

# НИЗКО- МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ

---

Алкалоиды

Витамины

Терпены

Стероиды

Регуляторы роста и развития  
растений

Антибиотики

Простагландины и тромбоксаны.  
Лейкотриены

Яды и токсины

Феромоны и ювенильные гормоны  
насекомых

Пестициды



**Сертюрнер (Sertürner) Фредерик Вильгельм** (1783—1841), немецкий химик и фармацевт. Образование получил самостоятельно, работал аптекарем в Гамелне. Основное направление работ — фармацевтическая химия. Впервые выделил активное вещество из опийного мака и показал, что оно содержит азот, углерод, водород и кислород и является солеобразующим основанием.

Низкомолекулярные биорегуляторы — весьма многочисленная группа физиологически активных соединений, как природных, так и синтетических, выполняющих разнообразные функции в организмах человека и животных, в растениях и микроорганизмах. К ним относятся алкалоиды, витамины, терпеноиды, антибиотики, стероидные гормоны и гормоны растений, феромоны, простагландины, природные яды и токсины, лекарственные препараты, пестициды и др. Объединение таких веществ в единую группу во многом условно и базируется в основном на сравнительно небольшой молекулярной массе этих соединений. Другими словами, подчеркивается их отличие от биополимеров — белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, хотя, конечно, четкую грань между этими группами провести практически невозможно ни с химической, ни с биологической точек зрения.

В то же время исторически, а в известной мере и методически такое подразделение представляется оправданным и целесообразным. Действительно, алкалоиды, витамины, терпеноиды и родственные соединения были первыми объектами химии природных веществ, строение которых было расшифровано, а синтез этих соединений и их аналогов достиг немалых успехов уже к началу нашего столетия. Исследование же биополимеров, развивавшееся лишь в последние десятилетия, потребовало разработки и применения принципиально новых подходов и привело в конечном итоге к рождению физико-химической биологии.

Изучение низкомолекулярных биорегуляторов — увлекательная область знания, затрагивающая не только проблемы жизнедеятельности клетки, но и вопросы медицинской и сельскохозяйственной практики, взаимодействия различных организмов в природной экосистеме и охраны окружающей среды.

## Алкалоиды

Алкалоиды (от араб. al-qali — щелочь) — азотсодержащие органические основания, встречающиеся в растениях и, как правило, обладающие физиологической активностью. В последнее время аналогичные соединения обнаружены и в ряде животных организмов, в высших и низших грибах, водорослях.

Биологическая роль алкалоидов до конца не выяснена — они способны быть своеобразными катализаторами биохимических процессов, могут в растениях играть роль защитных или сигнальных веществ типа инсектицидов или феромонов. Не исключено, что в ходе биогенеза азотистых оснований из аминокислот алкалоиды являются так называемыми «тупиковыми» продуктами биосинтеза. Интересно, что высоким содержанием алкалоидов отличаются бобовые, пасленовые, маковые, мотыльковые, лютиковые и некоторые другие виды растений, встречаются они и в грибах (мухомор, спорынья и др.), но их очень мало или совсем нет у роз, папоротников, лишайников и мхов. Алкалоиды не обнаружены и у бактерий.

В настоящее время описано свыше 5 тыс. различных алкалоидов, для многих из них полностью установлено химическое строение. Алкалоиды издавна привлекали исследователей ввиду их разнообразного физиологического действия, и химия алкалоидов, по всей вероятности, является наиболее древним разделом химии природных соединений.

Алкалоиды классифицируют по различным признакам — по видам содержащих их растений (как одно из направлений химиче-



Рис. 343. Мак снотворный (Papaver somniferum).

ской таксономии), по их химической природе (производные индола, пиридина, пирролизидина и т. п.) или по характеру физиологического действия (болеутоляющие, сосудорасширяющие, антигельминтики и т. п.).

## Группа морфина

Морфин — главный алкалоид мака снотворного (*Papaver somniferum*) (рис. 343), где он находится наряду с наркотинном, папаверином, кодеином, тебаином и двумя десятками других алкалоидов. Его добывают из опия — высохшего на воздухе млечного сока незрелых плодов (головок) мака. Впервые в чистом виде морфин был получен Ф. Сертюрнером в 1806 г. Строение алкалоида — в основе его лежит скелет пиперидинофенантрена — было установлено в 1925—1927 гг. Р. Робинсоном. Синтез морфина осуществлен в 1952 г. М. Гейтсом. Установление полной стереохимии морфина было завершено в 1955 г. на основе рентгеноструктурного анализа (Д. Ходжкин).

Исходным соединением в первом полном синтезе морфина послужил диметокси-о-нафтохинон (1), полученный в свою очередь по 10-стадийной схеме из 2,6-дигидроксинафталина. Реакцией Михаэля с цианаксусным эфиром и дальнейшими превращениями хинон (1) был переведен в цианметильное производное (2), к которому диеновым синтезом был достроен третий карбоцикл молекулы алкалоида. Частичное гидрирование полученного цианодикетона (3) сопровождалось циклизацией, но в образовавшемся кетолактаме (4) гетероцикл и второй карбоцикл молекулы имели нежелательное *цис*-сочленение. Удаление кетогруппы по Кижнеру — Вольфу, восстановление лактамного карбонила алюмогидридом лития, N-метилирование и расщепление на антиподы с помощью дибензоилвинной кислоты привели к оптически активному N-метилизоморфинану (5), который путем гидратации двойной связи, гидролиза одной из метоксигрупп и окисления по Опенауэру был превращен в кетопроизводное (6). При монобромировании и дегидробромировании последнего с одновременным образованием фенилгидразона происходила необходимая изомеризация в *транс*-сочлененное соединение (7), которое затем было вновь переведено в кетопроизводное (8), имеющее уже нужную стереохимию. Превращение его в кодеин легко протекало при трибромировании, замыкании пятого (дигидрофуранового) кольца и восстановлении кетогруппы с одновременным восстановительным дебромированием; морфин образовывался при деметилировании кодеина хлоргидратом пиридина.

Морфин относится к болеутоляющим веществам — наркотическим анальгетикам (от греч. *αν* — отрицание, *αλγος* — боль). Он обладает также седативным и снотворным действием, стимулирует гладкую мускулатуру, а в больших концентрациях вызывает рвоту, запоры, затрудняет диурез, угнетает центры терморегуляции (гипотермия) и дыхания; при его передозировке может наступить смерть от дыхательного паралича.

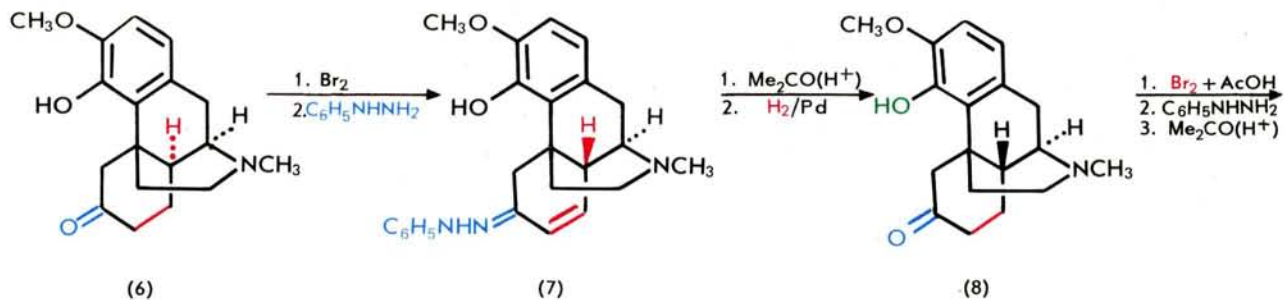
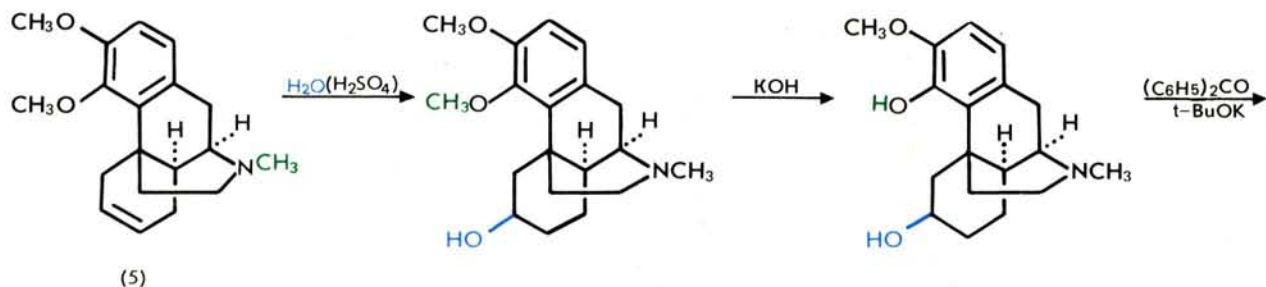
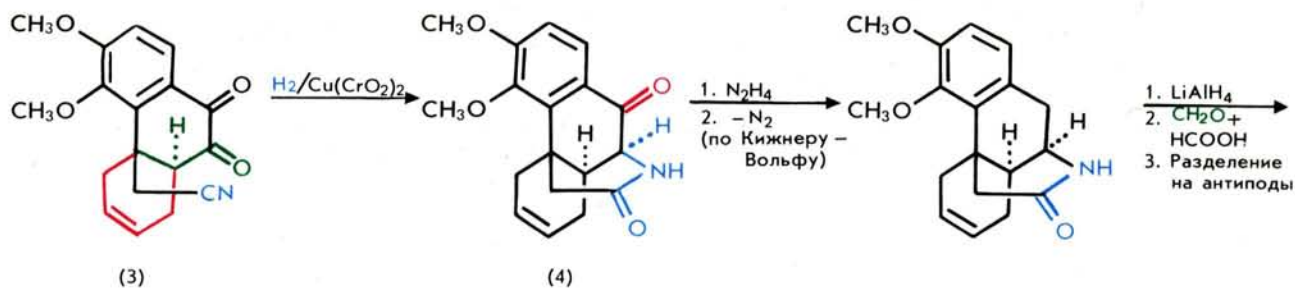
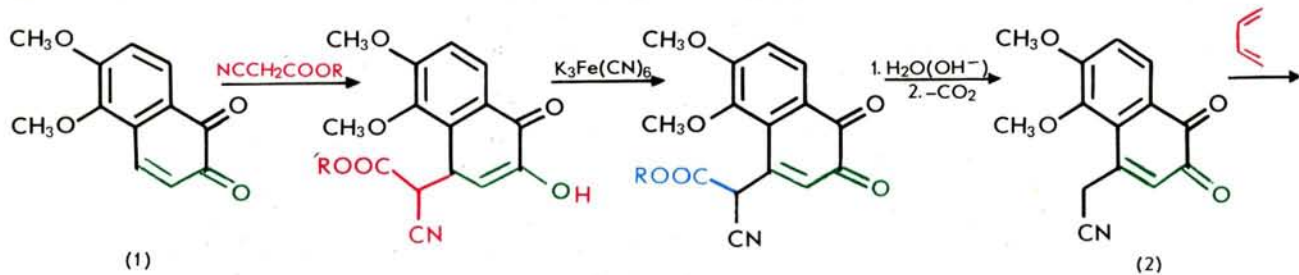
Свое название морфин получил в честь древнегреческого бога сна и сновидений Морфея. Опий с незапамятных времен был известен в древнем Средиземноморье, а позднее появился также в Западной Европе и Азии. Уже в XVI в. до н. э. в известном папирусе Эберса опий упоминается в качестве лекарственного вещества, широко применяемого в Древнем Египте (наряду с мятой, различными бальзамами и т. п.). Одурманивающее действие опийных алкалоидов стало причиной того, что в средневековой Индии распространилось жевание опия, в Китае — его курение и т. д.

Морфин действует на центральную нервную систему, точнее, на кору больших полушарий. Он вызывает эйфорию (от греч. *ευ* — хорошо, *φρω* — переносу) — психическое состояние душевного покоя и уединения, устранения гнетущих ощущений и переживаний. При регулярном употреблении наркотика развивается привыкание к нему, а затем и лекарственная зависимость — болезненное пристрастие, являющееся одним из видов наркомании (морфинизм). Резкое прекращение употребления морфина приводит к болезненному состоянию абстиненции (лишения), которое в тяжелых случаях может даже вызвать смертельный исход.



**Робинсон (Robinson) Роберт** (1886—1975), английский химик-органик, иностранный член АН СССР (1966). Окончил Манчестерский университет (1906); в 1945—1950 гг. — президент Лондонского Королевского общества, с 1955 г. работал в фирме «Шелл». Исследовал молекулярные структуры и биосинтез алкалоидов и других природных соединений. Установил строение морфина (1925). Широко известен работами по химии стероидных гормонов, антибиотиков. Лауреат Нобелевской премии по химии (1947).

Синтез морфина



В настоящее время установлено, что морфин влияет на специфические рецепторы в коре больших полушарий, получившие название опиатных (каппа, лямбда и др.). Эндогенными их агонистами являются нейропептиды мозга — энкефалины, эндорфины и др. (см. с. 261). Вероятно, конформации этих нейропептидов и морфина в рецепторном комплексе во многом сходны.

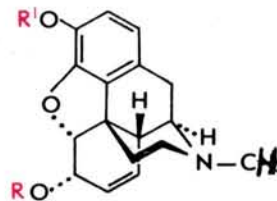
В медицине помимо чистого морфина (гидрохлорида или сульфата) применяются также препараты опия под названием омнопон (50% морфина) и пантопон (смесь гидрохлоридов пяти опиатных алкалоидов).

Второй алкалоид группы морфина — кодеин является метиловым эфиром морфина, и его содержание в опии составляет от 0,2 до 6%. Кодеин обладает слабым наркотическим действием и широко употребляется как препарат против кашля. Третий природный морфиновый алкалоид — тебаин не обладает наркотической активностью, вызывает конвульсии (как стрихнин) и является вредной примесью в опиных препаратах.

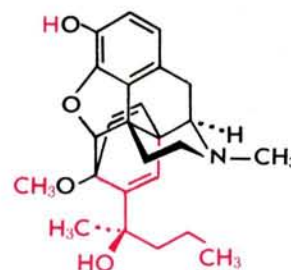
Среди искусственно полученных производных морфина следует упомянуть героин (диацетилморфин) — один из наиболее распространенных наркотиков со значительно более сильным действием, чем морфин, а также так называемое соединение Бентли (по имени К. Бентли), которое в 10 тыс. раз активнее морфина (1 мг его успокаивает разъяренного слона). Эти препараты не только оказывают наркотический эффект, но и вызывают серьезные нарушения дыхания, а в отношении развития болезненного пристрастия еще опаснее морфина.

Интересно, что простое производное N-деметилованного морфина — налорфин (N-аллилморфин) является конкурентным антагонистом морфина и других наркотических анальгетиков и часто применяется для лечения наркомании и острых отравлений наркотиками.

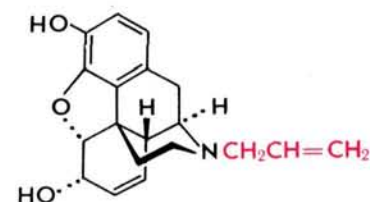
Другие алкалоиды опия отличаются от морфина по химической природе и являются производными изохинолина. Среди них наиболее ценен папаверин, выделенный в 1848 г. В. Мерком. Он обладает спазмолитическим и умеренным сосудорасширяющим действием, повышает потребление миокардом кислорода и широко применяется при гипертонии, стенокардии, спазмах коронарных сосудов и сосудов мозга, гладкой мускулатуры брюшной полости и других заболеваниях. Строение папаверина выяснено в 1883—1898 гг. Г. Гольдшмидтом, а синтез осуществлен в 1909 г. А. Пикте. Большая часть мировой потребности в папаверине удовлетворяется сейчас за счет химического синтеза. Среди синтетических аналогов папаверина наиболее широко известны но-шпа и дибазол. Наркотин (его



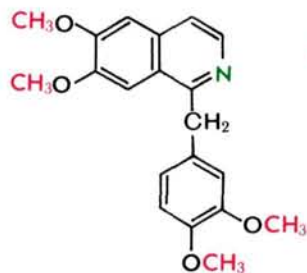
Кодеин R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>  
Тебаин R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>  
Героин R = COCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = COCH<sub>3</sub>



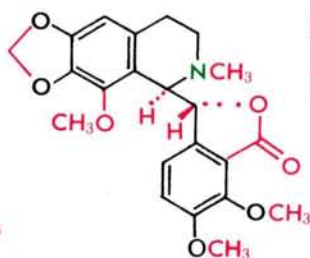
Соединение Бентли



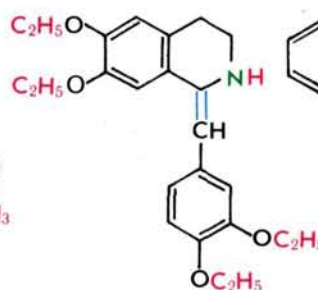
Налорфин



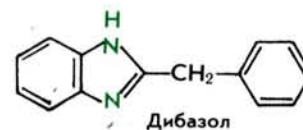
Папаверин



Наркотин



Но-шпа



Дибазол



**Гольдшмидт [Goldschmidt] Гвидо** (1850—1915), австрийский химик, ученик А. Байера, профессор Пражского и Венского университетов. Известен многочисленными работами в области алкалоидов и полициклических углеводов, в том числе хризена, пирена и т. п.



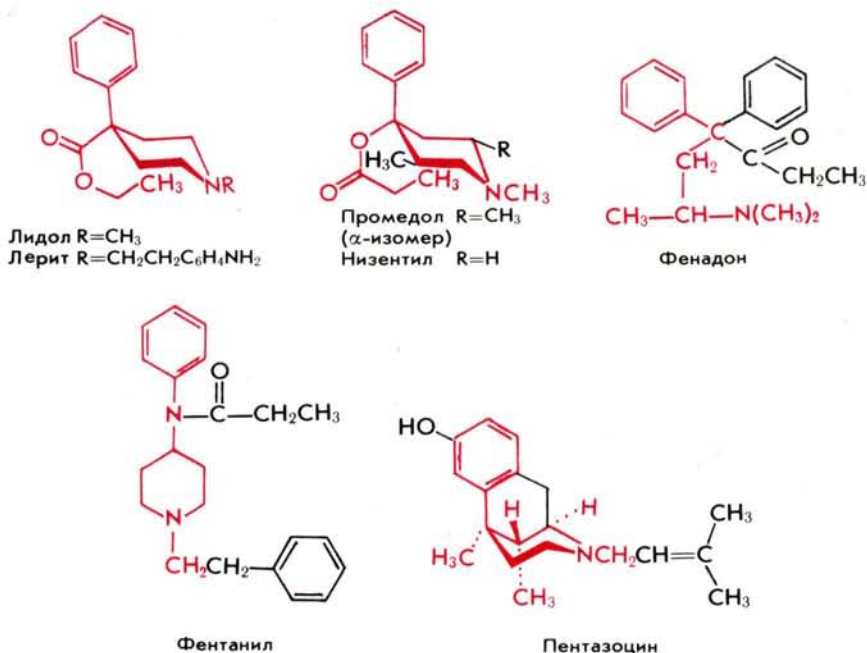
**Пикте [Pictet] Аме** (1857—1937), швейцарский химик-органик. Окончил Высшую нормальную школу в Париже (1880), с 1882 г. — профессор Женевского университета. Ему принадлежат основополагающие труды по химии алкалоидов и углеводов. Синтезировал никотин (1904) и разделил его на оптические антиподы, получил мальтозу, лактозу и др. углеводы.

содержание в опиуме составляет 2—12%, строение установлено У. Г. Перкиным, Р. Робинсоном и В. М. Родионовым) применяется как средство от кашля и используется в качестве сырья для синтеза других ценных лекарственных средств.

## Синтетические анальгетики

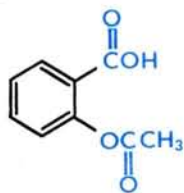
В настоящее время получены многие синтетические наркотические анальгетики, часто в десятки и сотни раз превосходящие по активности морфин. Среди них широко известен лидол, являющийся производным изоникотиновой кислоты (структурное сходство его с морфином очевидно); лидол примерно в 10 раз слабее морфина, но значительно менее токсичен. В СССР И. Н. Назаровым создан аналогичный препарат — промедол, уступающий морфину по активности только в 2—4 раза. В медицине находят применение также низентил, лерит, фенадон и фентанил; последний активнее морфина в 100—400 раз. Заслуживает особого внимания также пентазоцин — он несколько менее активен, чем морфин, но реже вызывает лекарственную зависимость.

Среди анальгетиков большую и важную группу составляют ненаркотические вещества, которые обычно обладают противовоспалительным и жаропонижающим действием и не вызывают привыкания или лекарственной зависимости. Главным их представителем является аспирин, или ацетилсалициловая кислота. Аспирин снижает температуру, уменьшает местное воспаление и широко используется для обезболивания. Механизм его биологического действия, по всей вероятности, связан с торможением синтеза простагландинов (см. с. 756). Саму салициловую кислоту, ее Na-соль,

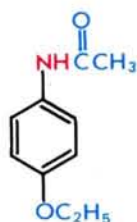


метилвый эфир и амид применяют в медицине для лечения острых и хронических ревматических заболеваний, артритов и подагры.

Следует отметить, что салициловая кислота встречается в виде сложных эфиров во многих растениях. К группе ненаркотических анальгетиков принадлежат также такие хорошо известные препараты, как фенацетин и индометацин, производные пиразолона амидопирин (пирамидон), анальгин и бутадион; их применяют как порознь, так и в смеси друг с другом или с барбитуратами, кофеином, флавоноидами и другими лекарственными средствами.



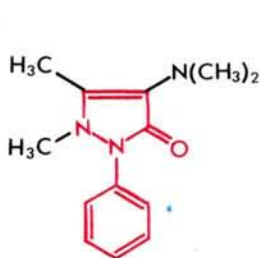
Аспирин



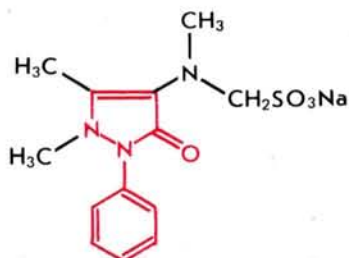
Фенацетин



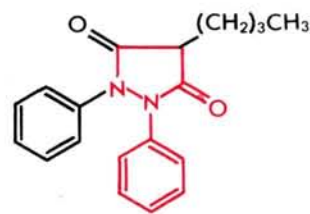
Индометацин



Амидопирин



Анальгин



Бутадион

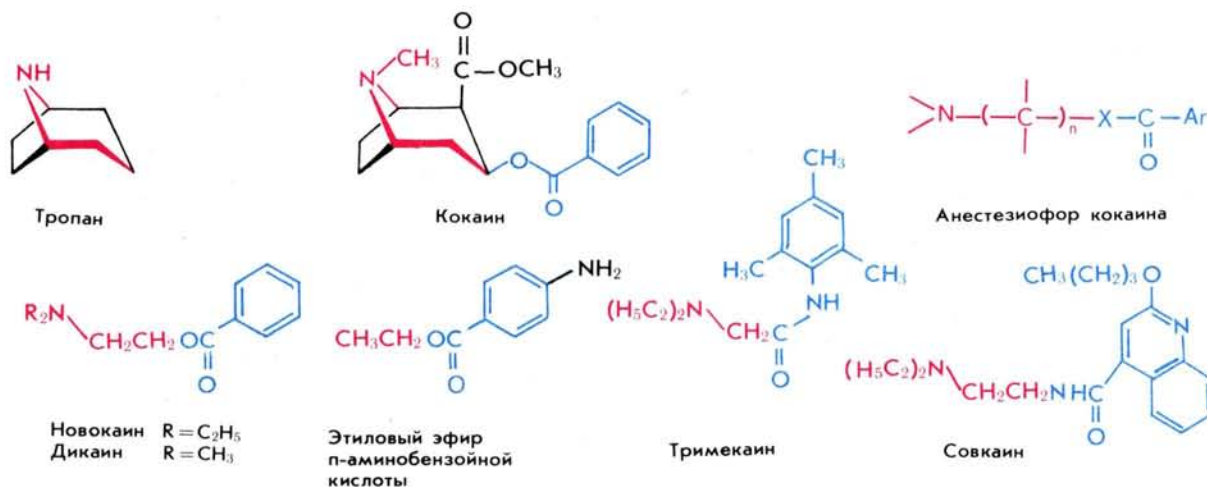
## Группа кокаина

Кокаин, наряду с другими родственными алкалоидами, содержится в листьях кокаинового куста — южно-американского растения *Erythroxylon coca* L. (рис. 344), которое в настоящее время культивируется не только в Южной Америке, но и в Шри-Ланке, Индии, Юго-Восточной Азии, Африке, а также в закавказских субтропиках СССР. Впервые этот алкалоид был выделен из листьев кока и назван эритроксилином, а в кристаллическом виде получен в 1860 г. К. Ниманом. Кокаин является представителем большой группы алкалоидов, в основу которых входит бициклический скелет тропана. Хотя первый синтез кокаина осуществлен еще в 1909 г. Р. Вильштеттером, его относительная и абсолютная конфигурации установлены только в 1953 г. работами групп Г. Фодора (Венгрия) и С. П. Финдлея (США). При гидролизе кокаин дает бензойную кислоту, метанол и экгонин (2-гидрокси-3-карбокситропан). Последний получают обычно гидролизом смеси сопутствующих кокаину алкалоидов и легко превращают в наиболее ценный алкалоид группы — кокаин одновременным метилированием и бензоилированием.



**Ниман (Nieman) Карл Георг** (1908—1964), американский химик-органик. Известен работами по химии разнообразных природных веществ, в том числе алкалоидов, углеводов и др. Исследовал активные центры ряда ферментов, в частности с помощью конформационно-закрепленных субстратов.

Кокаин обладает мощным локальным обезболивающим действием и относится к местным анестетикам (от греч.  $\alpha\nu$  — отрицание,  $\alpha\iota\sigma\theta\eta\sigma\iota\zeta$  — чувствительность). Анестезирующее действие кокаина впервые было установлено и рекомендовано для медицинского применения русским фармакологом В. К. Анрепом в 1879 г. Алкалоид оказывает парализующее действие на парасимпатическую (периферическую) нервную систему и может использоваться при хирургических операциях глаз, носа, горла и в зубной практике, однако из-за высокой токсичности применяется довольно редко.



В начале XX в. кокаин был широко распространенным наркотиком (кокаинизм). Как и морфин, он вызывает сильное привыкание и психическую зависимость, но явлений физической абстиненции не проявляет. Сейчас широкое применение в медицине нашли синтетические аналоги кокаина, обладающие более высокой анестетической активностью и практически лишённые наркотических свойств. Первым среди таких аналогов оказался новокаин (прокаин), введенный в практику А. Эйнхорном в 1905 г. и являющийся ганглиоблокатором. Аналогичный ему по строению дикаин приблизительно в 10 раз активнее кокаина. Многочисленные исследования показали, что анестезиофором кокаина является группировка, состоящая из арилкето- и аминоалкильной групп, соединённых гетероатомом, а самый простой из местных анестетиков — это этиловый эфир п-аминобензойной кислоты. Сейчас широко применяют такие более сложные по структуре соединения, как анид тримекаин и хинолиновое производное совкаин; последний в 25 раз активнее кокаина, но примерно во столько же раз токсичнее.



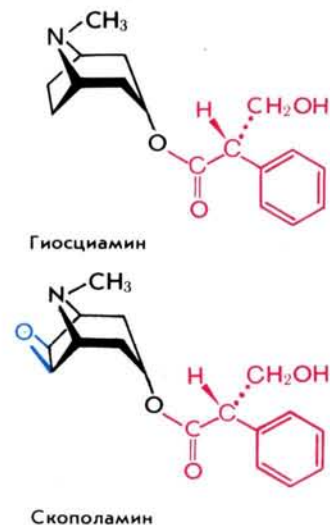
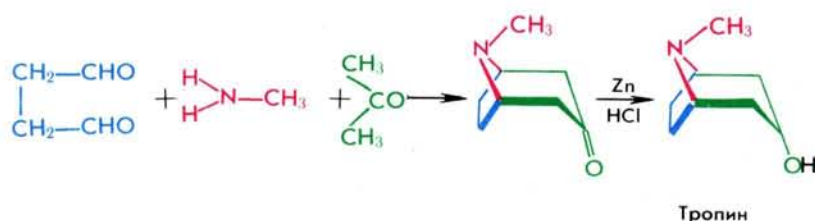
Рис. 344. Ветвь кокаинового куста (*Erythroxylon coca*).

## Группа атропина

Скелет тропана лежит в основе структур многих других алкалоидов, из которых наиболее известны атропин, гиосциамин и скополамин.



Атропин — сложный эфир тропина и рацемической троповой ( $\alpha$ -фенил- $\beta$ -гидроксипропионовой) кислоты — встречается в растениях семейства пасленовых (Solanaceae), особенно в красавке (*Atropa belladonna*) (рис. 345), дурмане (*Datura stramonium*) (рис. 346) и белене (*Hyoscyamus niger*) (рис. 347), а также в различных видах *Scopolia*, *Mandragora* и *Duboisia*. Алкалоид был выделен в 1833 г. вместе с оптически активным (левовращающим) гиосциамином. По всей вероятности, в растениях содержится только гиосциамин, а рацемизация входящего в него остатка троповой кислоты происходит в условиях экстракции. Главным источником гиосциамин и атропина является сейчас *Scopolia carniolica*, неправильно называемая «кавказской мандрагорой», и другие виды скополии. Основной вклад в изучение структуры тропановых алкалоидов внесла в конце прошлого века группа Р. Вильштеттера, первый синтез атропина из тропина осуществлен ими еще в 1901 г. Изящный синтез самого тропина из янтарного диальдегида, метиламина и ацетона выполнен в 1917 г. Р. Робинсоном.



Атропин и гиосциамин являются типичными блокаторами м-холинорецепторов.

Вегетативная и двигательная иннервации человеческого организма подразделяются в зависимости от нейромедиатора на адренергическую (медиатор — норадреналин) и холинергическую, или парасимпатическую (медиатор — ацетилхолин). Вегетативные рецепторы парасимпатической системы, расположенные обычно на ганглионарных нейронах внутри органов, делятся, в свою очередь, на никотин-чувствительные, или н-холинорецепторы (см. с. 650), и мускарин-чувствительные, или м-холинорецепторы (о мускарине см. с. 628). Для м-холиноблокаторов, называемых иногда атропиноподобными веществами, характерно подавление акта взаимодействия ацетилхолина с его рецепторами, при этом ни синтез или высвобождение ацетилхолина, ни его гидролиз холинэстеразой не затрагиваются.

Для атропина и гиосциамин характерна высокая избирательность действия. Они снижают тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, желчного и мочевого пузыря, бронхов и т. п. и применяются при язвенных и других болезнях, для стимуляции сердечной деятельности при лечении инфаркта миокарда. Кроме того, они уменьшают секрецию различных желез и тонус мышц глаза, что приводит к параличу аккомодации и используется при диагностике глазных болезней. Местно анестезирующее действие и влияние на центральную нервную систему у этих алкалоидов выражено слабее, чем у кокаина, но тем не менее они применяются при лечении паркинсонизма и отравлений морфином и другими анальгетиками и холиномиметиками.

Скополамин был впервые выделен в 1888 г., строение его установлено только в 1921—1923 гг., а синтез осуществлен Г. Фодором лишь в 1956 г. По физиологическому действию этот алкалоид близок атропину, но его влияние на центральную нервную систему значи-



**Андрей Василий Константинович** (1854—1925), русский ученый, профессор медицины и фармакологии. Окончил курс Петербургской медико-хирургической Академии, затем изучал физиологию и фармакологию в Лейпциге. Описал анестезирующее действие кокаина и рекомендовал его для применения в медицинской практике.



**Эйнхорн [Einhorn] Альфред** (1856—1917), немецкий химик. Основные работы посвящены исследованию связи между строением и физиологическим действием органических веществ, вызывающих анестезию, а также химии алкалоидов (кокаин, эггонин, тропинин).

Рис. 345. Красавка обыкновенная (*Atropa belladonna*).



Рис. 346. Дурман обыкновенный (*Datura stramonium*)

тельно сильнее, и он часто применяется как успокаивающее средство в психиатрии, наркологии и при морской болезни (входит в состав таблеток «Аэрон»).

Рассмотрение фармакологических свойств морфина, кокаина, их аналогов и производных невольно наводит на мысль о веществах, известных человеку с глубокой древности и помогающих ему справиться с острой физической болью, душевным смятением или с предельным нервным напряжением. Очень хорошо потребность в таких веществах выразил В. Шекспир словами Макбета, обращенными к врачу:

Ты можешь исцелить болящий разум,  
Из памяти с корнями вырвать скорбь,  
Стереть в мозгу начертанную смуту  
И сладостным каким-нибудь дурманом  
Очистить грудь от пагубного груза,  
Давящего на сердце?

Мы по праву можем назвать такие средства веществами милосердия. Однако многие из них стали служить не только медицине, но и использоваться людьми слабыми, безвольными, а иногда и злонамеренными в качестве наркотиков, и наркомания, поощряемая «черным бизнесом», превратилась сейчас в настоящее социальное бедствие. Систематическое употребление наркотиков и алкоголя, особенно в постоянно возрастающих дозах, необратимо расшатывает нервную систему, приводит к нарушению всех функций организма и в конечном итоге к трагическому концу. Поэтому с наркоманией и ее «безобидными» разновидностями — алкоголизмом и курением — надо вести самую решительную борьбу.

Хотя наркоз (от греч. *ναρῶω* — оцепенение) был известен уже в средние века, лишь в 1846 г. У. Т. Г. Мортон предложил использовать для хирургического наркоза серный эфир, и этот год считается официальной датой открытия наркоза. Русский хирург Н. И. Пирогов широко применял эфир и хлороформ для ингаляционного наркоза при хирургических операциях начиная с 1847 г. Сейчас для этого используют различные газы: оксид азота (I), циклопропан, гелий, неон, этилен, трихлорэтилен, хлористый этил, ацетилен в смеси с кислородом, некоторые спирты, фторотан, метоксифлуран и нарколам. Первое применение неингаляционного (ректального) наркоза описано в 1847 г. Н. И. Пироговым, а в 1902 г. Н. П. Кравков предложил внутривенный наркоз с помощью гедонала. В настоящее время обычно сочетают ингаляционный и неингаляционный наркоз, а для последнего применяют вещества различного срока действия: ультракороткого (продолжительность наркоза 3—10 мин) — обычно это пропанидид; короткого (15—30 мин) — предион, гексенал или тиопентал натрия; длительного (1,5—2 ч) — оксибутират натрия. Подобные средства, принадлежащие к самым разным классам органических веществ, несомненно, действуют на мембраны нейронов, но точные биохимические их мишени пока не известны.







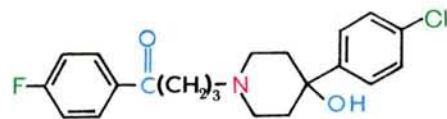
**Мортон (Morton) Уильям Томас Грин** (1819—1868), американский зубной врач. Окончил зубоучебную школу в Балтиморе, работал в Бостоне. Один из основоположников метода общего обезболивания. Первым успешно продемонстрировал (1846) эфирный наркоз при хирургической операции.



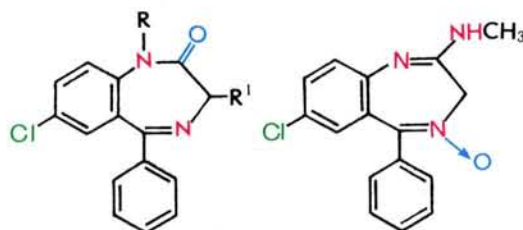
**Пирогов Николай Иванович** (1810—1881), русский хирург и педагог, академик Петербургской АН (1847). Окончил Московский университет (1828). Основные работы посвящены хирургии и анатомии. Применил эфирный наркоз при хирургической операции на поле боя (1847). Изучал влияние анестезирующих веществ на организм человека.



Фенотиазин  $R=R^1=H$   
Аминазин  $R=(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ,  $R^1=Cl$   
Пропазин  $R=(CH_2)_3N(CH_3)_2$ ,  $R^1=H$   
Пипальфен  $R=CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ ,  $R^1=H$

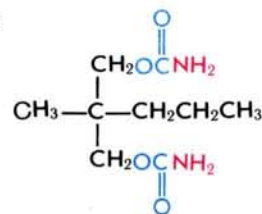


Галоперидол



Седуксен (валиум)  $R=CH_3$ ,  $R^1=H$   
Оксазепам (тазепам)  $R=H$ ,  $R^1=OH$

Эленיום (либриум)



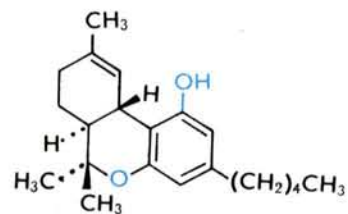
Мепротан

Некоторые вещества, обладающие наркотическими свойствами, такие, как, например, барбитураты, по своему действию близки к снотворным препаратам и могут употребляться в этом качестве. Барбитураты — производные барбитуровой кислоты — уреиды малоновой кислоты, впервые полученного А. Байером в 1864 г. и названного им по имени своей знакомой Барбары, составляют среди снотворных одну из наиболее многочисленных групп. Из них следует отметить веронал (барбитал), известный с 1881 г., фенобарбитал (люминал, 1912 г.), барбамил (амитал) и нембутал, несколько особняком стоит глутаримидное производное — оксирион. Производство барбитуратов в мире сейчас превышает 1000 т в год. Из снотворных алифатического ряда можно упомянуть хлоральгидрат, впервые синтезированный Ю. Либихом в 1831 г., и бромурал (бромизовал), известный с 1909 г.

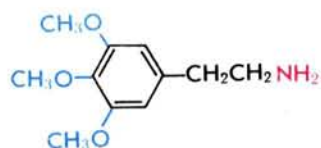
Открытие и широкое применение психотропных средств (нейролептиков, антидепрессантов, психостимуляторов) и более мягких психоседативных средств, транквилизаторов (от лат. *tranquillo* — успокаиваю) — одно из важнейших достижений биоорганической химии и медицины за последние четверть века. Среди психотропных препаратов (нейролептиков) наиболее важными являются производные фенотиазина, в частности аминазин, пропазин, дипразин (пипальфен, фереган) и производные бутирофенона, например галоперидол. Эти препараты позволили вернуть к нормальной жизни большой контингент людей, страдавших тяжелейшими психическими расстройствами (неврозами, шизофренией и т. п.). Более широко употребляемыми, «модными» являются сейчас транквилизаторы бензодиазепинового ряда — диазепам (седуксен, валиум), оксазепам и хлордизазепоксид (эленיום, либриум), позволяющие почти без побочных эффектов снимать чувства тревоги, страха или напряженности; иногда их применяют также для лечения алкоголизма. Аналогичные эффекты оказывают и препараты других групп, например мепротан (андаксин, мепробамат).

Особую группу составляют природные соединения, вызывающие галлюцинации (галлюциногены), их относят к наиболее сильным наркотикам. Среди этих веществ особо опасны тетрагидроканнабинолы, например  $\Delta^1$ -производное. Оно является основным компонентом гашиша и марихуаны, которые готовят из индийской конопли (*Cannabis sativa* L.).

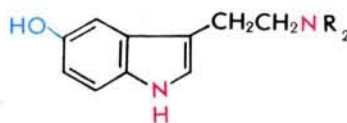
Сильным галлюциногенным действием обладают содержащиеся в грибах *Psilocybe mexicana* (теонакль, Мексика) псилоцин и псилоцибин, образующий псилоцин при метаболическом дефосфорилировании. В дозах 0,1—0,2 мг/кг они вызывают психомиметические эффекты в продолжение 2—4 ч и еще 1500 лет назад широко использовались жрецами ацтеков и майя при религиозных обрядах под названием «пища богов». К тому же классу относится буфотенин, добываемый из кожи тропических жаб (*Bufo vulgaris*), применяемый и сейчас как примесь к нюхательному табаку (Гаити, Колумбия, Эквадор). По всей вероятности, сильное биологическое действие этих соединений на нервную систему обусловлено их химическим сходством с известным медиатором передачи нервного импульса в центральной нервной системе — серотонином. По физиологическому действию псилоцинолу близок мескалин, выделяемый из мексиканских кактусов действа (*Lophophora williamsii*). За всеми соединениями этой группы укоренилось название «молекулы мистики». По праву к веществам аналогичного действия можно отнести диэтиламид

 $\Delta^1$ -Тетрагидроканнабиол

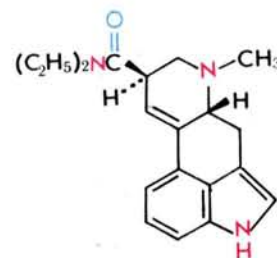
Псилоцин R = H  
 Псилоцибин R = P(OH)<sub>2</sub>



Мескалин



Буфотенин R = CH<sub>3</sub>  
 Серотонин R = H

ЛСД<sub>25</sub>

лизергиновой кислоты, печально знаменитый ЛСД<sub>25</sub>, являющийся сильнейшим галлюциногеном; сама лизергиновая кислота, также иногда применяемая в медицине как психотомиметик, является составной частью эргоалкалоидов спорыньи (рис. 348) (см. с. 769).



**Фон Байер [Ваеуег] Адольф Иоганн Фридрих Вильгельм** (1835—1917), немецкий химик-органик, иностранный член-корреспондент Петербургской АН (1892). Образование получил в Гейдельбергском и Берлинском университетах; с 1875 г.—профессор Мюнхенского университета. Основные работы посвящены стереохимии и синтетической органической химии. Установил строение мочевой кислоты и продуктов ее превращений (1861—1864). Открыл барбитуровую кислоту и барбитураты. Установил строение и синтезировал индиго (1883), разработал основы синтеза органических красителей. Выдвинул теорию напряжения (1885), ввел понятие о цис-транс-изомерии. Лауреат Нобелевской премии по химии (1905).



Рис. 348. Рожки спорыньи (*Claviceps purpurea*) в колосе ржи.

## Низкомолекулярные биорегуляторы



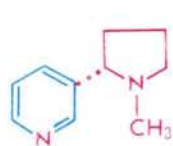
Рис. 349. Вирджинский табак (*Nicotiana glauca*).

Никотин — один из самых известных алкалоидов табака (*Nicotiana tabacum*, *N. glauca* и других видов) (рис. 349) представляет собой жидкость с характерным табачным (махорочным) запахом. Впервые он был выделен в 1828 г., строение его установлено в 1893 г., а первый синтез осуществлен А. Пикте в 1904 г.

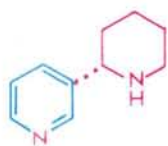
Как уже было отмечено, никотин и некоторые его производные — это ганглиоблокаторы, действующие на н-холинорецепторы центральной и особенно периферической нервной системы, активируя их в малых и угнетая в больших дозах. При остром отравлении никотином (для мышей его  $LD_{50}$  при внутривенном введении составляет 0,3 мг/кг) наблюдается тошнота, рвота, брадикардия, а затем тахикардия, судороги и угнетение (вплоть до остановки) дыхания. Никотин выделяют в настоящее время из растений главным образом для его окисления до никотиновой кислоты и синтеза препаратов на ее основе, а сам алкалоид находит ограниченное применение как инсектицид и эктопаразитоцид в ветеринарии.

Интерес к изучению свойств никотиновых алкалоидов с незапамятных времен связан с проблемой курения. Хотя вызываемый никотином физиологический эффект является причиной влечения, тяги к курению, жеванию и нюханию табака, справедливости ради надо отметить, что вред от курения связан отнюдь не только с никотином, но и с другими компонентами табачной смеси, в основном с продуктами их пиролиза, в том числе с полиароматическими углеводородами, обладающими канцерогенными свойствами. Интересно, что в состав препаратов, часто употребляемых для того, чтобы отучиться курить и вызвать отвращение к табаку, часто добавляют некоторые алкалоиды, в частности алкалоид из многих видов раббитника и термopsis цитизин (таблетки «Табекс»).

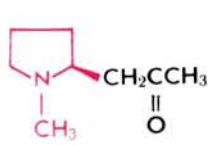
Среди родственных никотину алкалоидов можно упомянуть анабазин, впервые выделенный А. П. Ореховым в 1929 г. из ежевника (*Anabasis aphylla*) и применяемый как инсектицид, некоторые производные и аналоги анабазина (А. П. Орехов, А. С. Садыков), гигрин, обнаруженный в одной из разновидностей кокаинового куста, конинин, выделенный из растения болиголов (*Conium maculatum*) и являющийся сильным ядом (по преданию, Сократ был отравлен ядом болиголовы или цикуты, см. с. 768), а также антиспазматическим средством, и лобелин из *Lobelia inflata*, оказывающий возбуждающее действие на дыхательные центры.



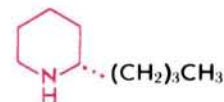
Никотин



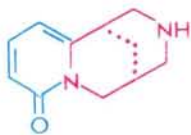
Анабазин



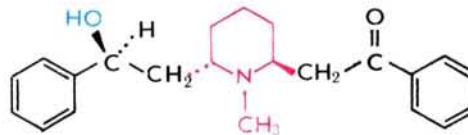
Гигрин



Конинин

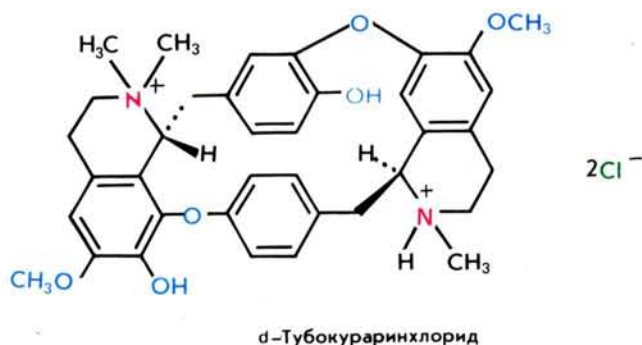


Цитизин



Лобелин

d-Тубокураринхлорид, алкалоид из кураре — растительных экстрактов, применявшихся южно-американскими индейцами в отдаленных районах долин Ориноко и Амазонки в качестве яда для стрел. Хотя физиологическое действие кураре было известно европейцам еще в XVI в., первые серьезные химические исследования его алкалоидов были предприняты Р. Бёмом только в 1895 г., чистый же d-тубокураринхлорид был выделен Г. Кингом в 1935 г. Подлинный источник этого алкалоида — хондродендрон войлочный (*Chondrodendron tomentosum*) Г. Кинг установил в 1937 г. и не вполне точную формулу предложил в 1948 г. Stereoхимия алкалоида выяснена в 1963 г., а исправленная формула установлена только в 1970 г. А. Дж. Эвереттом, Л. А. Лоу и С. Вилкинсоном.

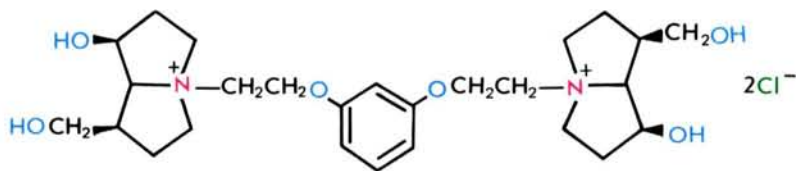


**Орехов Александр Павлович** (1881—1939), советский химик-органик, академик АН СССР (1939). Окончил Гиссенский университет (1908); работал в Женеве и Париже, с 1928 г. — в Научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте в Москве. Основные работы посвящены химии алкалоидов. Установил строение анабазина, сольсолина, сольсолидина, конвольвина. Разработал промышленные методы получения ряда лекарственных препаратов.

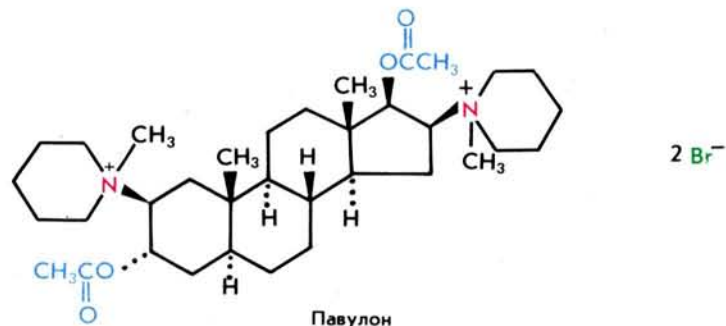
Большой интерес к d-тубокураринхлориду обусловлен его своеобразным миорелаксantным физиологическим действием: алкалоид конкурентно связывается с н-холинорецепторами концевой пластинки, деполаризуя постсинаптическую мембрану и блокируя нервно-



Дитилин



Диплацин



мышечную передачу. Это его свойство широко используется в хирургической практике, так как имеется достаточная дозозависимая избирательность в действии на различные группы мышц, причем дыхательные мышцы парализуются последними. Синтезировано большое количество аналогов d-тубокуарина и выяснено, что для проявления курареподобной активности совершенно необходимо наличие двух катионных центров на расстоянии 1,4—1,5 нм. Из этих аналогов следует упомянуть самый короткодействующий препарат (5—10 мин) — дитилин, полностью аналогичные d-тубокуарин-хлориду по продолжительности действия (20—40 мин) диплацин и павулон и препарат длительного действия (более 60 мин) — анатруксоний.

## Группа эфедрина

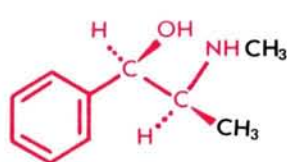
Эфедрин, являющийся одним из компонентов древнего китайского лекарства Ма Хуанг, впервые был выделен в 1887 г. японским ученым Н. Нагаи из китайского растения хвойника темного (*Ephedra sinica*). Строение эфедрина было установлено в 1889 г., а стереохимия выяснена к 1932 г. Алкалоид содержится во многих растениях (С. Ю. Юнусов); в СССР он добывается из различных видов эфедры, растущих в Закавказье, южных степях, горах и предгорьях Средней Азии; получают его и химическим синтезом.

Эфедрин широко применяется в медицине при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях, для сужения сосудов и уменьшения воспалительных явлений, повышения кровяного дав-

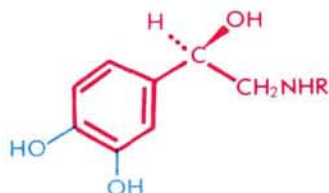


ления при хирургических вмешательствах, травмах и при гипотонии, а также в глазной практике и при отравлениях снотворными и наркотиками. По своему строению и действию эфедрин близок важнейшему биологическому медиатору адренергических синапсов — норадреналину и гормонам надпочечников адреналину и дофамину; он слабо, но продолжительно стимулирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы и действует на пресинаптические мембраны, высвобождая норадреналин и являясь симпатомиметиком.

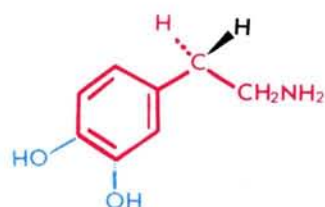
Среди синтетических препаратов, специфически взаимодействующих с адренорецепторами, можно отметить  $\alpha$ -адреномиметики мезатон и нафтизин (санорин),  $\beta$ -адреномиметик изадрин, симпатолитический алкалоид резерпин (см. с. 665), мощный  $\alpha$ -адреноблокатор дигидроэрготамин (об алкалоидах спорыньи см. с. 769) и  $\beta$ -адреноблокатор анаприлин, а также сильные  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреностимуляторы фенамин (амфетамин) и первитин (метамфенамин), оказывающие сильное и продолжительное действие на центральную нервную систему.



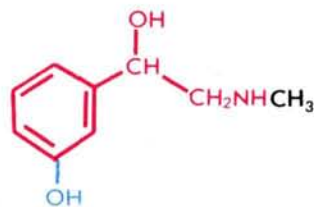
Эфедрин



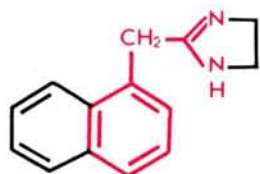
Норадреналин R = H  
 Адреналин R = CH<sub>3</sub>  
 Изадрин R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



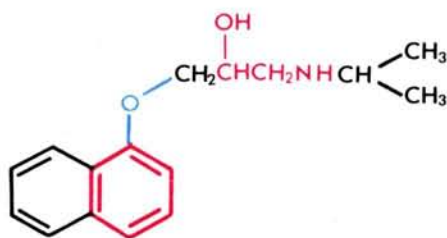
Дофамин



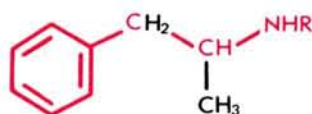
Мезатон



Нафтизин



Анаприлин



Фенамин R = H  
 Первитин R = CH<sub>3</sub>



**Прелог (Prelog) Владимир** (р. 1906), швейцарский химик-органик, иностранный член АН СССР (1966). Окончил Пражский технологический институт (1928); с 1942 г. — в Высшей технической школе в Цюрихе. Широко известен работами по выяснению строения природных веществ, в том числе антибиотиков и алкалоидов. Один из создателей современного конформационного анализа. Лауреат Нобелевской премии по химии (1975, совместно с Дж. Корнфортом).

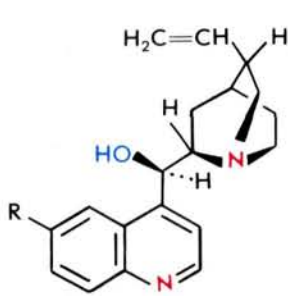
Для того чтобы понять особое место хинных алкалоидов в медицине, надо кратко остановиться на истории создания противомалярийных препаратов. Малярия относится к числу весьма распространенных в мире заболеваний. Еще сравнительно недавно, до 60-х годов нашего столетия, она ежегодно уносила сотни тысяч человеческих жизней, и даже сейчас, несмотря на большие успехи как в борьбе с ее переносчиками в природе, так и в разработке и применении новых лекарственных средств и вакцин, от нее страдают 200—400 млн. человек в странах тропического пояса.

Возбудителями малярии являются открытые в 1880 г. простейшие — малярийные плазмодии, которые переносятся особым видом комара *Anopheles*. Встречаются три основные формы малярии: трехдневная (*Malaria tertiana*), тропическая (*Malaria tropica*) и четырехдневная (*Malaria quartana*). Они имеют различные симптомы и промежутки между приступами и вызываются соответственно разными видами *Plasmodium* — *P. vivax* и более редким *P. ovale*, *P. falciparum* и *P. malaria*. В организме комара и крови человека плазмодии проходят несколько стадий своего развития и существуют в различных формах (у человека это — спорозоиты, шизонты, мерозоиты и гамонты, или гаметоциты), каждая из которых проявляет разную чувствительность к лекарственным препаратам.

Индийцы Южной Америки (Перу, Боливия) еще в глубокой древности использовали для борьбы с малярией кору хинного дерева (*Cinchona officinalis*). Их ценный опыт постепенно переняли странствовавшие по странам Латинской Америки миссионеры — священники ордена иезуитов. И уже в 1630 г. Дон Хуан Лопес де Канницарес вылечил этой корой от малярии жену вице-короля Перу Кондесу де Цинхон. Первое письменное упоминание о целебных свойствах хинной коры встречается в 1633 г. в хронике Святого Августина, а в Европе под названиями «кора иезуитов» и «иезуитский порошок» она начала распространяться с 1639 г. Посещавшие Рим паломники при заболевании лихорадкой получали от монахов пакетики с порошком, облегчавшим их страдания. Конклав римской церкви, состоявшийся в 1655 г., впервые прошел без случаев смерти его участников от малярии. Однако в странах, где господствовала протестантская церковь, «кору иезуитов» использовать запрещалось, и Оливер Кромвель, например, отказавшийся принять лекарство «нечестивых», умер от малярии в 1658 г.

Кора хинного дерева (цинхона) с ее чудодейственными терапевтическими свойствами нанесла ощутимый удар по сохранившим еще кое-где свое влияние воззрениям Галена, согласно которым считалось, что лихорадка вызывается нарушением равновесия между «черной и желтой желчью» и лечить ее надо кровопусканием и слабительными.

Европейцы хищнически вырубали хинное дерево в Южной Америке, и вскоре его пришлось культивировать как на Южноамериканском континенте, так и, главным образом, на плантациях в Индонезии, на островах Ява и Калимантан. К началу XX в. монополию на заготовку хинного дерева и производство хинина захватила англо-голландская компания, известная как «Хинный трест».



Хинин R = OCH<sub>3</sub>  
Цинхонидин R = H



Хининидин R = OCH<sub>3</sub>  
Цинхонин R = H

Природа действующего начала коры хинного дерева была выяснена в начале XIX в. В 1820 г. французские фармакологи П. Ж. Пельтье и Ж. Кавенту выделили из нее чистый алкалоид; позднее удалось установить, что в коре содержится по крайней мере 20 различных алкалоидов, но хинин является основным компонентом. Строение хинина было выяснено в 1907 г. немецким химиком П. К. Л. Рабе, а вскоре стало ясно и строение его ближайших аналогов: хинидина, цинхонина и цинхонидина; стереохимия этих алкалоидов установлена В. Прелогом к 1950 г.

Синтез хинина, осуществленный в 1945 г. Р. Б. Вудвордом и В. Дёрингом, полностью подтвердил его структуру и оказался в то время одним из блестящих достижений органической химии природных веществ.

С фармакологической точки зрения хинин представляет собой антибиотик. Он эффективно убивает гаметоцитные формы *Plasmodium vivax* и *P. malaria* (но не *P. falciparum*) в эритроцитах, причем и механизм его биологической активности, который заключается в избирательном подавлении репликации ДНК и транскрипции РНК, типичен для антибиотиков. Ограниченное применение хинин находит также для лечения некоторых сердечных заболеваний и в акушерской практике.

Ввиду сложности строения и высокой коммерческой стоимости хинина уже давно предпринимались попытки получения его синтетических аналогов с противомалярийной активностью. В 1856 г. У. Г. Перкин-старший, надеясь создать синтетический заменитель хинина путем окисления смеси анилина и толуидина бихроматом калия, получил один из первых синтетических красителей — мовеин, лишенный



**Перкин [Perkin] Уильям Генри (старший)** (1838—1907), английский химик-органик. Образование получил в Королевском химическом колледже в Лондоне, работал в домашней лаборатории. Основные работы — по изучению синтетических красителей. Впервые получил мовеин (1856) и организовал его производство. Разработал промышленные способы получения анилина, ализарина, а также метод получения ароматических ненасыщенных кислот (1868, реакция Перкина). Синтезировал кумарин, коричную и камфорную кислоты.

биологической активности. Впрочем, аналогичный путь — окисление N, N-диметил-п-фенилендиамина в присутствии сероводорода и соляной кислоты — позднее привел к получению метиленовой сини, оказавшейся более перспективной в этом отношении. Используя метиленовую синь для прокраски животных тканей при гистологических исследованиях, П. Эрлих обратил внимание на то, что малярийный плазмодий окрашивается ею высокоселективно. Это дало ему основание уже в 1891 г. рекомендовать метиленовую синь для широких клинических испытаний в качестве противомалярийного препарата и синтезировать ряд ее синтетических аналогов с целью выяснения связи между их строением и противопрозоидной активностью.

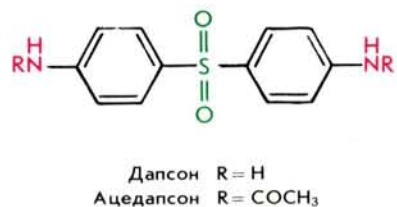
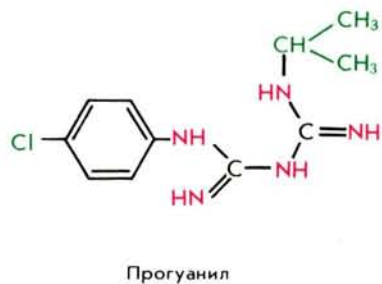
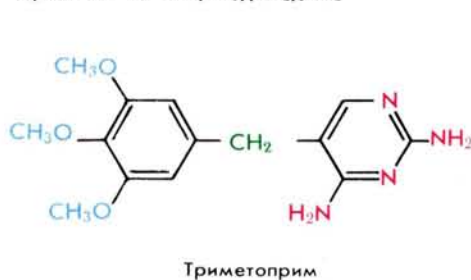
В 20—30-е годы были получены, главным образом в Германии, многие противомалярийные препараты, оказавшиеся весьма эффективными при лечении всех форм малярии и действующие не только на эритроцитарные, но и на тканевые шизонтные формы. Среди них производное акридина — акрихин (менакрин, атебрин), производное 4-аминохинолина — хингамин (хлорохин) и производные 8-аминохинолина — хиноцид и примахин применяются до сих пор.

В послевоенный период синтезирован ряд современных средств борьбы с малярией: производные пиридина — хлоридин (пириметамин) и триметоприм, гуанидина — прогуанил (бигумаль, палюдрин) и циклогуанил, особенно эффективные при тропической малярии и для борьбы с гаметоцитными и спорозoitными формами плазмодия, а также некоторые сульфамидные препараты и сульфоны дапсон и ацедапсон, которые в основном применяются для борьбы с проказой (лепрой) и туберкулезом.

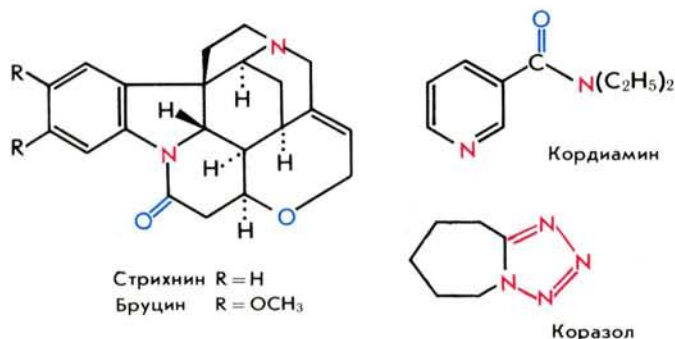
Принято считать, что работы П. Эрлиха по синтетическим противомаларийным средствам, в первую очередь по метиленовой сини и ее аналогам, а также ряд исследований в других направлениях означали рождение современной химиотерапии. Химиотерапия была и остается одним из важнейших разделов биорганической химии в сфере медицины, и прежде всего в том, что касается изучения связи между строением и биологическим действием синтезируемых веществ.



Хиноцид  $R = (CH_2)_3CH(CH_3)NH_2$   
 Примахин  $R = CH(CH_3)(CH_2)_3NH_2$



Стрихнин, содержащийся в семенах различных видов чилибухи («рвотные орешки», *Strychnos nux-vomica* и др.) (рис. 350), широко распространенных от Индии до Северной Австралии, особенно на Зондском и Филиппинском архипелагах, был открыт в 1818 г.



**Мажанди (Magendio) Франсуа** (1783—1855), французский физиолог и врач. Окончил Парижский университет (1808), с 1831 г.— профессор Коллеж де Франс и руководитель лаборатории Парижского университета. Основные работы посвящены изучению физиологии нервной системы. Экспериментально доказал различие функций передних (двигательных) и задних (чувствительных) корешков спинного мозга. Исследовал действие растительных ядов на организм животного, роль лимфатической системы.

