



Korespondenční Seminář Inspirovaný Chemickou Tematikou

Ročník 12 (2013/2014)

Řešení série 4



Korespondenční seminář
probíhá pod záštitou
Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy
Hlavova 2030
128 43 Praha 2

Milí příznivci chemie i ostatních přírodovědných oborů!

Právě držíte v rukou řešení úloh poslední letošní série Korespondenčního Semináře Inspirovaného Chemickou Tematikou, KSICHTu. Už dvanáctým rokem ho pro vás připravují zaměstnanci a studenti Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, Vysoké školy chemicko-technologické v Praze, Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Univerzity Palackého v Olomouci, Technické univerzity v Liberci a Univerzity Pardubice.

Anketa

Nejprve bych chtěl všem poděkovat za vyplnění ankety. Sešlo se nám jich 24. Stejně jako loni jste se letos nejčastěji seznámili se seminářem ve škole (7) a pomyslnou druhou příčku i letos obsadilo seznámení na internetu (4). Většina ale už KSICHT řešila loni, takže vybrat nejoblíbenější úlohu 11. ročníku nebylo složité. Na prvním místě umístila úloha *Pečeme s KSICHTem* se šesti hlasy. Druhé až čtvrté místo shodně obsadily úlohy *Vzkaz od organizátorů KSICHTu (I/IV)*, *Fosgen* a *Vzkaz od organizátorů KSICHTu (II/IV)* se třemi hlasy. V letošním ročníku vás nejvíce zaujala úloha *Smažíme s KSICHTem* se čtyřmi hlasy, na druhém a třetím místě se shodně umístily úlohy *Příběh čarodějky Zagorky* a *Vařila myšička kašičku* se třemi hlasy. A teď to nejdůležitější, v příštím ročníku vás čeká seriál s názvem *(Al)chymická literatura v dějinách lidstva*.

Závěrem mnohokrát děkujeme za vaše názory, připomínky i děkované dopisy. Budeme se i nadále snažit vést KSICHT k vaší spokojenosti.

KSICHT a Nobelisté

Letošní ročník KSICHTu je veskrze Nobelovský. Nejenže na KSICHTim soustředění bude přednášet Jean Marie Lehn, který Nobelovu cenu dostal v roce 1987 za syntézu kryptandů, ale také vítěz letošního ročníku pojedje na setkání s Izraelskými nobelisty v srpnu letošního roku na Hebrejskou univerzitu v Jeruzaleme.

Přihláška do třináctého ročníku KSICHTu

Do dalšího ročníku KSICHTu se můžete přihlásit počínaje 1. červencem 2014 registrací¹ na našich webových stránkách. První sérii 13. ročníku očekávejte ve svých schránkách začátkem října.

Staňte se KSICHTím organizátorem

Pro ty z vás, kteří již teď litují, že se s KSICHTem již víckrát nesetkají, neboť již opouštějí řady středoškoláků, máme dobrou zprávu. Stačí se stát KSICHTím organizátorem a KSICHT z vašeho života nezmizí. Co pro to stačí udělat? Kontaktujte nás² a nebo ještě lépe: zkuste napsat krátkou úlohu o něčem, co vás poslední dobou zaujalo, a pošlete nám ji. Nebojte se, pomůžeme vám s ní a ještě se přitom naučíte, jak funguje vědecké peer-review recenzní řízení, což se vám může do života hodit. Už teď se na vaše úlohy těšíme.

Přejeme vám zdárné zakončení školního roku, příjemné prožití letních prázdnin a s mladšími řešiteli se těšíme na shledanou v příštím ročníku KSICHTu. Vám, odrostlejšími řešiteli, přejeme hodně úspěchů a doufáme, že řešení našeho semináře vám pomůže při dalším studiu a práci.

Vaši organizátoři

¹ <http://ksicht.natur.cuni.cz/prihlaska>

² ksicht@natur.cuni.cz

Řešení úloh 4. série 11. ročníku KSICHTu**Úloha č. 1: Periodická šnečkosměrka****(7 bodů)**

Autor: Luděk Míka

1. Řešení vtipu je následující: Pánové, můžete mi laskavě sdělit, co vás za oknem tak přitahuje?

2.

X		$T_f / ^\circ\text{C}$	$\rho / \text{kg/m}^3$	A_r
0,97	Radium	700	5,5	226,025
0,97	Lithium	180,54	0,53	6,941
1,01	Europium	822	5,25	151,964
1,01	Sodík	97,81	0,97	22,990
1,04	Vápník	839	1,54	40,078
1,08	Cer	799	6,77	140,116
1,11	Gadolinium	1313	7,89	157,25
1,14	Protaktinium	1600	15,37	231,036
1,20	Skandium	1541	2,99	44,956
1,22	Uran	1132	18,97	238,290
1,23	Hořčík	648,8	1,74	24,305
1,23	Niob	2468	8,58	92,906
1,30	Molybden	2617	10,28	95,940
1,32	Titan	1660	4,51	47,867
1,36	Technecium	2172	11,49	97,907
1,42	Stříbro	961,9	10,49	107,868
1,42	Zlato	1064	19,32	196,967
1,55	Olovo	327,5	11,34	207,200
1,60	Mangan	1244	7,44	54,938
1,75	Měď	1083	8,92	63,546
1,75	Nikl	1453	8,91	58,693
1,76	Polonium	254	9,2	208,982
1,82	Antimon	630,7	6,69	121,760
2,01	Bor	2075	2,46	10,811
2,06	Fosfor	44,1	1,82	30,974
2,20	Vodík	-259,14	0,000084	1,008
2,21	Jód	113,5	4,94	126,904
2,44	Síra	112,8	2,06	32,065
2,74	Brom	-7,2	3,14	79,904

3. Prvky v periodické tabulce jsou seřazeny podle protonového čísla, kdyby byly seřazeny podle relativní atomové hmotnosti, museli bychom přehodit jód

s tellurem, kobalt s niklem a argon s draslíkem. Tyto prvky mají jinou atomovou hmotnost, než by se dalo předpokládat, jejich seřazení do tabulky podle hmotnosti by pak nekorespondovalo se skupinovými trendy. Těchto nepřesností si všiml již Mendělejev, ale atomové hmotnosti těchto prvků považoval za nepřesně změřené. Řazení prvků bylo poté prokázáno pomocí spektroskopie.

4. Vzhledem k tomu, že na obrázku jsou alkalické kovy ve formě svých iontů (tedy již zoxidované), žádná bouřlivá reakce by se očekávat nedala, jediné co se dá očekávat, je solvatace těchto iontů molekulami vody.

5. Prvky jsou v tabulce seřazeny podle stoupající elektronegativity (byla použita elektronegativita podle Allreda-Rochowa).

Otázka 1 – 2,1 bodu, 2 – 2,9 bodu, 3 – 0,5 bodu, 4 – 0,5 bodu, 5 – 1 bod. Celkem 7 bodů.

Úloha č. 2: Srozumitelnost nade vše**(10 bodů)**

Autoři: Jan Bartoň a Miroslav Položij

- Data napsání textů podle pořadí v úloze: přibližně 3. století n.l., 1863, 1942, 1977.³
- Název návodu, spisu a autora, výsledný produkt a jeho použití:
 - Padělání smaragdu, Stockholm papyrus – Falešný smaragd (43), autor neznámý, pravděpodobně k podvodnému obohacení osoby výrobce nebo pro krásu.
 - Příprava Chloroformu, Technisch–Chemische Recepte (Sbírka návodů pro řemeslníky a domácí kutily) od Otto Dammera, mnoho použití, například rozpouštědlo, dříve anestetikum.
 - Roztok universální karbolový, Receptář chemicko technický od Josefa Brože. Použití jako desinfekce.
 - Organic synthesis – Carboxylation of aromatic compounds: Ferrocenecarboxylic acid od Perryho C. Reevese. Prekurzor v syntéze.

