

РАЗДЕЛ 5. РАЗНООБРАЗИЕ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

ТЕМА 9 РАСТИТЕЛЬНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ И ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ЛИШАЙНИКОВ

- 1 Общая характеристика и классификация гликозидов
- 2 Образование гликозидов в растениях и их роль.
- 3 Физиология лишайников, образование вторичных метаболитов.
- 4 Роль вторичных метаболитов в жизни лишайников.

1 Общая характеристика и классификация гликозидов

Гликозиды – органические соединения, молекулы которых состоят из двух частей: углеводного (пиранозидного или фуранозидного) остатка и неуглеводного фрагмента (т.н. агликона). В качестве гликозидов в более общем смысле могут рассматриваться и углеводы, состоящие из двух или более моносахаридных остатков. Преимущественно кристаллические, реже аморфные вещества, хорошо растворимые в воде и спирте.

Гликозиды представляют собой обширную группу органических веществ, встречающихся в растительном (реже в животном) мире и/или получаемых синтетическим путем. При кислотном, щелочном, ферментативном гидролизе они расщепляются на два или несколько компонентов – агликон и углевод (или несколько углеводов). Многие из гликозидов токсичны или обладают сильным физиологическим действием, например, гликозиды наперстянки, строфанта и другие.

Свое название гликозиды получили от греческих слов *glykys* – сладкий и *eidos* – вид, поскольку они при гидролизе распадаются на сахаристую и несахаристую компоненты. Чаще всего гликозиды встречаются в листьях и цветках растений, реже в других органах. В состав гликозидов входят углерод, водород, кислород, реже азот (амигдалин) и только некоторые содержат серу (синальбин, мирозин).

Растения, содержащие гликозиды, привлекали к себе внимание еще со времен глубокой древности. Так, египтяне и римляне применяли морской лук (*Drimia maritima*) для возбуждения сердечной деятельности. Препараты из семян и коры строфанта (*Strophantus hispidus*) использовались не только для возбуждения сердечной деятельности, но и для отравления стрел. Применение наперстянки (*Digitalis purpurea*) для лечения водянки было известно уже в 1785 году, когда В. Уитеринг впервые внедрил ее в практическую медицину.

Химические и физические свойства. С химической стороны гликозиды представляют собой эфиры сахаров, не дающие карбонильных реакций, из чего следует, что карбонильная группа сахаров у них связана с агликоном, аналогично алкилгликозидам синтетических гликозидов.

В молекулах гликозидов остатки сахаров связаны с агликоном, который является фармакологически активной частью гликозида, через атом О, N или S.

В состав агликонов входят большей частью гидроксильные производные алифатического или ароматического рядов. Строение многих природных гликозидов недостаточно изучено.

При взаимодействии сахаров со спиртами, меркаптанами, фенолами и другими веществами в присутствии соляной кислоты получены синтетические гликозиды. Такого рода соединения особенно легко образуются при взаимодействии гидроксильных или иных производных с ацетохлор- или ацетобромглюкозой.

В том случае, когда при гидролизе гликозидов образуется глюкоза, такие соединения принято называть глюкозидами, при образовании других сахаров – гликозидами.

Гликозиды представляют собой твердые, не летучие, большей частью хорошо кристаллизующиеся, реже аморфные вещества, легко растворимые в воде и в спирте. Водные растворы гликозидов имеют нейтральную реакцию.

Хотя расщепление их на сахара и агликоны происходит очень легко, известны и такие гликозиды (сапонины), которые не разлагаются даже разбавленными кислотами (H_2SO_4) при длительном нагревании. При расщеплении гликозидов ферментами наблюдается известная избирательность; только определенный фермент способен разлагать тот или иной гликозид. Реже один фермент расщепляет несколько гликозидов, например, эмульсин расщепляет не только амигдалин, но и салицин, эскулин, кониферин и некоторые другие гликозиды, но не расщепляет синигрина. Фермент дрожжей расщепляет амигдалин до прунозина, напротив, эмульсин разлагает его до бензальдегидциангидрина.

Гидролизующее действие ферментов тесно связано со строением молекулы гликозида и асимметрией углеродных атомов сахаров. Так, например, правовращающий α -метилглюкозид расщепляется инвертином, в то время как его левовращающий изомер при этом не изменяется, напротив, β -метил-глюкозид расщепляется эмульсином, не действуя на α -изомер. Природные гликозиды, расщепляемые эмульсином, обладают левым вращением.

В близкой связи с глюкозидами, то есть эфирами глюкозы, находятся пентозиды или рамнозиды, которые при гидролизе, наряду с агликонами, образуют рамнозу (например, франгулин, кверцетин), рамноглюкозиды, которые при гидролизе образуют рамнозу, глюкозу и другие сахара (например, рутин, гесперидин).

Классификация гликозидов. Ранее весьма распространенная ботаническая классификация используется в настоящее время лишь для гликозидов неустановленного строения. Фармакологическая классификация, основанная на биологическом действии гликозидов, также не удержалась. Наиболее целесообразна химическая классификация, основанная на химическом строении агликонов или сахаров, образующихся при гидролизе гликозидов. В этом случае гликозиды получают название сахаров с прибавлением суффикса «ид». Так, гликозиды, отщепляющие пентозу, называются пентозидами, отщепляющие гексозу – гексозидами. Последние, в свою очередь, делятся на подгруппы, например, отщепляющие глюкозу называются глюкозидами, отщепляющие фруктозу или галактозу – фруктозидами, галактозидами и так далее.

Химическая классификация, основанная на природе наиболее характерных группировок агликонов:

1. Цианогенные или цианофорные гликозиды – образующие при гидролизе цианистоводородную кислоту; например, амигдалин, пруназин.

2. Фенолгликозиды – содержащие фенольную группу или образующие ее при гидролизе.

3. Гликозиды группы кумарина. Гликозиды эти широко распространены в природе; к ним относятся, к примеру, кумариновый гликозид, скиммин, эскулин, дафнин, фраксин. Все они при гидролизе распадаются на кумарин и сахар.

4. Оксиантрахиноновые гликозиды – широко распространены в природе; они большей частью окрашены в красный или желтый цвета. К ним относятся многие слабительные, например, ревень, сенна, крушина, алоэ, содержащие производные оксиантрахинона. При гидролизе они распадаются на ди-, триоксиантрахиноны и сахар.

5. Гликоцинапиды – гликозиды, содержащие серу. Большой частью они встречаются среди крестоцветных. При гидролизе они при участии фермента мирозина образуют горчичное (эфирное) масло.

6. Сердечные гликозиды, содержащие в агликоне пергидроциклопентанофенантроновую структуру и характерный для данных гликозидов пятичленный (лактонный) цикл, наряду с ангулярной метильной или альдегидной группой при C_{10} .

7. Цереброзиды, получаемые из мозгов животных; они являются d-галактозидами сфингозина.

8. Фитостеролины – являющиеся гликозидами стерinov (они широко распространены в природе, но мало исследованы).

Согласно другой классификации, в зависимости от природы атомов, формирующих связь с агликоном, различают:

- О-гликозиды: $-O-NH-O-C_6H_{11}O_5$
- С-гликозиды: $-C-NH-O-C_6H_{11}O_5$
- N-гликозиды: $-N-NH-O-C_6H_{11}O_5$
- S-гликозиды: $-S-NH-O-C_6H_{11}O_5$

В зависимости от химической природы агликона лекарственные О-гликозиды делятся на группы:

- Цианогенные гликозиды
- Сердечные гликозиды
- Сапонины (тритерпеновые и стероидные соединения)
- Антрагликозиды (антрацен)
- Гликозиды-горечи

2 Образование гликозидов в растениях и их роль.

Роль и значение гликозидов в растениях выяснена недостаточно. Хотя гликозиды обладают различным химическим составом, соединения с меньшим молекулярным весом значительно чаще встречаются в природе. Так, например, фазеолюнатин (или лимарин), содержащийся в фасоли, найден среди семейств лютиковых, лилейных, молочайных.

Еще более распространены в природе гликозиды ароматической природы, являющиеся фенолами или эфирами фенолов, например, арбутин, метиларбутин, кониферин. Близок кониферину и гесперидин, который можно рассматривать как халкон, «родственно» связанный с антоцианами и флавонами. Образование простейшего халкона можно рассматривать как конденсацию ацетофенона с бензальдегидом.

Под влиянием окислителей халкон способен циклизироваться с потерей двух атомов водорода и образованием флавонов. Последние в виде соединений с d-глюкозой или рамнозой встречаются в клеточном соке многих растений; они способны поглощать ультрафиолетовые лучи и предохранять хлорофилл в клетках растений от разрушения.

Из других классов органических соединений известны производные ализарина, образующие с двумя частицами глюкозы руберитриновую кислоту, являющуюся красящим веществом марены. Сюда же относится и франгулин (рамнозид), являющийся производным аглюкона эмолина (1,6,8-триокси-3-метилантрахинона).

