

BIOCHEMIA I BIOFIZYKA

dr hab. Grażyna Wilczek

EGZAMIN i zaliczenie przedmiotu

Egzamin odbywa się w formie pisemnej (**test jednokrotnego lub wielokrotnego wyboru; 40 pytań**).

W przypadku niezaliczenia egzaminu w pierwszym terminie, student ma prawo do jednego terminu poprawkowego.

Nieusprawiedliwiona nieobecność na pierwszym terminie egzaminu jest równoznaczna z otrzymaniem oceny niedostatecznej. W takiej sytuacji możliwe jest przystąpienie do egzaminu w terminie poprawkowym.

Ocena końcowa z części wykładowej przedmiotu jest oceną z egzaminu.

SKALA OCEN Z EGZAMINU

- bdb (5,0) – minimum 93% poprawnych odpowiedzi
- plus db(4,5) – minimum 85% poprawnych odpowiedzi
- db(4,0) – minimum 77% poprawnych odpowiedzi
- plus dst(3,5) -minimum 70% poprawnych odpowiedzi
- dst(3,0) –minimum 60% poprawnych odpowiedzi
- ndst (2,0) – poniżej 60% poprawnych odpowiedzi

ZAGADNIENIA

- Nowoczesne metody diagnostyki; markery komórkowe.
- Czynniki fizyczne i chemiczne wpływające na organizm żywy;
- Podstawowe reakcje związków nieorganicznych i organicznych w roztworach wodnych.
- Regulacja funkcjonowania komórki: wewnątrzkomórkowa (enzymy) i zewnątrzkomórkowa (hormony).
- Budowa i właściwości błony komórkowej, mechanizmy transportu przez błony. Pompy i kanały błonowe;
- Kwasy nukleinowe – rodzaje, budowa, funkcje. Replikacja, kod genetyczny, transkrypcja, translacja;
- Budowa i rodzaje aminokwasów, peptydów i białek; właściwości białek, identyfikacja, oznaczanie;
- Enzymy – właściwości enzymów, czynniki wpływające na aktywność, defekty, skutki zaburzeń w zakresie funkcjonowania organizmu;
- Metabolizm – integracja, zaburzenia przemian, choroby metaboliczne; Procesy biochemiczne w poszczególnych stanach klinicznych; metabolizm tłuszczów i węglowodanów
- Wpływ czynników zewnętrznych na organizm – temperatura, grawitacja, ciśnienie, pole elektromagnetyczne, promieniowanie jonizujące. Podstawy EKG, EEG, Potencjałów wywołanych, Tomografii komputerowej, Rezonansu magnetycznego itp.

A. Literatura wymagana do ostatecznego zaliczenia zajęć (zdania egzaminu):

1. Bańkowski E: Biochemia. Podręcznik dla studentów medycznych studiów licencjackich i magisterskich. 2013.
2. Czarnecka B.: Biofizyka, Warszawa 2014.
3. Granner D.: Biochemia Harpera Ilustrowana. Warszawa 2012.
4. Jaroszyk F: Biofizyka. PZWL, Warszawa 2013.

B. Literatura uzupełniająca

1. Kłyszejko – Stefanowicz L: Ćwiczenia z biochemii, PWN, Warszawa, 2012.
2. Pasternak K.: Biochemia. Dla studentów medycznych studiów licencjackich. Warszawa 2013

Wykład 1

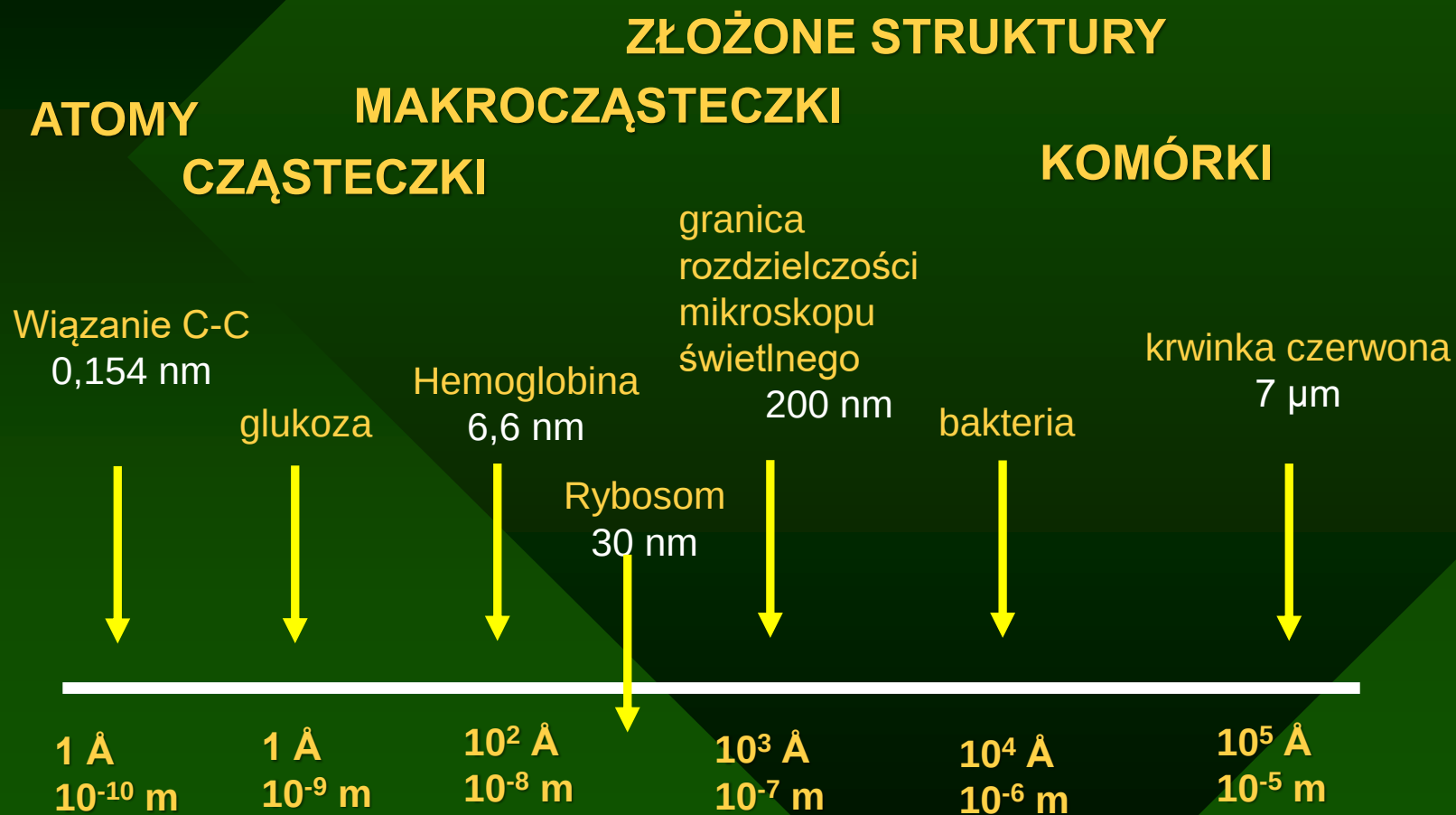
- ✓ **BIOCHEMIA – podstawowe pojęcia**
- ✓ **TRENDY BADAWCZE WE WSPÓŁCZESNEJ BIOCHEMII**
- ✓ **Właściwości fizykochemiczne substancji**
- ✓ **KWASY NUKLEINOWE**

