

KEMIJSKI SPOJEVI; apsorpcija

Ksenija Durgo, izv.prof.
14.3.2014.

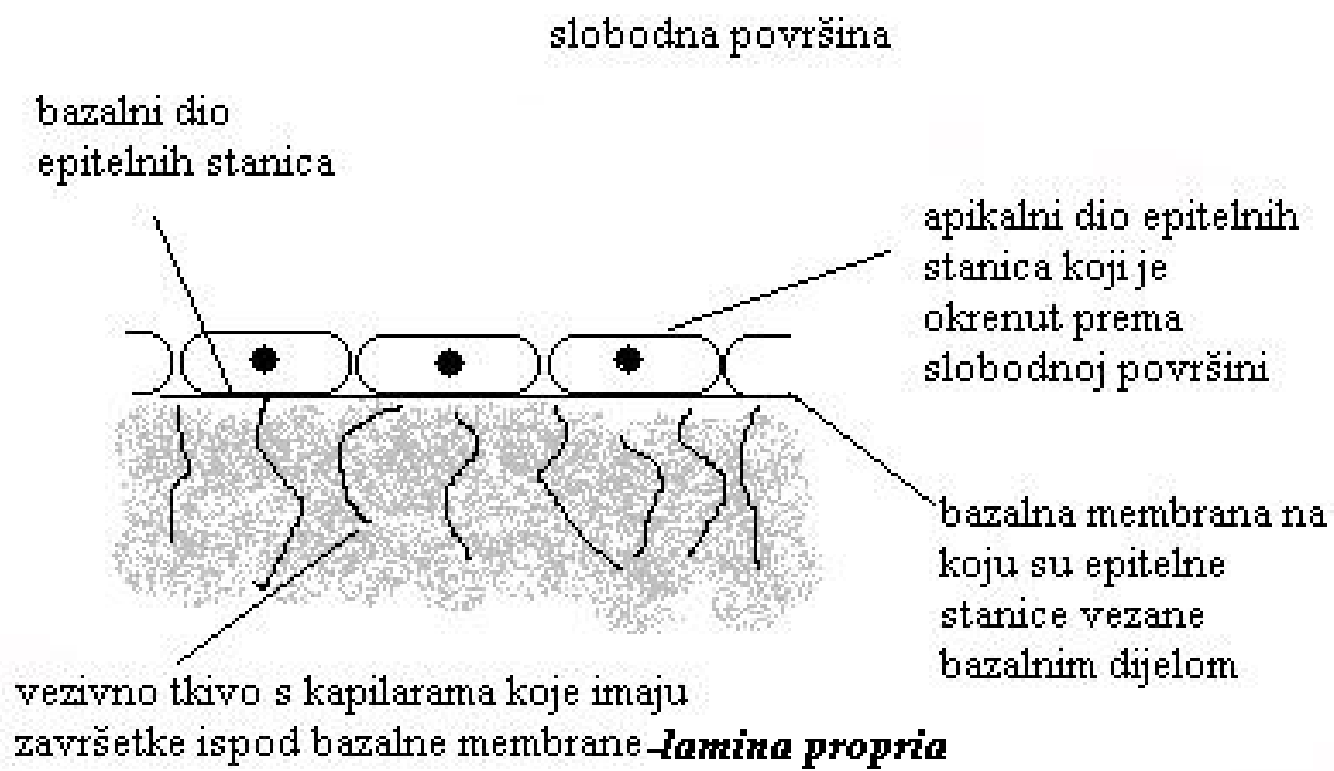
Apsorpcija

Unos kemijskih spojeva u organizam

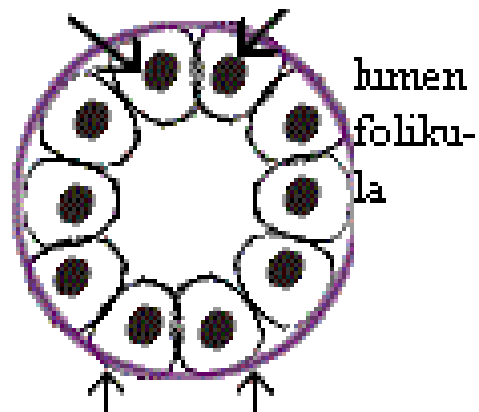
- putevi unosa (kontaktni i sistemski):
 - koža
 - pluća
 - gastrointestinalni trakt

zajednička karakteristika: transport kroz epitelno tkivo

karakteristike epitelnog tkiva?

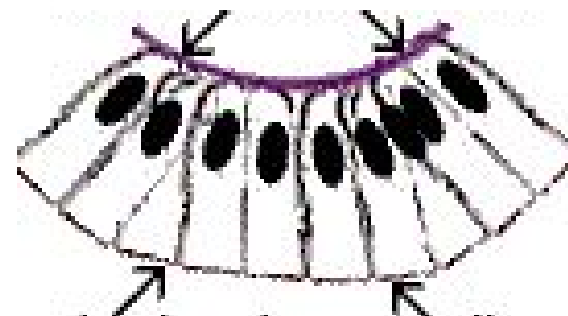


bazalni dio kubičnog epitela



bazalna membrana

bazalna membrana

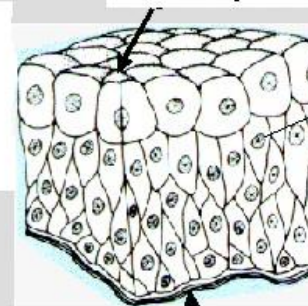


jednoslojni pločasti epitel

Prijelazni epitel

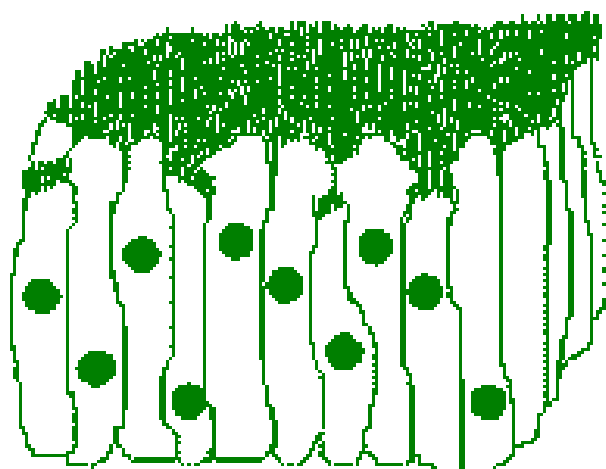
Prijelazni epitel oblaže mokraćni mjehur, omogućuje rastezljivost, tijekom punjenja mjehura urinom