Что касается других гликозидов, то за исключением стероидных (сердечных гликозидов) их роль выяснена недостаточно. Среди однодольных найдены представители, обладающие токсическим действием, например, авенеин, акорин; среди двудольных – гликозиды перца, водяного перца, некоторые из них, как, например, сем. Leguminosae, обладают токсическим действием.

Некоторые гликозиды, например, семейства Loganiceae, содержат азот и представляют собой как бы переход к алкалоидам. В их состав входят пуриновые и пиримидиновые производные, играющие важную роль во внутритканевых дыхательных процессах; к ним относится и d-рибозид гуанина, известный под названием вернина. Он обнаружен в ростках различных растений, в соке сахарной свеклы, в пыльце лесного ореха и сосны.

Гликозиды не рассеяны беспорядочно, а подобно алкалоидам или эфирным маслам играют важную роль в жизнедеятельности растений. Исследование флавонов с этой точки зрения показало, что они ускоряют реакцию между перекисью водорода, пероксидазой и аскорбиновой кислотой, превращая последнюю в дегидроаскорбиновую кислоту. Установлено, что флавоны катализируют реакцию окисления в 50–100 раз энергичнее, нежели пирокатехин.

Выделяющаяся при дыхании растений энергия потребляется в различных эндотермических процессах синтеза; за счет этой энергии и происходит синтез органических кислот у суккулентов.

Методы выделения гликозидов из растений весьма разнообразны и зависят от природы гликозидов и их отношения к растворителям. Часто выделение связано с большими трудностями ввиду их легкой разлагаемости. Обычно при выделении гликозидов исключают применение кислот и щелочей, а также ферментов, разлагающих гликозиды. Для этой цели растение подвергают обработке спиртом в присутствии щелочных агентов (соды, поташа и др.) и затем извлечению подходящими растворителями (водой, спиртом, эфиром, хлороформом, дихлорэтаном, этилацетатом и др.) при соответствующей температуре. Иногда

гликозиды переводят в нерастворимые, легко поддающиеся очистке соединения и затем их разлагают с целью выделения в чистом виде.

Измельченный растительный материал подвергают экстракции в диффузорах (перколяторах) и затем очистке, с целью удаления дубильных, красящих, слизистых, белковых и других веществ, получивших название «балластных».

Ввиду обычно малого содержания гликозидов в растениях, часто ограничиваются выделением не индивидуальных веществ, а их смесей в виде водных растворов, стандартизованных по биологическому действию на животных. Такие препараты получили название неогаленовых или новогаленовых. Обычно в 1 мл такого раствора содержится определенное количество гликозидов, выраженных в единицах действия (ЕД). Так, например, активность гликозидов сердечной группы выражают в лягушечьих (ЛЕД) или кошачьих (КЕД) единицах, характеризующих наименьшее количество вещества, проявляющее биологическое действие на животных. Естественно, в случае возможности выражения активности гликозидов в весовых единицах последние выражаются в граммах (или миллиграммах).

Качественные реакции гликозидов. Гликозиды различно относятся к химическим агентам. В отличие от алкалоидов они обычно не дают специфических реакций; они не восстанавливают ни раствора Фелинга, ни аммиачного раствора окиси серебра. Исключение составляют те гликозиды, агликоны которых содержат редуцирующие группы. После гидролиза гликозида кипячением водного раствора с разбавленным раствором серной кислоты образующийся сахар обнаруживают по редуцирующей способности раствором Фелинга.

Более общим является ферментативное расщепление, позволяющее не только установить присутствие гликозида, но и доказать идентичность его сравнением с заведомо известным. Чаще всего это производят с помощью фермента эмульсина. Все такие гликозиды обладают в водных растворах левым вращением, в то время как глюкоза, образующаяся в результате гидролиза, обладает правым вращением.

Цветные реакции гликозидов обычно пригодны лишь при отсутствии свободных сахаров. Так, многие гликозиды с очищенной бычьей желчью и серной кислотой дают красное окрашивание, равным образом спиртовой 20%-ный раствор α -нафтола с концентрированной серной кислотой дает синее, фиолетовое или красное окрашивание. Подобная окраска возникает и в случае применения β -нафтола или резорцина. Гликозиды, содержащие в качестве агликона фенол или соединения с фенольным гидроксилем, дают окраску с хлорным железом. С некоторыми гликозидами реакция протекает более отчетливо при применении спиртовых растворов реактива.

Методы количественного определения гликозидов. Количественное определение гликозидов имеет значение при исследовании растительного материала и главным образом лекарственного сырья.

Определение гликозидов весовым путем после извлечения его растворителями весьма затруднительно, так как необходимо предварительное его выделение из растительного материала в достаточно чистом виде. Поэтому в ряде случаев целесообразно определение количества агликона, образующегося при

гидролизе. Так, количество синигрина в горчице или горчичниках определяется аргентометрически или йодометрически по количеству отщепленного и отогнанного аллилгорчичного масла. Гликозиды, содержащие цианистый водород, также могут быть определены по количеству последнего после расщепления и отгонки. Во многих случаях количество гликозида может быть определено на основании изменения угла вращения после ферментативного расщепления. В некоторых случаях определяют флуоресценцию, характерную для того или иного гликозида, путем сравнения с заведомо известным гликозидом.

Характерные представители гликозидов. Сапонины – сложные безазотистые органические соединения из гликозидов растительного происхождения с поверхностно-активными свойствами. Растворы сапонинов при взбалтывании образуют густую стойкую пену. Название происходит от латинского *sapo* (род. падеж *saponis*) – мыло. Широко распространены в природе, встречаются в различных частях растений – листьях, стеблях, корнях, цветах, плодах. Содержат агликон (сапогенин) и углеводную часть.

В зависимости от химического строения агликона все сапонины классифицируют на стероидные и тритерпеновые. Стероидные сапонины синтезируются из холестерина и содержат 27 атомов углерода. Тритерпеновые сапонины синтезируются напрямую из сквалена, при этом во время их циклизации не происходит потерь атомов углерода, они содержат по 30 атомов углерода.

Стероидные сапонины в качестве сапогенинов содержат обычно производные спиростана или фуростана.

Стероидные гликозиды – способ защиты растений от патогенов. Фуростаноловые гликозиды повышают всхожесть, скорость прорастания растений и устойчивость их к биотическим и абиотическим стрессам, изменяют состав каротиноидных пигментов фотосинтеза.

Стероидные гликозиды синтезируются в листьях растений в фуростаноловой форме. Затем они транспортируются по всему растению и накапливаются в идиобластах (специализированных клетках) эпидермиса листьев и стеблей. Основная масса гликозидов транспортируется в корневище (орган вегетативного размножения), где гликозидаза переводит их в спиростаноловую (активную) форму. В надземных органах гликозидаза располагается поблизости от идиобластов (в мезофилле). При повреждении ткани быстро образуются спиростаноловые гликозиды. Таким образом, при защите от патогенов в надземных органах работает стратегия полуиндуцибельных защитных соединений.

Физиологическое действие. Гемолитическая активность. Исследования сапонинов класса естественных продуктов показали их комплексообразование с холестерином, с формированием поры в двойных слоях мембраны клетки, например, в мембране эритроцита. Такое комплексообразование приводит к гемолизу при внутривенной инъекции. Оболочка из полупроницаемой становится проницаемой. Гемоглобин свободно поступает в плазму крови и растворяется в ней. На проницаемость мембран и гемолитическую способность влияет структура сапонины, количество и строение активных групп. Усиливают проникновение белков и других макромолекул через клеточные мембраны.

Гемолитической активностью обладают только гликозиды. При попадании в кровь сапонины токсичны, поскольку вызывают гемолиз эритроцитов. При приеме внутрь, как правило, менее токсичны вследствие гидролиза гликозидов; однако сапонины мыльного дерева (*Sapindus*) при проглатывании могут вызвать у некоторых людей крапивницу.

Сапонины высокотоксичны для животных, дышащих жабрами. Они нарушают функцию жабр, которые являются не только органом дыхания, но и регулятором солевого обмена и осмотического давления в организме. Сапонины парализуют или вызывают гибель холонокровных животных даже в больших разведениях (1:1 000 000). Агликоны сапонинов для холонокровных животных не токсичны. Рыба, отравленная сапонидами, остается съедобной. Эсцин и прочие сапонины конского каштана не токсичны для рыб.

Сапонины могут оказывать влияние на проницаемость растительных клеток. Определенные концентрации сапонинов ускоряют прорастание семян, рост и развитие растений, а в увеличенных концентрациях могут их тормозить. Особую роль выполняют в растениях фриделиновые тритерпены (фриделин, церин), поскольку они содержатся в лубе растений.

Благодаря способности сапонинов образовывать обильную пену, они находят некоторое применение в качестве детергентов и пенообразующих агентов в огнетушителях. Эмульгирующие свойства сапонинов широко используются для стабилизации разных дисперсных систем (эмульсий, суспензий). Их используют при приготовлении халвы и других кондитерских изделий, пива и иных шипучих напитков. Благодаря эмульгирующим свойствам сапонины оказывают моющее действие, но их отличает от анионных мыл отсутствие щелочной реакции.

Сапонины производятся коммерчески как пищевые и диетические добавки. В терапевтической практике используются как отхаркивающие, мочегонные, тонизирующие, седативные средства, применяются как вспомогательные средства в вакцинах. При этом токсичность, связанная с комплексообразованием стерола (стерина), остается главной проблемой. Необходима большая осторожность в оценке терапевтической пользы при употреблении естественных продуктов, содержащих сапонин-разновидности.

Сердечные гликозиды – группа лекарственных средств растительного происхождения, оказывающих в терапевтических дозах кардиотоническое и антиаритмическое действие, используемых для лечения сердечной недостаточности разной этиологии. Они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая экономную и вместе с тем эффективную деятельность сердца человека. В больших дозах эти вещества являются сердечными ядами.

Сердечные гликозиды состоят из несахаристой части (агликона или генина) и сахаров (гликона). Основой агликона является стероидная (циклопентанпергидрофенантреновая) структура, связанная у большинства гликозидов с ненасыщенным лактонным кольцом. Гликон может быть представлен разными сахарами: D-дигитоксозой, D-глюкозой, D-цимарозой, D-рамнозой и др. Иногда к сахаристой части присоединен остаток уксусной кислоты. Кардиотонический эффект сердечных гликозидов связан с агликоновой частью молекулы. Сахари-

стая часть отвечает за растворимость и удержание молекулы в тканях. Гликон также влияет на активность и токсичность соединений.

Сердечные гликозиды легко подвергаются ферментативному, кислотному и щелочному гидролизу. Ферменты, расщепляющие сердечные гликозиды, находятся в растениях, из-за чего возможно расщепление первичных (генуинных) гликозидов в лекарственном сырье во время хранения, транспортировки и подготовки к обработке. Для предотвращения этого процесса ферменты можно ингибировать.

Сердечные гликозиды получают: из наперстянки пурпуровой (*Digitalis purpurea*): дигитоксин, кордигит; наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*): ди-гитоксин, ацетилдигитоксин и др.); строфанта Комбе (*Strophanthus Kombe*): строфантин К; ландыш майский (*Convallaria majalis*): коргликон, настойка ландыша; горицвета весеннего (*Adonis vernalis*): настой травы горицвета, экстракт горицвета сухой, адонизид, адонис-бром.

Некоторые растения, содержащие так называемые *горькие гликозиды*, используются в медицине как горечи для повышения аппетита у больных. Горькие гликозиды содержатся в полыни, горечавке, одуванчике, золототысячнике и др. Горечи усиливают перистальтику желудка и увеличивают выделение желудочного сока, что способствует лучшему усвоению пищи. Горькие гликозиды содержатся в следующих видах растений.

Довольно широкое применение в медицинской практике получили гликозиды, оказывающие слабительное действие, так называемые антрагликозиды, содержащиеся в крушине, ревене, кассии, алоэ и других растениях. Антрагликозиды малотоксичны, стойки при хранении, большинство из них окрашено в красно-оранжевый цвет. Антраценопроизводные – большая группа природных соединений, в основе которых лежит ядро антрацена различной степени окисленности (по среднему кольцу – кольцо В). Растения, содержащие производные антрацена, широко распространены в природе. Они обнаружены в основном в высших растениях (около 100 соединений), найдены в лишайниках, грибах, некоторых насекомых и морских организмах. Растения этой группы встречаются в диком виде и возделываются в совхозах. Они принадлежат к различным семействам: крушиновые (жостер слабительный, крушина ольховидная); гречишные (ревень, щавель конский); бобовые (сенна); лилейные (различные виды алоэ); зверобойные (зверобой продырявленный). Встречаются в других семействах.

3 Физиология лишайников, образование вторичных метаболитов.

Лишайники содержат большое количество органических соединений, так называемых лишайниковых веществ, которые более или менее характерны для этой группы организмов. Сюда входят разные классы соединений: производные аминокислот, сахароспирты, алифатические кислоты, различные лактоны, моноциклические ароматические соединения, хиноны, хромоны, ксантоны, дибензофураны, депсиды, депсидоны, депсоны, терпеноиды, стероиды и каротиноиды.

Многие аспекты физиологии лишайников невероятно сложны и до сих пор слабо изучены. В самом деле, организм, состоящий не менее чем из двух компонентов, функционирует как единое целое: растет, размножается, обладает специфическим обменом веществ. Рассмотрим очень кратко лишь несколько основных физиологических процессов, происходящих в лишайнике.

Фотосинтез. Источником связанного углерода для лишайников служит процесс фотосинтеза, осуществляемый фотобионтом. Синтезированные углеводы являются источником энергии для всех жизненных функций организма, включая рост и размножение.

Фотобионт способен «прокормить» и себя, и партнера. Более 80 % синтезированных углеводов поступают из фотобионта в микобионт. У видов, фотобионтом которых является цианобактерия, в микобионт поступает глюкоза; а зеленые водоросли транспортируют в микобионт сахароспирты (рибит, сорбит, эритрит).

В грибе эти углеводы накапливаются в виде многоатомного сахароспирта маннита, который является и запасным веществом, и осмолитом. Высокая концентрация маннита способствует адсорбции большого количества воды. Очень важно, чтобы потребность гриба не превышала продуктивности водоросли, поэтому фотосинтез, дыхание, экспорт и импорт различных веществ строго регулируются. Разделение партнеров и культивирование фотобионта в среде очень быстро приводит к прекращению транспорта сахаров из водоросли. Механизмы регулирования этого транспорта изучены слабо.

Дыхание. Темновое дыхание присуще всем живым организмам. При дыхании «сгорают» углеводы, а выделившаяся энергия запасается в макроэргических связях АТФ. Эта энергия расходуется затем на рост, адаптацию, репродукцию и пр. Дыхание может быть анаэробным и аэробным, в последнем случае для него необходим кислород. Лишайники являются аэробными организмами, следовательно, при их дыхании поглощается кислород и расщепляются углеводы. В результате выделяется углекислый газ, образуется вода и запасается энергия.

Дыхание присуще обоим партнерам лишайника, но поскольку гриб преобладает в таллومه, вклад фотобионта в этот процесс незначителен. Несколько упрощая ситуацию, часто говорят: «Фотобионт фотосинтезирует, а микобионт дышит», существует термин «грибное дыхание». Поскольку при дыхании расщепляются те углеводы, которые были синтезированы в процессе фотосинтеза, для обеспечения жизнедеятельности необходимо, чтобы скорость фотосинтеза была выше скорости дыхания. Этот баланс определяется самыми разными биотическими и абиотическими факторами.

Азотфиксация. Азот входит в состав нуклеиновых кислот и аминокислот, он необходим всем живым организмам. Однако молекулярный азот воздуха эукариоты не усваивают. Лишайники, содержащие цианобактерии, способны усваивать атмосферный азот и трансформировать его в формы, доступные растению.

Этот процесс называется азотфиксацией. Поглощение газообразного азота из воздуха и превращение его в аммоний в клетках цианобактерий осуществ-

ляет сложный ферментный комплекс – нитрогеназа. Нитрогеназа локализована в гетероцистах (специализированных клетках) цианобактерии. В трехкомпонентных лишайниках находящиеся в цефалодиях цианобактерии специализированы, в основном на фиксации азота, а фотосинтез осуществляют зеленые водоросли альгальной зоны. Поэтому в трехкомпонентных лишайниках цианобактерии содержат примерно в 10 раз больше гетероцист, чем в двухкомпонентных, в которых фотобионтом являются цианобактерии.

Лишайники с зелеными водорослями поглощают неорганические соединения азота из естественного субстрата или из воды.

Некоторые виды приспособлены к росту на сильно нитрофицированных субстратах, например, на камнях «птичьих базаров».

Минеральное питание. Лишайники сорбируют воду и растворенные в ней минеральные соли всей поверхностью таллома. В различных участках таллома эти вещества накапливаются и концентрируются. Содержание неорганических элементов и их соединений в лишайнике, как правило, значительно превышает их содержание в субстрате или в воздухе. Такая способность лишайников одновременно позитивна и негативна. Возможность использовать необходимые минеральные элементы из осадков, разумеется, позитивна. Негативно то, что поглощенные вещества (окислы, металлы, радионуклиды и пр.) могут быть токсичны и могут вызывать повреждение и гибель лишайника.