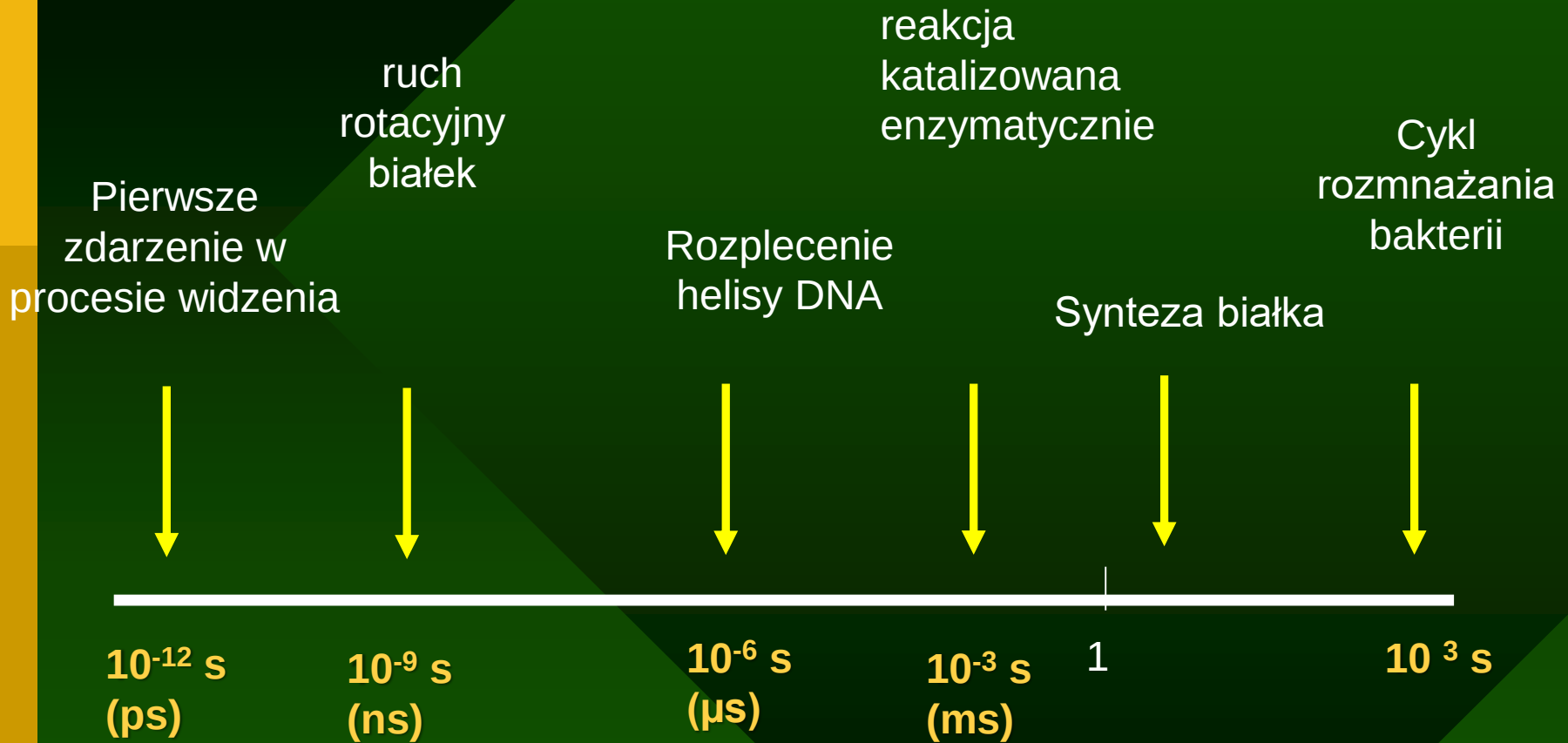
BIOCHEMIA

Badanie molekularnych podstaw życia

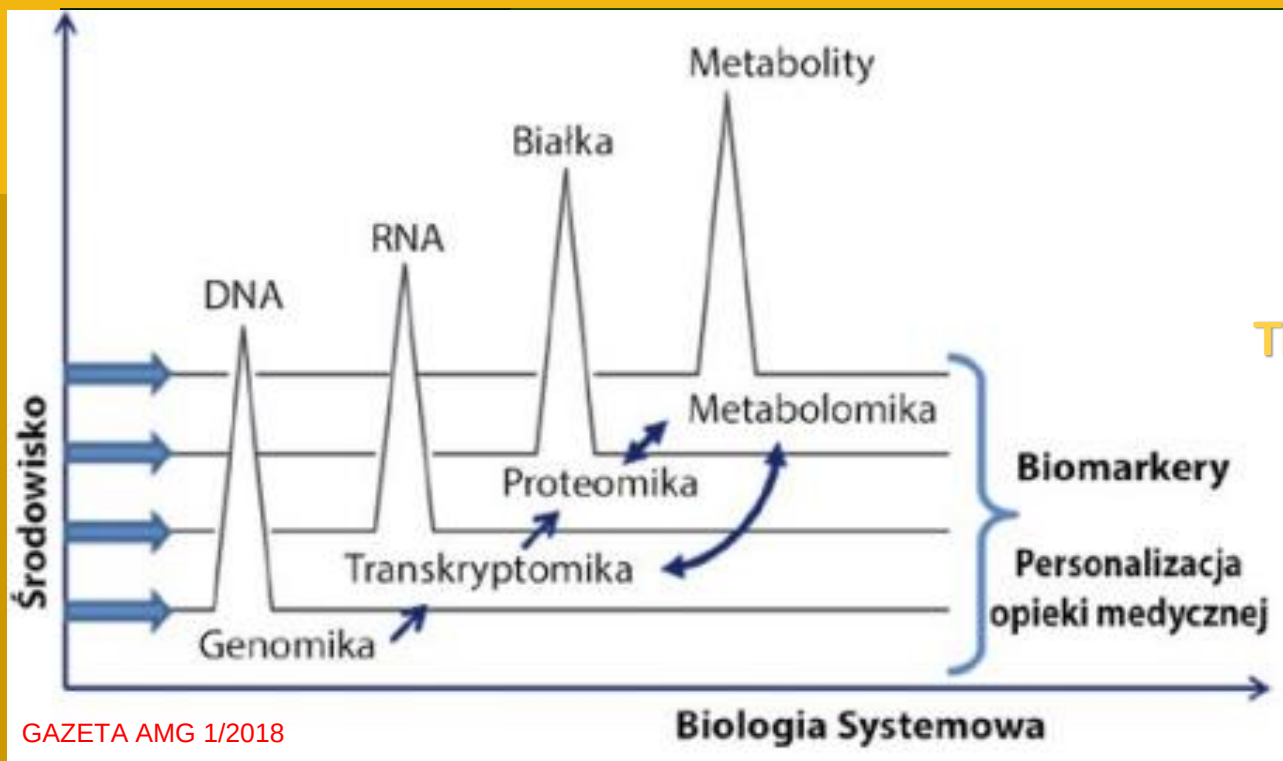
- RÓŻNE PRZEJAWY ŻYCIA OPIERAJĄ SIĘ NA WSPÓLNYCH ZASADACH I PODSTAWACH MOLEKULARNYCH
- BIOCHEMIA SILNIE WPŁYWA NA MEDYCYNĘ
np. poznano podstawy molekularne wielu chorób, wykorzystanie w diagnostyce klinicznej, opracowywanie nowych leków, poznanie interakcji między lekami, żywnością itp..
- ROLA BIOCHEMII W ROZWIĄZANIU WIELU PROBLEMÓW BIOLOGII I MEDYCYNY

Wielkości niektórych biocząsteczek, kompleksów makrocząsteczek i komórek





TRENDY BADAWCZE W MEDYCYNIE I FARMACJI



Genomika - zajmuje się analizą genomu (kompletna informacja genetyczna) organizmów

Transkryptomika - Zajmuje się określeniem miejsca i czasu aktywności genów

Proteomika - zajmuje się badaniem struktury i funkcji białek

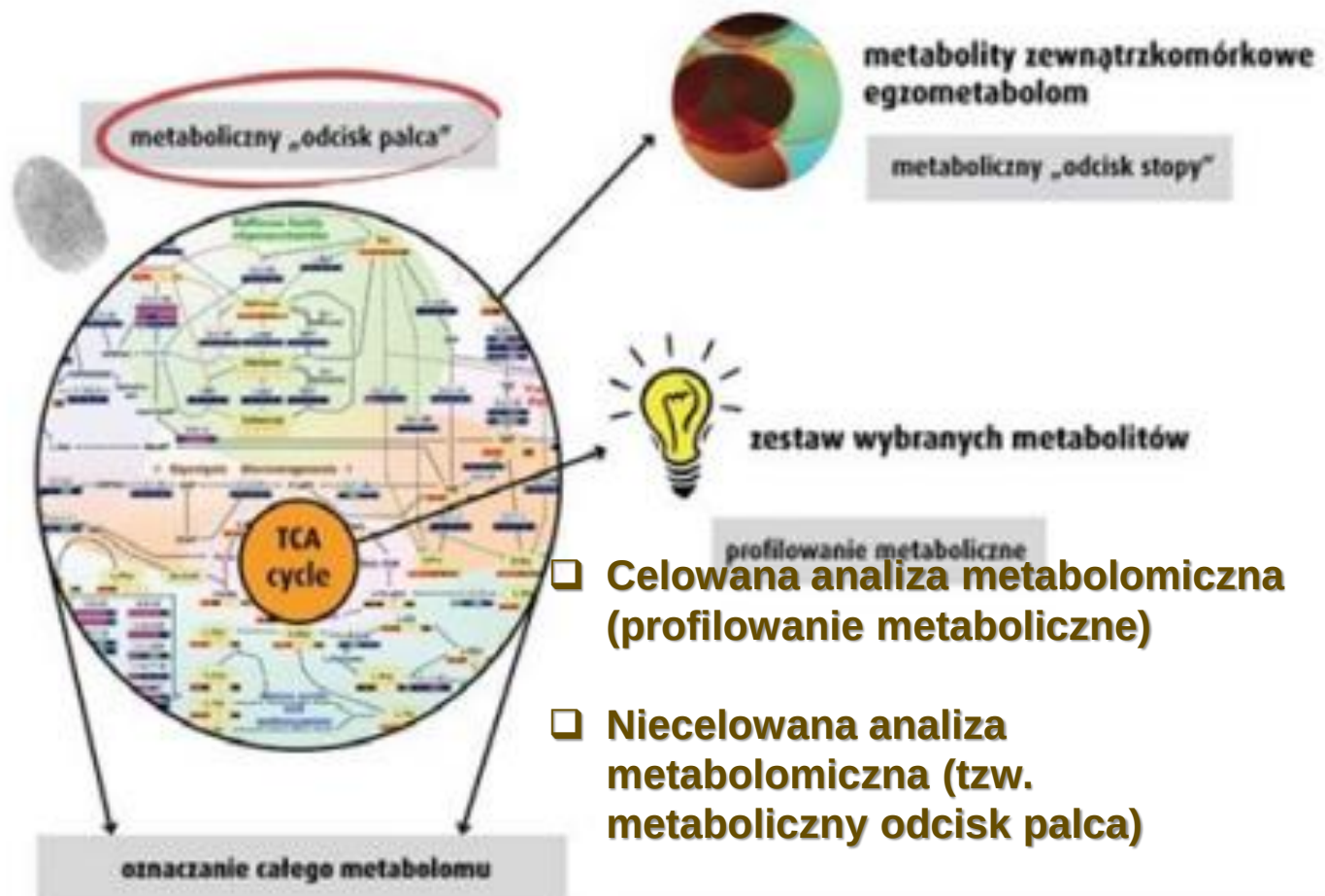
„OMIKI” w biologii systemowej

Metabolomika - zajmuje się analizą jakościową i ilościową niskocząsteczkowych produktów naturalnych endogennych metabolitów
W bazach danych informacja o 6500 metabolitach u człowieka

„Koło uryny”



Analizę moczu przeprowadzano na podstawie badania smaku, zapachu oraz zabarwienia, a uzyskane wyniki interpretowano w oparciu o diagram kołowy.



Podejścia badawcze stosowane w metabolomice

Zastosowanie metabolomiki we współczesnych badaniach bioanalitycznych

- poszukiwanie dodatkowych przyczyn różnych jednostek chorobowych, takich jak np. nowotwory, cukrzyca, choroby nerek czy choroby sercowo-naczyniowe
- ocena zaburzeń metabolicznych mikrobioty jelitowej w różnych stanach patofizjologicznych
- Farmakometabolomika – oznaczanie poziomów metabolitów w płynach ustrojowych pacjenta w celu przewidywania efektów terapeutycznych lub też oceny metabolizmu leków

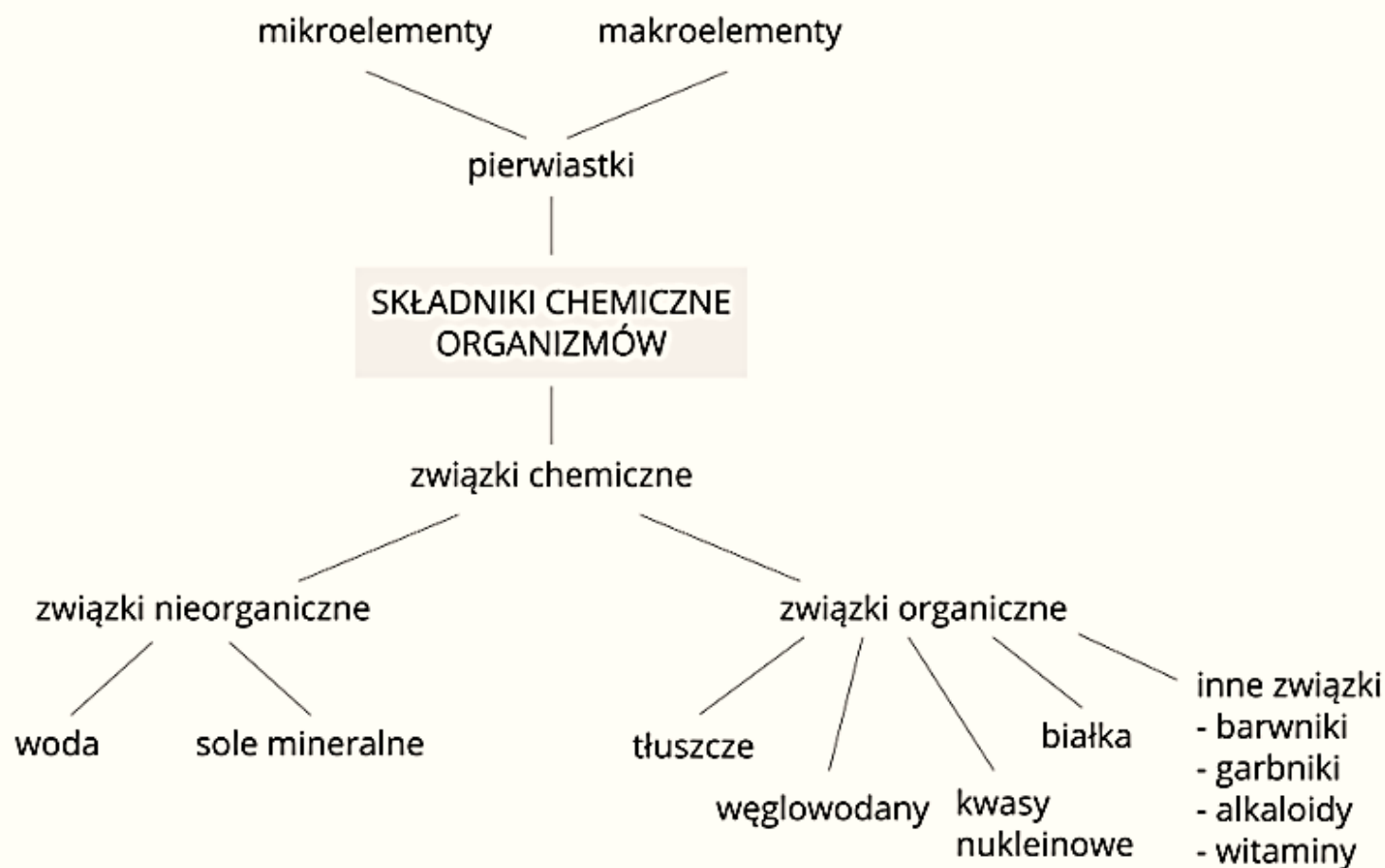


użycie elektrycznego skalpela o nazwie **iknife** w połączeniu z metodą detekcji REMIS (*ang. rapid evaporative ionization mass spectrometry*) w ocenie metabolitów operowanego miejsca

BIOCHEMIA – podstawowe pojęcia

Właściwości fizykochemiczne substancji

SKŁAD CHEMICZNY ORGANIZMÓW



Źródło: Krzysztof Jaworski, licencja: CC BY 3.0.

Substancje chemiczne

ORGANICZNE

NIEORGANICZNE

Biogeny

Ksenobiotyki

Biogeny i ksenobiotyki

IA	IIA	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIII	VIII	VIII	IB	IIB	IIIB	IVB	VB	VIB	VIIB	0
H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Ru
Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U												

- H - pierwiastki podstawowe (makroelementy)
V - inne pierwiastki niezbędne zwierzętom i roślinom (mikroelementy)
As - pierwiastki prawdopodobnie niezbędne niektórym organizmom

U człowieka 99.9 % atomów – 11 najpospolitszych pierwiastków, w tym:

- 99% – C, O, H, N
- 0.9% – Na, K, Ca, Mg, P, S, Cl
- 0.1% – pozostałe ok. 10 pierwiastków

ZASADA TOLERANCJI SHELFORDA

PRAWO MINIMUM LIEBIGA

Bodźce silniejsze lub słabsze ograniczają wydolność organizmu



Mikroelementy i ksenobiotyki



- Czynniki niezbędne do życia, np. mikroelementy, mają określone wartości minimalne i maksymalne, w zakresie których osobnik może żyć;
- Pozostałe czynniki, np. ksenobiotyki, mogą nie przeszkadzać w niewielkich ilościach, ale stają się toksyczne powyżej pewnej wartości progowej

➤ **Właściwości fizykochemiczne związków chemicznych**

i ich znaczenie dla organizmu...