Površinski sloj stanica

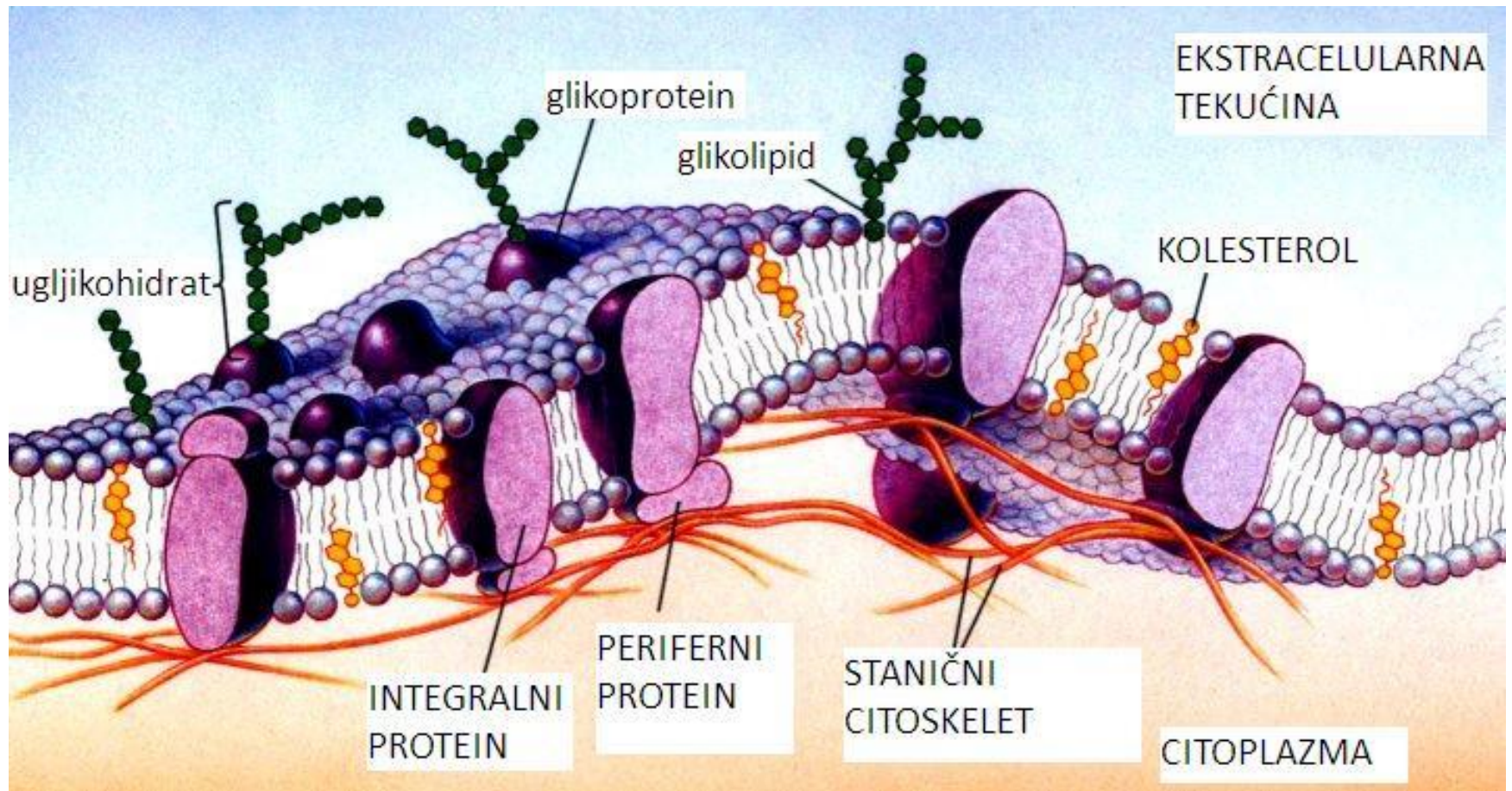


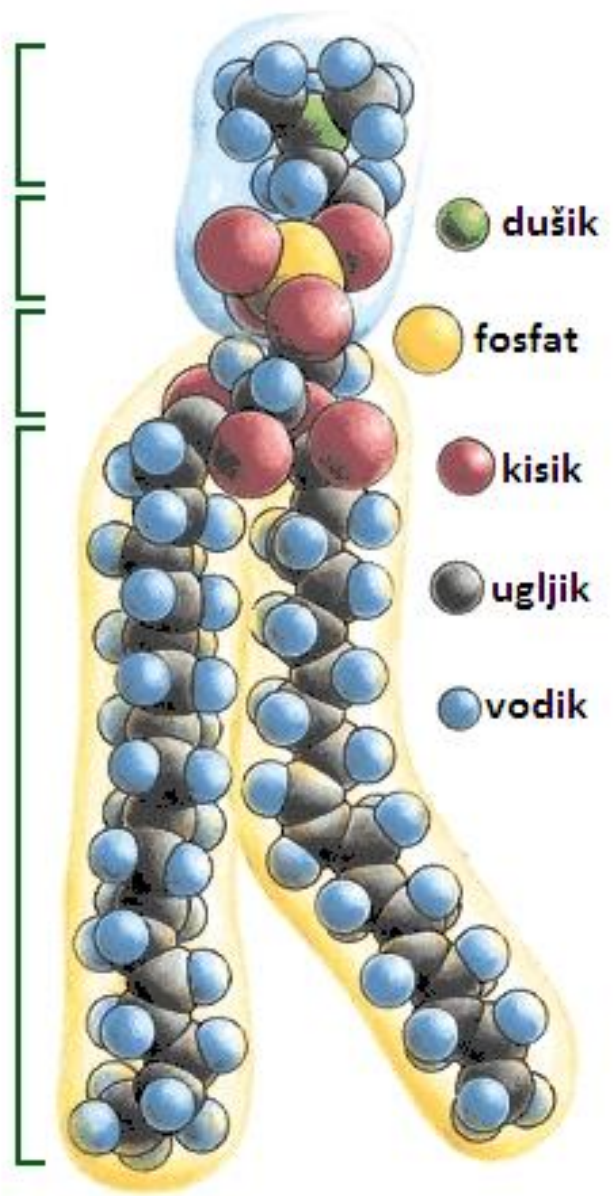
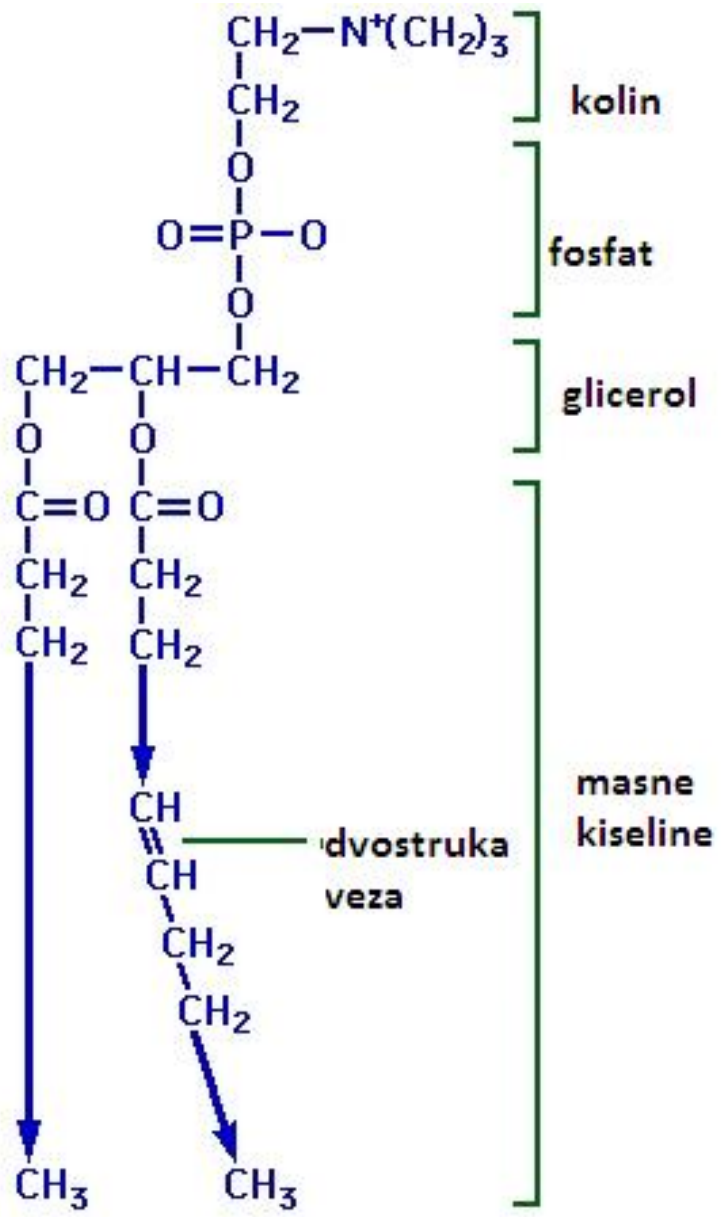
Bazalna membrana; stanice uz bazalnu membranu nalikuju cilindričnim epitelnim stanicama

Stanice između bazalnog i površinskog sloja stanica imaju kruškoliki oblik. One nisu međusobno čvrsto povezane - elastičnost tkiva!



Stanična membrana-početak apsorpcije





- osim fosfolipida, u sastav membrane ulaze proteini, ugljikohidrati i kolesterol
- kolesterol povećava fluidnost, mehaničku stabilnost
- udio pojedinih spojeva u membrani ovisi o tipu stanice i vrsti tkiva
- omjer proteina i lipida u mijelinskoj ovojnici: 0.25:1
- omjer proteina i lipida u crijevnom epitelu: 4.6:1

- sastav masnih kiselina: 16-18 C atoma
- 12-22 C atoma
- bitan stupanj zasićenosti veza masnih kiselina
- više dvostrukih veza-veći stupanj peroksidacije
- membrane stanica živčanog sustava-visoki udio lipida-akumulacija lipofilnih tvari

Prolaz ksenobiotika kroz membranu: fizikalno-kemijska svojstva spoja

- molekulska težina/oblik
- lipofilnost/hidrofilnost
- strukturna sličnost endogenim spojevima
- naboj/polarnost

Vrste transporta kroz membranu

- Filtracija
 - difuzija u gradijentu koncentracije
 - transport malih, neioniziranih molekula molekulske težine ispod 100 (etanol, urea)
- Pasivna difuzija
 - difuzija u gradijentu koncentracije
 - tvar mora biti lipofilna i neionizirana
 - teorija pH razdjeljivanja (“pH partition theory”)

stupanj ionizacije

- Henderson-Hasselbachova jednađba:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$



- pK_a konstanta disocijacije za kiselinu, HA, pri pH gdje je 50% spoja ionizirano

a za bazu, B,



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{B}]}{[\text{BH}^+]} \quad \text{p}K_a = -\log_{10}\left(\frac{[\text{H}^+][\text{B}]}{[\text{BH}^+]}\right)$$

$$\text{p}K_a = -\log_{10}[\text{H}^+] - \log_{10}\left(\frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}\right)$$

