



## METABOLISMO DE COMPUESTOS NITROGENADOS.

### **Brandan, Nora C.**

Profesora Titular. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

### **Aispuru, Gualberto**

Ayudante Alumno por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

## INTRODUCCIÓN.

El Nitrógeno (N) junto a otros elementos, como Carbono, Oxígeno e Hidrogeno participan en la constitución de las moléculas orgánicas fundamentales de la materia viva. Entre los compuestos constituyentes del organismo, el N forma parte de un grupo de compuestos orgánicos de gran jerarquía biológica a los cuales están asignadas funciones muy importantes, como lo son las proteínas y los nucleótidos. Este elemento constituye por si solo el 3% del peso corporal.

En la atmósfera, el N molecular ( $N_2$ ), es muy abundante. Esta molécula es casi no reactiva o inerte debido a su triple enlace que la estabiliza. Antes de poder ser utilizado por los animales, el N atmosférico debe ser “fijado” mediante una cadena de reacciones. En primer lugar el nitrógeno debe ser reducido de  $N_2$  a  $NH_3$  (amoníaco) en un proceso llamado **amonificación**, llevado a cabo por microorganismos y descargas eléctricas en la naturaleza. Posteriormente, el  $NH_3$  es oxidado a nitritos y nitratos ( $NO_2^-$  y  $NO_4^-$ ) por bacterias saprofitas, proceso llamado **nitrificación**. En el suelo, estas formas oxidadas son “asimiladas” por los vegetales incorporando el N a estructuras biológicas, los aminoácidos, proteínas y demás compuestos; de ésta manera este elemento pasa a formar parte de la cadena alimentaría, en la cual el ser humano es un eslabón más.

El estudio del metabolismo de los compuestos nitrogenados dentro del organismo comprende uno de los grandes temas de la Bioquímica. En esta guía nos ocuparemos en forma práctica, por un lado del **metabolismo de las proteínas y los aminoácidos**; y por otro del **metabolismo de nucleótidos**

## Equilibrio Nitrogenado.

En el ser humano, la principal fuente de sustancias nitrogenadas son las proteínas de la dieta. Como estos compuestos, a diferencia de carbohidratos y grasas, no se almacenan como reserva, los niveles en las células se regulan por el equilibrio entre anabolismo y catabolismo, es decir un balance entre biosíntesis y degradación de proteínas, a lo que también se conoce como *recambio normal de proteínas*. Por tanto, un adulto sano que ingiere una dieta variada y completa se encuentra generalmente en situación de **“equilibrio nitrogenado”**, un estado en el que la cantidad de nitrógeno ingerida cada día es equilibrada por la cantidad excretada por heces, orina y sudor, sin que se produzca ningún cambio neto en la cantidad de nitrógeno del organismo. Sin embargo, en ciertas condiciones, el organismo se halla en equilibrio nitrogenado negativo o positivo (Cuadro 1).

<b>Cuadro 1. Balance nitrogenado. Situaciones de desequilibrio.</b>	
<b>Equilibrio Nitrogenado Negativo</b>	<b>Equilibrio Nitrogenado Positivo</b>
Inanición	Niñez (crecimiento y desarrollo)
Desnutrición proteica	Mujeres gestantes
Senectud	Período post-inanición
Fiebre severa	
Diabetes no controlada	
Neoplasias avanzadas	
Período post-quirúrgico	
Traumatismos	
Quemaduras extensas	
Sepsis e infecciones	

En la situación de **equilibrio nitrogenado negativo** se excreta mayor cantidad de nitrógeno del que se ingiere. Esto tiene lugar en la inanición, la desnutrición proteica y en ciertas enfermedades que cursan con catabolismo aumentado. Durante la inanición prolongada las cadenas carbonadas de los aminoácidos son necesarias para la gluconeogénesis; el amoníaco (nitrógeno) liberado de los aminoácidos es excretado principalmente en forma de urea y no se reincorpora a las proteínas. También puede darse un equilibrio negativo durante la vejez, la fiebre severa, proteólisis de la diabetes no controlada y, de gran importancia médica, en neoplasias, donde el catabolismo se encuentra exaservado. En el otro extremo, puede hallarse **equilibrio nitrogenado positivo** cuando lo ingerido supera a lo excretado, tal caso se da en niños en edad de crecimiento, puesto que están aumentando su peso corporal e incorporando más aminoácidos en las proteínas somáticas. Puede darse equilibrio nitrogenado positivo durante el embarazo y durante la alimentación post-inanición.

La determinación del balance de nitrógeno en un paciente es un parámetro bastante eficaz para establecer catabolismo, deficiencias o excesos de proteínas en su dieta y conocer, junto a otros indicadores, su estado nutricional.

## **METABOLISMO DE PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS.**

### **ALIMENTACIÓN, DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN.**

---

**Requerimiento de proteínas.** Las proteínas dietarias deben proveer los aminoácidos necesarios para mantener el balance nitrogenado. Un adulto debe incorporarse 0.8gr de proteínas por kg de peso corporal por día. En embarazadas deben adicionarse al requerimiento para un adulto 30gr por día durante toda la gestación. Durante la lactancia debe agregarse 20gr por día para cubrir la necesidad de síntesis de proteínas de la leche. Lactantes menores de 1 año deben recibir 2gr/kg/día, niños de 1 a 10 años 1.2gr/kg/día y adolescentes 1gr/kg/día. En todos los grupos de edades el requerimiento aumenta ante procesos que acrecienten el catabolismo.

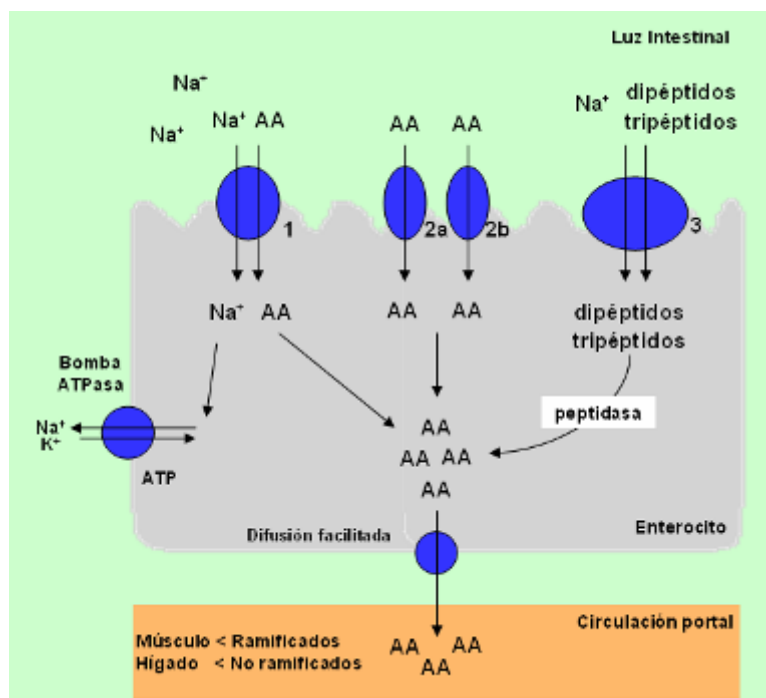
**Alimentos ricos en proteínas.** Entre estos tenemos a los de origen animal: carnes, huevos y leche; y a los de origen vegetal, donde la soja ocupa el primer lugar en contenido proteico, seguida por los cereales. Los alimentos de origen animal son también llamados alimentos con proteínas de *alto valor biológico*, debido a que contienen gran cantidad de aminoácidos que el cuerpo requiere en forma indispensable por no poder sintetizarlos (esenciales); por el contrario, las proteínas aportadas por la soja, por ejemplo, son de muy *bajo valor biológico* por su bajo contenido en aminoácidos esenciales.

Una alimentación pobre en proteínas es la causa más frecuente de desnutrición. Los cuadros más serios de malnutrición proteica son el **kwashiorkor**, observado en niños con dietas pobres en proteínas de buen valor biológico y dietas ricas en carbohidratos, caracterizado por retardo del crecimiento, abdomen globoso, disminución de albúmina en plasma, anemia y hepatomegalia; y el **marasmo**, producido por déficit crónico de proteínas y calorías en la dieta, con pérdida del tejido graso y gran parte de la masa muscular en un proceso de consumición severo.

**Digestión.** La hidrólisis de las proteínas de los alimentos se inicia en el estómago. Aquí la *pepsina*, una endopeptidasa secretada como pepsinógeno por las células parietales de la mucosa gástrica, escinde las proteínas en segmentos de menor peso molecular. Estos pasan al duodeno donde se encuentran tres endopeptidasas: *tripsina*, *quimiotripsina* y *elastasa* del jugo pancreático, que los degradan en trozos menores, del tipo polipéptidos. Hasta aquí no se han producido aminoácidos libres; estos comienzan a aparecer gracias a la acción de dos *exopeptidasas* que van atacando los péptidos desde sus extremos. La *carboxipeptidasa*, de origen pancreático, y la *aminopeptidasa* intestinal. Finalmente quedan tri- y dipéptidos, cuya hidrólisis es catalizada por *tripeptidasas* y *dipeptidasas* del borde en sepillo del intestino. De esta manera, las proteínas de la dieta son degradadas hasta aminoácidos libres, di- y tripéptidos.

**Absorción.** Los productos finales de la digestión de proteínas son incorporados a los enterocitos utilizando distintos mecanismos. Un grupo de aminoácidos libres se incorporan por un **cotransporte activo estereoespecífico**. El proceso es similar al de absorción de la glucosa. Se trata de un cotransporte con  $\text{Na}^+$ , dependiente del funcionamiento de la Bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa. Este sistema es utilizado por los aminoácidos neutros, aromático, alifáticos, fenilalanina, metionina, aminoácidos ácidos y prolina. Un grupo menor de aminoácidos (básicos y neutros hidrófobos) ingresan a la célula por **difusión facilitada** ( $\text{Na}^+$  independiente). Por otro lado, los di- y tripeptidos son transportados por sistemas propios que dependen del gradiente

químico del  $\text{Na}^+$  y una vez dentro de la célula son escindidos a aminoácidos libres por peptidasas intracelulares. Los aminoácidos liberados en el citoplasma pasan luego al intersticio y a los capilares sanguíneos por difusión facilitada. Una vez en el torrente sanguíneo portal, los aminoácidos ramificados son deportados preferentemente al músculo mientras que los no ramificados se dirigen al hígado (Figura 1). En condición normal solo llegan a la sangre aminoácidos libres; sin embargo, se dan algunas situaciones fisiológicas y patológicas en las cuales debe aceptarse la posibilidad de la absorción de proteínas enteras o trozos moleculares de gran tamaño. Esto explicaría el mecanismo de la enfermedad celíaca, en la cual existe un defecto de la mucosa que posibilita la absorción de polipéptidos (gliadina) resultantes de la digestión del gluten, la principal proteína del trigo, avena, centeno y cebada. Se produce intolerancia a dicha proteína, determinando un cuadro clínico muy severo.



**Figura 1.** Esquema de la absorción de aminoácidos (AA) en intestino. 1. Co-transporte estereoespecífico (transporte activo secundario  $\text{Na}^+$  dependiente). 2a. Difusión facilitada sistema  $\text{y}^+$  (aminoácidos básicos). 2b. Difusión facilitada sistema L (aminoácidos neutros hidrófobos). 3. Transportadores de di- y tripéptidos  $\text{Na}^+$  dependiente.

## Aminoácidos esenciales y no esenciales.

El hombre solo puede sintetizar 11 de los 20  $\alpha$ -aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas. Aquellos aminoácidos que no pueden ser sintetizados por el organismo se denominan “**esenciales**”, ya que deben obtenerse de los alimentos de la dieta que los contienen (Cuadro 2).

Cuadro 2. Aminoácidos esenciales y no esenciales.			
Esenciales		No esenciales	
Arginina *	Metionina (1.1g)	Alanina	Glicina
Histidina *	Fenilalanina (1.1g)	Asparagina	Hidroxiprolina
Isoleucina (0.7g)	Treonina (0.5g)	Aspartato	Hidroxilisina
Leucina (1.1g)	Triptófano (0.25g)	Cisteína	Prolina
Lisina (0.8g)	Valina (0.8g)	Glutamato	Serina
		Glutamina	Tirosina

\* Semiesenciales, incrementando su demanda en el crecimiento.  
Los valores en paréntesis corresponden al requerimiento mínimo diario para un adulto normal.

