

Biotransformace v každodenním životě

Málokdo z nás se během dne zabývá myšlenkou, co se děje se všemi látkami, které přijímáme do našeho těla. Jaký je osud kofeinu v ranní kávě nebo desítek dalších látek obsažených v obyčejném čaji. Nejen v našem těle, i v jiných organismech, ať jde o bakterie či rostliny, existuje obrovská propojená síť enzymů, přenašečů a dalších specializovaných látek, které metabolizují a posléze vylučují z těla škodlivé nebo již nepotřebné sloučeniny. Proces metabolizace a transportu se nazývá biotransformace.

Již tisíce let se každodenně setkáváme s množstvím látek, které přijímáme ve formě stravy, vdechovaného vzduchu, nebo třeba prostřednictvím dnes hojně užívaných kosmetických přípravků a různých léků. Některé z nich jsou pro organismus prospěšné (např. živiny), jiné neutrální, případně nežádoucí až toxické. Všechny organismy se během své existence musely

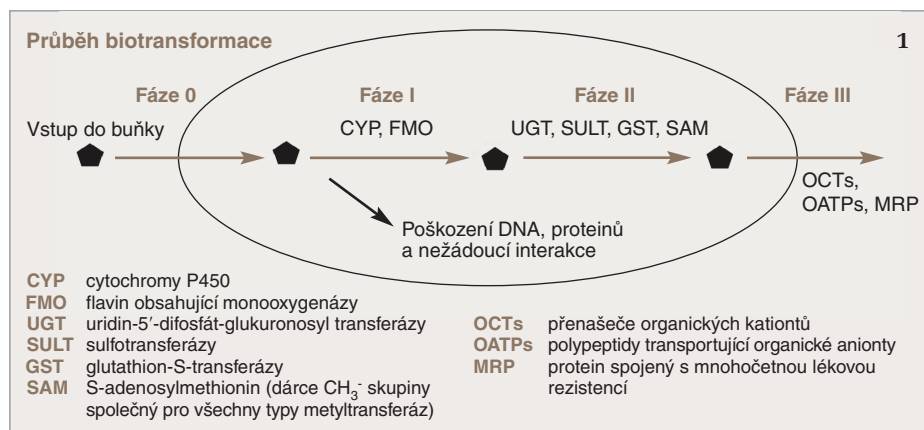
přizpůsobit měnícím se podmínkám prostředí a naučit se zbavovat nežádoucích látek. Jinak by docházelo k jejich akumulaci a poškozování organismu, až k smrti. Složitý a několikaúrovňový proces odstranění xenobiotik (tělu cizích látek) a endobiotik (tělu vlastních látek) se označuje biotransformace a dělíme ji na tři fáze (viz obr. 1). První se nazývá polarizace a pro-

bíhá v ní polarizace sloučeniny nebo odkrytí polární skupiny. V druhé fázi – konjugaci dochází k navázání endogenního substrátu. Třetí fáze je pouze transportní a látky se v ní vylučují ven z buňky a posléze i ven z těla. Někteří autoři uvádějí tzv. fázi 0, vlastní vstup do buňky, nejčastěji samovolnou difuzí, méně často pomocí přenašečů.

I. fáze biotransformace

Většina cizorodých a toxických látek je nepolární nebo jen velmi slabě polární, tedy špatně rozpustná ve vodě. V první fázi biotransformace na ně v organismu působí široká škála enzymů, které mají za úkol zvýšit rozpustnost sloučeniny v buněčných nebo tělesných tekutinách a zároveň umožnit její vyloučení močí, eventuálně žlučí. Polarizace probíhá zavedením či odkrytím polární skupiny, nejčastěji oxidací, případně redukcí a dalšími mechanismy. V mnoha případech slouží první fáze pouze k přípravě látky na druhou fázi biotransformace. I když je cílem přeměny nežádoucí látky inaktivovat a odstranit z organismu, některé mohou být v I. fázi naopak aktivovány – např. prokarcinogeny, z nichž se po enzymatické přeměně stávají karcinogeny (způsobující zhoubné bujení). Během oxidačních reakcí v I. fázi často také vznikají reaktivní molekuly a radikály, které mohou poškozovat DNA, proteiny nebo buněčné lipidy. Metabolismus cizorodých sloučenin tak může mít ve výsledku vážné důsledky.

Někdy ale nemusí jít pouze o snahu těla zpolarizovat a vyloučit cizorodou látku. Nejznámější skupina enzymů I. fáze biotransformace nazývaná cytochromy P450 (zkráceně CYP) metabolizuje i tělu prospěšné látky – mimo jiné vitamín D, který přijímáme buď ve stravě, nebo si ho, a to převážně, vytváříme ze 7-dehydrocholesterolu. Vitamín D₃ (cholecalciferol) se následně v těle metabolizuje za vzniku 1,25-dihydroxycholecalciferolu, aktivní formy vitamínu D (bližší též následující článek na str. 159–161). Na enzymy I. fáze je tedy třeba se dívat komplexně, nikoli jen jako na enzymy, které připravují látky pro II. fázi biotransformace, ale i jako na důležitou součást endogenního metabolismu.



1 Schematické znázornění biotransformace cizorodé látky. Sloučenina vstupuje do buňky nejčastěji samovolnou difuzí a pouze výjimečně s pomocí přenašečů. Poté je zpolarizována enzymy první fáze, přičemž mohou vznikat meziproducty poškozující některé části buňky (např. nukleové kyseliny a proteiny, dochází k vazbě na receptory). Po navázání endogenního substrátu v druhé fázi (konjugaci) se z většiny sloučenin stávají biologicky neaktivní látky, které jsou ve třetí fázi vyloučeny transportéry ven z buňky. Blíže v textu. Podle: K. W. Bock (2003), upravil O. Ženata

2 Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) obsahuje léčivou látku hyperforin s antidepresivními účinky, zvyšující v těle hladinu jaterního enzymu CYP3A4. Tento enzym se účastní např. odbourávání ethinylestradiolu, účinné látky hormonální antikoncepce. Třezalka u nás roste na výslunných stránkách, sušších loukách apod. Foto J. Kašpar

Nomenklatura enzymů

Jelikož enzymů první nebo druhé fáze transformace či přenašečů patřících do třetí fáze známe velké množství, bylo nutné uspořádat jejich pojmenování. Vzniklo jednoduché názvosloví, k jehož vysvětlení se podíváme blíže na enzym CYP3A4, pravděpodobně jeden z nejvýznamnějších cytochromů v metabolismu léků (metabolizuje více než 100 druhů léčiv). Zkratka CYP v tomto případě, jak již bylo zmíněno, udává cytochrom P450. Mimo něj existují i další významné enzymatické komplexy odbourávající cizorodé látky jako např. UGT (UDP-glukuronosyl transferázy; UDP-uridin-5'-difosfát), SULT (sulfotransferázy), FMO (flavin obsahující monooxygenázy) a mnohé další (viz dále v textu). Trojka za zkratkou názvu enzymu značí rodinu (skupiny enzymů se většinou dělí do několika menších rodin a ty do podrodin), velké písmeno A určuje podrodinu a číslovka 4 individuálního člena této podrodiny. Rozhodnutí, který enzym patří do jaké rodiny či podrodiny, se dělá na základě podobnosti v sekvenci aminokyselin, základních stavebních jednotek proteinů.

Hladina biotransformačních enzymů není stálá, ale mění se podle aktuálních podmínek, tedy v závislosti na přítomnosti xenobiotik. Toxické látky přijaté do našeho těla aktivují příslušné mechanismy (nejčastěji receptory) vedoucí ke zvýšení hladiny (indukci) enzymů, jež metabolizují danou sloučeninu. Dojde tedy k rychlejšímu odbourání nežádoucí látky, a tím i odstranění stimulu, který vyvolal tvorbu enzymů. Po čase se jejich hladina vrátí na původní úroveň. Indukovatelnost těchto enzymů se mezi jedinci liší v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti různých variant genů kódujících biotransformační enzymy nebo transportéry. Jde o tzv. genetický polymorfismus (více variant téhož genu, které ovlivňují jeho schopnost nebo rychlost metabolizovat toxické látky a případně také indukovatelnost prostřednictvím toxických sloučenin).

I když je možnost indukce enzymů odbourávajících xenobiotika velmi prospěšná k rychlejšímu odstranění toxických látek, může mít zároveň negativní důsledky, např. ve formě mezilékových interakcí (jde o stav, kdy jeden lék zvýší hladinu enzymu metabolizujícího druhý lék a ten je z organismu odbourán tak rychle, že nemá požadovaný farmakologický účinek). Příkladem může být hyperforin, léčivá látka obsažená v rostlinách čeledi třezalkovitých (*Hypericaceae*). Nejznámějším zástupcem této čeledi je třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*, obr. 2), jejíž kvetoucí nať se používá v různých bylinných čajích a potravinových doplňcích. Hyperforin se váže na pregnanový X receptor (PXR) odpovědný za indukci jaterních enzymů, včetně CYP3A4. Enzym CYP3A4 je mimo jiné zapojen do odbourávání ethinylestradiolu, účinné látky hormonální antikoncepce, kterou užívají miliony žen na celém světě. Požití třezalky způsobí mnohonásobné zvýšení hladiny enzymu CYP3A4, což může vést k rychlejšímu odbourání ethinylestradiolu, neúčinnosti hormonální antikoncepce a nechtěnému početí. V laboratorních testech došlo vlivem hyperforinu až k sedminásobnému nárůstu koncentrace CYP3A4



3 Alkaloid morfin (morfium) se jako přírodní opiát z nezralých tobolek máku setého (*Papaver somniferum*) používá v lékařství pro silné analgetické účinky. V těle se část dávky v II. fázi biotransformace metabolizuje na morfin-6-glukuronid, který tiší bolest mnohem účinněji než samotný morfin. Čistý alkaloid poprvé izoloval v r. 1804 německý lékárník Friedrich Sertürner a na základě jeho omamných účinků pojmenoval morphium podle Morpheia – řeckého boha snů. Foto D. Michalcová

oproti dalším testovaným látkám, s nimiž se můžeme setkat v našem jídelníčku (Moore a kol. 2000).

