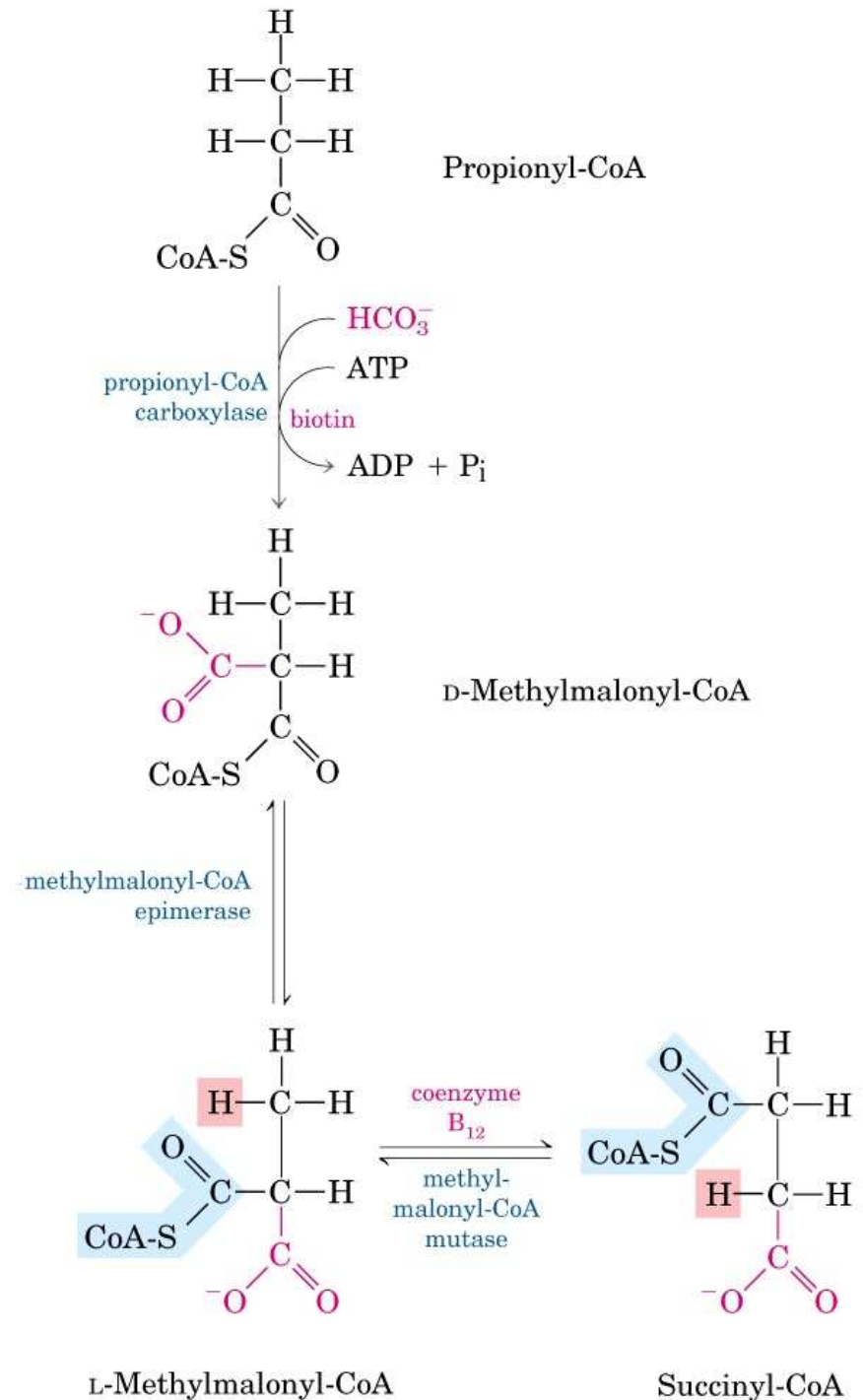
2. Metilmalonil-CoA mutasa

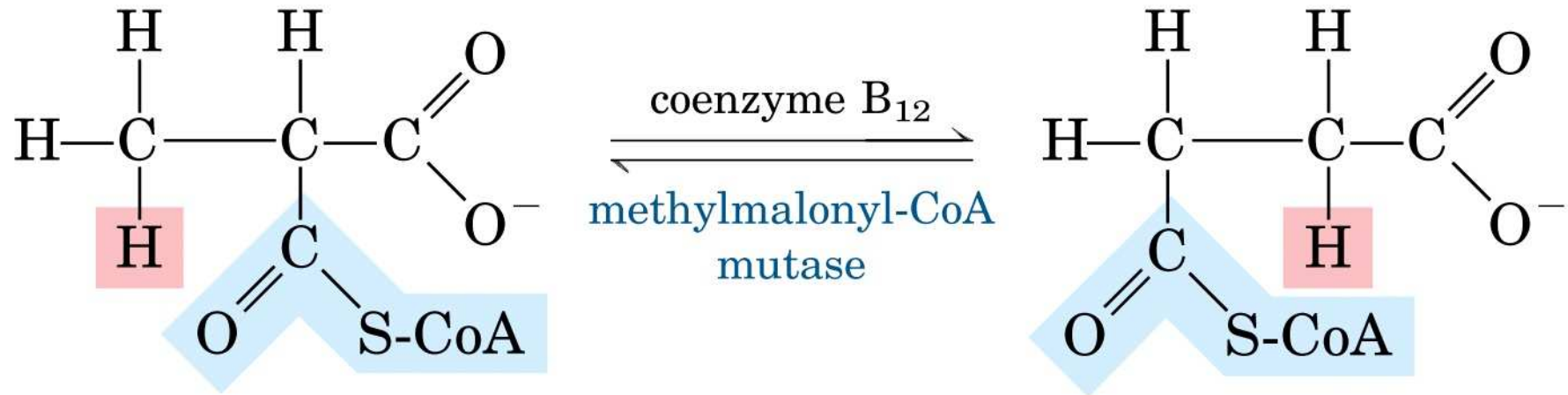


(a)

El **propionil-CoA** proviene de la degradación de la metionina, isoleucina, valina, treonina, ácidos