

Парадокс?

Живи организми синтезират ксенобиотици!

Евгени Головински

Създателите на органичната химия са допускали, че между органичните и неорганичните вещества съществува непреодолима разлика. Берцелиус е бил убеден, че органичните вещества нямат нищо общо с „минералните“ и че растителните и

животински организми образуват присъщите им вещества под влиянието на особени жизнени сили, някакви „вис виталис“. Виталистичната теория се задържа дълго в науката и мнозина химици се придържат към нея.

Органичната химия започва да се развива убедително, за което свидетелства и първият университетски

Има дати, които могат да послужат като отправни точки за нови направления и дори цели раздели в науката. Например на 22 февруари 1828 г. студентът на Берцелиус (Jons Jakob Berzelius, 1779 – 1848) Фридрих Вьолер (Friedrich Woehler, 1800 – 1882) уведомява своя ръководител, че е получил органично съединение от неорганично вещество. Въпреки проявения скептицизъм на Берцелиус остава фактът, че Вьолер успява да получи карбамид (урея) от амониев цианат. Датата е една от тези, които формират началото на нова наука – органичната химия.

учебник, посветен на тази наука. През 1861 г. Аугуст Кекуле (Friedrich August Kekule) публикува първия том на учебника си по органична химия. Той дефинира в него правилото, че органичните молекули съдържат атоми на въглерода, докато в неор-

ганичните той отсъства. Това правило налага валидния до днес принцип, че „органичната химия е химия на съединенията на въглерода“. С течение на времето се оказва, че в органичните съединения могат да се съдържат и атоми на други елементи като азот, сяра и фосфор. Някои изтъкват, че подобни вещества могат да се окажат вредни за организми-

те. Понятието „ксенобиотик“ обаче все още не е било познато на учените.

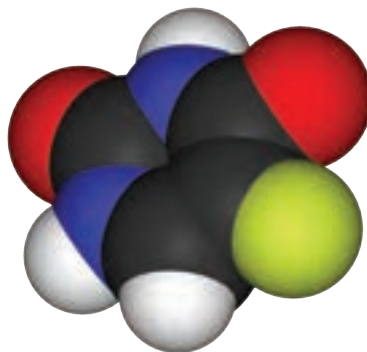
В героичния период на утвърждаването на органичната химия нейните творци са приемали като нещо понятно, че органичните съединения, продуцирани от организмите, са по същество, ако не полезни, то поне не са особено вредни за човека и животните и не увреждат особено околната среда. Сравнително бързо се оказало обаче, че това далеч не е така. Трупат се факти, че живите организми, особено растителните, както и микроорганизмите, могат да произвеждат вещества, които да бъдат вредни за живите организми, включително за човека. Така се стигна до налагането на понятието „ксенобиотик“. То се възприе от научната общност и тази дума, макар и с различно изписване, днес вече почти еднозначно се употребява в много езици, като различните автори стесняват или разширяват съдържанието ѝ. В моя университетски учебник „Биохимия на ксенобиотиците“ (второ изд. 2005 г.) след обмисляне, съгласуване и ровене по енциклопедии и книги стигнах до следното: *„Понятието ксенобиотик се отнася за всяко чуждо, неприсъщо за организма вещество. Това е химично съединение, което не е нормална съставка на неговата храна, поеманите течности или газовата среда в продължителния период на еволюционното развитие на организма. Ксенобиотик за един вид организъм може да не е ксенобиотик за друг.“*

Ще спомена, че в някои литературни източници се твърди, че ксенобиотици могат да бъдат вещества, които не се произвеждат от живи организми, както и че ксенобиотиците са почти винаги антропогенни вещества. Ще видим, че това, най-вече в по-ново време, не се оказва вярно. Трупат се данни, според които ксенобиотици, при това с доста

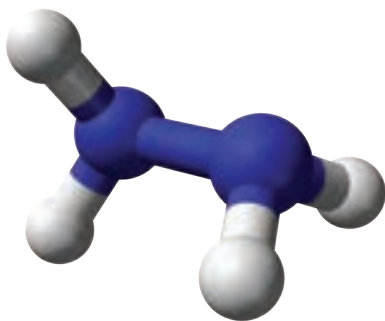
неочаквани биологични ефекти **се произвеждат от различни обитатели на околната среда**. Когато се стигне до изучаването на свойствата на ново, непознато още природно вещество, може да се разчита на появата на полезни за човека качества. Обаче изследванията могат изненадващо да покажат обратното, т.е. новият обект да прояви негативните качества на ксенобиотик. Или, следвайки известния журналист Петко Бочаров, да се възкликне „ДА, ама НЕ“! Впрочем, всеки учен изследовател редовно се среща с това „ДА, ама НЕ!“.

Тук ще споделя някои любопитни примери из областта на ксенобиотиците, които съм подбрал от литературата и които могат да се окажат от професионален интерес за някои специалисти.

Не случайно ще дам като първи пример едно производно на пиримидините, един от най-важните познати антимаболити, който вече десетилетия се използва успешно в химиотерапията на рака. Това е **5-флуорурацилът**, когото всички приемахме за представител на синтетичните лекарствени средства. Да си припомним, че 5-флуорурацилът



5-Флуорурацилът е синтетичен противотуморен препарат от групата на антимаболитите, който вече десетилетия се прилага в клиничната онкология



Хидразинът е един от най-широко прилаганите в химическата промишленост полупродукти. Използва се и като гориво в ракетните двигатели. Силно токсичен, има канцерогенно и мутагенно действие

е синтезиран още през 1957 г. от забележителния химик Чарлз Хайделбергер (Charles Heidelberger, 1920 – 1983) заедно с Роберт Душински и Роберт Шнитцер в лабораториите на фирмата „Хофман ла Рош“ (F. Hoffmann–La Roche) по идея и научни съображения на професор Хайделбергер. Започналите веднага лабораторни изследвания на споменатите учени установяват високата химиотерапевтична активност на веществото при експериментални туморни модели. 5-Флуорурацилът намери, намира и днес, клинично приложение, например при рак на кожата, рак на дебелото черво, на млечната жлеза, на пикочния мехур и на други случаи.

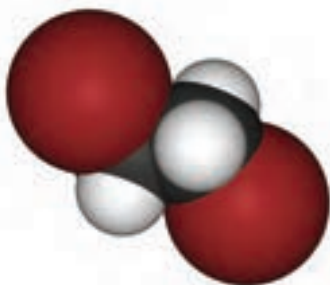
За стотици лекари, биохимици и множество други учени 5-флуорурацилът е представител на целенасочено синтезираните лекарствени препарати. Едва в по-ново време се разбра, че препаратът би могъл да се *разглежда и като природно вещество!* Неочаквано за мнозина 46 години след прочутата синтеза на 5-флуорурацила от тримата американци се оказа, че близки по химичен строеж на 5-флуорурацила съединения бяха открити от колектив китайски учени в морската гъба *Phacellia fusca*!

Други биологичноактивни вещества, за които никой не би могъл да допусне, че могат да бъдат продукт на живи организми изненадват и в по-ново време.

Така **хигразинът**, едно крайно токсично и опасно заради високата си канцерогенност вещество, което се използва като гориво в двигателите на космическите кораби и което е типичен продукт на химическата промишленост, може да се разглежда като природен продукт! Беше намерено, че все пак има жив организъм, който има способността да „произвежда“ хигразин – микроорганизмът *Brocadia ananthyxidans*. При него хигразинът се образува като полупродукт от анаеробното окисление на амоняка. Макар и да има отлични качества, този хигразин от морската бактерия за сега не би могъл да има промишлено значение. Причината е, че количествата, в които се образува, са много малки.

Друго вещество, което широко се използва като полупродукт в промишлената химия, също има изразен канцерогенен ефект. Това е **1,2-диброметанът**, който е полупродукт при синтеза на редица вещества, но се използва и като разтворител. До неотдавна кой би помислил, че диброметанът би могъл да се произвежда от живи организми? И все пак беше доказано, че 1,2-диброметанът е метаболит на някои арктически водорасли.

Щом стана дума за вещества с канцерогенно действие, не можем да отминем **многоаядрените ароматни въглеводороди**, сред които има и такива, които се обсъждат задължително във всички книги, които имат отношение към канцерогените. Сред тези въглеводороди особено подробно е изучен **бензпиренът**. Това е вещество от „първи клас“ за опасност и се характеризира с висока канцерогенна и мутагенна активност. Той е твърде



Използваният в органичния синтез 1,2-ДИ-БРОМЕТАН е токсичен и канцерогенен

стабилен и поради това се натрупва в живите организми. Любопитство и притеснение предизвиква фактът, че бензипиренът се „произвежда“ от актиномицетата *Streptomyces lavendule*.

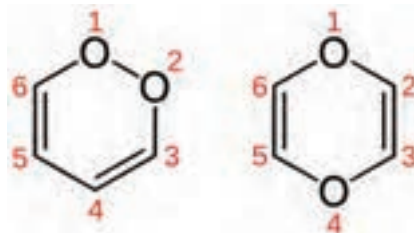
Подобно на бензипирена пословично висока и опасна канцерогенна активност проявява и една друга група силно токсични и канцерогенни вещества, каквито са **диоксините**. За тях се заговори като замърсители на околната среда, водоизточниците, хранителните продукти и др. Особена опасност за здравето и живота на хората и животните представляват предимно техните халогенопроизводни, сред които е прочутият „Севезо – диоксин“ или просто – „диоксин“ (2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин). Името идва от тежка индустриална авария в химически завод близо до италианското градче Севезо. На 10 юли 1976 година с диоксини е обгазена зона със 17 хиляди жители близо до Милано. Последствията – десетилетия по-късно има повишена заболяемост от някои болести.

Диоксините са вещества, които никога не са били синтезирани с оглед на някаква научна или приложна необходимост. Това са органични съединения, които се образуват при непълно горене и пиролиза – на поливинилхлорид, на различни полимерни материали, отпадни

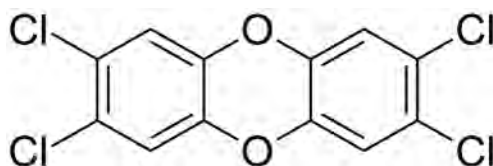
органични вещества и др. По химичен строеж и токсични свойства наподобяват полиароматните въглеводороди от типа на бензипирена. Призивите за предпазване от действието на диоксините са отправяни чрез средства за масово осведомяване, чрез лекционни университетски курсове и цели раздели в авторитетни учебници. И тук идва парадоксът. Различни диоксини, от които



Бензипиренът, наред с други, сходни по строеж и действие, многоядрени въглеводороди е продукт от непълното горене на различни органични материали, както и на тяхната пиролиза над 1000°C. Бензипиренът има силно изразено мутагенно и канцерогенно действие



Диоксините (полихлордибенздиоксини) са голяма група полиароматни въглеводороди и тяхни производни, които се образуват при термичното разграждане на хлорсъдържащи органични вещества, например поливинилхлорид



Типичен представител на тези съединения е т.нар. „Севезо – диоксин“. Диоксините са глобални замърсители на околната среда със силно канцерогенно и мутагенно действие

следва да се пазим като от първостепенна опасност, са продукт на морските гъби *Dysidea dendyi*. Тези вещества дори получиха „привилигеровано“ свое наименование – „*спонгиадиоксини*“, сиреч „диоксини от гъби“. Тези – да ги наречем вече „природни“ – диоксини с нищо не отстъпват на антропогенните си

събратя по своята отровност, канцерогенност и цитотоксичност. Действително, природата умее да покаже едновременно тремаво чувство за хумор. Шегата настрана, но за изучаването на диоксините се харчат не по-малко средства, отколкото за овладяването на рака.

Вече няма съмнение, че сред природните съединения, като тези, които се продуцират от някои микроорганизми (особено стрептомицети!) има много вещества, които са особено вредни за здравето и живота. Това са типични ксенобиотици по вида на действието си и те винаги ще бъдат във фокуса на интересите на изследователите. ■