

Rozdział VI

MECHANIZMY BIOTRANSFORMACJI

1. LOSY KSENOBIOTYKÓW W ORGANIZMIE

Głównymi procesami metabolizmu ksenobiotyków w organizmie są:

- wchłanianie (absorbpcja);
- rozmieszczenie (dystrybucja);
- przemiany biochemiczne (biotransformacja);
- wydalanie.

Ksenobiotyk – greckie słowo *xenos* oznacza „obcy”. Ksenobiotykiem jest **każda substancja niebędąca naturalnym składnikiem żywego organizmu, który jest na nią narażony: substancja egzogenna lub materiał antropogenny o strukturze nie występującej w przyrodzie, do których organizmy nie przystosowały się na drodze wcześniejszej ewolucji.**

Główne grupy substancji obcych dla człowieka to: leki, pestycydy, niektóre substancje celowo dodane do żywności oraz zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego. Zanieczyszczenia środowiska można traktować bardzo szeroko: zanieczyszczenia pochodzenia zawodowego i komunalnego, zanieczyszczenia wewnątrzdomowe i zewnątrzdomowe, zanieczyszczenia pochodzenia chemicznego i organicznego, kancerogenne i niekancerogenne itd. Ze względu na wielką różnorodność ksenobiotyków zarówno drogi wchłaniania do organizmu, drogi rozprzestrzeniania się wewnątrz ustroju, metabolizm ksenobiotyków, jak i drogi wydalania mogą wykazywać duże odrębności. Poniższe omówienie z konieczności ogranicza się do podania głównych dróg ustrojowych oraz tylko głównych przemian wewnątrz ustroju człowieka.

1. Drogi wchłaniania

Egzogenne substancje toksyczne wchłaniane są do organizmu trzema głównymi drogami:

- drogi oddechowe,
- skóra,
- układ pokarmowy.

Drogi oddechowe

Substancje gazowe oraz substancje występujące w postaci par lub aerozolu dostają się z powietrzem oddechowym do pęcherzyków płucnych, a następnie dyfundując przez błonę pęcherzykowo-włośniczkową, przedostają się do krwi. W ten sposób przenikają przede wszystkim związki dobrze rozpuszczalne w płynach ustrojowych. Natomiast substancje o złej rozpuszczalności w płynach ustrojowych mogą pozostawać długo w płucach, a usuwane są najczęściej na drodze fagocytozy. W przypadku aerozoli i zawiesin istotną rolę odgrywa wielkość cząsteczek. Cząstki o średnicy powyżej 5 mikrometrów są prawie w całości zatrzymywane w górnych drogach oddechowych. Do pęcherzyków płucnych docierają cząsteczki o średnicy 1–3 mikrometrów. Jeżeli wielkość cząstek jest mniejsza niż 1 mikrometr, ulegają one wówczas tak szybkiemu i całkowitemu wchłanianiu jak po podaniu dożylnym.

Poprzez układ oddechowy do organizmu przedostają się między innymi: tlenek węgla, będący przyczyną największej liczby zatruć ostrych oraz krzemionka indukująca rozwój pylicy. Substancje lotne dobrze rozpuszczalne w wodzie (amoniak, chlorek wodoru) wchłaniają się już w górnych drogach oddechowych, natomiast słabo rozpuszczalne (ozon, tlenki azotu, fosgen) trafiają prawie w całości do pęcherzyków płucnych.

Przenikanie ksenobiotyków z pęcherzyków płucnych do układu krwionośnego jest uzależnione od ich rozpuszczalności we krwi. Im rozpuszczalność substancji jest większa, tym więcej jej przenika, na przykład eter i alkohol etylowy przechodzą z pęcherzyków do krwi prawie w całości, natomiast substancje słabo rozpuszczalne we krwi, na przykład dwusiarczek węgla, etylen, tylko w niewielkiej części.

