

*Natalia Wanda Skinder**

ELEKTROCHEMIA A DZIAŁANIE LEKU NA ORGANIZM

Każda substancja chemiczna ma swoje właściwości fizjologiczne, a więc może działać leczniczo lub toksycznie. Działanie to zależy między innymi od układu przestrzennego atomów w cząsteczce, a także drogi wprowadzenia do organizmu. Jednak działanie leku lub trucizny odbywa się często na zasadzie przekazywania impulsów przez neurony do mózgu i z powrotem, czyli „instrukcję” z mózgu przez obwodowy układ nerwowy do narządów, gruczołów, mięśni lub tkanek. Jest to mechanizm elektrochemiczny.

Prace nad kanałami jonowymi błon komórkowych (E. Neher i B. Sakmann, Nobel 1991) wskazują, że układy transportujące tworzą gradienty stężeń Na^+ , K^+ , Ca^{2+} i innych jonów w poprzek błon komórkowych. Kanały jonowe reagują na zmiany środowiska i na sygnały innych komórek z ustroju. Leki zwalczające arytmie serca, nadciśnienie i niedokrwienność serca poddawane są mechanizmowi elektrochemicznemu. Jest budujące, że sformułowane prawa elektrochemiczne znajdują coraz szersze zastosowanie w nauce.

Współzależność zjawisk chemicznych i elektrycznych postaram się wykazać w błonie komórkowej, gdzie reakcje chemiczne mają określony kierunek w sensie geometrycznym, są zorientowane w przestrzeni. Elementarne siły utrzymujące błonę i umożliwiające jej samoorganizację, to siły van der Waalsa, oddziaływania hydrofobowe pomiędzy apolarnymi resztami fosfolipidów wewnątrz błony oraz oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy polarnymi grupami a dipolami wodnymi. Skoro wykażę elektrochemiczną drogę powstawania bodźca i jego przekazywanie dalej w głąb organizmu, to omówię elektrochemiczne działanie leku na organizm.

Do tej pory największą grupę leków stanowią specyfiki o poznanej drodze chemicznego działania na organizm, w myśl obowiązującej od średniowiecza zasady, iż „wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną, tylko dawka decyduje, że jakaś substancja nie jest trucizną” (Paracelsus, 1525 r.). Każda substancja chemiczna ma swoje właściwości fizjologiczne, a więc może działać leczniczo lub toksycznie. Działanie zależy między innymi od

* Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii. Adres dla korespondencji: 50-246 Wrocław, ul. Trzebnicka 40/1.

układu przestrzennego atomów w cząsteczce, rodzaju rodników, rozpuszczalności, stopnia dysocjacji elektrolitycznej, rozdrobnienia substancji, kształtu cząsteczki, ilości i stężenia substancji, a także od drogi wprowadzenia do organizmu oraz od wieku i kondycji zdrowotnej organizmu [1].