II. fáze biotransformace

Ve II. fázi dochází k navázání (konjugaci) endogenní molekuly na cizorodou látku, čímž se dále zvýší polarita sloučeniny a možnost transportu z buňky a vyloučení z organismu. V mnoha případech se zároveň sníží biologická aktivita toxické látky. Nejrozšířenějšími enzymy II. fáze biotransformace jsou dříve jmenované UDP-glukuronosyl transferázy. Katalyzují navázání cukerné složky, jejím donorem je uridin-5'-difosfoglukuronová kyselina (UDPGA), s rozličnými substráty endogenního i exogenního původu. Dále se v této fázi vyskytují sulfotransferázy (přenašejí sířičitanovou SO_3^{2-} skupinu), metyltransferázy (přenašejí metylovou CH_3 skupinu), glutathion-S-transferázy (přenos glutathionu) a řada dalších enzymů.

Aktivita některých látek může být díky konjugaci v II. fázi naopak zvýšena. Jako příklad uveďme morfin (morfium, alkaloid obsažený v nezralých tobolekách máku setého – *Papaver somniferum*, obr. 3), známý a hojně používaný lék tiší bolest. Po podání nemocnému se 80 % dávky morfia přemění na morfin-3-glukuronid, který nemá analgetický účinek a je glomerulární filtrací v ledvinách vyloučen do moči a ven z těla. Další 10 % dávky se metabolizuje na vlastní účinnou látku morfin-6-glukuronid, který je v tišení bolesti 100× účinnější než samotný morfin. Zbývajících 10 % morfinu organismus buď vyloučí v nezměněné podobě (asi 5 %), nebo metabolizuje enzymem CYP3A4 na normorfin a vyloučí močí (Eissing a kol. 2012).

III. fáze biotransformace

V této fázi již nedochází k chemické přeměně látek, ale pouze k jejich transportu z buňky, a poté z těla. Působí zde velké množství transportérů a nejružnějších membránových přenašečů, které nemusejí nést látky jen ven z buňky, ale i dovnitř. Zapojují se tu tři hlavní skupiny transportérů. První skupinou jsou ABC transportéry využívající energie z hydrolyzy adenosin-trifosfátu (ATP) k přenosu různých substrátů přes buněčnou membránu. Pouze někteří členové této skupiny přenašejí konjugované sloučeniny z druhé fáze biotransformace, ostatní zajišťují transport dalších důležitých látek jako např. lipidů a steroidů napříč tělem. ABC transportéry nebyly nalezeny jen u člověka, vyskytují se také u zvířat nebo i rostlin. Díky své schopnosti přenašet ven z buňky řadu strukturně nepřibuzných molekul hrají mimo jiné významnou úlohu při vzniku mnohočetné rezistence k lékům (multi-drug resistance).

Druhou početnou skupinu v této fázi představují OCTs (Organic Cation Transporters). Tyto proteiny umožňují transport řady kladně nabitých látek, endogenních i exogenních. Jsou hojně zastoupeny např. v mozku, ledvinách a srdci, ale vyskytují se ve většině tkání lidského těla.

Poslední velkou skupinu tvoří OATPs (Organic Anion Transporting Polypeptides), které přenašejí množství různých látek, od žlučových solí až po léky (např. paclitaxel nebo docetaxel užívané při léčbě rakoviny). V lidském těle se vyskytují téměř ve všech tkáních. Významný je přenašeč OATP1B1, u něhož se vyskytuje důležitý polymorfismus, tedy existence více forem genu. Rozdílné varianty genu sice všechny vedou k tvorbě funkčního transportéru, ale se změněnou účinností. Oproti normální verzi transportéru mohou pracovat rychleji, nebo pomaleji (buď dochází k hromadění látky v těle, nebo naopak k jejímu příliš rychlému vyloučení). Studie, které provedl M. Niemi se spolupracovníky (2005), prokázaly, že tyto polymorfismy mohou mít klinický význam např. u léku Repaglinid užívaného ke snížení hladiny glukózy v krvi pacientů s diabetem 2. typu. Jelikož počet lidí nemocných cukrovkou pořád stoupá, patří i Repaglinid ke stále častěji používaným lékům. Znalost polymorfismu genu kódujícího OATP1B1 tak ulehčí stanovení jeho účinného dávkování.

Závěrem

Biotransformace je komplexní a několika-fázový děj, který slouží nejen k odstranění látek z organismu, ale i k aktivaci látek tělu vlastních (např. vitamín D_3). Při nechtěném nebo nesprávném užívání některých léků nebo přírodních látek může dojít k závažným komplikacím následkem odbourávání různých cizorodých látek stejnými enzymovými komplexy. Množství biochemických a regulačních kaskád však stále čeká na své objevitele.

Výzkum byl podpořen projektem studentské grantové soutěže na Univerzitě Palackého v Olomouci IGA UP PrF-2015-003.

Použitou literaturu uvádíme na webových stránkách Živý.