

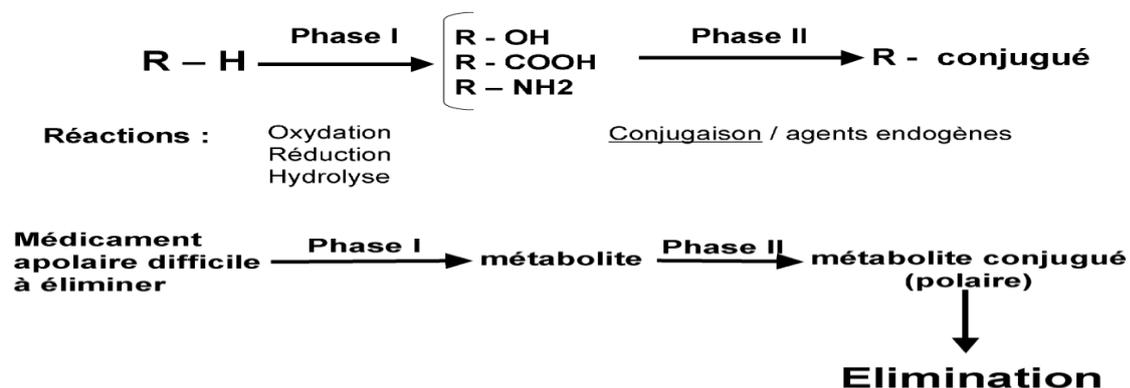
# BIOTRANSFORMATION

## Métabolisme:

- ∑ des R° chimiques subies par les molécules d'un organisme vivant.
- La quasi-totalité du métabolisme est intracellulaire. Métabolisme : Anabolisme + Catabolisme.
- On peut également distinguer le métabolisme endogène (ex. synthèse et dégradation des protéines) du métabolisme des xénobiotiques (ex. les médicaments).
- Les R° métaboliques sont catalysées par des enzymes et sont **irréversibles**.

## I. INTRODUCTION :

Deux phases :



## II. PRINCIPAUX SITES DE LA BIOTRANSFORMATION :

### A. Organes et tissus:

**-Le foie(+++):** L'élément fondamental du système enzymatique des hépatocytes est le **cytochrome P450** comprenant de nombreuses isoenzymes.

**-La muqueuse intestinale: (++)**

**-Les poumons :** la faiblesse de l'activité métabolique pulmonaire est due au fait que le débit cardiaque transportant les xénobiotiques ne perfuse pas directement les C à cytochromes.

**-Le rein :** le rein est exposé à des concentrations élevées de toxiques du fait de son haut débit de perfusion ainsi que de sa fonction majeure : principal organe excréteur de l'organisme.

### B. Localisations cellulaires :

Les R° de biotransformation sont assurés surtout par des enzymes du réticulum endoplasmique des cellules parenchymateuses hépatiques: **MICROSOMES**

**Remarque :** - Phase I essentiellement situés dans le réticulum endoplasmique,  
- Conjugaison de phase II sont principalement dans le cytosol

### **III. ENZYMES DE LA BIOTRANSFORMATION :**

<b><u>REACTION</u></b>	<b><u>ENZYME</u></b>	<b><u>LOCALISATION</u></b>
<b><u>---PHASE I---</u></b>		
<b><i>Hydrolyse</i></b>	Carboxylestérasés Peptidasés	Microsomes, cytosol Sang, lysosomes
<b><i>Réduction</i></b>	Azo-, nitro-réduction  Réduction carbonyle Déhalogénéation réductrice	Microflore intestinale, microsomes, cytosol Cytosol Microsomes
<b><i>Oxydations</i></b>	Aldéhyde déshydrogénase Xanthine oxydase Monoamine oxydase	Mitochondries, cytosol Cytosol Mitochondries
<b><u>---PHASE II---</u></b>		
	Glucuronoconjuguaisons Conjugaison au sulfate Conjugaison au GSH Méthylation	Microsomes Cytosol Cytosol, microsomes Cytosol

### **IV. REACTIONS DE DEGRADATION :**

#### **A. REACTIONS DE PHASE I :**

##### **1.Oxydation :**

Les plus importants systèmes enzymatiques catalysant ces processus mettent en jeu le Cytochrome P-450 et la NADPH-Cytochrome P-450 réductase.