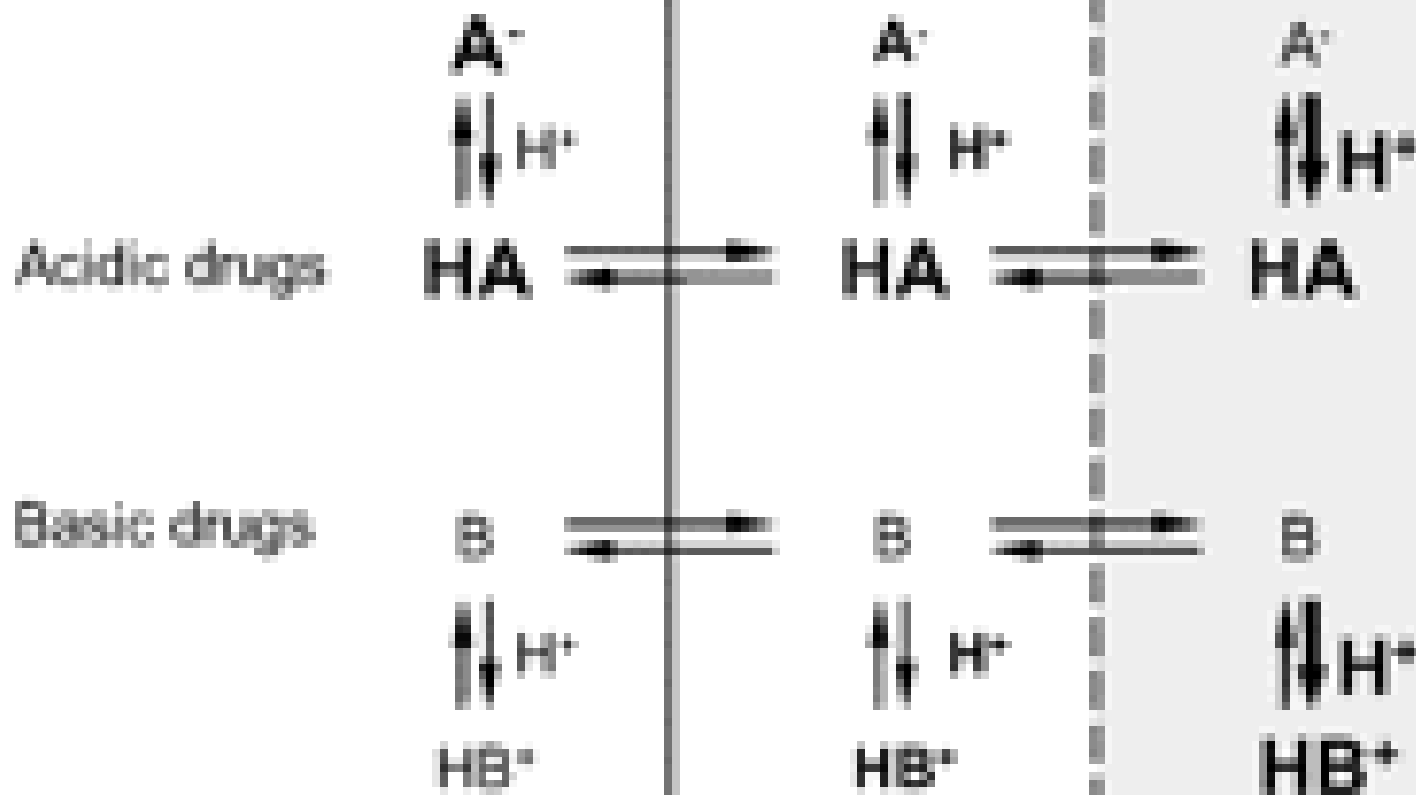
$$\text{p}K_a = \text{pH} - \log_{10}\left(\frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}\right)$$

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log_{10}\left(\frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}\right)$$

Interstitial fluid
pH = 7.3

Cell cytosol
pH = 7.0

Lysosomes
pH = 5



- slabe kiseline će biti apsorbirane u kiselom mediju, a baze ne
- u bazičnom mediju, kiseline će biti uglavnom ionizirane, a baze ne, pa će u bazičnom mediju bazični spojevi biti apsorbirani
- s obzirom da je organizam dinamični sustav-apsorbirani spojevi se krvotokom uklanjaju s mjesta apsorpcije, ne dolazi do uspostave ravnoteže pa se većina unesene tvari apsorbira u sustav

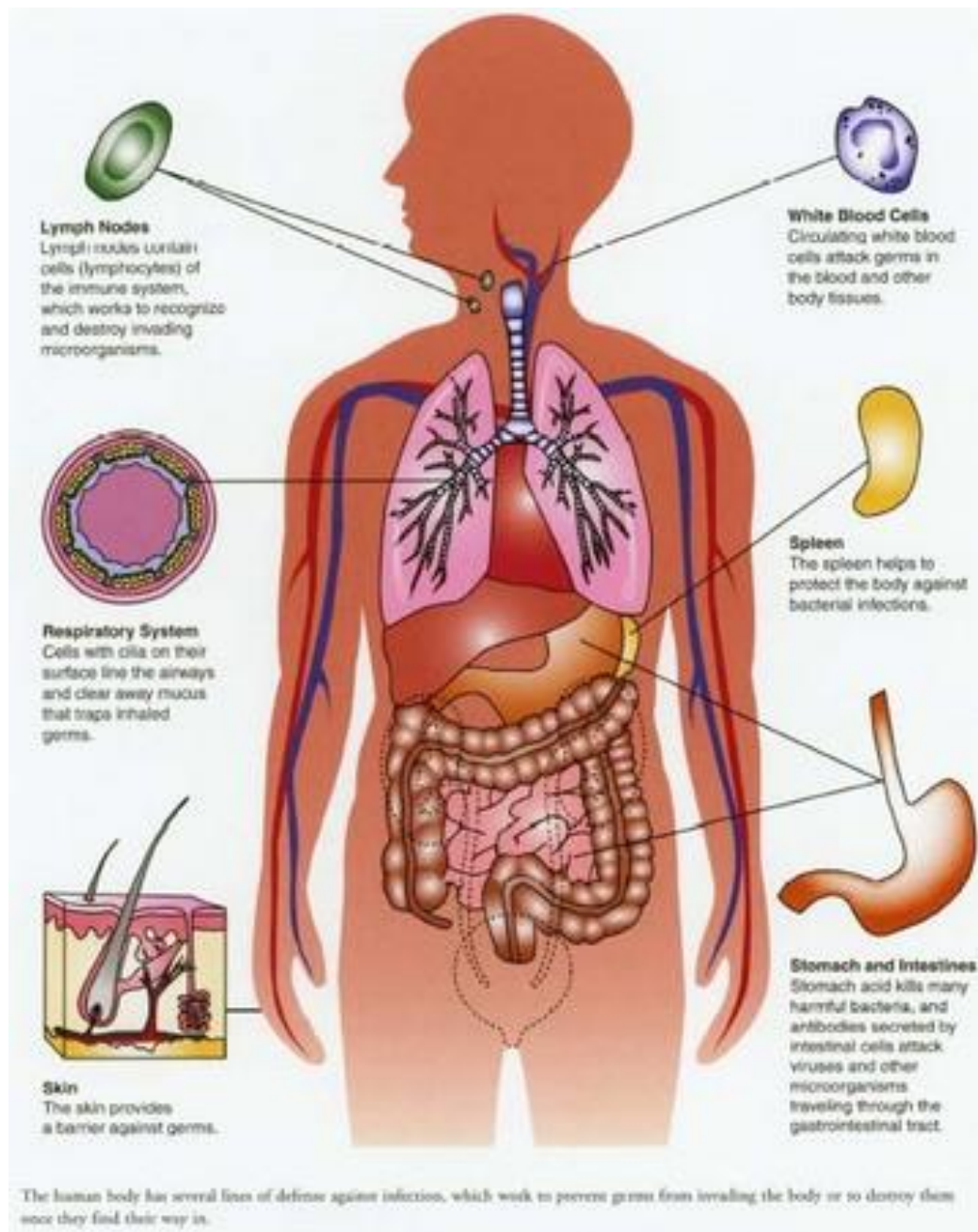
- Aktivni transport
 - potreban specifičan sustav prijenosa
 - potrošnja energije
 - u i protiv gradijenta koncentracije
 - mogućnost inhibicije transportnih proteina metaboličkim toksinima
 - mogućnost zasićenja transportnog sustava uslijed visoke koncentracije spoja
 - mogućnost kompeticije između dva spoja

ovaj tip transporta tipičan za analoge endogenih spojeva

- 5-fluorouracil – pirimidin transportni sustav
- olovo – kalcij transportni sustav

