

В.А. Левданская

Конспект лекций по дисциплине

Основы биохимии и токсикологии

Для студентов специальности 1-57 01 02

«Экологический менеджмент и аудит в промышленности»

УДК 577.1 + 615.9 (075.8)

Автор:

В.А. Левданская, доцент кафедры экологии БНТУ,
кандидат биологических наук, доцент

Рецензенты:

В.Н. Копица, заведующий кафедрой экологического мониторинга МГЭУ
им. А.Д.Сахарова, доцент, кандидат биологических наук
З.Е. Егорова, доцент кафедры физико-химических методов сертификации про-
дукции БГТУ, кандидат технических наук

В конспекте дается теоретический материал спецкурса «Основы биохимии и токсикологии» согласно базовой программы и рассматриваются основные свойства биомолекул, строение биомембран и пути поступления химических веществ в клетку, основные показатели токсичности, характеристика и механизм действия ядов.

Белорусский национальный технический университет
пр-т Независимости, 65, г. Минск, Республики Беларусь
Кафедра «Философские учения» БНТУ
Тел. (017) 292-39-22
Регистрационный № _____

© Левданская В.А.
© БНТУ, 2008

Содержание

Введение	3
Предмет и задачи биохимии	4
Свойства, особенности и химический состав биомолекул	6
Характеристика, структура, основные классы и свойства белков	7
Характеристика, структура и свойства углеводов	12
Характеристика, структура и свойства липидов	20
Характеристика, структура и свойства нуклеиновых кислот	25
Структура и функции биологических мембран	30
Токсикология.....	35
Токсические вещества в окружающей среде.....	36
Предмет и задачи токсикологии	37
Основные показатели токсичности ядов	38
Кумуляция и привыкание.....	45
Рецепторы как место реализации токсического действия ядов.....	49
Основные стадии взаимодействия яда с биологическим объектом	51
Соотношение между концентрацией яда, временем его воздействия и возникающим эффектом.....	56
Влияние факторов внешней среды на действие ядов	57
Биохимические основы действия токсических веществ	58
Тиоловые яды и механизм их действия	59
Стойкие органические загрязнители (СОЗ).....	61
Заключение	64
Литература.....	65

Введение

Развитие научно-технического прогресса, расширение промышленного, топливного, сельскохозяйственного секторов народного хозяйства привело к загрязнению всех геологических оболочек планеты, и конечном итоге, биосферы. За последние сто лет окружающая среда несла нагрузку, вызванную четырехкратным увеличением числа жителей и 18-и кратным ростом мирового экономического производства.

Сегодня в биосфере находится около 6 миллионов индивидуальных химических соединений. Многие из этих веществ, различными путями попадающие в почву, воздух и воду, могут негативно воздействовать на живые организмы и человека.

Токсическое и канцерогенное воздействие ряда химических соединений (пестицидов, нитратов, нитритов, тяжелых металлов, стойких органических загрязнителей и т.д.), поступающих в организм человека с продуктами питания, водой и воздухом, приводят к повышению чувствительности организма к ксенобиотикам, росту заболеваемости и патологий. Для жителей Беларуси эти проблемы чрезвычайно актуальны, т.к. имеются литературные и экспериментальные данные о синергизме воздействия малых доз радиации и ксенобиотиков.

Целью курса «Основы биохимии и токсикологии» является формирование системных знаний о строении и свойствах биомолекул, о процессах поступления химических веществ в живые организмы и их взаимодействии с биомолекулами на разных уровнях организации живой материи, развитие интоксикации организма и биотрансформации в нем самого токсиканта.

Предмет и задачи биохимии

Биохимия – наука о химическом строении и функции веществ, входящих в состав живой материи, их превращениях в процессе жизнедеятельности. Она является основой для глубокого понимания всего, что происходит на более высоких уровнях организации живой материи и, в первую очередь, в клетках живых организмов.

Главной задачей биохимии является идентификация основных закономерностей биохимических процессов, выяснения взаимосвязи между структурой и функциями биомолекул, участвующих в реакциях клеточного метаболизма. Биомолекулами называются органические соединения, из которых построены живые организмы. Размеры, форма и химические свойства биомолекул позволяют служить им не только строительными блоками при создании сложной структуры клеток, но и участвовать в непрерывающихся процессах превращения энергии и вещества.

Признаки живой материи:

- способность к метаболизму, т.е. обмену веществ и энергии, включающему две стадии: катаболизм – ферментативное расщепление крупных полимерных молекул до простых с выделением энергии химических связей; анаболизм – ферментативный синтез крупных полимерных молекул из простых с использованием энергии;

- сложность, высокий уровень структурной организации живой материи. Единицей биологической активности считается клетка: молекулы → мембраны, субклеточные органеллы → клетка → ткани → органы → организм;

- изменчивость – способность к самостоятельному реагированию на воздействие окружающей среды изменением химического состояния и функционирования;

- способность к точному самовоспроизведению за счет передачи наследственной информации.

Биохимия подразделяется на структурную, изучающую химическое строение биомолекул, метаболическую, изучающую обмен веществ и энергии, и функцио-

нальную биохимию, связанную с изучением взаимосвязи между химическими превращениями веществ в организме и их биологическими функциями.

Одним из разделов биохимии является биохимическая экология – наука, рожденная на стыке двух наук – биохимии и экологии.

Для существования живой материи необходимы 27 из 92 химических элементов, присутствующих в земной коре.

Основные элементы, входящие в состав биомолекул:

углерод, водород, кислород, азот, фосфор, сера.

В виде ионов встречаются следующие элементы:

натрий, калий, магний, кальций, хлор.

В виде микроэлементов существуют следующие:

железо, медь, цинк, марганец, кобальт, йод, молибден, ванадий, никель, хром, фтор, селен, кремний, олово, бор, мышьяк.

В живых организмах в наибольших количествах встречаются четыре элемента – H, O₂, C и N. На их долю приходится 99% общей массы.

Свойства, особенности и химический состав биомолекул

Все биомолекулы можно рассматривать как производные углеводов, т.е. соединений, состоящих из атомов С и Н. Скелет углеводов представляет собой цепочку из атомов С, соединенных ковалентными связями между собой и атомами Н. Один или более атомов Н в углеводородной цепочке могут быть замещены различными функциональными группами. При этом образуются разные семейства органических соединений – спирты, альдегиды, кетоны, амины, амиды, тиолы, простые и сложные эфиры. Большинство биомолекул содержат функциональные группы двух или нескольких типов и поэтому обладают полифункциональными свойствами.

Различают 4 основных класса биомолекул:

Белки (протеины) – на их долю приходится основная часть живой материи в клетках. Они выполняют функцию катализаторов, ферментов, способствуют транспорту веществ внутрь клетки и наружу, играют роль структурных элементов и многие другие.

Нуклеиновые кислоты – обеспечивают хранение (ДНК), передачу и реализацию (РНК) генетической информации.

Углеводы – снабжают клетки энергией и используются в качестве структурных компонентов.

Липиды (жиры и жироподобные вещества) – являются основным структурным компонентом биомембран и служат запасом энергии в организме.

Эти 4 наиболее важных класса биомолекул имеют одно общее свойство – все они являются крупными структурами с высоким молекулярным весом и поэтому называются макромолекулами.

Характеристика, структура, основные классы и свойства белков

Вопросы темы:

1. *Элементарный состав и молекулярный вес белков. Аминокислотный состав белков*
2. *Структурные и химические свойства аминокислот*
3. *Пептиды: строение, свойства, роль в процессах жизнедеятельности*
4. *Структура белковых молекул и их биологические функции*

1. Элементарный состав и молекулярный вес белков.

Аминокислотный состав белков

Именно белки являются материальным субстратом жизни, т.к. обладают рядом особенностей, несвойственных никаким другим органическим соединениям:

- бесконечное разнообразие структуры и ее высокая видовая специфичность;
- многообразие физических и химических превращений;
- способность к внутримолекулярным взаимодействиям;
- способность отвечать на внешнее воздействие закономерным изменением конфигурации молекулы и восстанавливать исходное состояние по прекращению воздействия;
- склонность к взаимодействию с другими химическими соединениями с образованием надмолекулярных комплексов и структур;
- наличие биокаталитических свойств и качеств.

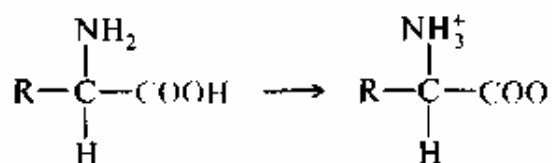
Белки играют наиважнейшую роль в процессах жизнедеятельности: они принимают участие в построении клеток и тканей, осуществляют биологический катализ, регуляторные и сократительные процессы, защиту от внешних воздействий. Знание строения и свойств белковых молекул позволит оценить как воздействие чужеродных веществ, так и последствия этого воздействия на живой организм.

Белки – это высокомолекулярные азотсодержащие органические соединения, обладающие специфической трехмерной структурой (конформацией) и распадающиеся при гидролизе на α -аминокислоты. В составе белков обнаружено около 20 аминокислот, остальные существуют в свободном виде.

Молекулярный вес белков выражается величинами, измеряемыми десятками, сотнями, миллионами единиц. М.в. наиболее встречающихся белков лежит в пределах 17000 – 68000.

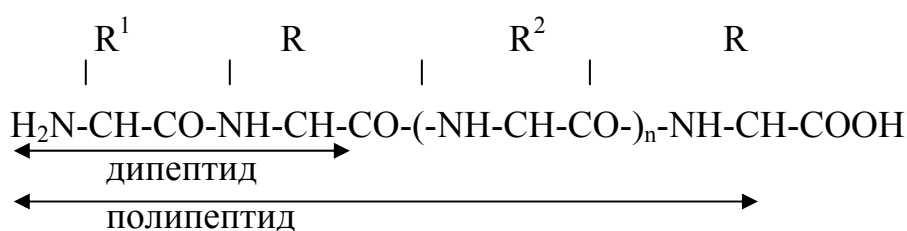
2. Структурные и химические свойства аминокислот

Все аминокислоты в водных растворах существуют в виде биполярных ионов, причем аминная группа у них протонирована, а карбоксильная – диссоциирована и связана с одним и тем же атомом углерода:



Различаются аминокислоты боковыми цепями (R-группами), от которых зависит их способность вступать в химические реакции. Моноаминомонокарбоновые аминокислоты вступают в реакции, характерные для их аминных и карбоксильных групп. Другие аминокислоты, например цистеин, кроме того, вступают в реакции, характерные для сульфгидрильных групп (– SH), тирозин – в реакции фенольной группы и т.д.

Аминокислоты соединяются между собой пептидной связью –CO-NH- с образованием пептидов и белков ($n \geq 50$)



Аминокислота, благодаря специфическим особенностям ее боковой цепи, наделена химической индивидуальностью, вследствие чего основную группу из 20 аминокислот рассматривают как алфавит “языка” белковой молекулы. Вся уникальность живой материи заключается в способности клеток ковалентно соединять в различных комбинациях и последовательности аминокислоты, образуя пептиды и белки, которые обладают разными свойствами и биологической активностью - ферменты, гормоны и т.д.

3. Пептиды: строение, свойства, роль в процессах жизнедеятельности

Одно из важнейших свойств аминокислот, обусловленное одновременным присутствием аминной и карбоксильной групп, является их способность ковалентно связываться друг с другом амидной (пептидной) связью с образованием пептидов. Две аминокислоты образуют дипептид, три – трипептид, четыре – тетрапептид и т.д. Реакция образования пептидов называется поликонденсацией. Многие пептиды живых организмов обладают высокой биологической активностью, например, гормоны инсулин и глюкагон, некоторые антибиотики, ядовитое вещество грибов аманитин.

4. Структура белковых молекул и их биологические функции

Каждому белку присуща пространственная геометрическая форма -- конформация. При описании конформации белка выделяют четыре уровня организации.

Первичная структура белков – это последовательность аминокислот (число которых может достигать несколько сотен и даже тысяч) в полипептидной цепочке каждого белка.

Первичная структура стабилизируется *ковалентными* связями: пептидной, а в некоторых пептидах и дисульфидной. Разрушение ковалентных связей первичной структуры – гидролиз: 1) кислотный – в 6 н HCl, 100-110°C, 24 ч; 2) ферментативный – с помощью протеолитических ферментов в желудке при pH 1,5-5,0, в двенадцатиперстной кишке при pH 8,6.

Характеристика пептидной связи. Пептидная связь плоская (копланарная). Связь C–N напоминает двойную связь (вращение невозможно) из-за сопряжение свободной пары электронов атома азота с электронами двойной связи C=O. Пептидная связь определяет остов (хребет) первичной структуры белковой молекулы и придает ему жесткость (рис.1).

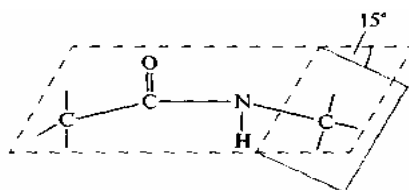


Рис. 1. Пространственное расположение атомов пептидной связи

- Первичная структура белка генетически детерминирована и воспроизводится в процессах транскрипции и трансляции.
- Первичная структура белка является основной для формирования последующих структур белка за счет взаимодействия радикалов аминокислотных остатков полипептидной цепи.
- Замена аминокислоты L-ряда на аминокислоту D-ряда или замена даже одной L-аминокислоты на другую может привести к полному исчезновению биологической активности пептида.

Вторичная структура представляет собой способ упаковки аминокислотной цепочки в более компактную структуру. Вторичная структура получается в результате образования водородных мостиков внутри макромолекулы или между различными макромолекулами. Различают α -спираль, β -структуру и неупорядоченную конформацию (клубок).