Dans ces réactions, un atome d'oxygène moléculaire est réduit et l'autre est incorporé dans le substrat.

##### **a. Oxydations microsomiales :**

##### **a.1-Réactions dépendantes des cytochromes P450 :**

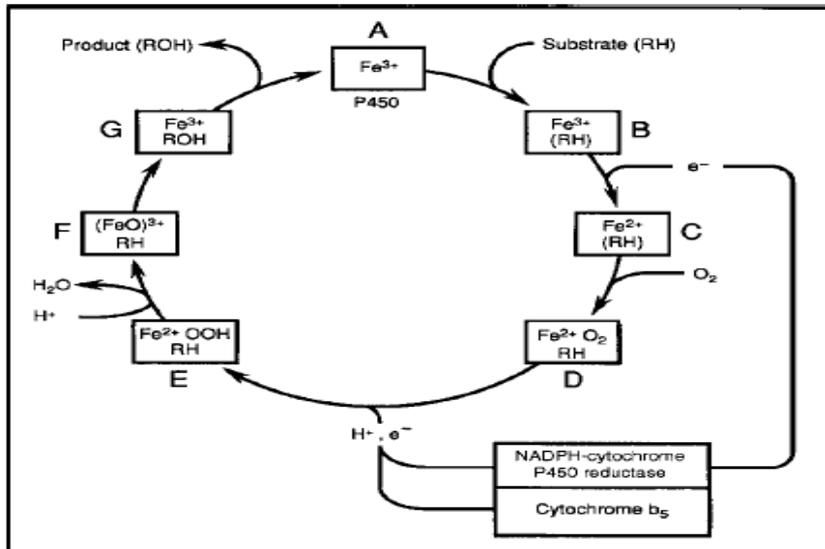
#### **Cytochrome P450**

**Définition** : superfamille d'enzymes ayant plusieurs caractéristiques communes. On les désigne sous le nom d'iso-enzymes. Ces enzymes sont des hémoprotéines contenant une molécule d'hème/protéine, renfermant chacune un atome de fer qui peut passer de l'état ferrique à l'état ferreux, ce qui confère au cytochrome des propriétés oxydoréductrices, les « cyp » se distinguent par leur apoprotéines.

**Remarque** : Hémoprotéine : groupement prosthétique=Hème(protoporphyrineIX+ fer) + Apoprotéine (45à 55 KDA)

- Le substrat xénobiotique réagit avec la forme oxydée ( $Fe^{3+}$ ) du cyt P450 pour former un complexe enzyme-substrat.La cyt P450 réductase accepte un électron (provenant du NADPH) qui réduit le complexe oxydé cyt P 450-substrat.

- Le complexe cyt P 450-substrat sous forme réduite ( $Fe^{2+}$ ) réagit alors avec l'oxygène moléculaire et un second électron du NADPH cédé par la même réductase flavoprotéique pour former une espèce oxygénée activée.
- Lors de l'étape finale, un atome d'oxygène est libéré sous forme d' $H_2O$ , et le second atome d'oxygène transféré au substrat ; à la libération du substrat oxydé, l'enzyme du cyt P 450 oxydé est régénérée.



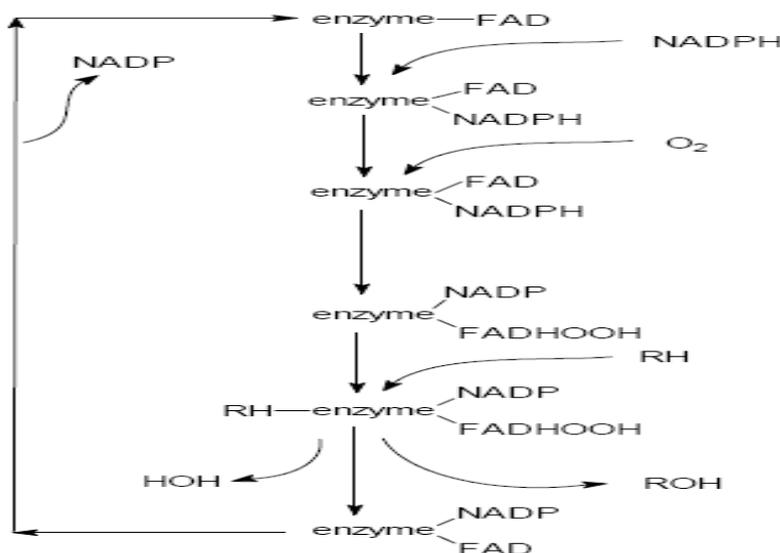
**a.2-Oxydations non dépendantes des cytochromes P450 :**