Skóra

Skóra stanowi najważniejszą barierę oddzielającą organizm ludzki od środowiska zewnętrznego. Proces wchłaniania przez nieuszkodzoną skórę zachodzi stosunkowo wolno, jednak niektóre substancje, na przykład insektycydy fosforoorganiczne oraz karbaaminianowe wykazują większą toksyczność, jeśli są absorbowane przez skórę niż po dostaniu się do organizmu drogą doustną.

- Wyróżniamy dwa zasadnicze mechanizmy przenikania ksenobiotyków przez skórę:
- transport transepidermalny,
 - transport transfolikularny.

Transport transepidermalny jest głównym sposobem przenikania ksenobiotyków. Poprzez poszczególne warstwy naskórka oraz skórę właściwą i przestrzenie międzykomórkowe wchłaniają się – na zasadzie dyfuzji biernej lub absorpcji konwekcyjnej

(przez pory): węglowodory aromatyczne i alifatyczne, aromatyczne aminy i związki nitrowe, związki fosforoorganiczne, tetraetylek ołowiu, disiarczek węgla.

Transport transfolikularny zachodzi z pominięciem naskórka, głównie poprzez gruczoły łojowe i mieszki włosów, częściowo również przez gruczoły potowe. W ten sposób wchłaniają się metale ciężkie, w tym także ich połączenia organiczne.

Substancje egzogenne, w zależności od ich charakteru chemicznego oraz stopnia rozpuszczalności w lipidach i w wodzie, mogą działać drażniąco na powierzchnię skóry i prowadzić do stanu zapalnego lub przenikać przez skórę, łączyć się z białkami i powodować stan uczulenia. Mogą wreszcie przenikać przez skórę do krwi i powodować zatrucie ogólne, niekiedy ciężkie lub nawet śmiertelne. Podwyższona wilgotność skóry wzmacnia wchłanianie. Pocenie zwiększa ilość tłuszczu na skórze i tym samym wzrasta wchłanianie związków rozpuszczalnych w tłuszczu. Otarcie skóry zwiększa jej zdolność wchłaniania nawet kilkadziesiąt tysięcy razy. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że skóra na przykład moszny nie stanowi żadnej przeszkody dla przenikania substancji chemicznych. Stąd też wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne obecne w smołe, sady i smarach są przyczyną występowania zawodowego raka skóry moszny.

Układ pokarmowy

Egzogenne związki toksyczne dostają się do ust zwykle drogą pośrednią, przeniesione rękami lub wraz z pożywieniem, w czasie picia napojów lub palenia papierosów, a więc głównie przy pewnych zaniedbaniach higienicznych. Droga ta odgrywa zasadniczą rolę przy zatruciach typu samobójczego oraz w zatruciach przemysłowych. Drogą doustną często podawane są leki. Niektóre leki, na przykład nitrogliceryna przy podaniu podjęzykowym wchłania się 2–3 razy szybciej niż z żołądka. W jamie ustnej częściowo absorbują się również: nikotyna, kokaina, cyjanki, alkohole. W żołądku dobrze wchłaniają się kwasy o $pK_a > 1$, w niewielkim tylko stopniu zjonizowane (fenol, kwas salicylowy, benzoesowy) oraz bardzo słabe zasady o $pK_a < 3$ (kofeina, teofilina, acetanilid), natomiast mocne kwasy nie ulegają wchłanianiu.

Głównym miejscem wchłaniania jest jelito, zwłaszcza cienkie. Decyduje o tym olbrzymia powierzchnia błony śluzowej oraz jej anatomiczne przystosowania do procesów absorpcji, a ponadto jelita posiadają zdolność wchłaniania selektywnego. W jelitach dobrze wchłaniają się zarówno lipofilne nieelektrolity, jak i niezjonizowane formy słabych kwasów i zasad. Jedynie mocne elektrolity: kwasy i zasady się nie wchłaniają. Przy wymieszaniu egzogennej trucizny z płynami czy z pokarmem dochodzi między nimi do interakcji, co wpływa na obniżenie zdolności wchłaniania. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że niektóre substancje wcale nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego, na przykład połknięcie rtęci metalicznej z rozbitego termometru nie doprowadza do zatrucia i nie wymaga żadnych działań leczniczych, gdyż rtęć wydalą się w stanie niezmiennym ze stolcem. Natomiast połączenia organiczne rtęci, na przykład metylortęć, wchłaniają się prawie całkowicie.