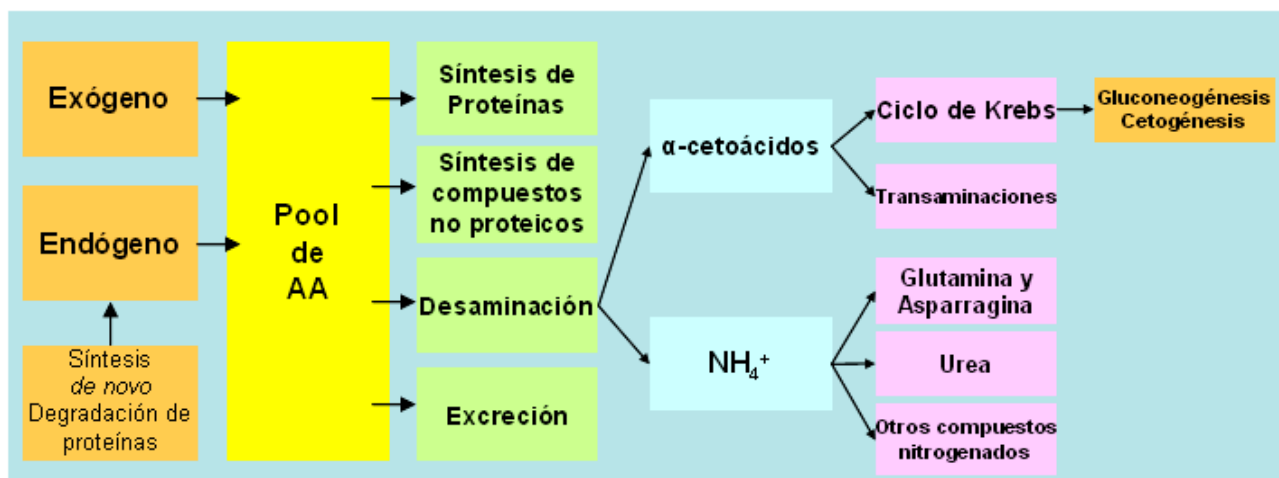
## Metabolismo de aminoácidos.

Los aminoácidos introducidos por la dieta (exógenos) se mezclan con aquellos liberados en la degradación de proteínas endógenas y con los que son sintetizados *de novo*. Estos aminoácidos se encuentran circulando en sangre y distribuidos en todo el organismo sin que exista separación alguna entre aminoácidos de diferente origen. Existe, de esta manera, un conjunto de estos compuestos libres en toda la circulación que constituyen un fondo común o “**pool de aminoácidos**”, al cual las células recurre cuando debe sintetizar nuevas proteínas o compuestos relacionados (Figura 2).

El destino más importante de los aminoácidos es su incorporación a cadenas polipeptídicas durante la **biosíntesis de proteínas** específicas del organismo. En segundo lugar, muchos aminoácidos son utilizados para la **síntesis de compuestos nitrogenados no proteicos** de importancia funcional. Finalmente los aminoácidos en exceso, como no pueden almacenarse, son eliminados por orina o bien se utilizan principalmente con fines energéticos. En éste caso sufren primero la pérdida de la función amina, lo cual deja libre el esqueleto carbonado. El grupo nitrogenado que se desprende como amoníaco, es eliminado en el ser humano principalmente como urea. Las cadenas carbonadas siguen diferentes rutas, que las llevan a alimentar el ciclo del ácido cítrico o de Krebs para oxidarse completamente en él hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  y producir energía. Alternativamente, dichas cadenas pueden ser derivadas a las vías de gluconeogénesis (aminoácidos glucogénicos) o de síntesis de ácidos grasos o cuerpos cetónicos (aminoácidos cetogénicos). En la figura 2 se esquematiza lo expuesto.

### Catabolismo de aminoácidos.

La degradación de aminoácidos si inicia generalmente con la separación de su grupo  $\alpha$ -amino (desaminación). Luego el resto nitrogenado seguirá un camino distinto del que tomará la cadena carbonada. Antes de la degradación los aminoácidos se interconvierten entre ellos, transfiriendo el grupo amino de una esqueleto carbonado a otro (transaminación).



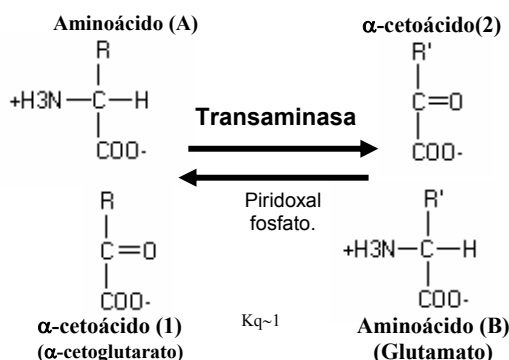
**Figura 2.** Metabolismo de los aminoácidos en el organismo. Opciones metabólicas de los aminoácidos y de los esqueletos carbonados y grupo amino constituyente.

### Reacción de Transaminación.

La reacción de transaminación comprende la transferencia de un grupo  $\alpha$ -amino de un aminoácido a un  $\alpha$ -cetoácido. El aminoácido se convierte en un cetoácido y el cetoácido aceptor del grupo amina, en el aminoácido correspondiente (Figura 3). Esta transferencia es realizada por las enzimas **aminotransferasas** o también llamadas **transaminasas**. Mientras que la mayoría de los aminoácidos sufren transaminación, existen algunas excepciones: lisina, treonina, prolina e hidroxiprolina. Puesto que las transaminaciones son libremente reversibles, las transaminasas pueden funcionar tanto en el catabolismo como en la biosíntesis de aminoácidos. Las reacciones que involucran aminoácidos esenciales son mayormente unidireccionales, puesto que el organismo no puede sintetizar el  $\alpha$ -cetoácido esencial, pudiendo existir pequeñas cantidades de éstos provenientes de la dieta. A modo de ejemplo puede verse lo que sucede con la valina, la cual al ser

metabolizada da  $\alpha$ -cetoisovalerato, este a continuación es rápidamente convertido en succinil-CoA y utilizado como energía en el ciclo de Krebs, sin posibilidad de volver a transaminarse.

Las transaminasas catalizan una reacción bimolecular, donde el par aminoácido/ $\alpha$ -cetoácido, formado por el **L-glutamato** y el  **$\alpha$ -ceto-glutarato** constituyen un “**par obligado**”.



**Figura 3.** Transaminación: ecuación general. La constante de equilibrio de esta reacción es cercana a 1, considerándose libremente reversible mientras excitan los sustratos y productos correspondientes en ambos lados de la ecuación.

El **piridoxal fosfato** se localiza en el sitio activo de todas las transaminasas. Este es una coenzima derivado de la piridoxamina (vitamina B<sub>6</sub>), la cual cumple una importante función en el metabolismo de los aminoácidos. En todos los casos, la coenzima forma con el aminoácido un compuesto intermediario, uniéndose a éste por un enlace  $-\text{CH}=\text{N}-$ , denominado *Base de Schiff*. Intervienen además interacciones iónicas e hidrófobas para estabilizar el complejo. El piridoxal fosfato actúa como aceptor transitorio y transportador del grupo amina en el proceso de transferencia de la transaminación. Por otro lado, las aminotransferasas tienen la función de “guiar” la reacción en un determinado sentido y asegurar selectivamente la naturaleza del cambio a producir. Así tenemos que la reacción de cada par aminoácido/ $\alpha$ -cetoácido es catalizada por una enzima específica, cuyo nombre deriva de los compuestos participantes en la transferencia: ejemplos de ello son la **glutámico oxalacético transaminasa (GOT)**, también llamada **aspartato aminotransferasa (AST)**, forma oxalacetato y glutamato a partir de aspartato y  $\alpha$ -cetoglutarato. La **glutámico piruvato transaminasa (GPT)** o **alanina aminotransferasa (ALT)**, produce piruvato, utilizando el par obligado y alanina.

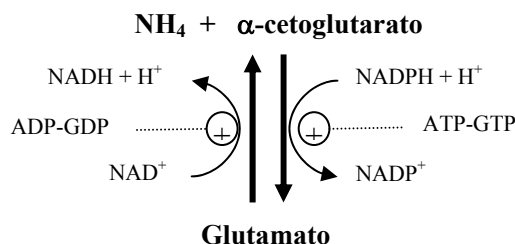
A propósito de estas dos enzimas, son particularmente abundantes en hígado, músculo y corazón, razón por la cual en ciertos procesos patológicos que afectan a estos órganos, produciendo una injuria tisular y liberación de estas enzimas desde sus compartimentos celulares, se produce un aumento de sus concentraciones en plasma, lo cual se utiliza para diagnóstico y pronóstico. Como ejemplo podemos ver que el aumento de GOT en plasma es señal de injuria hepática severa. Algo similar ocurre con el daño del miocardio, dando se produce un aumento de ambas transaminasas en apenas 6 horas luego de un infarto agudo, permaneciendo elevadas durante varios días, pasibles de ser dosadas.

## Desaminación Oxidativa.

Teniendo en cuenta los componentes del par obligado, todos los grupos  $\alpha$ -amino de los aminoácidos son finalmente transferidos al  $\alpha$ -cetoglutarato mediante transaminación, formando L-glutamato. A partir de este aminoácido el grupo nitrogenado puede ser separado por un proceso denominado **desaminación oxidativa**, una reacción catalizada por la **L-glutamato deshidrogenasas**, una enzima omnipresente de los tejidos de mamíferos que utiliza como coenzima  $\text{NAD}^+$  o  $\text{NADP}^+$  como oxidante. En la reacción directa, generalmente se utiliza  $\text{NAD}^+$  y se forma  $\alpha$ -cetoglutarato y amoníaco:  $\text{NH}_3$  (Figura 4); este último, al pH fisiológico del medio se carga con un protón, presentándose casi en su totalidad como ión amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).

La reacción es reversible, por lo que el amonio puede unirse a una  $\alpha$ -cetoglutarato para formar glutamato, usando como coenzima  $\text{NADPH}^+$ . Es probable que *in vivo* la reacción tenga mayormente una dirección hacia la formación de amoníaco. La concentración de amoníaco que sería necesario para que la reacción se

desplace hacia la producción de glutamato es tóxica y, en condiciones normales, sería raramente alcanzada, exceptuando la región periportal del hígado, donde llega el amoníaco absorbido en el intestino y transportado al hígado.



**Figura 4.** Reacción de desaminación oxidativa. Catalizada por Glutamato deshidrogenasa.  $\text{NAD}^+$  y  $\text{NADP}^+$  participan como cofactores y tanto los nucleótidos trifosfatos (ATP y GTP) como los difosfatos (ADP y GDP) ejercen control como moduladores alostéricos positivos según el sentido de la reacción.

El glutamato forma parte del par obligado de la transaminación de los aminoácidos y por tanto es la “puerta de acceso” (access door) del amoníaco libre a los grupos amino de la mayoría de los aminoácidos; y a la inversa, es la “puerta de salida” (exit door) del nitrógeno de estos compuestos.

El papel predominante de la L-glutamato deshidrogenasas en la eliminación del amoníaco queda marcado por su localización preponderante en las mitocondrias del hígado en donde, como veremos más adelante, tienen lugar las reacciones iniciales del ciclo de formación de urea. La enzima se implica también en la producción de amoníaco a partir de aquellos aminoácidos que son requerido para la producción de glucosa o para dar energía cuando se agotan las reservas de otras moléculas: azúcares y lípidos. Basándose en esto, la L-glutamato deshidrogenasas se regula alostéricamente por los nucleótidos purínicos. Cuando es necesario la oxidación de aminoácidos para la producción de energía, la actividad en la dirección de la degradación del glutamato es incrementada por el ADP y GDP, que son indicadores de un estado de bajo nivel de energía en la célula. El GTP y ATP, indicativos de un nivel de energía alto, son activadores alostéricos en la dirección de la síntesis de glutamato (Cuadro 3).

<b>Cuadro 3. Regulación alostérica de la L-glutamato deshidrogenasas.</b>			
<b>Estado Energético</b>	<b>[ATP/GTP]</b>	<b>[ADP/GDP]</b>	<b>Producto</b>
- Favorable	Alta	Baja	Glutamato
- Desfavorable	Baja	Alta	$\alpha$ -cetoglutarato + $\text{NH}_4^+$

## **Toxicidad del amoníaco.**

El amoníaco es tóxico y afecta principalmente al sistema nervioso central. La encefalopatía asociada a defectos severos del ciclo de la urea se debe a aumento de amoníaco en sangre y tejidos. Como el hígado es el principal órgano encargado de la eliminación del amoníaco, cuando hay una falla o insuficiencia hepática grave, la amonemia asciende y se produce un cuadro de intoxicación, que puede llevar al coma e incluso la muerte.

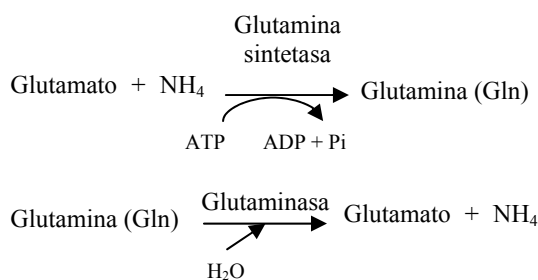
Como se mencionó anteriormente, al pH fisiológico de los fluidos del organismo, la casi totalidad, alrededor del 99%, del amoníaco que es una molécula neutra se convierte en ión amonio, el cual no puede atravesar la membranas celulares. Se han postulados diferentes mecanismos que podrían contribuir a la notable toxicidad del amoníaco.