Oxydation par la prostaglandine synthétase : ce système fait intervenir deux enzymes : cyclo oxygénase( cox) et peroxydase.

**a.3-Mono oxygénases dépendant du FAD :**

Système enzymatique catalysant l'oxydation de divers composés aminés, soufrés... (Organophosphorés).

Contrairement au système mono oxygénasique dépendant des cyt P450, la fixation du substrat s'effectue après la réaction avec l'oxygène.



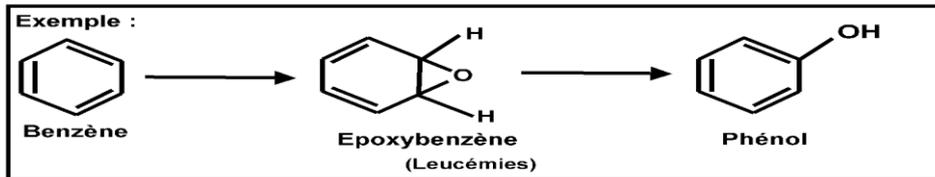
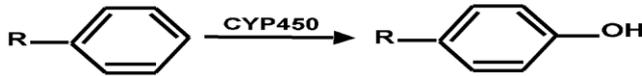
**Exemples de réactions d'oxydation microsomale :**

- Oxydation aliphatique : oxydation de composés aliphatiques  $C_6 H_{14} \rightarrow C_6 H_{13} OH$ .
- Epoxydation : Aldrine  $\rightarrow$  Dieldrine
- O-désalkylation : p-nitroanisole  $\rightarrow$  p-nitrophénol

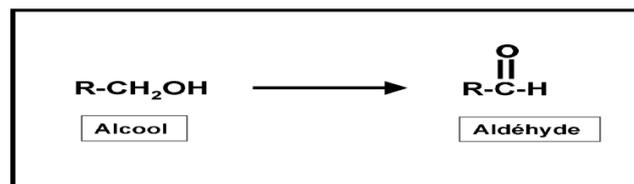
**Oxydation : Hydroxylation**

**Hydroxylations aromatiques : phénols via époxydes intermédiaires**

**Aromatique : se sont des chaînes fermées (série cyclique).**



**Oxydation d'un alcool**

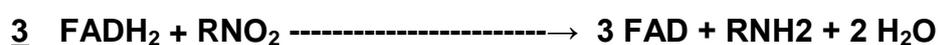
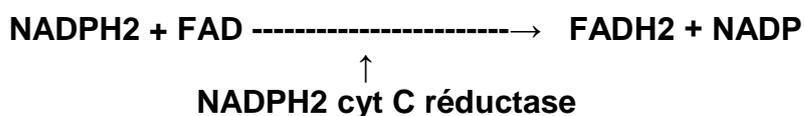


**b.Oxydation non microsomiales :**

- \* **Oxydation des amines :** La monoamine oxydase est localisée dans les mitochondries et la diamine oxydase est une enzyme soluble .Les deux sont impliquées dans l'oxydation des amines primaires, secondaires et tertiaires (par exemple la 5-hydroxytryptamine et la putrescine) en aldéhydes.
- \* **Déshydrogénation des alcools et des aldéhydes :**  
 Catalysée respectivement par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase :  
 Éthanol  $\rightarrow$  acétaldéhyde  $\rightarrow$  acide acétique.
- \* **Aromatisation des alicycliques.**
- \* **Oxydation des dihydrodiols.**

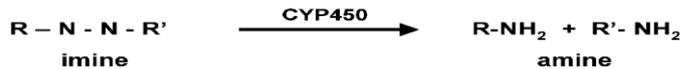
**2 .Réduction :**

Les systèmes enzymatiques du réticulum endoplasmique hépatique réduisent les composés aromatiques nitrés et azoïques en amines.  
 Les deux systèmes enzymatiques réducteurs sont constitués de flavoprotéines ayant le FAD comme groupement prosthétique. Il est probable que des enzymes microsomiques (NADPH2 cyt C réductase) réduisent le FAD en FADH2 qui lui même réduit non enzymatiquement le substrat.



