

УДК 577.1.577.12.577.114

# Биогликаны и природные гликозиды как перспективные объекты биоорганической химии

**Ю. С. Оводов**

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, 167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 50

E-mail: ovoys@physiol.komisc.ru

Поступила в редакцию 18.03.2010 г.

**РЕФЕРАТ** В обзоре дается определение биоорганической химии как одной из важнейших составляющих физико-химической биологии, которая является основополагающей наукой о механизмах жизненных процессов. На сравнительно небольшом числе примеров рассмотрены задачи и проблемы биоорганической химии, приведены достижения в решении проблем, связанных с изучением химического строения, биологической функции и физиологической активности биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов, с выяснением молекулярных механизмов функционирования живых организмов.

Наряду с общими достижениями биоорганической химии, в обзоре кратко рассмотрены результаты работ автора в данной области в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН (ТИБОХ), в Институте физиологии Коми НЦ УрО РАН (ИФ), в которых автор проработал в течение достаточно длительного времени и имел честь возглавлять одну из научных школ по биоорганической химии и молекулярной иммунологии. В статье приводятся наиболее яркие с его точки зрения достижения биоорганической химии и особое внимание уделяется всестороннему изучению углеводсодержащих биополимеров (биогликанов) и некоторых типов природных гликозидов, чему автор посвятил основную часть своей научной деятельности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** биогликаны, природные гликозиды, низкомолекулярные биорегуляторы.

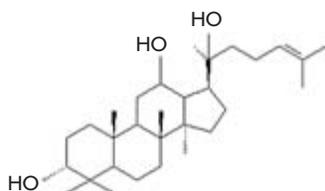
**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ЛПС – липополисахариды, PSA – простато-специфический антиген, ЛПБК – липополисахарид-белковый комплекс, РЭА – раково-эмбриональный антиген, РПЖ – рак предстательной железы.

## ВВЕДЕНИЕ

Биоорганическая химия изучает химическое строение биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов, а также их биологическую активность, включающую биологические функции, выполняемые природными соединениями в организме, и физиологическую активность, которой обладает выделенное из данного источника соединение в отношении человека и других организмов. Как свидетельствуют Н.Е. Спиченкова и В.Е. Васильковский [1], термин «биоорганическая химия» впервые появился в печати в 1967 г. в статье М.М. Шемякина и А.С. Хохлова [2]. Все стороны биоорганической химии обстоятельно рассмотрены Ю.А. Овчинниковым в монументальном труде [3], который стал классическим и широко используется специалистами в данной области исследований.

Начиная с середины прошлого столетия пристальное внимание химиков-биооргаников привлекают морские организмы [4–6], включая водоросли, морские животные и микроорганизмы. Многие из морских организмов являются источниками необычных вторичных метаболитов, которые обладают своеобразным строением и уникальными свойствами [7]. Изучение полисахаридов морских водорослей началось еще в позапрошлом столетии и успешно продолжается вплоть до настоящего времени [8].

Биоорганическая химия играет выдающуюся роль в создании лекарственных средств, биологически активных пищевых добавок, в развитии фармацевтической химии и медицины. Она возникла на базе химии природных соединений, истоки которой лежат в народной медицине, которая существует многие тысячелетия и служит путеводителем при выборе биологических объектов в качестве источников ценных биопрепаратов, активных пищевых добавок и лекарственных средств. Очень обстоятельная информация о различных типах низкомолекулярных биорегуляторов совсем недавно приведена в прекрасных работах иркутских ученых [9–11]. В историческом аспекте хочется отметить экстракты женьшеня и трепанга, издавна применяющиеся в китайской народной медицине в качестве активных биостимуляторов. Структурное изучение [4] показало, что оба источника содержат близкие классы низкомолекулярных биорегуляторов в качестве действующих начал, представляющие собой тритерпеновые гликозиды, но лишенные углеводной составляющей (агликоны, или генины). Подобные же соединения обнаружены в листьях березы и ольхи, которые в ряде случаев служат исходным сырьем для синтетического получения действующих начал женьшеня *Panax ginseng* С.А. Меу, его гликозидов (панаксозидов) (рис. 1).



**Рис. 1.** Бетулафолиентриол из листьев березы или ольхи – один из генинов панаксозидов, тритерпеновых гликозидов женьшеня.

Для проявления ими физиологической активности необходимо обязательное наличие углеводной компоненты (гликона), которая в данном случае представлена олигосахаридами, сравнительно короткими углеводными цепями.

**ПОЛИСАХАРИДЫ РАСТЕНИЙ И ГРИБОВ**

Как известно, в состав растений входят полисахариды, имеющие длинные углеводные цепи, линейные или разветвленные. Полисахариды составляют основу растительной клетки, их содержание нередко достигает 80%. В растениях они выполняют самые разнообразные функции, многие из них обладают выраженной физиологической активностью. В этом отношении особый интерес представляют полисахариды, содержащие в своей структуре остатки гликуроновых кислот, главным образом *D*-галактурановой и *D*-глюкуроновой, и относящиеся к таким классам растительных полисахаридов, как пектиновые вещества, камеди и слизи [12, 13]. В состав альгиновой кислоты, основного полисахарида морских бурых водорослей, входят остатки *D*-маннурановой и *L*-гулурановой кислот [14].

В течение длительного времени особое внимание исследователей привлекают пектиновые вещества как составная часть так называемых пищевых волокон растений и как биополимеры, обладающие высокой и многоплановой биологической активностью [15]. Их главная углеводная цепь построена из 1,4-связанных остатков  $\alpha$ -*D*-галактурановой кислоты. Линейные участки этой цепи связываются между собой остатками *L*-рамнозы, включенными в состав цепи 1,2- $\alpha$ -гликозидными связями. К остаткам рамнозы присоединяются различной длины боковые цепи, построенные, главным образом, из остатков арабинозы и галактозы. В настоящее время пектиновые вещества рассматривают как очень сложный полисахаридный комплекс, составляющий основу растительной клетки и включающий протопектин, нерастворимый пектиновый комплекс с целлюлозой и гемицеллюлозой; пектиновые полисахариды нерегулярного строения и сопутствующие им разветвленные полисахариды: арабинаны, галактаны, арабиногалактаны (рис. 2) [16].

Общая схема строения пектиновых полисахаридов представлена на рис. 3 [16, 17].

