

MECANISMOS DE DESINTOXICACION O DETOXICACION

Dr. Oscar Luis Marsano, Profesor Titular.

Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Se entiende por mecanismos de desintoxicación el conjunto de reacciones que tienen lugar en el organismo y que tienden a facilitar la eliminación o a disminuir la acción tóxica de sustancias que normalmente se forman en él, como productos finales del metabolismo y que parecen no tener posterior utilización, tales como catabolitos de hormonas, productos de la acción bacteriana en intestino y que se hayan absorbido, etc.

Análogo tratamiento sufren también por el organismo algunas sustancias procedentes del exterior que ingresan acompañando a los alimentos, los medicamentos u otras sustancias que pueden llegar accidentalmente: insecticidas, plaguicidas, herbicidas, gases inhalados del medio ambiente, etc., como así también, tóxicos ingeridos voluntariamente.

Como consecuencia de estas reacciones, la toxicidad de esas sustancias disminuye y su solubilidad en agua aumenta, con lo que se facilita su eliminación.

Aunque un tanto esquemáticamente, los mecanismos de detoxicación se pueden dividir en procesos de: a) oxidación; b) reducción; c) hidrólisis; d) conjugación.

Frecuentemente, frente a una determinada sustancia, se asocian dos o más mecanismos de desintoxicación, por ejemplo: oxidación y conjugación.

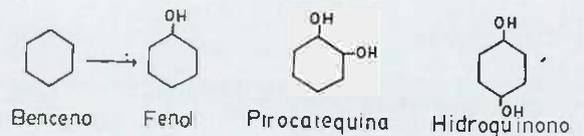
A veces, para una misma sustancia, los mecanismos de detoxicación difieren según la especie animal considerada.

En el caso del hombre, la mayor parte de estas reacciones tienen lugar en el hígado y en cierto grado en el epitelio intestinal. Las enzimas catalizadoras de las diversas reacciones de desintoxicación de catabolitos y drogas se encuentran en el retículo endoplásmico liso. En general son enzimas de baja especificidad, por lo que pueden actuar sobre diversos sustratos. A veces el carácter hidrofóbico del sustrato (agente tóxico), por ejemplo ácido cólico, fenobarbital, etc., lo obliga a colocarse en una fracción lipídica de la célula, pero luego de la reacción detoxicante, se hace más hidrosoluble y difunde hacia el citosol, de donde es eliminado. En el caso de la bilis, la difusión se hace desde el retículo endoplásmico a los canalículos biliares.

A) MECANISMOS DE OXIDACION

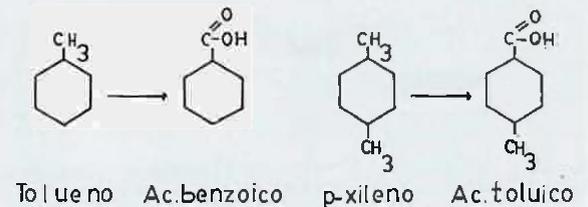
Los ejemplos más conocidos son las hidroxilaciones que sufren los hidrocarburos aromáticos frecuentemente usados como solventes, tales como: benceno, tolueno, etc.

En el caso del benceno (C₆H₆) se originan por lo menos tres metabolitos oxigenados, bien estudiados en el conejo: fenol, pirocatecol e hidroquinona:



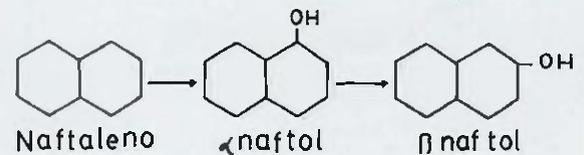
Los fenoles formados sufren posterior conjugación con sulfato activo o con el ácido glucurónico activo.

Si el benceno tiene cadenas laterales, éstas tienden a oxidarse para originar ácidos. Cuando poseen dos cadenas, solamente una suele oxidarse:

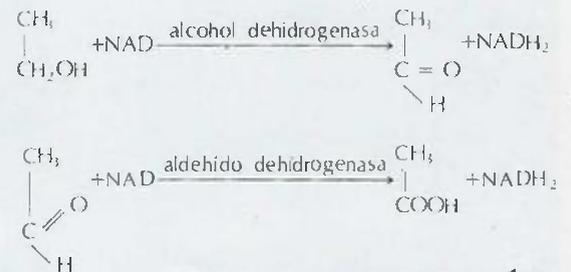


Los ácidos formados se conjugan y son eliminados.

Análogamente el naftaleno se oxida originando alfa naftol y beta naftol:

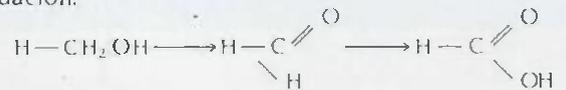


Los alcoholes, tanto alifáticos como aromáticos, experimentan oxidación; así el etanol que en pequeñas cantidades se elimina por orina, piel y pulmón, sufre oxidación inicial en el hígado, por acción de una alcoholdehidrogenasa:



El piruvato acelera el metabolismo del alcohol y viceversa (Leloir).

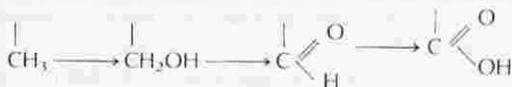
El alcohol metílico experimenta análoga oxidación:



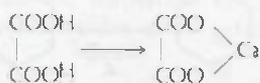
siendo el ácido fórmico más tóxico y de lenta eliminación.

Los alcoholes aromáticos, como el alcohol bencílico, se transforman en ácido benzoico, conjugándose en el hombre con la glicocola y eliminándose como ácido hipúrico. En las aves lo hace con la ornitina, eliminándose como ácido ornitúrico.

Los grupos metilos también suelen sufrir oxidación:



Las sustancias que tienen dos carboxilos próximos, difícilmente continúan su oxidación. Es el caso del ácido oxálico, que puede precipitar como oxalato de calcio, pudiendo originar cálculos renales:

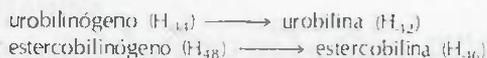


Esta sal de calcio se encuentra presente en diversos alimentos: espinacas, té, chocolate, espárragos, tomates, etc.

B) MECANISMOS DE REDUCCION

La reducción que experimenta en el intestino la bilirrubina (H_{46}) pasando a urobilinógeno (H_{44}) y estercobilinógeno (H_{48}) a pesar de ser por acción bacteriana, puede considerarse como mecanismo fisiológico, que facilita su eliminación.