- Fagocitoza/pinocitoza

- utrošak energije
- obmatanje ksenobiotika membranom
- razgradnja enzimima iz lizosoma



Koža

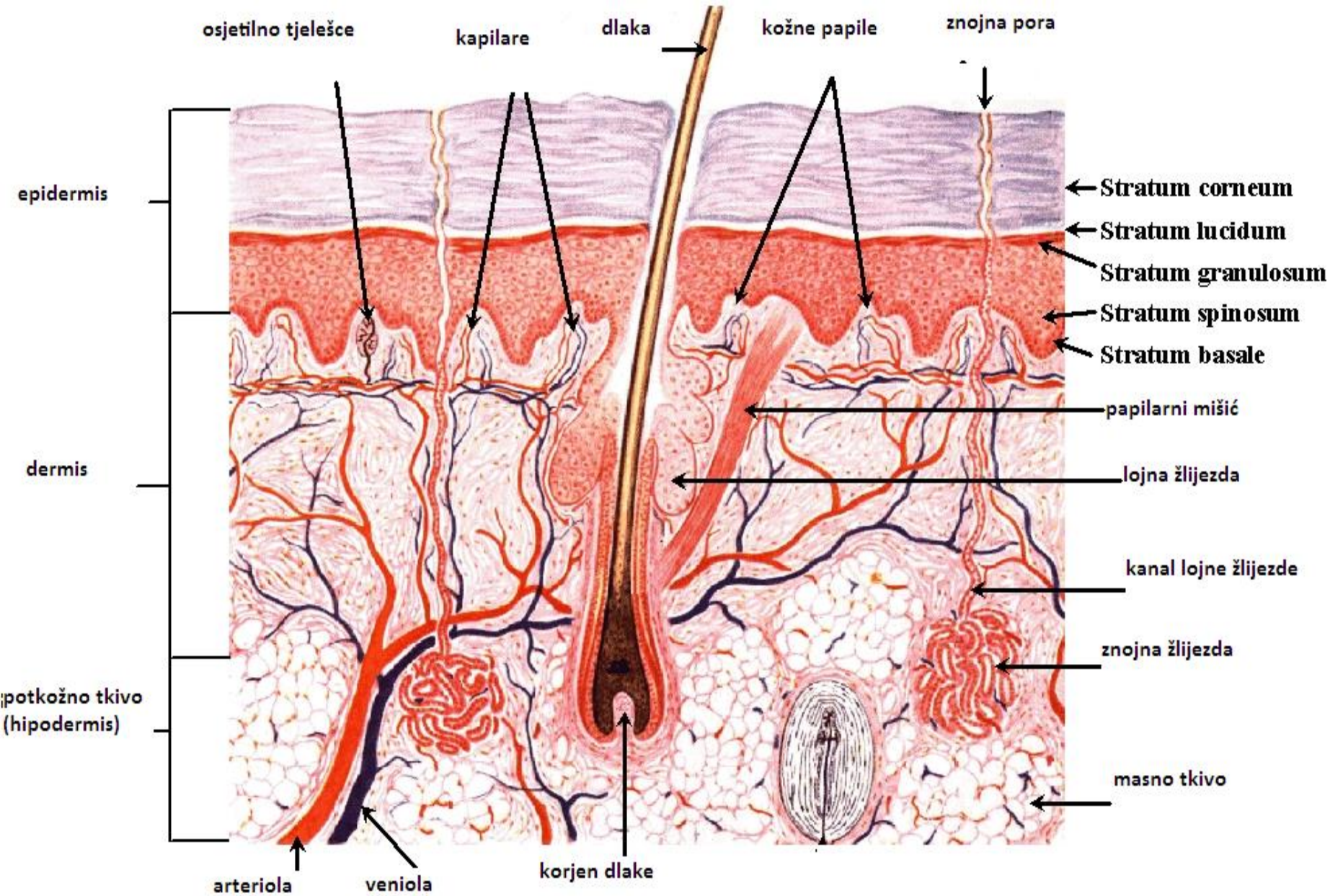
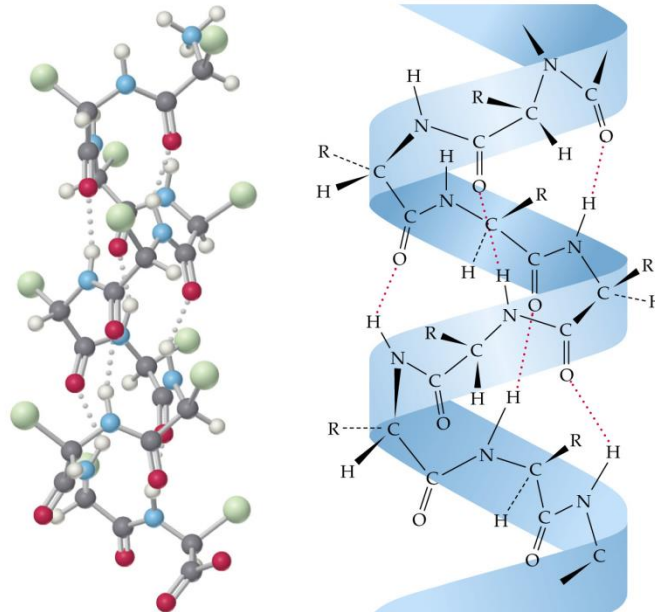


Image Source: <http://www.clipart.com> (All labels by Michael Lazaroff)

- barijera mnogim spojevima
- vanjski nevaskularizirani sloj epidermisa – *stratum corneum* – stanice s keratinom
- značajna metabolička aktivnost epidermisa



- dermis: propusniji, no da bi toksična tvar ušla u sistemsku cirkulaciju putem kože, treba proći nekoliko slojeva stanica
- absorpcija kroz kožu se odvija pasivnom difuzijom
- spojevi koji na taj način dolaze u sistemsku cirkulaciju su ili izrazito hidrofobni (paration ili ugljik-tetraklorid) ili su to male polarne hidrofilne molekule (hidrazin)