Ksenobiotyki wchłonięte z przewodu pokarmowego do krwi układu wrotnego przedostają się żyłą wrotną do wątroby, gdzie zachodzą już procesy biotransformacji.

2. METABOLIZM KSENOBIOTYKÓW

Substancje chemiczne do tkanek i narządów dostają się po przeniknięciu przez błony biologiczne na zasadzie transportu:

- biernego,
- nośnikowego,
- aktywnego.

Zostają wówczas pokonane bariery nabłonkowe poszczególnych układów oraz błony białkowo-lipidowe oddzielające różne tkanki od płynów ustrojowych.

Tylko niektóre substancje chemiczne nie ulegają przemianom metabolicznym w ustroju człowieka i działają w swej pierwotnej formie, a następnie są wydalane (związki silnie polarne, na przykład kwasy sulfonowe lub aminy czwartorzędowe, czy też substancje bardzo lotne, na przykład eter etylowy). Większość ksenobiotyków ulega endogennym przemianom i z ustroju są wydalane w postaci metabolitów. W przypadku detoksykacji metabolity są mniej toksyczne w stosunku do substratu lub wręcz stają się nietoksyczne; ale mogą też stawać się bardziej toksyczne niż dostarczony do organizmu substrat. Stąd też mylące jest częste nazywanie całokształtu zachodzących reakcji słowem „detoksykacja”, gdyż ksenobiotyki mogą ulegać również procesowi aktywacji i wówczas powstają związki bardziej aktywne lub wręcz toksyczne. W związku z tym na określenie przemian wewnątrzustrojowych ksenobiotyków używany będzie termin „biotransformacja”. **Głównym celem biotransformacji ksenobiotyków jest zwiększenie ich rozpuszczalności w wodzie (czyli zwiększenie ich polarności) dzięki czemu ułatwione jest ich wydalanie z ustroju.** Bardzo silnie hydrofobowe ksenobiotyki mogłyby przebywać w tkance tłuszczowej niezmiernie długo.

Biotransformacja szkodliwych dla człowieka egzogennych substancji odbywa się na drodze enzymatycznej. Enzymy biorące udział w procesach biotransformacyjnych zlokalizowane są w: nerkach, płucach, jelicie cienkim, gonadach, skórze, osoczu krwi, jednak najważniejszą rolę odgrywają enzymy siateczki śródplazmatycznej hepatocytów.

Enzymy mikrosomalne biorą udział w reakcjach utleniania, redukcji i sprzęgania. Enzymy katalizujące utlenianie ksenobiotyków są zaliczane do monoooksygenaz.

Utlenianie zachodzi głównie przy udziale monoooksygenaz zawierających cytochrom P-450. Jeden z atomów cząsteczki tlenu wprowadzony zostaje do substratu, drugi zaś redukuje się, tworząc cząsteczkę wody. Elektrony przenoszone są wówczas przez układ przenośników elektronów: cytochrom P-450, reduktaza NADPH-cytochrom P-450 oraz czynnik lipidowy.

Reakcje utleniania i redukcji zachodzące pod wpływem monoooksygenaz frakcji mikrosomalnej wątroby i innych narządów obejmują różne typy reakcji – łącznie zaliczane są do reakcji fazy pierwszej.