Návod A

- Drachma* byla váha starověké řecké mince stejného jména (1 drachma = 6 obolů) a odpovídá 4,3 g.
- První ingrediencí je moč neposkrvněného chlapce, druhou žluč z vola. Důvody pro přidávání těchto složek jsou především okultní. Chemicky se jedná o pufraci pH a změnu viskozity směsi.
- Copper green* odpovídá malachitu, *Armenian blue* azuritu, popřípadě ultramarínu (lapis lazuli).

Návod B

- Kolik litrů vody je třeba přidat do reakce, pokud jsme použili 12,26 litru 96% líhu?

$$V(H_2O) \cong m(H_2O) = m(C_2H_5OH) \cdot \frac{96\%}{90\%} \cdot \frac{400}{12,5}$$

³ Přičiněním tiskařského šotka chyběly čísla pro první dvě otázky, proto byly bodovány jako bonusové, celkově za 1 bod.

$$= \rho \cdot V(C_2H_5OH) \cdot \frac{96\%}{90\%} \cdot \frac{400}{12,5} = 0,802 \cdot 12,26 \cdot \frac{96\%}{90\%} \cdot \frac{400}{12,5} = 335,6 \text{ l}$$

- Z reakční směsi se uvolňuje chlor.
- Komplikovaně popsaná aparatura se jmenuje bublačka či probublávačka.
- Vznikne vodný roztok kyseliny chlorné a chlorovodíkové, který se dá dobře použít na čištění a dezinfekci. Pokud by se do roztoku vody přidal hydroxid sodný, vznikl by roztok chlornanu sodného známý jako *Savo*. (Chlornan sodný je výrazně méně baktericidní, ale stabilnější než kyselina chlorná.)

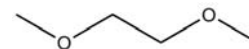
Návod C

- Přeložte názvy použitých chemikálií do češtiny.

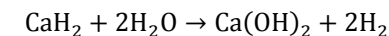
Resina Benzoës Sumatra	- Pryskyřice benzoová (sumaterská)
Resina Aloes	- Pryskyřice z aloe
Acidum salicylicum	- Kyselina salicylová (2-hydroxybenzoová)
Oleum Spicae	- Levandulový (popř. spikanardový) olej
Oleum Anisi	- Anýzový olej
Spiritus Vini	- Ethanol
Acidum oleinicum	- Kyselina olejová
Natrium hydroxydatum	- Hydroxid sodný
Aqua	- Voda
Natrium biboracicum	- Tetraboritan sodný (borax)
Acidum carbolicum	- Fenol (karbol)

- Digerovat znamená extrahovat, louhovat.

- Jedná se o nasládlý dehtový zápach, v povědomí veřejnosti je spojován se zápachem (vůní) nemocnic. Jsou po něm cítit také neježdě žampiony.

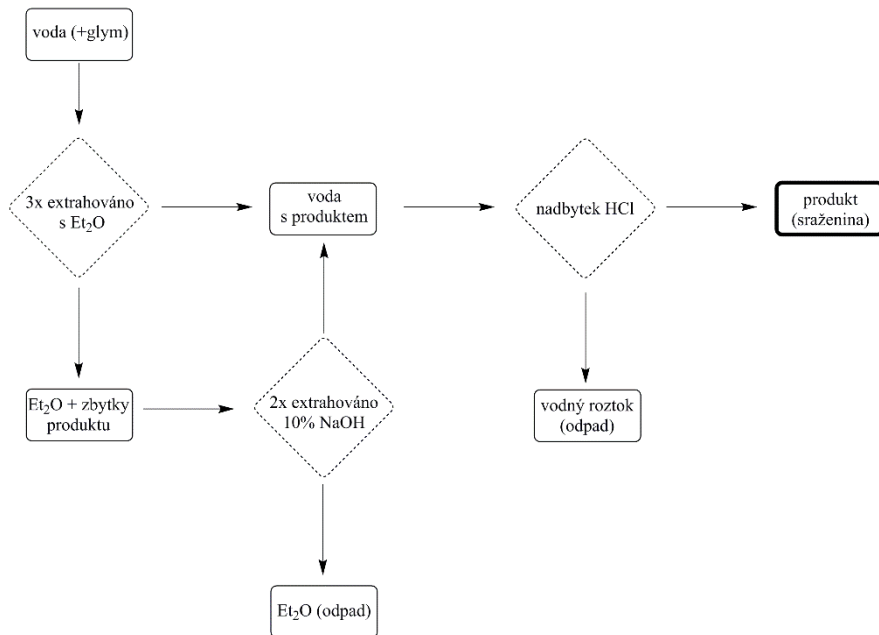
Návod D

- Hydrid vápenatý se používá k sušení rozpouštědel.

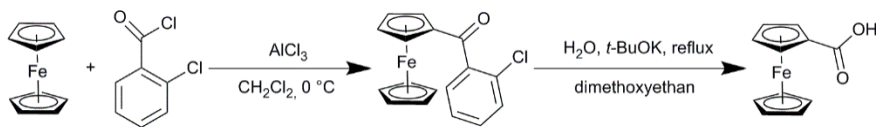


12. Jedná se protřepávání (promíchávání) dvou nemísitelných kapalin (zde voda a diethylether) za cílem oddělit látku nebo skupinu látek od sebe. *Back-extraction* je formálně totožná operace, pouze je látka extrahována zpět (zde z diethyletheru do vody).

13. Řešení vytřepávání vyjádřené vývojovým diagramem:



14. Schéma celé reakce (A→B→C):



Výpočet navážky ferrocenu, y je výtěžek (yield):

$$M(C_{10}H_{10}Fe) = 186,04$$

$$M(C_{11}H_{10}O_2Fe) = 230,04$$

$$m(C_{10}H_{10}Fe) = \frac{m \cdot M(C_{10}H_{10}Fe)}{M(C_{11}H_{10}O_2Fe) \cdot y} = \frac{17,0 \cdot 186,04}{230,04 \cdot 0,74} = \frac{19,2 \cdot 186,04}{230,04 \cdot 0,83} = 18,6 \pm 0,1 \text{ g.}$$

Otázka 1 – 0,2 bodů, 2 – 0,6 bodů, 3 – 0,4 bodů, 4 – 1,5 bodu, 5 – 0,2 bodů, 6 – 0,4 bodů, 7 – 0,6 bodů, 8 – 1 bodů, 9 – 0,2 bodů, 10 – 0,4 bodů, 11 – 0,4 bodů, 12 – 0,6 bodů, 13 – 2 bodů, 14 – 1,5 bodu. Celkem 10 bodů.

Úloha č. 3: Tajemství podmořských hlubin

(9 bodů)

Autorka: Petra Hrozková

1.

$$F_{vz} = \rho_{kapalina} \cdot g \cdot V$$

$$F_{vz} = \rho \cdot g \cdot \pi \cdot r^2 \cdot v$$

$$F_{vz} = 1025 \cdot 9,8 \cdot \pi \cdot (0,130)^2 \cdot 1,6$$

$$F_{vz} = 853 \text{ N}$$

$$\text{Plování: } F_{vz} = F_g$$

2.

$$F_g = F_{vz}$$

$$m_{soustava} \cdot g = \rho_{kapaliny} \cdot g \cdot V_{potapec}$$

$$(m_{potapec} + m_{zavazi}) \cdot g = \rho_{kapalina} \cdot g \cdot V_{potapec}$$

$$m_{zavazi} = \rho \cdot \pi \cdot r^2 \cdot v - m_{potapec}$$

$$m_{zavazi} = 1025 \cdot \pi \cdot (0,130)^2 \cdot 1,6 - 85$$

$$m_{zavazi} = 2,1 \text{ kg}$$

3.