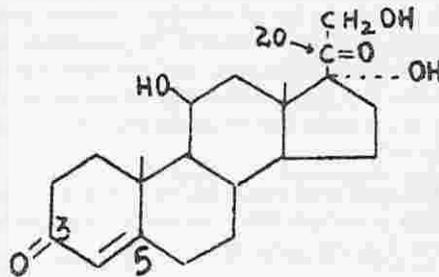
Los bilinógenos mencionados son prácticamente incoloros, pero fácilmente oxidables, transformándose en las correspondientes bilinas coloreadas, que dan a las materias fecales su color característico:



En su mayor parte estos pigmentos derivados de la bilirrubina son eliminados por heces, tomando la denominación genérica de estercobilinógeno-estercobilina.

Una parte de estos derivados no son excretados, sino absorbidos en el intestino, por medio de la vena porta pasan al hígado y en su mayoría reconvertidos en bilirrubina. Se establece así un ciclo enterohepático de los pigmentos biliares. Una fracción de ellos pasa a la circulación general y son eliminados por orina, tomando el nombre de urobilinógeno y urobilina (fracción oxidada) que da color a la orina.

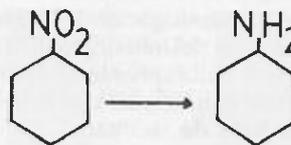
Mecanismos de reducción en el organismo son los que experimentan diversas hormonas corticoides, como el cortisol, que es el corticoide más abundante en el plasma y sustancias relacionadas, son inactivadas principalmente por el hígado mediante sucesivas reducciones: a nivel del C_5 , del grupo cetónico en C_3 y por último en el carbonilo cetónico del C_{20} :



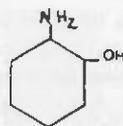
Se obtienen derivados dihidro, tetrahidro y hexahidrogenados que son posteriormente conjugados en su mayoría con el ácido glucurónico activo y en menor proporción con el sulfato activo, haciéndose más soluble en agua y eliminándose por orina.

Los esteroides en general y también otros catabolitos hormonales se excretan conjugados, por eso para su determinación en orina, es necesario someterlos a una hidrólisis previa, con ácidos minerales y posteriores lavados o con enzimas apropiadas, tales como betaglucuronidasas o sulfatasas.

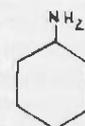
También se ejercen mecanismos reductores, sobre sustancias exógenas, o sea que proceden del exterior, como son algunos productos sintéticos nitrados, de interés industrial o terapéutico, como el cloranfenicol cuyos grupos nitratos pasan a aminas:



Estas aminas pueden conjugarse, o bien, previamente oxidarse pasando a amino fenoles generalmente en posición orto o para:

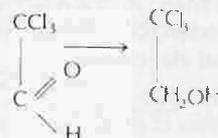


O-aminofenol



p-aminofenol

Otro ejemplo de medicamento que experimenta reducción es el cloral que pasa a tricloroetanol, el que luego es conjugado con el ácido glucurónico activo y eliminado por orina:

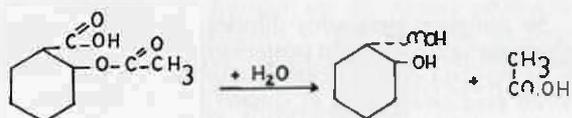


C) HIDROLISIS

Diversas sustancias utilizadas en terapéutica experimentan hidrólisis y después pueden seguir su propio metabolismo o bien reacciones de detoxificación, generalmente conjugación.

En el caso de los glucósidos o heterósidos, como la digital que se hidroliza, separándose la parte glucídica y la aglucona que en este caso es un derivado del fenantreno que primero se oxida y luego se conjuga con el ácido glucurónico activo o sulfato activo.

Otro caso muy conocido es la hidrólisis que sufre el ácido acetilsalicílico (aspirina) originando ácido acético y ácido salicílico:



El ácido salicílico es excretado parcialmente por riñón combinado con el ácido glucurónico activo.

El ácido acético o mejor el ácido acético activo,

$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S-CoA}$ (acetil CoA) sigue su metabolismo pudiendo concluir como CO_2 y H_2O en el ciclo de Krebs.

D) CONJUGACION

Se entiende por conjugación aplicado el término a los mecanismos de desintoxicación, a la unión de una sustancia que naturalmente se encuentra en el organismo (agente conjugante) con la sustancia cuya eliminación se trata de facilitar.

Pudiendo esta última ser exógena, o sea proceder del exterior, por ejemplo medicamentos, o bien endógenas, o sea provenir de la propia actividad celular, por ejemplo diversos catabolitos, facilitando de esa manera su eliminación.

Las reacciones por las cuales pierden actividad biológica determinadas sustancias del propio organismo son las mismas que producen detoxicación de las que proceden del exterior haciéndolas más hidrosolubles y en consecuencia más fácilmente excretables por orina.

Los principales agentes conjugantes cuya participación se ha demostrado en el hombre son: glicina, glutamina, cisteína, sulfato, acetilos, metilos, ácido glucurónico y tiosulfatos.

Los tiosulfatos proceden de la cisteína y convierten a los cianuros en sulfocianuros, compuestos relativamente no tóxicos. La reacción es catalizada por la enzima rodanasa y puede disponer de una pequeña cantidad de cianuro:



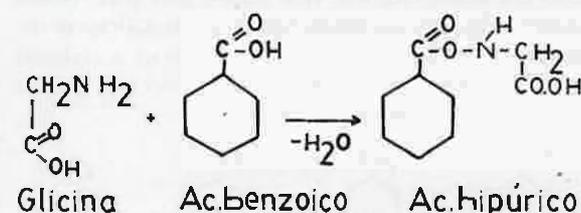
La glicina o glicocola

El caso más conocido es su conjugación con el ácido benzoico originando el ácido hipúrico, así llamado por haberse encontrado por primera vez en

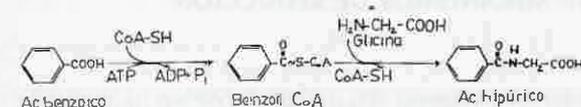
la orina del caballo. También se encuentra en orina de conejo, perro y hombre.

Su formación se ha estudiado como un modelo de síntesis de enlace peptídico. En el hombre se forma casi exclusivamente en el hígado y hasta cierta cantidad de ácido benzoico, se elimina cuantitativamente como ácido hipúrico. A grandes dosis se conjuga en parte con ácido glucurónico. Se ha utilizado como una prueba de función hepática (prueba de Quick).