Pluća

desni glavni
bronhijalni
ogranak

dušnik

lijevi glavni
bronhijalni
ogranak

bronhi

bronchiole

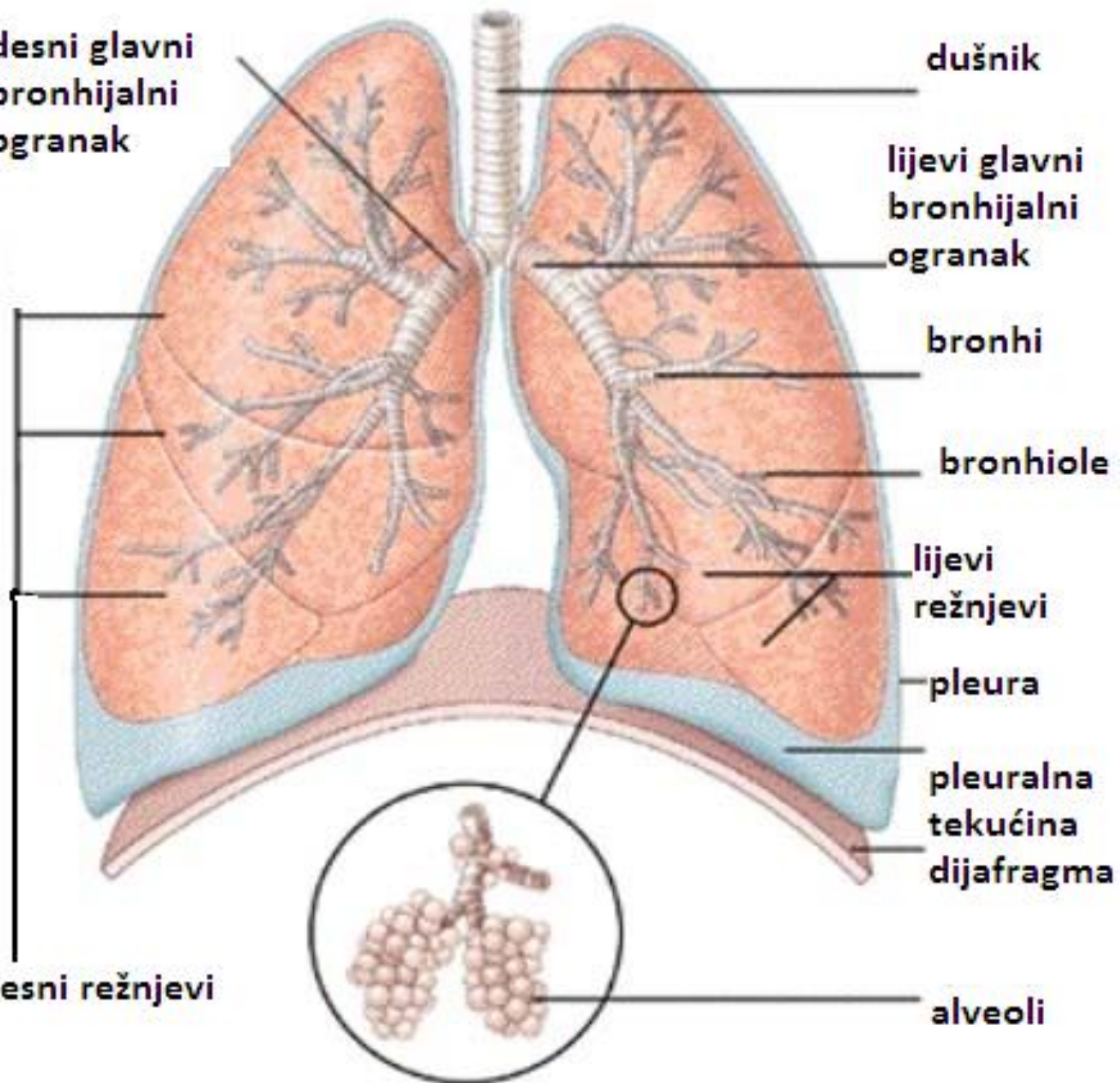
lijevi
režnjevi

pleura

pleuralna
tekućina
dijafragma

desni režnjevi

alveoli



- kontaminanti prisutni u zraku
- velika površina (50-100 m²), dobra opskrbljenost krvlju
- barijera između zraka u alveolama i struje krvi debljine dvije stanične membrane
- apsorpcija brza i uspješna
- pasivna difuzija
 - lipofilnih spojeva kroz membrane (otapala poput kloroforma)
 - malih molekula (CO)
 - dispergiranih supstanci (aerosol)

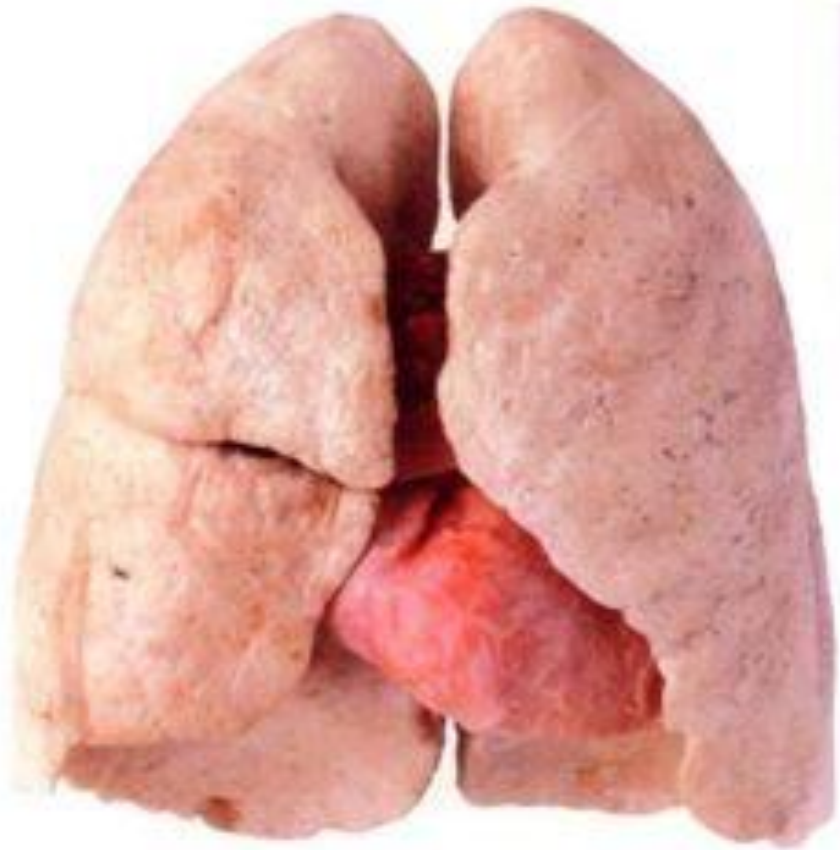
- topljivost spojeva u krvi određuje brzinu apsorpcije
- stalni protok krvi osigurava stalni koncentracijski gradijent
 - slabo topljivi spojevi – prijelaz iz alveole u krv ovisi o protoku krvi
 - dobro topljivi spojevi – prijelaz iz alveola u krv ovisi o brzini disanja

