

Биологическая активность. Развитие биологической реакции

Лекция 2

- **Биологической активностью** вещества называют его способность изменять функциональные возможности либо компонентов организма (*in vitro* или *in vivo*), либо живого организма в целом, либо сообщества организмов.

Факторы, определяющие биологическую активность вещества

- множество биологических объектов, их состояний и протекающих в них реакций; можно говорить об индивидуальной реакции на каждое вещество;
- способ попадания вещества в организм (доза, физическая форма, временной режим введения, место введения и т. д.);
- наличие или отсутствие дополнительных воздействий, предшествующих попаданию в организм химического соединения, сопутствующих ему или следующих за ним (действие других веществ, электромагнитных, гравитационных полей, температуры, давления, других организмов и т. д.);
- способ, время наблюдения, принцип подбора биообъекта, анализ информации и т. д.

Виды биологической активности:

- Раздражающее действие
- Дерматотоксичность
- Пульмотоксичность
- Нейротоксичность
- Гематотоксичность
- Гепатотоксичность
- Нефротоксичность
- Иммунотоксичность
- Мутагенность
- Канцерогенное действие

Цели определения биологической активности веществ

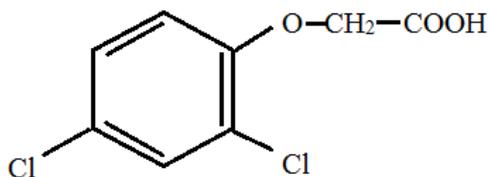
- выявление соединений, обладающих полезными свойствами, например, лекарств;
- обнаружение вредных биологических активностей, особенно таких видов активности, как мутагенная, канцерогенная и т. п.;
- поиск соединений, влияющих на продуктивность и биологическое равновесие естественных и искусственных экосистем (сельское, лесное, рыбное хозяйства, микробиологическая промышленность);
- установление соединений, которые могут вызвать неконтролируемое или недостаточно прогнозируемое нарушение биологического равновесия природных экосистем;
- нахождение соединений, которые могут служить реактивами для исследовательских работ в биологии, медицине;
- накопление знаний, позволяющих предсказывать биологическую активность вещества по его химической структуре.

Связь между структурой вещества и его биологической активностью

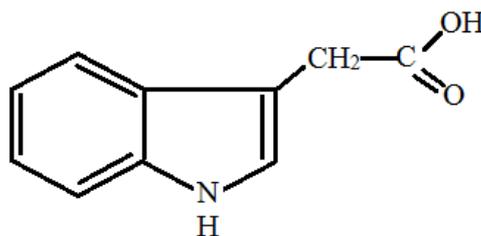
Структура-активность

- Молекулярная масса
- Плотность
- Молекулярный объем
- Теплопроводность
- Теплоемкость
- Поверхностное натяжение
- Вязкость
- И др.

- Наиболее эффективные яды – это соединения, являющиеся аналогами природных биорегуляторов

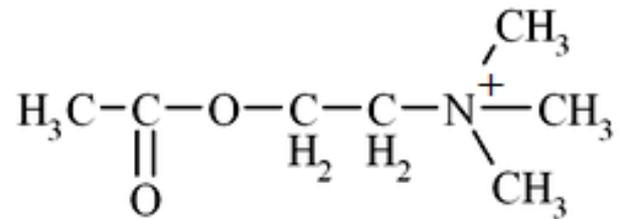


дихлорфеноксисукусная кислота

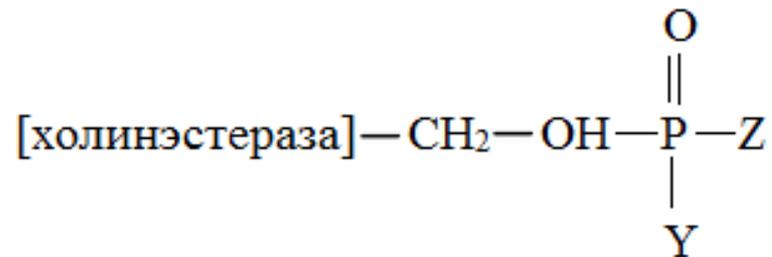
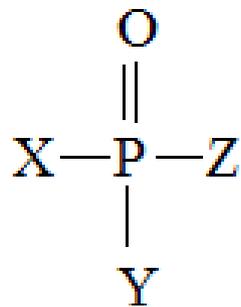
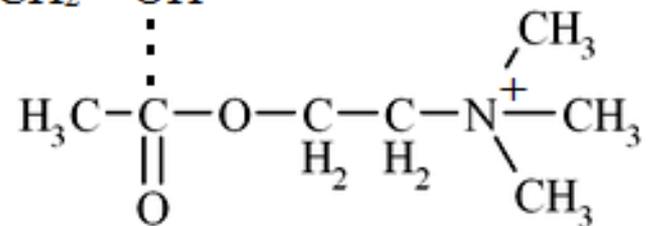
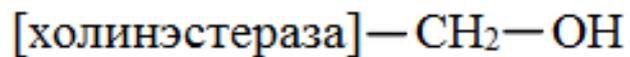


индолилуксусная кислота

- Оба вещества – производные уксусной кислоты, содержащие ароматический заместитель.



ацетилхолин



Показатели связи между структурой веществ и их биологической активностью

- *гидрофобность (липофильность)*, определяемая соотношением в структуре молекулы гидрофобных и гидрофильных групп;
- *ионизация* (или другой показатель распределения электронов);
- *содержание галогенов в молекуле*; замена атомов водорода в молекуле вещества на атомы галогенов увеличивает устойчивость данного соединения;
- *конформация молекул.*

Ионизация, ее связь с биологической активностью

- Все электролиты понижают температуру замерзания воды в значительно большей степени, чем можно было бы ожидать исходя из их молярной концентрации.
- Это послужило основанием для создания Аррениусом теории ионизации электролитов.

- вещества, обладающие большей биологической активностью в ионизированном состоянии;
- вещества, более активные в неионизированном состоянии;
- вещества, проявляющие биологическое действие в виде ионов и неионизированных молекул.

Мембранотропное действие ксенобиотиков

Типы мембранотропности

- *мембранная рецепция (прямая мембранотропность) считается доказанной, если установлено, что:*
 - а) вещество не проникает внутрь клетки, а избирательно накапливается в мембранах или специфически связывается;
 - б) эффекты отсутствуют в бесклеточных системах, которые не содержат мембранной фракции;
- *стимуляция или угнетение биосинтетических процессов, протекающих в мембранах. Под этим подразумевается изменение активности мембранных ферментов, скорости синтеза мембранных белков, липидов и т. д.;*
- *изменения барьерно-транспортных свойств мембраны;*
- *функциональное взаимодействие с веществами, действие которых на уровне мембран можно считать установленным.*

Концепция рецепторов

- Агонисты – вещества, связывающиеся с рецепторами и вызывающие биологический ответ
- Антагонисты – соединения, препятствующие взаимодействию агониста и не вызывающие биологической реакции (ослабляющие ее).

Принцип Эрлиха

- вещества не действуют, не будучи связанными

Критерии, по которым можно судить о наличии рецепторов

- высокое сродство, характеризующееся тем, что агент действует при низкой концентрации (10^{-9} М и ниже);
- различная биологическая активность пар оптических изомеров (стереоспецифичность) (так, например, право- и левовращающиеся формы атропина, морфина и адреналина сильно отличаются друг от друга по биологической активности);
- тканевая специфичность биологического действия веществ (например, адреналин оказывает мощное воздействие на сердечную мышцу, но очень слабо влияет на поперечнополосатые мышцы).

Физико-химические изменения в цитоплазме

- Вязкость
- Движение (хемотаксис – индуцируемое химическими агентами движение цитоплазмы)
- Изоэлектрическая точка цитоплазмы

Зависимость «доза-эффект»

- *с увеличением дозы увеличивается степень повреждения системы*

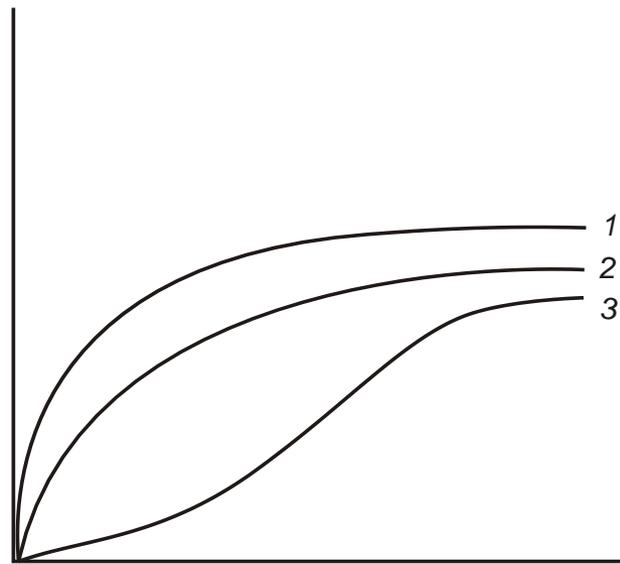
- физико-химические характеристики веществ после их адсорбции отличаются от их свойств в растворе
- вещество может обратимо адсорбироваться на поверхности клетки;
- адсорбция определяется суммой всех химических связей, образующихся между молекулами или молекулами и поверхностью
- на молекулу, которая адсорбируется из раствора на поверхности, действуют силы, стремящиеся вернуть ее в раствор. *Мерой способности вещества возвращаться в среду, т. е. деадсорбироваться, является его растворимость*

- процесс адсорбции обусловлен теми же типами связей, что и химические реакции, происходящие во всем объеме вещества
- особенности, определяющие количественные различия между реакциями, протекающими на поверхности и в растворе:
 - на поверхности создается стопроцентная концентрация вещества. Поскольку адсорбируемое вещество обладает ничтожной растворимостью, то при такой его концентрации вероятность химического взаимодействия значительно возрастает
 - поверхность характеризуется наличием ненасыщенных валентностей, которые в твердом веществе затрачиваются на связывание друг с другом составляющих его атомов. Чем мельче истолчен кусочек угля, тем больше в нем остаточных валентностей и тем более активным адсорбентом он окажется

Адсорбция

- Неспецифическая
- Специфическая

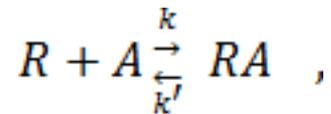
- энергия адсорбции постоянна и не зависит от степени заполнения поверхности;
- адсорбция происходит на локальных центрах, и адсорбированные молекулы между собой не взаимодействуют;
- максимальная возможная адсорбция соответствует полному заполнению монослоя.



- *H-кривые (1), Начальные значения концентраций адсорбированного вещества очень велики (адсорбция мицелл, ионов, имеющих высокую степень сродства и способных обмениваться с ионами, обладающими малой степенью сродства);*
- *L-кривые (2), нормальные изотермы Лэнгмюра (адсорбция молекул, ориентированных на поверхности горизонтально). Чем больше вещества адсорбировано, тем более затруднена его дальнейшая адсорбция;*
- *S-кривые (3), кооперативный эффект (адсорбция молекул вертикальной ориентации относительно поверхности). На начальном этапе, чем больше вещества уже адсорбировано, тем легче происходит дальнейшая адсорбция – кооперативный эффект.*

- *Аффинность* отражает степень сродства токсиканта к рецептору данного типа.
- *Эффективность* характеризует способность веществ вызывать определенный эффект после взаимодействия с рецептором.

- Рецепторы локализованы прямо на поверхности мембраны



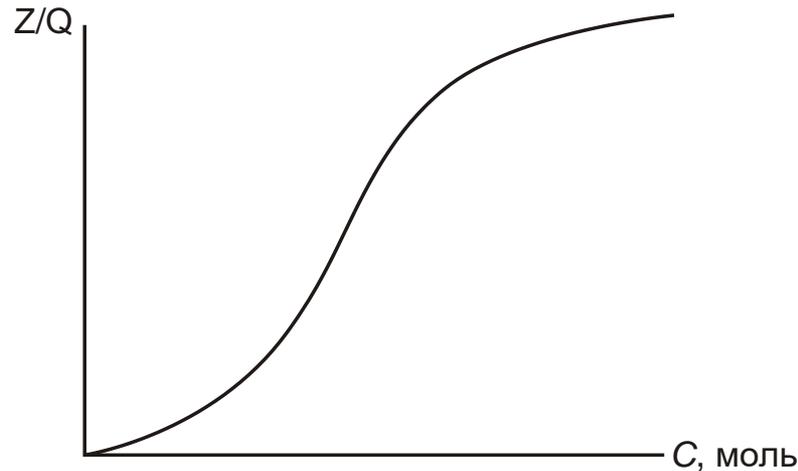
где k, k' – константы скоростей прямой и обратной реакций

- Отношение констант $k' / k = K$ называется *константой равновесия комплекса*. Она равна концентрации вещества, вызывающей половинное насыщение мест связывания:

$$Z = \frac{QK}{K + K} = \frac{Q}{2} ,$$

где Q – общая концентрация мест связывания; Z – скорость изменения концентрации комплексов лиганд – рецептор.

- Рецепторы располагаются внутри мембраны.



- Кооперативность бывает:
 - отрицательной, если присоединение каждой последующей молекулы затрудняется вследствие «посадки» предыдущей;
 - положительной, если присоединение каждой последующей молекулы облегчается вследствие «посадки» предыдущей.