FAZA PIERWSZA

Główne z nich to:

- 1) **hydroksylacja** – podstawienie grupy hydroksylowej do łańcuchów bocznych węglowodorów aromatycznych i barbituranów;
- 2) **oksydatywna dezaminacja** – utlenienie amin endogennych (aminy katecholowe, poliaminy, histamina) do ketonów pod wpływem oksydazy aminowej w obecności NADPH i tlenu cząsteczkowego;
- 3) **epoksydacja** – przyłączenie do podwójnego wiązania atomu tlenu z utworzeniem pierścienia trójczłonowego; epoksydacji ulegają między innymi wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (metabolity epoksydowe mogą wykazywać działanie mutagenne i rakotwórcze);
- 4) **desulfurylacja** – podstawienie tlenu w miejsce siarki; insektycydy fosfororganiczne, tiobarbiturany, pochodne tiomocznika → ulegają biotransformacji do metabolitów z reguły bardziej toksycznych;
- 5) **redukcja związków nitrowych** – odpowiednie reduktazy w warunkach beztlenowych przekształcają aromatyczne związki nitrowe i azozwiązki (nitrobenzen, chloramfenikol) do amin pierwszorzędowych. Produktami pośrednimi mogą być związki nitrowe i hydroksyloaminy, indukujące tworzenie się methemoglobiny.

Pozamikrosomalne reakcje oksydacyjno-redukcyjne

Biotransformacja ksenobiotyków zachodzi także przy udziale enzymów umiejscowionych w mitochondriach i cytosolu wątroby, nerek, płuc i innych narządów oraz w osoczu. Ten typ biotransformacji obejmuje głównie utlenianie alkoholi i aldehydów

- **utlenianie alkoholi** – etanol i inne alkohole alifatyczne przy udziale dehydrogenazy alkoholowej utleniają się głównie w cytosolu wątroby; alkohole pierwszorzędowe utleniają się do aldehydów, a alkohole drugorzędowe do ketonów;
- **utlenianie aldehydów** – aldehydy alifatyczne i aromatyczne utleniają się do kwasów karboksylowych, na przykład aldehyd octowy utlenia się do kwasu octowego przy udziale enzymu – dehydrogenazy alkoholowej;
- **hydroliza enzymatyczna** – ulegają jej głównie związki o budowie estrów i amidów oraz karaminiany i nityle.

FAZA DRUGA

W fazie drugiej związki hydroksylowane lub zmienione w inny sposób w fazie pierwszej ulegają przekształceniu przez swoiste enzymy do różnych metabolitów polarnych w reakcjach sprzęgania z kwasem glukuronowym, siarkowym lub octowym, glutationem lub pewnymi aminokwasami lub też przez metylację. W wyniku tych reakcji związki te stają się jeszcze bardziej rozpuszczalne w wodzie i mogą ewentualnie zostać wydalone, głównie z moczem lub żółcią.

Glukuronidacja – reszta glukuronidowa z kwasu UDP-glukuronowego przy udziale enzymów – transferaz glukuronolowych – ulega związaniu przez tlen, azot lub grupę siarkową z substancjami, które posiadają grupy wodorotlenowe, karboksylowe, ami-

nowe i sulfhydrylowe. Wiele związków, na przykład fenole, sterole, alanina, kwas benzoesowy wydalone są pod postacią glukuronidów.

Sprzęganie z siarką i siarczanami (sulfatacja)

- fenole, alkohole pierwszo- i drugorzędowe, aminozwiązki alifatyczne i aromatyczne po reakcji sprzęgania z siarczanem przechodzą w estry siarkowe;
- cyjanowodór i cjanki przechodzą w rodanki (izotiocyaniany);
- niektóre metale przechodzą w siarczki.

Sprzęganie z glutationem

Glutation (trójpeptyd składający się z kwasu glutaminowego, cysteiny i glicyny) – aktywną grupą jest reszta sulfhydrylowa SH cysteiny, a enzymami katalizującymi reakcje sprzęgania są – występujące głównie w cytozolu hepatocytów – S-transferazy glutationowe. Koniugaty glutationowe ulegają jeszcze dalszym przemianom (odszczerpienie grupy glutamylowej i glicynowej, przyłączenie grupy aminowej), zanim zostaną wydalone z organizmu. W ten sposób następuje metabolizacja, na przykład węglowodorów aromatycznych i ich chlorowcowych pochodnych do kwasu merkapturowego lub jego pochodnych, a kwasu fenylooctowego do fenyloacetylglutaminy.

Metylowanie i acetylowanie – reakcje te odgrywają dużą rolę w przemianach endogennych, na przykład adrenalina jest metylowana do noradrenaliny, natomiast w metabolizowaniu obcych związków organicznych zachodzą rzadziej, niemniej jednak przykładowo pirydyna i cholina są metabolizowane do metylopirydyny i metylocholinoliny.

2a. Rodzaje toksyczności związane z przemianą ksenobiotyków

1. Cytotoksyczność ksenobiotyków

Reaktywne postaci ksenobiotyków łączą się kowalencyjnym wiązaniem z makrocząsteczkami komórkowymi, doprowadzając do uszkodzenia komórki. Omawiane wcześniej sprzęganie z glutationem zapobiega przed połączeniem (poprzez wiązania kowalencyjne) niektórych leków i kancerogenów z DNA, RNA lub białkami komórkowymi, natomiast w przypadku przyłączenia się do enzymów decydujących o funkcjach życiowych komórki, na przykład enzymów fosforylacji oksydacyjnej, może dojść do śmierci komórki.

2. Wpływ na strukturę białek i antygenowość

Sam ksenobiotyk może nie stymulować powstawania przeciwciał, natomiast po połączeniu z białkami może działać jak haptent. Może dojść wówczas do immunologicznego uszkodzenia komórki.

3. Działanie mutagenne i udział w kancerogenezie chemicznej

Niektóre związki chemiczne w swojej pierwotnej postaci nie powinny wywoływać żadnych zmian w materiale genetycznym, a nabierają takich właściwości dopiero w organizmie człowieka. Najbardziej znanym przykładem jest benzo(a)piren. Substancją rakotwórczą staje się dopiero po endogennej aktywacji. Powstała *in vivo* pochodna epoksydowa wywołuje silne działanie mutagenne i ewentualnie kancerogenne.

4. Wydalanie ksenobiotyków

A. Nerki stanowią najważniejszy narząd wydalniczy, eliminujący przede wszystkim trucizny dobrze rozpuszczalne w wodzie, zarówno organiczne, jak i nieorganiczne. Niektóre z nich zostając zągęszczone w cewkach i wywołują ich uszkodzenie, jeszcze inne mogą powodować zmiany zwyrodnieniowe nerek. Z moczem wydalane są: większość leków, insektycydy fosforoorganiczne i karaminiany, fluorki, stront, selen, beryl, kadm, chrom, cynk, kobalt, związki nieorganiczne rtęci.

B. Przewód pokarmowy stanowi również ważną drogę wydalania trucizn. Tą drogą wydalane są zwłaszcza sole metali ciężkich, na przykład żelazo, rtęć, które wydalają się z kałem. Wydalanie może nastąpić poprzez ślinianki wraz ze śliną. Wydalanie ze śliną jest determinowane wielkością cząsteczki, rozpuszczalnością w lipidach oraz stopniem jonizacji (związki zjonizowane nie przenikają do śliny). Ze śliną mogą być wydalane między innymi związki jodu, salicylany, niektóre alkaloidy. Wydalanie przez wątrobę wraz z żółcią ma znaczenie w przypadku wydalania metali ciężkich, lotnych związków aromatycznych, olejków eterycznych. Do metali, które w większym stopniu wydalają się z żółcią niż z moczem, należą: mangan, srebro, połączenia organiczne rtęci, miedź, ołów, arsen. Niektóre trucizny wydalane przez jelita mogą działać drażniąco na błonę śluzową i powodować uporczywe biegunki.