- Krute čestice:
 - velike čestice ostaju u respiratornom sustavu (brza sedimentacija)
 - male čestice se lakše izlučuju
 - 25% čestica se izluči

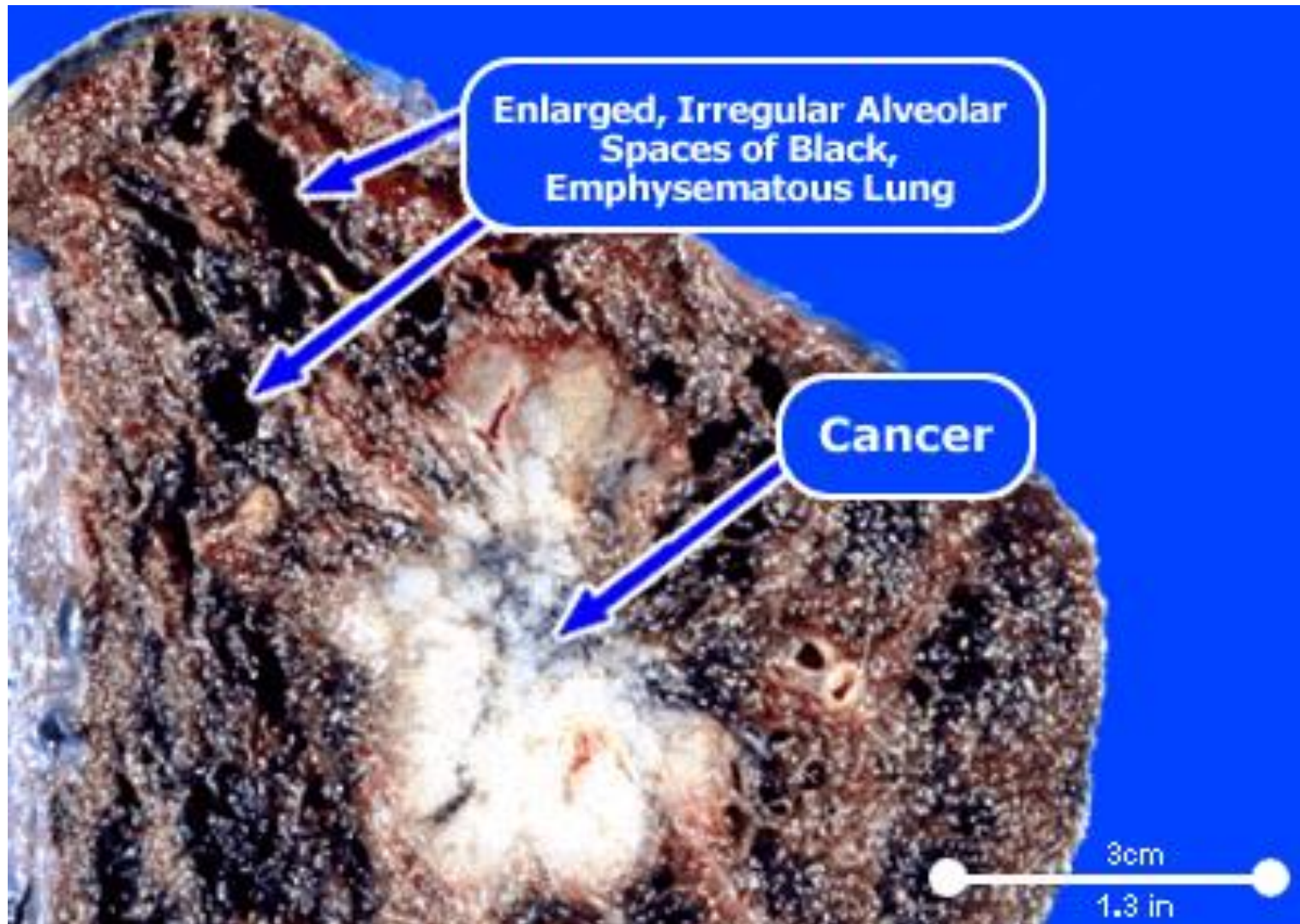
čestice koje se ne izlučuju:

- 50% čestica ostaje u gornjem dišnom sustavu (20 μ m)
- 25% čestica ostaje u donjem dišnom sustavu; alveole i krajnje bronhiole (manje od 6 μ m)

- čestice uhvaćene u mukozu koju luče stijenke bronhija biti će iskašljane
- čestice manje od 1 μ m biti će apsorbirane fagocitozom i ostati u dišnom sustavu dugo vremena (azbest)

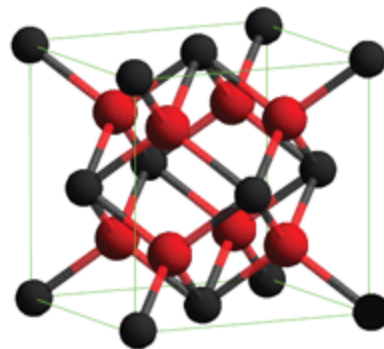
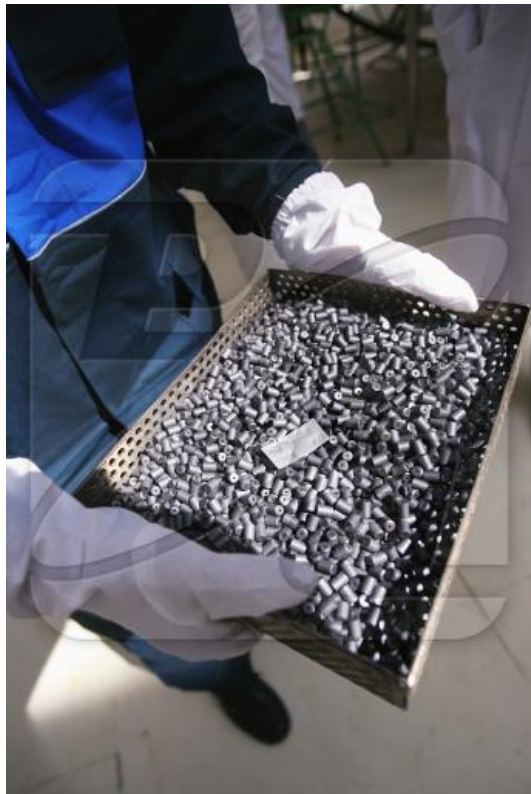


brilliantfailures.tumblr.com



- Azbest po osnovnoj građi nije toksičan-silikat
- Zbog strukture nanoiglica udisanjem se zabija u tkivo pluća izazivajući kroničnu upalnu reakciju
- Vlakna promjera manjeg od 3 μm prolaze kroz staničnu membranu plućnih stanica, a vlakna veća od 5 μm nepotpuno se fagocitiraju, talože u plućnom tkivu uz otpuštanje citokina
- Početnom upalom izlučuju se plućni makrofagi koji dovode do otpuštanja raznih faktora rasta izazivajući proliferaciju fibroblasta
- Slobodni radikali oslobođeni iz makrofaga izazivaju oštećivanje makromolekula
- Dolazi do zadebljanja pleure, granulacije i fibroze

