

Βιοχημική Τοξικολογία

Δόση-απόκριση

Δημήτρης Κουρέτας

Καθηγητής

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας

Εργαστήριο Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών



Εισαγωγή

Οι τοξικές επιδράσεις μπορούν να διαιρεθούν:

- *σε οξείες (acute effects) και καθυστερημένες (delayed effects) ανάλογα με τη χρονική κλίμακα*
- *σε τοπικές, συστηματικές και εμφανιζόμενες σε όργανα ανάλογα με τον τόπο που εντοπίζονται*
- *σε αναστρέψιμες και μη αναστρέψιμες ανάλογα με τον τρόπο αλληλεπίδρασης των ξενοβιοτικών με τον οργανισμό.*

- Οι οξείες επιδράσεις προκαλούνται από σύντομη έκθεση σε χημικά και εμφανίζονται συνήθως αμέσως μετά την έκθεση. Οι καθυστερημένες επιδράσεις εμφανίζονται μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε μία τοξική ουσία.
- Οι τοπικές επιδράσεις προκαλούνται στα όργανα που έχουν άμεση επαφή με τα ξενοβιοτικά (πχ δέρμα). Οι συστηματικές επιδράσεις προκαλούνται μακριά από το σημείο έκθεσης στα ξενοβιοτικά, μετά από την απορρόφηση και την κατανομή τους
- Στις αναστρέψιμες τοξικές επιδράσεις η συγκέντρωση του χημικού είναι ο κύριος παράγοντας για τη διατήρησή τους. Όταν η συγκέντρωση του ξενοβιοτικού μειώνεται μέσω της απέκκρισής του ή της βιομετατροπής του τα συμπτώματα υποχωρούν (π.χ. CO). Οι μη αναστρέψιμες συνέπειες της έκθεσης σε ξενοβιοτικά οφείλονται στην ομοιολογική δέσμευσή τους στα μακρομόρια.

Δόση-απόκριση

- Η δράση κάθε ξενοβιοτικού εξαρτάται άμεσα από τη δόση. Σε επαρκείς δόσεις κάθε ξενοβιοτικό είναι τοξικό (π.χ. το οξυγόνο σε συγκέντρωση >21%).
- Η δόση σχετίζεται με την ποσότητα του ξενοβιοτικού που χορηγείται σε σχέση με το σωματικό βάρος του οργανισμού.
- Συνήθως, η δόση αντιπροσωπεύει το ποσό του ξενοβιοτικού που απορροφάται μόνο όταν αυτό χορηγείται από το στόμα ή με ένεση.
- Για το χαρακτηρισμό της τοξικότητας ενός ξενοβιοτικού χρησιμοποιείται ο δείκτης LD₅₀ (Lethal Dose). Άλλα ξενοβιοτικά είναι ιδιαίτερα τοξικά και προκαλούν θάνατο σε δόσεις της τάξης των μg ενώ άλλα απαιτούν δόσεις της τάξης των g.

Δόση-απόκριση

- Βασική προϋπόθεση για τη χρήση της σχέσης δόση-απόκριση είναι η ακριβής μέτρηση της τοξικής επίδρασης του ξενοβιοτικού. Ωστόσο, πολλά είναι τα κριτήρια για το τελικό σημείο της τοξικότητας.
- Το ιδανικό είναι ο υπολογισμός των μοριακών αποτελεσμάτων της έκθεσης στο ξενοβιοτικό.
- Μία έμμεση μέτρηση είναι η αλλαγή της συγκέντρωσης ενζύμων στο αίμα, ενδεικτική ιστικής καταστροφής.
- Από τη στιγμή που οι τοξικές επιδράσεις ενός ξενοβιοτικού είναι συνάρτηση του χρόνου έκθεσης και της δόσης, το αποτέλεσμα της χορήγησης μπορεί να περιγραφεί με μία καμπύλη.

Δόση-απόκριση

Η απόκριση του όλου ή καθόλου

- Σχετίζεται με την αλλαγή της επίδρασης του ξενοβοτικού σε σχέση με τη δόση με τελικό σημείο τοξικότητας συχνά το θάνατο.
- Σε έναν πληθυσμό θηλαστικών, μία συγκεκριμένη δόση ενός ξενοβιοτικού θα οδηγήσει στο θάνατο έναν αριθμό ζώων. Όταν αυτή αυξηθεί θα πεθάνουν περισσότερα ζώα.

