
Biochemia wykład 1 16.10.2025

WPROWADZENIE

Wykład wprowadza w podstawy biochemii medycznej, koncentrując się na współczesnych trendach badawczych oraz fundamentalnych właściwościach fizykochemicznych związków chemicznych w organizmie. Omówiono nowoczesne podejścia diagnostyczne, w tym genomikę, proteomikę i metabolomikę jako narzędzia biologii systemowej. Szczególną uwagę poświęcono znaczeniu właściwości fizykochemicznych substancji - takich jak rozpuszczalność, dysocjacja i budowa chemiczna - dla ich działania w organizmie oraz transportu przez błony biologiczne. Przedstawiono różne mechanizmy transportu substancji (dyfuzja, osmoza, transport aktywny) oraz ich znaczenie kliniczne. Wykład obejmuje również interakcje między substancjami chemicznymi, w tym leki i używki, pokazując praktyczne zastosowanie wiedzy biochemicznej w medycynie. Zrozumienie tych podstawowych zagadnień jest kluczowe dla dalszej nauki farmakologii, toksykologii i diagnostyki laboratoryjnej.

SZCZEGÓŁOWE NOTATKI Z WYKŁADU

Współczesne trendy badawcze w biochemii medycznej

Biologia systemowa i podejścia "omiczne"

Współczesna medycyna i farmacja stoją przed wyzwaniami wymagającymi zaawansowanych metod badawczych. Odpowiedzią na te wyzwania jest **biologia systemowa** (systemika), która integruje dane z różnych poziomów organizacji komórkowej. W ramach tego podejścia wyróżniamy cztery główne dziedziny:

Genomika zajmuje się analizą genomu, czyli kompletnej informacji genetycznej organizmu zapisanej w DNA. Pozwala na identyfikację predyspozycji genetycznych do różnych chorób poprzez analizę sekwencji genów i ich wariantów.

Transkryptomika bada procesy przepisywania informacji z DNA na RNA (transkrypcja). Określa, które geny są aktywne w danym momencie i miejscu, czyli które fragmenty DNA są przepisywane na mRNA (messenger RNA). Informacja zakodowana w mRNA następnie trafia do rybosomów, gdzie odbywa się biosynteza białek.

Proteomika analizuje strukturę i funkcję białek powstających na podstawie informacji genetycznej. Białka są końcowymi produktami ekspresji genów i bezpośrednio realizują funkcje biologiczne w komórkach.

Metabolomika - najnowsze osiągnięcie - zajmuje się analizą jakościową i ilościową niskocząsteczkowych produktów naturalnych powstających w wyniku przemian metabolicznych. Metabolity to końcowe produkty reakcji biochemicznych zachodzących w organizmie.

Różnice między podejściami omicznymi

Kluczowa różnica między tymi podejściami dotyczy tego, co nam mówią o stanie organizmu:

- **Genomika i proteomika** mogą przewidywać, co *może się* wydarzyć w organizmie - pokazują predyspozycje. Posiadanie określonego zestawu genów nie oznacza automatycznie, że wszystkie ulegną ekspresji i pojawi się dana cecha czy choroba.
- **Metabolomika** pokazuje, co *już się* wydarzyło w organizmie. Obecność określonych metabolitów dowodzi, że zaszły konkretne reakcje chemiczne, funkcjonowały określone enzymy i przebiegły konkretne szlaki metaboliczne. To bardzo konkretne podejście diagnostyczne.

Poszukuje się zależności między tymi różnymi poziomami organizacji (genom-transkryptom-proteom-metabolom) a procesami patofizjologicznymi, co ma ogromne znaczenie dla diagnostyki i terapii.

Historyczne i współczesne zastosowania metabolomiki

Poszukiwanie przyczyn chorób poprzez analizę płynów biologicznych jest stare jak sama medycyna. Już w starożytności wiedziano, że zmiany w płynach ustrojowych mogą wskazywać na chorobę. W średniowieczu używano diagramów kołowych do interpretacji właściwości moczu (kolor, zapach, smak) - w ten sposób diagnozowano np. cukrzycę.

Współcześnie analiza płynów ogólnoustrojowych (krew, mocz, ślina) oraz ekstraktów tkanek pozwala na ustalenie **profilu metabolomicznego**. Zmiany w tym profilu mogą być specyficzne dla różnych stanów patofizjologicznych i często pojawiają się **zanim wystąpią charakterystyczne objawy kliniczne**. Te wczesne biomarkery stanowią system wczesnego ostrzegania, co jest szczególnie istotne w diagnostyce.

Podejścia badawcze w metabolomice

Celowana analiza metabolomiczna (profilowanie metabolomiczne) - strategia skupiająca się na konkretnych metabolitach. Przykład: **fenyloketonuria** - zaburzenie genetyczne spowodowane mutacją punktową prowadzącą do braku enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej. Enzym ten normalnie przekształca fenyloalaninę (aminokwas egzogeny) do tyrozyny. Przy braku enzymu fenyloalanina gromadzi się w organizmie, wywierając toksyczne działanie na układ nerwowy, powodując jego

zaburzenia rozwojowe.

Każde noworodek jest badany pod kątem fenyloketonurii. Jeśli wykryje się brak enzymu, wyklucza się fenyloalaninę z diety do momentu osiągnięcia odpowiedniego rozwoju układu nerwowego (obecnie zaleca się unikanie przez całe życie). To przykład celowanej analizy - szukamy konkretnych metabolitów rozkładu fenyloalaniny i konkretnego enzymu.

Inne zastosowania: badanie metabolitów cyklu Krebsa, szlaków glukoneogenezy (odtworzenia glukozy w wątrobie z substratów niewęglowodanowych), poszukiwanie biomarkerów stanów zapalnych, chorób nowotworowych, chorób układu krążenia.

Niecelowana analiza metabolomiczna (metaboliczny odcisk palca) - oznaczanie jakościowe zmian w całym metabolomie. Wymaga bardzo czułych i komplementarnych technik analitycznych ze względu na zróżnicowane właściwości fizykochemiczne metabolitów (masa cząsteczkowa, lotność, rozpuszczalność). Często porównuje się metabolity osób chorych z metabolitami zdrowych ochotników lub pacjentów w różnych stadiach choroby. Pozwala to wyselekcjonować metabolity o największym potencjale diagnostycznym i poznawczym spośród tysięcy obecnych w materiale biologicznym.

Metaboliczny odcisk stopy - najnowsze podejście wykorzystywane do oznaczania metabolitów pochodzących spoza komórek, np. produkowanych przez bakterie jelitowe. Zwraca uwagę na **mikrobiom**, który jest indywidualny dla każdego człowieka. Powstało wiele badań nad szczepami bakteryjnymi - niektóre są bardzo korzystne dla organizmu, inne mogą być przyczyną otyłości, określonych chorób, nawet chorób psychicznych.

Innowacyjne zastosowania kliniczne

Elektryczny skalpel z detekcją spektrometryczną - połączenie skalpela elektrycznego z spektrometrią mas pozwala na bardzo szybką analizę oparów dymu chirurgicznego powstającego podczas operacji. Dostarcza informacji o składzie chemicznym miejsca interwencji chirurgicznej. Skład metabolitów w oparach z tkanki nowotworowej różni się od tkanki zdrowej, co pomaga określić dokładność zakresu wycięcia tkanki zmienionej nowotworowo podczas operacji onkologicznych.

Skład chemiczny organizmu - podstawy

Organizmy składają się z:

Pierwiastków:

- Makroelementy (występujące w dużych ilościach)
- Mikroelementy (występujące w śladowych ilościach)

Związków chemicznych:

- Nieorganiczne (woda, sole mineralne)

-
- Organiczne (związki węgla): tłuszcze, węglowodany, kwasy nukleinowe, białka, barwniki, witaminy

Podstawowe podziały substancji chemicznych

Podział na związki organiczne i nieorganiczne jest fundamentalny, ponieważ pokazuje odmienne zachowanie tych związków w organizmach żywych i środowisku:

- Związki organiczne zwykle podlegają przemianom enzymatycznym
- Związki nieorganiczne zazwyczaj są deponowane, kumulowane, ale nie podlegają procesom enzymatycznym

Podział na biogeny i ksenobiotyki:

Biogeny (substancje biogenne) - elementy, dla których stwierdzono funkcje biologiczne, bez których organizm nie może funkcjonować. Ich stężenie w pewnych granicach warunkuje prawidłowe funkcjonowanie organizmu.

Ksenobiotyki (kseno = obcy) - związki obce dla organizmu, mogące mieć działanie:

- Pozytywne (np. leki w celach terapeutycznych, w odpowiednich stężeniach, przez określony czas)
- Negatywne (leki przyjmowane nie w celach terapeutycznych, konserwanty, zanieczyszczenia żywności)
- Neutralne

Prawo minimum Liebiga i zasada tolerancji Shelforda

Te fundamentalne zasady ekologii i fizjologii opisują reakcję organizmów na nasilenie różnych czynników chemicznych:

Strefa tolerancji (optimum) - przy pewnym nasileniu czynnika (np. stężeniu witaminy, jonów wapnia) organizm funkcjonuje optymalnie. To zakres stężeń, w którym biogen jest dostarczany w odpowiednich ilościach.

Strefa oporności - przy stężeniach nieco wyższych lub niższych od optymalnych organizm musi się wysilić, aby sprostać trudnym warunkom. Jeśli sytuacja trwa krótko, organizm sobie radzi bez trwałych zmian. Nie są to jeszcze warunki prowadzące do śmierci czy nieodwracalnych zaburzeń.

Strefa pessimum (brak oporności) - przy bardzo wysokich lub bardzo niskich stężeniach biogenu dochodzi do trwałych zmian w organizmie, które mogą skutkować nawet śmiercią.

Dla biogenów można określić:

- **Dolne stężenie letalne** - minimalne stężenie niezbędne do życia

-
- **Górne stężenie letalne** - maksymalne stężenie, powyżej którego następuje śmierć

Dla ksenobiotyków:

- Nie ma dolnego stężenia letalnego (organizm radzi sobie bez nich)
- Istnieje górne stężenie letalne - powyżej pewnej wartości progowej stają się toksyczne

Właściwości fizykochemiczne związków i ich znaczenie biologiczne

Właściwości fizykochemiczne to cechy substancji wynikające z jej budowy chemicznej i fizycznych zachowań w określonych warunkach.

Rozpuszczalność

Rozpuszczalność to zdolność substancji do rozpuszczania się w określonym rozpuszczalniku. Jest kluczowa dla organizmu człowieka, ponieważ:

- Błony biologiczne mają charakter białkowo-tłuszczowy
- Substancje mogą być rozpuszczalne w wodzie lub w tłuszczach
- Rozpuszczalność determinuje transport i dostępność substancji w organizmie

Substancje nie reagują, jeśli nie są rozpuszczone - to fundamentalna zasada biochemii.

Współczynnik podziału oktanol-woda (KOW)

Dla każdej substancji można wyznaczyć współczynnik KOW, który pokazuje, w jakim stopniu dana substancja rozpuszcza się w wodzie, a w jakim w tłuszczach.

Wzór: $KOW = \frac{\text{stężenie substancji w fazie olejowej}}{\text{stężenie substancji w fazie wodnej}}$

Interpretacja:

- **KOW > 1** - substancja ma charakter **lipofilny** (większe powinowactwo do tłuszczów)
- **KOW < 1** - substancja ma charakter **hydrofilny** (większe powinowactwo do wody)
- **KOW ≈ 1** - substancja dobrze rozpuszcza się zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach

Przykłady wartości KOW:

- Etanol - bardzo niska wartość (rozpuszczalny w wodzie)
- Inne związki organiczne - wysokie wartości (rozpuszczalne w tłuszczach)

Znaczenie kliniczne:

- Im wyższa wartość KOW, tym substancja ma bardziej lipofilny charakter
- Substancje lipofilne łatwiej przechodzą przez bariery lipidowo-białkowe (błony biologiczne)
- Łatwiej penetrują do organizmu i gromadzą się w tkance tłuszczowej
- Leki psychotropowe mają wysokie wartości KOW - łatwo penetrują tkankę nerwową, stąd szybkie efekty działania (eter, barbiturany, substancje odurzające)

Inne właściwości fizykochemiczne

Wiązania chemiczne:

- Wiązania nasycone vs nienasycone (podwójne)
- Zawartość wiązań nienasyconych zwiększa reaktywność i rozpuszczalność
- Związki z wiązaniami nienasyconymi są bardziej reaktywne w tworzeniu reaktywnych form tlenu (wolne rodniki tlenowe, stres oksydacyjny)

Temperatura wrzenia i topnienia - temperatura przejścia w stan gazowy. Związki o niższej temperaturze wrzenia i parowania są bardziej lotne, co zwiększa ich potencjał toksyczny (przyspieszają zatrucia).

Grupy funkcyjne - pewne grupy zwiększają rozpuszczalność, inne ją zmniejszają. Mogą zmieniać właściwości kluczowych białek (np. hemoglobiny).

Długość łańcucha i rozgałęzienia - stopień rozbudowania cząsteczki, długość, budowa cykliczna vs liniowa mają istotne znaczenie dla właściwości związku.

Izomeria strukturalna i optyczna - omówiona szczegółowo poniżej.

pH (odczyn środowiska) - wskaźnik kwasowości lub zasadowości:

- Wpływa na stabilność chemiczną leków
- Wpływa na wchłanianie leków
- Wpływa na działanie w organizmie

Lepkość - miara oporu, jaki substancja (zwykle ciecz) stawia przepływowi. Ważna w kontekście podawania leków w postaci płynnej (dożylnie).

Transport przez błony biologiczne

Budowa błon biologicznych

Błony biologiczne mają charakter **białkowo-lipidowy**:

Dwuwarstwa lipidowa:

- Składa się z lipidów złożonych (często fosfolipidy - lipidy z grupą fosforanową, glikolipidy - lipidy z grupą węglowodanową)
- Cholesterol stabilizuje błony
- Częsteczki lipidów są zorientowane specyficznie:
- **Ogony kwasów tłuszczowych** (hydrofobowe) zwrócone do wewnątrz
- **Głowy polarne** (hydrofilne, np. z fosforanem) zwrócone na zewnątrz i do wnętrza komórki

Białka błonowe:

- **Białka powierzchniowe** - zanurzone w dwuwarstwę
- **Białka integralne** - przechodzą przez całą dwuwarstwę

Funkcje białek błonowych:

- Receptory
- Antygeny powierzchniowe
- Kanały jonowe
- Pompy błonowe (np. pompa sodowo-potasowa = ATPaza sodowo-potasowa)
- Transportery (białka wiążące substancje i przenoszące je przez zmianę konfiguracji przestrzennej)

Selektywna przepuszczalność błon

Błony komórkowe są **selektywnie przepuszczalne** - regulują:

- Które substancje mogą przechodzić
- Ile danej substancji może wejść lub wyjść w danym momencie

Substancje łatwo przechodzące przez błony:

- Bardzo małe cząsteczki
- Substancje rozpuszczalne w tłuszczach (lipofilne)

Substancje trudno przechodzące przez błony:

- Duże cząsteczki
- Substancje polarne, rozpuszczalne w wodzie
- Jony (substancje zjonizowane)

Mechanizmy transportu przez błony

Dyfuzja (transport bierny prosty)

Dyfuzja to najprostszy typ transportu biernego:

- Dotyczy substancji łatwo przechodzących przez fragmenty tłuszczowe błony
- Przemieszczanie się **zgodnie z gradientem stężeń** - z obszaru o wysokim stężeniu do obszaru o niskim stężeniu
- Trwa do wyrównania stężenia po obu stronach błony
- Nie wymaga energii

Prawo Ficka określa szybkość dyfuzji:

- Szybkość dyfuzji jest **wprost proporcjonalna** do:
- Wielkości powierzchni błony (F)
- Różnicy stężeń po obu stronach błony
- Szybkość dyfuzji jest **odwrotnie proporcjonalna** do:
- Grubości błony (drogi dyfuzji)

Zastosowania kliniczne dyfuzji:

1. **Wymiana gazowa w płucach** - tlen dyfunduje przez barierę pęcherzyków płucnych do krwi, dwutlenek węgla dyfunduje z krwi do pęcherzyków (różnica stężeń między powietrzem a krwią)

1. **Podawanie leków przez skórę (transdermalnie):**

- Plastry z morfiną (leczenie bólu)
- Plastry z nikotyną
- Plastry z estrogenami (hormonalna terapia zastępcza)
- Substancje aktywne dyfundują przez skórę do krwiobiegu, zapewniając stałe uwalnianie leku

1. **Miejscowe środki lecznicze** - kremy, maści, żele stosowane na skórę. Substancje czynne dyfundują do głębszych warstw skóry, działając miejscowo lub systemowo (np. środki przeciwbólowe)

1. **Transport leków przez błony** - wiele leków, szczególnie lipofilnych, dyfunduje przez błony lipidowe komórek

1. **Transport substancji odżywczych i gazów** - dyfundują z krwi do komórek, produkty przemiany materii (np. CO₂) przemieszczają się w przeciwnym kierunku

Dyfuzja ułatwiona (transport bierny z nośnikiem)

Transport bierny może odbywać się przy udziale:

- **Kanałów błonowych** - białkowe pory w błonie
- **Transporterów (nośników)** - białka wiążące substancje i przenoszące je przez błonę

Nadal odbywa się **zgodnie z gradientem stężeń**, ale obecność transporterów znacznie zwiększa:

- Szybkość transportu
- Ilość transportowanej substancji
- Efektywność procesu

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

Transport aktywny

Transport aktywny charakteryzuje się:

- Transportem **wbrew gradientowi stężeń** (odwrotnie niż dyfuzja)
- Wymaga **nośnika** (transportera, pompy, np. pompa sodowo-potasowa)
- Wymaga **energii z ATP** (adenozynotrifosforan - bezpośrednie źródło energii w komórce)

Typy transportu aktywnego:

1. **Uniport** - transport pojedynczych elementów w jedną stronę
1. **Symport** - jednoczesny transport dwóch substancji w tym samym kierunku
 - Przykład: transport glukozy z jonami sodowymi w jelitach
1. **Antyport** - jednoczesny transport dwóch substancji w przeciwnych kierunkach
 - Przykład: pompa sodowo-potasowa (Na^+ na zewnątrz, K^+ do wnętrza komórki)

Osmoza - specjalny typ dyfuzji

Osmoza to swobodne przenikanie cząsteczek **rozpuszczalnika (wody)** przez błonę półprzepuszczalną:

- Od stężenia mniejszego do stężenia większego (substancji rozpuszczonej)
- Cel: rozcieńczenie bardziej stężonego roztworu
- Różni się od dyfuzji tym, że przenika rozpuszczalnik, nie substancja rozpuszczona

Ciśnienie osmotyczne - ciśnienie, jakie należałoby wyrzucić, aby powstrzymać podnoszenie się cieczy z substancją rozpuszczoną (w doświadczeniu z rurką U przedzieloną błoną półprzepuszczalną).

Roztwory o różnym ciśnieniu osmotycznym:

- **Roztwory stężone** (dużo substancji rozpuszczonej w stosunku do wody) - wywierają duże ciśnienie osmotyczne

-
- **Roztwory rozcieńczone** (mało substancji rozpuszczonej) - mają niskie ciśnienie osmotyczne

Terminologia:

- **Roztwór hipotoniczny** - roztwór, z którego ucieka rozpuszczalnik (niższe ciśnienie osmotyczne)
- **Roztwór hipertoniczny** - roztwór, do którego przybywa rozpuszczalnik (wyższe ciśnienie osmotyczne)

Zachowanie komórek w różnych roztworach

W roztworze hipertonicznym (większe stężenie osmotyczne niż w komórce):

- Woda ucieka z komórki
- Cytoplazma się obkurcza
- Zjawisko: **plazmoliza**

W roztworze hipotonicznym (mniejsze stężenie osmotyczne niż w komórce):

- Woda wchodzi do komórki
- Komórka pęcznieje
- Może dojść do rozerwania błony
- Zjawisko: **cytoliza** (rozpad komórki)

W roztworze izotonicznym (równe stężenie osmotyczne):

- Stan równowagi
- Brak negatywnych zmian
- Optymalne warunki dla komórki

Zastosowania kliniczne osmozy

1. **Dializy** - leczenie niewydolności nerek. Krew przepuszczana przez dializator, gdzie błona półprzepuszczalna umożliwia usuwanie toksyn i nadmiaru wody, odtwarzając funkcje nerek.

1. **Kroplówki dożyłne** - roztwory dobierane według zasady osmozy:

- **Sol fizjologiczny 0,9%** (izotoniczny) - najczęściej stosowany, zapewnia równowagę osmotyczną
- **Roztwory hipertoniczne** - stosowane do redukcji obrzęków
- Cel: utrzymanie równowagi osmotycznej lub osiągnięcie określonego efektu terapeutycznego

1. **Środki przeczyszczające** - wykorzystują zjawisko osmozy w jelitach:

- Wprowadza się substancje niewchłanialne

-
- Zwiększają ciśnienie osmotyczne w jelitach
 - Powodują napływ wody do światła jelita
 - Ułatwiają wypróżnianie

Izomeria - znaczenie dla właściwości związków

Izomeria strukturalna (konstytucyjna)

Izomery to związki chemiczne o podobnej liczbie i rodzaju atomów, ale inaczej ułożone w cząsteczce.

Przykład: **ksylen** - grupa metylowa (CH_3) przyłączona w różnych położeniach do pierścienia benzenowego:

- **Położenie orto** - najmniej toksyczne
- **Położenie meta** - średnio toksyczne
- **Położenie para** - najbardziej toksyczne (najniższa temperatura wrzenia i parowania, najbardziej lotny)

Położenie grup funkcyjnych ma istotne znaczenie dla reaktywności i toksyczności związków.

Izomeria optyczna (enancjomeria)

Związki mogą występować w postaciach będących **lustrzanymi odbiciami** (jak prawa i lewa dłoń - podobne, ale różne, nie pasują do siebie).

Enancjomery - pary izomerów optycznych:

- **Izomer prawoskrętny (R)** - skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo
- **Izomer lewoskrętny (S)** - skręca płaszczyznę światła w lewo

Przykład: **karwon** (terpen):

- Izomer R - zapach kminku
- Izomer S - zapach mięty

Identyczne związki, ale ułożenie grup w przestrzeni powoduje zupełnie inne właściwości.

Znaczenie kliniczne izomerii optycznej - tragedia talidomidu

Talidomid - lek stosowany w latach 60. XX wieku:

- Wskazania: lek przeciwwymiotny, przeciwbólowy, usypiający, hipnotyczny

- Podawany kobietom w pierwszym trymestrze ciąży (mdłości, zaburzenia pokarmowe)
- **Izomer lewoskrętny** miał silne działanie teratogenne na DNA płodu
- Skutek: dzieci rodziły się z bardzo zniekształconymi kończynami górnymi (od niewielkich deformacji po brak kończyn - tylko dłonie wyrastające ze stawów barkowych)

Wnioski:

- Wcześniej nie rozdzielano substancji na enancjomery
- Nie oceniano różnic w działaniu izomerów optycznych
- Obecnie firmy farmaceutyczne:
- Badają właściwości wszystkich izomerów
- Sprawdzają potencjał terapeutyczny każdego z nich
- Unikają tworzenia **racematów** (mieszanin form prawo- i lewoskrętnych)
- Segregują izomery i używają tych najbezpieczniejszych i najsukuteczniejszych

Dysocjacja i jej znaczenie dla transportu przez błony

Podstawy dysocjacji

Dysocjacja - rozpad związku chemicznego na jony.

Przykład: kwas octowy (CH_3COOH) $\rightarrow$ H^+ + CH_3COO^-

Stała dysocjacji (K_a) - stosunek stężenia jonów do formy niezdysocjowanej:

- Dla kwasu octowego: $K_a = 1,75 \times 10^{-5}$
- Trudno operować tak małymi liczbami

pKa - ujemny logarytm dziesiętny ze stałej dysocjacji:

- Dla kwasu octowego: $\text{pKa} = 4,76$
- Łatwiejsza do porównywania wartość

Zasada:

- **Im mniejsza wartość pKa, tym mocniejszy kwas i większa dysocjacja**
- Im mocniejszy kwas, tym łatwiej dysocjuje na jony

Przykłady pKa:

- Kwas solny (HCl): $\text{pKa} < 0$ (bardzo mocny kwas)
- Różne kwasy organiczne: pKa od kilku do kilkunastu

Wpływ pH na dysocjację

pH (odczyn środowiska) - ujemny logarytm ze stężenia jonów wodorowych:

- **pH < 7** - odczyn kwaśny (więcej jonów H^+)
- **pH = 7** - odczyn obojętny
- **pH > 7** - odczyn zasadowy (mniej jonów H^+ , więcej OH^-)

Zależność między pH a dysocjacją:

Dla kwasów:

- **Jeśli pH > pKa** - kwasy występują w formie **zdysocjowanej** (zjonizowanej)
- **Jeśli pH < pKa** - kwasy występują w formie **niezdysocjowanej**

Znaczenie kliniczne:

- **Tylko cząstki pozbawione ładunku (niezdysocjowane) łatwo przechodzą przez błony biologiczne**
- Jony (cząstki naładowane) nie przenikają przez błony

Praktyczne zastosowanie - wchłanianie leków w żołądku

Przykład: porównanie wchłaniania kwasów i zasad w różnym pH

W żołądku (pH = 1):

Substancje kwasowe (np. kwas salicylowy, kwas acetylosalicylowy):

- $pKa > pH$ żołądka
- Występują w formie **niezdysocjowanej**
- **Dobrze wchłaniają się** z żołądka

Substancje zasadowe:

- W niskim pH słabo się wchłaniają

Po zmianie pH żołądka (np. do pH = 8):

Substancje kwasowe:

- $pH > pKa$
- Występują w formie **zdysocjowanej** (zjonizowanej)
- **Słabo się wchłaniają**

Substancje zasadowe:

- Lepiej się wchłaniają w wyższym pH

Zastosowanie w toksykologii:

Znając właściwości fizykochemiczne związku (pKa) i rozkład pH w przewodzie pokarmowym, można **regulować wchłanianie toksyn**:

- Zmieniając pH środowiska (podając substancje alkalizujące lub zakwaszające)
- Można zapobiec wchłanianiu trucizn
- Można przyspieszyć ich wydalanie

Grupy funkcyjne i ich wpływ na właściwości związków

Grupy zwiększające toksyczność (w związkach aromatycznych)

Następujące grupy funkcyjne w związkach pierścieniowych często zwiększają toksyczność:

1. **Grupa hydroksylowa (-OH)** - w związkach aromatycznych często zwiększa toksyczność
1. **Grupa metylowa (-CH₃)** - może zwiększać toksyczność
1. **Grupa aminowa (-NH₂)** - potencjalne źródło amoniaku i innych związków azotu

Mechanizm toksyczności - powstawanie methemoglobiny:

Hemoglobina - barwnik oddechowy w erytrocytach:

- Zawiera żelazo na **+II stopniu utlenienia** (Fe²⁺)
- Transportuje tlen (utlenowanie, nie utlenienie - żelazo pozostaje Fe²⁺)
- Prawidłowo funkcjonuje tylko z Fe²⁺

Methemoglobina:

- Hemoglobina z żelazem na **+III stopniu utlenienia** (Fe³⁺)
- Powstaje przez **utlenienie** żelaza
- **Nie transportuje tlenu**
- Niefunkcjonalna forma hemoglobiny

Wymienione grupy funkcyjne mają **właściwości methemoglobinoformujące** - powodują utlenienie żelaza w hemoglobinie, co jest bardzo niebezpieczne dla organizmu.

Grupa cyjanowa - blokada łańcucha oddechowego

Cyjanki są bardzo toksyczne:

- Punkt docelowy: **oksydaza cytochromowa** (enzym łańcucha oddechowego)
- Blokują **fosforylację oksydacyjną** (proces wytwarzania ATP w mitochondriach)

-
- Zablockowanie tego procesu kończy się śmiercią komórki, tkanki i organizmu

Fluor - blokada metabolizmu

Podstawienie wodoru fluorem w **acetylo-CoA** (acetylokoenzymu A):

- Acetyl-CoA to bardzo ważny związek dwuwęglowy w szlakach metabolicznych
- Podstawienie fluorem uniemożliwia udział w dalszych etapach oddychania wewnątrzkomórkowego
- Blokuje kluczowe procesy metaboliczne

Grupy zmniejszające toksyczność

Niektóre grupy funkcyjne **zmniejszają toksyczność** związków:

- Zwiększają rozpuszczalność w wodzie
- Ułatwiają wydalanie z moczem
- Wprowadzenie takich grup ma pozytywne działanie detoksykacyjne

Interakcje między substancjami chemicznymi

Kluczowe pytanie: **Jak działają substancje chemiczne w mieszaninie? Czy ich działanie się sumuje, czy występują inne efekty?**

Interakcje leków z używkami

Etanol (alkohol etylowy) - powszechna używka mająca istotny wpływ na działanie leków.

Metabolizm etanolu

Etanol rozkłada się w kilku etapach:

1. **Etanol → aldehyd octowy** (enzym: dehydrogenaza alkoholowa)
2. **Aldehyd octowy → kwas octowy** (enzym: dehydrogenaza aldehydowa)
3. **Kwas octowy → acetylo-CoA**
4. **Acetylo-CoA → CO₂ + H₂O** (całkowity rozkład)

Inne enzymy uczestniczące w rozkładzie etanolu:

- Cytochromy P450 (w wątrobie)
- Katalaza (w różnych komórkach)

Różnice płciowe w metabolizmie etanolu:

-
- Kobiety mają **obniżoną aktywność dehydrogenazy alkoholowej**
 - Prowadzi to do **wyższego stężenia etanolu we krwi** niż u mężczyzn
 - Etanol **wolniej się rozkłada** u kobiet
 - Dodatkowo wpływ ma **cykl miesięczkowy** (poziom hormonów)

Interakcje etanolu z lekami - hamowanie dehydrogenazy alkoholowej

Leki hamujące dehydrogenazę alkoholową:

- Kwas acetylosalicylowy (aspiryna)
- Leki antyhistaminowe (neutralizujące kwas solny)
- Beta-adrenolityki (beta-blokery)

Skutek:

- Etanol **dłużej utrzymuje się w organizmie**
- Nie jest metabolizowany do CO₂ i H₂O
- Pozostaje w formie niezmienionej
- Oddziałuje na różne tkanki, w tym **tkankę nerwową**

Interakcje etanolu z lekami - hamowanie dehydrogenazy aldehydowej

Leki hamujące dehydrogenazę aldehydową:

- Nifuroksazyt
- Metronidazol (antybiotyk przeciwko bakteriom beztlenowym)
- Furaginum
- Leki przeciwgrzybicze
- Leki przeciwnowotworowe

Skutek - gromadzenie aldehydu octowego:

Aldehyd octowy jest bardzo toksyczny, powoduje:

- Rozszerzenie naczyń krwionośnych
- Uczucie nieprzyjemnego tętnienia
- Silny ból brzucha i głowy
- Pocenie się
- Nudności i wymioty
- Spadek ciśnienia (możliwa zapaść)
- Uczucie przerażającego lęku

Działanie disulfiramopodobne:

Te objawy są identyczne jak po podaniu **disulfiramu** - leku stosowanego w leczeniu choroby alkoholowej. Disulfiram + etanol wywołuje te same objawy, co ma działać zniechęcająco do picia alkoholu.

WNIOSEK: Należy bardzo uważać, łącząc alkohol z lekami hamującymi dehydrogenazę aldehydową!

Inne niebezpieczne interakcje etanolu z lekami

Etanol + paracetamol:

- Może prowadzić do **martwicy hepatocytów** (komórek wątroby)
- **Absolutnie nie wolno łączyć**

Etanol + różne leki:

- Wydłużanie czasu repolaryzacji kardiomiocytu (wpływ na pracę serca)
- Dotyczy: antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych

Etanol + leki przeciwcukrzycowe:

- Nasilenie działania leków przeciwcukrzycowych

Etanol + niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

- Zmniejszenie wydzielania substancji śluzowych w żołądku
- Zwiększenie wydzielania kwasu solnego
- Skutek: **wrzody żołądka**

Etanol + leki psychotropowe:

- Bardzo silne nasilenie depresyjnego działania
- Dotyczy: leków przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych, uspokajających, przeciwlękowych
- **Nie wolno łączyć**

Interakcje dymu tytoniowego z lekami

Dym tytoniowy zawiera około **4000 różnych związków chemicznych**, w tym:

- Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne
- Benzoalfapiren
- Wiele innych substancji toksycznych

Wpływ na metabolizm leków:

- Składniki dymu działają na **enzymy wątrobowe** (detoksykacyjne)

- Metabolizm leków ulega **przyspieszeniu lub zwolnieniu**
- Efekt terapeutyczny pojawia się bardzo krótko LUB lek bardzo długo utrzymuje się w organizmie (objawy uboczne)

Konkretne efekty:

- Zmniejszenie skuteczności leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych
- Osłabienie działania leków przeciwlękowych (np. benzodiazepin)
- Osłabienie działania leków przeciwartmicyjnych
- **Większe ryzyko osteoporozy** (działanie antyestrogenowe dymu), szczególnie przy stosowaniu kortykosteroidów lub leków przeciwpadaczkowych

Interakcje leków z żywnością

Pokarmy bogatowęglowodanowe:

- Zmniejszają wchłanianie niektórych leków obniżających ciśnienie

Pokarmy bogatotłuszczowe:

- Zwiększają wchłanianie niektórych leków przeciwartmicyjnych (np. propranolol)

Herbata:

- Garbniki w herbacie hamują wchłanianie wielu leków

Mleko:

- Białka mleka hamują wchłanianie wielu leków

Leki obniżające cholesterol:

- Zaburzają wchłanianie witamin i mikroelementów (żelazo, cynk, wapń)

Wpływ pH moczu na wydalanie leków:

- **Zakwaszenie moczu** ułatwia wydalanie słabych zasad
- **Alkalizacja moczu** ułatwia wydalanie słabych kwasów
- Można to wykorzystać terapeutycznie

Typy interakcji między substancjami - efekty działania

1. Addytywność (proste sumowanie)

Definicja: Efekt działania dwóch substancji jest prostą sumą ich indywidualnych działań.

Matematycznie: jeśli substancja A wywiera efekt = 2, substancja B wywiera efekt = 3, to razem efekt = 5

Charakterystyka:

- Substancje mają **ten sam mechanizm działania**
- Mają **ten sam lub podobny punkt uchwytu**

Przykład - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

- Naproxen, ketoprofen, diklofenak, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy
- Wszystkie działają na enzym **cyklooksygenazę (COX)**
- COX występuje w trzech formach: COX-1, COX-2, COX-3
- **COX-2** odpowiada za efekt przeciwbólowy
- Leki działają na wszystkie trzy formy (brak wybiórczości)
- Połączenie tych leków daje **zwielokrotniony efekt** (prosta suma)

2. Synergizm

Definicja: Sumaryczny efekt działania dwóch lub więcej substancji jest **wiekszy niż suma ich oddzielnego działania**.

Matematycznie: $2 + 3 = 7, 10$ lub 15 (nie 5 !)

Charakterystyka:

- Substancje mają **ten sam mechanizm działania**
- Ale **różne punkty uchwytu**

Przykład - jony wapnia + glikozydy nasercowe:

Wapń:

- Bardzo ważny dla mechanizmu skurczu mięśni
- Zwiększa siłę skurczu serca

Glikozydy nasercowe:

- Hamują pompę sodowo-potasową w błonie siateczki sarkoplazmatycznej
- Zwiększają stężenie wewnątrzkomórkowego sodu
- Powodują zaburzenia jonowe
- Zwiększają siłę skurczu mięśnia sercowego

Efekt łączny: Znacznie większe zwiększenie siły skurczu serca niż suma indywidualnych działań (różne mechanizmy, ten sam efekt końcowy).

3. Potencjacja (odmiana synergizmu)

Definicja: Jedna substancja **pojedynczo nie wywiera efektu** (lub efekt jest znikomy), ale jej obecność **zwiększa reaktywność/toksyczność innej substancji**.

Matematycznie: $0 + 3 = 10$

Przykład - disulfiram + etanol:

Disulfiram (w odpowiednich, nietoksycznych dawkach):

- Pojedynczo: efekt = 0
- Stosowany w leczeniu choroby alkoholowej (podawany podskórnie)

Etanol:

- Pojedynczo: jakiś efekt (np. = 3)

Disulfiram + etanol:

- Efekt = 10 (piorunujący!)
- Disulfiram hamuje **dehydrogenazę aldehydową**
- Gromadzi się **aldehyd octowy**
- Bardzo toksyczne działanie (rozszerzenie naczyń, ból, nudności, wymioty, spadek ciśnienia, lęk)

Inne przykłady potencjacji:

- Furaginum + etanol
- Nifuroksazyd + etanol
- Wszystkie leki o działaniu disulfiramopodobnym

4. Antagonizm (znoszenie działania)

Definicja: Substancje **znoszą wzajemnie swoje działania**.

Matematycznie: $2 + 3 = 4$ lub $4 + 0 = 1$

Pojęcia:

- **Agonista** - substancja, która po połączeniu z receptorem **pobudza komórkę** do odpowiedzi fizjologicznej
- **Antagonista** - substancja, która **zapobiega działaniu agonisty**

Typy antagonizmu:

A. Antagonizm funkcjonalny

Charakterystyka:

- Dwie substancje mają **różne punkty docelowe** (punkty uchwytu)
- Powodują **przeciwnstawne efekty**
- Ostateczny efekt jest słabszy niż przy działaniu osobnym

Przykłady:

1. Barbiturany + noradrenalina:

- Barbiturany: obniżają ciśnienie tętnicze
- Noradrenalina: podwyższa ciśnienie tętnicze
- Razem: efekt na ciśnienie jest uśredniony, słabszy

1. Amfetamina + fenobarbital:

- Amfetamina: silne działanie pobudzające na OUN
- Fenobarbital: działanie nasenno-uspokajające
- Razem: przeciwnstawne działanie, efekt słabszy

B. Antagonizm chemiczny

Charakterystyka:

- Dwie substancje **reagują ze sobą chemicznie**
- Tworzą związek o **słabszym działaniu** lub **nieczynny biologicznie**

Przykład - związki chelatujące (wiążące):

Dimerkaprol (BAL - British Anti-Lewisite):

- Antidotum przeciwko gazom bojowym zawierającym arsen
- Stosowany przy zatruciach metalami ciężkimi
- Stosowany w **chorobie Wilsona** (genetyczne zaburzenie - gromadzenie miedzi w tkankach)
- Wiąże toksyczne związki chemiczne poprzez reakcje chemiczne

C. Antagonizm dyspozycyjny

Dzieli się na antagonizm na poziomie:

- Wchłaniania
- Dystrybucji
- Biotransformacji
- Wydalania

C1. Antagonizm dyspozycyjny - wchłanianie:

Węgiel aktywowany:

- **Absorbuje trucizny**, ogranicza ich wchłanianie

- Zastosowanie: detoksykacja salicylanów, fenoli, barbituranów, alkaloidów, arseniku
- Stosowany przy namnażaniu bakterii jelitowych, pojawianiu się toksyn bakteryjnych
- Wada: działa **zapierająco** (wiąże substancje, ale nie przyspiesza wydalania - trzeba stosować środki przeczyszczające)

Antybiotyki tetracyklinowe + jony wapnia:

- W obecności Ca^{2+} tetracykliny **w ogóle nie ulegają wchłanianiu**
- Wapń może pochodzić z mleka lub leków zobojętniających kwas żołądkowy
- Tetracykliny są **nieskuteczne** (nie wchłaniają się)

C2. Antagonizm dyspozycyjny - dystrybucja:

Zatrucie cyjankami - zwiększenie methemoglobiny:

Problem: Cyjanki są bardzo niebezpieczne (hamują oksydazę cytochromową)

Rozwiązanie:

- Okresowe, kontrolowane **podniesienie poziomu methemoglobiny**
- Methemoglobina "kieruje atak cyjanków na siebie"
- Chroni oksydazę cytochromową

Jak zwiększyć methemoglobinę?

- Podanie **azotynu amylu** lub **azotynu sodu** (różnymi drogami, nawet przez drogi oddechowe)

Co dalej?

- Methemoglobina wiąże cyjanki
- Podaje się inne związki
- Cyjanki tworzą **rodanki**
- Rodanki są dobrze wydalone z moczem

C3. Antagonizm dyspozycyjny - biotransformacja:

Biotransformacja - przemiana związków chemicznych drogą enzymatyczną (szlaki enzymatyczne).

Przykład - zatrucie metanolem:

Metanol - bardzo niebezpieczny alkohol:

- Rozkłada się podobnie jak etanol (te same enzymy)
- Pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej i katalazy rozkłada się do:

- **Formaldehyd** (aldehyd mrówkowy)
- **Kwas mrówkowy**
- Te związki mają duże powinowactwo do **silnie uwodnionych tkanek**
- Szczególnie: **gałka oczna i nerw wzrokowy**
- Metanol powoduje bardzo duże szkody w narządzie wzroku

Metoda leczenia - podanie etanolu:

- Etanol jest utleniany **9 razy szybciej** niż metanol
- Etanol **konkuruje** o dehydrogenazę alkoholową
- Dehydrogenaza zajmuje się najpierw etanolem
- Metanol pozostaje w formie niezmienionej
- **Zyskuje się czas** na zastosowanie zaawansowanych metod oczyszczania krwi
- Można usunąć metanol, zanim rozłoży się do toksycznych produktów

D. Antagonizm receptorowy

Charakterystyka:

- Dwa związki (agonista i antagonist) działają na **ten sam receptor**
- Wykazują zdolność do **wzajemnego wypierania się** z połączeń

D1. Antagonizm receptorowy konkurencyjny:

Charakterystyka:

- Substancje **konkurują o to samo miejsce** w receptorze
- Mają **ten sam punkt uchwytu**
- Zwiększenie stężenia agonisty może wyprzeć antagonistę

Przykład - kuraryna + acetylocholina:

Acetylocholina:

- Neuroprzekaźnik w synapsach nerwowo-mięśniowych (płytki motoryczne)
- Występuje w obwodowym układzie nerwowym (styk komórka nerwowa - komórka mięśniowa)
- Występuje w OUN (zaangażowana w pamięć, uczenie się)

Kuraryny (z rośliny Strychnos toxifera):

- Konkurują z acetylocholiną o receptor w synapsie nerwowo-mięśniowej
- Skutek: brak przekazywania pobudzenia do mięśni
- Mięśnie nie mogą się kurczyć
- **Paraliż**

Leczenie:

-
- Zwiększenie stężenia acetylocholiny wypiera kuraryny z receptora
 - Jak zwiększyć acetylocholiny? Podać **inhibitory acetylocholinesterazy** (enzymu rozkładającego acetylocholiny)
 - Przykład: **neostygmina**

Inne przykłady antagonizmu konkurencyjnego:

Nalokson:

- Antidotum w zatruciach morfiną, apomorfina, heroiną, kodeiną
- Podawany z morfiną zapobiega porażeniu ośrodkowego oddechowego

Flumazenil:

- Antagonista receptora benzodiazepinowego
- Stosowany w zatruciach pochodnymi benzodiazepiny

D2. Antagonizm receptorowy niekonkurencyjny:

Charakterystyka:

- Substancje mają **różne punkty uchwytu**
- Nie konkurują o to samo miejsce wiązania
- Wykazują przeciwstawne działanie

Przykład - papaweryna + karbachol:

Papaweryna:

- Alkaloid z maku ogrodowego
- Lek **silnie rozkurczający** mięśnie gładkie narządów wewnętrznych
- Punkt uchwytu: określony enzym

Karbachol:

- Syntetyczna pochodna acetylocholiny
- Agonista receptorów muskarynowych
- Działa **kurcząco** na mięśnie gładkie różnych narządów

Efekt łączny:

- Karbachol - kurczy
- Papaweryna - rozkurcza
- Różne miejsca uchwytu
- Ogólny efekt na mięśnie zależy od stężeń/dawek obu substancji
- Będzie zmniejszony lub zwiększony efekt rozkurczający/kurczący

PODSUMOWANIE PRAKTYCZNE

Kluczowe zasady bezpieczeństwa:

1. **Zawsze czytać ulotki leków** - szczegółowo opisują interakcje
2. **Nie łączyć leków z alkoholem** - zawsze negatywne skutki
3. **Informować lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach** - unikanie niebezpiecznych interakcji
4. **Zwracać uwagę na dietę podczas leczenia** - żywność wpływa na wchłanianie leków
5. **Palenie tytoniu zmienia metabolizm leków** - informować lekarza

Najważniejsze pojęcia do zapamiętania:

- Rozpuszczalność i współczynnik KOW
- Mechanizmy transportu przez błony
- Osmoza i ciśnienie osmotyczne
- Dysocjacja i wpływ pH
- Typy interakcji: addytywność, synergizm, potencjacja, antagonizm
- Znaczenie izomerii optycznej dla działania leków