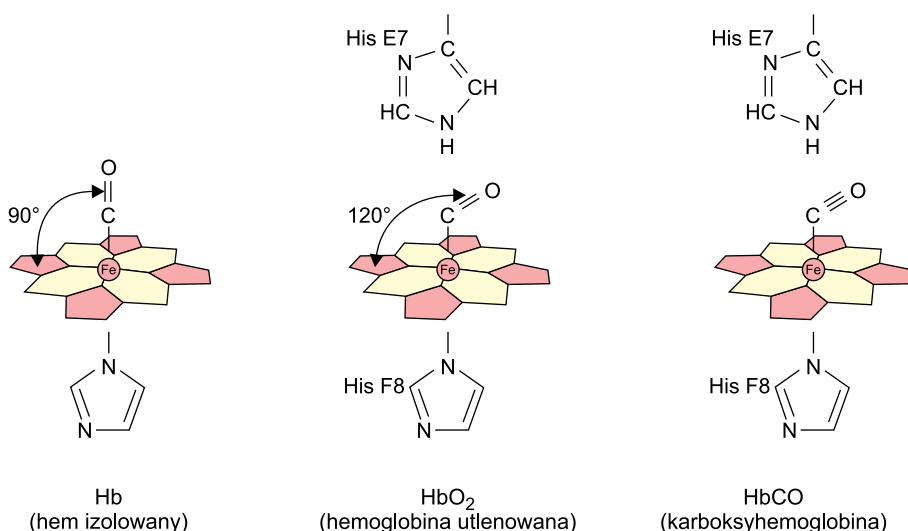


Unieczynnienia hemoglobiny

Oprócz deficytu tlenu w powietrzu czy niedotlenienia na drodze hipoksji istnieje również możliwość unieczynnienia hemoglobiny. Unieczynnienie czy zablokowanie hemoglobiny może zachodzić na dwa sposoby:

- związanie się hemoglobiny z inną cząsteczką niż O_2 [np. tlenek węgla(II)];
- utlenienie hemoglobiny przez substancje utleniające [np. azotany(III), metabolity amin aromatycznych].

Typowym przykładem tłumaczącym związanie się hemoglobiny z inną cząsteczką niż O_2 jest unieczynnienie hemoglobiny przez tlenek węgla(II). Ksenobiotyk ten reaguje ze zredukowaną formą Hb (Fe^{2+}) podobnie jak tlen, tworząc połączenie (addukt) podobne do hemoglobiny (HbO_2), tzw. karboksyhemoglobinę ($HbCO$). Powinowactwo tlenu węgla(II) do hemoglobiny jest ok. 200 razy większe niż powinowactwo do O_2 . Mechanizm tego działania polega na tym, że CO konkuruje z O_2 o cztery miejsca wiązujące w hemoglobinie. Należy zwrócić uwagę, iż wiązanie zarówno tlenu, jak i tlenu węgla(II) powoduje zmiany konformacyjne⁶⁰ w cząsteczce hemoglobiny (ryc. 5.2).



Rycina 5.2.

Zmiany konformacyjne w układzie hemowym hemoglobiny w zależności od sytuacji.

• • • • •

⁶⁰ Zmiana konformacyjna to zmiana układu przestrzennego atomów w cząsteczce chemicznej mogąca zmieniać się przez obrót wokół pojedynczych wiązań chemicznych bez ich zrywania.

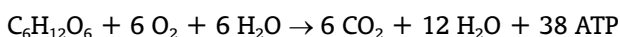
Toksyczne działanie tlenku węgla(II) polega więc na jego zdolności do tworzenia stabilnych połączeń z metaloproteinami, głównie z hemoglobina. Innym sposobem unieczynnienia hemoglobiny jest utlenienie Fe(II) do Fe(III) w postaci jonu żelaza w układzie hemowym, co wiąże się z utratą aktywności biologicznej przez to białko. Taka sytuacja występuje, gdy niektóre ksenobiotyki powodują utlenienie hemoglobiny zredukowanej – Hb(Fe²⁺) – do tzw. methemoglobiny – MetHb(Fe³⁺). Tak utleniona postać hemoglobiny nie jest zdolna do przenoszenia O₂, a niedotlenienie związane z jej unieczynnieniem na poziomie 60–70% może prowadzić nawet do zgonu. Warto zwrócić w tym miejscu uwagę na to, że narażenie na substancje methemoglobinoformujące (np. nitro- i aminozwiązki aromatyczne) występuje w szczególności w przemyśle barwników i kosmetycznym.

Zablokowanie oddychania tlenowego

Na wstępie należy zaznaczyć, że tematyka dotycząca zablokowania oddychania tlenowego nie dotyczy powszechnie rozumianego „oddychania”, ale tzw. oddychania komórkowego, zwanego również utlenianiem biologicznym⁶¹. Podczas tego procesu uwalniana jest energia w postaci użytecznej biologicznie, co może być wykorzystane przez komórki. Proces oddychania komórkowego obejmuje większość reakcji związanych z przekształceniem energii chemicznej zawartej w substancjach w postać użyteczną biologicznie⁶².

Idea tego procesu polega na tym, że z substancji pokarmowych (glukoza) pod wpływem tlenu uwalniany jest węgiel pod postacią tlenku węgla(IV), woda oraz powstaje energia w postaci właśnie ATP.

Najpowszechniejszym szlakiem oddychania tlenowego jest rozkład glukozy, co można przedstawić schematycznie jako:



Należy zdawać sobie sprawę z tego, że komórki nie są w stanie „tak po prostu” rozłożyć glukozy w myśl przedstawionej reakcji w jednym etapie. W rzeczywistości oddychanie komórkowe jest ciągiem reakcji, w którym można wyszczególnić cztery etapy:

- glikolizę;
- tworzenie acetylo-CoA;

• • • • •

⁶¹ Każda komórka organizmu bez przerwy pobiera substancje pokarmowe (odżywcze), a część tych substancji wykorzystywana jest jako „paliwo” w procesie oddychania komórkowego (utleniania biologicznego).

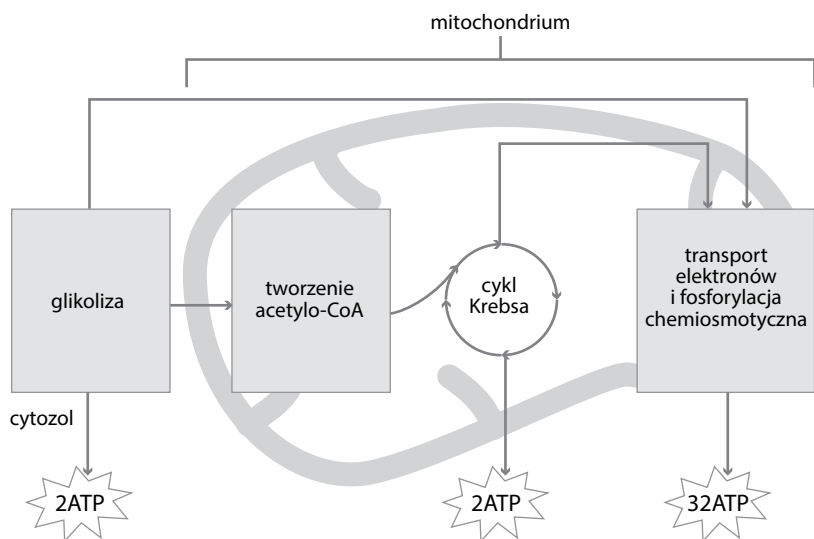
⁶² Energia w postaci użytecznej biologicznie oznacza ATP (adenozynotrifosforan) – substancję stanowiącą nośnik energii chemicznej używaną w metabolizmie komórki.

- cykl Krebsa (tzw. cykl kwasu cytrynowego);
- transport elektronów i fosforylację chemiosmotyczną.

Związek między tymi procesami i miejsce ich zachodzenia przedstawiono schematycznie na rycinie 5.3. Główne etapy oddychania komórkowego zostały również krótko opisane w tabeli 5.1. Należy zauważyć, że z uwagi na złożoność ostatniego etapu został on w tabeli podzielony na dwie sekcje. Wiedza dotycząca oddychania komórkowego jest niezbędna do zrozumienia mechanizmów działania różnych ksenobiotyków.