$$F_{vz} = \rho \cdot g \cdot V$$

$$F_{vz} = \rho \cdot g \cdot \pi \cdot (r + d)^2 \cdot (v + 2d)$$

$$F_{vz} = 9,8 \cdot 1025 \cdot (0,130 + 0,005)^2 \cdot (1,6 + 2 \cdot 0,005) \cdot \pi$$

$$F_{vz} = 926 \text{ N}$$

4. Určete hmotnost závaží, aby potápeč plovat i v neoprenu.

$$m_{zavazi} = \rho \cdot \pi \cdot (r + d)^2 \cdot (v + 2d) - m_{potapec} = \frac{F_{vz}}{g} - m_{potapec}$$

$$m_{zavazi} = 1025 \cdot \pi \cdot (0,13 + 0,005)^2 \cdot (1,6 + 2 \cdot 0,005) - 85 = \frac{926}{9,8} - 85$$

$$m_{zavazi} = 9,5 \text{ kg}$$

5.

$$m_{zavazi} = 1000 \cdot \pi \cdot (0,13 + 0,003)^2 \cdot (1,6 + 2 \cdot 0,003) - 85$$

$$m_{zavazi} = 4,2 \text{ kg}$$

6.

$$n = \frac{pV}{RT}$$

$$n = \frac{200 \cdot 10^5 \cdot 0,015}{8,314 \cdot 294,15}$$

$$n = 122,7 \text{ mol}$$

Hmotnost vzduchu:

$$m = n \cdot M = 3552,6 \text{ g}$$

7.

$$n = \frac{150 \cdot 10^5 \cdot 0,015}{8,314 \cdot 294,15}$$

$$n = 92,0 \text{ mol}$$

8.

$$n_{nadech} = \frac{101325 \cdot 0,0005}{8,314 \cdot 294,15} = 20,7 \text{ mmol}$$

$$nadechy = \frac{92,0}{0,0207} = 4441$$

$$18 \text{ nádechů/minuta: } doba = \frac{4441}{18} = 247 \text{ min}$$

9. P(1) = 15 · 10⁶ Pa

$$P(2) = h \cdot \rho \cdot g = 20 \cdot 1025 \cdot 9,8 = 200\,900 \text{ Pa (tlak v hloubce 20 m)}$$

$$P(atm) = 101\,325 \text{ Pa}$$

$$V(1) = 15 \text{ l (objem lahve)}$$

$$V(2) = \text{hledaný objem vzduchu}$$

$$T = 283,15 \text{ K}$$

Vypočet objemu vzduchu při izotermickém ději:

$$p_1 \cdot V_1 = p_2 \cdot V_2$$

$$V_2 = \frac{p_1 \cdot V_1}{p_2 + p_{atm}} = \frac{15 \cdot 10^6 \cdot 0,015}{200\,900 + 101\,325} = 1,2 \text{ m}^3 = 744,5 \text{ dm}^3$$

Množství vzduchu v hloubce 20 m přepočítané na látkové množství.

$$n = \frac{(p_{atm} + p_2) \cdot V}{R \cdot T} = \frac{(101\,325 + 200\,900) \cdot 7,44 \cdot 10^{-1}}{8,314 \cdot 283,15} = 95,58 \text{ mol}$$

Počet molů vzduchu v jednom nádechu:

$$n = \frac{p \cdot V}{R \cdot T} = \frac{(200\,900 + 101\,325) \cdot 0,5 \cdot 10^{-3}}{8,314 \cdot 283,15} = 6,42 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

$$pocet\ nadechu = \frac{95,58}{6,42 \cdot 10^{-2}} = 1\,488 \text{ nádechů}$$

10.

$$p_{O_2} = p \cdot y_{O_2} = 101\,325 \cdot 0,21 = 21,278 \cdot 10^3 \text{ Pa}$$

11.

$$p_{O_2} = (p_{atmo} + p_{hydrost}) \cdot y_{O_2}$$

$$p_{O_2} = 0,21 \cdot (101325 + 20 \cdot 9,8 \cdot 1025) = 63,5 \cdot 10^3 \text{ Pa}$$

12.

$$p_{O_2} = (p_{atmo} + p_{hydrost}) \cdot y_{O_2}$$

$$p_{hydrost} = \frac{p_{O_2} - p_{atmo} \cdot y_{O_2}}{y_{O_2}}$$

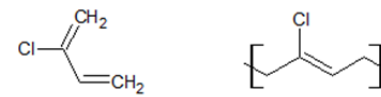
$$h = \frac{p_{O_2} - p_{atmo} \cdot y_{O_2}}{y_{O_2} \cdot g \cdot \rho} = \frac{160000 - 101325 \cdot 0,21}{0,21 \cdot 9,8 \cdot 1025} = 65,8 \text{ m}$$

13. .

$$y_{O_2} = \frac{p_{O_2}}{p} = \frac{150000}{803600 + 101325} = 0,17 = 17 \%$$

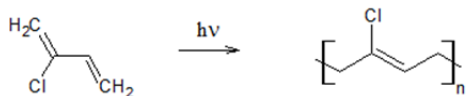
Směs může obsahovat maximálně 17 % kyslíku, zbytek může být například inertní helium.

14. Strukturální vzorec monomeru a základní jednotka polymeru:



Systematický název monomeru: 2-chlorbuta-1,3-dien.

15. Radikálová polymerace.



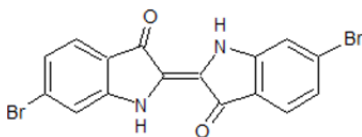
16. Kesonová (dekompresní) nemoc je způsobena zvýšenou rozpustností dusíku za zvýšeného tlaku. Při následném výstupu se dusík začne uvolňovat a vzniklé bublinky mohou působit potíže. Proto je nutné výstup provádět pomalu, aby se dusík mohl postupně uvolňovat z těla. Pro různé hloubky je podle tabulek stanovena rychlost výstupu a doporučené zastávky v různých hloubkách.

Při nečekaném vynoření je několik možností. Pokud to podmínky dovolují, může se potápěč po vyřešení problému znovu zanořit a provést postupnou dekompresi sám. V případě závažné dekompresce je potápěč převezen do dekompresní komory. Zde je vystaven příslušnému tlaku, ze kterého se vynořil a probíhá řízené, pro člověka bezpečné snižování tlaku na atmosférickou hodnotu.

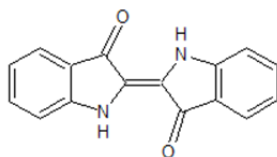
17. Potápěč je tvořen z více jak 70 % vodou, která je špatně stlačitelná. Tělo je schopno odolat všemi směry působícímu tlaku a nepodlehne deformaci.

18. Ostranka jaderská

Tyrský purpur - vzorec



Indigo



Otázka 1 – 0,25 bodu, 2 – 0,5 bodu, 3 – 0,25 bodu, 4 – 0,5 bodu, 5 – 0,25 bodu, 6 – 0,25 bodu, 7 – 0,25 bodu, 8 – 0,25 bodu, 9 – 1,25 bodu, 10 – 1 bod, 11 – 0,5 bodu, 12 – 1 bod, 13 – 1 bod, 14 – 0,75 bodu, 15 – 0,25 bodu, 16 – 0,25 bodu, 17 – 0,25 bodu, 18 – 0,25 bodu. Celkem 9 bodů.

Úloha č. 4: Po stopách arsenu II

(14 bodů)

Autoři: Alice Jarošíková a Alan Liška

1. a) Pniktogeny (z řečtiny: „dusivé věci“)

b) Albertus Magnus ve 13. století arsen připravil v kovové formě redukcí tavením auripigmentu As_2S_3 s mýdlem. Běžný průmyslový postup zahrnuje pražení As_2S_3 na vzduchu (1a) vedoucí ke vzniku oxidu arsenitého. K jeho redukcí lze použít téměř jakékoliv běžné redukční činidlo, např. dřevěné uhlí (1b). Budou uznávány i nesčetné další správné odpovědi.



c) (i) Dosud bylo popsáno víc než 400 minerálů obsahujících arsen (původní tvrzení je špatné).

(ii) Tvrzení je v pořádku.

(iii) Skupina As, Sb a Bi se skutečně v přírodě vyskytuje převážně ve sloučeninách s chalkogeny než v podobě oxidů nebo křemičitanů (správné tvrzení).