Δόση-απόκριση

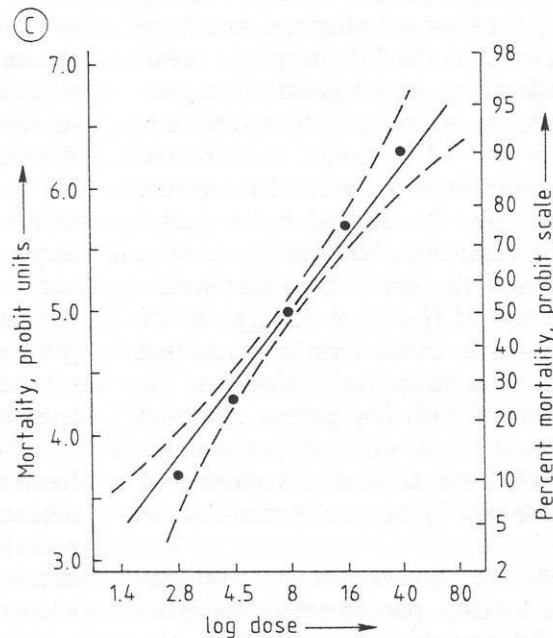
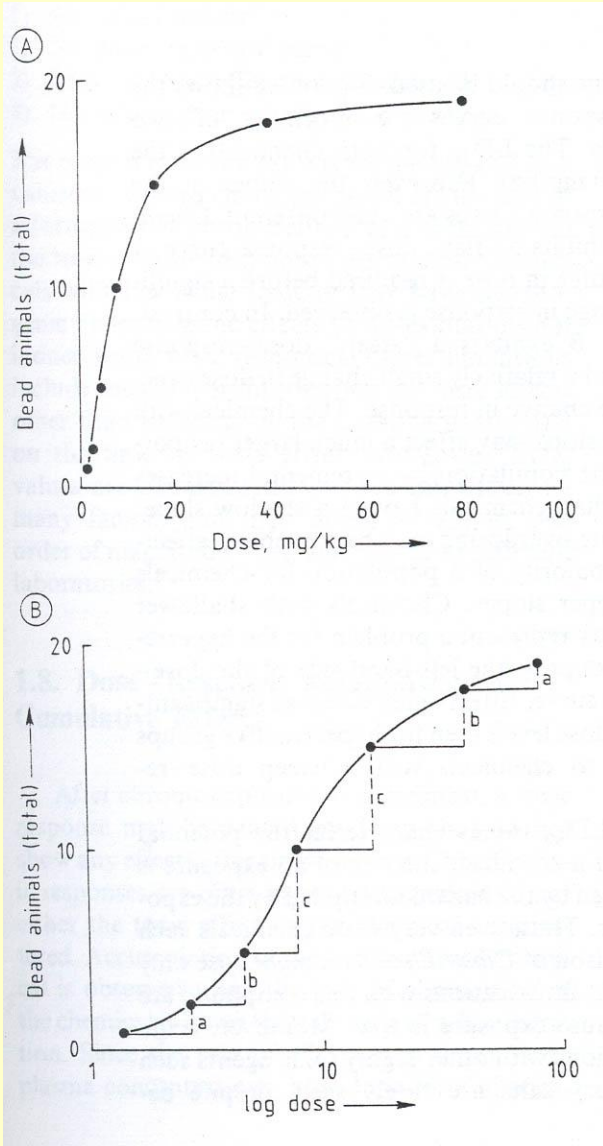
Γραφήματα και υπολογισμοί

- Σε έναν πληθυσμό θηλαστικών του ίδιου είδους και της ίδιας οικογένειας, η αναλογία των ζώων που θα παρουσιάζουν την απόκριση σε ένα ξενοβιοτικό θα αυξάνει ανάλογα με τη δόση.
- Όταν ο αριθμός των ζώων που αποκρίνονται σε σχέση με το λογάριθμο της δόσης μπουν σε ένα γράφημα θα σχηματιστεί μία σιγμοειδής καμπύλη, συμμετρική ως προς το μεσαίο της σημείο.

Δόση-απόκριση

Καμπύλη θνησιμότητας προς το λογάριθμο της δόσης.

Η πλειοψηφία των ζώων αποκρίνεται στο μέσο του τελικού σημείου, που έχει οριοθετηθεί. Αυτό το σημείο αποτελεί τον μέσο της δραστηκής δόσης (ED_{50} , median effective dose).



Typical dose-response curves for a toxic effect
Plots are linear-linear (A); log-linear (B); and log-probit (C) for an identical set of data

Δόση-απόκριση

Γραφήματα και υπολογισμοί

- Αν η θνησιμότητα είναι το τελικό σημείο, αυτή η δόση αναφέρεται ως η μέση θανατηφόρος δόση (LD_{50} , median lethal dose). Είναι η δόση που προκαλεί το θάνατο των μισών ατόμων του πληθυσμού που μελετάται.
- Οι LD_{50} συνήθως εκφράζονται ως mg of chemical/kg body weight. Σε ξενοβιοτικά που χορηγούνται μέσω της αναπνοής υπάρχει η θανάσιμη συγκέντρωση (LC_{50} , lethal concentration) και σε αντίθεση με την LD_{50} εξαρτάται από το χρόνο έκθεσης γι' αυτό εκφράζεται ως X-hour LC_{50} .
- Οι LD_{50} και LC_{50} αποτελούν τις αρχικές πληροφορίες για την τοξικότητα ενός ξενοβιοτικού.