Dando a ingerir al paciente una determinada cantidad de benzoato, deberá eliminar también una determinada cantidad de ácido hipúrico, por debajo de la cual será indicio de insuficiencia hepática:

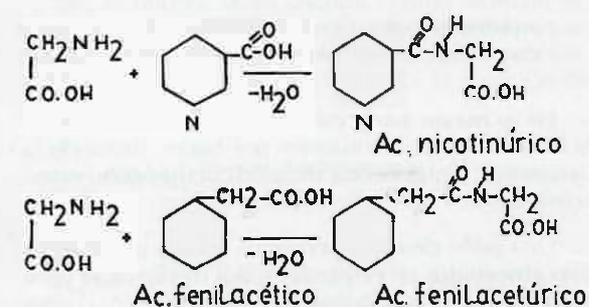


El ácido benzoico, como todo ácido orgánico, para reaccionar tiene que estar activado, para lo cual debe estar unido a la CoA:



En las aves, como agente detoxicante de benzoatos actúa la ornitina, formando ácido ornitúrico.

En el hombre la glicina puede formar derivados atóxicos con otros compuestos aromáticos, como ácido nicotínico, ácido fenilacético, etc.:



Este último se forma principalmente en el perro. En el caso del hombre la conjugación se hace sobre todo con glutamina, eliminándose como fenilacetil glutamina.

La glicocola también participa como conjugante en procesos metabólicos normales, formando los ácidos biliares conjugados, tales como ácido glicocólico y ácido glicóquenodesoxicólico.

Los ácidos biliares primarios son los ácidos cólico y quenodesoxicólico, sintetizados en el hígado a partir del colesterol.

En el hombre se forma de 200 a 500 mg/día, siendo ésta la cantidad de ácido biliar que diariamente se elimina por las heces.

Los ácidos biliares se pueden considerar como el producto final del catabolismo del colesterol en el organismo.

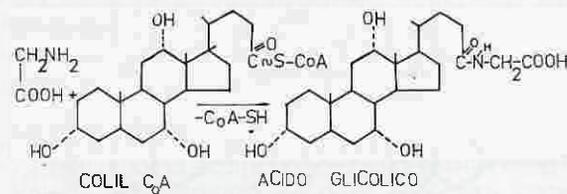
Estos compuestos, juntos con el colesterol que también se encuentra en la bilis, representan la única ruta importante de eliminación del colesterol.

Los ácidos biliares normalmente entran a la bilis conjugados con la glicina y la taurina.

En los microsomas del hígado existen enzimas activantes que los transforman en los acil-S — CoA correspondientes. Otras enzimas catalizan a estos ácidos biliares activados, conjugándolos con la glicina y la taurina, formando los ácidos glico y taurocólicos y los ácidos glico y tauroquenodesoxicólicos.

En el hombre la relación de los ácidos conjugados con glicina y con taurina es de tres a uno.

Los ácidos biliares concentrados en la vesícula formando parte de la bilis pasan al intestino, donde debido al pH alcalino se transforman en las sales correspondientes, sobre todo de sodio y de potasio, dada la abundancia de estos cationes:

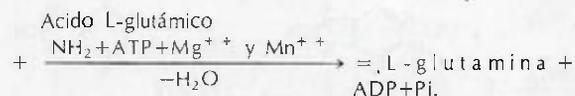


GLUTAMINA

Se origina en diversos tejidos, hígado, cerebro, etc. Se encuentra en plantas y bacterias. Se forma a partir del glutamato presente en todas las formas de vida.

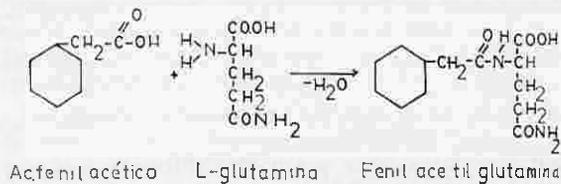
La L-glutamina y el L-glutamato son de fundamental importancia para la biosíntesis de los aminoácidos.

La glutamina se forma del ácido L-glutámico, combinándose con NH_4^+ en una reacción que requiere ATP y es catalizada por una glutamino sintetasa.



Por esto se puede considerar a los glutamatos agentes detoxicantes del NH_3 .

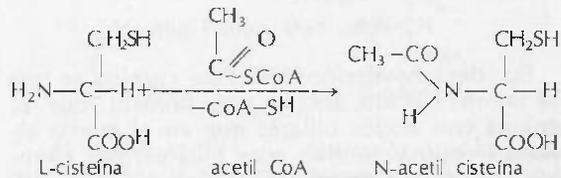
En el hombre y en el chimpancé la glutamina es el principal agente conjugante del ácido fenilacético, formándose fenilacetilglutamina:



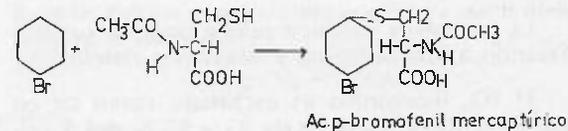
El ácido fenilacético en el perro se conjuga con glicocola, originando el ácido fenacetúrico, y en la gallina con ornitina, formando el ácido fenil acetil-ornitúrico.

CISTEINA

Como conjugante en el hombre tiene poca extensión. Cuando ocurre experimentalmente acetilación en su grupo amino, formando N-acetil cisteína:



La N-acetil cisteína actúa como agente conjugante de diversos compuestos aromáticos formando los ácidos mercaptúricos, por ejemplo: benceno, hidrocarburos policíclicos, anillos halogenados, etc. Uno de los ejemplos más típicos es con el monobromobenceno:



El S de la cisteína se une con un C del núcleo.

La administración reiterada de alguno de estos tóxicos a animales con baja ingesta proteica, determina detención de su desarrollo.