2. a) Jedná se o bukovskýt, který objevil Antonín Bukovský.

b) Jedná se o hydratovaný arseničnan železitý $\text{FeAsO}_4 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$.

Platí vztahy (2–4)

$$K_s = [\text{Fe}^{3+}] \cdot [\text{AsO}_4^{3-}] \quad (2)$$

$$c(\text{AsO}_4^{3-}) = [\text{AsO}_4^{3-}] \cdot \alpha(\text{AsO}_4^{3-}) \quad (3)$$

$$c(\text{Fe}^{3+}) = [\text{Fe}^{3+}] \cdot \alpha(\text{Fe}^{3+}) \quad (4)$$

a látková bilance (5),

$$c(\text{FeAsO}_4) = c(\text{Fe}^{3+}) = c(\text{AsO}_4^{3-}) \quad (5)$$

z čehož plyne výraz (6) pro analytickou koncentraci specií obsahujících arsen.

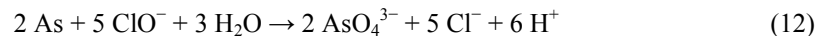
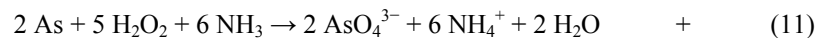
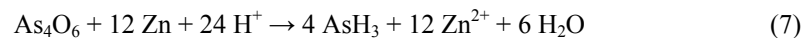
$$c(\text{AsO}_4^{3-}) = [K_s \cdot \alpha(\text{Fe}^{3+}) \cdot \alpha(\text{AsO}_4^{3-})]^{1/2} \quad (6)$$

Po dosazení vychází hodnota $2,46 \cdot 10^{-4}$ mol/l, což lze snadno přepočítat na obsah As 18,4 mg/l.

3. a) Scheeleho zeleň lze formulovat např. jako CuHAsO_3 , ale lze akceptovat i stechiometrie $\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$ nebo $\text{Cu}_2\text{As}_2\text{O}_5$ (záleží na postupu přípravy, stáří preparátu, vlhkosti okolního prostředí apod.). Svinibrodská zeleň je podvojný arsenitan–octan diměďnatý $\text{Cu}_2(\text{AsO}_3)(\text{CH}_3\text{COO})$.

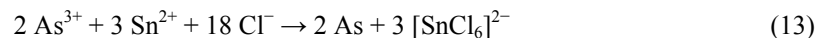
b) Pařížská zeleň je synonymem pro svinibrodskou zeleň.

4. a) Jedná se o Marshovu(-Liebigovu) zkoušku. Podstatou důkazu je redukce vzorku obsahujícího sloučeniny arsenu na těkavý arsan (7), který je žiháním v odvodně skleněné trubici rozložen na elementární kovový arsen (8) tvořící třpytivý nálet („zrcátko“). Některé varianty experimentu zahrnují také zapálení vodíku s příměsí arsanu na konci trubice (9) a sledování zbarvení plamene (světle modré), případně tvorbu kouře As_4O_6 (10). Podstatnou vlastností arsenového „zrcátka“ je jeho oxidovatelnost. Lze jej rozpustit v roztoku peroxidu vodíku (11) nebo alkalického chlornanu (12). Tím se liší výsledek pokusu od případu, kdy by namísto arsenu byl ve vzorku přítomen antimon [2a]. V literatuře lze najít i jiná provedení, např. s využitím porcelánové misky za trubici apod. Pochopitelně budou uznávány všechny principiálně správné odpovědi.

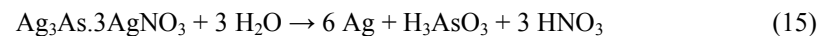
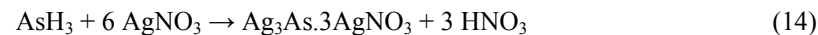


b) V případě (i) kaňkitu i (ii) Scheeleho zeleni by se dal použit nemoifikovaný postup, protože v kyselém prostředí by se uvolnily příslušné částice H_3AsO_4 , resp. H_3AsO_3 , které lze redukovat nascentním vodíkem na AsH_3 . Pokud by byl jako vzorek použit manganostibit $(\text{Mn,Fe})_7(\text{SbO}_4)(\text{AsO}_4,\text{SiO}_4)\text{O}_4$, nebyl by výsledek bez předchozí separace jednoznačný (vytvořilo by se směsné „zrcátko“ arsenu a antimonu, z něhož by se působením peroxidu vodíku nebo chlornanu sodného rozpustil pouze arsenový podíl).

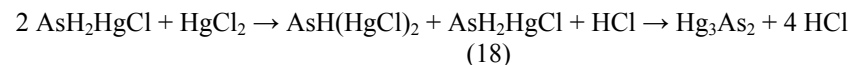
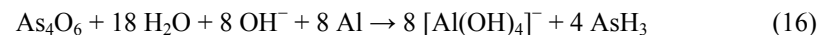
c) (i) Bettendorfova zkouška spočívá ve snadné redukovatelnosti arsenitých částic cínatými ionty na kovový arsen. Protože všechny výchozí látky jsou rozpuštěny, dochází k viditelnému srážení (13).



(ii) Gutzeitův důkaz začíná analogicky jako Marshova zkouška, tj. redukcí As ve vzorku vodíkem ve stavu zrodu na plynný arsan (7). Vyvinutý vodík s arsanem je pak probubláván roztokem dusičnanu stříbrného za vzniku žlutého nerozpustného podvojného arsenidu-dusičnanu stříbrného (14), který po chvíli černá vlivem rozkladu na kovové stříbro (15).



(iii) Fleitmannova zkouška je variantou Marshovy a Gutzeitovy strategie ve smyslu převedení As ze vzorku do podoby AsH_3 , ale v zásaditém prostředí, např. kovovým hliníkem (16). Vznikající arsan se absorbuje do filtračního papíru předem navlhčeného roztokem HgCl_2 (popř. AgNO_3) přiloženého k ústí zkumavky. Vznik arsenidu rtuťnatého se projevuje přechodným žlutým zbarvením (17), které postupně ztmavne a zhnědne (18).



(iv) Berzeliova zkouška je značně jednodušší na provedení: směs vzorku je zahřívána s kyanidem draselným ve zkumavce. Přitom dochází k vyredukování kovového arsenu, který desublimuje na chladnějších stěnách zkumavky v podobě „zrcátka“ (19).



5. a) Varianta rovnice, která se nabízí z předložených tabelovaných hodnot termodynamických veličin, je následující (20).



Přitom se předpokládá elementární znalost reakce kyselinotvorného oxidu s vodou (21).



b) Podmínkou „zastavení“ reakce je dosažení jednotkové podmíněné rovnovážné konstanty K' . S použitím dat z Tab. 1 v zadání úlohy a základních vztahů z chemické termodynamiky (22) a (23) je zřejmé, že pro rovnováhu (20) vychází $\log K = -0,83$.

$$\Delta G^\circ = -zE^\circ F \quad (22)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad (\text{v rovnováze}) \quad (23)$$

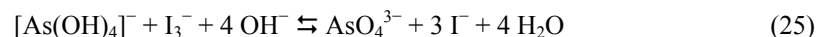
Vztah rovnovážné konstanty K a podmíněné rovnovážné konstanty K' je s ohledem na stechiometrii rovnováhy (20) dán rovnicí (24),

$$K = K' [\text{H}^+]^2 \quad (24)$$

do které lze dosadit $K' = 1$ a výsledkem je $[\text{H}^+] = 0,385 \text{ mol/l}$. Odpovídající pH je tedy 0,41.

Pro (i) pH 0 je s ohledem na platnost relace (24) K' numericky přímo rovna $K = 10^{-0,83} = 0,15 < 1$, rovnováha (20) je tedy posunuta doleva a kyselina arseničná oxiduje jodidový anion.

