

PROCESOS DE BIOTRANSFORMACIÓN DEL TÓXICO

Unidad 4: Biotransformaciones de los tóxicos. Biotransformaciones en la Fase I y Fase II.
Enzimas intervinientes. Ejemplos.



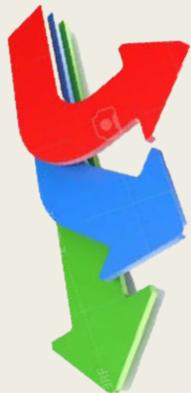
UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

 **FCEN**
FACULTAD DE CIENCIAS
EXACTAS Y NATURALES
Naturaleza - Ciencia - Humanismo



BIOTRANSFORMACIÓN

“Conjunto de procesos que introducen cambios en las estructuras de los xenobióticos, con la finalidad de favorecer su eliminación”



Reacciones químicas de carácter muy diverso en las que intervienen distintos sistemas enzimáticos.

Es un factor determinante de lo que puede ser el efecto biológico final del xenobiótico.



Los sistemas enzimáticos responsables de la biotransformación del xenobiótico son los que intervienen en el metabolismo normal del organismo.

CONSIDERACIONES GENERALES

En la sangre podemos encontrar cinco formas químicas diferentes de xenobióticos:

01

Compuesto primario libre.

02

Compuesto primario enlazado a proteínas.

03

Compuesto bajo su forma activa.

04

Derivados inactivados del compuesto.

05

Derivados bajo la forma adecuada para su excreción.

DESINTOXICACIÓN

Actividad tóxica



**METABOLITOS DEL
XENOBIÓTICO**



BIOTOXIFICACIÓN



CONSIDERACIONES GENERALES

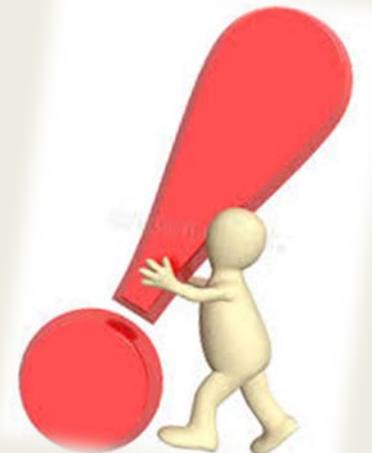


Los sistemas enzimáticos responsables del proceso de biotransformación son los convencionales que intervienen en el metabolismo normal del organismo.



El **cambio químico** sobre la estructura de un xenobiótico puede ser resultado de la intervención de distintas enzimas o una sola enzima puede estar implicada en la transformación de diferentes estructuras xenobióticas.

La biotransformación es un proceso que persigue la mejor forma de eliminación del xenobiótico y evitar que pueda alcanzar, por su acumulación, los niveles tóxicos correspondientes.

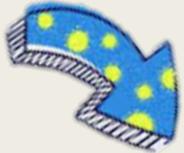


CONSIDERACIONES GENERALES

Cuando un xenobiótico penetra en el organismo pueden ocurrir 3 posibilidades:



Puede ser eliminado directamente, sin que experimente transformación alguna, a través de algunas de las vías excretoras disponibles.

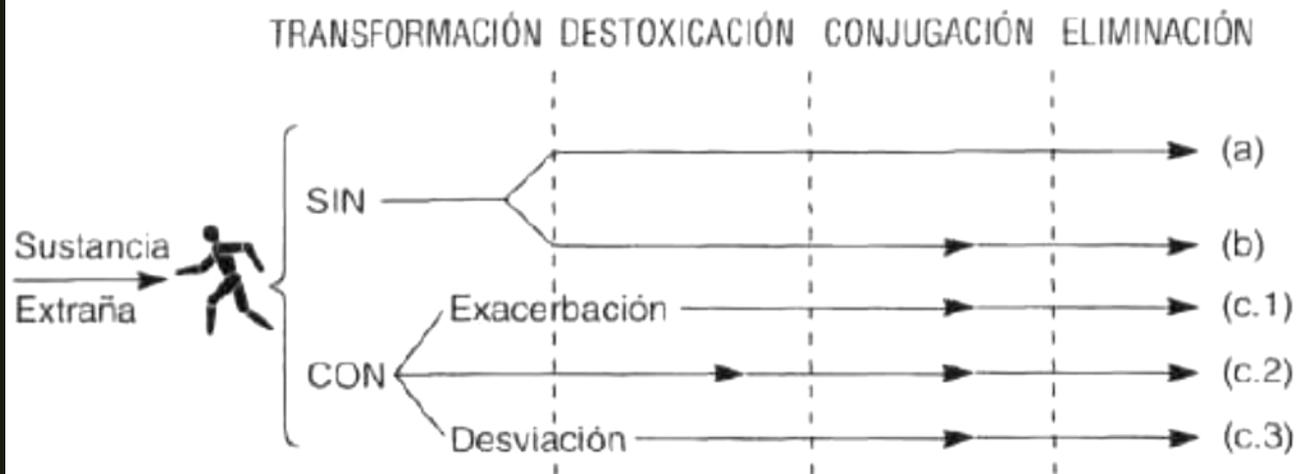


Puede sufrir transformación estructural, que aumente su polaridad y le haga mas hidrosoluble, facilitando su excreción.



Puede experimentar algún tipo de cambio estructural que provoque una modificación en su actividad tóxica: en algunas ocasiones la reduce (destoxificación), mientras que en otras la incrementa (biotoxificación).





Una sustancia externa llegada al ser vivo puede seguir varios caminos: *a)* puede ser eliminada sin sufrir alteración alguna; *b)* puede experimentar transformaciones que hagan más fácil su eliminación; *c)* puede experimentar modificaciones estructurales que aumenten, disminuyan o cambien su cualidad tóxica

Figura 4.1. Posibilidades metabólicas.

Esquema 4.1. Posibilidades toxicocinéticas de las sustancias

Biotransformación	Producto/Hidrosoluble		Liposoluble		Alquilante
	Muy polar	Poco polar	Metabolizable	Poco metaboliz.	
FASE I (Polarización)	—	—	X		
FASE II (Conjugación)	—	X	X		
Eliminación	X	X	X	secuestro físico-químico	secuestro químico

