

Tema 35: Reacciones fase I

Reacciones de la fase I

Tres tipos de reacciones claves:

Hidrólisis: reacción en la que se rompe un **enlace covalente** entre dos subunidades por medio de la adición del equivalente a una molécula de agua.

Oxidación: reacción química en la que ocurre la **pérdida** de un electrón o electrones desde una sustancia

Reducción: reacción en la que una sustancia obtiene una **ganancia** de un electrón o electrones

Ejemplos de tipos de reacciones y enzimas que participan en la fase I del metabolismo de los compuestos xenobióticos.

Oxidation

Cytochrome P-450-dependent monooxygenase
Xanthine oxidase
Peroxidases
Amine oxidase
Monoamine oxidase
Dioxygenases

Ester hydrolysis

Carboxylesterases
Amidases
Alcohol dehydrogenases
Aldehyde dehydrogenases
Superoxide dismutase

Reduction

Cytochrome P-450-dependent reductases
Ketoreductase
Glutathione peroxidases

Hydration

Epoxide hydrolase

Hidrólisis

Reacción en la que se rompe un enlace covalente entre dos subunidades por medio de la adición de una molécula de agua; se agrega un grupo hidroxilo a una subunidad y un átomo de hidrógeno a la otra.

Sustratos más importantes:

ésteres de ácidos carboxílicos,
ésteres del ácido ortofosfórico,
tioésteres,
anhídridos,
derivados de amidas,
péptidos, y
epóxidos.

Proceso frecuente en el caso de ésteres y amidas. Las **esterasas** y **amidases** se encuentran fundamentalmente en el plasma e hígado. La hidrólisis de amidas es más lenta y se produce generalmente en el hígado.

Enzimas responsables de las hidrólisis

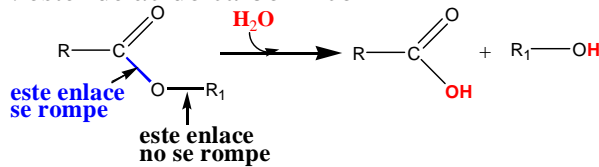
Principalmente:

carboxilesterasas en la hidrólisis de los ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres del ácido fosfórico, tioésteres, anhídridos y derivados de amidas.

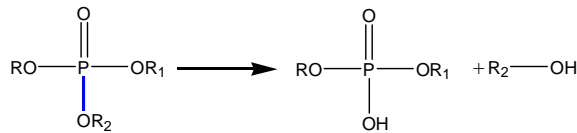
amidasas hidrolizan a lo derivados de amidas y también catalizan la hidrólisis de los péptidos.

epóxido hidrolasas catalizan la hidrólisis (hidratación) de los epóxidos.

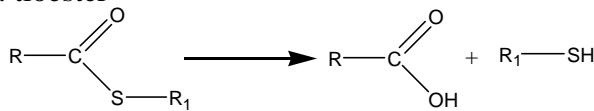
1. éster de ácido carboxílico



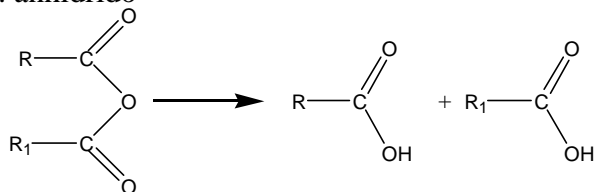
2. éster fosfórico



3. tioéster



4. anhídrido



Carboxilesterasas, 1

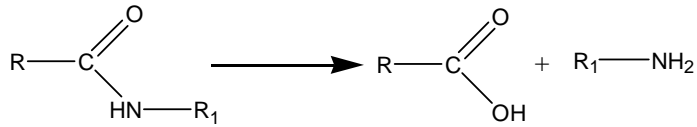
Se encuentran distribuidas por todo el organismo, alcanzando niveles elevados en el hígado, los túbulo proximales del riñón, las células intersticiales o de Leyden de los testículos, las células de Clara de los pulmones, los eritrocitos y el plasma sanguíneo.

Dentro de la célula, aparecen tanto en los microsomas como en el citosol.

Las carboxilesterasas son glucoproteínas, con una gran variedad de enzimas específicas dependiendo de la naturaleza del grupo glúcido.

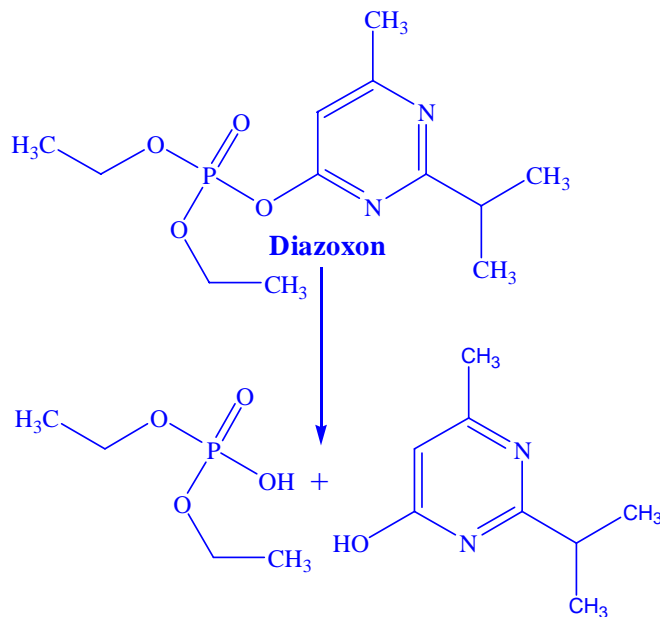
Carboxilesterasas, 2

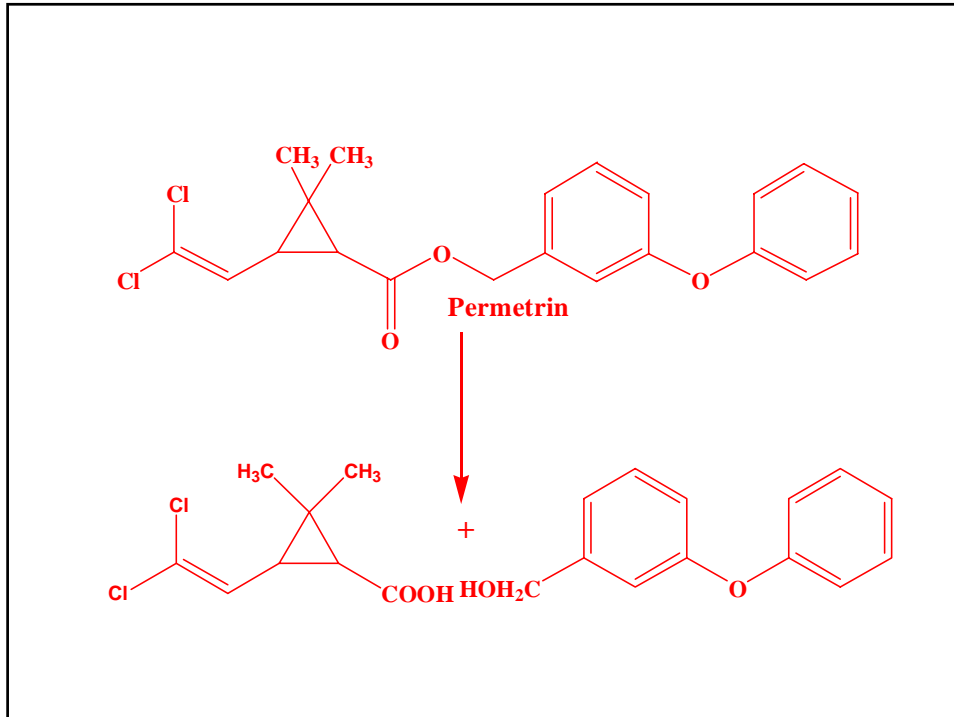
5. amida



La hidrólisis catalizada por carboxilesterasas de los ésteres de ácidos carboxílicos, tioésteres y ésteres fosfóricos transcurre normalmente a mayor velocidad que la hidrólisis de los derivados de amidas, si bien la presencia en éstos de grupos retiradores de electrones debilita el enlace amídico, facilitando así su hidrólisis. La presencia de sustituyentes alquilo en la proximidad de la amida, por el contrario, estabiliza el compuesto haciéndolo más refractario a la hidrólisis

Dos ejemplos de hidrólisis



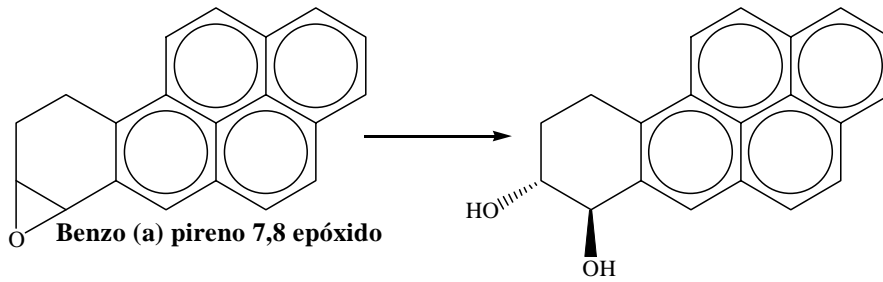


Epoxidasas

Las **epóxido hidrolasas** tienen como sustratos a los epóxidos derivados de los alquenos y los óxidos de arilo formados durante la oxidación enzimática de olefinas e hidrocarburos aromáticos.

Las epóxido hidrolasas catalizan la adición de agua en posición *trans* a los sustratos indicados, dando lugar así a la formación de *trans-1,2-dihidrodiolés*. Esta transformación disminuye drásticamente el carácter electrofílico de los epóxidos, disminuyendo el riesgo de formación de enlaces covalentes entre éstos y las proteínas o el ADN. Estos enlaces son los responsables de su carácter tóxico y, en especial, de su actividad mutagénica

Ejemplo de acción de epóxido hidrolasa

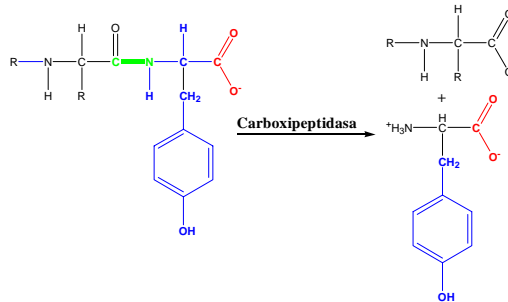
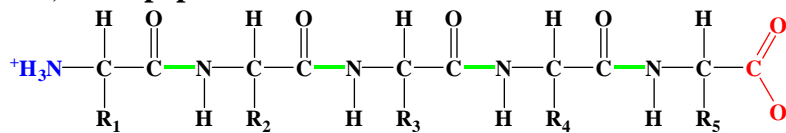
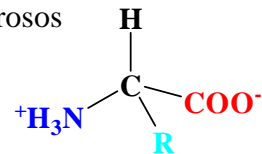


Reacciones catalizadas por peptidasas

Los péptidos se hidrolizan en el plasma y en numerosos tejidos.

Tres tipos de enzimas:

- Aminopeptidasas.
- Carboxipeptidasas.
- Endopeptidasas.



Reducción

Proceso menos común que la oxidación y conduce con frecuencia a la formación de metabolitos activos.

Tienen lugar por intervención de enzimas **reductasas**, que se encuentran en el hígado y otros tejidos.

Las reductasas catalizan la transferencia de electrones a moléculas orgánicas (v.gr., compuestos nitroaromáticos y a organohalogenados).

Sustratos: compuestos con los grupos funcionales **aldehído, cetona, disulfuro, sulfóxido, nitroso, nitro, óxidos de nitrógeno, alqueno y azo.**

No se han definido totalmente los sistemas enzimáticos responsables de algunas de estas reacciones y se cree que algunas de ellas pueden tener lugar por mecanismos no enzimáticos, por reacción directa del sustrato con agentes reductores.

Enzimas reductasas

Si las enzimas actúan como reductasas o no depende con frecuencia de la disponibilidad del oxígeno.

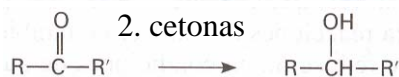
Si el O₂ está libremente disponible, puede actuar como un aceptor de electrones (los electrones fluirán hacia el O₂ más que hacia los compuestos orgánicos)

Las **flavoproteínas** y las **hemoproteínas** (citocromo P450) pueden actuar como reductasas cuando los niveles de O₂ son bajos.

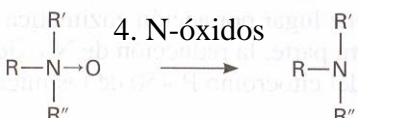
Reacciones de reducción



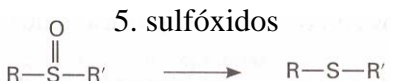
1. aldehídos



2. cetonas



4. N-óxidos



5. sulfóxidos



3. disulfuros

La reducción del grupo carbonilo de aldehídos y cetonas a alcoholes primarios y secundarios, respectivamente, se produce por acción de la enzima **alcohol deshidrogenasa** y el sistema enzimático de las **carbonil reductasas**, presente en la sangre y las fracciones citosólicas del hígado, el riñón y el cerebro, entre otros tejidos.

La reducción de N-óxidos parece estar catalizada por el sistema enzimático del citocromo P-450 de los microsomas hepáticos.

Por otra parte, la reducción de los sulfóxidos tiene lugar por acción enzimática en el citosol de las células hepáticas y renales,

La reducción de los disulfuros orgánicos la lleva a cabo el **glutión** y transcurre en tres etapas. Las dos primeras pueden ocurrir por vía enzimática o no enzimática, haciendo intervenir en el primer caso a las **glutión-S-transferasas**, mientras que la tercera se encuentra catalizada por la enzima **glutión reductasa**.

Reducción de azo y nitro compuestos

La reducción de azo y nitrocompuestos tiene lugar por medio de la actividad enzimática de la flora intestinal y de dos sistemas hepáticos, el **citocromo P-450** y la **NADPH-quinona oxidoreductasa**, una flavoproteína citosólica conocida con el nombre de **DT-diaforasa**.



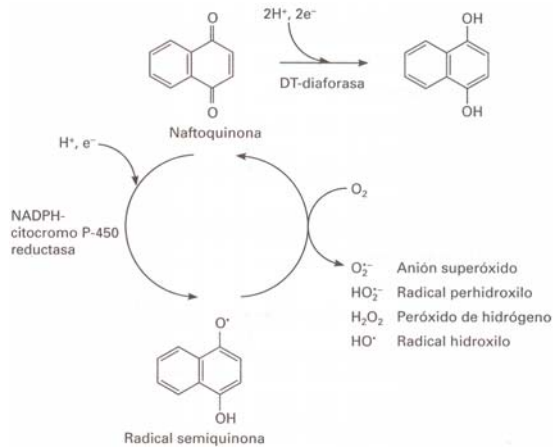
6. nitrocompuestos



7. azocompuestos

Aunque el citocromo P-450, presente en los microsomas, normalmente cataliza reacciones de oxidación, también posee la capacidad de catalizar reacciones de reducción en condiciones de ausencia relativa de oxígeno.

Reducción de quinonas



La reducción de las quinonas puede tener lugar por distintas vías. La reducción a hidroquinonas se produce por catálisis de la NADPH-quinona oxidoreductasa, DT-diaforasa. Esta enzima actúa también sobre otros sustratos tóxicos, como los epóxidos de quinona, los azocompuestos y los derivados C-nitroso de las arilaminas.

La reducción de quinonas catalizada por la NADPH-citocromo P450-reductasa da lugar a la formación de un radical libre semiquinona, fácilmente autooxidable, que inicia un proceso redox cíclico con consumo de oxígeno, oxidación de NADPH y formación de especies reactivas de oxígeno como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, con fuertes efectos citotóxicos.

Reacciones de deshalogenación

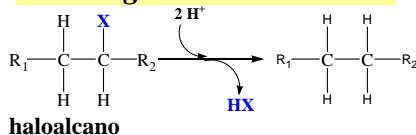
Dos tipos distintos de mecanismos:

reductor, y oxidante.

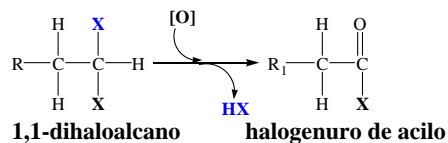
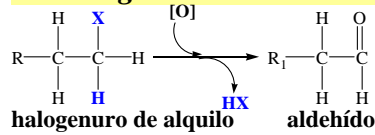
La reductora consiste en la sustitución de un átomo de halógeno por hidrógeno.

La oxidante se produce por la sustitución de un átomo de halógeno y otro de hidrógeno, ambos enlazados a un mismo carbono, por un doble enlace con oxígeno, con formación de un aldehído o de un halogenuro de acilo

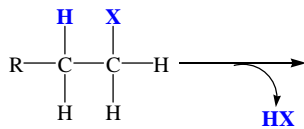
Deshalogenación reductora



Deshalogenación oxidante



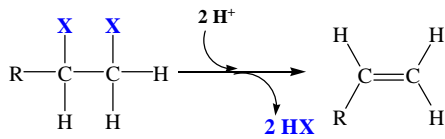
Deshidrohalogenación



halogenuro de alquilo

La deshidrohalogenación consiste en la pérdida de un átomo de halógeno y uno de hidrógeno de átomos de carbono contiguos, con formación de un doble enlace entre dichos átomos de carbono.

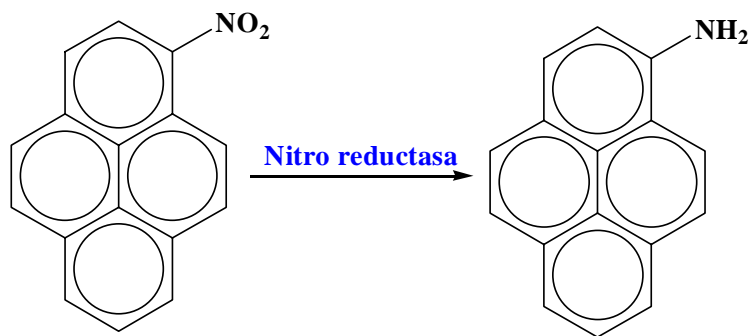
Deshalogenación con formación de doble enlace



1,2-dihaloalcano

La deshalogenación puede ocurrir también por pérdida de dos halógenos situados en carbonos contiguos, con formación de un doble enlace entre ambos.

Ejemplo de reductasa



Nitropireno

Oxidación

Los alcoholes, aldehídos y cetonas constituyen el sustrato de distintos sistemas enzimáticos, que catalizan su oxidación o reducción. Entre estas enzimas figuran la **alcohol deshidrogenasa**, la **aldehído deshidrogenasa**, la **aldehído oxidasa** y la **carbonil reductasa**

Oxidación del etanol

La alcohol deshidrogenasa (ADH) es una enzima citosólica que contiene zinc, presente en el tejido hepático así como, en menor proporción, en el riñón, los pulmones y la mucosa gástrica. La ADH presenta varias **isoenzimas** con distinta capacidad para oxidar al etanol.

La oxidación del EtOH en el estómago es diferente a la oxidación hepática. La deshidrogenasa gástrica presenta menor afinidad por el etanol que la hepática, a pesar de lo cual el metabolismo gástrico del alcohol puede revestir gran importancia, especialmente cuando se ingieren grandes cantidades de este compuesto, ya que las elevadas concentraciones de EtOH alcanzadas en el estómago compensan la reducida afinidad de este compuesto por la enzima.

La ADH gástrica posee menor actividad en las mujeres que en los hombres. La actividad de esta enzima es también inferior a la normal en personas alcohólicas. El ayuno hace decrecer la actividad de la deshidrogenasa gástrica, por lo que ingerir alcohol en ayunas favorece la embriaguez.

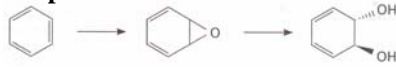
La oxidación de EtOH por acción de la ADH produce sucesivamente **acetaldehído** y **ácido acético** que, a su vez, se oxida rápidamente para dar lugar a **dióxido de carbono** y **agua**, alcanzado así su destoxificación total.

Enzimas microsomiales: Oxidación en el RE

1. Hidroxilación de hidrocarburos alifáticos, alicíclicos y aromáticos.



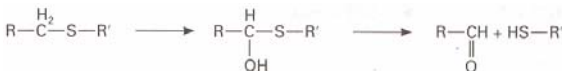
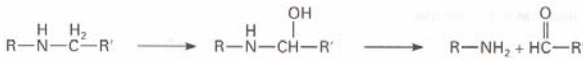
2. Epoxidación de olefinas e hidrocarburos aromáticos.



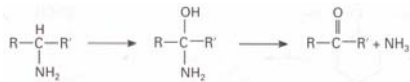
3. N-hidroxilación.



4. O-, S- y N-desalquilación.



5. Desaminación oxidativa.

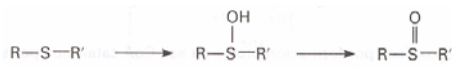


Enzimas microsomiales: Oxidación en el RE

6. Desulfuración oxidativa.



7. S- y N-oxidación.



8. Deshalogenación oxidativa.

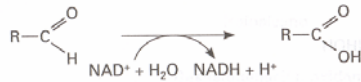


Oxidación no microsomial

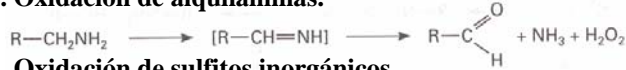
1. Oxidación de alcoholes.



2. Oxidación de aldehídos.



3. Oxidación de alquilaminas.



4. Oxidación de sulfitos inorgánicos.



5. Aromatización.

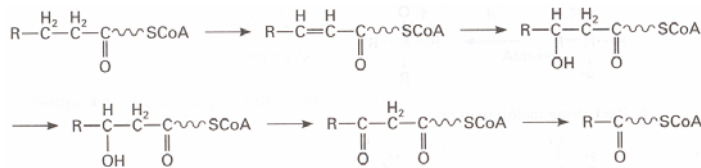


6. Oxidación del metilo terminal de cadenas alquílicas sustituyentes de anillos aromáticos.



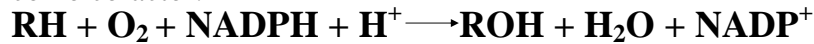
Oxidación no microsomial

7. Oxidación de ácidos carboxílicos por formación previa de acil-CoA catalizada por sintetetas.



Citocromo P-450

Presente en casi todos los tejidos, pero alcanza su mayor actividad en el retículo endoplásmico, o microsomas, del tejido hepático. Destaca por su enorme versatilidad, manifestada en la gran variedad de compuestos que es capaz de metabolizar. La reacción fundamental catalizada por el citocromo P-450 es la **mono oxigenación** a partir de oxígeno molecular, utilizando NADPH como cofactor:



Entre las reacciones catalizadas por el citocromo P450 se encuentran:

- hidroxilación de carbonos saturados y de anillos aromáticos,
- epoxidación de dobles enlaces,
- oxidación (N-, S-) e hidroxilación (N-) de heteroátomos,
- eliminación de cadenas alquílicas enlazadas a los heteroátomos O-, S-, N- y Si-,
- desaminación y desulfuración,
- ruptura del enlace éster y deshidrogenación

Bioactivación de xenobióticos por citocromo P450

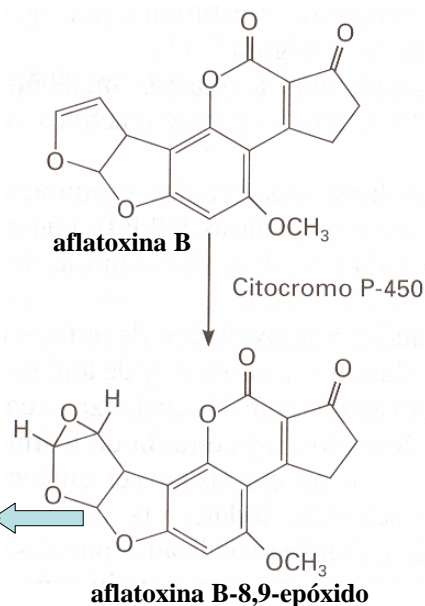
Las reacciones catalizadas por el citocromo P-450 pueden dar lugar a metabolitos más tóxicos que el compuesto original.

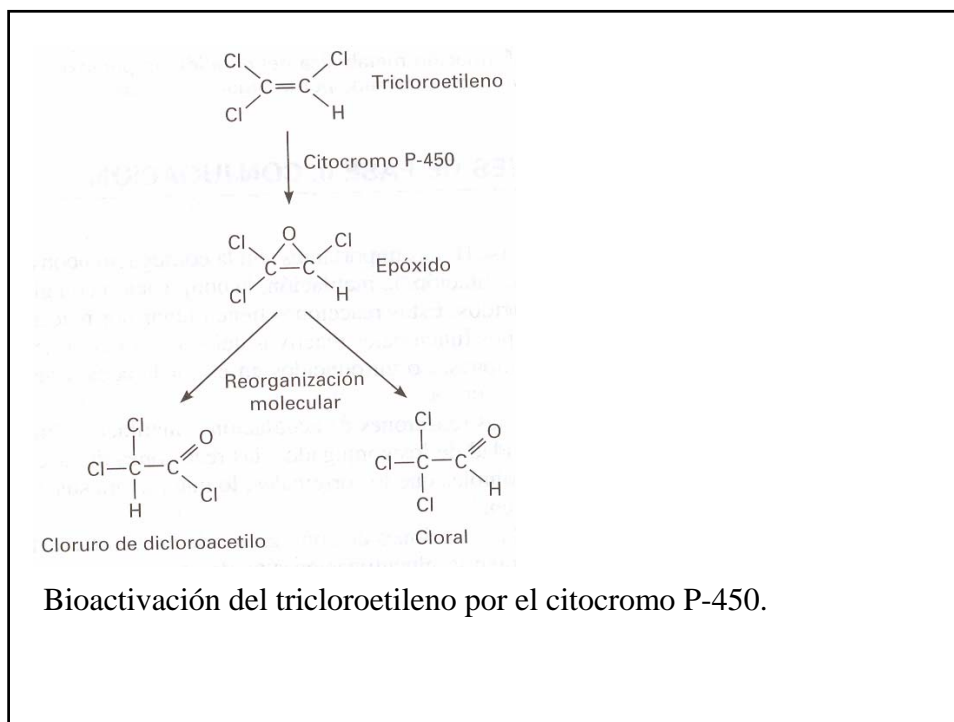
Ejemplo es la conversión de los hidrocarburos aromáticos policíclicos en agentes cancerígenos por formación de los correspondientes epóxidos.

Otro ejemplo es la conversión de la aflatoxina B, en el correspondiente metabolito cancerígeno, aflatoxina B-8,9-epóxido

Inactivación por conjugación con glutatona

Unión al ADN.
Tumor hepático





<i>Bioactivación</i>			
<i>Compound</i>	<i>Formula</i>	<i>Proposed RI</i>	<i>Type of toxicity</i>
bromobenzene			liver necrosis
vinyl chloride			liver cancer
aniline			methemoglobinemia
dimethylnitrosamine		H ₃ C ⁺	carcinogenesis
carbon tetrachloride	CCl ₄	*CCl ₃	liver necrosis
chloroform	CHCl ₃		renal necrosis

La tabla muestra intermediarios reactivos formados por bioactivación en la fase I. Aunque estos intermediarios pueden ser posteriormente metabolizados y excretados, también pueden conducir a patologías.

Monooxigenasas conteniendo flavinas

No tan versátiles ni tan estudiadas como el Cit P450 monooxigenasa.

Es de esperar que compitan con los sistemas P450 por las moléculas que contengan nitrógeno y azufre, tales como las aminas aromáticas, insecticidas organofosforados y carbamatos.

Convierten a aminas terciarias a óxidos de nitrógeno, aminas secundarias a hidroxilaminas, y aminas primarias a hidroxilaminas y oximas.

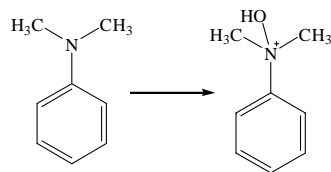
Estas monooxigenasas usan a la flavina como coenzima en las reacciones de oxidación.

Como el P450 monooxigenasas, este sistema reside en el retículo endoplásmico liso y requiere NADPH y O₂.

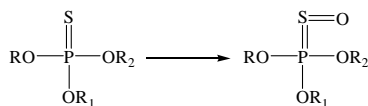
En algunos casos, es difícil determinar la contribución relativa de los sistemas P450 y monooxigenasas con flavina en una biotransformación particular.

En moluscos, en los que los niveles de P450 son bajos, los sistemas de monooxigenasas de flavina pueden ser el sistema enzimático predominante de las reacciones de la fase I.

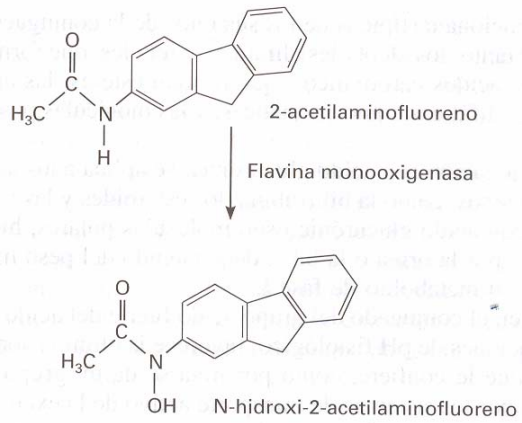
Ejemplo de reacciones catalizadas por monooxigenasas con flavina



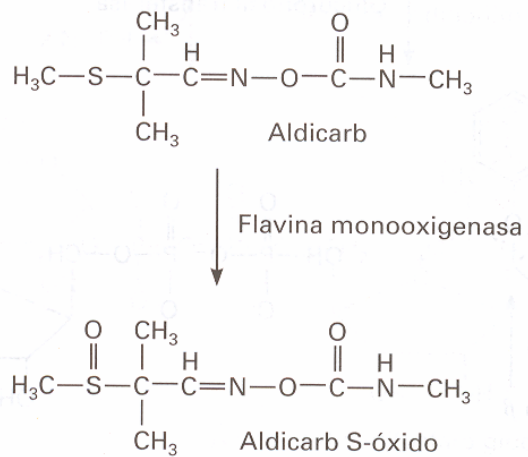
N-oxidación de aminas aromáticas.



S-oxidación de insecticidas organofosfatos.

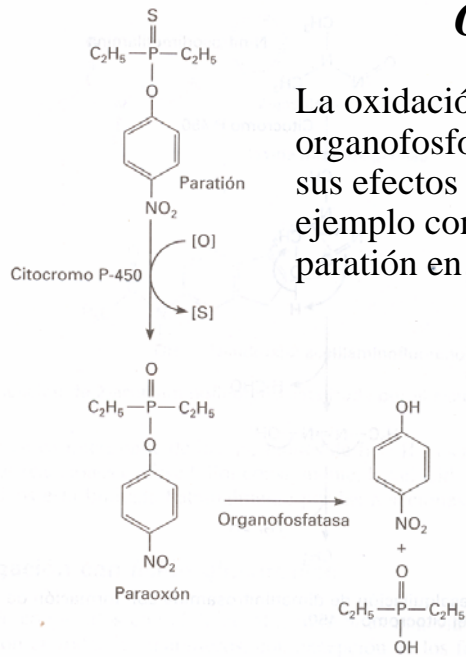


Oxidación de 2-acetilaminofluoreno catalizada por el sistema FMO.



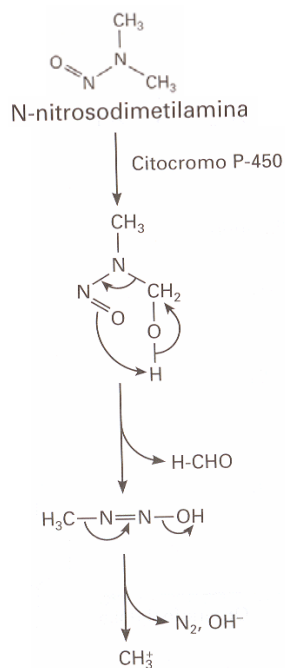
Oxidación catalizada por la FMO del insecticida aldicarb.

Oxidación del paratión



La oxidación de diversos insecticidas organofosforados es la responsable de sus efectos tóxicos, como ocurre por ejemplo con la transformación del paratión en paraoxón

Oxidación de nitrosaminas

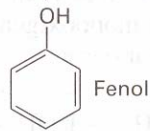


La eliminación de cadenas alquílicas enlazadas al átomo de nitrógeno en las nitrosaminas constituye el primer paso en la conversión de estos compuestos en sus correspondientes metabolitos cancerígenos, constituidos por agentes electrofílicos alquilantes.

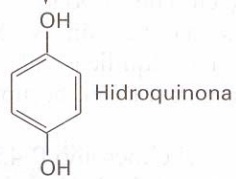
Benceno



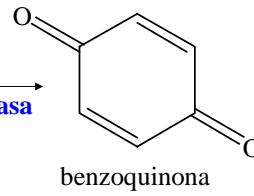
Citocromo P-450



Citocromo P-450



mieloperoxidasa



La toxicidad del benceno para la médula ósea se produce tras su activación metabólica con formación de fenol e hidroquinona.