V případě (ii) zásaditého roztoku o pH 14 je nutno nejprve konstruovat příslušný chemický model založený na převažující existenci (viz hodnoty $\text{p}K_a$) deprotonizovaných forem oxokyselin, které v něm vystupují: AsO_4^{3-} a $[\text{As}(\text{OH})_4]^-$. Uvažovaná rovnováha má tedy tvar (25) a její rovnovážná konstanta K dosahuje s ohledem na pravidla skládání rovnováh logaritmické hodnoty 43,8. Poněvadž ze stechiometrie rovnováhy (25) plyne vztah (26) mezi podmíněnou rovnovážnou konstantou K' a rovnovážnou konstantou K a dále pro pH 14 platí, že $[\text{OH}^-] = 1 \text{ mol/l}$, je zřejmé, že za těchto podmínek je $K' = K/1^4 = 10^{43,8} = 6,31 \cdot 10^{43} \gg 1$. Rovnováha je tak kvantitativně posunuta doprava a lze konstatovat, že arsenitan je oxidován trijodidovým anionem.



$$K = K'/[\text{OH}^-]^4 \quad (26)$$

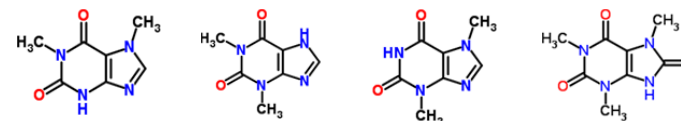
Otázka 1 – 1,5 bodu, 2 – 2 body, 3 – 0,5 bodu, 4 – 5,5 bodu, 5 – 4,5 bodu.
Celkem 14 bodů.

Úloha č. 5: Kafičko

(11 bodů)

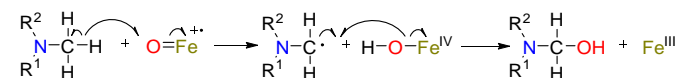
Autor: Karel Berka

- Ke stanovení metabolitů a obecně stopových množství se nejčastěji používá HPLC-MS nebo obecně metody s dostatečným předčištěním a mezí detekce.
-

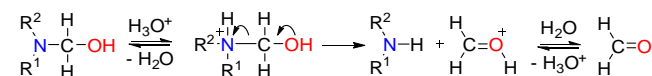


Px paraxanthin Tp theofyllin Tb theobromin TmU kyselina 1,3,7-trimethylmočová

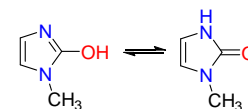
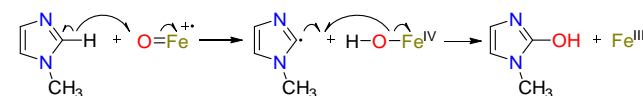
- N -demethylace se skládá ze dvou hlavních kroků: nejprve se na železu z hemu naoxiduje methyl,



kteří potom zreaguje s vodou za demethylace a vzniká formaldehyd.



Oxidace probíhá podobně, jen v druhém kroku výsledný produkt izomeruje.



- Libovolně dvě reakce z následujícího seznamu: glukuronidace, sulfatace, methylace, acetylace, konjugace

5. CYP3A4: TmU

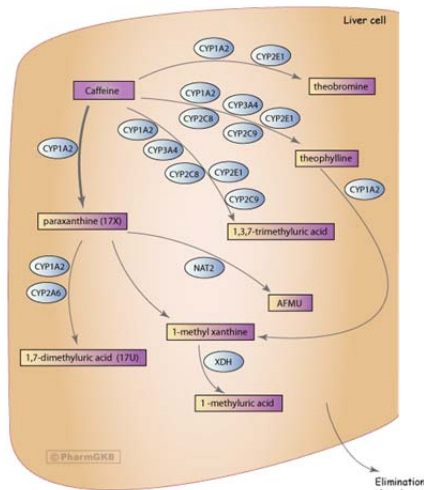
CYP2C9: Tp

CYP2D6: Tp

6. Zastoupení se mezi jednotlivými CYPy liší:

met.	3A4	2C9	2D6
TmU	81%	7%	35%
Tp	19%	93%	65%
Tb	0%	0%	0%
Px	0%	0%	0%

Odpovídá to rovněž prokázanému metabolismu kofeinu – viz obrázek z PharmGKB databáze.



7. Při součtu koncentrací 1 μM vychází výsledné SMARTCyp skóre:

met.	%	SMARTCyp
TmU	0	
Tp	4	44 kJ/mol
Tb	12	41 kJ/mol
Px	84	36 kJ/mol

8. Byl jsem docela zvědav, jaká léčiva zkusíte modelově metabolizovat, a tady je tedy drobná statistika:

Jednoznačně zvítězila analgetika (6x, např. ibuprofen, paracetamol), pak se vyskytly látky ovlivňující nervovou soustavu (5x, např. diazepam) a posléze se vyskytlo i antihistaminikum (1x, desloratadin) a antibiotikum (1x, tetracyklin).

Byl uznáván metabolismus libovolného léčiva.

Otázka 1 – 1 bod, 2 – 2 body, 3 – 2 body, 4 – 1 bod, 5 – 1,5 bodu, 6 – 1,5 bodu, 7 – 1,5 bodu, 8 – 0,5 bodu. Celkem 11 bodů.

Seriál: Metabolismus léčiv – 4. díl

Metabolický galimatyáš

Autoři: Karel Berka a Jana Merhautová



Náš seriál o metabolismu léčiv pomalu končí. V tomto posledním díle si ukážeme, že v živých organismech bezpochyby platí okřídlený výrok, že všechno souvisí se vším.

Minule jsme si představili, jaké enzymy se účastní metabolismu léčiv. Nastínili jsme si ale jen obecné mechanismy a do detailů jsme se nepouštěli. Mohli bychom, rádi bychom, ale máme také rádi naše lesy a vaše oči... ☺ O biotransformaci léčiv by se totiž dalo psát stále. Farmakokinetické bádání není zdaleka u konce, spoustu toho ještě neznáme a tato tajemství čekají třeba právě na vás.

Metabolismus máme každý trochu jiný, a to nejen na základě naší genetické výbavy, ale také podle stáří, pohlaví, zdravotního stavu a také podle toho, s jakými látkami se dostaneme do styku, ať už se jedná o složky potravy, polutanty životního prostředí nebo léčiva. Na všechny tyto podněty náš organismus přirozeně reaguje. Obecně je možné říct, že dochází k indukci, nebo naopak k inhibici metabolismu, a to nejčastěji v játrech a ve střevě.

Indukce metabolismu

K indukci dochází, pokud si buňky vyrobí na základě nějakého podnětu (např. chemické látky, stresu) větší množství funkčních biotransformačních enzymů, tedy hlavně cytochromů P450 (CYP), cytochrom reduktázy, ale i dalších enzymů. Tím se zvýší metabolická kapacita a podané léčivo, které je substrátem těchto enzymů, se pak rychleji metabolizuje. Nejčastějším mechanismem, jakým k tomuto nárůstu množství funkčního enzymu dojde, je ovlivnění exprese genů (tedy výroby mRNA a proteinů) hlavně na úrovni aktivace transkripce genu z DNA do mRNA. Každá podrodina CYP má jiný receptor, který reaguje na specifickou třídu indukujících látek. Např. CYP1A1 je indukován nejprve pomocí vazby polycyklických aromatických uhlovodíků (PAH) na receptor označovaný jako AhR. CYP3A4 metabolizuje nejširší spektrum látek, takže nepřekvapí, že tento enzym indukují vazby na receptory PXR, CAR, RXR, či GR⁴... Krátký výčet látek, které indukují CYP, je uveden v Tabulce 1.

