

# Снижение токсических эффектов в организме. Биоаккумуляция

Лекция 4

# Система защиты от чужеродных соединений включает 3 фазы

- активация вещества;
- нейтрализация вещества;
- выведение вещества из организма.

# Первая фаза – активация

- Поступающие в организм чужеродные соединения (токсиканты, лекарства и др.) активируются с помощью ферментов семейства цитохромов P450 или микросомальных эпоксид-гидролаз (mEPOX), образуя промежуточные метаболиты.
- В процессе первой фазы происходит активация гидрофобных ксенобиотиков с образованием активных промежуточных метаболитов, являющихся основным субстратом детоксикации системы ферментов второй фазы.

## Вторая фаза – нейтрализация

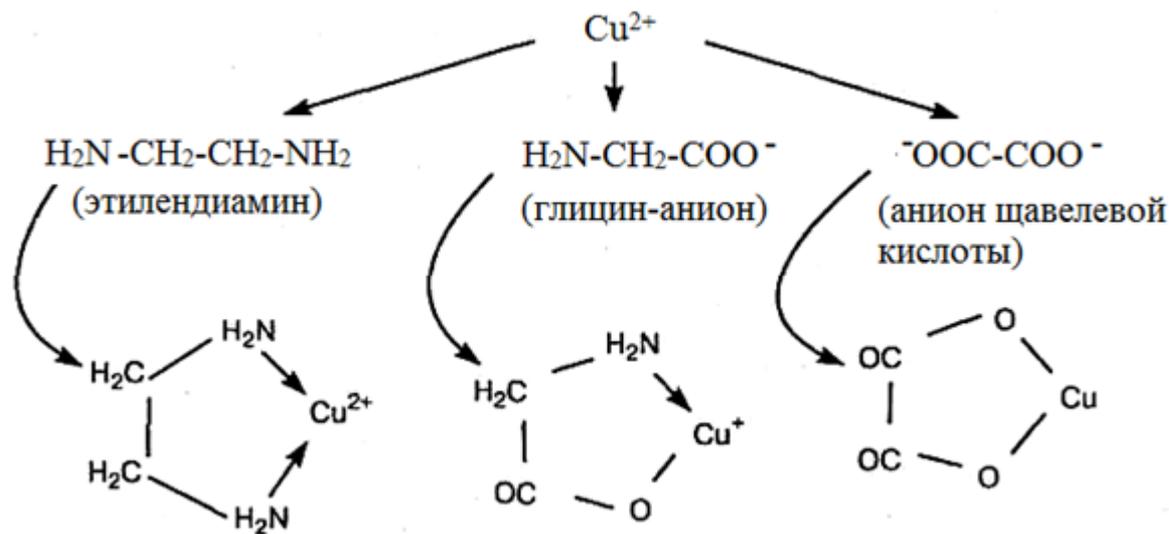
- Главным назначением второй фазы является нейтрализация, дезактивация, детоксикация гидрофильных и зачастую токсичных продуктов первой фазы при помощи гидролаз и трансфераз.
- Промежуточные метаболиты превращаются в водорастворимые нетоксические продукты и выводятся из организма.

## Третья фаза – выведение

- Выведение из организма продуктов детоксикации через легкие, почки, кишечник.
- Важная роль принадлежит белку плазмы крови альбумину, который связывает и транспортирует продукты первой и второй фаз детоксикации.

# Хелатобразование и снижение токсических эффектов в организме

---



- если лиганд содержит две электрондонорные группы (этилендиамин), то заряд катиона металла при образовании хелатного соединения не меняется;
- если лиганд содержит одну электронодонорную и одну анионную группу (глицин), то заряд металла уменьшается на единицу;
- если лиганд содержит две анионные группы (щавелевая кислота), то заряд металла уменьшается на две единицы.

- Для оценки прочности связей применяют константы устойчивости ( $\theta$ ), характеризующие равновесие между лигандом и ионом металла, подчиняющееся закону действия масс.

$$\theta = \frac{[\text{MeX}]}{[\text{Me}] [\text{X}]}$$

# Факторы, влияющие на хелатообразование:

- Радиус иона. С увеличением заряда катиона металла происходит уменьшение его радиуса, поэтому ионы трехвалентных металлов располагаются в начале ряда по своему сродству к большинству хелатирующих агентов:  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Li}^{+}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ .
- Степень ионизации хелатообразующих агентов.
- Химическая природа лиганда.
- Изменение окислительно-восстановительного потенциала металла.