П. Ж. Пельтье и Ж. Кавенту, однако нельзя не упомянуть, что задолго до этого препараты стрихнина использовались местными жителями в качестве яда для стрел. Строение стрихнина установлено в 1946 г. Р. Робинсоном и В. Прелогом, абсолютная конфигурация выяснена П. Каррером в 1963 г., а синтез сложнейшего по



Рис. 350. Чилибуха (*Strychnos nux-vomica*).

структуре соединения завершен Р. Б. Вудвордом в 1954 г. Ближайшим аналогом стрихнина является также содержащийся в чилибухе бруцин. Издавна эти оптически активные алкалоиды используются для разделения органических кислот на антиподы.

Стрихнин представляет собой судорожный яд, действие которого на животных впервые обнаружил Ф. Мажанди в 1809 г.; он поражает в первую очередь спинной мозг, а затем центральную нервную систему, зрение, слух и обоняние, вызывает судороги всех мышц и смерть от удушья. В то же время стрихнин относят к аналептикам (от греч. *αναληψις* — восстановление), так как в малых дозах он стимулирует в продолговатом мозге центры кровообращения и дыхания, пораженные наркотиками, усиливает рефлекторные реакции и известен под названием «тонирующая горечь». Бруцин менее ядовит, и для него характерна курареподобная активность. Аналогично стрихнину, т. е. возбуждающе, действуют синтетические аналептики кордиамин и коразол, которые обладают, однако, большей активностью в отношении центральной нервной системы.

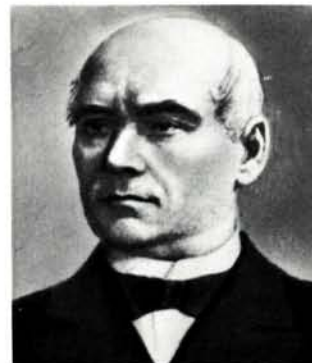
## Группа кофеина

Главный алкалоид группы — кофеин содержится в листьях чая и зернах кофе (рис. 351) (содержание кофеина в бобах кофе 1,5%, а в некоторых сортах чая до 5%), а также в орехах кола. Возбуждающие напитки на этой основе известны с глубокой древности, что позволяет считать кофеин одним из наиболее «заслуженных» алкалоидов. Впервые он был выделен в 1819 г. Ф. Рунге. Кофеин является производным ксантина (дигидроксипурина) и близким родственником мочевой кислоты (тригидроксипурина), открытой К. Шееле в 1776 г. Аналогами кофеина являются теобромин, впервые обнаруженный А. А. Воскресенским в бобах какао (1842), а также содержащийся в чае теофиллин, выделенный



Рис. 351. Слева — ветвь чайного куста (*Camellia sinensis*); справа — ветвь кофейного дерева (*Coffea arabica*).

А. Косселем в 1889 г. В выяснение химической природы мочевой кислоты и алкалоидов этой группы внесли вклад многие химики прошлого столетия (Ф. Вёлер, Ю. Либих, А. Байер, Э. Фишер и др.), но фактически их строение было убедительно доказано только в результате химического синтеза. Наиболее удачным синтезом мочевой кислоты считается синтез М. Траубе (1900), который первым синтезировал также и ксантин. Метилированием ксантина в различных условиях были получены все алкалоиды этой группы, известен также переход от мочевой кислоты к кофеину. В настоящее время кофеин получают не только экстракцией отходов чайного производства, но также метилированием теобромина и теофиллина и химическим синтезом.

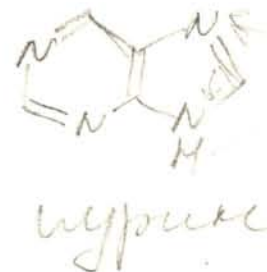


**Воскресенский Александр Абрамович** (1809—1880), русский химик-органик. Окончил Главный педагогический институт в Петербурге (1836), в 1863—1867 гг.— ректор Петербургского университета. Открыл хинин и теобромин, установил строение хинной кислоты и нафталина; автор фундаментальных работ по исследованию горючих ископаемых в России.



Кофеин является типичным психостимулятором, но он возбуждает также сердечную деятельность, расширяет коронарные сосуды, усиливает двигательную активность и диурез. Другие алкалоиды этой группы имеют аналогичную активность, но у теофиллина, например, преобладают бронхолитическое и мочегонное действия. Механизм физиологической активности этих алкалоидов связан с угнетением фосфодиэстеразы и накоплением внутриклеточного медиатора — сАМР.

Среди стимуляторов сердечной деятельности, действующих подобно кофеину, но обладающих большей активностью, следует упомянуть валидол, представляющий собой 30%-ный раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты, камфору и нитроглицерин (постепенно растворяющиеся, медленно действующие формы нитроглицерина известны под названиями сустак и нитронг).



Ментол  $R = \text{H}$   
 Ментоловый эфир изовалериановой кислоты  $R = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

## Низкомолекулярные биорегуляторы

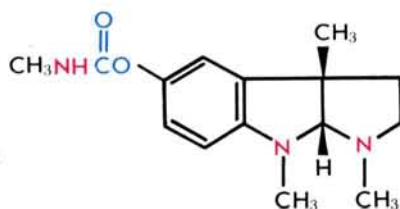


Рис. 352. Физостигма («калабарский боб») (*Physostigma venenosum*).

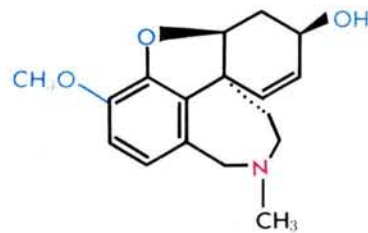
Физостигмин (эзерин) встречается в плодах ядовитого африканского растения *Physostigma venenosum*, известных под названием «калабарские бобы» (*Faba calabaria*) (рис. 352). Строение физостигмина после длительного изучения было установлено Р. Робинсоном, синтез осуществлен в 1935 г., а абсолютная конфигурация определена только в 1969 г. Алкалоид используется главным образом в глазной практике для понижения внутриглазного давления, а также для лечения некоторых нервных болезней и при парезе кишечника для усиления перистальтики. Механизм его действия связан с усилением влияния ацетилхолина на н-холинэргические синапсы в результате ингибирования холинэстеразы.

Аналогично физостигмину действуют алкалоид галантамин из клубней подснежника (*Galanthus wogonowii* и *G. nivalis*) и синтетические соединения: прозерин, диизопропилфторфосфат (флуостигмин) и фосфакол; последние два соединения связываются с холинэстеразой очень прочно и считаются препаратами «необратимого действия».

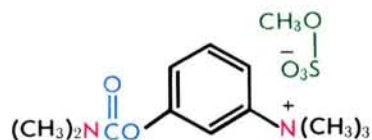
Кроме рассмотренных выше м-холиноблокаторов группы атропина, надо упомянуть также аналогичный по активности алкалоид платифиллин, выделенный



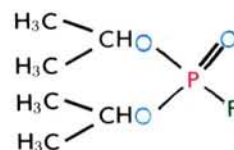
Физостигмин



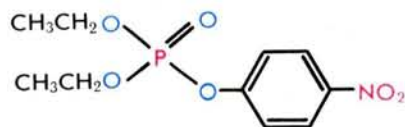
Галантамин



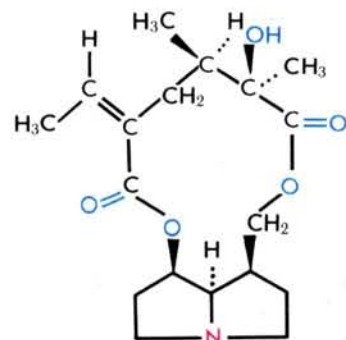
Прозерин



Диизопропилфторфосфат



Фосфакол



Платифиллин



впервые А. П. Ореховым в 1935 г. из крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus*). Он относится к группе пирролизидиновых алкалоидов и известен своим сосудорасширяющим и спазмолитическим (папавериноподобным) действием, позволяющим применять его при спазмах гладкой мускулатуры и язвенных болезнях органов брюшной полости, спазмах сосудов головного мозга и для расширения зрачка в глазной практике, где он имеет некоторое преимущество перед атропином, так как меньше влияет на аккомодацию.

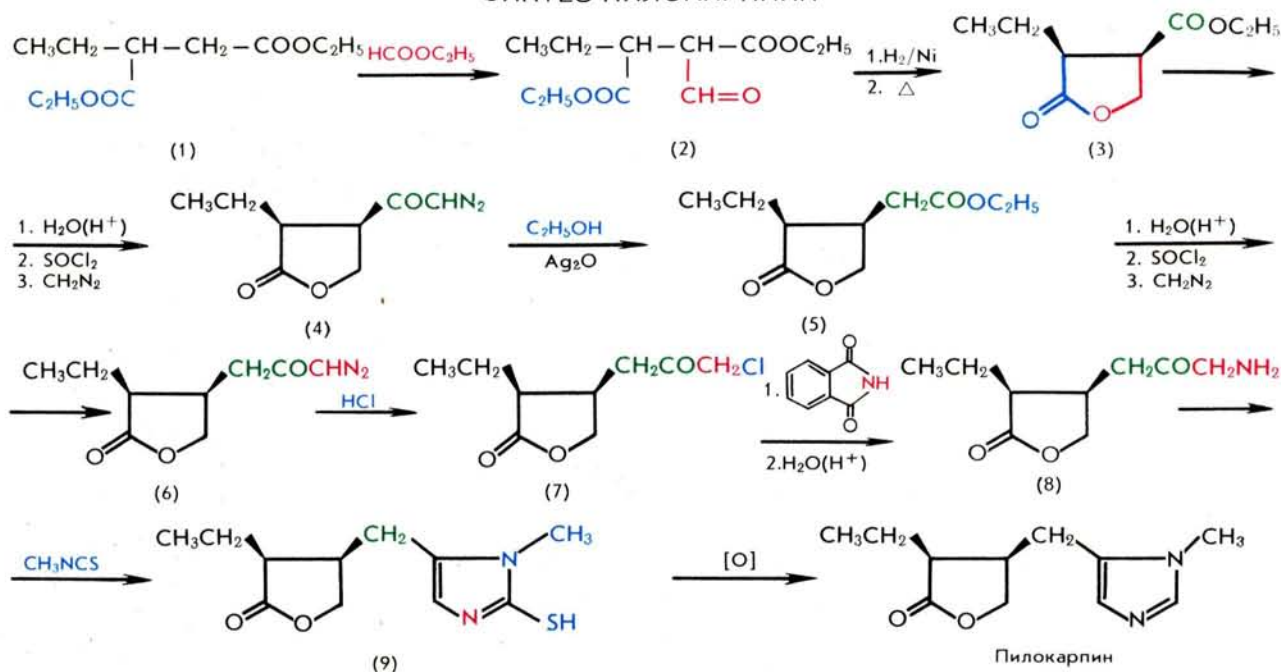
В отличие от м-холиноблокаторов, м-холиномиметики действуют подобно мускарину: повышают секрецию желез, суживают зрачок и снижают внутриглазное давление. Типичным представителем таких веществ, находящим широкое применение в медицине для борьбы с глаукомой и в качестве сильного потогонного средства, является алкалоид пилокарпин. Он встречается в африканских растениях *Pilocarpus* (*P. jaborandi*, *P. microphyllus* и другие виды) и впервые был выделен французским химиком А. Арди в 1875 г. Строение пилокарпина было установлено в 1900 г., а первый его синтез выполнен А. Е. Чичибабыным и Н. А. Преображенским (1933).

Согласно этой схеме диэфир этилянтарной кислоты (1) конденсировался по Клайзену с этилформиатом, полученное формилпроизводное (2) восстанавливалось и циклизовалось до смеси стереомерных лактоноэфиров, и необходимый эфир пилоповой кислоты (3) выделялся фракционированием и вымораживанием. Переход к этиловому эфиру гомопилоповой кислоты (5) осуществлялся через диазокетон (4) перегруппировкой Арнда—Айстерта, а полученная из эфира гомопилоповая кислота расщеплялась на антиподы с помощью бруцина. Оптически активная кислота далее последовательно превращалась в диазокетон (6), хлоркетон (7) и аминокетон (8), последний конденсировался с метилизотиоцианатом до меркаптопроизводного пилокарпина (9), из которого пилокарпин получался с высоким выходом путем окислительного отщепления тиогруппы.



**Преображенский Николай Алексеевич** (1896—1968), советский химик-органик. Окончил Московский университет (1924), в 1944—1968 гг. — профессор Московского института тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова. Основные работы посвящены химии природных соединений, в первую очередь алкалоидов и витаминов. Герой Социалистического Труда (1966), лауреат Государственной премии СССР (1952).

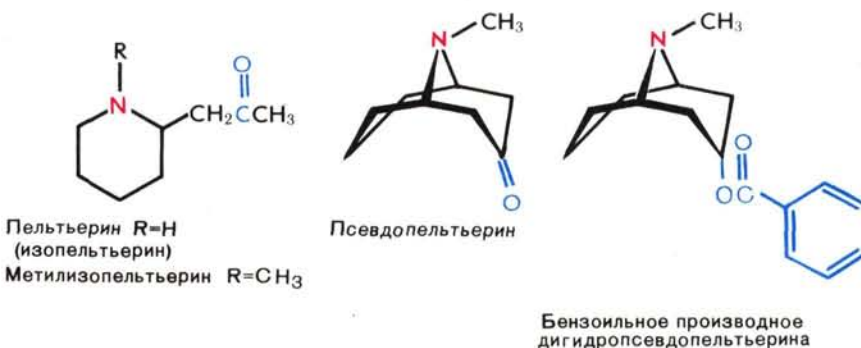
### СИНТЕЗ ПИЛОКАРПИНА



Низкомолекулярные  
биорегуляторы

**Евстигнеева Римма Порфирьевна** (р. 1925), советский химик-органик, член-корреспондент АН СССР (1976). Окончила Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова (1947), с 1950 г. работает там же (с 1965 г. — профессор). Научные исследования посвящены химии природных соединений, в первую очередь алкалоидов, порфиринов, липидов. Лауреат Государственной премии СССР (1985).

Эта группа алкалоидов, являющихся ближайшими биогенетическими родственниками описанных выше тропановых алкалоидов, кониина и лобелина, содержится в коре гранатового дерева *Punica granatum* (сем. миртовых — *Myrtales*, рис. 353). Алкалоиды пельтьерин [(–)-изопельтьерин], изопельтьерин [(±)-изопельтьерин]



и псевдопельтьерин были открыты в 1878—1879 гг., а метилизопельтьерин впервые выделен в 1899 г. Легкость рацемизации при выделении и несовершенные методы физико-химической идентификации были причиной длительных и противоречивых структурных и синтетических исследований этих алкалоидов. Впервые синтез



Рис. 353. Гранат (*Punica granatum*).

рацемического пельтьерина, в то время называвшегося изопельтьерином, был описан еще в 1928 г., но наиболее известными считаются синтезы Э. Анета и К. Шёпфа (1949). Псевдопельтьерин был синтезирован Р. Робинсоном в 1924 г. Бензоильное производное продукта его восстановления, по структуре сходное с кокаином, обладает сильным анестезирующим действием.

Еще в 1884 г. К. Шрёдер показал высокую токсичность пельтьерина для цепней и других ленточных глистов; и в 1932 г. он был включен в британскую, а вскоре и в другие фармакопеи в качестве антигельминтного средства.

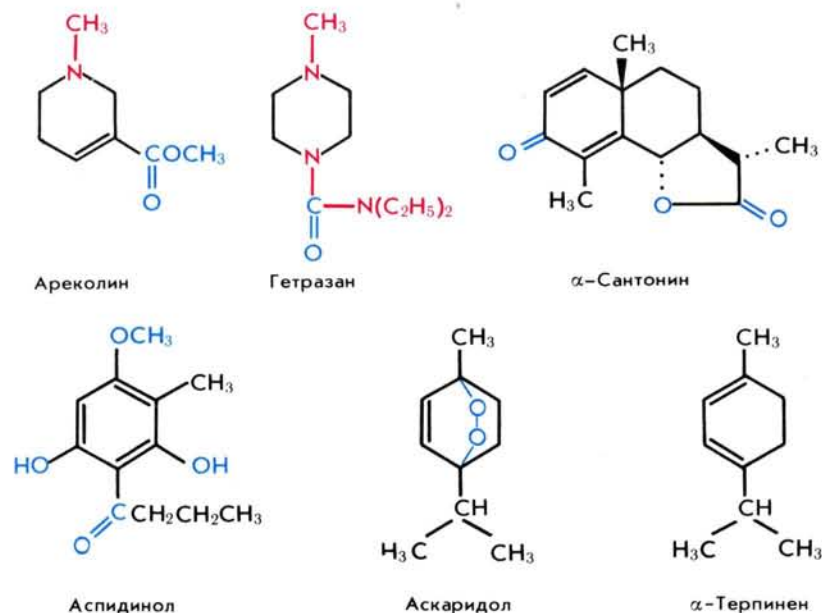


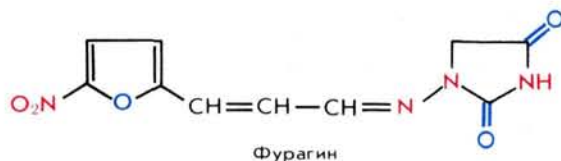
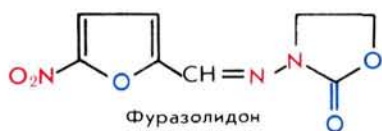
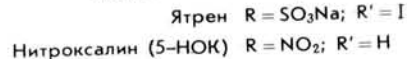
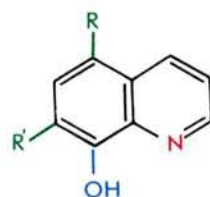
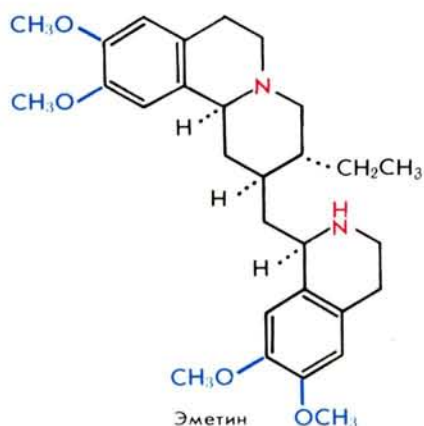
Рис. 354. Арековая пальма (*Areca catechu*) с плодами.

Аналогичным пельтьерину антигельминтным действием обладает алкалоид из плодов пальмы *Areca catechu* (рис. 354) — ареколин, широко используемый в ветеринарии.

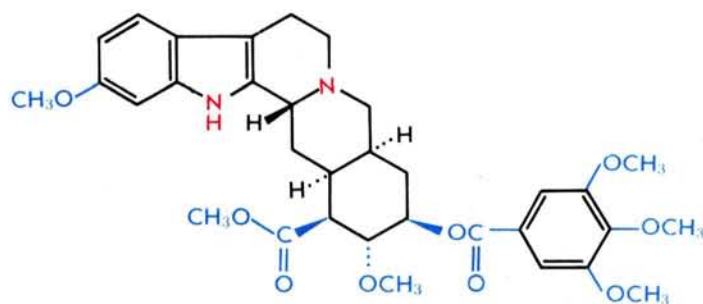
Гельминтные заболевания и сейчас представляют собой одну из серьезнейших медицинских проблем, и в фармацевтической химии известно большое число синтетических и природных антигельминтиков. Среди синтетических препаратов успешно используются пиперазин, его соли и производные, в частности гетразан, а также упомянутый выше противомаларийный препарат акрихин. В ряду лекарственных растений для лечения глистных инвазий очень давно применяют препараты из полыни (*Artemisia maritima*) и папоротника (*Dryopteris austriaca* и *Dryopteris filix mas*): в полыни содержится наиболее известный природный антигельминтик — терпеноид  $\alpha$ -сантонин, а в папоротнике — аспидиноп. В хеноподиевом семени (*Chenopodium ambrosioides* var. *anthelminticum*, к семейству хеноподиевых относится, в частности, среднеазиатское растение солянка Рихтера) содержится такое эффективное глистогонное средство, как аскаридол; в настоящее время аскаридол получают синтетически — каталитическим окислением  $\alpha$ -терпинена.

Несмотря на большой выбор эффективных антибиотиков (тетрациклины, мономицин, хлормицетин и др.), лечение амёбной дизентерии, вызываемой *Entamoeba histolytica*, протекает с трудом. Для этого до сих пор применяется главный алкалоид рвотного камня — корней ипекакуаны (*Uragoga* (*Cephaelis*) *ipecacuanha* из сем. мареновых — *Rubiaceae*) — эметин. Он впервые выделен в 1807 г. П. Ж. Пельтье, его строение выяснено в 1948 г. Р. Робинсоном, стереохимия — А. Р. Баттерсби и Э. ван Тамеленом в 1959 г., а первый синтез осуществлен Н. А. Преображенским и Р. П. Евстигнеевой в 1950 г. Среди синтетических препаратов, которые обычно применяются для долечивания амёбной дизентерии, надо

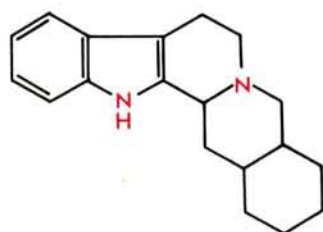
упомануть хинофон (ятрен) и некоторые мышьяковые средства, например осарсол, используемый также для лечения трихомонадных заболеваний и сифилиса. Для химиотерапии других протозойных и бактериальных желудочно-кишечных инфекций широко используется ряд синтетических лекарств. Это, в первую очередь, налидиксовая кислота (неграм) — производное нафтиридиновой кислоты, действующее на грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы) и на простейших, а также родственный ей по структуре энтеросептол (хиноформ) — иодхлоргидроксихинолин, активный против грамположительных и грамотрицательных бактерий и амёб и часто используемый при энтероколитах, амёбной и бациллярной дизентерии. Энтеросептол входит и в состав комбинированного препарата мексаформа, содержащего, кроме него, фанхион и оксифений бромид. Более мягким действием обладает другой аналог 8-гидроксихинолина — нитроксалин (5-НОК). Среди дезинфицирующих, антисептических средств для борьбы с желудочно-кишечными инфекциями применяют также синтетические производные фурафурана: фуразолидон, фурациллин и фурагин.



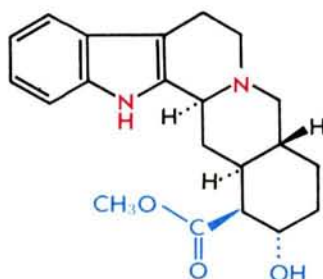
Резерпин — главный алкалоид растения раувольфия змеиная (*Rauwolfia serpentina*, рис. 355) и многих других видов кутровых (Аросупасеае), произрастающих на Индостанском и Индокитайском полуостровах, в Шри-Ланке и Индонезии. Он открыт в 1952 г. Й. М. Мюллером, строение этого алкалоида установлено в 1954 г. усилиями нескольких групп химиков, а полный синтез, осуществленный в 1956 г. Р. Б. Вудвордом, представляет собой одно из блестящих достижений биоорганической химии.



Резерпин



Иохимбан



Иохимбин

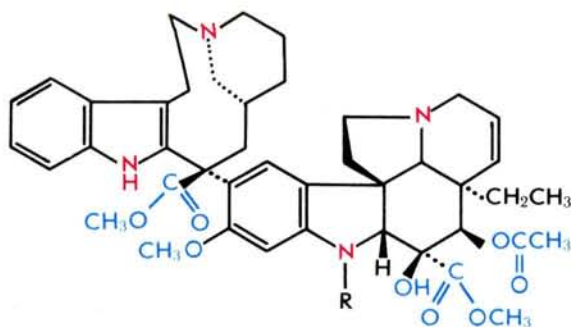
Резерпин обладает низкой токсичностью (но, по последним данным, заметной канцерогенностью), сильным гипотензивным действием и успокаивающим влиянием на центральную нервную систему; он является симпатолитиком, блокирующим адренергические нейроны на уровне пресинаптической мембраны и уменьшающим уровень норадреналина, дофамина и серотонина в крови. Алкалоид широко используется в медицине при гипертонии, а также для лечения психических и неврологических заболеваний. Кроме него в медицине часто применяется раунатин, представляющий собой смесь алкалоидов раувольфии.



Рис. 355. Раувольфия змеиная (*Rauwolfia serpentina*).

Раувольфия змеиная получила свое название по имени описавшего ее в XVI в. врача Л. Раувольфа и из-за ее широкого употребления индийцами для лечения от укусов змей. В индийских и африканских видах раувольфии содержится более 20 алкалоидов, многие из которых имеют скелет иохимбана. Среди них особого внимания заслуживает иохимбин, открытый в 1896 г. в коре африканского дерева *Corynanthe yohimbe*. Его формула была выведена К. Шольцем в 1935 г. и окончательно подтверждена Б. Виткопом в 1943 г., а полный синтез впервые осуществлен Э. ван Тамеленом в 1958 г. Иохимбин, как и резерпин, является активным симпатолитиком (вазодилатором) и адренергическим блокатором, но основное применение он находит в качестве афродизака, т. е. средства, возбуждающего половую деятельность. Не исключено, что «любовные напитки» средневековых рыцарских романов реально готовили из коры коринанта, привозимого в Европу из Камеруна и Конго.

Биогенетически с иохимбановыми алкалоидами, по-видимому, тесно связано еще несколько групп индольных алкалоидов. Из них в последние годы особый интерес вызывают алкалоиды барвинка розового (*Vinca rosea*, или, правильнее, *Catharanthus roseus*), который культивируется теперь во многих тропических странах. Лечебные свойства растения были описаны еще в 1653 г., но только в

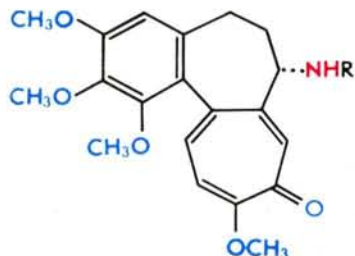


Винбластин R = CH<sub>3</sub>  
Винкристин R = CHO

1958 г. был выделен первый алкалоид этой группы — винбластин, а затем показана его противораковая активность. Димерные алкалоиды винбластин и винкристин, строение которых установлено в 1965 г. главным образом Дж. Монкрифом и У. Н. Липскомбом, в настоящее время довольно широко применяются в химиотерапии опухолей (карцином, сарком, меланом, лейкозов и т. п.), а также как противовирусные агенты; механизм их действия связан с подавлением микротубулярной системы и синтеза ДНК и РНК.

## Группа колхицина

Колхицин и колхамин, наряду с несколькими другими алкалоидами, содержатся в луковичах растений родов *Colchicum* и *Meigenia*, например в безвременнике великолепном (*C. speciosum*) и безвременнике осеннем (*C. autumnale*), иногда неправильно назы-



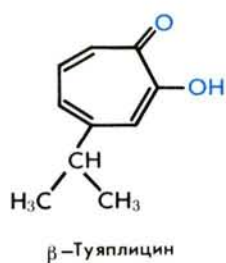
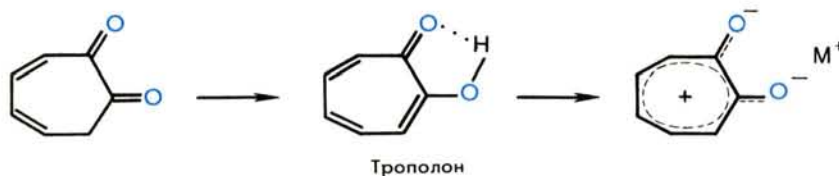
Колхицин  $R = \text{COCH}_3$   
Колхамин  $R = \text{CH}_3$

ваемых крокусами. Колхицин выделен впервые П. Ж. Пельтье и Ж. Кавенту в 1819 г., а его формула установлена С. Дьюаром в 1945 г.; колхамин выделен Ф. Шантавы и сотр. в 1950 г., и структура его описана теми же авторами в 1953 г.

Колхицин широко применяется в селекционной работе как агент, вызывающий удвоение хромосом и образование полиплоидных форм растений. В то же время колхицин и колхамин, который существенно менее токсичен, применяются для лечения рака пищевода и рака кожи, а колхицин еще и как антиконвульсант и лучшее на сегодняшний день средство против средиземноморской лихорадки.



**Дьюар [Dewar] Джеймс** (1842—1923), английский физикохимик. Окончил Эдинбургский университет (1861), с 1877 г.— профессор Королевского Института в Лондоне. Предложил оригинальную формулу бензола («бензол Дьюара»), расшифровал структуру пиридина. Изобретатель «сосуда Дьюара», или термоса.



Колхицин является производным трополона. В природе встречаются и другие производные трополонов, проявляющие свойства ароматичности, особенно в виде солей металлов. Так, в эфирном масле и древесине кипарисовых (Cupressaceae) содержатся изомерные изопропилтрополоны, например  $\beta$ -туяплицин (хинокитол), а плесени *Penicillium stiptatum* и *P. puberulum* продуцируют стипитовую и пуберуловую кислоты; все эти соединения являются слабыми антибиотиками.



**Хопкинс (Hopkins) Фредерик Гоулэнд** (1861—1947), английский биохимик, иностранный почетный член АН СССР (1934). Окончил Лондонский университет (1894), работал в Кембриджском университете. Основные работы посвящены биохимии азотистого обмена. Открыл аминокислоту триптофан (1901). Один из основателей витаминологии. Обнаружил в молоке витамины А и D. Выделил из живой ткани глутатион (1921) и показал его роль в окислительных процессах в клетке. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1929, совместно с Х. Эйкманом).

## Витамины

Витаминами (от лат. *vita* — жизнь) называют низкомолекулярные биорегуляторы, которые необходимы в небольших количествах для нормальной жизнедеятельности человека и должны поступать с пищей, так как организм не может удовлетворить свою потребность в них за счет биосинтеза. К витаминам не относятся обычные продукты питания, обеспечивающие энергетические и белковые потребности организма, а также неорганические соли и микроэлементы, необходимые для жизни. Ряд незаменимых аминокислот (для человека это лизин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, а для детей еще и аргинин и гистидин) также не принято относить к витаминам. Биосинтез ряда витаминов все же может протекать в организме человека, но только под влиянием внешних факторов, например ультрафиолетового облучения (витамины группы D), или из каких-то предшественников (провитаминов), получаемых с пищей (например, витамин А синтезируется из каротинов). Большинство витаминов являются коферментами или их предшественниками и участвуют в многочисленных ферментативных реакциях. Существует и целый класс антивитаминов — химических аналогов витаминов, способных ингибировать их действие; антивитамины часто употребляются в биохимических исследованиях и при лечении некоторых заболеваний, в частности гипервитаминозов.

**Исторический очерк.** Уже в древности люди неоднократно замечали, что отсутствие в пище каких-то компонентов может быть причиной различных заболеваний. Так, в Древнем Китае было известно, что отвар рисовых отрубей излечивает болезнь, названную позднее бери-бери (от сингальского *beri* — слабость) и представляющую собой полиневрит, основными симптомами которого являются потеря веса, атрофия мышц, сердечно-сосудистые расстройства и отеки. В древнекитайских письменных источниках содержатся также сведения о «куриной слепоте», но лечение этой болезни употреблением в пищу печени впервые упоминается только в трудах великого врача древности Гиппократ; ему принадлежит и первое описание основных признаков цинги (слабость, мышечно-суставные боли, кровоточивость десен, выпадение зубов и т. п.).

Внимание медицины к отысканию эффективных способов лечения цинги (скорбута) было привлечено уже в XVI в., т. е. с наступлением эпохи Великих географических открытий. В 1601 г. Дж. Ланкастер ввел лимоны в качестве обязательного компонента пищевого рациона на английском военно-морском флоте (с тех пор английских моряков стали называть «лимонниками»). Несколько позднее, в 1757 г., английский морской врач Дж. Линд, основатель морской гигиены в Англии, отметил в своем «Трактате о цинге», что только свежие овощи и фрукты «эффективны как факторы, предохраняющие организм от этого заболевания».

В XVIII в. для лечения рахита начинает широко использоваться жир из печени трески. В 1735 г. Г. Казаль, врач испанского короля Филиппа V, впервые описал пеллагру (от итал. *pella agra* — шершавая кожа) — болезнь, при которой сначала поражаются кожа, язык, слизистые оболочки, желудочно-кишечный тракт, а позднее развиваются нервно-психические расстройства. Уже в 1785 г. итальянский врач Марзари нашел связь между этим заболеванием и питанием исключительно продуктами из кукурузы, которое характеризовалось им как неполноценная диета. В 1816 г. французский физиолог Ф. Мажанди одним из первых применил экспериментальный



метод в физиологии животных: он содержал молодых животных на искусственных рационах и установил, что они не могут оставаться здоровыми, если получают только белки, сахара и жиры.

Среди исследований, проложивших путь к открытию витаминов, следует упомянуть работы петербургского врача Н. И. Лунина. В 1880 г. он экспериментально доказал, что, кроме белков, углеводов, жиров, солей и воды, для нормального развития, роста и самой жизни животных необходимы особые вещества неизвестной природы, которые содержатся в природных продуктах питания (например, в молоке).

Огромный вклад в изучение витаминов внес голландский врач Х. Эйкман, долгое время работавший на острове Ява в Индонезии. В 1897 г. он установил, что болезнь бери-бери развивается при использовании в пищу исключительно полированного риса, а излечивается при приеме водных экстрактов рисовой шелухи или отрубей. Отсюда им был сделан вывод (1906), что рис содержит какой-то фактор — вещество, необходимое организму. В еще более явном виде это положение было сформулировано английским биохимиком Ф. Г. Хопкинсом; он, в частности, описывал цингу и рахит как «заболевания, о которых в течение многих лет известно, что их развитие связано с диетическими факторами». В 1929 г. Х. Эйкман и Ф. Г. Хопкинс были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие витаминов.

Термин «витамин» был предложен в 1912 г. польским биохимиком К. Функом, после того как из концентрата рисовых отрубей он выделил необходимый для жизнедеятельности фактор, оказавшийся амином (витамин В<sub>1</sub>). К. Функ впервые использовал и понятие «авитаминоз». Основные успехи в изучении химии витаминов относятся к 30-м годам нашего века. В настоящее время известно более 30 витаминов, и основные направления исследований в этой области связаны с углубленным изучением биологической роли витаминов, разработкой биотехнологических способов их получения и применения в медицине.

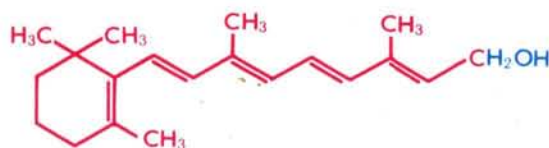


**Лунин Николай Иванович** (1853—1937), советский педиатр и биохимик. Окончил Дерптский университет (ныне Тартуский, 1878). Автор первой экспериментальной работы о веществах, названных впоследствии К. Функом витаминами. Показал, что наряду с белками, жирами, сахарами, солями и водой в молоке содержатся другие необходимые для жизни вещества (1880).

## Витамин А

Жирорастворимый витамин А, называемый также витамином А<sub>1</sub>, ретинолом и аксерофтолом, был открыт в неомыляемой фракции жиров в 1912 г.; его название предложено в 1916 г., а строение установлено П. Каррером в 1931 г.

Первый полный синтез кристаллического ретинола был осуществлен О. Ислером в 1947 г., и в настоящее время для медицинского применения он получается в основном химическим синтезом. Ретинол (в форме сложных эфиров, обычно β-глюкуроната) содержится

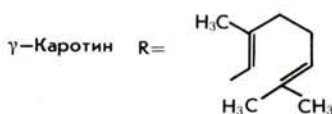
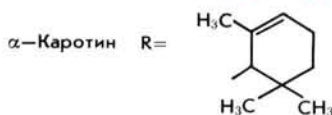
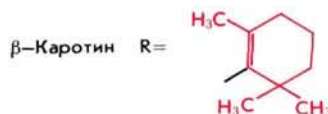
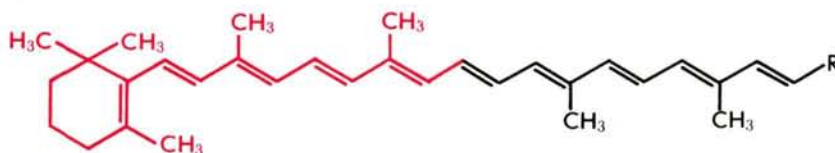


Витамин А



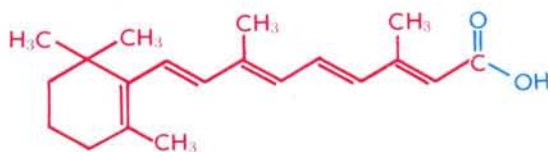
**Каррер [Karrer] Пауль** (1889—1971), швейцарский химик-органик и биохимик. Окончил Цюрихский университет (1911), с 1918 г. — профессор Цюрихского университета. Известен работами в области изучения структуры физиологически активных веществ — алкалоидов, витаминов, каротиноидов. Установил строение и осуществил синтез витаминов А, В<sub>2</sub>, Е и К<sub>1</sub>. Лауреат Нобелевской премии по химии (1937, совместно с У. Хеурсом).

главным образом в животных продуктах, особенно в печени морских животных и рыб. Человек может удовлетворять свою потребность в витамине А и за счет растительной пищи, так как содержащиеся в свежих овощах и фруктах провитамины А — каротины (от лат. *Daucus carota* — морковь) могут подвергаться окислительному расщеплению в печени и слизистой оболочке кишечника до ретинола; при этом симметрично построенный β-каротин дает две молекулы ретинола, а α- и γ-каротины — только по одной.



Недостаток ретинола (или провитаминов А) в пище особенно опасен для детей, так как он практически отсутствует у новорожденных. У взрослых ретинол способен накапливаться в печени в количествах, обеспечивающих потребности организма в течение 2 лет. При недостатке витамина А в первую очередь страдает зрение и проявляются специфические заболевания: ксерофтальмия (сухость роговой оболочки глаза) и гемералопия (нарушение темновой адаптации — ночная, или «куриная», слепота). У молодых растущих организмов происходит также остановка роста, особенно костей, кератинирующая метаплазия (перерождение) эпителиальных клеток («жабья кожа»), клеток надпочечников, эпителия семенников, повреждение тканей центральной нервной системы.

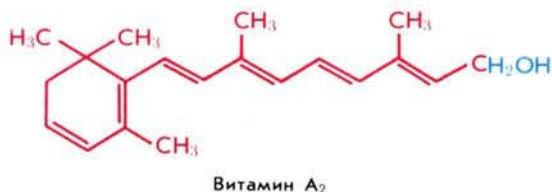
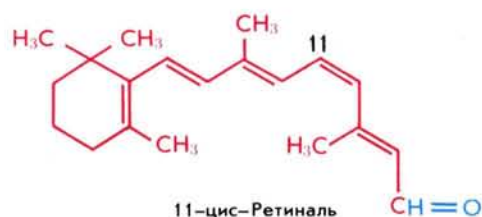
Витамин А участвует во многих биохимических процессах, в особенности связанных с функционированием мембран клеток. Ростовым фактором, по-видимому, является не ретинол, а продукт его окисления в печени — ретиновая кислота, кото-



Ретиновая кислота

рая является также и основным продуктом метаболической дезактивации ретинола; следует заметить, что гипervитаминоз А тоже приводит к ряду опасных заболеваний, например ломкости костей.

Основную роль в зрительных процессах играют продукты ферментативной изомеризации и окисления ретинола — 11-*цис*- и полностью *транс*-ретинолаль. Первый из них связывается с белком опсином и образует зрительный пурпур — родопсин, входящий в состав светочувствительных клеток — колбочек и палочек (см. с. 611). В ходе сложного процесса восприятия кванта света и трансформации его в нервный импульс 11-*цис*-ретинолаль изомеризуется в составе родопсина до полностью *транс*-ретинолаль, который после диссоциации белкового комплекса восстанавли-



вается до ретинола. Неизбежные потери последнего в этом цикле пополняются из печени.

В заключение следует упомянуть также витамин А<sub>2</sub> — дегидроретинол, открытый в 1937 г. Е. А. Ледерером и В. А. Розановой и представляющий собой хромоген светочувствительного пигмента пресноводных рыб — порфиросина.

## Витамины В

Витамин В<sub>1</sub> (тиамин, анейрин, аневрин) был открыт Х. Эйкманом в 1906 г., а в кристаллическом состоянии выделен А. Виндаусом из дрожжей только в 1931 г. Строение тиамина установили независимо друг от друга Р. Уильямс и Р. Греве в 1936 г., и в этом же году его синтез был осуществлен Р. Уильямсом.

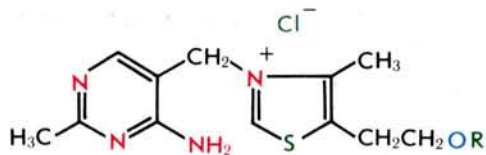
Действующей в организме формой витамина В<sub>1</sub> является его дифосфат, называемый также кокарбоксилазой; в медицине употребляется, кроме того, монофосфат тиамин и целый ряд его производных, превращающихся в кокарбоксилазу в процессе метаболизма.



**Уильямс (Williams) Роберт** (1886—1965), американский химик. Окончил Чикагский университет (1908). Основные работы посвящены синтезу органических соединений и изучению их строения. Показал, что тиамин (витамин В<sub>1</sub>) является веществом, отсутствие которого вызывает заболевание бери-бери. Расшифровал его структуру и осуществил синтез (1936).



**Сент-Дьёрдьи [Szent-Györgyi] Альберт** (1893—1986), американский биохимик венгерского происхождения, иностранный член АН СССР (1947). Окончил Будапештский университет (1917); с 1931 г. — профессор Сегедского, затем Будапештского университетов, с 1947 г. — в Морской биологической лаборатории в Вудс-Холле (США). Основные работы посвящены химии витаминов, изучению углеводного обмена, механизма мышечного сокращения и биологического окисления. Впервые установил точный состав витамина С и изучил его метаболизм. Показал, что белок мышечных волокон состоит из актина и миозина, назвал его актомиозином. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1937).



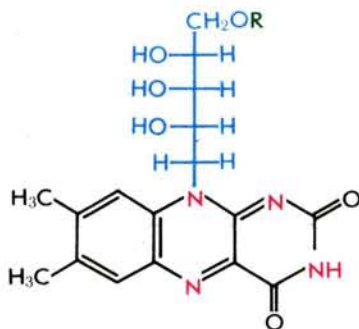
Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) R = H

Тиаминмонофосфат R =  $\begin{array}{c} \text{P(OH)}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

Кокарбоксилаза R =  $\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ | \quad | \\ \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{OH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$

Кокарбоксилаза — простетическая группа ряда ферментов, биохимическая функция которых заключается в декарбоксилировании пировиноградной кислоты ( $\text{CH}_3\text{COCOON}$ ) и расщеплении С—С-связей других  $\alpha$ -кетокислот и  $\alpha$ -кетоспиртов, в результате чего становится возможным биосинтез ацилпроизводных кофермента А. Излишнее накопление  $\alpha$ -кетокислот, особенно пировиноградной кислоты, образующейся при ферментативном расщеплении углеводов, крайне вредно для организма. Упомянутая уже болезнь бери-бери, особенно широко распространенная в Юго-Восточной Азии, вызывается отсутствием витамина В<sub>1</sub> в пище. Потребность здорового человека в тиамине невелика и составляет всего 1,5—2 мг/сут, но и она часто не удовлетворяется за счет питания. При целом ряде сердечно-сосудистых и нервных заболеваний употребление значительно больших количеств тиамин или кокарбоксилазы становится совершенно необходимым.

**Витамин В<sub>2</sub>**, или рибофлавин, впервые описан в 1879 г. как желтый пигмент коровьего молока. Впоследствии он много раз описывался в разные годы как желтый водорастворимый фактор молока, солода, яиц, печени, свиного сердца. Строение рибофлавина установили и подтвердили синтезом в 1935 г. одновременно группы П. Каррера и Р. Куна. Он представляет собой D-рибитильное про-



Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин) R = H

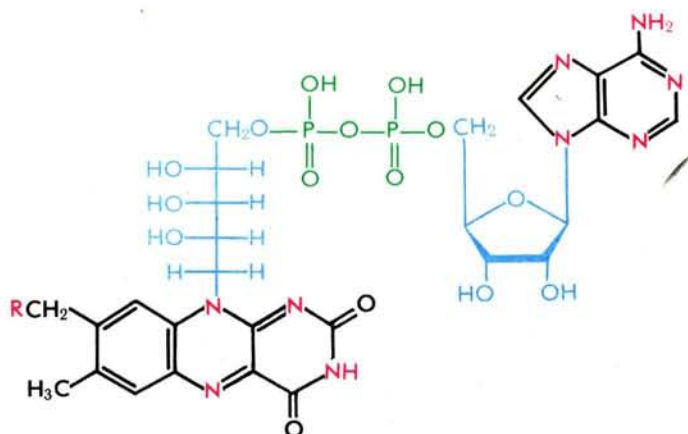
Флавинмононуклеотид (FMN) R =  $\begin{array}{c} \text{P(OH)}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

изводное гетероциклической системы изоаллоксазина; такие производные носят общее название — флавины; из природных источников выделено уже более 20 биологически активных веществ этого типа.

Первый флавиновый кофермент (флавиномононуклеотид, или FMN) был выделен А. Сент-Дьёрдьи из сердечной мышцы в 1932 г., а О. Г. Варбург и В. Христиан тогда же получили из дрожжей первый флавопротеид, содержащий FMN в качестве простетической группы. Второй важнейший флавиновый кофермент — флавинадениндинуклеотид (FAD) выделен ими же как кофактор оксидазы D-аминокислот в 1938 г. Позднее были установлены структуры еще двух флавиновых коферментов:  $8\alpha$ -(N-L-гистидил)-FAD и  $8\alpha$ -(N-L-цистеинил)-FAD. За счет окислительно-восстановительного превра-

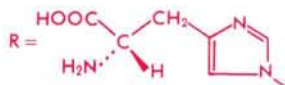


**Варбург (Warburg) Отто Генрих** (1883—1970), немецкий биохимик и физиолог. Учился в Берлинском университете у Э. Фишера и в Гейдельбергском университете, с 1930 г. — директор Института физиологии клетки в Берлине-Далеме. Основные работы — по изучению клеточного дыхания, окислительно-восстановительных процессов в клетке. Открыл флавин (1932), установил строение флавинадениндинуклеотида (1938, одновременно с Р. Куном) и никотинамидадениндинуклеотида (NAD). Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1931).

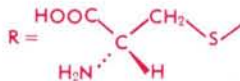


Флавинадениндинуклеотид (FAD)  $R = H$

$8\alpha$ -(3-N-L-гистидил)-FAD

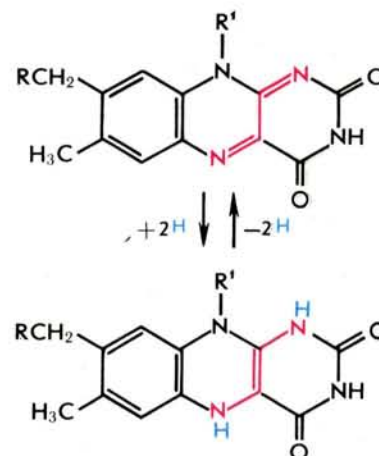


$8\alpha$ -(S-L-цистеинил)-FAD



щения флавинового кольца флавиновые коферменты осуществляют окислительно-восстановительные реакции в составе многих важнейших ферментных систем: оксидаз (в частности, оксидаз D- и L-аминокислот, моноаминоксидазы, регулирующей уровень катехоламинов в крови) и дегидрогеназ (часто с участием никотинамидадениндинуклеотида и убихинонов).

Основными источниками рибофлавина и его коферментных форм являются молоко, овощи, печень, почки и дрожжи; дополнительно он поступает в организм также за счет деятельности кишечной микрофлоры. При недостатке витамина в первую очередь обычно развиваются заболевания кожи (себоррея, псориаз), появляются трещины в углах рта (хейлоз), начинается воспаление слизистой оболочки рта, поражение сетчатки и роговой оболочки глаза, а затем проявляется ряд заболеваний кроветворной системы и желудочно-

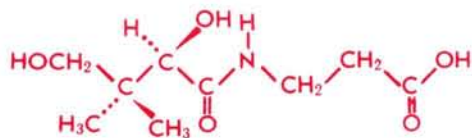




**Фолкерс (Folkers) Карл Август** (р. 1906), американский химик. Образование получил в Иллинойском и Висконсинском университетах, с 1968 г. — директор Института биомедицинских исследований Техасского университета. Основные работы — по изучению витаминов группы В, алкалоидов, антибиотиков. Впервые выделил и исследовал витамин В<sub>12</sub> (1948). Автор фундаментальных трудов в области выделения, определения строения и синтеза ряда природных соединений.

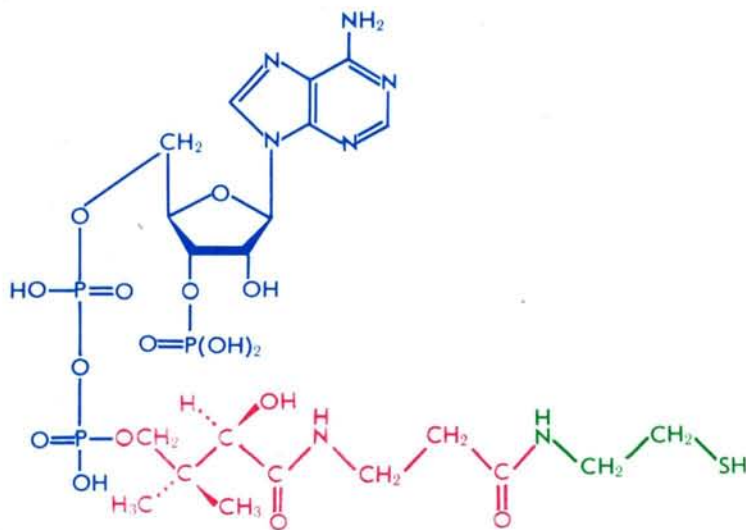
кишечного тракта, мышечная слабость и остановка роста у молодых организмов. Потребность в рибофлавине составляет 2—4 мг/сут, но лечебные дозы могут достигать 5—19 мг/сут. Широкое применение рибофлавина и его производные находят также в животноводстве.

**Витамин В<sub>3</sub>** был обнаружен в дрожжах и назван пантотеновой (т. е. «вездесущей») кислотой; его часто называют также «универ-



Витамин В<sub>3</sub> (пантотеновая кислота)

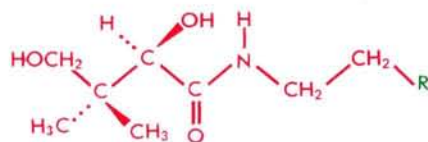
сальным витамином», а иногда — пантотеном и антидерматитным фактором. Впервые D-пантотеновая кислота была выделена Р. Уильямсом в 1938 г., тогда же было установлено ее строение, а через два года осуществлен ее синтез (Р. Уильямс, Т. Рейхштейн, Р. Кун, К. А. Фолкерс). Витамин В<sub>3</sub> представляет собой амид пантотеновой — (R)- $\alpha,\gamma$ -дигидрокси- $\beta,\beta$ -диметилмасляной кислоты и  $\beta$ -аланина. Он входит в состав важнейшего кофактора ферментов биологического ацилирования — кофермента А, в котором его первичный гидроксил фосфорилирован трифосфоаденозином, а карбоксил амидирован  $\beta$ -меркаптоэтиламином. Выделение и выяс-



Кофермент А

нение биологической роли кофермента А проведено американским биохимиком Ф. А. Липманом, удостоенным за эти работы в 1953 г. Нобелевской премии, а строение кофермента А установлено Дж. Бадли и Э. Тэйном в 1951 г.

При отсутствии пантотеновой кислоты в рационе у животных возникает дерматит, выпадение шерсти и ряд других осложнений, в том числе изменения миелиновых оболочек спинного мозга. У че-



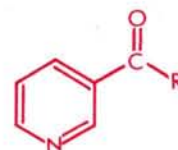
D-Пантотеин  
D-Пантотенол  
D-Гомопантотеновая кислота

R=CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH  
R=CH<sub>2</sub>OH  
R=CH<sub>2</sub>COOH

ловека авитаминоз В<sub>3</sub> редок, так как кишечная палочка синтезирует достаточные количества пантотеновой кислоты, которая затем всасывается из кишечника. Суточная потребность человека в этом витамине составляет около 10 мг. Наиболее богатыми его источниками являются дрожжи, горох, молоко, яйца, печень, сердце и почки. Пантотеновую кислоту по биологической активности у животных полностью заменяют D-пантотенол и пантотеин. Интересно также отметить, что D-гомопантотеновая кислота, в состав которой входит остаток γ-аминомасляной кислоты, широко распространена в природе, обладает высокой седативной активностью и применяется в медицине для лечения ряда нервных и психических заболеваний.

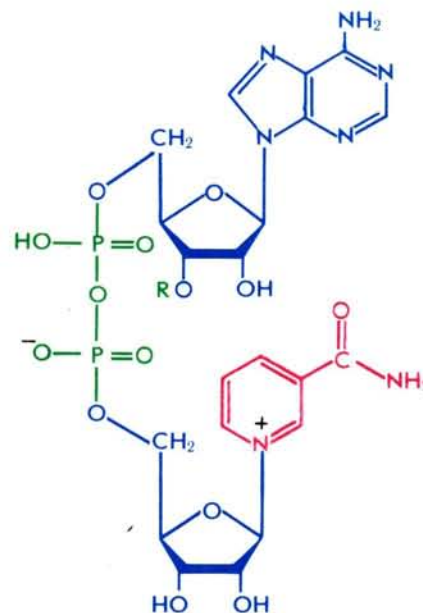
**Витамин В<sub>5</sub>**, чаще называемый витамином PP (от англ. pellagra preventing factor — антипеллагрический фактор) или ниацином, химически представляет собой два вещества, обладающие одинаковой витаминной активностью: никотиновую (3-пиридинкарбоновую) кислоту (ниацин) и никотинамид (ниацинамид). Никотиновая кислота и ее амид стали известны еще в прошлом веке в связи с исследованиями никотина и других пиридиновых алкалоидов, а из природных источников (дрожжей и рисовых отрубей) она была выделена в 1911—1912 гг. К. Функом. Однако связь тяжелого заболевания — пеллагры с недостатком в диете каких-то витаминов установлена позднее. Идентификация витамина PP с никотиновой кислотой осуществлена в 1937 г. К. Элвехьемом. Никотинамид был выделен в 1934—1935 гг. из мышц Р. Куном и из коферментных форм витамина О. Г. Варбургом и Г. фон Эйлером.

Биохимическую роль витамин В<sub>5</sub> играет в форме коферментов: никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и никотинамиддинуклеотидфосфата (NADP), открытых и исследованных О. Г. Варбургом, Г. фон Эйлером и Ф. Шленком в 1935—1936 гг. Эти коферменты входят в многочисленную группу оксидоредуктаз (дегидрогеназ), принимающих участие почти в 150 различных биохимических реакциях дегидрирования, окисления, N-алкилирования, изомеризации, в восстановлении нитрата до нитрита и далее до аммиака, фотосинтезе, дыхании, энергетическом обмене, анаэробном расщеплении углеводов и т. д. В ходе окислительно-восстано-



Витамин В<sub>5</sub>, или PP  
(никотиновая кислота)  
Никотинамид

R= OH  
R= NH<sub>2</sub>

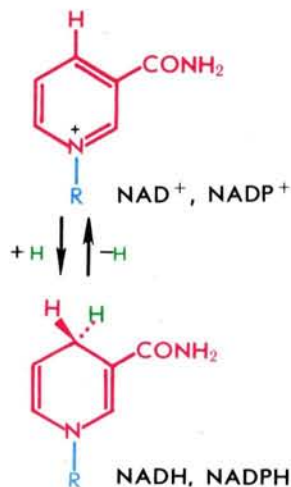


NAD R= H  
NADP R=

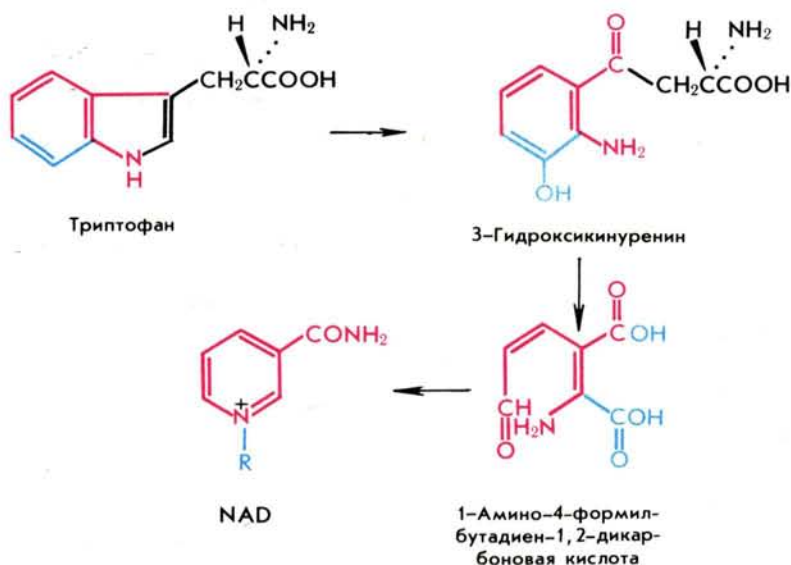


**Липман (Lipman) Фриц Альберт** (р. 1899), американский биохимик. Окончил Берлинский университет (1924), с 1957 г. — работает в Рокфеллеровском институте медицинских исследований. Основные работы — по изучению обмена веществ. Ввел представление о «богатых энергией фосфорных соединениях». Открыл кофермент А (1947) и установил его структуру. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1953, совместно с Х. Кребсом).

вительных реакций  $\text{NAD}^+$  и  $\text{NADP}^+$  реагируют в составе ферментов с органическими субстратами, стереоспецифически (чаще с нижней стороны пиридинового кольца) отнимая от них гидрид-ион и образуя  $\text{NADH}$  и  $\text{NADPH}$ ; обратная реакция также протекает стереоспецифически.



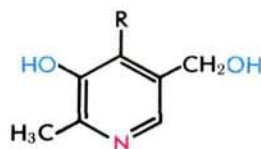
Здоровые люди не очень чувствительны к недостатку или даже отсутствию никотиновой кислоты или никотинамида в продуктах питания. Дело в том, что провитамином ниацина является триптофан, и именно недостаток этой незаменимой аминокислоты в кукурузе или сорго являлся причиной заболевания пеллагрой там, где они становились основными продуктами питания. В организме человека триптофан превращается прямо в  $\text{NAD}$  через кинуренин, 3-гидроскинуренин и 1-амино-4-формилбутадиев-1,2-дикарбоновую кислоту; эффективность процесса,





однако, невысока: 1 мг ниацина получается из 60 мг триптофана. Недостаток NAD и NADP может восполняться также за счет ферментативного синтеза из никотиновой кислоты, но не из никотинамида, поэтому истинным витамином следует считать никотиновую кислоту.

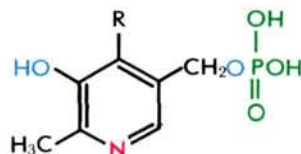
**Витамин В<sub>6</sub>** (адермин) может существовать в трех различных химических формах: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. Впервые пиридоксин выделен из полированного риса в 1932 г., а его строение выяснено и подтверждено синтезом в 1939 г. Строение пиридоксаля и пиридоксамина установлено и доказано синтезом в 1944 г. Структура коферментных форм витамина В<sub>6</sub> — пиридоксаль-5'-фосфата и пиридоксамин-5'-фосфата определена в 1951 г. В промышленности витамин В<sub>6</sub>, его коферментные формы и производные получают синтетически.



Пиридоксин R = CH<sub>2</sub>OH

Пиридоксаль R = CHO

Пиридоксамин R = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>



Пиридоксаль-5'-фосфат R = CHO

Пиридоксамин-5'-фосфат R = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

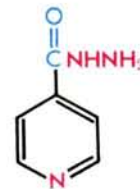


**Шемьякин Михаил Михайлович** (1908—1970), советский химик, один из основоположников биоорганической химии, академик АН СССР (1958). Окончил Московский университет (1930); организатор и первый директор Института химии природных соединений АН СССР (с 1974 г. — Институт биоорганической химии имени М. М. Шемьякина). Основные работы посвящены химии природных биологически активных соединений. Развил (1952, совместно с А. Е. Браунштейном) общую теорию действия пиридоксальных ферментов. Разработал методы синтеза многих антибиотиков, витаминов, аминокислот, хинонов, первым осуществил полный синтез тетрациклина (1966). Ряд работ посвящен исследованию структуры и функции белков и пептидов, биологических мембран. Герой Социалистического Труда (1969).

Из биохимических реакций, катализируемых пиридоксальными ферментами, первой была открыта в 1937 г. А. Е. Браунштейном и М. Г. Крицман (СССР) реакция переаминирования аминокислот; ее механизм был независимо установлен в 1952—1954 гг. А. Е. Браунштейном и М. М. Шемьякиным и американцем Э. Снеллом. Фосфаты пиридоксаля и пиридоксамина входят в состав более чем 50 ферментов, участвующих главным образом в процессах аминокислотного синтеза и метаболизма, а также в фосфорилировании углеводов и метаболизме жирных кислот и мембранных ненасыщенных липидов.

Значительная доля витамина В<sub>6</sub> поступает в организм человека за счет деятельности кишечной микрофлоры. При его недостатке у животных обычно наблюдаются специфическое заболевание кожи («симметричный» дерматит), судороги, анемия и задержка роста молодых особей. У взрослых людей авитаминоз В<sub>6</sub> обычно не возникает, однако прием значительных количеств противотуберкулезного препарата изониазида, способного химически связывать пиридоксаль, может вызвать тошноту, себоррейный дерматит, хейлоз и другие пеллагроподобные заболевания. У детей при неполноценном искусственном вскармливании наблюдаются конвульсии, связанные с недостатком γ-аминоасляной кислоты и пиридоксина, необходимого для нормального функционирования одной из форм глутаматдекарбоксилазы. Пиридоксин, пиридоксаль-5'-фосфат и некоторые их производные широко применяются в медицине для лечения ряда кожных и неврологических заболеваний, а также при хроническом гепатите, в гинекологии, гематологии, фтизиатрии и спортивной медицине.

**Витамин В<sub>9</sub>** (витамин В<sub>12</sub>) впервые выделен Р. Уильямсом в 1941 г. из листьев шпината как фактор роста цыплят и назван фолиевой кислотой (от лат. folium — лист). В 1940 г. в печени обнаружен

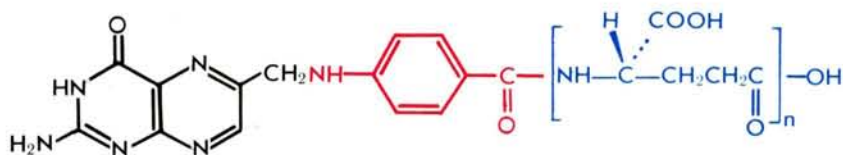


Изониазид



**Вудворд [Woodward] Роберт Бёрнс** (1917—1979), американский химик-органик, иностранный член АН СССР (1976). Окончил Массачусетский технологический институт (1936), работал в Гарвардском университете (с 1950 г. — профессор). Внес большой вклад в область синтетической и структурной органической химии. Установил строение и синтезировал многие биологически активные вещества, в том числе хинин (1944), холестерин и кортизон (1951), резерпин (1956), хлорофилл (1960), витамин В<sub>12</sub> (1971, совместно с А. Эшенмозером) и др. Лауреат Нобелевской премии по химии (1965).

фактор, устраняющий анемию у цыплят (витамин В<sub>с</sub>, от англ. chicken — цыпленок), оказавшийся также фолиевой кислотой. Позднее этот витамин был выделен как активный ростовой фактор ряда микроорганизмов наряду с конъюгатами, содержащими 3 и 7 остатков глутаминовой кислоты в молекуле. Последний конъюгат был идентифицирован также с открытым еще в 1931 г. фактором, предохраняющим беременных женщин (и — при экспериментальной тестировке — обезьян) от заболевания злокачественной анемией и названным витамином М (от англ. monkey — обезьяна).



Витамин В<sub>9</sub> (фолиевая кислота)  $n = 1$   
и его конъюгаты  $n = 3, 7$

Биохимические функции фолиевая кислота выполняет в форме кофермента — тетрагидрофолиевой, или фолиновой, кислоты, образующейся из витамина в результате восстановления фолатредуктазой с участием NADPH. Фолиновая кислота в виде соответствующих N<sub>5</sub>- и/или N<sub>10</sub>-алкилированных производных способна в составе ферментов переносить одноуглеродные радикалы: формил, оксиметил, метил, метилен, метин и формимин (CH=NH), участвуя в синтезе аминокислот (например, серина или метионина), пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот, холина и т. д.



Тетрагидрофолиевая кислота (ТГФН) (фолиновая кислота)	$R^1 = R^2 = H$
5-Формил-ТГФН	$R^1 = CHO, R^2 = H$
10-Формил-ТГФН	$R^1 = H, R^2 = CHO$
5-Формимино-ТГФН	$R^1 = CH = NH, R^2 = H$
5-Оксиметил-ТГФН	$R^1 = CH_2OH, R^2 = H$
5,10-Метилен-ТГФН	$R^1 + R^2 = CH_2$
5,10-Метенил-ТГФН	$R^1 + R^2 = \text{>CH-} N_5^+$

В медицине фолиевая кислота применяется для борьбы с болезнями кроветворной системы, особенно при злокачественных анемиях и лучевой болезни, так как участвует в процессах гемо-

поза (она необходима для регуляции эритропоэза, тромбоцитопоэза и особенно лейкопоэза). Напротив, при лечении некоторых других злокачественных опухолей (лейкозов, лейкоемий, трофобластических новообразований), которые для своего развития нуждаются в повышенных количествах нуклеиновых кислот, часто применяются антагонисты фолиевой кислоты (антивитамины В<sub>с</sub>) — аминоптерин и метотрексат (аметоптерин), способные сильно снижать активность фолатредуктазы и тем самым угнетать биосинтез нуклеиновых оснований и митоз.



**Эшенмосер [Eschenmoser] Альберт** (р. 1925), швейцарский химик-органик. Окончил Швейцарскую Федеральную Высшую техническую школу (1949), с 1965 г. — профессор органической химии там же. Основные работы — в области синтетической органической химии и химии природных соединений. Синтезировал колхицин, витамин В<sub>12</sub> (1971, совместно с Р. Б. Вудвордом).



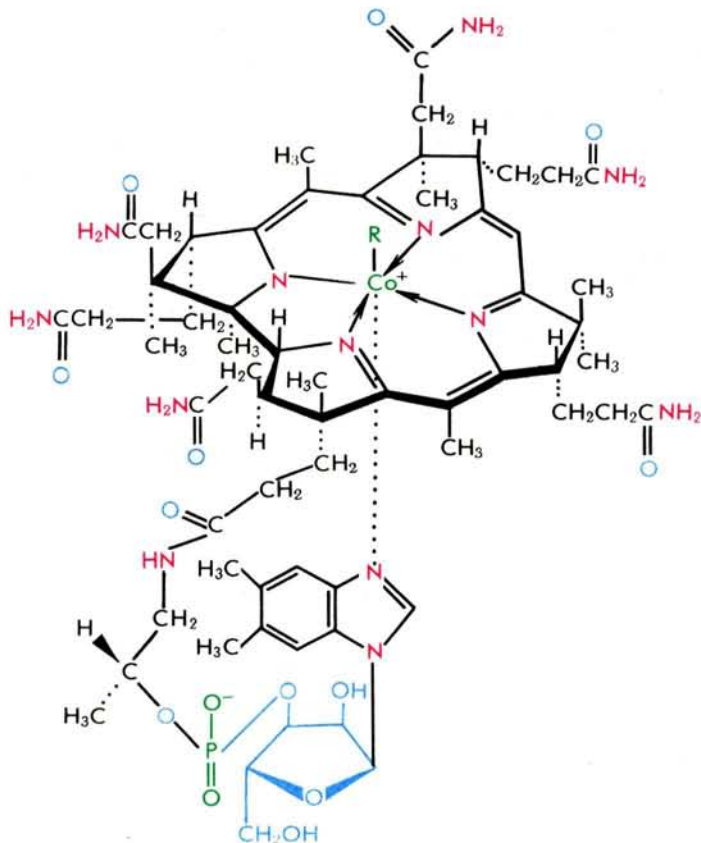
п-Аминобензойная кислота  
(витамин В<sub>4</sub> или Н<sub>1</sub>)

Фолиевая кислота широко распространена в природе в растительных и животных тканях и, кроме того, в достаточных количествах вырабатывается обычно кишечной микрофлорой.

В отличие от человека, многие микроорганизмы не могут использовать экзогенную фолиевую кислоту и вынуждены синтезировать ее сами. Поэтому для них, как было установлено, необходимым фактором роста и развития является п-аминобензойная кислота, называемая также витаминами В<sub>х</sub> и Н<sub>1</sub>, а в роли ее антивитамин могут выступать п-аминобензолсульфамид (белый стрептоцид) и его производные (см. с. 16).

История открытия **витамина В<sub>12</sub>** (антианемического витамина, оксикобаламина, цианкобаламина, фактора кроветворения) тесно связана с поисками причины заболевания пернициозной анемией, которая, как теперь известно, обусловлена недостатком витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>. Эта злокачественная летальная «пернициозная» (от лат. *perniciosus* — гибельный), считавшаяся неизлечимой форма малокровия (болезнь Аддисона—Бирмера) впервые описана в 1849 г. Позднее открыто лечебное действие сырой печени при данной болезни, а в 1929 г. обнаружена необходимость двух факторов для борьбы с ней: внешнего (пищевого) и внутреннего, адьювантного, впоследствии оказавшегося мукополисахаридом слизистой желудка, недостаток выделения которого препятствует всасыванию витамина В<sub>12</sub>. С химической точки зрения цианкобаламин, впервые выделенный из печени в 1948 г. независимо Е. Л. Смитом и группой Э. Рикеса и К. А. Фолкерса, и оксикобаламин, выделенный К. А. Фолкерсом и Е. Л. Смитом в 1950 г. и считающийся теперь истинным витамином (замена ОН-группы на СN-происходит, вероятно, в процессе выделения), являются наиболее сложными химическими соединениями среди витаминов. Их строение, интенсивно изучавшееся как химическими, так и физико-химическими методами в течение 7—8 лет, было окончательно доказано в 1955—1956 гг. Д. Ходжкин, А. Р. Тоддом и Е. Л. Смитом, а полный синтез осуществлен в 1972 г. Р. Б. Вудвордом и А. Эшенмосером с сотрудниками.

В организме человека кобаламины (X = OH<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, SO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, Cl<sup>-</sup> и другие) превращаются в кофермент В<sub>12</sub> — кобамамид



Витамин В<sub>12</sub> (оксикобаламин) R=OH

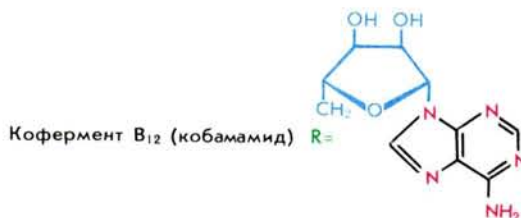
Цианкобаламин R=CN



Коррин



Порфин



Кофермент В<sub>12</sub> (кобамамид) R=

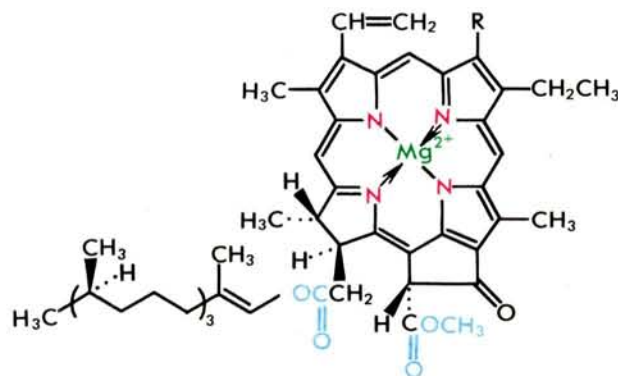
(кобамид); его структура установлена Д. Ходжин в 1961 г. Основные биохимические функции кобамиды заключаются в изомеризации L-глутаминовой кислоты в L-трео-β-метиласпарагиновую, метилмалонилкофермента А в сукцинилкофермент А, превращении глицерина в β-оксипропионовый альдегид, лизина—в масляную и уксусную кислоты, рибозидов—в дезоксирибозиды; он участвует также в ряде важнейших биохимических реакций, катализируемых им совместно с фолиевой кислотой, например в синтезе нуклеиновых оснований.

В медицине кобаламины применяются в гематологии — для лечения различных хронических анемий и нормализации функции кроветворения; в неврологии — при полиневритах, рассеянном склерозе, радикулитах и т. п.; в дерматологии; для нормализации липидного обмена при жировой дистрофии печени и ряде других заболе-

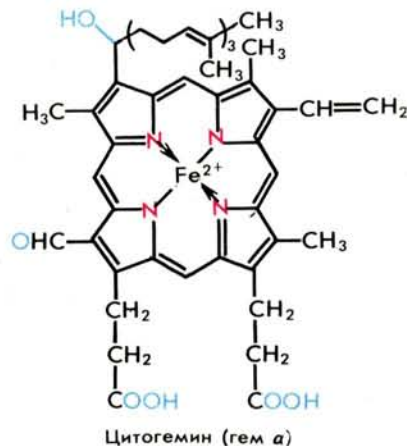
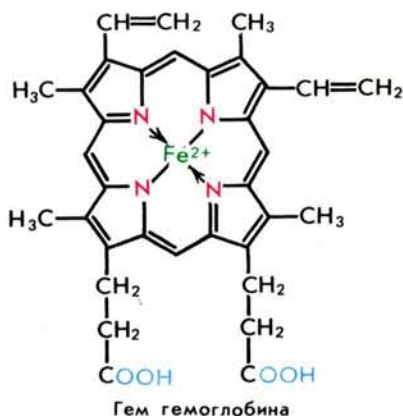
ваний; кобамамид проявляет также анаболические свойства и используется в педиатрии для новорожденных и детей с недостаточной массой тела.

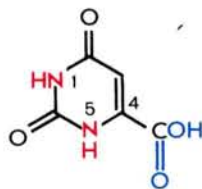
Диетическими источниками витамина  $B_{12}$  являются животные ткани и бобовые растения. Сейчас в промышленности витамин  $B_{12}$  (а из него кобамамид) получается микробиологическим путем с использованием как культуральных жидкостей после выделения некоторых антибиотиков, так и специальных продуцентов: *Propionibacterium shermanii*, *P. freudenreichii*, *Streptomyces olivaceus* и др., а также ряда метанообразующих бактерий.

Молекула витамина  $B_{12}$  состоит из трех частей: планарной, в основе которой лежит тетрапиррольное ядро коррина, стабилизированное центральным атомом кобальта; перпендикулярной к ней «нуклеотидной» части, построенной из рибозы и 5,6-диметилбензимидазола и замкнутой в макроцикл через карбоксамидный атом азота тетрапиррольной группировки и метилпропандиол; и анионной части, которая у кофермента  $B_{12}$  заменена на аденозильный остаток, соединенный с атомом кобальта необычной кобальт-углеродной связью. По своему строению коррин близок к порфиру, который лежит в основе структур таких важнейших порфириновых коферментов, как гем гемоглобина, хлорофиллы *a* и *b* и гемы цитохромов, например цитогемин (гем *a*) цитохромов класса *a*.



Хлорофилл *a*      $R = \text{CH}_3$   
Хлорофилл *b*      $R = \text{CHO}$

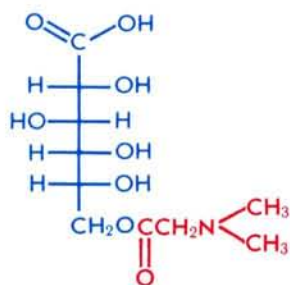
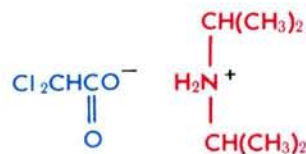


Витамин В<sub>13</sub>

**Витамин В<sub>13</sub>**, или оротовая кислота, впервые выделен в 1931 г. из коровьего молока. Обнаружен он также в женском молоке, печени и многих других животных и растительных продуктах; особенно богаты им дрожжи. По своему строению оротовая кислота является 4-карбоксиурацилом.

Биологическая роль витамина В<sub>13</sub> связана с тем, что он является важнейшим биосинтетическим предшественником пиримидиновых нуклеотидов; потребность в нем человеческого организма довольно велика: 1—1,5 г/сут. Обычно недостатка в оротовой кислоте, которая биосинтезируется из аспарагиновой кислоты, в организме человека не ощущается. Но К-соль оротовой кислоты широко используется в медицинской практике при заболеваниях, связанных с нарушениями белкового обмена, для нормализации функций печени, при инфарктах миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при длительном применении стероидных гормонов и для ускорения адаптации к гипоксии; кроме того, она является и выраженным анаболиком.

**Витамин В<sub>15</sub>** (6-О-диметилглициновый эфир D-глюконовой кислоты) открыт в 1950 г. в семенах различных растений и назван пангамовой кислотой (от греч. παν — все и γαμητη, γαμητηζ — супруга, супруг), а позднее обнаружен в рисе, дрожжах, бычьей крови и печени лошади.

Витамин В<sub>15</sub>

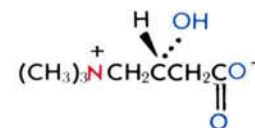
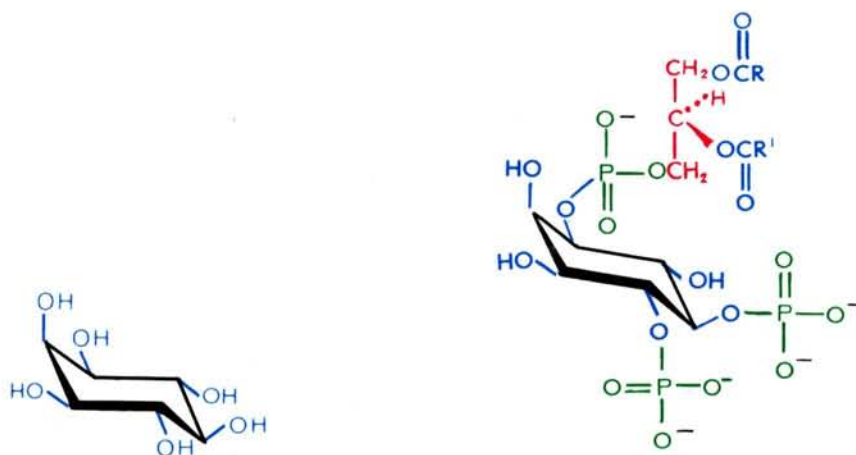
DADA

Биологическая роль пангамовой кислоты связана с активацией процесса переноса кислорода и дыхательных ферментов, благодаря чему увеличивается устойчивость человека и животных к кислородному голоданию. Она участвует также в реакциях метилирования, являясь донором метильных групп при биосинтезе холина, метионина, адреналина, креатина и стероидных гормонов. Это ее свойство тесно связано с липотропным действием, т. е. способностью нормализовать жировой обмен и препятствовать отложению холестерина на стенках сосудов. Пангамовая кислота в виде кальциевой соли (пангамат кальция) применяется при ишемической болезни сердца, атеросклерозе, инфаркте миокарда, гепатите, стенокардии и часто рекламируется как средство против быстрого старения. Известна также способность пангамовой кислоты оказывать детоксицирующее действие при отравлениях алкоголем, наркотиками и некоторыми лекарственными препаратами. Среди используемых в медицине синтетических аналогов витамина В<sub>15</sub> наиболее известен дихлорацетат диизопропиламина (дипромоний, или DADA). Строго говоря, не доказано, что пангамовая кислота является витамином, так как неизвестны последствия гипо- или авитами-

ноза В<sub>15</sub>, но характер ее биологического действия определенно указывает на правомерность такого отнесения.

К другим витаминам группы В относят еще несколько веществ. Так, у некоторых насекомых роль витамина (витамин В<sub>Т</sub>, «витамин роста») может играть L-карнитин (β-гидрокси-γ-триметилбутиробетаин). У млекопитающих он нормально участвует в липотропных процессах окисления жирных кислот как переносчик их активированных (в виде ацильных производных коэнзима А) форм через мембраны. В медицине карнитин применяется для лечения психических и неврологических расстройств и как анаболик.

Витамином В<sub>8</sub> (биос I, липотропный фактор) называют также *мезо*-инозит, широко распространенный в растительном и животном мире и необходимый для нормального развития животных: в частности, его недостаток вызывает у мышей алопецию — своеобразную форму плешивости, а также дисфункцию нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Как и карнитин, он принимает участие в процессах окисления жирных кислот; в качестве одной из наиболее важных функций можно назвать его использование в организме для построения второго по значимости (после сАМР) внутриклеточного медиатора — фосфатидилинозитдифосфата. Суточная потребность человека в инозите составляет около 1 г.

Витамин В<sub>Т</sub>Витамин В<sub>8</sub> (*мезо*-инозит)

Фосфатидилинозитдифосфат

К витаминам группы В относят также холин (холинхлорид), известный с прошлого века как составная часть фосфолипидов. Он также проявляет липотропное действие, входит, кроме того, в состав важнейшего нейромедиатора — ацетилхолина (см. с. 628), а после биохимического окисления до бетаина участвует в биосинтезе метионина, адреналина, креатина, нуклеиновых оснований и других биологически важных веществ как донор метильных групп. Симптомы холинавитаминоза проявляются в жировом перерождении печени, кровоизлияниях в почках и других органах и в измененной условнорефлекторной деятельности. Суточная потребность человека в холине 1—4 г.

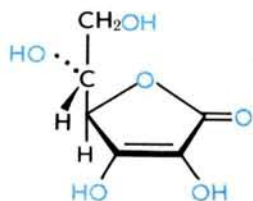
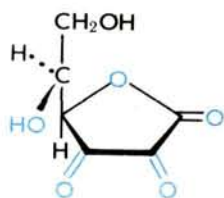


Холин



Бетаин

Витамином В<sub>4</sub> в 1957 г. было названо известное с 1885 г. нуклеиновое основание аденин, который является биосинтетическим предшественником аденозина и его фосфатов, необходимых для огромного числа важнейших биохимических процессов.



## Витамин С

**Витамин С**, известный также под названием аскорбиновой кислоты, антицинготного и антискорбутного витаминов, является, пожалуй, самым популярным. Исследования, которые предпринимали многие врачи и ученые со времени гибели от цинги в 1535 г. большей части морской экспедиции Ж. Кортъе на острове Ньюфаундленд, только в начале XX в. завершились выделением витамина сначала из лимона (С. Цильва, 1918—1925), а потом из капусты, надпочечников быка и сладкого перца (А. Сент-Дьёрдьи, 1928—1930). Затем, уже в 1933 г., его строение было выяснено П. Каррером и в том же году подтверждено синтезами Т. Рейхштейна и Е. Хёрста — В. Хеурса.

Витамин С представляет собой  $\gamma$ -лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты. Он содержит группировку «редуктона» [ $-\text{C}(\text{OH})=\text{C}(\text{OH})-\text{CO}$ ], способную легко окисляться с образованием дегидро-L-аскорбиновой кислоты, и имеет довольно необычную для углеводов L-конфигурацию хирального центра 5; интересно отметить, что D-аскорбиновая кислота не только не обладает витаминными свойствами, но и является антивитамином С.

Главными природными источниками витамина С являются свежие овощи и фрукты, но довольно много его и в животных тканях, так как большинство животных могут биосинтезировать этот витамин. Исключение составляют только некоторые птицы, морские свинки, обезьяны и человек, нуждающийся в ежедневном поступлении 25—75 мг аскорбиновой кислоты. В промышленности L-аскорбиновую кислоту получают химическим синтезом.

L-Аскорбиновая кислота, будучи самым сильным восстановителем живого организма, участвует во многих биохимических процессах транспорта электронов, а образуемая при этом дегидроаскорбиновая кислота легко восстанавливается обратно специальной редуктазой. Важными функциями аскорбиновой кислоты являются метаболическое расщепление тирозина и лизина и гидроксирование остатков пролина в составе протоколлагена до остатков гидроксипролина, что необходимо для построения фибриллярного коллагена (см. с. 257). Она обеспечивает также гидроксирование допамина до важнейшего гормона и нейромедиатора норадреналина, участвует в обмене липидов и ряде других реакций.

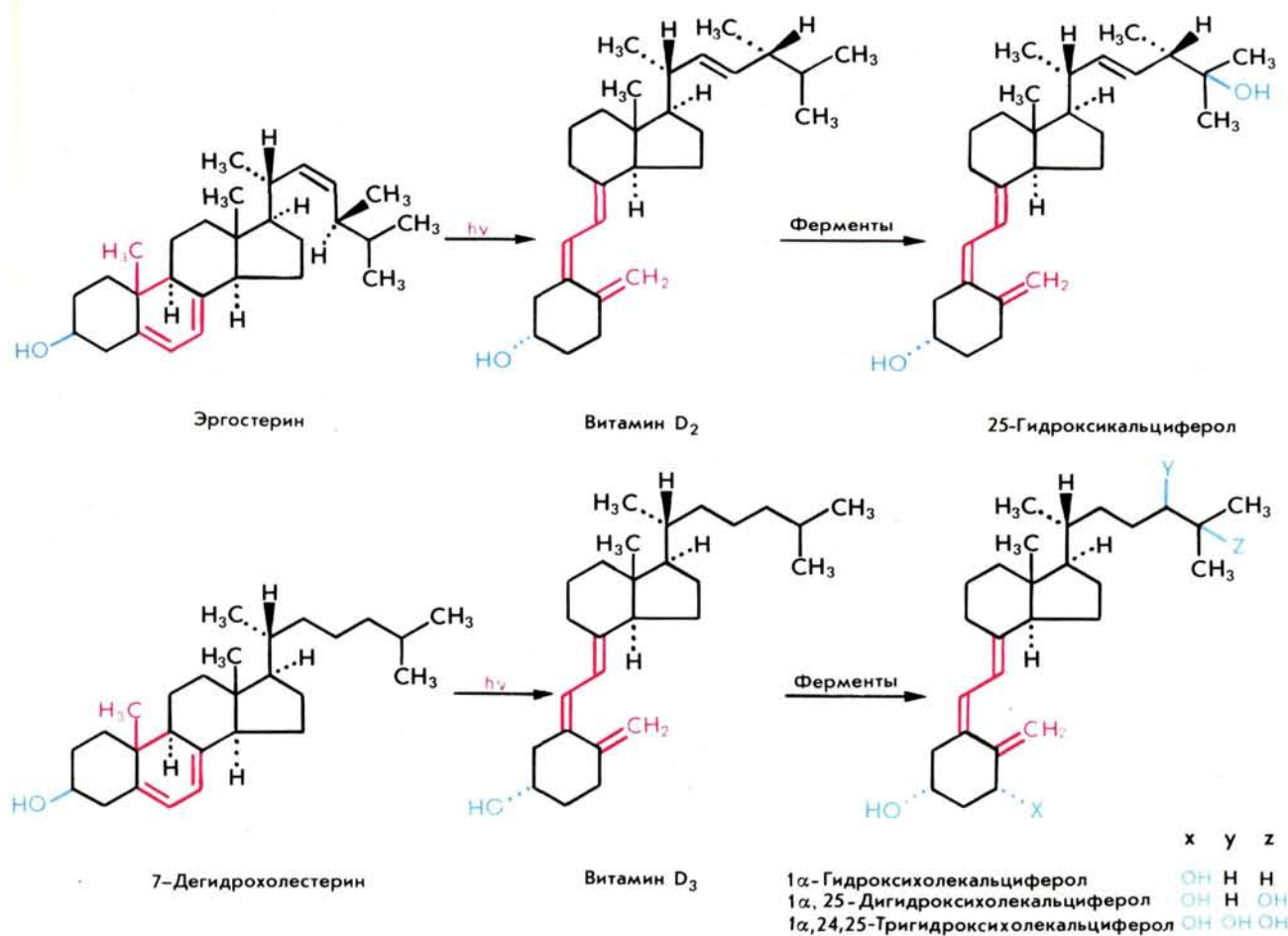
В медицине аскорбиновая кислота широко применяется не только для лечения цинги, но и при геморрагических диатезах, кровотечениях, в том числе вызванных лучевой болезнью, ряде инфекционных и иммунных заболеваний, для нормализации липидного обмена при атеросклерозе, усиленном физическом и умственном напряжении, простуде, а также в химиотерапии рака.

## Витамины D

Заболевание детей рахитом (от греч. *ραχις* — спиной хребет) впервые описано в литературе в 1650 г., а в конце XVIII в. стало известно, что оно излечивается жиром печени рыб. К 1924 г. было также установлено, что облучение ультрафиолетовым светом детей, страдающих рахитом, предупреждает развитие болезни. Эти данные



позволили в 1930—1932 гг. Ф. Аскью и А. Виндаусу получить в своих лабораториях сначала неочищенный витамин  $D_1$  и затем индивидуальный витамин  $D_2$  (эргокальциферол) из облученного провитамина — эргостерина. Г. Брокман в 1936 г. выделил более универсальный природный витамин  $D_3$  (холекальциферол) из жира печени тунца, а А. Виндаус получил его в том же году фотоизомеризацией провитамина — 7-дегидрохолестерина. Строение витаминов  $D_2$  и  $D_3$  было установлено А. Виндаусом и Дж. Хейлброном в 1936—1937 гг. и подтверждено рентгеноструктурным анализом (Д. Ходжкин, 1957). В настоящее время известно еще четыре витамина группы D ( $D_4$ — $D_7$ ), но их активность значительно ниже.



Провитамин витамина  $D_3$  — 7-дегидрохолестерин присутствует в кожных покровах людей, и для его превращения в холекальциферол достаточно солнечного облучения, так что суточная потребность взрослого человека (7—12 мкг) легко удовлетворяется. У детей суточная доза витамина  $D_3$  составляет 12—25 мкг, и при гипо- или авитаминозе необходимо поступление витамина с жиром печени рыб, где его содержится больше всего, или со сливочным маслом, молоком, яйцами. В лечебных целях пригоден также вита-

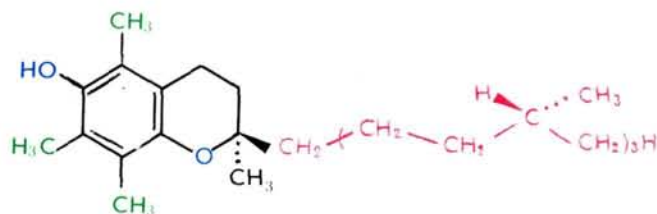
мин D<sub>2</sub> (синтетический витамин D), который готовится из эргостерина, получаемого обычно из дрожжей или в качестве побочного продукта производства антибиотиков. Витамины D широко применяются в животноводстве, но для некоторых животных и птиц, например цыплят-бройлеров, витамин D<sub>2</sub> малоактивен и непригоден как пищевая добавка.

В организме человека витамины D регулируют всасывание Ca<sup>2+</sup> в кишечнике, гомеостаз Ca<sup>2+</sup> в крови (для этого существует сложная система из нескольких белков, гормонов, АТФ, Na<sup>+</sup> и фосфата) и метаболизм Ca<sup>2+</sup> и фосфата, приводящий к построению нормальной костной и отчасти мышечной ткани. Большинство функций витамины D выполняют, однако, не сами, а в виде окисленных метаболитов: 25-гидроксикальциферола, 1α-гидроксикальциферола, 1α,25-дигидроксикальциферола и др. Эти метаболиты, открытые Г. де Лука в 1969—1971 гг., обладают значительно более высокой биологической активностью, чем исходные витамины, и проявляют все свойства истинных стероидных гормонов, вплоть до того, что их рецепторы расположены в клеточных ядрах, а вырабатываемые из витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> количества метаболитов строго контролируются в зависимости от уровня Ca<sup>2+</sup> и витаминов D в крови и от других потребностей организма.

## Витамины E

Витамин E, или α-токоферол (от греч. τοκοζ — роды и лат. рhео — носить), был открыт как антистерильный фактор. Отсутствие витамина нарушает у крыс нормальное развитие плода (самки) и сперматогенез (самцы); впервые он был выделен в чистом виде Г. Эвансом из зародышей пшеницы в 1936 г. Строение витамина E установлено в 1937 г., а первый синтез описан П. Каррером в 1938 г. Известно еще несколько витаминов E (токоферолов, или метилтоколов), имеющих меньшее количество метильных групп в ароматическом ядре, и их аналогов — токотриенолов с ненасыщенной боковой цепью, но все они проявляют значительно меньшую биологическую активность, чем α-токоферол.

Токоферолы синтезируются только в растениях. Они содержатся главным образом в семенах (зернах пшеницы и риса) и маслах (подсолнечном, кукурузном, хлопковом, соевом, рисовом, конопляном, пальмовом и др.), а также в зеленых частях растений (салат, шпинат). У животных недостаток токоферола приводит



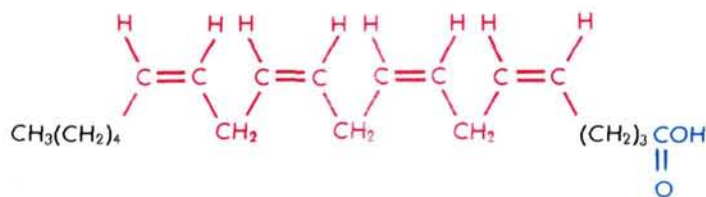
Витамин E (α-токоферол)

не только к бесплодию, но и к поражению миокарда и других мышечных тканей, сосудистой и нервной систем. Механизм его действия связывают как с антиоксидантным действием, направленным на предотвращение окисления остатков ненасыщенных жирных кислот в липидах мембран, так и с влиянием на биосинтез ферментов, особенно тех, которые участвуют в построении гема.

У людей гиповитаминоз Е проявляется редко, и суточная потребность (около 5 мг для детей и 10—25 мг для взрослых, особенно для беременных и кормящих матерей) легко удовлетворяется при нормальном питании.

## Витамин F

Под таким названием условно объединяется группа ненасыщенных жирных кислот — олеиновой (см. с. 520), линолевой и линоленовой (см. с. 521) и арахидоновой (см. с. 520). Потребность



Арахидоновая кислота

животных (крыс) в этих кислотах, которые необходимы для построения клеточных мембран, впервые была установлена в 1929 г. Однако следует отметить, что арахидоновая кислота, в 10 раз более активная, чем другие кислоты группы, очевидно, необходима в основном для биосинтеза простагландинов (см. с. 756), тромбксана  $A_2$  и лейкотриенов (см. с. 759).

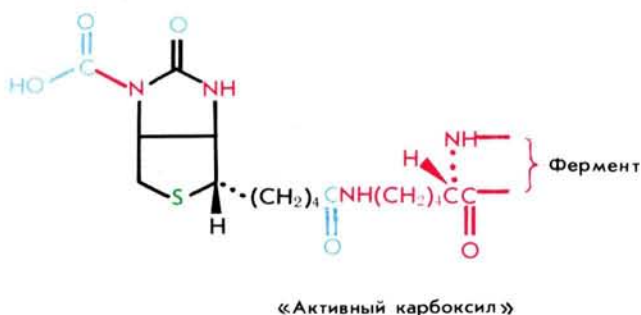
## Витамин Н (биотин, биос II)

В продолжение исследований, начатых еще в 70-х годах прошлого века Л. Пастером и Ю. Либихом и направленных на обнаружение специфических ростовых веществ для дрожжей («биос»), Ф. Кёгль в 1935 г. впервые выделил этот витамин из яичного желтка и назвал его биосом II или биотином. Независимые исследования по выделению фактора роста азотфиксирующих бактерий (коэнзима R) завершились в 1939 г. идентификацией этого фактора с биотином. Наконец, изучение причин дерматита у крыс, возникающего при



скармливания им сырых яиц, привело к выделению в 1939 г. **витамина Н** (от нем. Haut — кожа); тождественность его биотину была доказана в 1940 г. Строение биотина выяснено В. дю Виньо в 1942 г., а первый синтез описан К. А. Фолкерсом с сотрудниками в 1944—1945 гг.

Биохимическую роль биотин выполняет в виде кофермента N<sub>5</sub>-карбоксибиотина, который связывается через ε-аминогруппу лизина с рядом ферментов (метилмалонил-CoA-транскарбоксилазой, ацетил-, пропионил-, метилкротонил- и пируваткарбоксилазами) в форме конъюгата (так называемого «активного карбоксила»), переносящего CO<sub>2</sub> в обратимых реакциях карбоксилирования — декарбоксилирования и транскарбоксилирования при биосинтезе липидов, аминокислот, углеводов, нуклеиновых кислот и других биологически важных веществ.



Недостаток биотина приводит к депигментации кожи и развитию специфического экзематозного дерматита, а также торможению роста и нервным расстройствам. У птиц происходит нарушение обмена веществ, плохое развитие оперения и снижение яйценоскости. Кроме того, биотин необходим растениям, микроорганизмам и вообще любым клеткам, а содержание его в клетках злокачественных опухолей всегда повышено. Природным антивитамином биотина является белок сырых яиц авидин, способный связывать витамин в нерастворимый комплекс. Потребность человека в витамине Н составляет 0,1—0,3 мг/сут и легко удовлетворяется за счет биосинтеза в микрофлоре кишечника.

## Витамины К

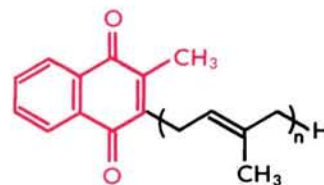
**Витамины К** — это большая группа витаминов коагуляции, или антигеморрагических витаминов (филлохинон и менахиноны).

Витамин К (от нем. Koagulationsvitamin) был открыт в 1929 г. датским ученым Г. Дамом как антигеморрагический фактор у цыплят. Геморрагия (от греч. αιμα — кровь, ρήγνυμι — прорыв) — заболевание, которое связано с нарушением целостности стенок кровеносных сосудов и подкожными и внутримышечными кровотечениями.

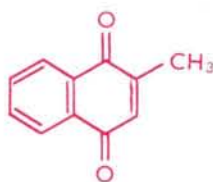
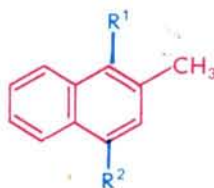
ниями, обусловленными низкой скоростью свертывания крови. Впервые витамин К, позднее названный витамином К<sub>1</sub> (филлохинон), был выделен из люцерны в лаборатории П. Каррера в 1939 г., и в том же году Л. Физером и Е. Дойси было установлено его строение. Из рыбной муки была выделена и охарактеризована группа витаминов К<sub>2</sub> (менахиноны), отличающихся величиной боковой цепи и обозначаемых либо по числу входящих в нее изопреноидных звеньев (менахинон-4, -6, -7, -8, -9), либо по количеству С-атомов цепи (витамины К<sub>2(20)</sub>, К<sub>2(30)</sub>, К<sub>2(35)</sub>, К<sub>2(40)</sub> и К<sub>2(45)</sub>).

Витамины К<sub>1</sub> и К<sub>2</sub> необходимы человеку прежде всего для нормализации или ускорения процесса свертывания крови. Они участвуют не в самом акте свертывания и образования тромба, а в построении протромбина и факторов VII, IX и X этой сложной системы, точнее, в  $\gamma$ -карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты с образованием  $\gamma$ -карбоксизвеньев, необходимых для связывания ионов кальция (см. с. 233). Кроме того, менахиноны являются медиаторами некоторых биохимических окислительно-восстановительных превращений, в частности при фотосинтезе, окислительном фосфорилировании или окислении дигидрооротовой кислоты в оротовую.

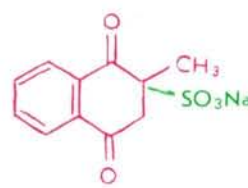
Кроме природных витаминов К<sub>1</sub> и К<sub>2</sub>, известно большое количество их синтетических аналогов, часто обладающих более высокой биологической активностью. Среди них надо упомянуть: менадион (витамин К<sub>3</sub>), который способен алкилироваться в организме до менахинона-4 (К<sub>2(20)</sub>) и рассматривается как промежуточный продукт метаболизма остальных витаминов К; соответствующий гидрохинон (витамин К<sub>4</sub>); аминафтаолы (витамины К<sub>5</sub> и К<sub>6</sub>) и диамин (витамин К<sub>7</sub>); викасол — бисульфитное производное, полученное М. Муром (США) в 1941 г. и независимо в 1943—1944 гг. А. В. Палладиным и М. М. Шемякиным.

Витамин К<sub>2</sub>

Витамин К <sub>2(20)</sub>	n=4
Витамин К <sub>2(30)</sub>	n=6
Витамин К <sub>2(35)</sub>	n=7
Витамин К <sub>2(40)</sub>	n=8
Витамин К <sub>2(45)</sub>	n=9

Витамин К<sub>1</sub>

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Витамин К <sub>4</sub>	OH	OH
Витамин К <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	OH
Витамин К <sub>6</sub>	OH	NH <sub>2</sub>
Витамин К <sub>7</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>



Викасол

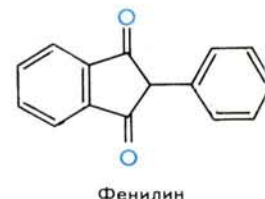
Витаминами К особенно богаты зеленые части растений, кроме того, они вырабатываются в достаточных количествах микрофлорой кишечника. Поэтому недостаток витаминов К бывает только у новорожденных, у взрослых людей он может быть обусловлен либо подавлением кишечных микробов сульфамидами или антибиотиками, либо плохим всасыванием из-за недостаточной выработки его эмульгатора — желчи.

При некоторых заболеваниях (инфаркт миокарда, тромбофлебит и т. п.), связанных с повышением свертываемости крови и образованием тромбов в сосудах, возникает необходимость в приме-



**Хохлов Александр Степанович** (р. 1916), советский химик, член-корреспондент АН СССР (1964). Окончил Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова (1941), с 1959 г. работает в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР. Основные работы посвящены химическому изучению природных биорегуляторов, в частности антибиотиков. Открыл и детально изучил А-фактор — первый представитель биорегуляторов нового типа у микроорганизмов.

нении антивитаминов К (антикоагулянтов). Наиболее известными из них являются дикумарол, его аналоги и производные, а также фенилин.



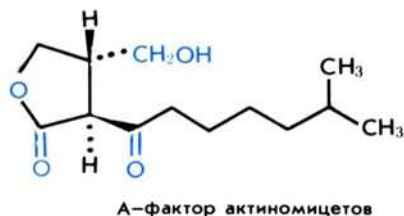
## Витамин N

**Витамин N** (липовая,  $\alpha$ -липовая, или тиоктовая, кислота), обнаруженный в 1951 г. как фактор роста дрожжей, ряда других микроорганизмов и простейших, содержится также во многих растительных и животных организмах и в форме  $\epsilon$ -липоиллизина (связанного с белком) является коферментом мультиферментных



комплексов — пируватдегидрогеназы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы и др., осуществляющих окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетокислот и построение ацильных производных кофермента А. Липовая кислота участвует также в тиол-дисульфидных превращениях различных белков, окислительном фосфорилировании, преобразовании арахидоновой кислоты в простагландин Н и прочих важных биохимических реакциях. Благодаря этому она находит широкое применение в медицине для нормализации липидного обмена, лечения некоторых болезней печени (например, цирроза, болезни Боткина), сахарного диабета, атеросклероза, некоторых отравлений, а также в педиатрии.

Среди веществ, которые, подобно липовой кислоте, оказывают большое влияние на развитие микроорганизмов и условно могут быть причислены к витаминам, можно упомянуть А-фактор актиномицетов, открытый А. С. Хохловым в 1967 г. и отвечающий за продуцирование стрептомицина и других антибиотиков и переход лучистых грибов в стадию споруляции.



Под этим названием известен комплекс флаваноидных соединений, способный, как было показано А. Сент-Дьёрды и группой немецких ученых в 1936 г., частично снимать остроту авитаминоза С, уменьшая проницаемость и ломкость капиллярных кровеносных сосудов (Р — от англ. permeability — проницаемость). Типичными представителями веществ с этой активностью являются гесперидин, открытый В. Б. Брукнером в 1936 г. и содержащийся в значительных количествах в цитрусовых (например, до 8% его находится в высушенных апельсиновых корках), эриодиктин, катехин, кверцетин (флаван желтых цветов) и его гликозид рутин. Они широко используются при гипо- и авитаминозе Р и лечении многих



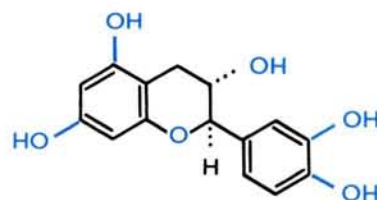
**Брукнер [Bruckner] Виктор** (1900—1980), венгерский химик-органик. Окончил Будапештский политехнический университет (1925), в 1950—1972 гг.— профессор Будапештского университета. Основные работы посвящены органическому синтезу. Изучал таутомерные системы с обратимой N-, O-миграцией ацильных групп. Получил в чистом виде гесперидин и эриодиктин, входящие в группу витамина Р (1936).



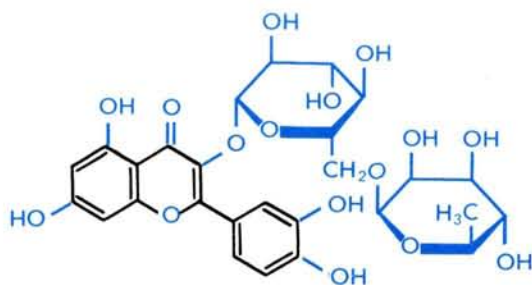
Гесперидин R=CH<sub>3</sub>

Эриодиктин R=H

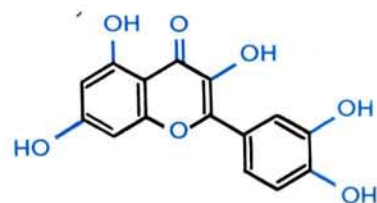
заболеваний кровеносных сосудов (например, «пурпуровой болезни» — тромбопенической пурпуры, геморрагических диатезов, кровоизлияний в сетчатку глаза, лучевой болезни), а также гипертонии, кори, скарлатины, сыпного тифа и т. д.



Катехин



Рутин



Кверцетин

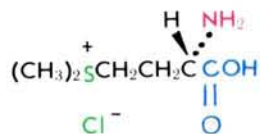
Низкомолекулярные  
биорегуляторы

**Витамины Q** (коферменты Q, или убихиноны) открыты в 1957 г. независимо в лабораториях Р. Мортон и Ф. Крейна, а их строение расшифровано главным образом в работах К. А. Фолкерса (цифровой индекс означает количество изопреноидных звеньев в боковой цепи). Эти соединения синтезируются организмами животных, растениями и микроорганизмами и имеют повсеместное распространение (от лат. ubi-que — везде); благодаря своей липидоподобной гидрофобной структуре они концентрируются во внутренних мембранах митохондрий, микросомах, ядрах и аппарате Гольджи и вместе с менахинонами (витаминами K<sub>2</sub>) участвуют в системе дыхания высших и микроорганизмов, обеспечивая поглощение кислорода, транспорт электронов и окислительное фосфорилирование в митохондриях. Необходимы они также для фотосинтеза в растениях и стабилизации мембран, в которых, подобно токоферолу, но, как правило, более эффективно, предотвращают перекисное окисление ненасыщенных липидов.

В нормальных условиях убихиноны биосинтезируются организмом человека в достаточных количествах, однако при белковой или калорийной недостаточности (голодании) у детей возникают анемия или изменения в костном мозге, которые снимаются введением витамина Q<sub>10</sub>. Убихиноны необходимы также при развитии эмбриона, так как способствуют образованию эритроцитов, и широко применяются в медицине для стимуляции митохондрий миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях и мышечной дистрофии. Напротив, у раковых больных, имеющих повышенные концентрации витаминов Q, полезной оказывается терапия антрациклиновыми антибиотиками (см. с. 744), которые ведут себя как классические авитамины Q.

## Витамин U

**Витамин U** (от лат. ulcus — язва), называемый также противоязвенным фактором и метилметионином, открыт в 1952 г. на основании наблюдений врачей, отметивших лечебное действие капустного сока при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Большие количества витамина содержатся, кроме того, в спарже, петрушке, шпинате, сельдерее, томатах и молоке. В дозах 250—300 мг/сут он оказывает болеутоляющее действие и способствует эпителизации оболочки желудка и кишечника у язвенных больных. Механизм действия этого витамина, являющегося биохимическим донором метильных групп, связан, вероятно, с детоксикацией гистамина и усилением обмена тиамина и холина.



Витамин U (метилметионин)







**Вагнер Егор Егорович** (1849—1903), русский химик-органик. Окончил Казанский университет (1874); в 1882—1886 гг.— профессор Новоалександрийского института сельского хозяйства и лесоводства, а с 1886 г.— Варшавского университета. Основные работы — в области органического синтеза. Открыл реакцию получения вторичных и третичных спиртов действием на карбонильные соединения цинка и алкилгалогенидов (1875, совместно с А. М. Зайцевым) и реакцию окисления непредельных органических соединений раствором  $KMnO_3$  в щелочной среде (1888, реакция Вагнера, или окисление по Вагнеру). Открыл камфеновую перегруппировку на примере перехода борнеола в камфен и обратно (1897, перегруппировка Вагнера — Меервейна).



Рис. 356. Лимон (*Citrus medica*).

что молекулы терпенов содержат  $(C_5)_n$ -атомов ( $n$  — число изопреновых единиц) и построены из изопреновых  $C_5$ -единиц; многие другие природные соединения, построенные аналогично, но потерявшие в ходе биосинтеза часть C-атомов, называют изопреноидами.

В зависимости от числа  $n$  терпены подразделяются на следующие группы:  $C_5$  — гемитерпены,  $C_{10}$  — монотерпены,  $C_{15}$  — сесквитерпены,  $C_{20}$  — дитерпены,  $C_{25}$  — сестертерпены,  $C_{30}$  — тритерпены,  $C_{40}$  — тетратерпены и  $C_{50}$  и более — политерпены.

К классу терпенов относятся некоторые природные гликозиды (сапонины), желтые и оранжевые пигменты растений (каротиноиды, ксантофиллы), каучук, продукты живицы и ряд других веществ.

**Исторический очерк.** Благодаря бактериостатическому действию терпены известны с давних пор и использовались в Древнем Египте для бальзамирования. Летучие масла растений, получившие в тот период известное название *Quinta essentia* (аромат растений), обязаны своими замечательными парфюмерными свойствами присутствию в них соединений этого класса.

Парфюмерная промышленность, использующая в качестве душистых веществ главным образом терпены, возникла в России в 40-х годах прошлого столетия. Многие труды русских и советских ученых, в том числе Е. Е. Вагнера, Н. Д. Зелинского, А. Е. Фаворского, С. С. Намёткина, связанные с исследованиями терпенов и получившие мировое признание, развивались по нескольким основным направлениям: изучение состава эфирных масел, выделение и установление строения их отдельных компонентов, изучение химических превращений терпенов и их синтез.

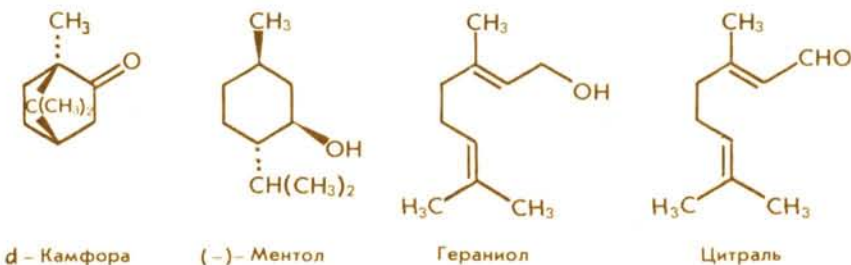
Химия и биохимия терпенов своими успехами в значительной степени обязана работам Л. Ружички (Швейцария), Д. Бартона (Великобритания), К. Джерасси, П. де Майо (США), В. Клайна, В. Хюккеля (Германия), А. Бёрча (Австралия) и других исследователей. К крупным достижениям в области терпенов по праву могут быть также отнесены синтез камфоры из  $\alpha$ -пинена (В. Е. Тищенко), термическая изомеризация  $\alpha$ -пинена в аллооцимен (А. Е. и Б. А. Арбузовы), синтезы витамина А (Н. А. Преображенский, И. Н. Назаров) и др.

В последние годы наиболее интенсивно развиваются исследования в области сесквитерпенов. Так, если до 1964 г. было известно около 200 сесквитерпенов, относящихся к 40 типам углеродного скелета, то уже к 1984 г. было изучено свыше 2500 соединений 75 типов.

## Монотерпены

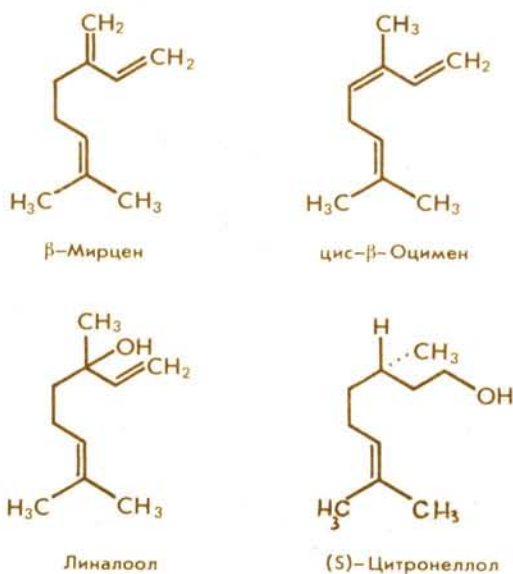
Главные источники монотерпенов — эфирные масла ароматических растений, полученные перегонкой с водяным паром, экстракцией с помощью растворителей или жиров. Для монотерпенов характерен обширный набор структур, обладающих широким спектром биологического действия. Наиболее известным представителем монотерпенов является камфора — средство, усиливающее сердечную деятельность. Синтез камфоры из шавелевой кислоты и диэтилового эфира диметилглутаровой кислоты осуществил в 1889 г. Г. Комппа, однако до начала XX столетия камфору получали главным образом из камфорного дерева *Laurus camphora* L., расту-

шего в тропических странах и Японии, а в СССР — в Абхазии и Аджарии. В настоящее время в мире развито производство синтетической камфоры.



К монотерпенам относятся: ментол, входящий в состав мятного масла и широко используемый в медицине, парфюмерии, кондитерской промышленности; гераниол — монотерпеновый спирт, выделенный из розового и лавандового масел; цитраль — альдегид, входящий в состав масла цитрусовых, и другие соединения. Эфирные масла растений, а также цедра лимона (рис. 356) и других цитрусовых содержат, как правило, сложные смеси монотерпенов.

Монотерпены нектара цветов служат обычно веществами, привлекающими насекомых (аттрактанты). Так, в масле хмеля обнаружены мирцен и оцимен, в лавандовом масле — изомер гераниола линалоол и его ацетат. Оба терпеноида обладают приятным запахом ландыша. В эфирных маслах розы (рис. 357) и герани обнаружено ценное душистое вещество — (S)-цитронеллол. В нектаре цветков шиповника содержатся гераниол и нерол.



**Зелинский Николай Дмитриевич** (1861—1953), советский химик-органик, один из основоположников органического катализа и нефтехимии, академик АН СССР (1929). Окончил Новороссийский университет в Одессе (1884); с 1893 г. — профессор Московского университета, одновременно с 1935 г. работал в Институте органической химии АН СССР (с 1953 г. — ИОХ имени Н. Д. Зелинского). Основные труды посвящены химии углеводородов нефти и их каталитическим превращениям. Герой Социалистического Труда (1945), лауреат премии им. В. И. Ленина (1934), Государственных премий СССР (1942, 1946, 1948).

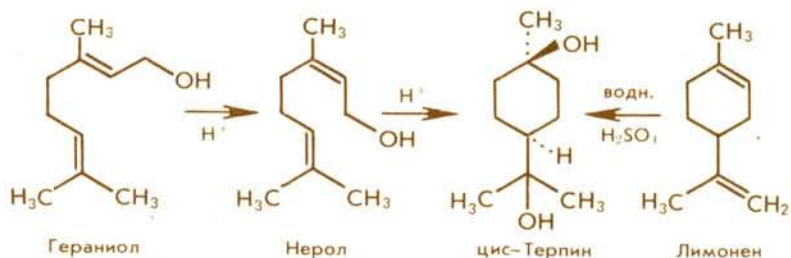


Рис. 357. Шиповник (*Rosa gallica*).



**Намёткин Сергей Семенович** (1876—1950), советский химик-органик, академик АН СССР (1939). Окончил Московский университет (1902), с 1938 г. — профессор Московского университета. Исследовал углеводороды различных классов, установил структуру многих бициклических углеводородов (1911—1916); открыл камфеновую перегруппировку II рода (1925, перегруппировка Намёткина). Автор фундаментальных работ по химии и технологии нефти, синтезу душистых веществ, стимуляторов роста. Лауреат Государственных премий СССР (1943, 1949).

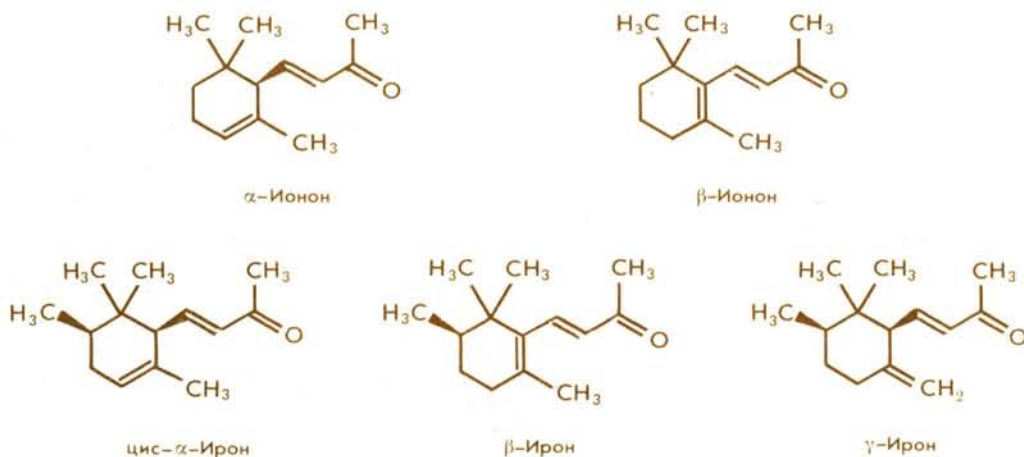
Алифатические монотерпены легко циклизируются под влиянием кислот. Так, гераниол сначала изомеризуется в монотерпен нерол, который далее циклизуется в дигидроксипроизводное терпин. По-



следний может быть получен и при кислотной гидратации лимонена, содержащегося в скипидаре и многих эфирных маслах, например в масле, полученном из лимонной цедры.

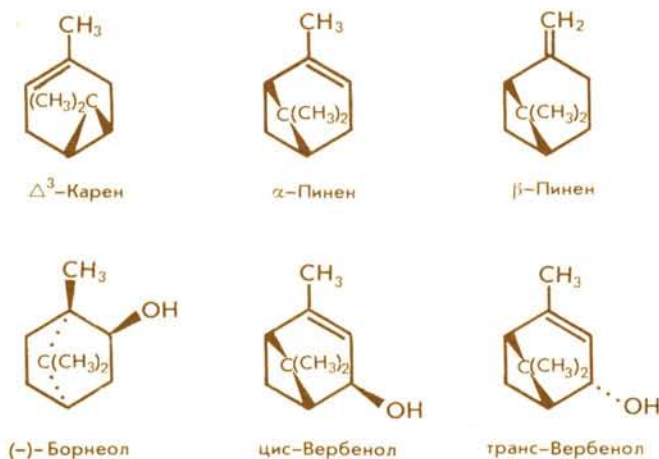
В эфирных маслах фиалки и кедра присутствуют циклические монотерпеноиды  $\alpha$ -ионон и  $\beta$ -ионон, а в масле ириса — родственные им кетоны —  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ироны.

Терпеновые непредельные углеводороды легко образуют внутри- и межмолекулярные перекиси. Так, например, углеводород  $\alpha$ -терпинен переходит во внутримолекулярную перекись — аскаридол (см. с. 663), используемую в химических трансформациях как инициатор цепных реакций.



Свойство терпеновых углеводородов образовывать межмолекулярные перекиси позволяет применять их для приготовления высококачественных красок, используемых в живописи.

Широкое применение в химии, технике и медицине получили скипидар и сосновое масло. Из этих источников дробной разгонкой выделяют такие важные полупродукты, как  $\Delta^3$ -карен,  $\alpha$ -пинен и  $\beta$ -пинен.  $\Delta^3$ -Карен используется для получения оптически активных пиретроидов (см. с. 789), пинены — для получения *цис*- и *транс*-вербенолов, обладающих приятным камфорным запахом и являющихся агрегационными феромонами короеда-типографа *Ips tyrographus* (рис. 358). Из  $\alpha$ -пинена легко образуется монотерпеновый спирт (—)-борнеол (содержащийся также в хвое пихты сибирской в виде ацетата), окислением которого получают (—)-камфору.



**Арбузов Борис Александрович** (р. 1903), советский химик, академик АН СССР (1953). Окончил Казанский институт сельского хозяйства и лесоводства (1926), в 1965—1977 гг. — директор Института органической и физической химии АН СССР. Основные работы посвящены химии терпенов, диеновых и фосфорорганических соединений. Совместно с А. Е. Арбузовым открыл реакцию образования свободных радикалов триарилметанового ряда из триарилбромметана (1929). Герой Социалистического Труда (1969), лауреат Ленинской (1978) и Государственной (1951) премий СССР.

## Сесквитерпены

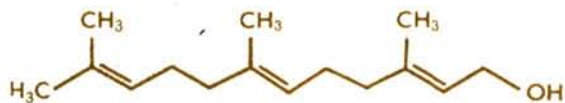
Развитие химии сесквитерпеноидов в значительной степени связано с трудами швейцарских ученых Л. Ружички, А. Эшенмозера и особенно Х. Шинца, а позднее Ф. Больмана. Сесквитерпеноиды содержатся в различных эфирных маслах растений и смолах (бальзамах). Основным биогенетическим предшественником сесквитерпеноидов и родственных им природных соединений является фарнезилпирофосфат. Соответствующий ему сесквитерпеновый спирт фарнезол обнаружен в свободном виде в эфирном масле цветущей липы. К сесквитерпенам, например, относятся ювенильные гормоны 0—III, ювабион (см. с. 779), влияющие на метаморфоз насекомых; душистое вещество дендролазин; растительный антифидант глауколид А (высокотоксичный для совки *Spodoptera ornithogallii*). В масле ириса обнаружен бициклический дикетон — акорон, обладающий парфюмерными свойствами и использующийся для создания редких композиций французских духов.

В эту же группу терпенов входят высокоактивные соединения, такие, как фитоалексины, защищающие растения от болезней, ихтиотоксины, обладающие высокой токсичностью для рыб, а также многочисленные сесквитерпеновые лактоны, сходные, например, с глауколидом или сантонином (см. с. 663), проявляющие широ-

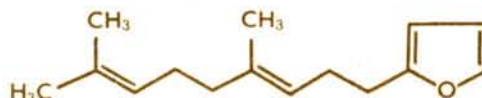


Рис. 358. Вредитель хвойных пород деревьев короед-типограф; в древесине под корой прогрызает ходы и брачные камеры.

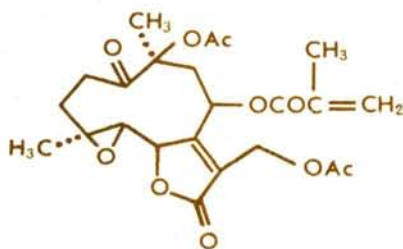
кий спектр биологической активности. Некоторые из сесквитерпенов (аналогично ди- и тритерпенам) в качестве биохимических маркеров нефти используются для прогнозирования нефтяных запасов в недрах Земли.



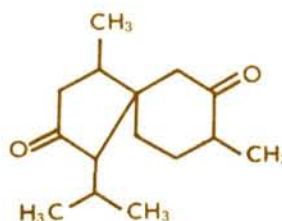
Фарнезол



Дендролазин



Глауколид А



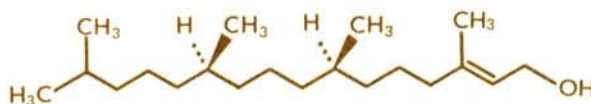
Акорон

## Дитерпены

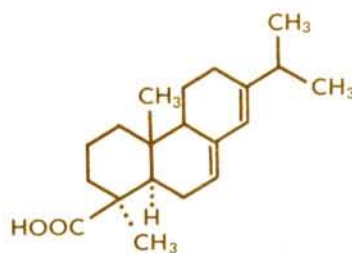
Дитерпены широко распространены в природе и выделяются обычно из высококипящих фракций эфирных масел растений. Дитерпенами являются: фитол, входящий в состав молекул хлорофилла и токоферолов (см. с. 686), витамин А (см. с. 669), смоляные кислоты (например, абиетиновая кислота), гибберелловые кислоты (см. с. 717), инсектицид *цис*-озовая кислота и другие соединения.



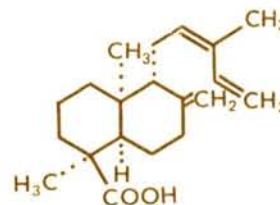
**Бёрч (Birch) Артур** (р. 1915), австралийский химик-органик, иностранный член АН СССР (1976). Образование получил в Сиднейском и Оксфордском университетах, с 1970 г. — профессор Австралийского национального университета в Канберре. В 1976—1986 гг. — президент Австралийской Академии наук. Основные научные исследования посвящены синтезу природных соединений. Открыл реакцию селективного восстановления ароматических соединений действием натрия и спирта в жидком аммиаке (1949, восстановление по Бёрчу).