grasos de cadena impar y cadena lateral del colesterol.

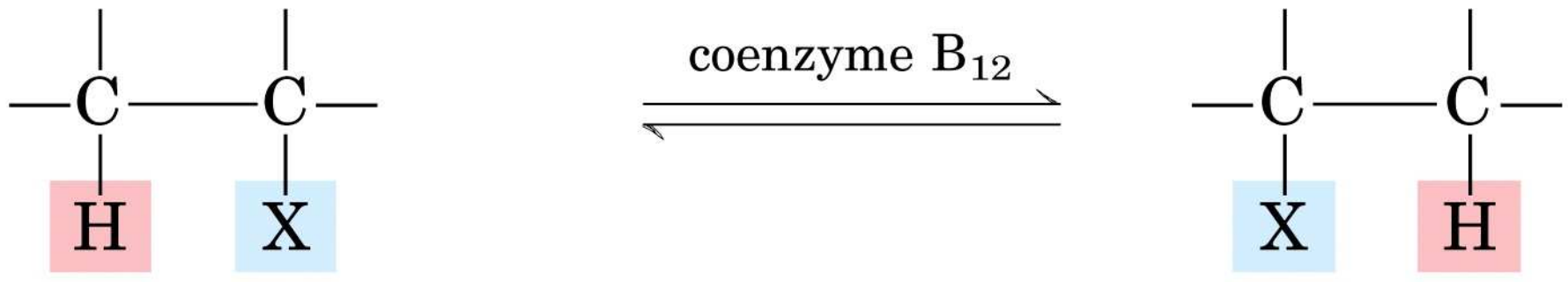
Es convertido en **succinil-CoA** por la propionil-CoA carboxilasa (biotina) y la metilmaloni-CoA mutasa (B12)



