

4

Distribuce látek v těle

Distribuce látek v těle

Transport přes buněčné membrány

po vstupu do oběhového systému → **roznos krví** nebo **lymfou** (mízou) → cílové struktury
látka musí proniknout buněčnou membránou

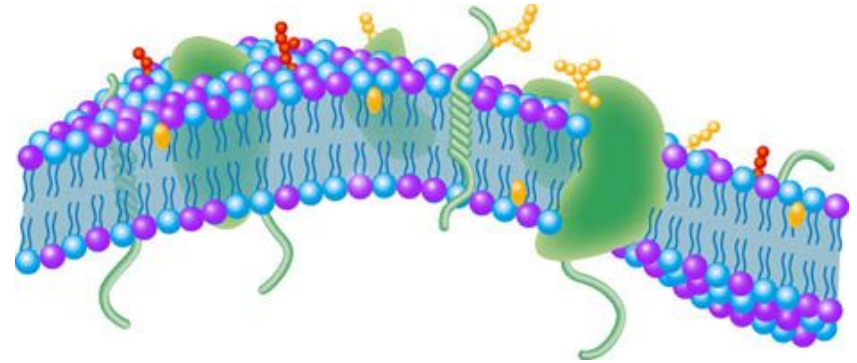
buněčné membrány

dvojvrstvy ohraničené nabitými částicemi
fosfolipidy (fosfatidylcholin, fosfatidylserin)
dovnitř směřují dlouhé lipofilní řetězce

membrána umožňuje výměnu látek s okolím
membránové proteiny - transport iontů, biokatalýza...

pasivní transport lipofilních látek difúzí
podle koncentračního gradientu (*lipofilní látky*)

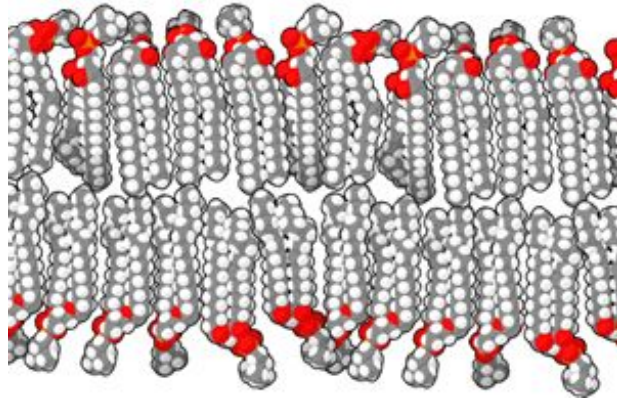
aktivní transport pomocí proteinové pumpy (pouze živé organismy)
proti gradientu za spotřeby ATP.



dvouvrstvá membrána s receptorovými strukturami a membránovými proteiny

Distribuce látek v těle

Buněčná membrána a její fluidita

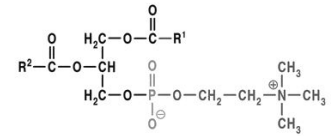


membrána není tuhá, ale tekutá (**fluidní**)

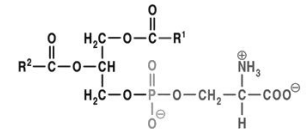
relativní ochrana **x** výměna látek

fluidita závislá na složení membrány

- podíl ne/nasycených mk
- **w-3** MK vykazují příznivý vliv
- **cholesterol** zhoršuje fluiditu
(je přítomný vždy, krev je roznášen jako **HDL** a **LDL**)



fosfatidylcholin



fosfatidylserin

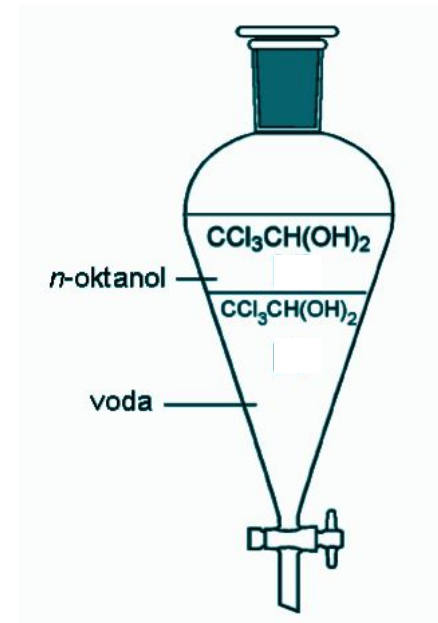
Distribuce látek v těle
Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

L I P O F I L I T A

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$



Distribuce látek v těle Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

Rozdělovací koeficient K_{ow} (někdy také P_{ov} od partition coefficient), vyjádřený jako záporný logaritmus, tzn. mluvíme o řádových rozdílech!

LIPOFILITA

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$



sloučenina	log P
glycin	-3,21
EDTA	-1,93
sarin	-0,45
acetylsalicylová kys.	-1,02
benzoová kys.	1,88
DDT	6,76

Distribuce látek v těle

Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

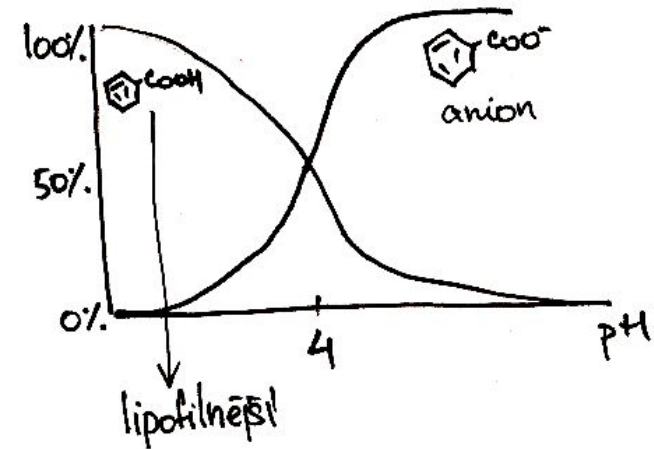
schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

LIPOFILITA

Existují i další rozdělovací koeficienty (krev-vzduch, voda-olej).

Rozdělovací koeficient je silně **závislý na pH** vodné fáze (ionizace)

Rozdělovací koeficient látek kyselé povahy při nižším pH stoupá, zatímco u zásad je ionizace při vyšším pH potlačena.



Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání látek v organismu nerovnoměrné

Ize sledovat např. látkou značenou izotopem ^{14}C
(**autoradiografie**)

skenování v různé době po podání

→ obraz rozložení radioizotopové značky

Časté je ukládání v určitých „**depotních**“ orgánech
látka se z nich uvolňuje i po skončení expozice



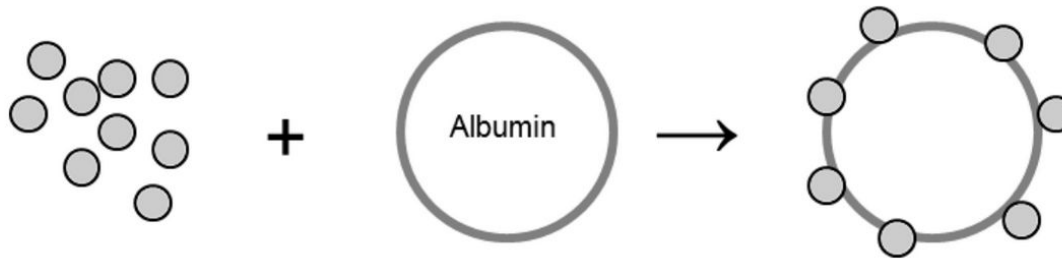
© Masamichi Kagaya

[ukázka autoradiogramu](#): Solon, Eric G., et al. "Interaction of ritonavir on tissue distribution of a [^{14}C] L-valinamide, a potent human immunodeficiency virus-1 protease inhibitor, in rats using quantitative whole-body autoradiography." Drug metabolism and disposition 30.11 (2002): 1164-1169.

Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

depot v krvi

první depot: mnohá xenobiotika se váží reverzibilně na proteiny (zejm. albumin)



ochrana organismu před akutním účinkem
avšak: prodloužení doby působení látky

proteiny neprocházejí cévní stěnou a cizorodá látka zůstává v krvi,
odkud se pozvolna uvolňuje – zpomalení eliminace

Dva významy:

- pouze volné xenobiotikum vyvolává účinek
- volné xenobiotikum určuje rychlost eliminace

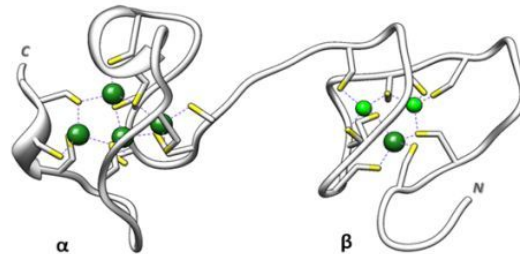
Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání v ledvinách a játrech

vysoká schopnost zadržet cizorodých látek, obzvláště těžkých kovů

vazba na proteiny **ligandin** (proteiny s vázaným glutathionem) a **metallothioneiny**

metallothioneiny



metallothionein, na cystein bohaté domény α a β

indukované ochranné proteiny

v orgánech savců
(v rostlinách = fytochelatiny)

~60 AMK, ~20 Cys

až 7 Me^{2+} iontů

komplexují kovy (detoxikace, uskladnění)
i některé organické látky

V játrech dochází u většiny látek k biotransformaci, což vede u některých látek k detoxikaci, u jiných naopak k metabolické aktivaci (zesílení toxického účinku).

Biotransformační přeměně látek v játrech podlehne někdy až 90 % vstřebaného podílu ihned při prvním průchodu (*first pass effect*, “*efekt prvního průchodu*”).

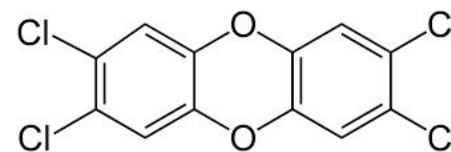
Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání v tukové tkáni

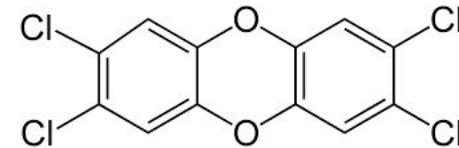
lipofilní látky se přes nízké koncentrace v prostředí i potravě **se mohou kumulovat v tukové tkáni**, dokud jejich koncentrace nedosáhne toxické úrovně

(např. perzistentní organické polutanty - POPs)

hromadění lipofilních látek (např. dioxinů) může být výrazné i při nízkých hladinách v životním prostředí



hromadění dioxinu [¹⁴C]TCDD v tukových tkáních (myš). Kůra nadledvin obsahuje vysoké množství tuku



TCDD: tetrachlorovaný dibenzodioxin

Dioxiny

= souhrnné označení 210 látek ze skupiny polychlorovaných dibenzo-p-dioxinů (PCDDs) a dibenzofuranů (PCDFs).

Nemají žádný užitek, nikdy nebyly cíleně vyráběny.

Dříve vedlejší produkt při výrobě herbicidů (kontaminant Agent Orange během války ve Vietnamu - výroba i ve Spolaně Neratovice – kontaminace okolí).

Pro mizivou rozpustnost ve vodě se hromadí v tukových tkáních člověka.

LD₅₀ pro člověka zřejmě mezi μg/kg a mg/kg.

Poločas exkrece je odhadován na 7 let,

Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání v kostech

hydroxyapatit schopnost vázat těžké kovy
(průmyslové využití při čištění vody)

při styku s tekutinami výměna iontů
⇒ ionty ukládány do krystalické struktury hydroxyapatitu

ukládání: Pb, Sr, F



*krystalický hydroxylapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
hlavní součást tzv. neústrojné části kostí.*

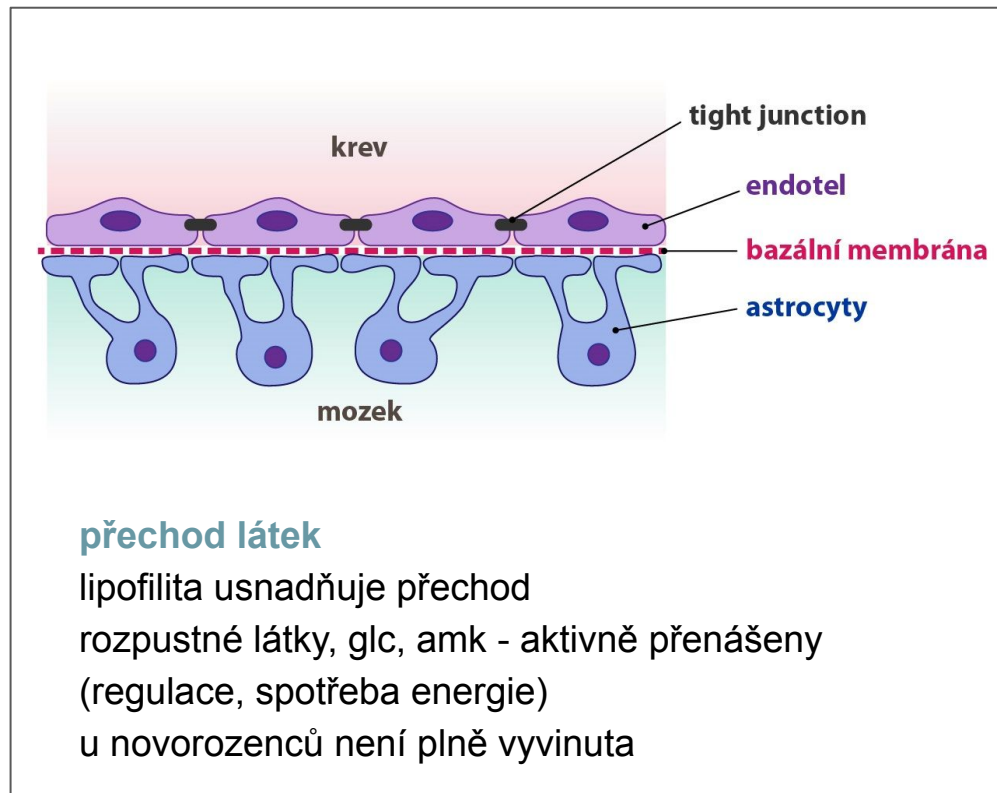


Fig. 1: X-ray images showing lead in bones of one of the lead poisoned children (Mo4).

Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

Bariéra mezi krví a mozkem *hematoencefalická bariéra*

Chrání CNS před toxickými látkami
těsně přiléhající výstelkové buňky kapilár
+transportní proteiny (aktivně vracejí látky do krve)



Biotransformace

= chemická přeměna látek v živém organismu

látky **málo polární, lipofilní → polárnější, hydrofilnější**

usnadnění vyloučení z organismu - detoxikace
někdy ale naopak **metabolická aktivace** (zesílení toxických účinků)

Dvě fáze biotransformace

I.fáze	nesyntetická	oxidace, redukce, hydrolytické přeměny
II.fáze	syntetická	konjugace (slučovací reakce s polárními látkami)

biotransformační reakce většinou katalyzovány enzymy

(bez jejich působení neměřitelnou rychlostí; mimořádná katalytická účinnost díky vysoké uspořádanosti aktivovaného komplexu E-S)

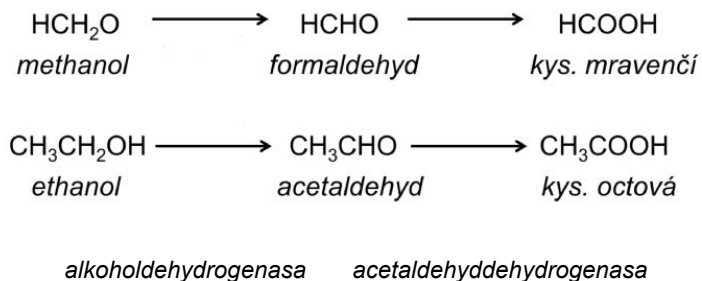
Biotransformace

typy reakcí I. fáze biotransformace

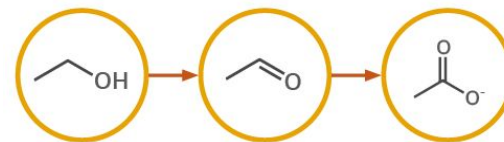
oxidace, hydrolýza esterů, oxidace olefinů, redukce, dealkylace, alkylace, ...

snaha o dosažení vyšší rozpustnosti, případně tvorba vazných míst pro konjugaci

příklad: odbourávání alkoholu



inhibice jako léčba otravy: fomepizol (4-methylpyrazol),
obrovská afinita k alkoholdehydrogenase



Metabolismus ethanolu se odehrává především v játrech - probíhá oxidace ethanolu na acetaldehyd za katalýzy alkoholdehydrogenasou. V matrix mitochondrie následně probíhá oxidace acetaldehydu na acetát za katalýzy aldehyddehydrogenasou. Nadbytek acetátu se přemění na acetyl-CoA pomocí acetát-CoA-ligázy. Acetyl-CoA je degradován v Krebsově cyklu, nebo využit k syntéze mastných kyselin a cholesterolu.

Biotransformace - biotransformační enzymy

biotransformační enzymy vykazují často nižší specifitu v porovnání s ostatními enzymy (reakce s různými substráty)

typy reakcí I. fáze biotransformace

Cytochrom P450

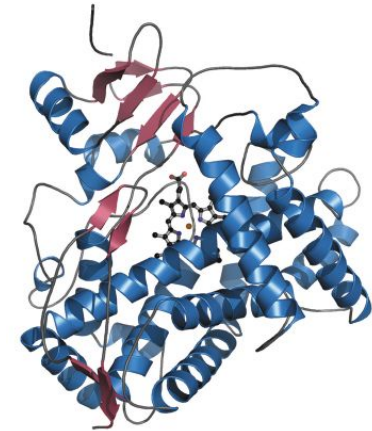
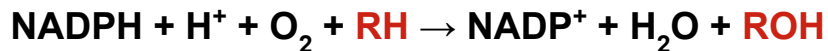
skupina asi 70 izoenzymů **I. fáze** biotransformace, **katalyzuje oxidaci** xenobiotik
univerzálnější než klasické metabolické enzymy - reakce s novými látkami
lokalizován v játrech, dřeni nadledvin
hemově fázané $\text{Fe}^{+II/+III}$

nejdůležitější biotransformační hemový enzym

indukovatelnost v řádu dní

(název = s CO absorbuje nejvíc při 450 nm)

oxidant cizorodých látek, obecná reakce:



Biotransformace

typy reakcí **II. fáze** biotransformace

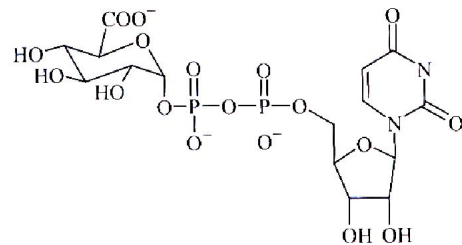
slučovací (konjugační) reakce

- látka reaguje s hydrofilní endogenní látkou, která vystupuje jako kofaktor
- konjuguje se původní látka nebo produkt I. fáze
- jsou vyžadovány příslušné enzymy (transferázy) a konjugační činidla
výjimkou jsou spontánní reakce s glutathionem
- vznikají **konjugáty**

konjugační činidla organismu:

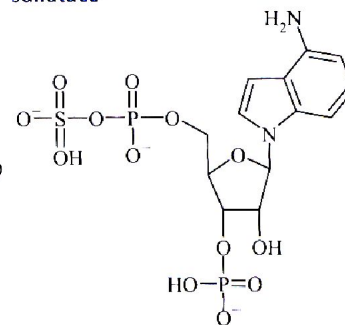
- 1) Kyselina glukuronová
- 2) Sulfát
- 3) Acetát
- 4) Cystein
- 5) $-\text{CH}_3$
- 6) Glycin

glukuronidace



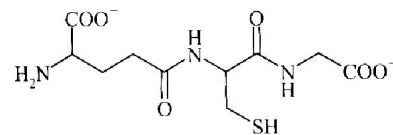
uridin-5'-difosfo-α-D-glukuronová kyselina
(UDP-Glu)

sulfatace



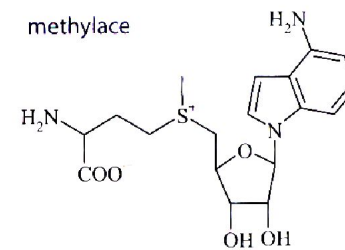
3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfát
(PAPS)

konjugace s glutathionem



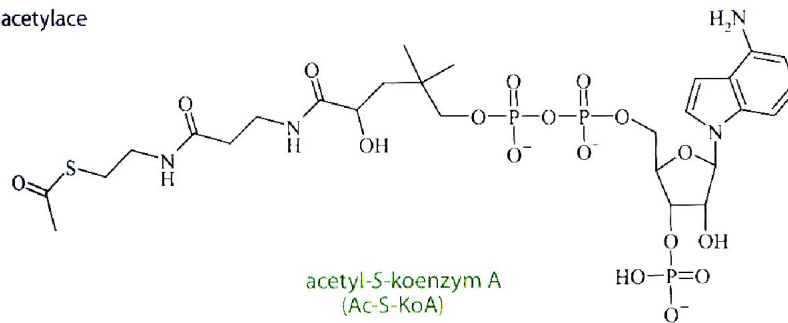
γ-glutamyl-cysteinyl-glycin
glutathion (GSH)

methylace



S-adenosylmethionin
(SAM)

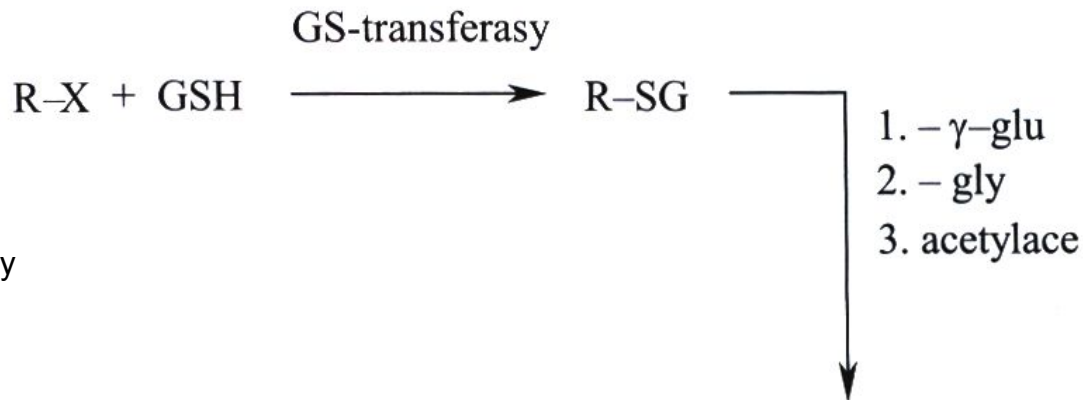
acetylace



acetyl-S-koenzym A
(Ac-S-KoA)

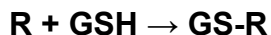
Biotransformace

typy reakcí II. fáze biotransformace - slučovací s glutathionem



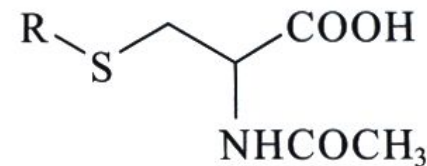
Glutathion (γ -Glu-Cys-Gly, GSH)

Tripeptid GSH vnáší cystein do molekuly
katalýza: glutathion-S-transferázy



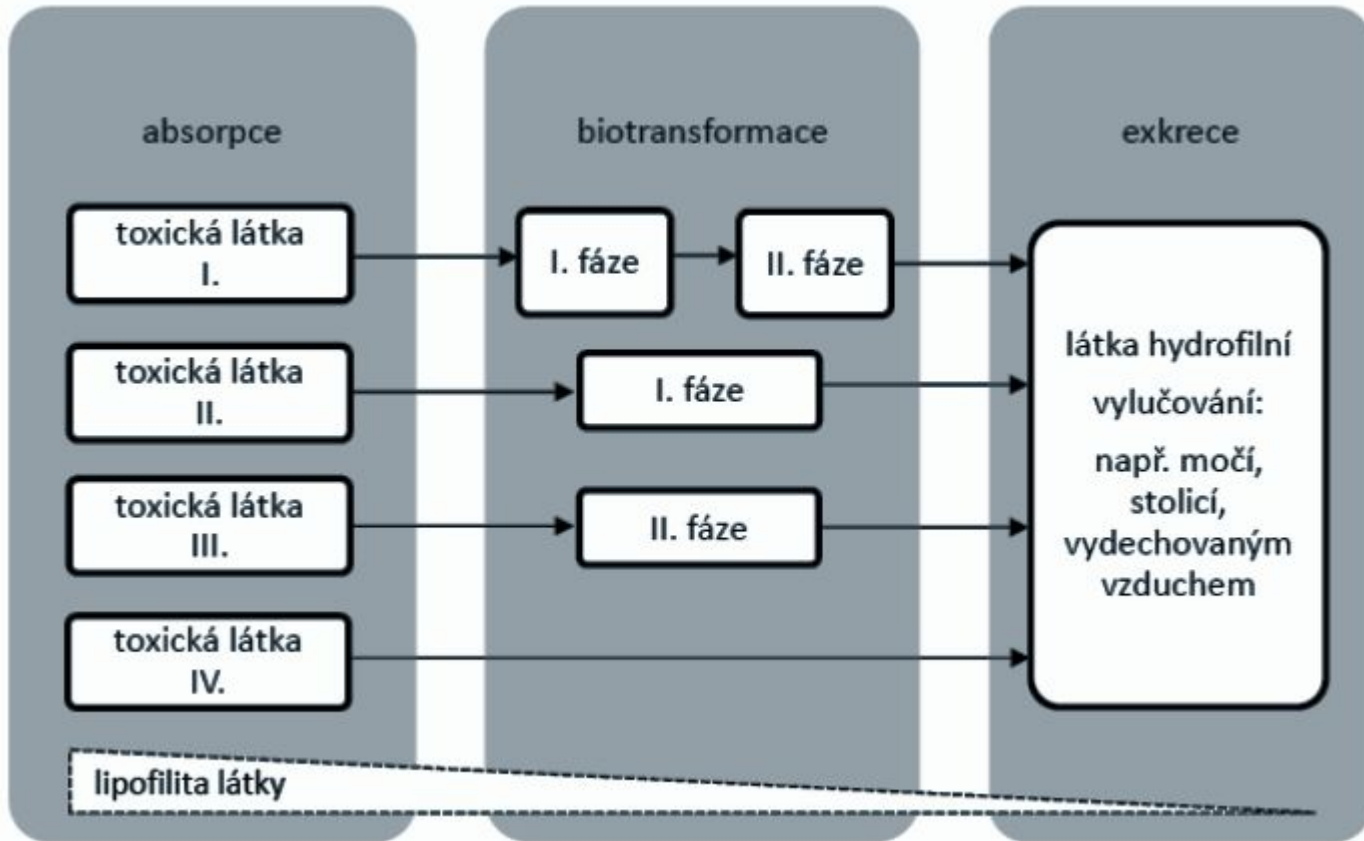
před vyloučením odstranění glutamátu a glycinu.
Zbude konjugát N-acetylcystein-látka: alkylmerkapturová kyselina
(vyloučení močí)

Konjugace významně **zvyšuje hydrofilní charakter xenobiotik**.
Tím se zhoršuje jejich prostupnost membránami a **usnadňuje se vyloučení** z organismu (z jater žlučí nebo ledvinami do moči).

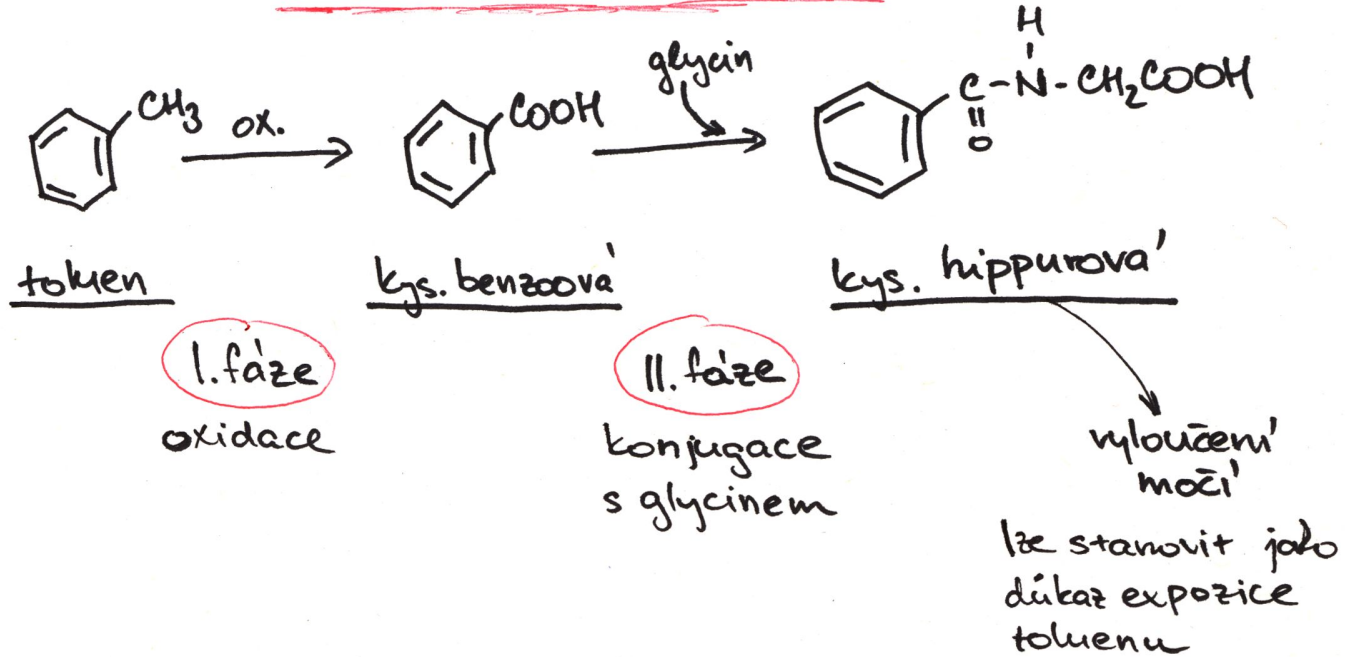


alkylmerkapturová kyselina

Biotransformace



biotransformace toluenu



Vylučování cizorodých látek

vylučování **těsně spjata s biotransformací** (lipofilní se vylučuje těžko)

největší význam: vylučování močí

méně významné způsoby: stolicí, kůží, dechem, sekrety

speciální způsob: mateřské mléko (potenciální riziko pro kojence)



Vylučování cizorodých látek

a/ Vylučování močí

podmínka: **rozpuštěnost látky ve vodě**

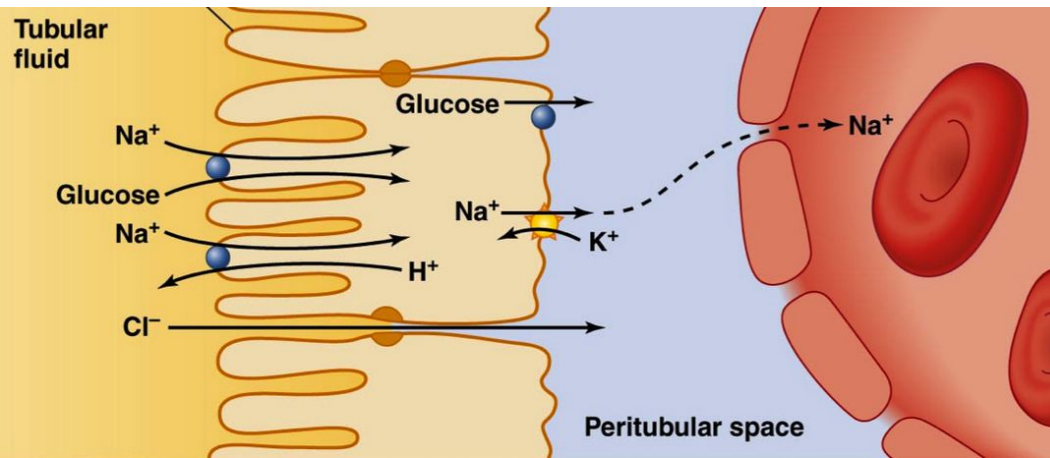
ledviny: klíčový orgán

- mechanická filtrace,
póry ~ 7-8 nm, glomerulární membrána, látky <20 kDa
- vzniká *primární moč* - roztok org. a anorg. iontů
stále obsahuje živiny (glc) i lipofilní složky - asi 200 litrů denně
podstatná část v ledvinových kanálcích resorbována zpět
(lipofilní l., kationty Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , glukóza - aktivně)

pH moči

kyselejší než krevní plasma,
pH lze ovlivnit:

- NH_4Cl snižuje pH moči
(podporuje vylučování zásad)
- NaHCO_3 zvyšuje pH moči
(podporuje vylučování kyselin)



některé produkty biotransformace II. fáze (GSH-konjugáty, glukuronidy, sulfáty) aktivním transportem z krve do tubulů. Slouží k tomu nespecifické přenašeče:

- OAT (organic anion transporters) pro kyseliny
- OCT (organic cation transporters) pro zásady
- MRP (multidrug resistance protein) nespecifické

Vysoce účinný aktivní transport může kompletně vyloučit látku po prvním průchodu ledvinami (podle rovnováhy uvolňování z proteinů plazmy).

Vylučování cizorodých látek

b/ Vylučování stolicí

- a. podíl nevstřebaný v zažívacím traktu
- b. látky z krve (přes játra se žlučí - povrchově aktivní žluč → i málo rozpustné látky od 500 Da)
- c. lipofilní látky (vstřebává z krve stěvnou stěnou – malé množství, ale často jedinečná příležitost)

+biotransformační reakce mikrobiomu (často toxické metabolity)

malá kapacita (často však hlavní cesta pro lipofilní látky, nemetabolizované)

c/ vydechovaným vzduchem

rozhraní krev-vzduch v plicích sklípčích je oboustranné

podíl vstřebané/vdechnuté látky = *retence v plicích* ($0 < R < 1$)

závisí na rozdělovacím koeficientu (podmínka nenulové tenze par)

velmi malá kapacita

d/ vylučování přes kůži

kožní bariéra není absolutní

- rozpustné látky v potu
- lipofilní látky kožním mazem

kvantitativně málo významné.