W przypadku braku tlenu zostanie zablokowany końcowy cytochrom łańcucha oddechowego – cytochrom a_3 (kompleks IV – zob. tab. 5.1), który przekazuje dwa elektrony na cząsteczkę O_2 . Efektem tego jest zablokowanie pozostałych akceptorów, a więc zablokowanie całego szlaku wstecz, aż do NADH. Konsekwencją tego jest zahamowanie tworzenia ATP w łańcuchu oddechowym. Większość komórek organizmów nie może żyć dłużej bez tlenu, ponieważ ilość energii przekształcanej jest niewystarczająca do podtrzymania procesów życiowych.

Zablokowanie łańcucha transportu elektronu przez brak tlenu nie jest jedynym czynnikiem tłumaczącym mechanizm działania toksycznego na drodze blokowania oddychania komórkowego. Istnieje wiele trucizn, które hamują prawidłowe funkcjonowanie układu cytochromów. Przykładem mogą być jony cyjankowe (CN^-), które silnie wiążą się z cytochromem a_3 , uniemożliwiając tym samym przeniesienie elektronów na O_2 .

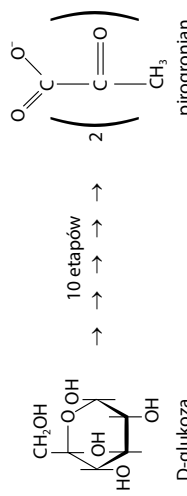
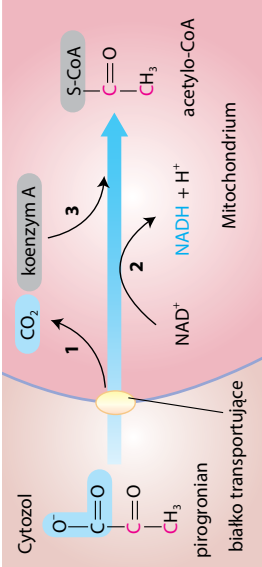


Rycina 5.3.

Związek między głównymi procesami oddychania komórkowego i miejsce ich zachodzenia.

Tabela 5.1.

Główne etapy oddychania komórkowego

<p>Etap oddychania komórkowego</p> <p>Glikoliza (cytozol)</p>	<p>Opis</p> <p>Metabolizm glukozy stanowiący ciąg procesów zachodzących w cytozolu, w wyniku których powstają dwie cząsteczki pirogromianu ($\text{CH}_3\text{-CO-COO}^-$) z zyskiem 2 cząsteczek ATP</p>	<p>Schematyczne przedstawienie procesu(-ów)</p>  <p>D-glukoza</p> <p>10 etapów</p> <p>pirogromian</p>
<p>Tworzenie acetylo-CoA (mitochondrium)</p>	<p>W drugim etapie powstały pirogromian ulega przemianom z koenzymem A (CoA), tworząc w konsekwencji acetylo-CoA</p>	 <p>Cytozol</p> <p>CO₂</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>koenzym A</p> <p>Mitochondrium</p> <p>pirogromian</p> <p>acetylo-CoA</p> <p>NAD⁺</p> <p>NADH + H⁺</p> <p>S-CoA</p> <p>białko transportujące</p>

Etap oddychania komórkowego

Cykl Krebsa (cykl kwasu cytrynowego) (mitochondrium)

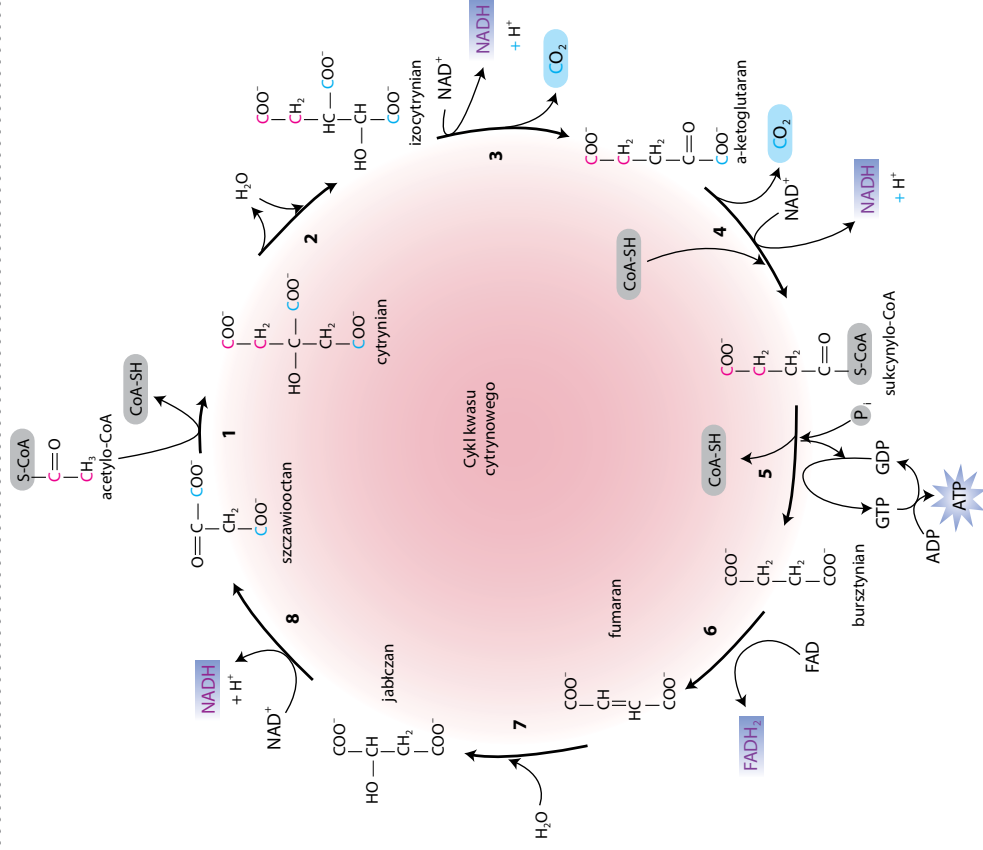
Opis

W trzecim etapie dochodzi do ośmiu procesów:

1. W wyniku kondensacji acetylo-CoA ze szczawiooctanem powstaje cytrynian
2. Cytrynian ulega wewnętrznemu przegrupowaniu w izocytrynian
3. Izocytrynian ulega dehydrogenacji i dekarboksylacji, w wyniku czego powstaje α-ketoglutaran
4. α-ketoglutaran ulega dehydrogenacji i dekarboksylacji, w wyniku czego powstaje sukcynylo-CoA
5. Wiązanie łączące CoA w sukcynylo-CoA zostaje przerwane i powstaje bursztynian
6. Bursztynian jest utleniany do fumaranu
7. Fumaran przyłącza cząsteczkę wody, dając jabłczan
8. Jabłczan ulega dehydrogenacji, dając szczawiooctan

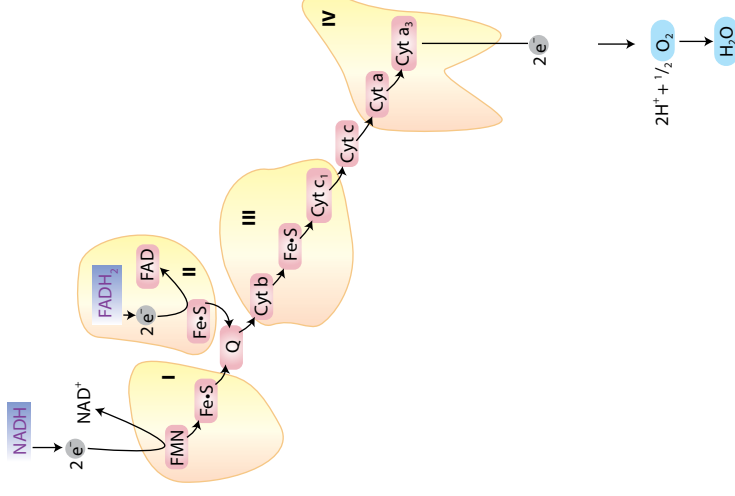
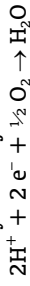
W cyklu Krebsa dochodzi więc do kondensacji acetylo-CoA z szczawiooctanem, w wyniku czego powstaje cytrynian, który następnie podlega licznym przekształceniom, dając w konsekwencji ponownie szczawiooctan, a zyskiem energetycznym jest jedna cząsteczka ATP. Pamiętajmy jednak, że z jednej cząsteczki glukozy (zob. glikoliza) powstają dwie cząsteczki acetylo-CoA, więc do spalania jednej cząsteczki glukozy potrzebne są dwa „obroty” cyklu

Schematyczne przedstawienie procesu(-ów)



Transport elektronów

Zwróćmy uwagę, że podczas opisanych procesów (glikoliza, tworzenie acetylo-CoA, cykl Krebsa) na pewnych etapach uwalniane są atomy wodoru (w postaci kationów wodoru, H^+). Co się z nimi dzieje? Przypominajmy sobie z podstaw biochemii, że H^+ są przekazywane na pierwsze akceptory wodoru, którymi są najczęściej NAD^+ (dinuekleotydy nikotynamidoadeninowy) oraz FAD (dinuekleotydy flawino-adeninowy). Akceptory te, przyjmując H^+ , tworzą zredukowane postacie, odpowiednio NADH oraz FADH. Związki te wchodziły do łańcucha transportu elektronów. System transportu elektronów jest łańcuchem akceptorów elektronów zlokalizowanym w głębi wewnętrznej błony mitochondrium. Do akceptorów tych należą FMN (mononukleotyd flawinowy), Q (ubichinon) oraz grupa pokrewnych białek, tzw. cytochromy. Akceptory te zgrupowane są w cztery kompleksy (I–IV). Nie wchodząc w szczegóły, można przyjąć, że atomy wodoru i elektrony przechodzą wzdłuż łańcucha transportu elektronów i podlegają kolejnym reakcjom utleniania-redukcji (redoks), co nie będzie omawiane szczegółowo. Końcowym akceptorem wodoru i dwóch elektronów w systemie łańcucha transportu elektronów jest cząsteczka tlenu, która daje w konsekwencji wodę w myśl reakcji:



cd. tabeli 5.1.

Etap oddychania komórkowego	Opis	Schematyczne przedstawienie procesu(-ów)
Fosforylacja oksydacyjna (mitochondrium)	<p>Podczas przenoszenia elektronów na kolejne akceptory w łańcuchu transportu elektronów w jego trzech etapach jest uwalniana wystarczająca ilość energii do przenoszenia H^+ przez wewnętrzną błonę mitochondrium i ostatecznie do syntezy ATP. Należy zauważyć, że przepływ elektronów przez łańcuch jest ściśle powiązany z tworzeniem ATP poprzez fosforylację ADP (adenozynodifosforanu) w myśl reakcji:</p> $ADP + P_i \rightarrow ATP$ <p>Ponieważ proces ten jest powiązany z utlenianiem związków wchodzących w skład układu transportu elektronów, jest nazywany fosforylacją oksydacyjną. Należy zauważyć, że transport elektronów oraz synteza ATP są powiązane przez gradient protonów w poprzek wewnętrznej błony mitochondrium. Energia powstała na skutek procesów zachodzących w łańcuchu jest wykorzystywana do przepompowywania H^+ przez wewnętrzną błonę mitochondrium do przestrzeni międzybłonowej wewnętrznej. Ponieważ wewnętrzna błona mitochondrium jest nieprzepuszczalna dla H^+, które mogą wrócić do matryksu jedynie dzięki specjalnym kanałom znajdującym się w błonie wewnętrznej. Kanały te utworzone są przez cząsteczki enzymu – syntetazy ATP.</p>	<p>Diagram przedstawia łańcuch transportu elektronów w błonie wewnętrznej mitochondrium. Elektronów dostarcza NADH i FADH₂, które utleniają się do NAD⁺ i FAD. Protony (H⁺) są pompowane do przestrzeni międzybłonowej, co prowadzi do syntezy ATP z ADP i P_i. Wykazuje również syntetazę ATP i reakcję 2H⁺ + 1/2 O₂ → H₂O. Regiony są oznaczone jako: wewnętrzna błona mitochondrialna, przestrzeń międzybłonowa, matryks i chemiosmoza.</p>