1. *Acumulación de glutamina.* Los niveles de esta sustancia se incrementan notablemente en las hiperamonemias. La acumulación de glutamina en el cerebro, especialmente en astrositos, produce efecto osmótico, aumentando la PIC (presión intracraneana) y dando hipoxia cerebral.
2. *Inhibición de la lanzadera malato-aspartato.* La síntesis exagerada de glutamina reduce los niveles de glutamato, esto inhibe la lanzadera. Se produce aumento de lactato y disminución del pH cerebral.
3. *Actividad de la glucólisis.* El amoníaco estimula la fosfofructoquinasa y con ello la actividad glucolítica. Aumenta el lactato y el valor de la relación NADH/NAD<sup>+</sup>.
4. *Inhibición del ciclo de Krebs.* El aumento de amoníaco en la mitocondria desvía la reacción de la glutamato deshidrogenasa hacia la aminación de  $\alpha$ -cetoglutarato para formar glutamato. Este “drenaje” de uno de los intermediarios del ciclo del ácido cítrico deprime la marcha de esta vía de oxidación, de la cual depende exclusivamente el cerebro para proveerse de energía. El descenso de la concentración de ATP en las neuronas ocasiona graves trastornos en su actividad, lo que conlleva en última instancia a su muerte (Cuadro 4).

Cuadro 4. Toxicidad del amoníaco.				
$\uparrow$ [NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ]	$\Rightarrow$	$\uparrow$ uso de $\alpha$ -cetoglutarato	$\Rightarrow$	$\downarrow$ TCA $\Rightarrow$ $\downarrow$ [ATP] $\Rightarrow$ Necrosis Celular
TCA: Ciclo de los ácidos tricarboxílicos o de Krebs.				

## Transporte del amoníaco: glutamina y asparagina.

Según vimos, el amoníaco libre es tóxico, por lo que en la sangre es transportado preferentemente en forma de grupos amina o amida. El 50% de los aminoácidos circulantes está constituido por **glutamina**, un transportador de amoníaco. El grupo amida de la glutamina es importante como dador de nitrógeno para varias clases de moléculas entre las que se encuentran las bases purínicas y el grupo amino de la citosina. El glutamato y el amoníaco son el sustrato de la **glutamina sintetasa**, la cual requiere ATP para la catálisis (Figura 5). Por otro lado, la eliminación del grupo amida es catalizada por la **glutaminasa**.



**Figura 5.** Formación y degradación de glutamina. La formación de glutamina es un proceso que demanda gasto de energía a diferencia de su proceso inverso.

El hígado contiene ambas enzimas, situadas en las células del parénquima, en diferentes segmentos de este órgano. La región periportal está en contacto con la sangre que proviene del músculo esquelético y contiene glutaminasa (y las enzimas del ciclo de la urea). Las células del área perivenosa, 5% del parénquima, contienen glutamina sintetasa; la sangre fluye de este lugar hacia el riñón. Este **ciclo intercelular de la glutamina** puede ser considerado un mecanismo para recoger y eliminar el amoníaco que no ha sido incorporado al ciclo de la urea. El ciclo de la glutamina permite controlar el flujo de amoníaco bien hacia la urea, bien hacia la glutamina, y por tanto hacia la excreción de amoníaco por el riñón en diferentes condiciones de pH.

Una reacción similar a la de la glutaminasa es catalizada por la **asparaginasa**, que hidroliza la **asparagina** a aspartato y amoníaco. En su formación, el grupo amida de la asparagina proviene de la glutamina y no del amoníaco libre como en la síntesis de la primera. La asparagina es sintetizada en la mayoría de las células por una **asparagina sintetasa** dependiente de ATP, cuyos sustratos son aspartato y glutamina; y sus

productos asparagina y glutamato. La función de la asparagina es igual a la de la glutamina, pero con menor intensidad, más bien es un refuerzo al ciclo intercelular de la glutamina.

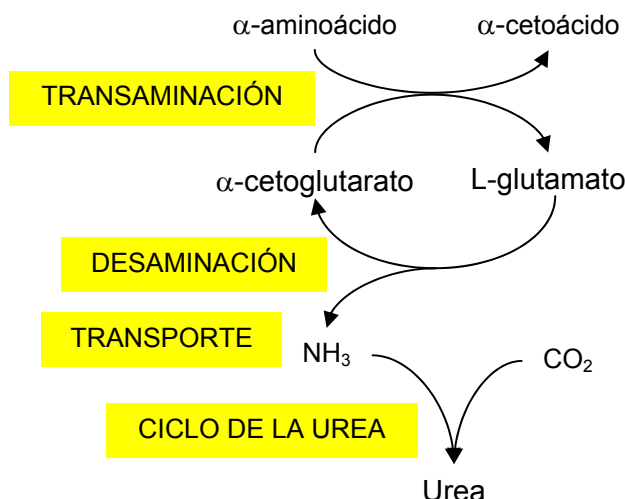
Un transportador de amoniaco extra lo constituye la alanina, la cual, en su ciclo intertisula (ciclo de la alanina), moviliza, no solo su esqueleto carbonado hasta el hígado para que este realice gluconeogenesis, sino también su grupo amino para que sea transaminado a glutamato, posteriormente desaminado de este aminoácido y sea convertido en urea.

## Biosíntesis de Urea.

El metabolismo de los aminoácidos concluye con su catabolismo y formación de sustancias factibles de ser excretadas como lo es la urea. En forma práctica, la biosíntesis de este metabolito final encierra cuatro etapas, incluyendo las reacciones recién tratadas:

1. Transaminación
2. Desaminación oxidativa
3. Transporte de amoniaco
4. Ciclo de la urea.

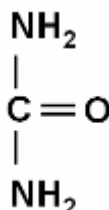
Estas etapas constituyen el flujo global del nitrógeno en el anfibolismo de los  $\alpha$ -aminoácidos, representado en la figura 6.



**Figura 6.** Flujo global del nitrógeno en el catabolismo de los aminoácidos. Las transaminaciones confluyen el nitrógeno amídico al glutamato, desde el cual se lo extrae (exit door) por desaminación para ser transportado en sangre (amoniaco libre, glutamina, asparagina y alanina) hasta el hígado para sintetizar urea y ser excretada luego por el riñón.

## Ciclo de la urea.

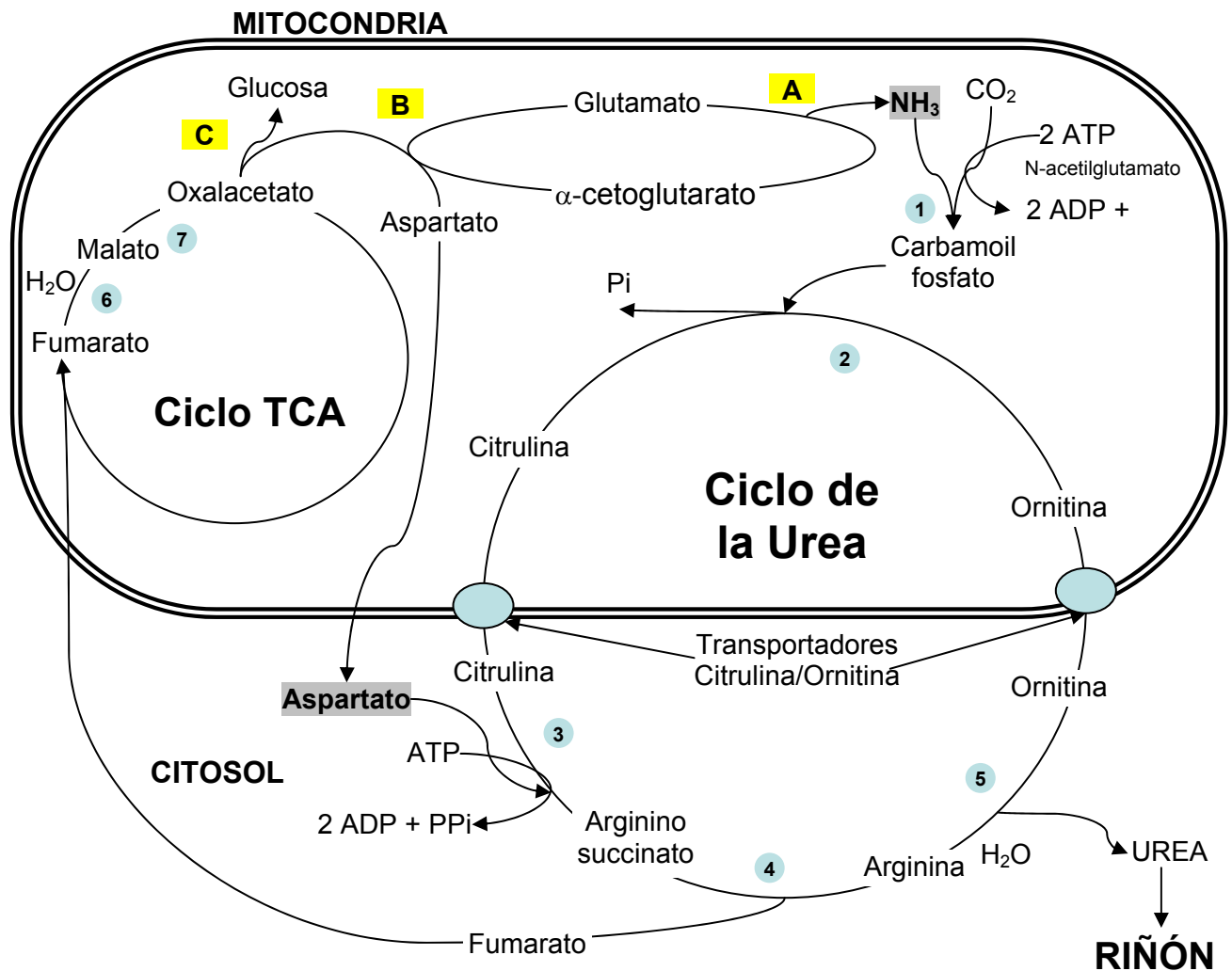
Un hombre que consume 300g de carbohidratos, 100g de grasa y 100g de proteínas diariamente, excreta alrededor de 16,5g de nitrógeno al día: 95% por la orina y 5% por las heces. Para los sujetos que consumen una dieta occidental, la urea sintetizada en el hígado, liberada hacia la circulación y eliminada por los riñones, constituye de 80 a 90% del nitrógeno excretado.



**Figura 7.** Molécula de urea. Compuesto rico en nitrógeno sintetizado por el hígado.



El ciclo de la urea y el de los ácidos tricarboxílicos (TCA) fueron descubiertos por Sir Hans Krebs y colaboradores. De hecho, el ciclo de la urea fue descrito antes que el ciclo TCA. En los mamíferos terrestres el ciclo de la urea es el mecanismo de elección para la excreción del nitrógeno y se lleva a cabo exclusivamente en el hígado. Los dos nitrógenos de cada molécula de urea (Figura 7) provienen de dos fuentes, el amoníaco libre y el grupo amino del aspartato. El ciclo se inicia y finaliza en el aminoácido ornitina. A diferencia del ciclo TCA, en donde los carbonos del oxalacetato al principio son diferentes de los del final, los carbonos de la ornitina final son los mismos que poseía la molécula inicialmente.



**Figura 8.** Reacciones e intermediarios en la biosíntesis de urea; relación con el ciclo de Krebs. Los compuestos sombreados con gris corresponden a los que contribuyen con nitrógeno para la formación de urea. **A.** Desaminación oxidativa, **B.** Transaminación, **C.** Gluconeogénesis; **1.** Carbamoil fosfato sintetasa I, **2.** Ornitina transcarbamoilasa, **3.** Argininosuccinato sintetasa, **4.** Argininosuccinasa, **5.** Arginasa, **6.** Fumarasa, **7.** Malato deshidrogenasa.

Cinco enzimas catalizan las reacciones de éste ciclo. De los seis aminoácidos que participan, solo el N-acetilglutamato funcionan como activador enzimático; los otros actúan como transportadores de los átomos que finalmente se convertirán en urea. En los mamíferos, la principal función de la **ornitina**, **citrulina** y **argininosuccinato** es la síntesis de la urea. Las reacciones del ciclo están bicompartimentalizadas, algunas reacciones se llevan a cabo en la matriz mitocondrial, en tanto que otras ocurren en el citosol (Figura 8). En forma esquemática podemos enumerar las etapas de la biosíntesis de urea de la siguiente manera:

### 1. Inicio de la biosíntesis: Carbamoil fosfato sintetasa I.

La biosíntesis de urea comienza con la condensación de bióxido de carbono, amoníaco y 2 ATP, para formar **carbamoil fosfato**, reacción catalizada por la **carbamoil fosfato sintetasa I (CPSI)**. En los tejidos humanos existen dos formas de CPS. La carbamoil fosfato sintetasa I, de la síntesis de la urea, es una enzima mitocondrial hepática. La carbamoil fosfato sintetasa II (CPSII), una enzima citosólica que emplea glutamina en vez de amoníaco como donador de nitrógeno, participa en la biosíntesis de pirimidinas.

La CPSI es la enzima limitante de la velocidad, o marcapaso, del ciclo de la urea. Esta enzima reguladora es activa sólo en presencia del activador alostérico **N-acetilglutamato**, cuya unión induce un cambio conformacional que aumenta la afinidad de la sintetasa por el ATP.

### 2. Formación de citrulina.

La **L-ornitina transcarbamoilasa** cataliza la transferencia de la porción carbamoil del carbamoil fosfato a un aminoácido **ornitina**, formando **citrulina** y ortofosfato. Esta reacción se lleva a cabo en la matriz mitocondrial; la formación del sustrato ornitina y la metabolización subsecuente del producto, citrulina, se lleva a cabo en el citosol. Por tanto la entrada como la salida de ornitina y citrulina de la mitocondria implica la participación de un sistema de transporte situado en la membrana interna de esta organela, formado por un **contratransportador citrulina/ornitina**.

### 3. Formación de argininosuccinato.

La reacción de la **argininosuccinato sintetasa**

une aspartato y citrulina a través del grupo amino del aspartato, y suministra el segundo nitrógeno de la urea. La reacción requiere ATP para formar un intermediario citrulina-AMP y luego, desplazando el AMP por aspartato forma citrulina.

### 4. Formación de arginina y fumarato.

La escisión del argininosuccinato, catalizado por la **argininosuccinasa** o **arginino succinato liasa**, retiene nitrógeno en el producto arginina y libera el esqueleto del aspartato como **fumarato**. La adición de agua al fumarato genera malato, y la oxidación de éste, dependiente de  $\text{NAD}^+$ , forma oxalacetato. Estas dos reacciones, correspondientes a ciclo TCA, se catalizan por la fumarasa y la malato deshidrogenasa citosólicas. La transaminación del oxalacetato con el glutamato forma de nuevo aspartato. El esqueleto carbonado del aspartato/fumarato, actúa como un transportador para el paso del nitrógeno del glutamato a un precursor de la urea.

### 5. Formación de ornitina y urea.

La reacción final del ciclo de la urea, la ruptura hidrolítica de la arginina catalizada por la **arginasa** hepática, libera urea. El otro producto, ornitina, reingresa a la mitocondria hepática para ser utilizada nuevamente en el ciclo de la urea. Cantidades menores de arginasa también se encuentran en los tejidos renal, cerebral, mamario, testicular y en la piel. La ornitina y la lisina son inhibidores potentes de la arginasa, y por tanto, compiten con la arginina.

## Regulación del ciclo de la urea.

---

La regulación de la formación de urea se realiza en dos niveles, en la **carbamoil fosfato sintetasa I** y por **inducción enzimática**.

La **CPSI** necesita de forma obligada el activador alostérico **N-acetilglutamato**. Este compuesto es sintetizado a partir de glutamato y acetil-CoA por la **N-acetilglutamato sintetasa**, que es activada por la arginina. El acetil-CoA, el glutamato y la arginina son necesarios para suministrar intermediarios o energía (ATP desde el ciclo TCA) al ciclo de la urea, y la presencia de N-acetilglutamato indica que todos ellos están disponibles y en abundancia. Es comprensible que una ruta que controla el nivel de amoníaco en plasma, potencialmente tóxico, y que es además altamente dependiente de energía, esté finamente regulado.

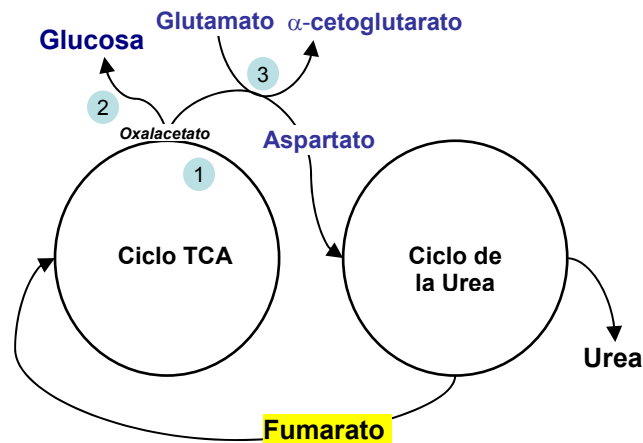
La **inducción enzimática** del ciclo de la urea (de 10 a 20 veces) tiene lugar cuando aumenta el suministro de amoníaco o aminoácidos al hígado. La concentración de los intermediarios del ciclo también desempeña un papel en su regulación a través de la **ley de acción de masa**. Una dieta rica en proteínas (exceso de aminoácidos) o la inanición (exceso de amoníaco por utilización de cadenas carbonadas de aminoácidos para obtener energía), tienen como resultado la inducción de las enzimas del ciclo de la urea.

## Relación del ciclo de la urea con el ciclo TCA.

Los dos ciclos descritos por Krebs se relacionan por medio del **fumarato**, producto de la argininosuccinasa en el ciclo de la urea, éste metabolito puede ingresar a la mitocondria y seguir, como vimos, el ciclo TCA,

llegando a la formación de oxalacetato, el cual puede seguir tres vías (Figura 9):

1. Continuar el TCA para dar energía.
2. Dar glucosa, vía fosfoenolpiruvato, en la gluconeogénesis.
3. Transaminarse con glutamato y dar  $\alpha$ -cetoglutarato y aspartato; este último es sustrato en el citosol de la argininosuccinato sintetasa, aportando uno de los dos grupos nitrogenados para la formación de urea.



**Figura 9.** Relación entre el ciclo TCA y de la urea. Destino del fumarato. 1. Producción de energía, 2. Formación de glucosa y 3. Formación de aspartato.

## Destino de la urea.

El producto final del metabolismo de los aminoácidos es la urea, esta es transportada por la circulación hasta el riñón para su excreción. Un adulto normal, con una dieta equilibrada elimina alrededor de 25 a 35g de urea diarios por orina, lo cual corresponde al 90% del nitrógeno total excretado por esta vía.

La urea es una sustancia soluble, fácilmente difusible a través de las membranas celulares. Además, es completamente atóxica. Se encuentra en sangre circulante en una concentración de **20 a 40mg/dL** (mg por 100ml) o 0,4mM. Este nivel aumenta en caso de insuficiencia renal. Comúnmente se habla de *uremia* en las situaciones en las cuales la falla de la función renal impide la excreción del metabolito.

## Destino de los esqueletos carbonados de los aminoácidos.

Los estudios sobre nutrición reforzados por las investigaciones mediante aminoácidos marcados con isótopos establecieron la interconversión de los átomos de grasa, carbohidratos y proteínas, y pusieron de manifiesto que la totalidad, o una porción del esqueleto carbonado de los aminoácidos, se puede convertir en carbohidratos (13 aminoácidos glucogénicos), grasa (un aminoácido cetogénico) o ambos (cinco aminoácidos). El cuadro 6 presenta los aminoácidos clasificados según el destino de su esqueleto carbonado y el cuadro 7 según el metabolito intermediario que de él se forma.

**Cuadro 6. Destino de los esqueletos carbonados de los aminoácidos.**

Glucogénicos		Cetogénicos	Glucogénicos y Cetogénicos
Alanina Arginina Aspartato Cisteína Glutamato Glicina	Histidina Metionina Prolina Serina Treonina Valina	Leucina	Isoleucina Lisina Fenilalanina Triptofano Tirosina

**Cuadro 7. Conversión de los esqueletos carbonados en intermediarios metabólicos.**

<b>• Piruvato y Acetil-CoA</b>	
Alanina Cisteína Glicina	Hidroxiprolina Serina Treonina
<b>• Acetil-CoA y Aceto acetato</b>	
Fenilalanina Leucina Lisina	Tirosina Triptofano
<b>• Glutamato (<math>\alpha</math>-cetoglutarato)</b>	
Arginina Glutamina	Histidina Prolina
<b>• Succinil CoA</b>	
Isoleucina Metionina	Valina
<b>• Fumarato</b>	
Fenilalanina Tirosina	
<b>• Oxalacetato</b>	
Aspartato Asparagina	

## Biosíntesis de aminoácidos.

Como hemos visto, el ser humano no tiene capacidad de sintetizar un grupo de aminoácidos, los llamados esenciales. Los restantes aminoácidos pueden ser sintetizados en el organismo. Existen procesos metabólicos que permiten la conversión de un aminoácido en otro; así se forman algunos de los aminoácidos no esenciales. Puede afirmarse, en términos generales, que siempre que existan mecanismos para sintetizar el  $\alpha$ -cetoácido correspondiente, está asegurada la formación del aminoácido mediante la reacción de transaminación.

## Metabolismo de Fenilalanina y Tirosina.

Además de los procesos metabólicos generales mencionados, cada aminoácido puede seguir vías que le son específicas y dar origen a diferentes productos. Dentro de todas esas vías, sólo nos ocuparemos, a modo de ejemplo, del metabolismo de la fenilalanina (Phen) y la tirosina (Tyr).

Estos aminoácidos se tratan conjuntamente, puesto que la Tyr se produce por hidroxilación de la Phen y es el principal producto de la degradación de ésta. Por esta razón, no se considera habitualmente que la tirosina sea esencial, mientras que la fenilalanina sí lo es. Tres cuartas partes de la Phen ingerida son metabolizadas a

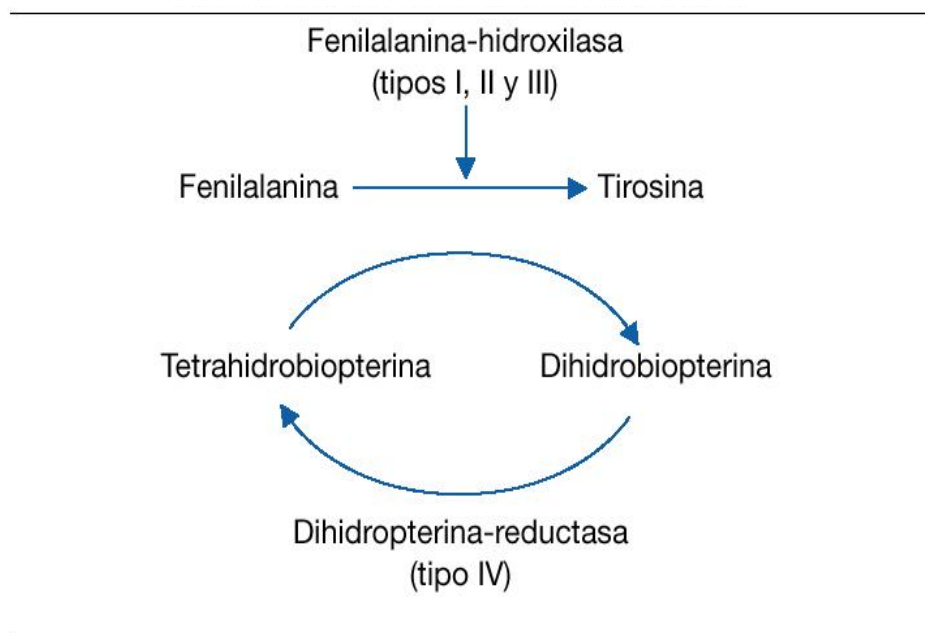
Tyr. Esta conversión esta catalizada por la **fenilalanina hidroxilasa**, enzima dependiente de **tetrahidrobiopterina**. Esta reacción tiene lugar solamente en la dirección de la formación de la tirosina, por tanto que la fenilalanina no puede obtenerse a partir de la tirosina. La biopterina, a diferencia del ácido fólico, al que se parece estructuralmente, no es una vitamina, sino que se sintetiza a partir de GTP.

## Aplicación Clínica: Fenilcetonuria.

La fenilcetonuria (PKU) es la principal enfermedad provocada por deficiencia de una enzima del metabolismo de los aminoácidos. Su nombre proviene de la excreción por orina del ácido fenilpirúvico, una fenilcetona. También se excreta fenil-lactato y fenilacetato que le da un olor característico. Estos metabolitos y otros se encuentran solo en niveles traza en la orina de una persona normal. Existen varios tipos de PKU, clase I a IV, siendo clase I o clásica la más frecuente (Figura 10).

La PKU clásica es una deficiencia autosómica recesiva de la **fenilalanina hidroxilasa**, debido a una mutación del gen. En algunos casos, se producen síntomas neurológicos graves, valores de coeficiente mental muy bajo y retraso mental, lo cual se atribuye generalmente a los efectos tóxicos de la Phen, probablemente debido a la reducción del transporte y metabolismo de los otros aminoácidos aromáticos en el cerebro, debido a la competencia de la elevada concentración de fenilalanina. Otra característica es la coloración clara de la piel, pelo y ojos (albinismo), debido a la falta de pigmentación causada por déficit de tirosina, la cual interviene en la formación de melanina, pigmento pardo negrozco que le da el color a la piel y faneras. El tratamiento convencional consiste en alimentar a los niños con una dieta sintética baja en fenilalanina, pero que incluya tirosina, durante los primeros 4-5 años, y en la restricción de proteínas en la dieta por varios años más, o de por vida. Vale decir que en éstas personas la Tyr se a convertido en un aminoácido esencial.