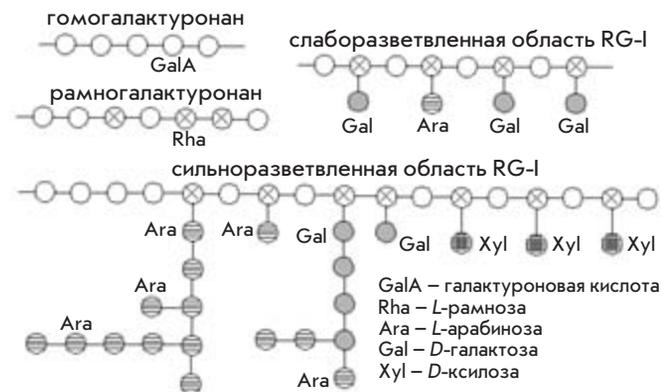
Показано, что пектиновые полисахариды обладают широким спектром физиологической активности [17–19]. В этом отношении следует прежде всего отметить их иммуномодулирующее действие (стимуляция фагоцитоза), ярко выраженное антигистаминное действие и антидотную активность – способность выводить из организма соли тяжелых металлов, органические токсины и яды. Не случайно в горячих цехах, на химических производствах нередко



**Рис. 2.** Составляющие компоненты пектиновых веществ.

рядом с молоком выдают пектины в качестве антидотного профилактического средства. Очень благотворно влияют на организм человека пектины из яблок. Считается, что регулярное потребление яблок (по одному утром и вечером) увеличивает в среднем продолжительность жизни на 10 лет. Еще полезнее регулярное употребление в пищу яблочного джема, где относительное содержание пектина значительно выше, чем в свежих яблоках. Галактуронаны, лишенные боковых цепей, обладают выраженной противовоспалительной активностью [20].

В качестве источника других физиологически активных полисахаридов следует отметить некоторые грибы. Наибольшее внимание исследователей привлекли лентинан и пахимаран. Лентинан был впервые выделен японскими исследователями во главе с Г. Чихара в 1969 г. [21] из съедобного гриба *Lentinus edodes*, распространенного в тихоокеанском регионе и популярного в Японии. Второй активный глюкан грибов, известный как пахиман, был выделен из гриба *Poria cocos* [22, 23], при мягком периодатном окислении пахимана был получен более активный пахимаран. Кроме того, из этого же гриба была получена еще целая серия физиологически активных 1,3- $\beta$ -*D*-глюканов [24, 25]. Лентинан и пахимаран относятся к группе 1,3- $\beta$ -, 1,6- $\beta$ -*D*-глюканов, их основная углеводная цепь построена из остатков *D*-глюкопиранозы, связанных  $\beta$ -1,3-гликозидной связью, боковые цепи из 1,3-связанных остатков  $\beta$ -*D*-



**Рис. 3.** Общая схема строения пектиновых полисахаридов.

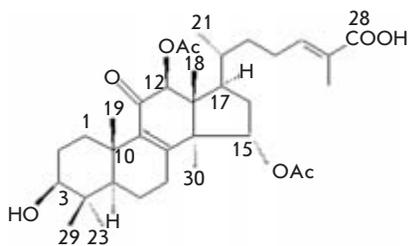


Рис. 4. Ганодермовая кислота – тритерпен ланостанового ряда *G. lucidum*, *G. applanatum*.

глюкопиранозы присоединены к основной углеводной цепи  $\beta$ -1,6-гликозидной связью [21–26].

Оба полисахарида обладают высокой противоопухолевой активностью, которая, как убедительно показали Г. Чихара и другие японские исследователи, непосредственно связана с их иммуномодулирующим действием на иммунную систему организма-опухоленосителя [21, 27, 28].

Так, лентинан вызывает практически полное торможение роста ряда экспериментальных опухолей, таких, как саркома Гаусса, карцинома Эрлиха и др. Его противоопухолевая активность обусловлена стимуляцией Т-лимфоцитов-киллеров, в то время как никакого заметного влияния на В-лимфоциты и, следовательно, на образование антител (гуморальный ответ) не наблюдается. Очень существенным фактором в проявлении иммуномодулирующей активности глюканами грибов является их высокая молекулярная масса (около 1 МДа). Частичное удаление боковых цепей без значительного снижения мол. массы особого влияния на иммуномодулирующую активность не оказывает, а в случае пахимана и превращения его в пахимаран отмечается заметное усиление физиологической активности [27].

Лентинан нашел широкое применение в медицинской практике в качестве эффективного средства при профилактике и лечении целого ряда злокачественных новообразований.

В качестве источника 1,3- $\beta$ -D-глюканов получили широкое признание грибы различных видов рода *Ganoderma*, в первую очередь гриб *G. lucidum*, который применяется в народной медицине Японии и Китая [29, 30]. В последние годы было проведено обстоятельное исследование грибов этого рода [30–35]. Одним из основных компонентов, входящих в состав этого гриба, является 1,3- $\beta$ -D-глюкан [35], который обладает иммуностимулирующей активностью, в первую очередь, усиливает фагоцитоз и увеличивает продуцирование интерлейкина-1 (IL-1). Кроме того, растет продуцирование интерферона IFN- $\gamma$ , интенсивного иммуномодулятора [36]. В этой связи экстракты гриба нашли применение при лечении ослабленной иммунной системы, язв желудочно-кишечного тракта, при онкозаболеваниях. В частности, препараты на основе сухого порошка *G. lucidum* дают хорошие результаты при лечении сарком [37].

Кроме того, в различных видах данного гриба обнаружены, выделены и изучены тритерпеноиды ланостанового ряда [38, 39], в частности ганодермовая кислота (рис. 4), присутствие которой в водно-этанольном экстракте обуславливает еще ряд видов физиологической активности. Выпускаемый в Китае на основе *G. lucidum* препарат Ling-Zhi (водно-этанольный экстракт) дает хорошие результа-

ты при лечении нервных болезней, при бессоннице и головокружениях. Применяется он также при лечении астмы и при других аллергических проявлениях [39].

В последние годы получены обширные данные о структуре и физиологической активности 1,3- $\beta$ -D-глюканов из целого ряда природных грибов [40–43].

#### БИОГЛИКАНЫ МОРСКИХ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

Еще одну большую группу иммуномодуляторов составляют биогликаны морских беспозвоночных. Они представляют собой углевод-белковые биополимеры, в которых углеводная составляющая представлена разветвленным D-глюканом, а с ним достаточно прочной, но не ковалентной связью соединена белковая компонента, относящаяся к классу лектинов, специфически связывающихся с полисахаридами. Для проявления иммуномодулирующей активности необходимо наличие обеих составляющих биогликана [44, 45].

Нами [45] было проведено систематическое изучение большого числа различных морских беспозвоночных и обнаружено наличие практически во всех из них биогликанов-иммуномодуляторов. На основании полученных результатов был сделан вывод, что морские беспозвоночные продуцируют биогликан-иммуномодуляторы, которые обуславливают их хорошо известную устойчивость к возникновению злокачественных новообразований [45].

Наиболее обстоятельно был изучен митилан, биогликан-иммуномодулятор, выделенный из различных видов широко распространенных в морях мидий семейства *Mytilidae*: *Crenomytilus grayanus*, *Mytilus edulis*, *M. galloprovinciales* [44, 45]. Митилан значительно усиливает фагоцитарную активность и гуморальные факторы иммунитета. Получают его из так называемого мидийного сока, который ранее был отбросом при приготовлении из мидий пищевого продукта [6, 44, 45].

Особенно интересным оказалось свойство митилана усиливать иммунный ответ при гриппозной инфекции. Он получил широкое применение как препарат для профилактики и лечения гриппа, особенно на ранних стадиях болезни. Противовирусное действие митилана связано с его способностью усиливать биосинтез эндогенного интерферона, играющего определяющую роль в борьбе организма с вирусными инфекциями. Интересно также отметить, что средняя продолжительность жизни экспериментальных животных при этом возрастает вдвое [6, 45].

#### ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Начиная с середины 30-х годов прошлого столетия пристальное внимание исследователей было приковано к изучению структуры и физиологической активности антигенов грамотрицательных бактерий, так называемых O-соматических антигенов, представляющих собой липополисахариды (ЛПС) [46].

Вначале французские ученые А. Буавен и Л. Месробену [47] выделили иммуноген, который до настоящего времени так и называют “антиген Буавена” и который представляет собой липополисахарид-белковый комплекс (ЛПБК) [48]. В дальнейшем огромное число работ было посвящено изучению структуры и свойств ЛПС, которые являются не только O-соматическими антигенами грамотрицатель-

ных бактерий, но и очень активными эндотоксинами [49]. Было установлено, что ЛПС состоят из трех основных областей, связанных друг с другом:

Липид А – Кор макромолекулы – О-специфический полисахарид.

Огромный вклад в изучение строения и свойств ЛПС внесла немецкая школа Вестфалья-Людерица, работающая во Фрайбурге (ФРГ) с начала 50-х годов прошлого столетия. С конца 60-х годов работы по изучению структуры и свойств проводят многочисленные исследователи. Нами [50] в ТИБОХ эти исследования были начаты в 1970 г. с изучения антигенного состава псевдотуберкулезного микроба, вызывающего на Дальнем Востоке (в Приморском крае) специфическое заболевание – дальневосточную скарлатиноподобную лихорадку. Исследования ЛПС продолжают широким фронтом и в настоящее время. Наибольшую известность получили работы школы Н.К. Кочеткова [51] и, в частности, его интенсивно работающего ученика Ю.А. Книреля [52].

В результате было установлено строение большого числа ЛПС из самых различных грамотрицательных бактерий. При этом было показано, что липид А обуславливает эндотоксические свойства ЛПС, т.е. именно с ним связаны основные симптомы того или иного заболевания. Характер иммунного ответа на данное заболевание определяется О-специфическим полисахаридом, который и является матрицей для продуцирования и определения характера антител, т.е. обуславливает иммунный ответ организма, возникающий в результате заболевания. О-Специфические полисахариды характеризуются большим разнообразием структур. В их составе были обнаружены остатки многих необычных моносахаридов, которые зачастую находятся на невосстанавливающих, терминальных концах макромолекулы и определяют ее серологическую специфичность, т.е. являются иммунодетерминантами, или иммунодоминантными сахарами [51–53].

Использовать ЛПС для лечебных целей, как правило, не удается из-за их высокой токсичности и, следовательно, низкого терапевтического индекса, однако на их основе разработано большое число диагностических средств, позволяющих диагностировать заболевания на самых ранних стадиях. Кроме того, О-специфические полисахариды нередко обладают иммуноадьювантными свойствами, т.е. способностью усиливать действие вакцин против данного заболевания [52, 54].

В этой связи очень перспективными оказались ЛПС сине-зеленых водорослей, представляющих большой класс цианобактерий. Эти ЛПС характеризуются отсутствием токсичности, но в то же время обладают выраженными иммуноадьювантными свойствами. На их основе нами был разработан очень эффективный адьювант, который к тому же лишен целого ряда побочных действий, присутствующих классическим адьювантам, таким, как адьювант Фрейнда, нередко вызывающий образование абсцессов в месте введения [55].

### ОНКОФЕТАЛЬНЫЕ АНТИГЕНЫ

Значительный интерес представляют онкофетальные антигены [56, 57], которые были открыты нашими соотечествен-

никами Ю.С. Татариновым и Г.И. Абелевым в начале 60-х годов прошлого столетия [58–61]. Они появляются в организме человека в период внутриутробного развития, делая организм невосприимчивым (толерантным) по отношению к этим антигенам. Затем они исчезают и возникают в организме человека в процессе развития онкозаболевания: этим способом раковая клетка маскируется от действия иммунной системы организма хозяина, который не признает ее за чужеродную. Таким образом, онкофетальные антигены являются важными маркерами злокачественных новообразований (неоплазм) и используются для их выявления на ранних стадиях заболевания [44, 62, 63].

В этом отношении значительный интерес представляет так называемый раково-эмбриональный антиген (РЭА) [63, 64], который не отличается высокой специфичностью. В биологических жидкостях здоровых людей он не обнаруживается. Его появление в крови пациента и рост концентрации (более 5 нг/мл) может служить серьезным указанием на наличие в организме практически любого онкозаболевания, в частности новообразований пищеварительного тракта, дыхательной системы, карциномы молочной железы, головы, шеи [63]. Как и все онкофетальные антигены, он представляет собой очень сложный гликопротеин, в котором белковая часть играет определяющую роль. При изучении его пространственной структуры нами было показано, что углеводная составляющая является стабилизатором конформации РЭА [64, 65].

Следует отметить, что многие онкофетальные антигены обладают достаточно высокой, хотя и не абсолютной специфичностью. Среди них PSA – простато-специфический антиген, один из основных маркеров рака предстательной железы – аденокарциномы (РПЖ) [66]. РПЖ – это гормон-зависимая на начальных стадиях (андроген-зависимая) опухоль у мужчин [67–70], которая имеет достаточно широкое распространение (второе место по частоте после рака легких), позднее она переходит в андроген-независимую метастазирующую стадию. Смертность в основном обусловлена метастазами в костные ткани и лимфатические узлы, а также переходом в андроген-независимую стадию роста опухоли, что усложняет процесс ее лечения. Какое-либо эффективное лечение РПЖ с метастазами в настоящее время отсутствует. Заболевание особенно распространено среди мужчин США. Так, по официальным данным в 1999 г. болезнь унесла жизни более 37 тысяч американских мужчин, в 2005 г. – более 30 тысяч. Изучению этого заболевания в США уделяется особое внимание. Для диагностики наиболее широко применяется определение уровня PSA в крови. Хотя этот тест часто дает ложно-положительные результаты, он точно определяет степень риска. PSA представляет собой одноцепочечный гликопротеин, содержащий 240 а.о. и имеющий мол. массу 33–34 кДа [66]. Есть еще ряд маркеров РПЖ, тем не менее установление точного диагноза является непростой задачей, хотя в последнее время предложено несколько современных методов определения PSA в крови [71–73].

Лечение РПЖ включает прежде всего резкое увеличение физической активности, что играет важную роль в нормализации всех процессов метаболизма, протекающих в организме, и обуславливает ликвидацию застойных явлений [69, 71]. Медикаментозное лечение основано на при-

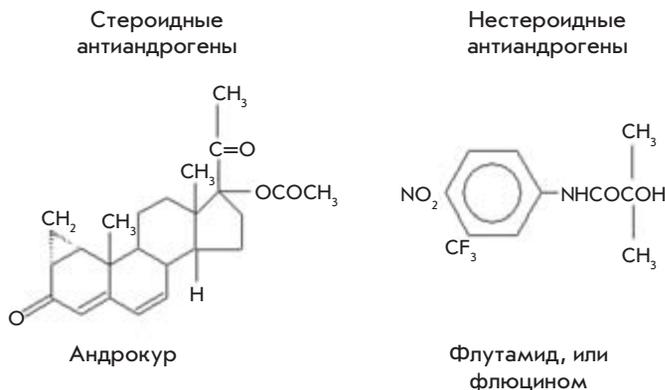


Рис. 5. Ингибиторы превращения тестостерона в дигидро-производное.

менении антиандрогенов (рис. 5), которые ингибируют превращение тестостерона в дигидротестостерон, что важно на первой андроген-зависимой стадии болезни, а также на использовании антиоксидантов и противовоспалительных средств [66, 74–79].

В стратегии лечения любых опухолей, включая РПЖ, широко применяют антиоксиданты. Опухолевая клетка отличается повышенным потреблением кислорода, поэтому антиоксиданты эффективно блокируют развитие опухолей (рис. 6, 7), в том числе апигенин – активный компонент зеленого чая.

Высокой противоопухолевой активностью обладает ликопин (рис. 7), липофильный углеводород, который, как показало изучение его структуры, имеет линейную углеводородную цепь из 40 углеродных атомов и содержит 11 сопряженных и 2 несопряженные двойные связи [80]. В виде *транс*-формы ликопин содержится в свежих помидорах, но в процессе их переработки он переходит в *цис*-форму. Биологическая доступность для человека ликопина из томатной пасты в 2.5 раза выше, чем из свежих помидоров. Потребление помидоров снижает риск РПЖ на 20%, а использование в пищу томатного соуса и томатной пасты уменьшает риск рака простаты на 66%. В этой связи употребление в пищу продуктов, содержащих помидоры в любом виде, очень способствует снижению риска рака предстательной железы. При этом одновременно снижается риск рака желудочно-кишечного тракта, рака легких и молочной железы [80].

Показано, что ликопин является антиоксидантом и обладает высоким протективным эффектом в отношении перекисного окисления липидов и окислительного распада ДНК, что и обуславливает его протективную роль в отношении опухолей [81]. В медицине он применяется в составе биологически активных добавок: ликопрофит и ликолам.

Таким образом, существует очень большое число препаратов, применяемых для лечения онкозаболеваний. Многие из них предложены специалистами, работающими в области биоорганической химии. Тем не менее при всем обилии препаратов очень важно желание больного сопротивляться болезни, выздороветь, иметь постоянно положительный настрой, вести активный образ жизни, что способствует нормализации процессов метаболизма и повышению иммунитета, основного фактора борьбы с онкозаболеваниями.

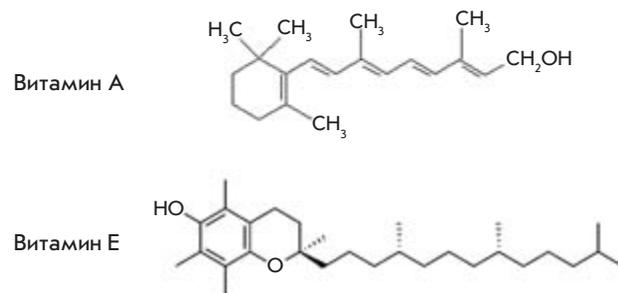


Рис. 6. Витамины А (ретинол) и Е (α-токоферол) – мощные антиоксиданты. Используются в терапии онкозаболеваний.

### АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЧЕСНОКА

Очень интересные вещества с разным характером физиологического действия входят в состав чеснока *Allium sativum* L. (рис. 8) [82]. Чеснок в среднем содержит около 2% аллиина, который представляет собой сульфоксид *S*(+)-алкил-*L*-цистеина и обладает выраженным физиологическим действием в отношении язвенной болезни желудка,

### Ликопин



### Апигенин – 4',5,7-тригидроксифлавонон

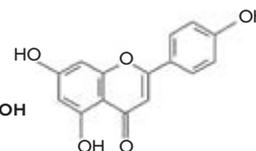


Рис. 7. Антиоксиданты для лечения онкозаболеваний.

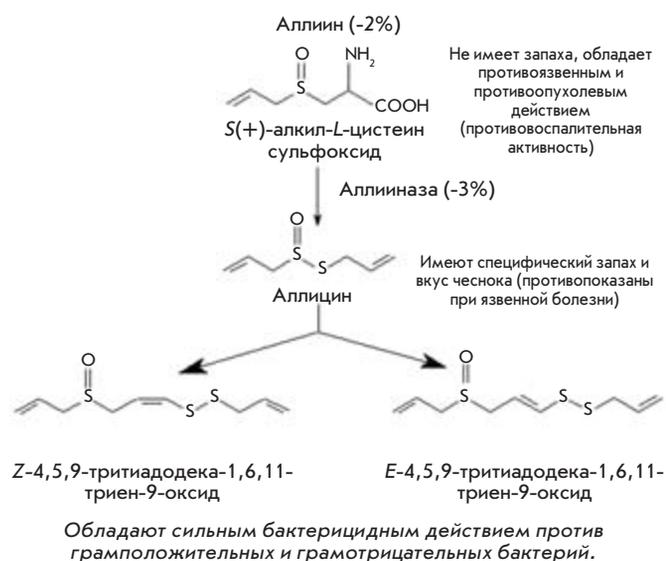


Рис. 8. Активные компоненты чеснока *Allium sativum* L.

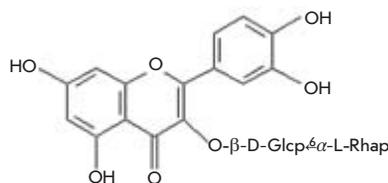


Рис. 9. Рутин (витамин Р) – рутинозид кверцетина.

полезен он и при лечении онкозаболеваний благодаря противовоспалительной активности.

Однако, как показали японские исследователи [83], в составе чеснока содержится около 3% высокоактивного фермента аллииназы, которая очень сильно активизируется в присутствии кислорода воздуха. Поэтому при измельчении головок чеснока наблюдается быстрый ферментолитический процесс с образованием аллицина и других сернистых соединений, которые обуславливают специфический запах и вкус чеснока, обладают сильными бактерицидными свойствами в отношении как грамположительных (в том числе *Staphylococcus aureus*), так и грамотрицательных (например, *Salmonella* sp.) микроорганизмов, но сильно раздражают слизистые оболочки и противопоказаны при язвенной болезни желудка [83]. Найдено также, что сернистые соединения чеснока благодаря их высокой антиоксидантной активности и способности стимулировать иммунные ответы снижают индукцию рака ряда органов канцерогенами [84].

