

BIOTRANSFORMATION DES XENOBIOTIQUES

Introduction

Les principaux sites de la biotransformation sont le foie, les poumons, l'estomac, les intestins, les reins, la peau et le plasma

La biotransformation se fait en deux phases :

- 1- Réaction de phase 1 : réaction de fonctionnalisation comprend, oxydation réduction et hydrolyse.
- 2- Réaction de phase 2 : réaction de conjugaison, incluant la production d'un conjugué bio synthétisé à partir de la liaison du métabolite fonctionnel de la réaction 1 avec un composé ou un produit métabolique endogène.

Bien que la biotransformation se traduit souvent par une désintoxication, les réactions de phase 1 peuvent activer des substances anodines.

1-Réaction de phase1 :

1.1 **Oxydation** : la biotransformation de nombreux toxiques impliquent des processus oxydatif multienzymatiques de la famille des cytochromes P450, NADPH cytochrome P450 réductase , au cour de ces réactions l'atome d'oxygène moléculaire est réduit en eau et l'autre est incorporé dans le substrat.

* Quelques exemples d'oxydation au niveau du réticulum endoplasmique :

A-Oxydation aliphatique : implique des composés aliphatique comme l'hexane ou de chaine latérale aliphatique de composés aromatiques par exemple le

n- Propyl benzene → 3-phenylpropan1-ol ou2-ol ou3-ol

B-Désamination oxydative: par exemple les amphétamines qui se transforme en phényle acétone.

C-Oxydation du phosphore :

Di-phenylmethylmethylphosphorine → oxyde de di-phenylmethylphosphorine

D-La sulfoxydation : methiocarbe → methiocarbe sulfoxyde

*Exemple d'oxydation au niveau mitochondriale

Oxydation d'amine ; par la monoamine oxydase qui a des effets sur les amines I aire, II aire et III aire. Exemple 5hydroxytryptamine putrescine

Déshydrogénation des alcools et aldéhydes : catalysée spécifiquement par l'alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase.

Éthanol → acétaldéhyde → acide acétique

2-Réduction

Les xénobiotiques peuvent être réduits par les réductases (faisant intervenir les bactéries intestinales). Glutathion peroxydase, glucosidases.

* Réduction microsomale :

2-1 Réduction des dérivés nitres ;

Nitrobenzène → nitrosobenzène → phenylhydroxylamine → alanine

2-1 Réduction des dérivés azoïques

Azobenzène → aniline

3-Hydrolyse :

De nombreux toxiques contiennent des liaisons sensibles à l'hydrolyse. Ce sont essentiellement des esters, des amides et des composés phosphorés. Les tissus des mammifères y compris le plasma contiennent de grandes quantités d'estérase, d'amidase localisés dans le cytoplasme.

* Les estérase sont classées en 4 catégories :

1- les aryl estérase hydrolysent les esters aromatiques.

2- les carboxyle estérase catalysent les esters aliphatiques.

3- les choline estérase catalysent les composés ester dont le résidu est un alcool.

4- les acetyl estérase hydrolysent les esters dans la moitié acide est l'acide acétique.

2-reaction de phase 2 ou de conjugaison

Elle implique plusieurs types de métabolites endogènes qui peuvent former des conjugués avec les toxiques et leurs métabolites, ces conjugués sont en générale plus hydrosolubles et plus facilement éliminés.

2-1-Glucuroconjugaison : c'est la conjugaison la plus courante et la plus importante. L'enzyme catalysant cette réaction est l'UDP glucuranyl transférase et le coenzyme UDPGA. Acide uridine diphospho 5'- α -D glucuronique localisée dans le réticulum endoplasmique.

4 classes de toxiques sont capables de se conjuguer avec l'acide glucuronique

1- les alcools aliphatiques ou aromatiques

2- les acides carboxyliques

3- les composés soufres

2-2-la sulfoconjugaison : par la sulfotransferase qui se trouve dans la fraction cytosolique du foie, rein, intestins, le coenzyme c'est le Paps(3' phosphoadenosine, 5'phosphosulfate), les groupes nécessaires pour la formation de sulfate sont les phenols , les alcool aliphatiques et amines aromatiques.

- 1- La methylation : par la methyltransferase, le coenzyme (5-adenosyl methionine), le produit est moins hydrosoluble et peu réactif.
- 2- Acylation dans certain cas la solubilité est diminuée mais la toxicité est élevée.
- 3- Conjugaison des acides aminés : cette réaction est catalysée par des acides amines déjà conjugués et le COA. Les acides carboxyliques aromatiques, les aryl acides, peuvent se conjuguer principalement à la glycine, la glutamine.
- 4- Conjugaison de glutathion : réaction très importante pour la détoxification de l'organisme par la glucathion S transferase et le cofacteur est le glutathion qui réagit avec des métabolites électrophiles et prévient contre leur effet nocif sur la cellule. Une exposition prolongé à un toxique entraine une diminution de la quantité de glutathion et provoque des effets nocifs.

BIOACTIVATION

Certains composés chimiquement stable peuvent être convertis en métabolites réactif(instable), ces réactions sont en générale catalysées par des monooxygenases à cytochrome P450 et d'autre enzyme y compris la flore intestinale qui intervient dans certains cas.

Les métabolites réactifs comme les époxydes peuvent se lier de façon covalente a des macromolécules cellulaires et provoquent des nécroses et ou des cancers. Les radicaux libres peuvent causés une peroxydation lipidique, entraînant des dommages tissulaires.

1-Formation d'époxyde.

De nombreux composés aromatiques donnent des epoxydes par l'intervention de la monooxygenase microsomale.

bromobenzene $\xrightarrow{\quad}$ époxyde de bromobenzene

2-N-hydroxylation

Les N- hydroxy sont des molécules instables qui peuvent se lier de façon covalente aux macromolécules et provoquent des lésions tissulaires ou alors ils peuvent se conjuguer à l'acide glucuronique afin d'être excréter ou se conjuguer à l'acide sulfurique ou acétique qui induit dans ce cas une molécule instable et cancérigène.

3-formation des radicaux libres

Ils sont formés au cour du métabolisme de certains composés halogènes. Exemple le tétrachlorure de carbone forme le radical trichloromethyl qui est une source de peroxydation lipidique.

L'éthanol peut être oxydé en acétaldéhyde par une déshydrogénase induisant la cirrose hépatique ou cancer du foie.

Soraya Bendimerad