C. Płuca są drogą eliminacji substancji lotnych zgodnie z prawami dyfuzji. Tą drogą są wydalane związki lotne o wystarczającej lipofilności, na przykład środki znieczulające ogólnie, alkohol, olejki eteryczne. Tą drogą wydalane są także lotne metabolity, na przykład dwusiarczek węgla wytworzony z dwutiokarbaminianów lub dwutlenek węgla z insektycydów karbaminowych. Szybkość wydalania zależy między innymi od szybkości przepływu krwi przez płuca oraz stopnia wentylacji płuc. W toku wydalania trucizn może dojść do uszkodzenia błony śluzowej dróg oddechowych oraz ich stanu zapalnego.

D. Skóra – trucizny wydalane przez skórę: brom, jod, fenol mogą powodować jej podrażnienie lub uszkodzenie. Wydalanie wraz z potem obejmuje między innymi wydalanie witaminy B₁ i jej metabolitów. Ma to znaczenie praktyczne; duże dawki tiaminy mogą służyć jako repelent do zabezpieczenia skóry przed komarami.

E. Gruczoły sutkowe – przy stosowaniu leków u karmiących matek zawsze należy brać pod uwagę przenikanie do mleka. Łatwo przenikają do mleka dobrze rozpuszczalne w lipidach leki znieczulające ogólnie, leki tyreostatyczne, przeciwzakrzepowe, przeciwcukrzycowe. Do mleka ludzkiego przechodzą alkaloidy (morfina, nikotyna) oraz alkohol. Należy również podkreślić, że w przypadku dokarmiania dziecka mle-

kiem krowim należy wykluczyć skażenie mleka krowiego środkami ochrony roślin czy antybiotykami. Substancje toksyczne, przenikające przez łożysko (Cd, Hg, Pb, Cu, Ag), wywierają mogą szkodliwy wpływ na układ genetyczny lub na rozwój płodu, zwłaszcza we wczesnych okresach ciąży.

Niektóre pierwiastki mogą ulegać **bioakumulacji**. Pierwiastki podlegające kumulacji w mięsnych narządach ludzi i zwierząt wykazują na ogół większy stopień toksyczności od pierwiastków w tkankach twardych oraz skórnych

Tabela 1

Pierwiastki kumulujące się w tkankach i narządach

Pierwiastek	Tkanki i narządy
Arsen (As)	wątroba, nerki, skóra, włosy, paznokcie
Bor (B)	mózg
Bar (Ba)	skóra, płuca, kości, zęby
Beryl (Be)	kości, zęby, wątroba
Bizmut (Bi)	nerki, płuca
Kadm (Cd)	kora nerkowa, wątroba, kości
Kobalt (Co)	wątroba, nerki
Chrom (Cr)	nerki, rdzeń pacierzowy, kości, mięśnie
Miedź (Cu)	wątroba, nerki, serce, mózg, jądra
Rtęć (Hg)	nerki, tarczyca, przysadka mózgowia
Jod (J)	tarczyca, ślinianki, mięśnie gałki ocznej
Mangan (Mn)	trzustka, wątroba, nerki
Molibden (Mo)	wątroba, nerki, zęby, kości
Nikiel (Ni)	gruczoły limfatyczne, nerki, kości
Ołów (Pb)	kości, aorta, nerki, wątroba, mózg
Rubit (Rb)	wątroba, mięśnie
Selen (Se)	mięśnie
Krzem (Si)	płuca, skóra
Antymon (Sb)	nerki, włosy
Cyna (Sn)	jądra
Stront (Sr)	kości, aorta, jądra, gruczoł krokowy
Tytan (Ti)	płuca, skóra
Wanat (V)	płuca, kości, tkanka tłuszczowa, serce
Wolfram (W)	nerki, wątroba, gruczoły limfatyczne
Cynk (Zn)	nerki, wątroba, gruczoł krokowy, włosy, paznokcie

Niektóre pierwiastki mogą:

- przenikać przez barierę krew – mózg
- tworzyć połączenia z sulfohydrołowymi grupami białek
- uszkadzać budowę DNA, RNA

Hg, Pb, B
Se, Pb, Cd, Hg
Cu, Zn, Ni, Cd, Co,
Mn, Hg.

Całość przemian ksenobiotyków można schematycznie podsumować na wykresie:

