

BIOTRANSFORMACIÓN

REACCIONES DE FASE I

- ▶ **OXIDACIÓN**

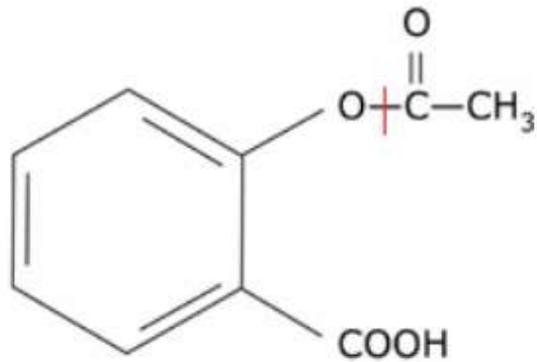
- ▶ **REDUCCIÓN**

- ▶ **HIDRÓLISIS**

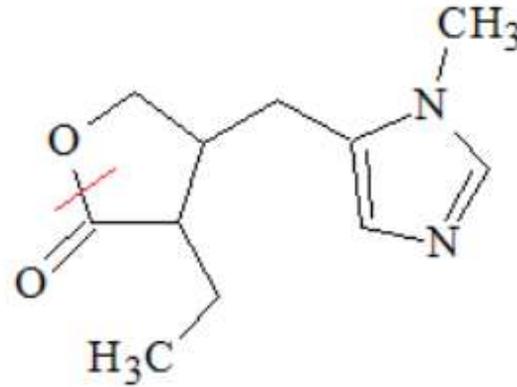
- ▶ Catalizadas por enzimas presentes en la fracción microsomal del hígado como el complejo citocromo P450 (CYP450) y la flavin monooxigenasa (FMO), también pueden ser llevadas a cabo por esterasas, hidrolasas, reductasas, alcohol deshidrogenasa, etc.
- ▶ **GRUPOS POLARES** que facilitan la excreción renal y que preparan a la molécula para experimentar las reacciones de FASE II.

HIDRÓLISIS O RUPTURA

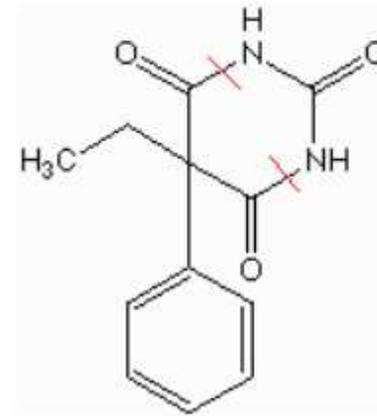
- ▶ Se produce en xenobióticos con enlaces éster por enzimas **esterasas**; amida por **amidasa**; peptidícos por peptidasas, etc.



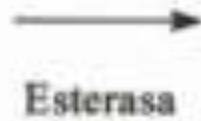
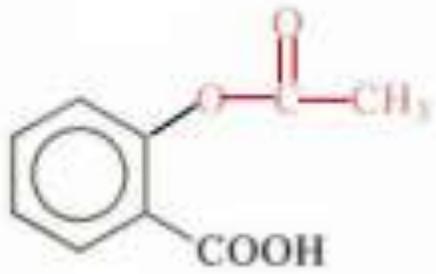
ASPIRINA



PILOCARPINA



FENOBARBITAL

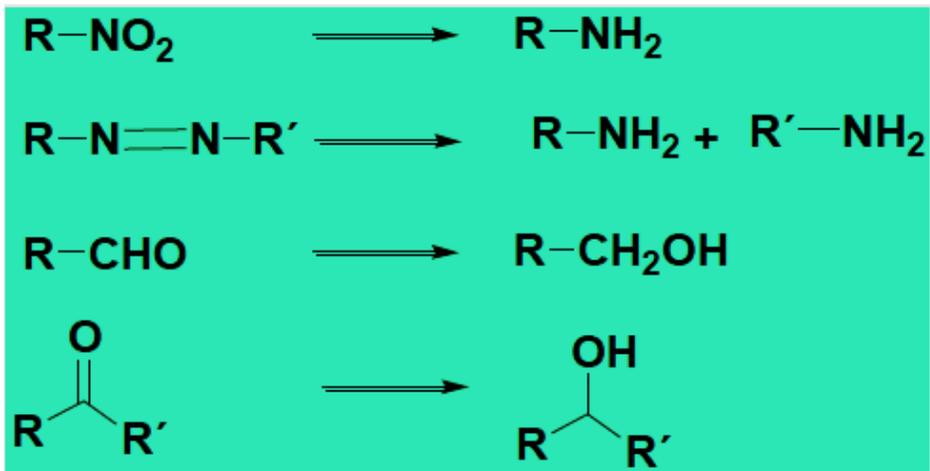


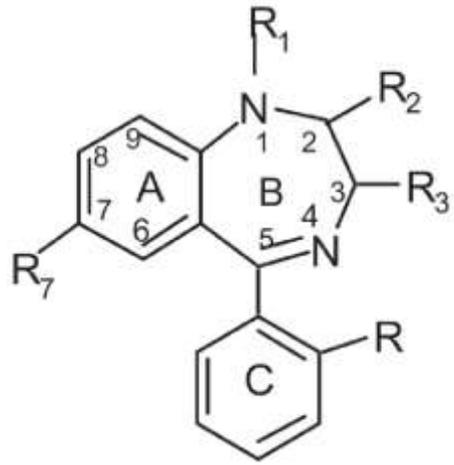
Ácido acetilsalicílico

Ácido salicílico

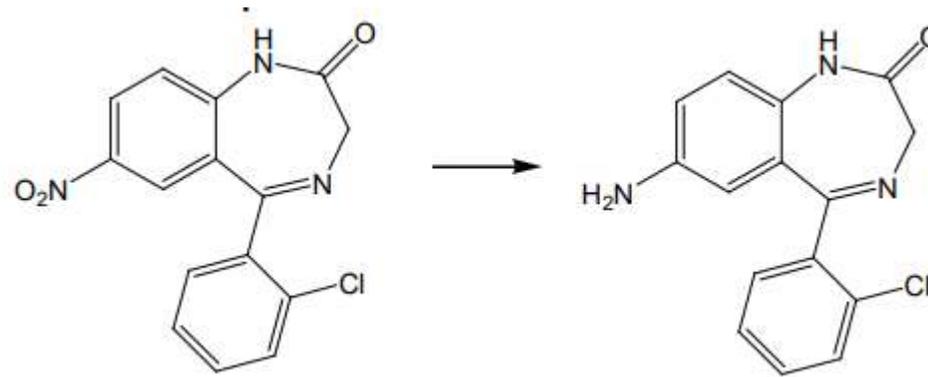
REDUCCIÓN

- ▶ Catalizadas principalmente por reductasas microsómicas y citosólicas y por bacterias intestinales.
- ▶ Reducción de aldehídos y cetonas a sus correspondientes **alcoholes** primarios y secundarios.
- ▶ Reducción de azo y nitro compuestos a **aminas** primarias.
- ▶ Reacciones de **deshalogenación**.



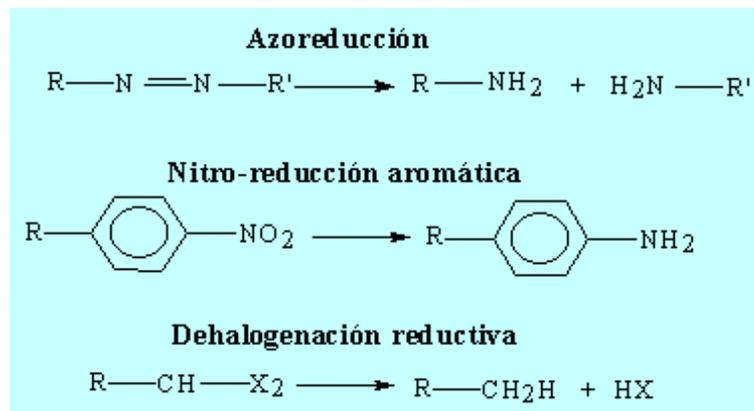


BENZODIACEPINA



CLONAZEPAM

Ocurren principalmente sobre fármacos con grupos nitro o azo como el clonazepam



OXIDACIONES

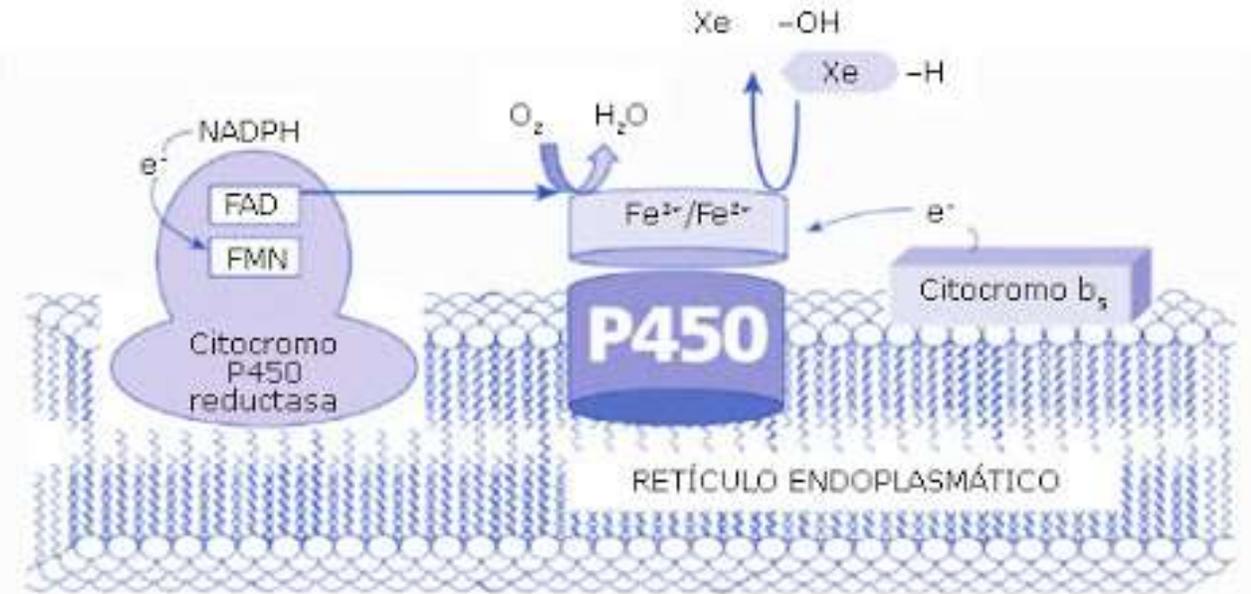
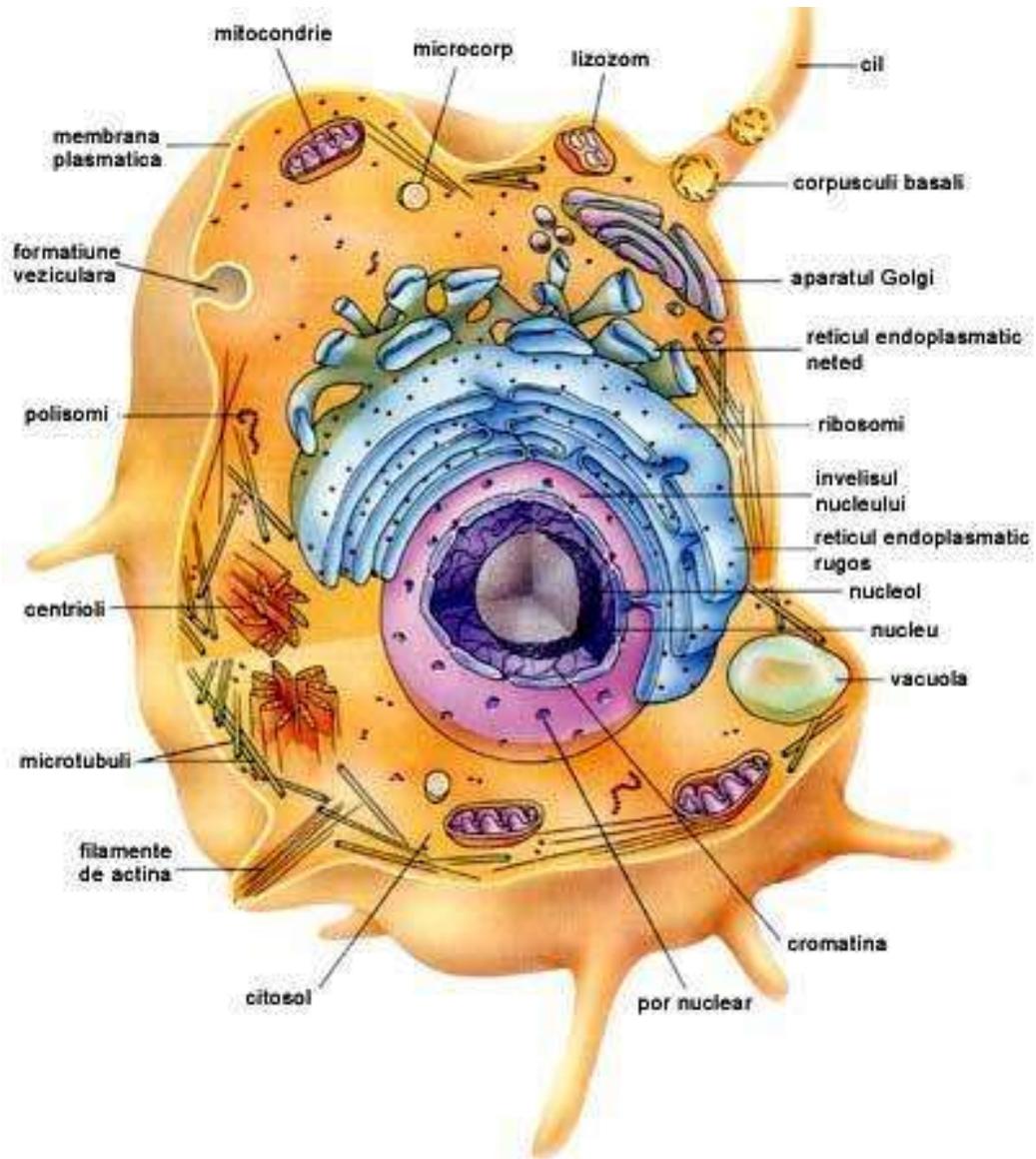
Se subdividen en microsómicas si son catalizadas por **CYP450 y FMO**, y no microsómicas cuando son catalizadas por enzimas diferentes.

▶ **MICROSÓMICAS:**

- ▶ Hidroxilación de compuestos aromáticos y alifáticos
- ▶ Formación de epóxidos sobre dobles enlaces
- ▶ N-hidroxilación de aminas aromáticas
- ▶ Desalquilación en O-, N-, S-alquilos
- ▶ Reacciones de reducción en ausencia de O₂

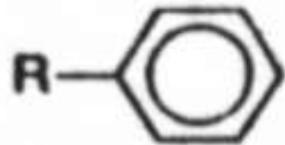
▶ **NO MICROSÓMICAS (CITOSOL, MITOCONDRIAS):**

- ▶ OXIDACION DE ALCOHOLES Y ALDEHÍDOS (DESHIDROGENASAS)
- ▶ DESAMINACIÓN OXIDANTE (MAO)

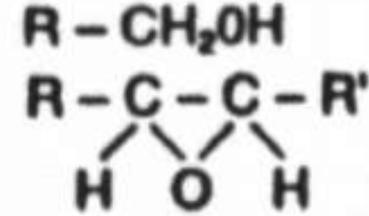
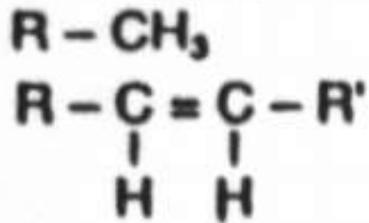


OXIDACIONES MICROSÓMICAS

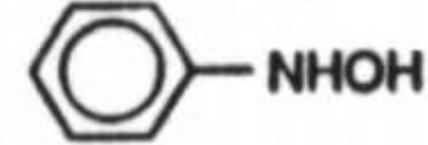
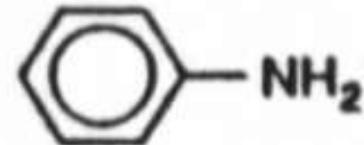
Hidroxilación aromática



Hidroxilación alifática
epoxidación



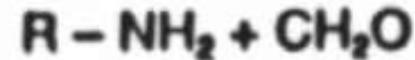
N-hidroxilación



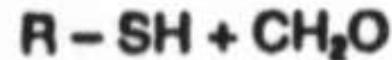
O-dealquilación



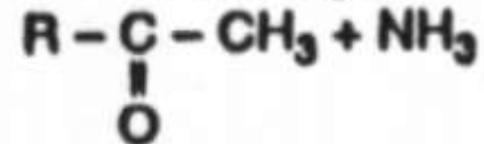
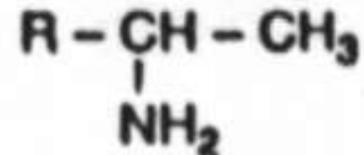
N-dealquilación

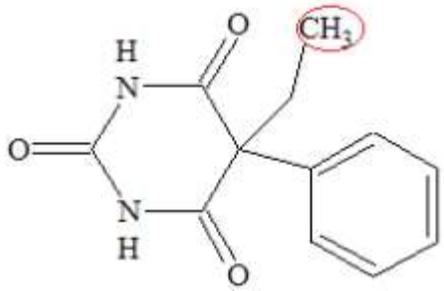


S-dealquilación

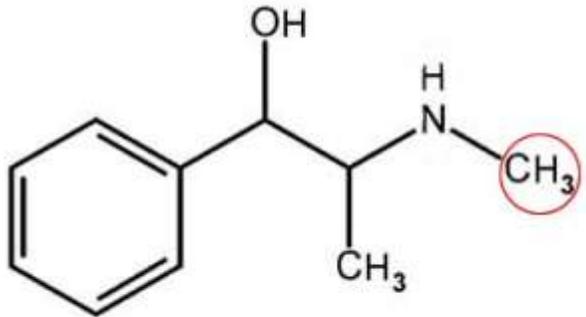


desaminación



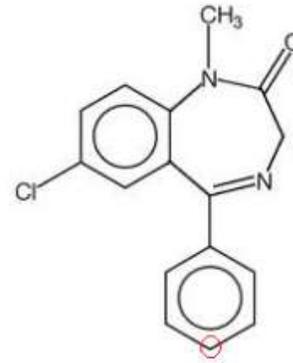


Hidroxilación alifática de grupos etilos de barbitúricos



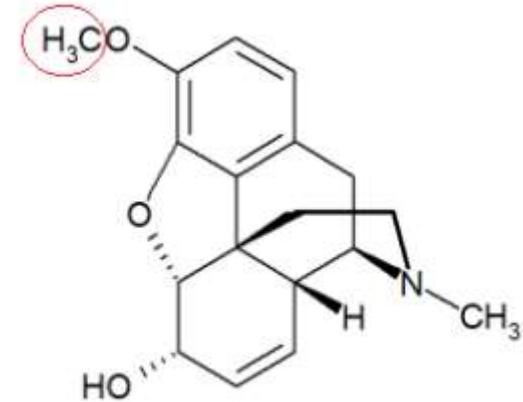
EFEDRINA

N-desalquilación oxidativa (pérdida de grupos alquilo en aminas)



DIAZEPAM

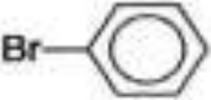
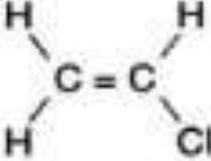
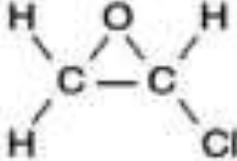
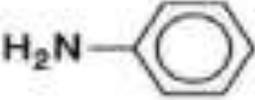
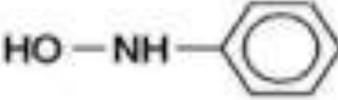
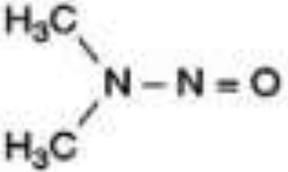
Hidroxilación aromática ocurre preferentemente en posición para (diazepam)



CODEÍNA

O-desalquilación oxidativa (pérdida de grupos alquilo en éteres)

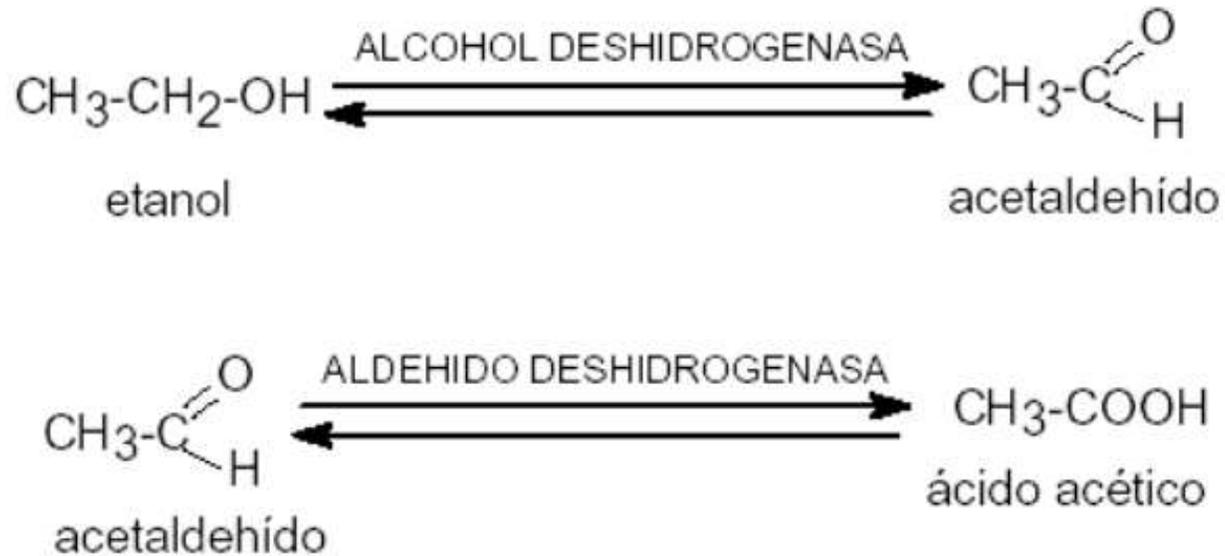
Bioactivación

<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_3C^+	carcinogenesis
carbon tetrachloride	CCl_4 	$^*\text{CCl}_3$	liver necrosis
chloroform	CHCl_3		renal necrosis

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

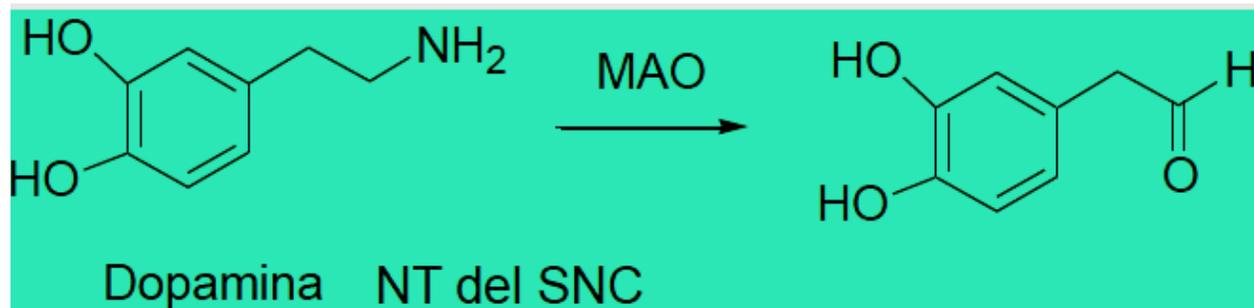
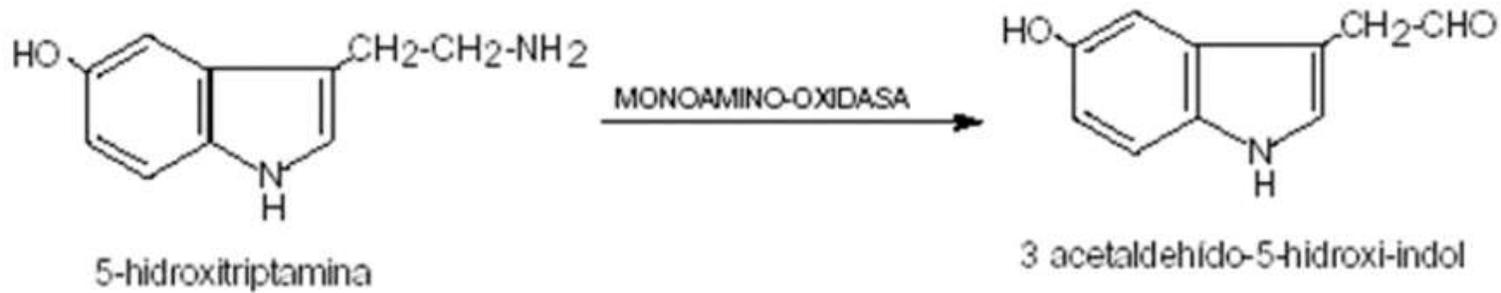
OXIDACIONES NO MICROSÓMICAS

- ▶ Oxidación catalizada por sistemas enzimáticos diferentes del citocromo P450.
- ▶ **ALCOHOLES Y ALDEHIDOS (DESHIDROGENASAS)**



DESAMINACIÓN OXIDANTE (MAO)

- ▶ MAO (Monoaminoxidasa → localización mitocondrial)
- ▶ Degradación de amina biógenas (neurotransmisores: dopamina, 5-HT, noradrenalina)



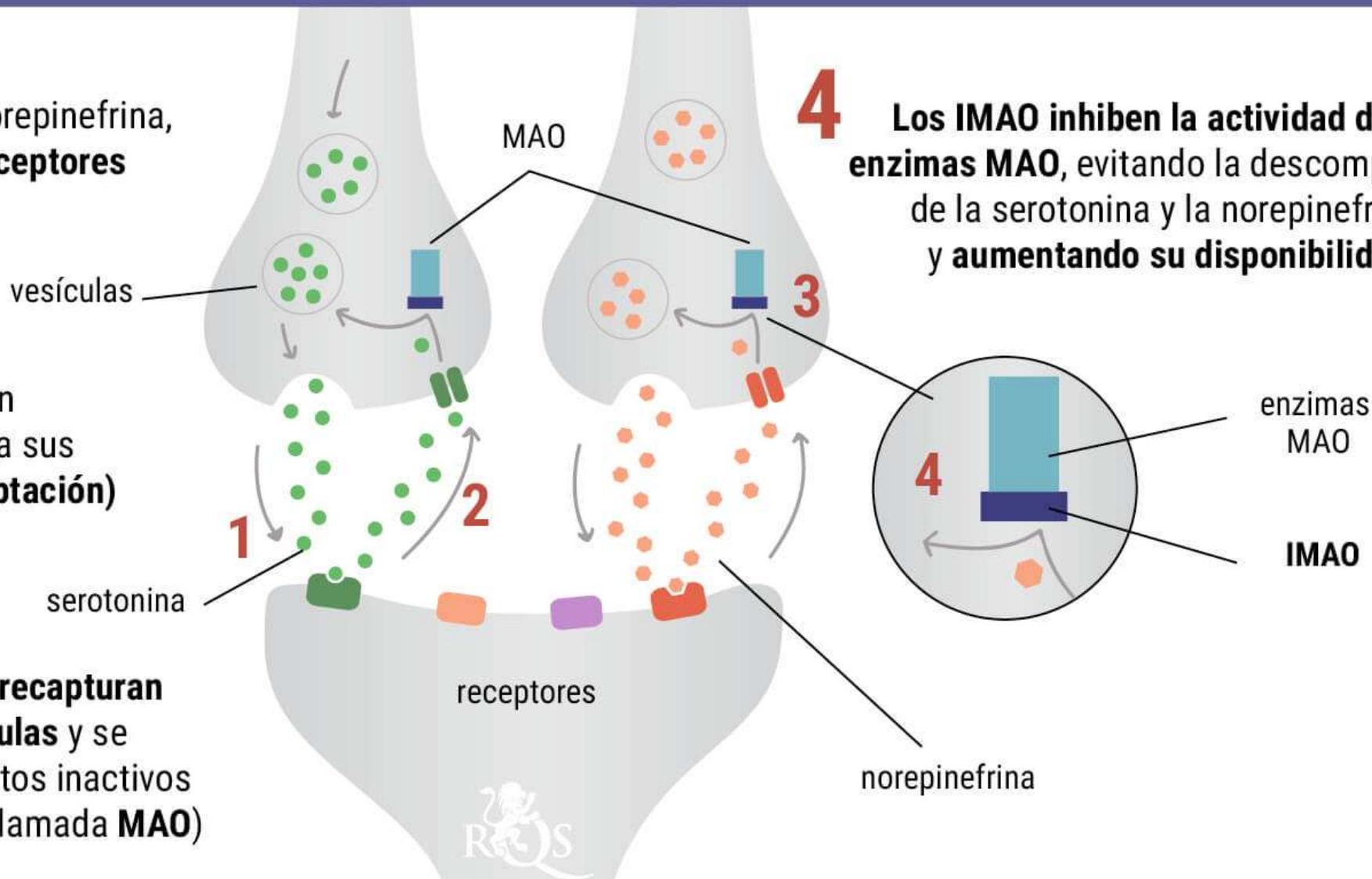
TIPOS DE ANTIDEPRESIVOS: IMAO

1 Se liberan serotonina y norepinefrina, lo que estimula sus **receptores**

2 Al mismo tiempo, son transportadas de vuelta a sus neuronas (**proceso de recaptación**)

3 Cuando se absorben, se **recapturan** parcialmente en **vesículas** y se **descomponen** en metabolitos inactivos (por medio de una enzima llamada **MAO**)

4 Los **IMAO** inhiben la actividad de las **enzimas MAO**, evitando la descomposición de la serotonina y la norepinefrina, y **aumentando su disponibilidad**



Los **IMAO** (inhibidores de la monoaminoxidasa) no suelen ser la primera opción, no solo porque presentan una **incidencia alta de interacciones entre fármacos**, sino también entre medicamentos y alimentos, lo que puede causar **efectos secundarios**.

REACCIONES DE FASE II

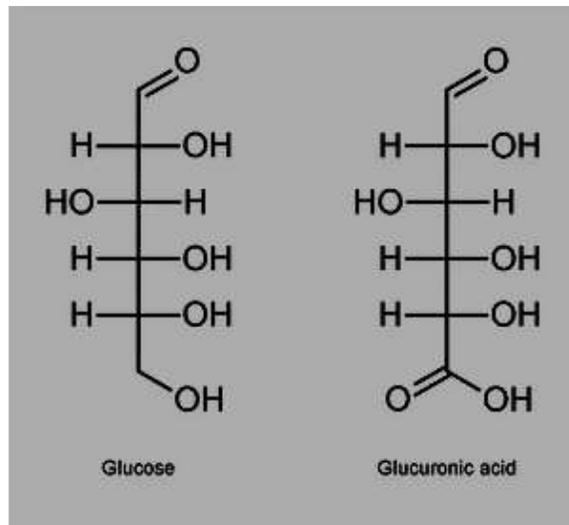
Conjugación con compuestos endógenos para aumentar la hidrosolubilidad.

- ▶ Conjugación con ácido Glucurónico.
- ▶ Conjugación con sulfato
- ▶ Conjugación con aminoácidos
- ▶ Conjugación con glutatión
- ▶ Acetilación
- ▶ Metilación

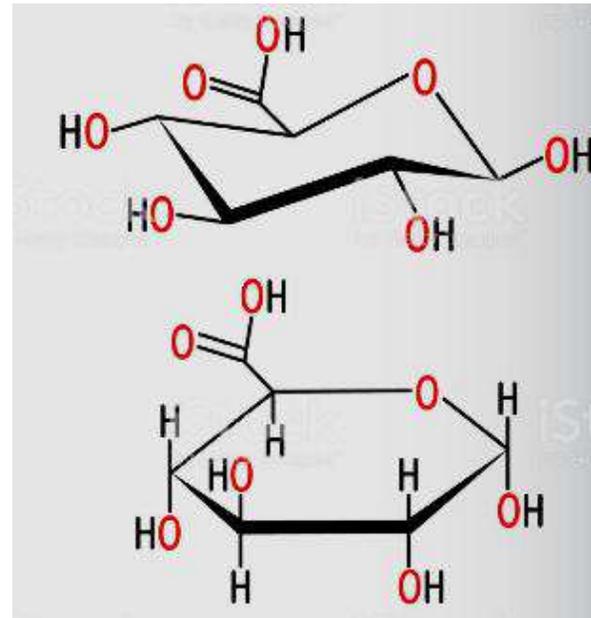
ÁCIDO GLUCURÓNICO

- Metabolito de oxidación de la glucosa

Proyección de Fisher

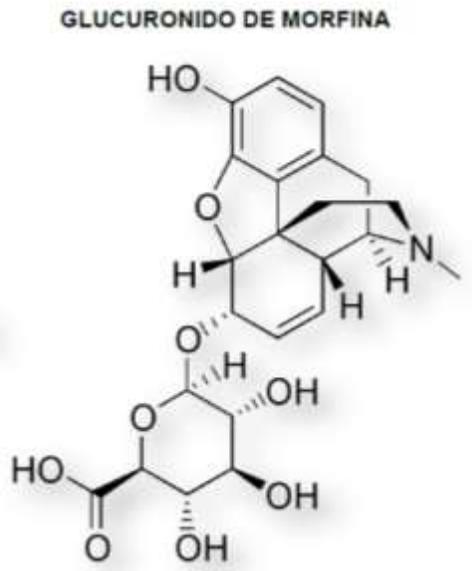
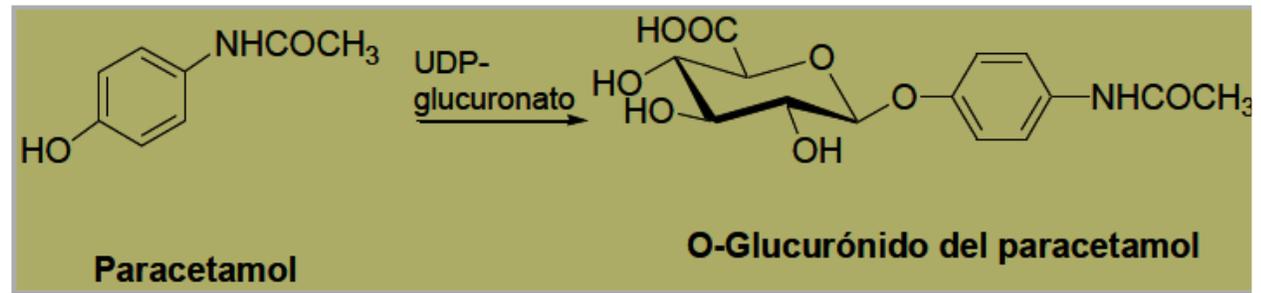


Proyección de HAWORTH



GLUCURÓNIDOS

- ▶ Metabolitos resultantes de los procesos de conjugación con el ácido glucurónico.

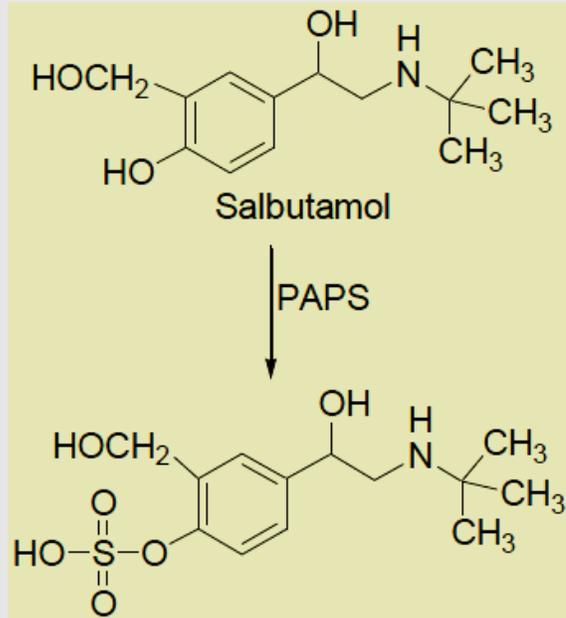


SULFATACIÓN

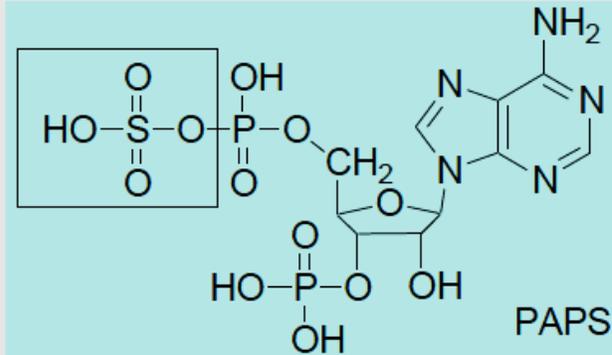
- Transferencia de grupo SULFATO (reservas escasas)

Ejemplo

Salbutamol (Ventolín®, antiasmático)

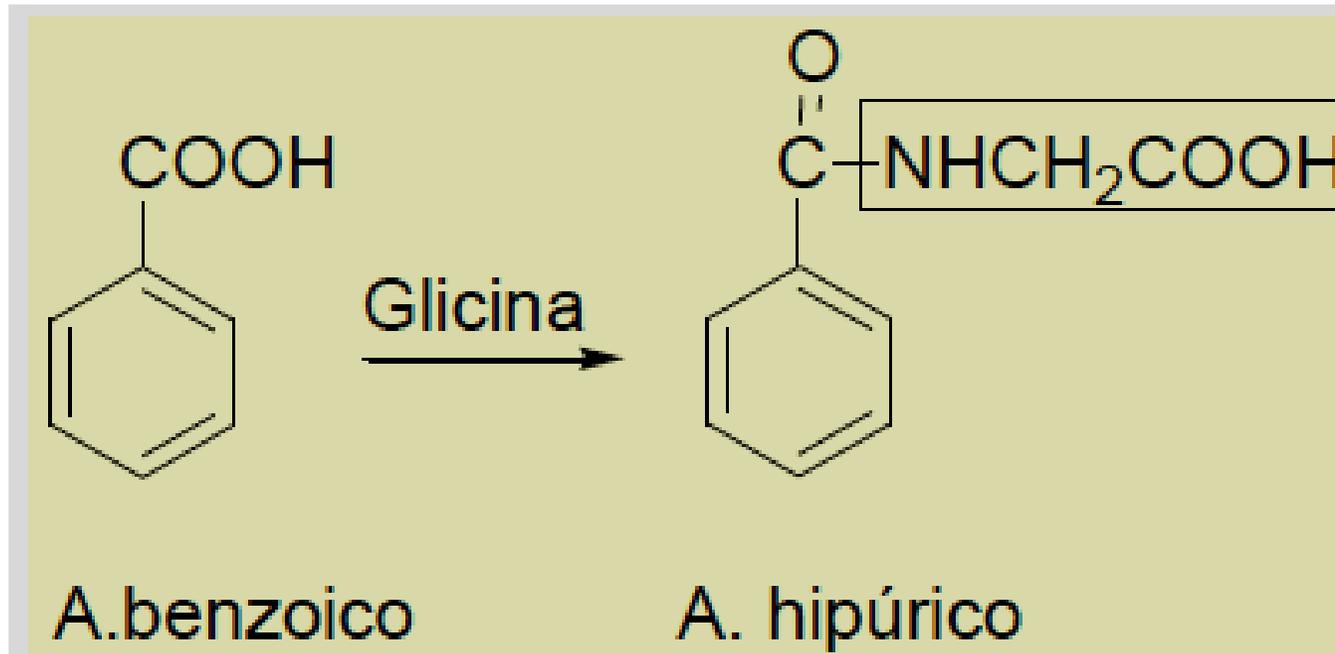


PAPS: 5'-
FOSFOADENOSILFOSFOSULFATO



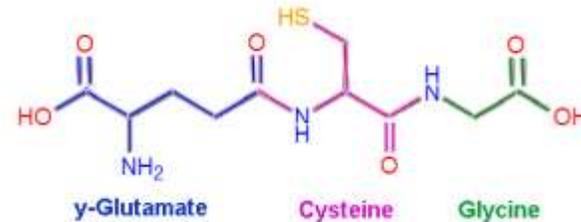
CONJUGACIÓN CON AMINOÁCIDOS

- ▶ Reacción del grupo carboxilo de un xenobiótico con el grupo amino de un aminoácido (Glicina)



CONJUGACIÓN CON GLUTATIÓN

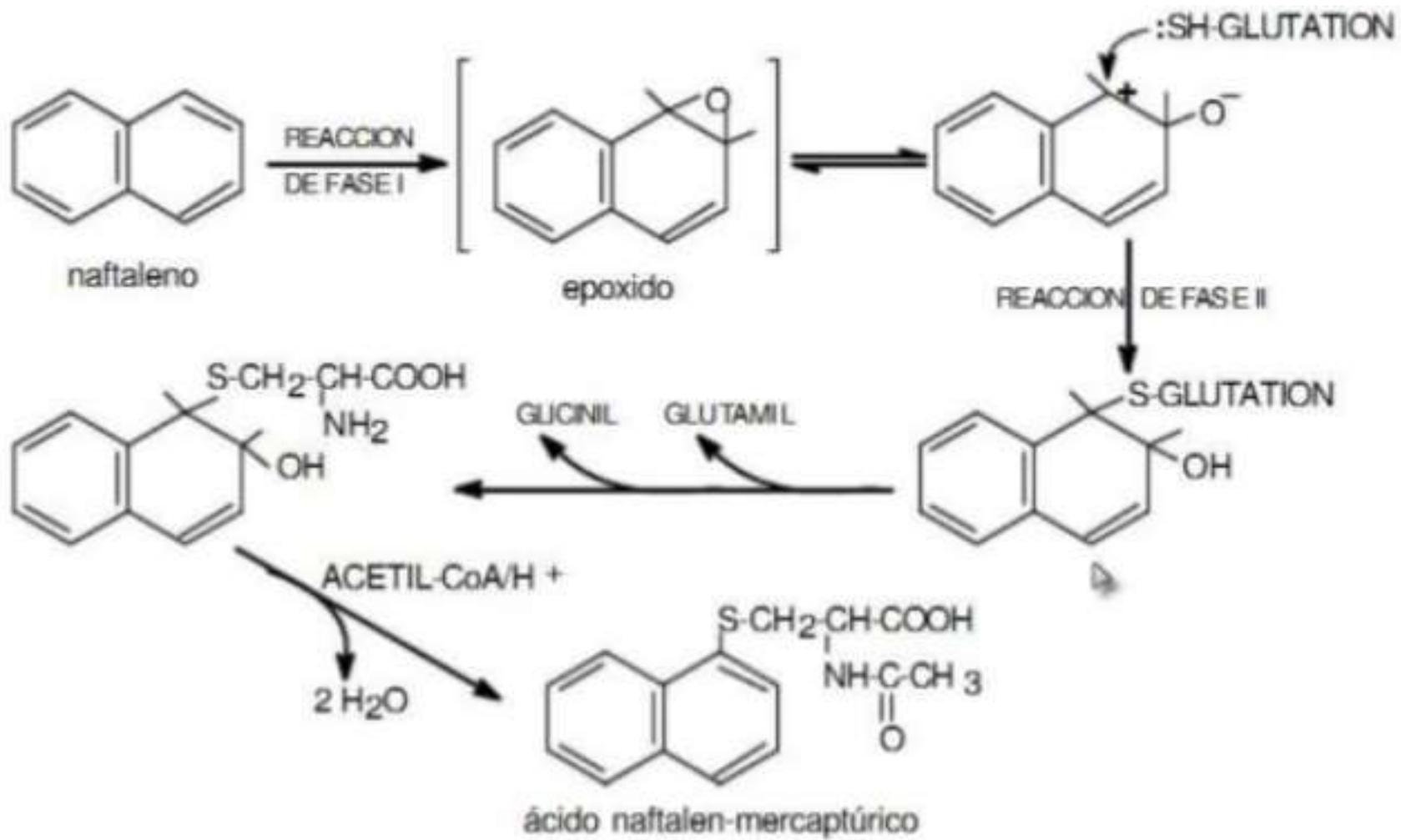
- ▶ Glutati3n: trip3ptido (glutamina-cisteina-glicina) cuya mayor parte intracelular existe en forma de tiol (GSH).

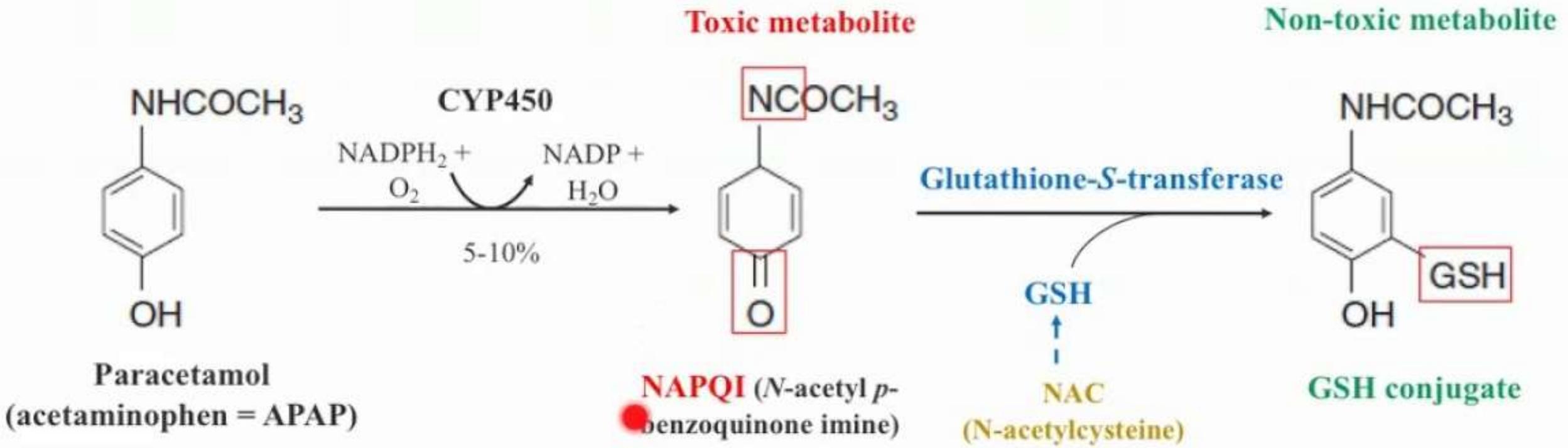


- Es un fuerte nucle3filo que inactiva a f3rmacos electr3filos y carcinog3nicos mediante la formaci3n de conjugados catalizados por glutathion S-transferasas (GST).

Los conjugados de glutati3n se degradan y posteriormente se excretan por la orina como 3cidos mercapt3ricos.

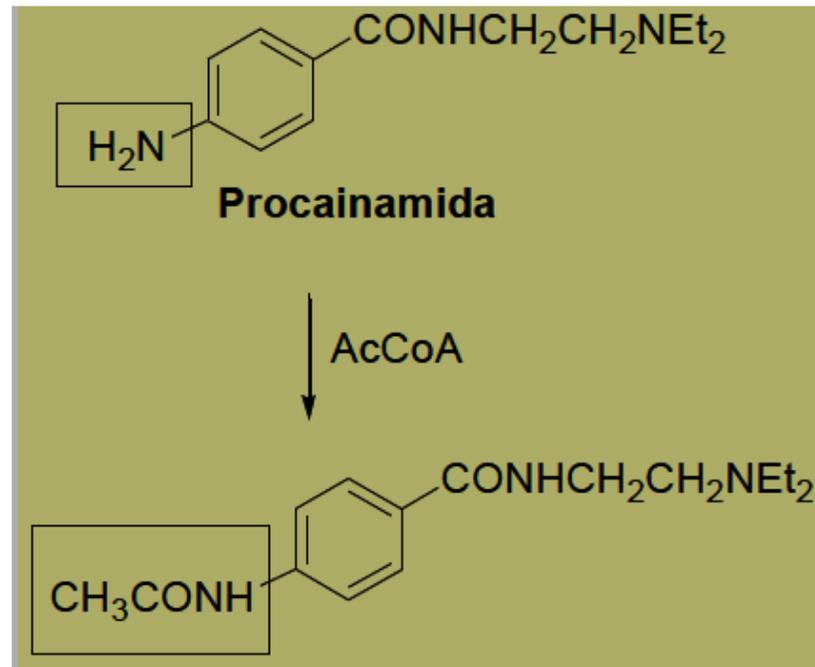
Vía de transformaci3n cuantitativamente poco relevante pero importante a la hora de inactivar intermediarios **ep3xidos** t3xicos producidos por reacciones de hidroxilaci3n.





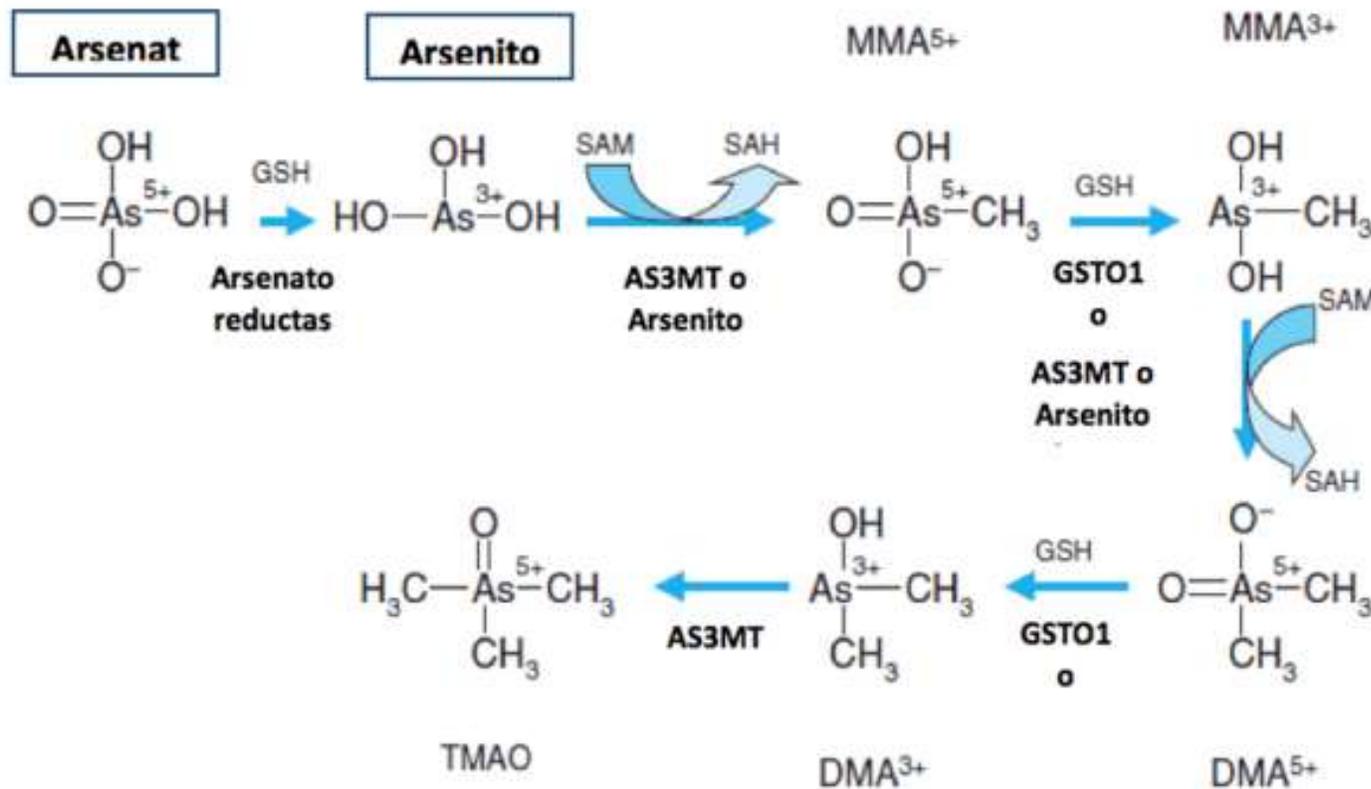
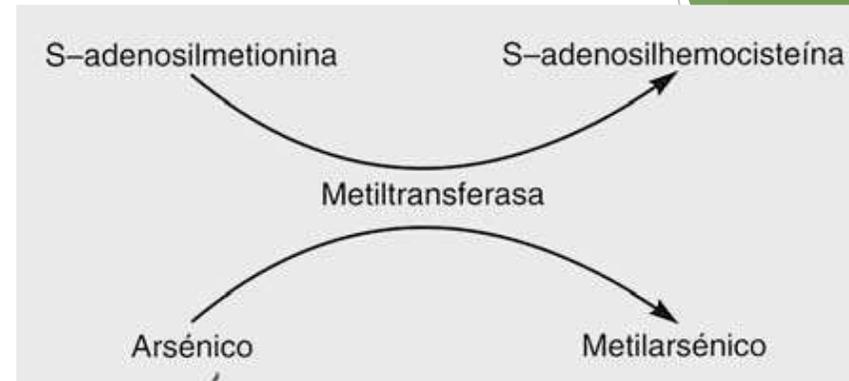
ACETILACIÓN

- ▶ Principal vía de metabolización de grupos amino.
- ▶ Mediada por Acetil CoEnzima A



METILACIÓN

- Transferencia de un grupo CH₃ , procedente de un donador de grupos metilos (SAM S-adenosilmetionina), mediante la intervención de las metiltransferasas.



TOXICODINAMIA

- Estudio del mecanismo de acción de una sustancia por interacción molecular con los sistemas biológicos de un organismo. La acción tóxica inducida por un xenobiótico es fruto de una lesión bioquímica inicial producida por el mismo, que es responsable de la aparición de alteraciones fisiológicas y anatomopatológicas derivadas.

Acciones sobre

Estructura celular
(Irreversibles)

Destrucción o muerte celular
Lesiones en la membrana celular
(vascular, nerviosa, hepática, etc.)

Daños en los orgánulos subcelulares

Reticulo endoplásmico

Mitocondrias

Ribosomas

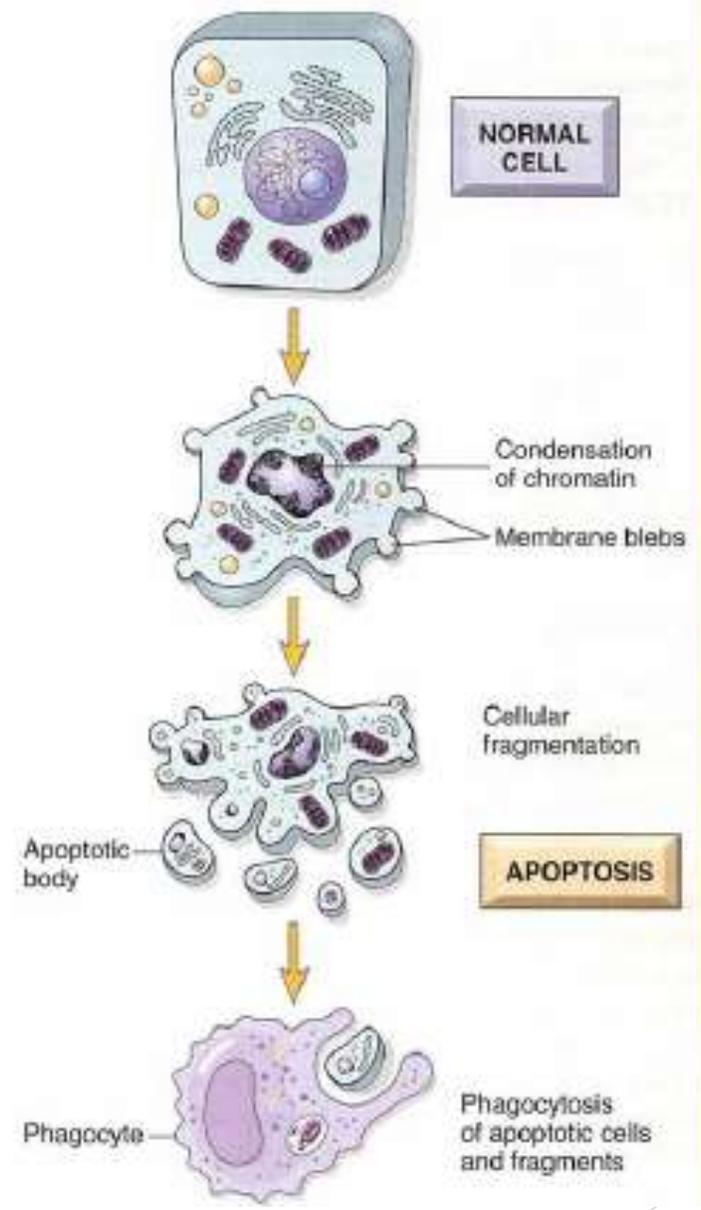
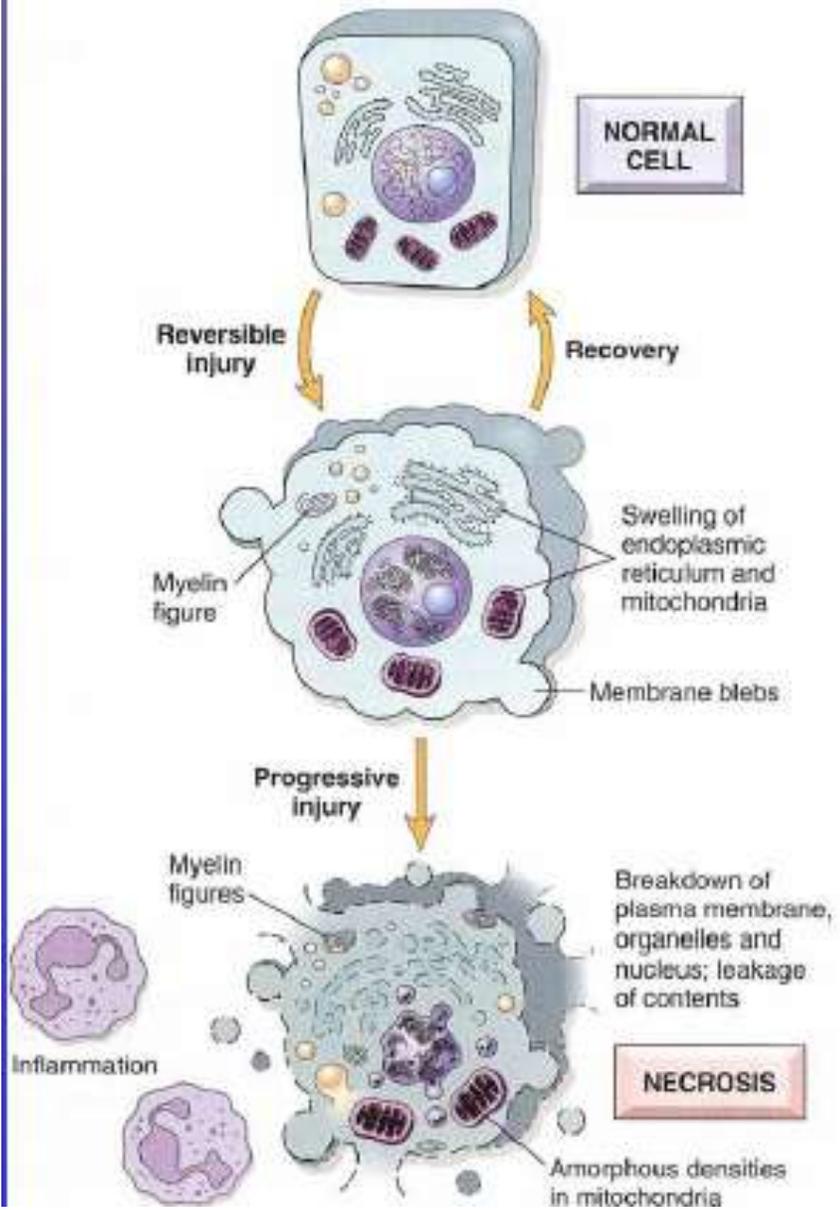
Lisosomas

Citoesqueleto

ADN

Función celular
(Reversibles)

Modificación de la permeabilidad de la membrana
Modificación de las actividades enzimáticas
Alteraciones de la reproducción celular



ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN CELULAR

- ▶ Modificaciones en la **PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA**

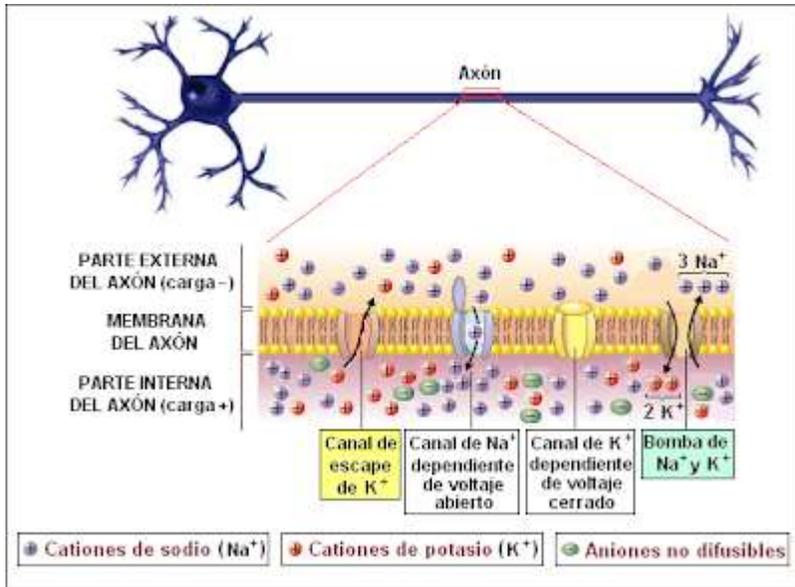
(Afecta la entrada y salida de nutrientes, iones responsables de la polarización, excretas)

- ▶ Modificaciones de la **ACTIVIDAD ENZIMÁTICA**

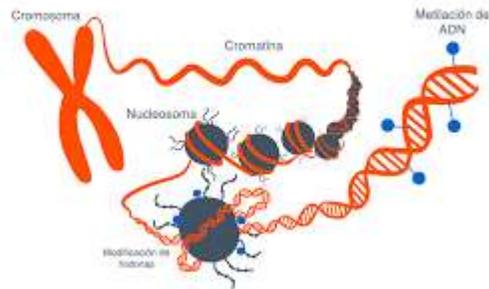
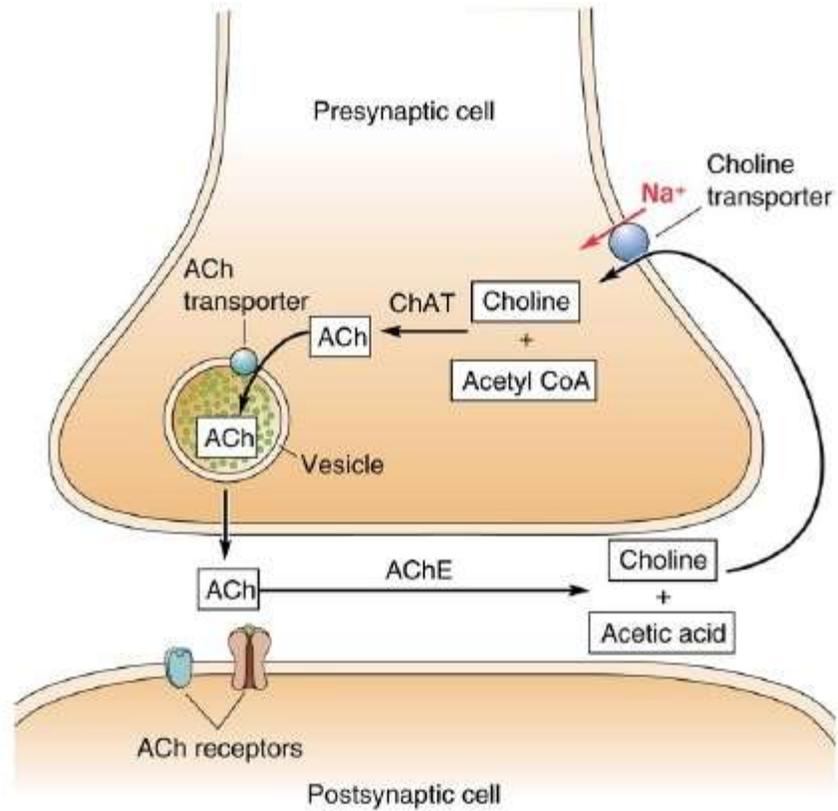
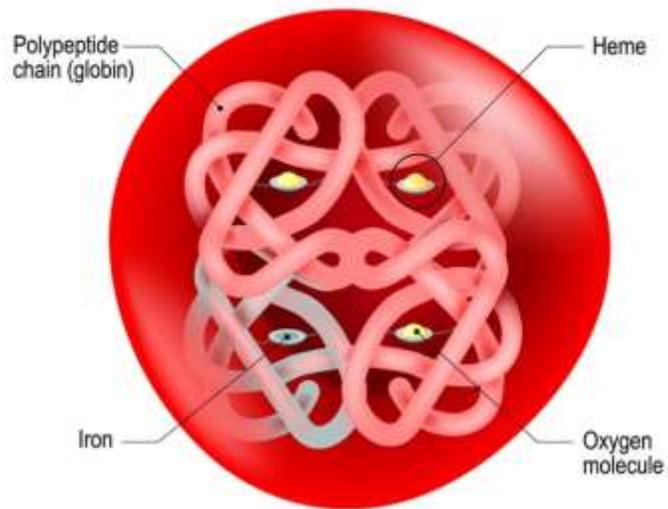
(Alteración en procesos respiratorios, energéticos, nerviosos, catabólicos, lesiones en la estructura enzimática)

- ▶ Alteraciones en la **REPRODUCCIÓN CELULAR**

(Alteraciones epigenéticas/citotóxicas, sobre el material genético, afectando o no la descendencia)



HEMOGLOBIN



CLASIFICACIÓN DE MECANISMOS

- ▶ TODOS inician con la UNIÓN de un numero suficiente (crítico) de moléculas de tóxico con un órgano o molécula diana.
- ▶ A partir de esta unión se suceden procesos de señalización que terminan afectando la vida celular.

Podemos clasificar a los mecanismos:

- ▶ A) Mecanismos mediados por receptores (de acción específica)
- ▶ B) Mecanismos no mediados por receptores (de acción específica e inespecífica).
- ▶ C) Procesos desencadenados por reacciones inmunitarias.

A) MEDIADOS POR RECEPTORES- DE ACCIÓN ESPECÍFICA

RECEPTORES: *“macromoléculas diferenciadas cuya interacción con un fármaco da lugar a un efecto biológico”*

- ▶ ESPECIFICIDAD
- ▶ REVERSIBILIDAD
- ▶ SATURABILIDAD

EJEMPLO:

- Grupos sulfhidrilos de enzimas son receptores para los metales pesados
- Acetilcolinesterasa es receptos de los organofosforados
- Hemoglobina y el CitocromoP450 son receptores para el CO

B) NO MEDIADOS POR RECEPTORES

▶ 1) DE ACCIÓN ESPECÍFICA:

- Interacción con moléculas pequeñas e iones con formación de quelatos.
- Reemplazo de constituyentes celulares por xenobióticos (Calcio por **Plomo**)
- Suplantación de metabolitos por antimetabolitos (Interrumpen procesos o funciones: análogos de bases nitrogenadas o aminoácidos).

▶ 2) DE ACCIÓN INESPECÍFICA:

- Alteración de la permeabilidad de la membrana (puede ser reversible; **tensioactivos**, antibióticos, anestésicos)
- Alteración irreversible (**causticación** (desnaturalización de proteínas y lípidos celulares); uniones con reactivos electrófilos (son típicas de **radicales libres**, ROS, reactivos de óxido nítrico o tioles reactivos).

Un ejemplo de mecanismo no mediado por receptores con acción inespecífica es el tetracloruro de carbono:

- ▶ El tetracloruro de carbono se metaboliza por varios sistemas enzimáticos como monoflavoniloxidasas o por el citocromo produciendo productos intermediarios que son radicales libres y que se metabolizan en más radicales libres produciendo peroxidación lipídica, uniones covalentes a moléculas biológicas, activación de enzimas calcio-dependientes produciendo la muerte celular.

