



## О химии и не только

### Токсины

Ниже дается подборка статей, посвященная биологическим токсинам. Материалы взяты из разных источников, их вступительные части слегка повторяются. Статьи дополняют одна другую и раскрывают вопрос с разных точек зрения – биохимии, военной токсикологии, гидробиологии и даже косметологии.

### Зоотоксины

А.А. Задорин



### Понятия яд и токсин

При описании ядовитых животных и продуцируемых ими биологически активных веществ наиболее часто приходится оперировать терминами “яд” и “токсин”. Являются ли они синонимами или же несут разную смысловую нагрузку? Токсикологи к ядам относят химические соединения, отличающиеся высокой токсичностью, т. е. способные в минимальных количествах вызывать тяжелые нарушения жизнедеятельности (отравление) или гибель животного организма. Токсинами традиционно называют белковые вещества, образуемые преимущественно микроорганизмами и некоторыми животными и обладающие ядовитым действием. Одним из характерных качеств токсинов считается наличие антигенных свойств. Значительное расширение числа токсинов, выделенных из природных объектов, среди которых оказалось и много не



белковых, заставляет пересмотреть критерии термина “токсин”. В настоящее время термин “токсин” чаще всего относят к индивидуальному химическому веществу (независимо от его природы), выделенного из того или иного яда или тканей ядовитого животного. Тем самым разграничивается действующее начало яда и целый яд, являющийся, как правило, многокомпонентной смесью различных биологических веществ. Обычно термин “яд” применяют к секретам специализированных ядовитых желез животных (змей, насекомых, амфибий и пр.). В свою очередь слово “токсин” широко используется при образовании новых терминов, подчеркивающих источник происхождения данного токсина (зоотоксины, фитотоксины, тетродотоксин, аплизиадоксин, батрахотоксин) либо особенности его физиологического или фармакологического эффекта (нейротоксины, цитотоксины, кардиотоксины). В дальнейшем под термином “токсин” будет пониматься индивидуальное химическое соединение природного происхождения, характеризующееся высокой биологической активностью.

### **Основные методы экспериментального изучения зоотоксинов**

Экспериментальное изучение зоотоксинов связано с двумя основными направлениями: изучением химической природы зоотоксинов и выяснением механизмов их токсического действия. Эти два направления – химическое (биохимическое) и патофизиологическое взаимосвязаны, поскольку механизм действия химического соединения в первую очередь обуславливается особенностями его структуры.

Изучение механизмов действия зоотоксинов основано на классических методах токсикологии, фармакологии, биохимии и других наук, позволяющих количественно оценить действие токсинов как на организм в целом, так и на его отдельные функциональные системы и органы. Наиболее важные характеристики зоотоксинов можно получить при изучении их токсикометрии, фармакокинетики и фармакодинамики.

### **Токсикометрия**

В токсикометрии зоотоксинов важнейшей их характеристикой является токсичность – свойство химического вещества в минимальном количестве вызывать патологические изменения, ведущие к нарушению основных процессов



жизнедеятельности организма и приводящие к его гибели. Токсичность – один из основных количественных параметров, отражающих биологическую активность зоотоксинов. В современной токсикологии и фармакологии токсичность принято выражать в величинах, кратных средней смертной дозе ( $DL_{50}$ ), т.е. дозе, вызывающей гибель 50% экспериментальных животных в течение фиксированного интервала времени (обычно 12 или 24 ч). Следует заметить, что  $DL_{50}$  – частный случай средней эффективной дозы ( $ED_{50}$ ), вызывающей изучаемый эффект в 50% случаев. Последняя в различных вариантах довольно часто используется в токсикологических исследованиях, когда для выявления специфического эффекта удобнее регистрировать не смертность, а нарушение или выключение какой-либо физиологической функции. При характеристике токсичности экстрактов тканей или органов ядовитых животных часто пользуются мышинными единицами (м. е.) – количество вещества, которое необходимо, чтобы убить мышью массой 20 г в течении 20 мин. Обычно активность экстракта выражается в количестве м. е., содержащихся в 1 мг продукта. Например, активность тарихотоксина из яиц калифорнийского тритона *Taricha tarosa* составляет 3000 м е./мг. Это означает, что 1 мг вещества достаточно, чтобы убить 3000 мышей массой 20 г.

Из-за высокой токсичности зоотоксины иногда включают группу ультраядов – химические вещества, токсичность которых выше цианистого калия и не превышает 1 мг/кг (табл. 1).

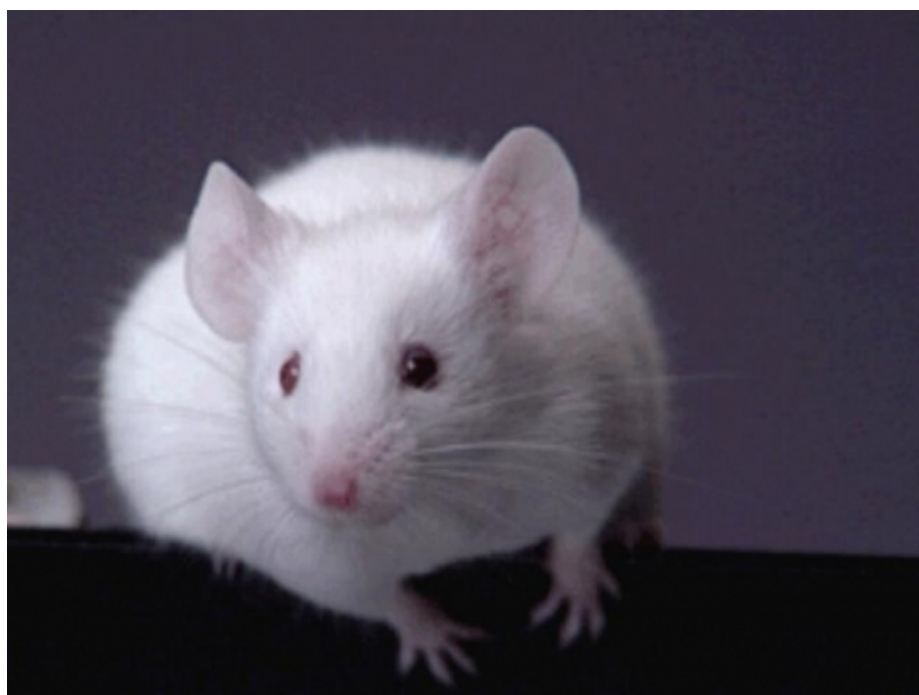




Таблица 1. Сравнительная токсичность различных ядов

Яд (токсин) и источник его получения	DL <sub>50</sub> мыши, мкг/кг
Цианид калия	10000
Мускарин (алкалоид мухоморов)	1000
Зоман (боевое отравляющее вещество)	100
Нейротоксин кобры ( <i>Naja oxiana</i> )	75
Нейротоксин скорпиона ( <i>Androctonus australis</i> )	9
Тетродотоксин (из рыбы фугу <i>Tetraodon</i> )	8
Сакситоксин (из динофлагеллят <i>Gonyaulax</i> sp.)	8
Батрахотоксин (кожный яд амфибий <i>Phyllobates</i> sp.)	2
Тайпоксин (из яда змеи <i>Oxyuranus scutellatus</i> )	2
Пилитоксин (из кишечнорастворимых <i>Palythoa</i> sp.)	0,15

### Фармакокинетика

Фармакокинетика зоотоксинов изучает закономерности всасывания, распределения, метаболизма и выведения токсинов из организмов.

При оценке токсичности зоотоксинов важное значение приобретают пути их введения в организм. Существующие пути введения обычно подразделяются на энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт). В естественных условиях пути введения зоотоксинов в организм жертвы определяются особенностями жертвы определяется особенностями биологии организма – продуцента и химической природой токсинов. Как правило, белковые токсины (змей, насекомых, паукообразных) вводятся с помощью вооруженного ядовитого аппарата парантерально, так как многие из них разрушаются пищеварительными ферментами. Напротив токсины небелковой природы эффективны и при энтеральном введении (токсические алкалоиды амфибий, токсины рыб, моллюсков и др.). Некоторые животные, защищаясь, разбрызгивают свои яды в виде аэрозоля, эффективность которых зависит от состояния покровов жертвы и локальной концентрации токсических веществ. В эксперименте способ введения токсинов определяется задачей исследования.