En el mercado argentino algunos pocos productos poseen inscripción en sus envases sobre la presencia o ausencia de fenilalanina en su composición química. Ciertas bebidas deshidratadas (jugos en polvo) poseen Phen libre como constituyente, siendo potencialmente tóxicas para pacientes fenilcetonúricos.



**I, Fenilcetonuria clásica; II, Hiperfenilalaninemia benigna (ausencia parcial de actividad enzimática); III, Hiperfenilalaninemia transitoria (retardo en la madurez enzimática); IV, Fenilcetonuria maligna (variante).**

**Figura 10.** Localizaciones de las alteraciones en las distintas formas de fenilcetonuria.

## METABOLISMO DE NUCLEÓTIDOS.

### DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS.

---

Los ácidos nucleicos que ingresan con los alimentos son degradados en el intestino, sobre ellos actúan *nucleasas* (ribo y desoxirribonucleasa) pancreáticas e intestinales, que los separan en sus nucleótidos constituyentes. Estos sufren entonces la acción de *fosfatasas* intestinales que liberan el resto fosfato de los nucleótidos convirtiéndolos en nucleósidos, los cuales pueden ser absorbidos como tales, o ser degradados por *nucleosidasas* intestinales, que separan las bases nitrogenadas púricas o pirimídicas de la pentosa ribosa o desoxirribosa.

La mayoría de las bases liberadas en la luz intestinal son degradadas aquí por acción de bacterias de la flora normal; el resto es absorbido y pasa a la circulación portal.

Aun cuando los humanos consuman una dieta rica en nucleoproteínas, las bases púricas y pirimídicas de estas no se incorporan de manera directa a los ácidos nucleicos de las células tisulares, sino que se biosintetizan *de novo* a partir de intermediarios anfibólicos. Sin embargo, los análogos de purinas y pirimidinas inyectados (incluyendo medicamentos potenciales contra el cáncer) pueden incorporarse al DNA, lo cual se utiliza como terapia curativa.

El ser humano no depende de las bases nitrogenadas de la dieta para atender a las necesidades de la síntesis de ácidos nucleicos y nucleótidos libres. Las bases son producidas en casi todas las células con tal eficacia, que el organismo puede prescindir totalmente del aporte exógeno.

### FUNCIÓN METABÓLICA DE LOS NUCLEÓTIDOS.

---

Los nucleótidos y sus derivados desempeñan papeles fundamentales en el metabolismo celular. En las células de mamíferos se encuentran muchos tipos diferentes de nucleótidos. Entre las funciones de éstos se incluyen las siguientes:

1. **Papel en el metabolismo energético.** El ATP es la principal forma de energía química asequible a la célula. Se genera en la fosforilación oxidativa y en la fosforilación a nivel de sustrato. Esta molécula se utiliza como un agente fosforilante, para impulsar reacciones metabólicas diversas. También se lo utiliza como dador de fosfato necesario para la generación de otros nucleósidos 5'-trifosfato.
2. **Unidades monoméricas de los ácidos nucleicos DNA y RNA.**
3. **Mediadores fisiológicos.** Los nucleótidos y nucleósidos actúan como mediadores de procesos metabólicos claves. La adenosina es importante en la regulación del flujo sanguíneo coronario; el ADP es crítico para la agregación plaquetaria y, por tanto, de la coagulación de la sangre; el cAMP y cGMP actúan como segundos mensajeros; el GTP es necesario para terminación del mRNA, la transducción de señales mediante proteínas de unión al GTP, y la formación de microtúbulos.
4. **Función como precursores.** El GTP es el precursor para la formación del cofactor tetrahidrobiopterina, necesario para las reacciones de hidroxilación y la generación de óxido nítrico.
5. **Componentes de coenzimas.** Coenzimas tales como el NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FAD, sus formas reducidas y la coenzima A contienen como parte de sus estructuras una porción 5'-AMP.
6. **Intermediarios activados.** Los nucleótidos también sirven como portadores de intermediarios "activados" necesarios para diversas reacciones. Un compuesto tal como la UDP-glucosa es un intermediario clave en la síntesis de glucógeno y de las glucoproteínas. Lo mismo sucede con el CTP, que interviene como intermediario de la síntesis de fosfolípidos. Otro intermediario es la S-adenosilmetionina (SAM), que actúa como donador de metilos en las reacciones de las bases y residuos glucídicos del ARN y el DNA, así como la formación de compuestos tales como la fosfatidilcolina.
7. **Efectores alostéricos.** Muchos de los pasos regulados en las vías metabólicas están controlados por las concentraciones intracelulares de nucleótidos. Tal es el caso, como veremos, de la síntesis de los nucleótidos, donde son ellos mismos quienes regulan su biosíntesis.

### QUÍMICA DE LOS NUCLEÓTIDOS.

---

Los ácidos nucleicos contienen cinco bases heterocíclicas principales, las purinas **adenina** (A) y **guanina** (G); y las pirimidinas **citocina** (C), **timina** (T) y **uracilo** (U). Las estructuras de estas bases se muestran en la

figura 11. Todos los ácidos nucleicos contienen A, G y C pero sólo el DNA contiene además T, mientras que el RNA contiene en su lugar U.

El agregado de un azúcar cíclico, específicamente una D-ribosa o una 2-desoxi-D-ribosa, por enlace covalente en posición N-9 de una purina, o en N-1 de una pirimidina, forma un **nucleósido**. Ahora bien, se en el grupo oxidrilo del carbono 5' de la pentosa se produce una fosforilación, se obtendrá un mononucleótido, o simplemente llamado **nucleótido**; dependiendo de cual es el azúcar implicado tendremos: ribonucleótido, cuando se trata de D-ribosa, o bien desoxirribonucleótido para el caso de 2-desoxi-D-ribosa. En el cuadro 7 se hace una lista de las principales purinas y pirimidinas, así como de sus derivados nucleósidos y nucleótidos. Por último, la unión entre el carbono 5 y el carbono 3 de las pentosas de dos nucleótidos consecutivos, utilizando un grupo fosfato como puente de ensamble, llamado a esto **enlace fosfodiéster**, formará, con la sucesión de más nucleótido, una cadena a la que se denomina **polinucleótido**. Esta estructura básica de la cadena es válida para todos los tipos de ácidos nucleicos: ácidos desoxirribonucleicos (DNA) y ribonucleicos (RNA).

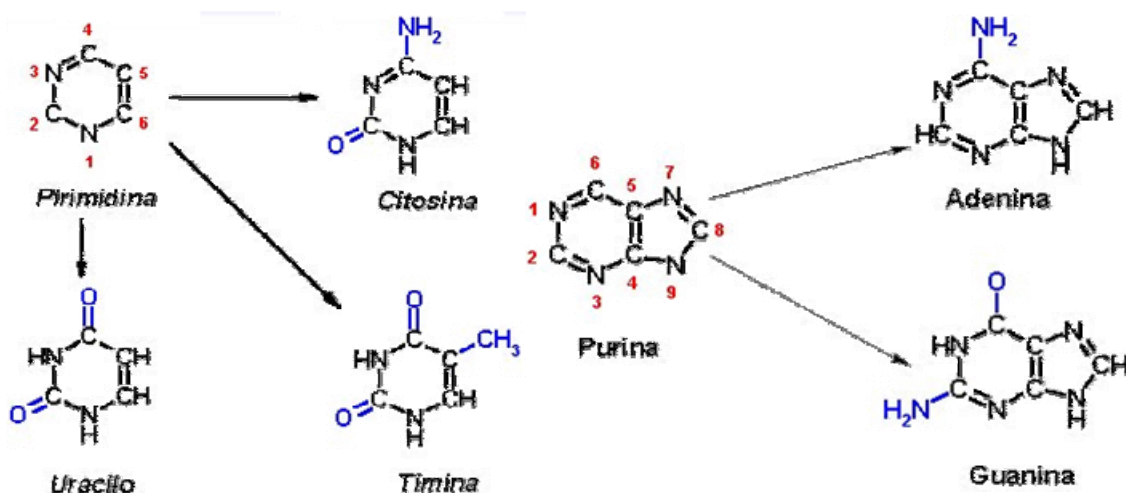


Figura 11. Estructura de las bases nitrogenadas pirimídicas y púricas constituyentes de los ácidos nucleicos.

Cuadro 7. Bases, nucleósidos y nucleótidos.				
Bases	Nucleósido (base + pentosa)		Nucleótido (nucleósido + fosfato)	
Purinas	Ribosa	Desoxirribosa	Ribonucleósido	Desoxirribonucleósido
Adenina (A)	Adenosina	Desoxiadenosina	Adenosina monofosfato (AMP)	Desoxiadenosina monofosfato (dAMP)
Guanina (G)	Guanosina	Desoxiguanosina	Guanosina Monofosfato (GMP)	Desoxiguanosina monofosfato (dGMP)
<b>Pirimidinas</b>				
Citosina (C)	Citidina	Desoxicitidina	Citidina monofosfato (CMP)	Desoxicitidina monofosfato (dCMP)
Timina (T)	-	Desoxitimidina	-	Desoxitimidina monofosfato (dTMP)
Uracilo	Uridina	-	Uridina monofosfato (UMP)	-

## METABOLISMO DE LAS BASES NITROGENADAS.

El metabolismo de los nucleótidos está centrado en el anabolismo de las bases nitrogenadas que los forman.

Como sucede con los aminoácidos, en el organismo puede hacerse una separación virtual entre exógeno y endógeno formándose dos pools metabólicamente independientes. Las bases procedentes de los alimentos son degradadas y sus productos finales excretados, mientras que la síntesis de nuevos nucleótidos y polinucleótidos se realiza con purinas y pirimidinas formadas en las células.

Los ácidos nucleicos del organismo, al igual que las proteínas, están en continuo recambio. Una parte de las bases liberada durante los procesos de degradación puede ser reutilizada para la síntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos, a través de la vía llamada de “reciclaje”. El resto termina siendo catabolizado y los productos finales son excretados (Figura 12).

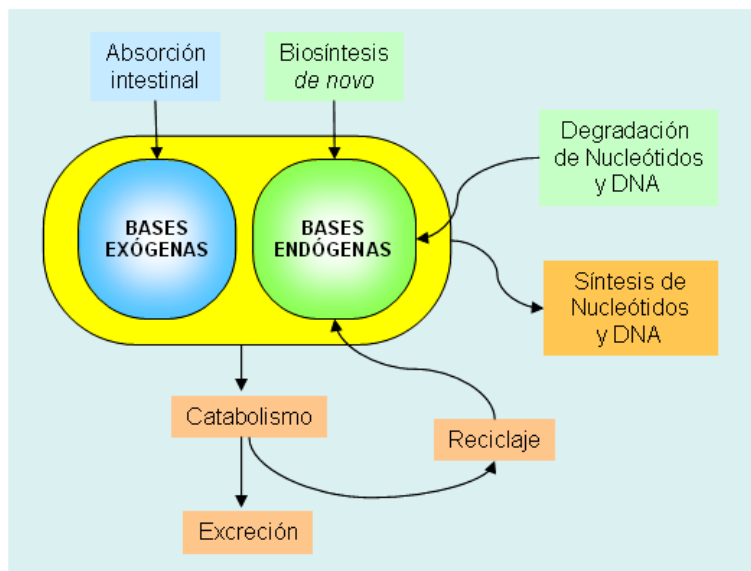


Figura 12. Esquema del metabolismo de las bases nitrogenadas en el organismo.

## METABOLISMO DE PURINAS.

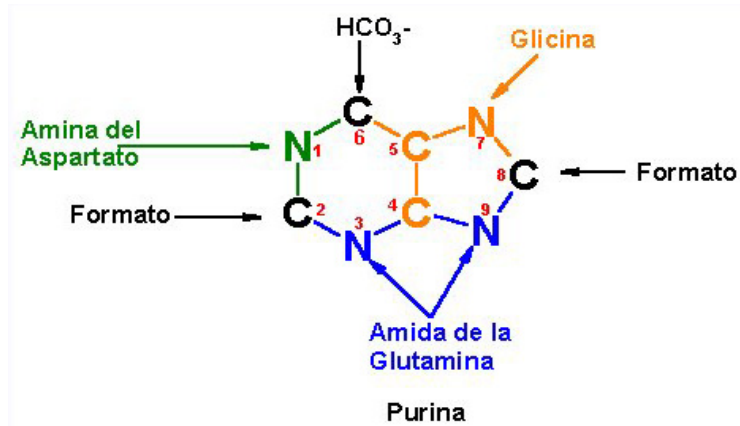
### Biosíntesis de purinas.

El anillo purínico se sintetiza *de novo* en las células del organismo utilizando como “materia prima”: aminoácidos, como dadores de carbonos y nitrógeno, y otras moléculas pequeñas que completan el esqueleto de la base.

Estudios con isótopos han permitido establecer el origen de cada uno de los átomos constituyentes del núcleo purina (Cuadro 8 y Figura 13).