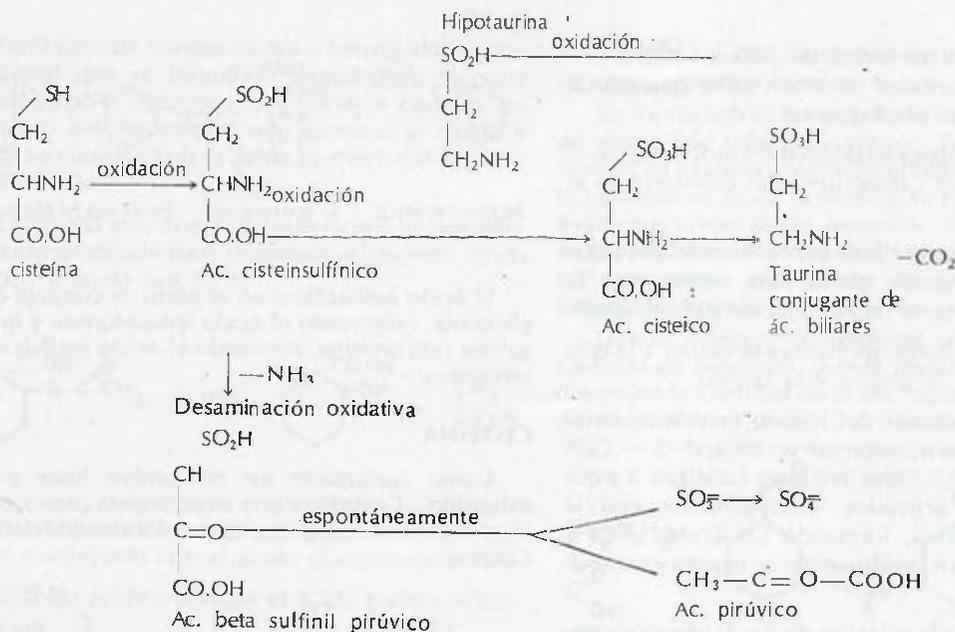
Se atribuye a que la cisteína requerida para el normal desarrollo es usada en estos procesos de detoxicación (White y Yackson).

La cisteína participa también, aunque en forma indirecta, en la detoxicación de sustancias orgánicas que se eliminan como compuestos sulfoconjugados, porque el sulfato se origina de la oxidación del S de la cisteína y de la metionina.

SULFOCONJUGACION

El sulfato que participa en la detoxicación de los compuestos orgánicos que se eliminan por orina como sulfoconjugados proviene de la oxidación del S de la cisteína y de la metionina.

La cisteína es oxidada en su grupo sulfhidrilo formando sucesivamente ácido cisteinsulfínico y ácido cisteico:



Por decarboxilación del ácido cisteico se forma taurina (ácido amino etilsulfónico), que se conjuga con ácidos biliares que en el medio alcalino intestinal forman sales biliares; por ejemplo: taurocolato de sodio.

Por decarboxilación del ácido cisteinsulfínico se forma la hipotaurina, que por oxidación también puede dar taurina.

Por procesos de transaminación y oxidación el ácido cisteinsulfínico pasa a ácido beta sulfínil pirúvico, el que espontáneamente se descompone en piruvato y sulfito, que pasa a sulfato.

La metionina también puede originar sulfatos pasando a homocisteína y después a cisteína.

El SO₄ inorgánico es excretado como tal en orina, donde representa de 85 a 95 % del S urinario.

El resto se encuentra como ésteres orgánicos o sulfatos éteres producidos en el hígado. Constituyendo en orina el llamado S étéreo.

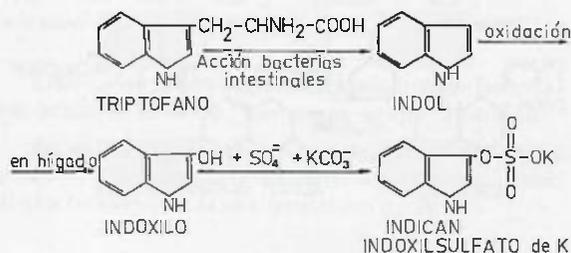
Son las sales de Na⁺ o de K⁺ de ésteres sulfúricos de fenoles, cresoles, indol, escatol, etc. Algunas de estas sustancias provienen del metabolismo tisular, hormonas esteroideas, del catabolismo de la adrenalina, etc., otras proceden de sustancias formadas en el intestino como consecuencia de la actividad bacteriana: indol, escatol, etc.

Los productos resultantes son menos tóxicos y por ser más ácidos y solubles se eliminan más fácilmente por orina.

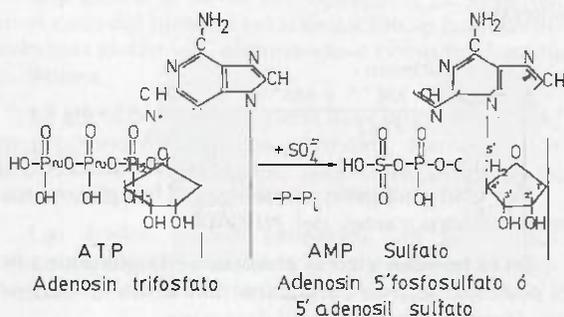
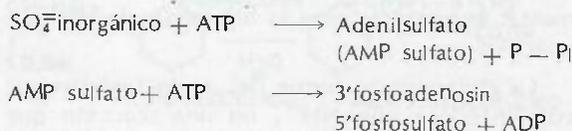
La sal potásica del ácido indoxilsulfúrico es el "indicán" y su cantidad en orina guarda relación con la magnitud de los procesos de putrefacción intestinales.

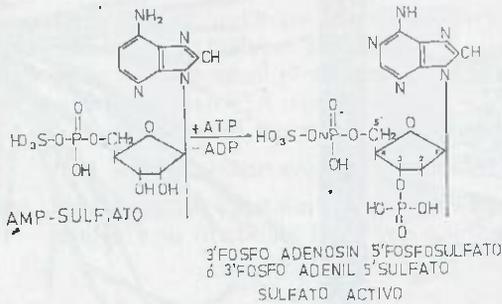
Proviene del triptófano, el que en gran parte por acción bacteriana en intestino sufre desaminación y posteriores y sucesivas decarboxilacio-

nes, originando escatol e indol responsables del olor de las materias fecales. La parte del triptófano que se absorbe va al hígado, donde se oxida transformándose en indoxilo que se elimina por riñón previa conjugación con sulfato activo y se salifica con KCO₃H formando indoxil sulfato de potasio (indicán):



Sulfato activo: el SO₄ inorgánico, procedente como se indicó de la oxidación de los aminoácidos cisteína y metionina, para actuar debe hacerlo "activado", para lo que requiere ATP, produciéndose las siguientes reacciones.





El sulfato activo puede ser transferido a la molécula aceptora. Siendo el responsable de todas las sulfataciones que ocurren en el organismo, tanto en procesos de detoxificación frente a sustancias exógenas y endógenas, como en procesos de biosíntesis, por ejemplo de mucopolisacáridos sulfatados, tales como condroitinas (S) y heparinas.

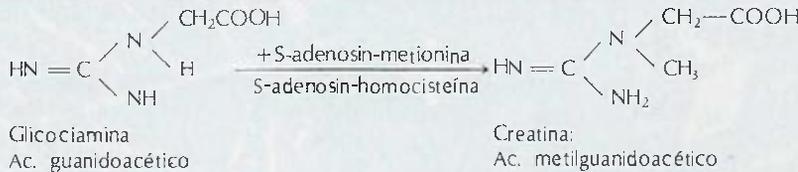
Se han efectuado experiencias empleando el SO_4 activo marcado como S_{35} en tumores de células cebadas en el ratón, observándose su incorporación a la heparina. También se observó en pollos la formación de condroitin (S) en los cartílagos.

La somatotrofina aumenta la producción de un factor de sulfatación responsable de la incorporación de sulfatos en las moléculas de condroitin sulfato, constituyente de la sustancia fundamental del cartílago.

También hay pruebas que la vitamina A participa en la activación de los sulfatos requeridos para la síntesis de los mucopolisacáridos, explicando esta propiedad el papel de la vitamina en la formación del tejido óseo y en el normal desarrollo del tejido dentario.

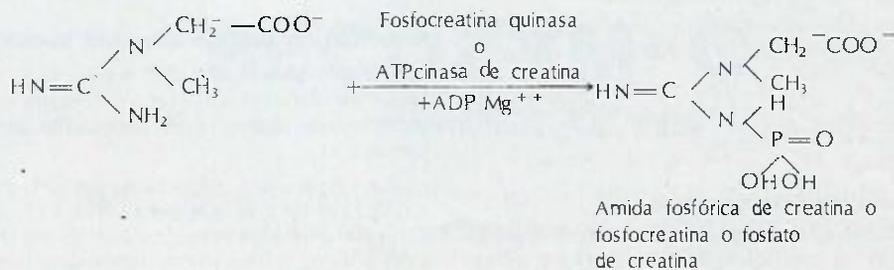
METILACIONES

Este proceso ocurre no sólo en detoxificaciones y síntesis, sino también en otros conocidos como



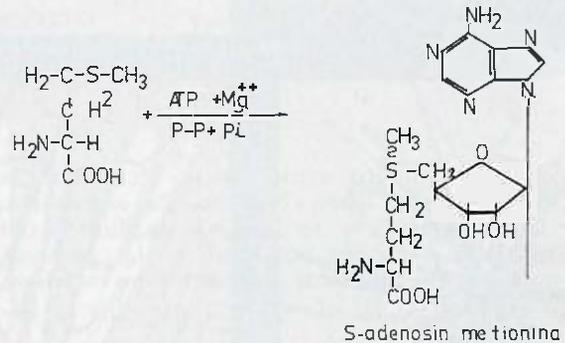
Esta reacción tiene lugar en el hígado y requiere para producirse ATP y O_2 .

La creatina es fosforilada por ATP en reacción catalizada por la cinasa de Creatina (CPK) pasando a fosfato de creatina. La reacción es libremente reversible y en reposo muscular la mayor parte se encuentra como fosfato de creatina. Aunque el ATP



“transmetilaciones”, en que sustancias tales como colina, betaína y metionina intercambian sus CH_3 . Siempre las reacciones son catalizadas por las correspondientes “transferasas”.

El agente metilante por excelencia, en procesos de detoxicación y síntesis es la metionina “activa”, o sea la S adenosin metionina, cuya existencia fue demostrada por primera vez por Cantoni de la Universidad de Nápoles:



Al ceder el CH_3 la metionina queda como homocisteína, o más exactamente, como S adenosin homocisteína.

Los iones onios, como el sulfonio de la S adenosin metionina y el amonio de la betaína, poseen enlaces CH_3 de alta energía, lo que explicaría su capacidad metilante.

Participa en procesos de síntesis y desintoxicaciones endógenas y exógenas, tales como:

Síntesis de la creatina. Partiendo del ácido guanidoacético, que se forma en riñón a partir de la arginina y glicocola:

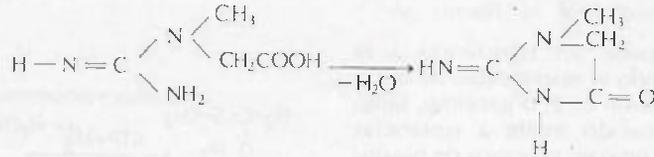
es la fuente inmediata de energía para la contracción muscular, su concentración es muy pequeña y sólo suficiente para mantener la contracción durante una fracción de segundo.

En los músculos de los vertebrados la principal fuente de fosfatos de alta energía es la fosfocreatina, la que fácilmente puede ceder un fosfato de alta energía al ADP transformándolo en ATP:

En reposo el músculo de mamífero contiene de cuatro a diez veces más fosfocreatina que ATP.

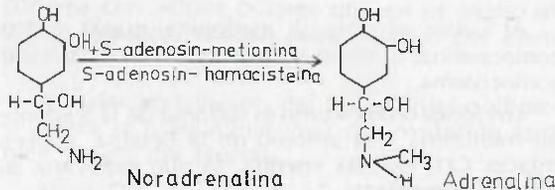
La cinasa de creatina y la fosfocreatina están en el mismo compartimiento celular con el ATP directamente disponible, para las proteínas contráctiles.

Cuando se produce la contracción, baja la concentración de ATP y sube la de ADP por la utilización del fosfato de alta energía para trabajo mecánico.

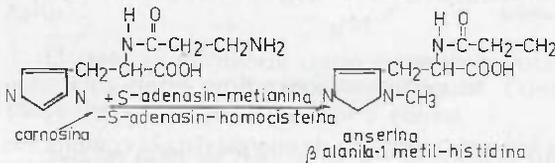


En orina normal existe muy poca creatina, casi toda se elimina como creatinina que se considera como un producto de desecho, sin función útil. Siendo su excreción por orina, en las 24 horas, notablemente constante para un mismo individuo.

Síntesis de la adrenalina a partir de la norepinefrina:



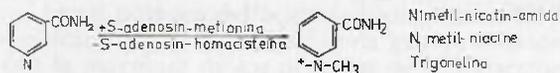
Participa también en la síntesis de la colina, a partir del dimetil etanol amonio (transmetilación) y de las bases metiladas de los ácidos nucleicos. De la síntesis de anserina, que es la metil carnosina. Son dipéptidos constituyentes del músculo, derivados de histidina y β alanina (dipéptidos en que las uniones peptídicas se hacen, entre amina de histidina y COOH de β alanina).



Como detoxicante:

- Frente a tóxicos exógenos: Ciertos medicamentos, como los barbitúricos y algunos alcaloides, sufren N metilaciones.
- Frente a tóxicos endógenos pueden ocurrir N metilaciones y O metilaciones.