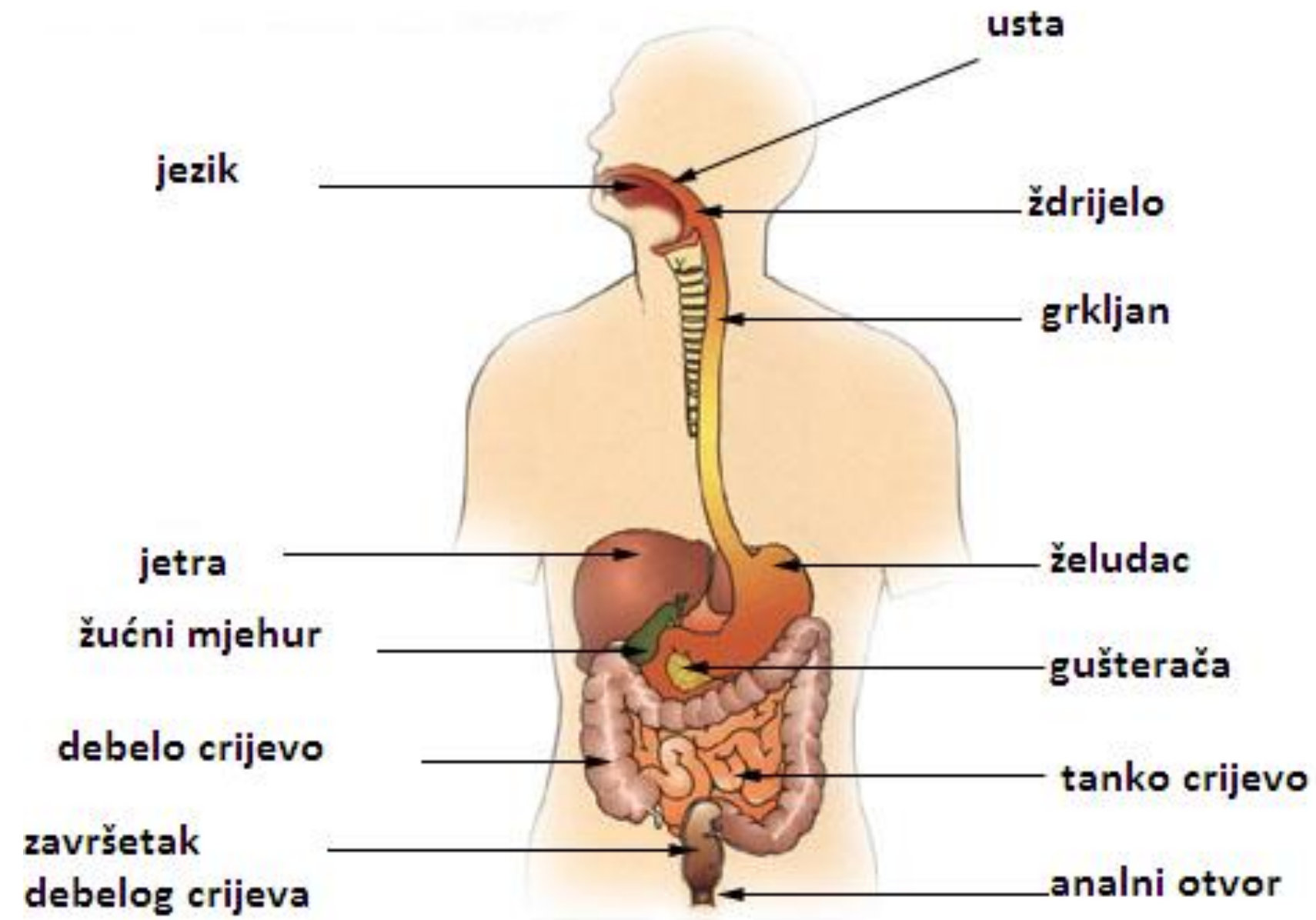
- uranij-dioksid (nuklearno gorivo);



en.wikipedia.org

udahnute čestice manje od 3 um ulaze u krvožilni sustav i oštećuju bubrege

Probavni sustav (“GI tract”)



- unos ksenobiotika hranom, lijekovima ili toksinima
- namjerno ili nenamjerno
- glavni put unosa ksenobiotika
- razlika u dužini i pH vrijednosti duž cijelog sustava
- usta; pH 7
- želudac; pH 2
- tanko crijevo (velika površina i dobra prokrvljenost) ; pH 6
- debelo crijevo; pH 7

- GI trakt predstavlja lipoidalnu barijeru
- zbog različitog pH različite tvari se apsorbiraju u različitim djelovima GI trakta; ovisno o njihovim fizikalno-kemijskim karakteristikama
- lipofilne tvari se apsorbiraju duž cijelog GI trakta
- nabijene molekule apsorbiraju se pasivnim transportom samo u dijelovima GI trakta (s obzirom na pH) u kojima se nalaze u neioniziranom obliku

- slabe kiseline biti će apsorbirane u želucu
- u više lužnatoj sredini (tanko crijevo) biti će apsorbirane slabe baze
- jake kiseline i baze vrlo rijetko se apsorbiraju pasivnim transportom

- lipofilni spojevi ne moraju uvijek biti dobro apsorbirani;
 - raspršenost u hidrofilnom mediju želuca (bitan nosač)
 - velike čestice isto neće biti dobro apsorbirane
 - vrsta hrane kojom se ksenobiotik unosi u organizam-vlaknaste tvari
 - prisustvo crijevne mikroflore (razgradnja i lokalna promjena pH vrijednosti)

spojevi apsorbirani iz GI trakta odlaze portalnim žilnim sustavom u jetru