

Химические основы токсического действия тяжёлых металлов (обзор)

© 2016. С. Г. Скугорева^{1,2}, к.б.н., н.с., Т. Я. Ашихмина^{1,2}, д.т.н., профессор, зав. кафедрой, зав. лабораторией, А. И. Фокина¹, к.б.н., доцент, Е. И. Лялина¹, ассистент кафедры химии, аспирант,

¹Вятский государственный университет,

610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36,

²Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН,
167982, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28,

e-mail: skugoreva@mail.ru

В основе токсичности тяжёлых металлов лежат три механизма. Первый механизм определяется способностью тяжёлых металлов связывать функциональные группы биологически важных веществ организма, прежде всего блокировать сульфгидрильные группы SH-ферментов. В результате реакции ионов металлов с SH-группами образуются слабодиссоциирующие и нерастворимые соединения – меркаптиды. Образование меркаптидов сопровождается повреждением белков, нарушением функции, что инициирует развитие токсического процесса.

Второй механизм токсического действия тяжёлых металлов (M_T) основан на вытеснении биогенных металлов (M_B) из металлосодержащих комплексов ($M_B L$). Если устойчивость комплекса $M_T L$ больше, чем устойчивость $M_B L$, происходит смещение равновесия вправо и в организме накапливаются соединения $M_T L$, что приводит к нарушению нормальной работы организма. Данный механизм обусловлен близостью геометрических размеров и зарядов ионов биогенных и токсичных металлов.

Третий механизм обусловлен развитием окислительного стресса под действием тяжёлых металлов. Тяжёлые металлы, являющиеся активными окислителями-восстановителями (Fe, Cu, Cr, Co), непосредственно участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в клетках, в результате чего образуется супероксид-ион $\cdot O_2^-$. Затем в ходе реакций Фентона и цикла Хабера-Вейса образуются пероксид водорода H_2O_2 и гидроксильный радикал $\cdot OH$.

Воздействие неактивных металлов окислителей-восстановителей (Cd, Zn, Ni, Al и т. д.) приводит к возникновению окислительного стресса посредством взаимодействия с системой антиоксидантной защиты, нарушения электронно-транспортной цепи или индукции перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: тяжёлые металлы, токсичность, окислительный стресс, сульфгидрильные группы, активные формы кислорода, реакция Фентона, цикл Хабера-Вейса.

Chemical groups of toxic effect of heavy metals (review)

S. G. Skugoreva^{1,2}, T. Ya. Ashihmina^{1,2},

A. I. Fokina¹, E. I. Lyalina¹,

¹Vyatka State University,

36 Moskovskaya st., Kirov, Russia, 610000,

²Institute of Biology of the Komi Science Centre of the Ural Division RAS,

28 Kommunisticheskaya st., Syktyvkar, Komi Republic, Russia, 167982,

e-mail: skugoreva@mail.ru

Heavy metal (HM) toxicity is based on three mechanisms. The first mechanism is determined by the ability of HM to bind functional groups of biologically important substances of an organism and, what is the most important, to block sulfhydryl - SH enzyme groups. The reaction of metal ions with SH-groups cause forming insoluble and poorly dissociated compounds – mercaptides. Formation of mercaptides is accompanied with proteins damage and dysfunction which initiates toxic process.

The second mechanism of toxic action of HM (M_h) is based on the displacement of nutrient metals (M_n) of metal complexes ($M_n L$). If $M_h L$ stability exceeds $M_n L$ stability equilibrium is shifted to the right, and $M_h L$ compounds are accumulated in the body, which leads to malfunction of the body. This mechanism is due to the proximity of geometric dimensions and ionic charge of nutrients and toxic metals.

The third mechanism is due to development of oxidative stress caused by HM. Metals with redox capacity (Fe, Cu, Cr, Co) are directly involved in redox reactions in cells, which results in generation of superoxide ion ($\cdot O_2^-$), and then hydrogen peroxide (H_2O_2) and the hydroxyl radical ($\cdot OH$) in Fenton Reaction and Haber-Weiss cycle. Impact of metals without redox capacity (Cd, Hg, Zn, Ni, Al) leads to oxidative stress through indirect mechanisms; such as interaction with antioxidant protection, violation of the electron transport chain or induction of lipid peroxidation.

Keywords: heavy metals, toxicity, oxidative stress, sulfhydryl groups, reactive oxygen species, Fenton reaction, Haber-Weiss cycle.

В настоящее время загрязнение биосферы тяжёлыми металлами (ТМ) представляет серьёзную проблему для окружающей среды (ОС) и здоровья человека [1]. ТМ обладают высокой токсичностью и степенью биоаккумуляции [2, 3]. Избыточные концентрации соединений ТМ в окружающей среде вызывают серьёзные нарушения живых организмов на уровне клетки, ткани, организма, популяции [4, 5]. Особенностью ТМ является то, что они устойчивы, не деградируют, их невозможно удалить из среды путём химической или биологической трансформации [6].

Токсические свойства ТМ были известны давно, однако особое внимание им стало уделяться лишь в последние несколько десятилетий. Это связано в первую очередь с усилением их роли в биологических процессах, обусловленным увеличением поступления этих элементов в ОС в ходе хозяйственной деятельности человека. Помимо этого, интерес к ТМ увеличился в результате возросшего объёма знаний об их влиянии на природные объекты, а также за счёт успехов в области анализа и повышения точности и чувствительности приборной базы, используемой в процессе контроля качества ОС [7].

В современном видении под механизмом токсического действия понимается взаимодействие на молекулярном уровне токсиканта с организмом, приводящее к развитию токсического процесса [8]. В основе механизма действия могут лежать как физико-химические, так и химические реакции взаимодействия токсиканта с биологическим субстратом. Токсический процесс, инициируемый физико-химическими эффектами, как правило, обусловлен растворением токсиканта в определённых компартментах клетки, тканях, организмах. При этом существенно изменяются их физико-химические свойства.

Часто в основе токсичности лежат химические реакции токсиканта с определёнными субстратами – компонентами живой системы [9]. В токсикологии любой структурный элемент биологической системы, с которым вступает в химическое взаимодействие токсикант, обозначают термином «рецептор». В таком прочтении это понятие ввёл в иммунохимию в начале XX века Пауль Эрлих.

Взаимодействие токсиканта с молекулярными мишенями происходит по лиганд-рецепторному механизму [10]. Спектр энергетических характеристик рецептор-лигандного взаимодействия широк: от образования слабых, легко разрушающихся связей, до фор-

мирования необратимых комплексов. Взаимодействие токсиканта со структурами-мишенями подчиняется тем же закономерностям, что и любая химическая реакция, протекающая вне организма и, следовательно, во многом зависит от свойств вещества.

Сильными токсикантами являются ТМ. По содержанию в живых организмах они являются микроэлементами. С точки зрения токсичности все микроэлементы делят на три группы [11]: эссенциальные микроэлементы (незаменимые факторы питания); неэссенциальные (необязательные для жизнедеятельности); токсичные.

Эссенциальные микроэлементы – микроэлементы, без которых организм не может расти, развиваться и совершать свой естественный жизненный цикл. К эссенциальным элементам относятся: железо, медь, цинк, марганец, хром, молибден, кобальт. Все остальные микроэлементы относятся к *неэссенциальным микроэлементам* [12].

Избыточное количество даже эссенциальных металлов оказывает угнетающее и токсическое действие на живые организмы. Кроме того, среди микроэлементов иногда выделяют группу элементов, за которыми закрепилось понятие «*токсичные*». Эта группа включает Hg, Cd, Pb и др. Они отличаются высоким сродством к физиологически важным органическим соединениям и способны инактивировать последние [13].

Клеточные механизмы токсического действия тяжёлых металлов

Многие из ТМ представляют значительную опасность для человека и других живых организмов, так как обладают высокой токсичностью и степенью аккумуляции. Анализ и обобщение данных литературы позволяют выделить в качестве ведущих механизмов нарушения клеточного метаболизма при экспонировании биообъектов ТМ ферментотоксическое, мембранотоксическое действие и окислительный стресс (рис. 1) [14].

Одним из наиболее распространённых отрицательных эффектов ТМ является инактивация ферментов, которая сопровождается нарушением клеточного метаболизма и физиологических процессов. ТМ относят к ингибиторам общего действия, они подавляют действие всех ферментов. Часто торможение или прекращение действия ферментов под влиянием ТМ носит обратимый характер, и если в среду добавить вещества, образующие соединения

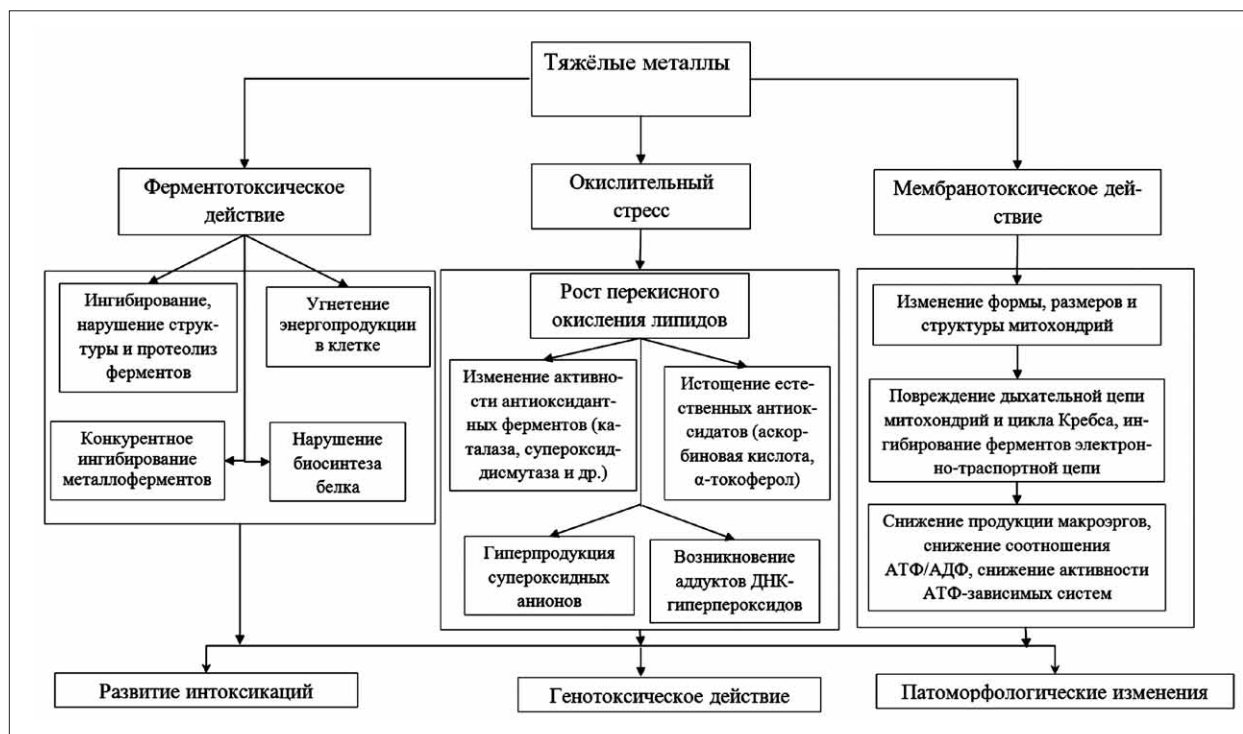


Рис. 1. Клеточные механизмы токсического действия тяжёлых металлов [по: 14]

с этими металлами, то активность ферментов восстанавливается.

Ферментотоксическое действие ТМ обусловлено замещением в составе фермента необходимого металла и взаимодействием металла с сульфгидрильными группами (-SH) белковых молекул, характеризующимися высокой биологической активностью в плане осуществления биокаталитической, биосинтетической и энергетической функций [15].

В основе мембранотоксического действия ТМ, наряду с изменением свойств и функциональной активности мембраносвязанных белковых молекул, лежат нарушения в работе ионных каналов, а также электродинамических характеристик возбудимых биомембран.

Внешняя поверхность клеточной мембраны первой взаимодействует с металлом. Ионы ТМ изменяют конформацию мембранных белков и резко увеличивают проницаемость мембраны для ионов натрия, калия, хлора, кальция [16] и магния, что приводит к быстрому набуханию клеток, распаду их цитоскелета [17]. В мембранах образуются бреши, что снижает их сопротивление и резко увеличивает проницаемость.

Взаимодействовать металлы могут с любыми мембранными образованиями: митохондриями, эндоплазматическим ретикуломом, лизосомами [14]. Присоединение металлов к лигандам мембранных структур приводит к

нарушению процессов активного или пассивного трансмембранного транспорта.

ТМ относятся к группе митохондриальных ядов, повреждающих различные звенья процессов биоэнергетики, веществ, действующих на шероховатый (нарушение процессов синтеза белка) и гладкий эндоплазматический ретикулум (индукция или угнетение метаболизма ксенобиотиков), лизосомальные мембраны (провоцируют автолиз клеток) и др. [8].

К числу относительно недавно раскрытых закономерностей в реализации токсичности ТМ следует отнести окислительный стресс, в механизмах развития которого ведущую роль играет нарушение баланса активности про- и антиоксидантных систем, генерирование свободных радикалов кислорода, усиление процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения энергопродукции митохондриями и снижения энергетического потенциала клетки [17]. С этими исходными изменениями метаболизма клетки связаны многочисленные морфофункциональные нарушения в органах и тканях, в совокупности составляющие патогенетическую картину развивающихся интоксикаций.

Химические основы токсического действия тяжёлых металлов

В основе токсического действия ТМ лежат следующие механизмы: связывание функци-

ональных групп биологических молекул; вытеснение эссенциальных металлов из металл-содержащих комплексов; генерация активных форм кислорода.

Связывание функциональных групп биомолекул

Один из важнейших механизмов токсического действия ТМ на организм определяется их способностью связывать функциональные группы биологически важных веществ организма. Катионы ТМ могут образовывать координационно-ковалентные связи с аминокислотами (АК), белками, ДНК, РНК, липопротеидами (веществами мембран клеток), гормонами и др. (лиганды), связывая кислот-, азот- и серосодержащие группы [18].

Согласно теории мягких и жёстких кислот-оснований Г. Н. Льюиса все ионы ТМ являются кислотами (акцепторами пары электронов), их можно разделить на три группы: мягкие (Ag^+ , Cd^{2+} , CH_3Hg^+ , Hg^{2+} , Tl^+); промежуточные (Co^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+}); жёсткие (Co^{3+} , Cr^{3+} , Sr^{2+}) кислоты.

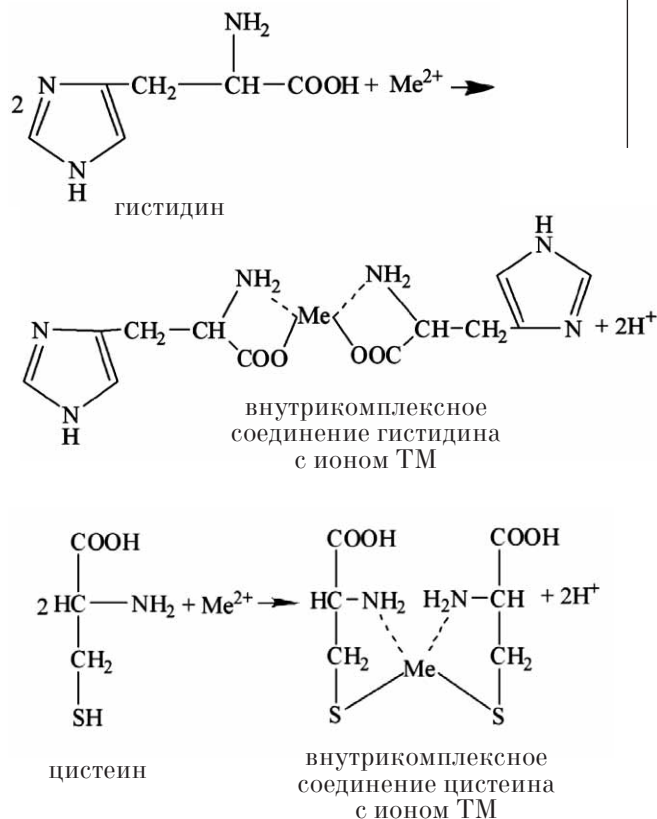
Мягкие кислоты реагируют с мягкими основаниями (S), промежуточные – с промежуточными (ароматический N в гистидинах), жёсткие – с жёсткими (O, алифатический N). Таким образом, существует определённое сродство ионов ТМ к серо-, азот- и кислородсодержащим функциональным группам биомолекул. Данный принцип известен в химии как принцип жёстких и мягких кислот и оснований [19].

При оценке токсичности иона металла важным является показатель устойчивости его связи с лигандом. По величине устойчивости связи ионов ТМ с серосодержащими лигандами получен такой ряд: $Hg^{2+} > CH_3Hg^+ > Pb^{2+} > Cd^{2+}$ [20].

Одной из важных характеристик при реакциях с ионами металлов является скорость обмена лигандами внутри и вне сферы координации иона металла. Например, по ряду физико-химических свойств, таких как величина иона, Ni^{2+} практически не отличается от Zn^{2+} . В то же время Zn^{2+} входит в состав многих ферментов, а Ni^{2+} известен как составная часть только ограниченного числа ферментов растений, что, по всей вероятности, обусловлено тем, что Zn^{2+} обменивает свои лиганды в 1000 раз быстрее, чем Ni^{2+} . Таким образом, различия в действии металлов с близкими свойствами определяются различиями в скорости лигандного обмена [21].

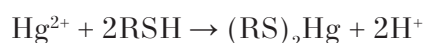
Катионы металлов, являющиеся комплексообразователями, с АК образуют вну-

трикомплексные соединения (хелаты). Из АК большой способностью связывать ионы металлов обладают гистидин, содержащий в молекуле имидазольное кольцо, и цистеин, в молекуле которого имеется сульфгидрильная группа:



В большинстве случаев в основе токсического действия ТМ лежит блокирование функционально активных групп белков-ферментов и структурных белков. Наибольшее значение имеет блокирование сульфгидрильных (тиоловых, меркаптидных) групп (-SH), которым приписывается исключительная роль в осуществлении биохимических процессов и поддержании жизнедеятельности. С веществами, содержащими сульфгидрильные группы, связано проведение нервного импульса, тканевое дыхание, мышечное сокращение, проницаемость клеточных мембран и другие важнейшие функции [22]. Под действием ТМ блокируются также аминные (-NH₂), карбоксильные (-COOH) и другие группы.

Взаимодействие токсиканта с молекулярными мишенями происходит по лиганд-рецепторному механизму [10]. Химическими рецепторами для соединений ртути (II) служат тиоловые (сульфгидрильные) группы (-SH):



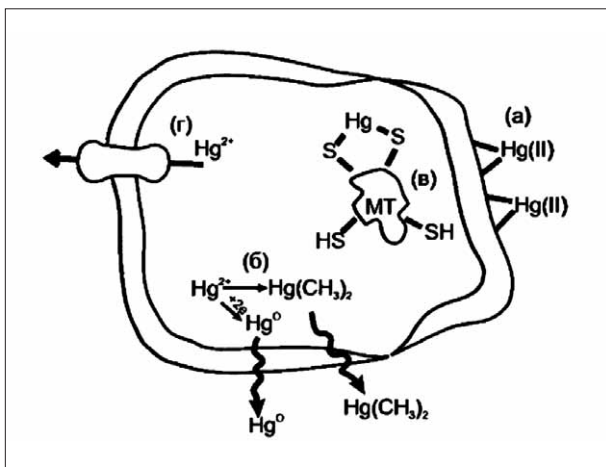


Рис. 2. Механизмы взаимодействия соединений металлов с клеткой: а – связывание с мембраной; б – восстановление и/или метилирование с образованием летучих соединений; в – комплексообразование с металлотионеином (MT); г – выведение ионов через ионные каналы

Без высокой химической специфичности в системе токсикант–рецептор трудно представить себе подобные реакции. Действительно, размер иона Hg^{2+} составляет 100 пкм, а длина клетки в 10^6 раз больше (100 мкм). Без специфичности взаимодействия ион Hg^{2+} был бы не способен отыскать нужный рецептор.

На рисунке 2 показаны различные механизмы взаимодействия соединений металлов с клеткой на примере ртути (II).

Весьма прочный комплекс с тиогруппой, характеризуемый величиной $pK = 15,7$, образует катион метилртути CH_3Hg^+ . В настоящее время установлено, что ионы ртути именно по этому механизму ингибируют более 100 различных ферментов. Из-за такого действия ионы свинца, ртути и кадмия относят к категории тиоловых ядов [23].

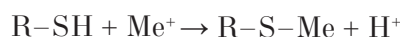
Все тиоловые яды объединяет избирательная способность вступать в химическое взаимодействие с сульфгидрильными, или тиоловыми, группами различных макромолекул организма, в первую очередь ферментных и других белковых структур, а также некоторых аминокислот.

К числу ферментов, содержащих сульфгидрильные группы, относятся: гидролазы (амилаза, липаза, холинэстераза, уреазы и др.), оксидоредуктазы (алкогольдегидрогеназа, аминоксидазы, дегидрогеназы яблочной, янтарной, олеиновой кислот и др.), фосфатазы (аденозинтрифосфатаза, миокиназа, креатинфосфокиназа, гексокиназа и др.), ферменты антирадикальной защиты клетки (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-5-трансфераза, каталаза).

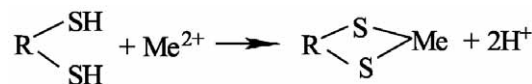
Под действием ТМ в высоких концентрациях активность большинства ферментов снижается. С другой стороны, активность некоторых ферментов, в особенности антиоксидантных, может повышаться. Для большинства ферментов остаётся малоизученным, является ли изменение их активности следствием прямого действия ТМ (за счёт связывания с SH-группами, гистидином или вытеснения металла из активного центра металлофермента), либо они влияют опосредованно через цепь реакций, воздействуя на экспрессию соответствующих генов, либо путём снижения количества субстрата [20].

Рибосомы клеток млекопитающих содержат около 120 сульфгидрильных групп, причём примерно половина из них имеет функциональное значение для осуществления белкового синтеза. Гормоны полипептидной структуры, такие как инсулин и глюкагон, также содержат сульфгидрильные группы в молекулах.

Прежде всего надо отметить, что в результате реакции ионов металлов с SH-группами образуются слабодиссоциирующие и, как правило, нерастворимые соединения – меркаптиды. При этом одновалентные металлы реагируют по такой общей схеме [24]:



Если металлический ион двухвалентный, то он блокирует одновременно две SH-группы:



Образование комплекса токсиканта с SH-группами биомолекул сопровождается их повреждением, нарушением функции, что и инициирует развитие токсического процесса [25].

На синтезе соединений, содержащих в своём составе свободные сульфгидрильные группы (глутатион, фитохелатины и металлотионеины), основана детоксикация ионов ТМ в клетке. Установлено, что при действии ионов ртути Hg^{2+} на растения ячменя увеличивалось содержание SH-групп в белковой фракции [24]. Ионы ртути, обладая высоким сродством к данным функциональным группам, взаимодействуют с ними с образованием менее токсичных соединений.

Вытеснение эссенциальных металлов из металлосодержащих комплексов

Другой механизм токсического действия ионов ТМ основан на вытеснении эссенциальных металлов из металлосодержащих ком-

плексов [23], что можно записать в виде схемы реакции [15]:



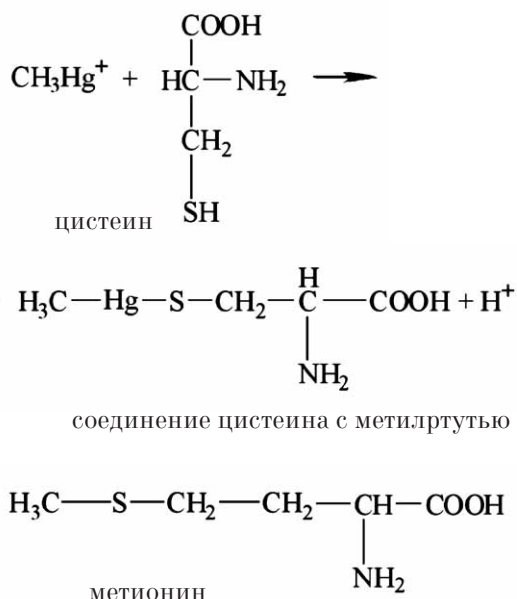
где M_oL – комплекс иона биогенного металла M_o (Fe, Zn, Cu, Co) с биоорганическим лигандом L (например, порфирином); M_T – ион ТМ.

Если устойчивость комплекса M_TL больше, чем устойчивость M_oL , происходит смещение равновесия вправо и в организме накапливаются соединения M_TL , что приводит к нарушению нормальной работы организма.

По данному механизму происходит дезактивация участвующих в синтезе гема ферментов карбоангидразы и аминолевулинатдегидрогеназы в результате замены содержащегося в них иона Zn^{2+} на Hg^{2+} или на Pb^{2+} [7]. Механизм действия свинца по типу конкурентного ингибирования связан с его способностью замещать двухвалентные (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} и др.) и моновалентные (K^+ , Na^+ и др.) катионы, оказывая влияние на различные биологические процессы в организме [27].

В силу близких геометрических размеров, заряда и поляризуемости комплексов, образуемых ионами многих металлов с клеточными лигандами, проявляется способность имитировать свойства эндогенных субстратов (эффект молекулярной и ионной мимикрии), способность подменять аминокислоты, гормоны и нейромедиаторы.

Образуемый метилртутью и аминокислотой цистеином комплекс имитирует незаменимую аминокислоту метионин, участвующую в синтезе адреналина и холина [23]. Такая подмена нарушает ход естественных процессов в организме.



Близость атомных радиусов Pb^{2+} и Ca^{2+} позволяет иону свинца заменять последний в важнейших регуляторных процессах, обуславливая его аккумуляцию и депонирование в костях и перманентное поступление в кровь [28].

Ртуть легко замещает кобальт в корриноидах, нарушая метаболические реакции, связанные с витамином B_{12} [29].

ТМ могут играть роль антиметаболитов, образовывать стабильные соединения с метаболитами, инактивируя их или ускоряя процессы их катаболизма. Например, ион Cs^+ по химическим свойствам подобен иону K^+ . В результате моновалентного катионного транспорта Cs^+ поступает в клетки, замещает внутриклеточный K^+ , что приводит к нарушению биологических процессов, в которых участвует K^+ [30].

Окислительный стресс

Одним из важных и универсальных механизмов токсического действия ТМ на организм является их способность приводить к окислительному стрессу [31, 32]. В условиях стресса повышается концентрация активированных форм кислорода (АФК). К АФК относятся свободно-радикальные частицы ($\cdot O_2^-$, $\cdot OH$, $\cdot RO_2$) и нейтральные молекулы (H_2O_2 , O_3).

В ответ на окислительный стресс возрастает активность антиоксидантных ферментов аскорбат-глутатионового цикла (каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, аскорбатоксидазы), обеспечивающих защиту клетки от свободных радикалов [33].

Доказано, что активная генерация АФК наблюдается при действии ионов железа, меди, цинка, никеля, алюминия, кадмия, свинца и др. В результате повышенной генерации АФК в клетках может произойти окисление липидов, углеводов, белков, повреждение ДНК и РНК, дезорганизация цитоскелета. Интоксикация ТМ индуцирует окислительный стресс, так как они участвуют в нескольких различных типах механизмов, генерирующих АФК (рис. 3) [34].

В больших концентрациях АФК вызывают различные окислительные изменения в клетке: повреждают нуклеиновые кислоты, белки, останавливают клеточный цикл, вызывают апоптозные изменения. АФК инициируют реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящие к повреждению клеточных мембран [31].

АФК реагируют с SH-группами белков с образованием сульфгидрильных радикалов. Сульфгидрильные радикалы затем взаимодействуют с образованием дисульфидов либо

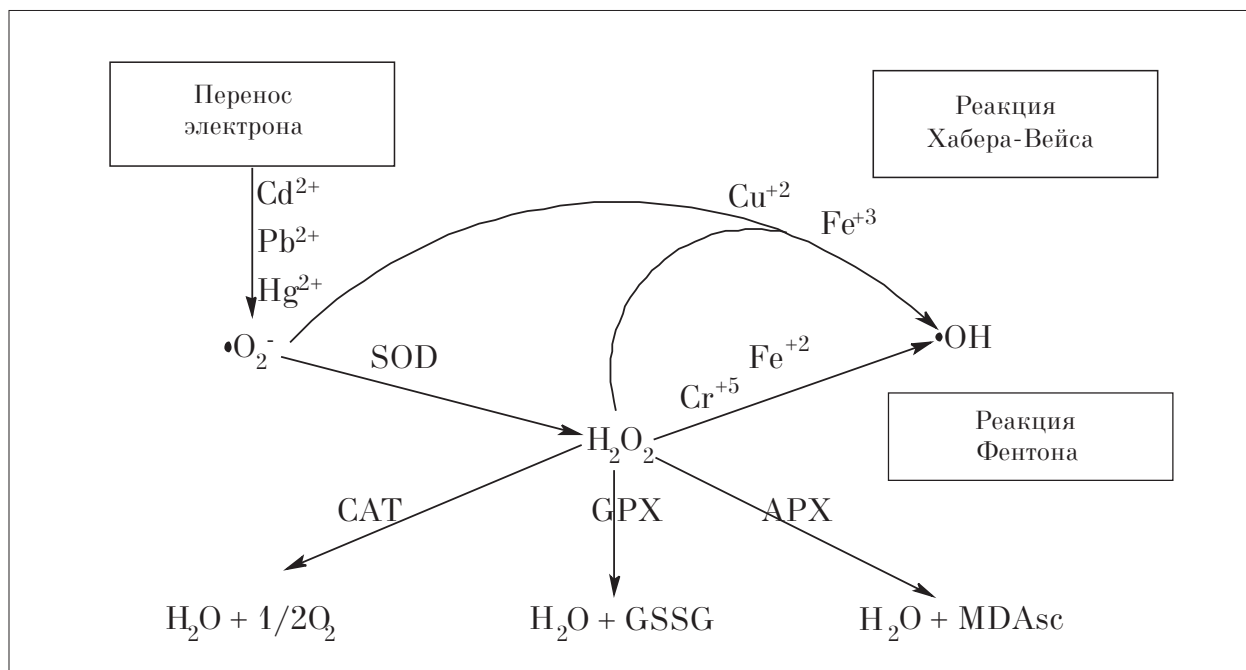


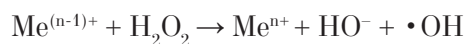
Рис. 3. Тяжёлые металлы вызывают генерацию АФК в клетке [34].
 SOD – супероксиддисмутаза; CAT – каталаза; GPX – глутатионпероксидаза, APX – аскорбатпероксидаза, GSSG – глутатиондисульфид, MDAsc – монодигидроаскорбат

окисляются кислородом до производных сульфоновой кислоты. Окислительная модификация белков изменяет аминокислотные остатки, нарушает третичную структуру, а также вызывает агрегацию и денатурацию. В результате снижается или исчезает функциональная активность белков.

С точки зрения окислительно-восстановительной активности ТМ могут быть разделены на две группы: активные (Fe, Cu, Cr, Co) и неактивные (Cd, Zn, Ni, Al и т. д.) [35]. Активные ТМ непосредственно участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в клетках, в результате чего образуется супероксид-ион $\bullet\text{O}_2^-$. Затем в ходе реакций Фентона и цикла Хабера-Вейса образуются пероксид водорода H_2O_2 и гидроксильный радикал $\bullet\text{OH}$.

Воздействие на растения неактивных металлов окислителей-восстановителей также приводит к возникновению окислительного стресса с помощью косвенных механизмов, таких как взаимодействие с системой антиоксидантной защиты, нарушение электронно-транспортной цепи или индукции перекисного окисления липидов.

Ключевая роль в генерации АФК отводится в настоящее время так называемой **реакции Фентона**, или реакции разложения перекисей с образованием высокореакционных гидроксильных радикалов в присутствии металлов переменной валентности (железо, медь и др.):



На этом этапе именно металлопротеины регулируют образование свободных радикалов, поэтому и считаются важными членами системы антиоксидантной защиты. К ним относятся белки семейства трансферринов (рис. 4), церулоплазмин и др., которые, связывая ионы металлов переменной валентности, препятствуют их вовлечению в реакции Фентона.

Такие металлы, как Cu, Fe, Mn, Co, V, обладающие переменной валентностью, могут непосредственно участвовать в создании высокотоксичных гидроксильных радикалов в реакциях Хабера-Вейса, производя гидрок-

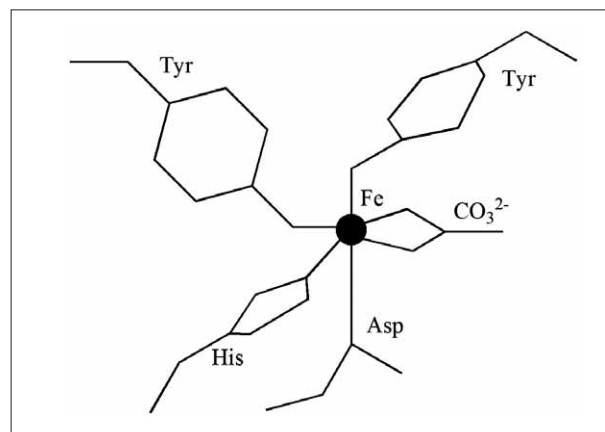
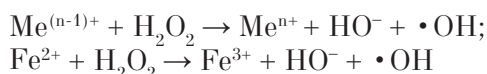


Рис. 4. Трансферрин: Asp, His, Tyr – остатки соответственно аспарагиновой кислоты, гистидина, тирозина

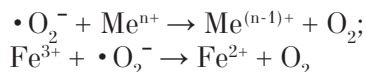
Клеточные антиоксидантные ферменты [34]

Ферменты	Катализируемые реакции
Супероксиддисмутаза	$2 \cdot O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Каталаза	$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
Глутатионпероксидаза	H_2O_2 или $ROOH + 2GSH \rightarrow 2H_2O$ или $ROH + GSSG$
Аскорбатпероксидаза	$H_2O_2 + \text{аскорбат} \rightarrow H_2O + \text{монодегидроаскорбат}$
Тиоредоксин	$Prot-S_2 + Prot'(SH)_2 \rightarrow Prot(SH)_2 + Prot-S_2$
Пероксиредоксин	$ROOH + R'(SH)_2 \rightarrow ROH + R'S_2 + H_2O$
Глутатионредуктаза	$GSSG + NAD(P)H + H^+ \rightarrow 2GSH + NAD(P)^+$

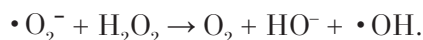
сильные радикалы $HO \cdot$ из пероксида водорода H_2O_2 и супероксид-иона $\cdot O_2^-$ [36].



Супероксид обеспечивает восстановление металла:

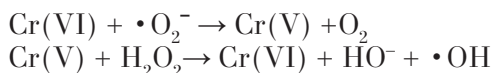


Суммарная реакция (цикл Хабера-Вейса) – это катализируемое металлом восстановление пероксидов посредством супероксида:



Металлы неактивные окислители-восстановители (Cd^{2+} , Pb^{2+} и Hg^{2+}) могут повысить прооксидантный статус через снижение пула антиоксиданта глутатиона (GSH), активируя кальций-зависимые системы и опосредовано влияя на процессы с участием железа. Эти ТМ металлы могут также нарушить электронную цепь фотосинтеза, что приводит к образованию $\cdot O_2^-$ и O_2 [37].

Такие металлы, как Cr (VI), приводят к генерации гидроксильных радикалов $\cdot OH$ из H_2O_2 по реакции Фентона [38]:



Что касается высокомолекулярных соединений, аэробные организмы экспрессируют ферменты, которые контролируют уровень АФК. Супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, аскорбатпероксидаза, тиоредоксин и пероксиредоксин считаются основными природными антиоксидантными ферментами (рис. 3). В таблице приведены реакции, катализируемые данными ферментами [34].

Пероксиредоксин катализирует распад алкильных пероксидов на воду и на соответствующие им спирты. Каталаза и глутатионпероксидаза катализируют образование H_2O при разрушении H_2O_2 и $ROOH$ соответственно, в то время как аскорбатпероксидаза катализирует переход H_2O_2 в H_2O с помощью аскорбата как донора электронов. Супероксиддисмутаза, катализирующая диспропорционирование $\cdot O_2^-$ на O_2 и H_2O_2 , была названа первой линией клетки в защите от АФК [39].

Таким образом, в основе токсичности ТМ лежит ферментотоксическое, мембранотропное действие и окислительный стресс. Химическую основу токсичности ТМ составляет их способность связывать функциональные группы биологически важных веществ организма (прежде всего сульфгидрильные группы ферментов), вытеснять эссенциальные металлы из металлсодержащих комплексов, а также генерировать активные формы кислорода. Механизмы токсичности не взаимоисключают друг друга и могут проявляться одновременно.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых российских учёных № МК-3964.2015.5.

Литература

1. Ensley B.D. Rational for use of phytoremediation // Phytoremediation of Toxic Metals – Using Plants to Clean Up the Environment / Eds. I. Raskin, B.D. Ensley. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000. P. 3–12.
2. Алексеев Ю.В. Тяжёлые металлы в почвах и растениях. Л.: Агропромиздат. 1987. 142 с.
3. Фокина А.И., Горностаева Е.А., Огородникова С.Ю., Зыкова Ю.Н., Домрачева Л.И., Кондакова Л.В. Адаптационные резервы почвенных природных биоплёнок с доминированием цианобактерий рода *Phormidium* // Сибирский экологический журнал. 2015. Т. 22. № 6. С. 842–851.
4. Фокина А.И., Ашихмина Т.Я., Домрачева Л.И., Горностаева Е.А., Огородникова С.Ю. Тяжёлые металлы как фактор изменения метаболизма у микроорганизмов (обзор) // Теоретическая и прикладная экология. 2015. № 2. С. 5–18.

5. Фокина А.И., Олькова А.С., Лялина Е.И., Даровских Л.В. Исследование закономерностей биоаккумуляции меди представителями автотрофных и гетеротрофных микроорганизмов // Учёные записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. 2015. № 6 (151). С. 50–55.
6. Prasad M.N.V., Freitas H. Metal-tolerant plants: biodiversity prospecting for phytoremediation technology // Trace elements in the environment: biogeochemistry, biotechnology and bioremediation / Eds. M.N.V. Prasad, K.S. Sajwan, R. Naidu. Boca Raton, London, New York: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006. Chapter 25. P. 483–506.
7. Дабахов М.В., Дабахова Е.В., Титова В.И. Эко-токсикология и проблемы нормирования. Н. Новгород: Изд-во ВВАГС, 2005. 165 с.
8. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник для слушателей и курсантов военно-медицинских вузов / Под ред. С.А. Куценко. СПб.: Изд-во Военно-медицинской академии, 2003. 524 с.
9. Куценко С.А. Основы токсикологии. С-Пб.: 2002. 395 с. http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/toxicology.pdf.
10. Токсикологическая химия: Учебник для вузов / Под ред. Т.В. Плетнёвой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 512 с.
11. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
12. Лелевич В.В. Биологическая химия. Гродно: ГрГМУ, 2009. 316 с.
13. Ильин В.Б. Тяжёлые металлы в системе почва-растение. Новосибирск, 1991. 151 с.
14. Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г., Третьякова Е.М. Роль лизосом в механизме защиты и повреждения клеток при действии тяжёлых металлов // Современные проблемы токсикологии, 2004. № 3. С. 17–24.
15. Ершов Ю.А., Плетнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М.: Медицина, 1989. 272 с.
16. Freitas A.J., Rocha J.B., Wolosker H., Souza D.O.G. Effects of Hg^{2+} and CH_3Hg^+ on Ca^{2+} fluxes in rat brain microsomes // Brain Research. 1996. V. 738. Is. 2. P. 257–264.
17. Минибаева Ф.В., Гордон Л.Х. Продукция супероксида и активность экстраклеточной пероксидазы в растительных тканях при стрессе // Физиология растений. 2003. Т. 50. № 3. С. 459–464.
18. Бингам Ф.Т. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / Под ред. Х. Зингеля, А. Зингель. М.: Мир, 1993. 368 с.
19. Пирсон Р. Дж. Жёсткие и мягкие кислоты и основания // Успехи химии. 1971. Т. 40. Вып. 7. С. 1259–1282.
20. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского и В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. 608 с.
21. Серёгин И.В., Кожевникова А.Д. Физиологическая роль никеля и его токсическое действие на высшие растения // Физиология растений. 2006. Т. 53. № 2. С. 285–308.
22. Торчинский Ю.М. Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков. М.: Наука, 1971. 229 с.
23. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию: Учеб. пособие. СПб: Химиздат, 1999. 144 с.
24. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. М.: Наука, 1982. 192 с.
25. Петров В.И., Ревяко Т.И. Наркотики и яды: Психоделики и токсические вещества, ядовитые животные и растения. М., 2002. 340 с.
26. Скугорева С.Г., Огородникова С.Ю., Головки Т.К., Ашихмина Т.Я. Фитотоксичность фосфорорганических соединений и ругути. Екатеринбург: УрО РАН, 2008. 153 с.
27. Lidsky T.I., Schneider J.S. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates // Brain. 2003. Vol. 126. P. 5–19.
28. Тарасов А.В., Смирнова Т.В. Основы токсикологии: учебное пособие. М.: Маршрут, 2006. 160 с.
29. Зинина О.Т. Влияние некоторых тяжёлых металлов и микроэлементов на биохимические процессы в организме человека // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. Хабаровск, 2001. № 4. С. 99–105.
30. Кузнецов А.Е., Градова Н.Б. Научные основы эcobиотехнологии: учебное пособие для студентов. М.: Мир, 2006. 504 с.
31. Башмаков Д.И., Лукаткин А.С. Эколого-физиологические аспекты аккумуляции и распределения тяжёлых металлов у высших растений / Под ред. А.С. Лукаткина. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та. 2009. 236 с.
32. Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions // Free Radical Biology & Medicine, 1995. Vol. 18. № 2. P. 321–336.
33. Schickler H., Caspi H. Response of Antioxidative Enzymes to Nickel and Cadmium Stress in Hyperaccumulator Plants of Genus *Alyssum* // Physiol. Plant. 1999. Vol. 105. P. 39–44.
34. Sigaud-Kutner T.C.S., Leitaõ M.A.S., Okamoto O.K., Morse D., Colepicolo P. Heavy metal-induced oxidative stress in algae // J. Phycol., 2003. V. 39. P. 1008–1018.
35. Hossain M.A., Piyatida P., Teixeira da Silva J.A., Fujita M. Molecular Mechanism of Heavy Metal Toxicity and Tolerance in Plants: Central Role of Glutathione in Detoxification of Reactive Oxygen Species and Methylglyoxal and in Heavy Metal Chelation // Journal of Botany. Volume 2012. Article ID 872875. 37 p.
36. Winterbourn C.C. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts is a feasible source of hydroxyl radicals in vivo // Biochem. J. Lett. 1982. V. 205. P. 461–463.
37. Asada K., Takahashi M. Production and scavenging of active oxygen in photosynthesis // In Kyle D. J., Osmond C., Arntzen C. J. [Eds.] Photoinhibition. Elsevier, New York. 1987. P. 227–297.
38. Shi X., Dalal N.S. Evidence for a Fenton-type mechanism for the generation of OH radicals in the reduction of Cr (VI) in cellular media // Arch. Biochem. Biophys. 1990. V. 281. P. 90–95.
39. Hassan H.M., Scandalios J.M. Superoxide dismutases in aerobic organisms / In Stress Responses in Plants: Adaptation and Accumulation Mechanisms / Eds. R.G. Alscher, J.R. Cumming. Wiley-Liss, New York, 1990. P. 175–199.

References

1. Ensley B.D. Rational for use of phytoremediation // Phytoremediation of Toxic Metals – Using Plants to Clean Up the Environment / Eds. I. Raskin, B.D. Ensley/ New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000. P. 3–12.
2. Alekseev Yu.V. Heavy metals in soils and plants. L.: Agropromizdat. 1987. 142 p. (in Russian)
3. Fokina A.I., Gornostaeva E.A., Ogorodnikova S.Yu., Zyikova Yu.N., Domracheva L.I., Kondakova L.V. Adaptive soil reserves of natural biofilms with the dominance of cy-

- anobacteria genus *Phormidium* // *Sibirskiy ekologicheskiy zhurnal*. 2015. T. 22. № 6. P. 842–851. (in Russian)
4. Fokina A.I., Ashihmina T.Ya., Domracheva L.I., Gornostaeva E.A., Ogorodnikova S.Yu. Heavy metals as a factor of change in metabolism of microorganisms (review) // *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2015. № 2. P. 5–18. (in Russian)
 5. Fokina A.I., Olkova A.S., Lyalina E.I., Darovskikh L.V. Investigation of bioaccumulation of copper by representatives of autotrophic and heterotrophic microorganisms // *Uchenyye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennyye i tehnicheckie nauki*. 2015. № 6 (151). P. 50–55. (in Russian)
 6. Prasad M.N.V., Freitas H. Metal-tolerant plants: biodiversity prospecting for phytoremediation technology // *Trace elements in the environment: biogeochemistry, biotechnology and bioremediation* / Eds. M.N.V. Prasad, K.S. Sajwan, R. Naidu. Boca Raton, London, New York: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006. Chapter 25. P. 483–506.
 7. Dabakhov M.V., Dabakhova E.V., Titova V.I. *Eco-toxicology and the problems of valuation*. N. Novgorod: Izd-vo VVAGS, 2005. 165 p. (in Russian)
 8. *Military toxicology, radiobiology and medical protection: Textbook for students and cadets of military medical universities* / Ed. S.A. Kutsenko. SPb.: Izd-vo Voenno-meditsinskoy akademii, 2003. 524 p. (in Russian)
 9. Kutsenko S.A. *Fundamentals of toxicology*. S-Pb.: 2002. 395 p. http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/toxicology.pdf (in Russian)
 10. *Toxicological chemistry: textbook for high schools* / Ed. by T.V. Pletenevov. M.: GEO-TAR-Media, 2005. 512 p. (in Russian)
 11. Avtysin A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strohkhova L.S. *Microelementoses of humans: etiology, classification, organopathology*. M.: Meditsina, 1991. 496 p. (in Russian)
 12. Lelevich V.V. *Biological Chemistry*. Grodno: GrGMU, 2009. 316 p. (in Russian)
 13. Ilin V.B. *Heavy metals in the soil-plant system*. Novosibirsk: Nauka. 1991. 151 p. (in Russian)
 14. Shafran L.M., Bolshoy D.V., Pyikhteeva E.G., Tretyakova E.M. The role of lysosomes in the mechanism of protection and damage of cells under the influence of heavy metals // *Sovremennyye problemy toksikologii*, 2004. № 3. P. 17–24. (in Russian)
 15. Ershov Yu.A., Pletneva T.V. Mechanisms of toxic action of inorganic compounds. M.: Meditsina, 1989. 272 p. (in Russian)
 16. Freitas A.J., Rocha J.B., Wolosker H., Souza D.O.G. Effects of Hg^{2+} and CH_3Hg^+ on Ca^{2+} fluxes in rat brain microsomes // *Brain Research*. 1996. V. 738. Is. 2. P. 257–264.
 17. Minibaeva F.V., Gordon L.X. Superoxide production and activity of extracellular peroxidase in plant tissues under stress // *Fiziologiya rasteniy*. 2003. T. 50. № 3. P. 459–464. (in Russian)
 18. Bingam F.T. Some issues of toxicity of metal ions / Eds. H. Zingelya, A. Zingel. M.: Mir, 1993. 368 p. (in Russian)
 19. Pirson R.Dzh. Hard and soft acids and bases // *Uspehi himii*. 1971. T. 40. Vyip. 7. P. 1259–1282. (in Russian)
 20. *General toxicology* / Ed. B.A. Kurlyandskiy i V.A. Filova. M.: Meditsina, 2002. 608 p. (in Russian)
 21. Seryeogin I.V., Kozhevnikova A.D. The physiological role of nickel and its toxic effects on higher plants // *Fiziologiya rasteniy*. 2006. T. 53. № 2. P. 285–308. (in Russian)
 22. Torchinskiy Yu.M. Sulfhydryl and disulfide groups of proteins. M.: Nauka, 1971. 229 p. (in Russian)
 23. Isidorov V.A. Introduction to the chemical ecotoxicology: Textbook. SPb: Khimizdat, 1999. 144 p. (in Russian)
 24. Oksengendler G.I. *Poisons and antidotes*. M.: Nauka, 1982. 192 p. (in Russian)
 25. Petrov V.I., Revyako T.I. *Drugs and Poisons: Psychedelics and toxic substances, poisonous animals and plants*. M., 2002. 340 p. (in Russian)
 26. Skugoreva S.G., Ogorodnikova S.Yu., Golovko T.K., Ashihmina T.Ya. Phytotoxicity of organophosphorus compounds and mercury. Ekaterinburg: UrO RAN, 2008. 153 p. (in Russian)
 27. Lidsky T.I., Schneider J.S. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates // *Brain*. 2003. Vol. 126. P. 5–19.
 28. Tarasov A.V., Smirnova T.V. *Basics of toxicology: Textbook*. M.: Marshrut, 2006. 160 p. (in Russian)
 29. Zimina O.T. Influence of some heavy metals and trace elements on the biochemical processes in the human body // *Selected questions forensics*. Khabarovsk, 2001. № 4. P. 99–105. (in Russian)
 30. Kuznetsov A.E., Gradova N.B. *Scientific basis of environmental biotechnology: Textbook for students*. M.: Mir, 2006. 504 p. (in Russian)
 31. Bashmakov D.I., Lukatkin A.S. Ecological and physiological aspects of accumulation and distribution of heavy metals in higher plants / Ed. A.S. Lukatkina. Saransk: Izd-vo Mordov. un-ta. 2009. 236 p. (in Russian)
 32. Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions // *Free Radical Biology & Medicine*, 1995. Vol. 18. № 2. P. 321–336.
 33. Schickler H., Caspi H. Response of Antioxidative Enzymes to Nickel and Cadmium Stress in Hyperaccumulator Plants of Genus *Alyssum* // *Physiol. Plant*. 1999. V. 105. P. 39–44.
 34. Sigaud-Kutner T.C.S., Leitao M.A.S., Okamoto O.K., Morse D., Colepicolo P. Heavy metal-induced oxidative stress in algae // *J. Phycol.*, 2003. V. 39. P. 1008–1018.
 35. Hossain M.A., Priyatida P., Teixeira da Silva J.A., Fujita M. Molecular Mechanism of Heavy Metal Toxicity and Tolerance in Plants: Central Role of Glutathione in Detoxification of Reactive Oxygen Species and Methylglyoxal and in Heavy Metal Chelation // *Journal of Botany*. Volume 2012. Article ID 872875. 37 p.
 36. Winterbourn C.C. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts is a feasible source of hydroxyl radicals in vivo // *Biochem. J. Lett*. 1982. V. 205. P. 461–463.
 37. Asada K., Takahashi M. Production and scavenging of active oxygen in photosynthesis // In Kyle D.J., Osmond C., Arntzen C. J. [Eds.] *Photoinhibition*. Elsevier, New York. 1987. P. 227–297.
 38. Shi X., Dalal N.S. Evidence for a Fenton-type mechanism for the generation of OH radicals in the reduction of Cr (VI) in cellular media // *Arch. Biochem. Biophys*. 1990. V. 281. P. 90–95.
 39. Hassan H.M., Scandalios J.M. Superoxide dismutases in aerobic organisms / In *Stress Responses in Plants: Adaptation and Accumulation Mechanisms* / Eds. R.G. Alscher, J.R. Cumming Wiley-Liss, New York, 1990. P. 175–199.