Вторичные метаболиты. Все химические соединения, содержащиеся в лишайниках, подразделяются на первичные (внутриклеточные) и вторичные (внеклеточные) метаболиты. К внутриклеточным метаболитам относят вещества основного метаболизма, синтезируемые как грибом, так и водорослью. Первичные метаболиты не являются специфичными для лишайников веществами и могут быть обнаружены у свободноживущих грибов, водорослей и высших растений. ***Вторичные, или внеклеточные метаболиты синтезируются микобионтом. Они не растворимы в воде, откладываются на поверхности клеточных стенок гриба, и могут быть экстрагированы только органическими растворителями.***

К настоящему времени вторичные метаболиты изучены для более 5 000 видов лишайников, что составляет 33 % от всего биоразнообразия. Не все лишайниковые вещества являются специфичными: из около 700 известных вторичных метаболитов около 60 отмечены у свободноживущих грибов и даже высших растений. Например, антрахинон париедин, оранжевый пигмент, характерный для представителей порядка *Teloschistales*, отмечен для грибов родов *Achaetomium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Dermocybe*, *Penicillium*, а также для высших сосудистых растений родов *Rheum*, *Rumex* и *Ventilago*. С другой стороны, у лишайников обнаружены вещества, типичные для высших растений, например, брассикастерол.

О путях биосинтеза лишайниковых веществ в лишайниках известно немного. Как правило, представления об их синтезе основаны на исследованиях аналогичных веществ, характерных для свободноживущих грибов. Считается, что большинство вторичных метаболитов образуется в ацетат-полималонатном пути, некоторые – в шикиматном и мевалонатном путях. Установлено, что па-

ра-депсиды играют ключевую роль как предшественники мета-депсидов, депсонов, дифениловых эфиров, депсидонов и дибензофуранов.

Среди продуктов ацетат-полималонатного пути широко представлены ароматические соединения. Большинство формируются соединением двух или трех фенольных колец орцинольного или β -орцинольного типа через эфирные, сложноэфирные и простые углеродные связи. Считается, что продукты ацетат-полималонатного пути свойственны только лишайникам, в частности, такие вещества как депсиды, депсидоны, дибензофураны, усниновая кислота и депсоны.

Вторичные метаболиты неравномерно распределены в слоевище лишайника. Некоторые лишайниковые вещества, например, красные и оранжевые антрахиноны и их производные, а также усниновая кислота, содержатся в верхнем коровом слое. Бесцветные депсиды и депсидоны откладываются в сердцевине лишайникового слоевища. Разные лишайниковые вещества могут содержаться в различных участках слоевища.

Вторичные метаболиты, локализованные в верхнем коровом слое лишайников, особенно произрастающих в местах с высокой инсоляцией, выполняют светопоглощающую функцию. Считается, что именно регулирование интенсивности светового потока, достигающего водорослевой зоны, являлось первичной функцией многих лишайниковых веществ. Дополнительной функцией вторичных метаболитов коры является защита таллома от чрезмерного ультрафиолетового излучения.

Вторичные метаболиты сердцевины широко используются при идентификации видов лишайников. Возможность использования вторичных метаболитов для определения лишайников подтверждается постоянным химическим составом представителей большинства видов вне зависимости от их географического распространения и субстратной приуроченности. В пределах комплекса морфологически схожих видов выделяют, как правило, три типа химических вариаций: отличия основных веществ, отличия хемосиндромов и отличия сопутствующих метаболитов.

Если популяции морфологически идентичны, но имеют строгие отличия химического состава вследствие замены одних метаболитов на другие, их считают отличающимися по содержанию основного вещества. Классическим примером является вид *Pseudevernia furfuracea*, имеющий три химические расы. Популяции первого типа содержат оливеторовую кислоту и распространены в Северной Европе. Популяции второго типа содержат физодовую кислоту и произрастают в Южной Европе и северной части Африки. Популяции третьей химической расы содержат леканоровую кислоту и произрастают в Северной Америке. Популяции первых двух рас биогенетически связаны, поскольку оливеторовая и физодовая кислоты могут быть получены одна из другой посредством простого химического превращения. Третья раса считается отдаленной, потому что леканоровая кислота биосинтетически не связана с предыдущими двумя веществами. На основании химической и географической разобщенности Североамериканские представители были выделены в самостоятельный вид

Pseudevernia consocians. Представителей первых двух химических рас считают одним биологическим видом с двумя химическими вариациями.

Большинство вторичных метаболитов лишайников образуются в ацетил-полималонатном пути, но некоторые из них происходят из шикиматного или мевалонатного путей. Признанной является ключевая роль пара-депсидов в качестве потенциальных прекурсоров (или биосинтетических интермедиатов) для метадепсидов, депсонов, дифениловых эфиров, депсидонов и дибензофуранов.

Поликетиды строятся в основном из сочетаний ацетатных (ацетил-КоА) и малонатных (малонил-КоА). Эти путем образуется большинство вторичных метаболитов лишайников – антрахиноны, ксантоны, хромоны, дибензо-фураны, депсоны, депсиды, депсидоны, моциклические фенолы и другие группы соединений. Шикиматный путь образует ароматические соединения, некоторые хиноны, а также производные пульвиновой кислоты. Мевалонатный путь из изопреновых единиц образует стероиды, каротиноиды, а также огромный ряд терпеноидов – монотерпены, дитерпены, сексвитерпены и др. Последнее служит основанием для более пристального изучения продуктов мевалонатного пути биосинтеза лишайниковых веществ как потенциальных источников субстанций для парфюмерной промышленности.

4 Роль вторичных метаболитов в жизни лишайников.

Значение лишайниковых веществ для функционирования самих лишайников не до конца изучено. Вполне определенно можно утверждать следующее:

1. Ряд ароматических лишайниковых веществ, например, усниновая кислота, пигменты (ксантоны, атранорин, париедин, скитонемин и пр.), являются экранами, защищающими фотобионт от ультрафиолетового излучения. Они локализованы в основном в кортексе.

2. Депсиды, депсидоны и жирные кислоты обладают гидрофобными свойствами. Эти вещества локализованы в медулле, покрывают ее гифы нерастворимыми кристаллами, что облегчает газообмен, препятствуя связыванию воды сердцевиной.

3. Лишайниковые вещества влияют на проводимость клеточной стенки фотобионта, стимулируют транспорт углеводов из микобионта в фотобионт и играют важную роль в поддержании равновесия между симбионтами.

4. Алифатические и ароматические лишайниковые кислоты являются сильными хелатирующими агентами, связывающими ионы металлов при росте талломов на субстратах, содержащих высокие (токсичные) концентрации металлов.

5. Некоторые лишайниковые вещества обладают антибиотическими свойствами и ингибируют рост почвенных грибов и даже прорастание семян сосудистых растений, повышая тем самым конкурентоспособность медленно растущих лишайников.

6. Лишайники часто становятся «малосъедобными» для насекомых и других животных благодаря наличию лишайниковых веществ в талломах.

Выделяют следующие аспекты биологической активности лишайников и лишайниковых веществ.

Антибиотическая активность. Депсиды, депсидоны и усниновая кислота активны в отношении грамположительных микроорганизмов. В России в качестве лекарственного средства использовали натриевую соль усниновой кислоты язв, отита, мастита и монилиаза. Водно-спиртовые экстракты лишайников оказывают антибактериальное действие, в том числе и на *Mycobacterium tuberculosis*, вызывающих туберкулез у человека и некоторых животных.

Противоопухолевое и антимуtagenное действие. Следующие лишайниковые вещества обладают противоопухолевой и антимуtagenной активностью: (-) - усниновая кислота, протолихестериновая и нефростерановая кислоты, полипоровая кислота и производные, физодаловая кислота, лишайниковые глюканы и производные лишенина.

Активность против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Частично ацетилированный глюкан из лишайника *Umbilicaria esculenta* ингибировал цитопатическое действие вируса *in vitro*.

Аллергенная активность. Многочисленные лишайниковые вещества, такие как атранорин, барбатовая, дифрактовая, эверновая, фумарпроцеттаровая, лобаровая, физодовая, физодаловая, протолихестериновая, стиктовая и усниновая кислоты являются аллергенами.

Ингибирующая активность в отношении роста растений. Многие лишайниковые вещества влияют на рост высших растений: атранорин, эверновая кислота, псоромовая кислота, (-) - усниновая кислота, вульпиновая кислота, леканорная кислота, барбатовая кислота, орселлиновая кислота.

Ингибирующая активность в отношении ферментов. Следующие лишайниковые вещества оказались ингибиторами ферментов: леканорная кислота (гистидиндекарбоксилаза, (-) - усниновая кислота (уреаза), экстракты из *Vulpicida juniperinus*, *Hypogymnia physodes* и *Letharia vulpina* (тирозиназа).

Многие вторичные вещества лишайников (например, канарион, тамноловая кислота, скваматиновая кислота, вермикуларин, норстиковая кислота, баеомицезическая кислота, леканориновая кислота, барбатиновая кислота, усниновая кислота) обладают сильными гиполипидемическими и антиоксидантными свойствами, так как, благодаря своей фенольной природе, способны связывать токсичные свободные радикалы.

Другие активности. Дилактон пульвиновой кислоты обладает выраженной кардиотонической, вульпиновая кислота обладает противовоспалительной активностью. Усниновая и дифрактовая кислоты обладают анальгетической и жаропонижающей активностью, сравнимой с аминифеназоном, фенилбутазоном и гидрокортизоном гемисукцинатом.

Лишайники использовались в народной медицине во многих странах. Хорошо известно применение *Cetraria islandica* против кашля и *Lobaria pulmonaria* против заболеваний легких. В настоящее время медицинское использование лишайников устарело, особенно потому, что испытания атомной бомбы в атмосфере и авария на Чернобыльской АЭС в 1986 году увеличили концентрации опасных радионуклидов в сотни и тысячи раз по сравнению с концентрациями в растениях.

Как было показано, лишайники синтезируют большое количество метаболитов с различной структурой и потенциальной биологической активностью. Не удивительно, что крупные фармацевтические компании начали программы по применению этих метаболитов (и их производных) в медицине и защите растений множеством современных биотестов. Можно ожидать, что ближайшие годы принесут новые и интересные результаты в этой области.

Впервые вторичные лишайниковые вещества обнаружил Пфафф в 1826 г. Но наибольшее изучение метаболитов в лишайниках началось после открытия пенициллина. Одна из проблем лихенологии – это неспособность микобионтов, изолированных из слоевища лишайников, синтезировать в культуре те химические соединения, которые они синтезируют с водорослью. Факты доказывают, что биосинтез лишайниковых веществ является результатом совместных усилий лишайниковых партнеров.

Применение лишайников в медицине основано на содержании в них уникальных и достаточно разнообразных биологически активных веществ в основном антимикробного действия.

Cetraria islandica (цетрария исландская). Наибольшую известность в медицинской практике получил так называемый «исландский мох». Издавна применялась цетрария исландская при чахотке, хронических бронхитах, поносах, как питательное и укрепляющее средство. В XIX веке этот лишайник считался также прекрасным кормом для оленей и свиней, в голодные годы его использовали для выпечки хлеба. Цетрария исландская широко применялась исландцами на протяжении около 200 лет. Врачи давали ее больным, истощенным тяжелыми болезнями.

Цетрария исландская входит в список лекарственных растений Беларуси. Лекарственные формы – настой и сборы, а также растворы уснина натрия. Применение основано на слизиобразующем, бактерицидном, противопотном и противорвотном действии.

Лишайниковые кислоты (усниновая, протолихестериновая, протоцетраровая и др., 3 - 5 %) угнетают рост грамположительных микроорганизмов и туберкулезной палочки человека. Применяют цетрарию исландскую при острых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей, воспалении горла и ротовой полости, заболеваниях желудка, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, пониженной кислотности, слабом пищеварении и усвоении, общем исхудании и слабости, а также после перенесенных тяжелых заболеваний или операций.

Цетрарию исландскую используют также для лечения гриппа и простудных заболеваний.

Parmelia reticulata (пармелия блуждающая). Главная роль в комплексе биологически активных веществ пармелии блуждающей отводится усниновой кислоте. Усниновую кислоту экстрагируют из пармелии блуждающей путем кипячения в смеси ацетона и этанола (выход 0,17 %). Разработан модифицированный метод получения усниновой кислоты, который отличается простотой и экономичностью (выход 2,5 %).

Evernia prunastri (эверния сливовая) является ценным продуктом для парфюмерной и фармацевтической промышленности. В середине XX века немецкий исследователь Клоза разработал очень эффективный препарат против стафилококков и стрептококков – эвозин. Источником получения эвозина являлась главным образом эверния сливовая. Эвозин представляет собой смесь эверновой и усниновой кислот с некоторыми индифферентными к микроорганизмам веществами. Недавно установили противогрибковую активность ацетонных экстрактов из лишайников, в том числе из эвернии сливовой.

Таким образом, в настоящее время в ряде стран мира (Россия, Чехия, Германия, Израиль, США, Япония, Канада, Бразилия, Австралия, Новая Зеландия и др.) лишайниковые вещества являются объектом детальных исследований. Эти вещества лежат в основе хемотаксономии лишайников (т.е. их классификации по химическим признакам), а также представляют интерес как природные антибиотики. Познание структуры и свойств уникальных лишайниковых антибиотиков открывает пути к поиску их синтетических аналогов.

Лишайники как сырье для красителей. Карл Линней упоминал в своём «*Plantae tinctoriae*» («Растения красящие») шесть лишайников-красителей. Изобретение синтетических красителей в середине 19 века принесло конец производству красок из лишайников.

Долгое время из лишайников рода *Roccella* и вида *Pertusaria corallina* получали ценный пурпурный краситель, а также лакмус.

Лишайники были одним из источников получения пурпурной краски, и эта краска была даже более привлекательна, чем знаменитый тирский пурпур, получаемый из моллюсков. Гай Плиний Старший пишет, что пурпур начали смешивать с красителями сухопутного происхождения: материю, окрашенную кермесом, перекрашивали пурпуром, чтобы получить *hisginum* (греческая краска растительного происхождения). Лишайниковый пурпур был известен древним египтянам, финикийцам, грекам, римлянам. Его получали из лишайника Рочеллы красильной (*Roccella tinctoria*), растущего на прибрежных средиземноморских скалах.

Красную краску получают из лишайника Охролехии виннокаменной (*Ochrolechia tartarea*).

Лишайники, использовавшиеся для получения коричневой краски, были листоватыми видами, принадлежащими к роду Пармелия (*Parmelia*) и их было легко собирать с камней во влажную осеннюю погоду. Такая лишайниковая краска никогда не производилась в больших промышленных масштабах, а только отдельными фермерами в небольшом количестве. Наиболее часто используемым видом была Пармелия пупковидная.

Лакмус представляет собой сложную смесь пигментов, выделенных в основном из разных видов *Roccella*. Лишайники обрабатывали аммиаком (или мочой) и воздухом с добавлением извести, карбоната калия и гипса. *Evernia* и *Parmelia* применяются в Шотландии и Скандинавии для окрашивания шерсти и ткани, с их помощью могут быть достигнуты особенно приятные жёлтые и коричневые тона.

Ряд лишайников используется в парфюмерии как фиксаторы запахов, например, *Evernia prunastri*.

Лишайники используются в пищу человеком, особенно в Китае и Японии. Предполагают, что библейская манна небесная есть не что иное, как сорванные ветром талломы накипного лишайника, растущего в горах, аспидия съедобная (*Aspicilia esculenta*). Этот лишайник составлял значительную часть рациона племен, населявших пустыни. Есть сведения об использовании лишайников в пищу египтянами, индейцами, жителями северных стран.

ТЕМА 10 МИНОРНЫЕ ГРУППЫ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

1 Непротеиногенные аминокислоты

2 Необычные липиды, серосодержащие, ацетиленовые и другие вторичные метаболиты

Минорными называют физиологически активные вещества, образующиеся в тканях растений в малых количествах. К минорным вторичным метаболитам растений относят: непротеиногенные аминокислоты, растительные амины, беталаины, необычные жирные кислоты, производные ацетилена и др.

1 Непротеиногенные аминокислоты

Под термином «непротеиногенные» (небелковые) аминокислоты подразумевают природные аминокислоты, их амиды, иминокислоты, которые, как правило, не входят в состав белков.

Большинство непротеиногенных аминокислот в высших растениях находятся в свободном состоянии или в конденсированном виде с другими низкомолекулярными соединениями (глутаминовой, щавелевой, уксусной кислотами). Некоторые из непротеиногенных аминокислот, например, гидроксипролин или гомосерин, встречаются в составе растительных белков. Однако подобные случаи достаточно редки, при этом белки с такими аминокислотами выполняют, как правило, специфические функции (например, гидроксипролин-обогащенные белки в клеточных стенках). К тому же образование непротеиногенных аминокислот в подобных белках происходит чаще всего путем посттрансляционной модификации протеиногенных аминокислот (например, гидроксипролин образуется путем гидроксилирования пролина).

К настоящему времени известно более 400 непротеиногенных аминокислот. Многие из них можно рассматривать как модифицированные белковые аминокислоты. При этом наиболее обычными вариациями являются:

- удлинение или сокращение углеродной цепи;
- гидрирование и дегидрирование;
- гидроксилирование;
- аминирование.

Фитохимическую классификацию непротеиногенных аминокислот обычно связывают со структурой «исходных» протеиногенных аминокислот. При этом различают:

- нейтральные алифатические аминокислоты;
- серосодержащие аминокислоты;
- ароматические аминокислоты;
- гетероциклические аминокислоты;
- дикарбоновые аминокислоты и амиды;
- щелочные (основные) аминокислоты;
- иминокислоты.

Другая классификация непротеиногенных аминокислот основана на характере сходства с протеиногенными. Выделяют три основные группы.