⁴ Jaderné receptory – nacházejí se v cytoplasmě nebo přímo jádře, po vazbě ligandu se vážou na specifické úseky DNA a řídí transkripci určitých genů: AhR – receptor pro aromatické uhlovodíky; PXR – pregnanový X receptor; CAR – konstitutivní androstanový receptor; RXR – retinoidní X receptor; GR – glukokortikoidní receptor

Tabulka 1 – Látky, které indukují cytochrom P450

Klasifikace	Příklad	Použití, výskyt
Alkohol	ethanol	nápoje
Léčiva	barbituráty rifampicin	starší sedativa, antiepileptika antibiotikum
Léčivé rostliny	hyperforin	třezalka tečkovaná
Složky potravy	glukosinoláty	brukvovitá zelenina
Polutanty	DDT, PAH	pesticid, cigaretový kouř

Inhibice metabolismu

Při inhibici dochází k blokování dostupných enzymů, a tím ke snížení účinnosti metabolického systému. Léčivo se může v organismu kumulovat, což může vést k nežádoucím účinkům a projevům toxicity. Ale tento princip lze i otočit a využít ku prospěchu – pokud jsou biotransformační enzymy inhibovány, stačí použít menší dávku léčiva, které je substrátem těchto enzymů, aby se dosáhlo stejného účinku. To lze využít např. v léčbě AIDS: kombinují se antivirotika, která jsou substrátem určité izoformy CYP, s látkami, které tuto izoformu inhibují. Takováto kombinace antivirotik, které mají zároveň odlišné mechanismy účinku, se snaží bránit vzniku nežádoucích účinků jednotlivých léčiv a také rozvoji rezistence viru na antivirotika.

Tabulka 2 – Vybrané inhibitory CYP3A4

Látka	K_i [nM]	Typ inhibice
klotrimazol	0,25-150	kompetivní
ketokonazol	15-80 000	nekompetitivní
ritonavir	17	smíšený
saquinavir	700	kompetitivní

Inhibice může probíhat několika mechanismy: buď (i) inhibitor soutěží se substrátem o aktivní místo (tzv. kompetitivní inhibice), nebo (ii) může způsobit blokádu enzymu nezávisle na vazbě se substrátem (tzv. nekompetitivní inhibice), nebo (iii) obě tyto možnosti najednou (smíšená inhibice). Příklady inhibitorů uvádí Tabulka 2. Sloučeniny obsahující ve struktuře dvojnou nebo trojnou vazbu mezi uhlíky⁵ dokonce fungují jako tzv. sebevražedné substráty, jejichž oxidace na CYP současně zničí hem a uvolní z něj porfyrin.

Důležitým parametrem inhibice biotransformační reakce je inhibiční konstanta K_i , která udává, jaká koncentrace inhibitoru stačí ke zpomalení rychlosti biotransformace na polovinu. Čím nižší je hodnota této konstanty, tím menší koncentrace inhibitoru stačí k zablokování reakce.

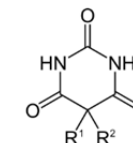
⁵ Například složka hormonální antikoncepce – ethynylestradiol, ale také plyny ethylen či acetylen. Ne vždy se však takováto reakce klinicky projevuje, záleží na dávce a dalších okolnostech.

Biologické projevy indukce a inhibice metabolismu

Jak inhibice, tak i indukce tedy výrazným způsobem mění hladinu jednotlivých metabolických enzymů. V prvním případě je enzymů méně a léčivo se metabolizuje pomaleji nebo vůbec. V druhém případě pak naopak léčivo je přeměňováno ještě rychleji než normálně a abychom dosáhli stejného efektu, tak musíme použít větší dávku. V následujících bodech se zaměříme na jednotlivé možné biologické projevy změn metabolismu, které z jeho studia činí velmi zajímavou oblast.

Léková tolerance

Po dlouhodobém opakovaném podávání léčiva může vzniknout stav tolerance, který je charakteristický tím, že je třeba průběžně zvyšovat podávanou dávku, aby bylo možné dosáhnout stejné intenzity účinku. Léková tolerance může mít různé příčiny a jednou z nich je právě i indukce biotransformačních enzymů. Taková situace byla pozorována například při dlouhodobém podávání barbiturátů. To jsou látky, které se v minulosti používaly jako sedativa a hypnotika a byly i často zneužívány. S rizikem lékové tolerance je nicméně třeba počítat u každého dlouhodobě podávaného léčiva.



barbiturát

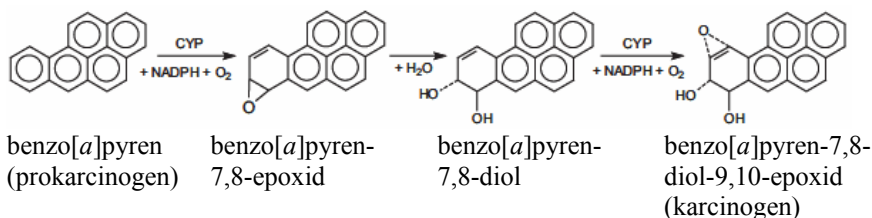
To jsou látky, které se v minulosti používaly jako sedativa a hypnotika a byly i často zneužívány. S rizikem lékové tolerance je nicméně třeba počítat u každého dlouhodobě podávaného léčiva.

Variabilita v odpovědi na léčivo

Přehnané pití alkoholu a kouření vedou k indukci některých CYP, a tím k možnému ovlivnění účinnosti podávaných léčiv. Typickým příkladem takové interakce je silný kuřák s astmatem nebo rozedmou plic, který na své dechové potíže užívá teofylin. Cigaretový kouř indukuje CYP1A2, který je zároveň biotransformačním enzymem teofylinu. Dávky léčiva je tak potřeba u tohoto pacienta navýšit až o 1/3, a pokud se v průběhu léčby rozhodne přestat kouřit, je potřeba tomu dávkování opět přizpůsobit.

Změna toxicity léčiv

Některé látky jsou samy o sobě inertní a neškodné, dokud nejsou aktivovány metabolismem. Klasickým případem je skupina prokarcinogenů – látek, které jsou karcinogenní až po oxidaci CYP. Nejznámější taková látka je benzo[*a*]pyren, což je polycyklický aromatický uhlovodík, hlavní složka např. cigaretového kouře, která vzniká při nedokonalém spalování. Benzo[*a*]pyren je v organismu postupně přeměňován CYP1A (který současně indukuje) na epoxid, který se pak rozkládá pomocí epoxidhydrolázy, a po další epoxidaci CYP1A a nebo CYP3A dojde k vytvoření karcinogenního produktu.



Podobně biotransformací paracetamolu na CYP2E1 vzniká hepatotoxický produkt NAPQI⁶. CYP2E1 je za fyziologických podmínek málo zastoupen a hepatotoxický produkt je okamžitě zpracováván dalšími detoxifikačními reakcemi (např. konjugací s glutathionem). Pokud se ale zásoba glutathionu vyčerpá (např. po podání velmi vysoké dávky paracetamolu) nebo je CYP2E1 indukován alkoholem nebo kouřením, zvýší se výrazně riziko poškození jater.

Aktivace biotransformací může být ale také žádoucí. Tzv. proléčiva (prodrugs) jsou podávána ve farmakologicky neúčinné formě a účinnými se stávají právě až po biotransformaci. Takto jsou podávána například některá antivirotika (oseltamivir – Tamiflu®).

Lékové interakce na úrovni biotransformace

Zeptejte se někdy svých prarodičů, kolik různých léků užívají. Často se totiž právě u seniorů setkáváme s jevem, kterému se říká polypragmázie a kterým označujeme podávání více různých léčiv současně. Vysoký krevní tlak a cholesterol, bolest kloubů... A hned tu máme třeba kombinaci dvou různých antihypertenziv, k tomu léčivo na úpravu zvýšeného cholesterolu a léčivo upravující krevní srážlivost jako prevenci infarktu myokardu a ještě také něco proti bolesti. Kromě toho, že se (nejen) starším lidem špatně pamatuje, jak se který lék správně užívá (ráno, v poledne, večer; na lačno, po jídle apod.), může mezi léčivy docházet k lékovým interakcím. Z hlediska farmakokinetiky si léčiva vzájemně mohou bránit v absorpci ze zažívacího traktu, mohou se vytěšňovat z vazby na plazmatické bílkoviny, mohou si „zavazet“ při exkreci ledvinami a mohou si vzájemně samozřejmě ovlivňovat i biotransformaci.