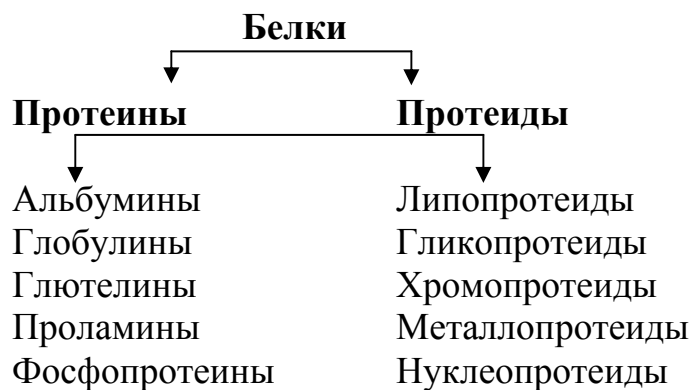
Третичная структура – конформация полипептидной цепи в целом (т.е. расположение в трехмерном пространстве). Третичную структуру стабилизируют связи взаимодействия между радикалами аминокислотных остатков полипептидной цепи: ковалентная – дисульфидная связь, а также водородная, ионная связи и гидрофобное взаимодействие.

Нативная структура белка. Многие белки в третичной структуре имеют спирализованные, складчатые и неупорядоченные сегменты. При этом в функциональном и структурном отношениях важно взаимное расположение аминокислотных радикалов. Для выполнения функции белок должен иметь определенную и часто единственную третичную структуру (конформацию) – нативную структуру.

Четвертичная структура белков — способ укладки в пространстве нескольких полипептидных цепей, обладающих первичной, вторичной и третичной структурами, с формированием единого макромолекулярного образования для выполнения определенной функции. Четвертичной структурой обладают белки с молекулярной массой более 50 000.

Классификация белков

Все белки делятся на две большие группы: протеины, в состав которых входят только остатки аминокислот, и протеиды, которые являются соединением простого белка (протеина) с каким либо веществом небелковой природы.



Протеиды представляют собой соединение белка с веществом небелковой природы. В зависимости от химической природы небелковой группы различают следующие протеиды: липопротеиды (липиды), гликопротеиды (углеводы), хромопротеиды (красители), нуклеопротеиды (нуклеиновые кислоты), металлопротеиды (катионы металлов).

Функции белков приведены в таблице 1.

Таблица 1. Функции белков

Функция	Белок	Пример
Каталитическая (ферментативная)	Амилаза	Превращает крахмал в глюкозу
Структурная	Кератин	Главный компонент волос, ногтей, рогов, копыт
Регуляторная (гормональная)	Инсулин	Регулирует потребление глюкозы
Сократительная	Актин, Миозин	Мышечное сокращение
Запасная и питательная	Казеин	Белок молока
Транспортная	Гемоглобин	Переносит кислород
Защитная	Иммуноглобулины	Защита от чужеродных бактерий, вирусов и их нейтрализация
Токсическая	Нейротоксин	Действующее начало змеиного яда, блокирует передачу нервного импульса

Характеристика, структура и свойства углеводов

Вопросы темы:

1. *Характеристика углеводов*
2. *Функции, классификация и роль углеводов*
3. *Моносахариды*
4. *Олигосахариды и дисахариды*
5. *Полисахариды и их характеристика*

1. Характеристика углеводов

Углеводы – это продукт фотосинтеза, структурный материал растений, важнейший продукт питания животных и человек, основной источник метаболической энергии. Углеводы участвуют в построении и функционировании клеточных мембран, входят в состав межклеточного вещества и обеспечивают адгезивные свойства клетки. Знание строения и свойств углеводов позволяет расширить границы понимания механизма действия ксенобиотиков на организм человека и окружающую среду.

Будучи первичными продуктами фотосинтеза, углеводы являются первыми органическими веществами в круговороте углерода в природе и, таким образом, служат своеобразным мостом между органическими и неорганическими соединениями. Углеводы широко распространены в природе, особенно в растительном мире: до 80% сухого вещества растений приходится на долю углеводов. Содержание их в животных организмах – около 20% сухого вещества.

2. Функции, классификация и роль углеводов

Функции углеводов:

1. Выполняют функцию конструктивного материала в виде разнообразных соединений с липидами, белками, нуклеиновыми кислотами, входят в состав клеток любого животного или растительного организма и человека;
2. Служат аккумулятором и источником энергии (крахмал и гликоген);
3. Являются регуляторами специфических биохимических реакций;
4. Выполняют рецепторную функцию клеточных мембран.

Классификация углеводов. В зависимости от состава, строения и свойств углеводов делятся на два основных класса (рис. 2)

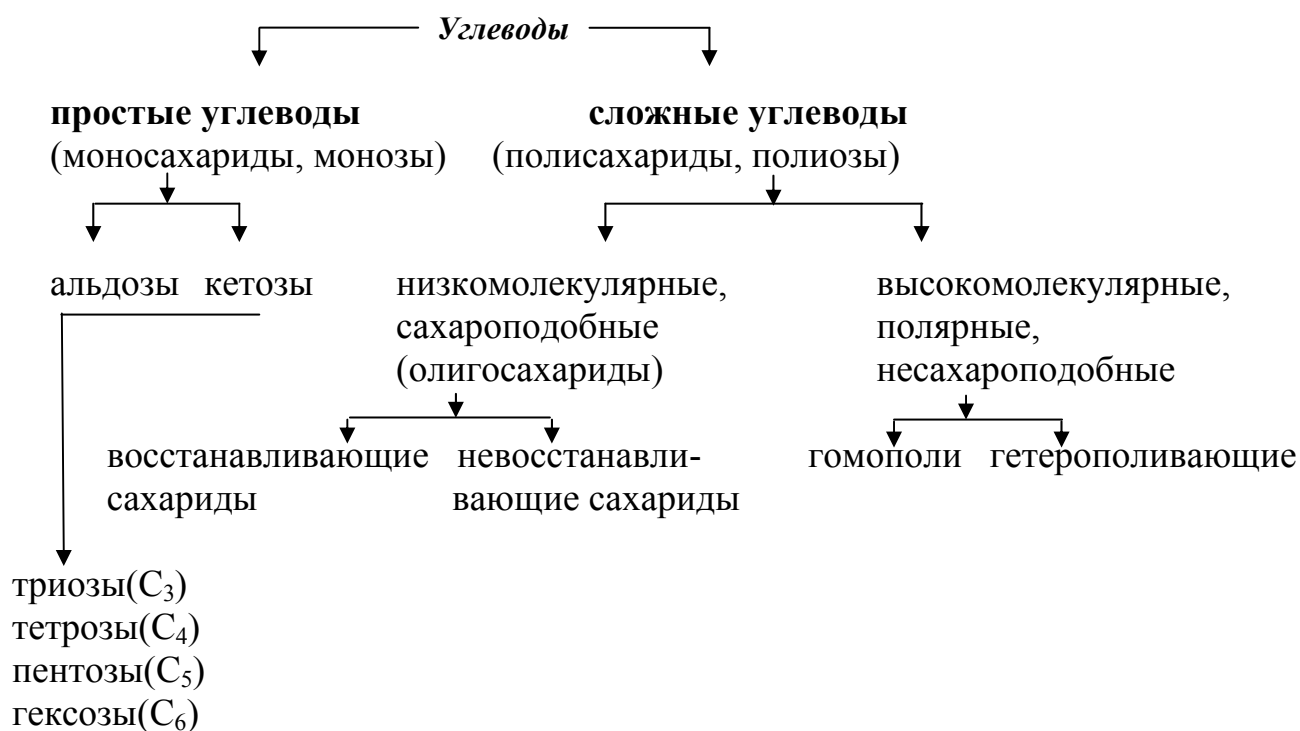


Рис. 2. Классификация углеводов

Простыми углеводами (моносахаридами или монозами) называются такие соединения, которые не способны гидролизоваться с образованием более простых углеводов. Общая формула моносахаров $C_nH_{2n}O_n$. Углеводы являются многоатомными альдегидспиртами (содержат альдегидную группу) или кетоспиртами (содержат кетонную группу) и называются соответственно альдозами и кетозами. В зависимости от числа углеродных атомов в молекуле моносахарида различают триозы (C_3), тетрозы (C_4), пентозы (C_5) и гексозы (C_6) и т.д. В водном растворе моносахариды существуют в виде развернутой или в виде циклической формы. Начиная с пентоз происходит самопроизвольная циклизация с образованием пятичленных (фуранозные) и шестичленных (пиранозные) циклов.

Сложными углеводами (полисахаридами, полиозами) называют те соединения, которые способны гидролизоваться с образованием простых углеводов. Общая формула этих веществ $C_mH_{2n}O_n$.

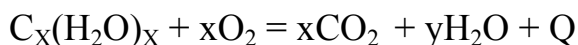
Олигосахариды при гидролизе распадаются на 2-10 молекул моносахаридов. По своему строению олигосахариды могут быть восстанавливающими и невосстанавливающими. Восстанавливающие обладают свободной полуацетальной

гидроксильной группой, способной переходить в альдегидную форму, сообщая дисахариду восстанавливающие свойства.

Высокомолекулярные полисахариды при гидролизе распадаются на очень большое число моносахаридов. В их составе может содержаться до нескольких десятков тысяч моноз. Полисахариды, построенные из остатков одного и того же сахара, называют гомополисахаридами. Гетерополисахариды построены из остатков различных моносахаридов и, кроме того, могут содержать в себе атомы серы, азота и различные функциональные группы.

3. Моносахариды

Типичными представителями моносахаридов являются глюкоза, фруктоза, рибоза, галактоза, манноза и др., которые используются в организме для синтеза других органических соединений, а также для обеспечения организма энергией

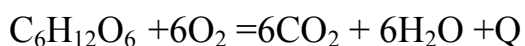


Часть энергии, получаемой в ходе метаболизма, выделяется в виде тепла, а большая часть идет на синтез энергетически богатых соединений, таких как АТФ (биологический аккумулятор энергии), которые расходуются при синтезе в живом организме сложных органических веществ.

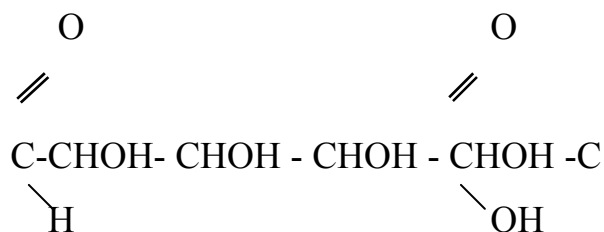
Моносахариды – кристаллические вещества, легко растворимые в воде, плохо – в спирте и совсем нерастворимые в эфире. Большинство моносахаридов обладает сладким вкусом.

Глюкоза (виноградный сахар) является одним из самых распространенных моносахаридов. Альдегидоспирт. Существует открытая (альдегидная) и циклические ($\alpha\beta$) формы. Эмпирическая формула $C_6H_{12}O_6$. В свободном виде содержится в плодах и ягодах. Много глюкозы содержится в крови животных и человека. Глюкоза является мономером крахмала, лактозы и других полисахаридов.

Глюкоза является основным источником энергии для биологических систем, расщепляясь полностью до углекислого газа и воды.

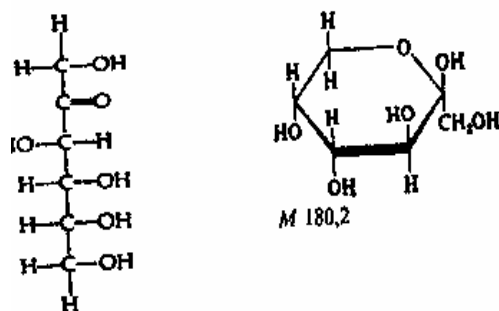


Одним из продуктов окисления глюкозы является глюкуроновая кислота



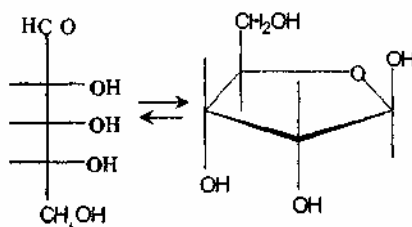
Глюкуроновая кислота является универсальным биологическим детоксикантом, принимает участие в обезвреживании билирубина в организме, связывает большинство ядов (фенолы, спирты, карбоновые кислоты, ароматические амины) в процессе их биотрансформации.

Фруктоза (кетогексоза) в свободном состоянии содержится в плодах винограда, вместе с глюкозой входит в состав меда. Фруктоза – самая сладкая из сахаров. Усвоение фруктозы организмом не требует инсулина, поэтому используется



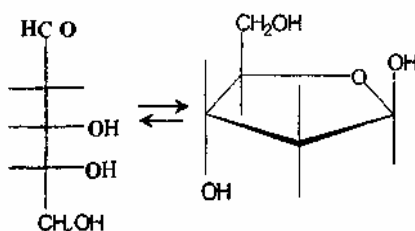
в качестве заменителя сахара в питании людей страдающих ожирением и сахарным диабетом. Эмпирическая формула та же как и у глюкозы $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, но в отличие от нее фруктоза содержит кетонную группу.

D-рибоза – моносахарид, альдопентоза, общая формула $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$, присутствует во всех живых клетках в составе рибонуклеиновых кислот (РНК)



Дезоксирибоза – моносахарид, альдопентоза ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$), в которой одна гидроксильная группа рибозы заменена на атом водорода. Биологическое значение ее велико, так как она является составной частью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), поэтому входит в состав клеток практически любых организмов (за ис-

ключением ряда вирусов) и участвует в хранении и передаче генетической информации.