1 Сходство по изомерии. Некоторые непротеиногенные аминокислоты являются изомерами протеиногенных. например, α -аланин – протеиногенная аминокислота, а ее изомер, β -аланин), не входит в состав белка, а содержится в пуле свободных аминокислот. Он входит в состав пантотеновой кислоты, а, следовательно, коэнзима А.

2 Сходство по гомологии. Ряд непротеиногенных аминокислот гомологи-чен протеиногенным. например, гомосерин содержит в углеродной цепочке на один углеродный атом больше, чем соответствующая протеиногенная аминокислота – серин.

3 Сходство по аналогии. В некоторых случаях в молекуле протеиногенной аминокислоты один атом водорода замещен какой-нибудь группой, в результате чего получается непротеиногенная аминокислота. Например, цистеин и S-метилцистеин. S-метилцистеин распространен в растениях и может выступать донором метильных групп в реакциях метилирования.

Аналогия может проявляться и по сходству в строении молекулы. Например, канаванин имеет сходное строение с аргинином.

Вместе с тем некоторые непротеиногенные аминокислоты не являются близкими аналогами белковых аминокислот.

Каиновая кислота, каинат – кислота, которая выделяется некоторыми видами водорослей и является специфическим агонистом каинатных рецепторов. Используется в нейронаучных экспериментах для исследования нейродегенеративных процессов, моделирования эпилепсии, болезни Альцгеймера. Впервые каинат был получен из морской водоросли с японским названием «Каинин-соу» («Макури», *Digenea simplex*), используемой в Японии как антигельминтик. Являясь мощным стимулятором ЦНС, кислота используется для генерации судорожных приступов у экспериментальных животных.

Как правило, непротеиногенные аминокислоты очень токсичны. Их токсичность обусловлена тем, что они включаются в состав белков вместо «нормальных» белковых аминокислот и нарушают функционирование таких протеинов. Например, токсичность канаванина связана с тем, что у животных аминоксил- тРНК-синтазы, осуществляющие перенос аргинина на т-РНК, не могут отличить эту аминокислоту от аргинина и включают ее в состав белка. При этом собственная белок-синтезирующая система растения, как правило, отличает протеиногенные аминокислоты от непротеиногенных.

Непротеиногенные аминокислоты выполняют в растениях ряд важных функций:

- некоторые из них участвуют в образовании протеиногенных. Например, из гомосерина образуются треонин и метионин, а из непротеиногенной диаминопимелиновой кислоты – лизин;

- непротеиногенные аминокислоты могут служить запасной формой азота и серы. Например, орнитин, цитруллин, гомоаргинин накапливаются в семенах в качестве резерва азота, а при прорастании используются для образования необходимых проростку аминокислот. В качестве источника запасной серы в семенах откладываются производные цистеина, например, S-метилцистеин;

- некоторые непротеиногенные аминокислоты (например, производные аспарагиновой и глутаминовой кислот и их амидов) являются транспортной формой азота. Они не накапливаются в семенах, а встречаются в проводящих тканях растений;

- непротеиногенные аминокислоты могут выполнять разнообразные защитные функции. Орнитин и цитруллин участвуют в обезвреживании аммиака в орнитиновом цикле. При наступлении неблагоприятных условий образуется ряд непротеиногенных аминокислот, которые связывают аммиак, накапливающийся при распаде белков (диаминамасляная кислота). В неблагоприятных условиях накапливается «стрессовый» фитогормон этилен. Его источником служит метионин, а промежуточным продуктом биосинтеза является непротеиногенная аминокислота аминокислота аминокислота циклопропилкарбоновая. Она же служит транспортной формой этилена.

Растительные амины. Амины можно рассматривать как производные аммония. Различают четыре основные группы аминов: первичные, вторичные, третичные и четвертичные.

Следует отметить, что достаточно сложно четко отделить растительные амины от других классов вторичных соединений, прежде всего алкалоидов. Многие амины считаются типичными алкалоидами, например, мескалин. Четких критериев отличия биогенных аминов от протоалкалоидов нет. Часто к алкалоидам относят сложные соединения с относительно большой молекулярной массой. Некоторые авторы предлагают считать биогенными аминами только первичные или первичные и вторичные амины, оставив для протоалкалоидов соответственно соединения с третичными или вторичными и третичными атомами азота. В группу биогенных аминов обычно не включают соединения с карбоксильными группами, а также пурины и пиримидины.

В высших растениях присутствует большое количество аминов. Многие из аминов структурно представляют собой декарбоксилированные аминокислоты, причем как протеиногенные, так и непротеиногенные. Растительные амины обычно разделяют на моноамины (с одной аминогруппой), диамины (с двумя аминогруппами) и полиамины (более двух аминогрупп).

Амины – ядовитые вещества, которые могут вызывать отравления как животных, так и растений. Они в малых количествах обнаружены в грибах (рожки спорыньи, мухоморы, дрожжи) и в растениях (дурман, белена, омела, соя). Содержание аминов может возрастать при неблагоприятных условиях выращивания.

Амины могут образовываться из аминокислот путем их декарбоксилирования (при участии декарбоксилаз, коферментом которых является пиридоксальфосфат – производное витамина В₆). При декарбоксилировании лизина образуется кадаверин, триптофана – триптамин, гистидина – гистамин, орнитина – путресцин. Путресцин и кадаверин обнаружены в рожках спорыньи, боровиках, мухоморах, белене, белладонне и дурмане; в этиолированных проростках сои найден кадаверин, в спорынье и побегах омелы – тирамин, в томатах и шпинате – гистамин. Во многих цветах содержится изоамиламин, образующийся при декарбоксилировании лейцина, и изобутиламин, получающийся при декарбоксилировании валина.

Амины, образующиеся при декарбоксилировании аминокислот, обычно в растениях не накапливаются, а претерпевают различные превращения и вовлекаются в обмен веществ.

Из диаминов в растениях синтезируются различные гетероциклы, а из них – гетероциклические соединения, например, алкалоиды. Из путресцина образуется гетероцикл пирролидин, а из него пирролидиновые алкалоиды; из кадаверина – гетероцикл пиперидин и пиперидиновые алкалоиды.

Мескалин – психоделик из группы фенилэтиламинов. Психоделиками называют класс психоактивных веществ, изменяющих восприятие и влияющих на эмоциональное состояние и многие психические процессы. Психоделики могут вводить человека в измененные состояния сознания, но в целом они, как правило, считаются неопасными в плане возникновения зависимости. Психоделики имеют долгую историю традиционного использования в народной медицине и религиозных практиках. Их способность воздействия на восприятие использовалась для физического и духовного лечения. Психоделики использовались людьми в шаманских и религиозных ритуалах, начиная с доисторических времен. В настоящее время в религиозных целях эндемичные психоактивные вещества используются, например, индейцами Южной Америки. В большинстве стран употребление и распространение психоделиков преследуется по закону. Однако в последнее время проводятся исследования применимости психоделиков для избавления зависимости от табака и алкоголя и психологической помощи больным онкологическими заболеваниями.

В небольших количествах содержится в кактусах рода Лофофора и Эхинопсис, синтезируется искусственным путем из галловой кислоты, также может быть синтезирован из ванилина. В большинстве стран производство и распространение мескалина запрещено законом (в том числе в России). О галлюциногенных свойствах некоторых кактусов издавна знали индейцы различных племен и употребляли эти растения во время религиозных церемоний.

Путресцин вместе с кадаверином впервые были описаны в 1885 году берлинским врачом Людвигом Бригером в продуктах гнилостного распада белков.

Тирамин найден в спорынье, гниющих тканях, сыре. Отсюда и его название (от греч. *tyros* – сыр). Физиологически активен (в связи с сосудосуживающим действием повышает кровяное давление, влияет на процессы возбуждения и торможения в нервной системе) и токсичен. Образуется из аминокислоты ти-

розина под действием бактериальных декарбоксилаз, в частности при гнилостных процессах в кишечнике млекопитающих животных и человека.

Гистамин, также имидазол-2-этиламин – органическое соединение, биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного типа, также является регулятором многих физиологических процессов.

Беталаины – класс пигментов производных индола. Беталаины имеют красную, желтую окраску и характерны для растений порядка Гвоздичноцветные. У данной группы растений беталаины заменяют антоцианы. Беталаины также встречаются у некоторых высших грибов. Чаще всего беталаины накапливаются в лепестках цветков, но могут окрашивать плоды, листья, стебли и корни растений. К беталаинам, в частности, относят пигменты, найденные в свекле.

Название «беталаины» происходит от латинского названия свеклы обыкновенной (*Beta vulgaris*), растения, из которого впервые данные соединения были выделены. Глубокий красный цвет свеклы, бугенвиллии, амаранта и многих кактусов обусловлен присутствием беталаинов. Беталаины могут обуславливать окрашивание частей растения в различные оттенки красного, пурпурного, оранжевого и желтого. При этом окраска существенно отличается от окраски, обусловленной наличием антоцианов, характерных для большинства растений.