Neplatí ale, že by jakákoli kombinace dvou a více léčiv vedla k neúčinnosti léčby nebo k poškození pacienta. Na druhou stranu je již známa spousta kombinací, které mají nebezpečné následky. Například potransplantační podání cyklosporinu⁷, který je substrátem CYP3A4, společně s rifampicinem⁸, který

tvorbu tohoto cytochromu indukuje, vedlo k odmítnutí transplantovaného orgánu. CYP3A4 je „místem činu“ i v praxi běžnější, ale neméně závažné interakce statinů, což jsou léčiva na úpravu zvýšeného cholesterolu a substráty CYP, a makrolidových antibiotik (např. klarithromycinu, inhibitorů CYP). V tomto případě dochází k mnohonásobnému zvýšení hladiny statinů, což vede k projevům toxicity – poškození nebo i rozpad kosterního svalstva, uvolnění množství K⁺ a myoglobinu. Tento stav může být fatální.

I lékové interakce lze ovšem využít, například při léčbě nádorů. Nádory, které se podávají chemoterapii začínou bránit tím, že zvýší expresi enzymů a transportérů účastnících se metabolismu léčiv (cytochromů P450, ABC transportérů a P-glykoproteinu), je možné „umravnit“ podáním inhibitorů těchto proteinů společně s cytostatickou léčbou.

Vliv diety

To, co jíme a pijeme je složeno z mnoha a mnoha chemických látek, které mohou podobně jako léčiva ovlivňovat biotransformaci. Má se za to, že cytochromy P450 se evolučně v rostlinách vyvíjely hlavně jako biologická zbraň proti nepříjemným živočichům (účastní se syntézy obranných látek) a naopak u živočichů se vyvinuly jako širokospektrální ochrana proti těmto jedovatým nepříjemnostem, které stojí v cestě radostné konzumaci urputně se bránící rostliny.⁹

Vliv diety lze rozdělit na vliv, který mají makronutrienty, látky tvořící většinu dietní dávky (tedy bílkoviny, cukry, tuky) a na mikronutrienty, které jsou esenciální v malých dávkách (vitamíny a minerály). Dále jsou významné také „nenutrienty“, které neplní výživovou funkci (barviva, antioxidanty, vůně a podobně). S dietou souvisí i dietní zlovyky jako nestřídmý příjem alkoholu a kouření.

Běžná dieta obsahuje cca 20 % **bílkovin**. Pokud je strava dlouhodobě chudá na bílkoviny, rozvíjí se nebezpečná hypalbuminémie, která s sebou nese i sníženou kapacitu biotransformace, protože buňky nemají stavební materiál pro syntézu potřebných enzymů. U **tuků** je to o něco složitější. Rozdělit je můžeme podle obsahu mastných kyselin na neesenciální, které si tělo umí vyrobit samo, a esenciální, které musí organismus přijmout zvnějšku. Zvláště důležité se zdají být kyseliny linoleová a arachidonová. Tyto vícenenasycené mastné kyseliny (tzv. PUFA¹⁰) se totiž pomocí cytochromů P450 přeměňují na další signální molekuly (např. eikosanoidy) a hrají důležité fyziologické regulační role

⁶ N-acetyl-p-benzochinonimín

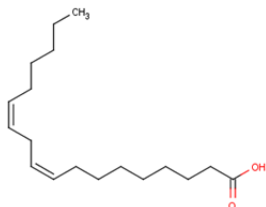
⁷ Léčivo, které se používá k prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci; imunosupresivum

⁸ antibiotikum, ale také inhibitor CYP3A4

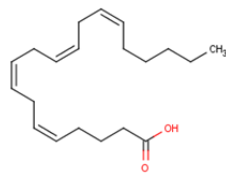
⁹ Pro srovnání: v rostlinách bylo již identifikováno projektem 1kP více než 173 000 genů pro cytochromy P450, zatímco u živočichů jich bylo zatím nalezeno jen kolem 7 000 a u člověka jen 57.

¹⁰ PolyUnsaturated Fatty Acids, nacházejí se hlavně v rybách, semenech a oříšcích.

v organismu. Nasycené tuky takový efekt nemají, jsou „pouhým“ zdrojem energie. U **cukrů** pak přímý dopad na jaterní metabolismus nebyl prokázán.



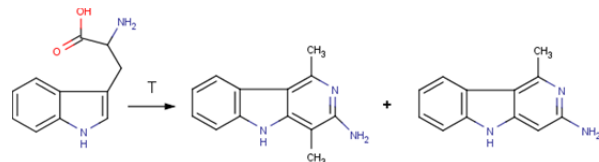
kyselina linoleová



kyselina arachidonová

Vitamíny A, B, C a E také pomáhají udržovat fyziologickou úroveň metabolismu mimo jiné například proto, že se účastní syntézy a správného fungování biotransformačních struktur: vitamíny B jsou zapotřebí pro fungování cytochrom reduktázy, vitamín C je potřebný pro správnou tvorbu membrány endoplasmatického retikula a vitamín E pro biosyntézu hemu. Také **minerály** jsou součástí zdravé diety. Nedostatek některého z minerálů (vápník, hořčík, měď, zinek, a jiné) může způsobit snížení intenzity metabolismu. Překvapivě nicméně může být, že např. dieta chudá na železo ve skutečnosti zvyšuje metabolismus léčiv v játrech, a to i přes to, že je železo centrálním atomem v hemu přítomném v cytochromu P450. Je to nejspíše způsobeno tím, že s poklesem hladiny železa poklesne i úroveň peroxidace lipidů a buňce je umožněno věnovat se i něčemu jinému, než zhášení tohoto požáru, který neustále narušuje její membrány.

Ze stravy nezískáváme jen živiny, ale také spoustu dalších chemických látek, které mohou ovlivňovat metabolismus léčiv. Asi nejdůležitější skupinou těchto látek jsou **látky vznikající pyrolýzou**, tedy vařením, pečením (a především spálením) potravin. Velmi často se jedná o látky vznikající rozkladem aminokyselin, hlavně tryptofanu. Většina těchto látek je známá jako induktory CYP1A1 a jsou to potenciální mutageny/karcinogeny.



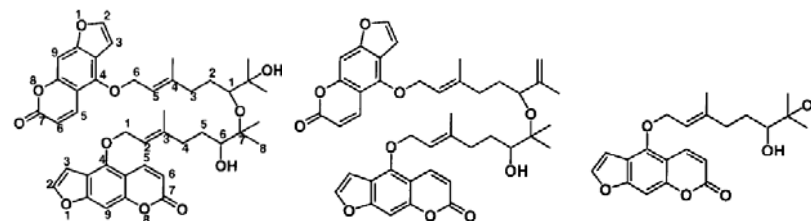
tryptofan

Trp-P-1

Trp-P-2

Pokud jsou navíc potraviny **uzeny**, v kouři je přítomen náš starý známý benzo[*a*]pyren, induktor jaterních enzymů s potenciálně karcinogenními účinky.¹

Notoricky známým inhibitorem CYP je také **gřepový džus**. Zodpovědnými látkami jsou především furanokumariny (bergamotin a dihydroxybergamotin¹, GF-I-1¹¹ a GF-I-4¹²) a snad i některé s obsažených flavonoidů. Gřepový džus inhibuje CYP3A4, který je přítomen na membráně střevních klků. Zde tento enzym zodpovídá za část tzv. presystémové eliminace (biotransformace léčiva, které ještě nedosáhlo systémového oběhu). Pokud je inhibován, snižuje se míra presystémové eliminace a zvyšuje se absorpce léčiva ze střeva do krevního oběhu. V krevní plazmě tak koncentrace léčiva stoupá a hrozí předávkování a projevy toxicity. Dobře je to popsáno například u antihypertenziv ze skupiny blokátorů Ca²⁺ kanálů, např. nifedipinu. Gřep je v tomto směru unikátním citrusovým ovocem, neboť např. pomerančový džus takový efekt nemá.



