

Zygmunt CHODOROWSKI¹
 Jacek SEIN ANAND¹
 Iwona RYBAKOWSKA²
 Jerzy KLIMEK³
 Krystian KALETHA²

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
 Geriatrii i Toksykologii Klinicznej
 Akademii Medycznej w Gdańsku
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Zygmunt Chodorowski

²Zakład Biochemii i Fizjologii Klinicznej
 Akademii Medycznej w Gdańsku
 Kierownik: Prof. dr hab. med. Krystian Kaletha

³Zakład Biochemii Farmaceutycznej
 Akademii Medycznej w Gdańsku
 Kierownik: Prof. dr hab. farm. Jerzy Klimek

Dodatkowe słowa kluczowe:

monooksygenazy
 antyport
 enterocyt
 MDR-1

Additional key words:

monooxygenases
 antiport
 enterocyte
 MDR-1

Rola jelita w detoksykacji

The role of intestine in detoxification

W wyniku procesów detoksykacji zachodzących w wątrobie, ksenobiotyki stają się bardziej rozpuszczalne w środowisku wodnym i przez to łatwiejsze do usunięcia z organizmu. Przyjęło się rozpatrywać ten proces jako przebiegający w dwu fazach. W fazie I zachodzą głównie reakcje hydroksylacji, katalizowane przez enzymy zwane monooksygenazami. W fazie II, zmodyfikowane wstępnie ksenobiotyki po sprzężeniu ze specyficznymi metabolitami zostają przekształcone w bardziej rozpuszczalne produkty końcowe. Niedawno, antyportową aktywność białek w enterocytach, będących produktami genu MDR1 odpowiadającą go za tzw. oporność wielolekową, uznano za istotny etap detoksykacji ksenobiotyków, określając ją jako III faza tego procesu.

Wstęp

Pod nazwą ksenobiotyki określa się substancje, które nie są naturalnymi metabolitami organizmu. W roku 1947 Roger Williams, w swej monografii „*Detoxification Mechanisms*” przedstawił po raz pierwszy biotransformację ksenobiotyków jako proces etapowy, przebiegający w następujących po sobie fazach tzw. funkcjonalizacji i koniugacji.

Obecnie wiadomo, że w I fazie biotransformacji lipofilne ksenobiotyki ulegając utlenieniu, redukcji lub hydrolizie przekształcają się w związki bardziej hydrofilowe, zawierające grupy karboksylowe, aminowe lub hydroksylowe [2,4]. W katalizie tego etapu biotransformacji uczestniczą współdziałające z układem cytochomowym P450 enzymy mikrosomalne hepatocytów zwane monooksygenazami. Enzymy te w obecności cząsteczkowego tlenu oraz zredukowanego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADPH⁺ + H⁺), spełniającego funkcję koenzymu (rycina 1), modyfikują ksenobiotyki w sposób wyżej opisany i przygotowują je do dalszych przekształceń realizowanych w II fazie biotransformacji.

W fazie II biotransformacji, zmodyfikowane podczas reakcji utleniania, redukcji lub hydrolizy ksenobiotyki zostają sprzężone z niektórymi reaktywnymi metabolitami ustrojowymi, stając się przez to lepiej rozpuszczalnymi w wodnym środowisku płynów ustrojowych i w konsekwencji łatwiej wydalnymi z moczem [2,4]. Reakcje sprzęgania zachodzące w II fazie biotransformacji katalizują głównie enzymy klasy transferaz, a metabolitami, które biorą udział w tych

In the result of liver detoxification, xenobiotics change into more water soluble and thus easier for excretion from the body. It is convenient to consider this process as occurring in two phases. In phase I, the major reactions involved are hydroxylation, catalyzed by monooxygenases. In phase II, the preliminary modified xenobiotics after conjugation with some specific metabolites are transformed into less toxic and more soluble end-products. Recently, antiporter activity of MDR1 (MultiDrug Resistance) gene products in enterocytes was recognized as important stage in detoxification of xenobiotics, and defined as phase III of this process.

reakcjach są aminokwasy, glutation, oraz aktywowane kwasy, takie jak octowy, siarkowy i przede wszystkim glukuronowy (rycina 2). Skuteczna detoksykacja ksenobiotyków wymaga skoordynowanego i zrównoważonego działania enzymów uczestniczących w każdej fazie biotransformacji.

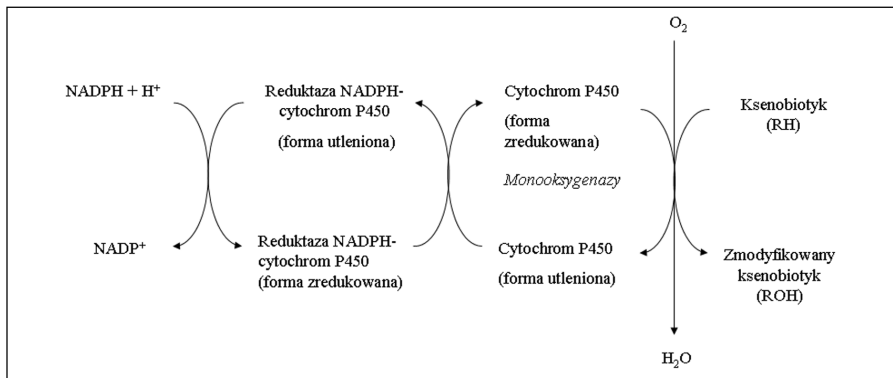
Udział jelita w detoksykacjach ustrojowych – III faza procesu

Biotransformacje detoksykacyjne zachodzą przede wszystkim w wątrobie oraz, w mniejszym stopniu, w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Śluzówka jelit jest miejscem pierwszego kontaktu organizmu z większością egzogennych ksenobiotyków i stanowi dla nich barierę fizyczną. W ciągu życia przeciętny człowiek przyswaja drogą przewodu pokarmowego około 25 ton pożywienia. W takiej wielkiej masie pożywienia ilości zawartych w nim ksenobiotyków są z pewnością niemałe. Należy pamiętać także i o tym, że poprzez śluzówkę jelit wchłanianie się znaczna większość przyjmowanych przez nas leków. Niezależnie od tego obecna w przewodzie pokarmowym mikroflora bakteryjna produkująca rozmaite substancje chemiczne może wchłanianie ksenobiotyków, a także ich metabolizm, znacząco modyfikować.

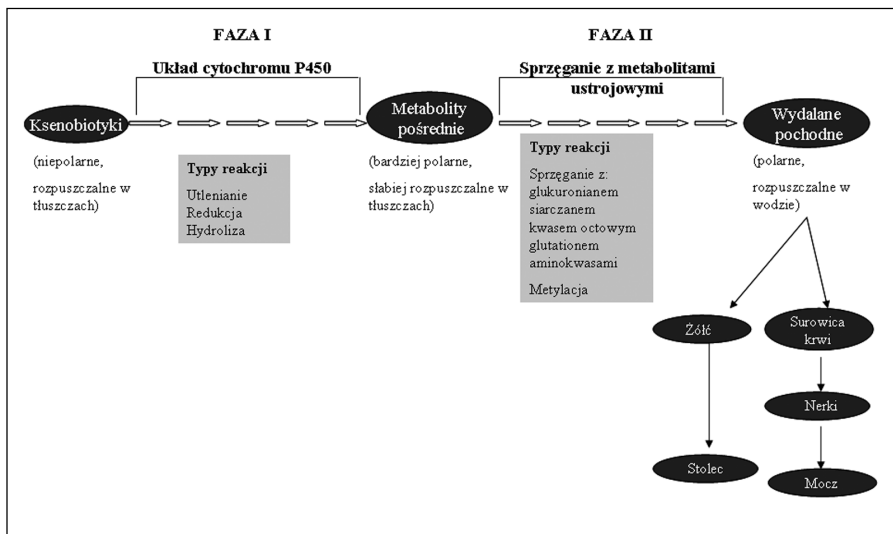
Wysoką aktywność enzymów katalizujących pierwszy etap biotransformacji ksenobiotyków (monooksygenazy, np. CYP3A4) znaleziono w komórkach nabłonka jelitowego (enterocytach), umiejscowionych w okolicy szczytowej kosmków jelitowych. W regionie tym odnotowano również wysoką aktywność układów enzymatycznych

Adres do korespondencji:

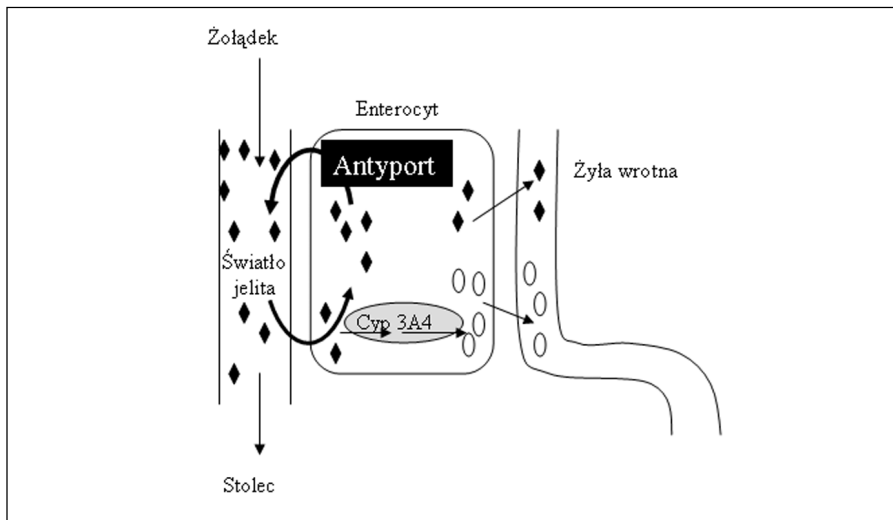
Krystian Kaletha
 Zakład Biochemii i Fizjologii Klinicznej AMG
 80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1
 e-mail: kaletakj@amg.gda.pl



Rycina 1
Przekształcenia ksenobiotyków przez mikrosomalny układ cytochromu P450.
 Modifications of xenobiotics by microsomal cytochrom P450 system.



Rycina 2
Biotransformacja ksenobiotyków w wątrobie.
 Biotransformation of xenobiotics in the liver.



Rycina 3
Faza III detoksykacji ksenobiotyków – aktywność antyportowa produktów genu MDR1 [wg 3].
 (Pompa antyportowa transportuje zrotnie część ksenobiotyków do światła jelita, ułatwiając bardziej efektywne przekształcenie pozostałej części przez enterocytarny układ CYP3A4.)
 The phase III of metabolism – the antiporter activity of MDR1 gene products.
 The antiporter acts as a pump to transport the xenobiotic back into the gut lumen, allowing another opportunity for metabolism by CYP3A4 in the enterocyte).

nych (pomp) podtrzymujących aktywny (energozależny), przez błonowy, skierowany do światła jelita transport ksenobiotyków, o charakterze antyportu [4]. Niedawno, opisaną funkcję enterocytarnych układów transportujących wpisano w ogólny schemat detoksykacji ksenobiotyków, nadając mu nazwę III fazy detoksykacji ustrojowych (rycina 3). Dzięki aktywności wspomnianych układów transportujących, stężenie komórkowe ksenobiotyków we wnętrzu enterocytów maleje, redukując przez to znacząco ogólną ilość substancji toksycznych doprowadzanych do wątroby za pośrednictwem wrotnego układu krążenia [1]. Do chwili obecnej zidentyfikowane zostały trzy geny (MDR1, MDR2 i MDR3) kierujące syntezą białek (glikoprotein P - Pgp) uczestniczących w aktywnym (ATP-zależnym), przez błonowy transporcie ksenobiotyków w tkankach ustrojowych [3]. Kierując syntezą wspomnianych białek geny te odpowiadają równocześnie za zjawisko tzw. oporności wielolekowej (*multidrug resistance*). W świetle obecnej wiedzy produkty białkowe genu MDR1 poprzez swoją aktywność antyportową wzmagają lekooporność wielu rodzajów nowotworów jelit, wątroby, trzustki, mózgu i innych narządów.

Czynniki wpływające na aktywności procesów detoksykacyjnych

Wśród czynników, które wpływają na aktywność procesów detoksykacyjnych wymienić należy następujące: czynnik środowiskowy (ekspozycja na działanie czynników szkodliwych wynikająca z miejsca zamieszkania czy pracy), czynnik genetyczny (polimorfizm genetyczny), a także wiek, płeć, stan zdrowia oraz rodzaj i ilości przyjmowanych leków (hamowanie kompetycyjne aktywności enzymów uczestniczących w procesach detoksykacyjnych).

Piśmiennictwo

1. Chin K.V., Pastan I., Gottesman M.M.: Function and regulation of the human multidrug resistance gene. *Adv. Cancer Res.* 1993, 60, 157.
2. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W.: *Harper's Illustrated Biochemistry.* McGraw-Hill Companies 2003, 53, 626.
3. Larkin A., Moran E., Alexander D. et al.: A new monoclonal antibody that specifically recognises the MDR-3-encoded gene product. *Int. J. Cancer* 1999, 80, 265.
4. Liska D., Lyon M., Jones D.S.: Detoxification and biotransformational imbalances. *Explore (NY)* 2006, 2, 122.