Δόση-απόκριση

Γραφήματα και υπολογισμοί

- Η LD_{50} είναι ένας ανεπαρκής δείκτης τοξικότητας ειδικά όταν γίνεται σύγκριση ανάμεσα σε δύο ξενοβιοτικά.
- Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι πληροφορίες που δίνει η καμπύλη δόσης-απόκρισης (θνησιμότητα ως προς το λογάριθμο της δόσης)
- Ο πιο σημαντικός περιορισμός της χρήσης της LD_{50} είναι ότι δε δίνει πληροφορίες για τις χρόνιες επιδράσεις κάποιου ξενοβιοτικού. Χημικά μπορεί να προκαλούν καρκινογένεση ή τερατογένεση σε δόσεις που δεν προκαλούν οξεία τοξικότητα και έτσι δεν μπορούν να ανιχνευτούν.

Δόση-απόκριση

Σχέση δόσης-απόκρισης για αθροιστικές επιδράσεις

- Μετά από χρόνια έκθεση σε ένα ξενοβιοτικό, τοξικό αποτέλεσμα μπορεί να παρατηρηθεί από δόσεις που δεν προκαλούν τοξικότητα όταν δοθούν με οξεία μορφή. Η χρόνια τοξικότητα βασίζεται στη συσσώρευση της τοξικής επίδρασης ή του ίδιου του ξενοβιοτικού.
- Συσσώρευση του ξενοβιοτικού υπάρχει όταν ο ρυθμός απομάκρυνσής του είναι μικρότερος από το ρυθμό χορήγησής του.
- Τα ξενοβιοτικά μπορεί να συσσωρευτούν στο λιπώδη ιστό ή τα οστά ωστόσο δεν προκαλούν τοξικές επιδράσεις διότι η συγκέντρωσή τους στον υποδοχέα τους είναι περιορισμένη.

Δόση-απόκριση

- Όταν η συγκέντρωση των συσσωρευμένων ξενοβιοτικών αυξηθεί και ο ιστός κορεστεί τότε το ξενοβιοτικό θα βγει στην κυκλοφορία. Από εκεί θα πάει στον κατάλληλο υποδοχέα και θα φανούν τα τοξικά του αποτελέσματα.
- Εκτός από το ξενοβιοτικό, μπορεί να συσσωρευτεί και η τοξική του επίδραση.
- Αυτό συμβαίνει συνήθως στα καρκινογόνα. Χρησιμοποιείται ο δείκτης TD₅₀ (50% of the treated animals carry tumors).

Δόση-απόκριση

Παράγοντες που επηρεάζουν τη σχέση δόση-απόκριση

- Στα ζώα και τον άνθρωπο η τοξική απόκριση λόγω της χορήγησης ενός ξενοβιοτικού εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της έκθεσης, το είδος και την οικογένεια των ζώων καθώς και τις διαφορές μεταξύ των διαφορετικών οργανισμών στον άνθρωπο.
- Το είδος και το μέγεθος της τοξικής απόκρισης επηρεάζεται από τη συγκέντρωση του ξενοβιοτικού στον υποδοχέα και το είδος της αλληλεπίδρασης με αυτόν. Η συγκέντρωση του ξενοβιοτικού στο σημείο της δράσης του επηρεάζεται από την κινητική της απορρόφησης και της απομάκρυνσής του.

Δόση-απόκριση

- Οι τοξικές αποκρίσεις είναι χρονοεξαρτώμενες.
- Η τοξική απόκριση χωρίζεται σε δύο φάσεις, την *τοξικοκινητική* και την *τοξικοδυναμική*.

Η *τοξικοκινητική* περιγράφει τη χρονοεξάρτηση της χορήγησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός τοξικού παράγοντα. Επηρεάζεται από το είδος, το φύλο και τα χαρακτηριστικά της έκθεσης

Η *τοξικοδυναμική* μελετάει την αλληλεπίδραση του ξενοβιοτικού με τον υποδοχέα. Είναι παρόμοια μεταξύ των ειδών κι έτσι δίνει πληροφορίες για το ξενοβιοτικό που μελετάται, οι οποίες είναι εφαρμόσιμες στα διαφορετικά είδη.

Δόση-απόκριση

i) Η διαδρομή της έκθεσης

- Συνίσταται στον ιστό μέσω του οποίου το ξενοβιοτικό έρχεται για πρώτη φορά σε επαφή με το σώμα και το σύστημα, από το οποίο θα απορροφηθεί για να προκαλέσει τοξικότητα.
- Οδοί έκθεσης σε ένα ξενοβιοτικό είναι η ενδομυϊκή, η ενδοφλέβια, η εισπνοή, η επιδερμίδα, η πεπτική και η υποδόρια. Η οδός της χορήγησης είναι υψίστης σημασίας για την τοξικότητα διότι επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του τοξικού παράγοντα.
- Ξενοβιοτικά που χορηγούνται ενδοφλέβια κατανέμονται πολύ γρήγορα μέσω της κυκλοφορίας και προκαλούν άμεσες και οξείες τοξικές επιδράσεις.

