

Distribucija

Distribucija

- Distribucija-gdje će se neki spoj ili metabolit nalaziti u organizmu nakon apsorpcije i metabolizma
- uz metabolizam, poznavanje mehanizama distribucije nužno za procjenu štetnog učinka neke tvari i rizika uslijed izloženosti
- brzina distribucije ovisna o protoku krvi i brzini difuzije iz krvnih kapilara u tkiva
- ovisna o afinitetu tkiva prema nekom toksinu

- jednom nakon što se ksenobiotici nađu u krvi raznose se po organizmu, iz krvi ulaze u stanice i dolaze do ciljnih mjesta u organizmu
- vrsta transporta kroz membrane stanica koje izgrađuju različita tkiva opet će ovisiti o vrsti spoja
- male hidrofobne molekule pasivnom difuzijom izlaze iz krvi putem kapilara i lako ulaze u stanice
- velike molekule prolaze sporo, najčešće pinocitozom

Dinamika distribucije

- prvi korak: protok krvi
- drugi korak: kemijska specifičnost tvari koja ulazi u krvotok-pasivna difuzija ili aktivni transport slično kao i kod apsorpcije samo što se odvija na razini krvne kapilare-krv-tkivo
- Volumen distribucije
 - ukupna voda u tijelu: voda u plazmi, intersticijalna voda i intracelularna voda

Volumen distribucije

- koncentracija toksina u krvi ovisi o volumenu distribucije; $V_d = \text{doza} / \text{koncentracija u plazmi}$
- ukoliko se toksin distribuira u vodu plazme- visoka koncentracija u plazmi; $V_d = \text{konc. plazme}$
- u odnosu na ukupnu vodu u tijelu ta je koncentracija značajno niža
- obično se distribucija ne vrši samo u jedan prostor
- značajno ovisi o vezanju ili razgradnji u tkivima kao što su masno tkivo, kosti, jetra, bubrezi... ili o vezanju za plazma proteine

- spojevi s visokim volumenom distribucije sporije se izlučuju iz organizma
- ukupna količina ksenobiotika u tijelu: koncentracija u plazmi x V_d
- ksenobiotici se često vežu za plazma proteine
- albumini – 100 pozitivno i 100 negativno nabijenih mjesta pri pH 5 (izoelektrična točka) i ukupni negativni naboj pri pH 7
- ponekad se javljaju interakcije između ksenobiotika i antitijela

- vrste veza između plazma proteina i ksenobiotika:
 - ionska veza – najčešće karakteristična za metale
 - hidrofobne interakcije između dviju nepolarnih hidrofobnih grupa plazma proteina i ksenobiotika
 - vodikova veza između vodikovog atoma vezanog za elektronegativni atom s drugim elektronegativnim atomom
 - Van der Waalsove sile, slaba veza između jezgre jednog atoma i elektrona drugog

- Posljedice vezanja za plazma proteine
 - koncentracija slobodnog spoja u plazmi se smanjuje što utječe na koncentracijski gradijent
 - distribucija u tkiva se može smanjiti
 - ekskrecija filtracijom i pasivnom difuzijom se smanjuje i poluživot spoja se produljuje
 - ujedno, albumin služi i kao transportni protein
 - može doći do zasićenja plazma proteina čime raste koncentracija slobodnog spoja
 - vezanje toksina za albumine obično reverzibilno
 - kompeticija sličnih toksina s endogenim spojevima za iste proteine plazme

- Nakupljanje u tkivima
 - specifično za metale i teško razgradive spojeve
 - PBBs i DDT-nakupljanje u masnom tkivu, vrlo slaba eliminacija
 - zaštitini mehanizam ako tkivo u kojem se takvi spojevi nakupljaju nije meta djelovanja spojeva
 - olovo – kosti
 - starenjem, dolazi do nakupljanja ovakvih tvari
 - neki se spojevi zbog afiniteta prema određenim makromolekulama nakupljaju u određenim tkivima

Nakupljanje ksenobiotika u tkivima

- nakupljanje u tkivima-posljedica vezanja za proteine ili dobre topljivosti u mastima
- svi ksenobiotici koji se nalaze u slobodnoj cirkulaciji izazivaju toksični efekt
- rijetki toksini imaju najveću koncentraciju na mjestu djelovanja (parakvat u plućima)
- najjači toksični efekt ispoljava se na drugom mjestu od mjesta nakupljanja
- olovo-akumulacija u kostima, toksični efekt u živčanim stanicama