Выделяют две группы беталаинов:

Бетацианины объединяют красные и фиолетовые пигменты из группы беталаинов. К числу бетацианинов, присутствующих в растениях, относят: бетанин, изобетанин, пробетанин и необетанин.

Бетаксантины – пигменты группы беталаинов, обуславливающие желтую или оранжевую окраску. К числу бетаксантинов растений относят вульгаксантин, мираксантин, портулаксантин и индиксантин.

Физиологи растений не уверены, какую функцию выполняют беталаины в растениях. Есть некоторые предварительные доказательства того, что они могут иметь фунгицидные свойства.

Когда-то считалось, что беталаины химически родственны антоцианам (красные пигменты большинства растений). Как беталаины, так и антоцианы являются водорастворимыми пигментами, накапливающимися в вакуолях растительных клеток. Тем не менее, сейчас установлено, что беталаины структурно не похожи на антоцианы, кроме того эти две группы пигментов никогда не обнаруживаются в одном растении вместе. Одной из существенных структурных особенностей беталаинов является наличие атома азота, тогда как антоцианы азота не содержат.

В настоящее время известно, что беталаины являются производными ароматического гетероцикла – индола. Предшественником биосинтеза беталаинов служит аминокислота – тирозин. Антоцианы же относят к группе флавоноидов. Беталаины являются гликозидами и состоят из углеводной и обуславливающей окраску ароматической части. Синтезу беталаинов в надземных частях способствует свет.

Наиболее изученным беталаином является бетанин (свекольный красный), который можно легко экстрагировать из корнеплода и корней красной свеклы. Бетанин является глюкозидом и гидролизуетсся с образованием глюкозы и бетанидина. Бетанин используется в качестве пищевого красителя, его окраска чувствительна к pH среды.

Другими важными бетацианинами являются амарантин и изоамарантин, из различных видов амаранта.

Беталаины встречаются у растений порядка Гвоздичноцветные (Caryophyllales) и у некоторых грибов базидиомицетов. Например, беталаины могут быть найдены у гигроцибе (Hygrophoraceae, восковые капсулы). У грибов беталаины могут встречаться одновременно с антоксантинами (желтые или оранжевые флавоноиды), у растений же беталаины никогда не встречаются одновременно с антоцианами.

Среди цветковых растений порядка Гвоздичноцветные (Caryophyllales) большинство представителей вырабатывают беталаины и не имеют антоцианов. Из всех семейств в гвоздичноцветных только семейство Гвоздичные и семейство Моллюгиновые (Molluginaceae) синтезируют антоцианы вместо беталаинов. Ограниченное распределение беталаинов среди растений является синапоморфией для порядка Caryophyllales; утрата способности к их биосинтезу в двух выше обозначенных семействах считается вторичным признаком.

Бетанин коммерчески используется в качестве натурального пищевого красителя. Это может вызывать бетурию (красная окраска мочи) и красную окраску кала у людей, не способных катаболизировать данный пигмент.

Интерес пищевой промышленности к беталаинам возрос, поскольку методами *in vitro* было установлено, что они являются антиоксидантами и могут защищать от окисления липопротеинов низкой плотности. Липопротеины низкой плотности – класс липопротеинов крови, являющийся наиболее атерогенным. Этот класс липопротеинов является одним из основных переносчиков холестерина в крови. Холестерин ЛПНП часто именуется «плохим холестерином» из-за его связи с риском атеросклероза.

2 Необычные липиды, серосодержащие, ацетиленовые и другие вторичные метаболиты

Необычные жирные кислоты отличаются от «обычных» длиной углеродной цепи, необычным расположением и количеством двойных связей, наличием дополнительных функциональных групп и циклов. В углеродных алифатических цепях могут находиться заместители различной химической природы, такие как металльные, гидроксильные, карбонильные группы, оксо- и оксигруппы, циклопропановые или циклопентановые группировки. В эту же группу включены жирные кислоты с тройными связями, конъюгированными двойными связями, с разветвленной углеродной цепочкой, с двойными связями в транс-форме. Чаще всего необычные жирные кислоты обнаруживаются в масле семян.

Примером «коротких» насыщенных жирных кислот может служить каприевая кислота, имеющая 12 углеродных атомов и обнаруженная в представи-

телях семейств Ulmaceae, Lauraceae, Lythraceae. Длинноцепочечная насыщенная жирная кислота с 24 атомами углерода – лигноцериновая – найдена в растениях семейств Fabaceae и Sapindaceae.

Из дополнительных функциональных групп в жирных кислотах чаще всего присутствуют гидроксилы. В масле семян ряда растений гидроксильированные жирные кислоты могут составлять до 90 % от общего содержания жирных кислот. Кроме того, гидроксильированные жирные кислоты входят в состав кутина и суберина. В качестве примера свободной гидроксильированной кислоты можно привести моновенасыщенную рициноловую кислоту, обнаруженную в клещевине *Ricinus communis*.

Отдельной группой ненасыщенных жирных кислот являются соединения с конъюгированными двойными связями. Обычно такие кислоты содержат три или более конъюгированных двойных связей, причем, как минимум, одна из них находится в трансконфигурации. Примером подобных кислот может служить паринаровая кислота, найденная в растениях семейств розоцветных Rosaceae и бальзаминовых Balsaminaceae.

Масло из плодов тунгового дерева содержит до 80 % олеостеариновой кислоты, которая является изомером линоленовой, но имеет своеобразную конфигурацию: две ее двойные связи находятся в транс-, а одна двойная связь – в цис- положении. Причем двойные связи не разделены метиленовыми группами. Благодаря такому строению олеостеариновая кислота придает тунговому маслу специфические свойства – способность к полимеризации и затвердеванию при температуре выше 282 °С, что делает его ценным сырьем для лакокрасочной промышленности.

Тунг, или Масляное дерево – небольшой род деревьев семейства Молочайные, распространенных в тропических и субтропических районах Азии и Южной Америки, а также на островах Тихого океана. Семена видов тунга – источник ценного технического масла, обладающего свойством быстро высыхать на воздухе. Благодаря этому свойству оно широко применяется для производства лаков и красок. Тунговое масло также растворимо в большинстве органических растворителей. Оно относительно токсично и обладает неприятным запахом, поэтому в пищевых целях не используется.

Необычные жирные кислоты характерны для той или иной небольшой группы растений. Однако в данной группе они могут содержаться в больших количествах. Например, масла семян растений из семейства крестоцветных (рапс, горчица) содержат от 42 до 55 % эруковой кислоты. Эруковая кислота – ненасыщенная жирная кислота, имеющая 22 углеродных атома и одну двойную связь. С помощью клеточной селекции были получены варианты растений (например, рапса *Brassica napus* или *Brassica campestris*), полностью свободные от эруковой кислоты.

В масле некоторых тропических деревьев и кустарников из семейства Flacourtiaceae содержатся циклические жирные кислоты, с присутствием которых связывают лечебные свойства масла указанных растений.

К серосодержащим вторичным метаболитам, кроме тиогликозидов, относятся аллицины. Аллицины содержатся в чесноке (*Allium sativum*) и луке (*Allium*

сера), за что и получили название, поскольку определяют специфический чесночный или луковый вкус и запах.

Сам аллицин в свободном состоянии в чесноке не встречается. Однако при чистке чеснока фермент аллииназа воздействует на аминокислоту аллиин, превращая ее в аллицин. Антимикробные (фитоцидные) свойства этих растений также обусловлены присутствием аллицинов. Аллицины синтезируются в растениях из серосодержащей аминокислоты цистеина.

Тиофен – ароматический пятичленный гетероцикл, содержащий один атом серы в цикле. Производные тиофена широко распространены в живой природе: грибах и некоторых высших растениях. Например, грибок *Daedelia juniperina* и корни *Echinops spaerosephalus* содержат непредельные соединения тиофена.

Производные ацетиленов. У многих видов высших растений при изучении липидного спектра были обнаружены соединения с одной или несколькими тройными связями. Такие соединения получили название ацетиленовых производных. Первый природный ацетилен – тарариновая кислота (24) – был выделен из масла семян *Piscamnia*. Она содержит одну тройную связь. Изановая кислота, имеющая две тройные и одну двойную связь, найдена в представителях семейства Olacaceae. Роды данного семейства распространены в тропических и отчасти субтропических областях Африки, муссонной Азии, Австралии и Южной Америки.

