



Biotransformación

- **Modificación que sufre todo xenobiótico en su paso a través del organismo**

Objetivo: transformarlos en compuestos más hidrosolubles que puedan ser excretados.

En términos generales, las reacciones de biotransformación generan **metabolitos inactivos, más polares e hidrosolubles para su eliminación.**

Sin embargo, en algunos casos se generan **metabolitos con mayor actividad biológica, más reactivos y en consecuencia con propiedades tóxicas**



Biotransformaciones

- **Transformaciones enzimáticas** de los xenobióticos en el organismo, resultando otro(s) producto(s).
- Los XBs que son objeto de estas transformaciones y acaban degradándose se denominan **BIODEGRADABLES**.
- Se pueden efectuar en **varios órganos**: piel, intestino, riñón, pulmón, **hígado**, etc.
- Biotransformaciones mediante **reacciones enzimáticas** localizadas especialmente en lo **microsomas hepáticos**, con la importante participación de las isoenzimas Cit P450.



Un XB en el organismo:

**Sustancia
(XB)**

❖ Puede eliminarse sin alteración.

❖ Pro-tóxicos, tóxico o no

❖ Experimenta transformaciones que facilitan la eliminación.

❖ Experimenta modificaciones estructurales que aumenten o disminuyan su cualidad tóxica

Responsables: Enzimas metabolizantes de XBs



Los XB en el organismo:

❖ **Biotransformación:** es el conjunto de transformaciones enzimáticas que sufre un XB dentro de un organismo.

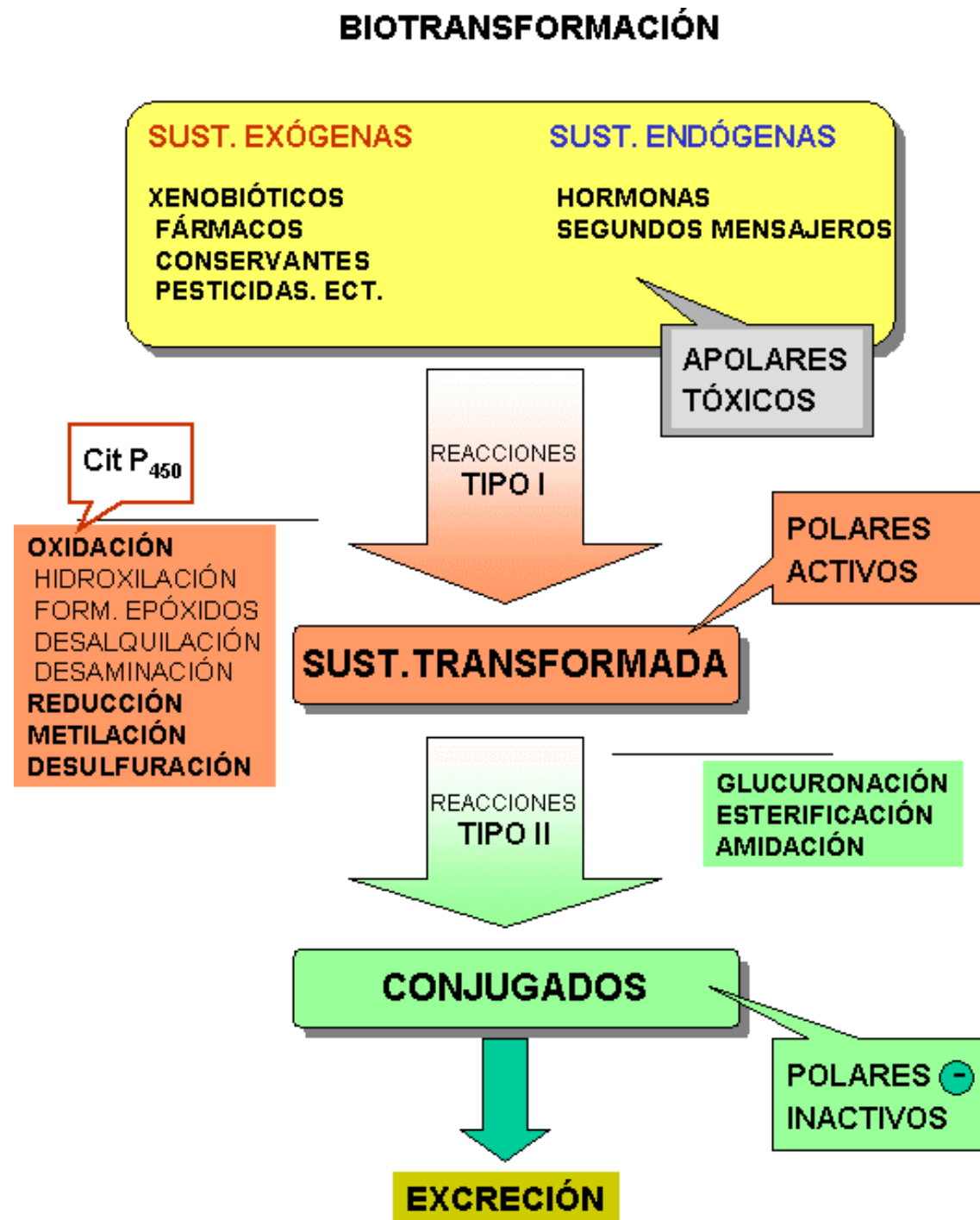
Un XB en el ambiente:

❖ **Biodegradación** es el resultado de todas las biotransformaciones que le suceden a un XB en un entorno ambiental concreto.



Todos los organismos tienen un conjunto de enzimas que les otorgan su capacidad metabolizadora o biotransformadora.

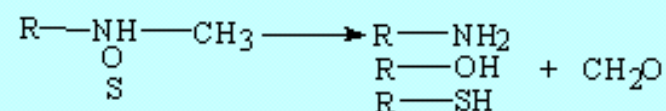
Los organismos tienen diferente capacidad Biotransformadora



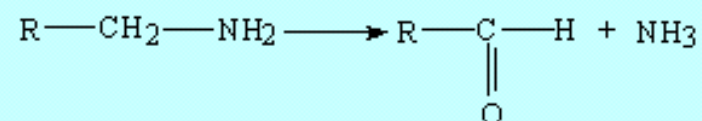


Ejemplos de Reacciones de Biotransformación:

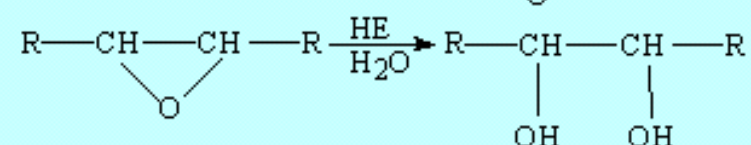
Desalquilación (N, O, S)