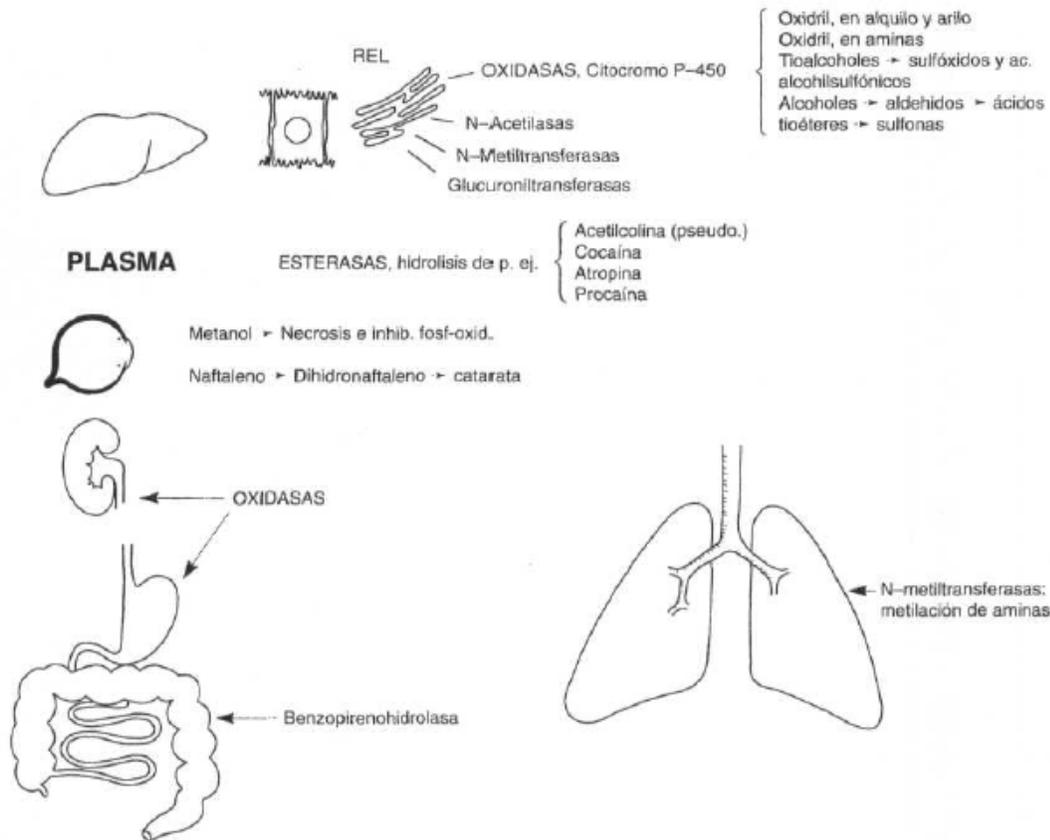
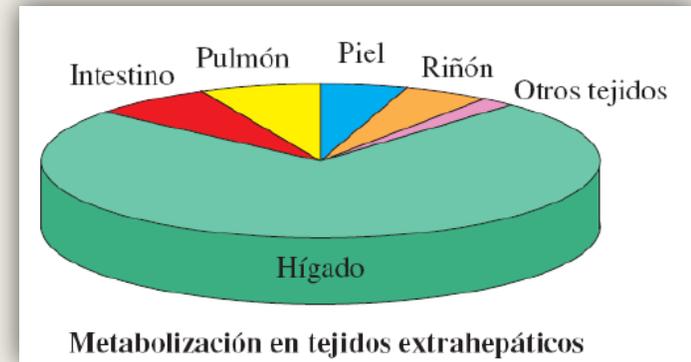
Según exponemos en el esquema 4.1, las sustancias hidrosolubles, muy polares, se excretan directamente por la orina; las poco polares requieren ser conjugadas previamente. Por su parte, los xenobióticos liposolubles metabolizables han de experimentar las reacciones de las fases I y II, en tanto que los pocos biotransformables quedan retenidos en los lípidos del organismo y sólo serían excretables con la bilis por las heces y en menor proporción por la leche. Finalmente, las sustancias (sean primitivas o sus metabolitos) muy reactivas se unirán químicamente, por un tiempo variable, a moléculas orgánicas.



¿Dónde se localizan los sistemas enzimáticos?



Pueden estar ampliamente distribuidos en el organismo, pero es en el **hígado** donde se suelen localizar a concentraciones especialmente elevadas.



Otros órganos en donde puede ocurrir la biotransformación son: **riñón; pulmón e intestino**.



Localización: suele ser **subcelular**, están ubicados en diferentes compartimentos celulares.

Figura 4.3. Localización de algunas transformaciones enzimáticas. Aunque las enzimas están distribuidas por todo el organismo, en algunos tejidos y particularmente en determinados lugares de los mismos, existe mayor actividad de ciertas enzimas.