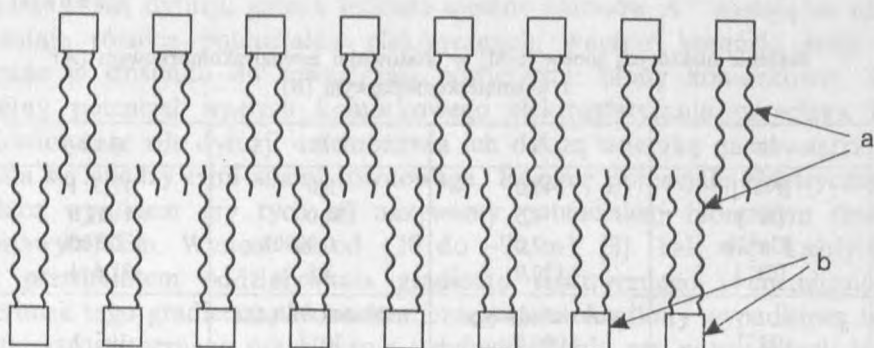
Analizując większość stosowanych obecnie substancji leczniczych można wyodrębnić mechanizmy chemicznego i fizykochemicznego działania leków. Mechanizmy chemicznego działania dotyczą substancji aktywnych chemicznie, o działaniu swoistym uzależnionym od ich budowy chemicznej, natomiast działanie leków strukturalnie nieswoiste, leków o specyficznych właściwościach, takich jak lipofilność, aktywność powierzchniowa, zdolność zmian przepuszczalności błon komórkowych, zmian ładunku elektrycznego komórek, obniżenie napięcia powierzchniowego przejawia mechanizm elektrochemiczny. Wszak elektrochemia to nauka o współzależności zjawisk elektrycznych i chemicznych, której przedmiotem zainteresowań są w szczególności zjawiska zachodzące na granicy faz, głównie między elektrolitem i elektrodą, zjawiska przemiany energii elektrycznej w chemiczną i odwrotnie, zjawiska związane z potencjałem, zjawiska elektrokapilarne i elektrokinetyczne. Elektrochemia znalazła szereg zastosowań, np. w analityce chemicznej, do otrzymywania wielu substancji (H_2 , Cl_2 , $NaOH$), w elektrometalurgii do galwanizacji, duże znaczenie mają chemiczne źródła prądu itp., natomiast ja swoją refleksję poświęcę elektrochemicznemu mechanizmowi działania leków.

Asumptem do tych rozważań było przyznanie Nagrody Nobla w 1991 r. uczonym niemieckim, drowi Erwinowi Neherowi i drowi Bertowi Sakmannowi z Instytutu Chemii Biofizycznej Maxa Plancka w Göttingen za wyniki badań nad kanałami jonowymi błon komórkowych [2]. Otóż wszystkie komórki organizmu żywego są otoczone błoną komórkową zbudowaną z dwóch warstw fosfolipidów. Fosfolipidy czyli estry gliceryny, kwasu fosforowego i dwóch kwasów fosfatydowych, samorzutnie tworzą struktury dwuwarstwowe, w których hydrofobowe końce cząsteczek znajdują się wewnątrz warstwy, a fragmenty polarne kontaktują się ze środowiskiem wodnym (rys. 1).

Podwójne warstwy fosfolipidowe pełnią w przyrodzie rolę membran komórkowych, czyli błon komórkowych. Błona komórkowa rozdziela dwa środowiska wodne różniące się stężeniem jonów, białek i innych rozpuszczalnych w wodzie związków organicznych, rozdziela więc środowisko zewnątrzkomórkowe od wewnątrzkomórkowego. Błony tworzą więc bariery, w poprzek których powstają gradienty stężeń związków rozpuszczalnych w wodzie. Gradienty stężeń są jednocześnie gradientami chemicznymi i energetycznymi.

W zrąb fosfolipidowy błony są wbudowane struktury białkowe (rys. 2):

- 1) enzymy transportujące,
- 2) białkowe nośniki (wymienniki) jonowe,



Rys. 1. Schematyczny przekrój podwójnej warstwy lipidowej
a – fragmenty hydrofobowe, b – fragmenty hydrofilowe (polarne)

3) białkowe kanały kontrolujące przepływ jonów przez błonę komórkową zgodnie z gradientami chemicznymi generowanymi przez układy transportujące, czyli enzymy transportujące i nośniki.

