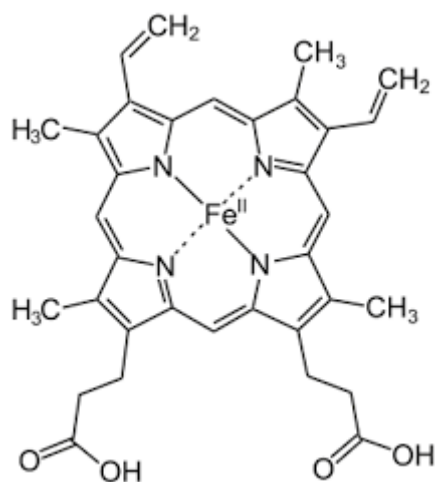




METABOLISMO DEL HEMO

El hemo, una ferroporfirina, es el grupo prostético de moléculas de gran importancia funcional llamadas hemoproteínas. Entre ellas se cuentan:

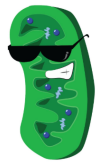


- **Hemoglobina:** responsable del transporte de O₂ en sangre;
- **Mioglobina:** molécula de depósito de O₂ en músculo;
- **Citocromos:** agentes de transferencia de electrones;
- **Diversas enzimas.**

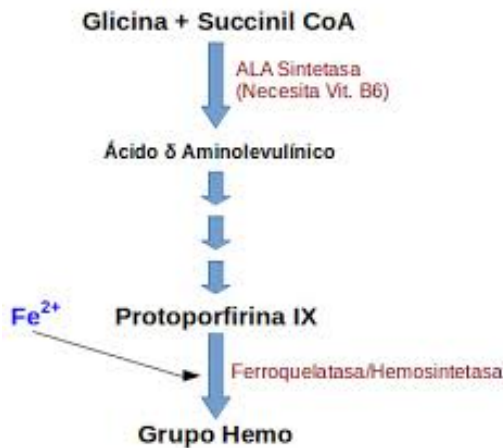
- El grupo hemo está formado por la protoporfirina IX o III y un átomo ferroso (Fe^{++}).
- Un adulto normal produce alrededor de 300 mg de hemo por día para atender las necesidades de renovación de hemoproteínas en el organismo. 85% o más de la síntesis se realiza en las células precursoras de eritrocitos de la médula ósea y el resto en otros tejidos, principalmente hepático.

BIOSÍNTESIS DEL HEMO

1. Síntesis de ácido aminolevulínico (ALA): succinil-CoA y glicina forman ácido δ -aminolevulínico. El succinil-CoA viene del CK, la glicina procede del fondo común de Aa libres. La reacción es catalizada por **δ -aminolevulinato sintasa** (**inhibida alostéricamente por el grupo hemo**), enzima mitocondrial dependiente de piridoxal fosfato (vit. B6) y Mg^{2+} .
 - La hipoxia, eritropoyetina, algunas hormonas esteroideas, fármacos (barbitúricos) y alcohol, inducen la síntesis de δ -aminolevulinato sintasa.
2. Síntesis de porfobilinógeno: el δ -aminolevulínico, formado dentro de las mitocondrias, pasa al citosol. La segunda etapa, catalizada por la **δ -aminolevulinato deshidrasa o porfobilinógeno**



sintasa. El hemo actúa como inhibidor de la porfobilinógeno sintasa y reprime la síntesis de la enzima.



Dos moléculas de δ -aminolevulínico reaccionan entre sí para formar porfobilinógeno, compuesto que contiene el núcleo porfirro.

3. Formación de porfirina: 4 moléculas de porfobilinógeno forman el anillo tetrapirrólico de uroporfirinógeno. La formación del anillo tetrapirrólico resulta de la interacción de 2 enzimas: **uroporfirinógeno 1 sintasa y uroporfirinógeno 3 cosintasa**. De acá en adelante las transformaciones hasta generar hemo, se producen dentro de las mitocondrias.

4. Adición de Fe: incorporación de hierro ferroso (Fe^{2+}) a la protoporfirina para formar hemo, la reacción es catalizada por la hemo sintasa.

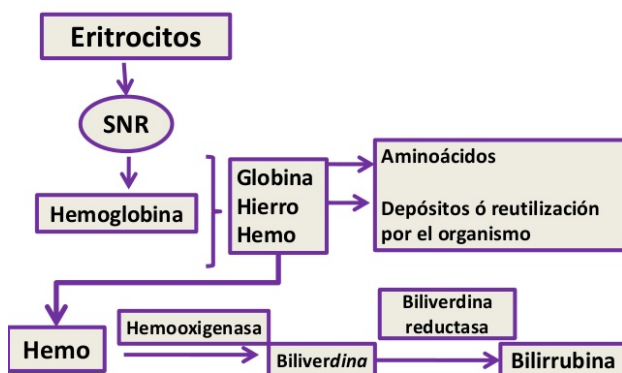
CATABOLISMO DEL HEMO

- La vida media de un glóbulo rojo es de 120 días.

Deben considerarse separadamente los destinos de la porción proteica globina y del grupo prostético hemo. La globina es hidrolizada en sus aminoácidos constituyentes, los que son reutilizados en nuevas síntesis. El hemo sufre varias transformaciones, cumplidas en el sistema de fagocitos mononucleares (SFM), hígado e intestino.

1. Etapas del SFM (SNR en la foto): se lleva a cabo en las células del SFM, principalmente hígado, bazo y médula ósea. El hierro ferroso por oxidación pasa a ser férrico y es liberado para ser reutilizado. La enzima **HEMO-OXIGENASA** convierte el hemo en **BILIVERDINA** (pigmento de color verde).

→ La biliverdina es reducida por la acción de la **biliverdina reductasa** (dependiente de NADPH). El producto formado es la bilirrubina indirecta (pigmento de color amarillo-naranja). Es un compuesto insoluble en agua y soluble en lípidos, o sea, difunde membrana y por eso es tóxica. La bilirrubina pasa a la circulación.



2. Transporte de bilirrubina en sangre: Su transporte se realiza unida a la albúmina. Cada molécula de albúmina tiene un sitio de alta afinidad para unir bilirrubina, cuando la cantidad de pigmento es mayor, el exceso se une laxamente a los sitios de baja afinidad de la albúmina, de las cuales pueden liberarse y difundir a las células.

→ El hígado del recién nacido no está totalmente maduro, y es incapaz de metabolizar eficientemente la bilirrubina; la bilirrubina se eleva en los primeros días de vida. El problema de

@instituto.biomed



acentua cuando se suma hemólisis intensa, porque aumenta el hemo a ser degradado y de producción de bilirrubina,(eritroblastosis fetal). El compromiso del SNC en caso de Bb indirecta muy elevada se manifiesta con un cuadro clínico grave llamado Kernicterus.

3. **Etapa hepática:** al llegar al hígado, la bilirrubina indirecta es separada de su unión con albúmina, y atraviesa las células hepáticas por medio de un transportador llamado bilitranslocasa. Una vez dentro de los hepatocitos, la bilirrubina es conjugada y convertida en un producto hidrosoluble, apto para ser excretado y vehiculado hacia la bilir. El proceso de conjugación ocurre en el REL. La reacción es catalizada por la **bilirrubina-glucoronil transferasa (BGT)** que hace la adición de ácido glucurónico (donado por la UDP- glucurónico) a la bilirrubina.
 - Se forma bilirrubina directa o conjugada. Es secretada hacia los conductos biliares por transporte activo por medio de un transportador (MOAT o MRP-2).
4. **Etapa intestinal:** llegado al tracto intestinal, la bilirrubina directa es sometida a la acción reductora de sistemas enzimáticos de bacterias anaerobias de la flora intestinal, y después de una serie de transformaciones se forma estercobilinógeno. Que en contacto con el aire se oxida y se convierte en **estercobilina** o urobilina, pigmento pardusco que contribuye a la coloración normal de las heces.
5. **Ciclo enterohepático:** parte del estercobilinógeno se reabsorbe y por vía portal vuelve al hígado (circulación entero hepática).
6. **Pigmentos urinarios:** una cantidad de estos pigmentos pasan a la circulación general y son eliminados por riñón. En orina el compuesto recibe el nombre de **urobilinógeno**, que por oxidación origina el pigmento **urobilina**.

