

XENOBIÓTICOS

Guillermo Bornaz Acosta ¹
Soledad Bornás Acosta ¹



1. INTRODUCCIÓN

Nuestro organismo, en forma constante, se encuentra en contacto con innumerables sustancias químicas, las que pueden ingresar por ingestión, inhalación o absorción a través de la piel y mucosa intestinal. Estas sustancias pueden o no causar daño dependiendo de su concentración y su transformación en los tejidos de nuestro organismo, las que han sido denominadas **Xenobióticos**. El término Xenobiótico significa un compuesto químico extraño a nuestro organismo que ha ingresado por cualquiera de la vías que hemos señalado.

Cada Xenobiótico es sometido a procesos de transformación con la finalidad de hacerlo menos dañino, procesos que se conocen con el nombre de **Metabolismo de Xenobióticos**; pero a veces la transformación del Xenobiótico puede dar origen a compuestos más dañinos. Por ejemplo, el metanol se transforma en nuestro organismo en formaldehído y ácido fórmico, sustancias más dañinas que el metanol. Por tal razón ya no cabe utilizar el término **Detoxificación**, que en este caso no lo habrá; es preferible utilizar el término metabolismo de Xenobióticos o biotransformación.

Ninguna sustancia química es totalmente inocua para nuestro organismo, en determinada concentración puede causar daño; incluso el oxígeno, tan vital, a elevadas concentraciones. Pero nos interesa principalmente las sustancias extrañas a nuestro organismo.

No solo es importante conocer la dosis letal de estas sustancias, sino también aquellas otras que no causan daño inmediato, pero que al ser administradas en pequeñísimas cantidades y en forma frecuente son potencialmente dañinas. Quizá este tipo de sustancias sean ahora las más interesantes, porque causan daño solapado, que podría estar relacionado, por ejemplo, con la aparición de un cáncer.

Existen miles de Xenobióticos, algunos sintéticos y otros naturales. A continuación presentamos un listado de las fuentes principales de Xenobióticos:

SUSTANCIAS FARMACEUTICAS

- Aspirina
- Tranquilizantes (Clorpromazina, Imipramina, etc.)
- Antibióticos
- Antipiréticos, etc.

QUIMICOS INDUSTRIALES

- Benceno
- Tricloroetileno
- Detergentes
- Colorantes
- Blanqueadores, etc.

COSMETICOS

- Lápiz labial
- Colorantes para cabello
- Hidratantes, etc.

ADITIVOS ALIMENTARIOS

- Colorantes (Mantequilla amarilla, azocolorantes, etc.)
- Edulcorantes (Ciclamatos, sacarina, etc.)
- Antioxidantes, etc.

PESTICIDAS

- Insecticidas (DDT, Aldrín, Dieldrín, Paratión, etc.)
- Herbicidas, etc.

¹ Biólogo.

ANUTRIENTES

- Presentes en forma natural en los alimentos
- Pigmentos
- Terpenos
- Fenoles
- Cafeína, etc.

METABOLITOS Y TOXINAS BACTERIANAS

- Putrescina
- Cadaverina, etc.

De esta cantidad de sustancias químicas, las llamadas anutrientes, que no tienen valor alimenticio, pero que se encuentran en forma natural formando parte de los alimentos, son las más importantes, sobre todo por ser posibles **cancerígenos**, y que no las podemos separar de los alimentos. La mayoría de ellas son fabricadas por las plantas para protegerse de los depredadores; y pueden ser potentes carcinógenos. Se estima que el ser humano ingiere entre 5000 a 10000 diferentes anutrientes formando parte de la dieta.

La cantidad de los anutrientes es impresionante y podríamos afirmar que cualquier fruto o vegetal que ingerimos los presenta. Por ejemplo, en el repollo se han identificado 49 anutrientes.

Varias de estas sustancias son cancerígenas en animales de experimentación y probablemente lo sean también en el hombre. Sin embargo, algunas de estos anutrientes son beneficiosas porque presentan propiedades de prevención del cáncer. Por ejemplo, los **Isotiocianatos** contenidas en el repollo, la coliflor, el brócoli, etc. tienen propiedades anticancerígenas. En resumen, es indispensable diferenciar las ventajas y desventajas de los Xenobióticos.

2. METABOLISMO DE LOS XENOBIÓTICOS

Existen en nuestras células mecanismos para eliminar sustancias extrañas (Xenobióticos). Estos se encuentran en casi todas las células pero principalmente en el hígado, pulmones, mucosa intestinal y plexos coroideos del cerebro.

Los procesos de eliminación de los Xenobióticos consisten en transformarlos en sustancias menos tóxicas; sin embargo, algunas de estas se potencian. Por ejemplo, la conversión de la piridina en metil piridina que es más tóxica. También los hidrocarburos

aromáticos policíclicos, al hidroxilarse, se transforman en potentes cancerígenos.

Los Xenobióticos, previa a su excreción, son metabolizados en dos fases (I y II). Estas fases incluyen cuatro tipos de reacciones: **Conjugación, Hidrólisis, Reducción y Oxidación**, siendo las más comunes e importantes la Oxidación y la Conjugación.

En la fase I se incluye reacciones de Oxidación, Reducción e Hidrólisis; en tanto que la fase II, incluye reacciones de Conjugación siendo las más importantes y frecuentes.

Existen varios mecanismos metabólicos a que son sometidos los Xenobióticos antes de ser excretados los que se muestran en la figura 1.

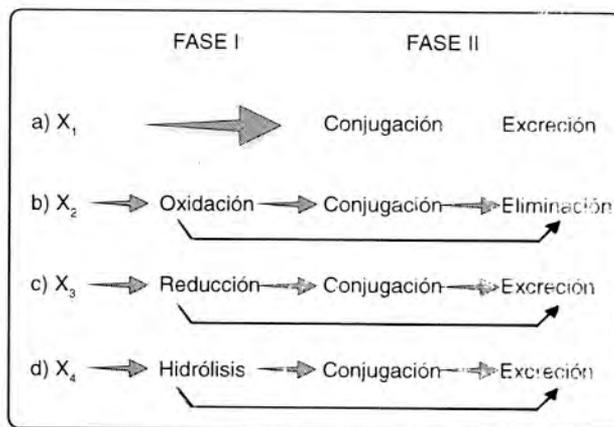


Figura 1. Mecanismos del Metabolismo de Xenobióticos.

- a) X_1 es conjugado y excretado (Fase II)
- b) X_2 es oxidado y excretado (Fase I)
 X_2 es oxidado, conjugado y excretado (Fase I y II)
- c) X_3 es reducido y excretado (Fase I)
 X_3 es reducido, conjugado y excretado (Fase I y II)
- d) X_4 es hidrolizado y excretado (Fase I)
 X_4 es hidrolizado, conjugado y excretado (Fase I y II)

Ejemplos: El xenobiótico Tolueno es oxidado en la fase I siendo transformado en ácido Benzoico y en la fase II es conjugado con Glicina dando ácido Hipúrico el que es excretado a nivel renal. El Benceno por oxidación es transformado en Fenol, que luego es conjugado con ácido Glucorónico y eliminado a nivel renal como Fenil glucorónico.

• **Fase I**

En esta fase un xenobiótico se reduce o se oxida o se hidroliza. Pocas sustancias sufren reducción en esta fase. Por ejemplo la Metirapona se reduce por acción de una Cetona reductasa. Algunos compuestos con función nitro (-NO) son reducidos a aminas (-NH₂). También es un ejemplo interesante la **Azoreducción**:



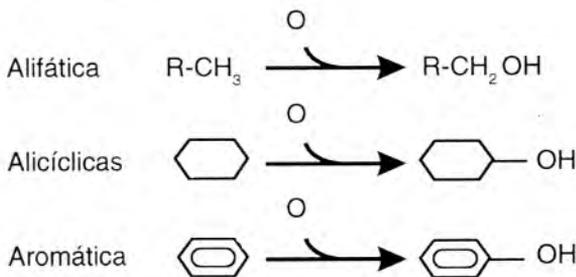
Como es el caso del azocolorante **Prontosil**, el cual se reduce a sulfanilamida con acción bacteriana.

Pocas sustancias sufren hidrólisis. Por ejemplo la **Procaina** es hidrolizada por una esterasa plasmática; por esa razón la procaina es un anestésico local, no tiene acción generalizada porque es inactivada por hidrólisis.

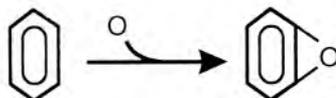
3. PARTICIPACIÓN DEL CITOCROMO P₄₅₀ EN LA FASE I DEL METABOLISMO DE LOS XENOBIÓTICOS.

La mayoría de los Xenobióticos se oxidan, con la participación del **Citocromo P₄₅₀**, que se encuentra en todos los tejidos excepto en los eritrocitos y en el músculo esquelético. Estas oxidaciones pueden ser:

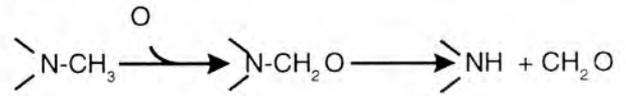
a) Hidroxilaciones



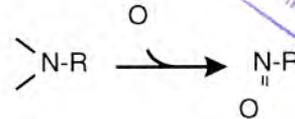
b) Epoxidación



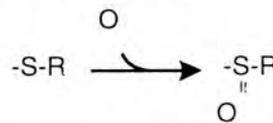
c) N-Dealkilación



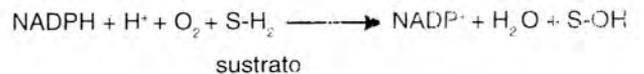
d) N-Oxidación



e) Sulfoxidación



Todas las reacciones tienen en común que son dependientes de oxígeno y requieren de NADPH + H, catalizados por la **Citocromo P₄₅₀**. En el caso de hidroxilaciones:



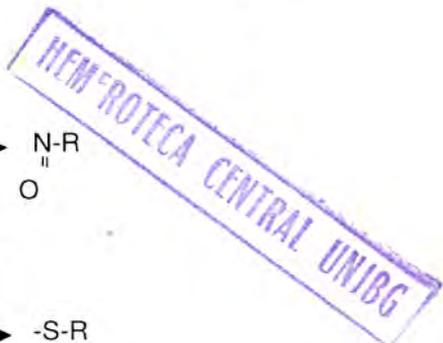
Los Citocromos P₄₅₀ son realmente **Monooxigenasas u Oxidasas** de función mixta.

4. CITOCROMOS P₄₅₀ DEL RETICULO ENDOPLASMICO

Los citocromos P₄₅₀ se encuentran en el reticulo endoplásmico de los diferentes tejidos, pero en el riñón y suprarrenales también se encuentran en las mitocondrias y presentan diferentes funciones.

Se les denomina P₄₅₀ porque en estado reducido absorben luz a los 450 nm, que en el fondo son una familia de **Hemoproteínas** constituidas de 30 a 200 especies diferentes en un mismo organismo.

En la participación de los Citocromos P₄₅₀ se producen transferencias de dos electrones; donde el donador de electrones es el NADPH (NADH) y los transfiere a la proteína Citocromo P₄₅₀ reductasa (Figura 2).



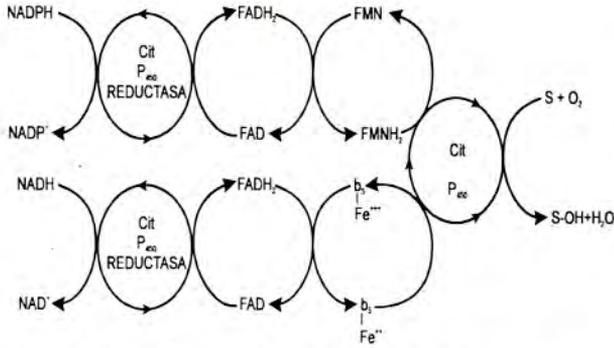


Figura 2. Vía de transporte de electrones en el retículo.

5. ENDOPLASMICO CON LA PARTICIPACIÓN DEL CITOCROMO P₄₅₀*

La Citocromo P₄₅₀ reductasa es una flavoproteína que contiene FAD y FMN, siendo la única que posee ambos núcleos flavínicos. La transferencia de electrones se realiza en dos fases: los electrones son transportados del NADP (NAD) a la Citocromo P₄₅₀ reductasa, los que luego son transferidos al Citocromo P₄₅₀, la cual se une al sustrato donde una molécula de oxígeno se desdobra en dos átomos, uno de ellos para hidroxilar al sustrato y el otro para formar una molécula de agua (Figura 2).

En algunas reacciones catalizadas por Citocromo P₄₅₀ reductasa, la transferencia del segundo electrón no se efectúa directamente del Citocromo P₄₅₀ al sustrato, sino a través de otra molécula denominada Citocromo b₅ presente en el retículo endoplásmico; considerado una variante a partir del NADH y Citocromo P₄₅₀ reductasa que contiene solo FAD (Figura 2 y 3).

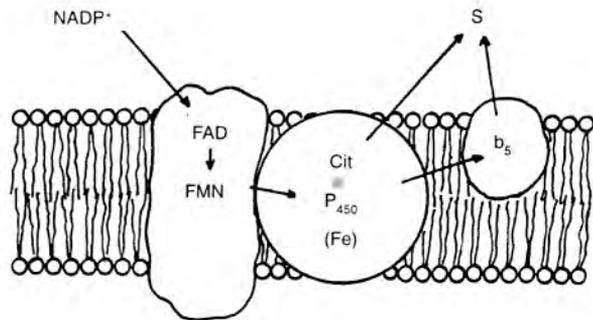


Figura 3. Componentes del sistema P₄₅₀ en el retículo Endoplásmico.

6. CITOCROMO P₄₅₀ DE LAS MITOCONDRIAS

Existe un sistema en las mitocondrias, principalmente en la corteza suprarrenal, ovario y testículos; el que está involucrado principalmente en la producción de hormonas esteroideas, la que se esquematiza en la Figura 4.

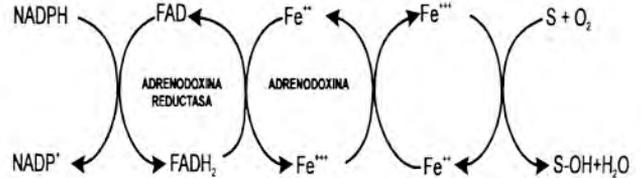


Figura 4. Transparencia de electrones del NADPH al Citocromo P₄₅₀ en la Mitocondrias.

En este caso el donador de electrones es el NADPH que los transfiere a la proteína NADPH-ADRENODOXINA REDUCTASA que contiene FAD que se encarga de ceder los electrones a la Adrenodoxina que presenta Fe-S, la que a su vez los transfiere al Citocromo P₄₅₀, el cual interacciona con el sustrato y lo hidroxila.

Existen muchas especies de Citocromos P₄₅₀, que actúan sobre varios sustratos en forma preferencial, lo que ha dificultado su clasificación. Sin embargo se les ha agrupado en base a su composición de aminoácidos en familias y subfamilias:

- Familia P₄₅₀ 1 (Inducible por compuestos policíclicos)
- Familia P₄₅₀ 2
 - Subfamilias
 - 2A
 - 2B (Inducible por fenobarbital)
 - 2C
 - 2D
 - 2E (Inducible por etanol)
 - 2F
- Familia P₄₅₀ 3 (Inducible por esteroides)
- Familia P₄₅₀ 4
- Familia P₄₅₀ 6
- Familia P₄₅₀ 26
- Familia P₄₅₀ 21 (Esteroides 21 hidroxilasa)
- Familia P₄₅₀ 19 (Esteroides aromatasa)
- Familia P₄₅₀ 17 (Esteroides 17 alfa hidroxilasa)
- Familia P₄₅₀ 11 (Esteroides 11 beta hidroxilasa)

El Citocromo P₄₅₀ 2E1 tiene gran importancia porque participa en el metabolismo del etanol y otras moléculas. Esta molécula transforma el etanol en acetaldehído y constituye el llamado sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS). Este es un sistema que oxida al etanol, que es adicional a aquel que es conocido como **Alcohol deshidrogenasa y Aldehído deshidrogenasa**. El MEOS metaboliza al etanol a diferentes concentraciones y juega un rol importante cuando los niveles de etanol en sangre son altos. Además es inducido por el consumo frecuente del Xenobiótico, al igual que otros. Por otro lado, este Citocromo P₄₅₀ 2E1 oxida a otros alcoholes, a N-nitrosodimetilamina, acetona, anilina enflorona, éter, acetoaminoafén, benceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dihalotanos, etc. De esta forma se explica que el consumo crónico de etanol incrementa la tasa metabólica y toxicidad de los compuestos mencionados; y el incremento de la tasa de desaparición de nuestro organismo, drogas como rifampicina, testosterona, pentobarbital, meprobamato, aminopirina, tolbutamida y propanolol. La inducción del Citocromo P₄₅₀ puede dar como resultado una mayor resistencia e ineficacia de fármacos utilizados en un tratamiento. El incremento de la tasa de hidroxilación aumentará su inactivación y/o su tasa de excreción de fármacos; pero también puede incrementar metabolitos tóxicos que pueden causar daño celular. Esto explica la interacción de drogas cuando son administradas simultáneamente.

En la fase I son metabolizados por diferentes Citocromos P₄₅₀ solventes, colorantes, anestésicos como el éter; barbitúricos, pesticidas sintéticos, analgésicos como la aminopirina, y la fenil butazona, anticonvulsivos como la metaparadiona, fenitoina, antihistamínicos, tranquilizantes, antioxidantes, etc.

Es destacable la producción de hidrocarburos aromáticos (potentes cancerígenos) en los procesos de combustión en el ambiente y en la cocción de alimentos; son potenciados por la acción de los Citocromo P₄₅₀ 1. Por ejemplo, el benzo (a) pireno es un débil carcinogénico, en nuestro organismo se transforma en benzo (a) pireno-7,8, dihidrodiol-9,19 epoxido que es un potente mutagénico y cancerígeno.

El feto, a las 7 ó 9 semanas, presenta en el retículo endoplásmico, capaces de metabolizar, gran cantidad de fármacos en especial en el hígado; pero también se tiene una disminución de la actividad de estos sistemas en la senescencia. No se sabe su significado, pero probablemente tiene que ver con la presencia

de cáncer en mayor tasa en personas mayores de edad.

Además, en la fase I se ha descrito un sistema diferentes a los Citocromos P₄₅₀, presente en el retículo endoplásmico del hígado que puede oxidar a los xenobióticos. A este sistema se le ha llamado **MONOXIGENASAS**, que contienen FAD, también con NADP y oxígeno, pero no presentan grupo hemo. Pueden oxidar a xenobióticos con grupos amina, hidrazina, ditiotreitól, cimetidina, sulindac, tiouria, metimazol, propiltiuracilo, etc. Son menos importantes que los Citocromos P₄₅₀.

• Fase II



La fase II del metabolismo de los Xenobióticos consiste en los procesos de conjugación, llevados a cabo por enzimas específicas.

7. REACCIONES GENERALES DE LA FASE II DEL METABOLISMO DE LOS XENOBIÓTICOS

El objetivo de la conjugación es transformar el Xenobiótico en una sustancia más soluble en agua para su fácil excreción a nivel renal.

La conjugación también se lleva a cabo para excretar sustancias propias de nuestro organismo.

Un Xenobiótico después de pasar por la fase I es unida a una molécula conjugante. Existen muchas moléculas conjugantes tal como se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Moléculas usadas para la conjugación y el nombre genérico como se llama a sus productos.

Fuente	Molécula conjugante	Producto
Carbohidratos	Acido glucurónico	Glucurónido
	Glucosa	Glucósido
	Ribosa	Ribósido
	Xilosa	Xilósido
Aminoácidos	Glicina	-
	Glutation	Acido mercap-túrico
	Ornitina Glutamina	- -
Derivados de Aminoácidos	Sulfato activo	Derivado sulfatado
	Metilo (Met)	Derivado metilado
Otros	Acetil CoA	Derivado acetilado

Las moléculas conjugantes varían con las especies; por ejemplo la ornitina es usada por las aves, y rara vez en los mamíferos. El hombre y el chimpancé conjugan el ácido fenilacético con la glutamina, pero otros mamíferos la conjugan con la glicina. El fenol puede ser conjugado con el ácido glucurónico o con el sulfato.

Las conjugaciones requieren de energía. La energía es utilizada para activar a la molécula conjugada o a la molécula conjugante, por ejemplo la conjugación con el ácido glucurónico.

8. CONJUGACIÓN CON ACIDO GLUCURÓNICO

Esta forma de conjugación tiene como conjugante el ácido glucurónico, que participa en su forma activa: **UDP-glucurónico**.

La reacción general es:



La enzima que cataliza esta reacción es la UDP glucuronil transferasa, importante en los procesos de conjugación.

9. CONJUGACIÓN CON AZUCARES

Este tipo de conjugación utiliza glucosa, ribosa o xilosa. Es importante en invertebrados, también ocurre en mamíferos incluido el hombre, pero con menor frecuencia.

Para este tipo de conjugación el azúcar tiene que estar activado UDP-azúcar. Por ejemplo UDP-glucosa.

10. CONJUGACIÓN CON GLICINA

Es el primer tipo de conjugación descrito en el siglo pasado; para conjuguar el ácido benzoico que da origen al ácido hipúrico que fue determinado en la orina del ganado vacuno y caballos.

La glicina generalmente se conjuga con varios ácidos carboxílicos aromáticos. El ácido benzoico se une a la coenzima A y luego se conjuga.

Las enzimas que llevan a cabo este proceso son las N-acetil transferasas dando productos específicos.

11. CONJUGACIÓN CON GLUTATION

Este proceso es catalizado por enzimas llamadas Glutation transferasas, muy importantes y abundantes en el hígado de mamíferos.

Este tipo de conjugación, puede seguir dos alternativas: el Xenobiótico se conjuga con el Glutation a través de la cisteína, para luego, en otras reacciones, perder el ácido glutámico y después la glicina que posteriormente se combina con acetato dando ácido Mercaptúrico. La otra, es que luego de conjugarse con Glutation es excretado directamente por la orina. Muchos compuestos pueden ser conjugados al Glutation; entre ellos algunos epóxidos formados en la Fase I del metabolismo de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, para luego ser eliminados. Como se puede ver, este tipo de conjugación es muy importante, porque estas sustancias son agentes cancerígenos. En efecto, se sabe que la activación de las Glutation transferasas puede contrarrestar la producción de cáncer generado por estos hidrocarburos aromáticos policíclicos, los cuales están siendo investigados recientemente.

12. CONJUGACIÓN CON GLUTAMINA

Se lleva a cabo también a nivel hepático, pero es de menor importancia, lo mismo que la conjugación con Ornitina. Razón por la cual no serán revisados.

13. CONJUGACIÓN CON S-ADENOSIL METIONINA

En estas reacciones de conjugación participa la forma activa de la Metionina (S-Adenosil Metionina). Son catalizadas por metil transferasas, que provocan metilación de la molécula que se conjuga. Por ejemplo, la Piridina es conjugada y transformada en metil piridina y luego eliminada.

14. CONJUGACIÓN POR SULFATACIÓN

En este tipo de conjugación, la molécula conjugante es el Sulfato activo (3'- fosfo adenosil 5' fosfosulfato). El sulfato activo dona su grupo sulfato a la molécula que se conjuga, participando las enzimas Sulfotransferasas. Por ejemplo, el fenol puede conjugarse a Fenilsulfato.

15. CONJUGACIÓN POR ACETILACIÓN

Es llevado a cabo por las enzimas transacetilasas, y la molécula que se conjuga es el acetil-CoA. Por ejemplo, la conjugación de la sulfanilamida; pero este compuesto es menos soluble a nivel del riñón, pudiendo causar daño renal en algunos casos.

Además, la enzima Quinona reductasa, recientemente se ha reconocido que también participa en la Fase II del metabolismo de los Xenobióticos. Tiene como sustrato una gran variedad de quinonas a quienes reduce con la participación de NADH o NADPH; sus productos reducidos son después excretados. Esta enzima se encuentra principalmente

en el citosol, pero también está en la mitocondria y retículo endoplásmico. Su importancia está, en el hecho que muchos carcinógenos con estructura de quinona son transformados en productos más inocuos y de esta forma son excretados. Por lo tanto es deseable la activación de esta enzima con la finalidad de contrarrestar la acción carcinógena de estos compuestos. Es así, como ciertos isotiocianatos presentes en el brócoli, coliflor y otros vegetales de la familia de las crucíferas pueden activar a esta enzima y a la Glutation transferasa, bajando la acción carcinogénica de ciertos compuestos. Esto abre un gran camino en el futuro en la prevención del cáncer.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMES B.M. y col. Dietary pesticides (99.99%) all natural. Proc. Natl. Acad. Sci. 87: 7777-7781, 1990.

DEVLIN T.R. Textbook of Biochemistry. John Wiley and Sons. Third Edition. 1992.

ESTABROOK R.W., et.al. The Cytochrome P₄₅₀ superfamily: Impact en Biology and Medicine. Biologycal Oxidation Systems. Vol. I, 1990.

JAKOBY W.B. and ZIEGLER D.M. The enzymes of detoxification. J.Biol. Chemistry. 265: 20715-20718, 1990

PORTER T.D. and COON M.J. Cytochrome P₄₅₀. J. Biol. Chem. 266: 13469-13472, 1991.

PROCHASKA H.J. y col. Rapid detection of inducers of enzymes that protect against carcinogens. Proc Natl. Acad. Sci. 89: 2394-2398, 1992.

THOMAS J.H. and GIHLAN B. Wills Biochemical Basis of Medicine. Second Edition. Wrigth Editores. London, 1989.

HEM:ROTECA CENTRAL UNIBG