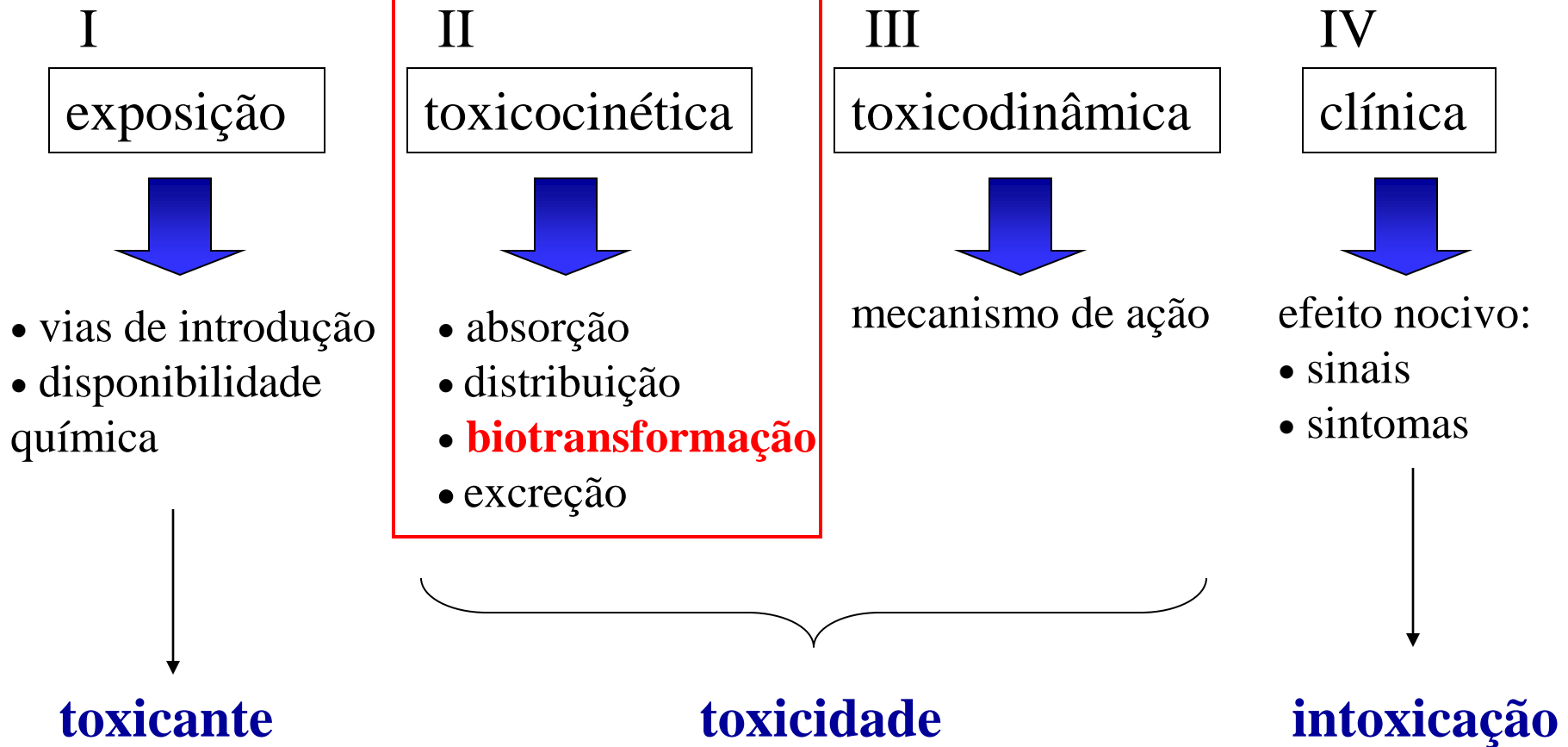


TOXICOCINÉTICA

Biotransformação de Toxicantes

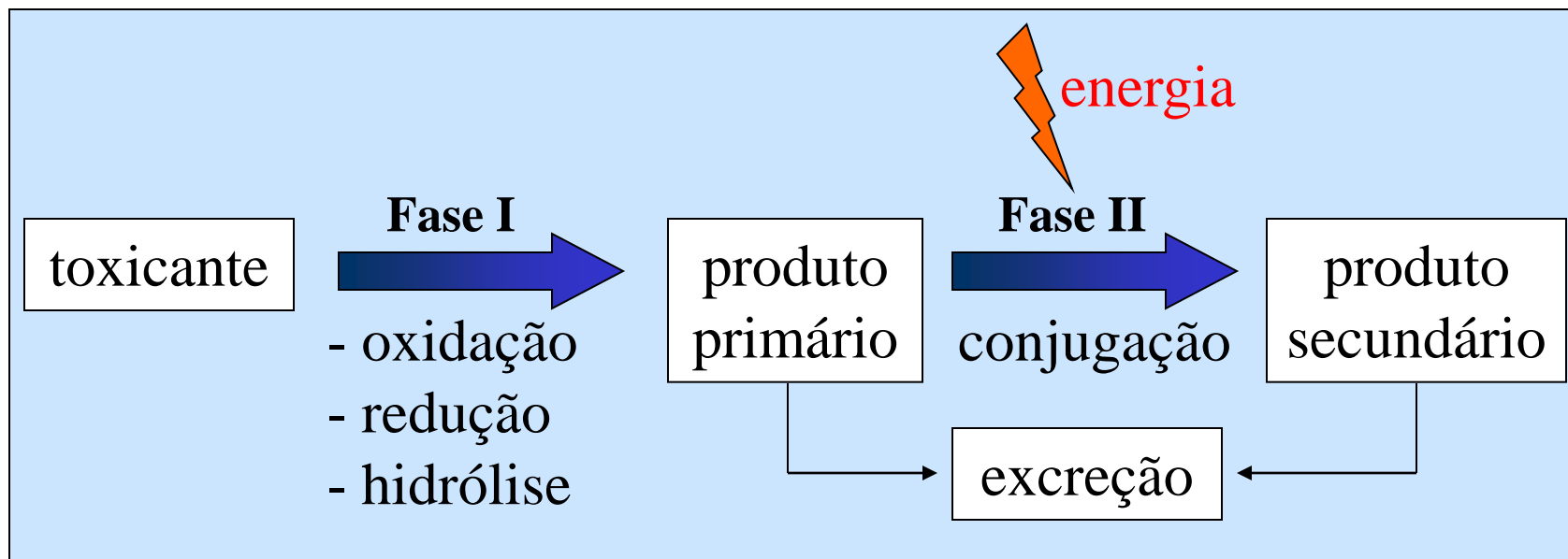
Profa Aline Schwarz



O que é a biotransformação?

É o conjunto de reações catalisadas por **enzimas**, formando um produto quase sempre **mais** hidrossolúvel, e melhor excretado.

Apresenta duas fases:



Distribuição das enzimas biotransformadoras pelo organismo:

- **fígado;**
- pulmões;
- trato gastrointestinal;
- pele;
- olhos.

Principais vias de exposição do organismo aos xenobióticos

Fatores que afetam a biotransformação

Relacionados ao **organismo**:

- raça, espécie, sexo, idade;
- estado nutricional;
- estado patológico

Relacionados ao **toxicante**:

- indução - ex: fenobarbital e inseticidas organoclorados.
- inibição - ex: chumbo e dissulfiram.

Fígado + homogeneização + centrifugação 105.000 g

Precipitado com fragmentos do R.E. = microssomas

Sobrenadante: **enzimas citosólicas**

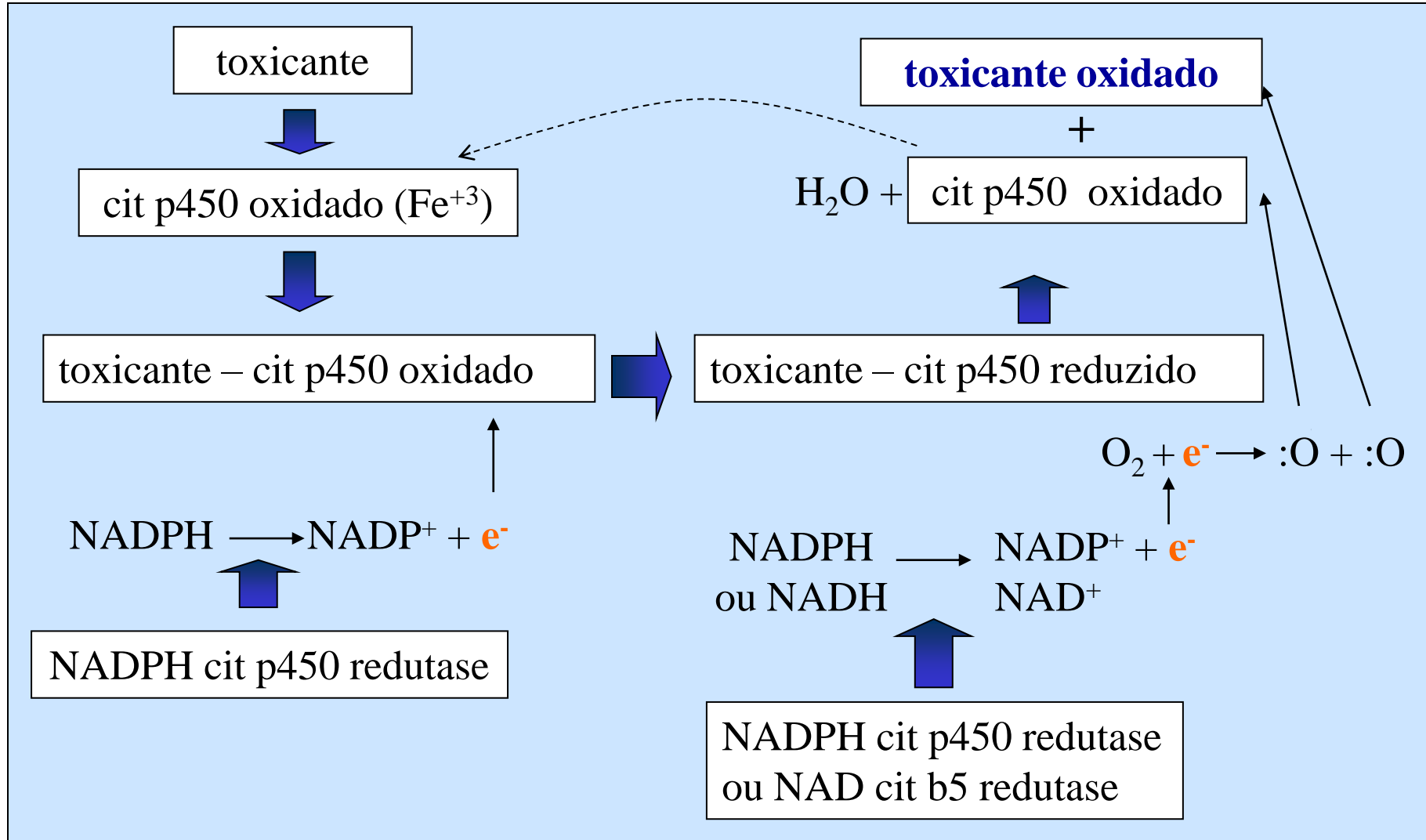
Muitas enzimas estão no R.E.L. nos hepatócitos, e portanto são chamadas de **enzimas microssômicas** ou **microssomais**.

Sistemas enzimáticos da fase I (microssômicas)

- ✓ reações pré-sintéticas;
- ✓ introdução de grupos funcionais polares (-OH, -NH₂, -SH, -COOH);
- ✓ pequeno aumento de hidrossolubilidade.

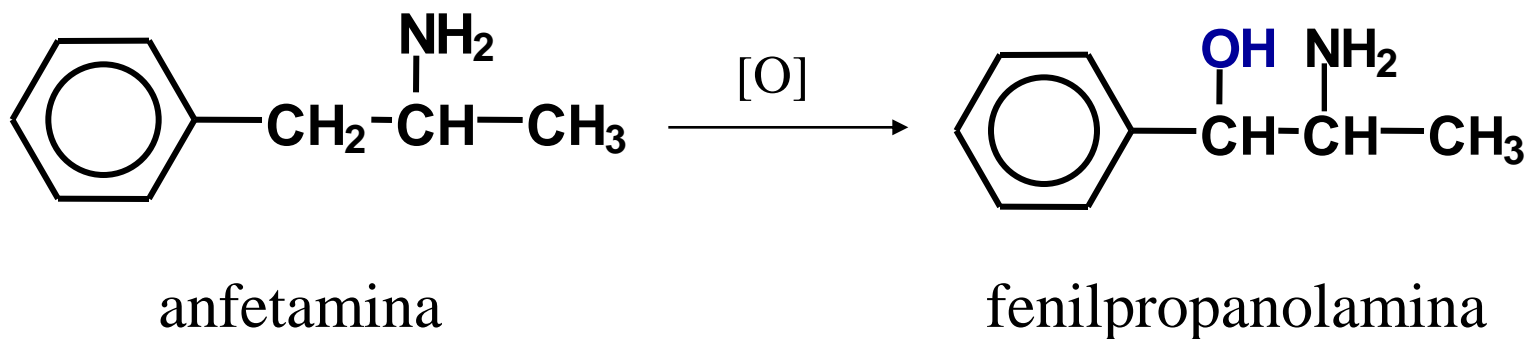
- citocromo p450;
- amina-oxidases;
- epóxido hidrolases;
- esterases e amidases;
- oxidação ou redução de álcoois, aldeídos e cetonas.

Sistema enzimático citocromo p450 Reações de oxidação



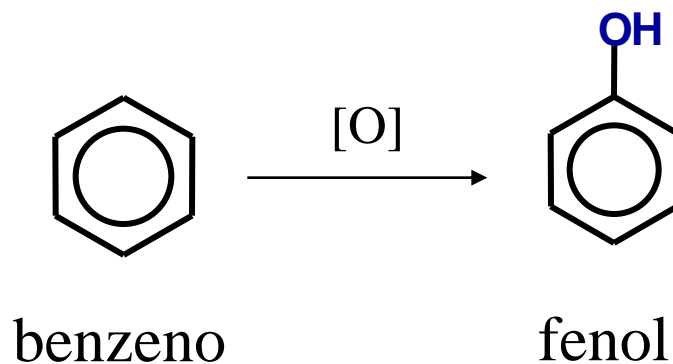
Hidroxilação alifática

- produto **mais** hidrossolúvel
- produto **menos** tóxico



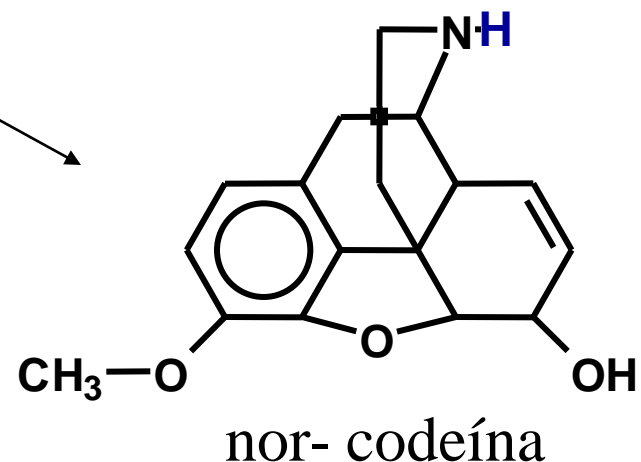
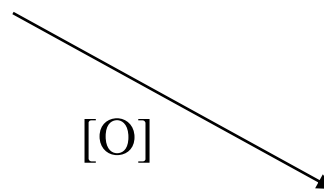
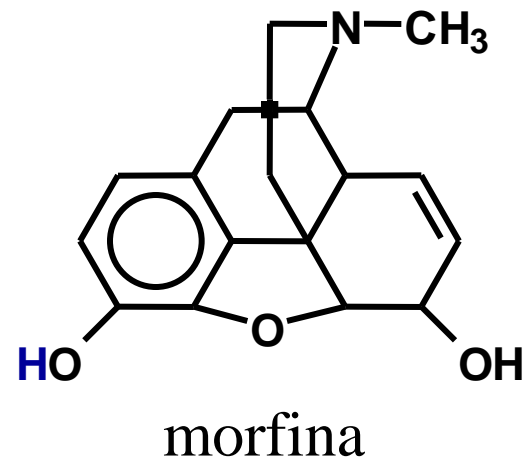
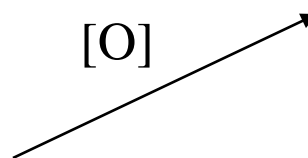
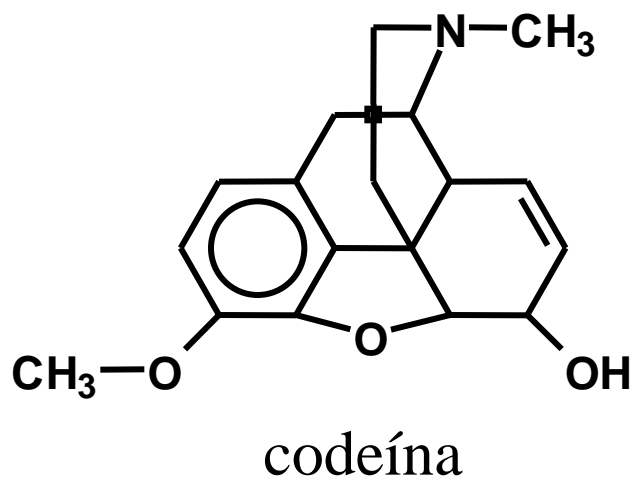
Hidroxilação aromática

- produto **mais** hidrossolúvel
- produto **menos** tóxico



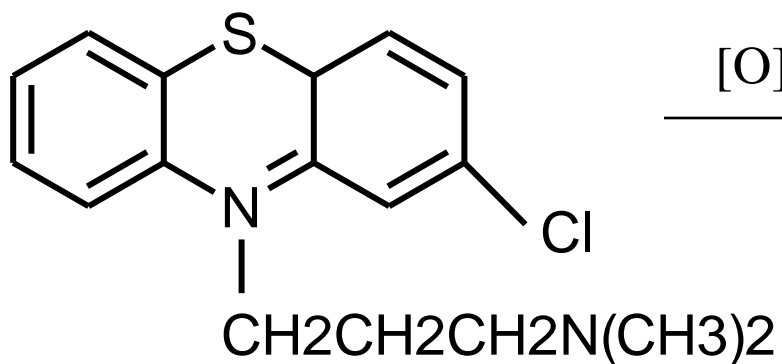
Desalquilação ou desmetilação (-N, -O, -S)

- produto **mais** hidrossolúvel
- produto quase sempre **menos** tóxico

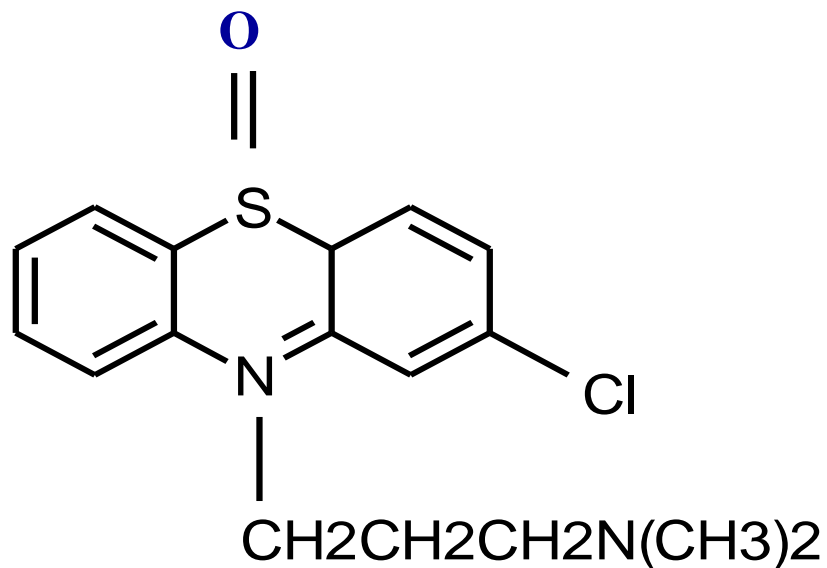
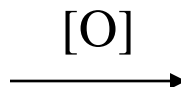


Sulfoxidação

- produto **mais** hidrossolúvel
- produto **menos** tóxico



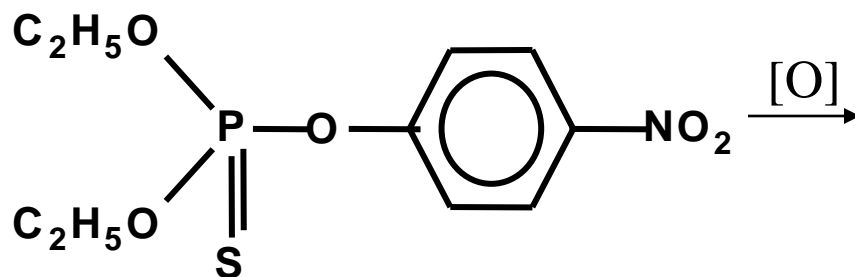
clorpromazina



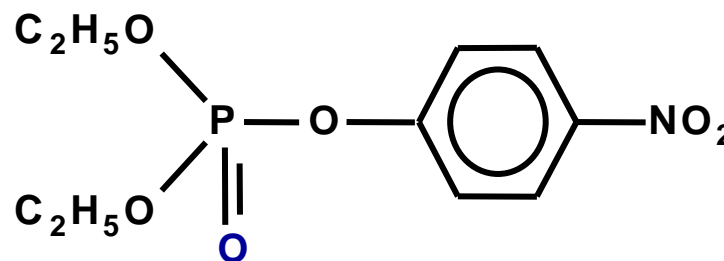
sulfóxido de clorpromazina

Dessulfuração

- produto **mais** hidrossolúvel
- produto **MAIS** tóxico



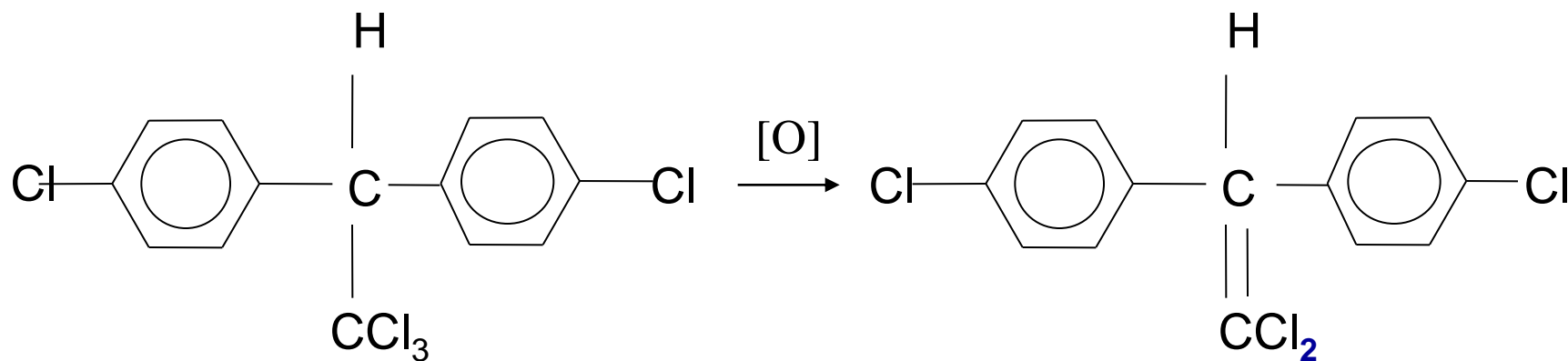
paration



paraoxon

Desalogenação

- produto **mais** hidrossolúvel
- produto **menos** tóxico



DDT

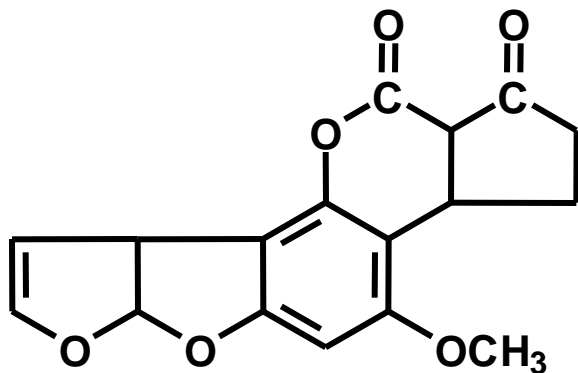
diclorodifeniltricloroetano

DDD

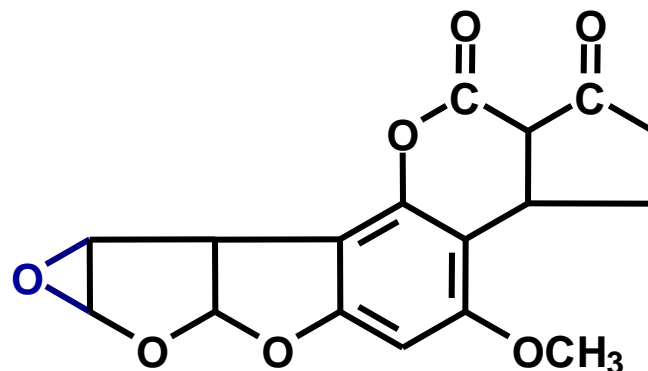
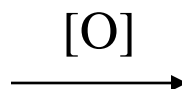
diclorodifenildicloroetano