Попавший в организм яд распределяется весьма неравномерно. Существенное влияние на распределение оказывает биологические барьеры, к которым относят стенки капилляров, клеточные (плазматические мембраны), гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. При парентеральном введении (укусы, ужаления) в месте инокуляции образуется первичное депо яда, из которого происходит поступление токсинов в лимфатическую и кровеносную систему. Скорость дренирования яда во многом определяет быстроту развития токсического эффекта.

Большинство зоотоксинов подвергается в организме определенным химическим превращениям. К сожалению, биотрансформация зоотоксинов в организме реципиента – наименее разработанная область токсикологии. Биотрансформация в определенной мере обуславливает биологическую резистентность некоторых животных к зоотоксинам. В последнее время в крови некоторых грызунов были обнаружены белковые факторы, инактивирующие геморрагическое действие змеиных ядов.

При выделении зоотоксинов из организма основную тяжесть на себя принимают почки – отсюда и широкая распространенность нефритов при отравлении зоотоксинами. Частично зоотоксины могут выводиться и с другими веществами, например с молоком кормящей матери.

### **Фармакодинамика**

Фармакодинамика зоотоксинов изучает наиболее типичные эффекты этих веществ, локализацию и механизм действия. Действие зоотоксинов может носить местный и резорбтивный (поглощающий) характер. И в том и в другом случае зоотоксины оказывают прямое и рефлекторное влияние. Действие зоотоксинов развивающееся в месте его первичного воздействия называется местным. В зависимости от химической природы ядов местное действие может быть сильным (яды кишечнорастворимых, гадюк, гремушников, жалоносных насекомых); в тяжелых случаях приводящие к некрозу (омертвлению) пораженной ткани. В других случаях преобладают общие симптомы отравления, развивающиеся после всасывания яда из первичного депо (яды элапид, каракуртов). Нужно заметить, что истинно местное действие, как правило, не наблюдаются, так как определенное количество токсинов всасывается и оказывает резорбтивный эффект. Скорость проявления резорбтивного эффекта зависит от путей введения токсинов и их способности проникать через биологические барьеры.



Важное значение в формировании интегральной картины отравления зоотоксинами имеет и их рефлекторное действие, связанное с влиянием на экстерорецепторы или интерорецепторы и с соответствующим изменением функционального состояния нервных центров либо эффекторных органов.

При изучении действия зоотоксинов на организменном, органном, клеточном и молекулярном уровне в первую очередь выявляют биологический субстрат, на который направлено действие того или иного токсина. Иными словами - обнаружение рецепторов зоотоксинов в сложных биосистемах, что позволяет не только понять патогенез отравления, но и использовать зоотоксины для выделения и характеристики этих рецепторных структур. Примерами такого использования зоотоксинов может служить характеристика холинорецептора с помощью нейротоксинов змеиных ядов и компонентов натриевых каналов нервных мембран с использованием токсинов амфибий, рыб и скорпионов. В случае, когда эффект зоотоксинов на рецепторы аналогичен физиологическому, говорят о действии токсинов как агонистов. Это действие может быть стимулирующим или угнетающим данную физиологическую функцию. Часто зоотоксины выступают в роли антагонистов эндогенных физиологических регуляторов, вызывая нарушение деятельности системы, органа или всего организма. Высокая специфичность действия зоотоксинов определяет во многих случаях конкурентный характер их антагонизма по отношению к эндогенным веществам (например, к медиаторам).