Desaminación



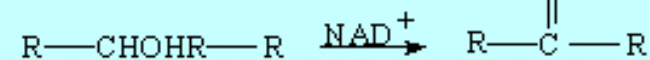
Desepoxidación



Reducción de aldehído/ cetona



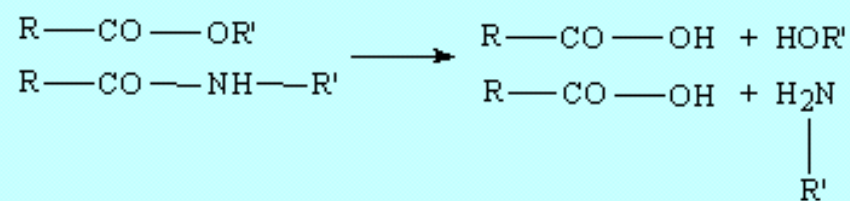
Deshidrogenación de alcohol



Deshidrogenación de aldehído



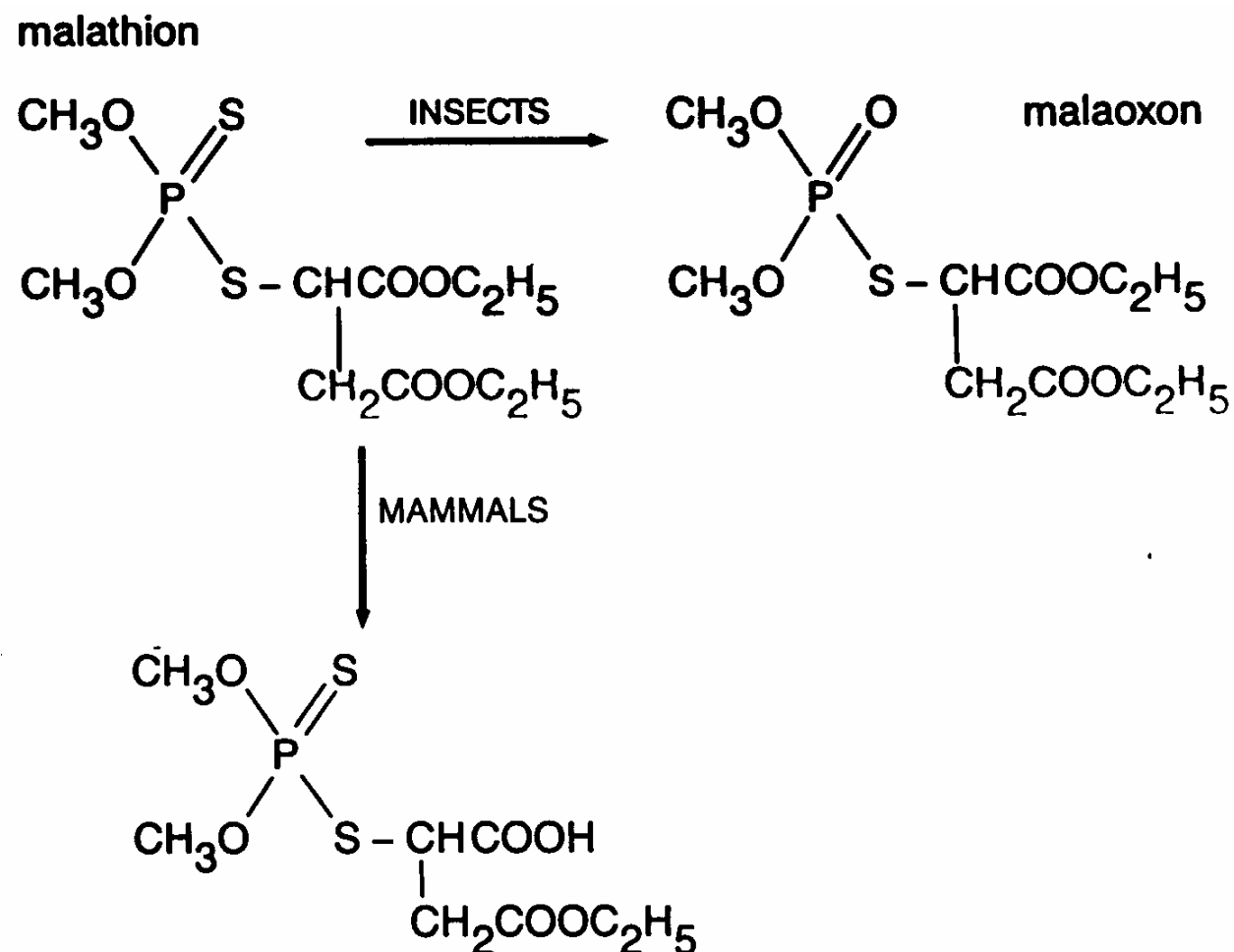
Hidrolisis de esterés/ amidas





Biotransformaciones del malation

El insecticida organofosforado paration es biotransformado y/o degradado de forma diferente en insectos que en mamíferos





a veces se consigue la degradación....

Biodegradación del ciclohexano

Otros compuestos no de degradan y se convierten en **PERSISTENTES**, lo que permite su **Bioacumulación**

PERSISTENCIA:

El tiempo que permanece un XB en el medio manteniendo su estructura y su actividad biológica.