Do enzymów transportujących jony należą adenosynotrójfosfatazy (AT-Pazy), tj. enzymy czerpiące energię z rozkładu bogatoenergetycznych wiązań adenosynotrójfosforanu ATP – głównego komórkowego magazynu i nośnika energii uzyskiwanej ze spalania metabolitów energetycznych (glukozy lub kwasów tłuszczowych). Energia uzyskiwana z rozpadu wysokoenergetycznego wiązania ATP jest używana przez enzym transportujący do transportu jonów wbrew gradientowi stężeń, czyli „pod górkę”. Enzymy transportujące tworzą więc gradienty stężeń jonów w poprzek membran komórkowych. Gradienty stężeń to jakby magazyny energii potencjalnej. I tak, np. ATPaza sodowo-potasowa transportuje jony Na^+ odkomórkowo, a jony K^+ dokomórkowo („pod górkę”, patrz tab. 1). Dlatego stężenie Na^+ w środowisku zewnątrzkomórkowym jest 17,5 razy wyższe niż w środowisku wewnątrzkomórkowym, a stężenie K^+ w środowisku wewnątrzkomórkowym prawie 30 razy wyższe niż na zewnątrz komórki.

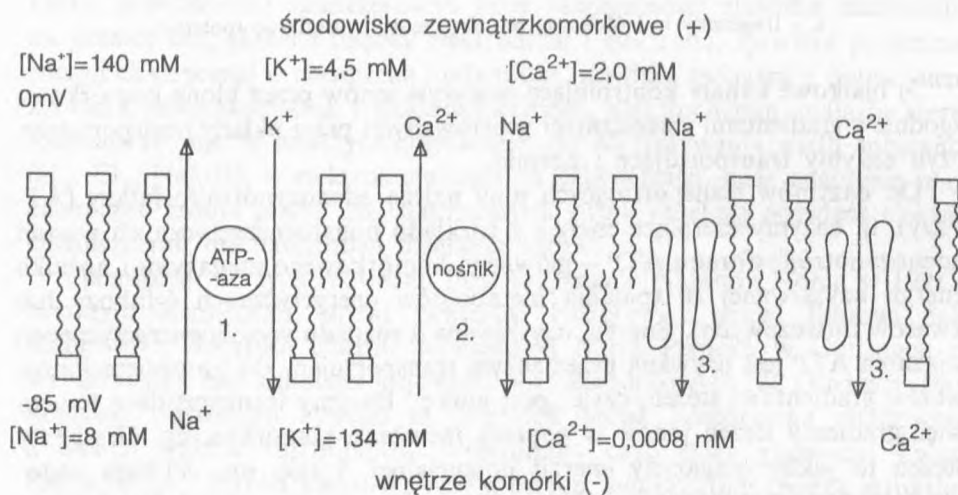
Energia gradientu Na^+ jest wykorzystywana do transportu jonów przez nieenzymatyczne wymienniki jonowe, a energia gradientu potasu K^+ tworzy ujemny elektryczny potencjał wnętrza komórki.

Drugą strukturą błony komórkowej są nośniki (wymienniki) jonowe, które wykorzystują energię gradientu dyfuzji jednych jonów (zwykle Na^+), których na zewnątrz jest 17,5 razy więcej niż w komórce dla transportu innych jonów, np. dla odkomórkowego transportu Ca^{2+} . Dzięki wymianie Na^+ na Ca^{2+} utrzymywane jest bardzo niskie stężenie Ca^{2+} w komórce (od 10 000 do 25 000 razy mniejsze). Podobnie odbywa się odkomórkowy transport protonów H^+ i jonów Mg^{2+} (rys. 2).

Tabela 1

Stężenie niektórych jonów [mM] w środowisku zewnątrzkomórkowym (A)
i wewnątrzkomórkowym (B)

Jon	A	B	A:B
[Na ⁺]	140,0	8,0	17,5:1
[K ⁺]	4,5	134,0	1:29,8
[Ca ²⁺]	2,0	0,00008	1:25 000
[Cl ⁻]	120,0	3,8	31,6:1
[H ⁺]	sok żołądkowy 1 000,0	nabłonek żołądka 10 ⁻⁷	10 ⁷ :1