Nakupljanje toksina u tkivima

- tako nakupljanje u tkivima predstavlja zaštitni mehanizam jer se smanjuje koncentracija toksina u krvi a time i toksični učinak
- ravnoteža između slobodnog toksina u plazmi i pohranjenog toksina u nekom tkivu-smanjenje slobodnog toksina može uzrokovati oslobađanje toksina vezanog u tkivu kako bi se vratila ravnoteža

Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-jetra i bubrezi

- veliki afinitet za vezanje mnogih toksina
- značajna uloga i u izlučivanju toksina iz organizma
- ligandin, protein jetre ima značajnu ulogu u transportu organskih aniona, azo boja i kortikosteroida iz plazme u jetru
- metalotionein-skladištenje olova, cinka i kadmija u jetri i bubrezima

Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-masno tkivo

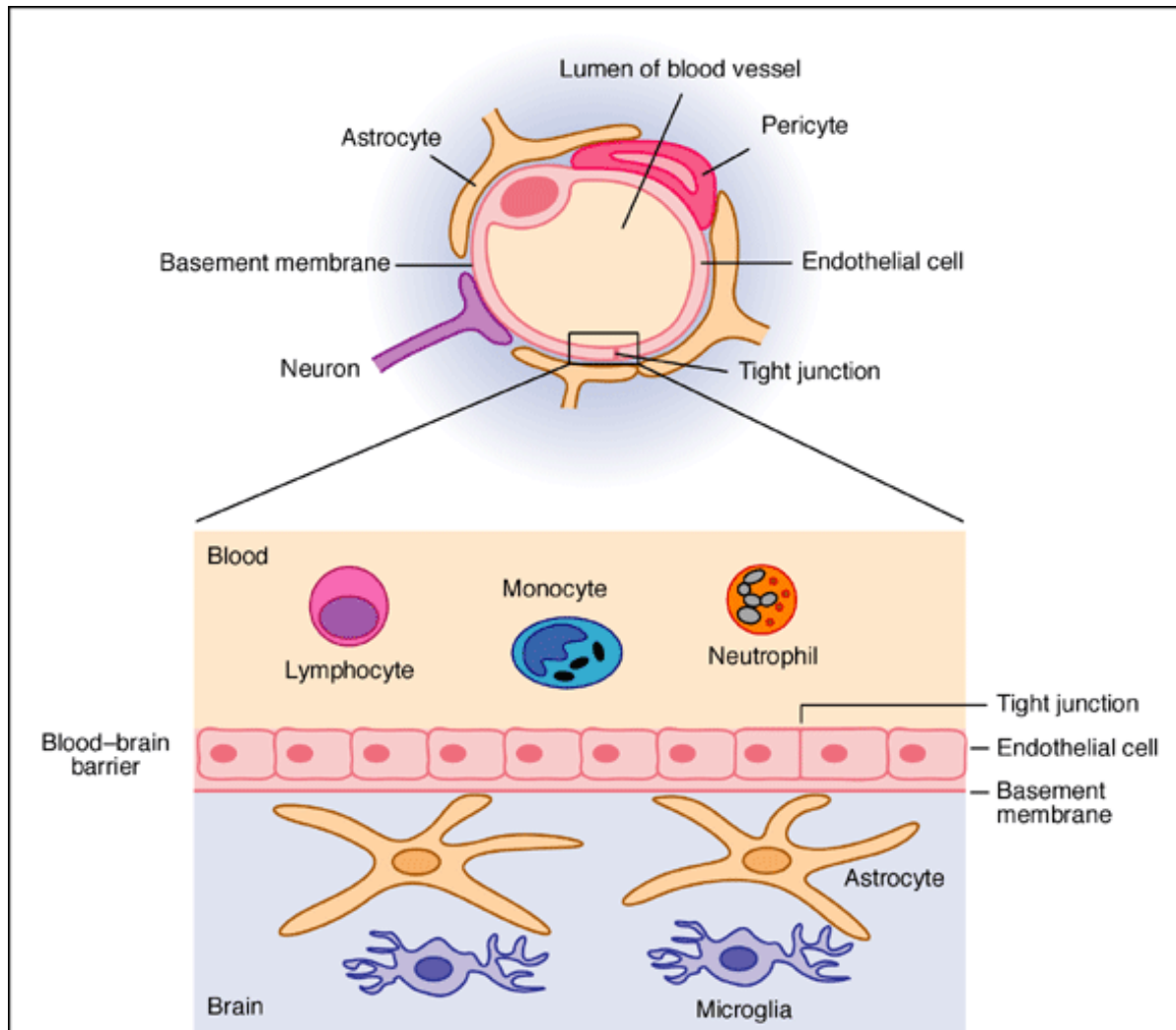
- smanjeno toksično djelovanje mnogih lipofilnih spojeva, posebno u pretilih ljudi
- uslijed povećane fizičke aktivnosti ili bolesti uslijed koje dolazi do mobilizacije masnog tkiva oslobađanje većih koncentracija toksina i pojava simptoma toksičnosti
- primjer trovanja organofosfatom fenitrothionom akutno trovanje sanirano antidotima, remisija nakon 8 mjeseci (inhibicija acetilkolin esteraze u eritrocitima)

Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-kosti

- olovo, stroncij, fluoridi i tetraciklini
 - princip: ionska izmjena između koštanog tkiva (površina kostiju: hidroksiapatiti i ekstracelularna tekućina koja ga okružuje)
 - fluoridni ioni istiskuju hidroksilne grupe
 - ioni stroncija zamjenjuju kalcij
- posljedice: koštana fluoroza, osteosarkom (radioaktivni stroncij)
- vezanje olova za kosti nema štetno djelovanje

Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-krv/mozak barijera

1) krv-mozak barijera?



The blood-brain barrier (BBB)

Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-krv/mozak barijera

2) barijera krv-cerebrospinalna tekućina

bioplarnost epitela – dio okrenut prema krvi više propustan od strane okrenute prema cerebrospinalnoj tekućini

Veća liposolubilnost – bolji prolaz ksenobiotika u mozak

Krv mozak barijera u potpunosti je razvijena kod odraslih jedinki, u novorođenčadi i djece ne postoji ili je slabo razvijena

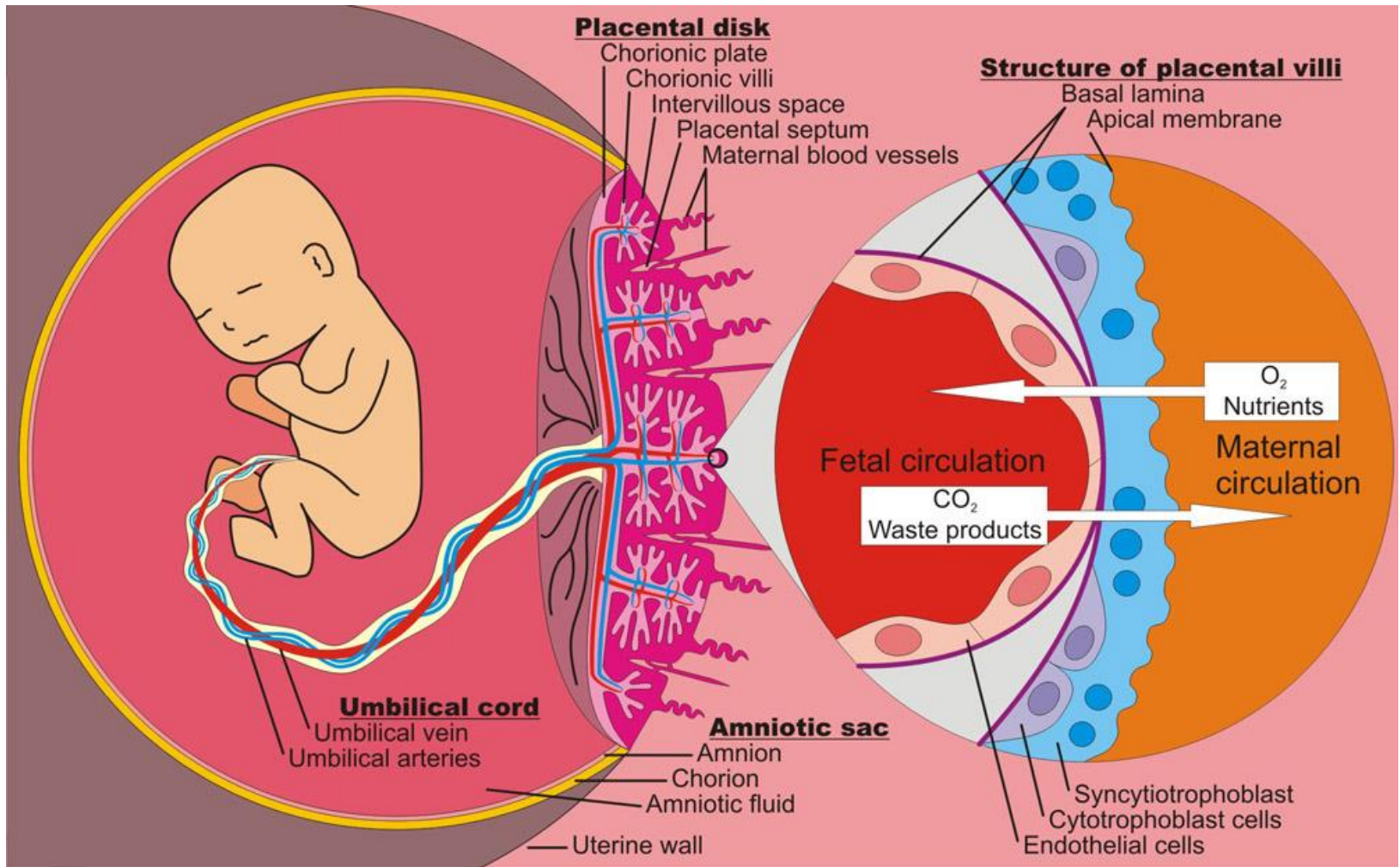
Primjer: antidot pralidoksim

- Tvari koje imaju kvaterne atome dušika teško ulaze u mozak-antidot pralidoksim (aktivator acetilkolin esteraze) nije efikasan u reaktivaciji enzima u mozgu
- Uvođenjem atropina kao antidota, propusnost barijere prema pralidoksimu se povećava te se postiže koncentracija od 10% ove tvari u mozgu

Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-placenta

- funkcija placentе: osiguranje hranjivih tvari za fetus, izmjena plinova, uklanjanje ekskretornog materijala iz fetusa te održavanje trudnoće hormonalnom regulacijom
- amino kiseline, šećeri, vitamini, kalcij, željezo i drugi ioni transportiraju se kroz placentu aktivnim transportom
- većina ksenobiotika (i lijekova) transportiraju se pasivnom difuzijom

Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-placenta



Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-placenta

- ne postoji mehanizam koji sprečava prolazak toksičnih tvari kroz placentu (nikotin, alkohol ili lijekovi)
- neki se spojevi metaboliziraju u placenti