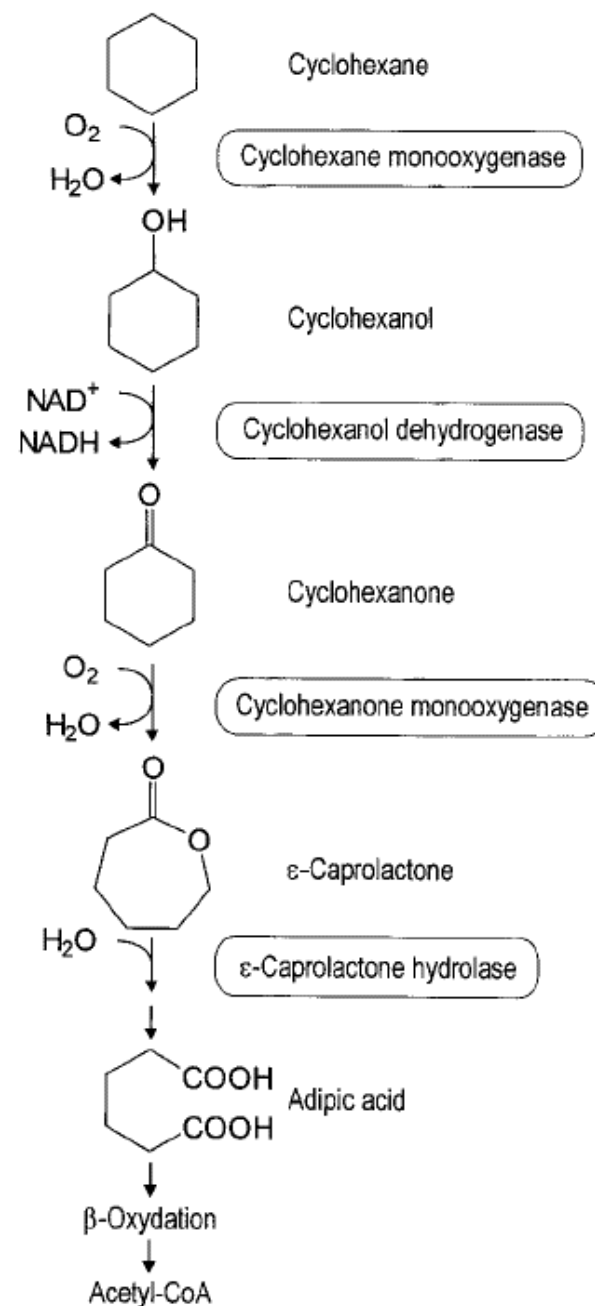


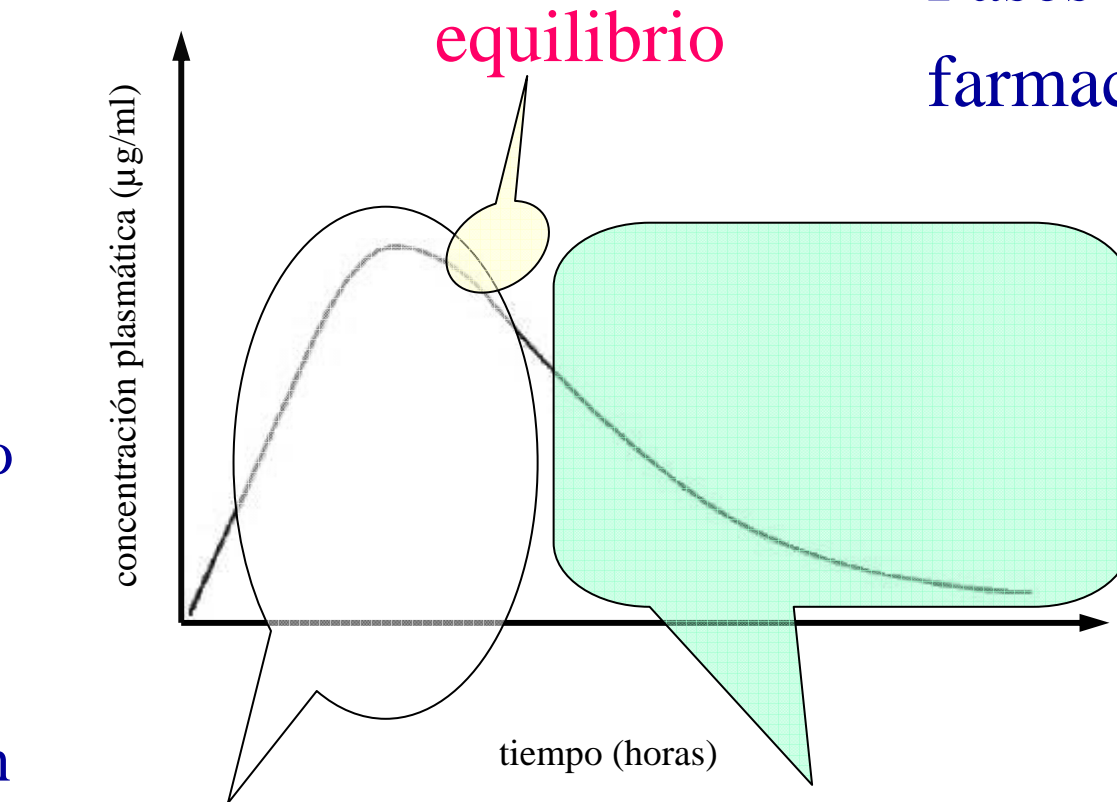
Fig. 4. Peripheral metabolic pathway of cycloaliphatic compounds (cycloparaffins).



BIOTRANSFORMACIÓN O BIOACUMULACIÓN

Fases del proceso
farmacocinético

Para los XBs no
siempre está
asegurada la
transformación
y la eliminación



absorción

Biotransformación
y excreción



Filtración y Reabsorción en los Procesos renales

Filtración glomerular: -proceso unidireccional para moléculas pequeñas; depende directamente de la fracción de droga libre; - Tasa de filtración glomerular normal: 125-130 mL/min.

Secreción tubular activa: -Requiere de sistemas transportadores saturables y depende del flujo plasmático renal 425-650 mL/min.

Reabsorción tubular: -Puede ser pasiva o activa. Está influenciada por el pH urinario. Potenciada para las moléculas no ionizadas y liposolubles.

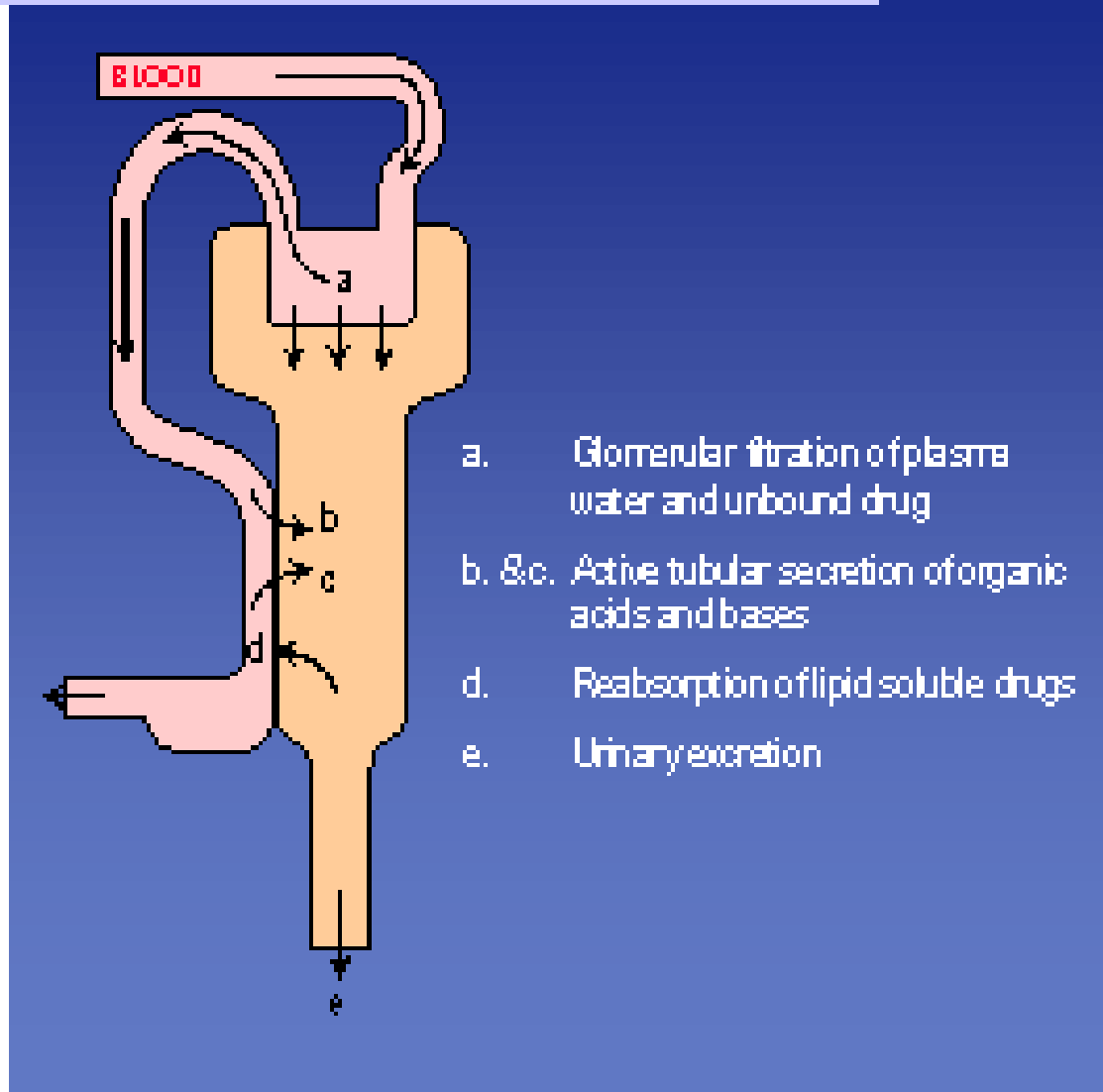


REABSORCIÓN PASIVA

El riñón excreta sustancias hidrosolubles por filtración en los túbulos.