Rys. 2. Podstawowe struktury błony komórkowej

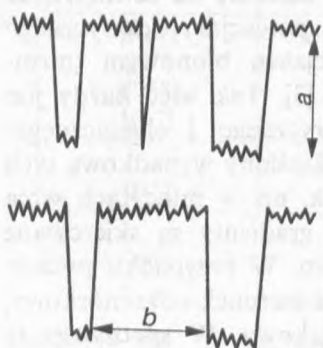
Trzecią strukturą białkową błon fosfolipidowych są kanały jonowe (rys. 2), kontrolujące przepływ jonów przez błonę komórkową zgodnie z gradientami chemicznymi tworzonymi przez enzymy transportujące i nośniki jonowe. O wybiórczości kanału i przewodności dla danego jonu decyduje skład i ułożenie aminokwasów w białku kanału. Dlatego mamy kanały potasowe, sodowe, wapniowe itp. Odkrycia swoistych kanałów dla Na⁺ i K⁺, które w stanie spoczynku są zamknięte, a otwierają się powyżej -65 mV dokonali Anglicy A. L. Hodgkin i A. F. Huxley, którzy w 1963 r. otrzymali Nagrodę Nobla [3]. Do najważniejszych należą kanały potasowe K, które są otwarte w stanie spoczynku komórki i zapewniają dużą przepuszczalność K⁺ w kierunku pozakomórkowym (30 razy mniejsze stężenie K⁺ na zewnątrz). Jony K⁺ powinny więc uciekać z komórki

zgodnie z siłą dyfuzji, jednak ładunki ujemne anionów A^- zostają za nimi, powstaje różnica potencjałów elektrycznych, wewnątrz komórki staje się ujemne w stosunku do zewnętrznej powierzchni błony komórkowej. Ten ujemny potencjał wewnątrz komórkowego elektrostatycznie przyciąga K^+ i równoważąc siłę dyfuzji uniemożliwia ich dalszą ucieczkę na zewnątrz, aż ustala się między tymi siłami równowaga. Różnicę potencjału elektrycznego będącą wynikiem gry tych sił nazywamy potencjałem błonowym (membranowym) E_m . Wynosi on od -30 do -90 mV [3]. Tak więc każdy jon jest przedmiotem oddziaływania gradientu elektrycznego i chemicznego. Kierunek tego gradientu elektrochemicznego jest określony wypadkową tych sił (elektrostatycznego przyciągania i dyfuzji). I tak, np. w miocytach serca (rys. 2) $[Na^+]_w < [Na^+]_z$, a $E_m = -85$ mV. Oba gradienty są skierowane dokomórkowo. Jony Na^+ dyfundują dokomórkowo. W przypadku potasu: $[K^+]_w > [K^+]_z$, $E_m = -85$ mV gradient chemiczny ma kierunek odkomórkowy, a przyciąganie elektrostatyczne kierunek dokomórkowy. W spoczynku te dwie siły równoważą się i gradient elektrochemiczny równy jest zero. Jeżeli jednak komórka zostanie zdepolaryzowana, E_m będzie mniej ujemny, gradient elektrochemiczny będzie większy od zera i zwrócony na zewnątrz komórki. Jony K^+ będą wówczas dyfundować odkomórkowo, przez otwarte kanały potasowe, jeżeli będą one otwarte [2].

Obniżenie różnicy potencjałów komórkowych powoduje przemieszczenie ładunków elektrycznych na kanałach i otwarcie kanałów dla jonów. Po pewnym czasie (1 ms dla kanałów Na) następuje ich zamknięcie, niezależnie od wartości zewnętrznego pola elektrycznego. Kanał jest nieaktywny i po pewnym czasie znów ulega aktywacji. W czasie otwarcia kanału może przemieścić się jednorazowo około 100 jonów Na^+ . W błonach komórek nerwowych może występować od 100 do 10 000 kanałów jonowych na $1 \mu m^2$ powierzchni neuronu [3]. Różne czasy reagowania kanałów sodowych i potasowych na bodziec elektryczny powodują wzrost, a następnie spadek potencjału czynnościowego. Opisane zjawisko rozprzestrzenia się dalej, gdy to dotyczy, np. błon komórkowych neuronów.