Обратимый или необратимый характер действия токсина зависит от связи лиганд – рецептор, которая может быть прочной (ковалентной) или менее прочной (электростатической, гидрофобной и др.). Важной характеристикой зоотоксинов является избирательность их действия, т. е. способность повреждать определенные клетки-мишени, не затрагивая другие, даже если оба вида клеток находятся в непосредственном контакте. В основе избирательности лежит сродство токсина к рецептору. Сродство токсина к данному типу рецепторов определяется структурно-пространственной организацией молекулы и ее активных функциональных группировок, обеспечивающих узнавание рецептора и связывание с его активным центром. В простейшем случае, когда одна молекула токсина [Т] соединяется с одним рецептором [Р] (при избытке токсина), образование комплекса “токсин-рецептор” [ТР] описывается уравнением



$k_1$  - константа скорости образования комплекса [TP],  $k_{-1}$  - константа скорости диссоциации этого комплекса. Отношение констант прямой и обратной реакции:  $k_1 / k_{-1} = K_C$  называют константой сродства, а обратную ей величину – константой диссоциации  $K_D$ . Численно  $K_D$  равна концентрации вещества, дающего 50% эффекта, и может быть найдена по графику зависимости доза – эффект. Причем чем меньше значение  $K_D$ , тем выше сродство токсина к данному рецептору ( $K_D$  – аналогична константе Михаэлиса ( $K_M$ ), характеризующей диссоциацию комплекса фермент – субстрат при описании кинетики обратимых ферментативных реакций).

### Некоторые особенности фармакодинамики зоотоксинов

Высокая поражающая способность большинства ядов животного происхождения связана с присутствием в их составе токсинов, характеризующихся высокой специфичностью действия на определенные биосубстраты. Таковы, например, нейротоксины змей, нарушающие передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах; токсины амфибий (батрахотоксин), рыб (тетродотоксин), простейших (сакситоксин), блокирующие распространение нервного импульса по нервному волокну; ферменты ядов гадюк и гремучников, воздействующие на систему свертывания крови, и др. По своей химической структуре токсины природного происхождения весьма разнообразны, в их числе можно встретить алифатические и гетероциклические соединения, алколоиды, стероиды, неэнзиматические полипептиды и ферментативные белки. Некоторые из этих соединений можно условно назвать “истинными токсинами” в том смысле, что они не встречаются в организме реципиента и являются для него ксенобиотиками (чужеродными веществами). В этом случае, по выражению Барбье (1978): “Отравление выглядит как несчастный случай, вызванный столкновением двух несовместимых типов метаболизма”.

Другая группа компонентов природных ядов образована химическими веществами, встречающимися и в организме реципиента. К ним относятся ацетилхолин, гистамин, катехоломины (адреналин, норадреналин, дофамин), производные индола, различные ферменты и их ингибиторы. Токсический эффект этих соединений обусловлен избыточностью дозировки, значительно превышающей физиологические пределы их действующих концентраций в организме.



Важное значение в механизме действия зоотоксинов имеют аутофармакологические реакции, обусловленные гиперсекрецией эндогенных физиологических активных веществ под влиянием компонентов ядов. Например, высвобождение гистаминов из тучных клеток под влиянием гистаминлибераторных пептидов ядов перепончатокрылых; массивное высвобождение нейромедиаторов при действии токсина каракурта и нейротоксинов скорпиона; брадикининлибераторное действие змеиных ядов. Аутофармакологические реакции играют большую роль в патогенезе отравления зоотоксинами.

Биологическое значение зоотоксинов для их продуцентов связано с использованием ядов как оружия защиты или нападения. Защитное действие реализуется с помощью различных механизмов: алкогенного (болевого), репеллентного (отпугивающего) и некоторых других. При нападении на жертву на первый план выступают паралитическое (обездвиживающее) действие.

При экспериментальном изучении зоотоксинов важное значение приобретает адекватный выбор объекта исследований. Как правило, изучение зоотоксинов проводят на стандартных лабораторных животных (мышьях, крысах, кроликах и др.). Это позволяет получить сопоставимые результаты исследований, проводимых в различных лабораториях. Однако следует учитывать, что имеется корреляция между особенностями действия ядов и биологией их продуцентов. Поэтому важно знать, кто является типичной жертвой или врагом данного ядовитого животного.



(ximicat.com, рисунки vokrugsveta.ru, tarantulas.ru, mushrooms-online.ru и novosti.err.ee)