### ФЛАВОНОИДЫ И АЛКАЛОИДЫ

Большой класс активных природных соединений составляют флавоноиды, которые чрезвычайно широко распространены в растительном мире. Они представляют собой самые разнообразные производные хромана и изохромана, встречаются в природе в виде гликозидов и агликонов [9–11].

В качестве примера приведем биозид кверцетина (рис. 9), который получил название рутин от растения руты, из которого он впервые был выделен [9, 10]. А входящий в его состав дисахарид называют рутинозой. Сырьем для получения рутина служат листья гречишки. Рутин относится к числу витаминов группы Р. Его функция в организме млекопитающих состоит в укрепляющем действии на кровеносные капилляры и в увеличении свертывающей способности крови. Эффект рутина усиливается в присутствии витамина С. Рутин находит практическое применение при лечении заболеваний, связанных с кровоизлияниями, происходящими из-за повышенной ломкости капилляров и дефектов свертывающей системы крови. Такой тип физиологического действия характерен для многих флавоноидов, которые в той или иной мере обладают Р-витаминной активностью.

Кроме того, флавоноиды являются мощными антиоксидантами и способны связывать свободные радикалы, повреждающие клеточные стенки нормальных клеток.

Из других низкомолекулярных биорегуляторов упомянем только алкалоиды [3], представляющие собой разнообразные высокоактивные азотсодержащие соединения. Многие из них являются сильными наркотиками и анальгетиками, в частности, один из наиболее известных алкалоидов – морфин (рис. 10), основной алкалоид мака *Papaver somniferum* [3, 85]. Химики-биоорганики не только уста-

новили строение этого сложнейшего природного соединения, но и осуществили его блестящий синтез. Аймалин и аллопинин – алкалоиды с мощным антиаритмическим действием.

### ЯДЫ И ТОКСИНЫ

Наибольшей физиологической активностью обладают яды и токсины, которые в сравнительно невысоких дозах приводят к гибели организма. Эти термины близки по значению. Но под термином «яд» подразумевают любое токсичное вещество независимо от происхождения, например цианистый калий, мышьяк и яд кобры, тогда как под термином «токсины» подразумеваются яды биологического происхождения [3].

Яды и токсины – вещества высочайшей физиологической активности и исключительной селективности. Наиболее токсичным из ядов и токсинов является ботулинотоксин, белковый токсин анаэробного микроорганизма *Clostridium botulinum* [3, 86]. Столь же высокой токсичностью обладают и токсины других клостридий. Летальная доза ботулинотоксина составляет  $10^{-5}$  мкг/кг, тогда как токсичность цианистого калия равна  $10^4$  мкг/кг. Ботулинотоксин продуцируется клостридиями в строго анаэробных условиях и является мощным нейротоксином, блокирующим передачу нервных импульсов, что приводит к параличу и к летальному исходу. К ботулинотоксину наиболее чувствительны люди и все виды домашних животных. Поражение человека ботулизмом наблюдается чаще всего при употреблении в пищу плохо законсервированных продуктов: мяса, рыбы и особенно часто – пластинчатых грибов. На пластинах плохо очищенных грибов хорошо сохраняются споры клостридий, устойчивые к довольно жестким условиям стерилизации. При домашнем консервировании часто не соблюдаются условия стерилизации, что приводит к сохранению спор клостридий, которые хорошо размножаются в отсутствие кислорода и дают активные формы, продуценты ботулинотоксина. Заболевание ботулизмом протекает очень тяжело и может привести к смертельному исходу. Вот почему не рекомендуется покупать консервированные в банках грибы на рынках, не употреблять в пищу непроваренные консервы. Даже грибные консервы собственного приготовления рекомендуется прокипятить перед употреблением, такая обработка приводит к разрушению ботулинотоксина, если он образовался в консервах. Хорошие результаты в лечении ботулизма дает применение анатоксина, т.е. токсина, предварительно обработанного формалином, или использование сыворотки к анатоксину, что оказывается достаточно эффективным на всех стадиях развития болезни.

Другими очень мощными токсинами белкового происхождения являются циклопептидные токсины бледной поганки *Amanita phalloides* [3, 76]: аманитин и фаллоидин,

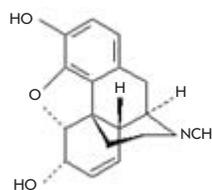


Рис. 10. Морфин – алкалоид мака *Papaver somniferum* – сильный наркотик и мощный анальгетик.

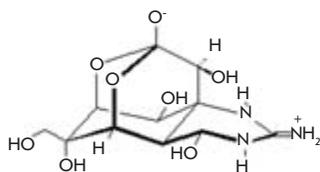


Рис. 11. Тетродотоксин.

которые впервые в индивидуальном состоянии выделили в 1937 г. немецкие исследователи Ф. Линен и Г. Виланд. Отравление токсинами бледной поганки наблюдается довольно часто. Своеобразием действия этих токсинов является достаточно длительный латентный период (до 36 ч), во время которого происходит безболезненное разрушение печени. Когда появляются симптомы, любые методы оказываются малоэффективными – отсюда высокий процент смертности при отравлении. Интересно отметить, что даже один съеденный гриб может привести к смертельному исходу. В то же время в самой бледной поганке содержится пептид антамадин, который в концентрации 1 мг/кг защищает от летального действия токсина. Хорошие результаты, особенно при профилактике, дает гепатозащитный препарат карсил, выделенный из растения *Silybum marianum* и доступный в любой аптеке.

Из небелковых токсинов мы лишь кратко остановимся на токсинах, продуцируемых морскими организмами.

Среди токсинов рыб самым известным является тетродотоксин, который содержится в рыбах семейства Tetraodontidae (рис. 11). Наиболее распространена из этих рыб так называемая рыба-шар, собака-рыба, или по-японски рыба фугу, *Fugu niphobles* и *F. rubripes*. Кроме рыбы фугу, тетродотоксин был выделен из таких животных, как корсиканские лягушки *Atelopus sp.*, краб *Atergatis floridis*, калифорнийский тритон *Taricha torosa*.

Рыба фугу рассматривается в Японии как деликатес для гурманов. Тетродотоксин накапливается в самых различных органах рыбы фугу, но более всего его содержится в икре, печени и в коже. При употреблении в пищу ткани, содержащие тетродотоксин, тщательно удаляются специальными поварами. Однако бывают сезоны, когда тетродотоксин накапливается и в теле рыбы, тогда отравления неизбежны, и нередко они кончаются смертельным исходом. В некоторые годы в Японии погибает несколько сотен человек от употребления в пищу рыбы фугу. Не случайно поэтому эта рыба подается только в специальных ресторанах, причем при входе в такой ресторан обычно имеется надпись: «Хочешь попробовать фугу – напиши завещание».

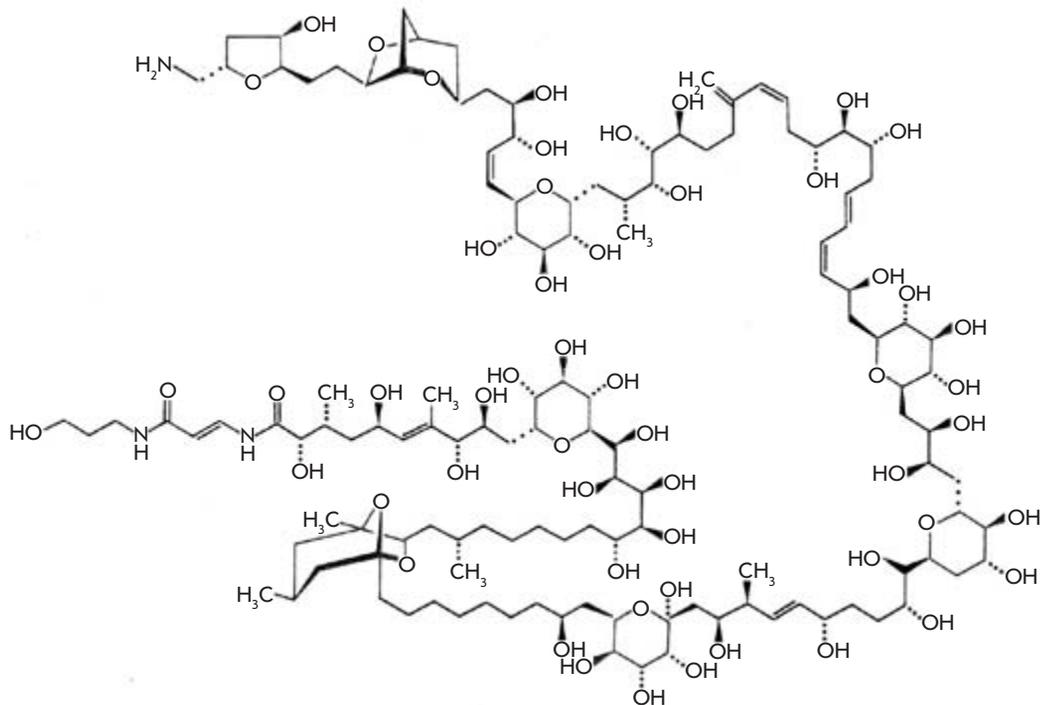
Тетродотоксин является мощным нейротоксином, он вызывает у человека и других млекопитающих паралич скелетной мускулатуры, резкое падение кровяного давления и смерть от остановки дыхания. Летальная доза 7 мкг/кг.

В лабораторных исследованиях он широко применяется для изучения механизма нервной проводимости.

Другим сложным по структуре небелковым токсином морского происхождения является палитоксин (рис. 12). Впервые он был выделен в 1971 г. американскими исследователями Р.Е. Муром и П. Шойером [87] из мягкого коралла *Polytoa toxica*. Многочисленные исследования палитоксина нашли отражение в обстоятельном обзоре [88]. Этот мощный токсин вскоре приобрел дурную славу: его стали именовать «послаником дьявола». Дело в том, что, как только Р.Е. Мур и П. Шойер приступили к его изучению, у них в лаборатории случился очень сильный пожар. Многие, кто имел дело с этим токсином, сильно пострадали, особенно много проблем было отмечено с сердечно-сосудистой системой.

Сложнейшая структура палитоксина была установлена десять лет спустя в 1981 г. независимо двумя группами

Рис. 12. Палитоксин.



исследователей: одна работала в Японии под руководством проф. Й. Хирата [89, 90], а другую возглавил проф. Р.Е. Мур [91]. Установление структуры палитоксина явилось выдающимся событием в биоорганической химии. Его молекула представляет собой уникальную структуру [3] (рис. 12). Изучение стереохимии палитоксина успешно провели те же американские и японские исследователи [92, 93]. Несмотря на огромное число возможных стереоизомеров, группа японских исследователей во главе с проф. Й. Киши [94] успешно провела в 1989 г. общий химический синтез ряда производных палитоксина. Сравнение с природным палитоксином показало, что синтетические образцы были идентичны ему по биологической активности, хроматографическому поведению и по спектральным характеристикам, полученным с помощью спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии [94]. Спустя несколько лет в 1994 г. был синтезирован образец палитоксина, полностью идентичный природному [95]. Следует, однако, отметить, что полный химический синтез палитоксина включает около 65 стадий [96], что лишает его возможности практического использования. Палитоксин обладает мощным физиологическим действием [3]: при внутривенном введении мышам его LD<sub>50</sub> составляет 0.15 мкг/кг, для обезьян он еще токсичнее: LD<sub>50</sub> составляет 0.08 мкг/кг. Летальный исход наступает через 5–30 мин в результате полного нарушения сердечно-сосудистой деятельности и остановки дыхания. Токсические дозы для различных животных варьируют в пределах LD<sub>50</sub> 0.01–0.1 мкг/кг [96]. Конечно, токсическая доза палитоксина для человека экспериментально никогда не определялась, но экстраполяция данных, полученных для животных, приводит к примерно значению LD<sub>50</sub> около 0.04 мкг/кг [97]. Несмотря на высокую токсичность, палитоксин был обнаружен в достаточном числе морских беспозвоночных [88, 97]. Интересно отметить, что в сублетальных дозах палитоксин проявляет высокую противоопухолевую активность.

В морях тропического пояса часто наблюдаются «красные приливы», которые приводят к массовой гибели многих

обитателей моря и которые обусловлены массовым размножением токсичных микроводорослей – динофлагеллят. Эти микроводоросли являются продуцентами целого ряда мощнейших токсинов, в том числе и самого сильного из известных в настоящее время небелковых токсинов – маитоксина [98]. Этот токсин впервые был обнаружен в 1976 г. [99] в кишечнике рыбы-хирурга *Stenochaetus striatus* в качестве основного компонента сигватеры – наиболее известного морского пищевого токсина динофлагеллят *Gambierdiscus toxicus*, которые входят в пищевую цепь травоядных рыб. Токсичность маитоксина наивысшая и составляет LD<sub>50</sub> около 0.05 мкг/кг для мышей. Маитоксин впервые был выделен в индивидуальном состоянии в 1988 г. группой японских исследователей Университета Тохоку во главе с проф. Т. Ясумото [100]. Строение этого сложнейшего природного соединения, включая элементы стереохимии, было установлено в 1992–1994 гг. [101] той же группой с помощью методов спектрального анализа, включающего все методы спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрию. Они же определили абсолютную конфигурацию маитоксина в 1996 г. [102]. В том же году эти данные были подтверждены синтезом, проведенным группой японских ученых под руководством Й. Киши [103].

Таким образом, биоорганическая химия нашла подобающее место среди наук, изучающих основные жизненно важные процессы и вещества, которые принимают в этих процессах самое активное участие. Установлено и устанавливается химическое строение все новых биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов, определяются их биологические функции и физиологическая активность, уделяется много внимания выяснению взаимозависимости структуры и биологической активности. Химики-биоорганики вместе с биохимиками, биотехнологами, физиологами и медиками получают все новые результаты, способствующие продлению активной человеческой жизни. ●

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиченкова Н.Е., Васильковский В.Е. // Биоорг. химия. 2009. Т. 35. № 2. С. 279–288.
2. Шемякин М.М., Хохлов А.С. // Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. С. 2369–2370.
3. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 815 с.
4. Еляков Г.Б., Стоник В.А. Терпеноиды морских организмов / Ред. Камерницкий А.В. М.: Наука, 1986. 270 с.
5. Еляков Г.Б., Стоник В.А. Стероиды морских организмов / Ред. Камерницкий А.В. М.: Наука, 1988. 208 с.
6. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Иммуноактивные биополимеры из морских гидробионтов. Владивосток: НИИЭМ СО РАМН, 2007. 218 с.
7. Стоник В.А. // Acta Naturae. 2009. Т. 1. № 2. С. 16–27.
8. Усов А.И. // Усп. химии. 2009. Т. 78. С. 846–862.
9. Семенов А.А. Очерки химии природных соединений / Ред. Толстиков Г.А. Новосибирск: Наука, 2000. 664 с.
10. Семенов А.А., Карцев В.Г. Основы химии природных соединений. Т. 1. М.: МБФНП, 2009. 624 с.
11. Семенов А.А., Карцев В.Г. Основы химии природных соединений. Т. 2. М.: МБФНП, 2009. 420 с.
12. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А. и др. Химия углеводов. М.: Химия, 1967. 672 с.
13. Aspinnall G.O. // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1969. V. 24. P. 333–379.
14. Painter T.J. Algal Polysaccharides // The Polysaccharides. V. 2 / Ed. Aspinnall G.O. N.Y., L.: Acad. Press, 1983. P. 263–273.
15. Оводов Ю.С., Головченко В.В., Гюнтер Е.А., Попов С.В. Пектиновые вещества растений Европейского Севера России / Ред. Кучин А.В. Екатеринбург: УрО РАН, 2009. 112 с.
16. Оводов Ю.С. // Север / Ред. Лаженцев В.Н. Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 2006. С. 236–257.
17. Оводов Ю.С. // Биоорг. химия. 2000. Т. 35. С. 293–310.
18. Попов С.В. Взаимодействие фагоцитов млекопитающих с полисахаридами растений / Ред. Оводов Ю.С. Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 2002. 97 с.
19. Оводов Ю.С. // Биоорг. химия. 1998. Т. 24. С. 483–501.
20. Попов С.В., Оводова Р.Г., Попова Г.Ю. и др. // Биоорг. химия. 2007. Т. 33. С. 187–192.
21. Chihara G., Namuro J., Maeda Y., et al. // Cancer Res. 1970. V. 30. P. 2776–2781.
22. Kanayama H., Adachi N., Togami M. // Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31. P. 1115–1118.
23. Wang Y., Cheng Z., Mao J., et al. // Carbohydr. Polym. 2009. V. 77. P. 713–717.
24. Wang Y.F., Zhang M., Ruan D., et al. // Carbohydr. Res. 2004. V. 339. P. 327–334.

25. Chen X., Xu X., Zhang L., Kennedy J.F. //Carbohydr. Polym. 2009. V. 76. P. 586–591.
26. Stone B.A., Clarke A.E. Chemistry and Biology of (1-3)- $\beta$ -Glucans. Victoria, Australia: LaTrobe Univ. Press, 1992. 803 p.
27. Chihara G. Cancer Detection and Prevention /Ed. Maltoni C. N.Y.: Acad. Press, 1987. Suppl. 1. P. 423–443.
28. Minato K., Mizuno M., Ashida H., et al. //Int. J. Med. Mushrooms. 1999. V. 1. P. 265–272.
29. Нетрадиционная медицина: Природные и нетрадиционные методы лечения /Пер. с англ. Лихачевой Н. М.: Терра, 1998. С. 83.
30. Евсеенко М.С., Пашков А.С., Автономова А.В. и др. //Биохимия. 2009. Т. 74. С. 657–667.
31. Bao X., Liu C., Fang J., Li X. //Carbohydr. Res. 2001. V. 332. P. 67–74.
32. Bao X., Zhen Y., Ruan L., Fang J.-N. //Chem. Pharm. Bull. 2002. V. 50. P. 623–629.
33. Lin Z., Zhang H. //Acta Pharmacol. Sin. 2004. V. 25. P. 1387–1395.
34. Paterson R.R.M. //Phytochemistry. 2006. V. 67. P. 1985–2001.
35. Wang J., Zhang L.-M. //Carbohydr. Res. 2009. V. 344. P. 105–112.
36. Kohguchi M., Kunikata T., Watanabe N., et al. //Biosci. Biotechnol. Biochem. 2004. V. 68. P. 881–887.
37. Nonaka Y., Shibata H., Nakai M., et al. //Biosci. Biotechnol. Biochem. 2006. V. 70. P. 2028–2034.
38. El Dine R.S., El Halawany A.M., Nakamura N., et al. //Chem. Pharm. Bull. 2008. V. 56. P. 642–646.
39. Wang F., Liu J.-K. //Chem. Pharm. Bull. 2008. V. 56. P. 1035–1037.
40. Yang L., Zhang L.-M. //Carbohydr. Polym. 2009. V. 76. P. 349–361.
41. Sun Z., He Y., Liang Z., et al. //Carbohydr. Polym. 2009. V. 76. P. 628–633.
42. Moradali M.-F., Mostafavi H., Ghods S., Hedjaronde G.-A. //Int. Immunopharmacol. 2007. V. 7. P. 701–724.
43. Chen J., Seviour R. //Mycological Res. 2007. V. 111. P. 635–652.
44. Оводов Ю.С., Оводова Р.Г., Попов С.В. // Фитотерапия, биологически активные вещества природного происхождения. Черноголовка: Биопрогресс, 2003. С. 348–362.
45. Оводов Ю.С., Оводова Р.Г., Лоенко Ю.Н. //Химия природн. соедин. 1983. С. 675–694.
46. Lüderitz O., Westphal O., Staub A.M., Nikaido H. Isolation and Chemical and Immunological Characterization of Bacterial Lipopolysaccharides in *Microbial Toxins* /Eds Weinbaum G., et al. N.Y. – L., 1971. IV. P. 145–233.
47. Boivin A., Mesrobian L. //Compt. Rend. Soc. Biol. 1933. V. 113. P. 490–492.
48. Соловьева Т.Ф., Оводов Ю.С. //Биоорганическая химия. 1983. Т. 9. С. 725–733.
49. Lüderitz O. //Microbiology. 1977. P. 239–251.
50. Ovodov Y.S., Gorshkova R.P., Tomshich S.V. //Immunochemistry. 1971. V. 8. P. 1071–1079.
51. Книрель Ю.А., Кочетков Н.К. //Биохимия. 1994. Т. 59. С. 1784–1851.
52. Knirel Y.A. O-Specific polysaccharides of Gram-negative bacteria // *Microbial Glycobiology: Structures, Relevance and Applications* /Eds Moran A., et al. Amsterdam: Elsevier, 2009. P. 57–73.
53. Калмыкова Е.Н., Горшкова Р.П., Оводов Ю.С. //Химия природн. соедин. 1989. С. 743–763.
54. Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U., et al. //Immunobiology. 1993. V. 187. P. 169–178.
55. Михайская Л.В., Оводова Р.Г., Оводов Ю.С. //Химия природн. соедин. 1985. С. 493–496.
56. Татаринов Ю.С. Прошлое и будущее онкофетальных белков. М.: Гос. мед. ун-т, 1988. 23 с.
57. Tatarinov Y.S. Human alpha-fetoprotein. M.: Russian State Med. Univ., 1994. 90 p.
58. Abelev G.I. //Int. Contra Cancer. 1963. V. 19. P. 80–92.
59. Татаринов Ю.С. //Тез. докл. I Всесоюз. биохим. съезда. М.–Л., 1963. Т. 2. С. 274.
60. Татаринов Ю.С. //Вопр. мед. химии. 1964. Т. 10. С. 584–589.
61. Tatarinov Y.S. //Nature (Lond) 1968. V. 217. P. 964–965.
62. Оводов Ю.С. Химия иммунитета. Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 1997. 159 с.
63. Елистратова Е.В., Лактионов П.П., Шелестюк П.И. и др. //Биомед. химия. 2009. Т. 55. № 1. С. 15–31.
64. Павленко А.Ф., Курика А.В., Оводов Ю.С. //Усп. соврем. биол. 1988. Т. 106. С. 412–425.
65. Pavlenko A.F., Chikalovets I.N., Kurika A.V., et al. //Tumor. Biol. 1990. V. 11. P. 306–318.
66. Ablin R.J. //J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1997. V. 123. P. 583–594.
67. Воробьев А.В. //Вопр. онкол. 2009. Т. 55. № 2. С. 241–249.
68. Костин А.А., Каприн А.Д., Цыбульский А.Д. //Вопр. онкол. 2009. Т. 55. № 2. С. 187–191.
69. Каприн А.Д., Костин А.А., Цыбульский А.Д. //Вопр. онкол. 2009. Т. 55. № 3. С. 285–290.
70. Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Фастовец С.В. //Вопр. онкол. 2009. Т. 55. № 3. С. 474–476.
71. Бухарин Б.В. //Соврем. онкол. 1998. Т. 334. С. 667–694.
72. Любавина И.А., Зинченко А.А., Лебедин Ю.С., Чуканов С.В. //Биоорганическая химия. 2007. Т. 33. С. 550–554.
73. Лохов П.Г., Даштиев М.И., Бондарцов Л.В. и др. //Биомед. химия. 2009. Т. 55. № 3. С. 247–254.
74. Friedenreich C.M., Thune I. //Cancer Causes and Controls. 2001. V. 12. P. 461–475.
75. Reid P., Kantoff P., Oh W. //Invest. New Drugs. 1999. V. 17. P. 271–284.
76. Bruckheimer E.M., Kyprianou N. //Cell Tissue Res. 2000. V. 301. P. 153–162.
77. So A.I., Hurtado-Coll A., Gleave M.E. //World J. Urol. 2003. V. 21. P. 325–337.
78. Sonpavde G., Hutson T.E., Berry W.R. //Cancer Treatment Rev. 2006. V. 32. P. 90–100.
79. Han H.-Y., Wen P., Liu H.-W., et al. //Chem. Pharm. Bull. 2008. V. 56. P. 1338–1341.
80. Omoni A.O., Aluko R.E. //Trends Food Sci. Technol. 2005. V. 16. P. 344–350.
81. Kucuk O., Sarnar F.H., Sakr W., et al. //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention. 2001. V. 10. P. 861–868.
82. Yoshida H., Iwata N., Katzuzaki H., et al. //Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998. V. 62. P. 1014–1017.
83. Fujisawa H., Suma K., Origuchi K., et al. //Biosci. Biotechnol. Biochem. 2008. V. 72. P. 2877–2883.
84. Youn H.-S., Lim H.-J., Lee H.-J., et al. //Biosci. Biotechnol. Biochem. 2008. V. 72. P. 368–375.
85. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. /Ред. Южаков С.Д. М.: Новая Волна, 2005. С. 146–147.
86. Оводов Ю.С. Избранные главы биоорганической химии. Сыктывкар: Сыкт. ГУ, 1998. 222 с.
87. Moore R.E., Scheuer P.J. //Science. 1971. V. 172. P. 495–498.
88. Katikou P. // Phytotoxins: Chemistry and Biochemistry /Ed. Botana L.M. Ames: Blackwell Publ., 2007. P. 75–93.
89. Hirata Y., Uemura D., Ueda K., Takano S. //Pure Appl. Chem. 1979. V. 51. P. 1875–1883.
90. Uemura D., Ueda K., Hirata Y., et al. //Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. P. 2781–2784.
91. Moore R.E., Bartolini G. //J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. P. 2491–2494.
92. Moore R.E., Bartolini G., Barchi J. //J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 3776–3779.
93. Cha J.K., Christ W.J., Finan J.M., et al. //J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 7369–7371.
94. Kishi Y. //Pure Appl. Chem. 1989. V. 61. P. 313–324.
95. Suh E.M., Kishi Y. //J. Am. Chem. Soc. 1994. V. 116. P. 11205–11206.
96. Wiles J.S., Vick J.A., Christensen M.K. //Toxicol. 1974. V. 12. P. 427–433.
97. Taniyama S., Mahmud Y., Terada M., et al. //J. Nat. Toxins. 2002. V. 11. P. 277–282.
98. Satake M. // Phytotoxins: Chemistry and Biochemistry /Ed. Botana L.M. Ames: Blackwell Publ., 2007. P. 47–54.
99. Yasumoto T., Baginis R., Vernoux J.P. //Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish. 1976. V. 42. P. 359–365.
100. Yokoyama A., Murata M., Oshima Y., et al. //J. Biochem. 1988. V. 104. P. 184–187.
101. Murata M., Naoki H., Matsunaga S., et al. //J. Am. Chem. Soc. 1994. V. 116. P. 7098–7107.
102. Nokomura T., Sasaki M., Matsumori N., et al. //Angew. Chem. Inter. Ed. Engl. 1996. V. 35. P. 1675–1678.
103. Zheng W., DeMattei J.A., Wu J.-P., et al. //J. Am. Chem. Soc. 1996. V. 118. P. 7946–7968.