- wielkość cząstek
- rozpuszczalność,
- wiązania,
- obecność grup funkcyjnych,
- długość łańcucha i jego rozgałęzienia,
- izomeria strukturalna i optyczna.

Corpora non agunt nihil nisi fluida

**Substancje nie reagują,
jeżeli nie są
rozpuszczone**

K_{ow} - współczynnik podziału
oktanol (olej)/woda)

jako miara hydrofobowości
substancji chemicznych

- K_{ow} jest dość łatwo oszacować

WSPÓŁCZYNNIK PODZIAŁU oktanol (lub olej) / WODA ($K_{o/w}$)

Współczynnik taki mierzy się przy stężeniu substancji badanej nie wyższym niż 0,01 mol/L.

$$K_{o/w} = \frac{C_o}{C_w}$$

C_o - stężenie substancji w fazie olejowej (niepolarnej)

C_w - stężenie substancji w fazie wodnej (polarnej)

$K_{o/w}$ – iloraz stężeń substancji (25 °C /37 °C), w dwóch nie mieszających się ze sobą fazach w chwili ustalenia się stanu równowagi.

określanie właściwości substancji

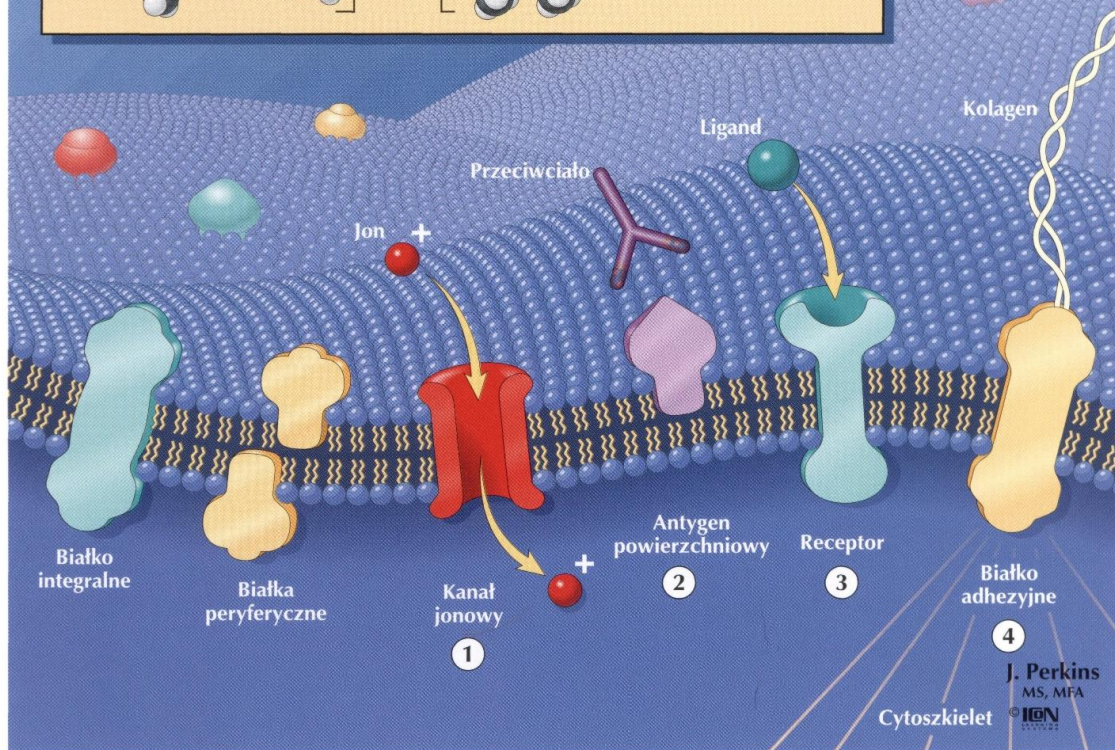
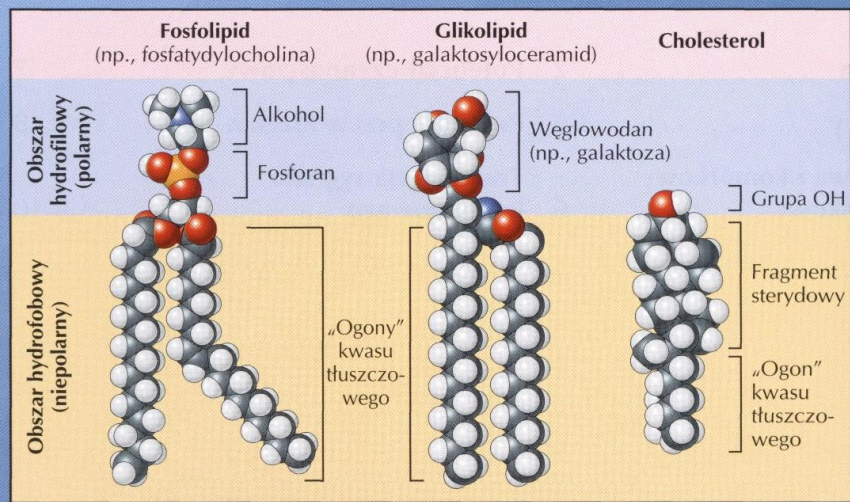
- **$K_o/w > 1$** substancja ma charakter lipofilny
($c_o > c_w$) większe powinowactwo do fazy niepolarnej
- **$K_o/w < 1$** substancja ma charakter hydrofilny ($c_o < c_w$) większe powinowactwo do fazy polarnej

Substancja organiczna	Współczynnik podziału
etanol	0,03-0,108
fenol	0,4
pirydyna	0,95
anilina	6,1
chloroform	75
Benzen	120
trichloroetylen	409
ksylen	6000

Wskazuje na lipofilny charakter substancji i jej łatwe przechodzenie przez **bariery lipidowo-białkowe** oraz dużą zdolność gromadzenia w tkance tłuszczowej

Współczynniki podziału olej-woda (37°C)

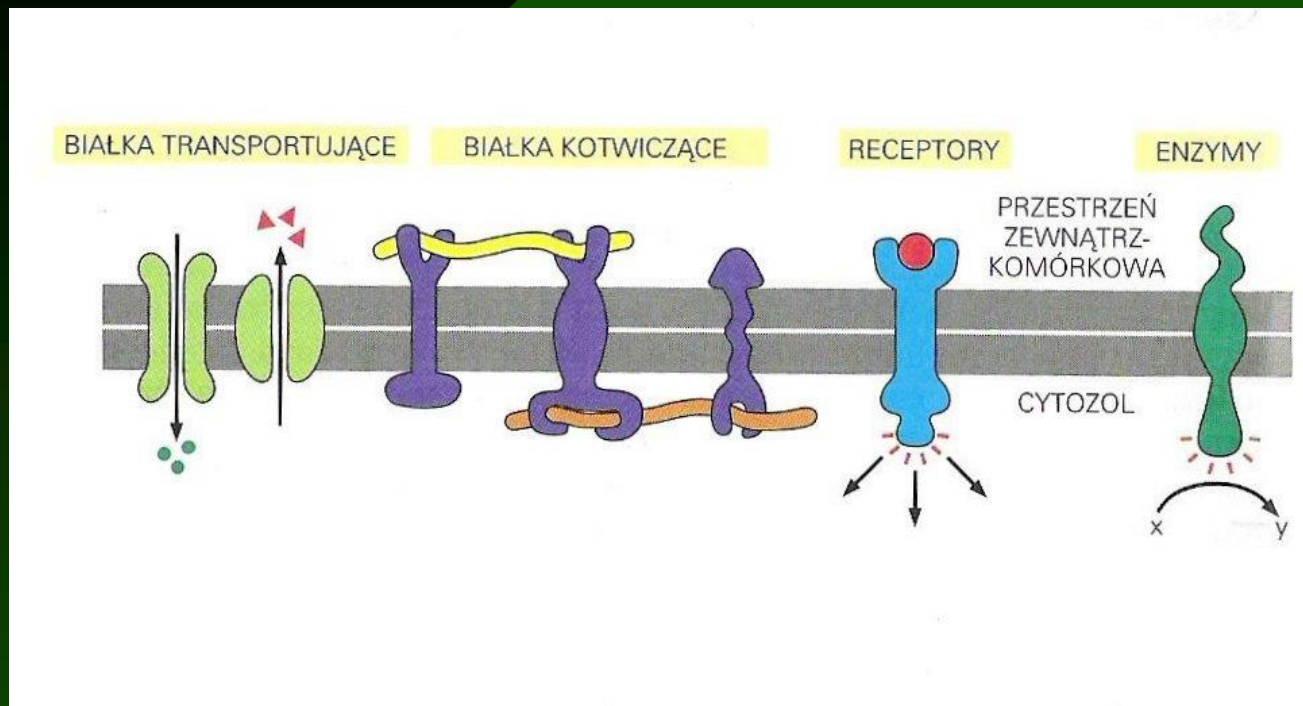
Działanie farmakodynamiczne i toksyczne zwiększa się wraz ze wzrostem wartości współczynnika podziału K_o/w (np. związki odurzające : eter, barbiturany).



**Białka powierzchniowe –
przyczepione do błony i
bardzo słabo związane**

**Białka integralne –
mające miejsca
polarne silnie związane
z błoną (receptory,
białka transportowe,
przenośniki, kanały
jonowe)**

BIAŁKA BŁONOWE I ICH FUNKCJE



Pompy błonowe

np.:

pompa sodowo-potasowa = Na,
także: pompy Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , H^+

Kanały błonowe

w tym: sodowe, potasowe,
wapniowe, ... i inne (patrz
dalej)

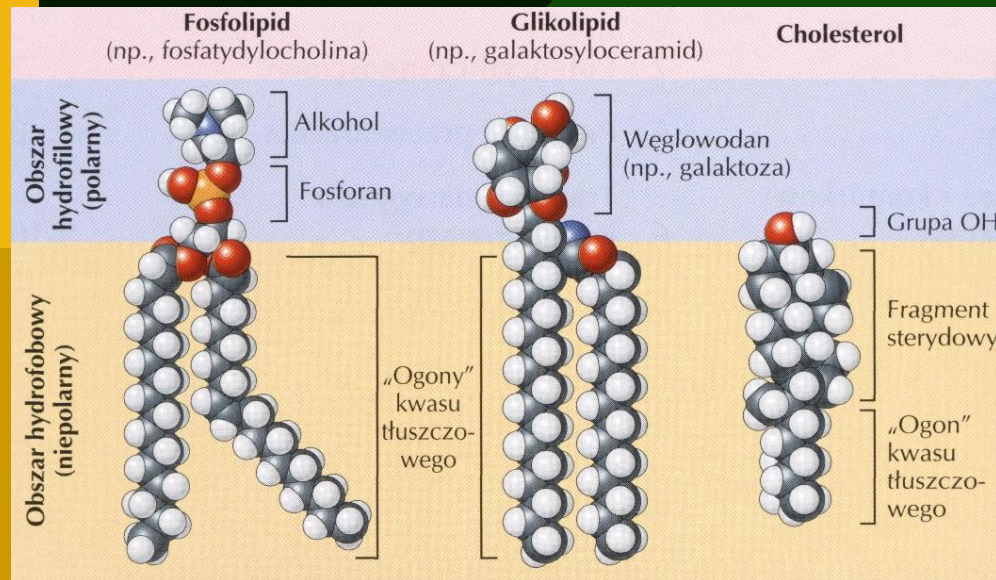
Transportery – białka wiążące

pewne związki i dzięki zmianie konformacji
dostarczają je na powierzchnię
wewnętrzną błony: Uniport, Symport
Antyport