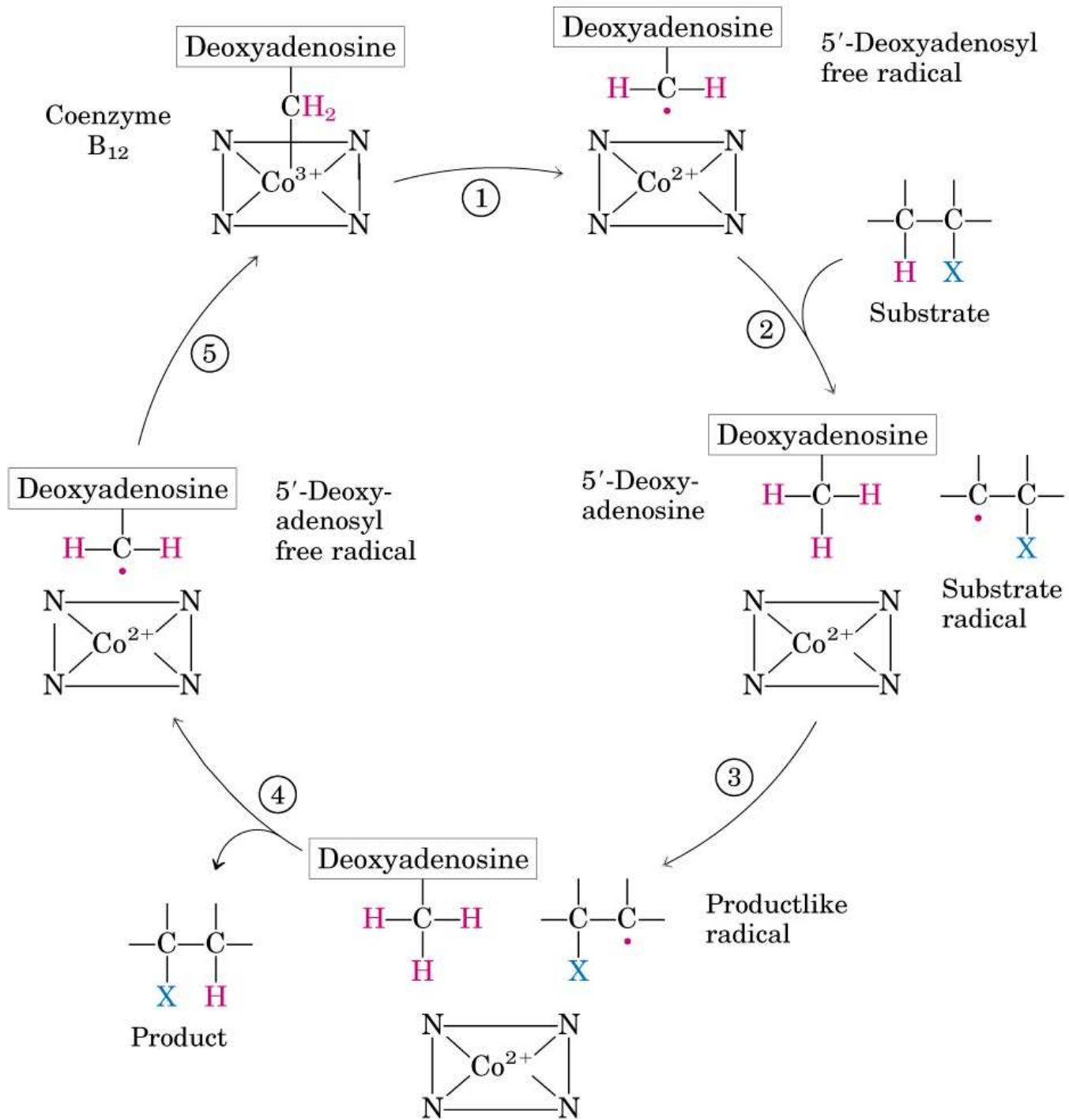


L-Methylmalonyl-CoA

Succinyl-CoA



La coenzima 5'-desoxiadenosil cobalamina es una buena generadora de radicales libres vía la ruptura del enlace C-Co. Cataliza la ruptura homolítica del enlace C-H del metilmalonil-CoA.



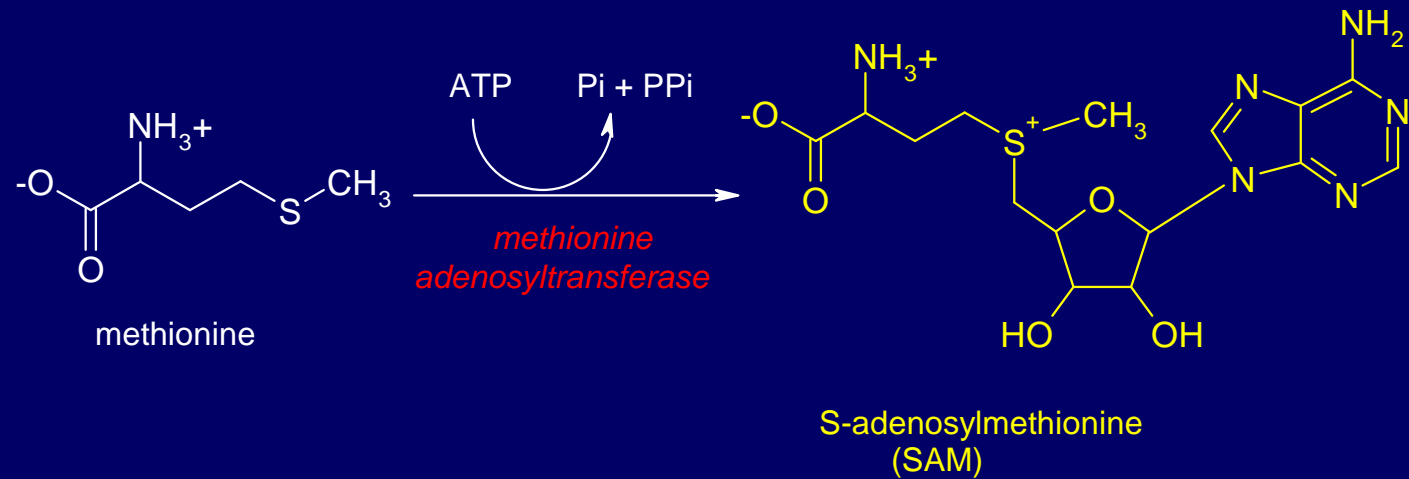
Las deficiencias en B12 tienen dos manifestaciones clínicas:

1. Hematopoiética. Idéntico a lo que se observa en casos de deficiencia de folato. La falta de B12 causa una deficiencia funcional en el folato. Trampa de folato.
2. Neurológica. Probablemente causada por hipometilación del sistema nervioso.

Las deficiencias en B12 también están asociadas a hiperhomocisteinemia y daño vascular.

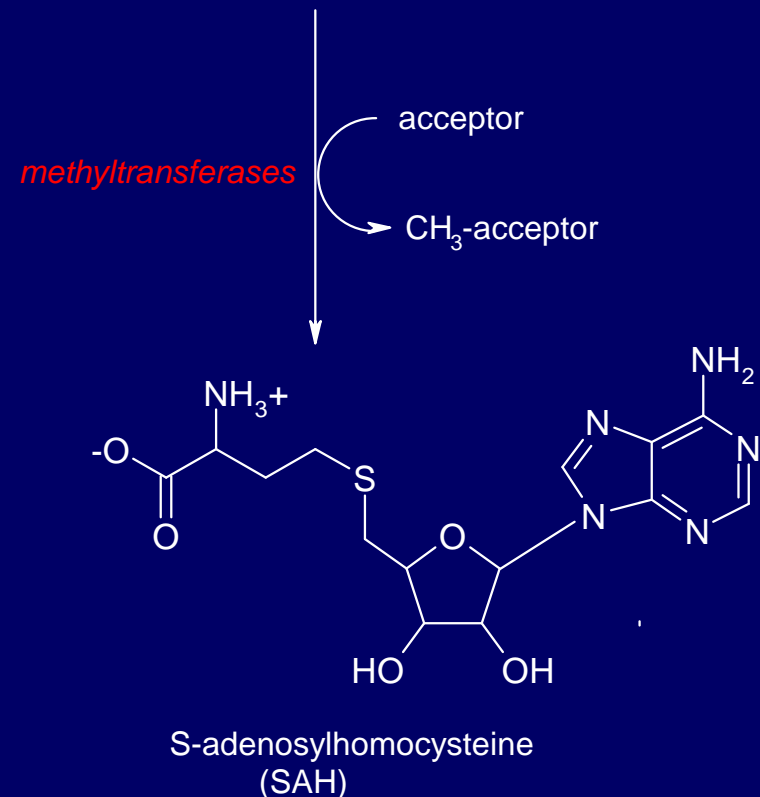
S-adenosilmetionina

S-adenosilmethionina (SAM o AdoMet)

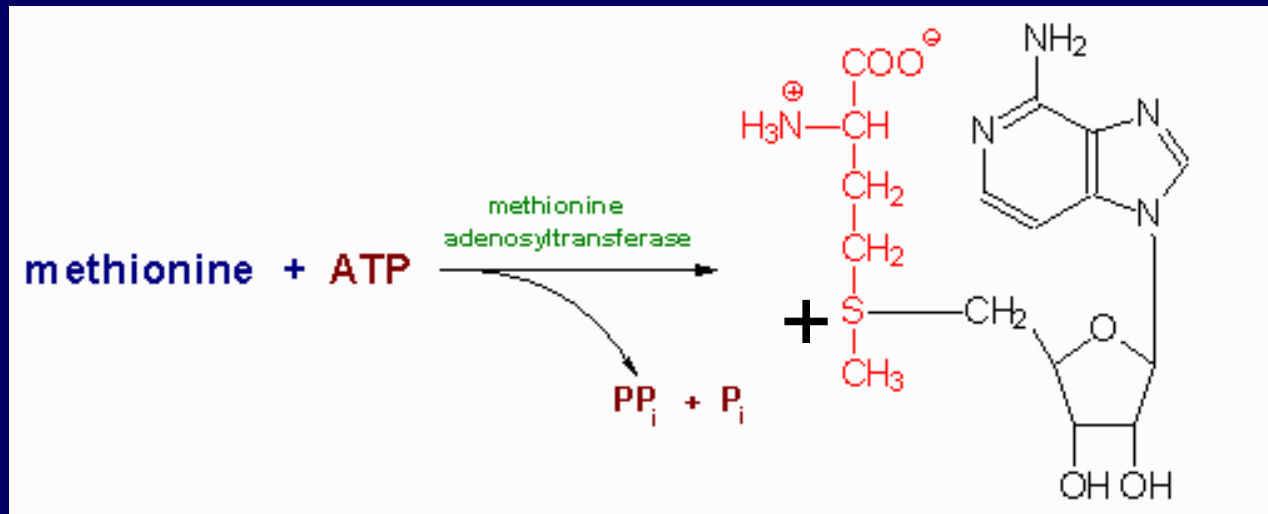


La metionina reacciona con ATP formando SAM.

El sulfonio es un excelente donador de metilo a oxígenos o nitrógenos de diferentes moléculas. Luego de transferir el metilo, el SAM forma homocisteína.



S-adenosilmetionina



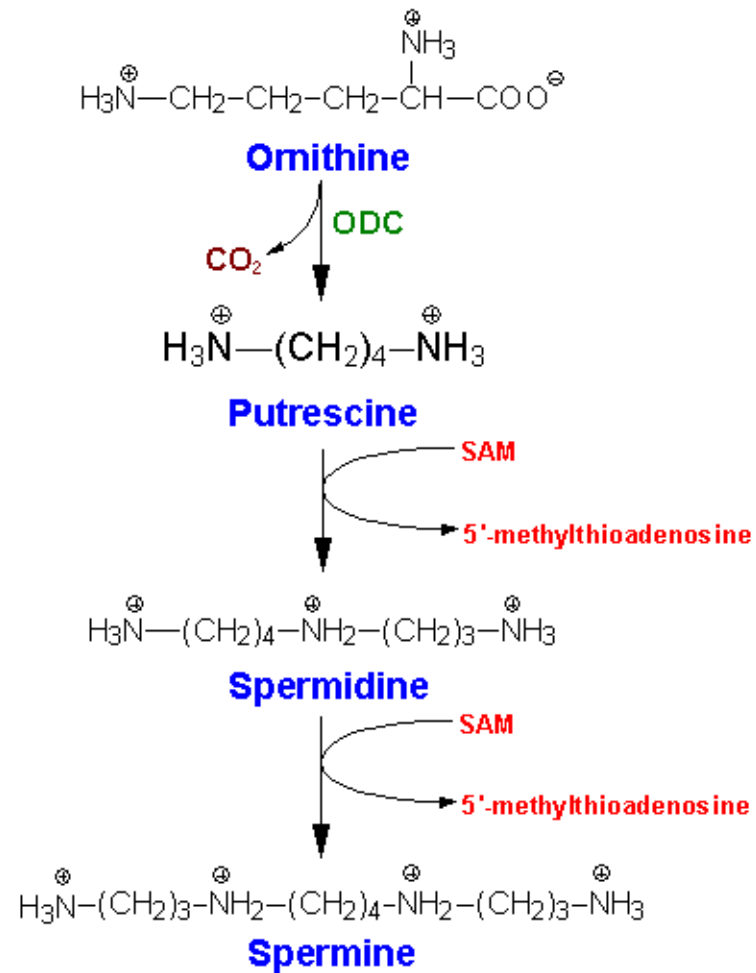
Más de 35 reacciones requieren SAM en humanos. Por ejemplo:

Precursor

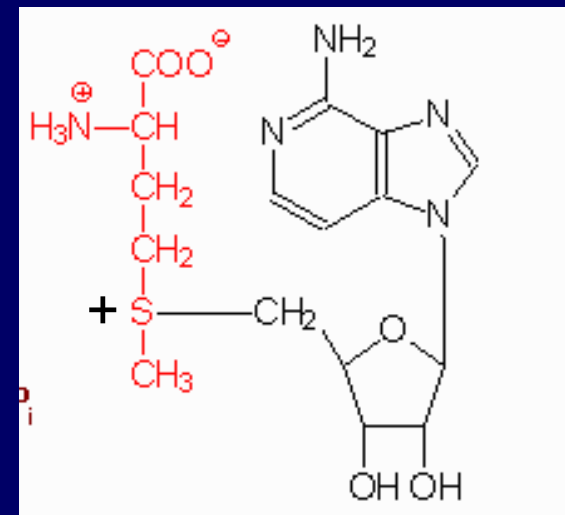
Guanidinoacetato
Nucleótidos (ADN y ARN)
Norepinefrina
Fosfatidiletanolamina
Acetilserotonina

Producto metilado

Creatina
Nucleótidos metilados
Epinefrina
Fosfatidilcolina
Melatonina



Además de ser un agente metilante, la S-adenosilmetionina es precursora de poliaminas, luego de decarboxilarse.



SAM

Hiperhomocisteinemia

¿Qué causa aumentos en la homocisteína plasmática?

- Deficiencias en vitaminas: B12, folato, B6 (PLP).
- Deficiencias hereditarias en cistationina beta-sintasa, o en metilen-tetrahidrofolato reductasa, o en metionina sintasa.
- Alteraciones renales.

Homocisteína total normal en plasma: 8-12 μM .

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Un aumento de 3 μM está asociado a un aumento del 11% en cardiopatía isquémica y de 19% en ataques cerebrovasculares.

Causa o biomarcador???

Hiperhomocisteinemia y suplementación

Los aumentos en homocisteína plasmática están relacionados a daño cardiovascular y neurológico.

La suplementación con vitaminas (folato, B12, B6) disminuye el nivel plasmático de homocisteína. **Pero, ¿mejora la salud cardiovascular?**

Varios estudios clínicos han abordado esta pregunta.

Un **meta-análisis** de resultados publicados sobre ocho ensayos para bajar la homocisteína y prevenir la enfermedad vascular... un total de **37,485** individuos.... se comparaban los efectos de vitaminas del complejo B.. 5 years... **NO hay evidencia que el uso de vitaminas B prevenga la enfermedad vascular.**

Clarke, 2011, J Inher Metab Dis