REACCIONES IMPLICADAS EN LA BIOTRANSFORMACIÓN DE UN XENOBIÓTICO

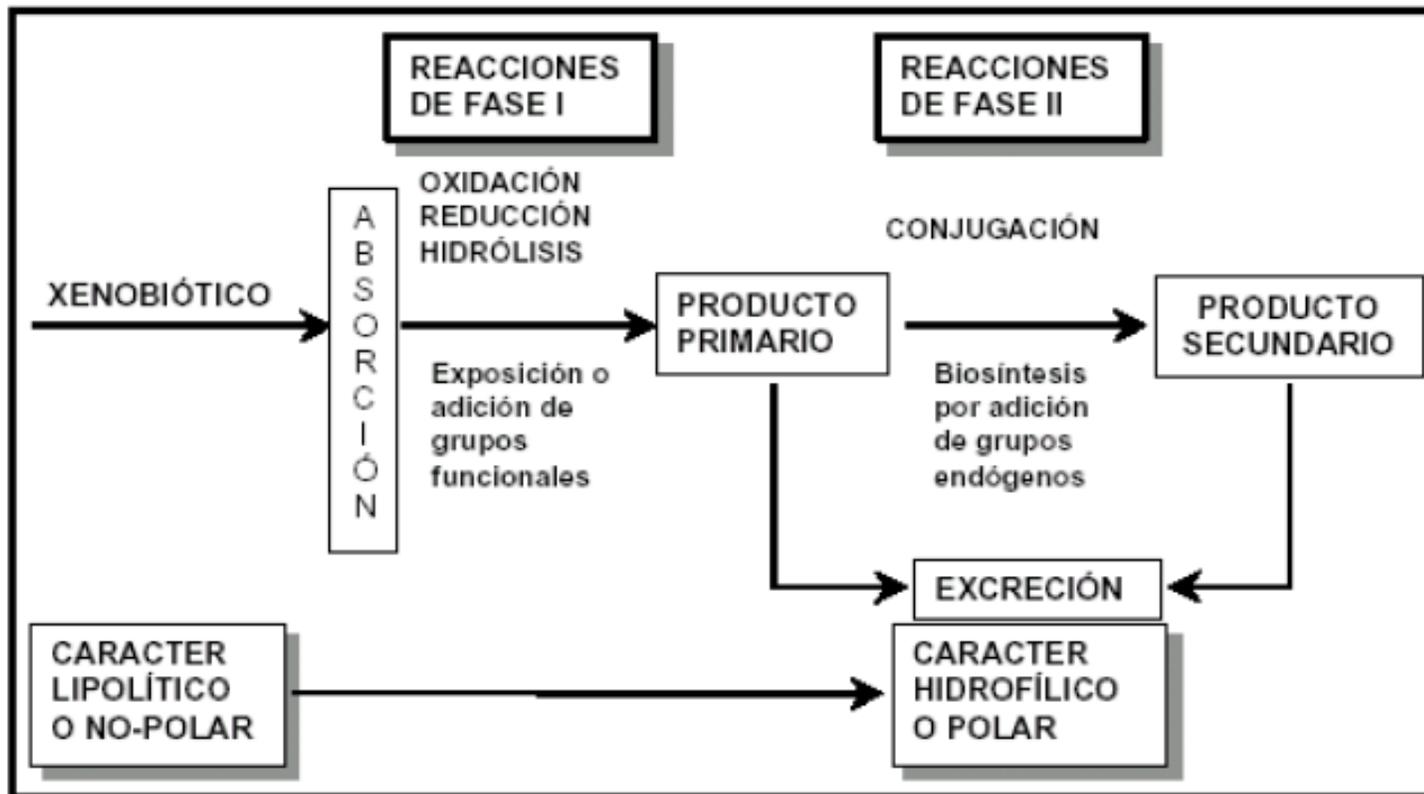
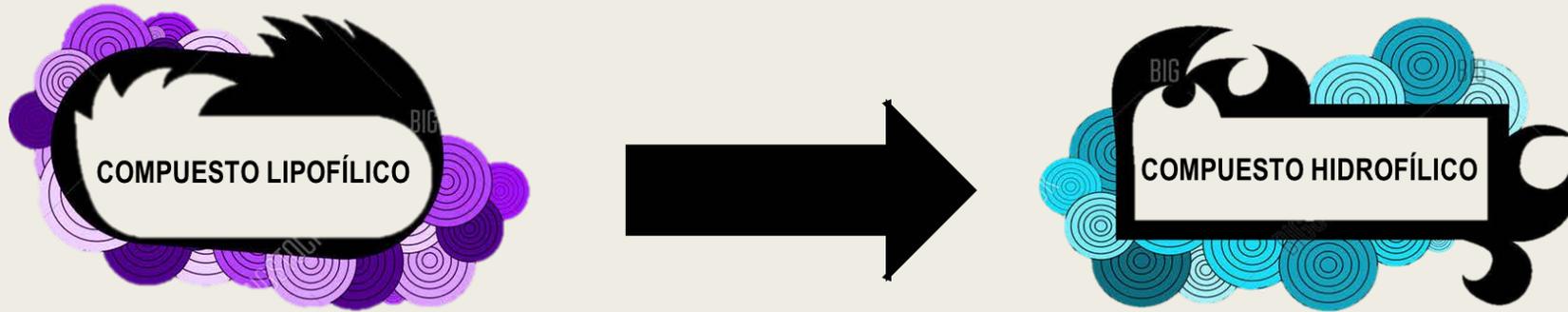
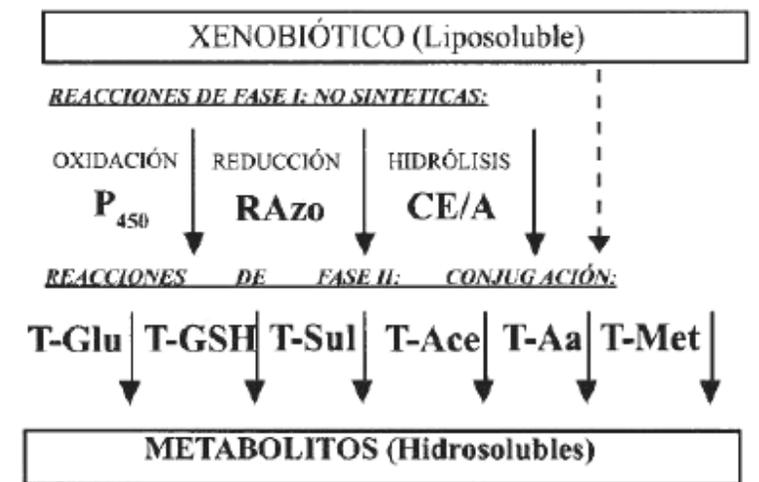
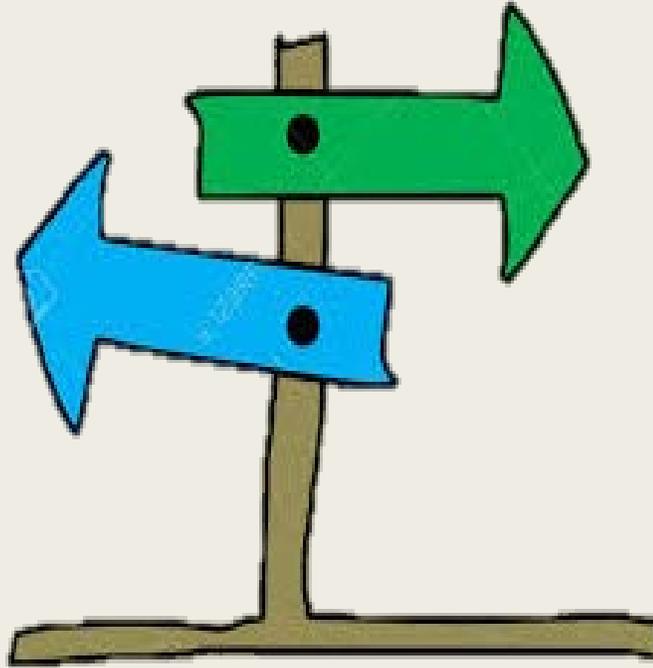


Figura 3-1. Las fases y las principales enzimas que catalizan las reacciones de la biotransformación de los xenobióticos.



REACCIONES DE FASE I

- ∂ Tienen por objeto la adición o puesta al descubierto de algún grupo polar en la estructura qca. primaria.
- ∂ Pueden ser reacciones: oxidativas, reductoras o hidrolíticas.



REACCIONES DE FASE II

- ∂ Suelen ser reacciones de conjugación, orientadas a incrementar la hidrosolubilidad de aquellas moléculas que ya tienen grupos polares con la finalidad de facilitar su excreción.

- Una reacción de fase II suele ir precedida por otra de fase I. Si el xenobiótico dispone de una estructura adecuada para la conjugación no hace falta una transformación previa.
- Ppal factor que determina el tipo de reacción que interviene en la metabolización de un xenobiótico es su **ESTRUCTURA QUÍMICA**.



REACCIONES DE FASE I



Objetivo: dejar al descubierto algún grupo funcional polar en la molécula primaria del xenobiótico o bien introducirlos en la misma: OH, SH, NH₂, y COOH, para aumentar su hidrosolubilidad.

Pueden intervenir 3 tipos de mecanismos:

01

Reacciones de *oxidación*, que permiten la formación de un grupo polar dentro de la estructura molecular del xenobiótico.

02

Reacciones de *reducción*, que permiten la formación de funciones aminas o alcoholes.

03

Reacciones de *hidrólisis*, que conducen a una fragmentación de la estructura química del xenobiótico con formación de nuevas moléculas polares.



REACCIONES DE FASE I

¿Qué sistemas enzimáticos intervienen?

Oxidativos microsomales: sistemas monooxigenasas de función mixta y sistemas aminooxidasas.

Oxidativos no microsomales: alcohol-deshidrogenasa, aldehído-deshidrogenasa.

Reductores: nitrorreductasas, azorreductasas.

Hidrolíticos: esterasas, amidasas.



01

REACCIONES DE OXIDACIÓN

Catalizadas por enzimas microsomales, mitocondriales o citosólicas.

MICROSOMALES: hidroxilaciones, epoxidaciones, desalquilaciones, desaminaciones, etc.



NO MICROSOMALES: oxidaciones de aminas, alcoholes y aldehídos

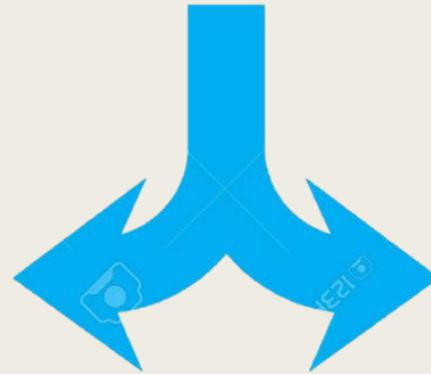


OXIDACIONES MICROSOMALES

SISTEMAS MONO-OXIGENASAS DE FUNCIÓN MIXTA



Tienen capacidad de adicionar a la molécula del xenobiótico un átomo aportado por una molécula de oxígeno, a la vez que con el otro átomo se forma agua.





Son hemoproteínas cuyos puntos activos son los átomos de Fe^{3+} por donde se enlaza al sustrato.



Se conocen varias isoenzimas, agrupadas en familias de genes.



Sus proporciones relativas dependen de factores tales como: especie animal o influencias ambientales.



