

# ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Ταξίαρχης-Κωνσταντίνος Νικολουζάκης

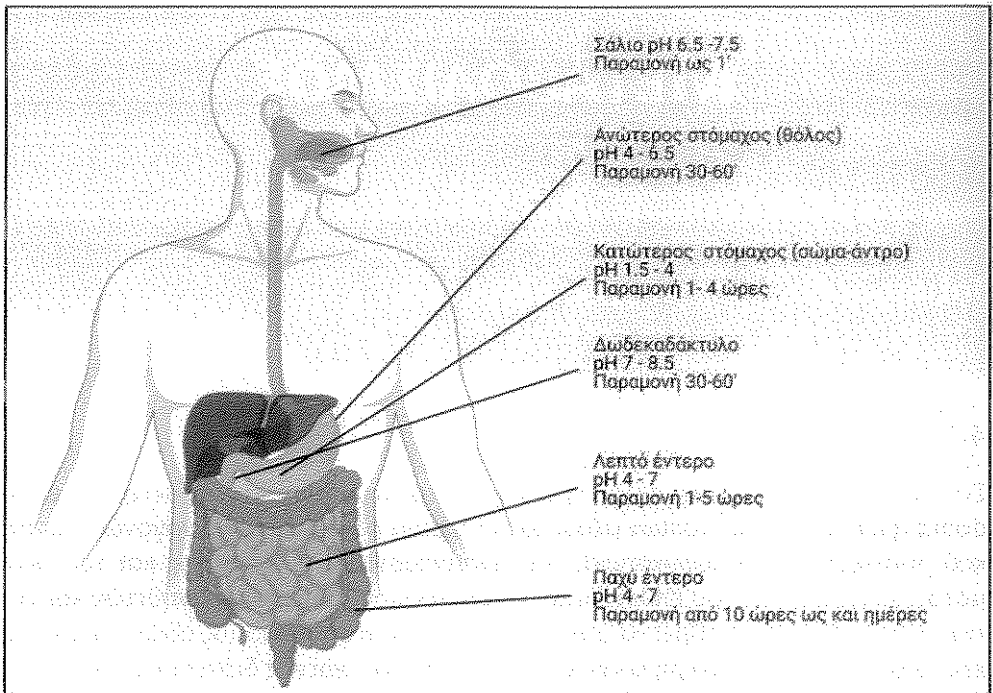
## 4.1. Οδοί έκθεσης

Στη σύγχρονη βιομηχανοποιημένη κοινωνία το άτομο μπορεί να εκτεθεί σε μια ουσία ή και σε μείγμα ουσιών μέσω τριών κυρίων οδών: των βλεννογόνων (πεπτικού συστήματος, επιπεφυκότων), του αναπνευστικού συστήματος και του δέρματος. Αναλόγως δε του επαγγέλματος, του τρόπου ζωής, των συνθηκών και της περιοχής διαβίωσης μπορεί να υπερτερεί μια οδός ή συνδυασμός οδών. Από κλινικής άποψης σημαντικότερη κρίνεται η πεπτική οδός αφενός διότι οι περισσότερες ουσίες που εισέρχονται στον οργανισμό λαμβάνονται από το στόμα και αφετέρου λόγω της μεγάλης επιφάνειάς της (ο βλεννογόνος είναι πυκνά πακεταρισμένος σε πτυχές και το επιθήλιο των οποίων σε λάχνες). Παρά ταύτα, δεδομένων των νέων καταναλωτικών τάσεων (π.χ. αυξημένη ζήτηση προϊόντων αισθητικής) και της διαρκούς εισαγωγής νέων ουσιών αρχίζει να τονίζεται η κλινική σημασία και των άλλων οδών γεγονός που οδηγεί στην εγκαθίδρυση μιας κατάστασης ίσης σημασίας για όλες τις οδούς.

### Α. Απορρόφηση από το πεπτικό σύστημα

Το πεπτικό σύστημα λόγω των ιδιοτήτων που αναφέρθηκαν προηγουμένως (συχνότερη η δια του στόματος λήψη ουσιών, μεγάλη επιφάνεια επαφής) αποτελεί την κύρια οδό εισόδου χημικών ουσιών στον οργανισμό. Ωστόσο, λόγω της ποικίλης ανατομίας κατά μήκος του (π.χ. διαφορές στην αιματική παροχή, διαφορετικό επιθήλιο, ύπαρξη σφιγκτήρων που αυξάνει τον χρόνο διέλευσης) και των διαφορετικών ενδογενών συνθηκών που επικρατούν σε κάθε τμήμα του όπως το pH (η στοματική κοιλότητα λόγω της έκκρισης σιέλου έχει pH περίπου 7, ο γαστρικός

αυλός περίπου 2 ενώ το δωδεκαδάκτυλο έχει περίπου 6 λόγω της δράσης των χολικών αλάτων) είναι λογικό η απορρόφηση να μην είναι ομότιμη ούτε σε ποσότητα ούτε σε ποιότητα καθ' όλο το μήκος του. Εν τούτοις, υπάρχουν κάποιες γενικές αρχές που βοηθούν στην πρόβλεψη του προφίλ απορρόφησης μιας ουσίας.



Εικόνα 4.1. Ενδεικτική μεταβολή του pH και του χρόνου παραμονής της τροφής κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα.

1. Η λιποφιλικότητα της ουσίας. Γενικά όσο πιο λιπόφιλη είναι η ουσία τόσο πιο εύκολα απορροφάται καθ' όλο το μήκος του πεπτικού σωλήνα.
2. Η ταυτόχρονη λήψη με τροφές. Η αλκοόλη απορροφάται βραδύτερα αν έχει καταναλωθεί τροφή (ειδικά αν έχει υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος). Προσοχή όμως, λιπόφιλες ουσίες απορροφώνται ευκολότερα με λιπαρά γεύματα.
3. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας. Ουσίες που σε φυσιολογικό pH είναι ιονισμένες (ασθενή οξέα), σε όξινο pH γίνονται μη ιονισμένες και έτσι ευνοείται η απορρόφησή τους από τον στόμαχο (και σε περίπτωση ταχείας διάβασης από το δωδεκαδάκτυλο) ενώ οι ασθενείς βάσεις στο λεπτό έντερο.
4. Το σημείο εισόδου στον πεπτικό σωλήνα. Χαρακτηριστικά, λόγω της πλούσιας αιμάτωσης του ορθού με την ανάπτυξη εκτεταμένων αρτηριακών αναστομωτικών δικτύων στο τοίχωμά του, η απορρόφηση ουσιών είναι

μεγαλύτερη από ότι σε άλλα σημεία του παχέος εντέρου. Για τον ίδιο λόγο, η απορρόφηση από τη στοματική κοιλότητα είναι επίσης μεγάλη. Έτσι, η απορρόφηση μίας ουσίας ως υπόθετο είναι παρόμοια με εκείνη ενός υπογλωσσίου και μεγαλύτερη ενός καψιδίου λαμβανόμενο από το στόμα. Επί πλέον, λόγω της απευθείας αποχέτευσης των αιμορροϊδικών φλεβών και των φλεβών της στοματικής κοιλότητας στη συστηματική κυκλοφορία, η ουσία δεν εισέρχεται στην πυλαία κυκλοφορία και άρα δεν υπόκειται στον μεταβολικό έλεγχο του ήπατος. Έτσι, είναι σε θέση αυτούσια να ασκήσει τη δράση της στον οργανισμό.