Cuadro 8. Contribuciones al anillo purínico.	
Glicina	Carbono 4, 5 y nitrógeno 7
Grupo amida de glutamina	Nitrógenos 3 y 9
Aspartato	Nitrógeno
Restos formilos transportados por tetrahidrofolato (THF)	Carbonos 2 y 8
CO <sub>2</sub> (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	Carbono 6.

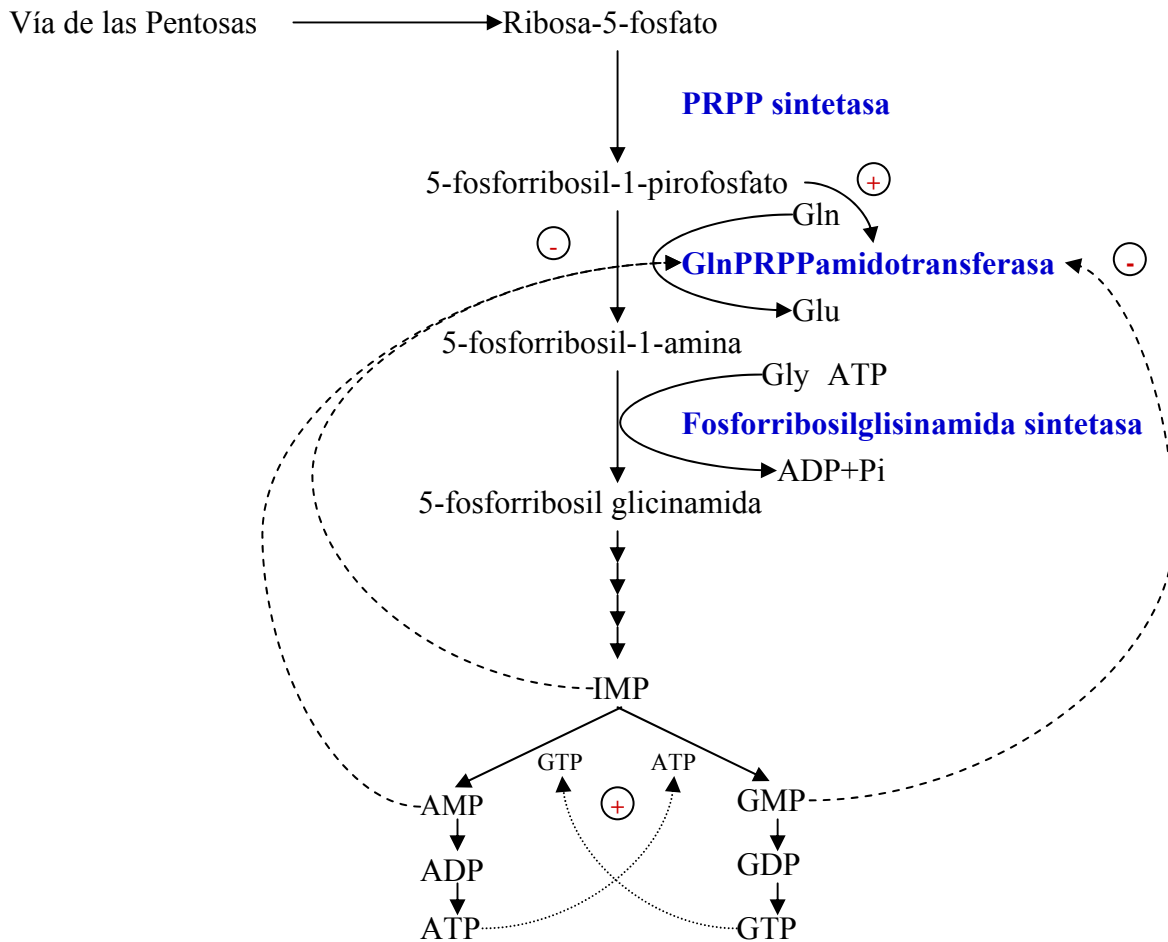




**Figura 13.** Esquema de las contribuciones al anillo purínico.

El ensamblaje de los segmentos se realiza en una secuencia de reacciones llevadas a cabo por enzimas que se hallan en el citosol de la mayoría de las células (Figura 14). Desde el comienzo participa ribosa-5-fosfato, sobre la cual se van realizando todas las adiciones, por consiguiente el producto final de la vía no es una base libre, sino un nucleótido (IMP).

La ribosa-5-fosfato se genera en la vía de las hexosas monofosfato, ésta debe ser activada para ingresar a la síntesis usando una ATP, el cual le transfiere pirofosfato en el carbono 1. Esta reacción es catalizada por la **fosforribosilpirofosfato sintetasa**, dando como producto **5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP)**, compuesto que participa tanto de la síntesis *de novo* de purinas y pirimidinas como en la vía de reciclaje.



**Figura 14.** Biosíntesis de nucleótidos purínicos.

La siguiente reacción, catalizada por la **glutamina PRPP amidotransferasa**, transfiere el grupo amida de una glutamina en el carbono donde se encuentra el pirofosfato de la PRPP, al cual desplaza formando un enlace C–N que será el enlace N-glucosídico entre el C1 de la pentosa y el N9 de la purina en el nucleósido que se ha de formar. El producto es 5-fosforribosil-1-amina, la cual reacciona con glicina y ATP para dar 5-fosforribosilglicinamida, reacción llevada a cabo por la **fosforribosilglicinamida sintetasa**.

Los demás átomos del heterociclo purina se agregaran en 8 etapas sucesivas. La actividad enzimática de varios pasos de ésta vía, residen en dominios separados de proteínas enzimáticas multifuncionales. De toda estas etapas el primer nucleótido que se obtiene es **inosina monofosfato (IMP)**, cuya base nitrogenada es la **hipoxantina**.

## Formación de AMP y GMP.

A partir del IMP se produce una bifurcación de la vía de síntesis, debido a que el IMP se convertirá en AMP o GMP. Posteriormente estos nucleótidos formarán ATP y GTP respectivamente, utilizando las enzimas **5'-monofosfato quinasa** y **nucleósido-5'-difosfato quinasa**. La conversión hacia uno u otro nucleótido no es al azar; la formación de GMP requiere energía de ATP, mientras que la formación de AMP requiere GTP. Esto se interpreta como una reacción recíproca, es decir, un aumento de ATP provoca un aumento de GMP y viceversa, mucho GTP aumenta la producción de AMP. Esto es una forma de regulación que equilibra las cantidades de GTP y ATP sintetizadas dentro de la célula.

## Regulación de la síntesis de purinas.

La biosíntesis de nucleótidos purínicos se regula fundamentalmente por feed-back (Figura 14). La formación de 5-fosforribosil-1-amina a partir de glutamina y 5-fosforribosil-1- pirofosfato es la etapa comprometida de la vía y en la enzima que la realiza se halla el punto principal de regulación.

La **glutamina PRPP amidotransferasa** es regulada alostéricamente por los productos finales de la vía IMP, AMP y GMP que actúan como efectores negativos; mientras que los sustratos PRPP y glutamina, son efectores positivos. En realidad se podría considerar al PRPP como verdadero efector por la alta  $K_m$  de la enzima para este sustrato.

La enzima es un monómero enzimático activo, pero en presencia de IMP, AMP y GMP forma un dímero menos activo. La PRPP favorece la forma monomérica. La enzima posee dos centros alostéricos, en uno se fijan IMP y GMP, nucleótidos oxopurínicos; y en el otro AMP, nucleótido aminopurínicos. La fijación simultánea de AMP y IMP o GMP produce un efecto aditivo o sinérgico en la inhibición del enzima.

No se conoce control alguno entre la formación de 5-fosforribosil-1-amina y el IMP. Por el contrario si se sabe que existe regulación en la bifurcación del IMP a AMP o a GMP. Debido a que el IMP se convierte en AMP o en GMP, un aumento de estos productos inhibe por competición a la enzima que los forman. También debe destacarse que al usarse ATP para formar GMP y, a la inversa, GTP para formar AMP se crea un dispositivo regulador para el funcionamiento coordinado de ambas ramas. Un exceso de ATP producirá un aumento de GMP y luego GTP, el cual favorecerá la formación de AMP y consecuentemente ATP. Debe haber además otros mecanismos, hasta ahora desconocidos, que regulen el cociente ATP/GTP, dado que en la mayoría de las células, la concentración total de nucleótidos de adenina (AMP, ADP y ATP) es de 4 a 6 veces la de nucleótidos de guanina.

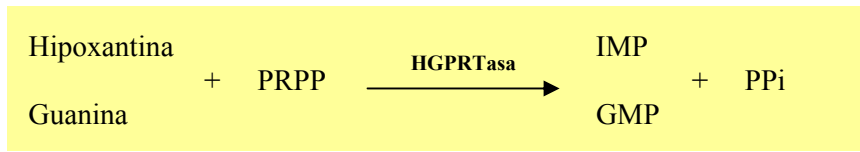
## Vía de Reciclaje, recuperación o salvataje de purinas.

Esta es una vía alternativa para formar nucleótidos a partir de bases preformadas procedentes de la degradación de ácidos nucleicos en tejidos o absorbidos de la dieta. La vía necesita de las enzimas **fosforribosil transferasas**, las cuales son dos:

1. **Adenina fosforribosil transferasa (APRTasa)**: sus sustratos son adenina y PRPP, y su producto es AMP.



2. **Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRTasa)**: utiliza hipoxantina o guanina más PRPP para formar los nucleótidos correspondientes: IMP y GMP.

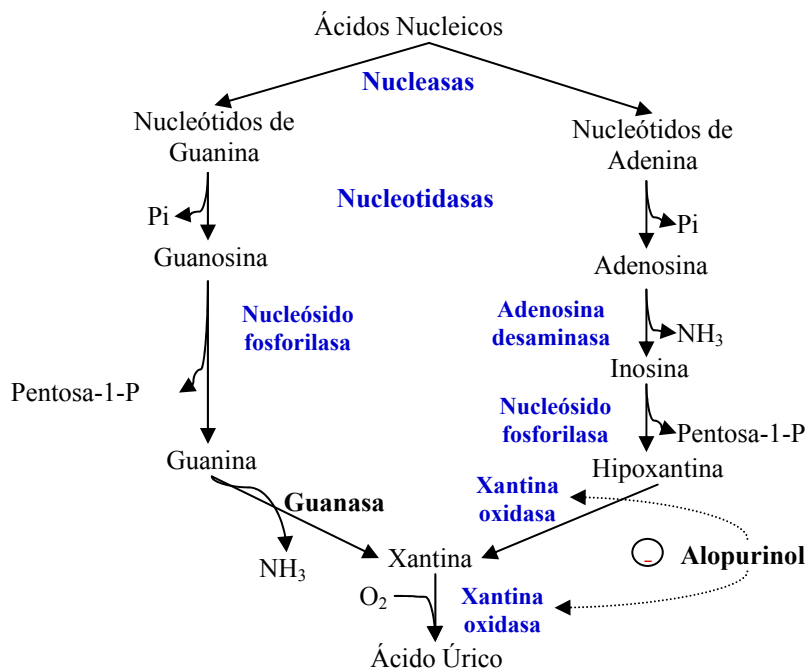


Ambas enzimas se regulan por feed-back, inhibición competitiva de los productos. Estas vías alternativas de síntesis de nucleótidos interrumpen eficazmente la síntesis *de novo* de estos compuestos. En primer lugar, por el uso de PRPP, activador de la Gln PRPPamido transferasa, lo que provoca una gran disminución de su velocidad de catálisis; y en segundo lugar, la formación de AMP, GMP y IMP provocan efecto negativo sobre la misma enzima. Esto evita el uso de energía innecesario, pero más importante aún, desciende marcadamente la síntesis de AMP y GMP así como el metabolito de su degradación, el ácido úrico. Esto se ve reflejado en el **síndrome de Lesch-Nyhan**, enfermedad neurológica hereditaria ligada al cromosoma X, donde la actividad de la HGPRTasa está disminuida de forma importante, dando hiperuricemia, retraso mental y trastornos sensoriales que pueden llevar a la automutilación.

### Catabolismo de purinas.

La degradación de DNA y RNA por nucleasas produce nucleótidos (ribo y desoxiribonucleótidos) y estos a su vez son sometidos a hidrólisis de nucleotidasas con acción fosfatasa dando nucleósidos libres, en el caso de las purinas, adenosina y guanosina; esta última es degradada a guanina y ribosa-1-fosfato por la nucleósido purínico fosforilasa.

El nucleósido adenosina, por acción de la adenosina desaminasa, se convierte en inosina, luego una nucleósido fosforilasa divide a la inosina en hipoxantina y pentosa-1-fosfato. La hipoxantina se oxida a xantina por la **xantina oxidasa**, flavoproteína que contiene Fe y Mo (molibdeno). Por otro lado la guanina, por acción de la guanasa, se convierte también en xantina. Tanto adenina como guanina convergen en xantina. Este metabolito es sustrato de la xantina oxidasa, nuevamente en escena, que lo convierte en ácido úrico, producto terminal de la degradación de purinas, el cual es escretado principalmente por orina. La figura 15 muestra la vía de degradación de las purinas.



**Figura 15.** Catabolismo de purinas. Sitio de acción del alopurinol.

## Ácido úrico.

En el adulto normal se producen unos 500mg por día de ácido úrico, 80% del cual se excreta por orina, el resto se degrada a  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$  o urea.

En el plasma normal, el ácido úrico alcanza una concentración de 4 a 6mg por 100ml. Los varones tienen niveles de 1mg por 100ml más que las mujeres, diferencia que desaparece después de los 45-50 años de edad, lo cual se relaciona a diferencias hormonales entre ambos sexos.

### Consideración de la solubilidad del ácido úrico.

El ácido úrico posee un pKa de alrededor de 5,75, lo que indica que a pH plasmático normal (7,4) este ácido libera su protón del grupo OH del C8 y se convierte en la forma iónica urato. A pH 5,75 la forma iónica se equilibra con la no ionizada, mientras que a pH menor predomina la forma no disociada. Esto tiene importancia, ya que el ácido úrico es menos soluble en agua que el urato, por lo que una orina acidificada aumenta la cantidad de ácido úrico y este tiende a precipitar; en cambio, si la orina se alcaliniza se produce un aumento de urato, con mayor posibilidad de excreción en el medio acuoso de la orina.

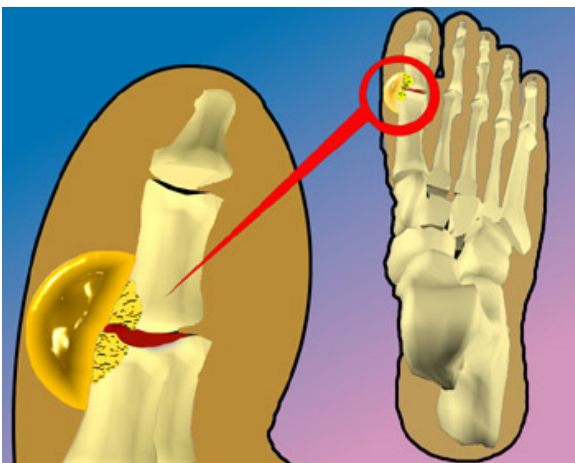
### Consideraciones de los alimentos hiperurimiantes.

Una dieta rica en ácidos nucleicos aumenta la cantidad de purinas y en consecuencia la producción de ácido úrico. Los alimentos que contribuyen a esto son aquellos con alta cantidad de nucleoproteínas, tales como carnes, vísceras, tejidos glandulares, extractos de carne (picadillos), legumbres, hongos y espinaca. Ciertos compuestos químicos del café (cafeína), cacao (teobromina), té (teofilina), mate (mateína) y algunas bebidas carbonatadas contienen gran cantidad de xantinas metiladas, purinas que favorecen la formación de ácido úrico.

## Aplicación clínica: Gota.

**Definición.** Con el término de gota se designa a la enfermedad caracterizada por niveles elevados de ácido úrico en plasma (hiperuricemia).

**Cuadro Clínico.** Muchos de los síntomas, sino todos, relacionados con la hiperuricemia, aparecen como resultado de la escasa solubilidad del ácido úrico, esto junto a su abundancia, lleva a la formación y precipitación de cristales de urato sódico que se depositan principalmente en las articulaciones de las extremidades, produciendo artritis (inflamación de las articulaciones) muy dolorosas. Se afectan preferentemente las articulaciones interfalángicas y del metatarso, siendo típico el compromiso del dedo grueso del pie (Figura 16). También se producen precipitados de urato sódico en cartílagos, siendo el cartílago de la oreja el más frecuentemente comprometido, formándose nódulos indurados que se conocen con el nombre de “tofos”.



**Figura 16.** Artritis en la gota. Inflamación interfalángica del dedo grueso del pie

**Fisiopatología.** La máxima cantidad de uratos que puede disolverse en sangre es de 7mg/dL, razón por la cual cuando se excede este nivel se produce el precipitado. El urato de sodio precipitado es fagocitado por macrófagos residentes del tejido, una vez dentro de la célula, los cristales de urato interactúan con la

membrana dando su ruptura, liberándose, en consecuencia, enzimas lisosomales que pueden atacar al tejido circundante produciéndose productos de degradación que interaccionan con monocitos sanguíneos los que son atraídos al lugar y se activan a macrófagos. Estos producen numerosas citoquinas que inician el proceso inflamatorio.

**Etiología. Gota primaria:** causada por trastornos metabólicos de origen genético, que lleva a la formación excesiva de ácido úrico o de sus precursores. Los siguientes son ejemplos de alteraciones enzimáticas:

1. Aumento en la actividad de la PRPP sintetasa: esto produce un incremento de PRPP, efector positivo de la Gln PRPP amidotransferasa lo que da un aumento de la síntesis *de novo* de purinas.

2. Actividad parcial de la HGPRTasa: una disminución parcial de la actividad de ésta enzima tiene dos consecuencias con respecto a las ruta de síntesis *de novo* de nucleótidos purínicos. En primer lugar, al haber una disminución en el reciclaje de hipoxantina y guanina, el PRPP no se consume por la reacción de la HGPRTasa y puede activar la Gln PRPP amidotransferasa. En segundo lugar, al disminuir el reciclaje de hipoxantina y guanina, no se forma IMP y GMP a través de esta vía, de manera que la regulación de la etapa de la PRPP amidotransferasa por el IMP y GMP como efectores negativos se ve comprometida.

3. Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa: en pacientes que presentan enfermedad de Von Gierke se da también frecuentemente hiperuricemia y gota. La pérdida de actividad glucosa-6-fosfatasa tiene como consecuencia que una mayor cantidad de glucosa-6-fosfato se desvíe hacia la ruta de las hexosas monofosfato, se genere más ribosa-5-fosfato y se incremente el nivel de PRPP intracelular. El PRPP es un efector positivo de la PRPP amidotransferasa.

**Gota secundaria:** se debe a una complicación de hiperuricemia producida por otra enfermedad de base como leucemia, nefritis crónica, policitemia, entre otras.

**Tratamiento:** Para el control del dolor en caso de un cuadro agudo se recurre a analgésicos. Para el control a largo plazo, uno de los fármacos de primera elección es el alopurinol, compuesto con estructura similar a la hipoxantina que tiene la capacidad de inhibir a la xantina oxidasa en forma competitiva, lo que reduce la formación de xantina y ácido úrico, pero también produce aumento de hipoxantina, sustrato de la HGPRTasa, enzima del salvataje que genera IMP, efector alostérico negativo de la Gln PRPP amidotransferasa, además de consumir PRPP, otro efector alostérico, pero positivo, de esta última. El efecto global del alopurinol es la disminución de la formación de ácido úrico como de la síntesis *de novo* de nucleótidos purínicos.

Como complemento al tratamiento medicamentoso, se recomienda una dieta baja en purinas para no contribuir con bases adicionales en la formación de ácido úrico y abundante líquido para alcalinizar la orina.

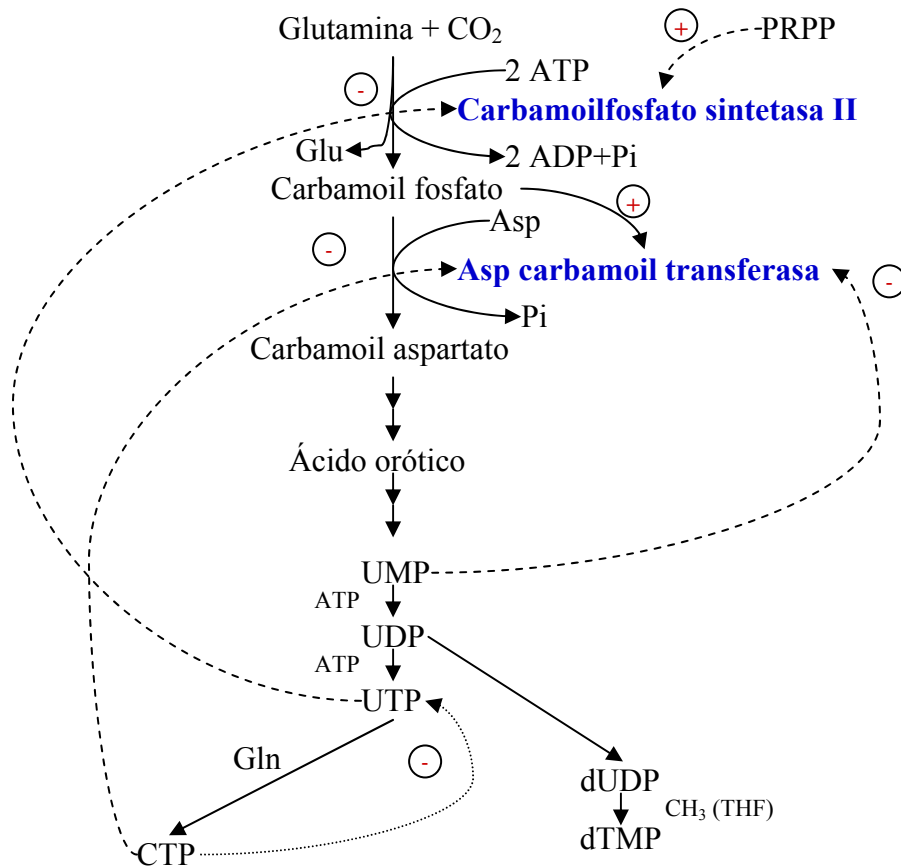
## **METABOLISMO DE PIRIMIDINAS.**

---

### **Biosíntesis de pirimidinas.**

---

De la misma forma que las purinas, el núcleo pirimidina se forma de precursores diversos. Su síntesis conduce a la formación de uridina-5'-monofosfato (UDP), a partir del cual se deriva la formación de CTP, TMP y TTP (Figura 17).

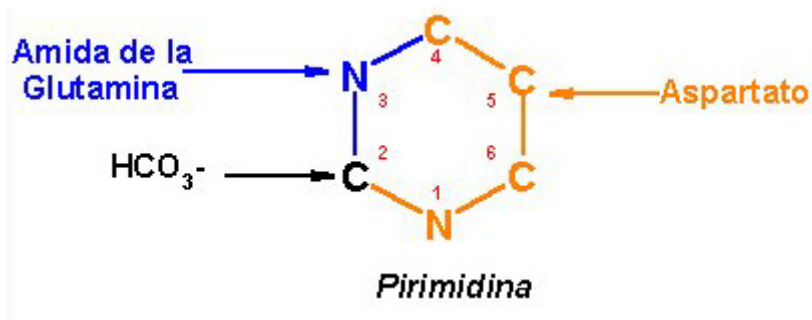


**Figura 17.** Biosíntesis de nucleótidos pirimidínicos.

Las contribuciones al heterociclo de pirimidina son las siguientes (Figura 18):

- **Aspartato:** otorga el mayor aporte, los carbonos 4, 5 y 6; y el nitrógeno 1.
- **CO<sub>2</sub>:** corresponde al carbono 2.
- **Amida de glutamina:** aporta el nitrógeno 3.

El primer paso es la formación de carbamoil fosfato en una reacción catalizada por la **carbamoil fosfato sintetasa II (CPSII)**, que usa NH<sub>3</sub> dado por glutamina, y CO<sub>2</sub> libre, requiere además 2 ATP. Esta reacción es similar al primer paso del ciclo de la urea, donde participa la carbamoil fosfata sintetasa I, la cual es mitocondrial y requiere *N*-acetilglutamato para funcionar, en cambio la CPSII no lo necesita y es citosólica (Cuadro 9).



**Figura 18.** Contribuciones al anillo pirimidina.

**Cuadro 9. Diferencias entre enzimas carbamoil fosfato sintetasa I y II.**

CPSI	CPSII
<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntesis de urea</li><li>• Ubicación mitocondrial</li><li>• Presente sólo en hepatocitos</li><li>• Efector alostérico: N-acetilglutamato</li><li>• Usa NH<sub>3</sub> de cualquier origen (mayormente de desaminación del glutamato)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntesis de pirimidinas</li><li>• Ubicación citosólica</li><li>• Omnipresente en los tejidos</li><li>• Efector alostérico: PRPP</li><li>• Usa NH<sub>3</sub> sólo dado por glutamina</li></ul>

Formado el carbamoil fosfato se combina con aspartato para dar carbamoilaspartato, reacción catalizada por la **aspartato transcarbamilasa** (o **aspartato carbamoil-transferasa**), enzima alostericamente regulada, siendo el principal punto de regulación de la vía. El carbamoilaspartato se cicla y forma ácido orótico, el cual reacciona con fosforibosil pirofosfato (PRPP) para formar el primer nucleótido: uridina monofosfato (UMP).

La formación de ácido orótico se realiza en la mitocondria, las demás reacciones se realizan en citosol, en donde las enzimas se hallan asociadas en proteínas multifuncionales, una bifuncional llamada **CAD** y otra bifuncional la **UMP sintetasa**.