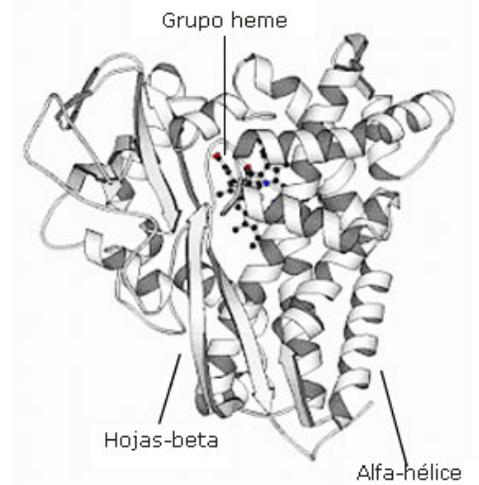
Poseen cierta especificidad de sustrato y su actividad puede ser inducida por la presencia de distintas sustancias.



Se pueden clasificar y denominar de acuerdo a su secuencia de aminoácidos en familias y subfamilias.

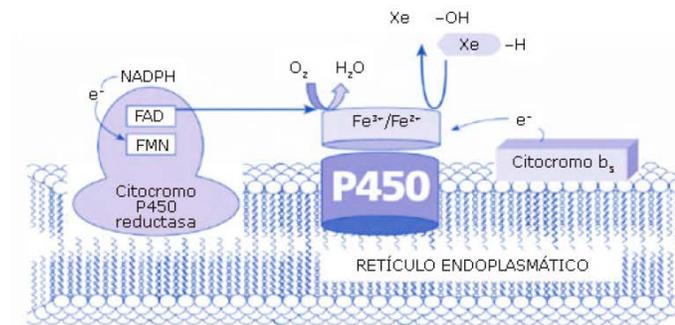


Se denominan CYP seguida de un número que designa la familia.



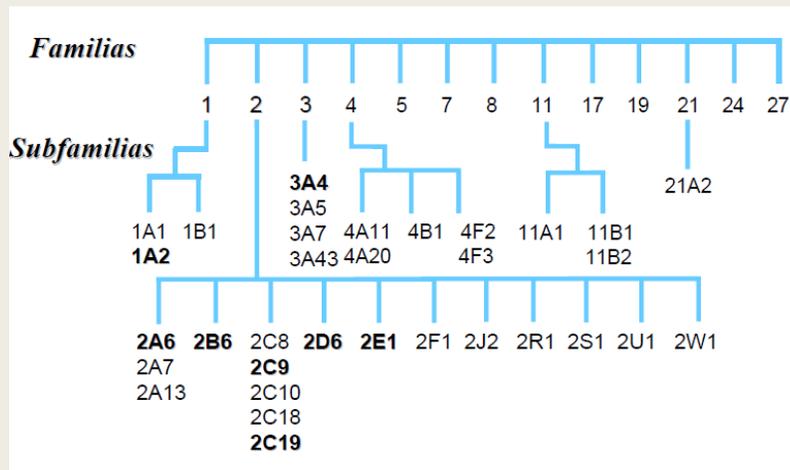
Fuente: Abad Soto Yu. Experimentos de bioquímica. Citocromo P450. Generalidades sobre el citocromo P450. Disponible en: <http://hayabusaryu357.blogspot.com/2008/04/citocromo-p450.html>

Fig. 1. Estructura tridimensional del citocromo P450.



Fuente: Gallego-Fernández A. Generalidades del citocromo P450. Aspectos fundamentales del citocromo P450. Colección Docencia Universitaria. Bandrés Moya, editor, 2011.

Fig. 2. Componentes moleculares de enzimas citocromo P450 de clase II del retículo endoplasmático liso. Traspaso de electrones desde el NADPH al citocromo P450, catalizado por la enzima de membrana NADPH citocromo P450 reductasa.



➤ En los microsomas hepáticos del hombre existen 4 familias:

CYP 1

CYP 2

CYP 3

CYP 4

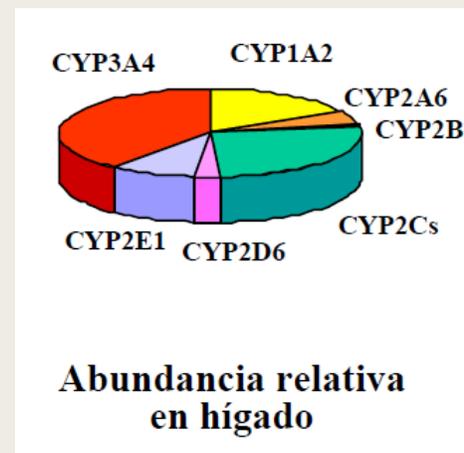
TRANSFORMACIÓN DE XENOBIÓTICOS

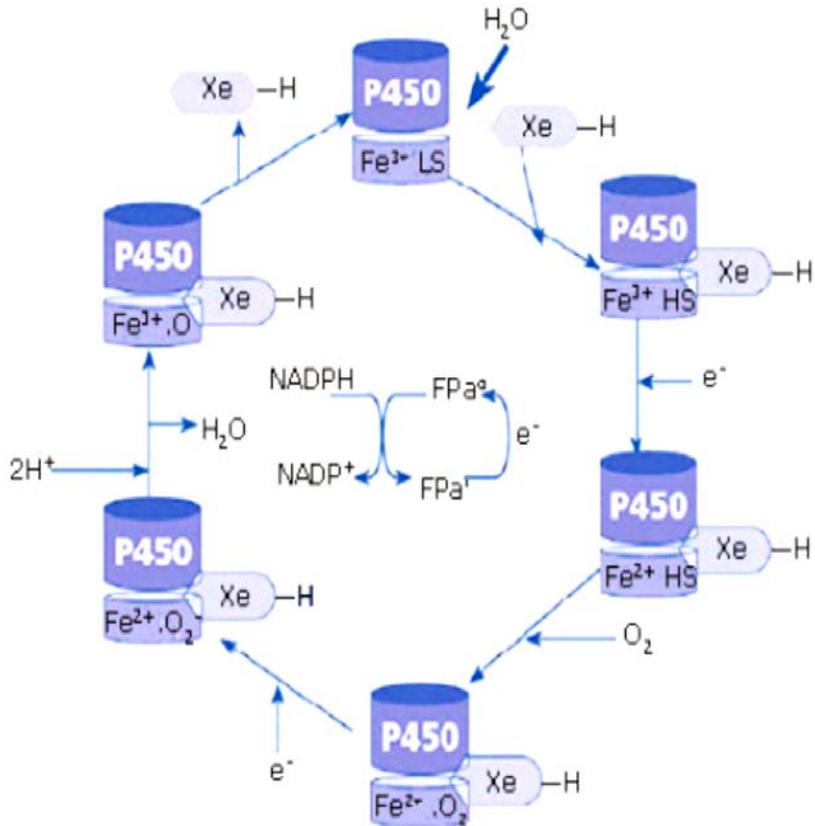
Ácidos grasos y eicosanoides, poco xenobióticos.

TABLA 4.1. Principales enzimas P₄₅₀ presentes en los microsomas hepáticos humanos.

Familia	Subfamilia	Isoenzima	Algunos sustratos	Algunos inductores	Algunos inhibidores
CYP 1	CYP 1A	CYP 1A1 CYP 1A2	Cafeína	Omeprazol	α-Naftoflavona
CYP 2	CYP 2A	CYP 2A6	Nicotina	Barbitúricos	8-Metoxipsoralen
	CYP 2B	CYP 2B6	Ciclofosfamida		
	CYP 2C	CYP 2C8	CYP 2C8	Taxol	Quercetina
		CYP 2C9*	CYP 2C9*	Diclofenaco	Rifampin
	CYP 2C19*	CYP 2C19*	Propranolol	Rifampin	
CYP 2E	CYP 2D	CYP 2D6*	Debrisoquina	Etanol	4-Metilpirazol
	CYP 2E	CYP 2E1*	Acetaminofeno		
CYP 3	CYP 3A	CYP 3A4* CYP 3A5 CYP 3A7	Lansoprazol	Fenobarbita	
CYP 4	CYP 4A	CYP 4A9/11			

* Metabolizan una gran variedad de medicamentos.





Fe: átomo de hierro en el sitio de acción; Xe-H: xenobiótico en forma reducida; Xe-OH: xenobiótico en forma oxidada; FP: NADPH-citocromo P450-reductasa.

Fuente: Gallego-Fernández A. Generalidades del citocromo P450. Aspectos fundamentales del citocromo P450. Colección Docencia Universitaria. Bandrés Moya, editor, 2011.

Fig. 3. Mecanismo de acción del citocromo P450.

Reacción general:



Siendo S-H el sustrato xenobiótico.

También intervienen otras 2 enzimas: NADH citocromo-P₄₅₀ reductasa y NADH citocromo b₅ reductasa.



I- REACCIONES DE OXIDACIÓN CATALIZADAS POR CITOCROMO P450

✓ HIDROXILACIONES

➤ Compuestos alifáticos: hay inserción de un átomo de O₂ en el enlace C-H. Afecta hidrocarburos de cadena recta y ramificada. También puede haber inserción de un OH en la cadena lateral alifática de un compuestos con estructura de anillo aromático.

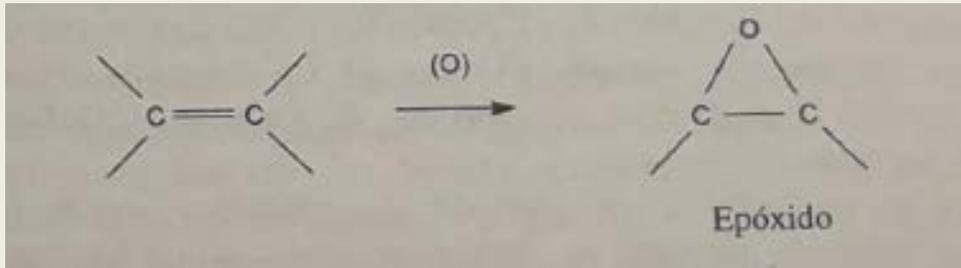
➤ Compuestos alicíclicos: son los más susceptibles a este tipo de reacciones especialmente si poseen dos anillos (aromático y saturado)

➤ Compuestos aromáticos: bastante comunes, un ejemplo es la conversión del benceno a fenol.



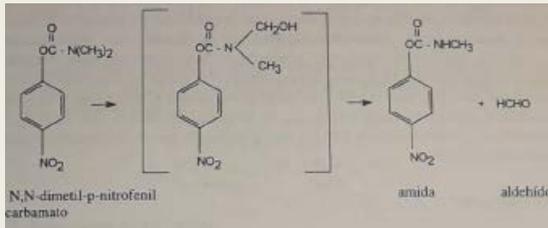
I- REACCIONES DE OXIDACIÓN CATALIZADAS POR CITOCROMO P450

✓ EPOXIDACIONES

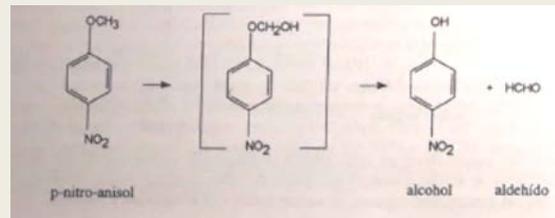


- a. derivado hidroxilado.
- b. producto intermediario toxico.
- c. reaccionar con el glutati6n

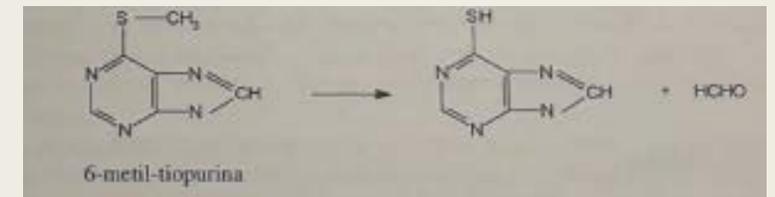
✓ DESALQUILACIÓN de O, N y S:



Átomo de N electronegativo
Ej: Codeína, insecticida metoxicloro.



Átomo de oxígeno electronegativo
Ej: dialquil carbamatos.



Átomo de S electronegativo
Ej: tioéteres



II- REACCIONES DE OXIDACIÓN CATALIZADAS POR AMINO-OXIDASAS

- 01 Son enzimas cuya función biológica es metabolizar aminas biógenas formadas en los procesos normales
- 02 Aminas primarias: mono-amino-oxigenasa (MAO), mitocondrial.
- 03 También pueden actuar sobre aminas secundarias pero muy poco sobre aminas terciarias.

III- OXIDACIÓN DE ALCOHOLES Y ALDEHÍDOS

- 01 Son enzimas no microsomales: alcohol-deshidrogenasa y aldehído-deshidrogenasa.
- 02 Alcohol deshidrogenasa: cataliza la conversión de alcoholes a aldehídos y cetonas. Requieren la presencia de NAD⁺ o NADP⁺ como coenzima. Reversible
- 03 Aldehído deshidrogenasa: cataliza la conversión de aldehídos a ácidos carboxílicos. Requieren la presencia de NAD⁺ como cofactor. Ej detoxificación: etanol a ác. acético. Ej. bioactivación: metanol y etilenglicol con formación de ác. fórmico y oxálico.



MONOOXIGENASAS QUE CONTIENEN FAD

01

Presentes en la fracción microsomal del hígado, riñón y pulmón.

02

Capaces de oxidar los átomos nucleofílicos de N, P y S de una gran variedad de xenobióticos.

03

También requieren NADPH y O_2 .

04

Compite con citocromo P450 en la oxidación de las aminas para convertirlas en derivados hidroxilaminas, oxaminas y nitrones, según sean aminas primarias, secundarias o terciarias.





REACCIONES DE REDUCCIÓN

- ▶ Se desarrollan en condiciones de baja tensión de oxígeno, los sustratos se reducen al aceptar electrones.
- ▶ Se reducen xenobióticos cuyas estructuras contienen grupos nitro o azo, entre otros.
- ▶ Cofactores: NADPH y NADH.



REACCIONES DE HIDRÓLISIS

- ▶ No requieren energía.
- ▶ Son catalizadas por esterasas y amidasas no específicas.
- ▶ Ej.: ésteres de ácido ftálico de sustancias plastificantes, fenoxiacético de herbicidas, estructuras piretroides, etc.