# Металл может изменять избирательность органического лиганда

- влияя на распределение электронов в лиганде;
- повышая реакционную способность активного центра лиганда;
- вызывая изменение конформации лиганда;
- обеспечивая возможность присоединения или отрыва электрона;
- увеличивая липофильность лиганда и, следовательно, его способность проникать в живую клетку.

# Механизмы биологического действия хелатирующих агентов

- 1) удаление металлов из клетки или «маскировка» их в клетке (в виде комплексов);
- 2) накопление в клетке металлов в большем количестве, чем в обычных условиях.

- Большинство хелатирующих агентов, биологическое действие которых осуществляется через «маскировку», получили распространение в качестве антидотов.
- Антидоты – это хелатирующие вещества, уменьшающие токсическое действие чужеродного для организма соединения.
- Первый антидот (димеркапрол) был синтезирован в 1940 г. для помощи при отравлениях боевым отравляющим веществом, содержащим мышьяк.
- По сути, любой антидот – химическое вещество, предназначенное для введения до, в момент или после поступления токсиканта в организм, обязательным свойством которого должен быть антагонизм к яду.

# Механизмы антагонистических отношений химических веществ

- химический,
- биохимический,
- физиологический,
- основанный на модификации процессов метаболизма.

# Требования, предъявляемые к антидотам

- они должны циркулировать в крови, не вызывая уменьшения концентрации жизненно важных металлов;
- для того, чтобы антидот смог проникать в клетку в небольших количествах и быстро выводиться из организма, его молекулы должны содержать полярные (желательно легко ионизирующиеся) группы, например,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ;
- желательно, чтобы хелатные комплексы антидота не могли проникать в клетки из кровотока;
- хелатные комплексы антидота должны легко выводиться почками.

## *Накопление обусловлено*

- 1) перевод вещества из одной формы в другую, что облегчает поступление ксенобиотика в организм;
- 2) кооперативный эффект;
- 3) эффект распределения.

# Требования, предъявляемые к новым хелатирующим агентам:

- высокая эффективность;
- хорошая переносимость;
- дешевизна.

## При создании новых хелатирующих агентов руководствуются следующими принципами:

- Следует учитывать их биологическую активность;
- Небольшие изменения в структуре молекулы могут вызывать значительные изменения величин коэффициентов распределения;
- Необходимо предполагать место их биологического действия: внутри или снаружи клетки. Если молекула должна проникнуть в клетку, то необходимо ввести липофильные группы. Для этой цели используют атомы углерода, галогенов, водорода и серы. Атомы азота и кислорода придают молекулам гидрофильные свойства;
- Можно увеличить способность вещества проникать в клетки используя лиганды, сходные с природными субстратами, например, аминокислоты, углеводороды.

## Современный поиск хелатирующих средств направлен на:

- решение вопросов детоксикации тканей, поврежденных токсичными металлами;
- предупреждение хелатообразования, как, например, в случае кариеса зубов, преждевременного старения из-за потерь кальция из костной ткани и т. д.

- Противоядия могут быть разработаны лишь для ограниченного количества веществ.
- Во-первых, маловероятна разработка лечебных антидотов в отношении токсикантов, в основе механизма действия которых лежит альтерация биологических систем.
- Во-вторых, антидоты к малотоксичным, но весьма опасным токсикантам редко оказываются достаточно эффективными.

## Критерии веществ, разработка антидотов к которым имеет смысл в современных условиях

- потенциальная возможность применения вещества в военных целях;
- большие масштабы производства и высокая вероятность массовых поражений людей при авариях;
- установленные механизмы токсического действия, позволяющие предполагать возможность разработки противоядия;
- наличие данных о существовании веществ-антагонистов.