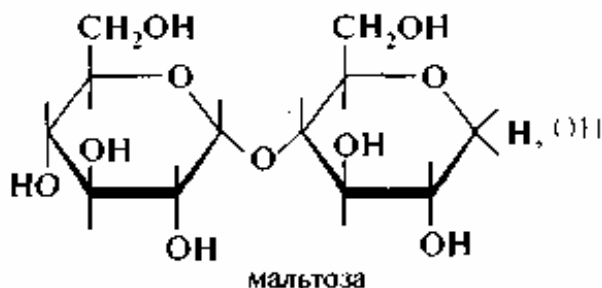
4. Олигосахариды и дисахариды

Олигосахариды – это сложные углеводы, молекулы которых содержат от 2 до 10 остатков молекул моносахаридов. Наиболее распространены в природе дисахариды, которые при гидролизе расщепляются на 2 молекулы гексоз (сахароза, мальтоза, лактоза).

Мальтоза – солодовый сахар, содержится в проросших зернах ячменя (солоде), ржи, пшеницы, в томатах, в нектаре многих растений. При гидролизе мальтоза расщепляется до глюкозы.



Восстанавливающие дисахариды

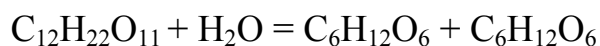


Мальтоза

Глюкоза

Лактоза – молочный сахар. Является составной частью молока всех млекопитающих, найдена в пыльцевых трубках некоторых растений, входит в состав гликопротеидов и гликолипидов.

Лактоза хорошо усваивается организмом, играет существенную роль в формировании нормальной микрофлоры младенцев, в тонкой кишке под влиянием фермента лактазы расщепляется до галактозы и глюкозы.

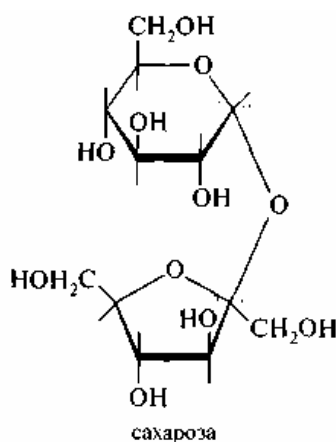


Лактоза

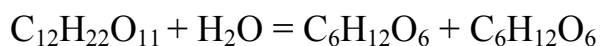
Глюкоза

Галактоза

Сахароза – наиболее известный из сахаров, обнаруженный во всех растениях.



Наибольшее ее количество содержится в сахарной свекле и в сахарном тростнике. Молекула сахарозы состоит из остатков глюкозы и фруктозы. Общая формула $C_{12}H_{22}O_{11}$. При гидролизе распадается на глюкозу и фруктозу.



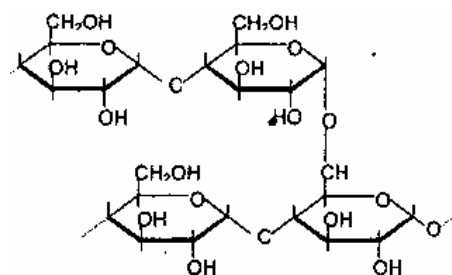
Сахароза Глюкоза Фруктоза

Образовавшуюся смесь фруктозы и глюкозы называют инвертным сахаром. Природным инвертным сахаром является пчелиный мед.

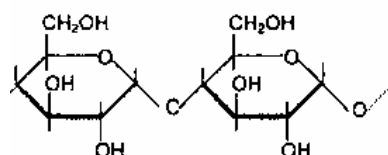
5. Полисахариды

Полисахариды широко распространены в природе, играют роль запасных веществ у всех организмов, некоторые выполняют структурную функцию. Полисахариды делятся на две группы: гомополисахариды (в состав молекулы входит один вид моносахарида) и гетерополисахариды (характерно наличие двух и более типов мономерных звеньев). Наиболее распространены в природе гомополисахара: крахмал, гликоген, целлюлоза; гетерополисахара – гиалуроновая кислота, гепарин. Гиалуроновой кислоте и гепарину принадлежит ведущая роль в детоксикации организма, так как в их состав входит глюкуроновая кислота, являющейся основным компонентом в реакциях биотрансформации ядов.

Крахмал – белый аморфный порошок, не растворяется в воде, с йодом дает синее окрашивание. Крахмал состоит из двух фракций: амилозы (имеет линейное строение) и амилопектина (имеет разветвленное строение).



Амилопектин



Амилоза

Амилоза растворяется в воде, с йодом дает синее окрашивание. Амилопектин в горячей воде образует клейстер, с йодом дает красно-фиолетовое окрашивание.

Крахмал в растворе не проявляет восстановительных свойств, он расщепляется энзимами или нагреванием с разбавленными кислотами до мальтозы и далее до глюкозы.



Крахмал

Глюкоза

Гликоген является структурным и функциональным аналогом крахмала в животных организмах. По строению он похож на амилопектин, но имеет больше разветвленных цепей. Молекулярная масса гликогена достигает 100млн. Он выполняет функцию резервного углевода. С йодом дает красно-фиолетовое окрашивание. Гидролизует в кислой среде с образованием глюкозы.

Целлюлоза – наиболее распространенный растительный полисахарид (в древесине-40-60%, во льне- до 80%, в хлопке до 95%). Эмпирическая формула $(C_6H_{12}O_6)_n$, структурной единицей целлюлозы является β -D-глюкопираноза. Целлюлоза инертна в химическом отношении, растворяется в концентрированной серной кислоте, медно-аммиачном растворе, в солянокислом растворе хлорида цинка.

Гиалуроновая кислота состоит из эквимольных количеств D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, которые чередуются друг с другом в молекуле полисахарида. Распространена весьма широко. Присутствует в

соединительных тканях животных, а также в стекловидном теле глаза и в синовиальной жидкости.

Гепарин – обладает важными биологическими свойствами, является антикоагулянтом. Встречается, главным образом, в крови и лимфе млекопитающих, а также в тканях, содержащих тучные клетки.

Характеристика, структура и свойства липидов

Вопросы темы:

1. Характеристика и классификация липидов
2. Жирные кислоты
3. Простые липиды
4. Сложные липиды
5. Функции липидов

1. Характеристика и классификация липидов

Липиды представляют собой обширный и гетерогенный класс веществ в живых клетках. Наиболее важные функции липидов: энергетическая, структурная, защитная и регуляторная. Липиды составляют основу любой биологической мембраны, которая играет первостепенную роль в обмене веществ между клеткой и средой и является первичной мишенью воздействия различных ксенобиотиков. Знание состава, строения, функций липидов расширит понимание о действии токсикантов на биомолекулы, клетки, органы и организм в целом.

Липиды – низкомолекулярные органические соединения, полностью или почти полностью нерастворимые в воде, но растворимы в органических растворителях (хлороформ, эфир, бензол).

Гидрофобность является отличительным свойством этого класса соединений, хотя по химическому строению и структуре они весьма разнообразны.

Липиды делятся на две группы: неомыляемые (не содержат жирных кислот) и омыляемые. К неомыляемым относятся стероиды, каротиноиды и терпеноиды (построены из изопреновых остатков). Омыляемые липиды делятся на простые и сложные. К простым относятся жиры и воски. Сложные липиды делят на фосфолипиды и гликолипиды (таб.2).

Липиды представлены двухкомпонентными веществами. Они являются сложными эфирами высших жирных кислот с глицерином, высшими или полициклическими спиртами. Сюда относятся: **жиры (ацилглицеролы)** – сложные эфиры высших жирных кислот и трехатомного спирта глицерина; **воски** – сложные эфиры высших жирных кислот и высших спиртов.

Таблица 2. Классификация липидов

Липиды					
Омыляемые			Неомыляемые		
Простые	Сложные		Каратиноиды	Терпеноиды	Стероиды
Жиры Воски	Фосфолипиды				Холестерол Эргостерол Ланостерол Стигмастерол
	Глицерофосфо- липиды	Сфингофосфо- липиды			
	Фосфатидхолин Фосфатидилсерин Фосфатидинозитол Фосфатидглицерол Кардиолипин Плазмалогены	Сфингомиелин			
		Гликолипиды			
		Гликосфинго- липиды			
		Цереброзиды Ганглиозиды			

Ацилглицеролы (жиры) – это нейтральные липиды – наиболее распространенная в природе группа липидов.

2. Жирные кислоты

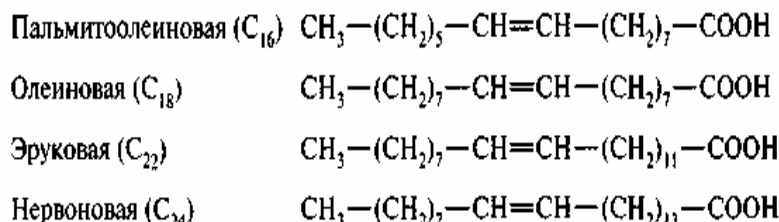
Физико-химические свойства жиров определяют жирные кислоты. Жирные кислоты, входящие в состав липидов высших животных и растений - это монокарбоновые кислоты, содержащие линейные углеводородные цепи (обычно $C_{12}-C_{20}$) общей формулы $CH_3(CH_2)_nCOOH$. Жирные кислоты содержат обычно четное число атомов углерода. В липидах содержатся кислоты как насыщенные, так и с одной или несколькими ненасыщенными связями, которые всегда разделены метиленовой группировкой. Из предельных кислот наиболее важными являются пальмитиновая $C_{15}H_{31}COOH$ и стеариновая $C_{17}H_{35}COOH$:

Насыщенные жирные кислоты

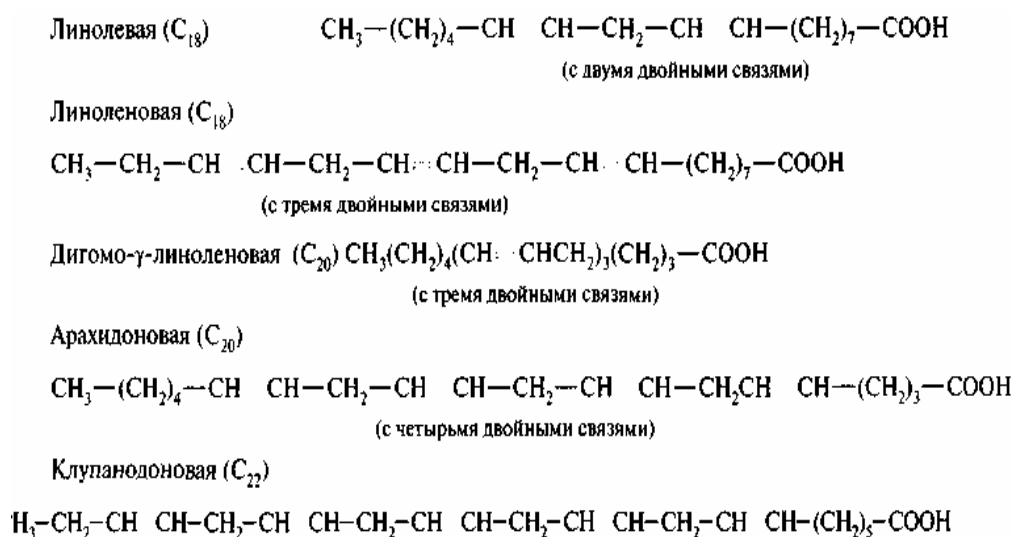
Лауриновая (C_{12})	$CH_3-(CH_2)_{10}-COOH$
Миристиновая (C_{14})	$CH_3-(CH_2)_{12}-COOH$
Пальмитиновая (C_{16})	$CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$
Стеариновая (C_{18})	$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$
Арахидиновая (C_{20})	$CH_3-(CH_2)_{18}-COOH$
Бегеновая (C_{22})	$CH_3-(CH_2)_{20}-COOH$
Лигноцериновая (C_{24})	$CH_3-(CH_2)_{22}-COOH$

Из непредельных высших жирных кислот наиболее распространенными являются олеиновая $C_{17}H_{33}COOH$ (одна двойная связь), линолевая $C_{17}H_{31}COOH$ (две двойные связи), линоленовая $C_{17}H_{29}COOH$ (три двойные связи) и арахидоновая (четыре двойные связи).

Моноеновые жирные кислоты



Как правило, природные ненасыщенные жирные кислоты имеют цис-конфигурацию.



Наиболее часто и в больших количествах в природных жирах встречается олеиновая и пальмитиновая кислоты. Незаменимыми являются линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты. Незаменимые жирные кислоты выполняют важную функцию: из них образуются биорегуляторы – эйкозаноиды, обеспечивающие текучесть мембран и предотвращающие отложение холестерина на стенках сосудов.

Жиры, содержащие в своем составе большое количество насыщенных кислот, при комнатной температуре остаются твердыми. Жиры, в состав которых входит много ненасыщенных кислот, при этих условиях будут жидкими (масла). Большинство животных жиров содержат в различных отношениях эфиры пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линоленовой кислот.

3. Простые липиды

Простые липиды представлены двухкомпонентными веществами – жирными кислотами и глицерином. Ацилглицеролы жировой ткани являются самой компактной и энергоемкой формой хранения энергии, а также выполняют в подкожном слое роль физической защиты, термо- и электроизоляторов. Сложные эфиры жирных кислот и высших спиртов дают класс восков, а жирные кислоты и полициклические спирты образуют класс стиролов.

4. Сложные липиды

Сложные липиды имеют многокомпонентные молекулы, соединенные химическими связями различного типа.

Общий признак всех **фосфолипидов** – наличие в их составе фосфорной кислоты. В зависимости от спиртового компонента они делятся на глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды. Фосфолипиды входят в состав клеточных мембран, оболочек нервных волокон, мозговой ткани человека и животных и т.д.

Гликолипиды (гликосфинголипиды) - еще более сложного строения, чем фосфолипиды, в большом количестве находятся в нервной ткани, входят в состав мембран серого вещества мозга, выполняют рецепторные и другие важные функции.

Стероиды являются производными циклопентанпергидрофенантрена, содержащего три циклогексановых и одно цикlopentanовое кольцо. Это биологически важные соединения, к которым относятся витамины группы D, половые гормоны, гормоны коры надпочечников, сердечные гликозиды, некоторые яды.

Каротиноиды – углеводы изопренового ряда $C_{40}H_{56}$ (каротины) и их кислородсодержащие производные. Это растительные красно – желтые пигменты, обеспечивающие окраску ряда овощей, фруктов, яичного желтка.

5. Функции липидов

Роль липидов в процессе жизнедеятельности организма велика и разнообразна. К основным функциям липидов относятся такие как структурная, энергетическая, резервная, защитная и регуляторная (табл.3).

Таблица 3. Функции липидов

Функция	Характеристика функции	Липиды, осуществляющие функцию
Энергетическая	При окислении 1г липидов выделяется 39кДж энергии, что в 2 раза больше, чем при окислении 1г углеводов	Ацилглицеролы
Структурная	Являются структурными компонентами всех биологических мембран клеток	Фосфолипиды
Резервная	Компактная форма депонирования энергии в клетке	Ацилглицеролы
Транспортная	Участвуют в транспорте веществ через липидный слой мембран	Фосфолипиды
Защитная	Термоизоляционные свойства, защита от механических повреждений, защитные оболочки растений (воск) защищают от излишней потери влаги и инфекций	
Регуляторная	Стероидные гормоны	Стероиды
Витаминная	Все жирорастворимые витамины	Витамины Е, β-каротин В

Характеристика, структура и свойства нуклеиновых кислот

Вопросы тема:

1. Характеристика нуклеиновых кислот
2. Химический состав нуклеиновых кислот
3. Структура нуклеиновых кислот
4. Функции ДНК и РНК

1. Характеристика нуклеиновых кислот

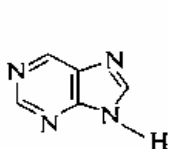
Изучение структуры, физико-химических свойств нуклеиновых кислот является актуальным для понимания характера мутагенного воздействия ксенобиотиков, стабильности генома при воздействии экологически неблагоприятных факторов (токсических веществ, тяжелых металлов, радиации) внешней среды.

Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные линейные соединения (биополимеры, полинуклеотиды), обнаруживаемые во всех типах клеток. Они выполняют в организме ряд важнейших функций: обеспечивают хранение и передачу генетической информации, участвуя в механизмах, при помощи которых эта информация реализуется в процессе синтеза белков.

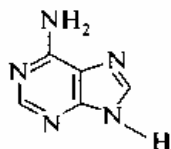
Структурными единицами нуклеиновых кислот являются моноклеотиды, состоящие из гетероциклических азотистых оснований (пуриновых и пиримидиновых), пентоз (остатков D-рибозы и дезоксирибозы) и фосфорной кислоты. Нуклеиновые кислоты делят на два типа: рибонуклеиновые (РНК) и дезоксирибонуклеиновые (ДНК). ДНК и РНК отличаются особенностями химического строения входящих в их состав пентоз и пиримидиновых оснований, локализацией в клетке и функциональным назначением в клеточном метаболизме.

2. Химический состав нуклеиновых кислот

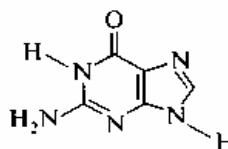
Азотистые основания являются производными гетероциклических соединений – пурина и пиримидина. Среди пуриновых оснований ДНК И РНК преимущественно встречаются аденин и гуанин.



пурин

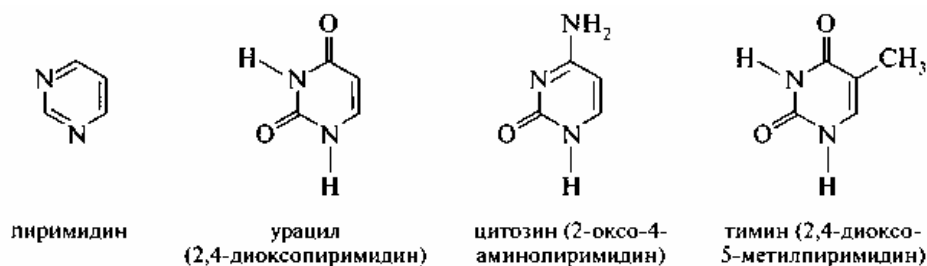


аденин (6-аминопурин)

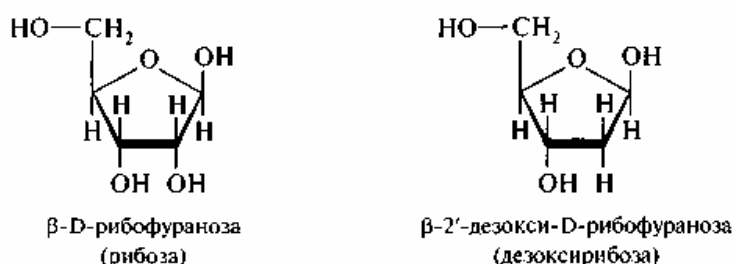


гуанин (2-амино-6-оксопурин)

Среди пириимидиновых оснований основное значение имеют цитозин, урацил и тимин.



Углеводные компоненты – рибоза (РНК) и дезоксирибоза (ДНК)



Нуклеозиды- соединения азотистых оснований с пентозой (рибонуклеозиды и дезоксирибонуклеозиды). Названия нуклеозидов происходит от названия входящего в его состав гетероциклического основания

Нуклеотиды – это мономерные звенья нуклеиновых кислот, представляющие собой монофосфорные эфиры нуклеозидов.

3. Структура нуклеиновых кислот

Молекулы нуклеиновых кислот всех типов живых организмов – это длинные неразветвленные полимеры мононуклеотидов. Роль мостика между нуклеотидами выполняет фосфодиэфирная связь, соединяющая фосфат одного нуклеотида и гидроксил рибозы следующего.

Полинуклеотидная цепь РНК в качестве моносахарида содержит пентозу D-рибозу, а в качестве оснований – аденин, гуанин, цитозин и урацил. ДНК в качестве моносахарида содержит пентозу D-дезоксирибозу, а в качестве оснований – аденин, гуанин, цитозин и тимин. Гетероциклическое основание всегда присоединяется к атому углерода пентозы в положении 1. Эфирные связи, образуемые фосфорной кислотой, соединяют атом С в положении 3 цикла данного нуклеозида с атомом С в положении 5 цикла последующего нуклеозида.

ДНК

Первичная структура ДНК определяет закодированную в ней информацию, представляя собой последовательность чередования дезоксирибонуклеотидов в полинуклидной цепи (рис.3).

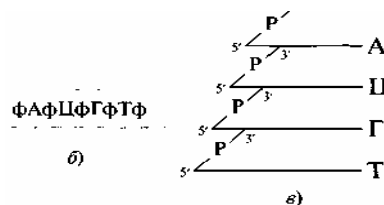
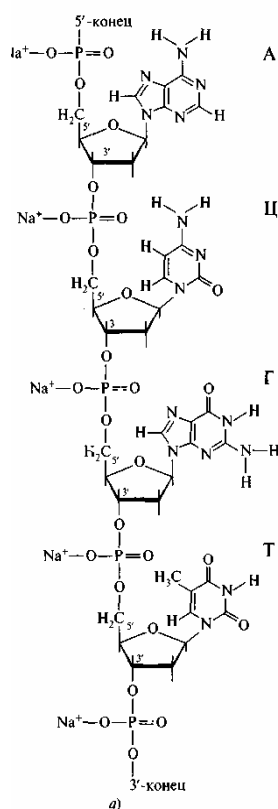


Рис. 3. Схема соединения нуклеотидов в полинуклеотидную цепь:

а) полная форма записи; б) сокращенная форма записи.

Вторичная структура представляет собой двухцепочную правозакрученную спираль из антипараллельных полинуклеотидных нитей (рис.4).

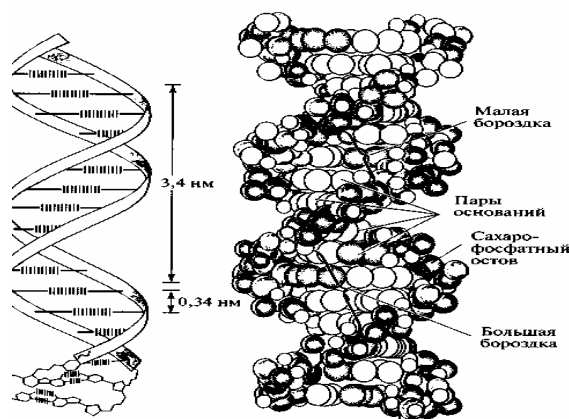


Рис. 4. Двойная спираль ДНК

Третичная структура представляет у всех живых организмов плотноупакованные двухспиральные молекулы ДНК с образованием сложной трехмерной структуры (рис.5).

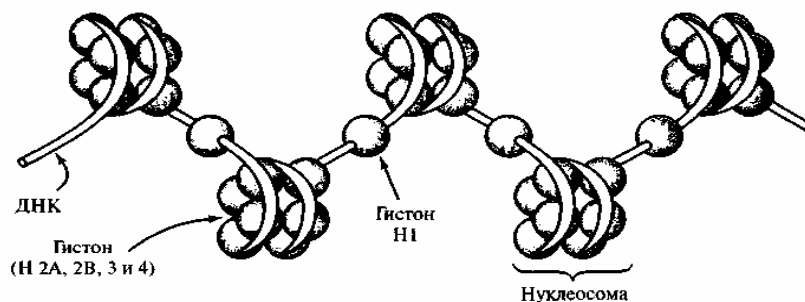


Рис. 5. Третичная структура ДНК

4. Функции ДНК и РНК

1. ДНК обеспечивает воспроизводство самой себя в ряду клеточных поколений и поколений организмов;
2. ДНК обеспечивает синтез белков.

РНК

В цитоплазме клеток содержится три основных функциональных вида РНК: матричные (мРНК), рибосомные (рРНК) и транспортные (тРНК).

Все рибонуклеиновые кислоты представляют собой полимеры рибонуклеотидов, соединенных как и в молекуле ДНК фосфородиэфирными связями. В отличие от ДНК, имеющей двухцепочечную структуру, РНК представляет собой одноцепочечные линейные полимерные молекулы. мРНК обладают сложной вторичной структурой, тРНК имеют и компактную третичную структуру.

Функции РНК:

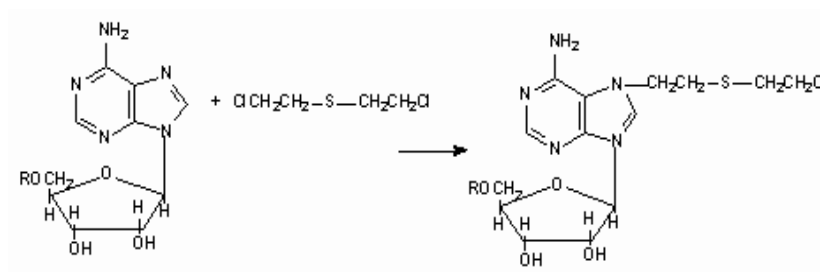
1. мРНК выполняет роль матрицы белкового синтеза;
2. рРНК являются структурными компонентами рибосом, в которых происходит синтез белков;
3. тРНК участвуют в трансляции информации мРНК о последовательности соединения аминокислот в полипептидной цепи.

Многие ксенобиотики вступают во взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, приводя к химической модификации или нарушению конформации кислот.

К числу веществ, вступающих в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, относятся нитриты, сернистый, азотистый, кислородный иприты, этиленоксид, этиленимид, гидразин и его производные, гидроксилламин, нитрозоамины, ареноксины, полициклические углеводороды, метаболиты афлотоксинов, со-

единения мышьяка и многие другие вещества. Эти токсиканты образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в структуру нуклеиновых кислот. Вещества с бифункциональными активными группами (иприты) могут образовывать с двунитевой молекулой ДНК перекрестные связи, при этом становится невозможным расхождение нитей двойной спирали, необходимое для обеспечения синтеза белков, клеточного деления.

Токсиканты способны вступать во взаимодействие не только с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, но и с углеводно-фосфатной основой молекулы нуклеиновой кислоты. При этом происходит ее денатурация (например – формальдегид).



Многие ксенобиотики образуют нековалентные связи с ДНК, при этом меняется конформация макромолекул. Так, производные акридина, этидиумбромида, профлавина и др. которые, встраиваясь в молекулу ДНК между соседними парами оснований, изменяют ее структуру.

Структура и функции биологических мембран

Вопросы темы:

1. Строение биомембран
2. Функции биомембран
3. Пути поступления веществ в клетку

1. Строение мембраны

Липиды образуют типичный бимолекулярный слой, состоящий из ненасыщенных фосфолипидов и холестерина. Состояние, в котором находятся липиды мембраны, называется жидкокристаллическим, поскольку в целом липидная прослойка жидкая, но в ней есть плотные участки, похожие на кристаллические структуры (рис 6.).