Фитол

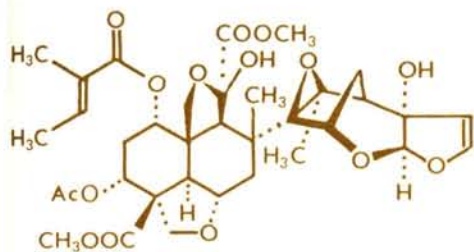


Абиетиновая кислота

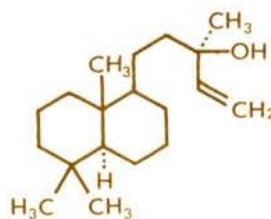


цис-Озовая кислота

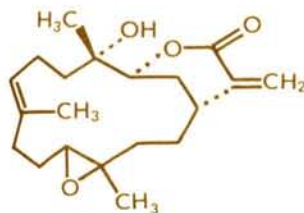
В 1975 г. К. Наканиси (США) из африканского растения *Azadirachta indica* выделил дитерпеноид азодирахтин, защищающий растение от пустынной саранчи *Schistocerca gregaria*.



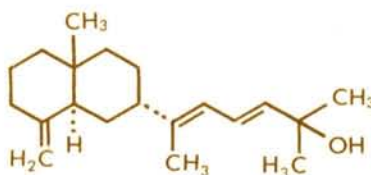
Азадирахтин



Маноол



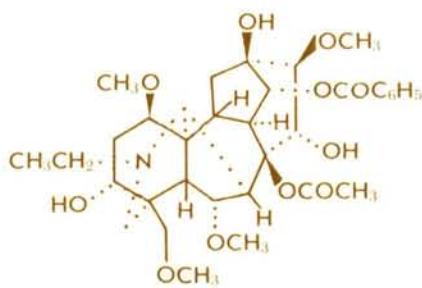
Флексибилид



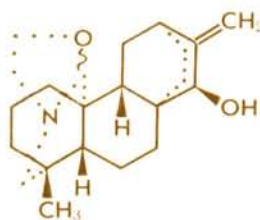
FN-45

Природные дитерпеноиды — ценные лекарственные препараты, например противовирусный препарат — маноол; некоторые из них, как и сесквитерпены, являются ихтиотоксинами (флексибилид).

Недавно установлено (Дж. Колль, Австралия, 1984), что дитерпен FN-45, продуцируемый мягким кораллом *Gambusia officinis*, высокотоксичен в малых концентрациях для других видов кораллов, что позволяет ему вытеснить их из зоны обитания.



Аконитин



Атизин

К группе дитерпеноидов относятся и некоторые природные алкалоиды аконита (аконитин, атизин и др.).

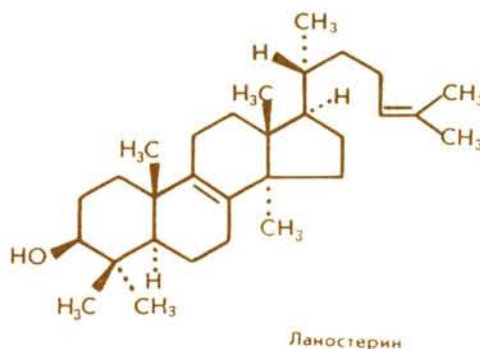
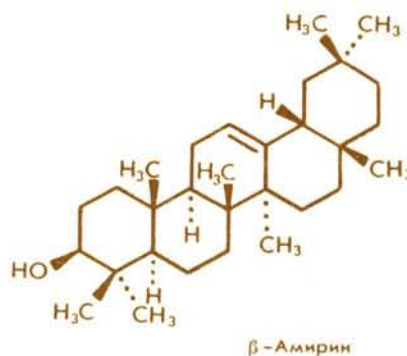
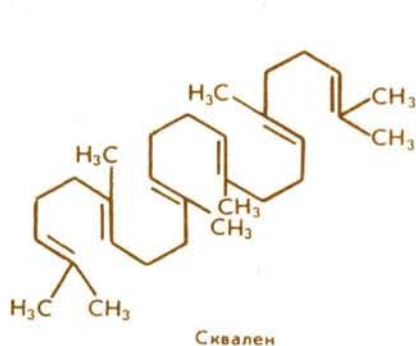


**Назаров Иван Николаевич** (1906—1957), советский химик-органик, академик АН СССР (1953). Окончил Сельскохозяйственную академию им. К. А. Тимирязева (1931), с 1935 г. — заведующий лабораторией Института органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР. Основные работы посвящены химии ацетилена и его производных, а также синтезу ряда физиологически активных соединений (стероидные гормоны, промедол, витамин А и другие). Лауреат Государственных премий СССР (1942, 1946).



**Комппа [Котрра] Густав** (1867—1949), финский химик-органик. Окончил Политехнический институт в Хельсинки (1890), с 1892 г. работал в Цюрихе с Л. Гольдшмидтом. Занимался исследованиями в области синтетической органической и аналитической химии, внес значительный вклад в изучение кислородсодержащих производных терпенов, в частности осуществил синтез камфоры (1889).

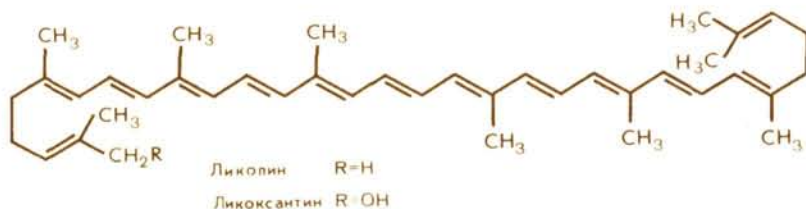
Эти довольно сложные в структурном отношении природные терпены построены из 6 изопреновых единиц. Тритерпены содержатся в большинстве растений как в свободном виде, так и в виде гликозидов (сапонины). Среди тритерпенов, обнаруженных в животных организмах, в первую очередь следует упомянуть сквален и ланостерин, а также тритерпены морских беспозвоночных. Структуры многих тритерпенов было установлено благодаря исследованиям Л. Ружички, О. Егера (Швейцария), К. Блоха, К. Джерасси (США) и др.



Широко распространенные природные тритерпены представляют собой производные класса амиринов, или олеананов. Гликозиды амиринов входят в состав тонизирующего активного начала женьшеня и лимонника китайского. Бахчевые культуры содержат большую группу (до 50 соединений) тритерпенов (известных под общим названием кукурбитацины), обладающих горьким, неприятным вкусом.



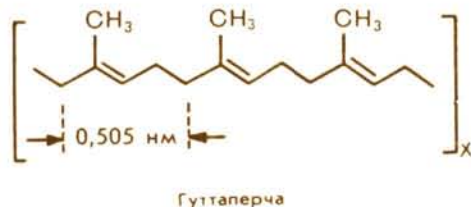
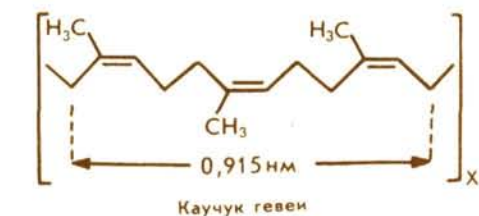
Желтые и красные пигменты растений и животных представляют собой в основном тетратерпены. Благодаря работам швейцарских ученых Л. Цехмайстера, О. Ислера, П. Каррера они были подробно изучены и некоторые из них синтезированы. Среди тетратерпенов наиболее известны каротины (провитамины А) (см. с. 670), ксантофиллы, ликопины и ксантины, используемые в качестве красителей в пищевой промышленности.



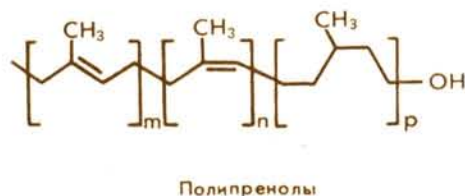
**Джерасси [Djerassi] Карл** (р. 1923), американский химик. Окончил Висконсинский университет (1945), с 1959 г.— профессор Стэнфордского университета. Основные работы посвящены химии природных соединений, изучению их строения с помощью физических методов. Синтезировал гормон кортизон, разработал способы получения гормонов эстрона и эстрадиола.

Политерпены

К терпенам этой группы относятся такие природные соединения, как каучук (*цис*-1, 4-полиизопрен), гуттаперча (*транс*-1, 4-полиизопрен) и полипренолы.



x = 1000 - 5000



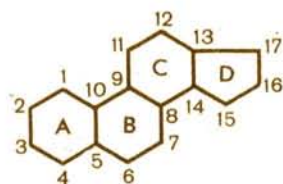
m = 3 - 5, n = 3 - 6,  
p = 0 - 4



**Ружичка [Ruzicka] Леопольд Стефан** (1887—1976), швейцарский химик-органик, иностранный член АН СССР (1958). Окончил Высшую техническую школу в Карлсруэ (1910), в 1923—1925 гг. и 1929—1957 гг.— профессор Высшей технической школы в Цюрихе. Основные работы — по изучению биосинтеза и строения терпенов. Предложил способ определения углеродного скелета сесквитерпенов (1921). Осуществил синтез алициклических кетонов с числом углеродных атомов от 8 до 34 (1920—1934), гормонов андростерона и тестостерона (1934—1935); определил структуру сантониона (1930), абиетиновой кислоты (1932). Лауреат Нобелевской премии по химии (1939).

Практическая значимость природных каучуков общеизвестна. Полипренолы же обнаружены и изучены сравнительно недавно. Оказалось, что они играют существенную роль в биосинтезе полисахаридов клеточных стенок, являясь мембраноактивными участниками транспорта углеводов.

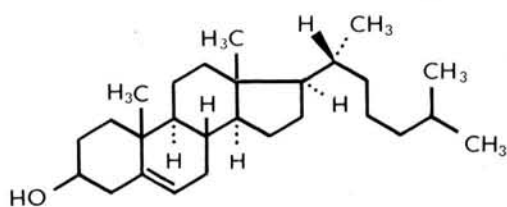
## Стероиды



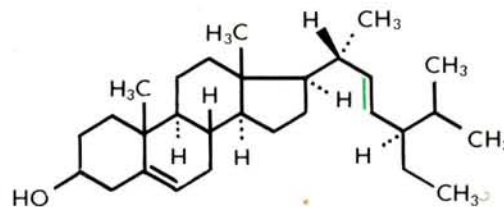
Эстран  
(пергидроциклопентао-  
фенантрен)

К стероидам относится большая группа биологически важных соединений, в основе структуры которых лежит скелет пергидроциклопентанофенантрена. Среди стероидов — половые гормоны, сердечные гликозиды, желчные кислоты, витамины, алкалоиды, регуляторы роста растений. Сотни физиологически активных соединений стероидного типа, нашедшие применение в медицинской практике, получены в настоящее время синтетически. Химия стероидов — одно из классических направлений биоорганической химии.

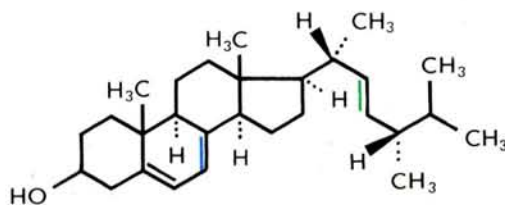
Свое начало стероиды берут от стеринов — алициклических липидоподобных веществ природного происхождения. Как правило, стерины представляют собой кристаллические одноатомные спирты, выделенные из неомыляемой фракции липидов. Различают зоостерины (из животных), фитостерины (из растений), микостерины (из грибов) и стерины микроорганизмов. Наиболее известный среди стеринов — холестерин, содержащийся почти во всех тканях животного организма. Особенно много холестерина в центральной и периферической нервных системах, кожном сале, почках и т. п.; так называемые желчные камни иногда на 90% состоят из холестерина (от греч. *χολη* — желчь и *στερεος* — твердый). Метаболизм холестерина играет важную роль в организме — при некоторых патологических отклонениях, например при атеросклерозе, холестерин откладывается на стенках кровеносных сосудов. Много холестерина содержится в молоке, сливочном масле, яичном желтке.



Холестерин

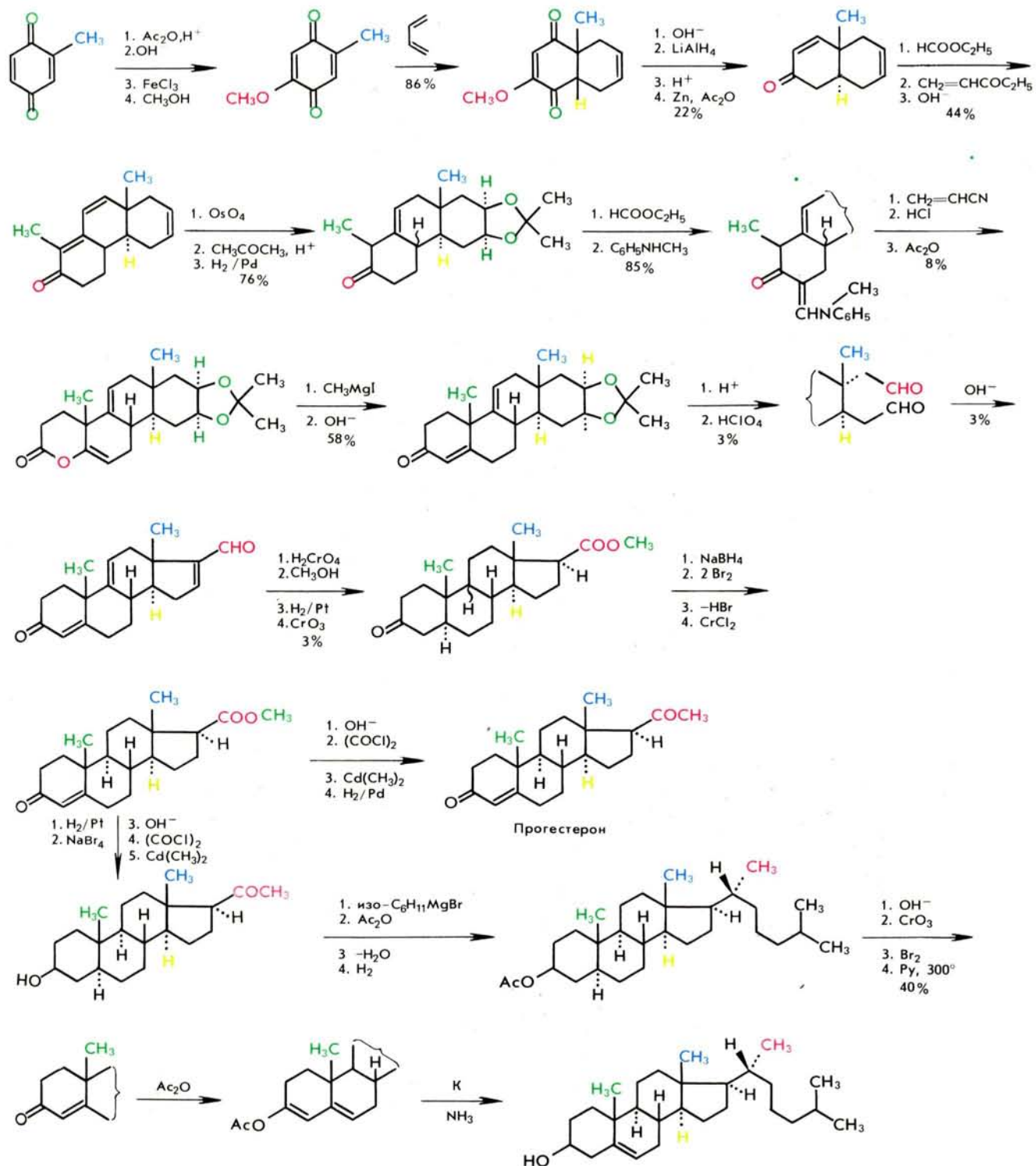


Стигмастерин



Эргостерин

## Полный синтез холестерина





**Бутенандт [Butenandt] Адольф Фридрих** (р. 1903), немецкий химик и биохимик. Окончил Гёттингенский университет (1927); в 1956—1972 гг. — профессор Мюнхенского университета, в 1936—1966 гг. — директор Института биохимии Общества М. Планка. Основные работы посвящены химии половых гормонов и разработке методов их синтеза. Установил структуру и синтезировал эстрон (1929), андростерон (1931), прогестерон (1934) и тестостерон (1939). Выделил феромон тутового шелкопряда бомбикол, установил химическое строение и осуществил его синтез (1961). Разработал метод получения кортизона. Лауреат Нобелевской премии по химии (1939, совместно с Л. Ружичкой).

Среди других стероидов следует упомянуть стигмастерин, имеющий растительное происхождение (калабарские соевые бобы), а также выделенный из дрожжей эргостерин — предшественник витамина D.

Холестерин открыт М. Э. Шеврёлем в 1815 г. Как установлено в настоящее время, биосинтез холестерина проходит теми же основными путями, что и биосинтез тритерпенов (см. с. 693). Установление строения холестерина потребовало свыше столетия работы многих поколений химиков и было закончено лишь в 1934 г.; окончательно подтверждено химическим синтезом холестерина, явившимся одним из первых полных синтезов веществ стероидной природы, осуществленным Р. Б. Вудвордом в 1951 г.

## Половые гормоны

Важнейшие среди стероидных гормонов — женские (эстрогены, гестагены) и мужские (андрогены) половые гормоны, необходимые для нормального развития и функционирования половых органов, развития вторичных половых признаков и продолжения жизни.

Эстрогены объединяют группу производных циклопентанооктагидрофенантрена, имеющих ароматическое кольцо А. Впервые эстрогены обнаружены Б. Зондеком (Германия) в моче беременных женщин в 1927 г. Позднее в 1929—1932 гг. А. Бутенандт (Германия) выделил в кристаллическом состоянии гормон, названный им эстроном (от англ. oestrus — течка), и установил его строение. В этот же период Е. А. Дойзи (США) выделил два других эстрогена — эстриол и эстрадиол. Впоследствии было установлено, что наиболее активным из них является эстрадиол.

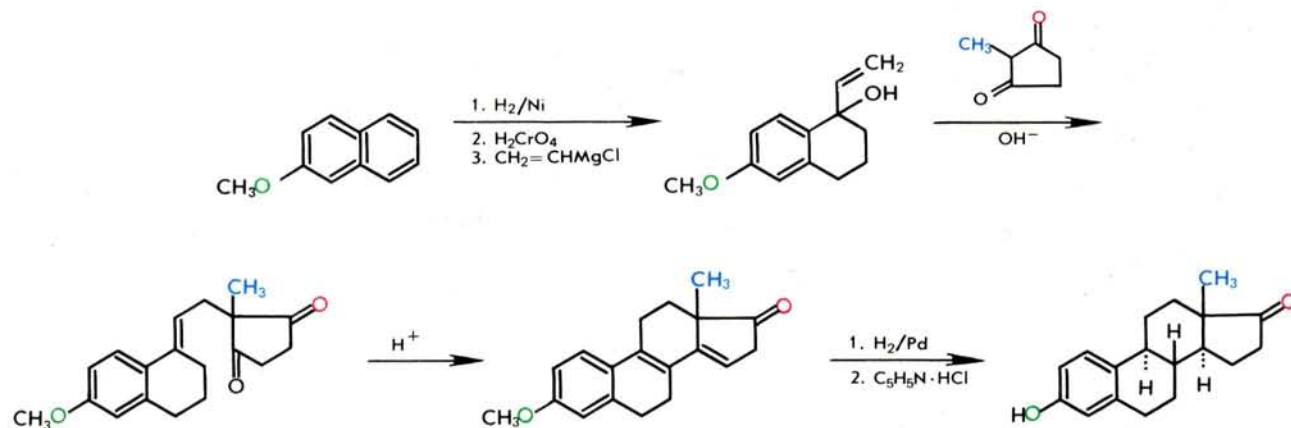
Эстрон и другие эстрогены используются для лечения половой недостаточности, при климактерических расстройствах, гипертонии, онкологических и других заболеваниях.

Интересно, что эстрогены содержатся и в растениях — кокосовых орехах, цветках ивы и т. п.



Первый полный синтез эстрогена осуществлен в 1948 г. Г. Аннером и К. Мишером (Швейцария). В настоящее время для медицинских целей эстрогены получают в промышленных условиях химическим синтезом. Простой синтез эстрогена был предложен И. В. Торговым (СССР, 1962).

Полный синтез эстрогена по И. В. Торгову



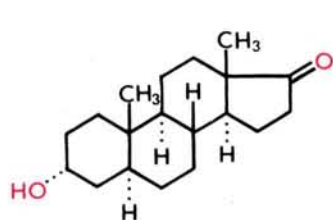
Стероидные гормоны, известные под названием андрогены (от греч.  $\alpha\nu\delta\rho\zeta$  — мужской,  $\gamma\epsilon\nu\eta\zeta$  — образовывать), наряду с влиянием на эндокринную систему человека, обладают сильным анаболическим эффектом. Их недостаток приводит к нарушениям азотистого и фосфорного обменов, атрофии скелетной мускулатуры и другим расстройствам.

В 1931 г. А. Бутенандт из мочи человека выделил первый андроген, названный им андростероном. Позднее в 1935 г. Э. Лакье (Германия) показал, что это соединение является метаболитом, а истинный мужской половой гормон — тестостерон, содержащийся в тестикулах.

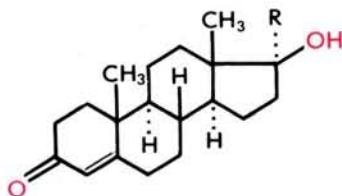
Введение таких гормонов (или просто пересадка семенников) кастрированным петушкам приводит к восстановлению вторичных половых признаков — отрастают гребешок и борода, и они вновь начинают проявлять половую активность.



**Торгов Игорь Владимирович** (р. 1912), советский химик-биоорганик, член-корреспондент АН СССР (1972). Окончил Казанский химико-технологический институт (1937), с 1959 г. работает в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР. Основные работы посвящены химии стероидов. Открыл реакцию конденсации винилкарбинолов с  $\beta$ -дикетонами (реакция Торгова), которая была положена в основу промышленного способа получения стероидных гормонов.



Андростерон



Тестостерон  $R=H$

17 $\alpha$ -Метилтестостерон  $R=CH_3$



**Рейхштейн [Reichstein] Тадеуш** (р. 1897), швейцарский химик-органик. Окончил Высшую техническую школу в Цюрихе (1922), с 1934 г. — в Базельском университете. Исследовал гормоны коры надпочечников. Выделил кортизон и установил его химическое строение (1936—1940). Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1950, совместно с Э. Кендаллом и Ф. Хенчем).

Первые синтетические работы в области андрогенов выполнил в 1934 г. Л. Ружичка (Швейцария). Ему удалось получить высокоактивный  $17\alpha$ -метилтестостерон — первый искусственный гормон, широко используемый в настоящее время в качестве орального андрогена, не разрушаемого ферментами желудочно-кишечного тракта.

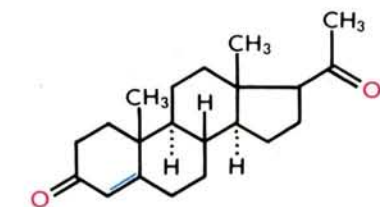
Промышленное получение андрогенов в качестве лекарственных препаратов осуществляется на основе частичного синтеза из природного стероидного алкалоида соласодина или агликона одного из сапонинов — диосгенина.

Гестагены — стероидные гормоны, связанные с функцией яичников, в которых находятся граафовы пузырьки, наполненные фолликулярной жидкостью. С наступлением половой зрелости эти пузырьки постепенно лопаются, освобождая яйцеклетку (овуляция). Оставшаяся часть фолликулы разрастается, образует так называемое желтое тело (*corpus luteum*), представляющее собой своего рода железу внутренней секреции, которая сохраняется на протяжении беременности и продуцирует гормон прогестерон. Этот гормон обнаружен в 1928 г. В. М. Алленом (США), а строение его установлено А. Бутенандтом в 1934 г. частичным синтезом из стигмастерина.

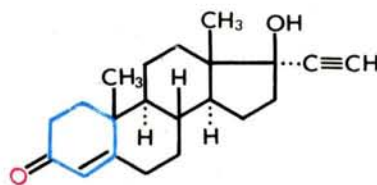
Прогестерон, а также его физиологически активный метаболит  $5\alpha$ -прегнандиол препятствуют созреванию новых яйцеклеток; они вызывают изменения слизистой оболочки матки, подготавливая ее к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, и предупреждают преждевременные роды.

Известен ряд синтетических аналогов прогестерона, проявляющих аналогичную активность. Характерным свойством этих лекарственных препаратов является способность оказывать терапевтическое действие при пероральном применении. Среди них следует в первую очередь назвать прегнин (этистерон), применяемый для прекращения патологических маточных кровотечений, норэтинодрел и местранол, входящие в состав пероральных контрацептивных средств и способные эффективно тормозить овуляцию.

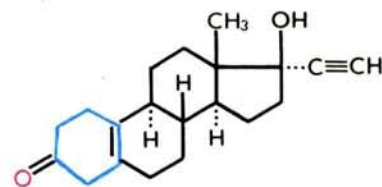
Следует, однако, упомянуть, что бесконтрольное использование противозачаточных препаратов такого рода может вызвать ряд нежелательных последствий: заболевание диабетом, нарушения функций печени, изменение формулы крови.



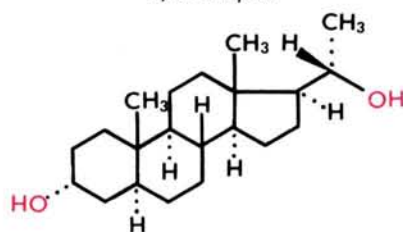
Прогестерон



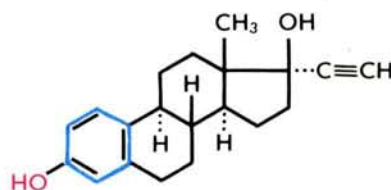
Прегнин



Норэтинодрел



5α-Прегнандиол



Местранол

Гормоны коры надпочечников (кортикоиды) — особая группа стероидных гормонов, имеющих прегнанный скелет. Факт их существования установлен в 1927—1930 гг. В последующие годы Е. К. Кендал (США, 1934—1937), О. Винтерштейнер (Германия, 1935—1937) и Т. Рейхштейн (Швейцария, 1935—1940) выделили и установили строение многих стероидных кортикоидов; среди них главными являются дезоксикортикостерон, кортизол, кортизон, кортикостерон. В 1953 г. С. А. Симпсон (Швейцария) из коры надпочечников выделил еще один высокоактивный кортикоид — альдостерон (электрокортин). К настоящему времени изучено около 40 природных кортикоидов.

Кортикоиды можно разделить на две большие группы. Первая участвует в регуляции углеводного обмена (глюкокортикоиды: кортизол, кортизон и др.), вторая регулирует водный и ионный обмен (минералокортикоиды: альдостерон, дезоксикортикостерон и др.). Кортикоиды крайне важны для жизнедеятельности человека и животных. После удаления надпочечников (адреноэктоми) животные погибают через несколько дней, а инъекция кортикоидных препаратов сохраняет им жизнь. Значительный вклад в исследование кортикоидов внес Д. Бартон.

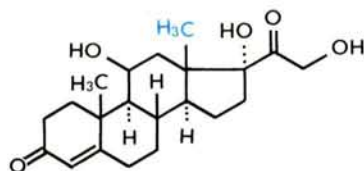
Нарушения функции коры надпочечников приводят к тяжелым заболеваниям: изменяется формула крови, развивается сахарный диабет, нарушаются обмен углеводов и отложение гликогена в печени.

Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным, противошоковым, антиаллергическим действием. Для них характерна иммунодепрессивная активность, что важно при трансплантации органов с целью предупреждения их отторжения.

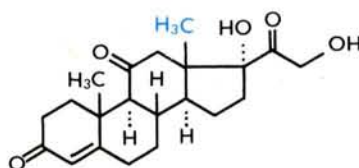
Кортикоиды широко используются при лечении бронхиальной астмы, экзем, болезни Аддисона, инфекционного гепатита, артритов, астении и других заболеваний. Их можно получать непосредственно из коркового слоя надпочечников крупного рогатого скота (около 100 мкг из одного животного) или синтетически. В частности, синтез кортизона осуществлен в 1948 г. Л. Сареттом (США).



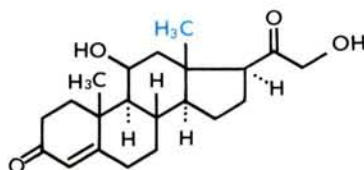
**Бартон (Barton) Дерек Гаролд Ричард** (р. 1918), английский химик. Окончил Королевский химический колледж в Лондоне (1940); с 1978 г. — директор Института химии природных веществ в Жиф-сюр-Ивет (Франция), с 1986 г. — в исследовательском центре Техасского университета (США). Основные работы посвящены органической химии и химии природных соединений. Создатель конформационного анализа. Открыл (1960) фотохимическую перегруппировку нитритов в нитрозосоединения и далее в оксимы (реакция Бартон), которая привела к простому синтезу альдостерона. Лауреат Нобелевской премии по химии (1969, совместно с О. Хасселем).



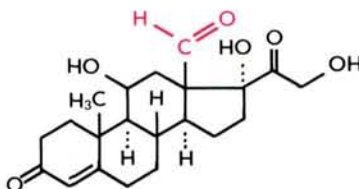
Кортизол



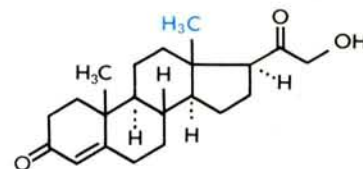
Кортизон



Кортикостерон

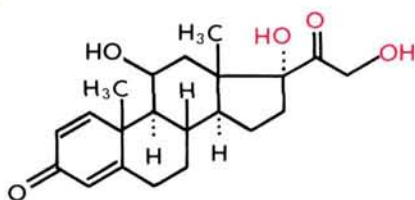


Альдостерон

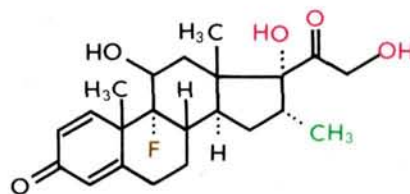


Дезоксикортикостерон

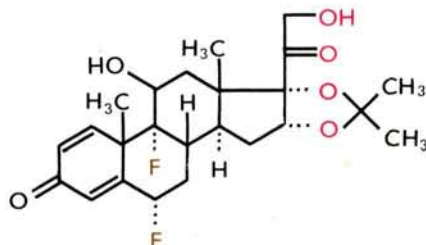
За последние 20—25 лет фармацевтическая промышленность освоила технологию получения различных кортикоидов из соласодина и диосгенина (см. с. 712—713) или родственных им природных соединений растительного происхождения, что позволило провести разнообразные модификации молекул кортикоидов и проверить биологическое действие полученных аналогов. В ряде случаев биологическая активность последних в сотни раз превышала активность природных соединений. Некоторые из аналогов нашли широкое применение в медицинской практике. Среди них следует упомянуть преднизолон, используемый при лечении полиартритов, нейродермитов, экземы; дексаметазон — противовоспалительный и противоаллергический препарат; синалар — препарат для лечения псориаза, воспалительных процессов кожи; локакортен,



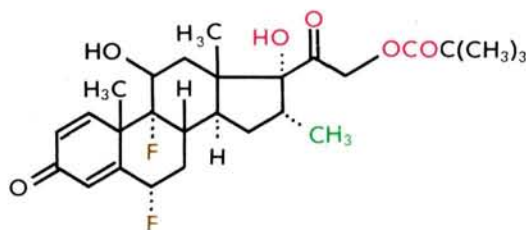
Преднизолон



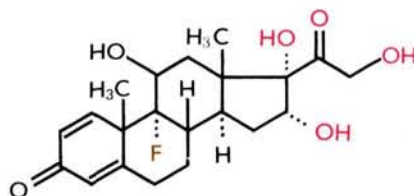
Дексаметазон



Синалар



Локакортен



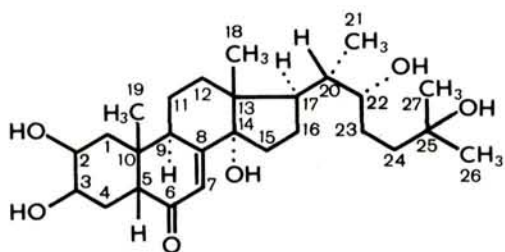
Триамцинолон

применяемый для лечения рожи и других дерматозов, триамцинолон — противовоспалительный и антиэкссудативный препарат и ряд других.

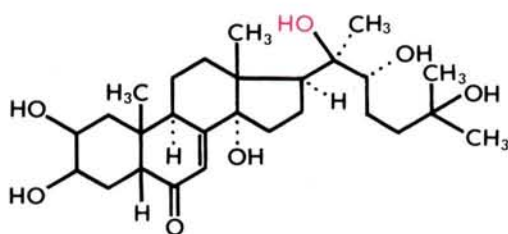
На примере этих модифицированных кортикоидов впервые показано, что введение атома фтора в молекулу природного соединения может привести к значительному повышению физиологической активности и устранению ряда побочных эффектов.



В 1954 г. А. Бутенандт и П. Карлсон выделили из коконов тутового шелкопряда стероидный гормон ( $\alpha$ -экдизон), ответственный за линьку насекомого (25 мг из 500 кг коконов). Структура этого гормона, получившего название «экдизон» (от англ. ecdysis — линька), было окончательно установлено с помощью рентгеноструктурного анализа в 1965 г. Год спустя было показано, что этот гормон является родоначальником большой группы экдистероидов, контролирующей линьку членистоногих. Так, К. Наканиси выделил и установил строение другого гормона с аналогичной активностью — экдистерона (20-гидроксиэкдизона, или  $\beta$ -экдизона).



$\alpha$ -Экдизон



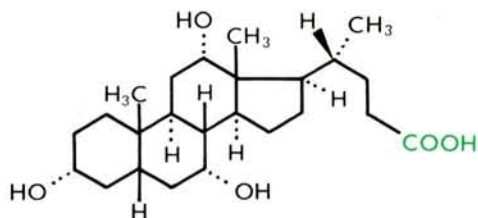
$\beta$ -Экдизон (экдистерон)

Широкий поиск в других природных источниках привел к открытию поразительного факта: экдистероиды насекомых были найдены также в различных растениях и морских членистоногих. В соответствии с этим экдистероиды делят на две большие подгруппы: фито- и зооэкдистероиды, насчитывающие многие десятки соединений. Фитоэкдистероиды часто высокотоксичны для насекомых и вызывают у них метаморфоз, приводящий к появлению стерильных особей. В последние годы утвердилась точка зрения, что образование фитоэкдистероидов в растениях служит одним из способов их самозащиты от вредителей.

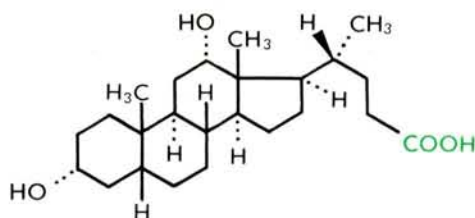
Содержание экдистероидов в растениях (например, в папоротнике, австралийском хвойном дереве *Podocarpus elatus* и ряде среднеазиатских растений) настолько высоко, что они могут быть получены для практического использования. Так, экдистерон, выделяемый из растений в количествах до нескольких килограммов, прошел уже широкие клинические испытания и вводится в медицинскую практику как сильный адаптоген.

Низкомолекулярные  
биорегуляторы

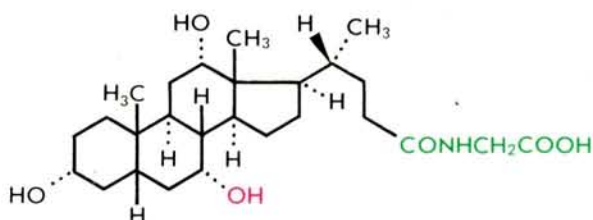
Основной составной частью желчи, образующейся в печени животных и человека, являются натриевые соли желчных кислот. Среди них наиболее известны холевая, дезоксихолевая и гликохолевая кислоты.



Холевая кислота



Дезоксихолевая кислота



Гликохолевая кислота



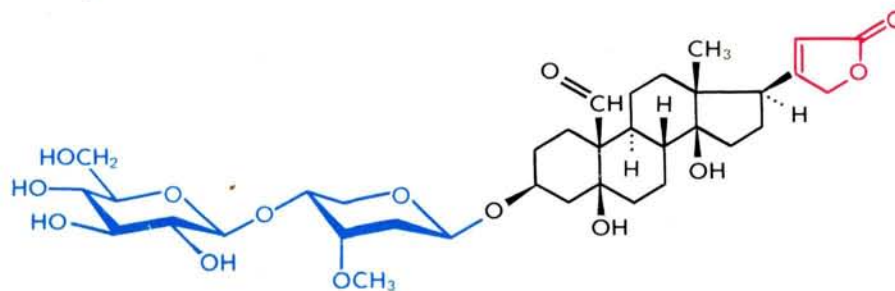
**Виндаус [Windaus] Адольф Отто Рейнгольд** (1876—1959), немецкий химик и биохимик. Образование получил в Берлинском и Фрейбургском университетах. Изучал структуру стероидов, установил строение желчных кислот и холестерина. Открыл образование витамина D из эргостерина. Лауреат Нобелевской премии по химии (1928).

Эти стероидные соединения обладают свойствами природных детергентов и могут переводить нерастворимые в воде вещества в растворимое или мелкодисперсное состояние, что способствует ускорению ресорбции жиров в кишечном тракте. Основным источником желчных кислот служит желчь крупного рогатого скота. Содержащаяся в ней холевая кислота является удобным исходным соединением для промышленного синтеза кортикоидов (например, кортизона). Натриевая соль дезоксихолевой кислоты вследствие своей уникальной способности давать с липидами, каротином и другими соединениями растворимые в воде комплексы (клатраты) нашла широкое применение в биохимических экспериментах.

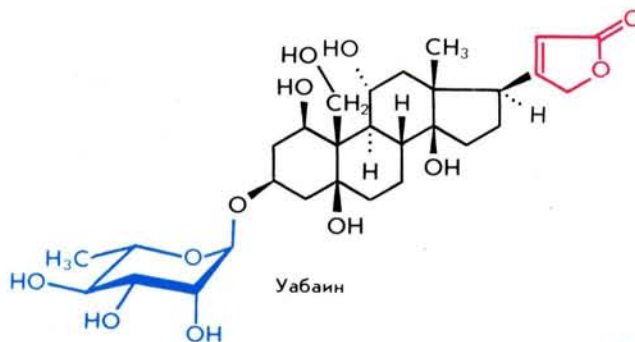
## Сердечные гликозиды

Большая группа стероидных гликозидов растительного и животного происхождения объединена под общим названием — сердечно-активные, или кардиотонические, вещества. В малых концентрациях они нормализуют работу сердечной мышцы, а в больших дозах вызывают остановку сердца в систоле. Эти соединения содержатся

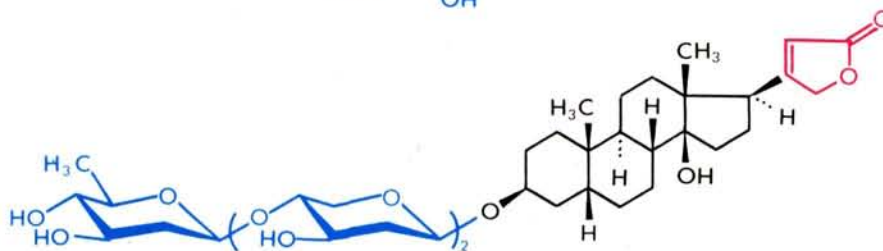
во многих растениях, распространенных по всему миру: в лютиковых (Ranunculaceae), норичковых (Scrophulariaceae), кутровых (Asteraceae), лилейных (Liliaceae), шелковице (Moraceae) и др. Ядовитые свойства некоторых растений известны давно: южно-африканские зулусы, например, использовали их в качестве яда для копий и стрел, а в средние века настойки пурпурной наперстянки (*Digitalis purpurea*) применяли для испытания «судом божьим».



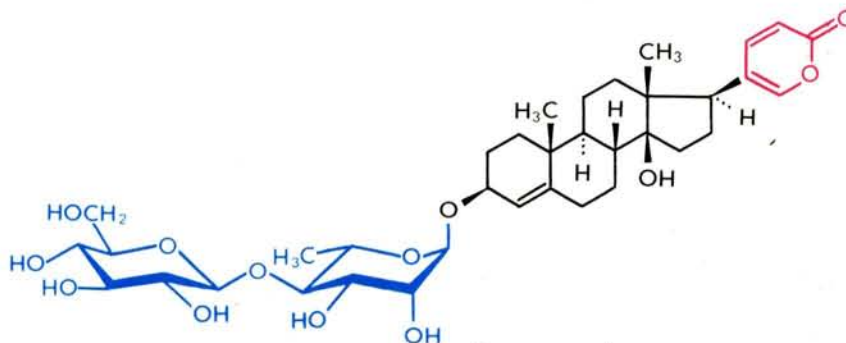
Строфантин



Уабин



Дигитоксин



Сцилларен А

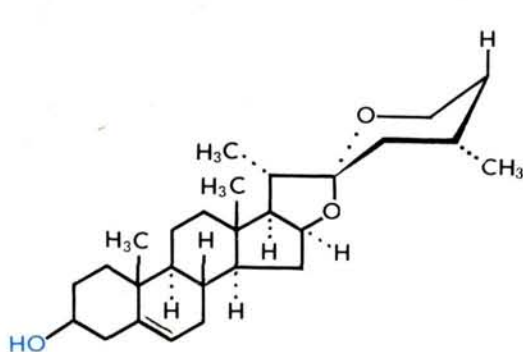
Выяснение строения сердечных гликозидов заняло около 30 лет (1910—1940), и наибольший вклад в решение этой проблемы внесли А. Виндаус, Т. Рейхштейн, Г. Килиани и А. Штолль.

Сердечные гликозиды представляют собой гликозилированные по гидроксилу в положении 3 ненасыщенные стероидные лактоны. Их агликоны содержат А/В и С/Д *цис*-сочлененные стероидные системы и пяти- (карденолиды) или шестичленные (буфадиенолиды) лактонные кольца, причем растительные буфадиенолиды структурно близки агликонам буфотоксинов (см. с. 763). В отличие от своих агликонов, которые обычно не намного менее токсичны, сердечные гликозиды концентрируются в сердечной мышце, и их содержание в ней в 10—40 раз выше, чем в других тканях организма.

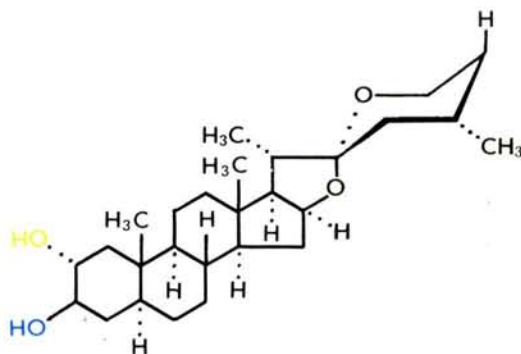
В качестве типичных представителей сердечных гликозидов с карденолидным агликоном можно назвать строфантин из различных видов строфанта (*Strophanthus*), дигитоксин из наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea*), а также убаин из *S. gratus* и *Asokanthera ouabaio*, широко применяющийся и в нейрофизиологических исследованиях. Из сердечных гликозидов с буфадиенолидным агликоном следует упомянуть сцилларен А из морского лука (*Scilla maritima*), используемый для лечения сердечных и почечных заболеваний.

## Стероидные сапонины

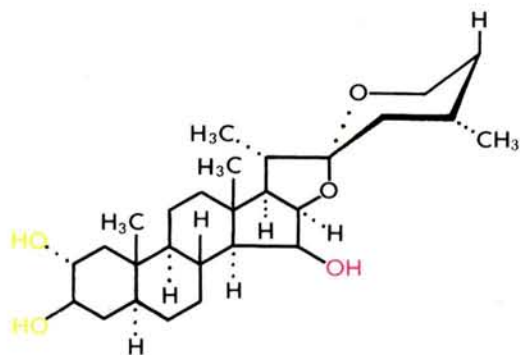
Ряд стероидных растительных гликозидов обладает свойствами сильных детергентов, образуя с водой устойчивую пену, в связи с чем они получили общее название — сапонины. Эти соединения используются в качестве пенообразователей (например, в огнетушителях). Наиболее распространенным является дигитонин (см. с. 561), его гликозид — сапогенин (дигитогенин) соединен с 5 остатками углеводов (2 глюкозы, 2 галактозы и ксилоза). Диосгенин и гитогенин, выделенные из дигиталисы, служат важными исходными соединениями для промышленного синтеза стероидных гормонов.



Диосгенин



Гитогенин

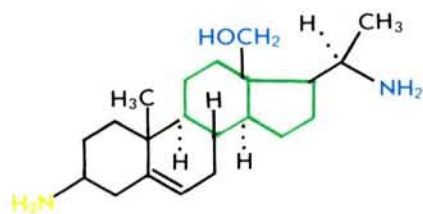


Дигитогенин

## Стероидные алкалоиды

Представители этой группы (например, голарримин, вератрамин) в виде гликозидов встречаются в различных растениях. Особенно богаты ими растения семейства кутровых и пасленовых. В ряде стран культивируется птичий паслен (*Solanum aviculare*), содержащий значительные количества алкалоида соласодина, который является ценным сырьем для производства прогестерона и кортикостероидов.

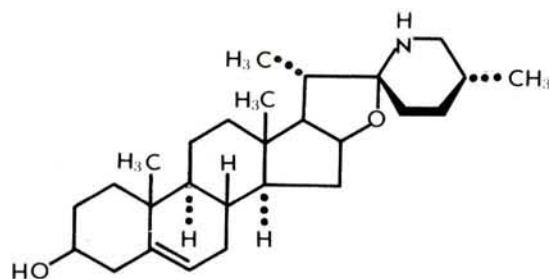
Недавно алкалоиды стероидной природы были обнаружены и в организмах животных (например, батрахотоксин, см. с. 761). К ним можно отнести и алкалоиды саламандры.



Голарримин



Вератрамин



Соласодин

## Механизм действия стероидных гормонов

Хотя стероиды изучаются уже более полувека, механизм их биологического действия стал проясняться лишь в 80-х годах. Установлено, что они участвуют в регуляции биосинтеза белков на уровне транскрипции.

Образуясь в результате биосинтеза, стероидные гормоны позвоночных переносятся в крови с помощью специфических белков-переносчиков: транскортин (кортикостероиды), тестостеронсвязывающего глобулина (тестостерон и эстрадиол), специальных транспортных белков (прогестерон и кальцитриол) и т. п.

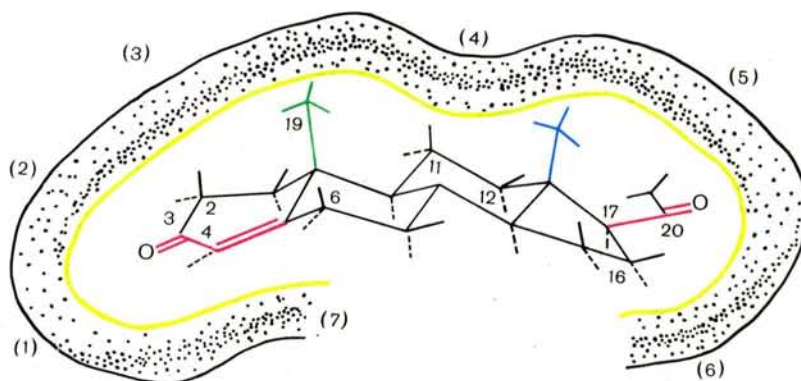
При взаимодействии с клеткой-мишенью стероидные гормоны, в отличие от пептидных гормонов, действующих на уровне мембран, входят внутрь клетки и в цитоплазме встречаются со своим специфическим рецептором.

Стероид-рецепторный комплекс, согласно У. Вестфалю и другим исследователям, стабилизируется за счет гидрофобных взаимодействий и водородных связей (рис. 359). Далее гормон-рецепторный комплекс проникает в ядро и связывается с хроматином, инициируя транскрипцию специфических генов. В последнее время в ряде лабораторий удалось выделить участки ДНК, содержащие области узнавания стероидных рецепторов (район промоторов), и определить их нуклеотидную последовательность.

Что касается самих рецепторов, то они представляют собой белки молекулярной массы 40 000—100 000 (клетка содержит до 10 000 рецепторов), которые связывают стероидный гормон с константой связывания порядка  $10^{-10} \text{ M}^{-1}$  и очень высокой специфичностью.

Образуемая в результате включения механизма транскрипции иРНК (точнее, ее предшественник) выходит в цитоплазму и стиму-

Рис. 359. Взаимодействие прогестеронсвязывающего белка и прогестерона: область гидрофобного и Н-донорного взаимодействия (1); области гидрофобных взаимодействий (2), (3), (6) и (7); области гидрофобных и Н-акцепторных взаимодействий (4) и (5).



лирует трансляцию специфических ферментов. Весь процесс называется индукцией ферментов с помощью стероидных гормонов. Этот механизм действия, впервые выясненный у насекомых П. Карлсоном в 1960 г., в настоящее время общепринят.

# Регуляторы роста и развития растений

Низкомолекулярные продукты вторичного метаболизма растений длительное время рассматривались как балластные, ненужные для их жизнедеятельности вещества. Выделение и изучение их в XIX в. и в первой половине XX в. обуславливалось лишь тем, что они служили лекарственными и парфюмерными препаратами или просто таксономическими маркерами. Однако начиная с 30-х годов нашего столетия накоплен огромный фактический материал, указывающий на важную роль многих вторичных метаболитов как регуляторов роста и развития растительных организмов. Детальное их исследование не только открывает перспективу для понимания проблем эндогенной химической регуляции в целом, но и оказывает все возрастающее влияние на решение практических задач сельскохозяйственного производства.

Среди такого рода растительных биорегуляторов различают фитогормоны, природные стимуляторы и ингибиторы. К растительным гормонам, или фитогормонам, относятся ауксины, гиббереллины, цитокинины, абсцизовая кислота и этилен. В отличие от многих других биологически активных соединений, фитогормоны — общие для всех растений биорегуляторы, которые синтезируются в активно делящихся клетках меристемы (верхушке побега, кончике корня, молодых листьях, семенах) и затем транспортируются в другие органы и ткани, где при низких концентрациях ( $10^{-5}$ — $10^{-11}$  М) осуществляют четкий сбалансированный запуск физиологических программ. Существует четкая сбалансированность действия этих соединений в растительном организме, схематически показанная на рисунке 360. Молекулярные механизмы действия фитогормонов

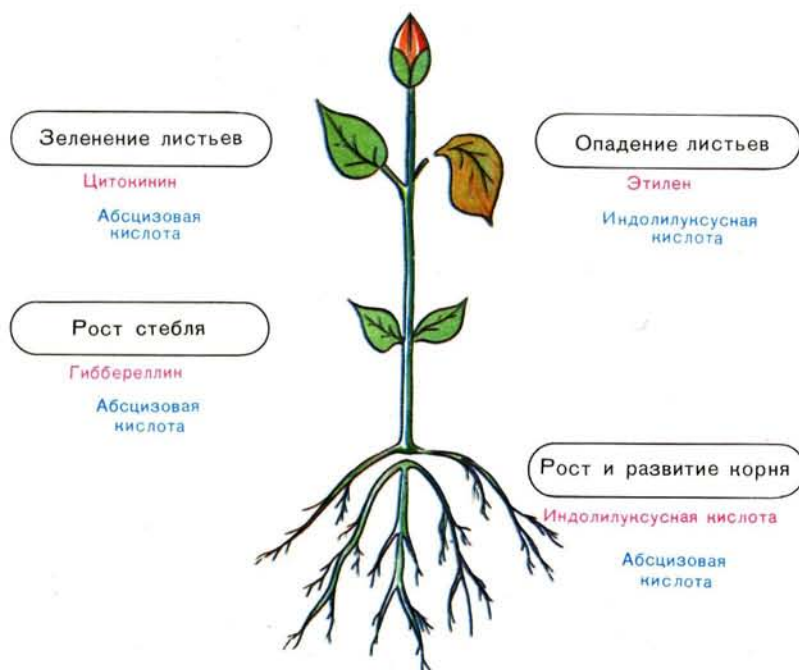


Рис. 360. Сбалансированное воздействие гормонов на отдельные процессы развития растения: красным цветом выделены стимулирующие, а синим — ингибирующие гормоны.

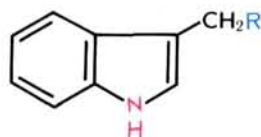


**Дарвин (Darwin) Чарлз Роберт** (1809—1882), английский естествоиспытатель, иностранный член Петербургской АН (1867). Окончил Кембриджский университет (1831); в 1831—1836 гг. совершил кругосветное путешествие на корабле «Бигл» в качестве натуралиста, все последующие годы из-за болезни жил в пригороде Лондона Дауне. Основные труды: «Происхождение видов путем естественного отбора» (1859), «Изменение домашних животных и культурных растений» (1868), «Происхождение человека и половой отбор» (1871). Изучил основные факторы эволюции органического мира, высказал гипотезу о происхождении человека от обезьяны.

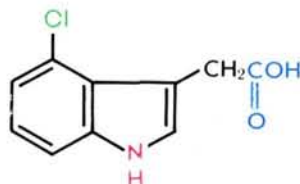
интенсивно изучаются в последние годы: по-видимому, аналогично другим гормонам, они действуют на уровне регуляции белкового синтеза, активности ферментов и транспорта через биологические мембраны.

Упоминание о химической регуляции морфогенеза у растений можно найти еще в работах Ч. Дарвина: в 1880 г. им было установлено, что в образовании фото- и геотропических изгибов корня (искривление под влиянием освещения или силы тяжести) каким-то образом принимают участие верхушка стебля и кончик корня. В то время не было возможности прямо доказать наличие в этих тканях специфических химических соединений, и лишь к 1935 г. было выяснено, что в них содержится индолилуксусная кислота, являющаяся регулятором роста. Термин «гормон роста» был предложен в 1925 г. Г. Зёдингом. Учение о природных регуляторах роста растений активно развивали Ю. Сакс, Ф. В. Вент и Н. Г. Холодный. В 30-е годы М. Х. Чайлахян разработал гормональную теорию развития растений и высказал предположение о существовании гормона цветения.

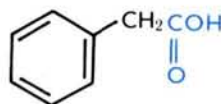
**Индолилуксусная кислота** является главным представителем **ауксинов** (от греч. *αύχων* — расту) — группы природных соединений, стимулирующих клеточное деление (митоз), корнеобразование, дыхание и синтез белка в растениях. Впервые она была выделена в 1931 г. Ф. Кёглем из мочи вегетарианцев и лишь позднее была обнаружена в растениях. Ф. Кёгель расшифровал и строение индолилуксусной кислоты. К настоящему времени из различных растений выделены также многочисленные производные индолилуксусной кислоты: амид и нитрил (цитрусовые), 3-индолилпировиноградная кислота (кукуруза), 3-индолилметанол и 3-индолилэтанол



3-Индолилуксусная кислота	$\text{R}$ $\text{COOH}$
Амид 3-индолилуксусной кислоты	$\text{CONH}_2$
Нитрил 3-индолилуксусной кислоты	$\text{C}\equiv\text{N}$
3-Индолилпировиноградная кислота	$\text{COCOON}$
3-Индолилметанол	$\text{OH}$
3-Индолилэтанол	$\text{CH}_2\text{OH}$
3-Индолилпропионовая кислота	$\text{CH}_2\text{COOH}$
3-Индолилмасляная кислота	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$



4-Хлор-3-индолилуксусная кислота



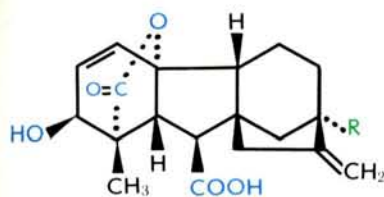
Фенилуксусная кислота



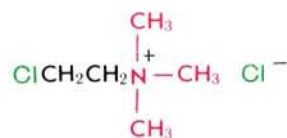
(огурцы), 3-индолилпропионовая, 3-индолилмасляная, 4-хлор-3-индолилуксусная кислоты и ряд других соединений. Весьма вероятно, что их биологическая активность связана с превращением в тканях растений в индолилуксусную кислоту, но наиболее вероятным ее биосинтетическим предшественником считается триптофан. Во многих растениях ауксином является фенилуксусная кислота или ее амид. Биологическая активность этих соединений существенно ниже, чем индолилуксусной кислоты, но содержание их в тканях значительно выше.

Ауксины и большое число их синтетических аналогов широко применяются в растениеводстве при пересадке деревьев, размножении посадочного материала путем черенкования и в других случаях.

Гиббереллины впервые обнаружены японским исследователем Е. Куросава в 1926 г. в культуре фитопатогенного гриба *Gibberella fujikuroi* как факторы, вызывающие резкое удлинение рисовых побегов («баканэ», или «бешеные всходы», «глупый рис»). В конце 50-х годов было доказано, что гиббереллины являются продуктами жизнедеятельности растений, и в настоящее время их известно более 90. Строение первого представителя гиббереллинов — гибберелловой кислоты, или гиббереллина  $A_3$  ( $GA_3$ ), было установлено Б. Е. Кроссом и П. Дж. Кёртисом в 1954 г. Гиббереллины представляют собой тетрациклические моно-, ди- и трикарбоновые кислоты дитерпеноидной ( $C_{19}$  и  $C_{20}$ ) природы. Широкому и быстрому развитию исследований этой группы соединений в значительной мере способствовало применение метода хромато-масс-спектрометрии.



Гиббереллин  $A_3$  R = OH  
Гиббереллин  $A_7$  R = H



Хлорхолинхлорид (хлорменват)



Кёгель [Kögl] Фриц (1897—1959), немецкий химик-органик. Окончил Высшую техническую школу в Мюнхене. Основное направление работ — химия природных соединений. Определил строение ряда природных красителей из грибов и бактерий. Выделил индолилуксусную кислоту (1934), определил ее структуру и показал, что она является гормоном роста растений. Открыл витамин H (биотин).

Гиббереллины выделяют практически из всех частей растений; их запасные и транспортные формы представляют собой гликозиды и комплексы с белками. Место биосинтеза гиббереллинов — корни, верхушечные стеблевые почки и развивающиеся семена. Имеются данные, что гиббереллины синтезируются в побегах, затем транспортируются в корни, где трансформируются в активные формы, после чего снова возвращаются в побеги, где и проявляют стимулирующий эффект. Механизм их биологического действия исследован недостаточно. Известно лишь, что в зернах ячменя они изменяют свойства мембран и индуцируют синтез  $\alpha$ -амилазы, а в тканях ряда других растений изменяют наборы РНК и функционирующих ферментов.

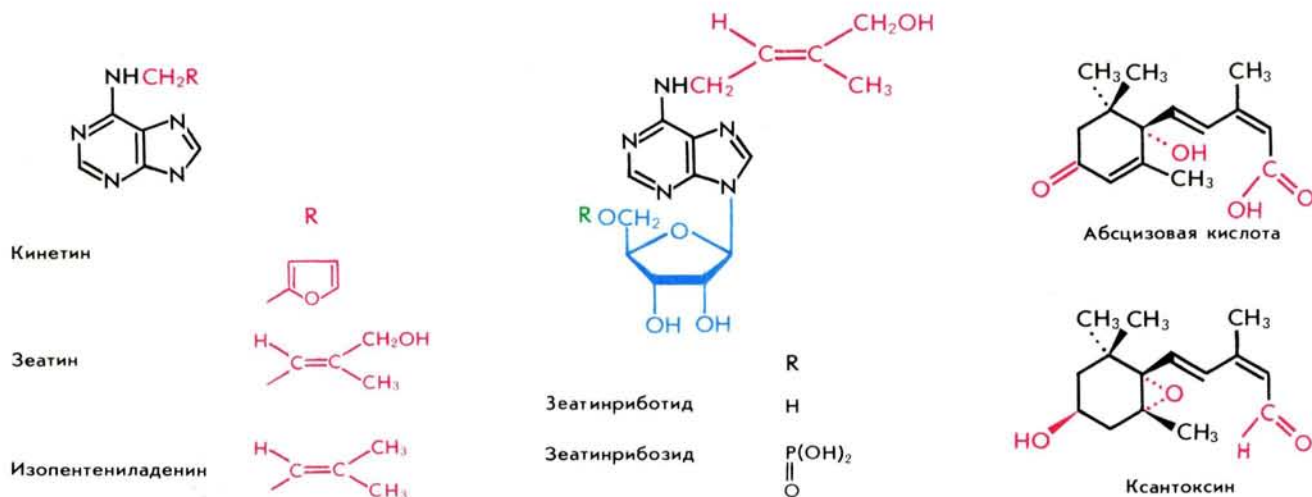
В основе практического использования гиббереллинов, среди которых наиболее активными являются гиббереллины  $GA_3$  и  $GA_7$ , лежит способность стимулировать рост стебля, увеличивать размеры плодов, изменять форму и величину цветков, ускорять прорастание

семян, индуцировать партенокарпию (образование бессемянных плодов, в частности бескосточкового винограда) и т. п. Стимулирующий эффект гиббереллинов снимается ретардантами — синтетическими соединениями, нарушающими биосинтез гиббереллинов и тем самым вызывающими образование короткостебельных растений. Применение ретардантов имеет большое практическое значение в борьбе с полеганием злаков; одним из наиболее известных среди них является хлорхалинхлорид (ССС, хлормекват).

**Цитокинины** — вещества, стимулирующие клеточное деление (цитокнез), были открыты в период интенсивной разработки методов выращивания тканевых культур, когда выяснилось, что среды, помимо питательных веществ, должны содержать также некие дополнительные компоненты, такие, например, как дрожжевой экстракт или ростовой фактор из молока кокосовых орехов. В 1955 г. из препаратов ДНК дрожжевого экстракта и молока сельди Ф. Скугом было выделено в индивидуальном состоянии первое вещество с цитокининовой активностью — 6-(2-фурфурилметиламино)-пурин, или кинетин, а первый растительный цитокинин — зеатин был извлечен из кукурузы Д. С. Летамом в 1964 г. Другие природные представители этой группы фитогормонов также являются N<sub>6</sub>-производными аденина, например изопентениладенин, а в растениях они часто встречаются в виде менее активных рибозидов и риботидов. Интересно, что цитокинины входят в качестве одной из составных частей в структуры некоторых транспортных РНК растений (сериновой и тирозиновой).

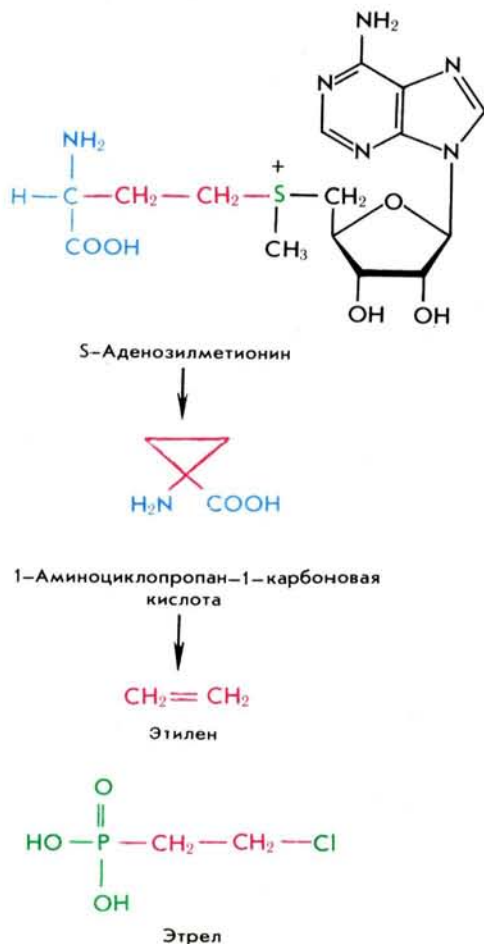
Цитокинины принимают участие в процессах роста и дифференциации клеток, поэтому их применяют для ускорения прорастания семян, стимуляции роста почек и плодов, задержки процессов увядания. Из исследований Д. Э. Фокса и О. Н. Кулаевой следует, что механизм их биологического действия связан, по-видимому, с усилением биосинтеза ДНК, РНК и белка, а также влиянием на функционирование биологических мембран.

**Абсцизовая кислота** (от англ. abscission — опадение, отнятие) — высокоспецифичный эндогенный ингибитор высших растений. Впервые выделена в 1963 г. из молодых плодов хлопчатника Ф. Т. Э. Эддикотом и К. Окумой, а спустя два года те же авторы определили ее строение как представителя сесквитерпеноидов. Из растений выделен ряд родственных соединений, среди которых наиболее известен ксантоксин, а также получены многочисленные синтетические аналоги абсцизовой кислоты.



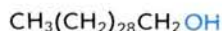
Абсцизовая кислота переводит растения в состояние покоя. При созревании плодов ее количество резко увеличивается (например, в созревающих грушах — в 10 раз); она вызывает опадение листьев и плодов, увядание. Важное свойство абсцизовой кислоты — влияние на устьичный аппарат растений: обработка растений абсцизовой кислотой (закрытие устьиц) помогает им противостоять засухе. С точки зрения физиологического действия абсцизовая кислота выступает как антагонист гиббереллинов, а цитокинины, в свою очередь, ослабляют ее действие.

Характерно, что всеми свойствами истинных фитогормонов обладает **этилен**. Он образуется главным образом во фруктах из S-аденозилметионина, причем этот процесс протекает через промежуточное образование 1-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты и индуцируется индолилуксусной кислотой. Этилен регулирует старение различных органов растений, ускоряет опадение листьев, дозревание плодов, тормозит рост корней, побегов и потому используется на практике для ускорения дозревания фруктов и увеличения их сахаристости. Помимо этилена широко применяется также ряд синтетических соединений, способных разлагаться в растительных тканях с выделением этилена; наиболее известным среди них является хлорэтилфосоновая кислота, или этрел. Механизм биологического действия этилена, по-видимому, состоит во взаимодействии со специфическими белками клеточных мембран и в торможении биосинтеза индолилуксусной кислоты.

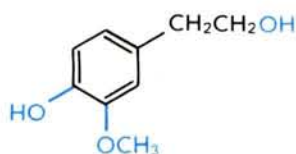


Недавно открыта новая группа фитогормонов олигосахаридной природы, названных олигосахаридами, изучение которых существенно расширило и изменило понимание некоторых аспектов проблемы химической регуляции растений. Олигосахариды, представляющие собой короткие, обычно семи-, восьмичленные разветвленные олигосахаридные цепочки из простых моносахаридных звеньев (например, глюкозы), оказались весьма специфичными регуляторами процессов роста, развития, размножения и включения различных защитных механизмов растений. В отличие от уже описанных фитогормонов, оказывающих многостороннее действие, каждый олигосахарид передает сигнал, регулирующий строго определенную функцию. Олигосахариды отщепляются от полисахаридов клеточной стенки растений под действием специфических ферментов самих растений или насекомых-вредителей, причем активаторами этих ферментов часто оказываются ауксины и гиббереллины.

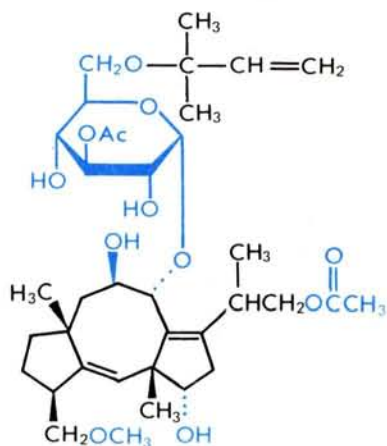
В последние годы из растений и паразитирующих на них микроорганизмов выделено много новых стимуляторов и ингибиторов роста. Их содержание в растительных организмах чрезвычайно мало, и поэтому успехи в выделении и выяснении строения этих соединений связаны прежде всего с использованием новейших физико-химических методов (высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и т. п.). Поиски их активных синтетических аналогов, несомненно, приведут к новому поколению практически ценных препаратов.



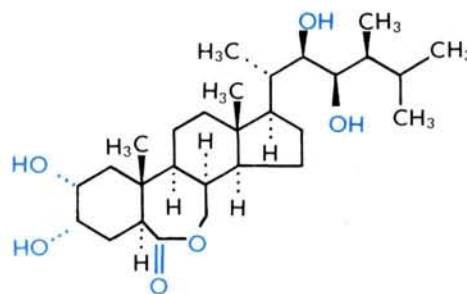
Триактанол



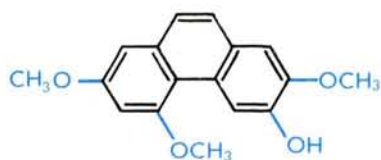
Дигидрокониферильный спирт



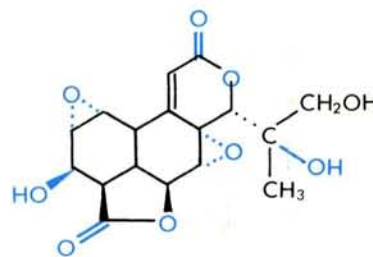
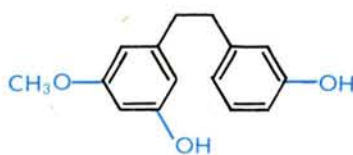
Фузикоцин



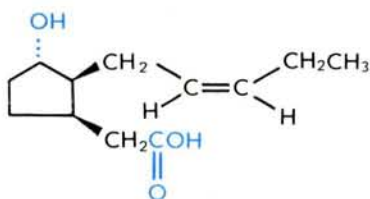
Брассинолид



Бататасины



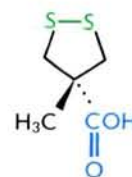
Подолактон



Кукурбиновая кислота



Вернолепин



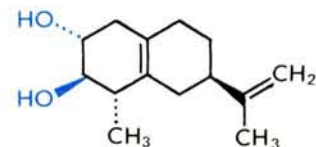
Аспарагусовая кислота

К числу такого рода стимуляторов относится, например, триаконтанол — высший спирт, обнаруженный в люцерне. Интересно, что урожай томатов, ячменя, злаков или риса повышается на 10—40% при выращивании на участках, где до этого возделывалась люцерна, и аналогичный эффект дает внесение в почву измельченных растений люцерны. Сходное действие оказывают дигидрокониферилловый спирт и фузикоцин; последний выделен из культуры патогенных для персиков микроорганизмов и по активности напоминает гиббереллины. Стероидный полиол брассинолид, выделенный из пыльцы сурепки и семян рапса, в концентрациях  $10^{-10}$  М является высокоэффективным стимулятором роста риса, рапса и чая.

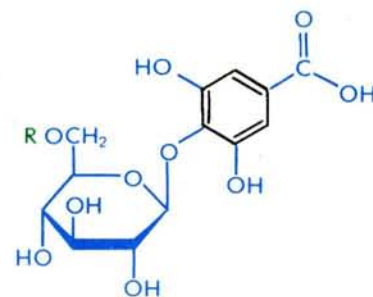
Среди многочисленных природных ингибиторов, которые в короткий срок приводят растения в состояние покоя и сдерживают принудительное прорастание семян, можно упомянуть бататасины, выделенные из зимующих почек диоскореи, а также подолактон и аналогичные дитерпеновые лактоны из различных видов *Podocarpus*, являющиеся ингибиторами митоза растительных клеток. Кроме того, весьма интересны аспарагусовая кислота, обнаруженная в спарже и близкая по структуре липоевой кислоте (см. с. 690), и вернолепин, не только ингибирующий формирование клеточной стенки, но и подавляющий рост опухолевых тканей. К этой же группе можно отнести кукурбиновую кислоту, подобную по строению простагландинам, и некоторые защитные вещества растений, обладающие высокой активностью по отношению к насекомым: антифиданты, фитозкдизоны, антиювенильные гормоны (прекоцены) и ряд аналогичных по действию соединений (см. с. 780).

Многие вторичные метаболиты растений (прежде всего фенольные вещества, флавоноиды, терпеноиды, кислоты) способны надежно защищать растения от поражения микроорганизмами, низшими грибами и вирусами. Собирая смолистые выделения почек (березы, тополя и некоторых других деревьев), пчелы, например, создают высокоэффективное средство защиты улья от микроорганизмов — прополис. В его состав входит большое число разнообразных соединений, каждое из которых не обладает высокой антимикробной активностью, но их комплекс обеспечивает стерильность улья.

Некоторые защитные вещества синтезируются в растениях только в ответ на поражение, и их называют стрессовыми метаболитами, или фитоалексинами (от греч. *αλεξω* — защищаю). Систему выработки алексинов растениями иногда образно называют иммунной системой растений, и действительно, она играет важнейшую роль в природе и должна обязательно учитываться при селекции новых сортов сельскохозяйственных растений. В качестве примера можно упомянуть фитоалексин картофеля — ришитин. Выработка фитоалексина является конечным звеном довольно длинной цепи событий: вначале патогенный микроорганизм или пораженная клетка растений, вероятно, секретирует фермент, отщепляющий от клеточной стенки олигосахарин (см. с. 720), последний включает экспрессию набора генов, кодирующих ферменты, которые и осуществляют синтез фитоалексина.



Ришитин

Тургорины (R = H или SO<sub>3</sub>H)

Недавно стало известно (Г. Шильдкнехт, ФРГ) о новой группе регуляторов внутриклеточного давления (тургора), движений и деятельности устьичного аппарата растений. Эти вещества, названные тургоринами, представляют собой гликозиды галловой кислоты.

Фитогормоны оказывают определенное влияние и на формирование пола растений. Так, ауксины и этилен способствуют образованию женских цветков, а гиббереллины (за немногим исключением) — мужских. Проблема детерминации пола у растений относится к сравнительно мало изученным вопросам биологии. Вместе с тем ее исследование имеет важное практическое значение, в первую очередь для решения задач селекции.

# Антибиотики

Случаи антагонизма, т. е. угнетения развития одного микроорганизма другим (и соответствующий этому явлению термин «антибиоз»), были хорошо известны еще в прошлом веке. Однако термин «антибиотик» был введен З. А. Ваксманом лишь в 1942 г., а широкое развитие химии, биохимии, биологии и медицинского применения антибиотиков началось после второй мировой войны.

Антибиотиками в настоящее время называют природные вещества (как правило, микробного, но также растительного и животного происхождения) и продукты их химической модификации, способные в низких концентрациях ( $10^{-3}$ — $10^2$  мкг/мл) подавлять развитие бактерий, низших грибов, простейших, вирусов или клеток злокачественных опухолей.

За последние 40 лет применение антибиотиков в медицине привело к практически полному искоренению губительных эпидемий и пандемий (например, чумы или холеры), в огромной мере снизило смертность при хирургических вмешательствах, родах, таких инфекционных заболеваниях, как туберкулез, менингит, сепсис, пневмония и др., причем не только в развитых странах, но и в большинстве развивающихся стран Азии, Африки и Латинской Америки. Это, в свою очередь, привело к радикальному снижению детской смертности, продлению средней продолжительности жизни.

Исследование антибиотиков оказало большое влияние и на собственно науку о живом. Изучение механизмов действия антибиотиков показало, что они являются тонкими инструментами, способными избирательно влиять на функционирование тех или иных систем клетки. С их помощью удалось лучше понять строение и функцию клеточных мишеней антибиотиков, что во многом определило сегодняшние успехи физико-химической биологии.

**Исторический очерк.** Еще в трудах Авиценны рекомендовалось использовать плесень при лечении гнойных заболеваний. Однако идея о борьбе за существование в мире микроорганизмов принадлежит Л. Пастеру, который в 1862—1868 гг. доказал факт гибели

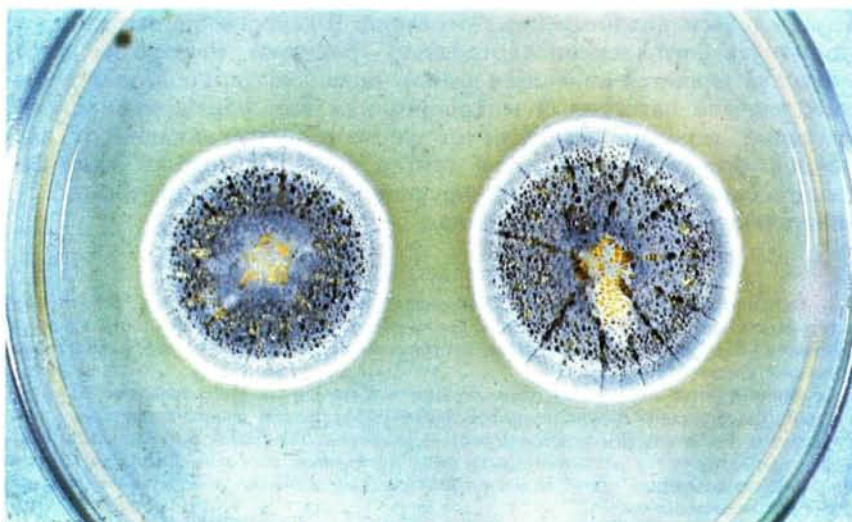


Рис. 361. Колонии пенициллов: слева — *Penicillium notatum*; справа — *Penicillium chrysogenum*.

талочек сибирской язвы в присутствии гнилостных микробов. В 1871 г. русские врачи В. А. Манассеин и А. Г. Полотебнов, изучавшие зеленую плесень *Penicillium*, предложили использовать ее для течения инфицированных ран, но тогда эти работы не получили должной оценки. В наиболее законченной форме концепция бактериотерапии сформулирована И. И. Мечниковым; в частности, он использовал молочнокислые бактерии (лактобациллин) для подавления гнилостных бактерий в кишечнике человека.

Главная заслуга в открытии первого антибиотика — пеницилина (1928) принадлежит британскому ученому А. Флемингу, который заметил, что плесневый гриб *Penicillium notatum* вызывает застворение (лизис) колоний *Staphylococcus aureus*. Однако в течение последующих 10 лет прогресс в изучении пенициллина, который оказался очень неустойчивым и продуцировался грибом в незначительных количествах, был довольно медленным. Вторая мировая война, стимулировавшая поиск безопасного антибактериального вещества для обработки глубоких ран, заставила ускорить эти исследования. Х. Флори и Э. Чейн (Великобритания) получили в 1940 г. левоциклический, содержащий около 1% антибиотика, но высокоактивный препарат пенициллина и провели его широкие клинические испытания. Позднее в результате объединенных усилий 39 лабораторий Великобритании и США были обнаружены приблизительно в 1000 раз более производительные штаммы *P. notatum* и *P. chrysogenum* (рис. 361), разработаны методы их выращивания, а также выделения и медицинского применения пеницилинов. Аналогичные исследования были проведены в годы войны и в СССР З. В. Ермольевой и сотр. Структурное изучение пеницилинов завершилось в 1945 г. установлением с помощью химических методов и рентгеноструктурного анализа формулы бензилпенициллина и яда других антибиотиков этой группы (Р. Вудворд, Д. Ходжкин, П. Робинсон).

Позднее изучение антибиотиков стало развиваться все возрастающими темпами. Большой вклад в эту область внес З. А. Ваксман. Он не только выделил и очистил такие важнейшие антибиотики, как актиномицин, стрептотрицин, стрептомицин, но и разработал методы скрининга и испытания антибиотиков, широко применявшиеся вплоть до последнего времени. В 1948—1950 гг. открыты клорамфеникол и тетрациклины, в 1952—1954 гг. ряд полиеновых



**Ваксман (Waksman) Зельман Абрахам** (1888—1973), американский микробиолог и химик, родился в России. Окончил Рутгерский университет (1915, США), с 1949 г. — директор Института микробиологии при этом университете. Выделил и очистил актиномицин (1940), стрептотрицин (1942), открыл стрептомицин (1944), неомицин (1948), кандицидин и многие другие антибиотики. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1952).

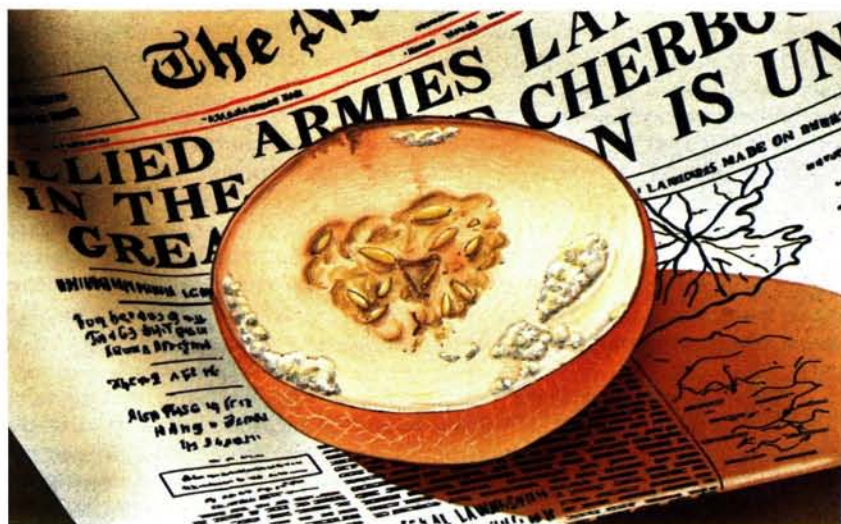


Рис. 362. Заплесневевшая дыня, из которой был выделен в США высокопроизводительный продуцент пеницилина (в газете, на которой она лежит, сообщается об открытии второго фронта).

и все основные макролидные антибиотики, а в 60-х годах стали известны почти все типы основных практически важных антибиотиков. В 1950 г. было описано около 150, к 1960 г.— около 1200 и к 1970 г.— более 2000 антибиотиков. В настоящее время поиск и выделение новых антибиотиков несколько замедлились, хотя по-прежнему за год описывается более 50 новых веществ. Однако немногие среди них находят практическое применение. Сейчас в медицине широко используется, по-видимому, от 50 до 100 антибиотиков, и основную долю среди них (до 60—65% по стоимости на международном рынке) продолжают составлять пенициллины и цефалоспорины.

В биохимических исследованиях основное внимание уделяется сегодня изучению механизмов действия и микробиологической инактивации применяемых антибиотиков в связи со все более широким распространением резистентных штаммов патогенных микроорганизмов. На основе этих знаний химики создают синтетические и полусинтетические аналоги и производные известных веществ, обладающие большей активностью и устойчивостью.

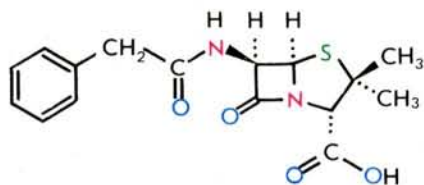
По механизму действия антибиотики можно разделить на 4 основных типа: ингибиторы синтеза бактериальной клеточной стенки, ингибиторы матричного (рибосомального) синтеза белка, ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и ингибиторы функционирования цитоплазматической мембраны.

## Пенициллины, цефалоспорины и родственные антибиотики

Пенициллины обладают широким спектром антибактериального действия, проявляя как бактериостатическую, так и бактерицидную активность в отношении многих грамположительных микроорганизмов (стафилококков, пневмококков, стрептококков), некоторых грамотрицательных кокков (гонококков, менингококков), палочек сибирской язвы, клостридий, спирохет и некоторых грибов. Широкое медицинское применение пенициллинов связано с их относительно низкой токсичностью для теплокровных, хотя в ряде случаев эти антибиотики вызывают аллергические заболевания и анафилактический шок.

Молекула пенициллина содержит  $\beta$ -лактам-тиазолидиновую бициклическую систему пенама и имеет строго необходимую для проявления биологической активности конфигурацию. Биосинтез пенициллинов протекает следующим образом. Конденсация L- $\alpha$ -аминоадипиновой кислоты, L-цистеина и L-валина с одновременным обращением конфигурации последнего приводит к трипептиду; дальнейшее замыкание  $\beta$ -лактамного и тиазолидинового колец дает изопенициллин N, в результате гидролиза которого под действием пенициллинацилазы образуется 6-аминопенициллановая кислота.

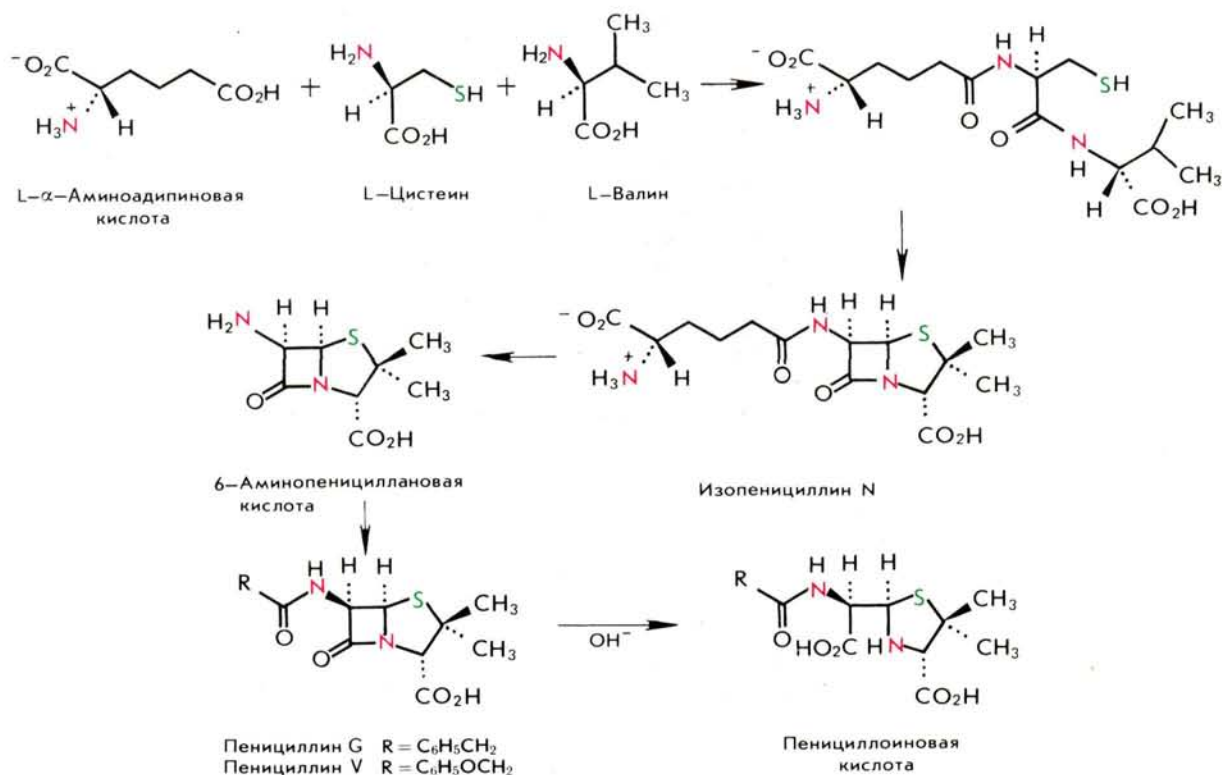
Прямая ферментация последней в присутствии фенилуксусной кислоты приводит к образованию пенициллина G (бензилпенициллина), а в присутствии феноксиуксусной кислоты образуется пенициллин V (феноксиметилпенициллин); оба антибиотика широко применялись в течение многих лет.



Пенициллин G  
(бензилпенициллин)



Пенициллины — довольно нестабильные вещества. В щелочной среде, например, они быстро претерпевают расщепление  $\beta$ -лактамного кольца с образованием биологически неактивных пенициллоиновых кислот; эта же реакция протекает при действии  $\beta$ -лактамаз, устойчивых к пенициллинам штаммов микроорганизмов.



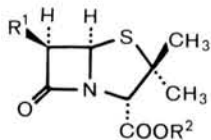
Проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам является весьма актуальной. Резистентность может быть вызвана, например, отсутствием у микроорганизма биохимической мишени антибиотика — тогда обычно говорят о его невосприимчивости. Другой фактор заключается в изменении проницаемости клеточной стенки для антибиотика. Основной же, наиболее распространенный путь инактивации антибиотиков состоит в их химической модификации специфическими ферментами устойчивых микроорганизмов: пептидазами, гидролизующими пептидные связи (например,  $\beta$ -лактамазами), а также ацетилтрансферазами, фосфотрансферазами и аденилтрансферазами, инактивирующими антибиотики путем ацилирования или алкилирования. Выработка устойчивости микроорганизма к антибиотику происходит путем мутаций и последующего отбора устойчивых штаммов. При этом скорость создания резистентности увеличивается за счет передачи генетической информации от устойчивых клеток к чувствительным посредством трансдукции (переноса фрагментов ДНК с помощью фагов). Более распространенной является внехромосомная устойчивость, связанная с R-факторами (плазмидами) (см. с. 410), которыми клетки могут обмениваться путем конъюгации — прямого переноса предварительно реплицированных плазмид через временно образующийся в их стенках канал. Следует отметить, что изучение этого механизма явилось важнейшей предпосылкой появления современной геной инженерии (см. с. 426).

В связи с распространением резистентных штаммов микроорганизмов пенициллины G и V в 70-х годах утратили свое практическое значение. К этому времени были разработаны методы ферментативного и химического расщепления бензилпенициллина до 6-амино-

пенициллановой кислоты. Путем ее ацилирования было получено значительное число различных полусинтетических пенициллинов, имеющих бóльшую активность и устойчивость к  $\beta$ -лактазам и более широкий спектр действия. Некоторые из наиболее практически важных пенициллинов приведены в таблице 26.

Таблица 26.

## Практически важные пенициллины

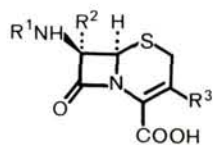


Название	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Пенициллин G	$C_6H_5CH_2CONH$	H
Пенициллин V	$C_6H_5OCH_2CONH$	H
Ампициллин	$\begin{array}{c} NH_2 \\   \\ C_6H_5 - C - CONH \\   \\ H \end{array}$	H
Пивампициллин	$\begin{array}{c} NH_2 \\   \\ C_6H_5 - C - CONH \\   \\ H \end{array}$	$(CH_3)_3CCOOCH_2$
Диклосациллин		H
Пиперациллин		H
Мециллиам		H
Пивмециллиам		$(CH_3)_3CCOOCH_2$

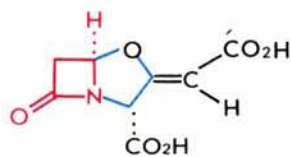
В 1961 г. из экстракта микроорганизма *Cephalosporium acremonium* E. Абрахам и Г. Ньютон наряду с пеницилинами N выделили новый антибиотик — *цефалоспорин С* (табл. 27). Этот антибиотик не нашел широкого применения, но на его основе был синтезирован ряд производных, обладающих активностью по отношению к рези-

Таблица 27.

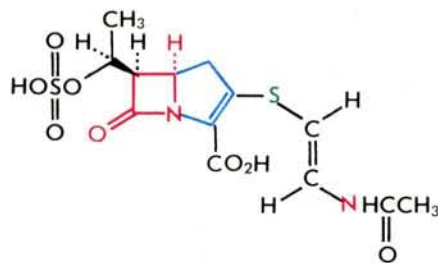
## Важнейшие цефалоспорины и цефамицины



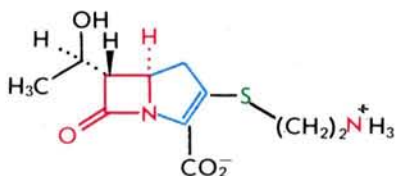
Название	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Цефалоспорин С		H	
Цефазолин		H	
Цефазетрил	$N \equiv CCH_2CO$	H	
Цефаклор		H	Cl
Цефамицин С		OCH <sub>3</sub>	
Цефакситин		OCH <sub>3</sub>	



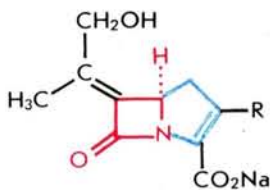
Клавулановая кислота



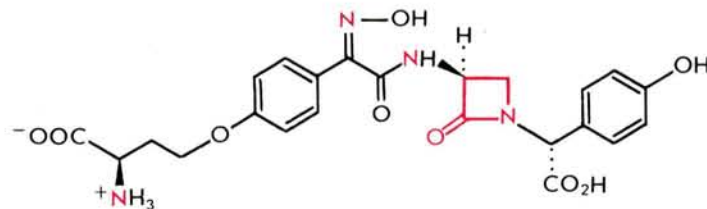
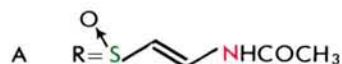
Оливановая кислота



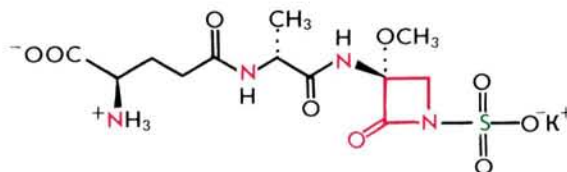
Тиенамицин



Аспареномицины



Нокардицин А



Сульфазецин

стенным для пенициллинов штаммам грамположительных и «трудных» грамотрицательных бактерий; среди них наиболее интересны цефазолин, цефакетрил и цефаклор.

В первой половине 70-х годов из актиномицетов рода *Streptomyces* выделены 7-метоксицефалоспорины, цефамицины, наиболее ценными из которых являются цефамицин С и его производное — цефакситин.

Кроме ставших уже классическими  $\beta$ -лактамов антибиотиков, содержащих бициклические системы пенама и цефема, в середине 70-х годов в результате использования для скрининга суперчувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *E. coli* был обнаружен ряд принципиально новых антибиотиков этого типа. А. Браун выделил клавулановую и оливановую кислоты, а Д. Кахан из *S. cattleya* — новый высокоактивный антибиотик широкого спектра действия тиенамицин, имеющий, как и оливановая кислота, вне цикла атом серы и противоположную пенициллином хиральность центра б. Японские исследователи описали высокоактивные антибиотики аспареномицины А — С из *S. tokunonensis*.

Наконец, выяснилось, что и наличие бициклической системы не обязательно для проявления  $\beta$ -лактамами соединениями биологической активности: так, в 1975 г. был описан антибиотик нокардицин А и в 1981 г. — монобактамы, например сульфазецин.

Механизм действия  $\beta$ -лактамов антибиотиков состоит в подавлении синтеза бактериальной клеточной стенки.

Клеточная стенка бактерий — это жесткая структура, предохраняющая их от разрушения высоким внутренним осмотическим давлением. Ее основным компонентом является пептидогликан (муреин) (см. с. 508), многослойный у грамположительных и однослойный у грамотрицательных бактерий. Формально грамположительные и грамотрицательные бактерии отличаются друг от друга различным окрашиванием по методике немецкого врача прошлого века Грама. Фактически же они отличаются в основном структурой клеточной стенки, более плотной и сложной у грамотрицательных бактерий. Первая стадия биосинтеза пептидогликана, механизм которого выяснен главным образом работами Дж. Стрёминджера и Д. Типпера, начинается с построения моносахаридных компонентов, производных N-ацетилглюкозамина (NAG) и его 3-гликолильного эфира — N-ацетилмурамовой кислоты (NAM). Затем к уридиндифосфомурамовой кислоте (UDP-NAM) достраивается 5 аминокислотных остатков, причем три из них имеют D-конфигурацию, два последних вводятся в виде дипептида D-Ala-D-Ala, а D-аланин образуется, в свою очередь, путем рацемизации L-аланина. На второй стадии действием связанного с мембраной ундекапре-





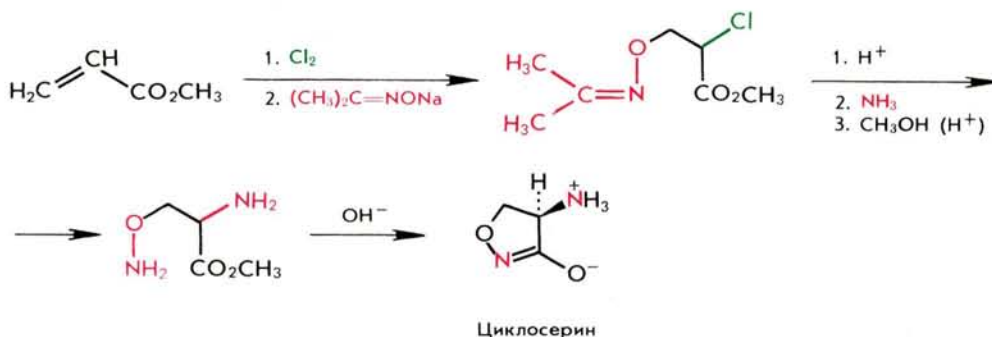
**Стрёминджер [Strominger] Джек** (р. 1925), американский биохимик. Образование получил в Гарвардском и Йельском университетах, с 1968 г. — профессор Гарвардского университета. Известен работами в области химии углеводов и иммунохимии. Изучал структуру и биосинтез пептидогликана клеточной стенки бактерий, внес большой вклад в исследование структуры антигенов гистосовместимости человека.

нилфосфата концевой фосфат образовавшегося пептапептида (а) в случае *S. aureus* или (б) у *E. coli* алкилируется и благодаря этому вводится в мембрану. Затем происходит дальнейшее гликозилирование UDP-N-ацетилглюкозамино (UDP-NAG), а в случае *S. aureus* также амидирование  $\alpha$ -COOH остатка глутаминовой кислоты и достраивание к  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub> лизина пяти глициновых остатков. На этой же стадии ферменты частично гидролизуют готовый пептидогликан, что делает возможным переход к третьей стадии, т. е. встраиванию в него дисахаридного звена с одновременным отщеплением ундекапренилфосфата и образованию поперечных сшивок, которое происходит с отщеплением от пента- или декапептида одного из остатков D-аланина. В результате образуется трехмерная структура пептидогликана, например (в) у *S. aureus* и (г) у *E. coli*. Заключительные стадии синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий связаны с действием двух ферментов: карбоксипептидазы и транспептидазы. Установлено, что  $\beta$ -лактамы антибиотики в первую очередь необратимо ингибируют транспептидазу, по-видимому, благодаря их структурному соответствию одной из конформаций фрагмента — D-Ala-D-AlaOH. В результате образуется ослабленная клеточная стенка, которая затем разрушается после увеличения массы клетки.

## Циклосерин

Этот антибиотик был впервые выделен в 1955 г. из *Streptomyces orchidaceus* и некоторых других актиномицетов. Он обладает довольно широким антибактериальным спектром и относительно низкой токсичностью для животных, но у людей часто вызывает нарушения деятельности центральной нервной системы. Поэтому циклосерин применяется в клинике довольно редко и только для лечения тяжелых и хронических форм туберкулеза легких, когда употребление других препаратов оказывается безуспешным.

Строение циклосерина установлено химическими методами и подтверждено рентгеноструктурным анализом. Один из первых синтезов циклосерина осуществлен в 1956 г. Н. К. Кочетковым, М. Я. Карпейским и Р. М. Хомутовым.



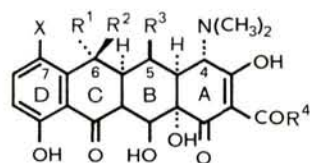
В настоящее время доказано, что циклосерин подавляет активность двух ферментов, участвующих в синтезе пептидогликана клеточной стенки — аланинацемазы и D-аланил-D-аланинсинтетазы.

Тетрациклиновые антибиотики занимают второе место после  $\beta$ -лактамов по широте клинического применения. Они высокоактивны против грамположительных и большинства грамотрицательных бактерий, риккетсий и микоплазмы и применяются для борьбы с пневмонией, дизентерией, коклюшем, гонореей, бруцеллезом, туляремией, сыпным и возвратным тифом, холециститом, менингитом и другими инфекционными заболеваниями, а также гнойными осложнениями в хирургии.

Первый тетрациклиновый антибиотик хлортетрациклин (ауреомицин) выделен Б. Даггером в 1948 г. из *Streptomyces aureofaciens*, в 1950 г. описан окситетрациклин (террамицин) из *S. rimosus*, а позднее получен (как каталитическим восстановлением хлортетрациклина, так и биосинтезом) тетрациклин и остальные 6 природных тетрациклинов (табл. 28).

Важнейшие тетрациклины

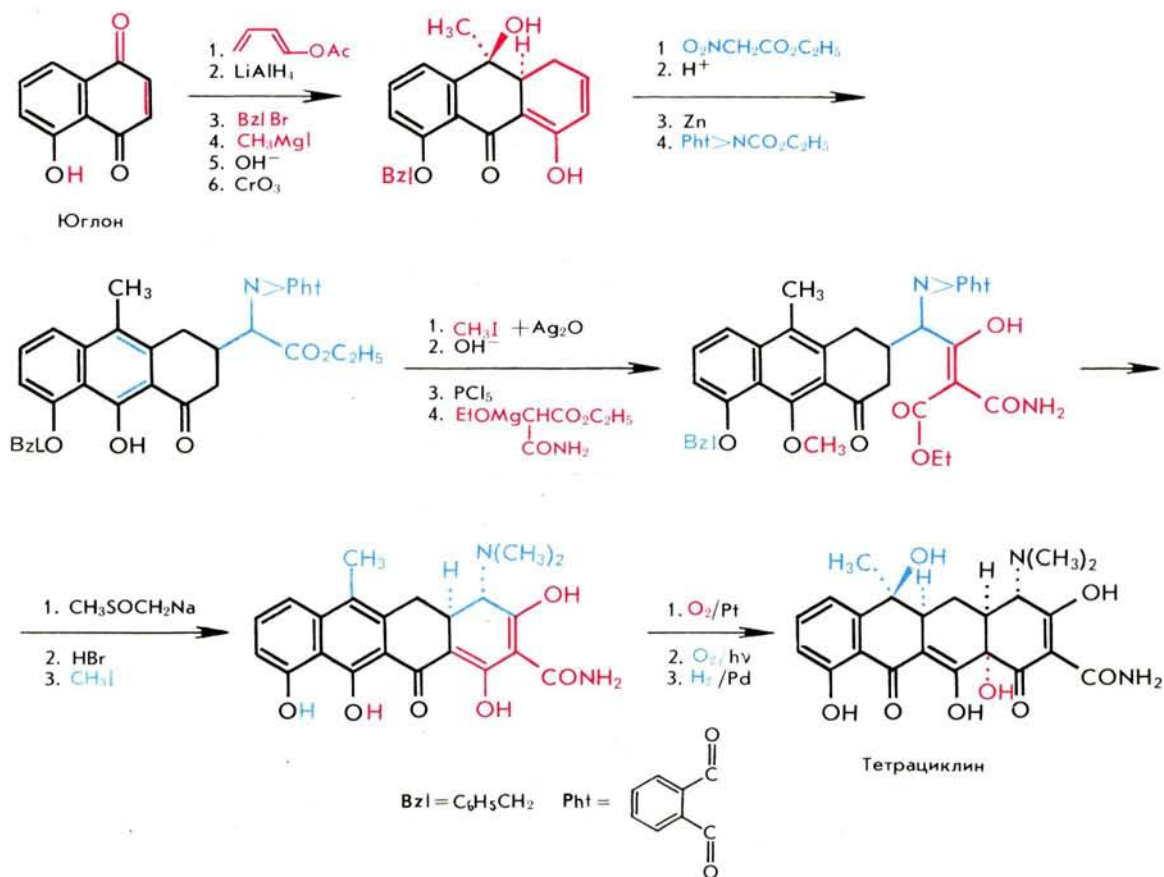
Таблица 28.



Название	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>Природные тетрациклины</b>					
Тетрациклин	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	NH <sub>2</sub>
Хлортетрациклин (ауреомицин)	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	H	NH <sub>2</sub>
Окситетрациклин (террамицин)	H	CH <sub>3</sub>	OH	OH	NH <sub>2</sub>
7-Бромтетрациклин	Br	CH <sub>3</sub>	OH	H	NH <sub>2</sub>
6-Деметилтетрациклин	H	H	OH	H	NH <sub>2</sub>
7-Хлор-6-деметилтетрациклин	Cl	H	OH	H	NH <sub>2</sub>
2-Декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>
7-Хлор-2-декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>
5-Окси-2-декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин	H	CH <sub>3</sub>	OH	OH	CH <sub>3</sub>
<b>Полусинтетические тетрациклины</b>					
Ролитетрациклин	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	NHCH <sub>2</sub> N 
Метациклин	H	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
Миноциклин	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	NH <sub>2</sub>

В отличие от  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, поиск полусинтетических аналогов тетрациклинов оказался малопродуктивным, и в настоящее время ограниченное применение находят только некоторые соединения, из них наиболее интересен миноциклин (табл. 28).

Строение первых тетрациклинов — ауреомицина и тетрациклина установлено в 1952 г. в результате сложных химических исследований, выполненных большой группой американских ученых во главе с Р. Б. Вудвордом. Позднее полная стереохимия этих антибиотиков и подтверждение их строения получены рентгеноструктурным анализом.

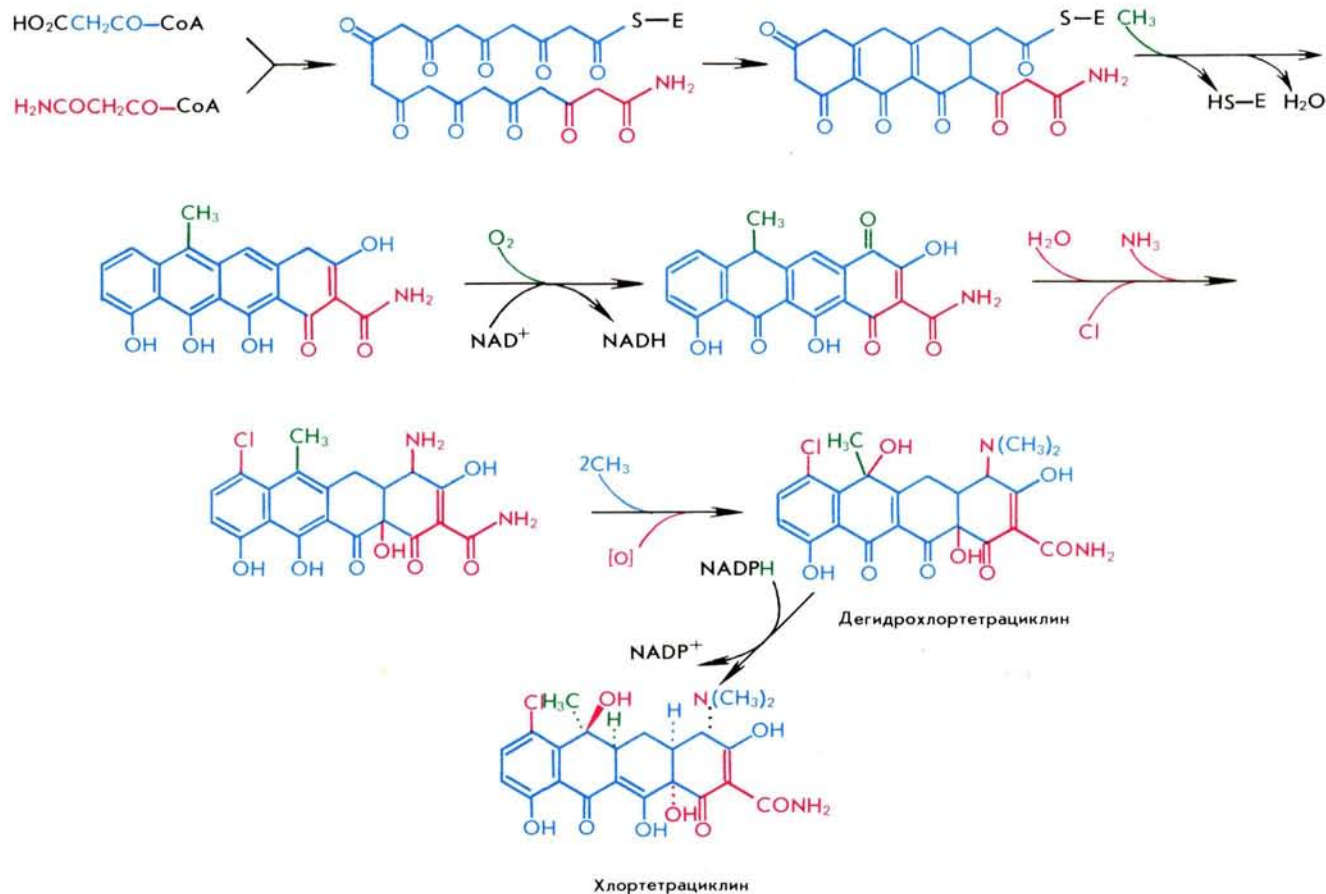


Усилия многих химиков были направлены на осуществление полного синтеза тетрациклинов. Первый синтез тетрациклина выполнен в СССР под руководством М. М. Шемякина и М. Н. Колосова в 1967 г. Исходным веществом послужил юглон, превращенный диеновой конденсацией и дальнейшей модификацией за 6 стадий в диендиолон. Конденсация последнего с нитроуксусным эфиром, дегидратация, восстановление и защита аминогруппы привели к соответствующему эфиру, который после метилирования фенольного гидроксила и омыления был ацилирован. После циклизации полученного соединения, снятия защитных групп, метилирования, последующих каталитического и фотохимического окисления и гидрирования образовался рацемический тетрациклин.



Механизм биосинтеза тетрациклинов установлен благодаря исследованиям групп Д. Маккоррика (США) и З. Ванека (ЧССР). В соответствии со схемой З. Ванека биосинтез хлортетрациклина, как и в случае многих других фенольных соединений, начинается с образования поликететида из малонил-СoА и стартерного малонамоил-СoА, причем последний, в свою очередь, вероятно, образуется из аспарагина.

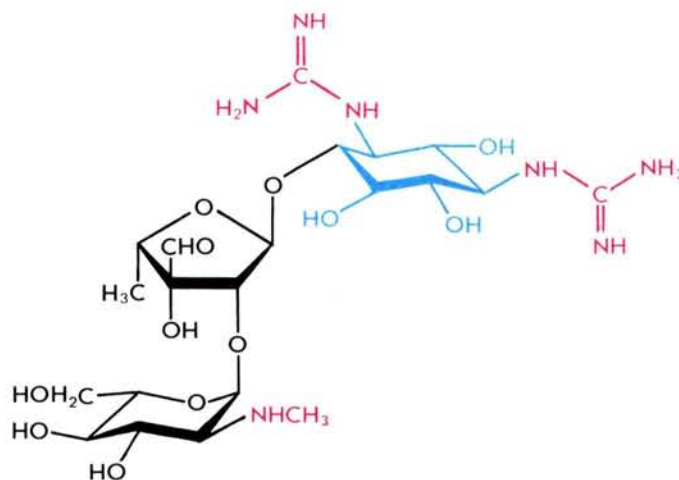
Циклизация поликететида до трициклического амида, дальнейшее метилирование последнего с участием S-аденозилметионина, замыкание кольца А и дегидратация приводят к ключевому продукту биосинтеза — 6-метилпрететрамиду. Последующие превращения дают дегидрохлортетрациклин, восстановление которого в хлортетрациклин происходит при действии NADPH.



Механизм антибиотического действия тетрациклинов до настоящего времени окончательно не установлен. Уже в 1950 г. было показано, что хлортетрациклин является специфическим ингибитором синтеза белка у *Staphylococcus aureus*. В настоящее время известно, что тетрациклины в присутствии ионов калия и магния образуют прочные комплексы (1:1) как с 70S рибосомами прокариотов, так и с 80S рибосомами эукариотов и полностью блокируют синтез белка. Конкретные мишени действия тетрациклинов — 30S и 40S субчастицы рибосом, а точнее — их участки акцепторного связывания аминоксил-тРНК (А-центры) (см. с. 425). Взаимодействие тетрациклинов с рибосомами (и полисомами) обратимо, и это обуславливает бактериостатический характер их активности.

## Стрептомицин и другие аминогликозидные антибиотики

По широте клинического применения группа антибиотиков-аминогликозидов занимает четвертое место после  $\beta$ -лактамов, тетрациклинов и неполиеновых макролидов. Стрептомицин, обнаруженный в результате тщательно спланированной программы поиска препаратов, активных против грамотрицательных бактерий, оказался первым эффективным антибиотиком для лечения туберкулеза; наряду с другими аминогликозидами он используется также для борьбы с заболеваниями, вызываемыми различными видами *Pseudomonas* и *Proteus*, а иногда также *Streptomyces* и *Staphylococcus*.



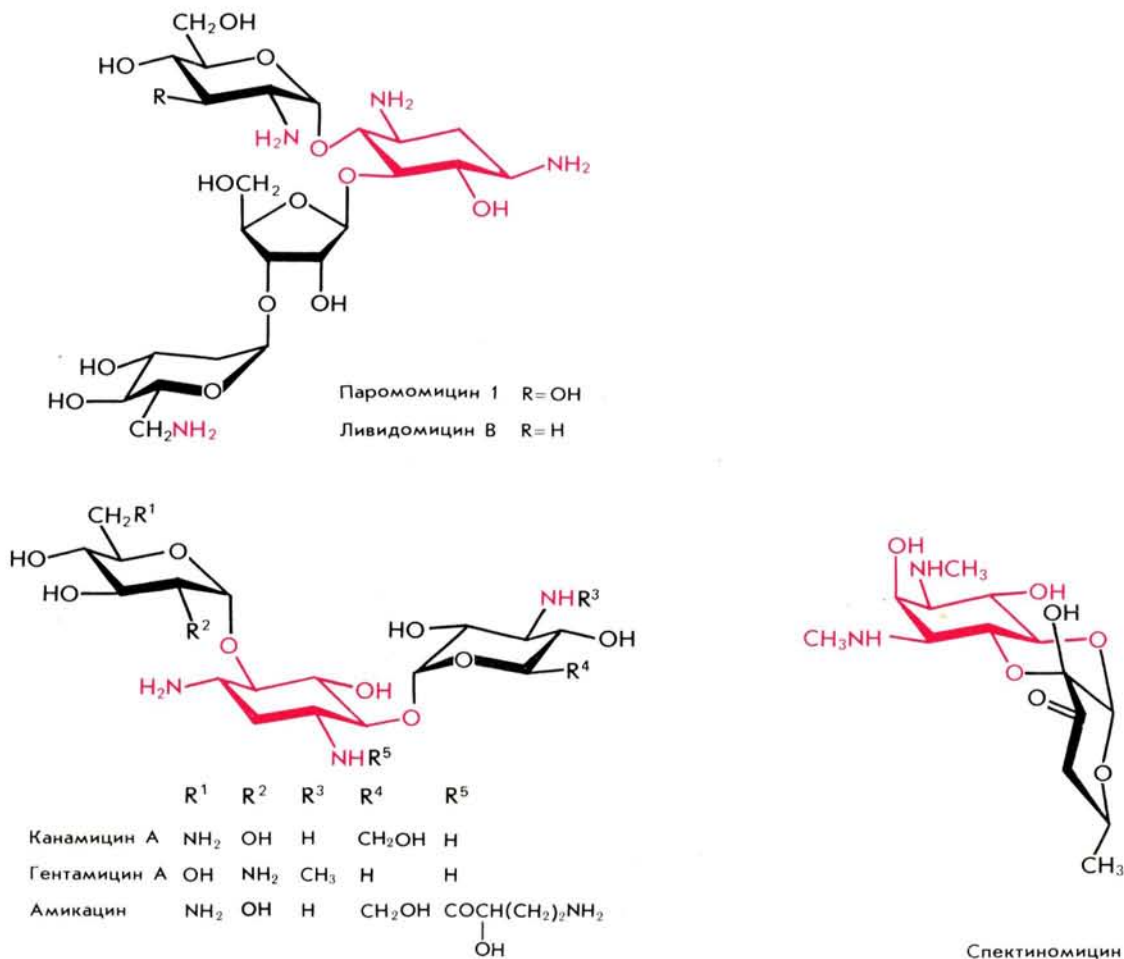
Стрептомицин

Аминогликозиды — многочисленное семейство антибиотиков, охватывающее более 100 природных соединений, продуцируемых микроорганизмами родов *Streptomyces*, *Micromonospora* и *Bacillus*, а также большое число полусинтетических аналогов. Их объединяет наличие в молекуле одного из шестичленных карбоциклических аминспиртов (аминоинозитов), гликозилированных одним или несколькими обычными или специфическими аминсахарами. На следующей странице приведены некоторые аминогликозидные антибиотики, используемые в настоящее время.

Несмотря на интенсивное изучение, механизм действия аминогликозидных антибиотиков полностью не установлен. Стрептомицин в присутствии ионов магния прочно связывается с 30S субчастицами рибосом прокариотов и совсем не действует на рибосомы эукариотов. Его мишень — рибосомальный белок S12, а в процессе связывания участвуют белки S3, S5, S7 и S14 (см. с. 401). В результате взаимодействия стрептомицина с рибосомой происходит ингибирование инициации полипептидной цепи в образовавшихся инициаторных комплексах. В бесклеточных системах обнаружена также способность стрептомицина индуцировать «ошибочное считывание» генетического кода (главным образом образом пиримидиновых оснований на 5'-конце и в середине кодона), но этот эффект, по-видимому, не связан с его бактерицидным действием. Для других аминогликозидов (например, канамицинов, неомицинов и гентамицинов) показано существование по крайней мере двух участков связывания,

один из которых захватывает белок L6 50S субчастиц *E. coli*, а также способность вызывать ошибочное считывание, особенно терминирующих кодонов. Спектиномицин, вероятно, ингибирует один из первых этапов транслокации, чем существенно отличается от других аминогликозидов.

Для проявления активности аминогликозидов важен также механизм их проникновения в клетки-мишени. Будучи заряженными и очень гидрофильными, антибиотики не могут проходить через мембраны путем диффузии. Поэтому они «научились» индуцировать систему транспорта полиаминов, необходимую для нормального функционирования грамотрицательных бактерий, и проникают в клетки с помощью пермеаз спермидина и путресцина в результате активного транспорта.



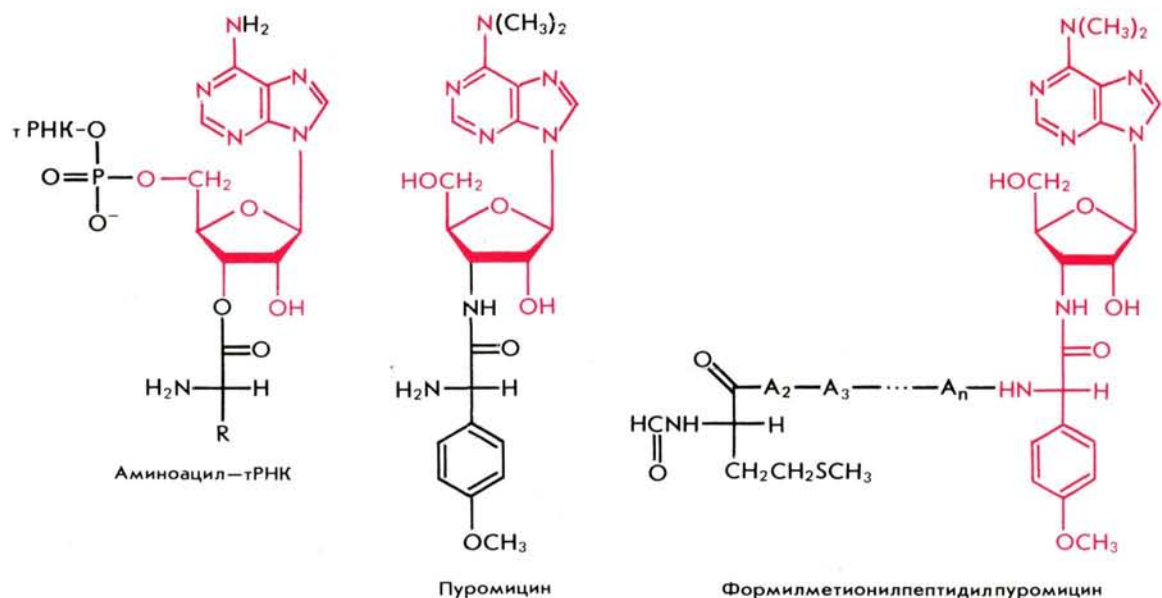
Применению аминогликозидов препятствуют три главных обстоятельства. Во-первых, они очень гидрофильны и плохо всасываются при приеме внутрь, вследствие чего пригодны в основном только для парентерального применения. Во-вторых, они сильные аллергены, а также обладают повышенной нейротоксичностью, и их применение часто приводит к нарушению вестибулярного аппарата

и глухоте. В-третьих, имеют место широкое распространение и высокая частота появления устойчивых штаммов патогенных микроорганизмов.

## Пурамицин

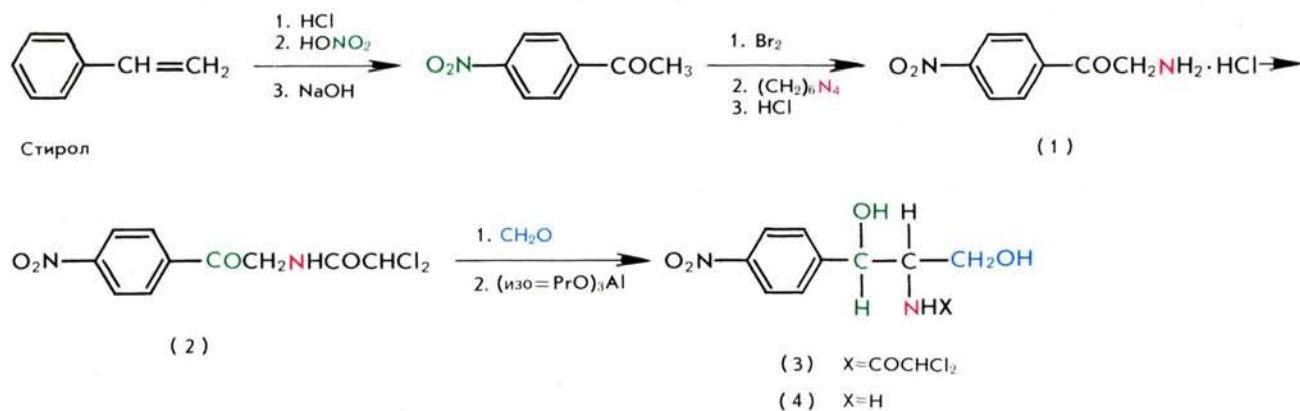
Среди ингибиторов рибосомальной синтеза белка особого внимания заслуживает антибиотик пурамицин, выделенный в 1952 г. из культуральной жидкости *Streptomyces albo-niger*. Пурамицин активен против ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, простейших, остриц, ленточных глистов и некоторых злокачественных опухолей. Были предприняты попытки использования его для лечения трипаносомиаза, амебиоза и опухолей, но, по-видимому, он слишком токсичен для широкого клинического применения.

Пурамицин представляет собой 3'-дезоксигуанидин-3'-амино-N-диметил-аденозин, ацилированный по 3'-аминогруппе остатком O-метилтирозина. Структурно он очень близок концевому фрагменту аминоксил-тРНК, но благодаря значительно меньшему объему быстрее связывается с аминокислотным (акцепторным) участком 50S (или 60S) субчастицы рибосомы. После ацилирования связанного пурамицина по аминокислотной группе пептидилтрансферазой образующийся формилметионилпептидилпурамицин из-за отсутствия кодон-антикодонного взаимодействия мгновенно отщепляется от рибосомы. «Пурамициновая реакция» открыта Р. Траутом и Р. Монро в 1964 г. и чрезвычайно широко используется в биохимии. Для ее протекания необходимо наличие у аналогов пурамицина L-конфигурации и ароматического кольца в боковой цепи. Отсутствие избирательности пурамицина по отношению к рибосомам про- и эукариотов, очевидно, объясняет его довольно высокую токсичность.



Этот антибиотик впервые выделен из культуральной жидкости *Streptomyces venezuelae* в 1947 г., через два года установлено его строение, а химический синтез осуществлен почти одновременно в США и СССР (1949—1950). Он представляет собой *D-трео*-(*p*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиол, и все три его возможных изомера практически полностью лишены антибиотических свойств. Хлорамфеникол оказался первым препаратом, активным против риккетсий. Он подавляет также многие грамотрицательные и некоторые грамположительные бактерии и эффективен при лечении брюшного тифа и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, спирохетами и сальмонеллами, в особенности устойчивыми к другим антибиотикам. Терапевтическое использование хлорамфеникола ограничивают аллергические реакции и редкие, происходящие только у одного из 20 000—600 000 больных, случаи нарушения эритропоэза в костном мозге, которые при высокой концентрации антибиотика в крови в течение 1—2 недель могут привести к смерти.

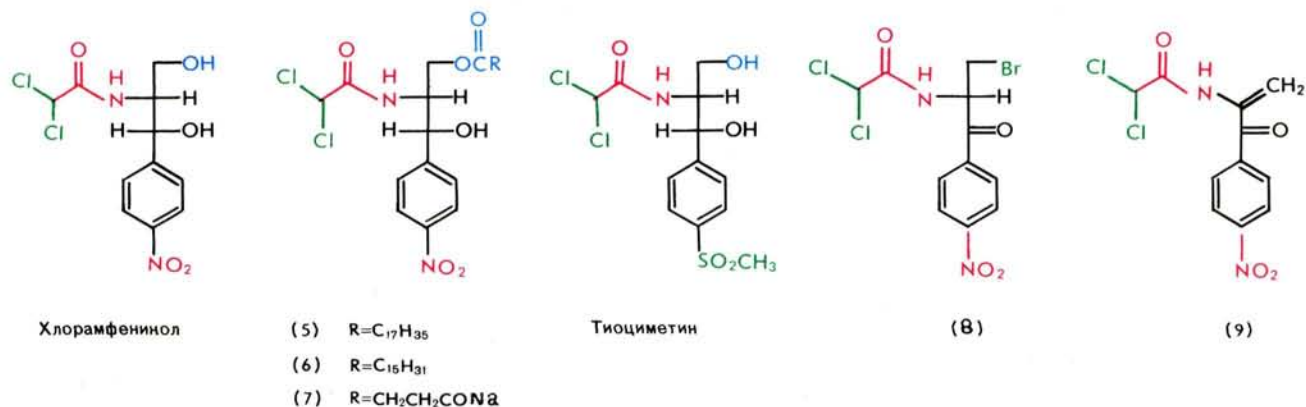
Благодаря относительной простоте строения хлорамфеникол, в отличие от всех других практически важных антибиотиков, производится в промышленных масштабах полным химическим синтезом. По одной из используемых схем стирол переводят в ключевое соединение — *p*-нитроацетофенон, который бромруют и далее действием уротропина превращают в амин (1). Полученный из него ациламин (2) гидроксиметилируют и восстанавливают по Меервей-



ну — Понндорфу — Верлею до рацемического соединения (3), последнее либо прямо используют (под названием синтомицин для наружного применения), либо гидролизуют до амина (4), разделяют на антиподы и оптически активный *D-трео*-амин вновь ацилируют дихлоруксусной кислотой до хлорамфеникола.

К 60-м годам было синтезировано несколько сотен различных аналогов хлорамфеникола и изучена зависимость их активности от строения (М. М. Шемякин и сотр.). Хотя более активных, чем хлорамфеникол, веществ не было обнаружено, эти исследования оказались полезными при установлении механизма биологического

действия антибиотика. В последующие годы получено несколько высокоактивных аналогов хлорамфеникола, среди которых сейчас находят применение его стеарат (5) и пальмитат (6), лишенные горького вкуса и гидролизующиеся в организме до исходного антибиотика, Na-соль сукцината (7), пригодная для инъекций, и тиамфеникол (тиоциметин).



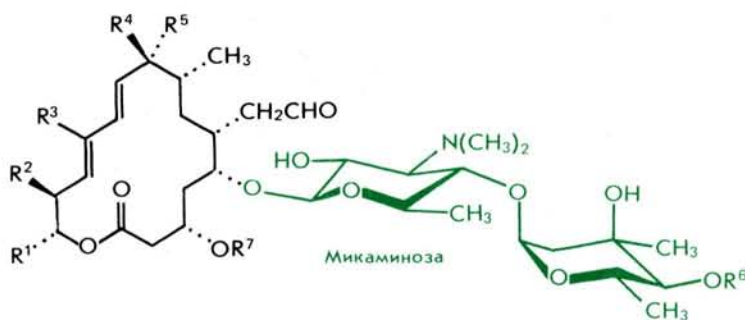
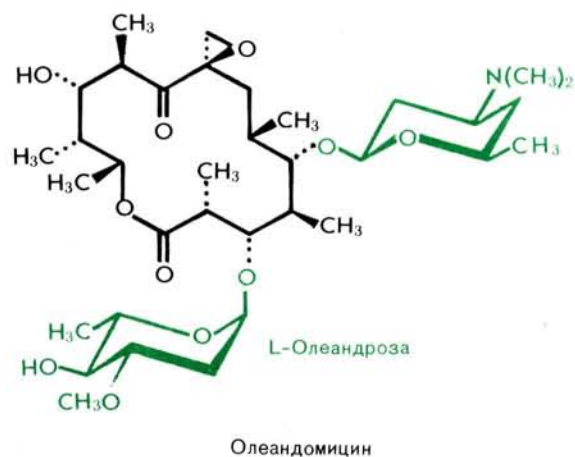
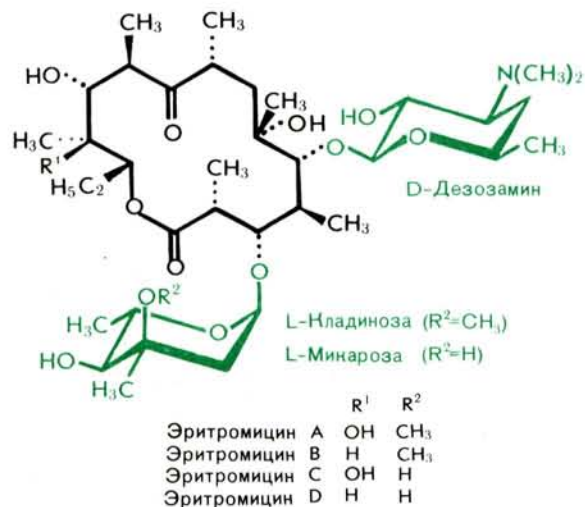
Особый интерес вызывают также два недавно полученных кето-аналога (8) и (9): во-первых, они сохраняют высокую активность вопреки отсутствию в молекулах считавшейся ранее обязательной *D-трео*-конфигурации, а во-вторых, лишены гидроксильных групп, благодаря чему резистентные к хлорамфениколу штаммы микроорганизмов не могут их инактивировать посредством *O*-ацетилирования.


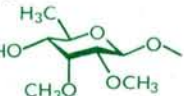
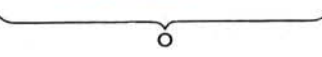
Основная мишень действия хлорамфеникола — белок L16, компонент пептидилтрансферазной части акцепторного участка 50S субъединицы рибосомы, а также близлежащие белки L2 и L27, принадлежащие пептидилтрансферазному Р-центру, и белки L24 и S6 (по другим данным — белки S6, L3, L6, L14, L25, L26 и L27). Будучи связанным, хлорамфеникол препятствует взаимодействию последних двух или трех нуклеотидов аминокислотного конца тРНК с рибосомой и тем самым подавляет ее пептидилтрансферазную активность. Действие антибиотика на 70S рибосому обратимо, а причина избирательной токсичности заключается в полной неактивности по отношению к 80S рибосомам. В то же время хлорамфеникол способен затрагивать рибосомы митохондрий и хлоропластов, что, вероятно, является одной из причин его токсичности для млекопитающих.

## Эритромицин и другие макролиды

В настоящее время известно несколько групп антибиотиков, содержащих в своих молекулах макроциклическое лактонное кольцо. Среди них — неполиеновые макролиды, занимающие одно из первых мест в мире по широте клинического применения. Они продуцируются лучистыми грибами *Streptomyces*, проявляют актив-

ность против грамположительных бактерий и микоплазмы и практически неактивны против грамтрицательных бактерий. Известно более 70 антибиотиков этой группы. Как правило, они продуцируются в виде сложноразделяемых комплексов, содержащих до 10 компонентов. Со структурной точки зрения макролидные антибиотики — 12-, 14- или 16-членные лактоны, содержащие ряд алкильных и гидроксигрупп, причем часть последних гликозилирована. В медицине наиболее широко используются 14-членные макролиды: эритромицины А—D и олеандомицин — и 16-членные: лейкомицины, спирамицины и тилозин.

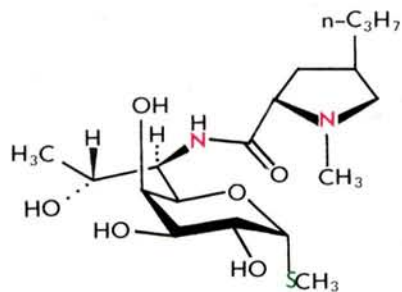


	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$	$R^7$
Лейкомицины	$CH_3$	Н	Н	ОН	Н	$CO_2H^i$ , $CO_2Pr^i$ , $CO_2Et$ или Ас	Н или Ас Н, Ас или $CO_2C_2H_5$
Спирамицины	$CH_3$	Н	Н		Н	Н	
Тилозин	$C_2H_5$		$CH_3$		Н	Н	Н

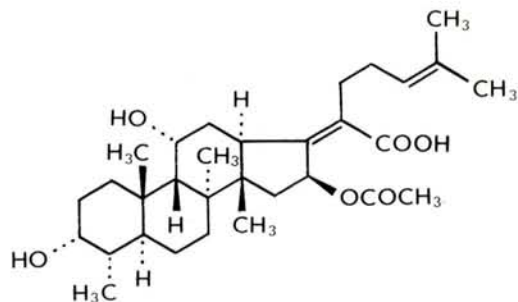
Термин «макролиды» был предложен Р. Б. Вудвордом (1957). Установление структуры и стереохимии первых макролидов выполнено в 50—60-х годах классическими приемами органической химии. Успех работы в значительной мере связан с исследованиями П. Уайли (эритромицины), К. Джерасси (эритромицины, метимицин), Р. Поля и С. Челищева (спирамицины), В. Целмера (олеандомицин), В. Прелога (карбомицины) и особенно Р. Б. Вудворда (олеандомицин, магнамицин). Позднее структуры большинства макролидов были подтверждены рентгеноструктурным анализом. В последние годы не только продолжается выделение и структурное изучение новых макролидов, но и разрабатываются полные стереоспецифические синтезы этих стереохимически чрезвычайно сложных соединений.

Антибактериальные макролиды обладают бактериостатическим действием, хотя при больших концентрациях и могут вызывать гибель чувствительных клеток. Все они связываются с 50S субчастицами 70S рибосом в соотношении 1:1 и совершенно не реагируют с 80S рибосомами эукариотов. Участки связывания эритромицина и хлорамфеникола частично перекрываются. Детальные исследования показали, что эритромицин, по-видимому, взаимодействует с белком L15, который находится на Р-центре рибосомы и модулирует пептидилтрансферазную активность белка L16, способного специфически связываться с хлорамфениколом. Вероятно, эритромицин препятствует правильному взаимодействию пептидил-тРНК с донорным участком во время транслокации. Он обычно связывается с рибосомами, содержащими короткие пептиды или уже освободившимися от них, и буквально «замораживает» полисомы, останавливая биосинтез белка.

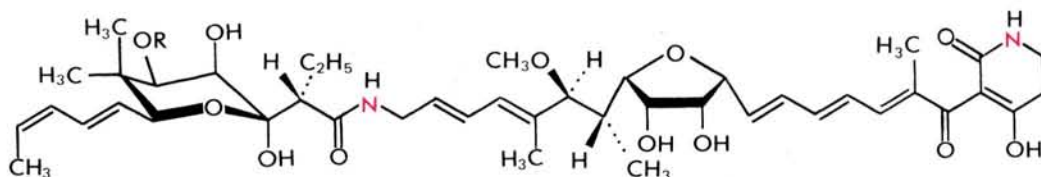
В завершение описания ингибиторов матричного синтеза белка необходимо упомянуть также некоторые менее известные антибиотики, являющиеся интересными инструментами изучения функций рибосом: линкомицин, блокирующий транспепти-



Линкомицин



Фузидиевая кислота



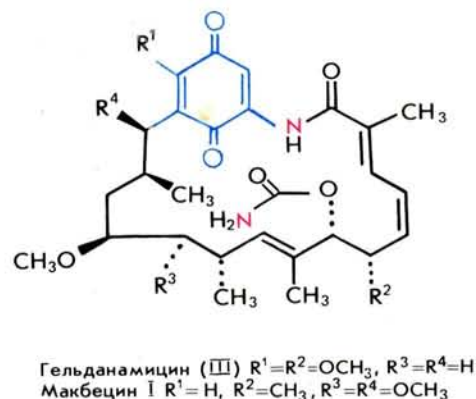
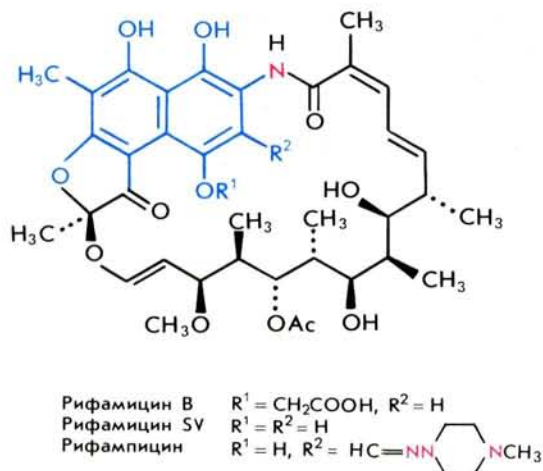
Кирромицин R=H  
Ауродокс R=CH<sub>3</sub>



дацию и соответственно элонгацию пептидной цепи на рибосомах грамположительных бактерий; стероидный антибиотик фузидиевую кислоту, блокирующую транслокацию пептидил-гРНК путем нарушения функций фактора элонгации EF-G; кирромицины, ауродокс и родственные антибиотики, подавляющие фактор элонгации EF-Tu (см. с. 423).

## Ансамacroлиды

У этой группы антибиотиков биологическая активность связана с подавлением биосинтеза нуклеиновых кислот. Характерной чертой химического строения ансамacroлидов является наличие алифатической лактамной цепи, которая, как ручка корзины (от лат. *ansa* — ручка), связывает два несмежных положения нафталинового или бензольного кольца. Наиболее важные представители первой, нафталиновой группы — рифамицины В и SV, а также полусинтетический рифампицин. Во вторую группу входят гельданамицин из *S.hydroscopicus* var. *geldanus* и макбецин I из *Nocardia* sp.



Первые рифамицины получены в Италии в 1959 г., а их структурное изучение, включая стереохимию, завершено в 1973 г. В. Опольцером и В. Прелогом, которые и предложили термин «ансамacroлиды». Строение основных ансамacroлидов подтверждено рентгеноструктурным анализом. Ансамacroлиды нафталиновой группы обладают высокой активностью против грамположительных бактерий и *Mycobacterium tuberculosis*, а рифампицин является в настоящее время наиболее эффективным антибиотиком для лечения туберкулеза.

Гельданамицин и макбецин I подавляют рост бактерий, грибов и простейших, а для других бензольных ансамacroлидов характерна высокая противоопухолевая активность.

Механизм действия ансамacroлидов уникален. Они подавляют активность ДНК-зависимых РНК-полимераз из клеток бактерий

и совершенно не взаимодействуют с РНК-полимеразами млекопитающих. Конкретная мишень нафталиновых ансамакролидов —  $\beta$ -субъединицы фермента, с которыми они образуют очень прочные нековалентные комплексы, из-за чего нарушается образование второй и третьей фосфодиэфирных связей в РНК.

Бензолные ансамакролиды не проявляют избирательной токсичности в отношении бактерий, но являются перспективными лекарственными препаратами против простейших и злокачественных опухолей.

Интересно отметить, что в  $\beta$ -субъединице РНК-полимеразы имеется также участок связывания другого специфического антибиотика-ингибитора — стрептолидигина, в присутствии которого образуется тройной комплекс фермент — матрица — антибиотик и скорость синтеза РНК резко замедляется. Однако *in vivo* на



Стрептолидигин

интактных клетках *E. coli* стрептолидигин не замедляет элонгации цепей РНК, а ускоряет их терминацию, дестабилизуя транскрипционный комплекс.

## Актиномицин D

Изучение актиномицинов началось еще в 1940 г., когда З. А. Вакман и Г. Вудруфф выделили из *Streptomyces antibioticus* первый из них, названный впоследствии актиномицином А. Актиномицины продуцируются в виде трудноразделимых смесей, и выделение индивидуальных соединений (всего их описано около 100) сопряжено с большими трудностями. Структура первого актиномицина расшифрована Г. Брокманом в 1956 г., а строение актиномицина D — Э. Буллоком и А. Джонсоном в 1957 г.

В настоящее время промышленность выпускает более 20 антибиотических препаратов актиномицинов в виде смесей, в которых обычно все же преобладает один компонент. Они высокоактивны против грамположительных и грамотрицательных бактерий, но большая токсичность препятствует их использованию в качестве антибактериальных агентов. Актиномицины ограниченно применяются только в химиотерапии опухолей, в частности при лечении опухолей почек (опухолей Уилмса) у детей.

Наибольший интерес к актиномицину D проявляют биохимики, и среди антибиотиков — ингибиторов биосинтеза нуклеиновых кислот он сейчас едва ли не самый изученный с точки зрения механизма действия. Актиномицин D — специфический ингибитор ДНК-зависимого синтеза РНК в различных типах клеток — наряду с



Актиномицин D

этидийбромидом (см. с. 341) широко используется в биохимических исследованиях. Антибиотик замедляет элонгацию цепи РНК, но практически не влияет на ее инициацию. Можно, по-видимому, считать доказанным, что свою активность актиномицин D проявляет в результате интеркаляции, т. е. встраивания плоской гетероциклической (феноксазиновой) части молекулы между параллельными плоскостями пар оснований ДНК, находящейся в В-форме. Конкретно антибиотик располагается между двумя антипараллельными последовательностями dGpC и dCpG в узкой бороздке за счет образования водородных связей, более прочной из которых является связь 2-NH<sub>2</sub> гуанина и СО треонинового остатка, а менее прочной — связь 3-N атомов гуанина с NH-группами треонина. Стабильность образуемого комплекса увеличивают пептидные лактоны, которые располагаются в малой бороздке спирали на протяжении приблизительно 6 пар оснований и обеспечивают точное наложение остатков дезоксирибозы и изопропилных групп остатков N-метилвалина в антибиотике, обеспечивая дополнительное гидрофобное связывание. В результате интеркаляции, модель которой предложена Г. М. Собеллом и др., актиномицин D, как и этидийбромид, вызывает частичное раскручивание спирали (на ~12°) (рис. 363), что вместе с кинетически медленной диссоциацией комплекса антибиотик — ДНК обеспечивает замедление транскрипции.

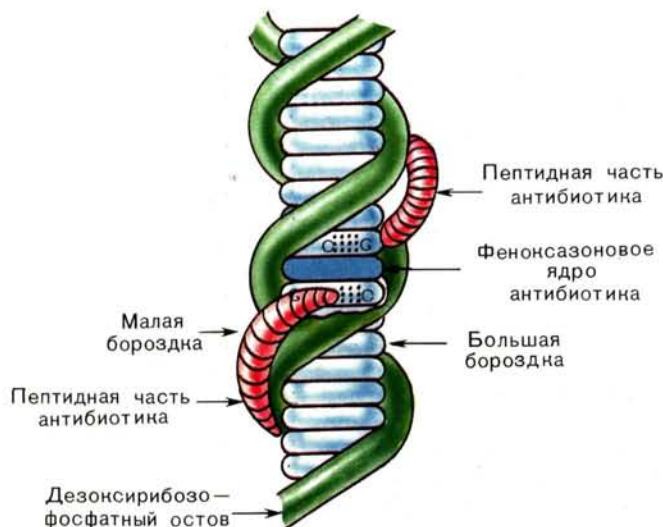


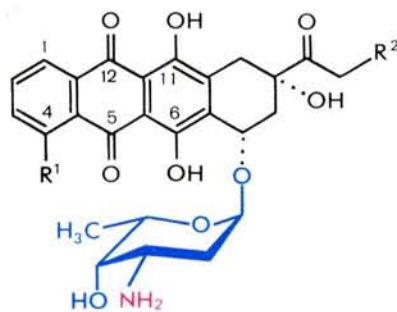
Рис. 363. Интеркаляция актиномицина D в молекуле ДНК.

Антрациклины — важная группа антибиотиков, использующихся в химиотерапии злокачественных опухолей. Они активны также в отношении грамположительных бактерий, грибов и вирусов, но обладают слишком большой токсичностью, в особенности кумулятивной кардиотоксичностью, которая исключает их применение в химиотерапии инфекционных заболеваний.

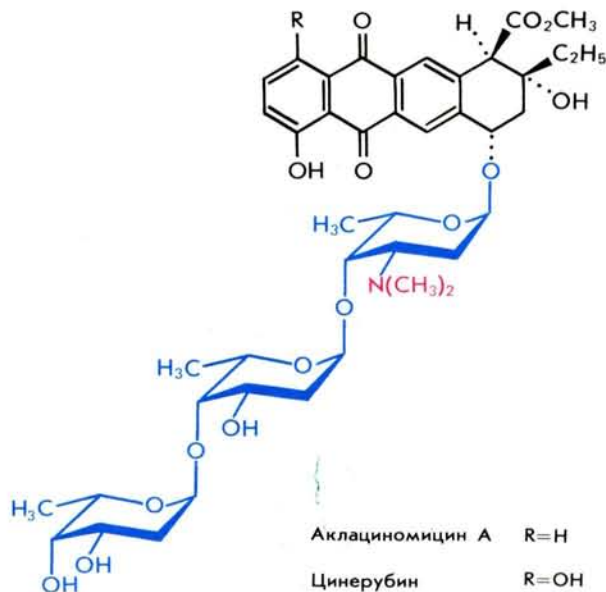
Антрациклины представляют собой сочлененные с карбоциклическим кольцом антрахиноны, несущие различное количество заместителей и гидроксильных групп, одна из которых гликозилирована специфическим моносахаридом или трисахаридом. Наиболее широкое применение в клинической практике находят три антрациклина: дауномицин (даунорубин, в СССР выпускается под названием рубомицин), адриамицин (доксорубин) и карминомицин. Большая часть антрациклинов, продуцируемых различными видами *Streptomyces*, открыта в 1956—1964 гг., а в их химическое изучение наибольший вклад внесли Г. Брокман, которому и принадлежит термин «антрациклины» (1963), В. Прелог и другие исследователи.

В последние годы интенсивно ведется поиск антрациклинов, обладающих более высокой активностью и/или пониженной кардиотоксичностью. С этой точки зрения внимание исследователей привлекают и некоторые природные антрациклины, например аклациномицин А, более активный, чем цинерубин А, а также их синтетические аналоги; из них наиболее известны 4-деметоксипроизводные дауномицина и адриамицина, в несколько раз более активные, чем природные антибиотики, 11-дезокси- и 13-дезоксиантрациклины и различные производные с модифицированным остатком моносахарида. Опубликовано большое число полных стереоспецифических синтезов природных антибиотиков этой группы.

По механизму действия антрациклины близки актиномицину D: подавляют ДНК-зависимый синтез РНК (ее элонгацию) и гораздо



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Дауномицин	OCH <sub>3</sub>	H
Адриамицин	OCH <sub>3</sub>	OH
Карминомицин	H	H

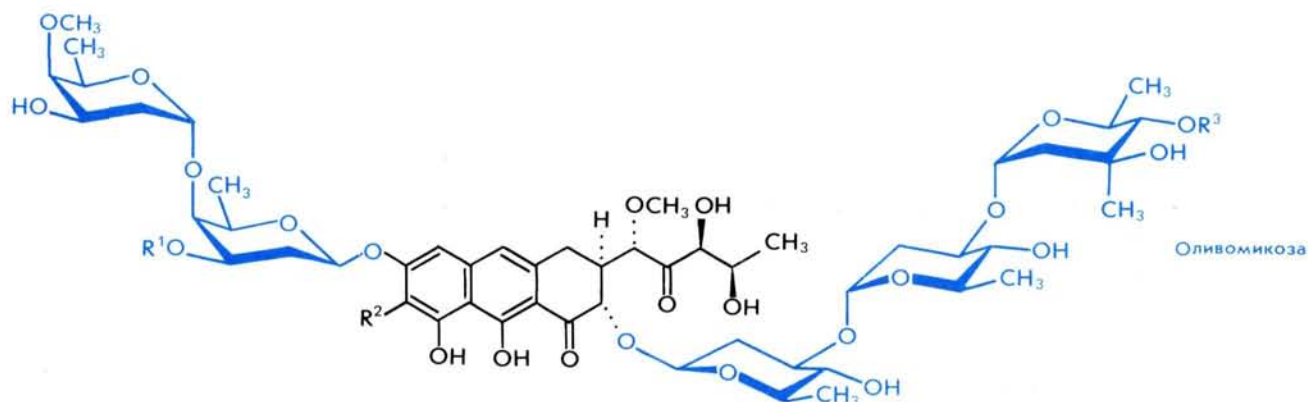


Аклациномицин А	R=H
Цинерубин	R=OH

слабее влияют на репликацию. Ингибирование ДНК также, по-видимому, происходит путем интеркаляции, причем в связывании принимает участие аминогруппа моносахаридного остатка, а степень связывания возрастает с увеличением отношения  $G+C/A+T$  и в оптимальных условиях может достигать одной молекулы антибиотика на 4—5 пар оснований. В действительности, вероятно, процессы, протекающие в клетках под влиянием антрациклинов, сложнее, чем их описывает простая модель интеркаляции, и больше зависят от структуры антибиотиков. В литературе имеются сведения, что некоторые аналоги дауномицина проявляют высокую противоопухолевую активность, ингибируют синтез РНК, не образуя комплексов с ДНК.

## Оливомицины, хромомицины и ауреоловая кислота

Эти антибиотики, продуцируемые различными видами стрептомицетов, находят применение для лечения некоторых видов злокачественных опухолей. Ауреоловая кислота открыта американскими исследователями в 1953 г., в 1960 г. японские исследователи описали хромомицины, а в 1962 г. в СССР были обнаружены оливомицины. Строение хромомицинов изучалось группами К. Наканиси (Япония) и Н. Бхакки (США), оливомицинов—группой М. Н. Колосова (СССР). Окончательные формулы оливомицинов А—D и хромомицинов А<sub>2</sub>—А<sub>4</sub> предложены М. Н. Колосовым и др. Из антибиотиков этой группы наибольшей активностью обладает оливомицин А<sub>1</sub>, у которого соотношение терапевтической дозы и LD<sub>50</sub> составляет 12,5.



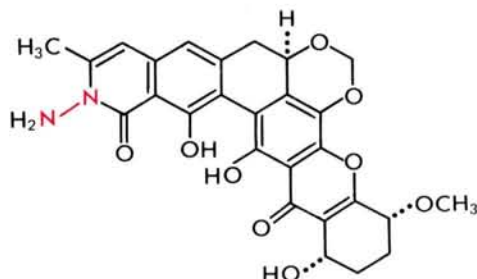
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Оливомицин А	CH <sub>3</sub> CO	H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CO
Оливомицин В	CH <sub>3</sub> CO	H	CH <sub>3</sub> CO
Оливомицин С	H	H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CO
Оливомицин D	CH <sub>3</sub> CO	H	остатка оливомикозы нет
Хромомицин А <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CO
Хромомицин А <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO
Хромомицин А <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	остатка оливомикозы нет



**Наканиси [Nakanishi] Койи** (р. 1925), американский химик-биоорганик. Окончил Нагойский университет (1954); с 1958 г. — профессор Токийского университета, а с 1969 г. — Колумбийского университета (США), одновременно (с 1979) является директором Института биоорганических исследований в Осаке (Япония). Широко известен работами по выделению и установлению строения биологически активных природных веществ; выполнил оригинальные исследования по изучению механизма функционирования бактериородопсина и животного родопсина.

По механизму действия оливо- и хромомицины схожи с актиномицином D и антрациклинами. Они эффективно подавляют элонгацию при матричном синтезе РНК и в меньшей степени влияют на репликацию. Связывание их с двуспиральной ДНК в присутствии  $Mg^{2+}$  оказывается очень прочным, и активность РНК-полимеразы может ингибировать уже одна молекула антибиотика на несколько сотен пар оснований, хотя в оптимальных условиях может связаться до одной молекулы на 4—5 пар. Для связывания с ДНК необходима ее свободный 3'-конец или разрывы цепи, около которых содержатся остатки гуанина. Скорость диссоциации комплекса антибиотик — ДНК зависит от строения антибиотика; так, у соединений с меньшим числом остатков моносахаридов она оказывается значительно выше, соответственно падает и биологическая активность.

Способность к интеркаляции и, следовательно, к подавлению матричного синтеза РНК, и в меньшей степени ДНК, проявляют также многие другие антибиотики. Среди них можно упомянуть эхиномицин (см. с. 290) и другие хиноксалиновые антибиотики, у которых интеркалируют сразу оба ароматических кольца (моноароматические аналоги неактивны). Интересным действием обладает изученный М. Н. Колосовым и др. (СССР) антибиотик альбофунгин (канчаномидин), для которого характерно образование тройного комплекса ДНК — антибиотик — РНК-полимеразы.



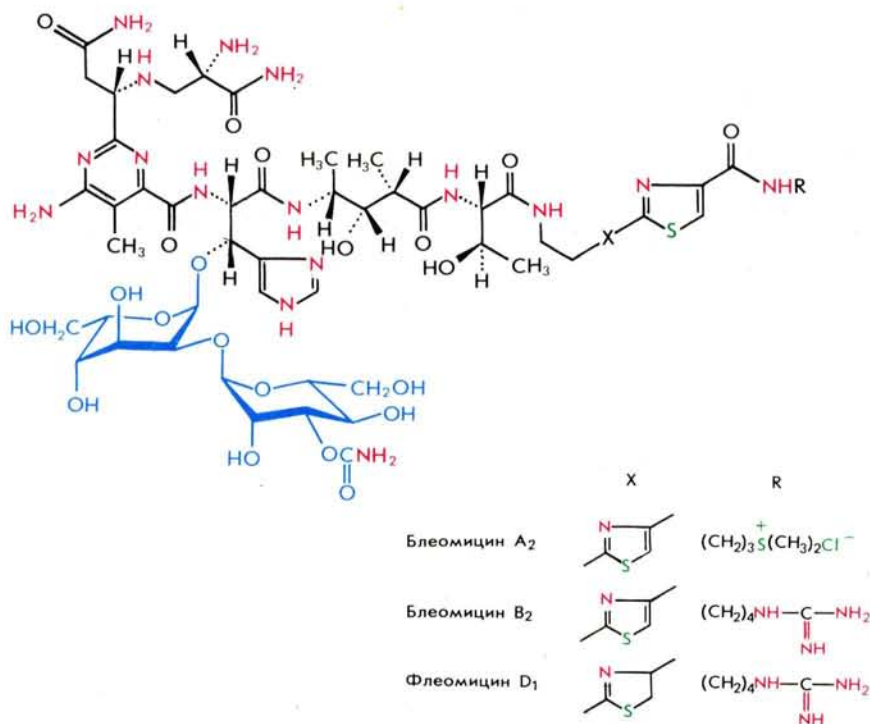
Альбофунгин

## Блеомицины

Клинически важные противоопухолевые антибиотики из стрептомицетов — блеомицины (в особенности блеомицины  $A_2$  и  $B_2$ ), а также структурно родственные им флеомицины (например, флеомицин  $D_1$ ) представляют большой интерес и как инструменты для исследования ДНК. Впервые флеомицины обнаружены в 1956 г. в виде медных комплексов, металл из которых легко удалялся при обработке 8-гидроксихинолином. Они оказались специфически активными в отношении *Mycobacterium phlei*, в связи с чем и получили свое название.

Одним из интереснейших аспектов действия флео- и блеомицинов является их способность вызывать интенсивный распад ДНК в результате одиночных и двойных ее разрывов. Такому распаду подвергаются ДНК вирусов, бактерий и клеток млекопитающих (но не РНК). Однако антибиотики проявляют и некоторую

специфичность к ДНК в зависимости от фазы клеточного цикла. Выдвинуто несколько теорий, объясняющих механизм образования блеомицинами разрывов в ДНК. Наиболее привлекательная из них состоит в том, что антибиотики в присутствии некоторых катионов могут вызывать специфическую модификацию оснований, в частности тимина, что приводит затем к щелочному расщеплению ДНК *in vitro* (антибиотик действует только при pH 7,0; оптимальный pH 9,0) или ферментативному гидролизу эндонуклеазами.

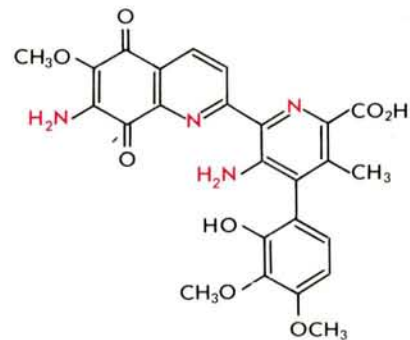


**Биман (Viemann) Клаус** (р. 1926), американский химик-органик. Окончил Инсбрукский университет (1951), с 1955 г. работает в Массачусетском технологическом институте. Один из первых исследователей, применивший (1957) масс-спектрометрию для определения строения природных веществ (алкалоидов, аминокислот, пептидов, углеводов и др.).

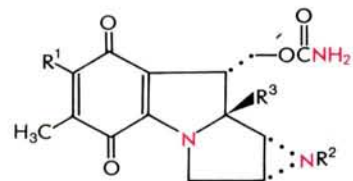
## Стрептонигрин

Этот антибиотик широкого спектра действия из *Streptomyces flocculus* описан в 1959—1960 гг. К. Рао и В. Кулленом, а затем выделен и введен в онкологическую практику под названием брунеомицина или рубихромомицина. Строение антибиотика установлено в 1963 г. К. Рао, К. Биманом и Р. Б. Вудвордом.

Антибиотик вызывает одиночные разрывы в ДНК. Он связывается с ней как в хинолинхинонной, так и в восстановленной форме, образуя два типа комплексов — диализуемых и недиализуемых, причем последние содержат одну молекулу антибиотика на 2000 п. о. Механизм его действия, вероятно, состоит в том, что он восстанавливается NADH до гидрохинона и далее окисляется в семихинон кислородом воздуха с одновременным образованием супероксидных радикалов ( $^+\text{O}-\text{O}^-$ ), которые и вызывают гибель клеток.



Стрептонигрин

Низкомолекулярные  
биорегуляторы

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Митомицин А	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
Митомицин В	NH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
Митомицин С	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Порфирамицин	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ОН

Митомицины А, В и С, а также порфирамицин представляют собой комплекс противоопухолевых антибиотиков, продуцируемых несколькими видами *Streptomyces*. Впервые они обнаружены японскими исследователями в 1956 г., а их строение определено химическим и рентгеноструктурным анализом в 1962—1976 гг. Описаны полные синтезы митомицинов и множества их производных и аналогов. Из них ряд соединений проявляет большую активность против отдельных видов опухолей (лейкопения) и меньшую токсичность. Наиболее поразительной чертой химического строения митомицинов является присутствие в молекулах азиридинового цикла, редко встречающегося среди природных соединений.

Митомицины — быстродействующие бактерицидные и цитотоксичные реагенты, и устойчивость к ним клеток некоторых бактерий может быть объяснена только барьерами проницаемости. Мишенью действия митомицинов является ДНК — они быстро подавляют репликацию и вызывают разрушение существующей ДНК двумя путями: во-первых, образованием модифицированных пуриновых звеньев (одно звено на 200—300 пар оснований) и, во-вторых, бифункциональным связыванием двух комплементарных цепей ДНК (одна «сшивка» на 2000—5000 пар оснований). Интересно, что вирусная ДНК, в отличие от ДНК клеток хозяина, митомицинами почти не разрушается. Обязательным условием действия митомицинов является их предварительное восстановление с помощью NADH *in vivo*.

## Полиеновые макролидные антибиотики

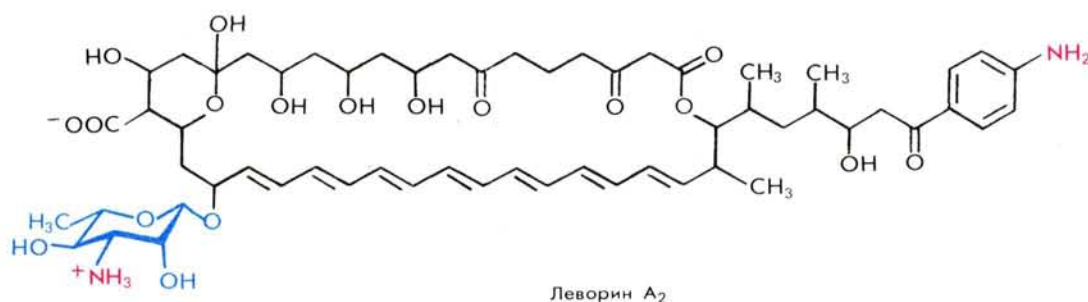
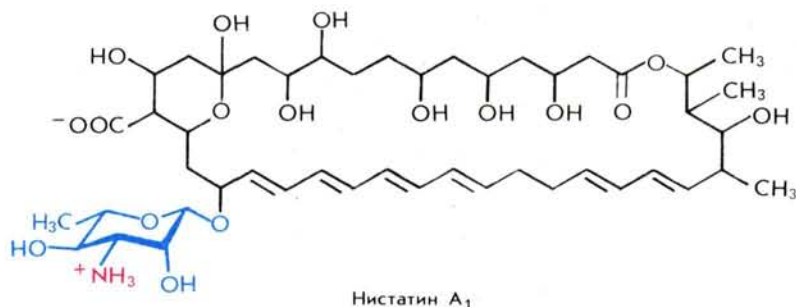
Широкое применение антибиотиков, сопровождающееся подавлением нормальной бактериальной микрофлоры, привело в конце 50-х — начале 60-х годов к участвовавшим случаям грибковых заболеваний, в особенности микозов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Это стимулировало изучение и внедрение в практику антифунгальных антибиотиков. Среди них наиболее важную группу составляют полиеновые макролиды. В СССР в настоящее время промышленность выпускает 4 антибиотика этой группы: амфотерицин В, нистатин, леворин и трихомицин; в мире употребляются в основном первые два из них и кандицидин, главный компонент которого идентичен леворину А<sub>2</sub>.

Для полиеновых макролидов характерно наличие в молекуле сопряженной системы двойных связей, по количеству которых их классифицируют как три-, тетра-, пента-, гекса- или гептаены. Благодаря сильному и специфичному поглощению из-за наличия полиенового хромофора обнаружение этих антибиотиков сравнительно несложно, однако их выделение, очистка, разделение на компоненты и характеристика сильно затруднены. В настоящее время известно около 70 антибиотиков этого типа.

В химическое изучение полиеновых макролидов большой вклад внесли такие известные ученые, как А. Коуп, О. Цедер, А. Бёрч и К. Джерасси, а в последние годы — Ю. Д. Шенин и особенно польские исследователи Э. Боровский и др., благодаря усилиям которых стали известны структуры всех основных антибиотиков такого типа, а в случае амфотерицина В (см. с. 601) и полная



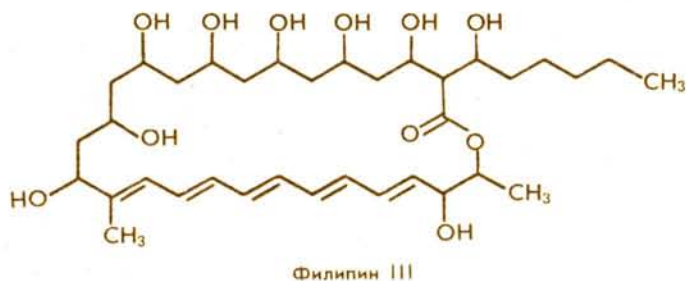
Широко применяемые макролидные антибиотики обладают цвиттер-ионным характером и поэтому плохо растворимы в воде. Нистатин и леворин применяются только местно и плохо всасываются



ся при оральном применении. Внутривенно, для лечения системных микозов, применяют только амфотерицин В. Для улучшения растворимости полиеновых антибиотиков предложено использовать их N-ацетильные и некоторые другие производные, например n-бутиламиды, четвертичные соли и N-диметиламинометиленовые производные метиловых эфиров.

В отличие от всех рассмотренных выше антибиотиков, мишенью действия полиеновых макролидов является не конкретная макромолекула, а важнейшая часть клетки в целом — ее мембрана. Поскольку опосредованно полиены влияют и на многие другие функции клеток, обнаружение этого факта оказалось непростым и только в 1961 г. удалось прямо доказать их мембраноповреждающее действие. Дальнейшие исследования развивались также не слишком быстро, и модель А. Финкельштейна и Р. Хольца предложена только в 1973 г. (см. с. 601). В настоящее время сложилось следующее представление о механизме действия полиеновых макролидов. Они влияют исключительно на организмы, которые содержат в мембранах своих клеток стерин, имеющие 3 $\beta$ -гидроксигруппу и достаточно длинную цепь при С—17, и поэтому практически не действуют на большинство бактерий. В отношении стеринов также проявляется некоторая избирательность: мембраны грибов, содержащие эргостерин, подавляются сильнее, чем человеческие эритроциты или клетки почек, содержащие холестерин, хотя токсичность полиенов, вообще говоря, весьма высока. Стерины связываются с антибиотиками в соотношении 1:1. В результате действия крупных

антибиотиков этой группы (гептаенов или нистатина) в мембране образуются отверстия (поры) радиусом порядка 0,4 нм, через которые из клетки свободно выходят ионы одновалентных металлов, некоторые анионы и небольшие нейтральные молекулы, например глюкоза (см. с. 601). Более мелкие полиеновые макролиды, например филипин III, в цитоплазматических мембранах клеток образуют еще более крупные отверстия.



Помимо полиеновых макролидов, способностью изменять проницаемость мембран обладает еще одна большая и разнородная в химическом отношении группа антибиотиков — ионофоры (см. с. 590).

## Гризеофульвин



Из антифунгальных антибиотиков других типов особого внимания заслуживает гризеофульвин. Первоначальные данные о низкой фунгистатической активности долго препятствовали его применению, и только с 1958 г. он стал употребляться для системного лечения трихофитий и других тяжелых поражений нитчатыми грибами.

Гризеофульвин выделен из *Penicillium griseofulvum* еще в 1939 г., а его строение установлено в 1952 г. Гризеофульвин вызывает искривление и скручивание гифов грибов. Механизм его действия не вполне ясен. По-видимому, он связывается с белками, участвующими в сборке тубулина в микротрубочки, подавляя образование микротрубочек и расхождение хромосом в митозе.

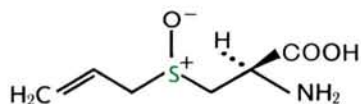
## Фитонциды

Хотя все вышеописанные практически важные антибиотики имеют микробное происхождение, вещества с антибиотической активностью были найдены и у растений. По предложению Б. П. Токина (СССР), проводившего такого рода работы уже в 1928—1929 гг.,

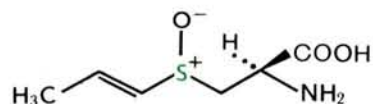
эти вещества были названы фитонцидами. Фитонциды выделены, в частности, из сока чеснока и лука, а позднее обнаружены в летучих фракциях, полученных из листьев березы, черемухи, желтой акации и других растений, из древесины различных видов кедра, корней сложноцветных и т. д.

В широком смысле слова фитонциды — вторичные метаболиты растений, относящиеся к соединениям различных классов (терпеноиды, флавоноиды, фенольные вещества и т. д.). В виде смесей они нередко проявляют заметное бактерицидное или фунгицидное действие. Поэтому понятно утверждение, что лес создает мощную «фитонцидную зону» (летом 1 га лиственного леса выделяет до 2 кг летучих веществ в сутки) и лесной воздух содержит в 200—250 раз меньше микробов, чем городской.

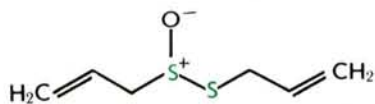
Фитонциды усиливают защитные силы как организма-хозяина, так и организма человека. Так, фитонциды чеснока и лука влияют ингибирующим образом на рост брюшнотифозных, холерных и дизентерийных бактерий. Основные биологически активные компоненты чеснока и лука — соответственно аллицин и так называемый лакриматорный фактор — образуются из неактивных предшественников (аллиина у чеснока и лакриматорного предшественника у лука) при повреждении клеток растений под влиянием пиридоксаль-содержащих ферментов — аллииназ. При конденсации трех молекул аллиина образуются также ахоены, например 6-цис-ахоен, обладающие сильной антитромботической активностью.



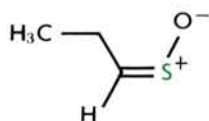
Аллиин



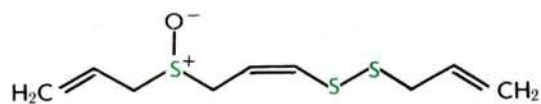
Лакриматорный предшественник



Аллицин



Лакриматорный фактор лука



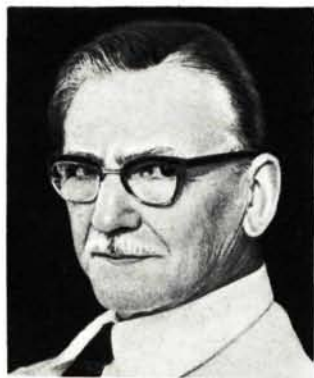
6-цис-Ахоен

В заключение этого раздела следует остановиться на двух аспектах. Применению антибиотиков, которое полностью изменило характер химиотерапии, альтернативы пока нет, хотя оно и привело к ряду неприятных побочных последствий, в частности к увеличению числа и тяжести аллергических заболеваний. В то же время массированное использование антибиотиков многие ученые рассматривают как один из самых широкомасштабных генетических экспериментов в истории Земли. Действительно, распространение резистентных штаммов микроорганизмов приобрело небывалый размах, и для борьбы с ними необходимы все возрастающие усилия микро-

биологов и химиков, направленные на изыскание новых и модификацию старых антибиотиков. Поэтому внимание к изучению и производству антибиотиков не ослабевает, а производство антибиотиков стало одной из ведущих отраслей биотехнологии (рис. 364).



Рис. 364. Пилотная установка для получения антибиотиков.



**фон Эйлер [von Euler] Ульф** (р. 1905), шведский физиолог. Окончил Каролинский институт в Стокгольме (1930), с 1939 г.— профессор Каролинского института физиологии в Стокгольме. Основные работы связаны с выяснением механизма действия химических медиаторов в нервных окончаниях. Открыл простагландины (1934—1935) и норадреналин (1946—1948). Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1970).

## Простагландины и тромбоксаны. Лейкотриены

### Простагландины и тромбоксаны

Простагландины и тромбоксаны — биорегуляторы липидной природы, представляющие собой оксигенированные производные полиеновых жирных кислот, содержащих в углеводородной цепи пяти- или шестичленные циклы. Они обнаружены практически во всех тканях млекопитающих и обладают исключительно высокой и разнонаправленной физиологической активностью. Как правило, простагландины не накапливаются в тканях и органах в свободном виде, а синтезируются внутриклеточными ферментами в ответ на биологический стимул и оказывают свое действие главным образом в непосредственной близости от места образования. Исследования

простагландинов, где тесно переплелись химические, биологические, фармакологические, медицинские и даже сельскохозяйственные аспекты, наглядно продемонстрировали возможности биоорганической химии в изучении сложных явлений живой природы.

**Исторический очерк.** В 30-х годах нашего столетия гинеколог Р. Курцрок и фармаколог Ч. Либ (США) обнаружили, что в семенной жидкости человека присутствует фактор, способный вызвать сильное сокращение или расслабление гладких мышц матки, а несколько позже У. фон Эйлер (Швеция) и М. Гольдблатт (Великобритания) нашли, что при инъекции животным он не только стимулирует гладкую мускулатуру, но и влияет на артериальное давление. Исследовав химическую природу нового фактора, У. фон Эйлер отнес его к классу липидов и предложил название «простагландин» (PG), так как считал, что он образуется в предстательной железе (от лат. *prostatata*). Успехи в исследовании структуры простагландинов во многом связаны с именем шведского ученого С. Бергстрёма. Благодаря использованию таких методов, как противоточное распределение, хроматография на бумаге, газовая хроматография и масс-спектрометрия, С. Бергстрёму уже к концу 50-х годов удалось выделить индивидуальные соединения, а в 1962 г. установить строение первых трех простагландинов, которое было подтверждено в 1963 г. С. Абрахамсоном с помощью рентгеноструктурного анализа.

В 1965 г. группами С. Бергстрёма (Швеция) и Д. ван Дорпа (Нидерланды) было установлено, что простагландины образуются в результате ферментативного окисления арахидоновой кислоты. Благодаря этому открытию простагландины, препаративно получаемые путем биосинтеза, стали легкодоступны для биологических испытаний, что позволило изучить разнообразные аспекты их физиологического действия. Одновременно начались работы по химическому синтезу простагландинов, значительный вклад в которые внес Э. Кори (США).

В 1976 г. группами Дж. Вейна (Великобритания) и Б. Самуэльсона (Швеция) были обнаружены новые метаболиты арахидоновой кислоты — простациклин (PGI<sub>2</sub>) и тромбоксан A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), также обладающие высокой биологической активностью.

В настоящее время известно 10 типов простагландинов (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J) и 2 типа тромбоксанов (A и B). Все простагландины имеют циклопентановое кольцо, несущее кислородсодержащие функциональные группы. Для тромбоксанов характерен тетрагидропирановый цикл. Простагландины и тромбоксаны — карбоновые кислоты, содержащие в положении 15 аллильную гидроксильную группу. В зависимости от числа двойных связей в молекуле они подразделяются на три серии, обозначаемые подстрочными индексами 1, 2 и 3. Для простагландинов F в подстрочном индексе дополнительно указывается конфигурация ( $\alpha$  или  $\beta$ ) гидроксильной группы при C—9 (рис. 365).

Простагландины и тромбоксаны — весьма реакционноспособные соединения. Некоторые из них, например PGA<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>, реагируют с компонентами плазмы крови, в частности с альбумином, теряя при этом биологическую активность. Напротив, PGI<sub>2</sub> стабилизируется альбумином. Химическая нестабильность простагландинов и тромбоксанов связана с наличием в них аллильной гидроксильной группы, которая сравнительно легко эпимеризуется, окисляется или отщепляется, что приводит к потере активности содержащих простагландины лекарственных препаратов.

Синтез простагландинов с природной конфигурацией всех хиральных центров молекулы является сложной задачей. В первых работах получались рацемические соединения, но впоследствии были разработаны стереоспецифические схемы синтеза, приводящие



**Бергстрём [Bergström] Суне** (р. 1916), шведский биохимик, иностранный член АН СССР (1976). Окончил Каролинский институт в Стокгольме (1943), в 1970—1983 гг. — ректор этого института. Основные работы посвящены изучению структуры и функции простагландинов. Изучал биосинтез и обмен желчных кислот, холестерина, простагландинов. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1982, совместно с Б. Самуэльсоном и Дж. Вейном).

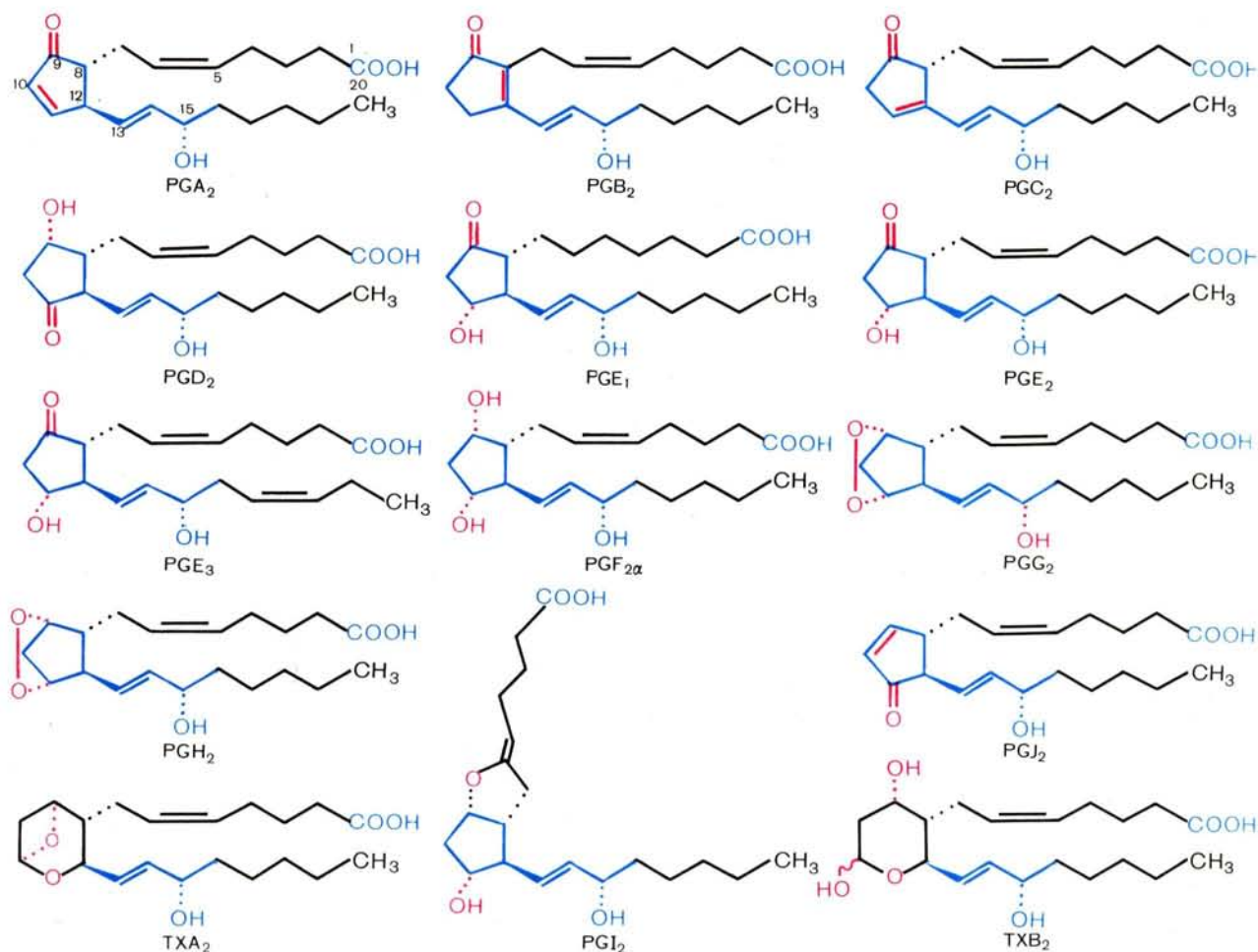


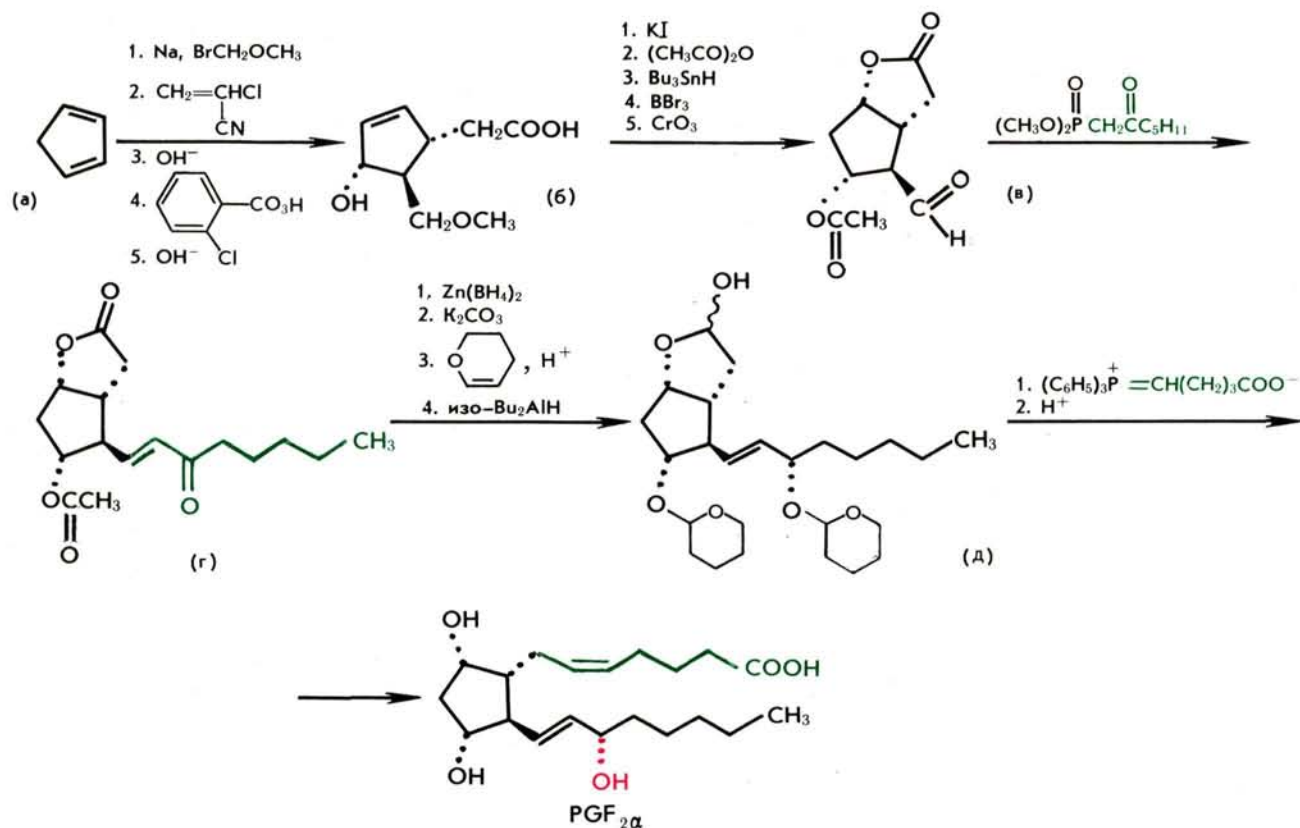
**Самуэльсон [Samuelsson] Бенгт Ингмар** (р. 1934), шведский биохимик. Окончил Каролинский институт в Стокгольме (1961); с 1973 г. — профессор, а с 1983 г. — ректор этого же института. Известен работами в области изучения простагландинов. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1982, совместно с С. Бергстрёмом и Дж. Вейном).

к оптически активным простагландинам, например осуществленный Э. Кори синтез  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , имеющего 5 хиральных центров. Из цикlopentадиена (*a*) конструируется циклическая часть молекулы, которая содержит функциональные заместители, характерные для  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , и реакционноспособные группы, необходимые для наращивания боковых цепей. При этом строго контролируется конфигурация создаваемых хиральных центров. Образовавшиеся антиподы разделяются кристаллизацией с (+)-эфедринном. Синтон (*b*) (т. е. ключевое промежуточное соединение, в котором созданы реакционноспособные группировки, необходимые для последующих химических превращений) с природной конфигурацией хиральных центров превращается в альдегидолактон (*c*), и по реакции Виттига в него вводится одна из двух алифатических цепей с образованием кетона (*d*). В лактоне (*d*) с 15*S*-конфигурацией гидроксильной группы по реакции Виттига достраивается вторая цепь и затем удаляются защитные группы.

Ключевая стадия другого подхода к синтезу простагландинов — конденсация цикlopентенонового синтона (*a*), содержащего готовую верхнюю цепь, с медь-органическим реагентом, вводящим нижнюю цепь. По этой схеме в СССР синтезируется препарат «Допростон», представляющий собой стабильный аналог  $\text{PGE}_1$  (Я. Ф. Фрейманис, К. К. Пивницкий).

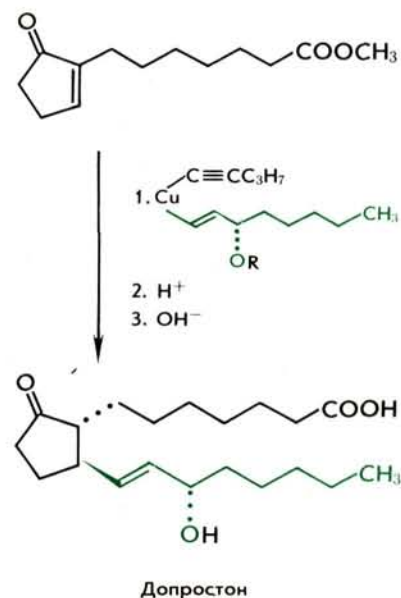
Рис. 365. Строение важнейших простагландинов и тромбоксанов.

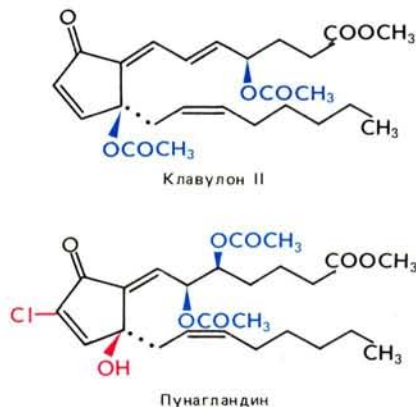




Таким образом, полный химический синтез не только позволяет подтвердить структуру простагландинов и делает их коммерчески доступными, но также открывает широкие возможности для получения аналогов.

Простагландины широко распространены в животном мире. У млекопитающих они синтезируются практически во всех клетках, за исключением эритроцитов. Неожиданностью было обнаружение в 1969 г. большого количества метилового эфира ацетата простагландина A<sub>2</sub> в горгониевых кораллах *Plexaura homomalla* (А. Вайнхаймер и Р. Спраггинс). При автолизе биомассы эстеразы кораллов быстро гидролизуют этот диэфир. Образующийся PGA<sub>2</sub> является весьма ценным исходным продуктом для получения природных простагландинов и их аналогов. Высказано предположение, что PGA<sub>2</sub> и его производные защищают коралловые полипы *P. homomalla* от поедания хищниками. Простагландины найдены и у других морских обитателей. Так, в желудочно-кишечном тракте кошачьей акулы (*Triakis scyllia*) содержание PGE<sub>2</sub> составляет 2,5 мкг/г сырой ткани. В морских беспозвоночных были обнаружены простагландиноподобные соединения, также синтезируемые из арахидоновой кислоты: в кораллах *Clavularia viridis* найдены клавулоны (1982—1983), в *Telesto riisei* — пунагландины (1985).





**Виттиг [Wittig] Георг** (р. 1897), немецкий химик-органик. Образование получил в Тюбингенском и Марбургском университетах, с 1956 г. — профессор Гейдельбергского университета. Синтезировал различные литийорганические соединения (1938), пентафенилфосфор (1952), фенантрены (1953). Открыл трансформацию простых эфиров в спирты под действием фениллития (1942), реакцию получения олефинов из карбонильных соединений и алкилиденфосфоранов (1954, реакция Виттига). Лауреат Нобелевской премии по химии (1979, совместно с Г. Брауном).

Сведения о наличии простагландинов в растениях противоречивы, и возможно, что в растениях роль регуляторов такого типа выполняют другие гидроксипроизводные жирных кислот.

Простагландины и тромбоксаны синтезируются в организме животных и человека из полиненасыщенных жирных кислот с длиной цепи 20 углеродных атомов (эйкозаполиеновых). Биосинтетический предшественник важнейших простагландинов — арахидоновая кислота (см. с. 687), она входит в состав фосфолипидов и в свободном виде практически не встречается. Биосинтез простагландинов начинается с гидролиза фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту, под действием мембранной фосфолипазы  $A_2$ . Эту стадию можно полностью блокировать глюкокортикоидами. Фермент циклооксигеназа катализирует далее стереоспецифическое присоединение пероксидных радикалов по положениям 11 и 15 арахидоновой кислоты с образованием 9,11-пероксидного мостика и циклизацией по положениям 8 и 12. Образующийся крайне неустойчивый  $PGG_2$  восстанавливается пероксидазой до более стабильного  $PGH_2$ . Циклооксигеназную и пероксидазную активность проявляет, по-видимому, один и тот же фермент —  $PGH_2$ -синтетаза. Он локализован, как правило, в микросомальных мембранах и представляет собой гемсодержащий гликопротеид с молекулярной массой приблизительно 70 000.  $PGH_2$ -Синтетаза активируется липидными перекисями; для ее нормального функционирования необходимы восстанавливающие кофакторы, например глутатион. Нестероидные противовоспалительные агенты типа индометацина, салицилатов и др. ингибируют  $PGH_2$ -синтетазу, причем аспирин действует необратимо за счет ацетилирования остатка серина в активном центре фермента.

Простагландины и тромбоксаны участвуют в регуляции многих функций организма. В некоторых случаях они действуют как синергисты (так,  $PGI_2$ ,  $PGE_1$  и  $PGD_2$  ингибируют агрегацию тромбоцитов), в других — являются антагонистами ( $PGI_2$  расслабляет артерии, а  $TXA_2$  сокращает).

Простагландины обеспечивают нормальное течение физиологических процессов. Так, гемостаз зависит от соотношения между тромбоцитарным  $TXA_2$  и эндотелиальным  $PGI_2$ . Простагландины  $E_1$  и  $E_2$  важны для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы плода во время беременности. Эндогенный синтез простагландинов играет существенную роль при родах.  $PGE_1$  и  $PGE_2$  подавляют секрецию желудочного сока и, по-видимому, служат природными цитопротекторами. Простагландины регулируют тонус гладких мышц, в том числе сосудов, играют важную роль в поддержании иммунного статуса организма и могут блокировать функции некоторых иммунокомпетентных клеток.