GF-I-1

GF-I-4

6',7'-Dihydroxybergamottin (DHB)

A povídání o interakcích mezi léčivými a přírodními látkami nemůžeme opustit jinak, než zmínkou o „záračných dětech“^{13c}, které se narodily ženám, které poctivě užívaly hormonální antikoncepci, ale současně si často připravovaly **třezalkový čaj** proti nervozitě či nespavosti. Třezalka a její obsahové látky hypericin a hyperforin totiž kromě mírnění deprese, úzkostných stavů a premenstruačního syndromu navíc indukují CYP3A4. Zvyšuje se tak biotransformace hormonů obsažených v antikoncepci a dochází ke snížení její účinnosti.

Individuální rozdíly v metabolismu léčiv

Lidé jsou různí a tak se ani nedá očekávat, že každý člověk bude metabolizovat látky 100% stejně. Proto se v klinické praxi často určuje dávka

¹¹ Pro šťouravé organiky: 4-[[[6-hydroxy-7[[1-[(1-hydroxy-1-methyl)ethyl]-4-methyl-6-(7-oxo-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-4-yl)-4-hexenyl]oxy]-3,7-dimethyl-2-octenyl]oxy]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one a 4-[[[6-hydroxy-7[[4-methyl-1-(1-methylethenyl)-6-(7-oxo-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-4-yl)-4-hexenyl]oxy]-3,7-dimethyl-2-octenyl]oxy]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one

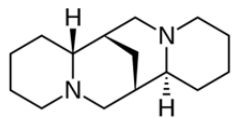
¹² Pro šťouravé organiky: 4-[[[6-hydroxy-7[[1-[(1-hydroxy-1-methyl)ethyl]-4-methyl-6-(7-oxo-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-4-yl)-4-hexenyl]oxy]-3,7-dimethyl-2-octenyl]oxy]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one a 4-[[[6-hydroxy-7[[4-methyl-1-(1-methylethenyl)-6-(7-oxo-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-4-yl)-4-hexenyl]oxy]-3,7-dimethyl-2-octenyl]oxy]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one

¹³ A není to věc ojedinělá. Jeden z autorů je právě takovým záračným omylem přírody. ©

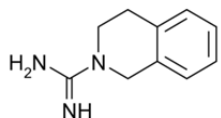
léčiva podle různých parametrů – váhy, množství tuku nebo svalů. Situaci komplikují například novorozenci, případně morbidně obézní pacienti, pro něž je stanovení dávky pořád otázkou aktuálního výzkumu.ⁱⁱ

Zásadním parametrem je **stáří** pacienta. Obecně se dá říct, že malé děti a senioři mají sníženou intenzitu jaterního metabolismu. Už v prenatálním období se sice plodu vyskytují enzymy I. i II. fáze biotransformace, jejich množství a aktivita je ale velmi nízká. Rozvíjí se postupně po porodu s nástupem příkrmů (první nemléčné kojenecké stravy). Množství biotransformačních enzymů se postupně zvyšuje a zhruba od 4 let se dá přirovnat k metabolismu dospělého člověka. V průběhu stárnutí se pak zpomaluje syntéza nových proteinů (tedy i biotransformačních enzymů) a pro starší pacienty je tak typické snížení metabolické kapacity jater.

Posledním faktorem, který zmíníme, je **genetika**. Můžeme ji vnímat široce, například jako mezipohlavní rozdíly (např. ženy hůře metabolizují alkohol). Častěji se ale setkáváme s úzce vymezeným vlivem genetické výbavy. V populaci se totiž vyskytují různé varianty genů (tzv. alely) pro jednotlivé enzymy, tyto alely se liší mutacemi v struktuře genu. Mutace se mohou i nemusí projevit ve fenotypu. K poznání vlivu tohoto tzv. genetického polymorfismu vedlo nezávisle na sobě Michela Eichelbauma a Roberta L. Smithe studium vedlejších účinků sparteinu¹⁴ a debrisochinu¹⁵ v sedmdesátých letech 20. století. Robert Smith si totiž všiml, že zatímco na jeho kolegy funguje debrisochin tak, že se jim sníží tlak v rozumné míře a uleví se jim, jemu se po stejné dávce ještě dva dny točí hlava.



spartein a Michel Eichelbaum



debrisoquin a Robert L. Smith

Enzym, který za to mohl a u kterého je vliv genetického polymorfismu nejvíce prostudován, je CYP2D6. Genetické profily pacientů se odráží ve výsledných fenotypech, které se navzájem liší rychlostí, s jakou metabolizují léčiva: **průměrný metabolizátor** (CYP2D6*1; jednotlivé alely se značí hvězdičkou a pořadovým číslem) **pomalý metabolizátor** (delece genu, nebo její velké části, např. *4 a *5, nebo s tzv. bodovými mutacemi, např. *10 nebo *41) a nakonec **ultrarychlý metabolizátor** (více kopií genu za sebou znamenající více kopií enzymu).ⁱⁱⁱ

¹⁴ dříve používaný lék na arytmií srdce izolovaný z janovce

¹⁵ dříve používaný lék na snižování tlaku

Četnost jednotlivých alel se výrazně liší mezi jednotlivými populacemi. Například alela *10 je typická pro Asiaty s až 56% frekvencí výskytu mezi čínskou populací, alelu *41 mají v 10 % Francouzi. Protože tyto alely vedou ke zhoršenému metabolismu léčiv, postupně se od roku 2000 vyvíjejí farmakogenetické testy pro odhalení fenotypu pacienta, které by nám měly pomoci se stanovením bezpečné účinné dávky léčiva. Farmakogenetické testování je běžnou klinickou praxí např. v onkologické léčbě.

Závěr

V posledním díle jsme se dotkli otázky, jak se metabolismus léčiv může lišit člověk od člověka a situaci od situace. Metabolismus může být buď indukován, a tedy rychlejší, nebo naopak inhibován, a tedy výrazně zpomalen. Důležité je uvědomit si, že organismus reaguje na podněty z okolí, takže pokud je vystavován xenobiotikům, zareaguje tak, že posílí svou schopnost se těchto látek zbavit.

Jak už jsme se zmiňovali v předchozích dílech seriálu, jedním z největších oříšků (spíše pěkně přerostlých paraorchů) ve vývoji nových léčiv je predikce lékových interakcí. Část z nich odhadnout a namodelovat lze, celá řada dalších je odhalena až v klinickém hodnocení nebo, hůře, až v běžné klinické praxi. Čím více léčiv najednou pacient bere, tím většímu riziku lékových interakcí se vystavuje. Není ale hned nutné vyházet všechny léky babičce z okna a zakázat jí pít grepový džus! Stačí, aby praktický lékař věděl, jaká léčiva jeho pacientovi předepsali specialisté, případně chodit do jedné lékárny ke „svému“ lékárníkovi nebo lékárnici, kteří mohou pacientům vést lékové karty a poradit jim. A v neposlední řadě je také důležité číst a dodržovat pokyny z příbalového letáku každého léčiva.

Tak, a to je konec...

...tedy konec tohoto krátkého seriálu o metabolismu léčiv. Ale rozhodně nejde o konec bádání v této stále velmi zajímavé a vyzývavé oblasti interakcí člověka a chemických látek v jeho okolí. Připijte sis s námi symbolicky skleničkou grepového džusu: „Na metabolismus!“

Na shledanou v dalším ročníku KSICHTu.

ⁱ Tassaneeyakul W (2000) Inhibition Selectivity of Grapefruit Juice Components on Human Cytochromes P450. *Arch Biochem Biophys* 378: 356–363.

ⁱⁱ Catherijne A. Knibbe – přednáška Modelling drug metabolism in special groups: towards individualized dosing in pediatrics and obesity na 20th Int'l Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, Stuttgart, Germany, 18.-22. 5. 2014

ⁱⁱⁱ Anzenbacherová E, Berka K, Otyepka M, Anzenbacher P (2014) Structural properties of CYP2D6: requirements for substrates and inhibitors. *Future Medicine*. pp. 68–79. doi:10.2217/FMEB2013.13.91.