En los túbulos se producen procesos de reabsorción

La **REABSORCIÓN PASIVA** de sustancias lipofílicas desde los tubulos renales hacia la sangre es el mecanismo que explica en parte la **BIOACUMULACIÓN** de XBs en los organismos



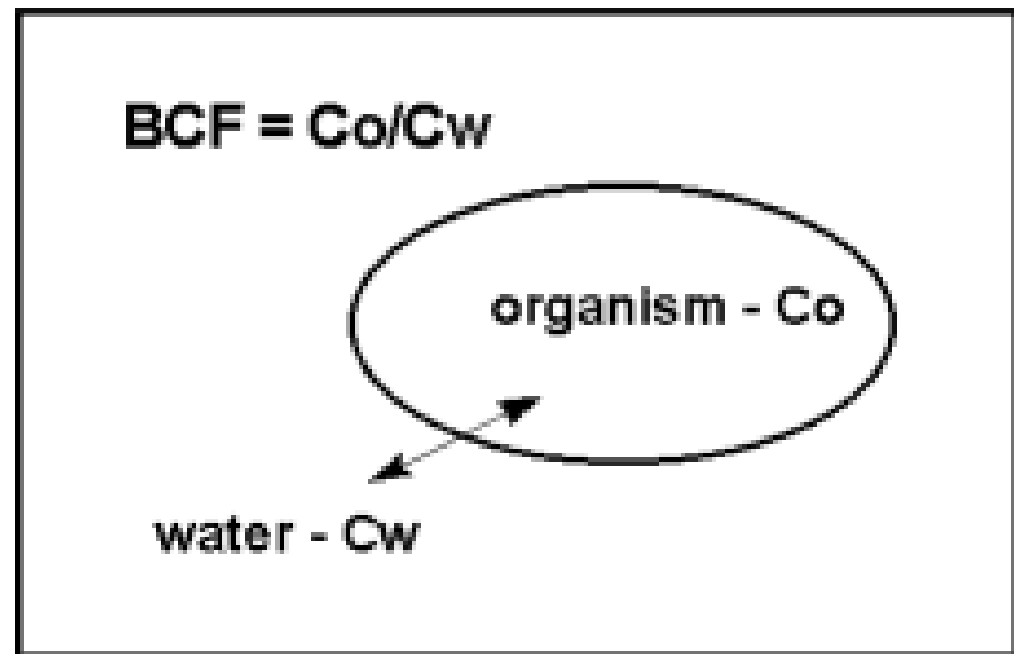


BIOCONCENTRACIÓN

FBC , Factor de bioconcentración: medida de la capacidad de un compuesto para acumularse en un tejido después de su absorción desde el medio circundante.

FBC o BCF: es la relación calculada o experimentalmente determinada, entre la concentración del XB en el organismo y la del medio circundante.

Figure 1: Bioconcentration



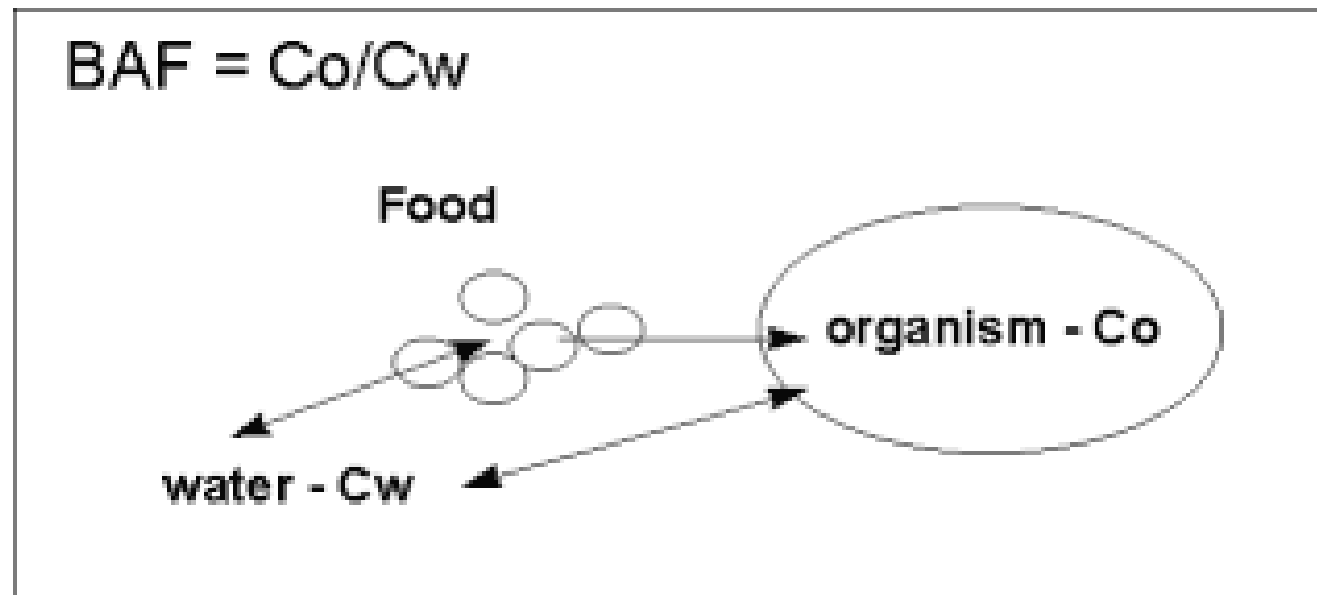


BIOACUMULACIÓN

Los organismos que viven en un medio acuoso contaminado absorben los XBs que pueden acumular en mayor concentración que la del medio. Este fenómeno de bioconcentración puede hacer que la [XBs] vaya incrementándose a lo largo de las cadenas alimentarias en un proceso de **BIOACUMULACIÓN**.

BAF o FBA: es la relación calculada o experimentalmente determinada, entre la concentración del XB en el organismo y la del medio acuoso del inicio de la cadena alimentaria.

Figure 2: Bioaccumulation



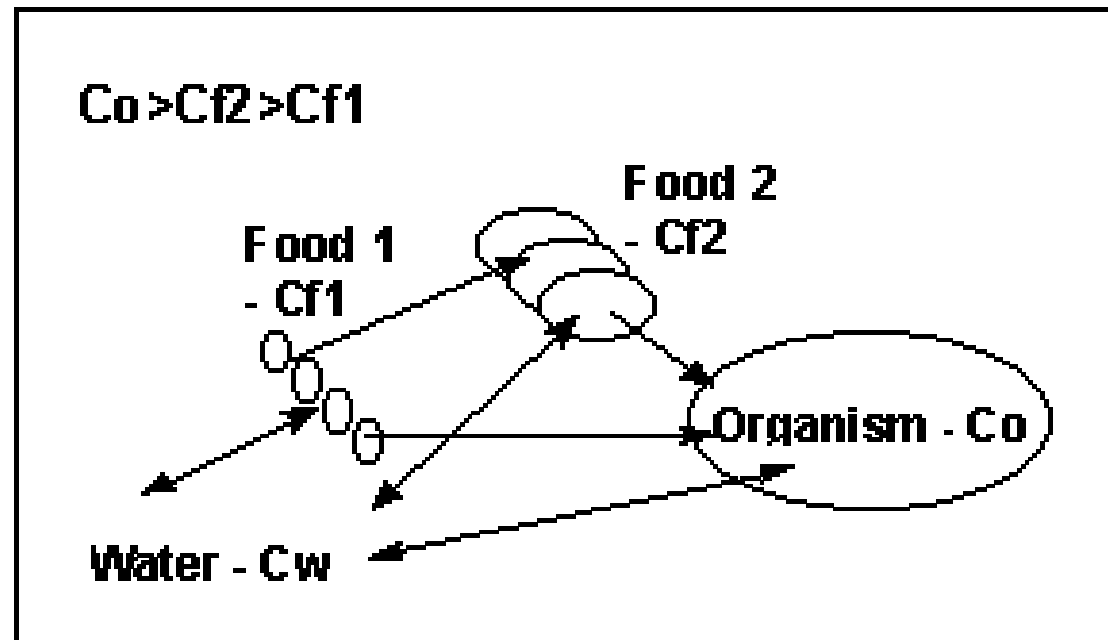


BIOMAGNIFICACIÓN

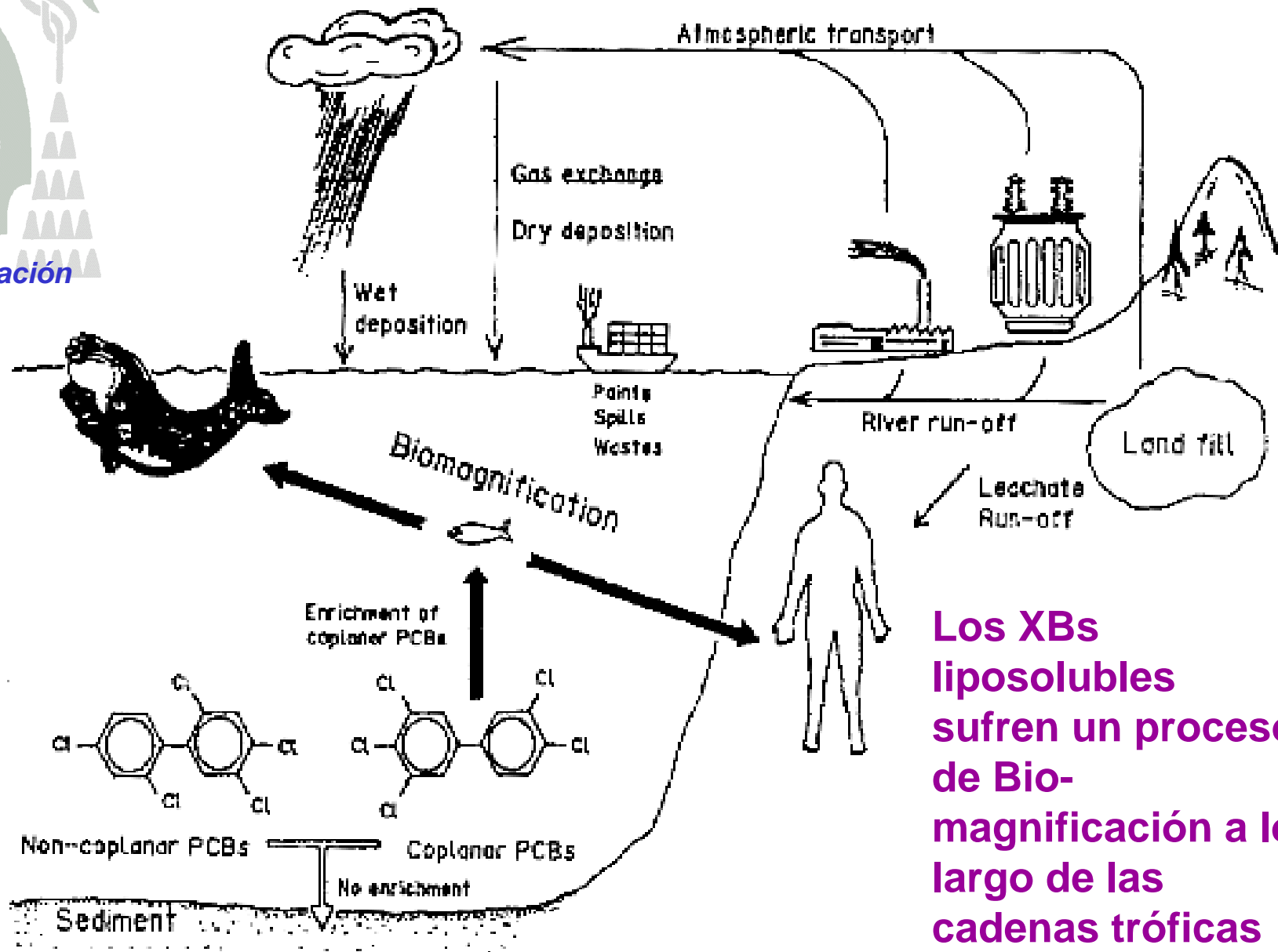
Cuando este proceso de bioacumulación se mantiene y amplifica a lo largo de las cadenas tróficas, de forma que la concentración de [XBs] en lo alto de la pirámide es muy superior a la del medio circundante se está produciendo un proceso de BIOMAGNIFICACIÓN.

FBM: es la relación calculada o experimentalmente determinada, entre la concentración del XB en el organismo a considerar y la del medio acuoso donde se establece la cadena trófica.

Figure 3: Biomagnification



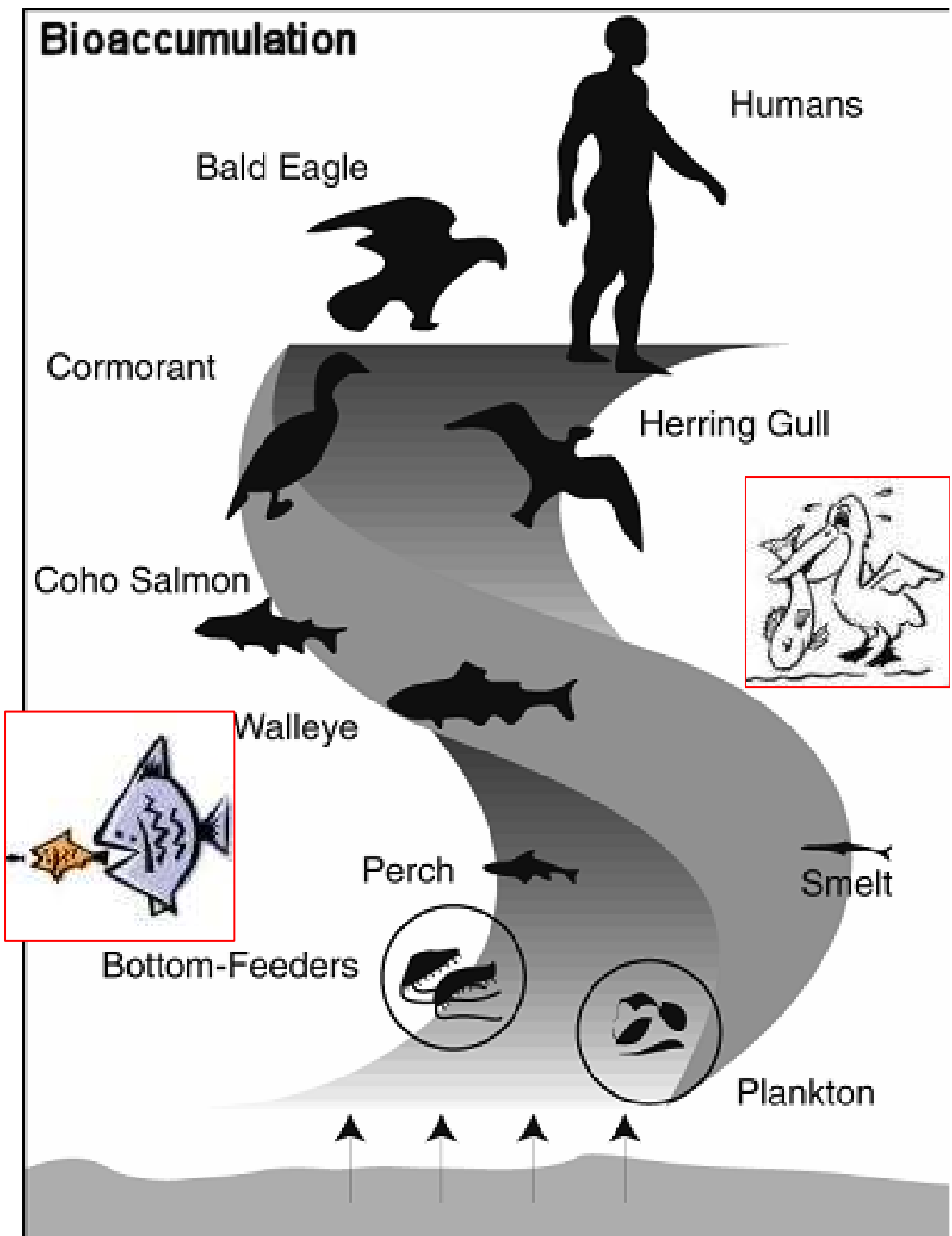
Circulación de PCBs



Los XBs liposolubles sufren un proceso de Bio-magnificación a lo largo de las cadenas tróficas

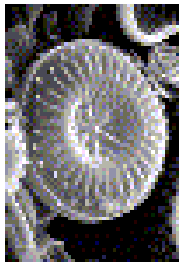


EL FLUJO DE ENERGÍA
en la Biosfera hace que se establezcan diferentes **cadena tróficas**, que hacen que los **compuestos (XBs)** circulen y se **ACUMULEN**





BIOMAGNIFICACIÓN de DDT a través de una cadena trófica



Biomagnificación de DDT en un ecosistema acuático

Fitoplancton
.025 ppm

Zooplancton
.123 ppm

Peces pequeños
1.04 ppm

Peces grandes
4.83 ppm

Aves
124 ppm

Huevos en nido
124 ppm

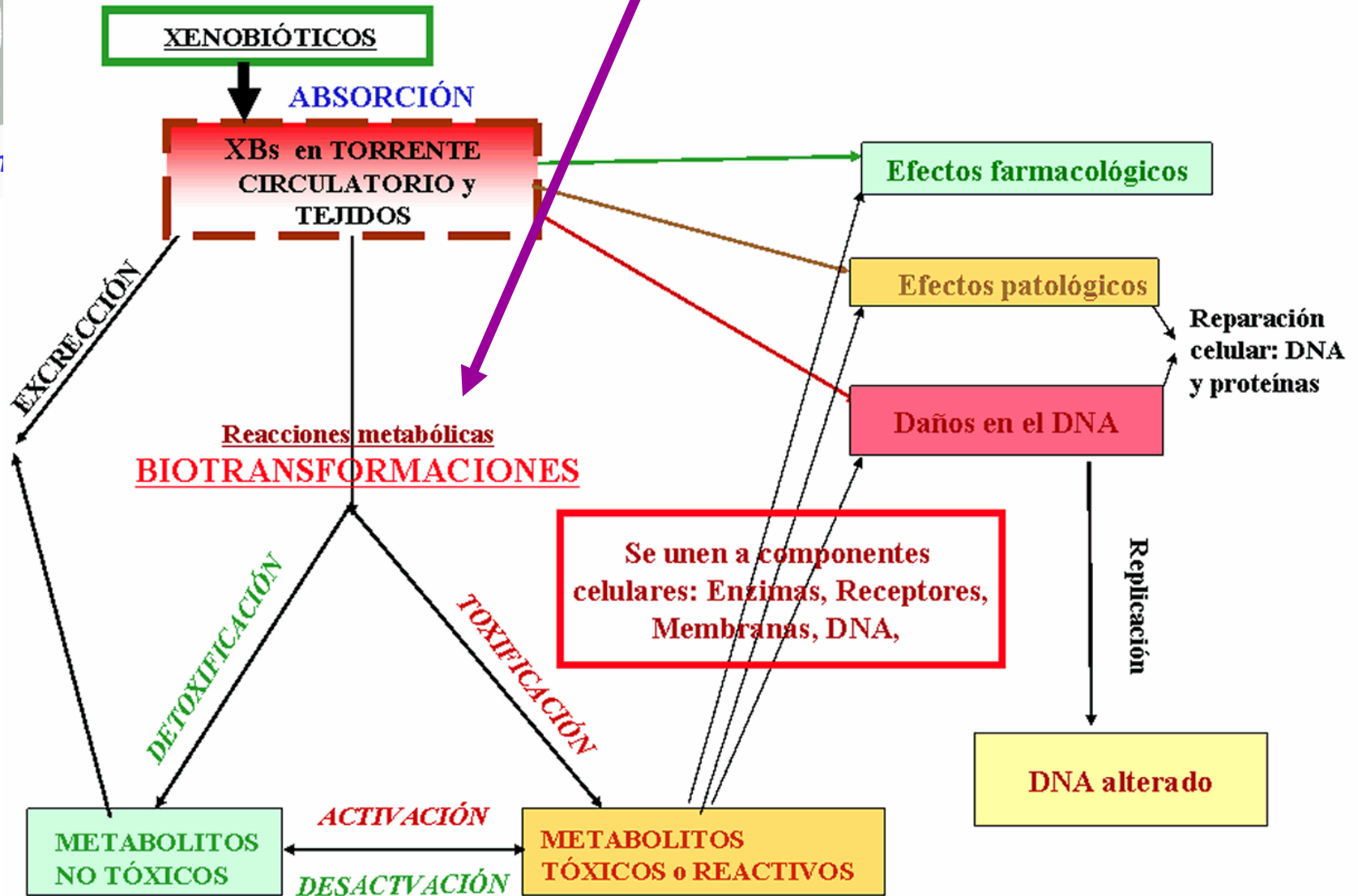


Los XBs no degradables o persistentes:

- se acumulan en los organismos
- en ellos sufren biotransformaciones
- que modifican su reactividad y su toxicidad



Activación o desactivación





Detoxicación

Las biotransformaciones que conllevan un descenso de la actividad biológica de los XBs son reacciones de detoxificación o bioinactivaciones.

- Desactivación de grupos funcionales
- Desactivación de electrófilos
- Desactivación de nucleófilos
- Detoxicación de radicales libres

La oxidación se considera detoxificación:
nitratos < nitritos, arsenatos < arsenitos.

La detoxificación de compuestos lipofílicos requiere su conversión a polares (entrada de grupos funcionales) y después aumentar su hidrosolubilidad.



Bioactivación

Bioactivación es toda biotransformación que produce un compuesto más tóxico o más reactivo. *En general:*

- Formación de electrófilos
 - Formación de nucleófilos
 - Formación de radicales libres
 - Formación de reactivos red-ox
-
- La introducción de grupos más polares aumenta la hidrosolubilidad y, a veces, la reactividad, lo que genera “**metabolitos reactivos**”
 - Hidroxilación de aminas aromáticas, formación de epoxis, etc.



Bioactivaciones

Algunas reacciones de Bioactivación frecuentes:

- N-hidroxilación de aminas primarias
- Epoxidación de hidrocarburos policíclicos
- Formación de derivados azo-benceno
- Oxidación de PCBs y de PCDD coplanares

La formación de compuestos electrófilos que puedan unirse al DNA o a proteínas.

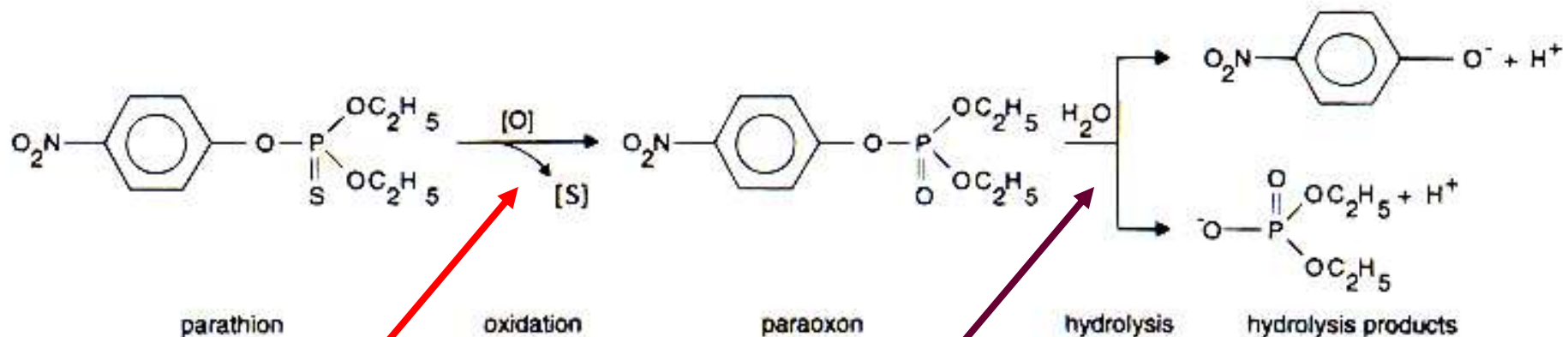
Las oxidaciones por enzimas como “**Cyt P450, FMO, PGS**, etc” pueden producir **metabolitos reactivos**.



BioNactivación de organofosforados

- Los derivados “**oxo**” de los organo-**ti**-fosforados suelen ser mas reactivos y mas tóxicos.
- La hidrólisis por esterasas suelen desactivarlos.

.- la oxidación activa y la hidrólisis desactiva



activación

desactivación



¿Activación o Bioinactivación?

-la hidroxilación de AMINAS AROMÁTICAS:

En el anillo --> detoxicación

En el N --> activación

- Las aminas comprenden algunos de los compuestos biológicos más importantes que se conocen.
- Las aminas funcionan en los organismos vivos como biorreguladores, neurotransmisores, en mecanismos de defensa y en otras funciones.
- Debido a su alto grado de actividad biológica muchas aminas se emplean como medicamentos. A continuación, se muestran las estructuras y los usos de algunas aminas biológicamente activas (adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina, anfetamina, novocaína, acetilcolina, ácido nicotínico, piridoxina, histamina).



Otros Ejemplos de bio-activaciones

Fenoles: forman radicales quinónicos, que reaccionan con las proteínas

Nitritos: forman metahemoglobina (Fe^{3+}) con las aminas forman nitrosaminas, que son cancerígenos.

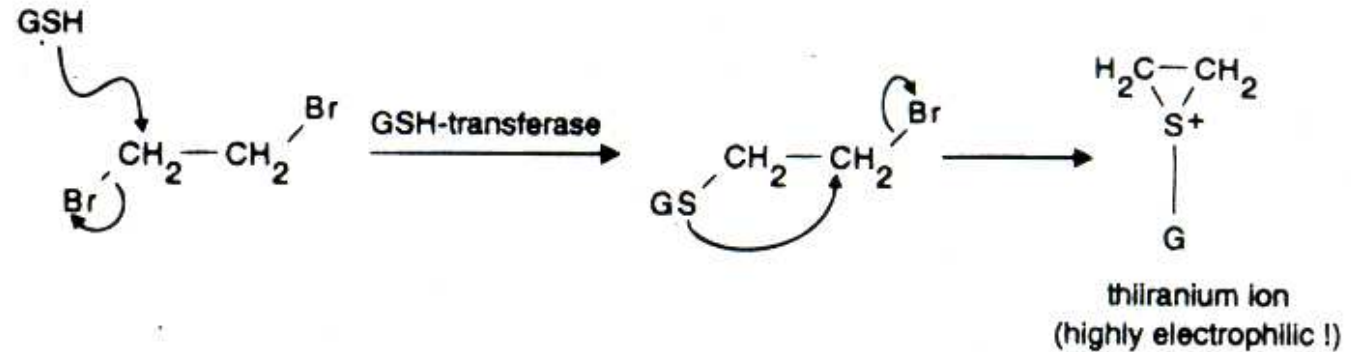
Las biotransformaciones también afectan a la **ABSORCIÓN DE LOS XBS:** el Hg es metilado por bacterias y el $\text{CH}_3\text{-Hg}$ es mucho mas liposoluble, acumulable y bioactivo.



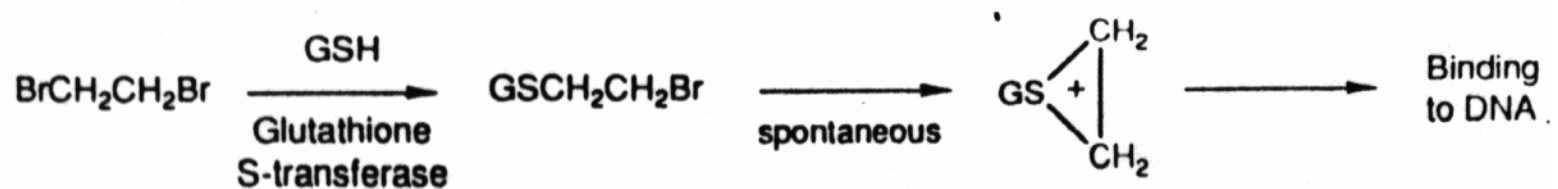
Bioactivaciones ??

A veces reacciones desactivantes consiguen aumentar la reactividad de algunos XBs

- Los derivados dihalogenados se conjugan con glutatión y pueden generar sulfonios reactivos, incluso radicales libres



Activation of ethylene dibromide by conjugation with glutathione.

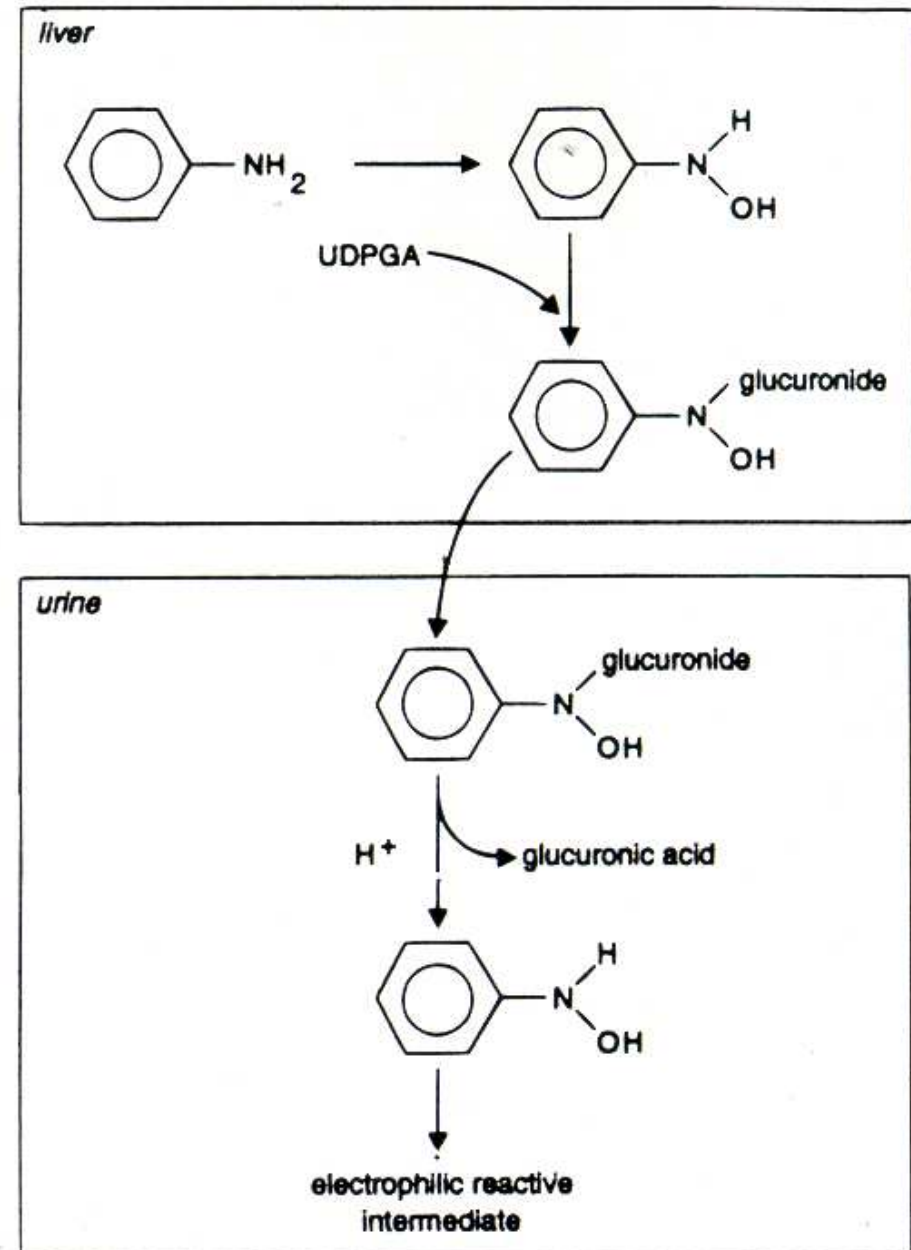


Bioactivaciones ??



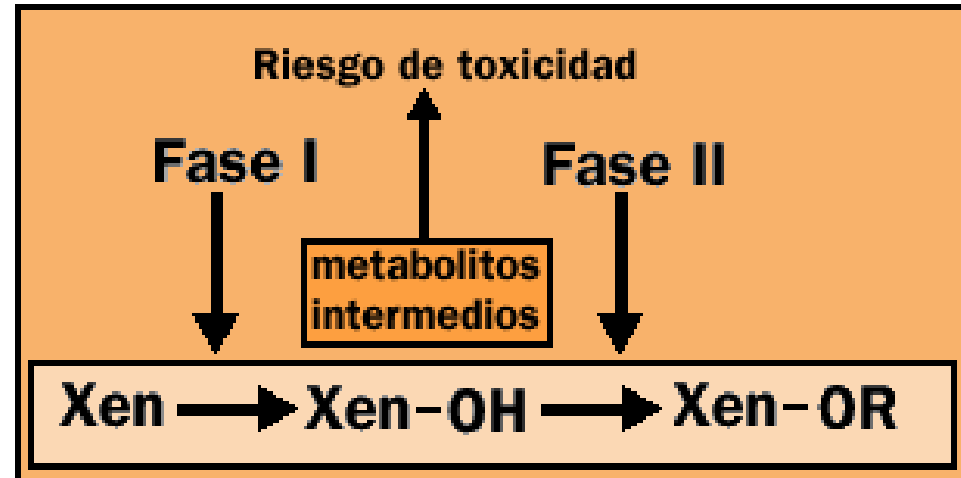
- Los **glucurónicos** son conjugados con glucurónico y son fácilmente excretables.

- Los **glucurónicos** a veces antes de su excrección pueden hidrolizarse por las **glucuronidasas**.
- Los conjugados de metabolitos tóxicos (**N-OH-aminas**) que se hidrolicen generarán metabolitos reactivos.





Fases de la biotransformación



- **Fase 1:**
- Compuesto tóxico puede convertirse en uno **menos tóxico** o en otro **más tóxico** que el original.
- Las reacciones químicas incluyen: **oxidación, reducción e hidrólisis.**



Fases de la biotransformación

Fase 1:

- Transformación en otros compuestos mas polares.
- El compuesto tóxico puede convertirse en uno **menos tóxico** o en otro **más tóxico** que el original.
- Las reacciones enzimáticas incluyen: **oxidación, reducción e hidrólisis.**



Reacciones de Fase I

– **R. Fase I:** (=funcionalización) introducen o exponen un grupo funcional del Xb original (oxidases, reductases, hidrolases)

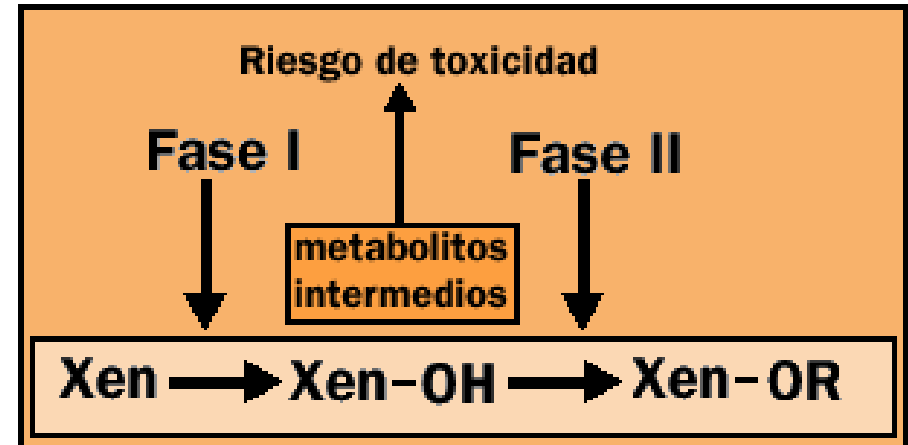
Ox: Alcohol DHasa - Aldehído Dhasa - Aldehído Oxidasa - CYP P450-
Monooxigenasas FAD - Monoamino oxidasa - mieloperoxidasa -
Oxido Nítrico Sintetasa - S-oxidasa - Xantina oxidasa - Amidases

Red: Azoreductases - Nitroreductases - N-oxido reductasa

Hid: Aril esterasas - Carboxil esterasas - Colinesterasa - Epox Hidratasa



Biotransformación



- **Fase 2**
- Son reacciones de **conjugación**.
- Se **unen covalentemente** al compuesto: **ácido glucurónico, sulfatos, glutatión, AA, o acetatos**.
- Los **compuestos polares** formados altamente conjugados **son generalmente inactivos y eliminados**.



BIOTRANSFORMACIONES de fase II

- **Fase II: biosíntesis= reacciones de conjugación** realizadas por transferasas. Transfieren diversos compuestos (**ácido glucurónico, sulfatos, glutati3n, aminoácidos, acetato**) a los metabolitos, algunos de los cuales han sido generados por enzimas de Fase I

Glutati3n transferasa - N-aciltransferasa - N-,O- y S metiltransferasa