Ацетиленовые производные распространены очень широко: они обнаружены у растений, животных и микроорганизмов. Их можно разделить на длинноцепочечные моноацетилены и полиацетилены. Полиацетиленовые производные более разнообразны в структурном плане, поэтому получили более широкое распространение. В отличие от необычных жирных кислот, которые, как правило, присутствуют только в масле семян и восках, ацетиленовые производные могут находиться во всех органах и частях растения. Известно несколько типов природных ацетиленов и полиацетиленов. Некоторые из них представляют собой алифатические соединения, другие имеют ароматический характер; одни из них представляют собой углеводороды, другие же обладают теми или иными функциональными группами. Длина цепей, а также степень ненасыщенности сильно варьируют даже в пределах одного типа. Ненасыщенные фрагменты ацетиленов могут быть и сопряженными и разделенными метиленовыми группами. Отдельные вещества содержат наряду с ацетиленовыми также этиленовые группы. Соединения с двойной связью встречаются в виде цис- или транс-изомеров. В структуре этих соединений часто присутствуют другие функциональные группы: спиртовые, карбонильные, карбоксильные, эфирные и др. Некоторые вещества имеют тиофеновые или фурановые группировки. Ацетиленовые производные тиофена представляют собой одну из самых крупных групп природных ацетиленов.

Многие полиацетилены являются физиологически активными веществами. В частности, некоторые из них обладают антибиотической активностью. Для многих природных полиацетиленов характерна высокая цитотоксическая активность по отношению к опухолевым клеткам. Из растения *Artemisia*

capillaris, известного в китайской медицине своей противовоспалительной и диуретической активностью, было выделено более десяти фенилацетиленов под общим названием «капилларидины».

Полынь волосовидная – многолетнее травянистое растение или полукустарник высотой до 1 м. Произрастает в Северо-Восточном Китае, Корее и некоторых районах Японии, в России встречается только на юге Приморского края. В Китае препараты травы включены в состав комплексных средств, используемых при инфекционном гепатите, энцефалите, уролитиазе, анкилостомозе, филяриозе, аскаридозе желчного протока. Корни применяются менее широко. Сообщалось об их использовании при туберкулезе. Применение препаратов полыни волосовидной требует осторожности: превышение дозы в 2 раза вызывает отравление.

Отдельные представители ацетиленовых являются токсичными. например, из растения *Cicuta virosa* был выделен цикутототоксин, производное ацетилена. как известно, при его попадании в организм начинаются судороги и наступает смерть.

Соединения ацетилена синтезируются у многих представителей сложноцветных и зонтичных. Полиацетилены обнаруживаются у них преимущественно в составе эфирных масел. Из растений семейства сложноцветных было выделено несколько ацетиленовых спиртов. Среди грибов способностью к образованию полиацетиленов обладают только высшие грибы, относящиеся к классу базидиомицетов. За счет наличия тройных связей ацетиленовые производные химически активны и являются предшественниками целого ряда других вторичных метаболитов.

Воска. Эпидермис различных органов высших растений, как правило, покрыт кутикулой, на которой обычно имеется восковой налет различной толщины. Этот восковой слой носит название кутикулярного воска. Растительные воска имеют сложный состав. Кутикулярный воск представляет собой многокомпонентную смесь, которая состоит из относительно простых углеводов (прежде всего, алканов), восковых эфиров, а также жирных кислот, спиртов и кетонов. Обязательными компонентами кутикулярного воска являются углеводороды, причем у многих высших растений они выступают главной его частью. Обычно углеводороды воска представлены алканами с длиной углеводородной цепочки около 30 атомов – C_{29} – C_{31} . Алканы обычно содержат нечетное количество атомов углерода ($n = 27, 29, 31$), что обусловлено их образованием из соответствующих карбоновых кислот.

Во многих восках найдены ненасыщенные углеводороды – алкены со структурами, похожими на структуру соответствующих алканов.

Алканы и алкены кутикулярных восков синтезируются в эпидермальном слое клеток и затем выводятся на поверхность кутикулы. Восковые эфиры являются специфичными компонентами кутикулярного воска. Они представляют собой сложные эфиры длинноцепочечных насыщенных жирных кислот и спиртов жирного ряда. обычно длина углеродной цепочки как спиртов, так и кислот составляет 24, 26 или 28 атомов. В ряде случаев обнаружены внутримолекулярные эфиры, в результате чего образуются кольцевые структуры.

В кутикулярных восках одновременно с углеводородами присутствуют гомологичные им спирты, кетоны и жирные кислоты, имеющие, как правило, длинные углеводородные цепочки.

Растительный воск по физическим свойствам напоминает пчелиный и потому употребляется в качестве суррогата его; по химическому составу имеет, однако, с ним мало общего. Растительный воск принадлежит, скорее всего, к группе жиров, причем из жирных кислот больше всего содержит пальмитиновой кислоты; кроме нее в меньшем количестве найдены стеариновая, олеиновая и миристиновая. Кислоты находятся частью в соединении с глицерином, частью в свободном состоянии. Почти всегда растительный воск содержит, кроме того, небольшие количества красящих, пахучих и смолистых веществ. Растительный воск – вещество, очень распространенное в растениях. Обыкновенно он покрывает тончайшим слоем наружную (кроющую) ткань растения – эпидерму; реже встречается внутри клеток (*Rhus succedanea*). Под микроскопом этот «восковой налет» (знакомый каждому хотя бы по тому тончайшему налету, который одевает зрелые сливы) никогда не бывает гомогенным, а состоит из различных зернышек, палочек или листочков.

В тех случаях, когда отложение воска достигает значительной величины, им пользуются для добывания этого продукта. Таковы экзотические деревья *Copernicia cerifera*, *Ceroxylon andicola*, *Ficus ceriflua* и др. Способ добывания при поверхностном отложении очень прост: корки снимают механическим путем, сплавляют и или прямо пускают в продажу, или предварительно очищают. При отложении воска внутри клеток его добывают, подобно маслу, дроблением и прессованием растения. В продаже известны главным образом следующие сорта:

1) Карнаубский воск, добываемый с карнаубской пальмы *Copernicia cerifera* в Бразилии (Pernambuco, Rio grande); неочищенный грязно-желтовато-зеленого цвета и содержит много обрывков тканей (эпидермы); после очистки – светлого желто-зеленого цвета, хрупок, тверд, без запаха и вкуса. Уд. вес 0,999; темп. плавл. различными исследователями указывается от 84° до 97°, что зависит, конечно, от неоднородности этого продукта; легко растворяется в горячем алкоголе и в эфире. Карнаубский воск – самый твердый и тугоплавкий (температура плавления +83...+91 °C) из восков растительного и животного происхождения. Он не токсичен, поэтому широко применяется для создания глянцевых покрытий в автомобильном воске, лаке для обуви, зубных нитях, пищевых продуктах, таких как конфеты, яблоки (которые выглядят как отполированные), средствах для полировки, воске и лаке для деревянного пола, мебели и др. Он является основным ингредиентом в сочетании с кокосовым маслом в воске для серфинга. Из-за своих гипоаллергенных и смягчающих свойств, а также своего блеска, карнаубский воск применяется в качестве ингредиента для многих косметических составов, где он используется в качестве загустителя в губной помаде, подводке для глаз, туши, тенях, различных препаратах по уходу за кожей и волосами и т. д. Также используется в медицине, как покрытие лекарственных препаратов в форме таблеток.

2) Пальмовый воск получается с *Ceroxylon andicola*, растущего в Кордильерах Новой Гранады. На стволах и листьях этого растения восковой налет образует корки до 6 мм толщиной; с каждого дерева получают около 25 фн. воска. Желтовато-белого цвета, темп. плавл. 72°. В торговле реже предыдущего.

По внешнему виду пальмовый воск похож на карнаубский и состоит в основном из сложных эфиров пальмитиновой кислоты и церилового и мирицилового спиртов. Пальмовый воск отделяется от листьев восковой пальмы. Чистый воск – светло-желтое вещество, подобное пчелиному воску, которое плавится при 72°C. Факт, что пальмовый воск представляет собой смесь восков и смол, дает основание предполагать, что и в предыдущие геологические эпохи высшие растения выделяли подобные смеси с различным соотношением воска и смолы. Это предположение позволяет понять большое разнообразие в химическом составе битумов в некоторых бурых углях. Установлено, что эти угли образованы различными пальмами. В Южной Америке произрастают пальмы, стволы которых покрыты желтоватой массой – так называемым пальмовым воском. Его добывают соскабливанием со стволов или вывариванием срубленных стволов. С одного дерева получают 10–15 кг воска.

3) Японский воск добывается преимущественно из семян двух видов *Rhus* – *R. vernicifera* и *R. succedanea*, растущих в Японии, Китае и культивируемых в Ост-Индии. Наиболее важный продукт в торговле, идущий в большом количестве из Японии и Сингапура. Добывается дроблением и прессованием семян, в которых отложен главным образом в семядолях. Японский воск при комнатной температуре представляет собой твердое вещество желтовато-зеленоватой окраски со смолистым запахом. При длительном хранении на воздухе воск окисляется, принимает желто-коричневую окраску. При низкой температуре он хрупкий, при нагревании обладает высокой липкостью. Удельный вес его 0,999, температура плавления 52–53°, размягчается при температуре 34–36°. Из химических элементов в состав японского воска входят жирные кислоты: пальмитиновая, стеариновая, масляная и глицерин. Японский воск хорошо растворяется в бензине, хлороформе, бензоле, сероуглероде.