**Principales réactions de la phase I  
 Réduction**

**Azoréduction**



**Nitroréduction**



**Carbonylréduction**



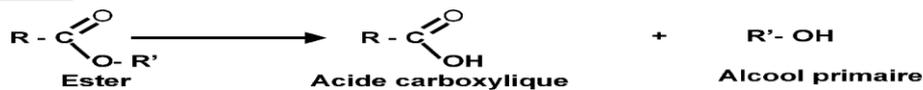
**3.Hydrolyse :**

De nombreux toxiques contiennent des liaisons sensibles à l'hydrolyse ; ce sont essentiellement des esters, des amides et des composés phosphorés.

- Les estérases, généralement localisées dans la fraction soluble de la cellule :
- Arylestérases hydrolysant les esters aromatiques.
- Cholinestérases hydrolysant les esters dont le résidu est un alcool.
- Contrairement aux estérases, les amidases ne peuvent être classées en fonction de leur spécificité pour leur substrat.

**Principales réactions de la phase I  
 Hydrolyse**

**Esters**



**Amides**



**C. REACTIONS DE PHASE II : LA CONJUGAISON**

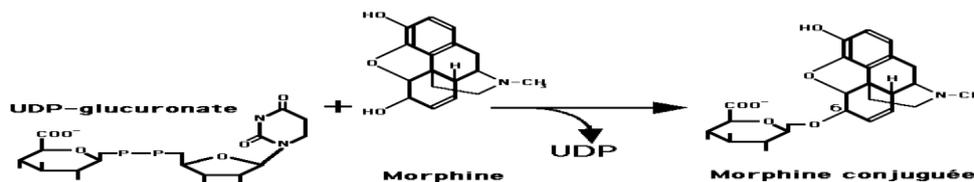
Elle comporte les réactions de conjugaison, soit par:

- L'acide glucuronique (glucuroconjugaison),
- La glycine (glycoconjugaison),
- Le sulfate (sulfoconjugaison catalysée par des sulfotransférases) L'acétate (acétylation catalysée par des N-acétyl transférases)
- Le glutathion.
- R-OH → R-O- Ac. glucuronique (glucuroconjugaison)
- R-NH2 → R-NH- COCH3 (N-acétylation)
- R-OH → R-O- SO3 (sulfatation)

## 1.Glucuroconjugaison : mécanisme principal

Elle est catalysée par des **UDP-glucuronyl-transférases** (uridine diphosphate glucuronyl transférases) localisée au niveau de réticulum endoplasmique surtout du foie et accessoirement du rein, de la peau et de l'intestin qui favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre d'une molécule. **Le coenzyme étant l'UDPGA** (acide uridine-5'diphosphate- -D-glucuronique). La morphine et le paracétamol sont deux exemples de médicaments glucuroconjugués

### *Glucuroconjugaison*



#### Exemples de composés glucuronides :

##### -O-glucuronides :

Phénol , Alcools (dichloroéthanol), Acides carboxyliques et les Hydroxylamines

##### -N-glucuronides :

Dérivés aminés aromatiques (aniline), Amides, Composés azotés hétérocycliques

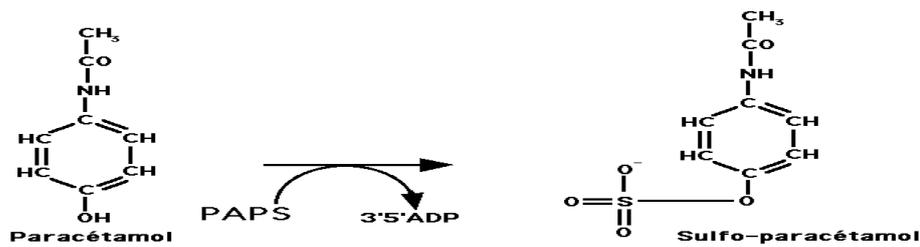
##### -S-glucuronides: Groupements thiols (thiopental)

- Hydrolyse possible par les  $\beta$ -glucuronidases (intestin)  $\rightarrow$  cycle entero-hépatique.
- La solubilité aqueuse augmentée des composés glucuroconjugués facilite leur élimination dans les urines ou la bile.