REACCIONES DE BIOTRANSFORMACION DE LA FASE I

DEAMINACION	$R_1R_2CH-NHR' \longrightarrow R_1R_2CO + R'NH_2$	anfetamina, efedrina, norefedrina
DE ALCOHOLES	PRIMARIOS \longrightarrow ALDEHIDOS	metanol, etanol, feniletanol
	SECUNDARIOS \longrightarrow CETONAS	isopropanol, ciclohexanol
DE ALDEHIDOS	$R-CH=O \longrightarrow R-COOH$	formaldehido, acetaldehido, benzaldehido
<u>REDUCCIONES</u>		
DE GRUPOS AZO	$R-N=N-R' \longrightarrow R-NH_2 + R'-NH_2$	colorantes azoicos
DE GRUPOS NITRO O NITROSO	$R-NO_2 \longrightarrow R-NO \longrightarrow R-NHOH \longrightarrow R-NH_2$	nitrobenzeno, trinitrotolueno, nitrosobenceno
DEHALOGENACIONES	$R-CH_2-X \longrightarrow R-CH_3$	DDT, CCl ₄ , halotano
<u>HIDROLISIS</u>		
DE ESTERES CARBOXILICOS	$R-COOR' \longrightarrow R-COOH + R'OH$	procaína, cocaína, aspirina
DE ESTERES FOSFORICOS	$R_1R_2POOR' \longrightarrow R_1R_2POOH + R'OH$	insecticidas fosforados
DE ESTERES NITRICOS	$R-ONO_2 \longrightarrow R-OH + NO_3^-$	nitroglicerina
DE HALOGENUROS DE ALQUILO	$R-Cl \longrightarrow R-OH + Cl^-$	DDT, tricloroetileno
DE AMIDAS	$R-CONHR' \longrightarrow R-COOH + R'NH_2$	fenacetina, lidocaína, clorpropamida

Tabla 4.1. Principales biotransformaciones químicas. Fase I

Tipo	Variiedad	Enzimas	Reacción	Ejemplo
Oxidación	Alifática	Oxidasa, deshidrogenasa	$R-CH_3 \xrightarrow{P-450} R-CH_2OH$	Etanol
	De alcohol/aldehído	Oxidasa, deshidrogenasa	$R-CH_2-OH \rightarrow R-CHO \rightarrow RCOOH$	
	De cadena lateral	Id	$C_6H_5-CH_3 \rightarrow C_6H_5-CH_2OH$	Barbitúrico
	De aminas	MAO, DAO	$R-CH_2NH_2 \rightarrow R-CHO$	Serotonina
	De aminas	Id.	$R-CH-NH_2 \rightarrow R-C=O$ $\begin{array}{c} \\ CH_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \\ CH_3 \end{array}$	Anfetamina
	N-oxidación	Aminooxidasa	$R_3N \rightarrow R_3N=O$	Trimetilamina
	N-hidroxilación	Aminooxidasa	$R_2-NH \rightarrow R_2NOH$	Anilina, α -fenilhidroxilamina
	Hidroxilación aromática		$C_6H_5-NH-R \rightarrow p-OH-C_6H_5-NH-R$	Acetanilida
	Desulfuración		$R=S \rightarrow R=O$	Tiopental
	Sulfóxido		$-S^- \rightarrow S=O$	Cloropromazina
N-desalquilación		$R_1-N-R_2 \rightarrow R_1-N-H$	Aminopirina, morfina	
O-desalquilación		$R_1-O-R_2 \rightarrow R_1-OH$	Acetofenetidina. Codeína (morfina)	
S-desalquilación		$R_1-S-R^- \rightarrow R_1-SH$	Metiltiopurina	
Reducción		Alcoholdehidrogenasa	$R-C \begin{array}{c} OH \\ \end{array} -H \rightarrow R-C \begin{array}{c} H \\ \end{array} -H$	Hidrato de cloral a tricloretanol
	Nitrorreducción	Nitrorreductasa	$R-NO_3 \rightarrow R-NO_2$	Nitratos
	Nitrosorreducción	Nitrosorreductasa	$R-NO_2 \rightarrow R-NH_2$	Cloranfenicol
	Azorreducción		$-R=N^- \rightarrow 2-NH_2$	Nitrobenzeno, anilina Prontosil a sulfanilamida
Hidrolisis	De ésteres	Acetilconesterasa	$-COOR \rightarrow -COOH + RH$	Acetilcolina Succinilcolina Procaina
	De amida		$-CONH^- \rightarrow -COOH + -NH_2$	Procainamida
Deshalogenación			$(Cl-C_6H_5)_2-CH-C.Cl_3 \rightarrow (Cl-C_6H_5)_2-C=C.Cl_2$	DDT

REACCIONES DE FASE II



Se caracterizan por ser reacciones de conjugación catalizadas por enzimas en su mayor parte citosólicas.



Algunas veces tienen lugar sobre las estructuras primarias, en la mayoría de los casos ocurre sobre *metabolitos* formados en las reacciones *de la Fase I*, que adicionan grupos polares.



El proceso bioquímico tiene lugar con agentes conjugantes de origen endógeno, mediante *enlaces covalentes*, que le proporcionan un carácter *poco reversible*.



Son *reacciones biosintéticas* necesitan *energía* que puede ser suministrada por la activación de *cofactores* y en algunos casos, por el propio sustrato, cuando es convertido en un compuesto intermediario de alta energía.



REACCIONES DE FASE II



Objetivo: hacer la molécula del xenobiótico más hidrosoluble y por consiguiente facilitar su eliminación por algún órgano de excreción.

Estos órganos presentan cierta preferencia por algún tipo de compuesto conjugado:



RIÑÓN: es la vía preferente de conjugados glucurónicos, glicínicos y sulfatos.



BILIS: vía elegida por los conjugados del glutatión.



Derivados de conjugados acetilados carecen de ruta preferida. La vía henterohepática es usada por conjugados de gran masa molecular.



Requieren la participación de enzimas transferasas. Varias de ellas, como las glucuroniltransferasas son inducibles.

CONJUGACIÓN CON EL ÁCIDO GLUCURÓNICO

- Es una de las principales conjugaciones.
- Tienen lugar sobre compuestos que contienen oxígeno: fenoles, ácidos carboxílicos, alcoholes secundarios o terciarios, compuestos aromáticos, con azufre.

(alcoholes... R-OH)	→	(O-éteres)
(ácidos...R-COOH)	→	(O-ésteres)
(aminas...R-NH ₂)	→	(N-glucurónidos)
(tioles...R-SH)	→	(S-glucurónidos)

CONJUGACIÓN CON EL ANIÓN SULFATO

- Se denomina sulfatación, se incorpora el anión sulfato a estructuras con grupos OH (fenoles y alcoholes alifáticos).
- Enzima: sulfotransferasas localizadas en hígado, riñones, tracto intestinal y pulmones.

(alcoholes)...R - OH	→	RO - SO ₃ H
(aminas).....R - NH ₂	→	RNH - SO ₃ H

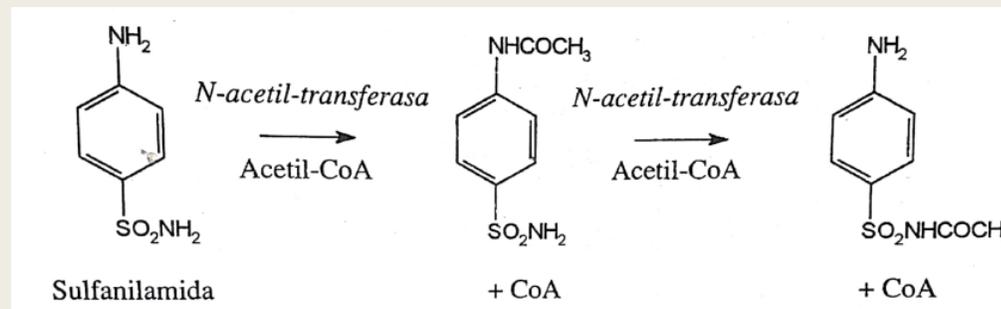


CONJUGACIÓN CON GRUPOS METILO

- Los grupos funcionales principalmente implicados son las aminas aromáticas, fenoles y compuestos tioles, para formar el correspondiente N-, O- y S-metil conjugados.
- Los grupos metilos son transferidos por el cofactor: S-adenosil-metionina (SAM).

CONJUGACIÓN CON LOS GRUPOS ACETILOS

- Importante ruta de biotransformación de las aril aminas.
- Aminas son acetiladas por una serie de N-acetiltransferasas, utilizando acetil-coenzima A como cofactor.
- Principales sustratos: aminas primarias aromáticas, hidrazinas, hidrazidas, sulfonamidas y algunas aminas primarias alifáticas.

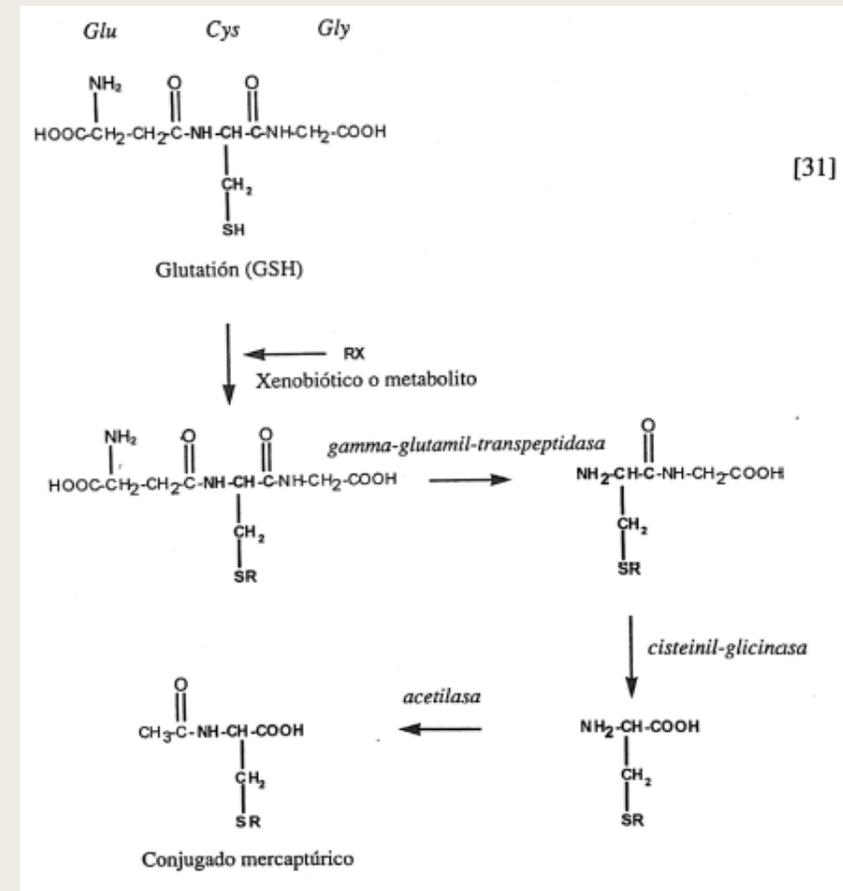


CONJUGACIÓN CON GLUTATIÓN

- Proceso de conjugación complejo en el que interviene la L-glutamil-L-cisteinil-glicina (GSH).
- Reaccionan con compuestos orgánicos halogenados, formando mercaptoderivados o ácido mercaptúrico que se eliminan por excreción biliar.

➤ Proceso general:

- ♠ Conjugación de los xenobióticos (centros electrofílicos) con glutatión reducido. Cataliza: glutatión-transferasa.
- ♠ Transferencia del grupo glutamato. Cataliza: gamma-glutamil-transpeptidasa.
- ♠ Pérdida de la molécula de glicina. Cataliza: cisteinil-glicinasa.
- ♠ Acetilación final de la L-cisteína. Cataliza: acetilasa.



CONJUGACIÓN CON AMINIÁCIDOS

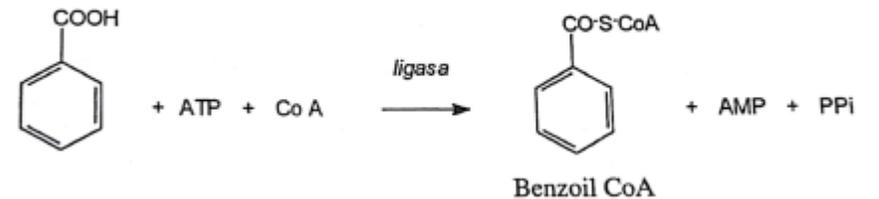
- Implica la conjugación entre los grupos carboxílicos de diferentes compuestos y aminoácidos.
- Aminoácidos: glicina y glutamina (humanos), ornitina (aves y reptiles).

➤ Comprende 2 reacciones:

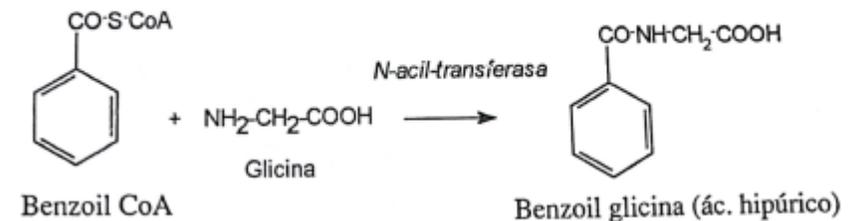
1-activación del ácido bajo la forma de un derivado tioéster de la co-enzima A (ácido-CoA-ligasas);

2-trasferencia de la parte acil al grupo amino aceptor (N-acil-trasferasa).

a) Reacción de activación



b) Reacción de conjugación



REACCIONES DE FASE II

REACCIONES DE FASE II (CONJUGACIÓN).

1. Conjugación con Acido glucurónico:



UDFG = Uridindifosfoglucurónico.

(microsomas)-p-Hidroxibifenilo, Hidroxipireno.

2. Conjugación con Sulfato:



FAFS = Fosfoadenosinafosfosulfato.

(citosol)-Fenol, bis-Fenol A.

3. Conjugación con Glutación:



GSH = Glutación reducido.

(citosol)-Clorodinitrobenceno, Benciltiocianato, Cloruro de Vinilo.

4. Conjugación con Acetilo en Nitrógeno: $R-NH_2 + CH_3-CO-S-CoA \longrightarrow R-NH-CO-CH_3$

$CH_3-CO-S-CoA$ = Acetilcoenzima A.

+ CoA-SH

(citosol)-Naftilamina.

5. Conjugación con Aminoácidos:



(citosol)-Ácido Benzoico.

6. Conjugación con Metilo (TMOC):



CH_3-S-MA = S-Adenosilmetionina.

(citosol)-Piridina.

Figura 3-5.
Reacciones generales de conjugación catalizadas por las diferentes transferasas y algunos compuestos tóxicos.