Reasumując, układy transportujące (ATPaza i nośniki) tworzą gradienty stężeń jonów Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} itp. w poprzek błony komórkowej. Otwarte w stanie spoczynku kanały K powodują dyfuzję K^+ na zewnątrz komórki, co prowadzi do powstania ujemnego potencjału błonowego E_m . Tak więc wszystkie jony są pod działaniem sił gradientów elektrochemicznych. Stany czynnościowe kanałów jonowych decydują o dalszej ewentualnej dyfuzji jonów zgodnie z ich gradientami elektrochemicznymi, kanały są kontaktem organizmu z bodźcami zewnętrznymi. Aktywują się, kiedy zostanie przekroczony pewien poziom progowy potencjału błonowego E_m , albo kiedy działa na nie aktywator chemiczny. Komórka poprzez kanały reaguje także na sygnały z innych komórek organizmu. Ustalono, że w razie

aktywacji kanałów, przez membrany przepływa prąd elektryczny o szczególnym przebiegu w czasie (rys. 3), natężenie prądu wzrasta gwałtownie od zera do stałej wartości rzędu od kilku do kilkunastu pA i utrzymuje się na stałym poziomie od kilku do kilkudziesięciu ms, a następnie spada znów do zera.



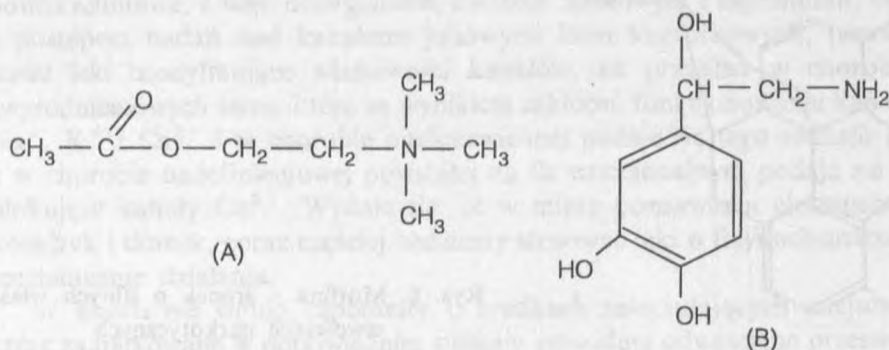
Rys. 3. Zapis jednostkowych prądów elektrycznych kanałów jonowych [4]

a – 2pA, b – 100 ms

Całkowity prąd jonowy płynący przez całą błonę komórkową jest wypadkową prądów płynących przez pojedyncze kanały, których w każdej komórce są przynajmniej setki [2]. Jego chwilowe natężenie zależy od natężenia prądów jednostkowych i liczby aktywowanych kanałów oraz od czasu otwarcia każdego z nich. Należy zdawać sobie sprawę z tego, że aktywacja kanałów Na^+ i towarzysząca jej depolaryzacja jest nazywana potencjałem czynnościowym. Potencjał czynnościowy jest to początek działania bodźca na organizm [1]. Stan pobudzenia może być przeniesiony do innych części komórki, albo poprzez impuls nerwowy przez neurony do mózgu i z powrotem, czyli „instrukcję” z mózgu przez obwodowy układ nerwowy do narządów, gruczołów mięśni lub tkanek, z prędkością rzędu 100 ms^{-1} . Impulsy elektryczne płyną wzdłuż aksonu do synapsy, gdzie zjawisko elektryczne przechodzi w chemiczne. Tu bowiem jest wydzielany mediator, czyli chemiczny przenośnik impulsów. Może nim być, np. acetylocholina lub noradrenalina (rys. 4).

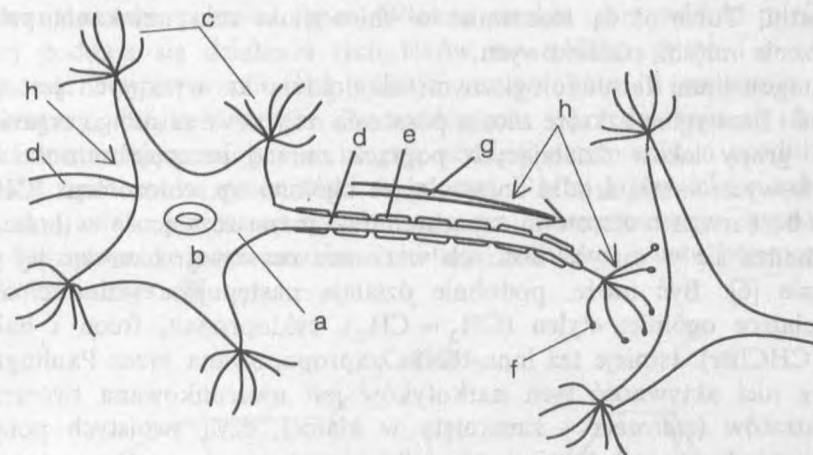
Następnie mediator przedostaje się przez synapsę do receptora czyli miejsca styku z białkiem innego neuronu lub tkanki mięśniowej (rys. 5).

Lek łącząc się z różnymi miejscami mediatora, hamuje lub zniekształca jego działanie, co wpływa na przekazywanie impulsów. Na przykład morfina blokuje przedostawanie się acetylocholiny z kolbki aksonu do synapsy, co powoduje objawy senności. Nagłe odstawienie morfiny jest więc przyczyną nagłego zwiększonego wydzielania acetylocholiny, co w efekcie prowadzi do stresu. Wszak sytuacja senności jest wygodniejsza, człowiek przyzwyczaja się do niej i wpada w nałóg.



Rys. 4. Mediatory, czyli chemiczne przenośniki impulsów

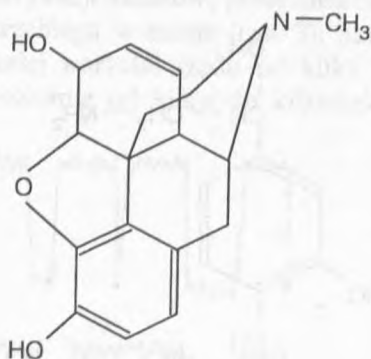
A – acetylcholina, B – Noradrenalina



Rys. 5. Prawdopodobne miejsce oddziaływania lek – receptor [1]

a – ciało neuronu, b – jądro, c – dendryty, d – akson, e – osłonki mielinowe, f – synapsy, g – impuls elektryczny, h – lek

Wydaje się, że i kurara porażając nerwy ruchowe, blok depolaryacyjny płytki motorycznej, blokuje elektrochemiczne przewodzenie impulsów przez zmianę ładunku elektrycznego, i tak poraża mięśnie prążkowane [3]. Kurara jest wyciągiem z roślin gatunku *Strychnos*, używanym do zatruwania strzał przez Indian Ameryki Południowej. Zawiera ona kilka alkaloidów, a przede wszystkim kurarynę [5]. Zwierzę zranione zatrutą strzałą, gdy trucizna porazi zakończenie nerwów, pada bezwładnie na skutek porażenia mięśni oddechowych i ginie z uduszenia. Kurara działa toksycznie po podaniu



Rys. 6. Morfina – środek o silnych właściwościach narkotycznych

pozajelitowym, przyjęta doustnie wchłania się powoli i szybko jest wydalana, co uniemożliwia osiągnięcie toksycznego stężenia.

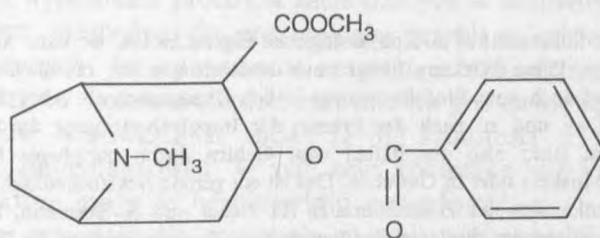
Alkaloidy kurary oraz leki o podobnym działaniu (D-tubokuraryna, Myostatin, Tubarin) są stosowane w chirurgii w celu uzyskania pełnego zwiótczenia mięśni szkieletowych.

Antagonistami farmakologicznymi alkaloidów kurarynowych jest prostygmina i fizostygmina, które znoszą porażenia mięśniowe zatrutego organizmu.

Do grupy leków działających poprzez zmianę przepuszczalności błon komórkowych należą środki znieczulające ogólnie, np. chloroform (CHCl_3) – ciecz bezbarwna o eterowym zapachu, łatwo rozpuszczając się w tłuszczach, nagromadza się w dużych ilościach w tkance nerwowej, hamując jej przewodzenie [6]. Być może, podobnie działają następujące wziewne środki znieczulające ogólnie: etylen ($\text{CH}_2 = \text{CH}_2$), cyklopropan, freon i halotan ($\text{CF}_3 - \text{CHClBr}$). Istnieje też inna teoria, zaproponowana przez Paulinga [6]. Według niej aktywność tych narkotyków jest uwarunkowana tworzeniem się klatratów (*clatratus* – zamknięty w klatce), czyli swoistych połączeń przeważnie dwóch substancji o niewielkim wzajemnym powinowactwie, jak chloroform i woda. Uczynnione siły van der Waalsa powodują to, że aktywniejsze cząsteczki wody za pomocą wiązań wodorowych tworzą rodzaj klatki, w której są zamknięte cząsteczki chloroformu (CHCl_3). Powstaje struktura wielocząsteczkowa, 14- lub 16-cząsteczkowa. Pod wpływem klatratu zostają okresowo zakłócone procesy biochemiczne mózgu, zmniejsza się ruchliwość jonów, zwłaszcza w okolicy złączy nerwowych – synaps, zwalnia się przebieg procesów enzymatycznych, procesów tworzenia się fosforanów i enzymów i następuje stan określany narkozą chirurgiczną. Struktura klatratowa jest nietrwała i rozpada się pod wpływem zmniejszonego ciśnienia wziewnego środka znieczulającego, a procesy biochemiczne mózgu zaczynają powracać do normy. Tak mogą działać: podtlenek azotu (N_2O), eter, etylen, cyklopropan, chloroform i halotan. Myślę, że elektrochemiczny

mechanizm działania można przypisać związkom obniżającym napięcie powierzchniowe, a więc detergentom, kwasom żółciowym i saponinom. Wraz z postępem badań nad kanałami jonowymi błon komórkowych, powstają nowe leki modyfikujące właściwości kanałów, na przykład w chorobach zwyrodnieniowych serca, które są wynikiem zakłóceń funkcjonowania kanałów Na^+ , K^+ i Ca^{2+} i w chorobie niedokrwiennej podaje się tego rodzaju leki, a w chorobie nadciśnieniowej powstałej na tle emocjonalnym podaje się leki blokujące kanały Ca^{2+} . Wydaje się, że w miarę poznawania elektrochemii komórek i tkanek, coraz częściej będziemy stosować leki o fizykochemicznym mechanizmie działania.

W końcu nie wolno zapomnieć o środkach znieczulających miejscowo, które zaaplikowane w odpowiednim stężeniu powodują odwracalne przerwanie przewodnictwa we włóknach nerwowych. Hamują one przechodzenie Na^+ do wnętrza komórki i zmniejszają przepuszczalność błony dla K^+ oraz zwalniają uwalnianie Ca^{2+} przed okresem depolaryzacji błony komórkowej. Uniemożliwiają w ten sposób proces depolaryzacji włókna i powodują przerwanie w nim przewodnictwa. Włókna cienkie i bez osłonki mielinowej łatwiej poddają się działaniu tych leków niż włókna grube i z otoczką mielinową. Najpierw zniesione zostaje uczucie bólu, a następnie czucie temperatury, dotyku i ucisku. Po wchłonięciu i przedostaniu się do krwi środki znieczulające miejscowo ulegają szybkiej przemianie, a produkty ich rozpadu wydalone są przez nerki do moczu. Do tej grupy leków zaliczamy pochodne kwasu benzoesowego, kwasu p-aminobenzoesowego, kwasu hydroksybenzoesowego oraz amidów i choliny. Pochodną kwasu benzoesowego jest kokaina (rys. 7).



Rys. 7. Kokaina – lek znieczulający miejscowo

Występuje w liściach *Erytroxylon coca* w Ameryce Południowej [7]. Liście żute przez tubylców dają uczucie zmniejszenia głodu, usuwają zmęczenie i poprawiają samopoczucie. Działa ona przez blokadę przewodnictwa w zakończeniach nerwów czuciowych, podana doustnie rozkłada się w przewodzie pokarmowym do nieczynnych związków. Stosowana jest wyłącznie do znieczuleń powierzchniowych, ale wpływa też pobudzająco na ośrodkowy

układ nerwowy, wywołując pobudzenie ruchowe i psychiczne, a nawet omamy. Przedawkowanie grozi narkomanom, którzy zażywają ją w postaci tabaczk, martwicą błony śluzowej nosa, wzmożoną agresją, depresją i w końcu śmiercią. Jest to pouczający przykład różnego działania tego samego leku, poprzez mechanizm elektrochemiczny na przewodnictwo nerwowe oraz poprzez mechanizm pobudzania ośrodków kory mózgowej.

Dedykowane Prof. dr. Zygmuntowi Kozłowskiemu

z okazji 70. urodzin

LITERATURA

- [1] N. W. Skinder, *Chemia a ochrona środowiska*, WSiP, Warszawa (1991)
- [2] B. Lewartowski, *Problemy*, 1, 2 (1992)
- [3] A. Pilawski, *Podstawy Biofizyki*, PZWL, Warszawa (1985)
- [4] E. Neher, B. Sakmann, *Pflügers Arch.*, **391**, 85 (1981)
- [5] W. Rusiecki, P. Kubikowski, *Toksykologia współczesna*, PZWL, Warszawa (1977)
- [6] A. Pawełczyk, *Chemia leków*, PZWL, Warszawa (1986)
- [7] J. Krupińska, W. Jańca, *Farmakodynamika*, PZWL, Warszawa (1986)

Natalia Wanda Skinder

ELEKTROCHEMIE UND ARZNEIWIRKUNG AUF ORGANISMUS

Jede chemische Substanz hat ihre physiologische Eigenschaften, sie kann also therapeutisch oder toxisch wirken. Diese Wirkung hängt unter anderen von der räumlichen Atomordnung in der Molekül, und auch vom Einführungsweg in den Organismus ab. Aber die Arznei – oder Giftwirkung findet ab und zu nach der Prinzip der Impulsübertragung durch Neuronen ins Gehirn und zurück statt; also der Befehl vom Gehirn durch peripheres Nervensystem in Organen, Drüsen, Muskeln oder in Geweben. Das ist ein gerade elektrochemischer Mechanismus. Die Arbeiten in Ionkanälen der Zellmembranen (E. Neher und B. Sakmann, Nobelpreis 1991) zeigen, daß transportierenden Systeme Gradienten von Konzentrationen Na^+ , K^+ , Ca^{2+} und von anderen Ionen quer der Zellmembranen bilden. Ionkanäle reagieren auf Umweltsveränderungen und auf Signale von anderen Zellen im Organismus. Arzneien, die Herzarrhythmie, Hochdruck und Herzischämie (Herzblutarmut) bekämpfen, werdem dem elektrochemischen Mechanismus unterzogen.

Es ist erbaulich, daß die formulierten elektrochemischen Rechte immer breitere Anwendung in der Wissenschaft finden.