Receptory błonowe mediatorów i hormonów

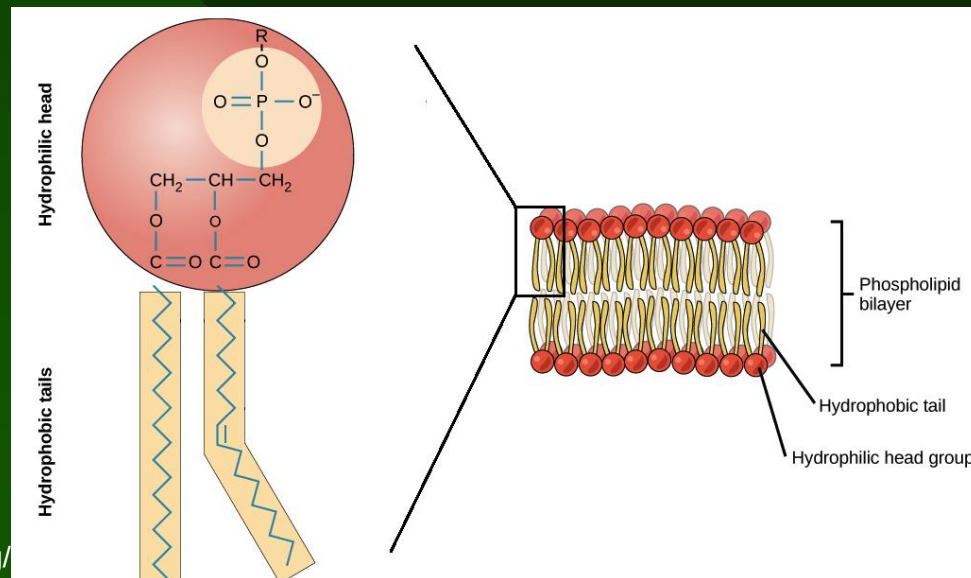
- specyficzne wobec liganda
- receptory - kanały
 - receptory - enzymy (*układ drugiego przekaźnika*)
 - receptory - przeciwciała

TRANSPORT PRZEZ BŁONY KOMÓRKOWE



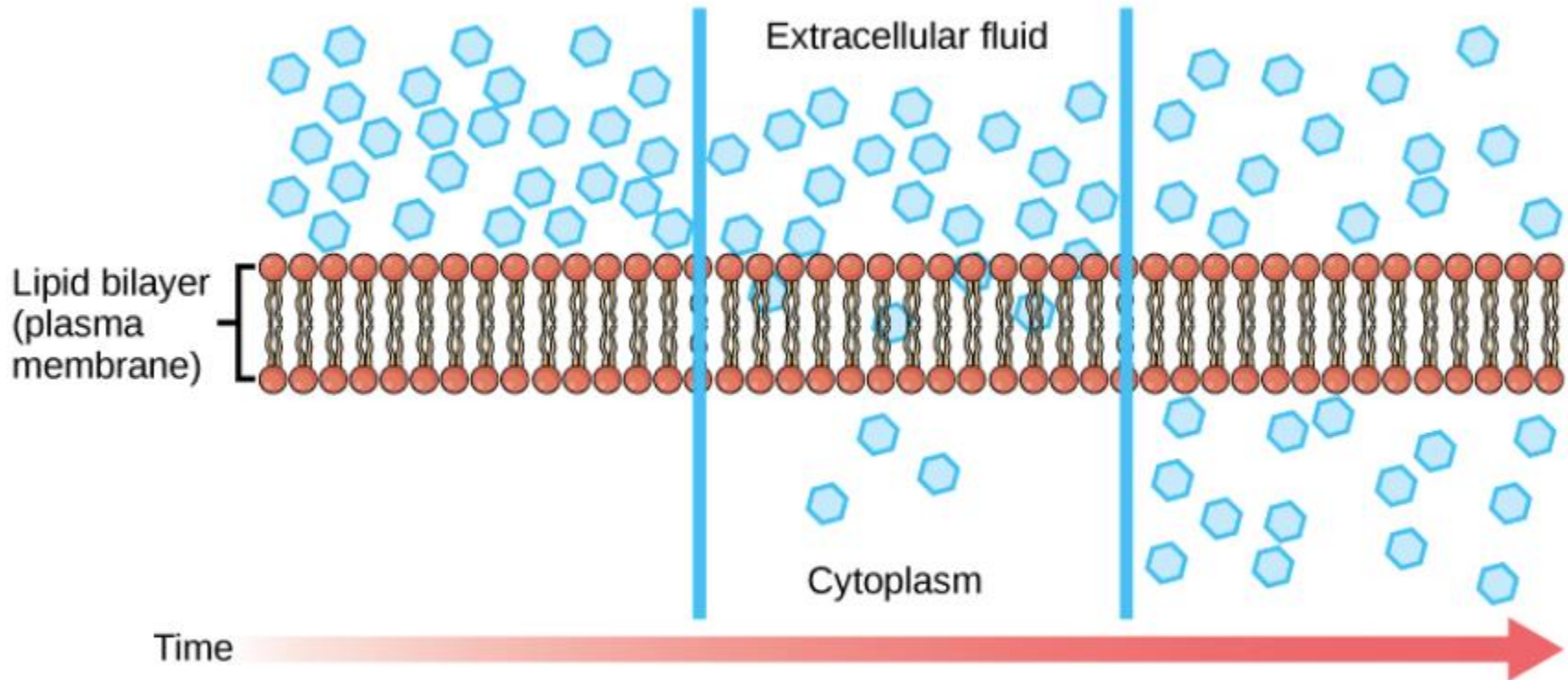
Błony komórkowe:

- są **selektywnie przepuszczalne**
- Regulują, które substancje mogą przez nie przechodzić
- Regulują ile każdej substancji może wejść lub wyjść w danym momencie z komórki.



DYFUZJA

substancja ma tendencję do przemieszczania się z obszaru o wysokim stężeniu do obszaru o niskim stężeniu, dopóki jej stężenie nie stanie się równomierne w przestrzeni.



Źródło schematu: OpenStax Biology, zmodyfikowany przez Mariana Ruiz Villareal.

$$M = \frac{D \times F \times t \times (C_k - C_s)}{g}$$

M - masa przedyfundowanego związku;

D - współczynnik dyfuzji;

F - powierzchnia styku;

t - czas trwania procesu dyfuzji;

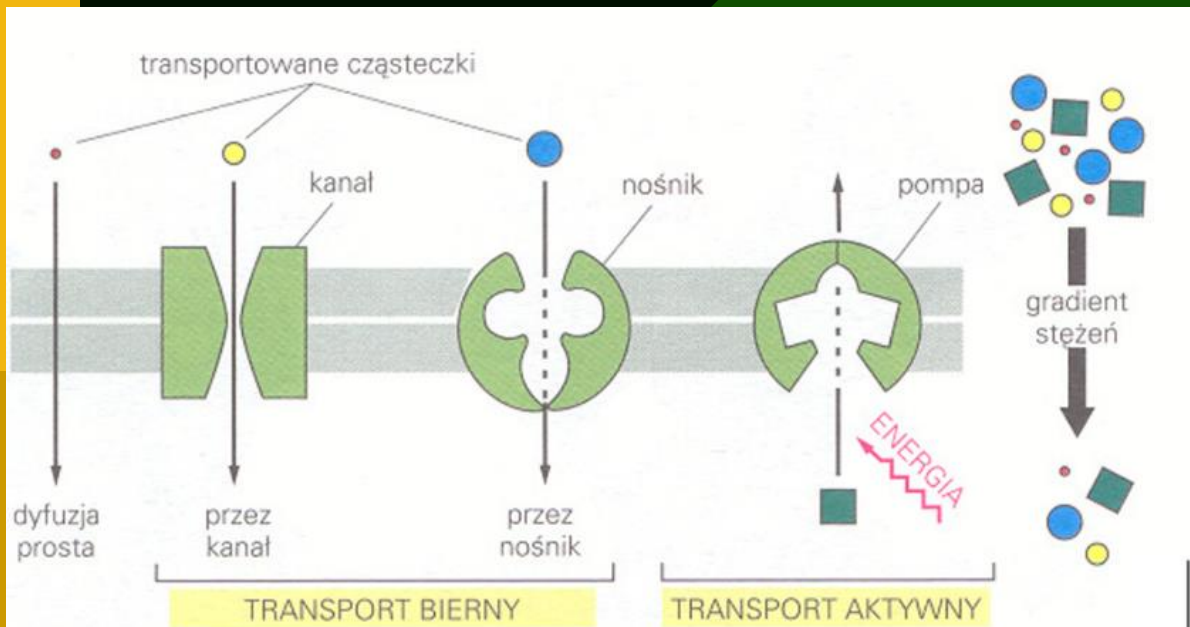
C_k - C_s - różnica stężeń;

g - droga dyfuzji równa grubości warstwy o stężeniach przejściowych.

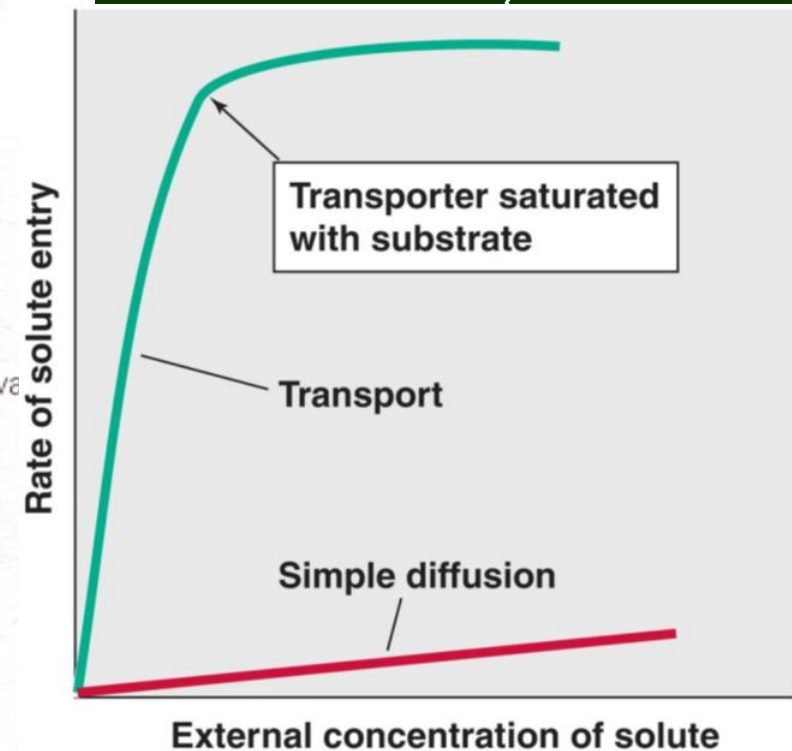
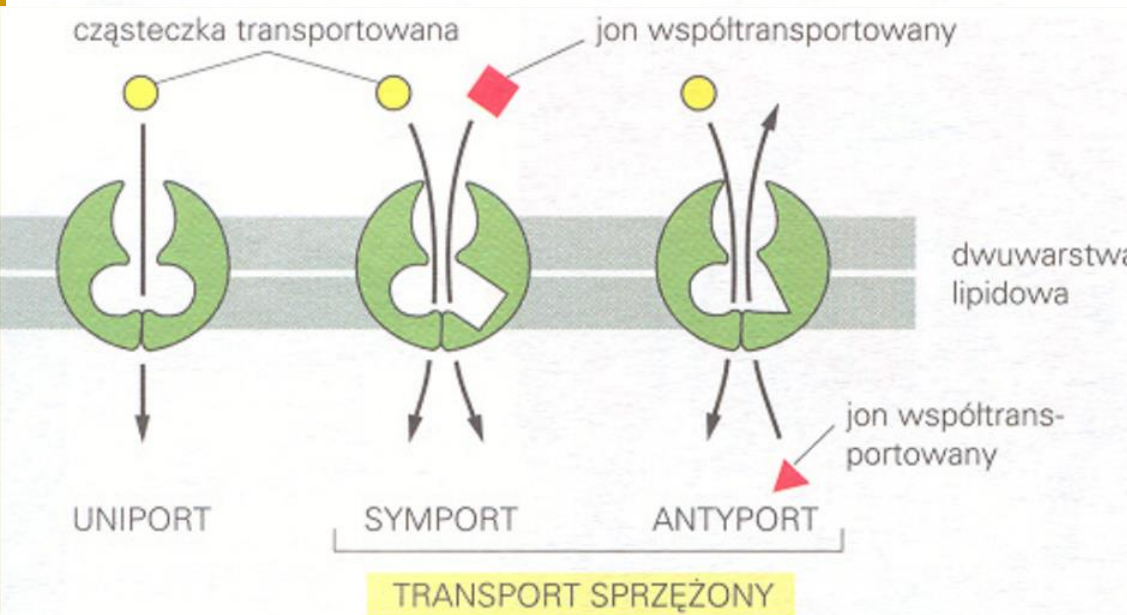
Współczynnik dyfuzji D zależy od temperatury bezwzględnej T oraz lepkości η rozpuszczalnika w tej temperaturze.