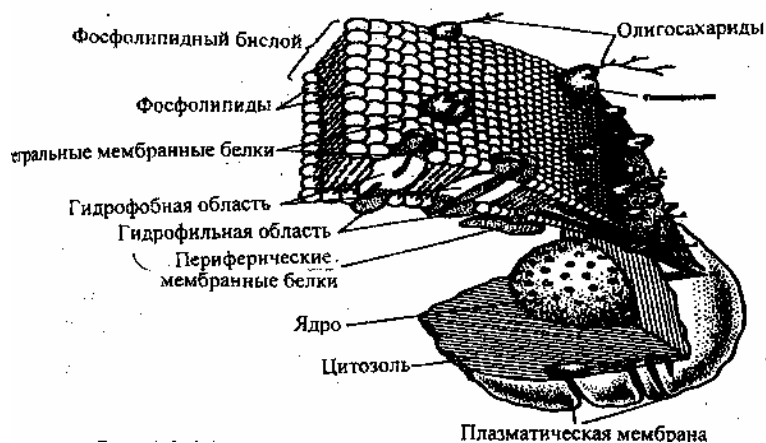


Рис. 6. Строение мембраны

Другой важнейший строительный материал мембраны – белок – контактирует с липидным бимолекулярным слоем по-разному.

Существуют следующие варианты расположения белков (рис.7):

- по поверхности полярных головок фосфолипидов с обеих сторон бимолекулярного слоя (периферические белки);
- белки частично утоплены в липидном слое и образуют комплексы с липидами;
- белки полностью погружены в слой липидов, составляя вместе с ними внутренний остов мембраны (интегральные белки);
- белки насквозь прошивают мембрану (как правило, наружная поверхность некоторых белков модифицируется некоторыми углеводами).

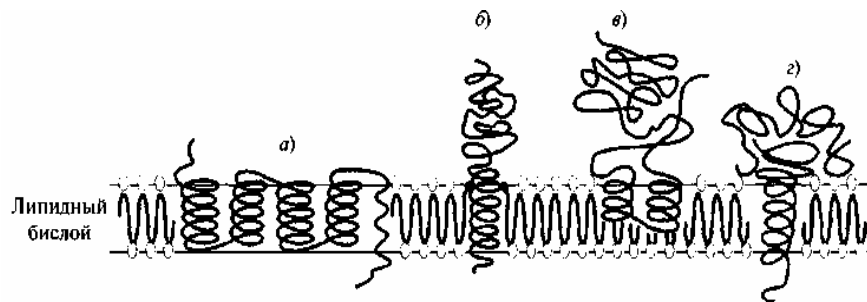


Рис.7. Различные типы организации мембранных белков:

а — белок почти полностью погружен в мембрану; *б* — сравнительно небольшая гидрофобная часть белка погружена в мембрану, пересекая всю ее толщину; *в* — гидрофобный «якорь» белка проникает только на расстояние фосфолипидного монослоя; *г* — периферический белок взаимодействует с экспонированной на поверхность бислоя частью интегрального белка.

Состав белков мембран неодинаков и определяет особенности их функций. Существует несколько групп плазматических белков:

- антигенные белки, которые определяют специфику взаимодействия клетки с антителами;
- структурные белки — являются информативной основой для сборки остальных частей мембраны;
- рецепторные белки — определяют специфичность ответа биохимических процессов клетки на внешние регуляторы;
- ферментативные белки — определяют функции мембран;
- транспортные белки — участвуют в переносе веществ через мембрану.

2. Функции мембран

Сложная жидкокристаллическая структура биомембран позволяет им обеспечить многие фундаментальные процессы жизнедеятельности.

Биологические функции мембран:

1. Разделительная — разделение внутри- и внеклеточного пространства.
2. Интегральная — образует своеобразные коммуникации между разными участками клетки.

3. Транспортная – осуществляет перенос вещества между внешней и внутренней средой клетки.
4. Осмотическая – концентрирует вещества (например, катионы натрия и калия) между внутри- и внеклеточным пространством.
5. Электрическая – распределяет заряды внутри и вне клетки и, следовательно, способствует возникновению разности потенциалов.
6. Энерготрансформирующая – обеспечивает преобразование электрической и осмотической энергии в химическую энергию АТФ.
7. Рецепторная – воспринимает сигнал из окружающей среды и передает его внутрь клетки.
8. Регуляторная – участвуют в образовании внутриклеточных регуляторов обмена веществ.
9. Метаболическая – участвуют в различных превращениях как природных, так и чужеродных веществ.
10. Антигенная – инициирует образование специфических антител.
11. Адгезивная – способствует адгезии или контакту с другими клетками.

3. Пути поступления веществ в клетку

Мембрана клетки - не просто механическое сито, она обладает свойством избирательной проницаемости: одни вещества свободно проходят через оболочку клетки в обе стороны, другие остаются снаружи, третьи переносятся активно только внутрь, четвертые только выводятся за ее пределы. Специальные «насосы», состоящие из встроенных в мембрану белков, откачивают из клетки, например, избыточное количество ионов натрия и закачивают ионы калия. Кроме солей в клетку могут поступать и многие другие вещества, причем каждое – своим особым «насосом». Различают 4 способа переноса вещества через мембрану:

1. Простая диффузия – это перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без затрат энергии и переносчиков. Легко проходят через мембрану вещества, растворимые в липидах

2. Облегченная диффузия – перенос вещества по градиенту концентрации, но с переносчиком-белком. Характерна для переноса водорастворимых веществ (рис.8).

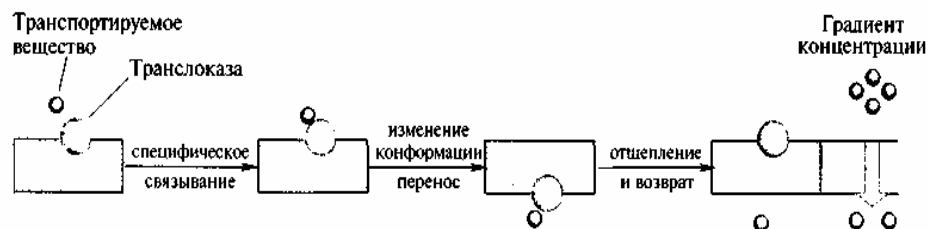


Рис. 8. Облегченная диффузия веществ через мембрану транслоказами

3. Активный транспорт – транспорт веществ против градиента концентрации (незаряженные частицы) или электрохимического потенциала (для заряженных частиц), требующий затрат энергии (рис.9).

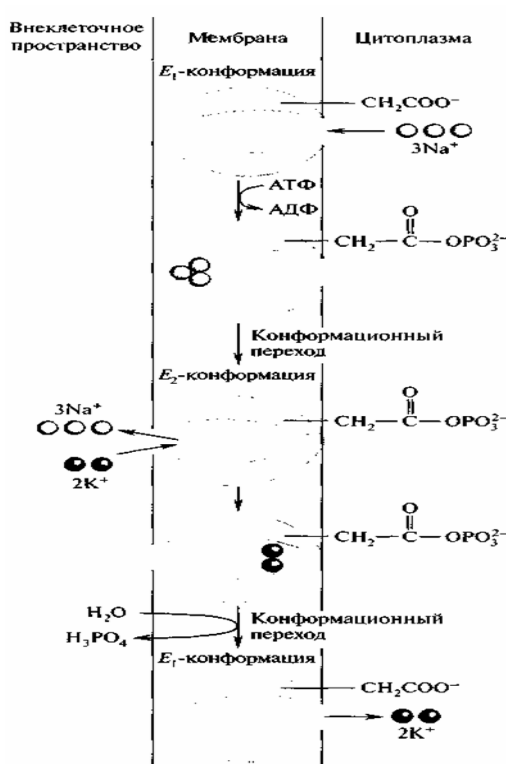


Рис. 9. Механизм функционирования Na^+/K^+ -АТФ-азы

4. Везикулярный транспорт – обеспечивает перенос крупных молекул через клеточную мембрану.

Виды переноса вещества через мембрану. Трансмембранный перенос может осуществляться по типу унипорта, симпорта и антипорта (рис.10).

Унипорт – наиболее простой вид переноса с одной стороны мембраны на другую, осуществляется по механизму простой или облегченной диффузии

Симпорт – перенос одного вещества зависит от одновременного (или последовательного) переноса другого вещества в том же направлении. Например, глюкоза,

аминокислоты могут транспортироваться Na^+ - зависимой системой симпорта. При этом ион Na^+ транспортируется по градиента концентрации, а молекула глюкозы, присоединенная к тому же переносчику, против градиента концентрации.

Антипорт – перенос одного вещества по градиенту концентрации приводит к перемещению другого вещества, присоединенного к тому же переносчику с другой стороны мембраны в противоположном направлении против градиента его концентрации.

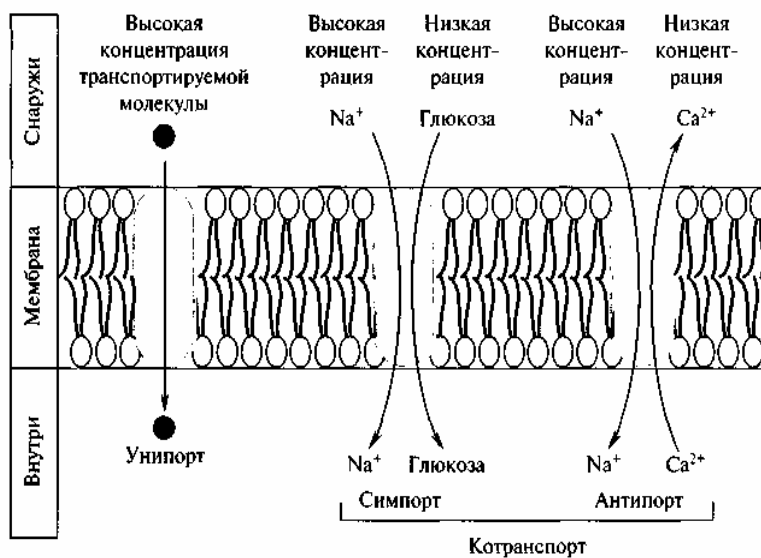


Рис. 10. Транспорт веществ через мембрану

Мембранотропные свойства ксенобиотиков

Первичной мишенью биологического действия ксенобиотиков на клеточном уровне является плазматическая мембрана. В основе взаимодействия ксенобиотиков с мембранами клеток и наступающих в результате этого функциональных сдвигов лежит модификация мембранных структур (или систем, непосредственно связанных с происходящими на мембранах процессами). Говоря о мембранотропном действии ксенобиотика (или любого химического агента), имеют в виду прямую или косвенную (опосредованную) модификацию мембранных структур

Механизм токсического действия большой группы ядов обусловлен повреждением внутриклеточных структур, состоящих из биомолекул, или взаимодействием с функциональными группами структурных белков биомембран, нуклеиновыми компонентами клеточных структур.

Токсикология

Серьезные экологические проблемы, возникшие перед человечеством, связаны с действием двух основных факторов: быстрым повышением народонаселения в мире (демографический взрыв, с 1 млрд. человек в 1825г. до 6 млрд. в 2000г) и ростом промышленного производства, приведшим к большому антропогенному прессу на природу и человека. К основным причинам, усложнения экологических проблем можно отнести следующие:

- значительное увеличение объема промышленного производства, связанное с повышением производительности труда;
- появление экологически опасных видов техники и технологий;
- накопление на химических предприятиях больших запасов токсических веществ;
- резкое повышение расходования природных ресурсов (нефть, газ, уголь, сланцы и т.д.) с выбросом продуктов их хозяйственного использования в биосферу;
- повышение сложности технических систем, которыми оперирует человек, приводящее к увеличению частоты промышленных аварий и катастроф.

В настоящее время в биосфере насчитывают более 6 млн химических соединений, не говоря уже о их комбинациях. Из всех веществ, содержащихся в биосфере, 90% имеют синтетическое происхождение и в подавляющем большинстве являются чужеродными для организма. Такие вещества называют ксенобиотиками.

Токсические вещества в окружающей среде

Выделяют следующие типы веществ, вызывающие глобальное химическое загрязнение биосферы:

- стойкие органические загрязнители (СОЗ)
- тяжелые металлы;
- удобрения и биогенные элементы;
- органические соединения;
- радиоактивные вещества.

Практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушение жизненно важных функций и создать опасность для жизни, может быть ядом.

Предмет и задачи токсикологии

Токсикология – это область науки, изучающая законы взаимодействия живого организма и ядов. Токсичность вещества тем больше, чем меньше его количество (доза) вызывает расстройство жизнедеятельности организма.

Однако одно и тоже химическое вещество может быть ядом, лекарством и даже необходимым для жизни средством в зависимости от дозы, ряда условий, при которых оно встречается и взаимодействует с организмом. Отсюда одной из задач токсикологии является:

- характеристика ядов
- механизм их действия
- изучение условий, при которых возникает токсический эффект при воздействии на организм.

Взаимодействие яда с организмом изучается по влиянию вещества на организм (токсикодинамика) и по тому, что происходит в веществе в организме (токсикокинетика). Определение зоны токсического действия химического вещества осуществляется токсикометрией.

Экологическая токсикология – научное направление токсикологии, изучающее токсичность и канцерогенность элементов и их соединений, специфические биохимические особенности поведения токсикантов в окружающей среде, механизм их распространения и метаболизма; взаимосвязи между необходимостью и токсичностью элементов; локализацию канцерогенных ионов; пороговые эффекты токсикологического воздействия.

Структура современной токсикологии

(Основные направления научных исследований)

Теоретическое	Профилактическое (гигиеническое)	Клиническое	Специальные виды токсикологии
Токсикодинамика	Коммунальная	Химические болезни	Военная
Токсикокинетика	Промышленная	Лекарственные болезни	Авиационная
Токсикометрия	Сельскохозяйственная	Токсикомания	Космическая
	Пищевая	Наркомания	Судебно-медицинская
	Бытовая		Подводная

Основные показатели токсичности ядов

Вопросы темы:

1. *Параметры токсикометрии*
2. *Классификация ядов*
3. *Классификация отравлений*
4. *Пороговая доза вредного вещества*

1. *Параметры токсикометрии*

Основными показателями токсичности ядов являются:

UN₁AC – порог однократного (острого) действия токсического вещества – минимальная пороговая доза, вызывающая изменение показателей жизнедеятельности, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций (мг/кг);

DL₅₀ и DL₁₀₀ – среднесмертельная (смертельная) доза химического вещества, вызывающая гибель соответственно 50% и 100% подопытных животных при определенном способе введения (внутрижелудочно, внутрибрюшинно, на кожу) в течение 2-х недельного (14 дней) последующего наблюдения (мг/кг);

CL₅₀ и CL₁₀₀ – доза (концентрация) химического вещества, вызывающая гибель 50% и 100% подопытных животных при ингаляционном воздействии в течение последующего 2-х недельного наблюдения (мг/м³);

ПДК – предельно- допустимая концентрация вещества в воздухе (мг/м³);

ОБУВ – ориентировочно безопасный уровень воздействия вещества (мг/м³);

Условно смертельная доза – минимальная доза, вызывающая смерть человека при однократном воздействии данного вещества (мг/кг);

Пороговая концентрация ядов в крови – концентрация ядов в крови, при которых обнаруживаются первые симптомы отравления (мг/мл);

Критическая концентрация – концентрация яда в крови, соответствующая развернутой картине отравлений (мг/мл);

Смертельная концентрация – концентрация яда в крови, при которой обычно наблюдается смертельный исход (мг/мл).

2. Классификация ядов

Ежегодно на Земле синтезируются десятки тысяч новых соединений, многие из которых вовлекаются в круговорот веществ в природе. Чем шире масштабы производственной деятельности человека, тем большее влияние оказывается на биологические процессы в почве, водоемах и на суше, тем сильнее проявляются побочные и отдаленные последствия воздействия ксенобиотиков на живые организмы. Знание источников, природы, классификации и строения ксенобиотиков позволит прогнозировать источник поступления и потенциальную опасность различных токсикантов, а также возможность их обезвреживания и утилизации.

Современный масштаб воздействия на организм чужеродных для живого организма веществ огромен.

Классификация ксенобиотиков основывается на различных принципах в зависимости от поставленных целей и задач.

В зависимости от источника происхождения и практического применения ксенобиотики негативного воздействия (токсические вещества или яды) подразделяются на следующие группы:

1. Промышленные яды - вещества, применяемые в качестве топлива (метан, бутан и т.д.), органические растворители, красители, химические реагенты, полупродукты органического синтеза и др.;
2. Ядохимикаты - удобрения и средства защиты растений от вредителей;
3. Лекарственные препараты и продукты фармацевтики;
4. Бытовые химикаты - красители, парфюмерно-косметические средства, пищевые добавки;
5. Растительные и животные яды;
6. Боевые отравляющие вещества.

В зависимости от поражения соответствующих органов и тканей человека, т.е. по избирательной токсичности, яды подразделяются на следующие категории:

1. Сердечные яды, характеризующиеся кардиотоксическим действием и вызывающие нарушения ритма и проводимости миокарда (сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, растительные и животные яды и т.д.)

2. Нервные яды, которые обладают нейротоксическим действием, проявляющимся в нарушении психики с переходом в токсическую кому, в наступлении параличей и др. (фосфорорганические соединения, угарный газ, алкоголь, сероуглерод и т.д.)
3. Печеночные яды – соединения, приводящие к токсической гепатопатии (хлорированные углеводы, спирты, фенолы, тяжелые металлы, грибные токсины и т. д.)
4. Почечные яды, действие которых вызывает нефропатологические проявления (соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота и т.д.)
5. Кровяные яды – вещества, обладающие гематоксическим воздействием и вызывающие метгемоглобинемию, анемию (бензол, анилин и его производные, нитриты и т.д.)
6. Желудочно-кишечные яды, приводящие к развитию токсического гастроэнтерита (концентрированные кислоты и щелочи, соединения мышьяка и тяжелых металлов и т.д.).
7. Легочные яды, интоксикация которыми приводит к пульманотоксическим эффектам в виде отека и последующего фибриоза легких (оксиды азота, фосген и др.).

Токсикологическая классификация ядов, основанная на характере токсического действия ядов на организм:

1. Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи) – ФОС, инсектициды, хлорофос, карбофос, никотин, зарин;
2. Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические реакции в сочетании с общетоксическими явлениями) – дихлорэтан, гексахлоран, иприт, уксусная эссенция, ртуть, сулема, мышьяк;
3. Общетоксическое действие (гипоксия, судороги, отек мозга, параличи, кома) – синильная кислота, угарный газ, оксиды азота, фосген, дифосген;
4. Удушающее действие (токсический отек мозга) – оксиды азота, фосген;
5. Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение и нарушение слизистых оболочек) – хлорпикрин, пары сильных кислот и щелочей;

6. Психотропное действие (нарушение психической активности и сознания) – наркотики (кокаин, опий), диэтиламид, БОВ.

Гигиеническая классификация ядов предложена Заугольниковым С.Д.(1970), в основу которой положена количественная оценка токсической опасности химических веществ согласно экспериментальным данным по определению их CL_{50} , DL_{50} и DL_{100} . Согласно этой классификации вредные вещества, с которыми контактирует человек, по степени опасности (токсичности) подразделяют на 4 класса (таб.5).

Таблица 5. Гигиеническая классификация ядов

Разряды степени токсичности	Пути поступления яда		
	Ингаляционный		энтеральный, в/ж
	CL_{50} , мг/л	ПДК, мг/м ³	DL_{50} , мг/кг
1- чрезвычайно токсичные	<1,0	<1,0	<15
2- высокотоксичные	1-10	<10,0	15-150
3- умеренно токсичные	11-40	<100,0	151-1500
4- малотоксичные	>40	>100,0	>1500

В широком спектре антропогенного воздействия на окружающую среду (физическое, химическое и биологическое) химические стрессы сегодня рассматриваются как наиболее приоритетные – ввиду того, что во всех сферах своей деятельности человек имеет дело со многими тысячами химических веществ (более десяти миллионов). Токсичность основных типов органических, неорганических и металлоорганических токсикантов обусловлена их химической природой (таб.6).

Таблица 6. Основные химические типы экотоксикантов, их источники и обусловленные ими стрессы

Классификация	Токсиканты	Основные источники	Типы химических стрессов
1	2	3	4
Органи-	Полиядерные ароматические углеводороды (ПАУ)	Образуются при неполном сгорании древесины	Возникновение раковых опухолей
	Хлорзамещенные алкены	Химчистки, красители	Канцерогенез, мутаге-

	три- и тетрахлорэтилены		нез, воздействие на ЦНС
	Хлорированные фенолы(три- и пентахлорфенолы)	Средства сохранения древесины	Повреждение печени, почек, хлоракне, паралич конечностей
	Хлороформ и другие продукты хлорирования питьевой воды	Хлорирование при водоподготовке	Канцерогенез, негативно влияют на сердце и печень
	Полихлорированные бифенилы (ПХБ)	Трансформаторные и смазочные масла, пластификаторы	Накапливаются в жировых тканях организма и оказывают токсическое действие
	Полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД) и дибензофураны	Микропримеси в ПХБ. Хлорфенолах, продуктах сгорания поливинилхлоридов и отбеленной целлюлозы	Являются самыми токсичными антропогенными веществами
	Альдрин, гептохлор, ДДТ, диэльдрин и хлордан	Хлорорганические пестицидные препараты	Растворяются в жировых тканях организмов и биоаккумулируются в трофических цепях, оказывая токсическое действие на биоту и человека
неорганические	Газы (угарный, диоксид азота, серы и др.)	Выбросы промышленности, авто- и авиатранспорта, ТЭС, ТЭЦ	СО – кислородная недостаточность, NO ₂ , SO ₂ – болезни легких, некроз листьев растений
	Нитраты и нитриты	Азотные удобрения	Метгемоглобинемия
	Алюминий	Сточные воды	При низких pH - гибель организмов в водных системах
	Кадмий	Производство цинка и сплавов, гальваника и сигареты, автотранспорт	Токсичность и канцерогенез, нарушение репродуктивной функции
	Медь	Кабельное производство, электроника	Токсична при высоких концентрациях
	Мышьяк	Пестициды, сплавы, зола	Токсичность и канцерогенез
	Никель	Сплавы, покрытия, аккумуляторы	Токсичность и канцерогенез
	Ртуть	Производство щелочи и хлора, добыча золота,	Высокотоксична, легко накапливается, раз-

		электроника, катализ	рушает внутренние органы и ЦНС
	Свинец	Бензин, краски, аккумуляторы, керамика	Токсичен, вызывает анемию, психические расстройства и умственную отсталость
	Селен	Электроника, сплавы, стекло	Весьма токсичен
	Хром	Катализаторы, краски, сплавы	Хром (6) канцерогенен и более токсичен, чем хром (3)
	Цинк	Гальваника, сплавы	Токсичен
Металлорганика	Производные трибутил- и трифенилолова	Краски для судов, стабилизаторы ПВХ, катализаторы	Влияют на половую систему, нейротокси-каны
	Производные метилртути	Используются как биоциды и образуются при метилировании в ОС	Повреждения печени и ЦНС у биоты и человека
	Алкильные производные свинца	Автомобильное топливо	Нарушение функций нервной системы

3. Классификация отравлений

Классификация отравлений как заболеваний:

- а) случайные отравления – развиваются независимо от человека, например, в результате взрыва, утечки ядовитых веществ, самолечения, передозировки лекарств, алкогольной интоксикации;
- б) преднамеренные (осознанные) отравления;
- в) производственные (профессиональные) отравления – при воздействии промышленных ядов;
- г) бытовые отравления – пищевые и пероральные, т.е. поступление ядов через рот.

По форме протекания отравления различают острые и хронические.

Острые профессиональные отравления – это заболевания, возникающие после однократного воздействия вредного вещества на работающего. Они могут иметь место при авариях, нарушениях технологического режима, правил техники безопасности и промышленной санитарии, когда содержание вредного вещества значительно (в десятки и сотни раз) превышает ПДК для производственных по-

мещений. В результате длительного нарушения здоровья обычно не наблюдается, но серия повторных легких острых отравлений может привести к потере работоспособности на длительный срок. Такой исход рассматривают как хроническое отравление.

Хроническое отравление – это заболевание, возникающее в результате систематического длительного воздействия малых концентраций или доз вредного вещества. Для многих промышленных ядов характерны только хронические отравления, т.к. в производственных условиях практически невозможны концентрации, способные вызвать острые отравления.

4. Пороговая доза вредного вещества

В токсикологии пороговым воздействием называют такое воздействие химического агента, которое вызывает наименьший вредный эффект. Пороговые дозы и концентрации служат для количественного сравнения токсичности вещества на относительно низком уровне. Пороговая доза вещества зависит от:

- природы вещества;
- объекта воздействия;
- способа введения вещества;
- длительности воздействия;
- исследуемой функции или показателя функционального состояния организма.

При изучении токсичности неизвестного вещества обычно исследуют несколько функции организма с целью нахождения наиболее чувствительной и определяющей наименьшую дозу порогового воздействия. В токсикологической практике используют набор показателей, состоящий из:

- реакций целостного организма (двигательная активность, масса животного, мышечная сила, температура);
- реакций систем и органов (функция печени, почек, сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы, надпочечников);
- субклеточного и клеточного уровня (отдельные биохимические показатели крови, содержание SH-групп и белка в крови).

Кумуляция и привыкание

Вопросы темы:

1. Материальная и функциональная кумуляция
2. Количественная оценка кумулятивных свойств
3. Адаптация. Привыкание к ядам и фазы интоксикации
4. Комбинированное и комплексное действие вредных веществ
5. Толерантность

1. Материальная и функциональная кумуляция

Хроническое отравление тесно связано с кумуляцией в организме, как самого яда, так и вызванных им изменений. Термин кумуляция означает скопление. Накопление массы яда в организме называют материальной кумуляцией. Примером является хроническое отравление тяжелыми металлами. Накопление вызванных ядом изменений называют кумуляцией функциональной. При функциональной кумуляции сам яд в организме не накапливается. Без функциональной кумуляции невозможно хроническое отравление. Примером ядов, вызывающих функциональную кумуляцию, могут быть хлорированные углеводороды, бензол, бензин, тринитротолуол.

Нередко имеет место материальная и функциональная кумуляция одновременно.

2. Количественная оценка кумулятивных свойств

Количественная оценка кумулятивного свойства вредного вещества производится по показателю гибели экспериментальных животных при повторных введениях веществ. Показатель функциональной кумуляции называется коэффициентом кумуляции K_k . Методом Кагана и Станкевича K_k оценивается как отношение величины суммарной дозы, равной 50% -ти процентной гибели животных к величине дозы, вызывающей ту же 50% -ти процентную гибель при однократном введении токсиканта.

$$K_k = \frac{\sum DL_{50}}{DL_{50}}$$

Для суждения о кумулятивных свойствах вещества используют индекс кумуляции I_k :

$$I_k = 1 - \frac{DL_{50(14)}}{DL_{50(1)}}$$

Чем выше кумулятивные свойства вещества, тем больше его индекс кумуляции.

3. Адаптация. Привыкание к ядам и фазы интоксикации

Свойство живого организма приспосабливаться к меняющимся условиям среды существования путем коррекции процессов жизнедеятельности называется адаптируемостью, а результат приспособительных процессов, обеспечивающий нормальное существование в измененных условиях – адаптацией.

Для обозначения приспособления организма к периодическому воздействию вредных веществ в условиях промышленного производства применяется термин «привыкание», т.е. понижение чувствительности организма к химическому агенту, происходящее под влиянием повторного длительного воздействия яда.

Процесс привыкания организма к ядам при хроническом воздействии можно разделить на 3 фазы:

а) фаза первичных реакций – это начальный период, когда организм ищет пути адаптации к действию яда. Функциональные сдвиги в этот период непостоянны и обычно компенсируются. В эту фазу идет функциональная активация систем организма, осуществляющих биотрансформацию яда, и длится эта фаза от нескольких недель до нескольких лет.

б) вторая фаза развития привыкания характеризуется уменьшением реакции на воздействие. Именно в этот период происходит выработка и запуск наиболее адекватных приспособительных реакций и наступает пик привыкания организма к яду. В это время происходит либо повышение сопротивляемости организма к яду, либо имеют место сдвиги функций и систем жизнеобеспечения в патологическую сторону.

в) фаза выраженной интоксикации – бывает в случае срыва привыкания и ведет к явной патологии. Эта фаза характеризуется наличием симптомов, специфич-

ческих для действующего яда и бывает связана с ослаблением компенсаторно-защитных механизмов либо вследствие перенапряжения, либо действием дополнительного фактора (болезнь, переутомление, переохлаждение).

Таким образом, в течении хронической интоксикации отмечаются две обязательные фазы – 1 и 2 и одна необязательная – 3.

4. Комбинированное и комплексное действие вредных веществ

Комбинированным действием считается действие на организм нескольких веществ при одном и том же пути поступления в организм. При этом различают эффект аддитивности (суммации) действия веществ, когда результат равен сумме эффектов каждого вещества. Вторым следствием действия нескольких веществ является эффект синергизма (потенцирования), когда результат совместного действия усиливается и превосходит сумму эффектов каждого вещества. Третьим следствием одновременного действия веществ является эффект антагонизма, когда результат оказывается ниже, чем ожидаемый от независимого действия веществ.

Комплексное действие веществ – это поступление одного и того же вещества в организм, но разными путями. Такой способ воздействия имеет особенность – одни и те же вещества в зависимости от пути поступления воздействуют на разные рецепторные поля. При этом способе воздействие оценивается по формуле:

$$\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ПДК_i} \leq 1,$$

где C_i – концентрация вещества

5. Толерантность

Толерантность – это устойчивость (терпимость, переносимость) организма к воздействию (нередко повторного) химических веществ. Механизмы толерантности могут быть общими и частными. Общие проявляются при воздействии любыми ядами, частные характерны для определенных типов веществ.

Принято выделять 5 уровней толерантности:

1. организменный - толерантность осуществляется за счет участия всех механизмов организма при регулирующем влиянии ЦНС и гормонов;
2. органный (системный) - характеризуется ускорением метаболизма ядов в крови за счет их связывания белками, за счет увеличения скорости инактивации ксенобиотиков в печени и ускорения их выведения почками;
3. клеточный - осуществляется путем физико-химического связывания ксенобиотика в клетках, повышения устойчивости белков цитоплазмы и увеличения синтеза белков;
4. рецепторный – проявляется в уменьшении или увеличении количества рецепторов и изменении их чувствительности;
5. молекулярный – заключается в индукции ферментов, ответственных за обезвреживание ксенобиотиков или ингибировании ферментов, усиливающих активацию чужеродных веществ.

Процесс толерантности может осуществляться на любом из 5 уровней, но для получения выраженного конечного эффекта необходима интеграция всех уровней толерантности.

Рецепторы как место реализации токсического действия ядов

До настоящего времени остается не выясненным до конца вопрос о рецепторе как месте конкретной реализации токсического действия ядов. Немецкий ученый Эрлих представлял рецептор в виде определенных участков крупных молекул.

Исследования механизмов действия целого ряда веществ говорят о том, что между химическими агентами и специфическими для них рецепторами возникают различного типа физико-химические связи. Одной из разновидностей рецепторов являются ферменты. Кроме ферментов рецепторами первичного действия ядов могут быть аминокислоты, нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, витамины. В качестве рецепторов часто выступают реакционноспособные функциональные группы органических соединений - такие как сульфгидрильные, гидроксильные, аминогруппы, фосфорсодержащие группы, играющие важную роль в метаболизме клетки. В роли рецепторов могут выступать различные гормоны и медиаторы.

Любое химическое вещество для того, чтобы производить биологическое токсическое действие, должно обладать двумя независимыми признаками – сродством к рецепторам (т.е. способностью в высокой степени связываться с рецептором) и обладать собственной физико-химической активностью.

В соответствии с «оккупационной» теорией А.Кларка, токсическое действие вещества пропорционально площади рецепторов, с которыми связываются молекулы этого вещества. Максимальное токсическое действие яда проявляется в том случае, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клеточные мишени. Важным моментом является не только количество пораженных ядом рецепторов, но и их значимость для жизнедеятельности организма, а также скорость образования комплексов «яд + рецептор», их устойчивость и способность к обратной диссоциации.

Высокая специфичность взаимодействия яда с клеточными рецепторами, в результате чего блокируются процессы обмена веществ в организме, объясняется его структурным сходством с рецептором.

Большинство токсических веществ связывается с рецепторами непрочно с помощью лабильных, легко разрушающихся связей – ионных, водородных, вандер-ваальсовых. Реже возникают более прочные ковалентные связи и веществ, способных их образовывать, невелико. Такими веществами являются соединения ртути, мышьяка, сурьмы и других тяжелых металлов. Механизм их токсического действия обусловлен взаимодействием с сульфгидрильными группами белков, а также фосфорорганическими соединениями.

Основные стадии взаимодействия яда с биологическим объектом

Вопросы темы:

1. Поступление яда в организм
2. Транспорт и распределение яда между органами и тканями
3. Биотрансформация токсических веществ
4. Выведение яда или продуктов его трансформации из организма

Выделяют 4 стадии взаимодействия яда с биологическим объектом:

- поступление яда в организм;
- распределение яда между органами и тканями;
- метаболизм (биотрансформация) яда в организме;
- выведение яда или его метаболитов из организма.

Все эти процессы связаны, прежде всего, с проникновением яда в организм через биологические мембраны. Зависит проникновение химических веществ от их физико-химических свойств, размеров молекул и ее формы, степени ионизации и растворимости в липидах. Через мембрану без затрат энергии проникают жирорастворимые яды путем диффузии. Не растворимые в липидах яды проникают активным путем – с помощью ферментов и затрат энергии. В этом случае имеет место образование временных комплексов с ядом и компонентами биомембран. Таким способом проникают в клетку Na, K и другие металлы 1-ой группы.

1. Поступление яда в организм

Токсические вещества попадают в организм человека и животных через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и кожу.

Всасывание токсических веществ через дыхательную систему является наиболее быстрым путем их поступления в организм, что связано с большой поверхностью легочных альвеол и интенсивным кровотоком по легочным сосудам. Всасывание летучих соединений происходит частично в верхних дыхательных путях. Всасывание нереагирующих газообразных неэлектролитов происходит путем простой диффузии в направлении уменьшения градиента концентрации (углеводороды, спирты, эфиры и т.д.). При вдыхании веществ в постоянной концентрации содержание яда в крови сначала быстро нарастает, а затем остается примерно на одном уровне, т.е. организм постепенно насыщается ядом и его дальнейшее

поглощение замедляется. Предельное содержание яда в крови зависит от его физико-химических свойств, из которых наиболее важным является коэффициент растворимости газов в воде (коэффициент Освальда). Коэффициент Освальда характеризует распределение летучих соединений между жидкой (кровь) и газообразной фазами в момент равновесия. Чем больше коэффициент растворимости, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь.

Желудочно-кишечный тракт является одним из распространенных путей поступления в организм чужеродных веществ. Некоторые ядовитые вещества могут всасываться в кровь непосредственно в полости рта с помощью диффузии - жирорастворимые вещества, фенолы, цианиды. Из желудка путем простой диффузии всасываются жирорастворимые соединения и неионизированные молекулы органических веществ, в то время как высокоионизированные ядовитые вещества не всасываются. Через поры клеточной мембраны желудочного эпителия возможна фильтрация некоторых соединений.

Особенности строения кожи делают возможным быстрое проникновение жирорастворимых соединений через эпидермис. Через дерму (собственно кожу) проникают как жиро-, так и водорастворимые вещества, причем последние – в незначительных количествах. Этому препятствует жировой слой поверхности кожи, образующийся в результате функционирования сальных желез. Существуют три пути проникновения веществ через кожу: 1) через эпидермис; 2) через волосяные фолликулы; 3) через выводные протоки сальных желез. Среди промышленных ядов, вызывающих интоксикацию организма путем их проникновения через кожу, на первом месте стоят ароматические нитро- и аминосоединения, фосфорорганические вещества, хлорированные углеводороды и металлоорганические соединения. Проникновению токсических веществ в организм способствуют повреждения кожи.

2. Транспорт и распределение яда между органами и тканями

Независимо от пути поступления токсических веществ в организм, далее они попадают в кровь и лимфу. С током крови вещества переносятся в межклеточную жидкость, а затем в клетки. При этом различные ядовитые соединения и обра-

зующиеся из них метаболиты транспортируются в разных формах. Распределение ядов по отдельным органам и тканям зависит от их связывания с белками плазмы крови и форменных элементов, от растворимости в липидах и других факторов. Связывание с белками плазмы, и, прежде всего с альбуминами, известно для большого числа органических веществ. Альбумин и другие белки плазмы обладают также способностью к образованию комплексов с металлами, т.е. огромную роль в переносе ядов из крови к органам и тканям играют белки.

Распределение химического вещества в организме определяется его а) относительной концентрацией в плазме крови; б) скоростью кровотока через различные органы и ткани; в) скоростью, с которой это вещество проникает через клеточные мембраны; г) наличием участков связывания вещества (рецепторов), имеющих непосредственно в плазме крови и тканях. Если концентрация химического вещества в плазме крови достаточно велика, а клеточные мембраны не являются преградой для диффузии, то вещество распределяется преимущественно в органах с высоким кровоснабжением – мозге, печени, почках. Жирорастворимые яды распределяются и локализуются в жировой ткани по коэффициенту распределения в системе «липиды – вода». Таким способом распределяются такие соединения, как хлорированные углеводородные пестициды, ряд стойких органических загрязнителей (бифенилы, ДДТ, диэлдрин и другие).

Если первая фаза распределения яда в организме определяется степенью кровоснабжения органа или ткани, то затем большое значение начинают играть сорбционные свойства тканей. Происходит постепенное перераспределение веществ с накоплением их в тех тканях, сорбционная емкость которых оказывается для данного вещества наибольшей. Окончательное распределение наступает при достижении равновесия между всеми органами и тканями организма и ядом. Большое влияние на распределение яда в организме играет его способность связываться как с белками, так и другими макромолекулами организма (мукополисахариды, фосфолипиды, нуклеопротеиды). После того как яд связался с определенным компонентом организма, он локализуется в каком то определенном участке организма. Эта локализация изменяет начальный характер распределения вещества, влияет на скорость его абсорбции, метаболизма и выведения из организма. Так,

некоторые металлы связываются белками печени, неорганические ионы концентрируются в костях и зубах. Хорошо растворимые в липидах вещества проникают через биомембраны и быстро распределяются в богатых липидами и хорошо снабжаемых кровью органах – головной мозг, костный мозг, жировая ткань. При этом жировая ткань для многих жирорастворимых ядов является основным депо, удерживающим их на высоком уровне длительное время.

3. Биотрансформация токсических веществ

Процесс превращения чужеродных веществ, поступивших в организм, называется метаболизм или биотрансформация Вещества, образующиеся при этих превращениях, называются метаболитами. В зависимости от вида вещества его превращения могут быть более или менее глубокими, затрагивать все поступившие в организм молекулы ксенобиотика или их часть. В этом случае вторая часть молекул выделяется в неизменном виде. Веществ, полностью выделяющихся в своем неизменном виде, немного – это инертные газы. Основная масса веществ подвергается в организме полному метаболизму – иногда до конечных продуктов обмена CO_2 и H_2O (сложные эфиры жирных кислот и алифатические спирты).

Тип биотрансформации яда в организме определяет его физико-химическая структура. Превращения веществ могут происходить в разнообразных органах, тканях и крови. Но главным образом биотрансформация происходит в печени с помощью ферментов митохондрий и микросом клетки, а также в лизосомах. Большинство ферментов, способных биотрансформировать чужеродные соединения, имеются в организме человека и называются конститутивные ферменты. Но ряд ферментов, необходимых для метаболизма ядов, в организме отсутствуют в готовом виде и образуются только в процессе биотрансформации. Иными словами ксенобиотики индуцируют образование ферментов, которые называются индуцибельными.

В процессе метаболизма под влиянием ферментов яды подвергаются ряду превращений, в результате которых образуются промежуточные метаболиты. Их молекулы содержат те или иные функциональные группы, которые определяют их полярность и растворимость. Они, как правило, более полярны и водораство-

римы, чем исходные яды, что делает их более легко выводимыми из организма через почки. За небольшим исключением метаболиты являются менее токсичными, чем исходные яды.

Метаболизм ядов происходит в две фазы:

1. чужеродные вещества под действием ферментов превращаются в метаболиты ядов в реакциях микросомального окисления и восстановления, реакциях гидролиза и т. д.

2. метаболиты, а иногда и сами яды, вступают в реакцию с веществами самого организма. Эта реакция называется конъюгацией, а продукты реакции – конъюгатами.

В процессе метаболизма в первую фазу ядовитые соединения могут приобретать химически активные группы -ОН, -СООН, -NH₂, -SH. Благодаря этим активным группам яды и могут вступать в реакции конъюгации с такими соединениями организма как глюкуроновая кислота, сульфатами, уксусная кислотой, аминокислотами. Иными словами, реакция конъюгации – это соединение метаболитов ядов с некоторыми эндогенными веществами в реакции биосинтеза. Образовавшиеся конъюгаты более растворимы в воде в силу полярности и менее токсичны. Одновременно с понижением токсичности ядов увеличивается скорость выделения конъюгатов из организма, т.е. реакция конъюгации является реакцией детоксикации. Важным моментом в процессе детоксикации является образование конъюгатов только под влиянием соответствующих ферментов.

4. Выведение яда или продуктов его трансформации из организма

Токсические соединения и их метаболиты выделяются через легкие, почки, желудочно-кишечный тракт, кожу. Нередко они экскретируются одновременно по нескольким каналам. Их выделение из организма происходит обычно в три фазы: а) в первую очередь обычно удаляются из организма соединения, находящиеся в неизменном виде или слабо связанные с биоконпонентами; б) затем выделяются фракции яда, находящиеся в клетках, как правило, в более прочно связанной форме; в) в последнюю очередь организм покидает яд из постоянных тканевых депо.

Соотношение между концентрацией яда, временем его воздействия и возникающим эффектом

Для развития токсического эффекта в организме важны:

- а) доза, количество или концентрация токсического вещества;
- б) время, в течение которого токсическое вещество оказывает воздействие через дыхательные пути.

Зависимость между концентрацией (C) яда, временем его воздействия (t) и токсическим эффектом (W) при поступлении в организм выражается формулой Габера:

$$W = C * t$$

Например, токсический эффект вещества, время действия которого и концентрация, приводящая к смерти животного от отека легких, определяется как $C * t = 450$. Это значит, что при $C = 45$ мг/м³ время воздействия равно 10 минутам, а при концентрации 10 мг/м³ – 45 минут.

В связи с этим различают 2 группы ядов:

- хроноконцентрационные яды – вещества, токсический эффект которых зависит от концентрации, но не от времени воздействия. К таким веществам относятся некоторые наркотики, анестезирующие вещества;
- концентрационные яды – токсический эффект этих веществ зависит от времени воздействия на организм, например, фосген.

Влияние факторов внешней среды на действие ядов

Температура. Токсический эффект может усиливаться как при повышении, так и понижении температуры окружающей среды. Температурный компонент в развитии и проявлении токсического эффекта связан, главным образом, с изменением функционального состояния организма, а именно – терморегуляции, потерей воды при высокой температуре, учащением дыхания, ускорением кровообращения, что приводит к поступлению яда в большем количестве. Со своей стороны яд вызывает снижение устойчивости организма к воздействию высокой температуры. Это значит, что одновременное воздействие яда и повышенной температуры приводит к суммированию эффекта и называется «синдром взаимного отягощения». Понижение температуры окружающей среды, чаще всего, также усиливает токсический эффект.

Повышенная влажность воздуха – важна для тех ядов, которые взаимодействуют с влагой воздуха и влагой дыхательных путей. Токсический эффект при этом усиливается (например, $(\text{NO}_x + \text{H}_2\text{O} = \text{HNO}_3)$).

Влияние кислорода. Для одних токсикантов отмечают усиление эффекта при гипоксии, для других – ослабление.

УФ-облучение. У одних токсикантов облучение усиливает развитие токсического эффекта, у других – наоборот ослабляет.

Ионизирующая радиация. Для сульфгидрильных ядов (ртуть) отмечается усиление токсического действия и ослабление тяжести радиопоражения, например, оксида С.

Биохимические основы действия токсических веществ

Механизм токсического действия большой группы ядов обусловлен преимущественно воздействием их на ферментные системы организма, с помощью которых осуществляются обменные процессы в клетке. Биохимическая основа токсического действия ядов заключается в том, что они модифицируют активность ферментов как путем прямого взаимодействия с ними, так и косвенно, т.е. через вмешательство в процессы синтеза и распада ферментов, путем активации их ингибиторов, через нарушение процессов гормональной регуляции ферментативной активности, изменение проницаемости биологических мембран, повреждением внутриклеточных структур. Весьма распространенным путем прямого подавления активности ферментных систем ядами является их взаимодействие с функциональными группировками, блокада или разрушение которых приводит к утрате или снижению активности фермента. Другим путем прямого действия ядов на ферменты является воздействие по типу «летального синтеза», т.е. когда вещество само по себе не токсичное, например, фторацетат, попав в организм, взаимодействует с коферментом, отвечающим за метаболизм лимонной кислоты в организме, и приводит к синтезу фторлимонной кислоты – сильнейшего яда, влекущего нарушение энергетического обмена.

В ряде случаев в основе механизма действия ядов лежат реакции с другими биохимическими структурами – с функциональными группами структурных белков биологических мембран, с нуклеиновыми компонентами внутриклеточных структур и т.д.

Тиоловые яды и механизм их действия

Важнейшими тиоловыми (металлическими) ядами являются соединения бария, висмута, кадмия, меди, ртути, свинца, хрома, цинка, серебра, таллия и некоторых других тяжелых металлов.

Токсичность «металлических» ядов объясняется связыванием их с соответствующими функциональными группами белковых и других жизненно важных соединений в организме. В результате связывания катионов металлов биомолекулами нарушается нормальное функционирование клеток и тканей и развивается патологический процесс.

Причина отравлений соединениями тяжелых металлов заключается в связывании ионов металлов с белками, аминокислотами, пептидами и другими веществами.

Способность ионов металлов взаимодействовать с аминокислотами зависит от наличия в их составе определенных атомов и функциональных групп. Так, ионы металлов могут участвовать в образовании связи металл – аминокислота, взаимодействуя с концевыми амино- и карбоксильной группами, с боковыми функциональными группами – спиртовыми молекул серина и треонина, фенильной группой тирозина, дисульфидной цистина и цистеина, второй карбоксильной группой аспарагиновой кислоты.

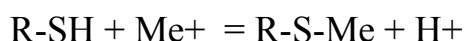
Пептиды – белки, содержащие несколько остатков аминокислот, связанных между собой пептидной (амидной) связью $-NH-CO$. Пептиды могут связывать катионы металлов за счет образования связей с концевыми карбоксильными и аминными группами, а также за счет образования связей с боковыми функциональными группами.

Металлы могут связываться в организме и с другими соединениями, играющими важную роль в клетках, например, витаминами, нуклеиновыми кислотами.

Все «металлические» или тиоловые яды объединяет избирательная способность вступать в химическое взаимодействие наряду с аминогруппой, гидроксильной, карбоксильной и др., с сульфгидрильными ($-SH$ -) или тиоловыми группами (отсюда название группы ядов) макромолекул организма.

С молекулами, содержащими сульфгидрильные группы, связано проведение нервного импульса, тканевое и клеточное дыхание, мышечное сокращение, проницаемость клеточных мембран и другие важные функции организма. Вследствие такого избирательного сродства ядовитых соединений к SH-группам происходит блокирование протекания ряда биохимических процессов, что и лежит в основе развития соответствующего тяжелого отравления.

Химизм взаимодействия ядов с тиоловыми группами заключается в их реакции с ионами металлов с образованием слабо диссоциирующих и, как правило, нерастворимых соединений меркаптидов:



В случае двухвалентного металлического иона одновременно блокируются две SH-группы.

Стойкие органические загрязнители (СОЗ)

Стойкие органические загрязнители – это первичные, а чаще побочные продукты промышленности. В настоящее время к СОЗ отнесено 12:

- полихлорированные диоксины
- полихлорированные фураны
- полихлорбифенилы (ПХБ)
- ДДТ
- хлордан
- гептахлор
- гексахлорбензол (ГХБ)
- токсафен
- альдрин
- диэльдрин
- эндрин
- мирекс

Общая характеристика СОЗ: малолетучие, химически прочные соединения, в течение длительного времени не подвергающиеся разложению в окружающей среде. Даже в очень маленьких дозах поражают иммунную, репродуктивную систему, вызывают раковые заболевания и врожденные дефекты. Под воздействием СОЗ резко сократилась численность популяции тюленей, дельфинов, белуги. Особенно уязвимы для СОЗ – плод и младенцы.

ДДТ – до сих пор используют в Индии, некоторых странах Африки, Центральной и Южной Америки для борьбы с малярией, а в России – с клещевым энцефалитом.

ПХБ – это группа из 209 веществ, характеризующихся высоким содержанием хлора. Используются для изоляции электрооборудования, частично даже в России. 1/3 произведенных ПХБ поступило в окружающую среду, 2/3 - остаются до сих пор в трансформаторах, конденсаторах и, самое опасное – на свалках, откуда продолжают поступать в окружающую среду. Они очень токсичны и способны накапливаться в жировой ткани человека и животных.

ГХБ – в настоящее время производятся и используются в пиротехнике, в качестве пестицидов

Альдрин и диэльдрин – инсектициды, производство которых запрещено, но используют Африка, Венесуэла, Малайзия, Таиланд.

Эндрин – инсектицид более токсичный, чем альдрин и диэльдрин.

Хлордан – канцерогенный инсектицид, используемый рядом стран.

Гептахлор – запрещен к производству, но используется рядом стран для борьбы с муравьями и термитами.

Мирекс – инсектицид. Используется как добавка к противопожарным средствам, в производстве электротехнической продукции. Частично запрещен.

Токсафен – инсектицид, частично используемый.

Диоксин (полихлорированные дибензо-пара-диоксины ПХДД) – одно из наиболее токсичных техногенных веществ. Допустимая суточная доза – 4-6 пиктограмм (миллиардная доля грамма). Попад в окружающую среду, остается неизменным, поскольку не существует бактерий, способных его эффективно разлагать. Аккумулируется в жировой ткани. Диоксин присоединяется к тем рецепторам клетки, которые предназначены для гормонов и ферментов. В результате происходит блокирование нормальной функции клеток, ДНК, а также оказывается воздействие на иммунную и эндокринные железы, вследствие чего возникают раковые заболевания, психические расстройства, диабет, сокращение половых гормонов, снижение обучаемости, появляются врожденные уродства.

К особо токсичным веществам относятся также фураны и бифенилы, имеющие структуру, сходную с диоксином. Все три не производятся, ни кем не используются, но они постоянно образуются в процессах, использующих хлор (ЦБП), высокотемпературных процессах (сжигание отходов, металлургическое производство). Особая опасность заключается в сжигании мусора на свалках.

В РБ в настоящее время отсутствует необходимое оборудование для контроля диоксинов и поэтому отсутствуют данные о реальном загрязнении ими территории республики. Кроме того, отсутствие контроля приводит к дальнейшему выбросу диоксинов предприятиями в окружающую среду.

До сих пор не утвержден полный перечень ПДК для ПХДД, ПХБ. Крупными источниками СОЗ в РБ являются Светлогорский целлюлозно-картонный комбинат, химические предприятия, металлургия, энергетика, сжигание отходов. Наибольшему воздействию диоксинами подвержены люди, проживающие на территориях с поверхностным водоснабжением, т.к. для дезинфекции воды проводят двойное хлорирование.

Заключение

Согласно базовой программы в конспекте лекций по дисциплине «Основы биохимии и токсикологии» дается биохимическая характеристика, строение и функции основных классов биомолекул – белков, углеводов, липидов и нуклеиновых кислот, – с целью изучения наиболее «уязвимых» для действия токсикантов мест в строении макромолекул, а также возможные реакции их взаимодействия с ними.

Токсикологическая часть конспекта содержит информацию о параметрах токсикометрии, характеристики и классификации основных групп токсикантов, об основных путях поступления, распределения и биотрансформации промышленных ядов в организме. Должное внимание уделяется вопросу развития токсического эффекта в зависимости от способа одновременного поступления нескольких ядов в организм человека и животных.

Актуальны для студентов данной специальности знания о стойких органических загрязнителях (СОЗ), их характеристика и, что особенно важно, источники их поступления в природную среду.

Теоретический курс «Основ биохимии и токсикологии» закрепляется лабораторным практикумом, где студенты более подробно знакомятся с качественными и количественными реакциями основных классов биомолекул, идентифицируют ксенобиотики по специфическим реакциям и исследуют изменения проницаемости клеточных мембран под их действием.

По совокупности теоретических и практических знаний предусмотрен текущий контроль после изучения каждой темы дисциплины.

Литература

Основная литература

1. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия. – М.: Дрофа, 2004.
2. Ленинджер А. Основы биохимии. – М.: Мир, 1985.
3. Строев Е.А. Биохимия. – М.: Высшая школа, 1986.
4. Лойт А.О. Общая токсикология. – С.-П., 2006.
5. Куценко С.А. Основы токсикологии. – С.-П., 2002.
6. Юрин В.М. Основы ксенобиологии. – Мн.: Новое знание, 2002.
7. Дорожко С.В., Левданская В.А., Кузьмина О.Н. Основы биохимии и токсикологии. Лаб. практикум. – Мн.: БНТУ, 2007.

Дополнительная литература

1. Стайер Л. Биохимия (в 3-х томах). – М.: Мир, 1986.
2. Гриц М.А., Гриц Н. В. Основы токсикологии. – Минск: БГТУ, 2002.
3. Копица В.Н. Основы биоорганической химии. – Минск, 2003.