## 2.Sulfoconjugaison :

- La sulfoconjugaison est aussi une réaction importante pour les groupements hydroxylés.
- **Enzyme: sulfotransférases** cytosoliques (foie, rein, intestin, poumons) catalysent le transfert d'un soufre inorganique de la molécule activée donatrice, le **3'-phosphoadénosine-5'phosphosulfate PAPS ( coenzyme )**, au groupement hydroxylé des phénols et alcools aliphatiques.
- La sulfoconjugaison concerne : phénols, alcools, amines, acides carboxyliques.

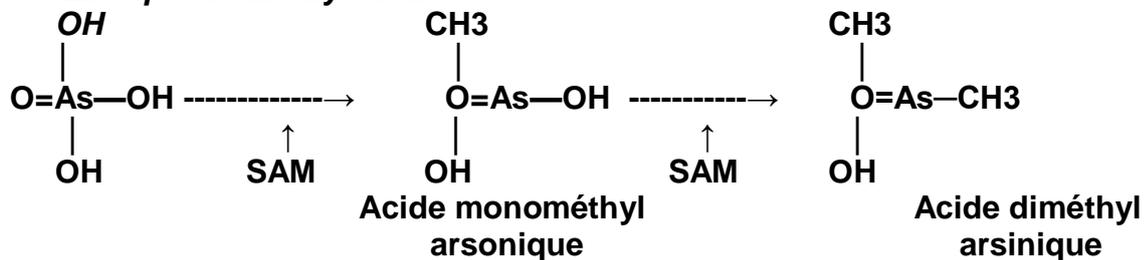
## Sulfoconjugaison



### 3.Méthylation :

- Cette réaction est catalysée par des **méthyltransférases**.
- Le **coenzyme** est la **S-adénosylméthionine (SAM)**.
- La méthylation n'est pas la voie majoritaire de biotransformation des toxiques, en raison de la plus grande disponibilité en UDPGA pour former des glucuronides, et de plus les produits méthylés ne sont pas nécessairement plus hydrosolubles.

**Exemple de méthylation :**



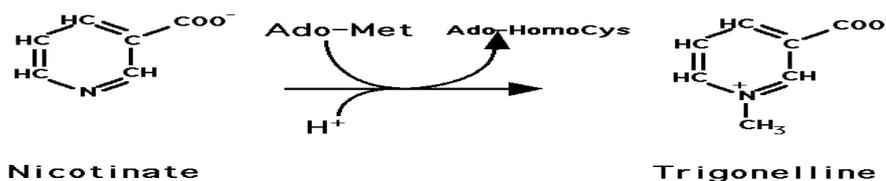
**Exemple:**

Les R° de méthylation sont des R° de détoxification qu'on rencontre dans certaines voies métaboliques comme le catabolisme des catécholamines, catalysée alors par la **catéchol-O-méthyl transférase (COMT)**.

**Le coenzyme** qui permet le transfert du radical méthyl S-adénosylméthionine,

- La méthylation de la nicotine est une des voies de détoxification de cet alcaloïde du tabac :

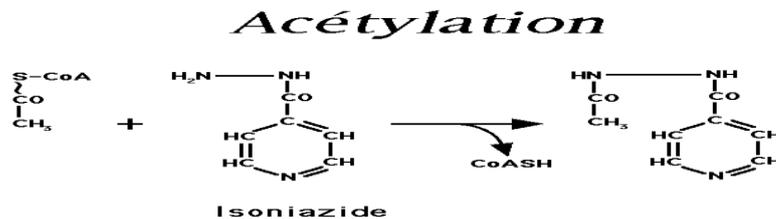
## Méthylation



### 4.Acétylation :

- L'acétylation implique le transfert de groupements acétylés sur des amines aromatiques primaires, des hydrazines, des hydrazides, des sulfamides et certaines amines aliphatiques primaires.

- **L'enzyme et le coenzyme** nécessaires sont respectivement **les N-acétyltransférases et l'acétyl coenzyme A**.
- Dans certains cas, comme pour l'Isoniazide, l'acétylation provoque une diminution de la solubilité de l'amine et augmente sa toxicité.

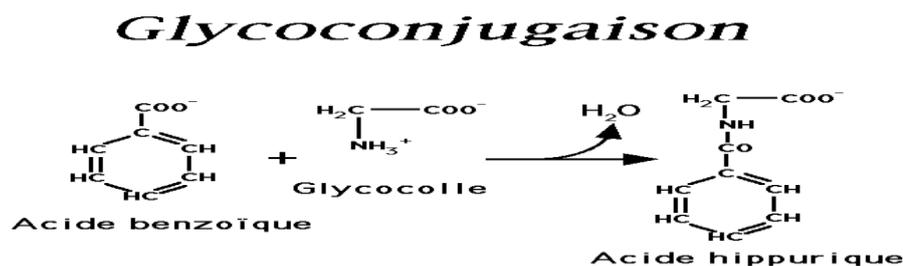


### 5.Conjugaison mercapturique :

- L'acide mercapturique : N-acétyl Cysteine ( acide aminé soufré)  
Elle Concerne les métaux thiooprives(Pb, Cu ,As, Cad...)et les hydrocarbures aromatiques halogénés ou nitrés.

### 6.Glycoconjugaison :

- La conjugaison avec le glyocolle est une des réactions principales du métabolisme des acides biliaires. De nombreuses substances aromatiques xénobiotiques sont conjuguées avec le glyocolle au cours des réactions de détoxification de phase II en anaerobiose.
- L'acide benzoïque est un produit résultant du métabolisme de nombreux xénobiotiques. Après conjugaison avec le glyocolle, il donne l'acide hippurique.



### 7.Conjugaison avec le glutathion :

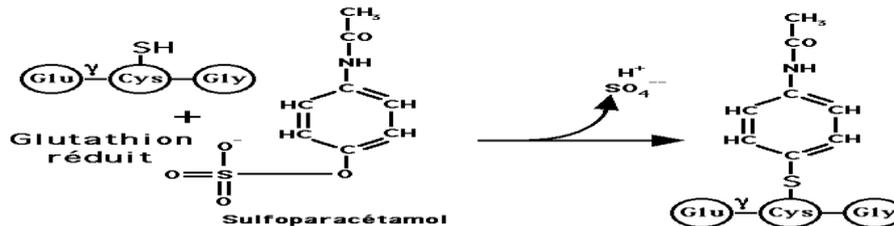
- Cette réaction est catalysée par le **glutathion transférase** localisé au niveau de réticulum endoplasmique ou dans le cytoplasme, **Le cofacteur** étant le **glutathion**.
- Les substances qui sont conjugués par le glutathion sont :
  - \*les composés aromatiques comme les hydrocarbures polycycliques généralement après leur oxydation en dérivés époxydes.
  - \* dérivés halogénés aliphatiques comme les iodures de méthyle, le bromure d'éthyle.
  - \* Dérivés halogénés aromatiques comme le bromobenzène.
  - \*Époxydes
    - Dans l'alcoolisme chronique le taux de glutathion étant profondément diminué, ces réactions  
-sont beaucoup plus difficiles.

-La conjugaison des métabolites électrophiles des xénobiotiques au glutathion, un tripeptide, représente une voie majeure de détoxication.

- Exemples de substances conjuguées au GSH :

Substances donnant naissance à des métabolites électrophiles : Benzène (époxyde), Naphtalène, HAP (époxydes).

### Conjugaison au glutathion



### 8. Conjugaison à la glycine :

Se fait en deux étapes :

- Activation du substrat (acide carboxylique) par **CoA** (consomme ATP).
- Catalyse : **Acyltransférases** (transfert de l'acyle sur la glycine).