Szybkość dyfuzji jest wprost proporcjonalne do wielkości powierzchni błony i różnicy stężeń po obu stronach, a odwrotnie proporcjonalne do grubości błony

Dwuwarstwa lipidowa stanowi barierę dla większości hydrofilowych cząsteczek, stąd też w błonie komórkowej występują białka błonowe transportujące te cząsteczki



Obecność transporterów pozwala na szybką kumulację cząsteczek w komórce, w tym również cząsteczek mogących swobodnie dyfundować przez błonę



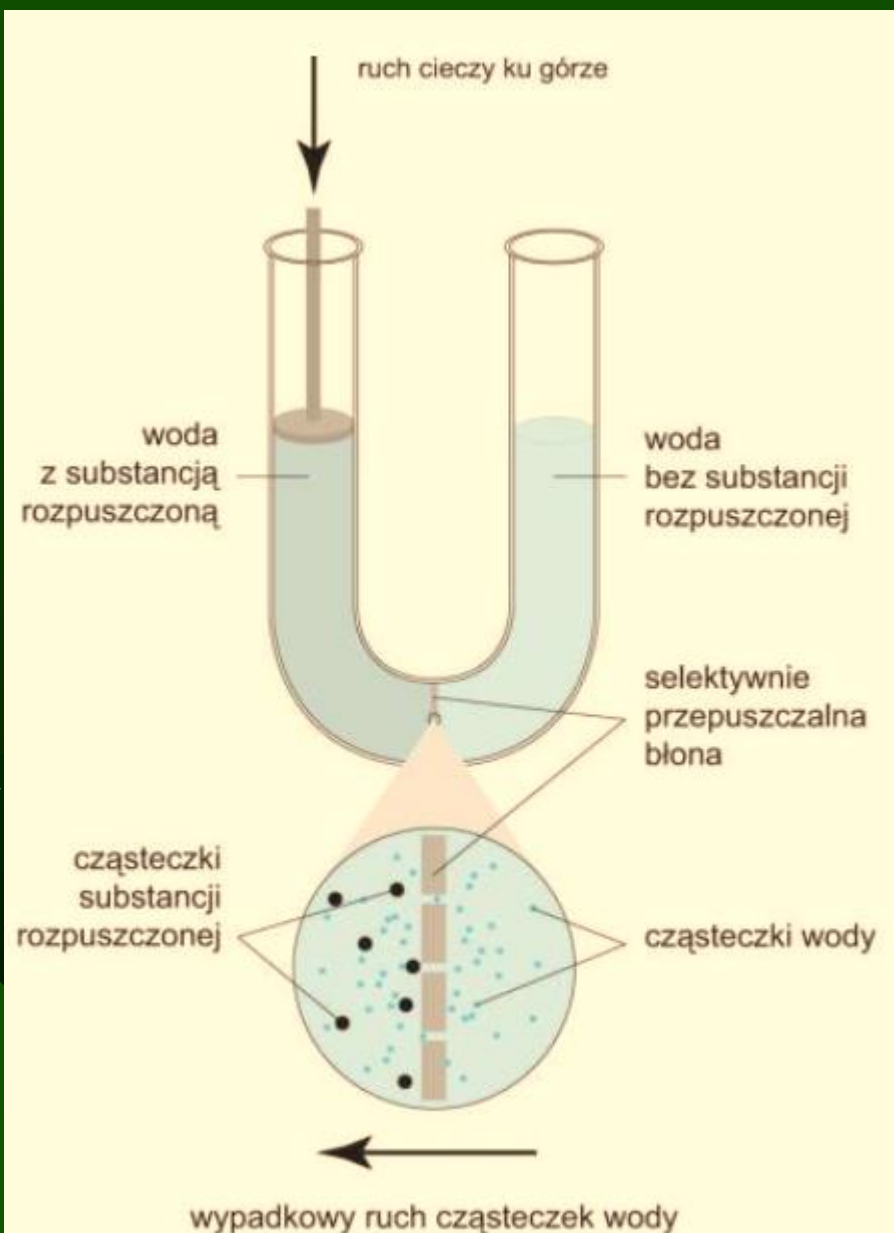
OSMOZA

Swobodne przenikanie cząsteczek wody (rozpuszczalnika) przez półprzepuszczalną błonę od stężenia mniejszego do większego.

Ciśnienie osmotyczne – ciśnienie jakie należałoby wyrzeć na tłok, aby powstrzymać podnoszenie się cieczy z substancją rozpuszczoną

Roztwór, z którego ubywa rozpuszczalnika nazywa się **hipotonicznym**, a ten, w którym przybywa nazywa się **hipertonicznym**. Gdy roztwory pozostają w równowadze osmotycznej, są **izotoniczne** względem siebie

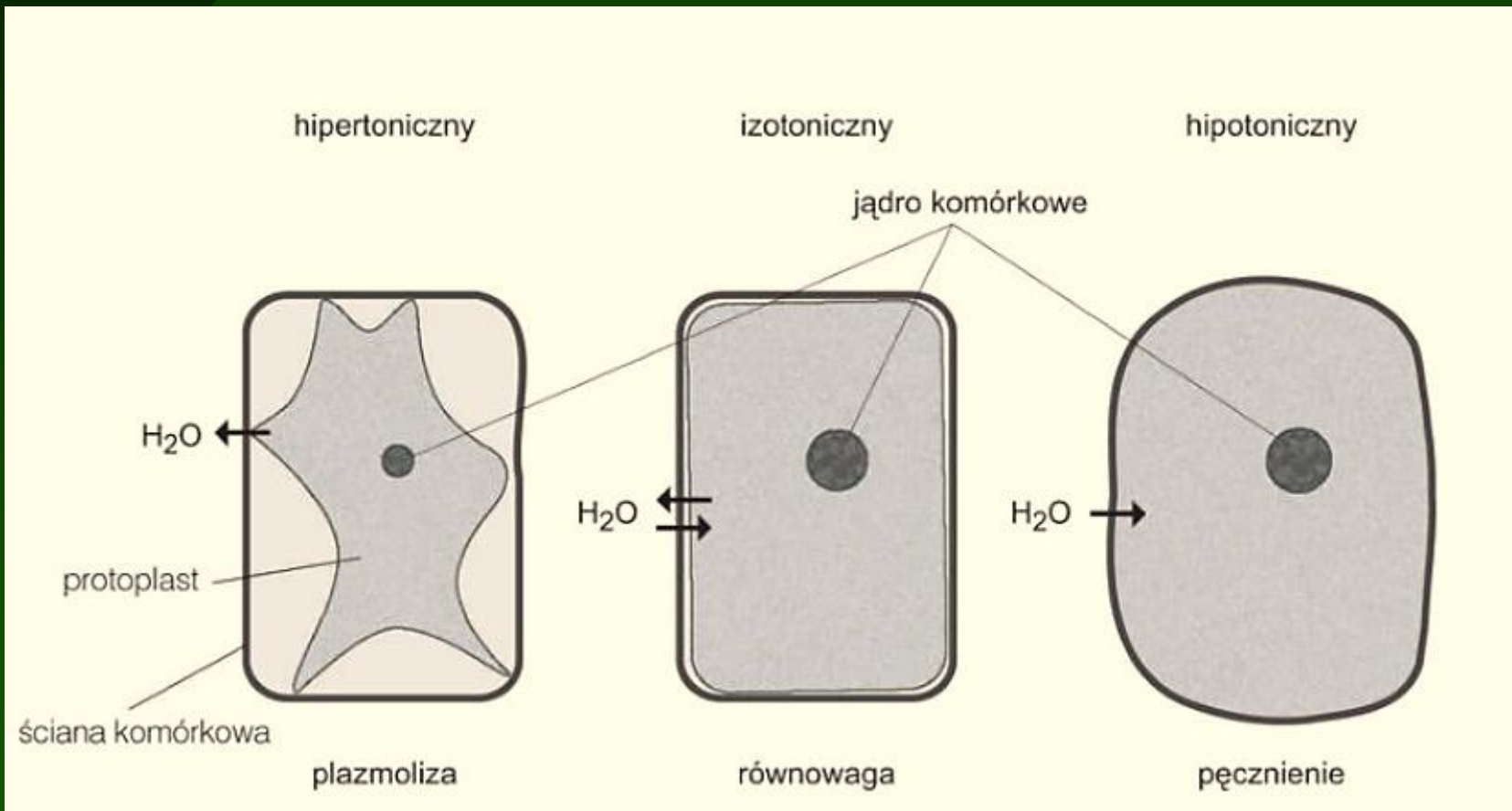
W wyniku osmozy rozpuszczalnik przemieszcza się z roztworu o niskim stężeniu do roztworu o wysokim stężeniu.



Roztwór hipertoniczny – ma większe stężenie osmotyczne w stosunku do stężenia panującego w komórce

Roztwór izotoniczny – ma równe stężenie osmotyczne w stosunku do stężenia panującego w komórce

Roztwór hipotoniczny – ma mniejsze stężenie osmotyczne w stosunku do stężenia panującego w komórce



cytoliza

- Przenikanie przez błony zależy od lipofilności i stopnia jonizacji

niepolarne

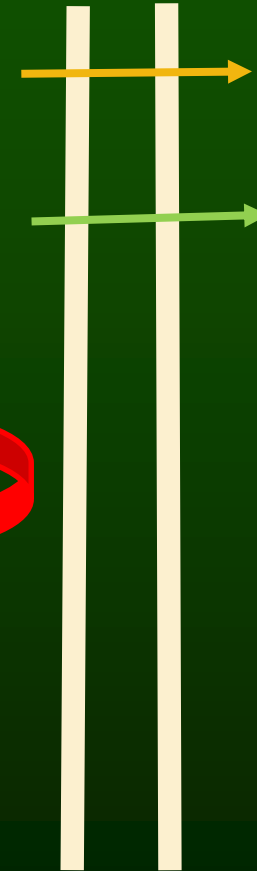
O_2 , CO_2 , N_2 , benzen

H_2O , glicerol, etanol

polarne

aminokwasy, glukoza,
nukleotydy

H^+ , Na^+ , HCO_3^- , K^+ ,
 Ca^{2+} , Cl^-



- Wielkość cząstek wpływa na zdolność ich przenikania przez błony
- Ważne pH i wartość wskaźnika kwasowości
- Tylko cząstki pozbawione ładunku łatwo przechodzą przez barierę błon

KOLEJNE PRZYKŁADY.....

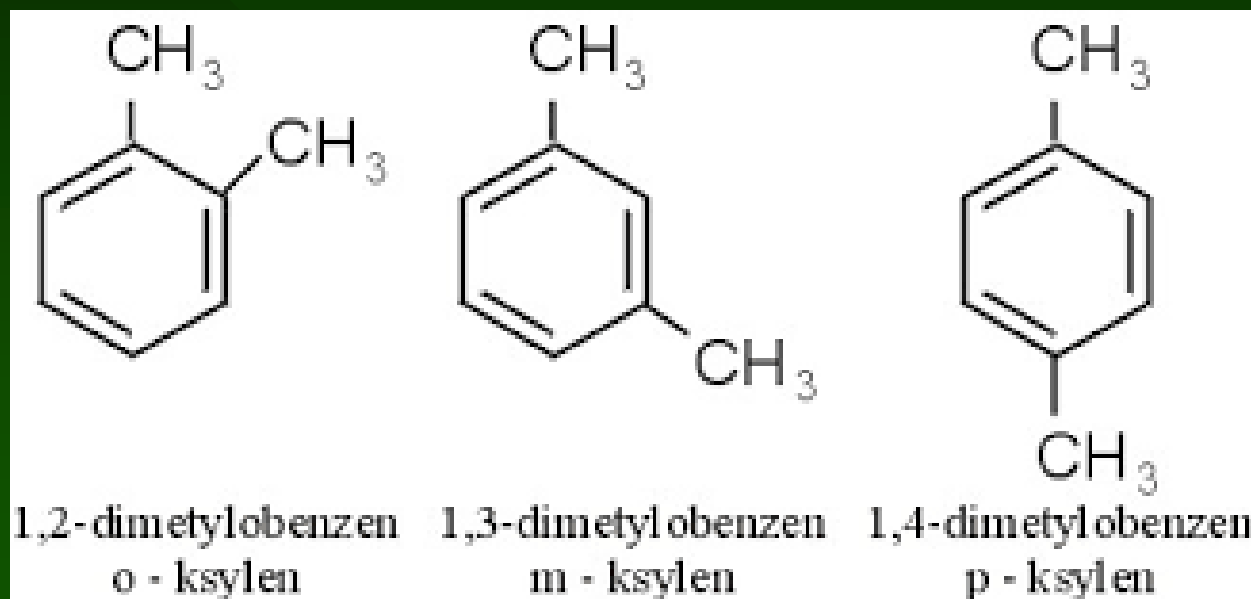
➤ **Właściwości fizykochemiczne związków chemicznych**

Temperatura wrzenia i parowania

- dotyczy substancji chemicznych występujących w postaci cieczy
- Niska temperatura wrzenia (duża prężność par, duża lotność) przyspiesza zatrucia

**Im niższa temp. wrzenia tym
ryzyko większe**

- Izomeria strukturalna (konstytucyjna)-
izomery różnią się **kolejnością i sposobem** powiązania atomów w cząsteczce.