Развитие многих патологических состояний организма также связано с действием простагландинов. Воспаления, бронхиальная астма, опухолевый рост — процессы, где простагландины являются одними из главных эффекторов. Так,  $PGE_2$  обладает мощным пирогенным действием. Предполагается, что он же действует как модулятор метастазирования раковых клеток, стимулируя процесс.

Все, что известно сейчас о простагландинах и тромбоксанах, позволяет считать их «сверхгормонами». Это подтверждается весьма высокой активностью, зарегистрированной в опытах *in vitro*. Простагландины вызывают высокоспецифичные эффекты в концентрациях  $10^{-13}$ — $10^{-15}$  М, что на несколько порядков ниже их содержания в биологических жидкостях. Способность простагландинов оказывать действие в столь низких концентрациях дает основание рассматривать их не просто как локальные биорегуляторы, но и как циркулирующие гормоны, необходимые, вероятно, для регуляции функций всего организма или его отдельных органов и тканей.

Количественный анализ простагландинов в биологических образцах представляет собой очень непростую задачу из-за их низкого содержания (1—100 пг/мл). Наиболее часто используются методы радиоиммунного анализа и хромато-масс-спектрометрии. Последний метод требует предварительной, нередко очень трудоемкой подготовки образца с целью получения летучих, легко детектируе-



мых производных, однако обеспечивает требуемую точность и высокую надежность идентификации простагландинов.

Поиск новых аналогов простагландинов с улучшенными фармакологическими свойствами — одна из важнейших задач биоорганической химии, поскольку простагландины все шире используются как эффективные препараты в медицине и сельском хозяйстве. Для практического применения необходимы химически и метаболически устойчивые аналоги простагландинов. Например, от действия 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы — фермента, инициирующего метаболическую инактивацию простагландинов, хорошую защиту дает введение заместителей ( $\text{CH}_3$  или  $\text{F}$ ) в положения 15 или 16, а также замена концевого алкильного остатка на фенокси-группу (рис. 366). Сегодня для практики доступны препараты не только природных простагландинов:  $\text{PGE}_1$  (алпростади́л),  $\text{PGE}_2$  (простено́н),  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (энзапро́ст),  $\text{PGI}_2$  (эпопростено́л содиум), но и их синтетических аналогов (сульпро́стон, арбапро́стил, эструмат, илопро́ст и т. д.).

Простагландины оказались чрезвычайно полезными в акушерстве и гинекологии: с их помощью можно вызвать аборт на любой стадии беременности, а также стимулировать роды в случае патологических отклонений. Простациклин, как мощный ингибитор агре-

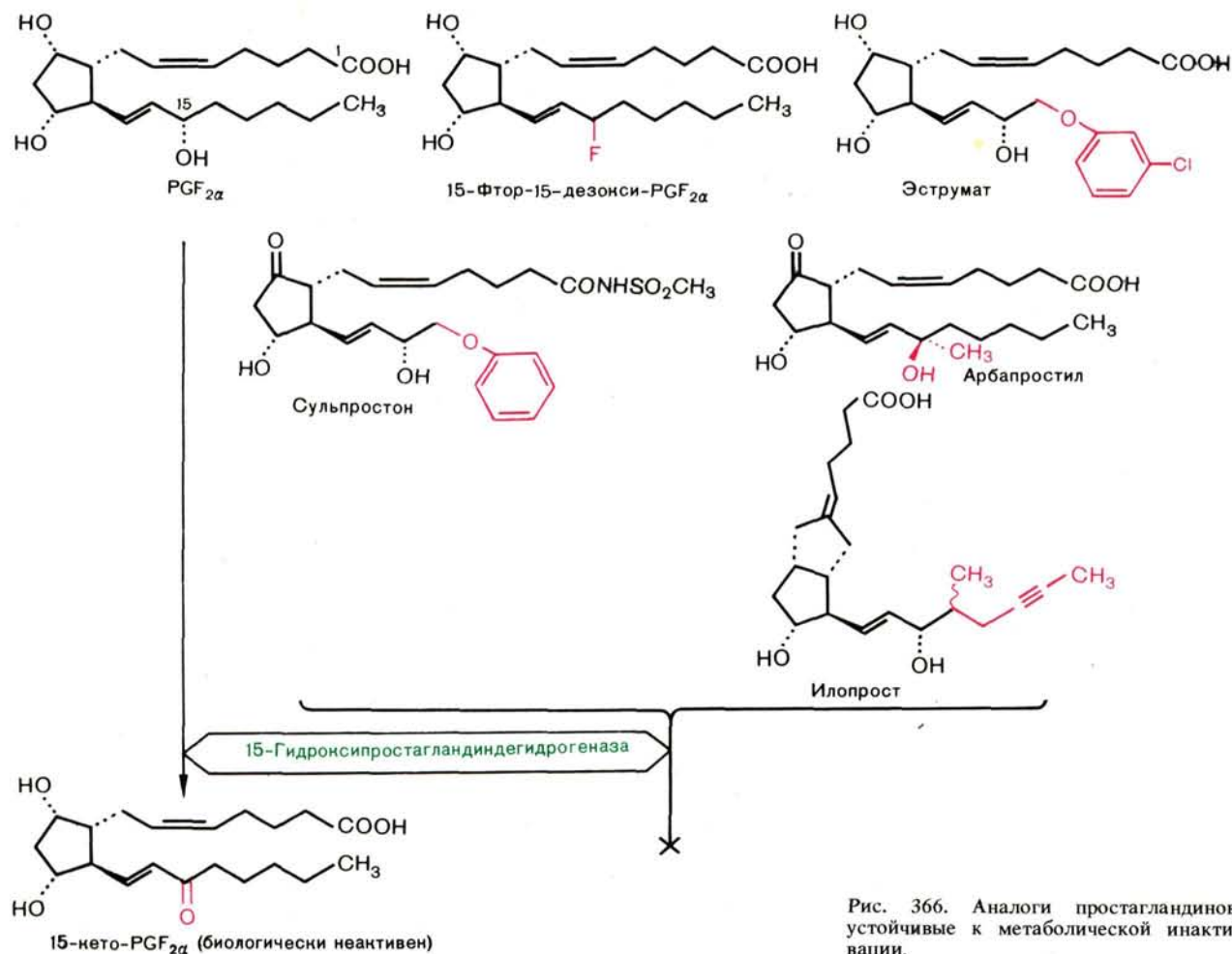


Рис. 366. Аналоги простагландинов, устойчивые к метаболической инактивации.

гации тромбоцитов, используется для проведения операций с искусственным кровообращением и при гемосорбции. Простагландины начинают применяться для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и др.

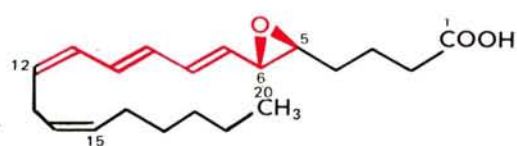
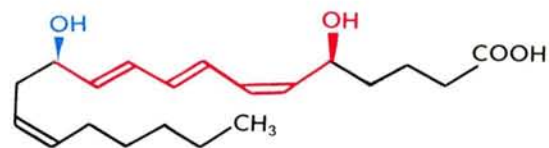
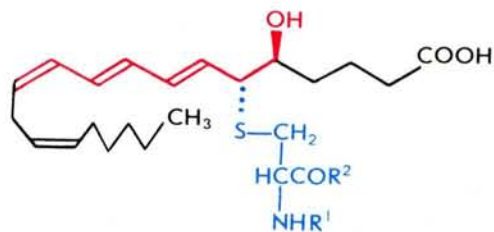
В животноводстве простагландины и их аналоги используются для синхронизации полового цикла животных, что имеет решающее значение для повышения результативности искусственного осеменения. Они незаменимы как диагностические средства для выявления скрытых форм заболеваний крупного рогатого скота.

## Лейкотриены

Лейкотриены объединяют группу липидных биорегуляторов, образующихся из эйкозаполиеновых кислот в результате окисления липоксигеназами. Происхождение термина «лейкотриен» (LT) связано с первоначальным обнаружением этих соединений в лейкоцитах (1979), а также с тем, что в их молекулах имеется характерная система из трех сопряженных двойных связей. Подобно простагландинам, лейкотриены обладают высокой физиологической активностью и синтезируются в организме в ответ на определенный стимул.

Лейкотриены — важные медиаторы воспалительных реакций и анафилаксии (болезненной аллергической реакции немедленного типа, возникающей в ответ на введение аллергена).

Различают 6 типов лейкотриенов (A, B, C, D, E, F), причем четыре из них (C—F) содержат остаток цистеина или цистеинил-

LTA<sub>4</sub>LTB<sub>4</sub>

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
LTC <sub>4</sub>	Glu	Gly
LTD <sub>4</sub>	H	Gly
LTE <sub>4</sub>	H	OH
LTF <sub>4</sub>	Glu	OH

пептида. Кроме того, недавно были обнаружены изомеры лейкотриенов, содержащие заместители в положениях 14, 15. Для них предложено название «липотриены». Наконец, в 1984 г. открыта новая серия метаболитов арахидоновой кислоты в лейкоцитах человека; эти соединения, названные липоксинами (LX), имеют в своей структуре систему из четырех сопряженных двойных связей.

Как и многие другие биорегуляторы липидной природы, лейкотриены долгое время оставались химически неидентифицированными. В 1938 г. В. Фельдберг и Г. Келлауэй заметили, что при перфузии изолированного легкого морской свинки раствором, содержащим яд кобры, образуется какое-то вещество, вызывающее сокращение тонкой кишки. Этот эффект, в отличие от действия гистамина, развивается во времени значительно медленнее. Отсюда произошло название «медленно реагирующее вещество» (от англ. slow-reacting substance, SRS). В начале 50-х годов В. Брокхест установил, что во время анафилаксии образуется сходное вещество — SRS-A. В 60-е годы удалось выяснить, что SRS-A — полярный липид, отличающийся от простагландинов; однако из-за недостаточного количества материала для исследования его структура осталась невыясненной и было лишь определено, что SRS-A имеет молекулярную массу около 500 и содержит серу.

Примерно в то же время Б. Самуэльсон, изучавший продукты метаболизма арахидоновой кислоты в полиморфоядерных лейкоцитах кролика, обнаружил новое дигидроксипроизводное, содержащее триеновый хромофор. Далее удалось показать, что это производное, названное позднее лейкотриеном  $V_4$ , образуется из другого, менее стабильного, но биологически весьма активного вещества. В результате работы исследовательских групп Б. Самуэльсона и Э. Кори была установлена структура  $LTA_4$  — нестабильного промежуточного соединения в биосинтезе  $LTB_4$  и осуществлен его химический синтез, который позволил сделать окончательный выбор между несколькими стереомерными структурами.

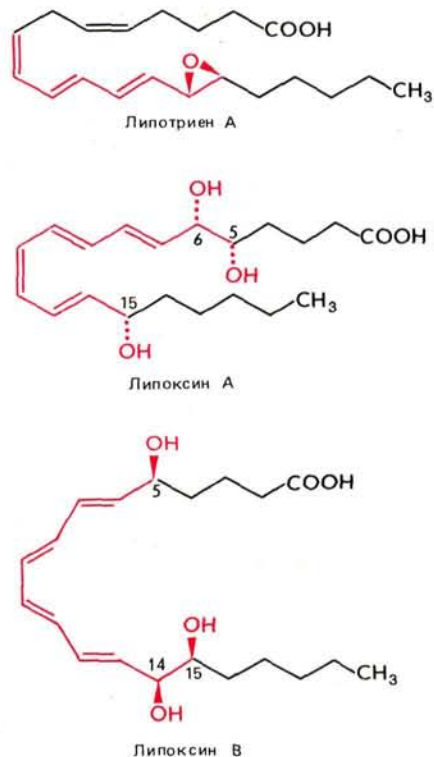
В 1979 г. Б. Самуэльсон сообщил, что SRS-A представляет собой смесь пептидных лейкотриенов, образующихся при реакции  $LTA_4$  с цистеином и цистеинсодержащими пептидами. Структура пептидных лейкотриенов ( $LTC_4$ — $LTF_4$ ) была подтверждена стереоспецифическим синтезом (Э. Кори и Дж. Рокач).

Сульфидопептидные лейкотриены найдены в различных клетках и тканях млекопитающих: полиморфоядерных лейкоцитах, моноцитах, макрофагах, легких, брюшной полости. Они синтезируются и некоторыми трансформированными клетками, например клетками базофильной лейкемии крыс. Более распространены лейкотриены, не содержащие пептидных фрагментов. Они найдены не только у животных, но и в растениях. Так,  $LTA_4$  и  $LTB_4$  обнаружены в клубнях картофеля.

Лейкотриены и родственные им соединения стали доступны для широких биологических испытаний только после разработки метода их химического синтеза. Пептидные лейкотриены получают из синтетического  $LTA_4$  и соответствующего пептида, т. е. по схеме, аналогичной биосинтезу этих соединений; сам  $LTA_4$  можно получить как полным химическим синтезом, так и путем химической трансформации арахидоновой кислоты.

По биологической активности лейкотриены значительно превосходят другие известные биорегуляторы, например гистамин. Они играют существенную роль в развитии различных патологических состояний. Миотропные пептидные лейкотриены ( $LTC_4$  и  $LTD_4$ ) влияют на процесс дыхания. Лейкотриены активно сокращают гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта, действуют и на сердце, вызывая сильное сокращение коронарных сосудов; возможно, они участвуют в развитии ишемии миокарда. Наряду с липоксинами и простагландинами лейкотриены служат также важными регуляторами иммунной системы.

Таким образом, существуют два главных пути метаболизма арахидоновой кислоты: циклооксигеназный — до простагландинов и тромбоксанов и липоксигеназный — до лейкотриенов и липоксинов. Вместе с другими реакциями окисления они входят в общую сеть процессов метаболизма, называемую «каскадом арахидоновой кислоты» (рис. 367). Как правило, в клетках и тканях экспрессированы не все ферменты каскада, поэтому состав метаболитов ара-



хидоновой кислоты может служить характеристикой функционального состояния клеток. Активность многих широко применяемых лекарственных препаратов системного типа (например, аспирина) связана с их воздействием на одну или несколько ступеней этого каскада.

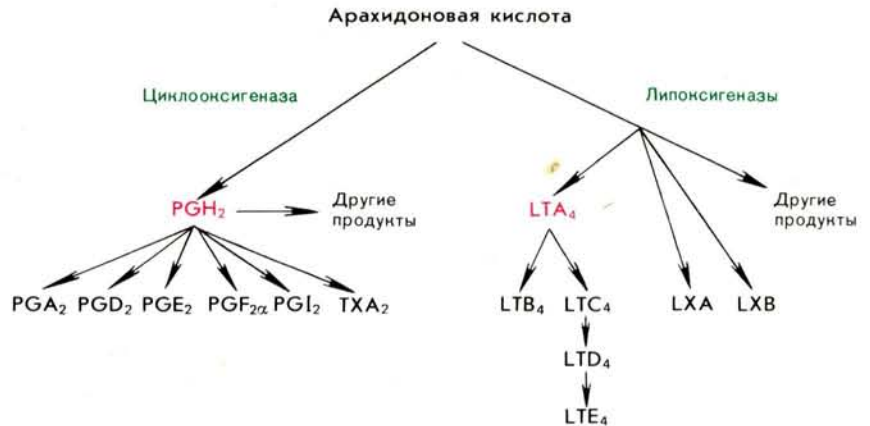


Рис. 367. Каскад арахидоновой кислоты.

## Яды и токсины

Термином «яд» обозначаются любые вещества или смеси веществ, попадание небольших количеств которых в живые организмы приводит к их заболеванию или гибели. Токсинами обычно называются яды, выделяемые живыми организмами, хотя для токсинов позвоночных термин «яд» употребляется столь же часто.

Яды и токсины — это, как правило, вещества высочайшей биологической активности и исключительной селективности. Внимание к ним в повседневной жизни связано с опасностью отравления, и не удивительно, что тест на токсичность является обязательным для пищевых продуктов, кормов, всех лекарственных, косметических и парфюмерных средств, пестицидов и т. д. В принципе, любое вещество обладает той или иной степенью токсичности для каждого организма. Еще Т. Парацельс подчеркивал: «Все есть яд, ничто не лишено ядовитости, одна лишь доза делает яд незаметным». Яды известны человеку с древнейших времен, но только в последние десятилетия начато их систематическое изучение.

Многие яды в минимальных дозах широко применяются в медицинской практике. Наиболее известными примерами являются алкалоиды (стрихнин, тубокурарин, морфин, эргоалкалоиды и др.), антибиотики, стероидные гликозиды, змеиный и пчелиный яды и т. п. Токсины и яды широко используются сегодня в лабораториях биохимиков и физиологов в качестве уникальных инструментов исследования. Специфически блокируя различные процессы в организме (передачу нервного импульса, дыхание, сердечную деятельность и т. п.), они способствуют идентификации и выделению соответствующих компонентов клетки и во многом определяют успех при их изучении.

В таблице 29 приведены летальные дозы для мышей некоторых широко известных токсинов и ядов. Наиболее токсичным веществом из известных в природе является ботулинический токсин —



**Виткоп (Witkop) Бернхард** (р. 1917), американский химик. Окончил Мюнхенский университет (1938), с 1957 г. — заведующий лабораторией химии Национальных институтов здоровья в Бетесде (США). Основные работы посвящены биоорганической химии низкомолекулярных веществ (алкалоиды, токсины, фармакологически активные амины) и биополимеров (нуклеиновые кислоты и белки). Разработал метод расщепления пептидов бромцианом (совместно с Э. Гроссом).

## Активность некоторых токсинов

Токсин	Источник	Летальная доза, мкг/кг
Ботулинический, тип В (белок)	Микроорганизм	$1 \cdot 10^{-5}$
Дифтерийный (белок)	Микроорганизм	0,3
Тайпоксин (белок)	Змея	2
Абрин (гликопротеин)	Растение	20
Рицин (белок)	Растение	10
Майтотоксин (строение неизвестно)	Микроводоросль	0,2
Палитоксин	Мягкий коралл	0,45
Батрахотоксин	Лягушка	2
Сакситоксин	Микроводоросль	8
Стрихнин (алкалоид)	Растение	500
Тубокурарин (алкалоид)	Растение	200
Диизопропилфторфосфат	Синтетическое вещество	$3 \cdot 10^3$
Цианид натрия		$1 \cdot 10^4$

белок из *Clostridium botulinum*; среди небелковых токсинов наиболее активны майтотоксин и палитоксин, а известный яд цианид натрия слабее этих токсинов в  $10^5$ — $10^9$  раз.

## Яды амфибий и рыб

Впервые применение индейцами-охотниками Колумбии выделений кожных желез ядовитых лягушек в качестве яда для стрел описал английский путешественник Ч. С. Кочрейн в 1824 г. В 1969 г., выделив яд из 8000 лягушек *Phyllobates aurotaenia*, американские ученые Б. Виткоп, Дж. Дэли и Т. Токуяма установили строение основного компонента яда этих лягушек — батрахотоксина (рис. 368). В основе структуры батрахотоксина лежит стероидное ядро с *цис*-сочленением колец А/В и С/Д. Токсин имеет необычную полукетальную группировку в положении 3, семичленный гете-



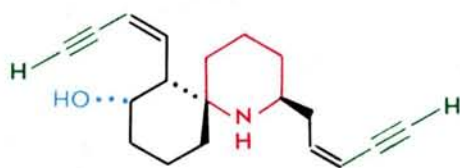
Рис. 368. Ядовитые колумбийские лягушки: вверху — древолаз маленький (*Dendrobates pumilio*); внизу — листолаз двуцветный (*Phyllobates bicolor*).

роцикл (положения 13, 14) и ацилирован диметилпирролкарбоновой кислотой по гидроксилу 20. Интересно отметить, что полусинтетический супербатрахотоксин, содержащий остаток триметилпирролкарбоновой кислоты, вдвое активнее природного соединения.

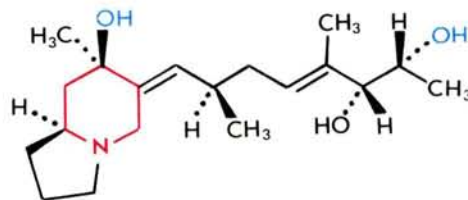
Мишенью действия батрахотоксинов являются натриевые каналы нервных клеток и мышечных волокон. Связывание токсина с рецептором переводит каналы в открытое состояние, что необратимо деполяризует мембрану клетки, прерывает поток нервных импульсов и в случае, например, сердечной мышцы приводит к аритмии, фибрилляции и остановке сердца.

Систематическое изучение южно- и центрально-американских ядовитых лягушек показало, что ядовито более 50 видов лягушек рода *Dendrobates* и пять видов *Phyllobates* (сем. *Dendrobatidae*) и что, помимо батрахотоксина и его аналогов, они производят токсины четырех основных типов. Эти токсины, как и батрахотоксин, обычно называют алкалоидами амфибий. Главными их представителями являются гистрионикотоксин, пумилиотоксины В и С и гефиротоксин; все они содержат пиперидиновое кольцо, сопряженное с алициклическими кольцами, и, вероятно, образуются из общего биогенетического предшественника. Хотя биологическая активность пиперидиновых токсинов лягушек значительно слабее, чем батрахотоксинов, они сразу же привлекли внимание физиологов, фармакологов и биохимиков, которые применяют их для изучения ацетилхолиновых рецепторов мышечных клеток. Для гистрионикотоксина характерно также блокирование тока ионов калия через мембраны нервных клеток, а пумилиотоксин В высвобождает ионы кальция из их резервуаров в нервных и мышечных волокнах, усиливая силу и длительность сокращений сердечных и скелетных мышц.

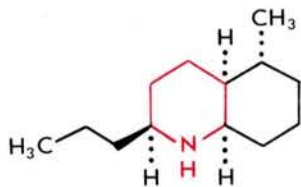
Источником другого класса токсинов являются жабы, яд которых известен с древнейших времен (рис. 369). Так, для прекращения зубной боли и кровоточивости десен препараты из жаб *Bufo bufo gargarizans* применялись в Китае («ч'ан-су») и в Японии («сенсо»). Яды жаб обладают дигиталисоподобным действием на сердце и очень токсичны для млекопитающих. Работы по выделению и структурному изучению этих ядов продолжались свыше 60 лет (1910—



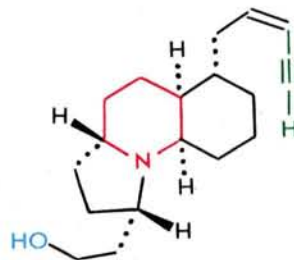
Гистрионикотоксин



Пумилиотоксин В



Пумилиотоксин С



Гефиротоксин

1970), наибольший вклад в исследования внесли Г. Виланд, Д. Абель и др. Типичными представителями являются буфоталин и его субериларгининовый эфир буфотоксин, выделенные из обычной европейской жабы (*Bufo vulgaris*, или *Bufo bufo bufo*). Другие яды жаб также представляют собой стероидные ненасыщенные лактоны с *цис*-сочленением колец А/В и С/Д и  $\beta$ -гидроксильной группой. Соединения этого типа в малых дозах стимулируют сердечную деятельность, а в больших — приводят к остановке сердца в систоле (сердечная контрактура) (см. с. 710).

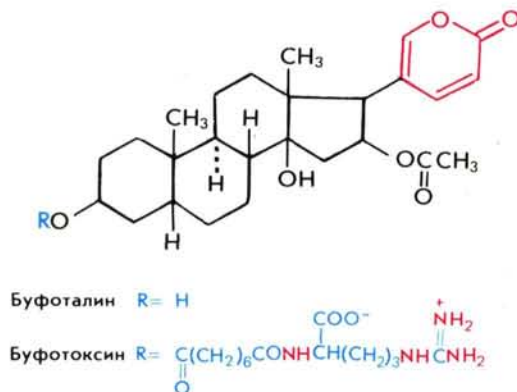
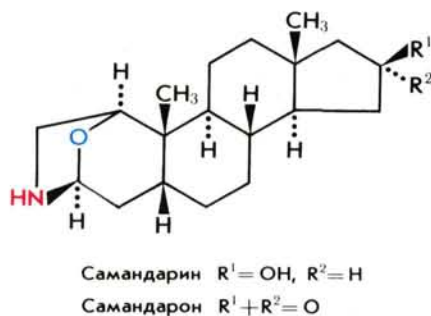


Рис. 369. Жаба серая (*Bufo bufo bufo*).



Ядовитость саламандр известна человечеству с древнейших времен и описывалась еще в античные времена Никандром из Колофона и Плинием Старшим (рис. 370). Выделение яда из кожи европейских видов саламандр (*Salamandra maculosa maculosa* и *S. maculosa taeniata*) впервые описано Лаурентиусом в 1768 г., а строение



основных ядовитых веществ самандарина и самандарона выяснено главным образом в результате работ К. Шёпфа. По токсичности самандарин лишь втрое уступает стрихнину. Он действует на центральную нервную систему и спинной мозг, вызывая сильные конвульсии и смерть от остановки дыхания.

Среди токсинов рыб самым известным является тетродотоксин. Наиболее богатым его источником являются рыбы иглобрюхи

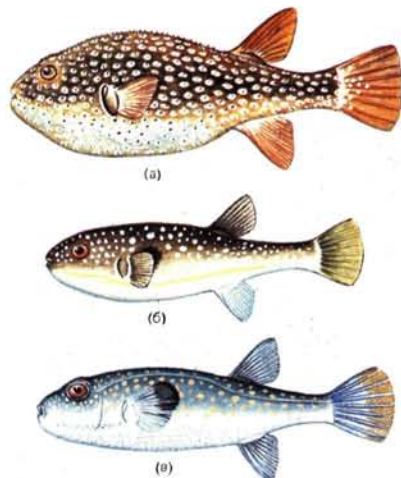
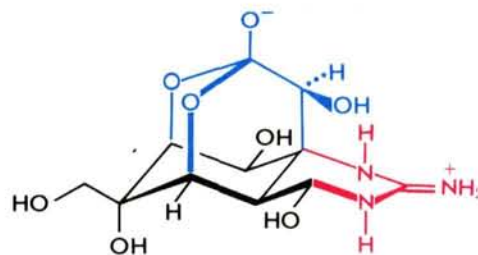


Рис. 371. Наиболее токсичные виды рыбы фугу (кузовка): *Fugu rosillo potum* (а), *Fugu niphobles* (б, в), содержащие тетродотоксин в икре, печени, коже, брюшине и мускульной ткани.

(кузовки) семейства Tetraodontidae, в особенности различные виды *Fugu*, которые в Японии считаются деликатесной едой (рис. 371). Соблюдение процесса приготовления этих рыб, т. е. удаление ядовитых частей (молоки, печень, кожа), контролируется государством, но тем не менее число несчастных случаев, которые часто кончаются смертью, достигает в некоторые годы сотен человек. Впервые тетродотоксин выделил Й. Тахара в 1909 г. В 1930 г. обнаружена ядовитость калифорнийского тритона *Taricha torosa*, токсин которого (тарихатоксин) оказался идентичным тетродотоксину (Г. С. Мошер, 1964). Уникальная структура тетродотоксина, представляющего собой полициклическую внутреннюю соль гуанидиновой и ортоэфирной группировок, была установлена в 60-х годах уси-



Тетродотоксин

лиями трех групп исследователей, возглавляемых Р. Б. Вудвордом, К. Тсуда и Й. Хирата. Токсин встречается также у ряда бычковых рыб (*Gobiidae*), в коже и яйцах коста-риканских лягушек рода *Atelopus*, в тканях краба *Atergatis floridis* и других животных. Широкое распространение тетродотоксина среди позвоночных и беспозвоночных, а также сезонные вариации в его содержании позволили выдвинуть гипотезу, что действительным продуцентом токсина является какой-то симбионтный микроорганизм. Действительно, в 1986 г. группе японских ученых удалось выделить бактерию-вибрион, присутствие которой обуславливает токсичность крабов *A. floridis*. Тетродотоксин является типичным нейротоксином, блокатором натриевых каналов, и по структуре и действию он близок сакситоксину (см. с. 771). У млекопитающих токсин вызывает паралич скелетной мускулатуры, падение кровяного давления и смерть от остановки дыхания. Летальная доза для взрослых людей (массой около 70 кг) составляет 0,5 мг.

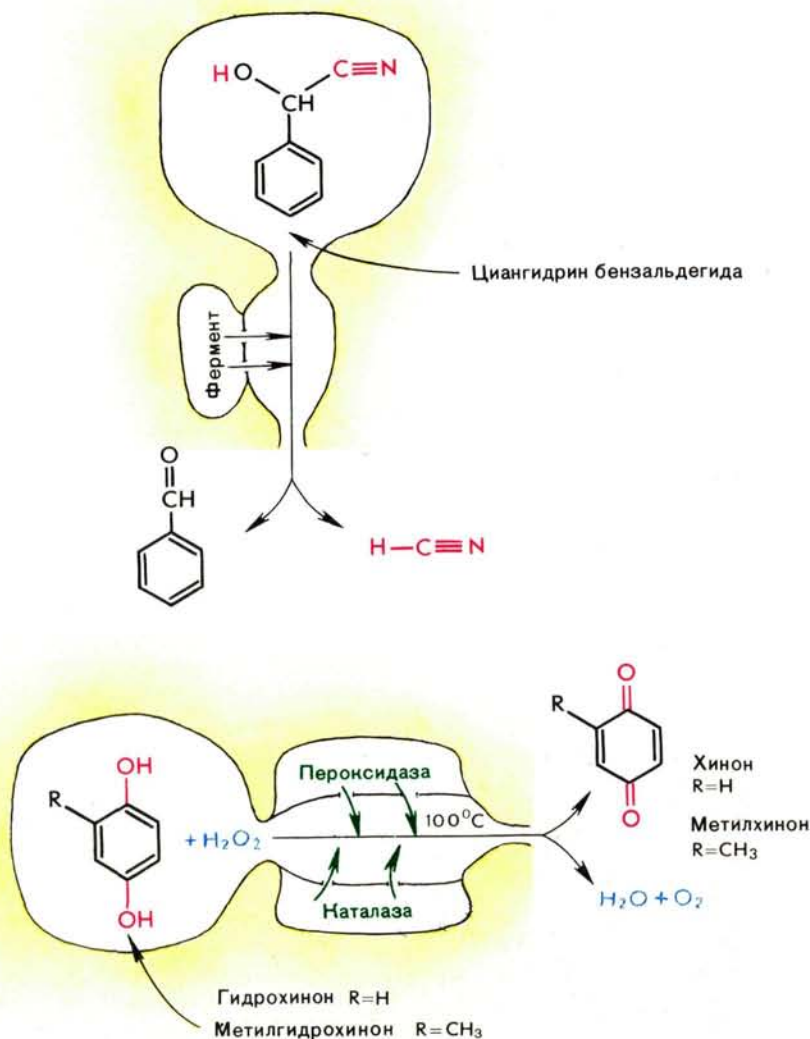


Рис. 370. Саламандра пятнистая, или огненная (*Salamandra salamandra*).



В процессе эволюции многие членистоногие выработали действенные химические средства защиты и нападения. Достаточно назвать пчел, ос, шершней, пауков, скорпионов. Большинство известных токсинов членистоногих имеет белковую или пептидную природу.

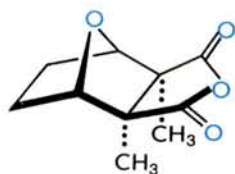
Некоторые плоские тысячножки (*Apheloria corrugata*, *Pseudopolydesmus serratus*) в качестве оборонительного средства вырабатывают синильную кислоту, причем она может выделяться у них свыше 30 мин и в довольно значительных количествах (более 500 мкг). Токсичное действие синильной кислоты связано с угнетением цитохромоксидазы, которое ведет к ингибированию тканевого дыхания и, как следствие, к нарушению работы сердца, судорогам, параличу и гибели от удушья. Система для синтеза и выделения синильной кислоты устроена у этих насекомых по типу, ана-



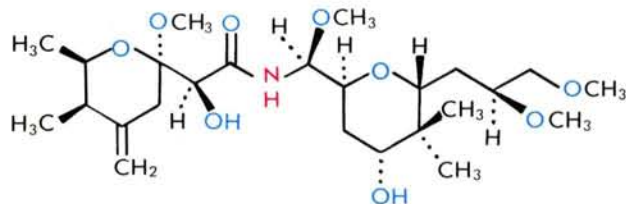
логичному для печально известных в настоящее время бинарных химических боезарядов: в хранилище находится циангидрин бензальдегида, который через мышечный клапан подается в реакционную камеру, где обрабатывается специальным ферментом, превращающим его в смесь бензальдегида и синильной кислоты. Аналогичную защиту применяет жук-бомбардир *Brachynus crepitans*, который в хранилище содержит смесь гидрохинона, метилгидрохинона и пероксида водорода, а в «реакторе» обрабатывает ее ферментами каталазой и пероксидазой, в результате чего образующиеся хиноны со взрывом выбрасываются в сторону противника.

Многие виды муравьев при укусе выделяют органические кислоты, например *Formica rufa* — муравьиную, а *Murgicaria natalensis* — смесь уксусной, изовалериановой и пропионовой кислот. Единичный укус вызывает у человека лишь болезненное ощущение, укусы же большого количества муравьев могут привести к смерти. Общеизвестно, что массовые миграции муравьев в тропических районах Африки и Южной Америки сопровождаются гибелью не только насекомых, но также птиц и грызунов.

Восточно-африканский жук-хищник *Paederus fuscipes* выделяет наиболее сложный токсин насекомых — педерин. Нанесение его на переднюю часть головы мыши в дозе 20 мкг/кг массы вызывает дерматоз с последующими некрозом, отеком головы и гибелью животного. У человека педерин поражает первый слой эпидермиса, а в значительных дозах приводит к хроническому шелушению кожи. Он обладает необычным механизмом действия — сначала блокирует синтез белка, а затем ДНК (но не РНК); токсин ингибирует также деление хромосом в опухолевых клетках.



Кантаридин



Педерин

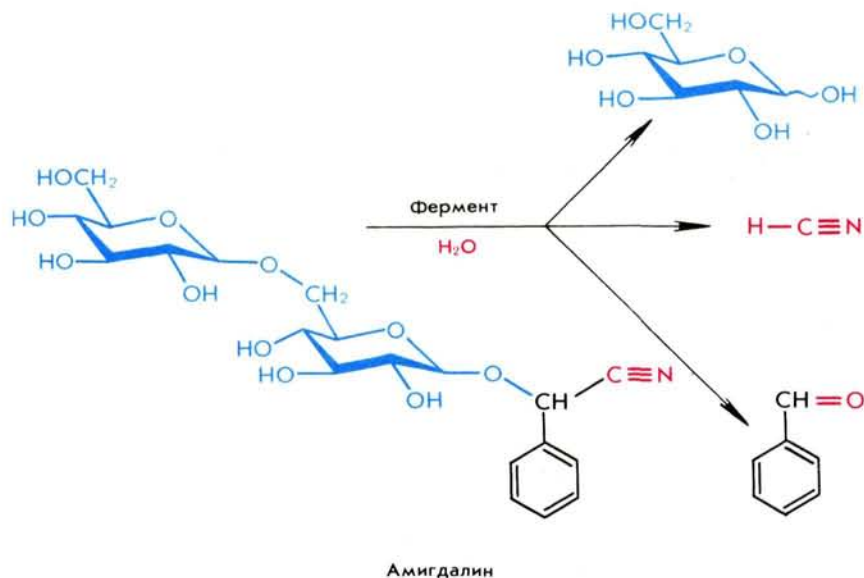
Жуки-нарывники сем. *Meloidae* и шпанские мушки (*Cantharis vesicatoria*) продуцируют кантаридин, обладающий кожно-нарывным и в то же время афродизиаческим действием; доза в 10 мг, однако, может оказаться смертельной для человека.

## Токсины высших растений

Хорошо известными токсинами многих растений являются алкалоиды (см. с. 638). Ранее описаны также лектины — высокотоксичные белки или гликопротеины, выделяемые главным образом из семян некоторых растений; среди них наиболее яркими представителями являются рицин и абрин (см. с. 472). Однако растения могут

производить и ряд токсичных низкомолекулярных веществ других типов.

Простейшим токсином высших растений является синильная кислота, присутствующая в связанной форме цианогенных гликозидов. Все они построены по единому принципу и высвобождают синильную кислоту в процессе ферментативного гидролиза после повреждения клеток растений. Типичным представителем таких гликозидов является амигдалин, присутствующий в ядрышках абрикосовых косточек. Употребление в пищу около 100 г ядрышек (около 1 г амигдалина) смертельно.



Еще одним простейшим токсином, кстати довольно ядовитым для человека (смертельная доза — 2—5 мг/кг), является монофторуксусная кислота  $\text{FCH}_2\text{COOH}$  — вторичный метаболит опасного южно-африканского растения *Dichapetalum sumosum*. Имитируя уксусную кислоту, она включается в цикл Кребса, где на одной из стадий распознается ферментом аконитазой, вследствие чего дыхательный цикл прерывается.

В период бурного роста астрагала (*Astragalus miser*) в США часто наблюдается хронический паралич и затруднение дыхания или даже падеж овец и крупного рогатого скота. Причиной отравления является мизеротоксин —  $\beta$ -гликозид нитропропанола, токсическое действие которого обусловлено, вероятно, гидролизом

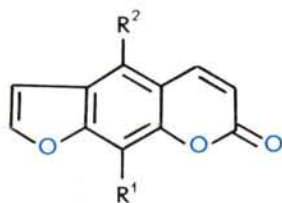
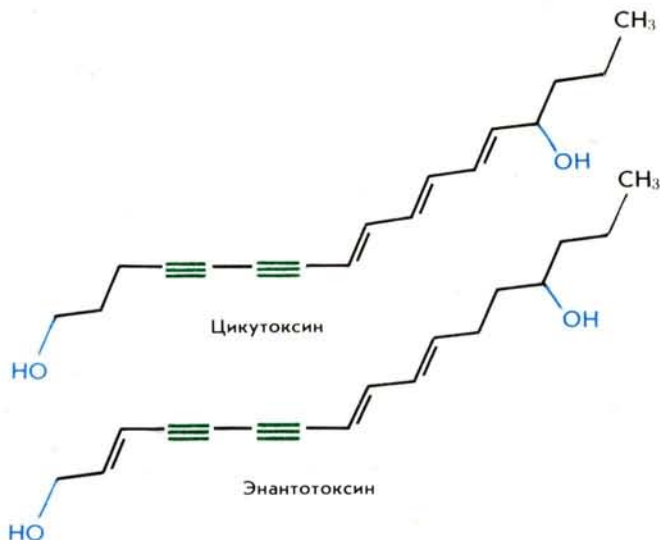




до 3-нитропропилового спирта, поражающего в головном мозге центры, ответственные за дыхание и мышечное сокращение.

Вначале в меде, собранном пчелами с цветов рододендронов в Альпах, а затем также в листьях, корнях и других частях этих растений обнаружено целое семейство грайанотоксинов — дитерпенов, которые также часто вызывают гибель скота. Среди них наиболее известным является грайанотоксин III, который, как и ранее рассмотренный батрахотоксин, вызывает повышение проницаемости мембран нервно-мышечной ткани для ионов натрия и используется в нейрофизиологических и нейрофармакологических исследованиях.

Ядовитые свойства зонтичных — цикуты (*Cicuta virosa*) и лабазника (*Oenanthe crocata*), названного за свою ядовитость «пятипалой смертью», известны с глубокой древности; по преданию, настоем одного из этих растений был отравлен Сократ. Токсичные ацилиновые диолы этих растений — цикутоксин и энантотоксин также влияют на натриевые каналы хемовозбудимых мембран и находят применение в нейрофизиологии. Симптомы отравления ацилиновыми и грайанотоксинами сходны — они вызывают понижение давления, конвульсии, опухание тела и смерть от удушья.

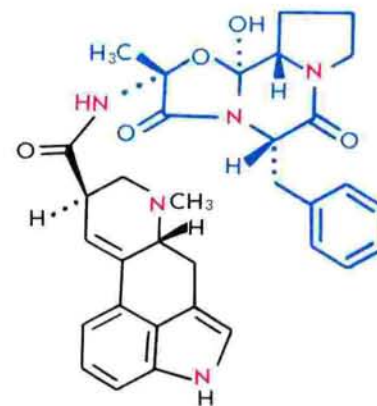


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Псорален	H	H
Ксантотоксин	OCH <sub>3</sub>	H
Бергаптен	H	OCH <sub>3</sub>

Весьма необычным действием на людей и сельскохозяйственных животных обладают полициклический хинон гиперин из зверобоя пронзеннолистного (*Hypericum perforatum*) и фурукумарины псорален, ксантотоксин и бергаптен, встречающиеся в растениях семейств *Aurantiodiaae*, *Rutaceae*, *Umbelliferae*, *Leguminosae* и *Moraceae*. Эти токсины накапливаются в наружных тканях организма и коже, делая их чувствительными не только к ультрафиолетовому, но и более длинноволновому облучению. В результате на солнечном свете образуются ожоги, дерматиты и некроз кожи, а также вторичные инфекции, что может приводить даже к гибели животных. У людей псорален и ксантотоксин используются для лечения витилиго, псориаза и некоторых микозов.

С социальной точки зрения, пожалуй, наиболее опасными для человека являются микотоксины. Сам этот термин введен М. Моссом только в 1972 г., опасность микотоксинов по-настоящему осознана в 1960 г. (после массового поражения индюшек на фермах Англии), но вредное действие некоторых микотоксинов — эргоалкалоидов было известно европейцам еще в средние века.

Эргоалкалоиды, среди которых преобладающим является эрготамин, представляют собой частично циклизованные тетрапептиды, построенные из остатков лизергиновой кислоты и трех из числа следующих аминокислот: аланина, пролина, фенилаланина, валина, лейцина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты или аминoproпанола. Они продуцируются спорыньей — нитчатым грибом *Claviceps purpurea* (см. с. 649), паразитирующим на зерновых культурах (чаще всего на ржи), и выделяются из зрелой формы гриба — так называемых склероций. Заболевания от употребления зараженного зерна в пищу — эпилептические конвульсии («злая корча») и гангрена конечностей («антонов огонь») — в средние века носили массовый, эпидемический характер. В настоящее время успехи агротехники очистили поля от спорыньи, но ее стали разводить искусственно, так как эргоалкалоиды оказались ценными лечебными средствами: они вызывают сокращения матки и широко применяются при родах и для прерывания беременности, а также успокаивают нервную систему, уменьшают тахикардию, лечат мигрень и т. д. Эргометрин также применяется в медицине, а его ближайший аналог — диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД<sub>25</sub>) является одним из самых мощных галлюциногенов и поэтому принадлежит к числу опаснейших наркотиков (см. с. 649).



Эрготамин



Лизергиновая кислота R = OH

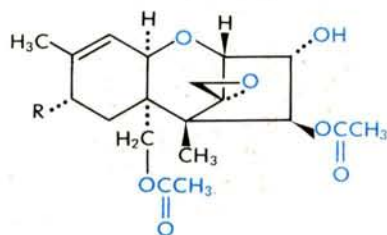
Эргометрин R = NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД<sub>25</sub>) R = N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

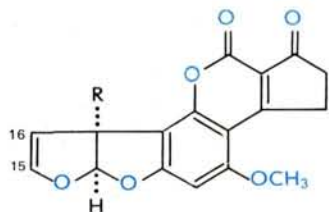
Хотя бурное развитие исследований по микотоксинам началось сравнительно недавно (с 60-х годов), в настоящее время известно уже более 300 таких соединений, принадлежащих к 25 различным типам и продуцируемых примерно 350 видами плесеней. В небольших дозах микотоксины оказывают разнообразные токсические эффекты на людей и животных, приводят к деградации печени, геморрагии и карциноме. Разработка гигиенических критериев состояния окружающей среды в отношении заражения микотоксинами и контроль заражения относятся к важнейшим задачам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Опаснейшую группу микотоксинов представляют собой трихотецены, продуцируемые главным образом токсичными грибами рода *Fusarium*. Среди них наиболее ядовиты диацетоксисцирпенол и токсин Т-2 (LD<sub>50</sub> для крыс соответственно 0,75 и 3,8 мг/кг). Как и спорынья, продуценты трихотеценов поражают в основном зерно, а у потребляющих его животных токсины вызывают разрушения кожи, сепсис, некроз слизистых оболочек кишечника, почек, лимфатических узлов и костного мозга; причиной этих нарушений является, по-видимому, угнетение биосинтеза белка. У людей действие трихотеценов связывают со вспышками алиментарной токсической алейкии, основными симптомами которой являются некроз тканей пищевого тракта и лейкопения. Эти вспышки наблюдались главным образом в 1931—1943 гг., одна из них произошла, например, на Южном Урале в 1943 г.; последние вспышки имели место в Лаосе и Кампучии совсем недавно.

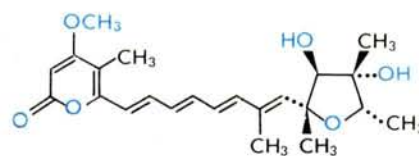
В качестве главных по опасности микотоксинов сейчас рассматривают группу метаболитов *Aspergillus flavus* — афлатоксинов, из которых наиболее коварны афлатоксин В<sub>1</sub> и продукт его метаболического окисления в организмах коров, проникающий в молоко, — афлатоксин М<sub>1</sub>. Доказано, что они являются причиной рака печени



Диацетоксисцирпенол R=H  
Токсин Т-2 R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO



Афлатоксин В<sub>1</sub> R=H  
Афлатоксин М<sub>1</sub> R=OH



Цитреовиридин

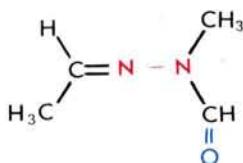
Среди эпидемических микотоксикозов надо упомянуть также «сердечную бери-бери» — болезнь, сходную по симптомам с В<sub>1</sub>-авитаминозом, которая в 1908 г., например, унесла в Японии 10 тыс. жизней. Причиной заболевания является поражающий рис токсин грибов *Penicillium citreoviride* и *Aspergillus terreus* — цитреовиридин. Механизм действия этого токсина состоит в ингибировании митохондриального синтеза АТФ.

Ряд других известных микотоксинов поражает сельскохозяйственных животных, что приводит к значительным экономическим потерям. Основная опасность микотоксинов связана с заражением ими продуктов питания, а поскольку они устойчивы в условиях хранения и приготовления пищи и очистку зараженных продуктов организовать невозможно, то ежегодно, по данным ВОЗ, приходится уничтожать до 10% мирового урожая.

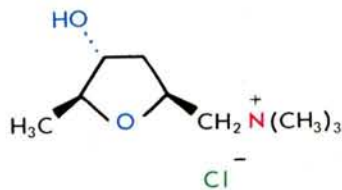
Хорошо известно, что некоторые высшие грибы также содержат весьма опасные ядовитые вещества. Циклопептидные токсины бледной поганки были уже описаны выше (см. с. 276). Ряд ложных сморчков (*Helvella underwoodii*, *H. esculenta* и др.) содержит довольно простое соединение — гиометрин, симптомы отравления которым аналогичны действию яда бледной поганки.

Мухоморы *Amanita muscaria* и некоторые виды *Inocybe* содержат мускарин — известный имитатор ацетилхолина по отношению к парасимпатическим постганглионарным синапсам (мускариночувствительным, или м-холинорецепторам). Применение мускарина, его изомеров и аналогов оказало большое влияние на изучение ацетилхолиновых рецепторов. У человека мускарин сильно снижает кровяное давление, амплитуду и частоту сердечных сокращений, а в больших дозах может привести к конвульсиям, коме и смерти через несколько часов.

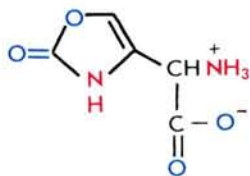
Другой метаболит *A. muscaria* — мусказон воздействует на психику человека, вызывая потерю памяти, ориентировки и расстройство зрения.



Гиометрин



Мускарин



Мусказон

Последние два-три десятилетия характеризуются интенсивным поиском и изучением токсинов из этих объектов. Результатом явилось выделение и установление строения многих необычных природных соединений новых типов, и, судя по нарастающему интересу к такого рода исследованиям, водные и морские организмы еще долго будут богатым источником новых веществ с самыми разнообразными биологическими свойствами.

Первое классическое описание «красных приливов» находится в Библии: «И вся вода в реке превратилась в кровь. И рыба в реке вымерла, и река восмердела, и Египтяне не могли пить воду из реки; и была кровь по всей Земле Египетской...». Причина этого явления, обычно развивающегося в эстуариях рек, на мелководных участках моря или вблизи побережий, впервые установлена в 1928 г. Г. Соммером. Она заключается в массовом размножении токсичных микроводорослей — динофлагеллат, главным образом родов *Gonyaulax*, *Glenodinium*, *Peridinium*, *Gyrodinium*, *Noctiluca* и *Gymnodinium*, в результате чего вода оказывается зараженной их токсином и почти все остальные морские обитатели гибнут или спасаются бегством (рис. 372). Выживают при этом только немногие рыбы и некоторые моллюски-фильтраторы, которые, накапливая токсины, становятся причиной отравления или даже гибели прибрежных жителей. Токсин *Gonyaulax catenella*, или *G. tamarensis*, названный сакситоксином, впервые выделен из аляскинского моллюска *Saxidomus giganteus* Э. Шанцем в 1957 г., а структура его окончательно установлена рентгеноструктурным анализом в 1975 г. независимо группами Э. Шанца и Г. Рапопорта (США). Позднее сакситоксин был обнаружен также в пресноводных сине-зеленых водорослях *Aphanizomenon flos-aquae*, а его аналоги — неосакситоксин, сульфированные производные гониатоксины I, II и др. — в ряде морских микроводорослей, встречающихся главным образом в Северной Атлантике, северной части Тихого океана и у берегов Японии. Сакситоксин представляет собой дигуанидиновое производное с жестким трициклическим скелетом, уретановой функцией и гидратированной 12-карбонильной группой в пирролидиновом кольце и напоминает тетродотоксин (см. с. 764). По биологическому действию он полностью ему аналогичен, являясь блокатором натриевых каналов электровозбудимых мембран нервных и мышечных клеток.

Другой динофлагеллат, вызывающий массовую гибель рыбы и интоксикацию людей у берегов Флориды и в Мексиканском зали-

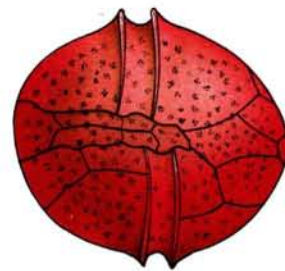
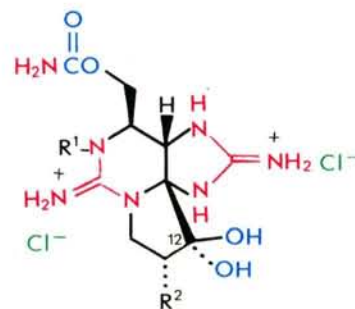
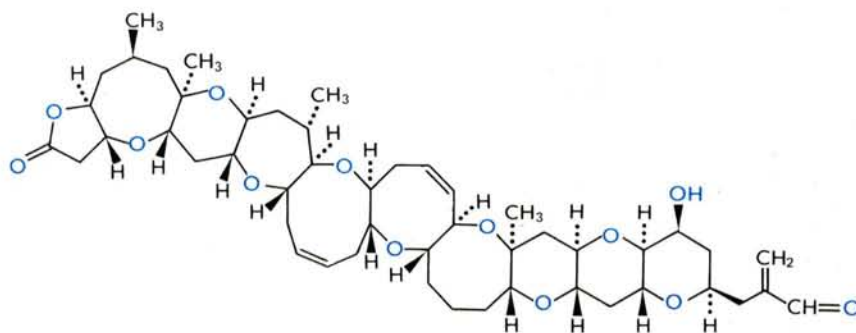


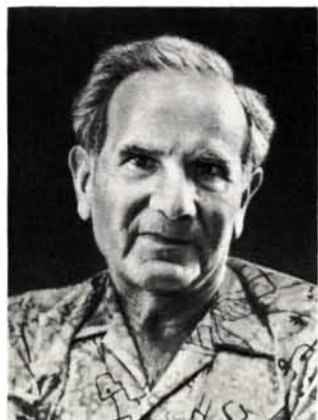
Рис. 372. Динофлагеллат *Gonyaulax tamarensis*.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Сакситоксин	H	H
Неосакситоксин	ОН	H
Гониатоксин I	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Гониатоксин II	ОН	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>



Бrevetоксин А

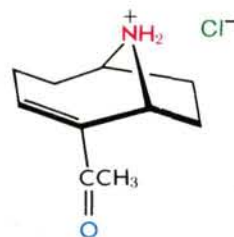


**Шойер [Scheuer] Пауль** (р. 1915), американский химик-органик. Образование получил в Северо-восточном университете в Бостоне и Гарвардском университете, с 1961 г. — профессор Гавайского университета. Известен работами по изучению токсинов.

ве, — *Ptychodiscus* (*Gymnodinium*) *breve*; он продуцирует целую группу липофильных бреветоксинов, из которых наиболее активным является бреветоксин А. Основной вклад в исследование этих токсинов внесли группы К. Наканиси и Дж. Кларди (США), а структура бреветоксина А установлена в 1986 г. группами Ю. Шимицу (Канада) и Дж. Кларди (США). Бреветоксины — необычные полиэфирные соединения, состоящие из 10—11 насыщенных кислородсодержащих циклов разной величины. Их токсичность обусловлена блокированием нервно-мышечной передачи.

Третий токсичный динофлагеллат, который привлекает сейчас внимание исследователей, — *Gambierdiscus toxicus*; он продуцирует сразу два мощных токсина: липофильный сигуатоксин, являющийся причиной многих пищевых отравлений в тропических регионах со времен эпохи Великих географических открытий, и самый сильный из известных небелковых токсинов — майтотоксин; строение их пока не известно.

Среди токсичных пресноводных сине-зеленых водорослей печально известна *Anabaena flos-aquae*, токсичный штамм которой явился, например, причиной гибели скота в Канаде в 1961 г. В 1966 г. из нее был выделен анатоксин А, строение которого установлено



Анатоксин А

в 1972 г. рентгеноструктурным анализом (рис. 373). Анатоксин А является сильным нейротоксином, вызывающим в летальных дозах смерть в течение 2—7 мин. Он находит широкое применение при изучении процессов нервно-мышечной передачи.

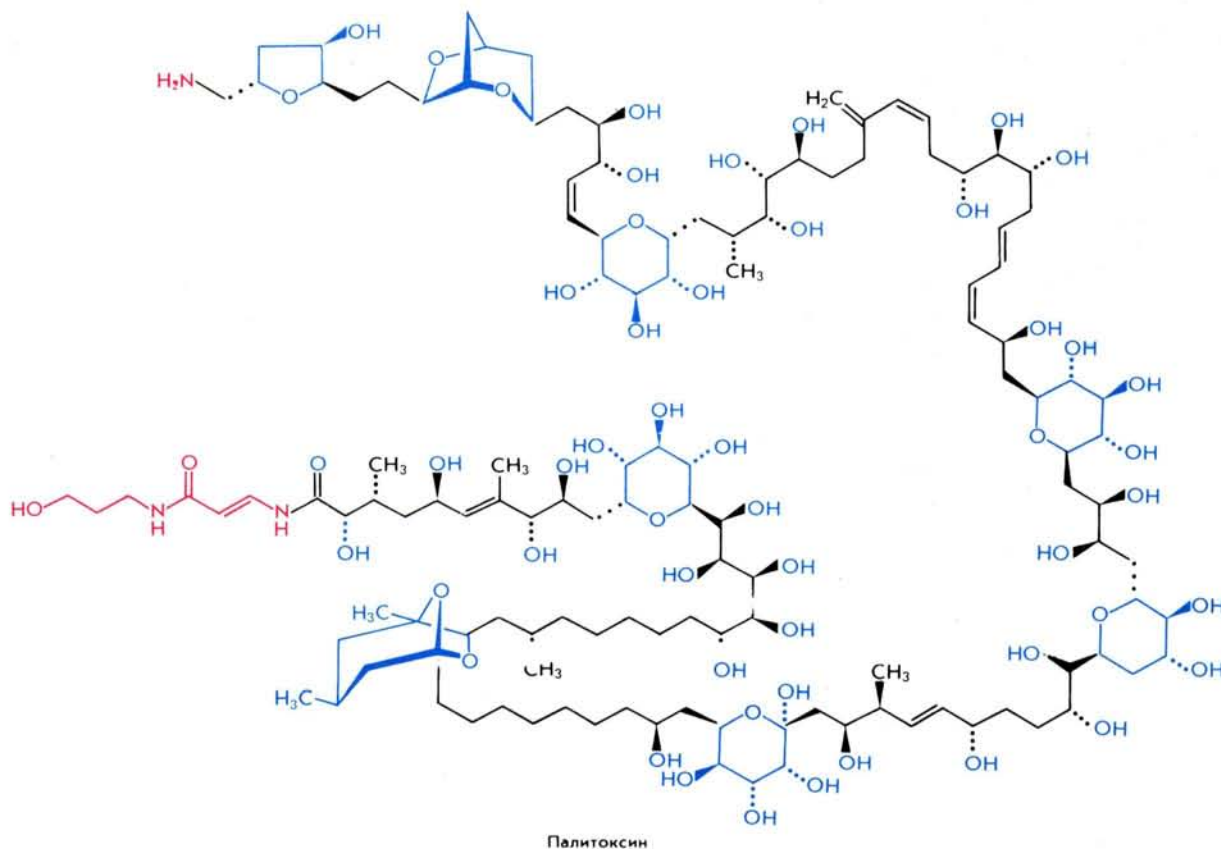
Самым сложным по структуре и вторым по активности (токсичности) небелковым токсином является палитоксин, впервые выделенный Р. Муром и П. Шойером (США) в 1971 г. из мягких кораллов *Paluethoa toxica*, найденных на Гавайских островах. Установление его строения и стереохимии, завершенное в 1981 г. объединенными группами Й. Хирата и Й. Киши, явилось выдающимся событием в биоорганической химии. Молекула палитоксина представляет собой уникальную структуру, длинная цепь которой построена из ди-, три- и тетрагидрокситетрагидропирановых и фурановых циклов, соединенных насыщенными и ненасыщенными цепями полиолов, на его N-конце находится первичная аминогруппа, а C-конец ацилирован остатком β-аминоакриламинопропанола. Палитоксин обладает мощным действием: при внутривенном введении мышам его LD<sub>50</sub> составляет 0,15 мкг/кг, при внутривенном — 0,4 мкг/кг, а для обезьян он еще токсичнее — LD<sub>50</sub> 0,078 мкг/кг. Летальный исход наступает через 5—30 мин в результате сужения сосудов, аритмии, коронарных спазмов и остановки дыхания. Интересно, что в сублетальных дозах палитоксин проявляет высокую противоопухолевую активность. Механизм действия палитоксина не



Рис. 373. Ядовитая пресноводная сине-зеленая водоросль *Anabaena*.



вполне ясен, хотя тоже является необычным: он, аналогично убаину, но значительно сильнее, связывается с  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазами чувствительных клеток (нервной ткани, сердца, эритроцитов) и образует в местах связывания поры в цитоплазматических мембранах, в результате чего клетки теряют ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и погибают.



## Феромоны и ювенильные гормоны насекомых

### Феромоны насекомых

Большое значение в жизни и поведении насекомых, их общении друг с другом играют низкомолекулярные вещества, выделяемые эндокринными железами и используемые насекомыми как средство внутривидовой передачи информации. Среди них имеются соединения, вызывающие состояние тревоги или агрессии, регулирующие поведение общественных насекомых (пчел, термитов, муравьев),



Рис. 374. Бабочка *Platysamia secropia*; антенны-усики несут развитую систему рецепторов запаха.



Рис. 375. Бабочка бражник «мертвая голова» (*Acherontia atropos*).

вещества-метчики (для ограничения территории обитания, следовые метки и др.), вызывающие большие скопления насекомых на ограниченных территориях. Некоторые из таких веществ, выделяемые самками насекомых, привлекают самцов.

Эту группу биорегуляторов обычно объединяют под общим названием «феромоны», образованным от двух греческих слов: *φέρειν* (переносить) и *ἵρμακν* (возбуждать). Впервые данное понятие было предложено Р. Карлсоном (Великобритания) в 1959 г., который дал ему следующее определение: «Феромоны — это вещества, вырабатываемые и выделяемые в окружающую среду живыми организмами (часто с помощью специализированных желез) и вызывающие специфическую ответную реакцию (характерное поведение или характерный процесс развития) у воспринимающих их особей того же биологического вида». Другими словами, эта специфическая ответная реакция возникает на расстоянии за счет распространения феромонов в среде обитания (по воздуху, в воде или почвенном слое). Есть сведения о наличии феромонов у многих видов животных, но наиболее детально они изучены у насекомых.

О существовании внутри- и межвидовой хеморецепторной связи догадывались давно. Еще в середине прошлого столетия было установлено (Дж. Сиболд, Великобритания, 1837), что самки насекомых испускают запах, который привлекает самцов, причем на этот запах самцы реагируют только в половозрелой стадии и при наличии достаточного количества корма. Столетие спустя проблемой заинтересовался А. Бутенандт, выделивший в конце 50-х годов из пахучих желез самок тутового шелкопряда первый феромон, названный бомбиколом. Для идентификации феромона А. Бутенандту понадобилось около 20 лет и приблизительно 500 тыс. половозрелых самок тутового шелкопряда.

С тех пор в разных странах интенсивно начали развиваться работы по выделению и идентификации феромонов, влияющих на поведение насекомых, и особенно половых феромонов, число которых к 1983 г. достигло 600. По своей химической природе феромоны относятся к самым различным классам органических веществ: углеводородам, алифатическим и ароматическим спиртам, альдегидам, сложным эфирам, соединениям карбоциклической и гетероциклической природы и др.

За миллионы лет своего развития насекомые выработали совершенный механизм восприятия (хеморецепции) запаха, в том числе и феромонов. Антенны-усики насекомых содержат многочисленные концевые органы — сенсиллы, высокочувствительные к запахам, переносимым потоками воздуха (рис. 374). Механизм такой хеморецепции еще не вполне ясен, однако установлено, что специфический сигнал химического соединения, воспринимаемый сенсиллами, трансформируется в электрический, воспринимаемый затем уже мозгом. Часто для появления сигнала достаточно попадания лишь одной молекулы феромона на рецепторную систему насекомого. Минимальная концентрация феромона бомбикола, вызывающая ответную реакцию у 50% испытуемых самцов тутового шелкопряда, составляет  $10^{-12}$  мкг/мл. У тараканов порог восприятия еще выше ( $10^{-14}$  мкг/мл, т. е. 25 молекул феромона в 1 мл воздуха).

Большинство природных феромонов — многокомпонентные смеси соединений с различной активностью. Причем иногда высокоактивные компоненты находятся в минорных количествах, а отсутствие их в искусственно созданных композициях может изменить видовую специфичность препарата.