- liposolubilne tvari obično imaju istu koncentraciju u plazmi majke i fetusa zbog uspostavljanja ravnoteže
- zbog nerazvijene krv mozak barijere veća je koncentracija nekih tvari u fetusu nego u majci (olovo)

Distribucija i nakupljanje u specifičnim tkivima-placenta

- Zbog male količine masnog tkiva, u fetusu ne dolazi do nakupljanja izrazito lipofilnih spojeva kao što je dioksin

Eliminacija i izlučivanje (ekskrecija)

- Eliminacija započinje dijelom u jetri pri prvom metabolizmu apsorbiranih spojeva te u plućima
- “plasma half-life” definira vrijeme polueliminacije spoja i ona je konstantna za određeni spoj i neovisna je o prvom metabolizmu

- Eliminacija je opisana Michaelis-Mentenovom jednađbom
- ako je koncentracija ksenobiotika niža od k_m vrijednosti za taj spoj, događa se linearna reakcija prvog reda
- ako su te vrijednosti veće, eliminacija se odvija nelinearnom reakcijom nultog reda

- Izlučivanje putem urina
 - ksenobiotici i njihovi metaboliti krvlju dolaze do bubrega
 - izlučivanje malih, hidrofilnih molekula
 - tri mehanizma:
 - filtracija putem pora u glomerulima
 - difuzija spojeva iz krvi u tubule
 - aktivni transport u tubularnu tekućinu
 - brzina eliminacije spojeva koji se izlučuju aktivnim transportom je konstantna, a velika koncentracija spoja može dovesti do zasićenja sustava za transport
 - vrlo bitan pH

Izlučivanje putem urina

- iz krvotoka se ovim putem izlučuju jedino male, vodotopive molekule
- velike molekule kao što su proteini ne prolaze kroz glomerule
- proteini i hidrofobni bilirubin se reapsorbiraju u tubulama

- Izlučivanje putem žući
 - nastanak u jetri
 - velike polarne molekule
 - izlučivanje putem fecesa
 - kontakt s crijevnom mikroflorom i naknadni metabolizam-mogućnost apsorpcije iz debelog crijeva i povratak u jetru – enterohepatična recirkulacija

Izlučivanje putem pluća

hlapivi niskomolekularni hidrofobni spojevi
stalni koncentracijski gradijent

- izlučivanje putem GI sustava
 - slabe neionizirane baze
- Izlučivanje putem mlijeka
- Izlučivanje znojem, suzama, slinom