### 9. Conjugaison au soufre : $CN^- + S_2O_3^{2-} \longrightarrow SO_3^{2-} + SCN^-$

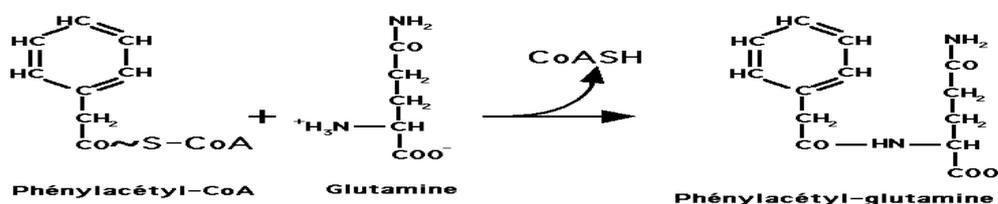
### 10- Glutamoconjugaison :

- Certains métabolites comme le phénylacétate, produit final du métabolisme de la phénylalanine
- lorsqu'elle n'est pas hydroxylée en tyrosine, sont conjugués avec la glutamine au cours des réactions de phase II

### TRANSFORMATIONS DIVERSES

- Ouverture de cycle aromatique
- Cyclisation
- Déshalogénéation.

### Glutamoconjugaison



## V. CONSEQUENCES DE LA BIOTRANSFORMATION

En général :

- → **Réduire la toxicité** : (transformation des cyanures en thiocyanates).
- → **Accélérer l'excrétion** : obtention d'un composé plus polaire, plus hydrophile favorisant donc son excrétion rénale.
- → **Bioactivation (substances plus toxiques)** : certains composés chimiquement stables peuvent être convertis en métabolites réactifs.

## **V. FACTEURS INFLUENÇANT LA BIOTRANSFORMATION**

**-A.Facteurs génétiques** (polymorphisme génétiques)

**-B.Facteurs physiopathologiques** : âge, sexe, grossesse, nutrition , maladies...

### **L'âge:**

- **Fœtus** : La glucuroconjugaison, la sulfatation, la conjugaison au glutathion et l'époxyde hydrolase sont aussi actives, mais à des niveaux faibles chez le fœtus.
- **Les nouveau-nés** : sont capables de catalyser des réactions de biotransformation de phase I, bien que les vitesses de ces réactions soient généralement plus lentes que celles des adultes.
- **En général**, les diminutions de la masse hépatique, de l'activité des enzymes hépatiques et du flux sanguin hépatique liées à l'âge s'accompagnent d'une diminution de l'ensemble des capacités du foie chez les personnes âgées.

### **Sexe :**

- -Trichloéthylène : préférentiellement oxydé en TCA chez la femme et en TCE (trichloéthanol) chez l'homme.
- - La demie vie biologique des benzodiazépines est plus longue chez la femme que l'homme.

### **Grossesse :**

- Entraîne une réduction de l'activité des enzymes (ainsi lors de prise des contraceptifs oraux), les réactions d'oxydations sont nettement réduites.
- A la fin de grossesse la réaction de glucuroconjugaison est très réduite du à la présence de grande quantité de progestérone et de prégnenolone qui sont des inhibiteurs de glucoronyl transférase

### **Nutrition :**

- Un état de déshydratation modifie la distribution et ainsi la toxicité des substances hydrosolubles.
- Les substances stockées dans le tissu adipeux (organophosphorés) peuvent être mobilisés en période de jeune engendrant des manifestations toxiques.
- Un régime déficient en calcium augmente l'absorption intestinale du Pb.

**Espèce** : l'imipramine est active chez l'homme et le rat mais elle est peu active chez le lapin et la souris. La vitesse de métabolisme de la Péthidine est 20%/h chez l'homme et de 80%/h chez le chien.

**Hormones** : Stéroïdes en général stimulent l'activités des enzymes microsomiques.

### **Interactions médicamenteuses :**

- Inducteurs : Barbiturique.
- Inhibiteurs : Cimétidine.

### **Les maladies :**

-Insuffisances hépatiques et rénales sont à l'origine de modification de la biotransformation des xénobiotiques(  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique=clairance rénale et hépatique).

### **Facteurs environnementaux :**

**Température** : au froid l'activité de certaines enzymes microsomales peut être augmentée.

**Lumière** : chez un animal maintenu à l'obscurité, le métabolisme de l'hexobarbital est plus rapide que celui d'un animal exposé à la lumière. Influence de la photothérapie sur le métabolisme de la bilirubine.