Изучение сверхмалых количеств феромонов является весьма дорогостоящим, так как требует применения совершенных методов экстракции, разделения и физико-химического структурного ана-

лиза. Комплексное применение таких методов привело к большим успехам в установлении строения многих феромонов, и практически все они теперь получены синтетически. Значительный интерес представляют исследования практического использования феромонов как средств, регулирующих численность популяций насекомых — вредителей сельского хозяйства.

К настоящему времени наиболее хорошо изучены феромоны бабочек чешуекрылых (Lepidoptera). Почти все они имеют строение непредельных алифатических спиртов, их ацетатов или альдегидов общей формулы:



где R = OH, OCOCH<sub>3</sub> или CHO и различаются по длине углеводородной цепи (в основном C<sub>12</sub>—C<sub>16</sub>), положению и числу двойных связей, а также по конфигурации двойной связи (Z- или E-изомеры). К такому ряду относятся феромоны мельничной огневки (*Cadra cautella*), хлопковой совки (*Heliothis virescens*), тутового шелкопряда (*Bombyx mori*), яблонной плодожорки (*Laspeyresia pomonella*) и бражника «мертвая голова» (*Acherontia atropos*) (рис. 375). Все они представляют собой ахиральные соединения, биосинтез которых протекает по общему с липидами пути.



(9Z)-Тетрадеценилацетат

Мельничная огневка  
(*Cadra cautella*)Бражник «мертвая голова»  
(*Acherontia atropos*)(10E, 12Z)-Гексадекадиенол  
(бомбикол)Тутовый шелкопряд  
(*Bombyx mori*)

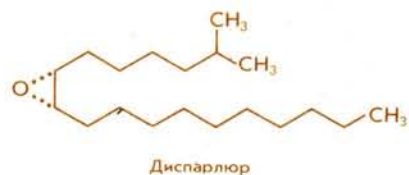
(9Z)-Тетрадеценаль

Хлопковая совка  
(*Heliothis virescens*)

(8E, 10E)-Додекадиенол

Яблонная плодожорка  
(*Laspeyresia pomonella*)

Недавно обнаружена большая группа феромонов, в молекулах которых присутствует один или несколько хиральных центров. Так, непарный шелкопряд *Lymatria* (*Porthetria*) *dispar* (Lepidoptera), например, выделяет феромон, известный под названием «диспарлюр»; половым феромоном бабочки *Danaus chrysippus* (Lepidoptera) является (E)-3,7-диметил-2-октен-1,8-диол. Недавно было установлено, что феромон фасоловой зерновки представляет собой смесь (E)-3,7-диметил-2-октен-1,8-диовой кислоты (каллобрухузовой кислоты) и ряда 3-метилзамещенных углеводородов с 25—33 C-атомами.



Диспарлюр

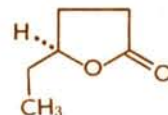


(E)-3,7-Диметил-2-октен-1,8-диол

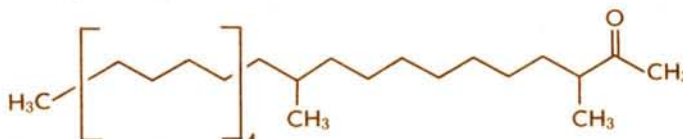
В многокомпонентном феромоне жука-кожееда *Trogoderma glabrum* (Coleoptera, Dermestidae) обнаружен оптически активный 5-этилбутанолид, а феромоном таракана-прусака *Blattella germanica* (Blattodea) является 3,11-диметил-2-нонакозанон.



(E)-3,7-Диметил-2-октен-1,8-диовая  
кислота



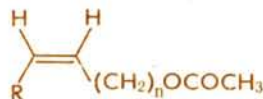
5-Этилбутанолид



3,11-Диметил-2-нонакозанон

Помимо феромонов, существуют и природные антиферомоны, или дисраптанты, ингибирующие восприятие феромонов хеморецепторными органами насекомых. Такие соединения обычно близки по строению самим феромонам, но отличаются от последних степенью ненасыщенности, геометрией двойной цепи, функциональной группировкой на конце алифатической цепи или размерами самой цепи.

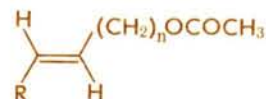
Установлено, что половой феромон бабочки соснового побеговьяна *Rhyacionia buoliana* — (9E)-додеценилацетат, однако применение синтетического феромона в полевых условиях показало, что он практически неактивен для вредителя из-за содержания в нем примеси (Z)-изомера (1,1%). В то же время чистый (Z)-изомер 8-додеценилацетата — компонент полового феромона фруктовой моли *Grapholitha molesta* неактивен, но добавление к нему 7% (E)-изомера приводит к активации феромона.



(8Z)-Додеценилацетат



(9Z)-Додеценилацетат



(8E)-Додеценилацетат



(9E)-Додеценилацетат



Эти данные показывают, насколько высокостереоспецифичными должны быть синтезы феромонов. Такие синтезы в последние годы удалось осуществить на основе совершенно новой методологии, дающей каждый раз специфически только один из возможных изо-

меров; это позволило из чистых веществ создавать необходимые композиции, высокоаттрактивные для насекомых.

Наиболее ранний синтез феромонов основан на алкилировании практически малодоступных монозамещенных ацетиленов согласно общей схеме:

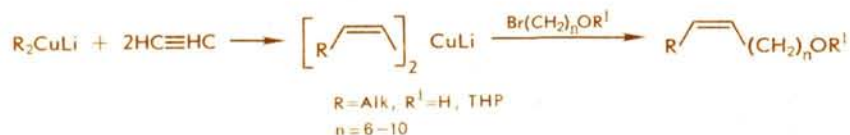


$\text{R} = \text{Alk}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ , ТНР (тетрагидропиранил)

$n = 6-10$

Такой синтез позволил получить ряд соединений и даже испытать их в поле, но оказался недостаточно технологичным для промышленного получения феромонов из-за трудности стереоспецифичного восстановления дизамещенных ацетиленовых соединений. В настоящее время существуют катализаторы, пригодные для этой цели, но необходимость использования водорода, повышенных давлений и недостаточная избирательность восстановления тройной связи до (Z)- или (E)-олефинов часто сводят на нет преимущества промышленного синтеза феромонов.

Более перспективным является синтез феромонов, предложенный французским ученым Ж. Ф. Норманом, в котором полностью исключена стадия гидрирования тройной связи. Этот путь синтеза состоит в стереоспецифичном присоединении доступных диалкилли-



тйкупратов к ацетилену. Последующее алкилирование образующегося металлоорганического соединения позволяет получать (Z)-олефины с чистотой до 99,95%.

Феромоны нашли практическое использование для защиты растений от насекомых-вредителей. Одним из таких методов является метод создания «самцового вакуума», который сводится к отлову самцов с помощью феромонных ловушек, что позволяет снизить численность последующей генерации вредителей. Однако этот способ требует значительных экономических затрат.

Другой метод применения феромонов основан на дезориентации насекомых и состоит в том, что на обрабатываемом участке поля создается такое высокое и равномерное распределение феромона, при котором самцы данного вида либо перестают воспринимать его, либо не способны обнаружить источник феромона. В результате происходит нарушение естественной феромонной связи.

Для привлечения самцов сливовой плодовой жоржки *Grapholita molesta* вполне достаточно для одной ловушки  $12 \times 10^{-5}$  мг феромона [смесь (8Z)-додеценилацетата, (8E)-додеценилацетата, (8Z)-додеценола и додеканола], известного под названием «аценол». Применение его в СССР в 1983 г. обеспечило высокий эффект дезориентации насекомых, и в результате удалось сохранить до 98% урожая яблок и груш и полностью исключить химическую обработку.



Комбинация феромонов с инсектицидами, использованная на Марианских островах, привела к уничтожению на 90% тропической дынной мухи *Dacus cucurbitae*, а также восточной плодовой мухи *Dacus dorsalis*. Кроме того, феромоны, как сигнальное средство определения срока выпуска инсектофага трихограммы, применяются для защиты хлопковых полей.

В 1981 г. на хлопковых полях в долине Нила был применен феромон госсиплюр [смесь (7Z, 11Z)- и (7Z, 11E)-гексадеценилацетатов], который в капсулированном виде разбрасывался на полях (норма расхода 10 микрокапсул на 1 га); это привело к значительному снижению численности розового коробочного червя *Pectinophora gossypiella* благодаря эффекту дезориентации. На соседних полях против этого же вредителя применяли аэрозоли такого сильного пестицида, как фенвалерат (см. с. 792). Результаты сравнительных исследований позволили полностью отказаться от использования фенвалерата и других пестицидов.

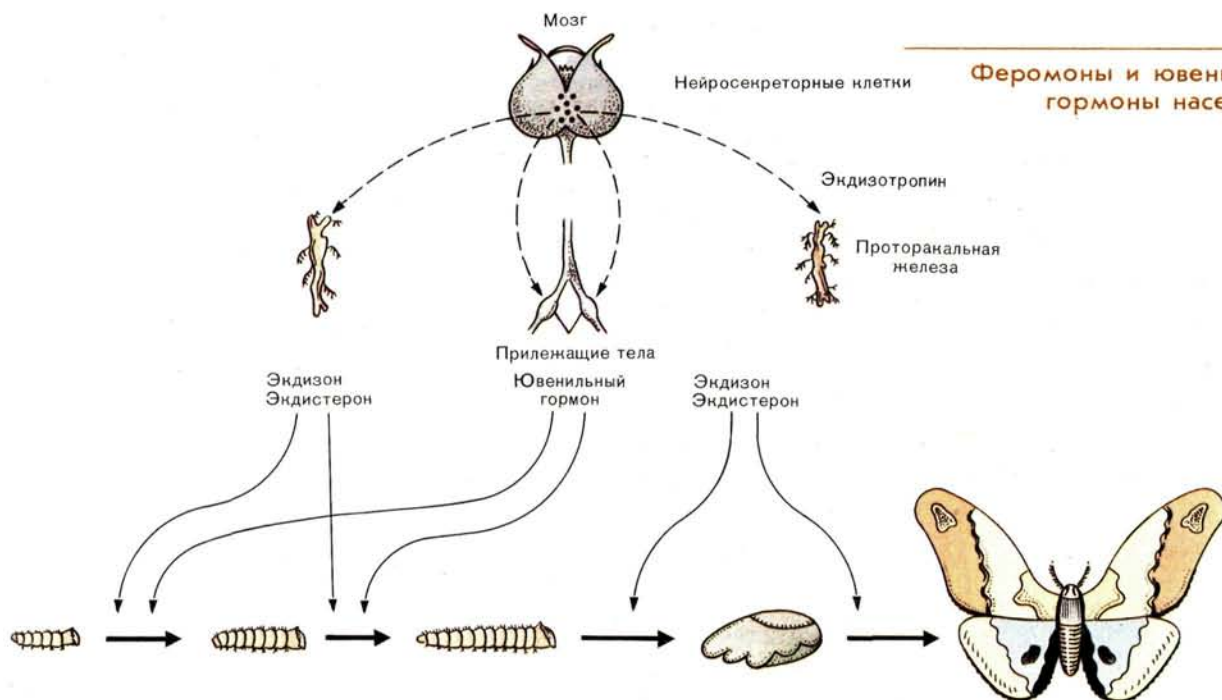
Большое значение имеет дальнейший поиск новых половых и агрегационных феромонов, феромонов следа, тревоги, обороны, антиферомонов и т. д. Поиск в этом направлении позволит эффективнее регулировать экологическое равновесие в природе, поднять уровень сельскохозяйственного производства, разработать меры защиты технических сооружений от вредных насекомых, а также повысить действенность борьбы с насекомыми-паразитами в быту.

## Ювенильные гормоны насекомых

Жизненный цикл развития насекомых проходит ряд стадий: развитие яйца, превращение его в личинку, переход последней в куколку и затем во взрослое насекомое. Весь этот метаморфоз протекает при участии биорегуляторов, выделяющихся нейросекреторными железами.

Гормональная регуляция жизненных процессов насекомых впервые обнаружена В. Б. Уиглсвортом (Великобритания) в 1934 г. Им было установлено, что нейросекреторные клетки, проторакальные железы и прилежащие тела выделяют секреты, оказывающие влияние на рост и метаморфоз насекомых. Впоследствии было выяснено, что развитие насекомых регулируется двумя антагонистическими гормональными системами. Одна из них (прилежащие тела) секретирует гормоны сесквитерпеновой природы, объединенные под общим названием «ювенильные гормоны» (от англ. juvenile — молодой). Как видно из названия, гормоны этого типа контролируют развитие насекомого лишь на ранних стадиях и по мере накопления останавливают рост насекомого на стадии личинки. Позже начинают образовываться экдизоны, ингибирующие биологическое действие ювенильных гормонов и контролирующие линьку и развитие органов взрослой особи. Секреция гормона линьки из проторакальной железы проходит под влиянием пептидного гормона, называемого активационным или экдизотропином, который вырабатывается нейросекреторными клетками мозга насекомого. Такое взаимодействие различных гормонов насекомых между собой в процессе онтогенеза представлено на рисунке 376.

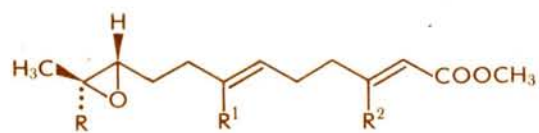
В 1956 г. выделен первый ювенильный гормон (гормон 0) из брюшка самцов бабочки *Hyalophora cecropia* (К. М. Вильямс, США). Позднее из различных насекомых были выделены еще три



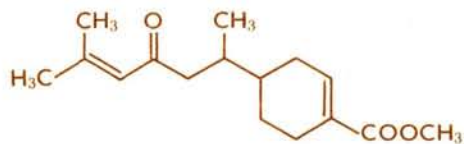
ювенильного гормона (I—III), обладающих высокой биологической активностью.

Рис. 376. Взаимодействие гормонов насекомых и их влияние на онтогенез.

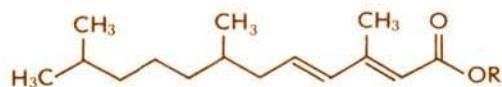
В растениях обнаружить ювенильные гормоны такого строения не удалось. Однако из канадской пихты (*Abies grandis*) выделено другое сесквитерпеновое соединение — ювабион, который препятствует превращению личинок насекомых во взрослые особи. Синтетические аналоги природных гормонов, такие, как гидропрен, мето-



- Ювенильные гормоны
- (0)  $R = R^1 = R^2 = C_2H_5$
  - (I)  $R = R^1 = C_2H_5, R^2 = CH_3$
  - (II)  $R = R^2 = CH_3, R^1 = C_2H_5$
  - (III)  $R = R^1 = R^2 = CH_3$



Ювабион



Гидропрен  $R = C_2H_5$

Кинопрен  $R = CH_2C \equiv CH$

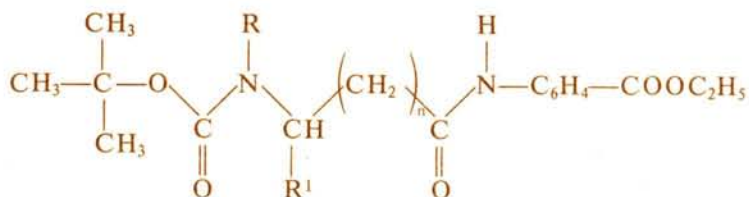
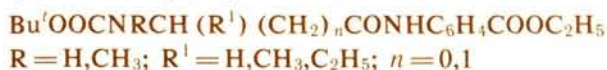


Метопрен

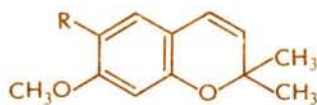
преп и кинопреп, широко используются для борьбы с сельскохозяйственными вредителями. Оказалось также, что некоторые пептиды способны оказывать эффект ювенильных гормонов. Так, например, препарат 5392 задерживает на ранних стадиях развитие



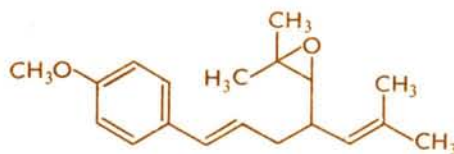
красноклопа (Pyrrhocoridae), вызывая атрофию ротового аппарата, что приводит к его гибели. Аналогичным эффектом обладают пептиды общей формулы:



В 1976 г. В. С. Бауэрсом (США) было установлено, что производные хромена — прекоцен I и прекоцен II, выделенные из индийского растения агератум (*Ageratum conyzoides*), являются мощными антагонистами ювенильных гормонов. При контакте с прекоценом II личинки колорадского жука прекращают развиваться (состояние диапаузы). Антиювенильные гормоны оказывают антифидантный эффект, вызывают дегенерацию яичников и в результате наступает массовая гибель вредителя.



Прекоцен I R=H  
Прекоцен II R=OCH<sub>3</sub>



Ювооцимен II

Недавно из базилика камфорного (*Ocimum basilicum*) выделен и другой антиювенильный гормон — ювооцимен II, который в дозах 10 пг вызывает аналогичные изменения у колорадского жука и вредной черепашки.



Пестицидами называют химические средства защиты растений, применяющиеся в сельском хозяйстве. К ним принадлежат гербициды (борьба с сорняками), фунгициды (борьба с грибами) и инсектициды (борьба с вредными насекомыми). Сюда же относят препараты, используемые для борьбы с клещами (акарициды), нематодами и моллюсками, а также средства борьбы с грызунами (зооциды), бактериями и вирусами растений (бактерициды и антивирусные препараты).

Ежегодные потери мирового урожая от вредителей превышают 30%. В борьбе с потерями сельскохозяйственной продукции химический метод в настоящее время является основным. Естественно, существенную роль играют различные агротехнические приемы, а также биологические методы защиты, но их эффективность оказывается недостаточной. Поэтому применение пестицидов — одно из главных направлений в химизации сельского хозяйства, во многом определяющее уровень сельскохозяйственного производства. Сегодня в мире производится более 500 различных пестицидов, общий тоннаж которых достигает 2 млн. т, и это направление научно-технического прогресса продолжает быстро развиваться. Оно базируется на самых последних достижениях тонкой органической химии, успехах физиологии животных, растений и микроорганизмов.

В наши дни нередко расширение применения пестицидов в сельском хозяйстве истолковывается лишь с позиций защиты окружающей среды. Бесспорно, человек и живая природа, их судьбы на планете всегда должны быть в центре внимания и каждый новый акт вмешательства в природное равновесие должен тщательно оцениваться с экологических позиций. Но человечество должно обеспечить себя продуктами питания, а это возможно лишь на базе самого передового сельскохозяйственного производства. Интенсивное сельское хозяйство само по себе неизбежно связано с нарушением существующего в данном регионе экологического равновесия. В этих условиях применение пестицидов составляет лишь малую долю общих объемов химизации (внесение органических и минеральных удобрений, известкование почв и т. п.) и не может рассматриваться изолированно. Нельзя утверждать, что пестициды не наносят урона окружающей среде, но всю проблему следует оценивать комплексно, одновременно рассматривая вопросы социологии, экономики, демографии и экологии.

Современные пестициды качественно отличаются от ядохимикатов, использовавшихся в сельском хозяйстве два-три десятилетия назад. Сейчас главными, обязательными требованиями, предъявляемыми к ним, являются высочайшая биологическая активность, снижающая нормы расхода в десятки и сотни раз, предельная селективность действия на организм данного вредителя, нетоксичность для человека и животных, быстрая инактивация под влиянием почвенных микроорганизмов (биodeградация) и т. п. Такого рода препараты уже имеются, но путь к ним требует максимальной мобилизации сил и достижений передовой науки.

**Исторический очерк.** Потери урожая из-за заболеваний культурных растений и комбинированных действий разнообразных вредителей с давних времен являются одной из серьезнейших проблем в сельском хозяйстве многих стран и народов. Известно, что еще древние римляне во время ритуальных праздников урожая, называемых «робигалиа», обращали свои мольбы к божественным покровителям, призывая их уберечь посевы от страшных болезней (вероятно, имелась в виду «ржавчина»). В своем знаменитом труде «Естественная история» Плиний Старший (I в. н. э.) предлагает ряд конкретных мероприятий против заболеваний сельскохозяйственных культур.

Истинные причины губительных эпифитотий (массовых заболеваний) в мире возделываемых человеком растений стали известны, по существу, лишь во второй половине XIX столетия, когда были открыты фитопатогенные грибы, бактерии и вирусы. К этому времени удалось провести и первую, пусть не очень совершенную систематизацию более 5000 видов насекомых и сотен других организмов, являющихся вредителями сельскохозяйственных растений, а также идентифицировать основные типы сорняков, отнимающих у выращиваемой культуры пространство, свет, влагу и питательные вещества. К началу нашего века концепция защиты растений уже сформулировалась как мировая социально-экономическая, научная и агротехническая проблема. Стали более понятными пути и средства ее решения.

Именно этот период истории мирового земледелия приобрел весьма печальную известность. В первой половине прошлого века (1845—1846) Ирландия и Англия понесли громадный урон, когда вредителями был полностью уничтожен урожай картофеля. В 1858 г. завезенная из США «табачная плесень» свела на нет урожай табака в большинстве европейских стран. В 1870 г. «ржавчина» полностью погубила плантации кофе на Цейлоне, и с тех пор страна вынуждена была специализироваться на производстве чая. В этот же период разразилась катастрофа на знаменитых виноградниках Франции. На рубеже веков мексиканский жук по крайней мере наполовину уничтожил посевы хлопчатника в США. В начале 20-х годов нашего столетия карибские страны, в первую очередь Ямайка, потеряли свыше 50% урожая бананов из-за так называемой «панамской болезни» этих растений. Наконец, в канун первой мировой войны колорадский жук, перебравшийся из США на Европейский континент, начал свое опустошительное шествие по Франции, Германии и другим странам Старого Света. Этот перечень можно было бы дополнить и другими примерами. В настоящее время экономический урон от потерь сельскохозяйственной продукции в мире за счет болезней и вредителей растений составляет ежегодно несколько сотен миллиардов рублей.

Естественно, ведется летопись и химических средств защиты. Пожалуй, первыми упоминаются фунгициды, точнее вещества широкого спектра действия, проявляющие и фунгицидную активность. Еще в XVIII в. для этих целей использовали поваренную соль, соли меди и элементарную серу. Как ни парадоксально, они нередко используются и сегодня. В конце прошлого столетия для дезинфекции применяли формальдегид, а начиная с 1910 г. в качестве фунгицидов используют соли ртути и с 1930 г. различные ртуть-органические соединения. Перед второй мировой войной, наряду с производными алкил- и арилртути, нашли применение дитиокарбаматы и тиурам-дисульфиды, а впоследствии — трихлорметилсульфенилимиды, производные бензимидазола и пиримидина.

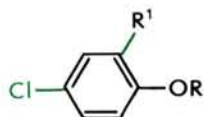
«Неорганический» период на первых порах прошли в своем развитии и гербициды. В самом начале столетия широко использовались сульфат железа, серная кислота и сульфат аммония, а позднее — окись мышьяка, арсениты, хлораты и бораты щелочных металлов. Первым органическим гербицидом следует считать натриевую соль 4,6-динитро-2-метилфенола (Германия, 1932).

Что касается инсектицидов, то уже с середины прошлого столетия были известны такие природные защитные средства, как табак (никотин), пиретрины и ротеноиды. Использовалась также нефть и некоторые продукты ее перегонки, а в ряде случаев — токсичные для окружающей среды препараты мышьяка и синильной кислоты. Примечательно, что уже с 1892 г. в Германии в качестве инсектицида применялся 4,6-динитро-2-метилфенол (антинонин), а позднее — производные родана, фенотиазина и нитрокарбазола. Новая эра, связанная с внедрением в практику современного поколения пестицидов, наступила в самом конце 30-х годов.

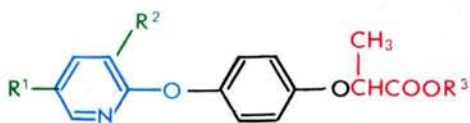
Сорные растения обычно лучше приспособлены к условиям выращивания, более устойчивы к неблагоприятным факторам и в то же время с биологической точки зрения, как правило, близки основной сельскохозяйственной культуре, что в значительной степени осложняет борьбу с ними. Если ранее методы избирательной борьбы с сорняками основывались исключительно на использовании различных агротехнических приемов, то в настоящее время широко и успешно применяют гербициды. Это коренным образом изменило производство, повысило урожайность и резко увеличило производительность сельскохозяйственного труда.

По механизму действия гербициды можно разделить на препараты регуляторного типа, аналогичные фитогормонам, и токсиканты — ингибиторы фотосинтеза.

Среди гербицидов регуляторного типа прежде всего нужно упомянуть известные с 1945 г. производные арилоксиалкилкарбоновых



Название	R <sup>1</sup>	R
2,4-Д	Cl	—CH <sub>2</sub> COOH
2,4-ДМ	Cl	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
2,4-ДП	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{—CHCOOH} \end{array}$
2М-4Х	CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> COOH
2М-4ХМ	CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
2М-4ХП	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{—CHCOOH} \end{array}$



Название	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Галоксифоп-этоксизетил	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Флуазифоп-бутил	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Дихлофоп-метил	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>

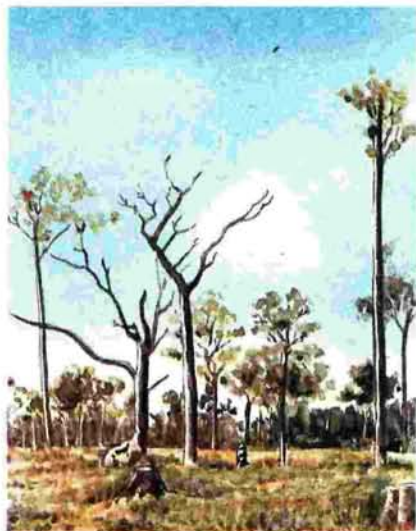


Рис. 377. Остатки тропических лесов (1982), пораженных гербицидами и диоксином в ходе войны США во Вьетнаме.

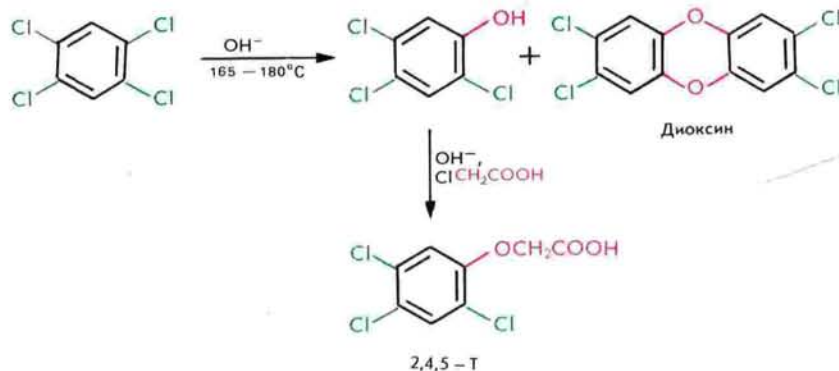


Рис. 378. Эффективность применения гербицида фюзилад против злаковых сорняков на посевах хлопчатника (с п р а в а — необработанные ряды).

кислот, которым свойственны те же гормональные функции, что и индолилуксусной кислоте (см. с. 716). Обработка растений достаточным количеством таких гормональных препаратов приводит к дисбалансу фитогормонов, ненормальному разрастанию растений, а затем гибели из-за недостатка влаги и питательных веществ. Важнейшими среди этих гербицидов являются производные 2,4-дихлорфенола или 2-метил-4-хлорфенола, а именно соединения, известные под шифрами 2,4-Д, 2,4-ДМ, 2,4-ДП, 2М-4Х, 2М-4ХМ и 2М-4ХП. Они содержат остатки уксусной, пропионовой и масляной кислот и практически нетоксичны для млекопитающих.

Среди остальных соединений группы следует отметить 2, 4, 5-трихлорфеноксиуксусную кислоту (2, 4, 5-Т) — гербицид, выпускавшийся ранее для уничтожения кустарниковой и древесной растительности, но ныне снятый с производства и применения в большинстве стран.

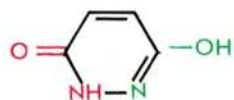
Схема промышленного синтеза 2, 4, 5-Т предусматривает частичный гидролиз тетрахлорбензола до 2, 4, 5-трихлорфенола. Однако в условиях реакции происходит также образование простых эфиров, в частности очень устойчивого в природных условиях и чрезвычайно токсичного 2, 3, 7, 8-тетрахлордифенил-п-диоксина, чаще называемого просто диоксином. В низких концентрациях диоксин вызывает у людей кожные заболевания, разрушение иммунной и кроветворной систем, печени и почек, а также раковые заболевания, аномалии беременности и тератогенный эффект, т. е. рождение детей с врожденными уродствами. Заражение растительности и почвы диоксином, содержащимся в старых, недостаточно очищенных препаратах 2, 4, 5-Т, представляет серьезную экологическую проблему для многих стран, применявших гербицид в 50—70-х годах. Однако особенно серьезна она для Вьетнама, где осуществлявшееся США уничтожение тропических джунглей (рис. 377) во время вьетнамской войны в 1961—1972 гг. с помощью гербицидов-дефолиантов на основе эфиров 2,4-Д и 2,4,5-Т (операция «Рэнч Хэнд») привело к накоплению в почвах страны огромных количеств этого сильного яда и вызвало многочисленные поражения людей, часто со смертельным исходом.



Вторая группа гербицидов регуляторного типа ингибирует транспорт ауксинов. Большинство таких соединений — это производные феноксифенокси- $\alpha$ -пропионовых кислот. Первый препарат данной группы — избирательный послевсходовый гербицид дихлофоп-метил по механизму биологического действия является антагонистом гормональных соединений. Наибольшей активностью и избирательностью обладают трифторметильные аналоги, в частности галок-

сифоп-этоксиэтил (норма расхода 60 г/га), а также флуазифоп-бутил (фюзилад) (рис. 378, 379).

Следующая группа регуляторных гербицидов-ретардантов вызывает ослабление вегетативного роста в результате подавления биосинтеза гиббереллинов. Представителями этой группы гербицидов являются гидразиды кислот, например малеиновой, или ониевые соли, среди которых наибольшее распространение получил хлорхолинхлорид; последний ингибирует один из ферментов в биосинтезе предшественника гиббереллинов — каурена.

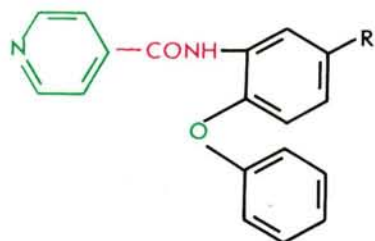


Гидразид малеиновой кислоты



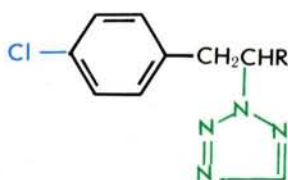
Хлорхолинхлорид

В настоящее время созданы новые перспективные ретарданты, в том числе амиды гетероциклических кислот (соединения CR-350 и CR-351), триазолзамещенные алкиларилкетоны, например строн и соответствующий спирт паклобутразол, которые воздействуют на биосинтез гиббереллинов. Паклобутразол, в частности, препятствует полеганию зерновых, повышает морозостойкость и засухоустойчивость фруктовых деревьев, улучшает качество их плодов.



CR-350 R=Cl

CR-351 R=Br



Строн R=COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Паклобутразол R=CH(OH)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

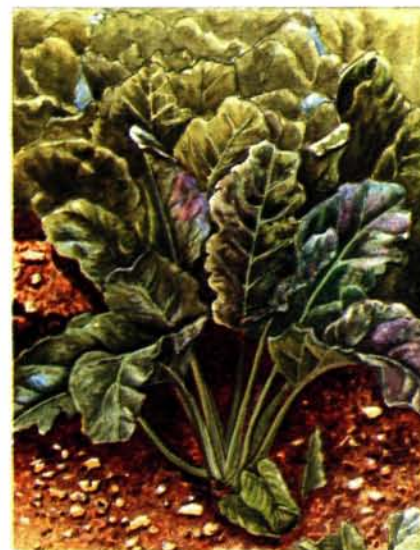
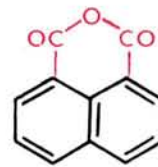


Рис. 379. Действие гербицида фюзилад против сорняков на посевах сахарной свеклы (вверху — необработанный участок).

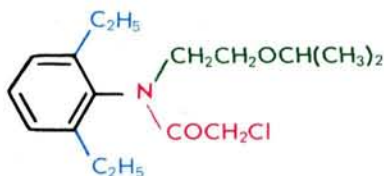
Биологическая активность гербицидов — ингибиторов биосинтеза гиббереллинов может быть снижена для определенных культур с помощью антидотов, которые входят в качестве составной части в гербицидные композиции этой группы. Основными представителями являются производные тиолкарбаматов (эптам) и хлорцетанилидов (претилахлор и метазахлор). Претилахлор избирательно подавляет сорняки в посевах риса, а метазахлор эффективен в посевах сахарной свеклы, сои и рапса. В качестве антидотов используются также для зерновых — ангидрид 1,8-нафталиндикарбоновой кислоты (протект), а для кукурузы и сорго — замещенный оксазолидин R-29148 и производное фенилацетонитрила CGA-92194.



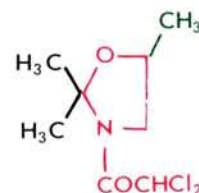
Эптам



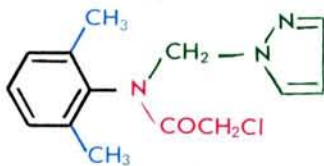
Протект



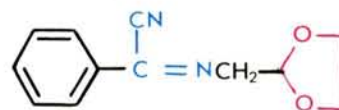
Претилахлор



R-29148

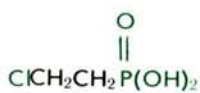


Метазлахлор

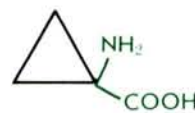
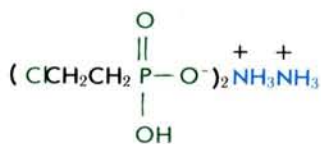


CGA-92194

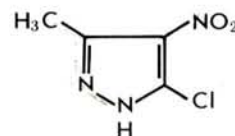
Еще одна группа гербицидов регуляторного типа — продукты этилена и соединения, контролирующие образование эндогенного этилена. Эти вещества применяются для сокращения сроков созревания плодов, что позволяет в несколько раз повысить эффективность и сократить сроки механизированного сбора урожая (см. с. 715). Первым продуктом этилена, нашедшим широкое приме-



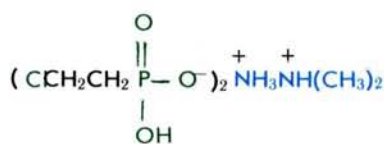
Этрел

1-Аминоциклопропанкарбоновая  
кислота

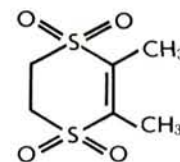
Гидрел



Релиз



Дигидрел



Диметипин

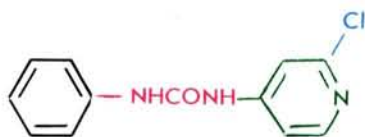
нение, является этрел — 2-хлорэтилфосфоновая кислота и его аналоги — гидрел и дигидрел, представляющие собой соответственно гидразиниевую и диметилгидразиниевую соли этрела. Разложение их протекает лишь при достаточно высокой температуре. Поэтому для районов с холодным климатом предложен эндогенный предшественник этилена в растениях — 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота.

К препаратам, регулирующим образование эндогенного этилена, относятся релиз и диметипин. Они способны свободно перемещаться по растению, не повреждают незрелые плоды, не вызывают опадения цветов и применяются в весьма низких концентрациях (25—200 мг/л).

Особая группа регуляторных гербицидов — препараты цитокининподобного действия. Первые высокоактивные соединения такого рода найдены среди производных мочевины. В частности, N-(2-хлорпиридил-4)-N'-фенилмочевина не уступает по активности природному цитокинину зеатину (см. с. 718). К этому же типу относятся высокоэффективный дефолиант для хлопчатника (дропп), вызывающий опадение листьев. Еще бóльшую биологическую активность проявляют производные сульфонилмочевины, среди которых уникальным является гербицид хлорсульфурон. Его гербицидная и цитокининовая активности проявляются в концентрациях на два-три порядка ниже, чем концентрация 2,4-Д и природного цитокинина — кинетина. Эффективная доза хлорсульфурана как гербицида избирательного действия в посевах зерновых составляет всего 7—40 г/га.

Следует упомянуть также ряд 4-замещенных 2,6-нитроанилинов, в частности дибутамин, обладающий мощным рострегулирующим свойством, и его трифторметильный аналог — трифлуралин, весьма эффективный для защиты от сорняков посевов сои и хлопчатника и применяемый столь же широко, как 2,4-Д.

Наконец, очень интересна группа соединений, ингибирующих биосинтез каротиноидов и хлорофилла, например препараты пирозолат и флухлоридон, сильно отличающиеся по избирательности



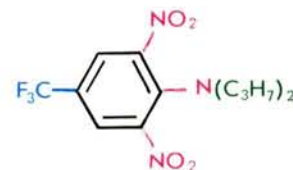
N-(2-Хлорпиридил-4)-N'-фенилмочевина



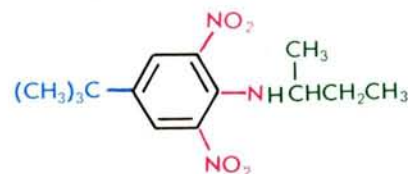
Дропп



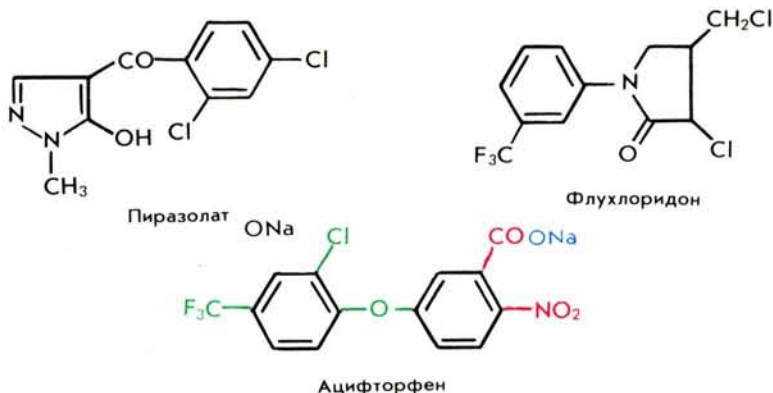
Хлорсульфурон



Трифлуралин

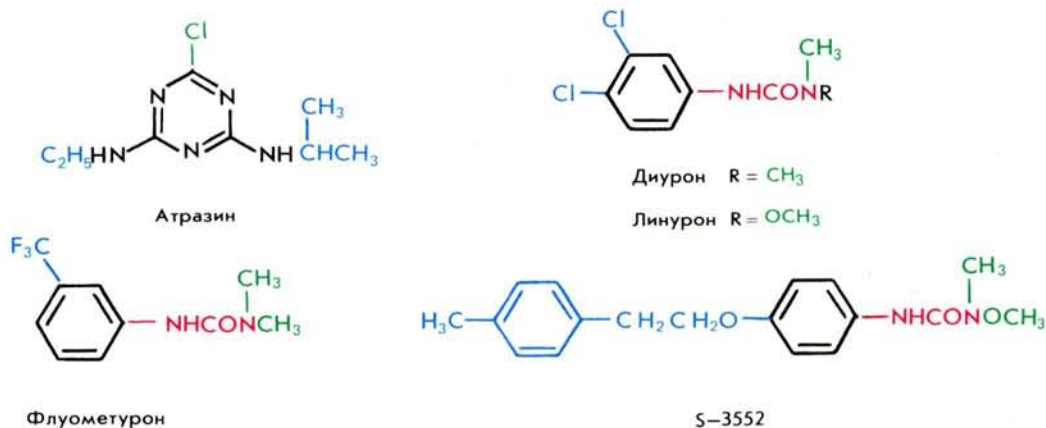


Дибутамин



действия: первый из них эффективен против широколистных сорняков, а второй токсичен для овсяга и других сорных трав. В эту группу регуляторов входит и аналог арилоксиарилокси- $\alpha$ -пропионовых кислот — препарат ацифторфен.

В течение длительного времени (более 25 лет) основными гербицидами, применявшимися в сельском хозяйстве, были ингибиторы фотосинтеза. К ним относятся в первую очередь производные триазина и замещенные мочевины. Среди первых наибольшее значение имеет препарат атразин, а из многочисленных производных фенилзамещенных мочевины широкое применение находят диурон, флуометурон, линурон и препарат S-3552.



## Инсектициды

Насекомыми и клещами уничтожается около 20% сельскохозяйственной продукции. Разнообразие видов, высокая приспособляемость и плодовитость этих вредителей сильно усложняют борьбу с ними. Общая стратегия борьбы состоит в сочетании химических и биологических методов. Основным методом является химический,



с помощью которого численность популяции вредителей сокращается до уровня, не приносящего существенного экономического ущерба, а в дальнейшем этот уровень поддерживается биологическим методом. Такой подход в значительной степени устраняет возможность возникновения резистентных видов насекомых, однако предполагает применение инсектицидов избирательного действия. В окружающей среде они не должны накапливаться до опасных концентраций, и сочетание их высокой активности с достаточно большой скоростью естественной деградации является общим требованием. Не менее важна безопасность применения препаратов.

Среди известных инсектицидов перечисленным требованиям в наибольшей степени удовлетворяет группа пиретроидных соединений. Однако практическое значение сохранили и фосфорорганические препараты, хотя они обладают меньшей избирательностью и большей токсичностью. Препараты первого поколения инсектицидов — хлорорганические производные и карбаматы — уступают пиретроидам и фосфорорганическим соединениям прежде всего из-за устойчивости к естественной деградации в полевых условиях; несмотря на это, отдельные представители еще находят достаточно широкое применение.

Важнейшим хлорорганическим инсектицидом длительное время был дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ). Его токсичность для насекомых была обнаружена в 1939 г. П. Мюллером (Швейцария). ДДТ быстро вытеснил применявшиеся ранее соединения мышьяка и сыграл огромную роль в предотвращении эпидемий сыпного тифа в годы второй мировой войны, а также ликвидации эпидемий малярии и сонной болезни (муха цеце).

По механизму действия, установленному в настоящее время, ДДТ оказался близким к природным пиретроидам, причем его токсичность для теплокровных незначительна. Однако высокая устойчивость препарата к деградации способствовала накоплению его до опасных концентраций в различных продуктах сельского хозяйства. Поэтому применение ДДТ в развитых странах запрещено.

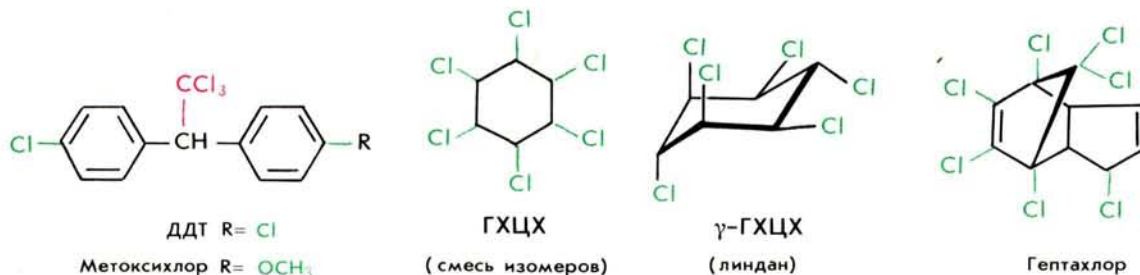
Из числа аналогов ДДТ наибольшее значение имеет препарат метоксихлор, который несколько уступает по активности ДДТ, но гораздо легче разрушается ферментными системами, что позволило использовать его для защиты коров от насекомых, не опасаясь попадания в молоко.

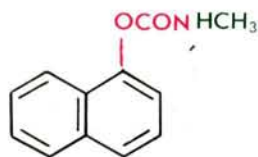
Другой тип хлорорганических соединений — это частично или полностью хлорированные углеводороды. Примером таких препаратов является гексахлорциклогексан (гексахлоран). Инсектицидную активность проявляет только один  $\gamma$ -стереоизомер гексахлорциклогексана ( $\gamma$ -ГХЦГ, или линдан), у которого три соседних атома хлора ориентированы аксиально, а три других — экваториально. По характеру и месту действия препарат близок к ДДТ, но чувствительность насекомых к обоим препаратам различна.

Препараты этой группы очень токсичны и обладают кумулятивными свойствами, и неосторожное использование их приводило к гибели животных, что в первое время вызвало отрицательное отношение к пестицидам вообще. Хотя некоторые препараты, например гептахлор, еще находят применение для обработки семян, по-видимому, в ближайшем будущем эта группа хлорированных углеводородов потеряет свое практическое значение.

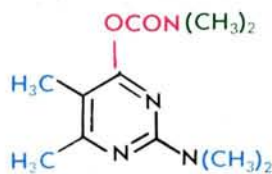


Мюллер (Müller) Пауль Герман (1899—1965), швейцарский химик. Окончил Базельский университет (1925), с 1925 г. работал в исследовательской лаборатории фирмы «Гейги» в Базеле. Основные работы посвящены вопросам применения химических средств защиты растений. Обнаружил инсектицидные свойства 4,4-дихлордифенилтрихлорметана (ДДТ, 1937). Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1948).





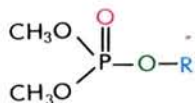
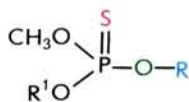
Карбарил



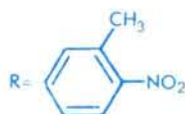
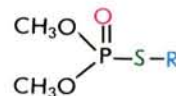
Пиримикарб

Большую группу инсектицидов составляют карбаматы, относящиеся в основном к пестицидам первого поколения. К сожалению, карбаматы медленно разрушаются в почве (до 2 лет), что ограничивает их применение. Наиболее распространены карбарил (севин) и пиримикарб.

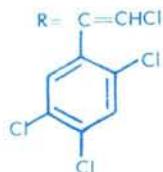
Создание группы фосфорорганических инсектицидов связано с поиском боевых отравляющих веществ в годы второй мировой войны; тогда же были найдены первые фосфорорганические инсектициды (Г. Шрадер). Для таких соединений характерна эффективность действия в низких концентрациях, быстрота инактивации в окружающей среде и простота получения. Единственный, но существенный их недостаток — отсутствие избирательности действия. Однако этот недостаток в определенной степени удалось преодолеть и снизить токсичность препаратов для теплокровных. В настоящее время рекомендовано для практического применения более 50 препаратов группы, суммарное производство которых составляет около 40% от общего количества всех инсектицидов. Эти вещества являются смешанными эфирами фосфорной кислоты или ее производных — тиофосфорной и дитиофосфорной. Механизм их действия одинаков и заключается в блокировании гидролиза ацетилхолина. К высокотоксичным соединениям относится дихлорфос, а к малотоксичным — гардона. Производные тио- и дитиофосфорных кислот (Н. Н. Мельников) — вещества средней токсичности, в их числе метилнитрофос, трихлорметафос-3, карбофос и фосфамид. Среди других фосфорорганических соединений следует отметить производное фосфоновой кислоты — хлорофос и тиольные производные — этафос и протиофос.

Дихлорфос  $R = \text{CH}=\text{CCl}_2$ 

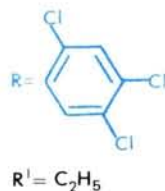
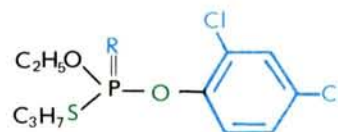
Метилнитрофос

 $R^1 = \text{CH}_3$ Карбофос  $R = \text{CH}(\text{CHCOOC}_2\text{H}_5)\text{COOC}_2\text{H}_5$ Хлорофос  $R = \text{CH}(\text{OH})\text{CCl}_3$ Фосфамид  $R = \text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ 

Гардона



Трихлорметафос-3

 $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ Этафос  $R = \text{O}$   
Протиофос  $R = \text{S}$

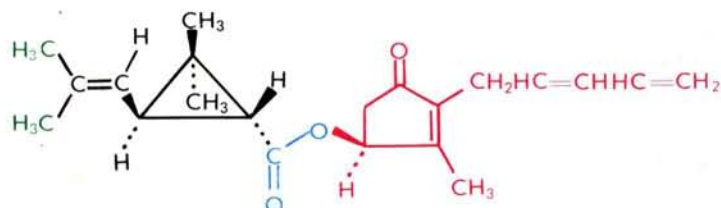
Важнейшую группу инсектицидов нового поколения составляют пиретроиды природного происхождения и их синтетические аналоги. Известно несколько близких по строению и инсектицидной активности природных соединений, которые входят в состав экстрактов некоторых видов ромашки. В таких многокомпонентных смесях, получивших название «пиретрум», наибольшей активностью обладает пиретрин I.

По инсектицидным свойствам пиретрин I, являющийся производным хризантемовой кислоты, немного превосходит ДДТ, но сильно уступает ему по стабильности: период полураспада пиретрина I при солнечной радиации составляет несколько часов, что исключает его применение в полевых условиях. Тем не менее промышленное производство пиретрума, сосредоточенное прежде всего в европейских странах и Японии, не потеряло своего значения и составляет более 20 тыс. т ежегодно. Пиретрум безопасен для теплокровных, в этом заключается его основное преимущество перед другими, например фосфорорганическими, инсектицидами.

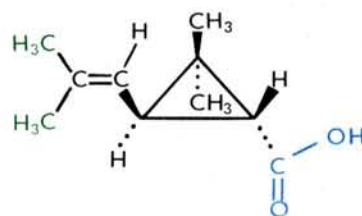
Поиски синтетических аналогов, направленные на создание фотостабильных препаратов, увенчались успехом в 1973 г., когда открытым М. Эллиоттом (Великобритания) препарат перметрин оказался не только фотостабильным, но и более активным инсектицидом избирательного действия (рис. 381). Вскоре были синтезированы и аналоги перметрина — циперметрин и декаметрин (дельтаметрин, или дельсис), которые значительно превосходят пиретрин I по инсектицидным свойствам: так, оптически активный декаметрин активнее природного пиретрина I в 900 раз. Исследование токсичности и путей метаболической деградации пиретроидов в организме



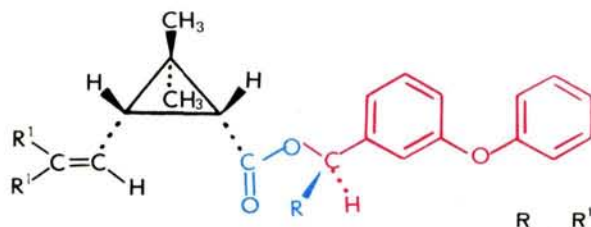
**Мельников Николай Николаевич** (р. 1908), советский химик-органик, член-корреспондент АН СССР (1979). Окончил 2-й Московский химико-технологический институт (1932), с 1963 г. — во ВНИИ химических средств защиты растений. Основные работы посвящены синтезу физиологически активных органических соединений. Автор фундаментальных трудов в области химии пестицидов, один из основателей промышленного производства пестицидов в СССР. Лауреат Государственной премии СССР (1951).



Пиретрин I



транс-Хризантемовая кислота



	R	R'
Декаметрин	CN	Br
Перметрин	H	Cl
Циперметрин	CN	Cl

млекопитающих и в почве (Дж. Касида) показало, что при эффективных концентрациях они достаточно малотоксичны для человека и животных. Среди многочисленных производных перметрина некоторые инсектициды практически потеряли все характерные структурные элементы пиретрина 1, хотя по механизму действия они близки синтетическим пиретроидам. Эту группу соединений представляет открытый в 1974 г. в Японии препарат фенвалерат.

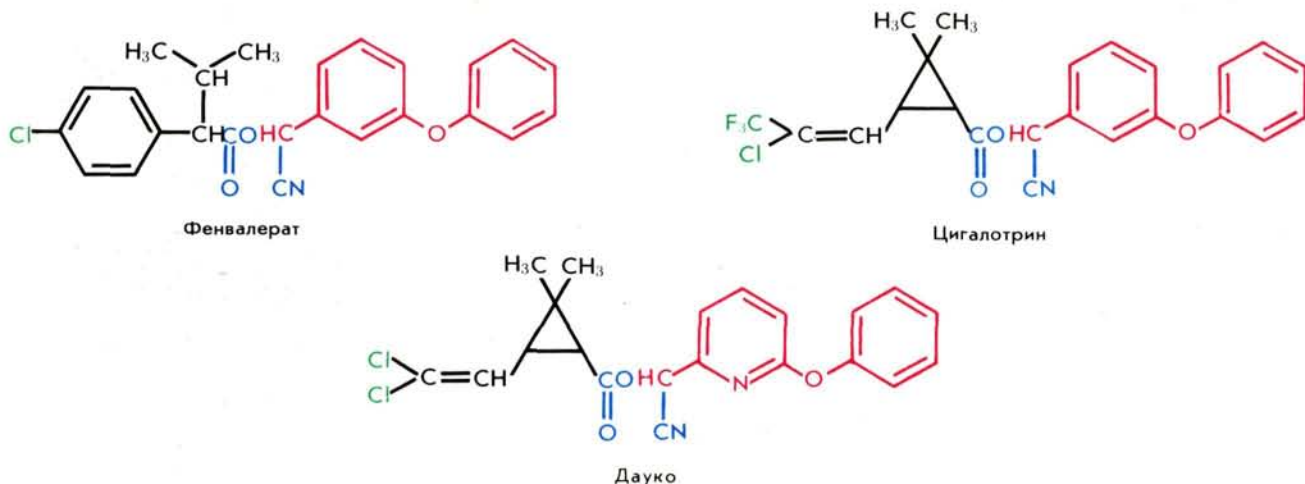


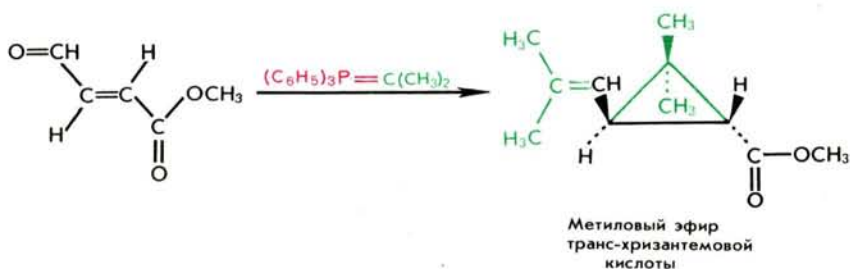
Рис. 380. Пиретроидные инсектициды используются для борьбы с вредителями хлопчатника *Spodoptera littoralis* (вверху) и *Pectinophora gossypiella* (внизу).

Все перечисленные пиретроиды в настоящее время производятся в промышленном масштабе и быстро вытесняют другие, например хлорорганические, инсектициды. Из числа экспериментальных препаратов можно выделить трифторметильный аналог перметрина — цигалотрин, который активнее декаметрина в 2,5 раза. Интересен препарат дауко, спиртовая компонента которого является производным пиридина.

По инсектицидной активности модифицированные пиретроиды на порядок превосходят фосфорорганические соединения. Например, нормы расхода перметрина и циперметрина составляют 15—100 г/га, а декаметрина — от 5 до 20 г/га.

Механизм биологического действия пиретроидов связан с деполаризацией натриевых каналов нервных мембран и специфическим выключением мембранных АТФаз.

Среди разнообразных способов получения природных пиретроидов следует отметить удобный препаративный синтез хризантемовой кислоты, основанный на присоединении реагента Виттига сразу к карбонильной группе и активированной двойной связи метилового эфира *транс*-4-оксо-бут-2-ен-1-карбоновой кислоты, когда в одну стадию образуется метиловый эфир *транс*-хризантемовой кислоты.



Работы в области пиретроидов проводятся в настоящее время весьма интенсивно, и общее число синтезированных препаратов насчитывает несколько тысяч. Установлено, что высокой активностью обладают оптически активные формы многих соединений этой группы.

## Фунгициды

По современным представлениям фунгициды подразделяются на две группы — соединения контактного и системного действия. Вещества первого типа не проникают в растение, а остаются на его поверхности. Как правило, такие фунгициды обладают профилактическим действием и лишь в некоторых случаях могут излечивать растения от инфекций. Основная причина этого — отсутствие избирательности действия на систему растение — грибная популяция, поскольку биохимические процессы хозяина и паразита очень близки. Эффективность фунгицидов контактного действия существенно зависит от погоды, которую трудно прогнозировать, а вследствие фитотоксичности сроки их применения строго ограничены. К этой группе относятся соединения меди, сера и производные дитиокарбаминовой кислоты.

По масштабам потребления производные дитиокарбаминовой кислоты занимают первое место среди органических фунгицидов. Широкое применение препаратов этой группы началось с соединения, получившего название «тирам» и представляющего собой производное тиурамсульфидов. Препарат и сейчас используется как протравитель зерна. Другие препараты являются цинковыми, марганцевыми или медными солями N-замещенных дитиокарбаминовых кислот, а наиболее сильными защитными фунгицидами оказались цинеб и манеб, в которых два фрагмента дитиокарбаминовой кислоты соединены метиленовыми группами.

Фунгициды системного действия поглощаются растением и циркулируют по его сосудистой системе. При обычно применяемых концентрациях они не оказывают влияния на рост и развитие растений, а поражают исключительно фитопатогенный грибок. Так, малотоксичные препараты фенаримол и тримидал избирательно нарушают биосинтез эргостерина, необходимого грибам для построения клеточных мембран. Тримидал используется для защиты зерновых культур от одного из наиболее распространенных грибковых заболеваний — мучнистой росы. Норма расхода препарата очень низка (от 40 до 90 г/га), что свойственно и остальным фунгицидам регуляторного типа.

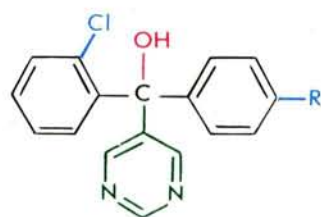


**Касида (Casida) Джон Эдвард** (р. 1929), американский биохимик. Окончил Висконсинский университет (1951), с 1964 г. — директор лаборатории химии и токсикологии пестицидов Калифорнийского университета в Беркли. Широко известен фундаментальными трудами по метаболизму и механизму действия природных и синтетических пиретринов, фосфорорганических пестицидов.

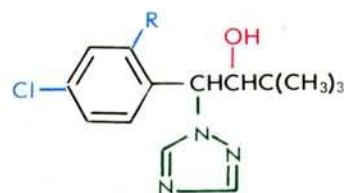


Рис. 381. Пиретроид перметрин применяется для борьбы с вредителем табака *Bemisia tabaci*.

Среди системных фунгицидов более многочисленны соединения триазола. Из них весьма эффективен дихлобутразол, особенно в одной из своих оптически активных форм. Триадименол (байтан) используется для предпосевной обработки семян зерновых с целью защиты их от многих заболеваний. Норма расхода составляет 100—300 г на тонну семян.

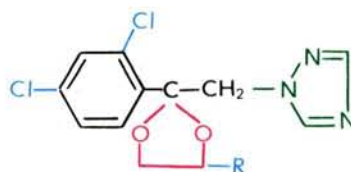


Фенаримол R — Cl  
Тримидал R — F



Дихлобутразол R — Cl  
Триадименол R — H

Среди триазолсодержащих фунгицидов интересны также производные 2,4-дихлорацетофенона — пропиконазол (тилт, рис. 382) и этаконазол, обладающие широким спектром действия. Нормы их применения очень низки, например, пропиконазолом обрабатывают виноградники с нормой расхода всего 25 г/га.



Пропиконазол R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>  
Этаконазол R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

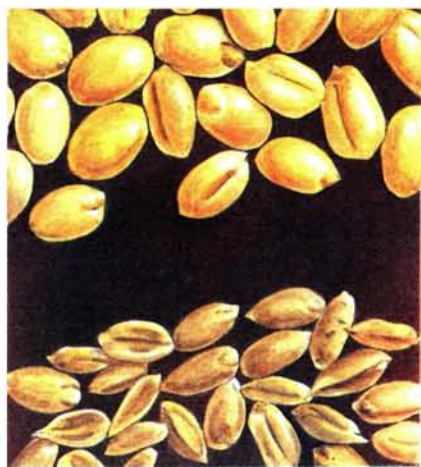
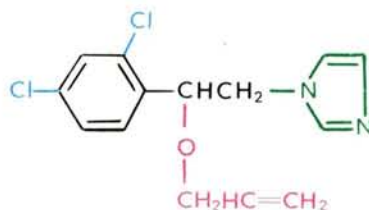
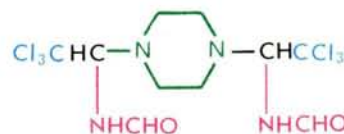


Рис. 382. Эффективность фунгицида тилт против фузариоза пшеницы (внизу — зерно из необработанных растений).

Группа фунгицидов с имидазольным циклом представлена препаратом имазалил, по биологической активности он не уступает фунгицидам с триазольным циклом, но менее токсичен.



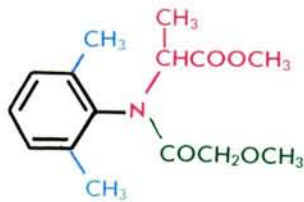
Имазалил



Трифорин

К производным пиперазина относится фунгицид трифорин, имеющий уникальную способность проникать в растение как из корней в листья, так и в обратном направлении. Таким образом, для защиты корневой системы растения достаточно обработать его наземную часть. Трифорин обладает низкой токсичностью, а нормы расхода препарата зависят от вида обрабатываемой культуры и колеблются от 100 до 400 г/га.

Большой интерес представляют фунгициды — ингибиторы биосинтеза белка. Большинство таких соединений действует на уровне РНК. Так, металаксил (ридомил, рис. 383), представляющий группу ацилаланинов, нарушает синтез одного из типов РНК-полимеразы и общее ингибирование синтеза РНК достигает 80%; фунгицид, способный перемещаться вверх по растению, обладает как профилактическим, так и лечущим действием. Токсичность препарата очень низка, а нормы расхода, например для картофеля, составляют 0,2 кг/га. К данной группе препаратов относят цимоксанил.



Металаксил (ридомил)

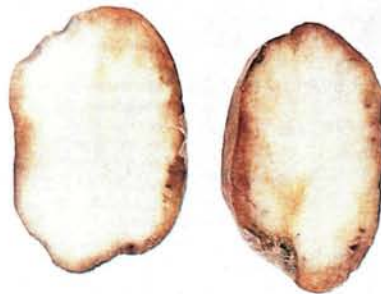


Цимоксанил

Таким образом, современные пестициды представляют собой сложные по структуре органические соединения, принадлежащие к самым различным классам. Использование последних достижений органической химии позволило разработать для большинства пестицидов экономичные и рациональные схемы промышленного синтеза. Нет сомнений, что создание новых, еще более мощных и избирательных химических средств защиты растений будет вносить все возрастающий вклад в решение мировой продовольственной проблемы.



а



б

Рис. 383. Фунгицид ридомил применяется для борьбы против грибкового поражения винограда милдью (а) и фитофтороза картофеля (б).