# Биоаккумуляция

---

- Биоаккумуляция – способность живых организмов накапливать элементы при очень низком их содержании в окружающей среде.
- Способность организмов к накоплению веществ характеризуется коэффициентом накопления (N):

концентрация вещества в организме

$$N = \frac{\text{концентрация вещества в организме}}{\text{концентрация вещества в окружающей среде}}$$

концентрация вещества в окружающей среде

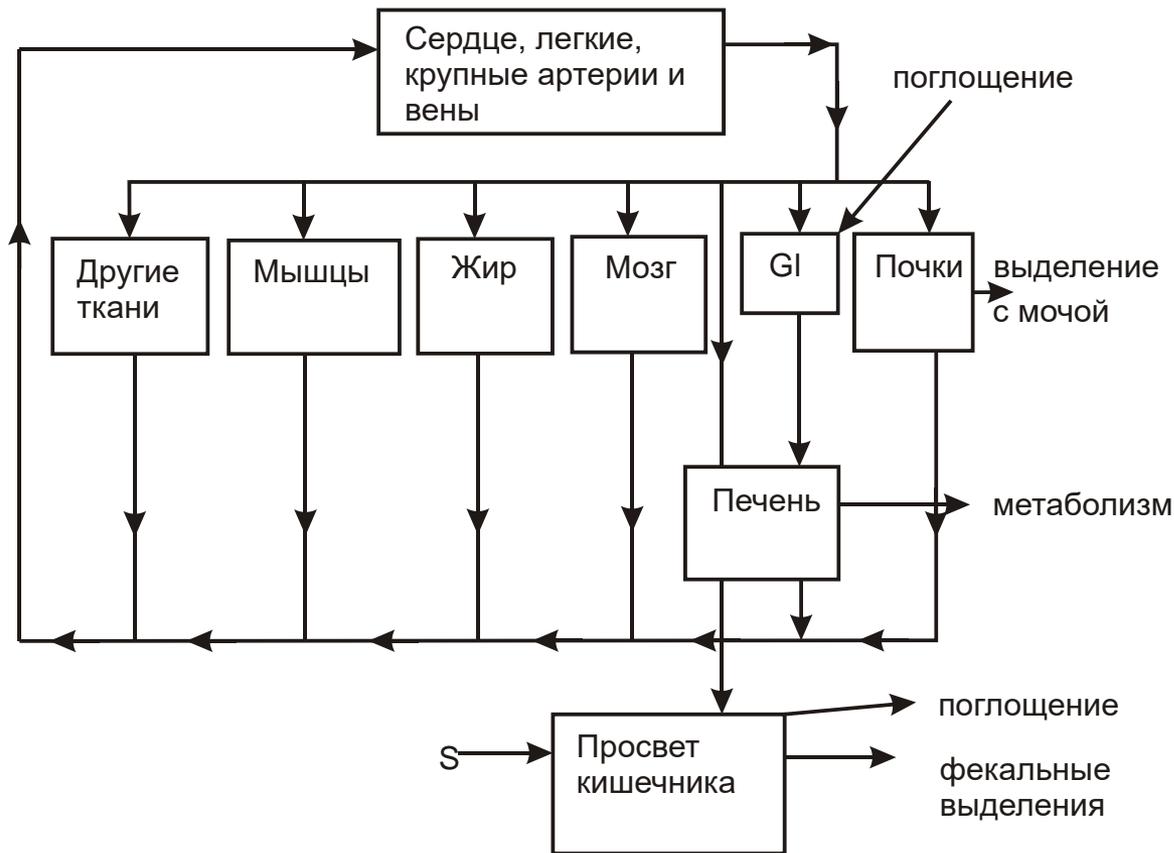
## Концентрация хлорсодержащих пестицидов (при расчете на сырую массу):

- 0,014 мг/кг – в донном иле;
- 0,41 мг/кг – в ракообразных;
- 3–6 мг/кг – в рыбах;
- 24 000 мг/кг – в жировой ткани чаек.

# Накопительные свойства растений используются для:

- поиска полезных ископаемых (фитогеохимические методы);
- выделения биогеохимических провинций на основании анализа золы растений-концентраторов;
- контроля радиоактивности вод Мирового океана (радиоальгологический анализ);
- фиторемедиации почвы.

# Схематическое изображение тока крови и распределения вещества в тканях организма как многоячеечной системы



# Факторы, влияющие на аккумуляцию

- Устойчивость вещества.
- Площадь поверхности.
- Распределение.
- Среда обитания.
- Размер частиц.
- Количество потребляемой пищи.
- Цепь питания.

- При рассмотрении распределения любого вещества в экосистеме необходимо :
- 1) учитывать биологические аспекты,
- 2) иметь сведения об относительном положении различных видов в цепи питания,
- 3) иметь информацию о плотности популяций различных организмов,
- 4) знать скорости поглощения организмами данного вещества.