El ejemplo más importante de las N metilaciones en detoxicaciones es el de la nicotinamida o niacina (Vit. pp1):



O metilaciones en catecolaminas

La adrenalina y la norepinefrina sufren O metilaciones, siendo su catabolito más importante, eliminado por orina, el ácido 3 metoxi 4 hidroximandélico.

Esto modifica el equilibrio de la reacción de la cinasa creatina que tenderá a ir de derecha a izquierda, o sea que la fosfocreatina cederá fosfato al ADP, quedando más ATP para ser utilizado en la contracción y se liberará creatina.

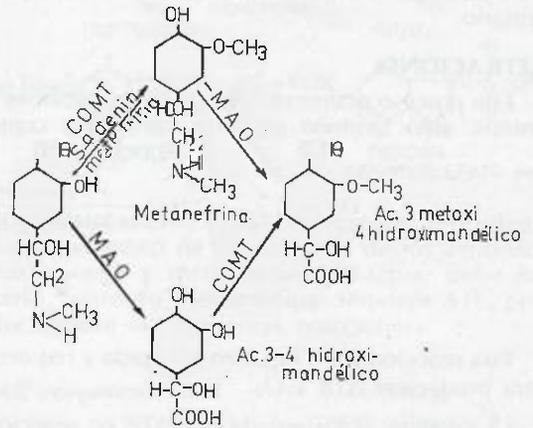
Fácilmente la fosfocreatina origina ATP.

La creatina se elimina por orina, casi toda como creatinina que es el anhídrido de creatina:

co, el que a su vez en su mayoría se conjuga con SO_4^- y ácido glucurónico.

La mayor parte de las catecolaminas secretadas son inactivadas y catabolizadas principalmente en el hígado por metilación de uno de los grupos fenólicos, generalmente el 3, a cargo de la catecol O metil transferasa (COMT) que se encuentra disuelta en el citoplasma y utiliza S adenosin metionina como fuente de CH_3 . También se produce una desaminación oxidativa de la cadena aminada, catalizada por una monoaminoxidasa (MAO), que se encuentra en las mitocondrias y que también actúa sobre la tiramina, triptamina y serotonina.

El hígado es particularmente rico en COMT y MAO:

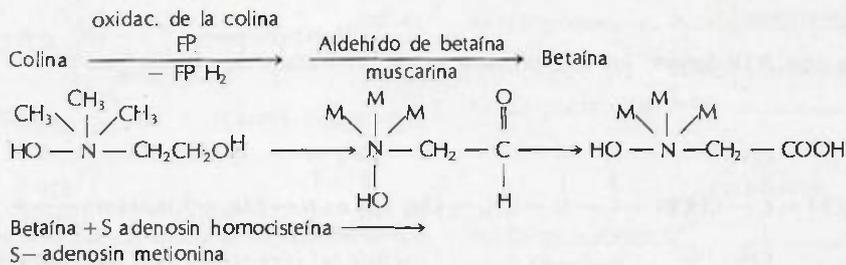


Los metabolitos se excretan por orina conjugados con SO_4^- y glucuronato. Los más importantes son el ácido 3 metoxi 4 hidroximandélico, también llamado ácido Vanil mandélico (V.M.A.), y la metanefrina ó 3 metoxi adrenalina.

Remetilación de la S adenosin homocisteína

Hemos observado que S adenosin metionina al ceder metilo pasa a S adenosin homocisteína, la que para formar nuevamente metionina debe a su vez tomar CH_3 .

La fuente más importante de CH_3 en el organismo es la colina, la que para ceder CH_3 a la homocisteína debe previamente oxidar su alcohol, pasando a muscarina (aldehído de betaína) y luego a betaína (ácido), que es el dador directo:



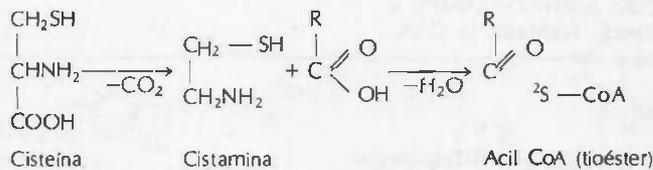
De modo que la colina y betaína pueden servir como fuente de CH₃ para resintetizar metionina sin requerir ATP.

ACETILACIONES

Es un mecanismo bastante generalizado en que el acetilo puede combinarse preferentemente con

los grupos oxhidrilos (OH⁻) y aminados (NH₂).

Para actuar el ácido acético, como todo ácido carboxílico, debe estar "activado", o sea combinado con la CoA-SH, para lo que el ácido se combina con el grupo sulfhidrilo (SH⁻) de la CoA-SH. Dicho grupo proviene de la cistamina, o sea del resto de cisteína que ha sufrido decarboxilación:

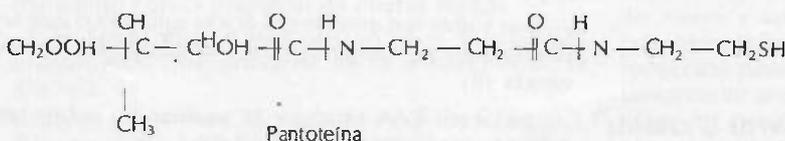
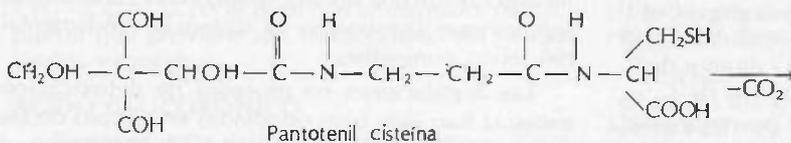
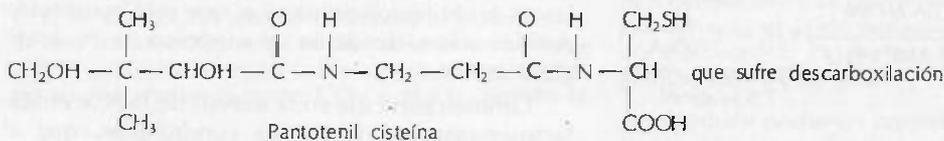
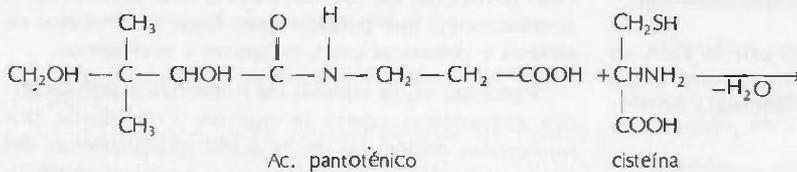
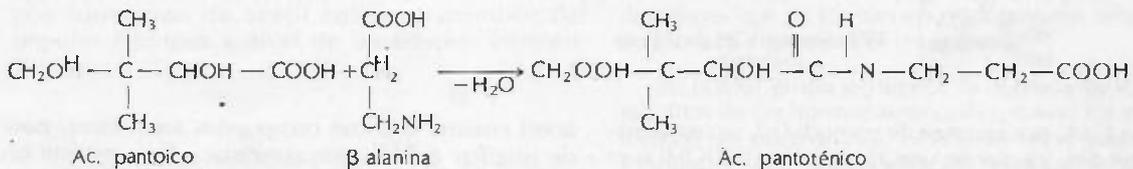


La estructura de la CoA es bastante compleja y deriva de una vitamina del grupo B; el ácido pantoténico.