### Formación de CTP y TTP.

La fosforilación del UMP, por acción de la **nucleótido difosfoquinasa**, produce UDP y UTP. Es entonces cuando el C4 de la uridina-5'-trifosfato se transamina con un grupo amida de una glutamina, formando citidina-5'-trifosfato (CTP), siendo la **CTP sintetasa** quien participa en esta reacción. Por otro lado, el UDP, proveniente de UMP, se reduce en el C2 por la nucleosido-5'-difosfato reductasa dando 2-desoxiuridina-5'-difosfato (dUDP) que luego pierde un grupo fosfato y se forma dUMP, el cual es metilado en el C5 por acción de la **timidilato sintetasa**, dando timidina-5'-monofosfato (TMP). Por último, la fosforilación consecutiva de TMP deriva en timidina-5'-trifosfato o TTP.

### Regulación de la síntesis de pirimidinas.

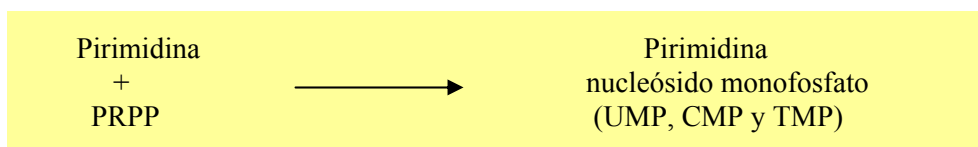
Al igual que la vía de síntesis de purinas, esta vía se regula por feed-back. Las enzimas que son punto de regulación de esta cascada de reacciones son dos:

1. **Carbamoil fosfato sintetasa**: esta enzima es inhibida por UTP, uno de los productos finales de la vía. Por el contrario es activada por PRPP, que no es su sustrato.
2. **Aspartato carbamoil transferasa**: por su parte, esta enzima es inhibida por UMP y CTP, también productos finales; y es activada por sus sustratos carbamoil fosfato y Aspartato.

Además, se da un feed-back negativo en la formación de CTP a partir de UTP, lo que asegura niveles equilibrados de CTP y UTP, este último factible de convertirse en TTP.

### Vía de Reciclaje, recuperación o salvataje de pirimidinas.

El reciclaje de pirimidinas es realizado por la **pirimidina nucleósido monofosfato transferasa**, cuya reacción general se puede representar como sigue:



La biosíntesis de pirimidinas posee semejanzas y diferencias respecto de las purinas, en forma sintética se las presenta en el cuadro 10.

**Cuadro 10. Diferencias y semejanzas en la síntesis de purinas y pirimidinas.**

Bases	Diferencias	Semejanzas
<b>Purinas</b>	El ensamble de la base es sobre la pentosa. El esqueleto de la base es glicina. La vía se lleva a cabo solo en citosol.	Ambas vías requieren glutamina, un aminoácido constituye el esqueleto del heterociclo. La regulación se realiza por feed-back.
<b>Pirimidinas</b>	El ensamblaje de la base no requiere la pentosa. El esqueleto de la base es aspartato. La vía se lleva a cabo en el citosol y en mitocondria.	

## Catabolismo de pirimidinas.

El recambio de los ácidos nucleicos da lugar a la liberación de nucleótidos de pirimidina y purina. La degradación de los nucleótidos pirimidínicos siguen la ruta que los convierte en nucleósidos por acción de fosfatasa inespecíficas. La citidina y desoxicitidina son desaminadas a uridina y desoxiuridina, por la **nucleósido pirimidina desaminasa**. La **uridina fosforilasa** cataliza la fosforólisis de la uridina, desoxiuridina y timidina, para formar las bases pirimidínicas uracilo y timina como producto final

Las bases pirimidínicas son degradadas hasta productos muy solubles y fácilmente eliminados o utilizados por las células.

El uracilo recibe dos hidrógenos donados por NADPH para convertirse en dihidrouracilo. Posteriormente se produce, por hidrólisis, apertura y ruptura del anillo pirimidínico para formar  **$\beta$ -alanina,  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$**  como producto final. Ninguno de estos productos es exclusivo de la degradación del uracilo, por lo que no puede estimarse el recambio de los nucleótidos de citosina y de uracilo a partir de los productos finales de esta vía.

La timina es hidrogenada a dihidrotimina en una reacción en la cual participa NADPH. Luego el ciclo se abre y se produce  **$\beta$ -aminoisobutirato,  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$** . Eventualmente, el  $\beta$ -aminoisobutirato puede convertirse en **succinil-CoA**, que puede ingresar al ciclo del ácido cítrico. Por otro lado, el ácido  $\beta$ -aminoisobutírico es excretado por la orina en el hombre, y se origina exclusivamente a partir de la degradación de timina. Se puede, por tanto, estimar el recambio de DNA o de los nucleótidos de timidina midiendo la excreción de  $\beta$ -aminoisobutirato. Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia o radioterapia, procesos en los que se matan grandes cantidades de células y se degrada DNA, excretan niveles aumentados de ácido  $\beta$ -aminoisobutírico.

## Formación de Desoxirribonucleótidos.

La enzima **ribonucleósido-5'-difosfato reductasa**, cataliza la reacción en la que se reduce el C2 de la ribosa de los ribonucleótidos difosfato (ADP, GDP, UDP y CDP) para dar los correspondientes 2'-desoxirribonucleótidos difosfatos. La enzima requiere una coenzima de bajo peso molecular llamada tioredoxina, quien reduce el C2 del azúcar, previa reducción de ésta por un NADPH. La regulación se da por los productos, que actúan como efectores negativos.

## Fosforilación de nucleósidos y nucleótidos. Papel de nucleósido y nucleótido quinasa.

Los nucleósidos exógenos o endógenos de la célula son sustratos de la **nucleósido quinasa** específica para cada uno de ellos. El producto, un nucleótido monofosfato (NMP), es el sustrato de una **nucleótido monofosfato quinasa**, dando un nucleótido difosfato (NDP) para que luego este se convierta en un trifosfato (NTP) por acción de una **nucleótido difosfato quinasa**. Las dos últimas enzimas no son específicas para los distintos nucleótidos. En cada reacción de fosforilación se utiliza un ATP como dador del grupo fosfato.



Estas reacciones son particularmente importantes en una célula como el eritrocito que no puede formar nucleótidos *de novo*.

## Aplicación Clínica. Compuestos que obstaculizan el metabolismo de los nucleótidos: utilización como agentes quimioterápicos.

La síntesis *de novo* de nucleótidos purínicos y pirimidínicos es crítica para la replicación, mantenimiento y función celular normales. La regulación de estas vías es importantes ya que defectos en las enzimas reguladoras producen estados patológicos. Se han sintetizado o aislado (como productos naturales de plantas, hongos o bacterias) muchos compuestos que son análogos estructurales de las bases o los nucleósidos utilizados en la reacciones metabólicas. Estos compuestos son inhibidores relativamente específicos de enzimas implicadas en la síntesis o interconversión de nucleótidos. Estos fármacos, útiles en terapia de cuadros clínicos, se han clasificados en antimetabolitos, antifolatos, antagonistas de la glutamina y otros compuestos.

- **Antimetabolitos:** son, generalmente, análogos estructurales de las bases o nucleósidos purínicos y pirimidínicos que obstaculizan centros metabólicos muy específicos. Mucho de los actuales quimioterápicos pertenecen a este grupo.
- **Antifolatos:** compuestos que obstaculizan la formación de tetrahidrofolato (THF) a partir de dihidrofolato (H<sub>2</sub>folato) por inhibición de la **dihidrofolato reductasa**.
- **Antagonistas de la glutamina:** en la células tienen lugar muchas reacciones en las que la glutamina actúa como dador de grupos amino. Estas reacciones de amidación son muy críticas para la síntesis *de novo* del anillo purínico (N3 y N9), en la conversión de IMP en GMP, en la formación del carbamoil fosfato citosólico, en la conversión de UTP a CTP y en la síntesis de NAD<sup>+</sup>. Los compuestos que inhiben estas reacciones se conocen como antagonistas de la glutamina.

El cuadro que a continuación se presenta describe algunos agentes quimioterápicos, muchos de los cuales son de muy frecuente uso en la clínica médica.

Cuadro 11. Compuestos que obstaculizan el metabolismo de nucleótidos y su uso como agentes quimioterápicos.		
Clasificación	Aplicación clínica	Mecanismo de acción.
<b>A. Antimetabolitos.</b>		
6-mercaptopurina 6-tioguanina	Antitumoral. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica.	Sustancias antipurínicas, citotóxicas, detienen el ciclo celular. Estos agentes se convierten en ribonucleótidos que actúan como efectores negativos de la PRPP amidotransferasa de la síntesis <i>de novo</i> de purinas. Además inhiben las enzimas de la formación de GMP y AMP a partir de IMP. También se incorporan al DNA alterandolo.
Azatiopurina	Inmunosupresor en pacientes con trasplante. Antiproliferativo.	Se asocia a un grupo sulfhídrido (SH) y se convierte en mercaptopurina que se incorpora al DNA alterando o retardando el ciclo celular.
5-Fluorouracilo	Tratamiento del cáncer del tubo digestivo bajo y de mama, donde ejerce gran actividad. Activo en carcinoma de cuello, cabeza, útero, próstata, vejiga y algunos tipos de cáncer de pulmón.	Es un análogo pirimidina del uracilo (antipiridínico) su forma activa es el fluorouridina trifosfato (FUTP) y fluorodesoxiuridina (FdUTP). El FUTP se incorpora al RNA e inhibe la maduración del rRNA y altera el corte y

		empalme del mRNA. El FdUTP inhibe irreversiblemente la timidilato sintetasa, la que deja de formar dTMP dando una "muerte por carencia de timina" de la célula.
Aciclovir –ACV– (acicloguanosina) 3'-azido-3'-desoxitimidina –AZT–	Se emplean en el tratamiento para control (pero no cura) de infecciones por <b>virus herpes</b> (HSV) y el <b>virus de la inmunodeficiencia humana</b> (HIV). En la actualidad el AZT es droga de primera línea contra el HIV.	Ambos compuestos deben fosforilarse para ser activos y solo actúan sobre células infectadas por virus. El ACV es un análogo purínico que debe ser fosforilado por la timidina quinasa específica del herpesvirus, codificada en su genoma. Luego, las quinasas celulares lo convierten en acilguanocina trifosfato que la DNA polimerasa viral utiliza y la incorpora en la cadena de DNA viral en formación provocando su alteración e inutilidad. El AZT, por otro lado, es fosforilado por quinasas celulares a la forma AZT-tifosfato. Este metabolito bloquea la replicación del HIV al inhibir la DNA polimerasa reversa del virus que es 100 veces más sensible al AZT fosforilado que las polimerasas celulares.
Alopurinol	Prevención y tratamiento de la gota y cuadros de hiperuricemia.	Inhibe la xantina oxidasa en forma competitiva, disminuyendo la síntesis de ácido úrico.
<b>B. Antifolatos</b>		
Metotrexato –MTX–	Antitumoral. Indicado en la leucemia linfoblástica aguda del niño, linfomas no-Hodgkin y en numerosos tumores sólidos. También se indica en psoriasis y artritis cuando no responden a otras drogas. Es una droga muy citotóxica a bajas concentraciones por lo acarrea muchos efectos adversos, pero es de gran eficacia.	Análogo estructural al ácido fólico. Su modo de acción es inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, impidiendo que el ácido fólico sea reducido a ácido tetrahidrofolico (THF), necesario para el transporte de carbonos a la síntesis de bases nitrogenadas, provocando la interrupción de la vía de síntesis <i>de novo</i> , por lo cual se impide la división celular por no poder duplicar el DNA.
<b>C. Antigulaminas</b>		
Azaserina 6-diazo-5-oxonorleucina	No tiene aplicación clínica.	Inhibidores muy efectivos de las enzimas que utilizan glutamina como dador de amino, muchas de las cuales son etapas claves de cascadas enzimáticas, por lo que son compuestos extremadamente tóxicos.
Fuente: Confederación Médica de la Rep. Argentina (COMRA). Formulario terapéutico Nacional. 2003 <sup>6</sup> . Devlin, T. Bioquímica, libro de texto con aplicación clínica. 2000 <sup>1</sup>		

## **BIBLIOGRAFÍA.**

---

- 1.Devlin, Thomas M. Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. Tercera edición. Editorial Revereté. 2000.
- 2.R. Murria et al. Bioquímica de Harper. Decimoquinta edición. Editorial Manual Moreno. 2001
- 3.Blanco, Antonio. Química biológica. Séptima edición. Editorial El Ateneo. 2000
- 4.Harrison et al. Principios de Medicina Interna. Decimocuarta edición. Editorial Mc Graw-Hill-Interamericana. Madrid 1998.
- 5.Farreras-Rozman. Medicina Interna. Decimocuarta edición. Editorial Harcourt. 2002
- 6.Conferencia Médica del Rep. Argentina (COMRA). Formulario terapéutico Nacional. Novena edición. 2003.