

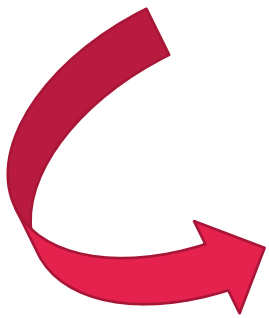
LOS PROCESOS DE BIOTRANSFORMACIÓN DEL TÓXICO

Unidad 5: Consideraciones generales. Reacciones implicadas en la Fase I. Reacciones implicadas en la Fase II. Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética de la biotransformación. Implicaciones derivadas de la biotransformación.

CONSIDERACIONES GENERALES

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.
 - Equivale al concepto de metabolismo del tóxico.
 - 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 diferentes de xenobióticos:
 1. Compuesto primario libre.
 2. Compuesto primario enlazado a proteínas.
 3. Compuesto bajo su forma activa.
 4. Derivados inactivados del compuesto.
 5. Derivados bajo la forma adecuada para su excreción.



Los procesos de biotransformación han conducido a formas moleculares aptas para su eliminación.

Actividad tóxica



Metabolitos del xenobiótico



BIOTOXIFICACIÓN

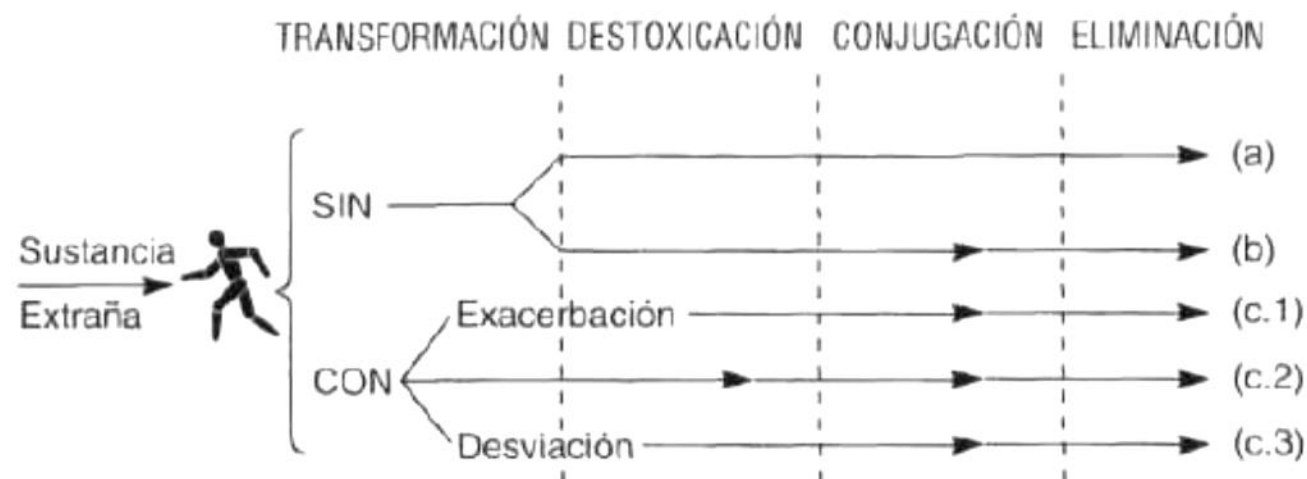
CONSIDERACIONES GENERALES

- 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:

1. Puede ser eliminado directamente, sin que experimente transformación alguna, a través de algunas de ñas vías excretoras disponibles.
2. Puede sufrir transformación estructural, que aumente su polaridad y le haga mas hidrosoluble, facilitando su excreción.
3. 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

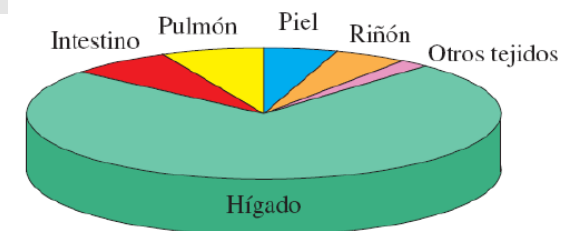
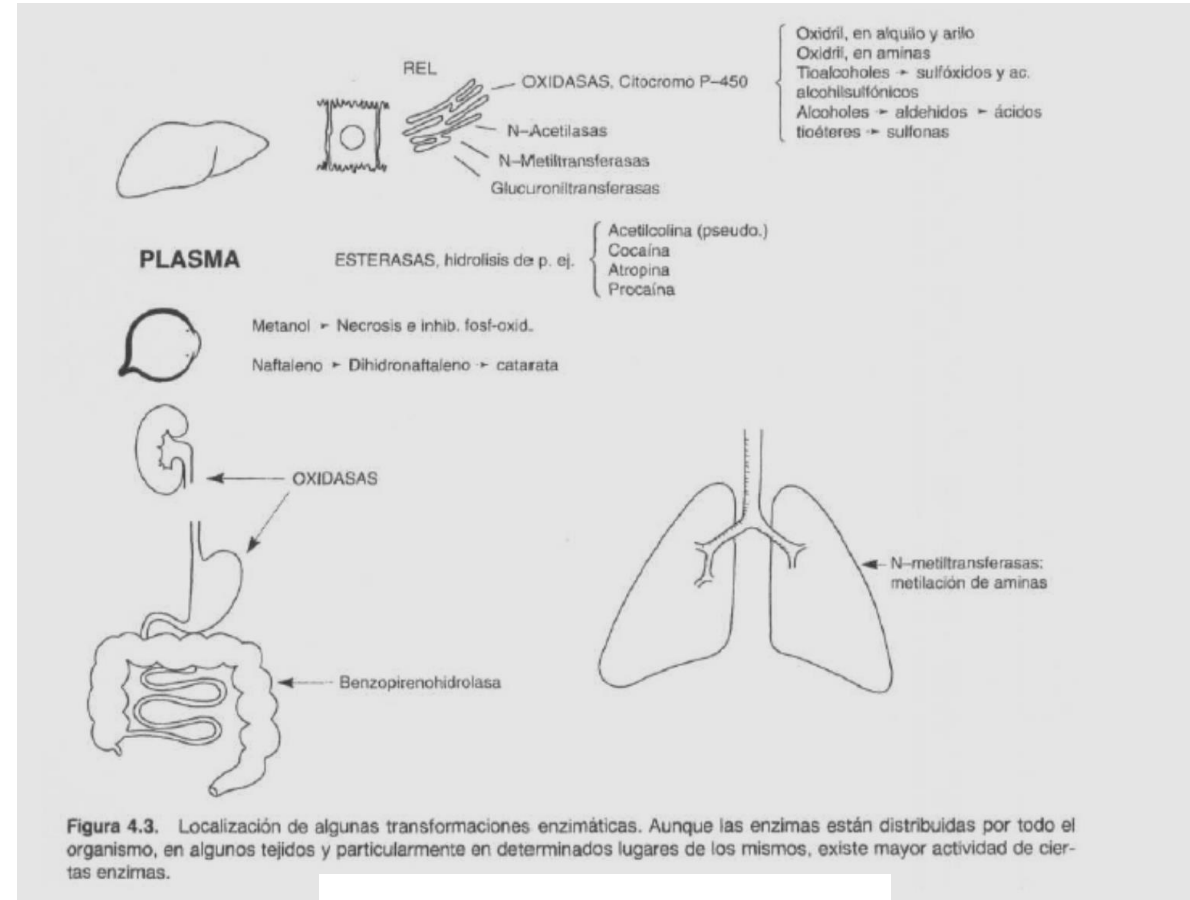
Biotransformación	Producto/Hidrosoluble		Liposoluble		Alquilante
	Muy polar	Poco polar	Metabolizable	Poco metaboliz.	
FASE I (Polarización)	—	—	X		
FASE II (Conjugación)	—	X	X		
Eliminación	X	X	X	secuestro físico-químico	secuestro químico

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.

CONSIDERACIONES GENERALES

¿Dónde se localizan los sistemas enzimáticos?

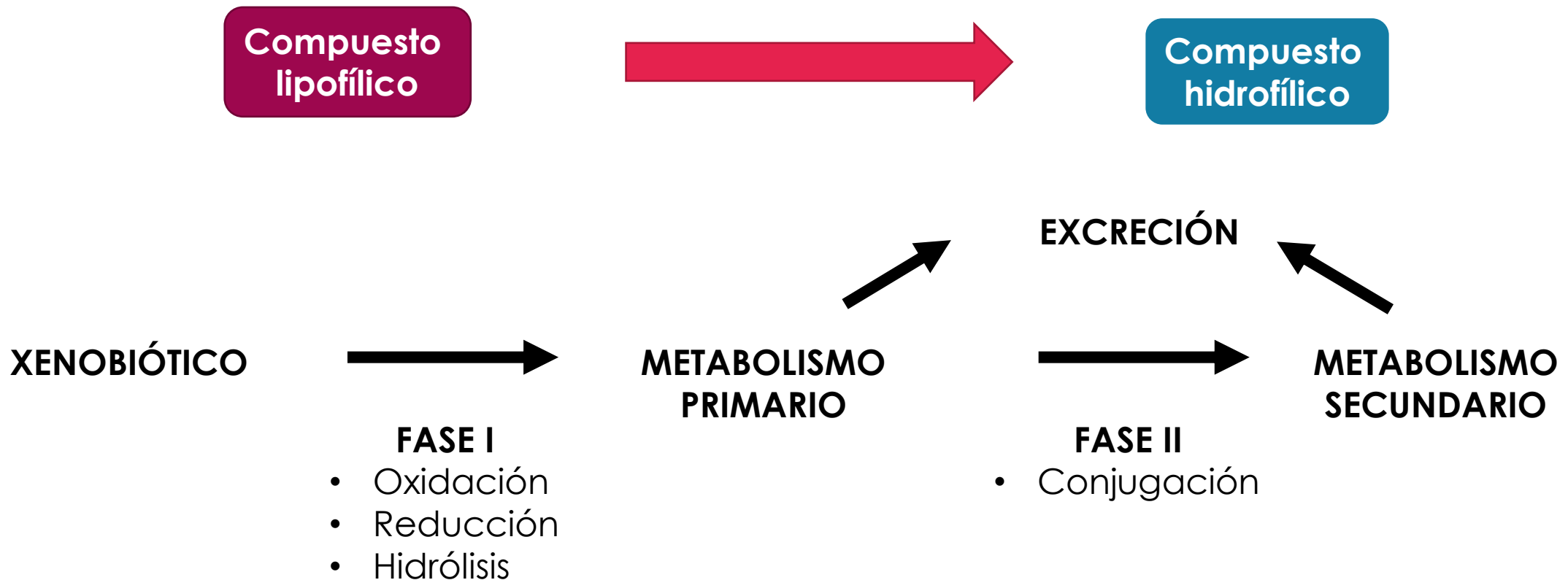
1. Pueden estar ampliamente distribuidos en el organismo, pero es en el **hígado** donde se suelen localizar a concentraciones especialmente elevadas.
2. El hígado es el centro metabolizador por excelencia.
3. Otros órganos en donde puede ocurrir la biotransformación son: **riñón; pulmón e intestino**.
4. Localización: suele ser **subcelular**, están ubicados en diferentes compartimentos celulares.



Metabolización en tejidos extrahepáticos

CONSIDERACIONES GENERALES

Conjunto de procesos implicados en la biotransformación de un xenobiótico



“De todos los pasos que existen entre la **exposición** de un organismo a una sustancia nociva y el **efecto tóxico** final que ella produce, la variable que más modula su toxicidad es el **proceso de biotransformación del tóxico**”

de biotransformación del tóxico,

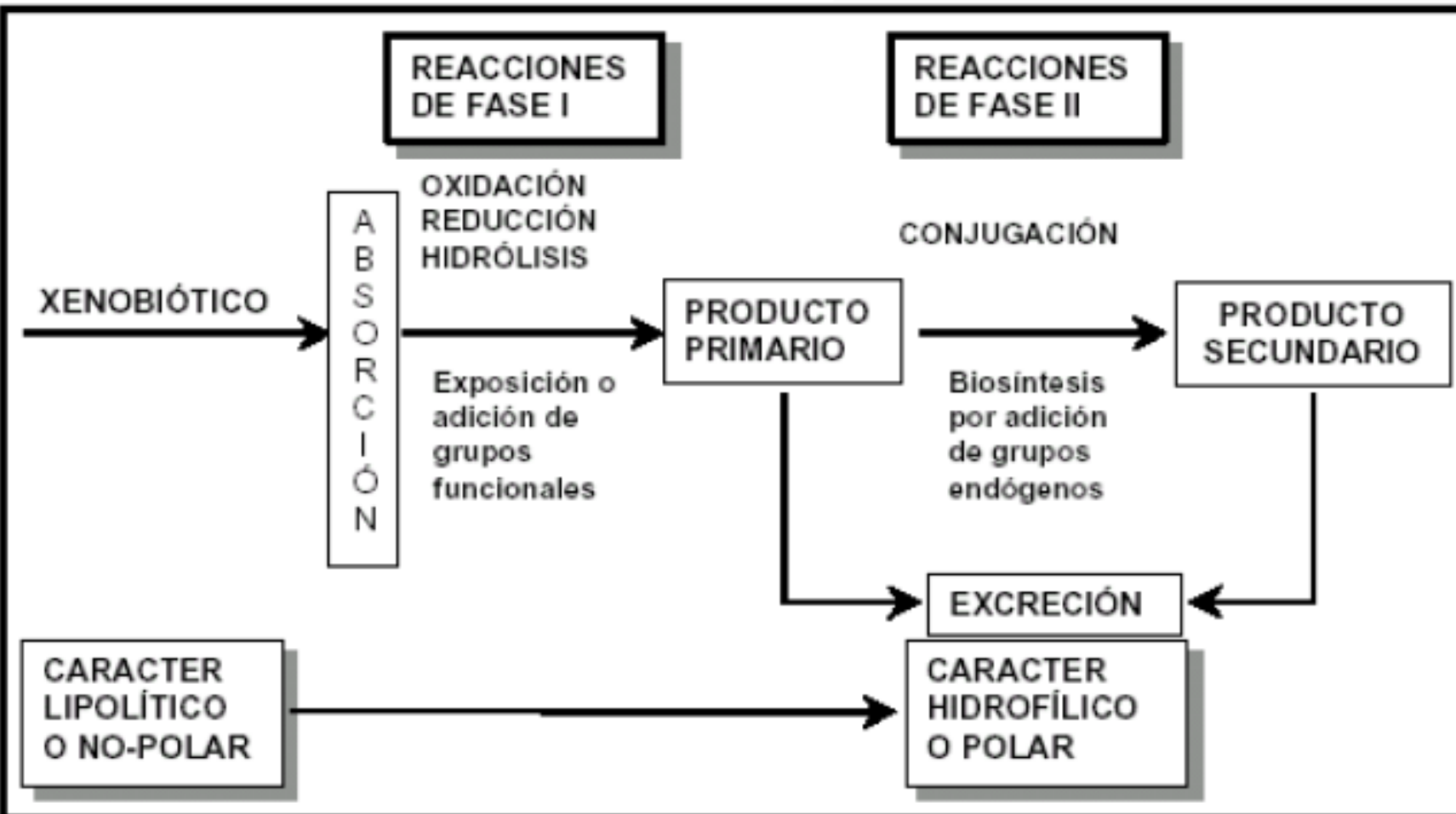
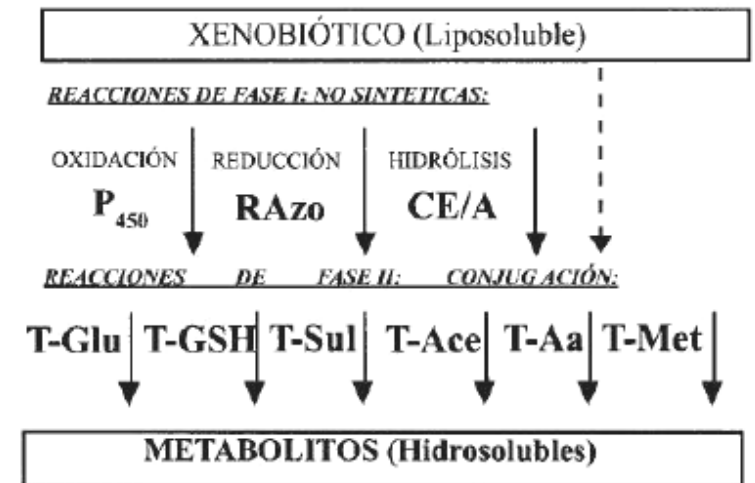


Figura 3-1. Las fases y las principales enzimas que catalizan las reacciones de la biotransformación de los xenobióticos.



Las reacciones que pueden intervenir en el proceso global de biotransformación pueden ser:

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.

Por lo Gral.:

- 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,

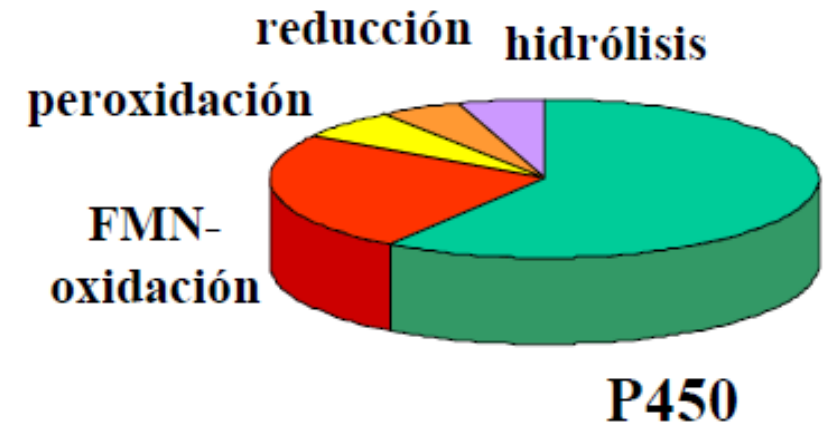
Pueden intervenir 3 tipos de mecanismos:

- a) Reacciones de **oxidación**, que permiten la formación de un grupo polar dentro de la estructura molecular del xenobiótico.
- b) Reacciones de **reducción**, que permiten la formación de funciones aminas o alcoholes.
- c) 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.



Enzimas de fase I

REACCIONES DE OXIDACIÓN

Se distinguen 2 grandes grupos de oxidaciones

MICROSOMALES

Hidroxilaciones

Epoxidaciones

Desalquilaciones

Desaminaciones, etc.



NO MICROSOMALES

oxidaciones de aminas

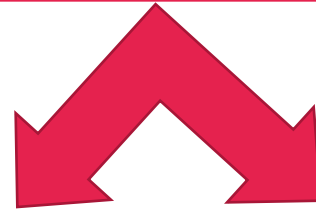
alcoholes y aldehídos

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

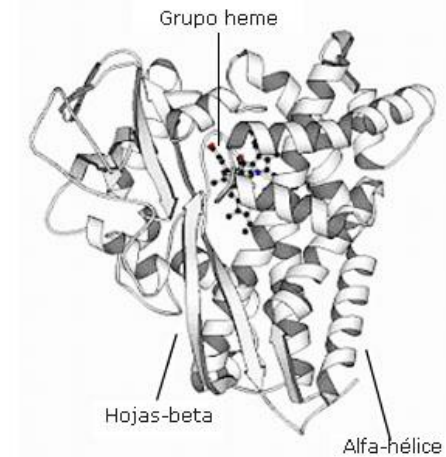


Citocromo P₄₅₀

**Monooxigenasas
que contienen FAD**

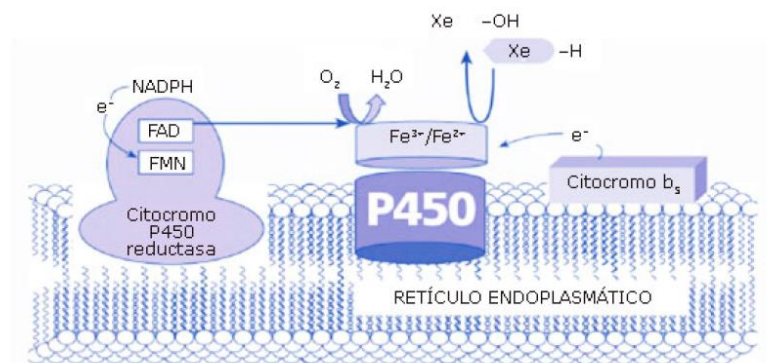
CITOCROMO P₄₅₀

- Son hemoproteínas cuyos puntos activos son los átomos de Fe³⁺ 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.



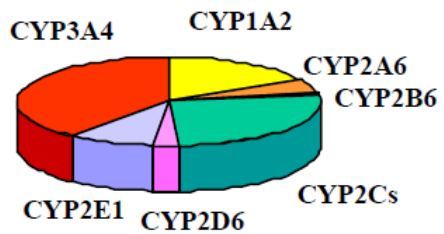
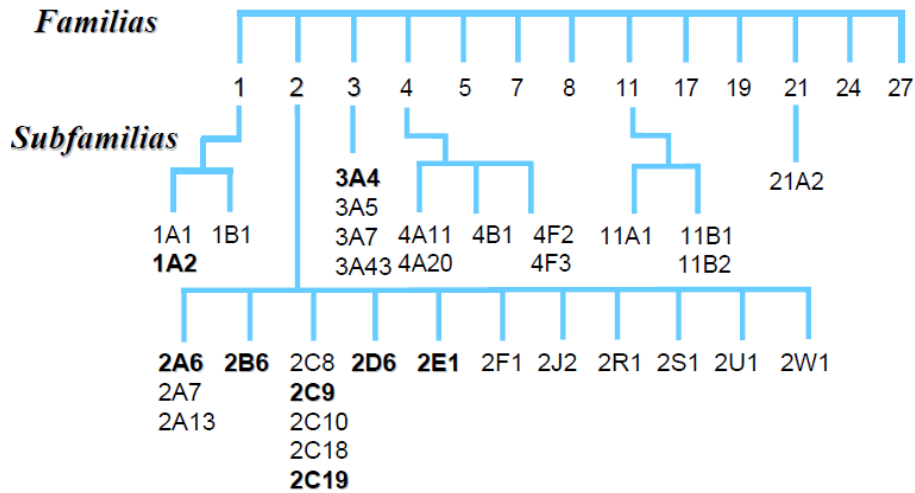
Fuente: Gallego-Fernández A. Generalidades del citocromo P450. Aspectos fundamentales del citocromo P450. Colección Docencia Universitaria. Bandrés Moya, editor, 2011.

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.

CITOCROMO P₄₅₀

- En el hombre existen 4 familias:

CYP 1 }
 CYP 2 } Transformación de xenobióticos
 CYP 3 }
 CYP 4 } Ácidos grasos y eicosanoides, poco xenobióticos.



Abundancia relativa en hígado

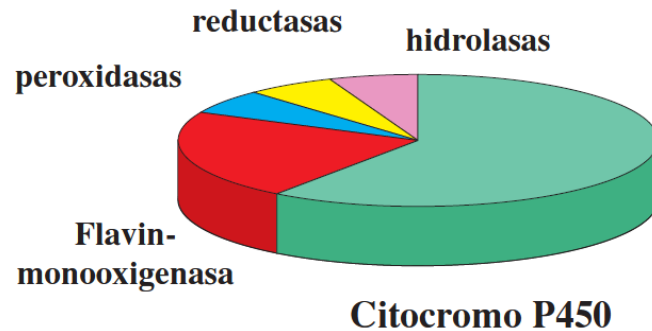


FIGURA 1. Participación relativa de diferentes enzimas de fase I en el metabolismo xenobióticos

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 2B CYP 2C	CYP 2A6 CYP 2B6 CYP 2C8 CYP 2C9* CYP 2C19*	Nicotina Ciclofosfamida Taxol	Barbitúricos Rifampin Rifampin	8-Metoxipsoralen Quercetina
	CYP 2D CYP 2E	CYP 2D6* CYP 2E1*	Debrisoquina Acetaminofeno	Etanol	4-Metilpirazol
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.

CITOCROMO P₄₅₀

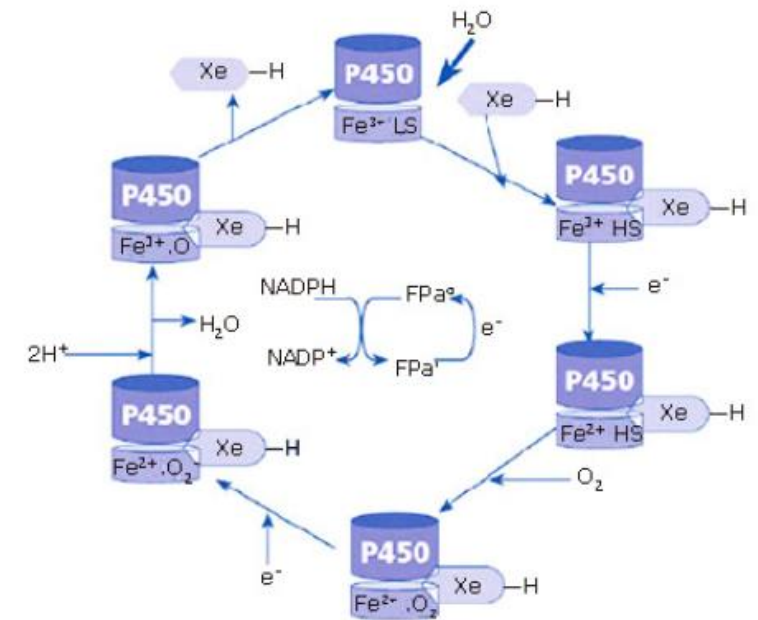
- Reacción gral.:

Fijación de un átomo de la molécula de O₂ en la estructura del xenobiótico, a la vez que el otro átomo acepta 2 hidrógenos para formar agua:



Siendo **S-H** el sustrato xenobiótico.

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



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.

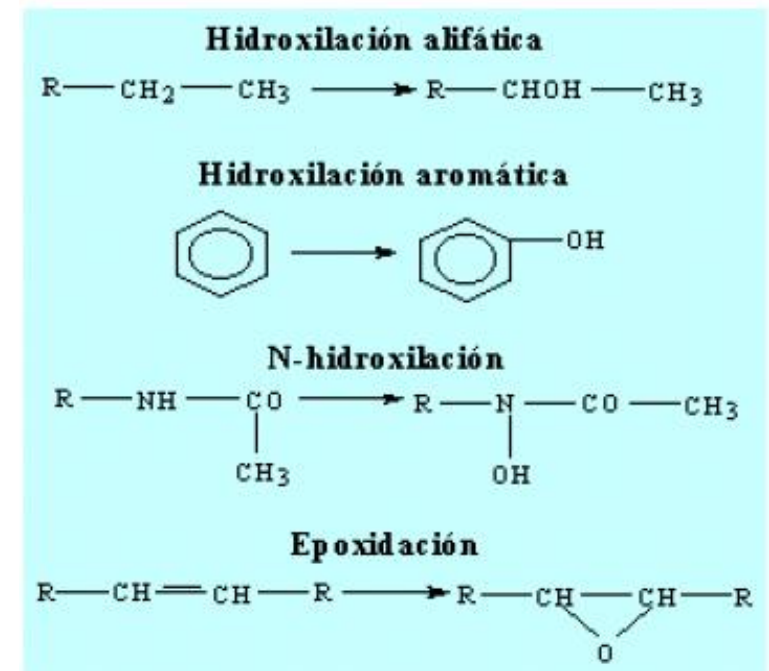
Fig. 3. Mecanismo de acción del citocromo P450.

REACCIONES DE OXIDACIÓN CATALIZADAS POR CITOCROMO P₄₅₀

1. **Hidroxilaciones:** consiste en la introducción de un OH en la estructura de aquellos xenobióticos que responden a compuestos alifáticos, alicíclicos o aromáticos.

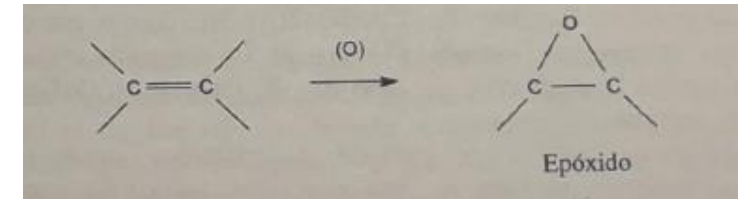
- *Compuestos alifáticos:* hay inserción de un átomo de O₂ en el enlace C-H. Afecta hidrocarburos de cadena recta y ramificada.

También puede haber inserción de un OH en la cadena lateral alifática de un compuestos con estructura de anillo aromático.



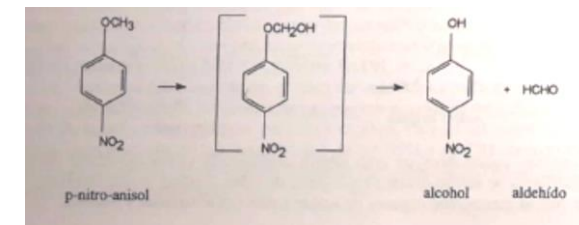
REACCIONES DE OXIDACIÓN CATALIZADAS POR CITOCROMO P₄₅₀

2. **Epoxidaciones:** en estructuras químicas con insaturaciones, tanto alifáticas como aromáticas, el átomo de oxígeno puede insertarse en el doble enlace C=C para dar lugar a la estructura conocida con el nombre de epóxido.

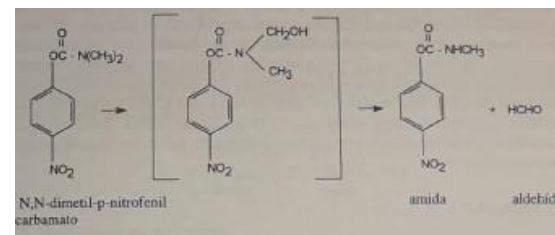


EPOXIDACIONES

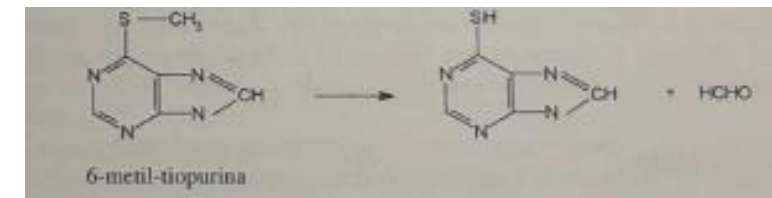
3. **Desalquilación de O, N y S:** El carbono α de los grupos alquil que se encuentran ligados a los átomos electronegativos O, N y S, puede ser hidroxilado con cierta facilidad por la inserción de un átomo de oxígeno en su enlace C-H.



Átomo de oxígeno electronegativo



Átomo de N electronegativo

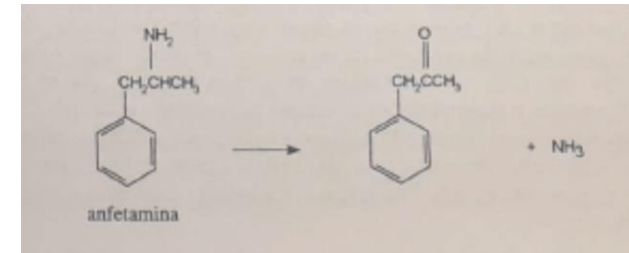


Átomo de S electronegativo

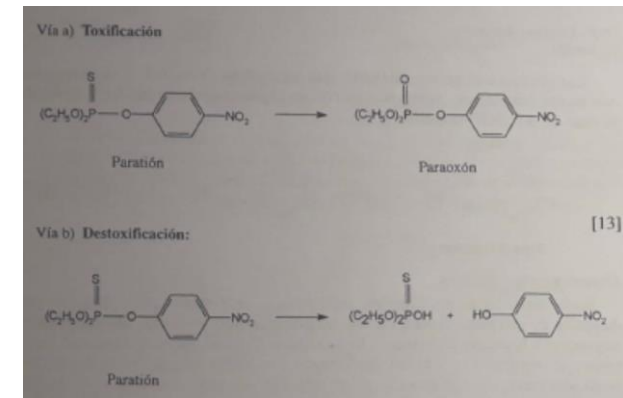
REACCIONES DE OXIDACIÓN CATALIZADAS POR CITOCROMO P₄₅₀

- 4. Desaminación oxidativa:** xenobióticos con estructuras que disponen de una parte aromática con un grupo amino primario.
- 5. Oxidación del átomo de P:** en insecticidas, una reacción de oxidación transforma el grupo P=S en un grupo P=O.
- 6. Deshalogenación oxidativa:** separación oxidativa del átomo de halógeno pero a través de un mecanismo indirecto.

(4)



(5)



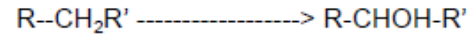
MONOOXIGENASAS QUE CONTIENEN FAD

- Presentes en la fracción microsomal del hígado, riñón y pulmón.
- Capaces de oxidar los átomos nucleofílicos de N, P y S de una gran variedad de xenobióticos.
- También requieren NADPH y O₂, catalizando la misma reacción general.
- Compiten con P450 en la oxidación de las aminas para convertirlas en derivados hidroxilaminas, oxaminas y nitrones, según sean aminas primarias, secundarias o terciarias.

REACCIONES DE BIOTRANSFORMACION DE LA FASE I

OXIDACIONES

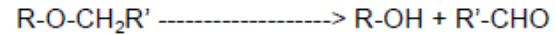
CARBONOS ALIFATICOS



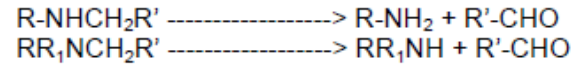
CARBONOS AROMATICOS



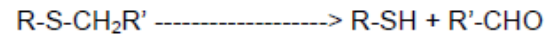
O-DEALQUILACION



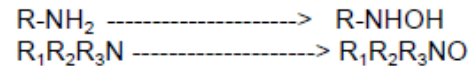
N-DEALQUILACION



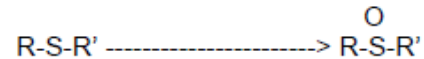
S-DEALQUILACION



N-OXIDACION



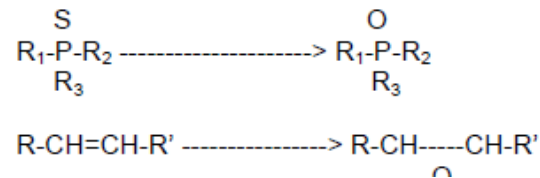
S-OXIDACION



DESULFURACION



EPOXIDACION



EJEMPLOS

pentobarbital, tolbutamida, tolueno, xileno

benceno, anilina, benzopireno, fenol

anisol, codeína

morfina, codeína, atropina, metadona

dimetilsulfuro, metitural, metiltiopurina

naftilamina, anilina, aminobifenilo
imipramina, trimetilamina, clorpromazina

tioacetamida, clorpromazina

tiobarbituratos

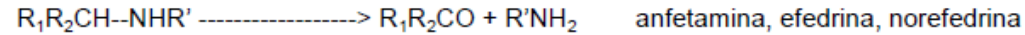
paration, malation, diazinon

naftaleno, cloruro de vinilo, tricloroetileno

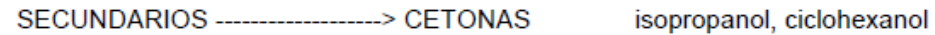
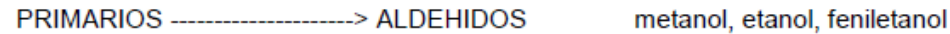
Enzimas no microsomales:
alcohol-deshidrogenas y
aldehído-deshidrogenasa.
Detoxificación: etanol

REACCIONES DE BIOTRANSFORMACION DE LA FASE I

DEAMINACION



DE ALCOHOLES

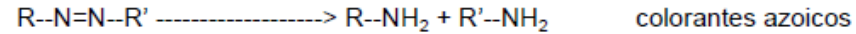


DE ALDEHIDOS

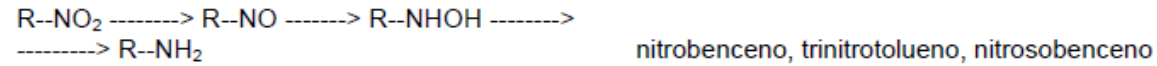


REDUCCIONES

DE GRUPOS AZO



DE GRUPOS NITRO O NITROSO

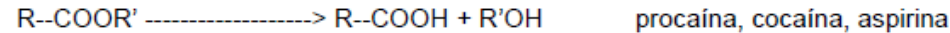


DEHALOGENACIONES

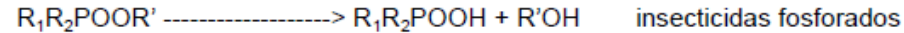


HIDROLISIS

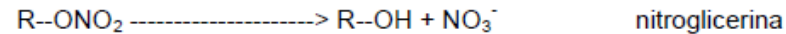
DE ESTERES CARBOXILICOS



DE ESTERES FOSFORICOS



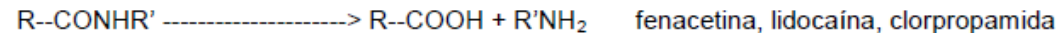
DE ESTERES NITRICOS



DE HALOGENUROS DE ALQUILO



DE AMIDAS



Los sustratos se reducen (aceptan electrones). Se dan en condiciones de baja disponibilidad de O₂

No requieren energía. Catalizadas por esterasas y amidasas

Tabla 4.1. Principales biotransformaciones químicas. Fase I

Tipo	Variedad	Enzimas	Reacción	Ejemplo	
Oxidación	Alifática	Oxidasas, deshidrogenasas	$R-CH_3 \xrightarrow{P-450} R-CH_2OH$	Etanol	
	De alcohol/aldehído	Oxidasas, deshidrogenasas	$R-CH_2OH \rightarrow R-CHO \rightarrow RCOOH$		
	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.	$R-CH-NH_2 \rightarrow R-C=O$ $\begin{array}{c} \\ CH_3 \end{array} \qquad \begin{array}{c} \\ CH_3 \end{array}$	Anfetamina	
	N-oxidación	Aminooxidasa	$R_3N \rightarrow R_3N=O$	Trimetilamina	
	N-hidroxiclación	Aminooxidasa	$R_2NH \rightarrow R_2NOH$	Anilina, α -fenilhidroxilamina	
	Hidroxiclación 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	
Reducción	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	
			$\begin{array}{c} OH \\ R-C-H \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} H \\ R-C-H \end{array}$	Hidrato de cloral a tricloretoanol	
	Nitrorreducción	Nitrorreductasas	$R-NO_2 \rightarrow R-NO$	Nitratos	
	Nitrosorreducción	Nitrosorreductasas	$R-NO \rightarrow R-NH_2$	Cloranfenicol	
			$R-NO_2 \rightarrow R-NH_2$	Nitrobenceno, anilina	
	Azorreducción		$-R=N^- \rightarrow 2-NH_2$	Prontosil a sulfanilamida	
	Hidrolisis	De ésteres	Acetilconesterasa	$-COOR \rightarrow -COOH + RH$	Acetilcolina
		De amida		$-CONH^- \rightarrow -COOH + -NH_2$	Succinilcolina Procaína Procainamida
Deshalogenación			$(Cl-C_6H_5)_2-CH-C.Cl_3 \rightarrow (Cl-C_6H_5)_2-C=C.Cl_2$	DDT	

Resumen de biotransformaciones Fase I:

- Oxidación e hidroxilación de cadenas alifáticas y alicíclicas.
- Hidroxilación aromática.
- Epoxidación e hidratación del epóxido.
- Hidrólisis.
- Desalquilación.
- Desaminación oxidativa.
- N-oxidación e hidroxilación.
- Formación de sulfóxidos y sulfonas.
- Desulfuración oxidativa.

Así como:

- Nitrorreducción ($NO_3^- \rightarrow NO_2^-$), ($NO_2^- \rightarrow NH_2$).
- Azorreducción ($-N=N- \rightarrow -NH_2 + -NH_2$).
- Deshalogenación reductora.

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.

- 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., en gral. La vía henterohepática es usada por conjugados de gran masa molecular.
- Requieren la participación de enzimas transferasas (glucuroniltransferasas, sulfotransferasas y sulfuroniltransferasas, metil o acetiltransferasas, glicin o glutamiltransferasas, glutatión-S-transferasas, etc.). Varias de ellas, como las glucuroniltransferasas son inducibles.

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 Benzóico.

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

REACCIONES DE FASE II

TABLA 2. REACCIONES DE BIOTRANSFORMACION DE LA FASE II

CONJUGACION A GLUCURONIDO

DE ALCOHOLES	R--O--glucurónido
DE FENOLES	Ar--O--glucurónido
DE ACIDOS CARBOXILICOS	R--CO--glucurónido
DE AMINAS AROMATICAS	Ar--N--glucurónido

EJEMPLOS

oxazepam
fenol, morfina, codeína, paracetamol
ácido benzoico,
anilina

CONJUGACION A SULFATO

DE ALCOHOLES	R--OH + PAPS -----> R--OSO ₃ H
DE FENOLES	Ar--OH + PAPS -----> Ar--OSO ₃ H

morfina
fenol, paracetamol

ACETILACIONES

DE AMINAS	R--NH ₂ -----> R--NHCOCH ₃
DE SULFONAMIDAS	R--SO ₂ NHR' -----> RSO ₂ NR'COCH ₃

p-aminobenzoato, isoniacida
sulfanilamida, sulfametazina

METILACIONES

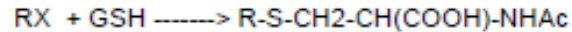
DE FENOLES	R--OH -----> R--OCH ₃
DE AMINAS	R--NH ₂ -----> R--NHCH ₃

morfina
noradrenalina

REACCIONES DE FASE II

FORMACION DE ACIDOS MERCAPTURICOS

HIDROCARBUROS AROMATICOS
EPOXIDOS
COMPUESTOS HALOGENADOS
NITROCOMPUESTOS

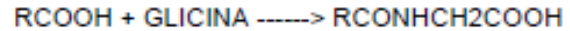


EJEMPLOS

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

La transformación metabólica de un xenobiótico puede dar lugar a 3 situaciones bien distintas con respecto a su posibilidad de provocar un efecto tóxico:

1. **La modificación a una estructura fácilmente eliminable**
2. **La conversión en una molécula inocua, desde el punto de vista biológico, o al menos con una actividad tóxica más reducida (se trata de un proceso de detoxificación).**
3. **La formación de metabolitos cuyas estructuras químicas poseen un poder tóxico superior (proceso de biotoxicación o bioactivación).**

En definitiva: ***la biotransformación del tóxico desempeña un papel importante en los resultados relacionados con la acción tóxica de una sustancia química.***

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



GENÉTICOS

- 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 tóxicos pueden responder a:
 - **Acumulación del tóxico:** resultado de una deficiencia genética o ausencia total del sistema enzimático metabólico correspondiente.
 - **Prolongación de la acción del tóxico,** como secuela de una deficiencia en el mecanismo de transformación del mismo.
 - **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.



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

LA ESPECIE

- Se debe a peculiaridades relacionadas con los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción.
- Los principales tipos de diferencias son: **cualitativas** y **cuantitativas**.
- **Cualitativas**: relacionadas con las vías metabólicas que actúan sobre el xenobiótico, que en ocasiones 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.

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

LA ESPECIE

➤ 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.

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

LA RAZA

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

EL 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.

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

LA GESTACIÓN

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

DIETA

- Ciertas deficiencias en nutriente 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.

EDAD

- Se pierde capacidad de enlace a proteínas plasmáticas.

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

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.

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>