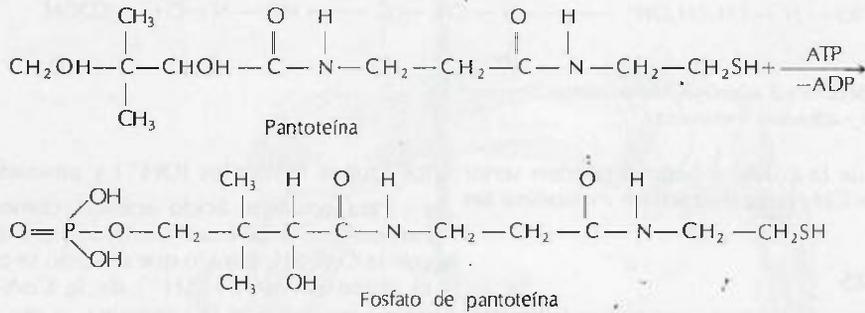
No es la primera vez que observamos que una coenzima está constituida por una vitamina, o sea

una estructura que el organismo no sintetiza y que debe estar en los alimentos.

El ácido pantoténico es sintetizado por microorganismos a partir del ácido pantoico y beta alanina.

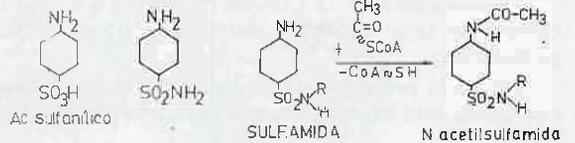
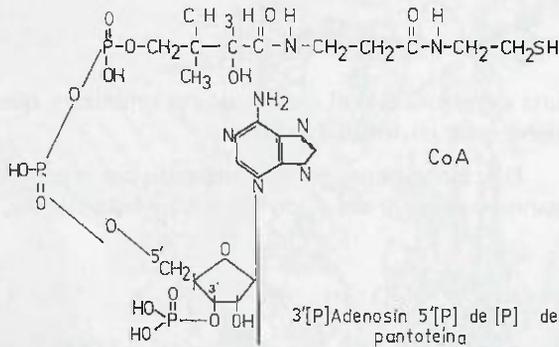


La pantoteína con ATP forma, en una primera etapa, el fosfato de pantoteína:



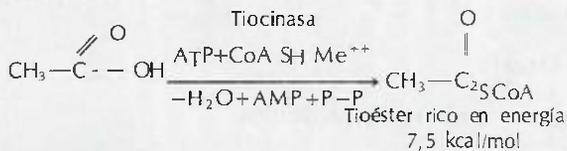
La acción del ATP continúa:

- 1º) agregando un ácido adenílico (AMP), y
- 2º) un P en 3' quedando formada la CoA:



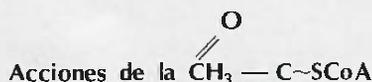
La CoA, por razones de comodidad, se representa CoA-SH, ya que se une al carboxilo (COOH) que se va a activar por el SH⁻ de la mercapto etilamina o aminoetanotiol.

La activación del ácido acético por la CoA se realiza en forma análoga a los demás ácidos, o sea en presencia de ATP, Mg⁺⁺, y la tiorinasa correspondiente:



Las tiorininas que actúan sobre los ácidos grasos alifáticos se han dividido en tres grupos, el 1º) actúa sobre el ácido acético y propiónico; el 2º) sobre ácidos que poseen entre 4 a 12 átomos de C., y el 3º) sobre ácidos de mayor número de C.

Los ácidos unidos a la CoA-SH poseen elevada capacidad de transferencia. Su hidrólisis, exergónica, es del orden de 7,5 kcal por molécula.



Hemos considerado la acetilación de la cisteína (procedente del glutatión), con formación de N

acetil cisteína que con compuestos aromáticos, puede originar ácidos mercaptúricos. Pero es éste un caso particular, de un mecanismo más general de N acetilaciones, que pueden tener lugar en procesos de síntesis y detoxicaciones exógenas y endógenas.

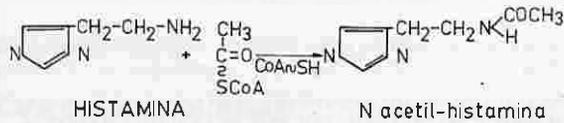
Participa en la síntesis de numerosos polisacáridos complejos, como la quitina, constituida por numerosas moléculas de N acetil glucosamina; del ácido hialurónico, formado por numerosas moléculas de ácido glucurónico y N acetil glucosamina.

También participa en la síntesis de la N acetilgalactosamina, que forma las condroitinas, que al incorporar sulfatos activos, originan las condroitinas sulfatos que constituyen la sustancia fundamental del tejido conjuntivo.

Las acetilaciones en procesos de detoxicación exógena han sido bien estudiadas en el caso de las sulfas, las que detienen su poder bacteriostático al experimentar N acetilaciones.

Las sulfas son amidas del ácido sulfanílico que se diferencian por tener diversos sustituyentes en la amida (R).

La acetil CoA produce N acetilación sobre las NH₂ de las sulfas, inactivándolas:

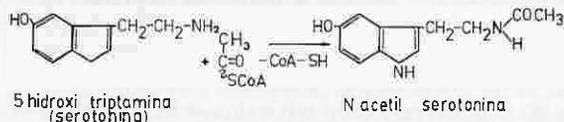


Las sulfas ejercen función bacteriostática por su analogía estructural con el ácido p. amino benzoico (PABA), compitiendo en las células con las sustancias enzimáticas que normalmente emplean PABA para su desarrollo.