**Podobna liczba
i rodzaj atomów**

orto < meta < para

Niska temperatura wrzenia
i parowania !!!!

IZOMERIA OPTYCZNA

Izomeria optyczna

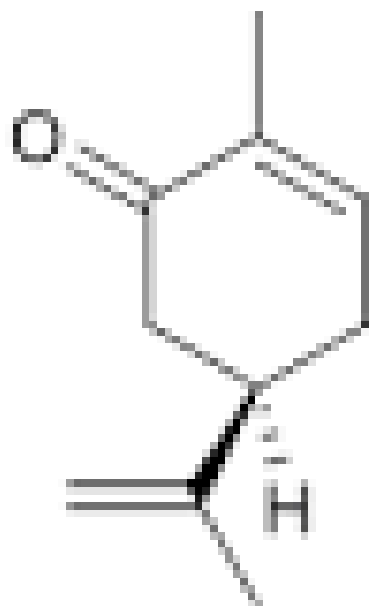
- *Występowanie związku chemicznego, czynnego optycznie w postaci stereoizomerów różniących się kierunkiem lub wielkością kąta skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego*

Enancjomery – para nienakładalnych na siebie cząsteczek chemicznych, które są wzajemnymi odbiciami lustrzanymi

PRAWY DO LEWEGO

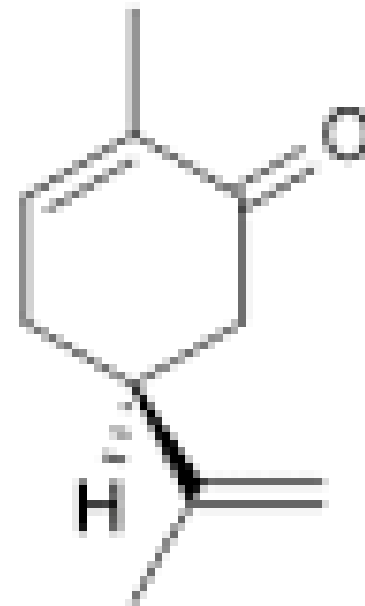
Czy tylko dłonie są chiralne?





Izomer R

Karwon



Izomer S

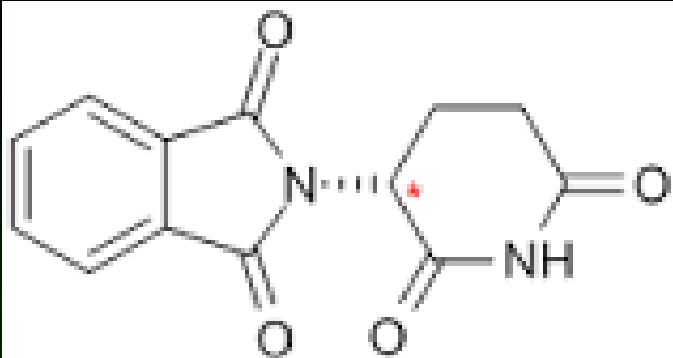
Organiczny związek z grupy terpenów



(prawy)

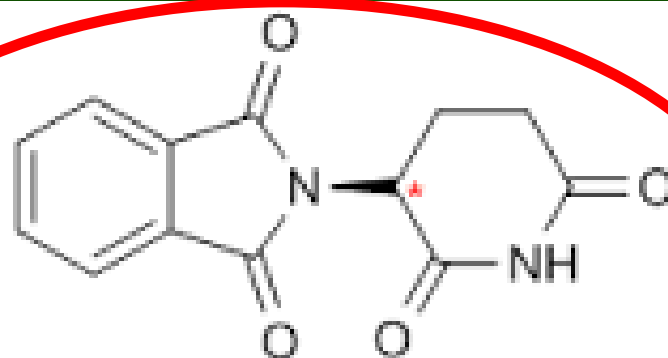


(lewy)



Izomer R

Talidomid



Izomer S



**Działanie teratogenne
na DNA płodu**

Talidomid (popularny w latach 60. XX w. środek **przeciwwymiotny, przeciwbólowy, usypiający, hipnotyczny**) - wykazuje efekty przy dawce ok. 0,5-1,0 mg/kg m.c., spowodował upośledzenie ok. 12.000 noworodków (niedorozwój kończyn, zwłaszcza górnych)

Dysocjacja

**Tylko cząstki pozbawione ładunku łatwo
przechodzą przez barierę błon**

Kwasy	pKa
Kwas solny	<0
Kwas fosforowy	
1H	2
2H	3
3H	4
Kwas octowy	5
Kwas węglowy	6
Kwas borowy	9
fenol	10
glukoza	13

$$K = \frac{[H^+] \cdot [CH_3COO^-]}{[CH_3COOH]}$$

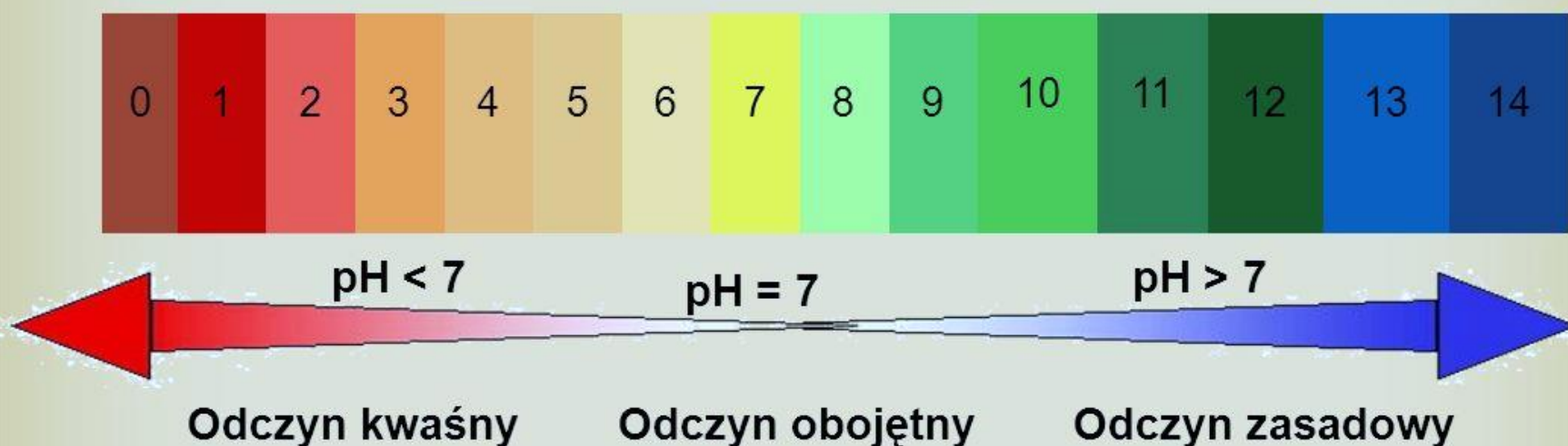
Stała dysocjacji $K_a = 1,75 \times 10^{-5}$

pKa – ujemny logarytm dziesiętny stałej dysocjacji ($-\log K_a = 4,76$)

Im mocniejszy kwas tym większa jego dysocjacja i mniejsza wartość pKa

**Zwiększenie dysocjacji
elektrolitu zależy od pH
roztworu**

Zależność między skalą pH a odczynem roztworu



- zwiększa się stężenie jonów H^+
- zmniejsza się stężenie jonów OH^-
- zwiększa się kwasowość roztworu

- zmniejsza się stężenie jonów H^+
- zwiększa się stężenie jonów OH^-
- zwiększa się zasadowość roztworu

Zwiększenie dysocjacji elektrolitu zależy od pH roztworu

***$pH > pK_a$ - kwasy występują w wodnym
roztworze w formie zdysocjowanej***

***$pH < pK_a$ - kwasy występują w wodnym
roztworze w formie niezdisocjowanej***

***Tylko cząstki pozbawione ładunku
łatwo przechodzą przez barierę błon***

PRZYKŁAD:

Substancja	pK _a	Wchłanianie z żołądka po 1 h (%)	
		pH 1	pH 8
Kwas salicylowy	3,0	61	13
Kwas benzoesowy	4,2	55	5
Anilina	4,6	6	56
Chinina	8,6	0	18

**Tylko cząstki
pozbawione
ładunku łatwo
przechodzą
przez barierę
błon**

Słabe kwasy w roztworze o $\text{pH} < \text{pK}_a$ są słabo zdysocjowane

Gdy $\text{pH} > \text{pK}_a$ tworzą liczne jony

Słabe zasady w roztworze o $\text{pH} > \text{pK}_a$ nie dysocjują

ROLA GRUP FUNKCYJNYCH

Zwiększają toksyczność:

- (-OH, hydroksylowa) w związkach aromatycznych zwiększa toksyczność, a zmniejsza toksyczność związków alifatycznych
- (-CH₃, metylowa) w związkach pierścieniowych
- (-NH₂, aminowa) potencjalne źródło NH₃
- (-NO₂, -NO, nitrowa i nitrozowa) silne działanie utleniające
- (-CN, cyjanki)
- (-F, podstawienie fluorem wodoru w AcetyloCoA)

Zmniejszają toksyczność:

- (-COOH, karboksylowa)
- (-SO₃H, siarczanowa)
- (-SH, tiolowa)
- (-CH₃CO, acetylowa)
- (-CH₃O, metoksyłowa)
- (-C₂H₅O, etoksyłowa)



zwiększają rozpuszczalność
związków w wodzie

PODSUMOWANIE I:

1. Proteomika – zajmuje się:

- a. Analizą genomu (kompletna informacja genetyczna) organizmów
- b. Określeniem miejsca i czasu aktywności genów
- c. Badaniem struktury i funkcji białek
- d. Analizą jakościową i ilościową niskocząsteczkowych produktów naturalnych endogennych metabolitów

2. Poniżej przedstawiono związki o różnym wskaźniku podziału n -oktanol/woda (K_{ow}). Który z zamieszczonych związków jest najbardziej lipofilny?

- a. Fenol; $K_{ow} = 0,4$
- b. Pirydyna; $K_{ow} = 0,95$
- c. Anilina; $K_{ow} = 6,1$
- d. Chloroform; $K_{ow} = 75$

3. Oceń słuszność poniższych stwierdzeń i zaznacz odpowiedź prawidłową:

- a. Tylko cząstki pozbawione ładunku łatwo przechodzą przez barierę błon
- b. Zwiększenie dysocjacji elektrolitu zależy od pH roztworu
- c. Tylko cząstki obdarzone ładunkiem łatwo przechodzą przez barierę błon
- d. Prawidłowa odpowiedź a i b

4. Roztwór hipertoniczny to:

- a. roztwór, który ma mniejsze stężenie osmotyczne w stosunku do stężenia panującego w komórce
- b. roztwór, który ma większe stężenie osmotyczne w stosunku do stężenia panującego w komórce
- c. roztwór, który ma równe stężenie osmotyczne do stężenia panującego w komórce
- d. brak prawidłowej odpowiedzi

5. Osmoza to:

- a. Swobodne przeniknięcie cząsteczek substancji rozpuszczonej przez półprzepuszczalną błonę zgodnie z gradientem stężeń
- b. Swobodne przeniknięcie cząsteczek wody (rozpuszczalnika) przez półprzepuszczalną błonę od stężenia większego do mniejszego
- c. Swobodne przeniknięcie cząsteczek wody (rozpuszczalnika) przez półprzepuszczalną błonę od stężenia mniejszego do większego
- d. Aktywne, z udziałem przENOŚnika, przeniknięcie cząsteczek substancji rozpuszczonej przez półprzepuszczalną błonę wbrew gradientowi stężeń

RODZJE INTERAKCJI MIĘDZY ZWIĄZKAMI

INTERAKCJE MIĘDZY SUBSTANCJAMI CHEMICZNYMI W ORGANIZMIE

? Jak działają substancje chemiczne, gdy występują w mieszaninie z innymi substancjami?