**Πίνακας 4.1. Συσχέτιση χαρακτηριστικών των ουσιών με την απορρόφηση.**

**Χαρακτηριστικά της ουσίας - Συσχέτιση με απορρόφηση**

Λιποφιλικότητα (↑ λιποφιλία → ↑ απορρόφηση)

Συγκατανάλωση (↑ ι παραμονής → ↑ απορρόφηση)

Φυσικοχημικές ιδιότητες (ουδέτερες ή ασθενείς βάσεις → ↑ απορρόφηση)

Σημείο εισόδου (ορθό/στόμα > λεπτό έντερο > παχύ έντερο > στόμαχος)

## **B. Απορρόφηση από το αναπνευστικό σύστημα**

Το αναπνευστικό, όπως και το γαστρεντερικό, χαρακτηρίζεται από το μεγάλο εμβαδό του βλεννογόνου του και την εξαιρετικά πλούσια και με ταχεία ροή αιμάτωσή του, ιδιότητες που σκιαγραφούν τις υψηλές δυνατότητες απορρόφησης ουσιών. Ωστόσο, για να προστατευθεί ο οργανισμός από την είσοδο ανεπιθύμητων ουσιών έχει τρεις βασικούς αμυντικούς μηχανισμούς:

1. Την έκκριση βλέννης. Με τον τρόπο αυτό οι περισσότερες ουσίες και μικροοργανισμοί παγιδεύονται στη βλεννώδη επένδυση του αναπνευστικού επιθηλίου και δεν προωθούνται βαθύτερα μέσα στο τραχειοβρογχικό δένδρο.
2. Το κροσσωτό επιθήλιο των κυτάρων του βλεννογόνου του. Με την παλινδρομική κίνηση των κροσσών του επιθηλίου με φορά προς το στόμα, η βλέννη και οι παγιδευμένες σε αυτή ουσίες και μικροοργανισμοί, εξωθούνται από το αναπνευστικό.
3. Τα αναπνευστικά μονοπύρρηνα και μακροφάγα. Τα κύτταρα αυτά παίζουν καίριο ρόλο στην εξουδετέρωση ανεπιθύμητων ουσιών που μπόρεσαν να φτάσουν στα βρογχιόλια και τις κυψελίδες

Πέραν αυτών των μηχανισμών όμως το αναπνευστικό, λόγω της ανατομικής του κατασκευής παρουσιάζει και ένα ακόμα έμμεσο μηχανισμό, το διαρκώς μειούμενο εύρος του αυλού του τραχειοβρογχικού δένδρου. Έτσι ουσίες που έχουν μέγεθος >10 μm και λέγονται εισπνεύσιμα (inhalable) (π.χ. γύρη και σκόνη) παγιδεύονται κυρίως στον βλεννογόνο του στόματος και της μύτης. Ουσίες που έχουν μέγεθος 2,5- 10 μm (π.χ. γύρη, βακτήρια και σπόρια σπορογόνων μικροοργανισμών) κατά

κύριο λόγο κατακρατώνται από το τραχειοβρογχικό δένδρο (κατώτερο αναπνευστικό). Ουσίες με διάμετρο  $<1 \mu\text{m}$  που λέγονται αναπνεύσιμες (respirable) (π.χ. ιοί και καυσαέρια) μπορούν να φτάσουν με ευκολία μέχρι τις κυψελίδες. Τέλος, ουσίες με διάμετρο  $<0,1 \mu\text{m}$  (nanoparticles) (π.χ. καυσαέρια κινητήρων diesel) μπορούν να διέλθουν σχεδόν απρόσκοπτα την κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη και να εισέλθουν στην κυκλοφορία.

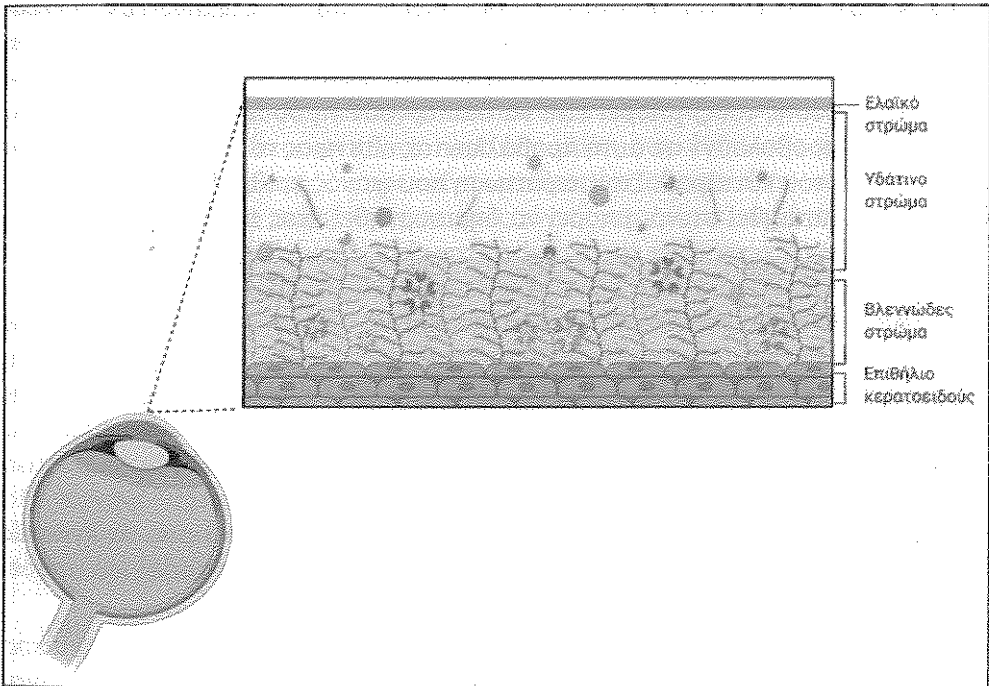
### Γ. Απορρόφηση από το δέρμα

Το δέρμα αν και έχει επίσης μεγάλη επιφάνεια όπως τα άλλα δύο συστήματα, έρχεται τρίτο σε σειρά κλινικής σημασίας. Αυτό συμβαίνει λόγω της ιδιαίτερης ιστολογίας του, με το κερατινοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο και τους στενούς διακυττάριους φραγμούς (tight junctions) να δημιουργούν ένα πολύ αποτελεσματικό φραγμό ενάντια στην είσοδο ξένων ουσιών. Έτσι, ακόμα και αν οι λιπόφιλες ουσίες, που και εδώ εμφανίζουν μεγαλύτερη διεισδυτικότητα, μπορούν να προωθηθούν στα βαθύτερα της κερατίνης στοιβάδας λόγω της μικρής αιματικής κυκλοφορίας στην περιοχή, δεν περνούν στην κυκλοφορία. Αντίθετα, για να εισέλθουν στην κυκλοφορία πρέπει να φτάσουν στο χόριο όπου η αιμάτωση είναι πλουσιότερη. Επικίνδυνη εξαίρεση αποτελούν τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα που παρουσιάζουν ταχεία και σχεδόν απρόσκοπτη απορρόφηση από το δέρμα, γεγονός που καθιστά τη χρήση τους ιδιαίτερα επικίνδυνη και την εκδήλωση τοξίκωσης εύκολη. Ωστόσο σε περίπτωση διαταραχής της άκεραιότητας της επιδερμίδος (π.χ. σε περίπτωση τραυματισμού, εγκαύματος κ.λπ.) η είσοδος ξενοβιοτικών ουσιών και μικροοργανισμών διευκολύνεται σημαντικά. Το ίδιο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται και αν βραχεί το δέρμα.

### Δ. Απορρόφηση από τους επιπεφυκότες

Ο επιπεφυκότας είναι ο βλεννογόνος που υπαλείφει τα βλέφαρα, ανακάμπτει στα βλεφαρικά κολπώματα (άνω και κάτω) και κατόπιν επαλείφει το πρόσθιο τμήμα του βολβού ως τα όρια του κερατοειδούς. Ο κερατοειδής και ο σκληρός σχηματίζουν ένα σφαιρικό κέλυφος πέριξ του βολβού. Πρακτικά, αν και υπάρχουν ορισμένες ιστολογικές διαφορές, ο κερατοειδής είναι η συνέχεια του σκληρού στο πρόσθιο τμήμα του βολβού (η μετάβαση σημαίνεται από το σκληροκερατοειδές όριο). Δομικά ο κερατοειδής σχηματίζεται από την αλληλοδιαδοχή ενός λεπτού εξωτερικού πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου, ενός κολλαγονώδους στρώματος και ενός μονόστιβου ενδοθηλίου. Ενδιαφέρον δε έχει το γεγονός ότι τόσο ο σκληρός όσο και ο κερατοειδής ουσιαστικά στερούνται αγγείωσης. Η παροχή θρεπτικών συστατικών, ύδατος και  $\text{O}_2$  επιτυγχάνεται με απλή διάχυση από τα αγγεία του σκληροκερατοειδούς ορίου, το υδατοειδές υγρό του προσθίου θαλάμου (που έρχεται σε επαφή με το ενδοθήλιο) και τα δάκρυα. Ενδιαφέρον έχει επίσης η σύσταση των δακρύων αφού πρακτικά αποτελούνται από μια εξωτερική ελαιώδη, μέση υδάτινη και έσω βλεννώδη στιβάδα, που καθ' υπεροχή εκκρίνονται από τα κύτταρα και τα

εξαρτήματα του επιπεφυκώτα. Έχοντας υπόψιν την ανατομική αυτή περιγραφή, αναμενόμενο είναι η απορρόφηση χημικών ουσιών από τον οφθαλμό να βρίσκεται κάπου στη μέση μεταξύ εκείνης του δέρματος και του πεπτικού (ειδικά του στόματος). Όντως, στην περιοχή που ο επιπεφυκώτας υπαλείφει τα βλέφαρα και στα φλεφαρικά κολπώματα, η απορρόφηση είναι όπως των βλεννογόνων (σχετικά εύκολη για μη πολικές, υδρόφοβες ουσίες) λόγω του ανεπτυγμένου υποκείμενου αγγειακού δικτύου που οδηγεί τις ουσίες απευθείας στη συστηματική κυκλοφορία. Ενώ στην περιοχή που ο επιπεφυκώτας επενδύει το σκληρό, είναι λίγο πιο αργή λόγω της σχετικά μικρότερης αγγείωσης. Αντίθετα, η απορρόφηση από τον κερατοειδή είναι σημαντικά πιο αργή (ομοιάζοντας με αυτή του δέρματος) λόγω του πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου εξωτερικά και της απουσίας αγγείων καθ' όλο το μήκος και πάχος του. Έτσι, μία λιπόφιλη ουσία που θα καταφέρει να διαχυθεί δια του κερατοειδούς, για να ασκήσει την τοξική δράση της, πρέπει είτε να διαλυθεί στο υδατοειδές υγρό και από εκεί μέσω του σωλήνα του Schlemm να περάσει στην κυκλοφορία είτε να δράσει τοπικά στον χώρο προσθίου/οπισθίου θαλάμου είτε αντί να διαλυθεί στο υδατοειδές υγρό, να διαχυθεί προς το σκληροκερατοειδές όριο όπου τα λίγα αγγεία που υπάρχουν να την παραλάβουν και κατόπιν να τη διοχετεύσουν στη συστηματική κυκλοφορία.



Εικόνα 4.2. Ανατομία δακρυϊκής στοιβάδας.

## 4.2. Τρόποι απορρόφησης

Για να εισέλθει μία τοξική (ξеноβιοτική και μη) ουσία στον οργανισμό δεν αρκεί μόνο η έκθεση του ατόμου σε αυτή. Αντίθετα, βασική προϋπόθεση είναι η απορρόφηση αυτής από τις διάφορες οδούς έκθεσης. Αν και εκ πρώτης όψεως φαντάζει παράδοξο, ανεξαρτήτως της οδού έκθεσης η κυτταρική μεμβράνη και οι φυσικοχημικές ιδιότητες αυτής είναι που παίζουν τον πρωταγωνιστικό ρόλο στη ρύθμιση της απορρόφησης. Αυτό διότι όλες οι οδοί φρουρούνται από ανατομικούς -κυτταρικούς- φραγμούς οι οποίοι ελέγχουν την είσοδο και την έξοδο ουσιών από τον οργανισμό, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση της ομοιόστασής του. Έτσι, εστιάζοντας σε κυτταρικό επίπεδο, μια ουσία για να εισέλθει στον οργανισμό μπορεί να ακολουθήσει τα εξής μονοπάτια:

### Διακυττάρια μεταφορά

Η κυτταρική μεμβράνη ενός ζωικού κυττάρου αποτελείται από τρία κύρια συστατικά: φωσφολιπίδια, πρωτεΐνες και χοληστερόλη. Τα φωσφολιπίδια λόγω της πολικής τους δομής (υδρόφιλη κεφαλή, υδρόφοβη/λιπόφιλη ουρά) διατάσσονται σε δύο στιβάδες έχοντας τις κεφαλές προς τα έξω (εξωκυττάριος και ενδοκυττάριος χώρος) και τις ουρές προς τα έσω (ανάμεσα στις κεφαλές). Τα μόρια χοληστερόλης λόγω της αυξημένης υδροφοβικότητάς τους, αναγνωρίζονται μεταξύ των φωσφολιπιδιακών ουρών (άνυδρο περιβάλλον) συμβάλλοντας έτσι τοπικά στην αύξηση της σταθερότητας της μεμβράνης. Τα πρωτεϊνικά μόρια από την άλλη (λόγω της υδρόφιλης φύσης τους) μπορεί είτε να διαπερνούν τη διπλή λιπιδιακή στιβάδα είτε να «αγκυροβολούν» σε αυτή προβάλλοντας είτε προς το εσωτερικό είτε προς το εξωτερικό του κυττάρου. Στην περίπτωση που ικανός αριθμός διαμεμβρανικών πρωτεϊνών διαταχθεί στενά, μπορεί να δημιουργηθεί ένας πόρος στο εσωτερικό του οποίου περιέχεται νερό και επιτρέπει την ελεγχόμενη διακίνηση (υδρόφιλων) μορίων δι' αυτού. Ωστόσο, ο ρόλος των πρωτεϊνών δεν εξαντλείται εδώ. Πολλές πρωτεΐνες ή/και πρωτεϊνικά σύμπλοκα μπορεί να λειτουργούν ως μεταφορείς ουσιών, επαγωγείς μηνυμάτων ενδοκυττάρια και δίαυλοι (παθητική/υποβοηθούμενη μετακίνηση). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης αναπτύσσεται διαφορετικό ιοντικό φορτίο (ηλεκτρική πόλωση) με ένα «θετικό ιοντικό σύννεφο» πλησίον της εξωκυττάριας επιφάνειας και ένα «αρνητικό ιοντικό σύννεφο» πλησίον της ενδοκυττάριας επιφάνειας. Έτσι λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω υπ όψιν η είσοδος ουσιών στο κύτταρο εξαρτάται από τις εγγενείς ιδιότητες της ουσίας (μέγεθος, λιποδιαλυτοτητα, πολικότητα/φορτίο) και μπορεί να συνοψιστεί ως εξής:

1. **Παθητική διάχυση:** Μικρά υδρόφοβα μόρια (όπως το  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $N_2$ ) και μικρά πολικά μη φορτισμένα (όπως  $H_2O$ , γλυκερόλη, αιθανόλη) μπορούν να διαχυθούν παθητικά διά της κυτταρικής μεμβράνης ακολουθώντας την κλίση

συγκέντρωσης αυτών (φαινόμενο Brown). Αντίθετα, μεγάλα πολικά (π.χ. οργανικά) μόρια ή φορτισμένα μόρια/ανόργανα ιόντα (ανεξαρτήτως μεγέθους) είτε απωθούνται από την κυτταρική μεμβράνη είτε παρακωλύονται. Για αυτά, η παθητική είσοδος στο κύτταρο εκτελείται μέσω διευκολυνόμενης διάχυσης αξιοποιώντας τους πόρους, τους διαύλους και τους πρωτεϊνικούς μεταφορείς. Έτσι, ανόργανα ιόντα δύνανται να εισέλθουν μέσω διαύλων και ελεγχόμενων και μη ελεγχόμενων πόρων, ενώ μικρά οργανικά μόρια και ορισμένα ανόργανα ιόντα εισέρχονται χάρη στη δράση μεταφορέων.

2. **Διευκολυνόμενη διάχυση:** Τη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούν ουσίες που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις τυπικής παθητικής διάχυσης (κυρίως μεγαλύτερα οργανικά, πολικά και ιοντικά μόρια). Οι πρωτεΐνες μεταφορείς (μονομεταφορείς π.χ. μεταφορείς γλυκόζης GLUT) υποβοηθούν τη μετακίνηση των ουσιών ακολουθώντας τη φορά της κλίσης συγκέντρωσης ή της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης αυτών.
3. **Ενεργητική μεταφορά:** Η ενεργητική μεταφορά εξυπηρετεί τη μεταφορά ουσιών αντίθετα προς την κλίση συγκέντρωσης ή/και της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσής τους εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων αποτελεί η κατανάλωση ενέργειας (είτε με τη μορφή υδρόλυσης ATP είτε με τη μορφή της αποθηκευμένης ενέργειας λόγω κλίσης ιόντων). Στην πρωτογενή ενεργητική μεταφορά, ένα μόριο ATP υδρολύεται από την πρωτεΐνη μεταφορέα και η απελευθερούμενη ενέργεια καταναλώνεται για τη μεταφορά του μορίου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αντλία  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPάση όπου 1  $\text{Na}^+$  και 1  $\text{K}^+$  κινούνται αντίθετα προς την κλίση συγκέντρωσής τους. Στη δευτερογενή μεταφορά, η πρωτεΐνη-μεταφορέας αξιοποιεί την αποθηκευμένη ενέργεια λόγω συγκέντρωσης ενός ιόντος στη μία πλευρά της μεμβράνης και όταν συνδέεται το μόριο-στόχος καταλύει τη μεταφορά του (συμμεταφορά όταν μόριο και ιόν κατευθύνονται ομόρροπα ή αντιμεταφορά όταν κινούνται αντίρροπα). Παράδειγμα είναι ο συμμεταφορέας  $\text{Na}^+/\text{γλυκόζης}$  και ο αντιμεταφορέας  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  και  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ .
4. **Ενδοκυττάρωση (φαγοκυττάρωση και πινοκυττάρωση) και εξωκυττάρωση:** Η ενδοκυττάρωση αποτελεί ένα θεμελιωδώς διαφορετικό τρόπο εισόδου ουσιών στο κύτταρο οι οποίες κατά κανόνα δεν μπορούν να εισέλθουν με κανένα από τους παραπάνω τρόπους. Κατά τη διαδικασία αυτή, μόρια που βρίσκονται πλησίον της εξωκυττάριας επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης εγκολπώνονται μέσα σε πτυχώσεις της κυτταρικής μεμβράνης οι οποίες αφού περικλύσουν το μόριο-στόχο, δημιουργούν κυστίδια τα οποία αποκόπτονται από την κύρια μάζα της κυτταρικής μεμβράνης και κινούνται προς το εσωτερικό του κυττάρου. Ανάλογα δε με το μέγεθος του κυστιδίου (και άρα του ενδοκυτταρούμενου μορίου) η ενδοκυττάρωση διακρίνεται περαιτέρω

σε φαγοκυττάρωση (κυστίδια διαμέτρου >250 nm που συνήθως περιέχουν μακρομοριακές ενώσεις) και πινοκυττάρωση (κυστίδια διαμέτρου <150 nm που συνήθως περιέχουν ύδωρ και διαλυμένες ουσίες). Η εξωκυττάρωση από την άλλη αποτελεί μια αναστροφή της διαδικασίας ενδοκυττάρωσης όπου μακρομοριακές ενώσεις που δε δύνανται να διέλθουν της κυτταρικής μεμβράνης, εξέρχονται από το κύτταρο.

### 4.3. Κατανομή

Μία τοξική ουσία μετά την είσοδό της στην κυκλοφορία έχει τη δυνατότητα να κατανεμηθεί (θεωρητικά ομότιμα) στον οργανισμό. Ουσιαστικά, με τον όρο «κατανομή» περιγράφουμε τη διαδικασία με την οποία μία ουσία εξέρχεται, αναστρέψιμα, από την κυκλοφορία και εισέρχεται στον διάμεσο χώρο (εξωκυττάριο υγρό) και στους ιστούς. Σε γενικές γραμμές, η συγκέντρωσή της στο αίμα (πρακτικά στο πλάσμα) και στους ιστούς μπορεί να διαφέρει αφού η κατανομή ρυθμίζεται από αρκετές παραμέτρους:

1. Από την οδό που χρησιμοποιήθηκε για την είσοδό της
2. Τις εγγενείς φυσικοχημικές ιδιότητές της (λιποφιλία, βαθμός ιονισμού)
3. Την καρδιακή παροχή (καρδιακή συχνότητα  $\times$  όγκο παλμού)
4. Την τοπική ροή αίματος
5. Τη διαπερατότητα των τριχοειδών
6. Τον όγκο του ιστού
7. Το ποσοστό σύνδεσης της ουσίας με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και των ιστών

Γενικά, το μη ιονισμένο κλάσμα των ενώσεων είναι εκείνο που δύναται να διέλθει από το αίμα στους ιστούς με απλή διάχυση και επιτυγχάνοντας έτσι χαμηλή συγκέντρωση στο πλάσμα και υψηλή στους ιστούς, ενώ το ιονισμένο κλάσμα που δεν δύναται να διαχυθεί παθητικά, εμφανίζει υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα και μικρότερη στους ιστούς. Μεγάλη σημασία δε για την πρόβλεψη της κατανομής παρουσιάζει η δυνατότητα αναστρέψιμης σύνδεσης με κυκλοφορούσες και εξωκυττάρια πρωτεΐνες. Η κύρια κυκλοφορούσα δεσμευτική πρωτεΐνη είναι η λευκωματίνη (αλβουμίνη). Με τη δέσμευση των διαφόρων ουσιών πάνω της αρχικά της επιτυγχάνεται η αδρανοποίηση αυτών αλλά πρακτικά το ουσιαστικό αποτέλεσμα είναι η λειτουργία της λευκωματίνης ως μίας αποθήκης της ουσίας αφού η συγκέντρωση του δεσμευμένου και του ελεύθερου κλάσματος βρίσκεται σε μία κατάσταση δυναμικής ισορροπίας. Παρατείνοντας έτσι σημαντικά τον χρόνο παραμονής της ουσίας στον οργανισμό. Κατά κανόνα, η συγκέντρωση μίας ουσίας στο πλάσμα και το διάγραμμα μεταβολής της συγκέντρωσής της συναρτήσει του χρόνου περιγράφουν καλύτερα την κατανομή της ουσίας. Έτσι, αν μία μικρού μοριακού βάρους ουσία απαιτεί πολύ υψηλό όγκο πλάσματος (μέσου) για να διαλυθεί



τότε παρουσιάζει υψηλή λιποφιλικότητα (και άρα θα έχει υψηλή συγκέντρωση στον λιπώδη ιστό και χαμηλή στο πλάσμα), ενώ αν απαιτεί μικρό όγκο για να διαλυθεί είναι υδρόφιλη (και άρα θα έχει υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα από ότι στον λιπώδη ιστό). Αυτός ο όγκος κατανομής εκφράζεται μαθηματικά ως εξής:  $V_D \text{ (lit)} = \text{Δόση (mg)} / [\text{Ουσίας}]_{\text{πλάσμα}} \text{ (mg/lit)}$ . Ενδεικτικά, μία ουσία με υψηλό μοριακό βάρος ή υψηλό βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες κατά κανόνα δεσμεύεται στο διαμέρισμα του πλάσματος καθώς δε μπορεί να διέλθει των χασματοσυνδέσεων των τριχοειδών και έτσι έχει χαμηλό  $V_D$  (όμοιο με το συνολικό όγκο πλάσματος) ενώ μια μικρή, υδρόφιλη, μη πολική ουσία μπορεί να εξέλθει ευκολότερα από τα τριχοειδή προς το διάμεσο υγρό αλλά δεν μπορεί να διαβεί τις λιπιδικές μεμβράνες και έτσι κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα και στο εξωκυττάριο υγρό των ιστών (όχι στο ενδοκυττάριο) ιδίως δε στους ιστούς με υψηλή συγκέντρωση ύδατος (π.χ. μύες). Αυτό βέβαια έχει ως αποτέλεσμα ο  $V_D$  να είναι μεγαλύτερος από πριν αφού στον όγκο πλάσματος προστίθεται ο εξωκυττάριος όγκος υγρών. Τέλος, μία μικρή, υδρόφοβη, μη πολική ουσία κατανέμεται ακόμα καλύτερα στους ιστούς (ακόμα και σε αυτούς που προστατεύονται από φραγμούς σ.σ. αιματοεγκεφαλικός φραγμός) περνώντας σε αυτούς με απλή διάχυση (απρόσκοπτη διάβαση διά των κυτταρικών μεμβρανών). Έτσι, ο  $V_D$  για αυτές θα είναι ο μεγαλύτερος. Μία ακόμα παράμετρος που έμμεσα επηρεάζει ο  $V_D$  είναι ο χρόνος ημίσειας ζωής μίας ουσίας ( $t_{1/2}$ ). Αν ο  $V_D$  είναι υψηλός τότε η ουσία κυρίως κατανέμεται εκτός πλάσματος και εντός κυττάρων. Έτσι, δεν φτάνει αρκετή ποσότητα στα όργανα που λαμβάνει χώρα ο μεταβολισμός και η αδρανοποίηση αυτής (ήπαρ και νεφροί). Οπότε, έχουμε επιμήκυνση του  $t_{1/2}$ . Το αντίστροφο συμβαίνει σε περιπτώσεις που ο  $V_D$  είναι μικρός.

#### 4.4. Βιομετατροπή

Η είσοδος μίας ξενοβιοτικής ουσίας στην κυκλοφορία αποτελεί ουσιαστικά και τη χρονική στιγμή έπειτα από την οποία ο οργανισμός ξεκινά τη διαδικασία απέκκρισής της. Αυτό γιατί οι τρεις κύριες οδοί απέκκρισης είναι ο ηπατικός μεταβολισμός, η απέκκριση διά της χολής και διά των νεφρών. Είναι λοιπόν ευνόητο ότι για να απεκκριθεί μία ουσία από τον οργανισμό πρέπει να φτάσει στα τρία βασικά σημεία απέκκρισης. Ωστόσο δεν αρκεί πάντα μόνο να φτάσει στα όργανα απέκκρισης. Αυτό γιατί στις περισσότερες περιπτώσεις οι ουσίες κατά την είσοδό τους στον οργανισμό βρίσκονται σε μία μορφή που τα απεκκριτικά όργανα δε μπορούν να διαχειριστούν. Για αυτό αναδεικνύεται η ανάγκη μετατροπής των ουσιών σε πιο «φιλικές» προς τα απεκκριτικά όργανα. Η διαδικασία της μετατροπής ονομάζεται βιομετατροπή και ουσιαστικά περιγράφει το σύνολο των βιοχημικών διεργασιών εκείνων στις οποίες υποβάλλονται οι ξενοβιοτικές ουσίες προκειμένου να μετατραπούν σε υδατοδιαλυτές ενώσεις. Η μετατροπή των ξενοβιοτικών ουσιών σε υδατοδιαλυτές μορφές είναι αναγκαία γιατί:

1. Η αυξημένη υδατοδιαλυτότητα συνεπάγεται όπως είδαμε πολύ μικρό  $V_D$  που με τη σειρά του συνεπάγεται «εγκλωβισμό» της ξενοβιοτικής ουσίας στο διαμέρισμα πλάσματος και άρα στα αγγεία διατηρώντας του ιστούς σχετικά προστατευμένους.
2. Οι λιπόφιλες ουσίες όπως είδαμε έχουν σημαντική ικανότητα διακυττάριας διέλευσης. Έτσι ακόμα και αν διηθηθούν από τα σπειράματα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανεισόδου τους στην κυκλοφορία (επαναρρόφηση). Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση που, υπό λιπόφιλη μορφή, απεκκριθούν διά της χολής. Αρχικά μπορούν να επανεισέλθουν δια των χοληφόρων και έπειτα από το λεπτό έντερο.
3. Οι υδατοδιαλυτές ουσίες απεκκρίνονται πιο εύκολα από τις λιπόφιλες.
4. Αν μικρές -μη τοξικές- ποσότητες λιπόφιλων ουσιών εισέλθουν στον οργανισμό, αυτές συγκεντρώνονται κατά προτίμηση στον λιπώδη ιστό, όπου και «αποθηκεύονται». Έτσι, εάν το άτομο επανεκτεθεί στις συγκεκριμένες ουσίες, αυτές θα αθροιστούν και τελικά θα φτάσουν σε τοξικά επίπεδα.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι με τις διαδικασίες βιομετατροπής παράγονται ουσίες που αποβάλλονται πιο εύκολα από τον οργανισμό, όχι ουσίες που στερούνται πάντα τοξικών ιδιοτήτων. Αυτό γιατί σε πολλές περιπτώσεις τα προϊόντα βιομετατροπής μπορεί να είναι πιο τοξικές από τις μητρικές ουσίες. Η βιομετατροπή των ξενοβιοτικών ουσιών σε πιο πολικές-υδατοδιαλυτές ουσίες συντελείται σε δύο φάσεις (φάση I και φάση II).

➤ Οι αντιδράσεις της φάσης I αποσκοπούν στη μετατροπή των λιπόφιλων ουσιών σε πιο πολικά-υδατοδιαλυτά μόρια είτε εισάγοντας είτε αποκαλύπτοντας προσθετικές ομάδες πολικού χαρακτήρα (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -COOH). Συνεπώς, οι αντιδράσεις της φάσης I περιλαμβάνουν κυρίως αντιδράσεις αναγωγής, οξειδωσης, ενυδάτωσης, υδρόλυσης και αφαιολόγωσης. Η συνηθέστερη διαδικασία ωστόσο είναι η οξειδωση με αμέσως επόμενη την αναγωγή και κατόπιν την υδρόλυση.

i. **Οξειδωση.** Οι αντιδράσεις οξειδωσης καταλύονται κατά κύριο λόγο από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 (ονομάζεται και σύστημα μικροσωματικής οξειδάσης μικτής λειτουργίας) που εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των περισσότερων κυττάρων πρωτίστως δε στα ηπατοκύτταρα και στα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος. Το κυτόχρωμα P450 (ορίζεται ως CYP) δεν αποτελεί ένα ένζυμο αλλά αντιπροσωπεύει μια υπερ-οικογένεια ισοενζύμων. Λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας των ισομορφών, μεγάλη ποικιλία ενώσεων μπορεί να εξυπηρετηθεί. Το κυτόχρωμα P450 αποτελείόμενο από δύο υπομονάδες την αναγωγή του κυτοχρώματος και το κυτόχρωμα P450 (χρησιμοποιεί NADPH για την αναγωγή και αίμη για το κυτόχρωμα). Το λιπόφιλο περιβάλλον του ενδοπλασματικού δικτύου παίζει κίριο ρόλο στη διαδικασία της βιομετατροπής καθώς ευνοεί την προσέγγιση λιπόφιλων υποστρωμάτων στο σύστημα του κυτοχρώματος P450.

- ii. **Αναγωγή.** Οι αντιδράσεις αναγωγής (καταλυόμενες από τις αναγωγάσες) λαμβάνουν χώρα επίσης στα ηπατοκύτταρα, και συγκεκριμένα στα μικροσώματα του κυτταροπλάσματος, αλλά πέραν αυτών σημαντικά εισφέρουν και τα βακτήρια του πεπτικού συστήματος.
  - iii. **Υδρόλυση.** Οι κύριες ουσίες που υπόκεινται στον τύπο αυτό βιομετατροπής είναι οι εστέρες και τα αμίδια με τις αμιδάσες και τις εστεράσες να εντοπίζονται κυρίως στο κυτταρόπλασμα.
- Οι αντιδράσεις φάσης II αποτελούμενες από αντιδράσεις σύζευξης με πολικές ομάδες αποσκοπούν στην ενίσχυση του πολικού (υδρόφιλου) χαρακτήρα των ξενοβιοτικών ενώσεων αν αυτός δεν έχει φτάσει σε ικανοποιητικό επίπεδο με τις αντιδράσεις φάσης I. Στις αντιδράσεις φάσης II η σύζευξη γίνεται με ένα ενδογενές υπόστρωμα όπως το γλυκουρονικό οξύ, ένα γλυκουρονίδιο, τοθεικό οξύ, το οξικό οξύ, τα αμινοξέα, το ακετυλοσυνένζυμο-A και τη γλουταθειόνη. Αν μία ξενοβιοτική ουσία διαθέτει ήδη μια -OH, -NH<sub>2</sub> ή -COOH ομάδα μπορεί να παρακάμψει τις αντιδράσεις της φάσης I και να εισέλθει απευθείας στις αντιδράσεις της φάσης II.

#### 4.5. Απέκκριση

Αμέσως μετά την είσοδό της στον οργανισμό, μια ξενοβιοτική ουσία θα φτάσει με την κυκλοφορία στα σημεία απέκκρισης. Αν είναι αρκετά υδατοδιαλυτή, τότε με τα πρώτα «περάσματα» θα καθαρεί. Αν ωστόσο δεν είναι ικανοποιητικά υδατοδιαλυτή τότε είτε θα προσπεράσει το σημείο απέκκρισης είτε θα επανεισαχθεί στην κυκλοφορία. Για να αποφευχθούν τα παραπάνω, ο οργανισμός επιστρατεύει τις διαδικασίες βιομετατροπής που περιγράφηκαν νωρίτερα. Πλέον, οι ευδιάλυτες στο πλάσμα ξενοβιοτικές ουσίες είναι σε θέση να απεκκριθούν. Τα σημεία που κατά κύριο λόγο είναι υπεύθυνα για τη διαδικασία αυτή είναι οι νεφροί, τα χοληφόρα και οι πνεύμονες. Δευτερευόντως, αλλά αξιοπρόσεκτα σημεία είναι οι εκκρίσεις (ιδρώτας, σάλιο, σπέρμα, μητρικό γάλα κ.λπ.). Η μαθηματική έκφραση του ρυθμού μείωσης μιας ξενοβιοτικής ουσίας από τον οργανισμό είναι η ολική σωματική κάθαρση που περιγράφει σε πόσο χρόνο μια ποσότητα ουσίας τον εγκαταλείπει στη μονάδα του χρόνου ή αλλιώς το άθροισμα των απεκκρίσεων όλων των απεκκριτικών οδών ( $ΟΣΚ = \text{Ποσότητα ουσίας στον οργανισμό} / \text{AUC}$ , όπου AUC είναι η περιοχή κάτω από την καμπύλη της συνάρτησης συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα στη μονάδα του χρόνου).

#### Νεφροί

Η νεφρική απέκκριση ξενοβιοτικών ουσιών αποτελεί την πιο σημαντική απεκκριτική οδό του οργανισμού. Τούτου δοθέντος, άτομα τα οποία πάσχουν από οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. οξεία νεφρική βλάβη έως χρόνια

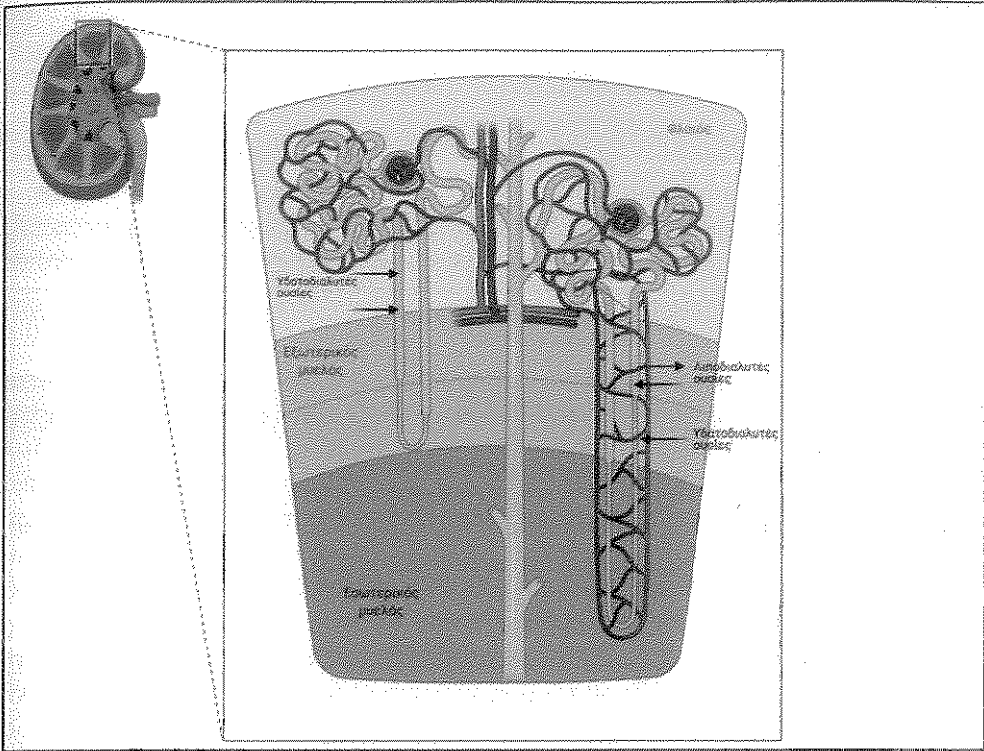
νεφρική ανεπάρκεια) αντιμετωπίζουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας ακόμα και από δόσεις ουσιών που θεωρούνται «ακίνδυνες».

Οι μηχανισμοί νεφρικής απέκκρισης ουσιαστικά ομοιάζουν με τους μηχανισμούς απορρόφησης και επαναρρόφησης ύδατος (δεδομένου ότι οι ξενοβιοτικές ουσίες είναι διαλυμένες σε ύδωρ)

1. **Σπειραματική διήθηση.** Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η σπειραματική συσκευή είναι σε θέση να διηθεί μόνο αδέσμευτες ουσίες που είναι διαλυμένες στο πλάσμα. Αυτό σημαίνει ότι ουσίες που είναι προσδεμένες στη λευκωματίνη ή σε άλλες πρωτεΐνες φορείς, δεν μπορούν να απεκκριθούν και έτσι παρακάμπτουν τη διαδικασία διήθησης. Οι υδατοδιαλυτές ουσίες, όπως είδαμε πριν διηθούνται και «εγκλωβίζονται» πιο εύκολα εντός του νεφρικού σωληναρίου (ειδικά να ιονισθούν). Ωστόσο οι λιποδιαλυτές ουσίες έχοντας τη δυνατότητα παθητικής διάχυσης διά των κυτταρικών μεμβρανών, εφόσον η κλίση συγκέντρωσης εκατέρωθεν της βασικής μεμβράνης το ευνοεί, εισέρχονται στον ουροφόρο πόλο της κάψας του Bowman. Εν τούτοις, αν δεν μεταβληθεί το ιοντικό φορτίο των λιποδιαλυτών ουσιών λόγω του pH του διηθήματος, μπορούν να επιστρέψουν στο αίμα εάν η κλίση συγκέντρωσής τους ευνοεί αυτή την κατεύθυνση.
2. **Έκκριση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.** Αφού περάσει από το αγγειώδες σπείραμα, το αίμα κατευθύνεται από τα απαγωγά αρτηρίδια προς αρτηρίδια του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και από εκεί στα ευθέα αγγεία. Κατά την πορεία τους αυτοί οι αγγειακοί κλάδοι βρίσκονται πλησίον των νεφρικών σωληναρίων επιτρέποντας την παθητική και ενεργό μεταφορά ουσιών από το αίμα προς το σωληναριακό αυλό. Στην περίπτωση της παθητικής διάχυσης η διαδικασία είναι αυτή που περιεγράφηκε προηγουμένως. Στην περίπτωση της ενεργού έκκρισης, δύο συστήματα αναγνωρίζονται στην περιοχή. Ένα για ανιόντα (με αυτό μεταφέρονται αποπρωτονιωμένες μορφές π.χ. ασθενών οξέων) και ένα για κατιόντα (με αυτό μεταφέρονται πρωτονιωμένες μορφές π.χ. ασθενείς βάσεις). Τα δύο αυτά συστήματα εμφανίζουν σημαντικά χαμηλή ειδικότητα για τα υποστρώματα και έτσι μπορούν να εξυπηρετήσουν σημαντικό αριθμό ενώσεων.

### Παγίδευση ιόντων

Με τον όρο αυτό περιγράφεται η διαδικασία μεταβολής του pH των ούρων προκειμένου να αυξηθεί η ποσότητα της ιονισμένης μορφής της ουσίας, κατά την οποία εμποδίζεται η παθητική μεταφορά ξενοβιοτικών ουσιών από τον αυλό του άπω εσπειραμένου (λόγω υψηλής ενδοαυλικής συγκέντρωσης στην περιοχή αυτή) προς το αίμα. Έτσι, γενικά αν είναι γνωστό ότι έχει γίνει λήψη ασθενούς οξέος, μπορεί να χορηγηθεί ουσία προς αλκαλοποίηση των ούρων (π.χ. διττανθρακικά) ενώ στη λήψη ασθενούς βάσης μπορεί να χορηγηθεί οξινοποιητική ουσία.



Εικόνα 4.3. Διακίνηση ουσιών στο ουροποιητικό σύστημα.

### Χολή

Η απέκκριση μέσω της χολής αποτελεί βασικό μονοπάτι για την αποβολή ενώσεων υψηλού μοριακού βάρους και πολικότητας. Εδώ, η απέκκριση επιτελείται με ενεργό μεταφορά από τρία συστήματα (ένα για ουδέτερες ενώσεις, ένα για ανιονικές και ένα για κατιονικές). Μια παράμετρος που χρήζει ιδιαίτερης μνείας είναι η επαφή των απεκκρινόμενων ξеноβιοτικών ουσιών με την εντερική βακτηριακή χλωρίδα. Ως οργανισμοί με μεταβολική ικανότητα τα βακτήρια έχουν τη δυνατότητα πρόσληψης και μετατροπής ουσιών. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι τα προϊόντα βιομετατροπής θα ομοιάζουν με τις μητρικές ουσίες. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις η θυγατρική ουσία μπορεί να έχει υψηλότερη λιποφιλία από τη μητρική και ως εκ τούτου να μπορεί να επανεισέλθει στην κυκλοφορία (άρα θα αποβάλλεται δυσκολότερα) ή και να παρουσιάζει μεγαλύτερη τοξικότητα. Στην περίπτωση που η θυγατρική ουσία εισέλθει στην εντερική κυκλοφορία, το αίμα θα τη φέρει μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ (εντεροηπατική κυκλοφορία) με μία ποσότητά της να διαφεύγει προς τη συστηματική. Έτσι η απέκκριση δια της χολής έχει τις εξής επιπτώσεις:

1. Μπορεί να αυξήσει τον  $t_{1/2}$  της ουσίας λόγω της αυξημένης λιποφιλίας/δυσκολότερης αποβολής.
2. Μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή πιο τοξικών μεταβολιτών λόγω της δράσης της εντερικής χλωρίδας.
3. Μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα ηπατοκύτταρα σε περίπτωση παρατεταμένης παραμονής της ξενοβιοτικής ουσίας στην περιοχή ως αποτέλεσμα κορεσμού του μηχανισμού ενεργού μεταφοράς λόγω υψηλής συγκέντρωσης της ουσίας.

### Πνεύμονες

Οι πνεύμονες τόσο λόγω της υψηλής αιματικής τους ροής όσο και λόγω της ικανότητάς τους για ταχεία μεταβολή της ενδοκυψελιδικής σύστασης των αερίων με την αναπνοή αναδεικνύονται ως η βασική απεκκριτική οδός για πτητικές και αέριες ουσίες αλλά και για πτητικούς και αέριους μεταβολίτες. Λόγω της εξαιρετικά μικρής απόστασης μεταξύ του κυψελιδικού και του τριχοειδικού αυλού (απόσταση δύο μεμβρανών) η απέκριση γίνεται με απλή παθητική διάχυση η οποία ευνοείται από την ταχεία και διαρκή αποβολή των απεκκρινόμενων ουσιών με τη διαδικασία της αναπνοής. Έτσι, σε περίπτωση που το άτομο είναι βραδυπνοϊκό (π.χ. λόγω αναπνευστικού καμάτου ή λόγω καταστολής του κέντρου της αναπνοής στη γέφυρα λόγω κατανάλωσης βαρβιτουρικών) ή υποφέρει από χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια με εμφυσηματικές περιοχές (που ευνοούν την παγίδευση αέρα εντός των κυψελίδων, air-trapping) ή έχει περιοχές με ατελεκτασίες του πνευμονικού παρεγχύματος οπότε δεν γίνεται η ανταλλαγή των αερίων, η απέκριση των αερίων ξενοβιοτικών μπορεί να επιβραδυνθεί σημαντικά.

Ο Ταζιάρης-Κωνσταντίνος Νικολουζάκης γεννήθηκε στο Μαρούσι Αττικής το 1993. Το 2011 αποφοίτησε από το Γενικό Λύκειο Ανοιξής Αττικής οπότε και εισήχθη στην Ιατρική Σχολή Κρήτης από την οποία και αποφοίτησε το 2017. Κατά τη διάρκεια των προπτυχιακών του σπουδών ασχολήθηκε με ποικιλία θεμάτων και ιδιαίτερος εκείνα της Ανατομίας, της μελέτης του κολλοειδικού καρκίνου και της Τοξικολογίας. Μετά την αποφοίτησή του συνέχισε την ενεργό εμπλοκή του στα εν λόγω θέματα με συμμετοχή σε αριθμό σχετικών σεμιναρίων και συνεδρίων. Από το 2019 υπηρετεί στη Γενική Χειρουργική Κλινική ΠαΓΝΗ ως ειδικευόμενος Ιατρός Γενικής Χειρουργικής.