REACCIONES DE FASE II

Reacción	Enzima	Grupo funcional que reacciona
Glucuronidación (Ac glucurónico)	<i>UDP-glucuroniltransferasa</i>	-OH, -COOH, -NH ₂ , -SH, C-C
Glucosidación (glucosa)	<i>UDP-glicosiltransferasa</i>	-OH, -COOH, SH, C-C
Sulfatación (sulfato)	<i>Sulfo-transferasa</i>	-NH ₂ , -OH
Acetilación (acetil)	<i>Acetil-transferasa</i>	-NH ₂ , -SO ₂ NH ₂ , -OH,
Metilación (metilo)	<i>Metil-transferasa</i>	-OH, -NH ₂ , SH,
Cojugación con Aminoácidos	<i>Acil-transferasa</i>	-COOH
Conjugación glutation (γ GLU-CYS-GLY)	<i>Glutation-S-transferasa</i>	Epóxidos, haluros orgánicos,
Conjugación lipofílica		-OH, -COOH

TABLA 2. REACCIONES DE BIOTRANSFORMACION DE LA FASE II

CONJUGACION A GLUCURONIDO

DE ALCOHOLES

R--O--glucurónido

EJEMPLOS

oxazepam

DE FENOLES

Ar--O--glucurónido

fenol, morfina, codeína, paracetamol

DE ACIDOS CARBOXILICOS

R--CO--glucurónido

ácido benzoico,

DE AMINAS AROMATICAS

Ar--N--glucurónido

anilina

CONJUGACION A SULFATO

DE ALCOHOLES

R--OH + PAPS -----> R--OSO₃H

morfina

DE FENOLES

Ar--OH + PAPS -----> Ar--OSO₃H

fenol, paracetamol

ACETILACIONES

DE AMINAS

R--NH₂ -----> R-NHCOCH₃

p-aminobenzoato, isoniacida

DE SULFONAMIDAS

R--SO₂NHR' -----> RSO₂NR'COCH₃

sulfanilamida, sulfametazina

METILACIONES

DE FENOLES

R--OH -----> R--OCH₃

morfina

DE AMINAS

R--NH₂ -----> R--NHCH₃

noradrenalina

REACCIONES DE FASE II

FORMACION DE ACIDOS MERCAPTURICOS

HIDROCARBUROS AROMATICOS
EPOXIDOS
COMPUESTOS HALOGENADOS
NITROCOMPUESTOS



EJEMPLOS

Paracetamol, naftaleno, benzopireno, pentacloronitrobenceno

FORMACION DE ACIDOS HIPURICOS

ACIDOS CARBOXILICOS



Acido benzoico, ácido salicílico

FORMACION DE DIOLES

EPOXIDOS
OXIDOS DE ARENO

Benceno, benzopireno, bromobenceno, naftaleno

UDPGA: ác. uridin difosfoglucurónico
PAPS: fosfoadenosina fosfosulfato
AcCoA: acetil coenzima A
SAM: S-adenosil metionina
GSH: glutation reducido

FACTORES BIOLÓGICOS Y AMBIENTALES QUE INFLUYEN EN LA CINÉTICA DE LA BIOTRANSFORMACIÓN





Cualquier modificación que afecte a los genes de los individuos de una población repercute en la actividad tóxica de algunas sustancias químicas. A esto se llama toxicidad específica, observada solo en algunos individuos, frente a determinados tóxicos.

Los efectos de un tóxico que son modulados de modo genético pueden responder a:

- 01 Acumulación del tóxico:** resultado de una deficiencia genética o ausencia total del sistema enzimático metabólico correspondiente.
- 02 Prolongación de la acción del tóxico,** como secuela de una deficiencia en el mecanismo de transformación del mismo.
- 03 Hipersensibilidad del individuo,** que implica la existencia de una enzima defectuosa responsable del nivel de actividad que equivale a la deficiencia de un sistema enzimático.



ESPECIE



- ♣ La toxicidad está determinada por los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción.
- ♣ Los principales tipos de diferencias son: *cualitativas* y *cuantitativas*.

CUALITATIVAS

Aparecen por **defecto de la actividad** de enzimática, otras por una **reacción enzimática**.

Se producen en las reacciones de **Fase II** y pueden ser debidas a: capacidad de la especie para sintetizar y/o activar un cofactor necesario, naturaleza y cantidad de la enzima transferasa, cantidad presente del agente conjugante, naturaleza del xenobiótico, etc.

CUANTITATIVAS:

Variaciones en los niveles enzimáticos, que afectan al equilibrio entre las distintas vías.

Presencia de inhibidores naturales, que inciden en la magnitud de reacciones competitivas.

Este tipo de diferencias conciernen casi siempre a las reacciones de **Fase I**.



RAZA



- ♣ La raza dentro de cada especie, puede originar diferencias en procesos controlados de un modo genético.

SEXO



- ♣ Hay marcadas diferencias entre individuos de distintos sexos.
- ♣ La mayoría de las veces la influencia de este factor está relacionada con la capacidad hepática de biotransformación, bien porque incide sobre la vida media del xenobiótico o bien porque la estructura activa es alguno de sus metabolitos.

EDAD



- ♣ Se pierde capacidad de enlace a proteínas plasmáticas.



GESTACIÓN



- ♣ Se reduce la actividad de numerosas enzimas por un marcado efecto de la actuación de la progesterona.

DIETA



- ♣ Ciertas deficiencias en nutrientes minerales (Ca, Cu, Fe, Mn o Zn) y en vitaminas (C, E y complejo B) actúan de modo directo o indirecto en la regulación enzimática.
- ♣ El tipo de dieta (hipoproteica, lípidica, etc.) también afecta la actividad enzimática.

FACTORES AMBIENTALES



- ♣ Temperatura, radiaciones, luz, humedad, altitud, etc..
- ♣ Estos factores pueden incidir de modo directo o indirecto sobre el metabolismo del tóxico, mientras que en otros casos influye sobre algunos mecanismos fisiológicos.



IMPLICACIONES DERIVADAS DE LA BIOTRANSFORMACIÓN DE UN XENOBIÓTICO

1. Incrementar la solubilidad del xenobiótico con el fin de facilitar una rápida eliminación por la vía renal.
2. Si bien las reacciones implicadas en Fase I y II persiguen inactivar el xenobiótico, se pueden presentar casos en los que la biotransformación conduce a la formación de sustancias de mayor actividad biológica, es decir a una bioactivación.
3. Un xenobiótico puede ser metabolizado por diferentes vías bioquímicas, aumentando la concentración de diferentes metabolitos.
4. Cambios en el pH de las orina pueden modificar la distribución de los metabolitos eliminados por la vía renal.
5. De particular interés es la inducción enzimática que puede presentarse cuando los xenobióticos son metabolizados por el retículo endoplásmico de las células hepáticas.
6. Se espera que se produzcan fenómenos de interferencias en los procesos de biotransformación.
7. Es importante el tiempo de permanencia del xenobiótico en el organismo ya que ello determina la magnitud del daño y la acumulación en el organismo.
8. Es importante la velocidad de degradación metabólica que determina la acumulación de algunas sustancias químicas debido a una persistencia elevada.



BIBLIOGRAFÍA

- Bello Gutiérrez J. y López A. Fundamentos de Ciencia Toxicología. Parte II: Aspectos Generales del Fenómeno tóxico. Los procesos de biotransformación del tóxico. Pág. 75-107.
- Repetto, M. Toxicología Fundamental. Capítulo 4: Biotransformación de los tóxicos. Pág. 97-102.

Vídeos: tener en cuenta que los vídeos aquí sugeridos se orientan al tratamiento de la Farmacocinética

TEMA 4: FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO O BIOTRANSFORMACIÓN DEL FÁRMACO (parte 1):

https://youtu.be/g_Gq124kIXQ

TEMA 4: FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO DEL FÁRMACO (parte 2): HEMO-PROTEÍNAS: CYP P450 Y HEMOGLOBINA:

<https://youtu.be/FGot4u6jzf4>

TEMA 4: FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO (parte 3): INDUCTORES / INHIBIDORES ENZIMATICOS CYP450 : CYP3A4:

<https://youtu.be/IMxWxvaqDs>