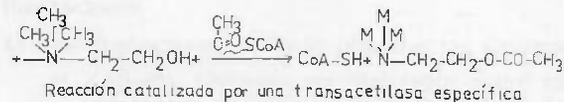
Acción detoxicante sobre agentes endógenos

Tiene lugar N y O acetilaciones.

N acetilación: se produce sobre diversas aminas cíclicas, tales como: histamina y 5 hidroxitriptamina (serotonina):

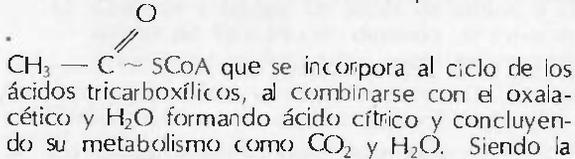


O-acetilación: la acción de acetil CoA sobre grupos OH es también conocida. El ejemplo más importante es la acetilación fisiológica de la colina con formación de acetil colina, transmisor del impulso nervioso a nivel de las sinapsis interneuronales:



La colinesterasa cataliza la hidrólisis de la acetilcolina.

Finalmente cabe recordar que es como

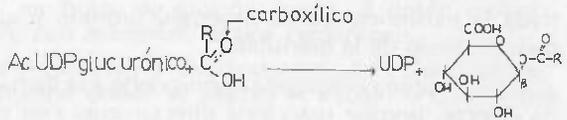
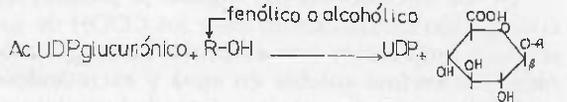
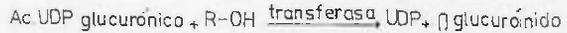
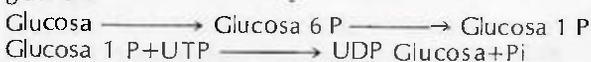


principal alimentador del ciclo, puesto que proviene del metabolismo del glúcido, lípidos y proteínas.

ACIDO GLUCORONICO

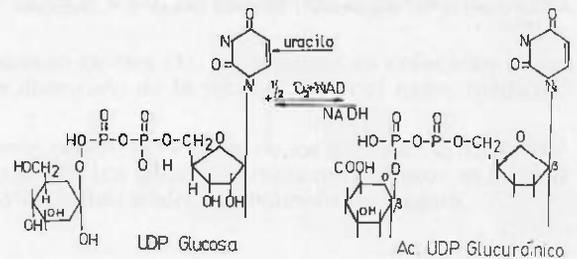
Proviene de la oxidación de la glucosa. En orina puede encontrarse entre 150-2000 mg/día, aumentando con la ingestión de ciertas drogas.

El ácido glucurónico activo es el ácido UDP glucurónico que proviene de la oxidación de la glucosa.



La oxidación de la glucosa en C₆, ocurre teniendo su C₁ protegido, sin alterar su grupo hemiacetalico.

El ácido glucurónico está listo para unirse a diversos grupos OH, ya sean fenólicos o alcohólicos, y a grupos COOH formando los glucurónicos respectivos, en su C₁ en posición beta.



El ácido glucurónico "activo" puede formar con la participación de las transferasas correspondientes, los glucurónidos de los compuestos hidroxilicos que se forman en el organismo (endógenos) o que ingresan a él (exógenos).

Al primer grupo pertenece la mayoría de los catabolitos de las hormonas sexuales, como los glucurónidos del pregnandiol, catabolitos de la adenalina y noradrenalina, como el ácido 3 mitoxi 4 hidroxil vanil mandélico, etc.

Ejemplos pertenecientes al segundo grupo, o sea procedentes del exterior (exógenos), tenemos: cloranfenicol, mentol, alcanfor, morfina, acetamida, piramidón, etc.

Debemos recordar que algunas sustancias pueden detoxicarse con diferentes agentes conjugantes, por ejemplo el ácido benzoico con glicocola y ácido glucurónico, catabolitos hormonales con ácido glúcurónico y con sulfatos, etc.

También podemos considerar una suerte de detoxicación la conjugación de la bilirrubina en el hígado, en su mayoría con el ácido UDP glucurónico y en menor proporción con sulfato activo.

La bilirrubina proviene de la hemoglobina procedente de los glóbulos rojos, que han cumplido su ciclo vital. La hemoglobina unida a la haptoglobina, experimenta en el sistema retículo endotelial transformaciones tales como oxidaciones y pérdida de hierro y apertura del ciclo porfirínico, por su puente metínico alfa, formando biliverdina, que por reducción pasa a bilirrubina. Esta bilirrubina es relativamente poco soluble en agua y es la bilirrubina libre, no conjugada, indirecta, que marcha en el plasma unida a las albúminas.

En los microsomas del hígado se produce su conjugación (detoxicación) entre los COOH de sus residuos propiónicos con el C₁ del ácido glucurónico, haciéndose soluble en agua y excretándose en la bilis como glucurónico. Estando bien demostrada la existencia de un monoglucuronido y un diglucuronido de la bilirrubina.

La bilirrubina conjugada corresponde a la llamada directa, porque reacciona directamente con el

reactivo de Erlich, aplicado en suero por Imas van den Bergh (ácido sulfanílico diazotado), en cambio la bilirrubina no conjugada reacciona previo tratamiento con alcohol, por eso se la llama indirecta.

En los recién nacidos suele haber un déficit de transferasas de glucuronilo, que agregado a una mayor hemólisis puede originar ictericia, en base a un aumento en suero de bilirrubina indirecta, o sea la no conjugada, que es más nociva por no haber sido aún detoxicada por el hígado.

BIBLIOGRAFIA

1. Cantarow, A., y Shepartz, B.: "Bioquímica". Cuarta Edición. Editorial Interamericana, S. A., 1969.
2. Deulofeu, V.; Marézi, A.; Stoppani: "Química Biológica". Novena Edición. Editorial "El Ateneo", Buenos Aires, 1967.
3. Laguna, J.: "Bioquímica". Segunda Edición. Editada por La Prensa Médica, México, 1967.
4. Lehninger, A. L.: "Bioquímica". Ediciones Omega, S. A., Barcelona, 1972.
5. Harper, H. A.: "Manual de Química Fisiológica". Séptima Edición. Editorial El Manual Moderno, S. A., México, 1980.
6. Pasternak, C. A.: "Bioquímica Humana". Editado por ESPAXS, S. A., Barcelona, 1980.
7. West, E. S.; Todd, W.; Masna, H., y Brugger, V.: "Bioquímica Médica". Cuarta Edición. Editorial Interamericana, S. A., 1966.