Δόση-απόκριση

i) Η διαδρομή της έκθεσης

- Η πιθανότητα να εμφανιστούν τοξικές επιδράσεις λόγω έκθεσης στο ξενοβιοτικό μέσω της αναπνοής εξαρτάται από τη συχνότητα της έκθεσης και τις ιδιότητες του ξενοβιοτικού.
- Όταν η υδατοδιαλυτότητα ενός ξενοβιοτικού είναι αυξημένη (π.χ. φορμαλδεΰδη) έχει τοξικές επιδράσεις στα μάτια ή το λαιμό καθώς απομακρύνεται από το ανώτερο τμήμα του αναπνευστικού σωλήνα.
- Όταν η λιποδιαλυτότητά του είναι αυξημένη (π.χ. φωσγένιο) μπορεί να φτάσει μέχρι τα κύτταρα του πνεύμονα. Η λιποδιαλυτότητα ενός ξενοβιοτικού επηρεάζει και την απορρόφησή του τόσο από τον πεπτικό σωλήνα όσο και από τον υποδόριο ιστό.

Δόση-απόκριση

i) Η διαδρομή της έκθεσης

Toxicity of chemicals applied by different routes of exposure (data taken from [13])

Chemical	Species	Route of application	LD ₅₀ , mg/kg
DDT	rat	intravenous	68
	rat	oral	113
	rat	skin contact	1931
Atropine sulfate	rat	intravenous	41
	rat	oral	620
1-Chloro-2,4-dinitrobenzene	rat	oral	1070
	rat	intraperitoneal	280
	rabbit	skin contact	130
Dieldrin	rat	oral	46
	rat	intravenous	9
	rat	skin contact	10

Σύγκριση προκαλούμενης τοξικότητας από ξενοβιοτικά όταν χορηγηθούν από διαφορετικές οδούς

Δόση-απόκριση

ii) Η συχνότητα της έκθεσης

- Η έκθεση σε ξενοβιοτικά μπορεί να χωριστεί σε οξεία (*acute*), υποοξεία (*subacute*), υποχρόνια (*subchronic*) ή χρόνια (*chronic*).

Η οξεία έκθεση (*acute exposure*) διαρκεί λιγότερο από 24 h και εφαρμόζεται στις περισσότερες από τις παραπάνω οδούς. Σχετικά με την αναπνοή, η οξεία έκθεση διαρκεί από 4-8 h.

Η επαναλαμβανόμενη έκθεση για λιγότερο από ένα μήνα είναι υποοξεία (*subacute exposure*), για 1-3 μήνες είναι υποχρόνια (*subchronic*) και για περισσότερο από 3 μήνες είναι χρόνια (*chronic*).

Δόση-απόκριση

ii) Η συχνότητα της έκθεσης

Toxic effects of different chemicals categorized by time scale and general locus of action

Exposure	Site	Effect	Chemical
Acute	local	lung edema	chlorine gas
	systemic	liver damage	carbon tetrachloride
		narcosis	halothane
Subchronic	local	sensitization	toluene diisocyanate
	systemic	neurotoxicity	hexane
Chronic	local	bronchitis	sulfur dioxide
		nasal carcinoma	formaldehyde
	systemic	bladder carcinoma	4-amino-biphenyl
		kidney damage	cadmium

Τοξικές επιδράσεις ξеноβιοτικών ανάλογα με το αν η έκθεση σε αυτά είναι οξεία (*acute*), υποοξεία (*subacute*), υποχρόνια (*subchronic*) ή χρόνια (*chronic*).

Δόση-απόκριση

ii) Η συχνότητα της έκθεσης

- Οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρούνται μετά από οξεία έκθεση διαφέρουν σε σχέση με τη χρόνια έκθεση.

Επί παραδείγματι, εισπνοή υψηλής συγκέντρωσης αλοθανίου προκαλεί αναισθησία σε ζώα και τον άνθρωπο ενώ χρόνια χορήγησή του και σε μικρότερη συγκέντρωση προκαλεί ηπατοτοξικότητα.

- Ένα ξενοβιοτικό μπορεί να προκαλέσει δυσάρεστες επιδράσεις όταν χορηγηθεί σε μία αλλά υψηλή δόση ενώ μπορεί να είναι ακίνδυνο σε μικρότερες και επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Δόση-απόκριση

iii) Διαφορές στην τοξικοκινητική ανάμεσα στα είδη

- Η κατανομή και η απομάκρυνση ενός ξενοβιοτικού διαφέρει ανάμεσα στα είδη.
- Η τοξικότητα ενός ξενοβιοτικού έχει άμεση σχέση με την ηλικία και τη διατροφή.

Δόση-απόκριση

Έκθεση σε μίγματα

- Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφορετικών ξενοβιοτικών ενός μίγματος είναι δύσκολο να προβλεφθούν.
- Η επίδραση της έκθεσης σε μίγμα ξενοβιοτικών μπορεί να είναι ανεξάρτητη, ανταγωνιστική, ενισχυτική ή συναγωνιστική.
- Τα μίγματα των οργανικών διαλυτών συνήθως εμφανίζουν συναγωνιστική αναστολή στο μεταβολισμό τους καθώς ένας από αυτούς έχει υψηλή συγγένεια για ένα ένζυμο ενώ κάποιος άλλος έχει μικρότερη συγγένεια για το συγκεκριμένο ένζυμο του μεταβολισμού του. Έτσι, συμβαίνει επιλεκτική απομάκρυνσή τους.
- Οι τοξικές επιδράσεις ενός μίγματος ξενοβιοτικών μπορεί να οφείλονται στη δράση ενός συστατικού που βρίσκεται στο μίγμα σε πολύ μικρή συγκέντρωση.

Τοξικοκινητική

- Η τοξικοκινητική εξετάζει την *απορρόφηση*, την *κατανομή*, το *μεταβολισμό* και την *απέκκριση* μιας ξενοβιοτικής ουσίας από τον οργανισμό.
- Ξενοβιοτικά παρόντα στον εισπνεόμενο αέρα μπορούν να προσληφθούν από τους πνεύμονες και να διανεμηθούν στον οργανισμό μέσω της κυκλοφορίας.
- Χημικές ουσίες που βρίσκονται στις τροφές απορροφώνται από τον εντερικό σωλήνα, περνούν από το ήπαρ και κατανέμονται στον οργανισμό μέσω του αίματος.
- Άλλα ξενοβιοτικά που έρχονται σε επαφή με το δέρμα απορροφώνται αργά και μεταφέρονται κατευθείαν στην κυκλοφορία.

Απορρόφηση μέσω των μεμβρανών

- Το δέρμα, οι πνεύμονες και ο πεπτικός σωλήνας αποτελούν τους φραγμούς για την είσοδο των ξενοβιοτικών μορίων στον οργανισμό.
- Εκτός από τα ξενοβιοτικά που δρουν στο σημείο επαφής τους με τον οργανισμό, υπάρχουν και εκείνα που πρέπει να περάσουν αυτά τα εμπόδια για να φτάσουν στα όργανα-στόχους τους.
- Η διαδικασία κατά την οποία μία ξενοβιοτική ουσία διαπερνάει τα φυσικά εμπόδια του οργανισμού και εισέρχεται στην κυκλοφορία, ορίζεται ως *απορρόφηση*.
- Η απορρόφηση μπορεί να γίνει είτε με παθητική διάχυση, ή με διευκολυνόμενη διάχυση, ή με ενεργητική μεταφορά ή με το σχηματισμό κυστιδίων για τη μεταφορά των ξενοβιοτικών (πινοκύττωση, φαγοκύττωση).
- Αλλαγές στη λιπιδική σύσταση αλλά και το σχήμα και το μέγεθος των πρωτεϊνών των μεμβρανών αλλάζουν τη διαπερατότητά τους.

Παθητική διάχυση

- Είναι ο πιο συχνός τρόπος απορρόφησης των ξενοβιοτικών.
- Ο ρυθμός διάχυσής τους σχετίζεται με το λόγο της διαλυτότητάς τους σε ανόργανους διαλύτες προς τη διαλυτότητά τους στο νερό. Οι λιποφιλικές ενώσεις διαχέονται απευθείας μέσω της μεμβράνης σε αντίθεση με τις υδρόφιλες.
- Όταν γίνει η πρώτη διείσδυση, το χημικό μόριο πρέπει να διασχίσει μια πιο πολική περιοχή για να φύγει από τη μεμβράνη. Γι' αυτό το λόγο, πολλές υδρόφοβες ξενοβιοτικές ουσίες παραμένουν παγιδευμένες στις μεμβράνες και δεν τις διαπερνούν.
- Πολικά μόρια μεγάλου μοριακού βάρους συχνά δε διαπερνούν τις μεμβράνες ενώ άλλα μικρότερης μάζας περνούν μέσα από τους υδατικούς πόρους των μεμβρανών.

Παθητική διάχυση

- Ο βαθμός ιονισμού των ξενοβιοτικών μορίων είναι σημαντικός παράγοντας όταν αυτά εισέρχονται στο γαστρεντερικό σωλήνα.
- Εξαιτίας της λιποειδικής φύσης των μεμβρανών, ο ρυθμός της παθητικής διάχυσης εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητα του ξενοβιοτικού. Μόρια με ηλεκτρικό φορτίο δεν είναι λιποδιαλυτά.
- Πολλές ξενοβιοτικές ουσίες μπορούν να ιονιστούν (να φορτιστούν) σαν ασθενή οξέα ή ασθενείς βάσεις. Η απορρόφηση αυτών των ουσιών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το pH του περιβάλλοντος που βρίσκονται.
- Μία όξινη ουσία σε όξινο περιβάλλον είναι αφόρτιστη. Μία βασική ουσία σε βασικό περιβάλλον είναι αφόρτιστη (η όξινη ξενοβιοτική ουσία θα φορτιστεί σε βασικό περιβάλλον και η βασική θα φορτιστεί σε όξινο περιβάλλον).

Διήθηση

- Έγκειται στη διείσδυση ξενοβιοτικών μορίων μέσω των πόρων των μεμβρανών.
- Με αυτό τον τρόπο μόνο μικρά μόρια έχουν τη δυνατότητα να περάσουν ενώ τα μεγαλύτερα συγκρατώνται.
- Αποτελεί μηχανισμό που χρησιμοποιείται μόνο περιστασιακά (πχ στους νεφρούς των οποίων οι πόροι είναι σχετικά μεγάλοι).

Ειδική μεταφορά

Περιλαμβάνει την ενεργό μεταφορά, τη διευκολυνόμενη διάχυση και την ενδοκύττωση.

- Η ενεργός μεταφορά απαιτεί κατανάλωση ενέργειας. Η ξενοβιοτική ουσία προσδένεται σε ένα μόριο-μεταφορέα (συνήθως μια πρωτεΐνη) μέσω του οποίου περνάει στο εσωτερικού του κυττάρου.
- Έτσι συνήθως γίνεται η μεταφορά μορίων τα οποία στερούνται λιποδιαλυτότητας και δεν μπορούν να περάσουν την κυτταρική μεμβράνη με παθητική διάχυση.
- Η ενεργός μεταφορά συμμετέχει και στην απέκκριση ξενοβιοτικών από τον οργανισμό καθώς όργανα όπως το ήπαρ και οι νεφροί διαθέτουν ανάλογα συστήματα μεταφοράς.

Ειδική μεταφορά

- Κατά τη *διευκολυνόμενη διάχυση* η είσοδος ενός ξενοβιοτικού στο κύτταρο δε γίνεται με παθητική διάχυση ωστόσο δεν απαιτεί και κατανάλωση ενέργειας για να επιτευχθεί.
- Ένα παράδειγμα μεταφοράς μορίου με *διευκολυνόμενη διάχυση* είναι η μεταφορά της γλυκόζης διά μέσου των μεμβρανών.
- Η *φαγοκύττωση* και η *πινοκύττωση* δεν είναι από τους βασικούς μηχανισμούς απορρόφησης μιας ξενοβιοτικής ουσίας.

Απορρόφηση ξενοβιοτικών

Από το δέρμα

- Το δέρμα είναι σχετικά αδιαπέραστο από υδατικά διαλύματα και από ξενοβιοτικά σε μορφή ιόντων.
- Είναι διαπερατό από διάφορα ξενοβιοτικά, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν τοξικότητα (πχ έχει παρατηρηθεί αυξημένη τοξικότητα σε αγροτικούς πληθυσμούς προκαλούμενη από το παρασιτοκτόνο παραθείο).
- Αποτελείται από την επιδερμίδα, τη δερμίδα και τον υποδόριο ιστό. Η επιδερμίδα είναι το μεγαλύτερο εμπόδιο για την είσοδο των ξενοβιοτικών στον οργανισμό. Τα κύτταρά της παράγουν κερατίνη, από την οποία σχηματίζεται ένα στρώμα ανθεκτικό στη διαπέρασή του από ξενοβιοτικά μόρια, η στιβάδα κερατίνης.
- Η δερμίδα και ο υποδόριος ιστός προβάλλουν μικρή αντίσταση στην είσοδο των ξενοβιοτικών από το δέρμα.

Απορρόφηση ξενοβιοτικών

Από το δέρμα

- Επειδή η δερμίδα είναι πλούσια σε αιμοφόρα αγγεία και λέμφο, όταν οι ξενοβιοτικές ουσίες τη διαπεράσουν περνούν αμέσως στην κυκλοφορία. Η απορρόφηση ξενοβιοτικών μέσω της κεράτινης στιβάδας γίνεται κυρίως με παθητική διάχυση.
- Η καταστροφή των στιβάδων του δέρματος και κυρίως της κεράτινης στιβάδας αυξάνει τη διαπερατότητά του.
- Η θερμοκρασία, η επιφάνεια την οποία προσέβαλε το ξενοβιοτικό, η σχετική υγρασία, η ηλικία και η υπερθερμία επηρεάζουν τη διαπερατότητα του δέρματος.

Απορρόφηση ξενοβιοτικών

Από το γαστρεντερικό σωλήνα

- Το στόμα, ο οισοφάγος, το στομάχι, το λεπτό και το παχύ έντερο, το κόλον και το απευθυσμένο αποτελούν το γαστρεντερικό σωλήνα.
- Όταν μία ξενοβιοτική ουσία περάσει το επιθήλιο του εντερικού σωλήνα εισέρχεται στην κυκλοφορία.
- Το φλεβικό αίμα του στομάχου και του λεπτού εντέρου μεταφέρει την ξενοβιοτική ουσία στην ηπατική πυλαία φλέβα και τελικά στο ήπαρ..

Απορρόφηση ξενοβιοτικών

Από το ήπαρ

- Ξενοβιοτικές ουσίες που απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, μεταφέρονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας, πριν εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία.
- Στο ήπαρ η ξενοβιοτική ουσία μπορεί να μεταβολιστεί τόσο γρήγορα, που το μεγαλύτερο ποσοστό της αδρανοποιείται χωρίς να φτάσει στον υπόλοιπο οργανισμό. Αυτή η απώλεια λέγεται αποτέλεσμα του πρώτου περάσματος (first pass effect).
- Το φαινόμενο αυτό είναι υπεύθυνο για το γεγονός ότι ορισμένες ξενοβιοτικές ουσίες είναι δραστικές όταν ενεθούν στον οργανισμό ενώ είναι αδρανείς όταν ληφθούν από το στόμα.

Απορρόφηση ξενοβιοτικών

Από το ήπαρ

- Ξενοβιοτικές ουσίες που εκκρίνονται από το ήπαρ στη χολή γυρίζουν στο έντερο, όπου μπορεί να επαναρροφηθούν.
- Τα περισσότερα ξενοβιοτικά απορροφώνται στο στομάχι και κυρίως στο λεπτό έντερο, του οποίου η επιφάνεια είναι μεγάλη (100m²) λόγω της παρουσίας των λαχνών. Η απορρόφηση γίνεται με τη διαδικασία της παθητικής διάχυσης.
- Το pH του στομάχου είναι 1-3 ενώ του λεπτού εντέρου είναι περίπου 7. Ξενοβιοτικές ουσίες που είναι ασταθή οργανικά οξέα βρίσκονται σε μη ιονισμένη μορφή στο στομάχι και σε ιονισμένη στο λεπτό έντερο. Έτσι, απορροφούνται από το στομάχι. Ξενοβιοτικές ουσίες που είναι ασταθείς οργανικές βάσεις, βρίσκονται σε ιονισμένη μορφή στο στομάχι και σε μη ιονισμένη στο έντερο, από το οποίο απορροφούνται.

Απορρόφηση ξενοβιοτικών

Από το αναπνευστικό σύστημα

- Το αναπνευστικό σύστημα αποτελείται από τρεις περιοχές: τη ρινοφαρυγγική, την τραχειοβρογχική και την πνευμονική.
- Η απορρόφηση ξενοβιοτικών μέσω της παθητικής διάχυσης από το αναπνευστικό σύστημα ευνοείται λόγω της μεγάλης επιφάνειάς του (50-100m²), της μεγάλης διαβάθμισης της συγκέντρωσης στα διάφορα τμήματά του και της πολύ λεπτής μεμβράνης των πνευμονικών κυψελίδων

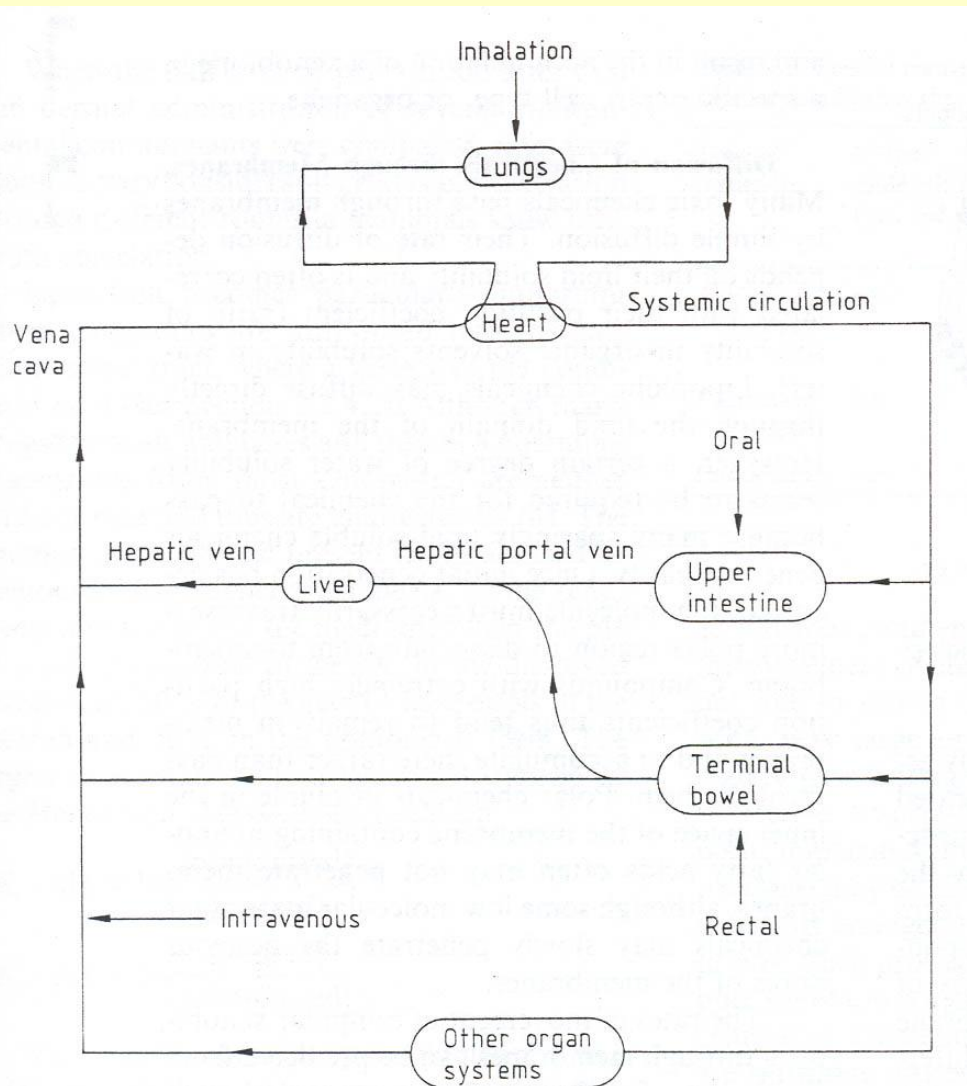
Κατανομή των ξενοβιοτικών στα σωματικά υγρά

- Τα υγρά του οργανισμού κατανέμονται σε δύο κυρίως χώρους, τον ενδοκυττάριο και τον εξωκυττάριο (αυτός χωρίζεται στον διάμεσο και τον αγγειακό). Το πλάσμα του αίματος και το περικυττάριο υγρό αποτελούν το εξωκυττάριο υγρό
- Μετά την είσοδό τους στο αίμα μέσω απορρόφησης ή ενδοφλέβιας χορήγησης, οι ξενοβιοτικές ουσίες μεταφέρονται κατά μήκος του σώματος. Μέσα στους ιστούς ή τα όργανα αποθηκεύονται ή μεταβολίζονται.
- Αφού επέρθει μια ισορροπία, η κατανομή τους στα όργανα ή τους ιστούς εξαρτάται από τη συγγένειά τους ως προς αυτά. Η κυκλοφορία είναι αποφασιστική για την κατανομή τους μόνο στην αρχή, μετά την απορρόφησή τους.

Κατανομή των ξενοβιοτικών στα σωματικά υγρά

- Μόνο λίγα ξενοβιοτικά είναι διαλυτά στο πλάσμα. Η μεταφορά τους γίνεται με την αναστρέψιμη πρόσδεσή τους σε πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη, διάφορες λιποπρωτεΐνες και μεταλλοδεσμευτικές πρωτεΐνες όπως η τρανσφερίνη.
- Η πρόσδεση των ξενοβιοτικών στις πρωτεΐνες του πλάσματος γίνεται με ιονικούς δεσμούς, δεσμούς υδρογόνου, δυνάμεις Van der Waals και υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις.
- Το ποσό του δεσμευμένου ξενοβιοτικού είναι σε ισορροπία με το ποσό του ξενοβιοτικού που είναι ελεύθερο. Έτσι, η δέσμευση εμποδίζει τόσο την απέκκριση όσο και τη δράση του στο όργανο-στόχο του.
- Οι τοξικές επιδράσεις ενός ξενοβιοτικού θα εμφανιστούν όταν η πρωτεΐνη που το έχει δεσμεύσει κορεστεί. Τότε θα αυξηθεί η συγγένειά της για κάποιο άλλο μόριο και θα απελευθερώσει το ξενοβιοτικό το οποίο θα φτάσει στο όργανο-στόχο και θα προκαλέσει τοξικότητα.

Κατανομή των ξενοβιοτικών στον οργανισμό



Πιθανή πορεία των ξενοβιοτικών στον οργανισμό ανάλογα με την οδό της έκθεσης.

Αποθηκευμένα ξενοβιοτικά σε ιστούς

- Μόλυβδος.....Οστά
- Φθόριο.....Οστά, δόντια
- Κάδμιο.....Νεφροί
- Σίδηρος.....Τρανσφερίνη
- Αρσενικό.....Δέρμα