Epoxidação

- produto **mais** hidrossolúvel
- produto **MAIS** tóxico

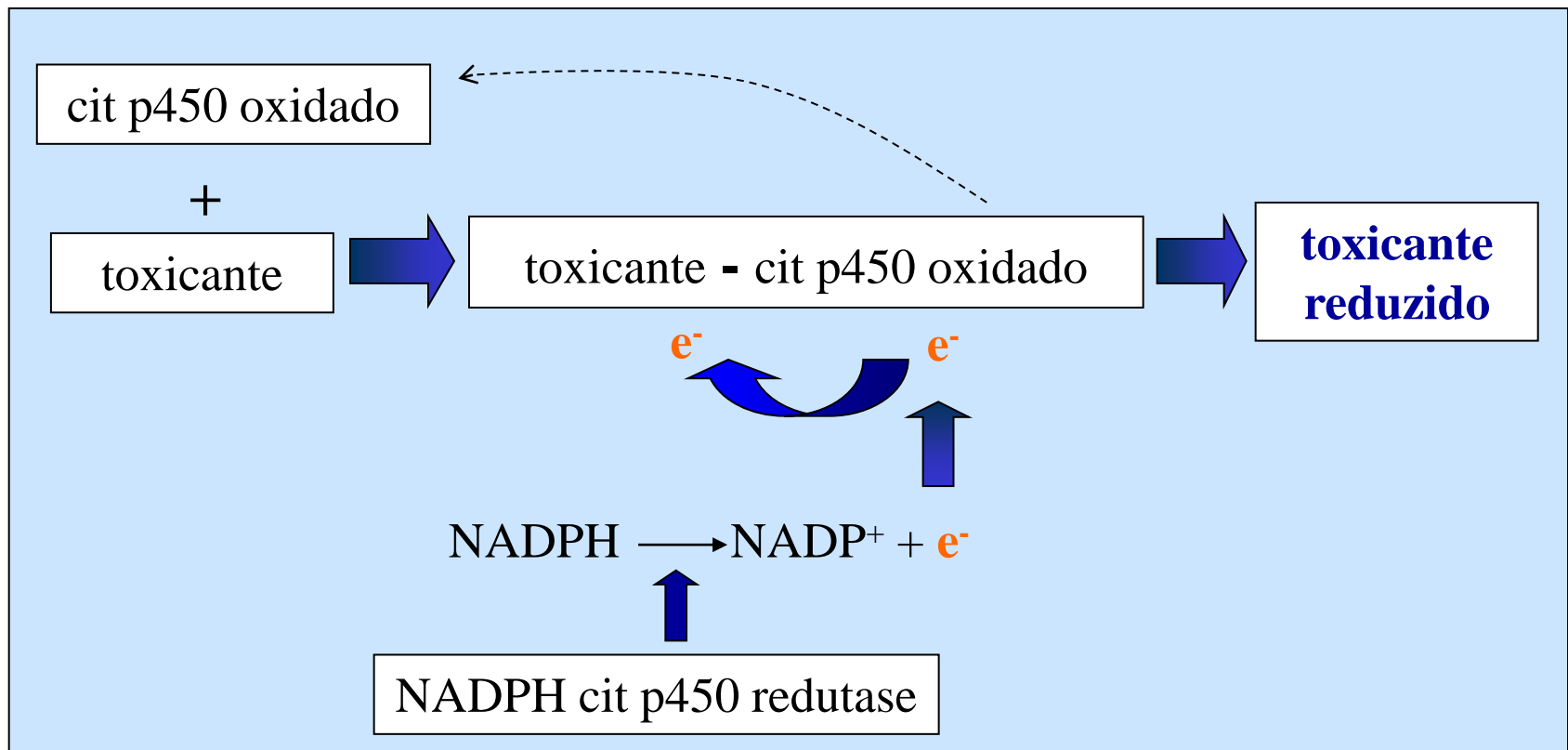


Aflatoxina B1



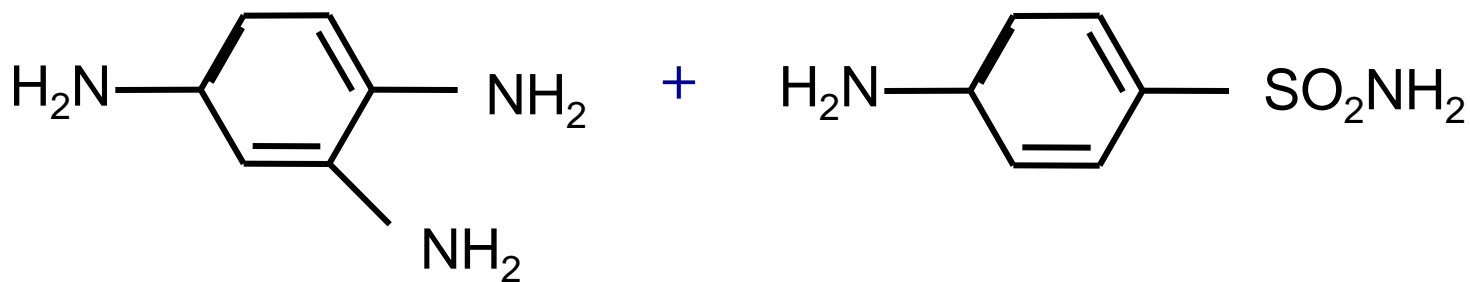
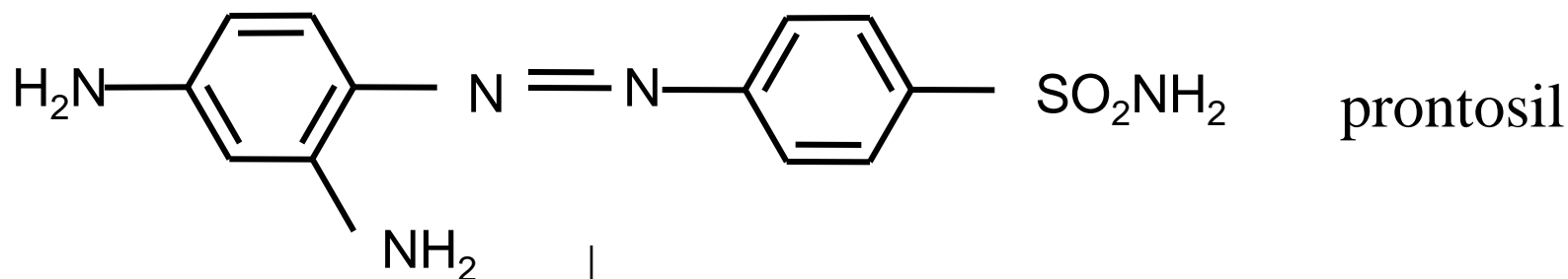
Aflatoxina B1 8,9 epóxido

Reações de redução



Azorredução

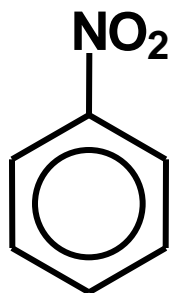
- produto **mais** hidrossolúvel
- produto **menos** tóxico



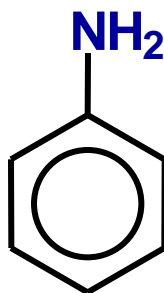
1,2,4 triaminobenzeno

sulfanilamida

Nitrorredução



nitrobenzeno

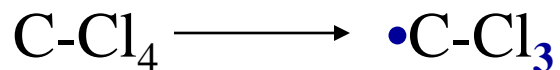


anilina

-produto **mais** hidrossolúvel

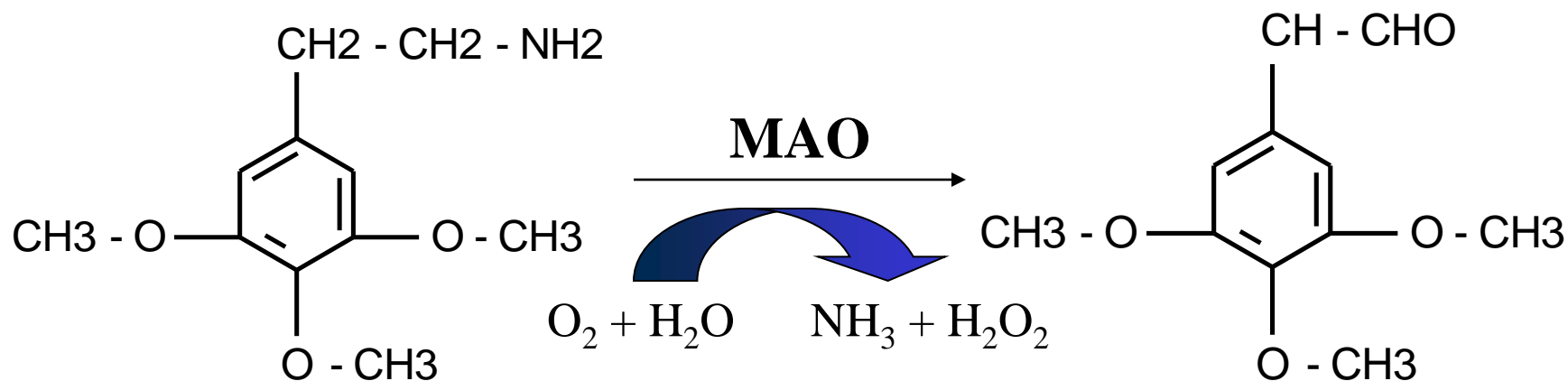
-produto **menos** tóxico

Desalogenação redutiva



Amina-oxidase

- ✓ Oxidam aminas 1^{árias}, 2^{árias} e 3^{árias}
- ✓ A FAD é o cofator empregado.



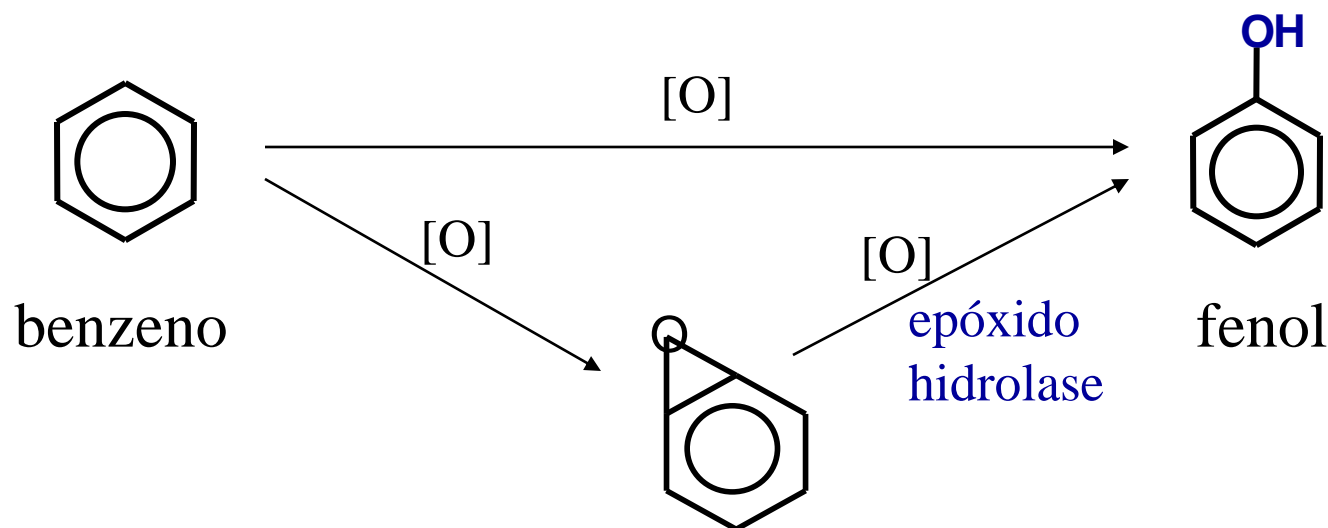
mescalina



3,4,5 trimetoxi fenil
acetaldeído

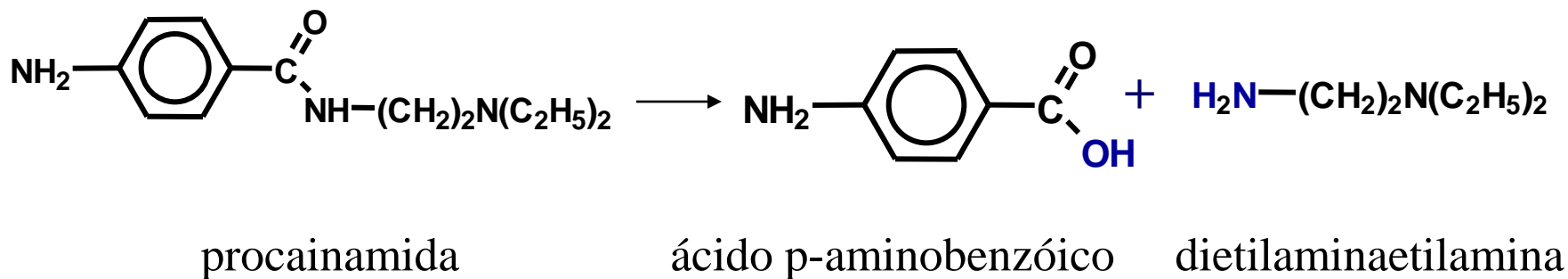
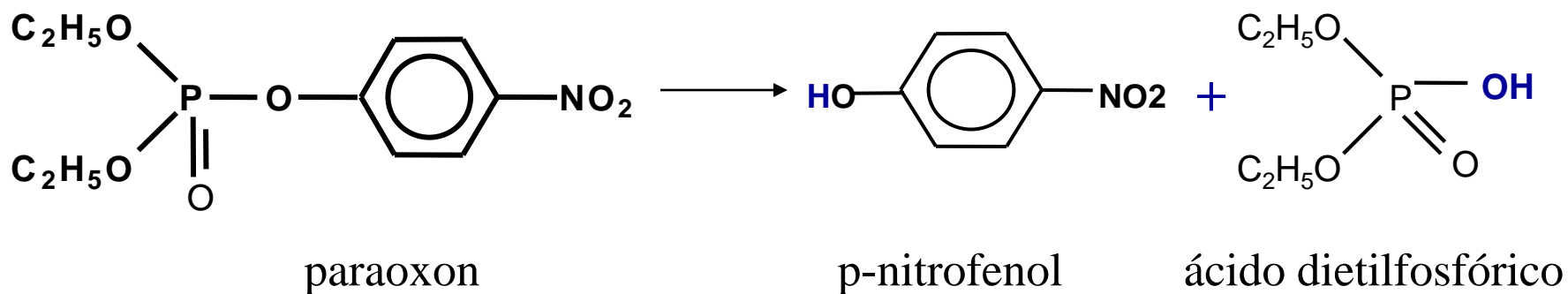
Epóxido-hidrolase

- Sistema enzimático de extrema importância.
- Os epóxidos são originados das reações de hidroxilação de hidrocarbonetos aromáticos por enzimas do **sistema cit p450**.



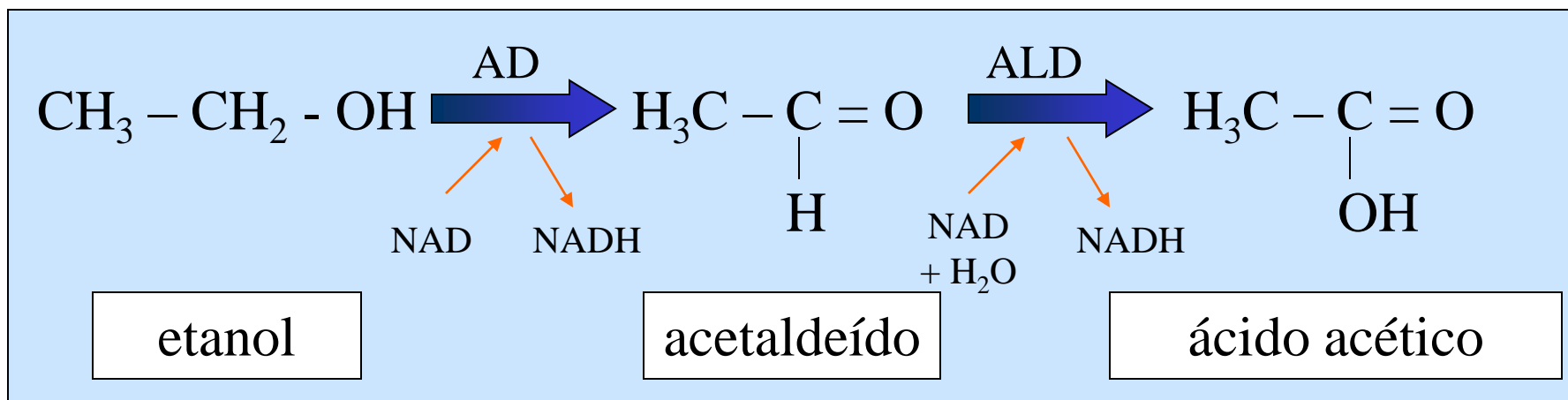
Esterases e amidases

➤ Promovem a hidrólise de ésteres e amidas.



Óxido-redução de álcoois, aldeídos e cetonas

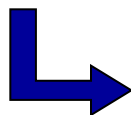
Empregam o NAD e NADH como principais co-fatores.



Sistemas enzimáticos da fase II (citossólicas)

- ✓ Fase sintética;
- ✓ considerável aumento da hidrossolubilidade do toxicante.

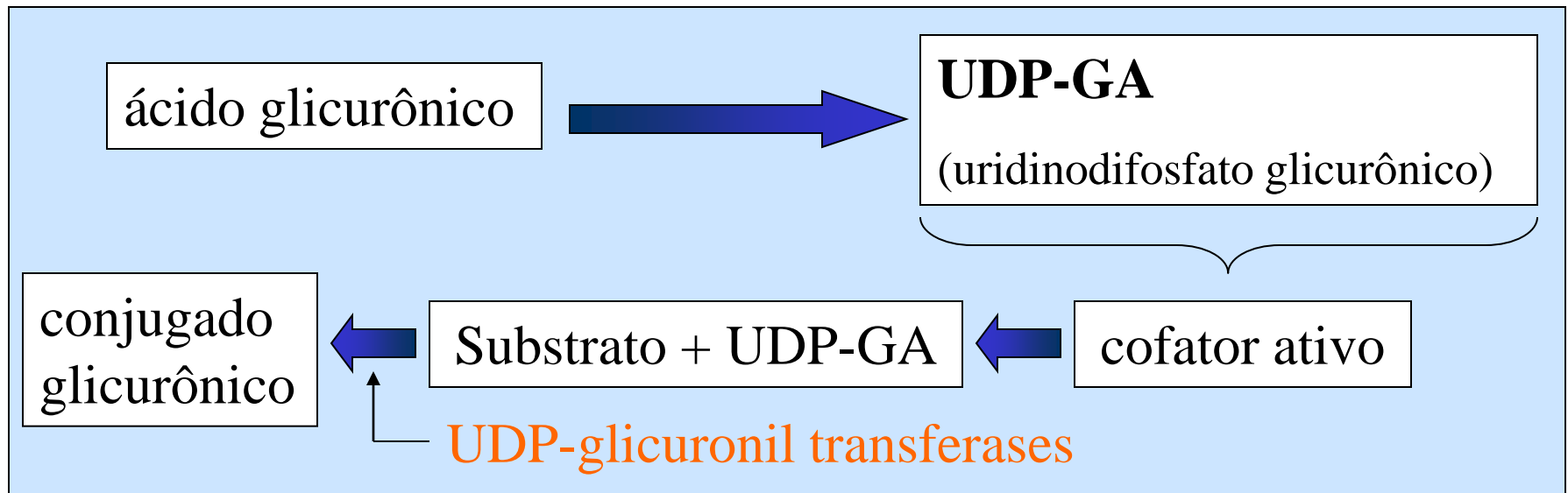
- glucuronil transferases (UDP-GA) são microssômicas;
- sulfotransferases (PAPS);
- metiltransferases (SAM);
- N-acetiltransferases;
- conjugação com aminoácidos;
- glutathiona-S-transferases (conjugação mercaptúrica);
- rodanase.

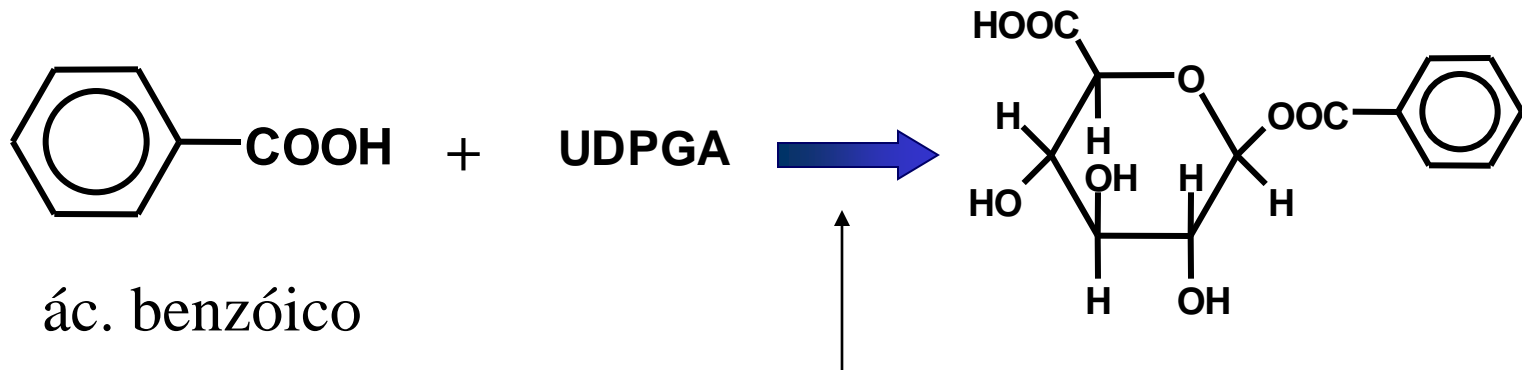


Citossólicas e microssômicas

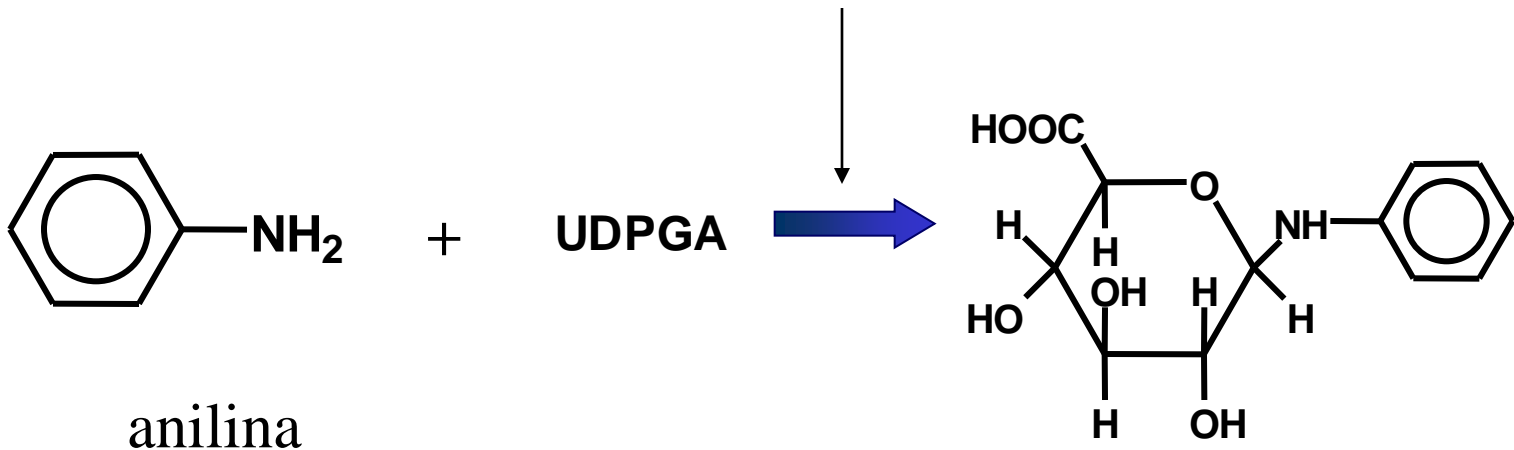
Glicuronil transferases – UDP-GA

- Conjugação do substrato ao **ácido glicurônico**.
- Substratos: compostos alcoólicos, grupos carboxila, grupos nitrogenados e sulfurados (-O, -N, -S).
- Excreção renal e fecal.





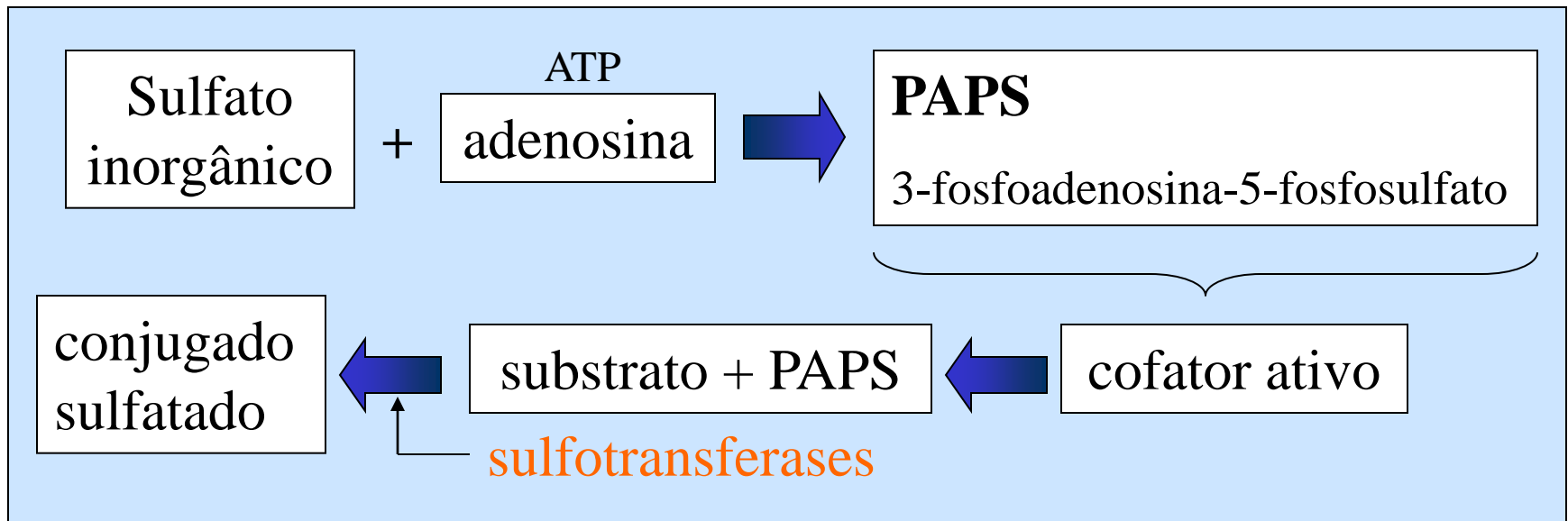
UDP-glicuroniltransferases

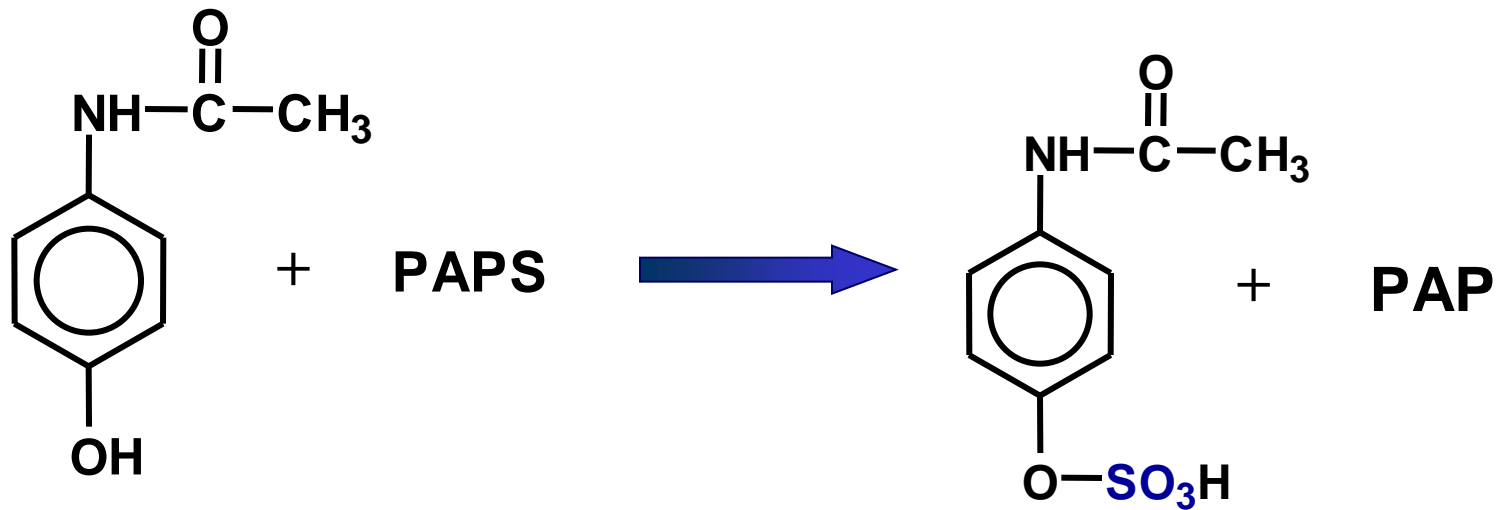


➤ não possuem este sistema de enzimas.

Sulfotransferases-PAPS

- Conjugação do substrato ao **sulfato inorgânico**.
- Substratos: hidroxilas alcoólicas ou fenólicas (grupos sulfurados e nitrogenados – afinidade baixa).
- Excreção renal.





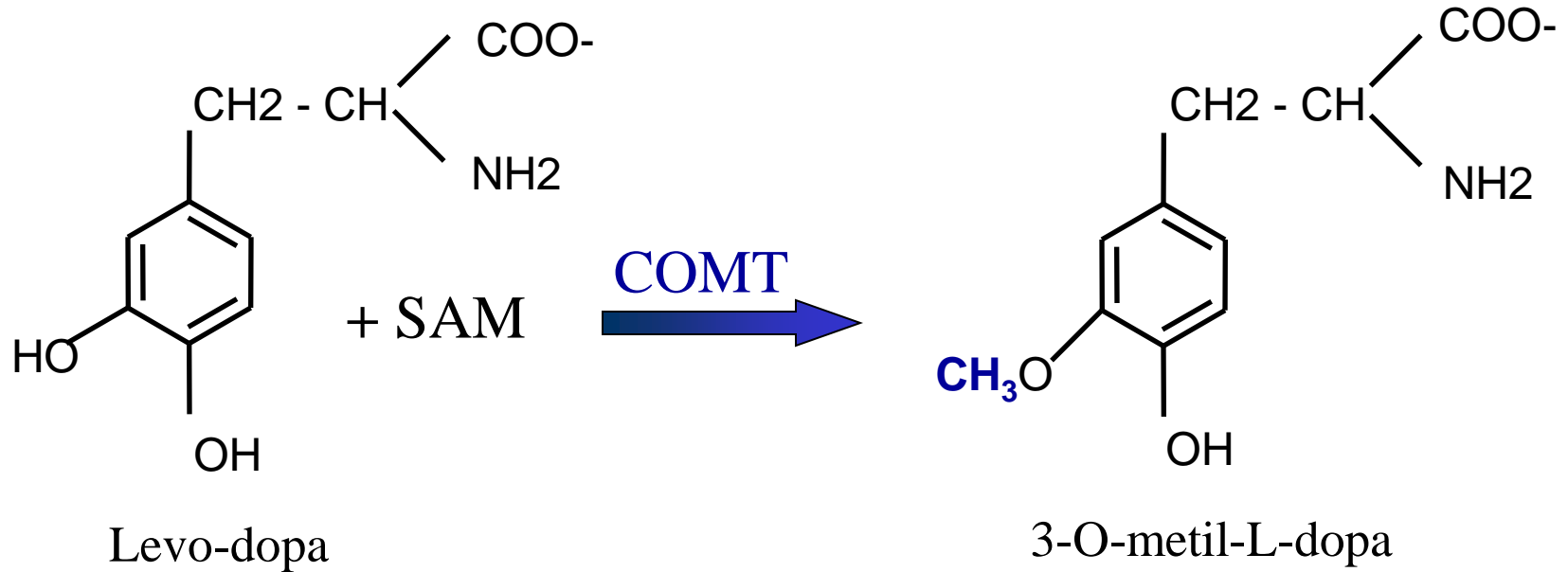
hidroxi-acetanilida



não possuem este sistema de enzimas.

Metiltransferases - SAM

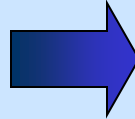
- Doação de metila do cofator **S-adenosina-metionina** ao substrato.
- Substratos: hidroxilas alcoólicas ou fenólicas, aminas, grupos com sulfidrilas e N-heterosídeo.
- **Aumenta** a lipossolubilidade.
- Exemplos de metiltransferases: fenol-O-metiltransferase (POMT) e catecol-O-metiltransferase (COMT).



N-acetiltransferases

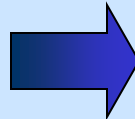
- Conjugação do substrato ao cofator **acetil-coenzima A**.
- Substratos: aminas aromáticas e alifáticas.
- Sistema enzimático muito importante: quase todas as aminas aromáticas são carcinogênicas.
- Transfere **grupo etila** aos compostos: **aumenta** lipossolubilidade.

acetil-CoA + N-acetiltransferase

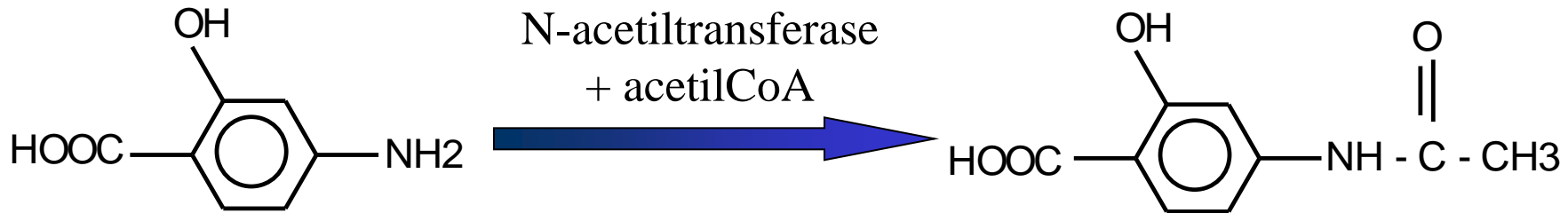


CoA + acetil-N-acetiltransferase

acetil-N-acetiltransferase + amina



N-acetiltransferase + **amida**



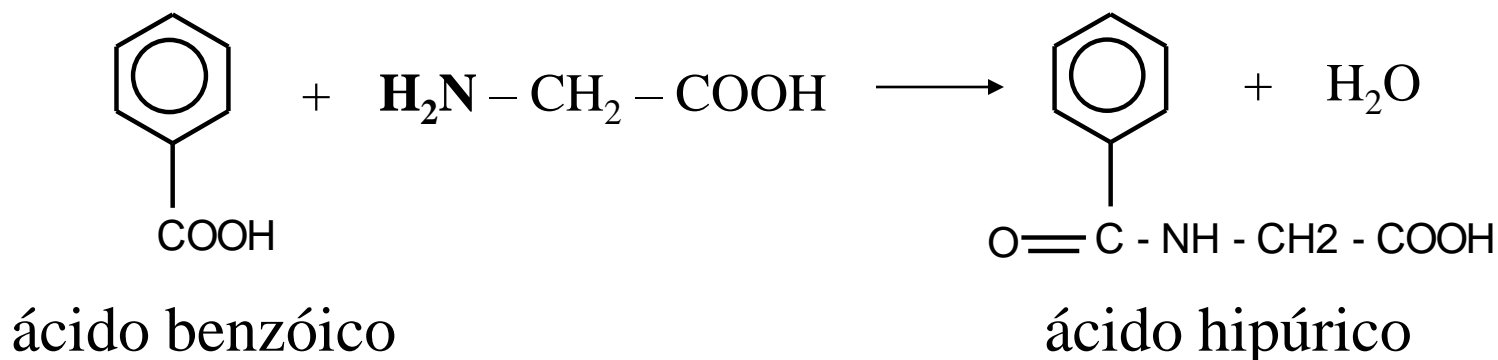
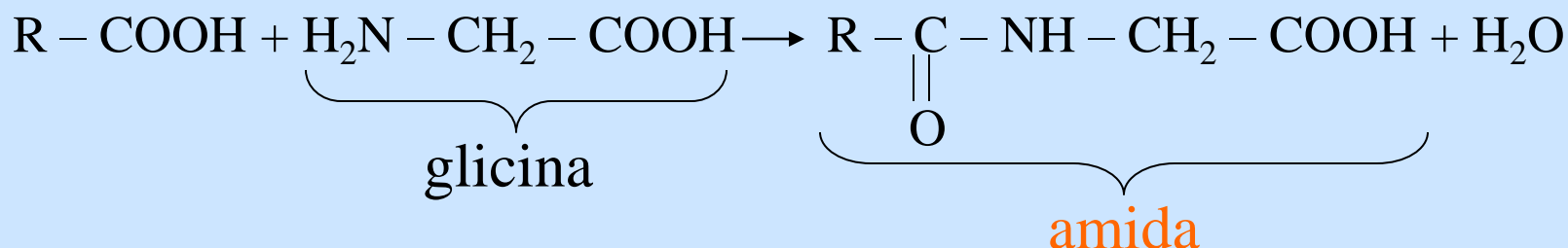
Ácido p-aminosalicílico



não possuem este sistema enzimático.

Conjugação de aminoácidos

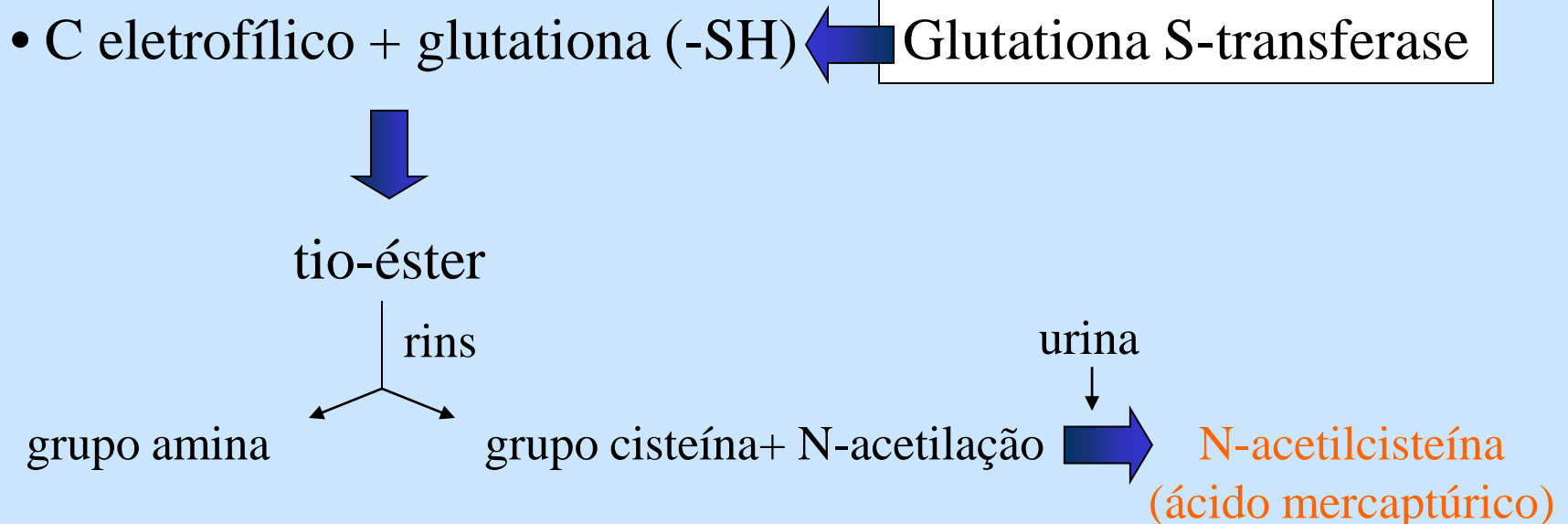
➤ Conjugação de toxicantes ácidos (-COOH) com o grupo **amina** de aminoácidos (glicina ou glutamina).



Glutathione S-transferase

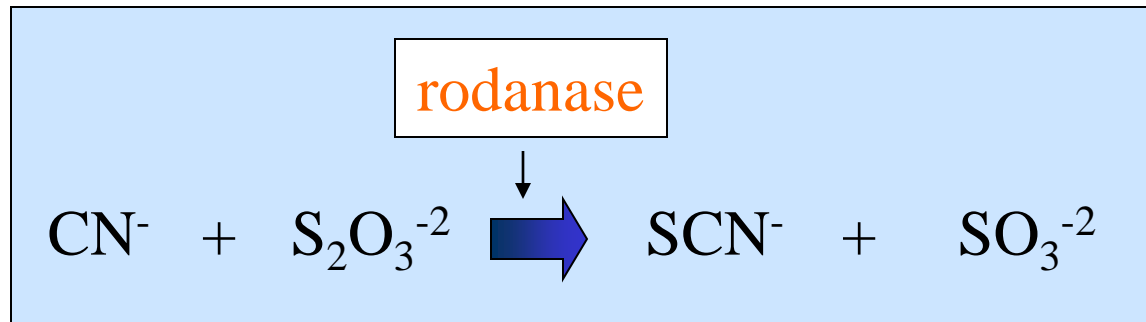
- Cofator glutathione = glicina + **cisteína** + ácido glutâmico;
- Substrato: toxicantes lipossolúveis com carbono eletrofílico.

Ex: organoclorados ciclodienos (heptaclor, aldrin)



Rodanase

- A rodanase é uma enzima mitocondrial;
- Conjugação do cianeto com tiosulfato livre endógeno;
- Ação restrita porque as fontes de tiosulfato são pequenas;
- Em intoxicações tiosulfato exógeno deve ser administrado;
- Não há gasto de energia;



Obrigada!

Referências

KLAASSEN, C.D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5th ed. New York: Ed. McGraw-Hill, 1996.