? Czy działanie substancji chemicznych po prostu sumuje się, czy też występują inne efekty?

INTERAKCJE MIĘDZY SUBSTANCJAMI CHEMICZNYMI – WIEDZA POTRZEBNA NA CO DZIEŃ

Przykład:

INTERAKCJE LEKÓW Z POWSZECHNIE STOSOWANYMI UŻYWKAMI

- Interakcje w **fazie farmakokinetycznej** (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalenie)
i **farmakodynamicznej** (działanie na receptor lub proces biologiczny)

ETANOL



Dehydrogenaza
alkoholowa ADH

Aldehyd octowy



Dehydrogenaza
aldehydowa ALDH

Kwas octowy



Acetylo CoA



CO₂ + H₂O

- Hamowanie aktywności ADH przez np. kwas acetylosalicylowy, leki antyhistaminowe, beta-adrenolityki

- Hamowanie aktywności ALDH przez np. niektóre cefalosporyny, metronidazol, nifuroksazyd, furaginum, leki przeciwgrzybicze, leki przeciwnowotworowe

ETANOL

↓ Dehydrogenaza alkoholowa; ADH

Aldehyd octowy

↓ Dehydrogenaza aldehydowa; ALDH

Kwas octowy



Acetylo CoA



CO₂ + H₂O

*Dehydrogenaza alkoholowa (70-90%)
Cytochromy P-450
Katalaza*

INTERAKCJE LEKÓW Z ETANOLEM - Przykłady

- Modyfikowanie aktywności niektórych enzymów detoksykacyjnych np. cytochromu P450
- Interakcja etanolu z **paracetamolem**: → martwica hepatocytów
- Interakcje etanolu z lekami **wydłużającymi czas repolaryzacji kardiomiocytów**: antybiotyki, chemioterapeutyki, leki przeciwgrzybiczne, przeciwwarytmiczne, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne,
- Etanol nasila hipoglikemizujące działanie leków **przeciwcukrzycowych** (hamuje proces glukoneogenezy w wątrobie)
 - **Etanol i NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne)**: **etanol** poprzez wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} w komórkach okładzinowych żołądka → wzrost stężenia HCl (kwas solny); **NLPZ** hamują syntezę ochronnych prostacyklin → wrzody żołądka
- Etanol nasila depresyjne działanie leków **przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych, uspokajających, przeciwlękowych**

INTERAKCJE LEKÓW Z DYMEM TYTONIOWYM

(4 tys. związków chemicznych)

- Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (np. benzopiren, benzofluoren, benzoantracen) **zwiększają syntezę izoenzymów cyt. P-450**; **cyjanki** oraz **tlenek węgla** działają inhibicyjnie na te enzymy
- **Zmniejszenie** skuteczności działania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych oraz przeciwpłytkowych oraz przeciwaritmicznych
- **Osłabiają** działanie leków przeciwlękowych benzodiazepin (krótszy biologiczny okres półtrwania, szybsze wydalanie)
- Większe ryzyko **osteoporozy** na skutek działania **antyestrogenowego** (przyspieszenie biotransformacji estrogenów do nieaktywnych metabolitów); w obecności pewnych leków efekt jest szybszy (kortykosteroidy, leki przeciwpadaczkowe)

INTERAKCJE LEKÓW Z ŻYWNOŚCIĄ

- **Zmniejszenie** wchłaniania niektórych leków hipotensyjnych przyjmowanych wraz z posiłkiem; opóźniają pokarmy **bogato węglowodanowe** (np. 30-40% hamowanie kaptoprilu)
- Zwiększenie wchłaniania niektórych leków przeciwaritmicznych przyjmowanych wraz z posiłkiem; przyspieszają **pokarmy bogato tłuszczowe** (np. propranololu)
- Ważna rola jakości płynów we wchłanianiu leków (garbniki herbaty, białka mleka – zwykle hamują)
- Leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi zaburzają wchłanianie wit. A, B12, D, K, kwasu foliowego, Fe, Zn, Ca
- Pokarmy ułatwiają wydalanie metabolitów leków; zakwaszenie moczu ułatwia wydalanie słabych zasad z moczem, alkalizacja ułatwia wydalanie słabych kwasów z moczem

? Czy działanie substancji toksycznych po prostu sumuje się, czy też występują inne efekty?

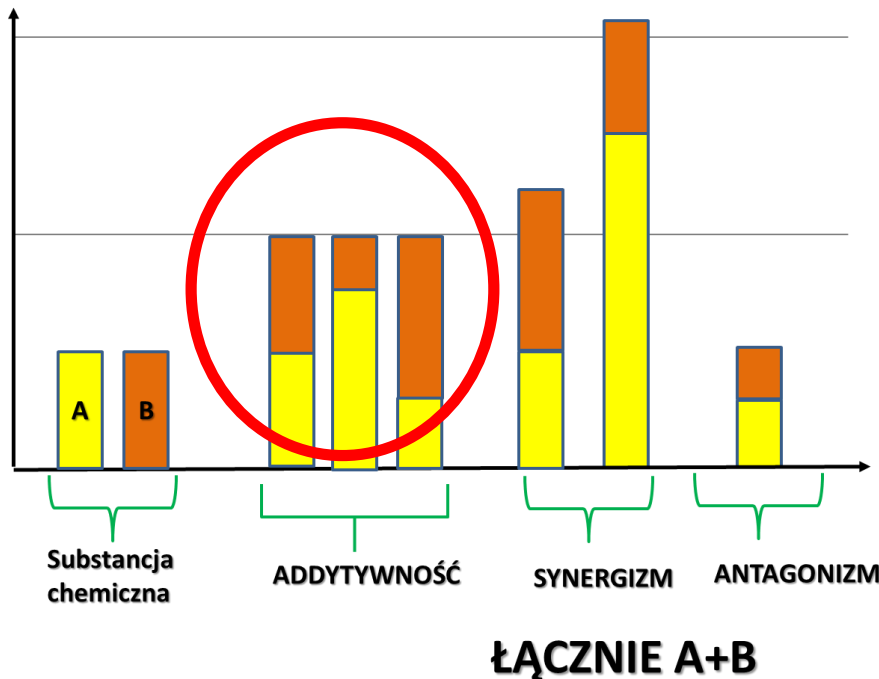
Addytywność

Stanowi sumę efektów niezależnej ekspozycji na poszczególne substancje

toksyczność

100 %

50 %



Zwykle dotyczy sytuacji mających ten sam mechanizm działania i taki sam lub podobny punkt uchwytu np. mieszaniny leków przeciwbólowych, leków nasennych, przeciwdepresyjnych

$\text{Efekt A} + \text{Efekt B} = \text{„efekty (A+B)”}$

$2+3=5$

Np.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

naproksen, ketoprofen, diklofenak, ibuprofen i kwas acetylosalicylowy

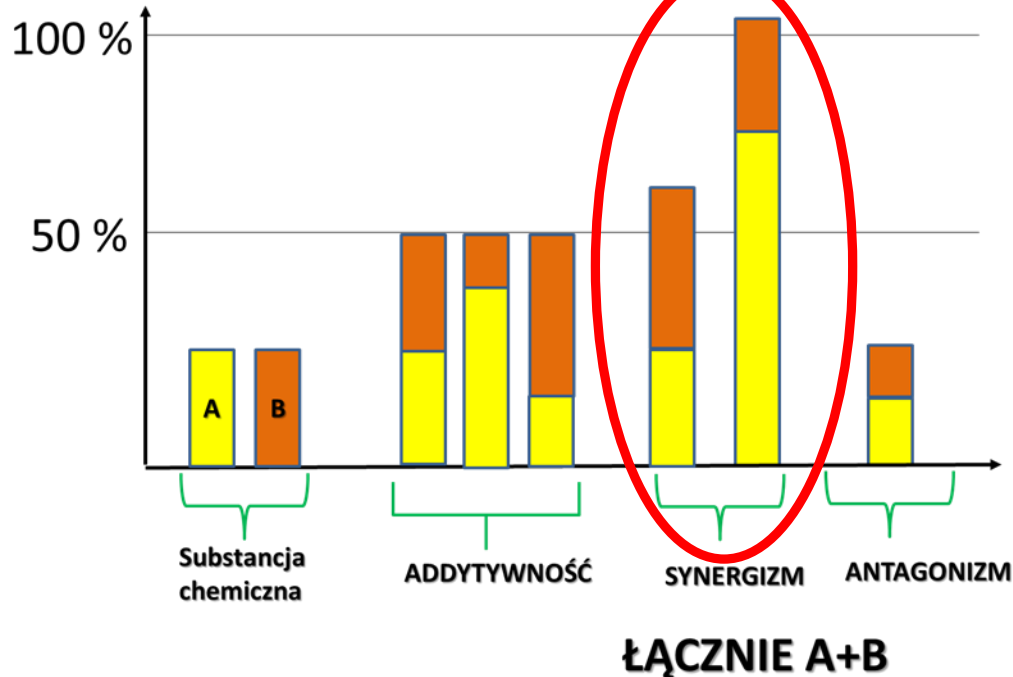
Cyklooksygenaza (COX; E.C. 1.14.99.1.)

podstawowy enzym w procesie syntezy **prostanoidów**, tj. prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów.

- **COX-1**; Postać konstytutywna: płytki krwi, błona śluzowa żołądka, nerki, śródbłonek,
- **COX-2**; Postać indukowana: przez endotoksyny i cytokiny prozapalne (IL-1, TNF- α); odpowiada za powstanie **prostaglandyn** indukujących wzrost przepuszczalności naczyń, obrzęk i ból;
- **COX-3**; rdzeń kręgowy, podwzgórze

Synergizm

toksyczność



Sumaryczny efekt toksycznego działania dwóch lub więcej substancji chemicznych jest większy niż wynikałoby to z sumy ich oddzielnego działania

Zwykle dotyczy sytuacji mających ten sam mechanizm działania, ale różny punkt uchwytu np. jony wapnia i glikozydy nasekowe zwiększają siłę skurczu serca

Glikozydy nasekowe hamują działanie pompy sodowo-potasowej w sarkolemmie zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego sodu i dodatni efekt inotropowy (zwiększają siłę skurczów).

„efekty (A+B)” > efekty (A) + efekty (B)

2+3=7

Potencjacja

toksyczność

100 %

50 %

A

B

Substancja
chemiczna

ADDYTYWNOŚĆ

SYNERGIZM

ANTAGONIZM

ŁĄCZNIE A+B

Jedna substancja pojedynczo nie wywiera efektu toksycznego lub efekt jest znikomy, ale jej obecność wpływa na zwiększenie toksyczności innej substancji

„efekty (A+B)” > efekty (A) + efekty (B)

0+3=10

Disulfiram/etanol

ETANOL



Dehydrogenaza
alkoholowa ADH

Aldehyd octowy



Dehydrogenaza
aldehydowa ALDH

Kwas octowy



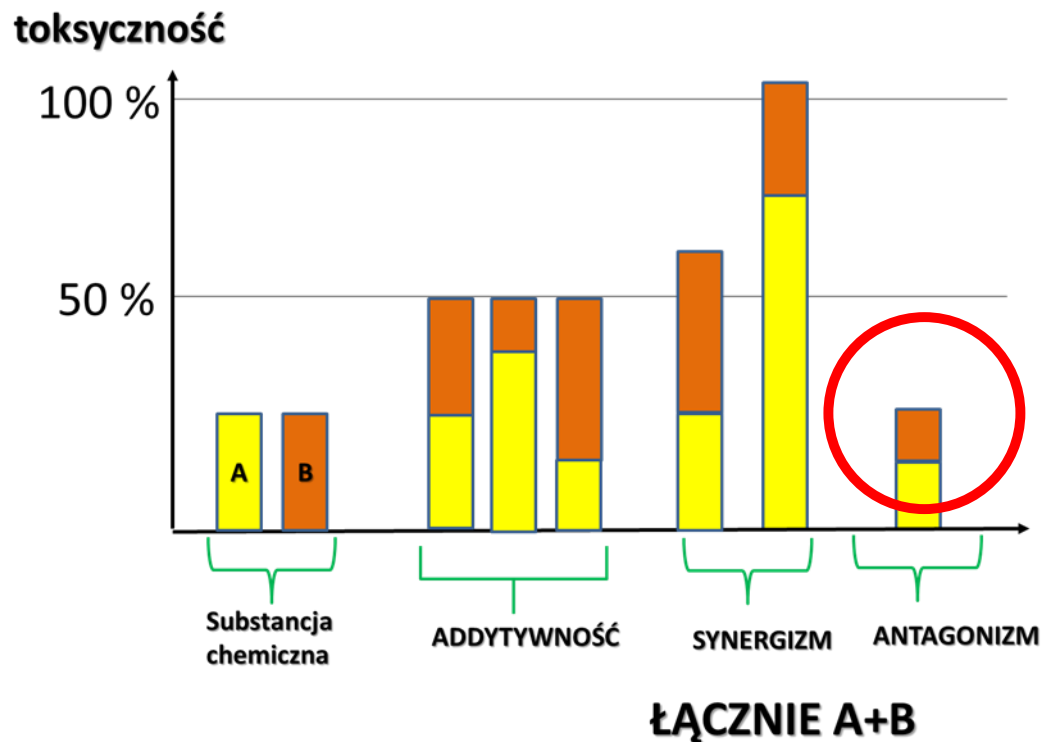
Acetylo CoA



CO₂ + H₂O



Antagonizm



Efekt wspólnego działania jest mniejszy niż wynikałoby to z sumy toksyczności substancji składowych

„efekty (A+B)” < efekty (A) + efekty (B) 2+3=4; 4+0=1 i.t.p

ANTAGONIZM



FUNKCJONALNY

CHEMICZNY

RECEPTOROWY

DYSPOZYCYJNY



KONKURENCYJNY

NIEKONKURENCYJNY

Związek agonistyczny –
po połączeniu się z określonym
receptorem **pobudza** komórkę do
odpowiedzi fizjologicznej

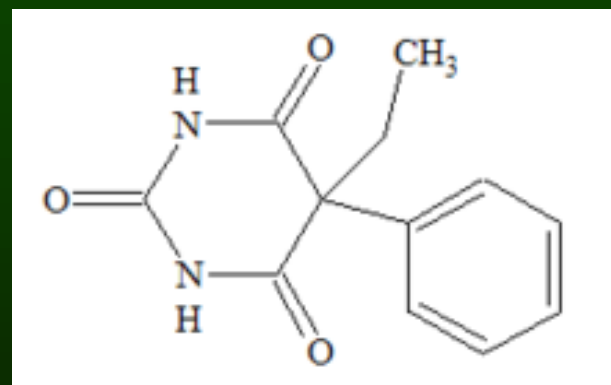
Związek antagonistyczny –
zapobiega działaniu substancji
agonistycznej

Antagonizm funkcjonalny

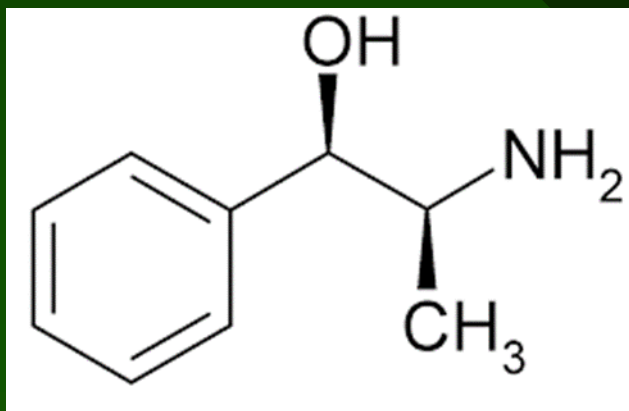
- występuje, kiedy dwie substancje o **różnych punktach uchwytu** powodują przeciwstawne działanie, w wyniku czego ostateczny efekt jest wypadkową ich przeciwstawnych działań
- **barbiturany i noradrenalina**
(odpowiednio obniżanie ciśnienia tętniczego krwi i jego podwyższanie)

➤ **amfetamina i fenobarbital** (odpowiednio: działanie silnie pobudzające na ośrodkowy układ nerwowy i depresyjne)

FENOBARBITAL - środek o działaniu nasennym i uspokajającym, należy do grupy barbituranów



<https://pl.wikipedia.org/wiki/Fenobarbital>



amfetamina

Antagonizm chemiczny

- dwie substancje reagują ze sobą tworząc w efekcie związek o słabszym działaniu lub nieczynny biologicznie
- podanie różnych związków chelatujących przy zatruciu metalami ciężkimi (do usuwania ołowiu z organizmu sól wapniowa EDTA; **BAL** (dimerkaprol) jako antidotum przeciwko gazowi bojowemu zawierającego arsen - **luizytowi...**)

Antagonizm dyspozycyjny

- Dotyczy wzajemnej modyfikacji procesów **wchłaniania**, **dystrybucji**, **biotransformacji** i **wydalania**

➤ **Węgiel aktywowany** absorbuje trucizny, a więc ogranicza ich wchłanianie (salicylany, fenole, barbiturany, alkaloidy, arszenik)

wiąże gazy jelitowe,
bakterie, toksyny, białka
oraz niektóre leki

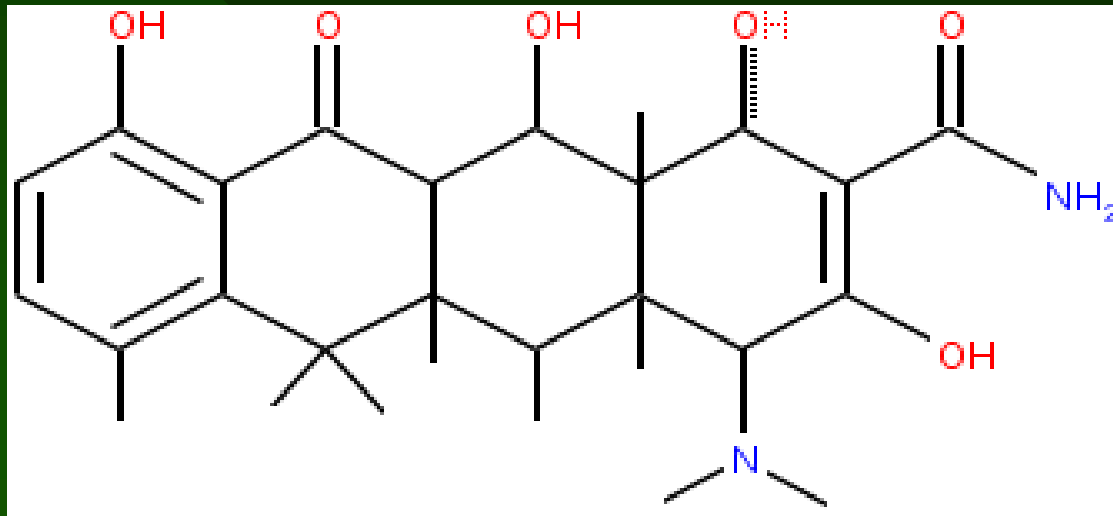


Preparat o silnych właściwościach adsorpcyjnych. Po podaniu wykazuje silne działanie przeciwbiegunkowe i zapierające. Działa również osłaniająco na błonę śluzową przewodu pokarmowego.

Antagonizm dyspozycyjny cd.

modyfikacja procesów wchłaniania

TETRACYKLINY w obecności Ca^{2+} pochodzących z leków zobojętniających kwas żołądkowy albo z mleka, stają się niewchłanialne, a przez to nieskuteczne.



<https://pl.wikipedia.org/wiki/Tetracykliny>

DYSTRYBUCJA...

Antagonizm dyspozycyjny cd.

- Toksyczność cyjanków można ograniczyć wiążąc je z methemoglobina (brak hamowania oksydazy cytochromowej)
- **oksydaza cytochromowa + CN^- + MetHb = CN MetHb + oksydaza cytochromowa**

Azotyn amylu - wchłania się b. dobrze przez drogi oddechowe; podaje się do wdychania po rozgnieceniu ampułki.

Azotyn sodu - dożylnie,

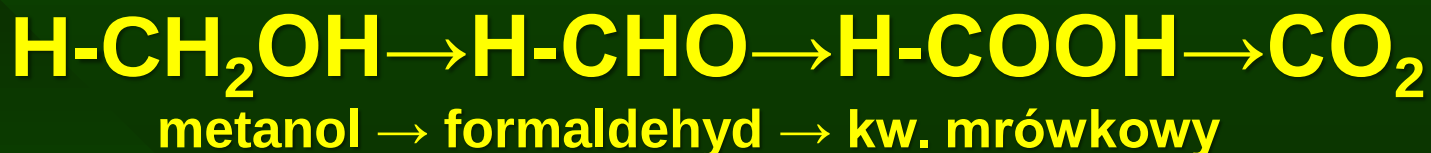
Dimetyloaminofenol (4-DMAP) – dożylnie, przejście 30 - 40% Hb w MetHb, co uzyskuje się już po 1 min. od wstrzyknięcia).



Tiosiarczan sodu - łączy się z cyjankami tworząc nietoksyczne **rodanki**, dobrze wydalone z moczem.

- **Toksyczność metanolu zmniejsza etanol** (etanol utleniany 9x szybciej niż metanol);

Dehydrogenaza alkoholowa i katalaza



Leczenie zatruć metanolem:

- wyrównanie zaburzeń metabolicznych,
- blokowanie metabolizmu alkoholu metylowego przez podawanie alkoholu etylowego;

w ciężkich przypadkach przyśpieszenie wydalania metanolu przez oczyszczanie pozanerkowe (hemodializa).

Antagonizm receptorowy

- dwa związki tj. **agonista** i **antagonista** działają na ten sam receptor i wykazują zdolność do wzajemnego wypierania się z połączeń



**antagonizm
konkurencyjny**

ten sam punkt uchwytu



**antagonizm
niekonkurencyjny**

różne punkty uchwytu

Antagonizm konkurencyjny (dwie substancje **mają ten sam punkt uchwytu** działania, konkurują o to samo miejsce receptorowe i mogą się wzajemnie z wiązania z tym receptorem wypierać)

Przykład:

KURARYNY vs ACh

(zwiększenie stężenia ACh wypiera kuraryny)

**blokują acetylocholinowe receptory
nikotynowe występujące w
synapsach nerwowo-mięśniowych**



Strychnos toxifera,
Koehler 1887

Kurara – neurotoksyna
pozyskiwana jako wyciąg z kory
kilku gatunków kulczyby

**Podanie inhibitorów
acetylocholinoesterazy
(np. neostygmina) blokuje
biologiczny rozkład ACh.**

antagonizm konkurencyjny

- **Nalokson** (Narcan) – odtrutka stosowna w zatruciach **morfina**, apomorfina, heroina, kodeina (tzw. opiatami).

Podawany jednocześnie z morfina zapobiega przed porażeniem ośrodka oddechowego, zaś w przypadku istniejącego już porażenia ma wyraźne działanie pobudzające (czysty związek antagonistyczny).

- **Flumazenil** (Anexate) –odtrutka w zatruciach pochodnymi **benzodiazepiny** (agonista receptora benzodiazepinowego, powoduje wzrost neurotransmisji GABA wywołując działanie uspokajające, nasenne, rozluźniające mięśnie i przeciwdrgawkowe)

*** antagonizm niekonkurencyjny**

Dwie substancje mają różne punkty uchwytu, czyli nie konkurują o to samo miejsce wiązania

Przykład: papaweryna i karbachol

PAPAWERYNA

Alkaloid izochinolinowy otrzymywany dawniej z maku ogrodowego



jest środkiem silnie rozkurczającym mięśnie gładkie narządów wewnętrznych o **bezpośrednim działaniu na komórkę mięśniową; jej punktem uchwytu jest enzym, fosfodiesteraza** (papaweryna hamuje aktywność tego enzymu)

Karbachol

- syntetyczna pochodna acetylocholiny, jest agonistą muskarynowym
Karbachol **kurczy** mięśnie gładkie różnych narządów **poprzez pobudzanie receptora muskarynowego**

Podsumowanie II

1. Gdy efekt wspólnego działania związków jest równy sumie toksyczności substancji składowych występuje interakcja typu:

- a. antagonizmu
- b. synergizmu
- c. addycji
- d. potencjacji

2. Jakie mogą być rodzaje interakcji między związkami chemicznymi w organizmie?:

- a. antagonizmu
- b. synergizmu
- c. addycji
- d. wszystkie wymienione

3. Toksyczność cyjanków można ograniczyć wiążąc je z:

- a. methemoglobina
- b. jonami wapnia
- c. siarką
- d. etanolem

4. Węgiel aktywowany:

- a. ogranicza wchłanianie wybranych związków chemicznych
- b. to preparat o silnych właściwościach adsorpcyjnych
- c. to preparat o działaniu antagonistycznym w stosunku do wielu toksyn i związków toksycznych
- d. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe