

РАСТЕНИЯ – ПРОДУЦЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

В. А. ПАСЕШНИЧЕНКО

Институт биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук, Москва

PLANTS AS PRODUCERS OF BIOACTIVE COMPOUNDS

V. A. PASESHNICHENKO

The structures and technology of biosynthesis of some secondary vegetable substances of alkaloid, isoprenoid and phenol compounds classes, which are being used in modern medicine, are described. The newest biotechnologies contribute to the variety of natural drugs.

Рассмотрены структуры и пути биосинтеза некоторых вторичных растительных веществ из классов алкалоидов, изопреноидов и фенольных соединений, которые применяются в современной медицине. Новейшие биотехнологии вносят свой вклад в расширение арсенала природных лекарственных средств.

www.issep.rssi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Растения отличаются от бактерий и особенно от животных паразитическим многообразием синтетических процессов, конечными продуктами которых является множество соединений самого разного химического строения, многие из которых биологически активны. Известны тысячи представителей различных химических классов веществ, и каждый год благодаря прогрессу в методах выделения и физико-химического анализа число их увеличивается [1].

Биологически активные растительные соединения могут воздействовать различным образом на микроорганизмы, животных и человека. Это послужило основой их использования в медицине и создания из них лекарственных средств. Несомненными преимуществами получения лекарств из растений являются широкий спектр их биологической активности и экологическая безопасность изготовления, что особенно ценно в наше время.

Природные молекулы растительного происхождения служат и еще долго будут служить моделями для синтеза полезных человеку соединений. Примером такого соединения может быть салициловая кислота, выделенная из коры ивы и некоторых других растений. На ее основе было создано такое популярное лекарство, как аспирин (ацетилсалициловая кислота). В настоящее время, несмотря на огромные успехи химиков-синтетиков, из растений получают более трети лекарственных препаратов, структура многих из них настолько сложна (винбластин, сердечные гликозиды, кокаин, резерпин, хинин, колхицин, пилокарпин), что растения еще долго будут их единственным источником.

ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО ОБМЕНА РАСТЕНИЙ

Целебное действие лекарственных растений обусловлено присутствием в них биологически активных веществ, относящихся обычно к продуктам специализированного (вторичного) обмена.

Реакции и соединения первичного обмена являются общими для всех живых организмов. В то же время существует огромное число метаболических путей, приводящих к образованию соединений, присущих лишь немногим видам растений. Чем больше химических реакций необходимо для синтеза какого-либо вторичного соединения, тем более ограничено его распространение [2].

Вторичный метаболизм – это особенность дифференцированных растительных клеток и тканей. Он присущ обычно только специализированным органам и только определенным фазам развития растений [2]. Вторичные метаболиты обладают таксономической специфичностью, то есть каждый из них синтезируется определенным таксоном (на уровне семейства, рода, вида). Следует отметить связь между первичным и вторичным обменами: как правило, предшественники вторичных метаболитов образуются в процессах первичного обмена, а многие продукты вторичного обмена участвуют в жизненно важных процессах роста и развития (рис. 1).

К настоящему времени стало достаточно условным разделение первичного и вторичного обменов. Так, некоторые фитогормоны, каротиноиды, стерины, пренилфосфаты, пренилхиноны, пренилированные белки имеют полностью или частично изопреноидное происхождение и участвуют в росте и развитии всех растительных организмов.

Как было отмечено ранее, вторичный обмен растений отличается от такового микроорганизмов и животных удивительным разнообразием структур образующихся продуктов. Одним из главных условий выживания растений в биоценозах стала биохимичес-

кая адаптация. Вторичные метаболиты, по-видимому, играют в этом главную роль, поскольку среди них обнаружены соединения с аллелопатическими (воздействующими на соседние растения), инсектицидными (воздействующими на насекомых), фунгицидными (воздействующими на грибы) и бактерицидными свойствами, а также вещества, токсичные и ядовитые для животных и рыб, фитоалексины (вещества, защищающие растения от патогенных микроорганизмов) и вещества, подобные гормонам животных (фитоэксдизоны – аналоги гормонов линьки насекомых, аналоги половых гормонов млекопитающих) [2]. В основу классификации вторичных метаболитов положен биогенетический принцип, что резко отличает ее от химической классификации (по характеру функциональных групп).

Изучению путей биосинтеза вторичных метаболитов способствовало применение в качестве возможных предшественников более простых соединений, меченных изотопами ^{14}C , ^{13}C , ^{15}N , ^2H . В последнее время особенно широко применяют в качестве метки стабильные, а не радиоактивные изотопы с последующим анализом продуктов методом спектроскопии ядерно-магнитного резонанса.

К основным классам вторичных метаболитов растений относятся алкалоиды, изопреноиды и фенольные соединения, в том числе флавоноиды. В растениях синтезируются также цианогенные гликозиды, поликетиды, витамины. Из 30 известных витаминов около 20 поступает в организм человека или животных с растительной пищей. Растения являются не только ценным, но и предпочтительным источником витаминов для человека, поскольку в этом случае практически исключается возможность передозировки и возникновения

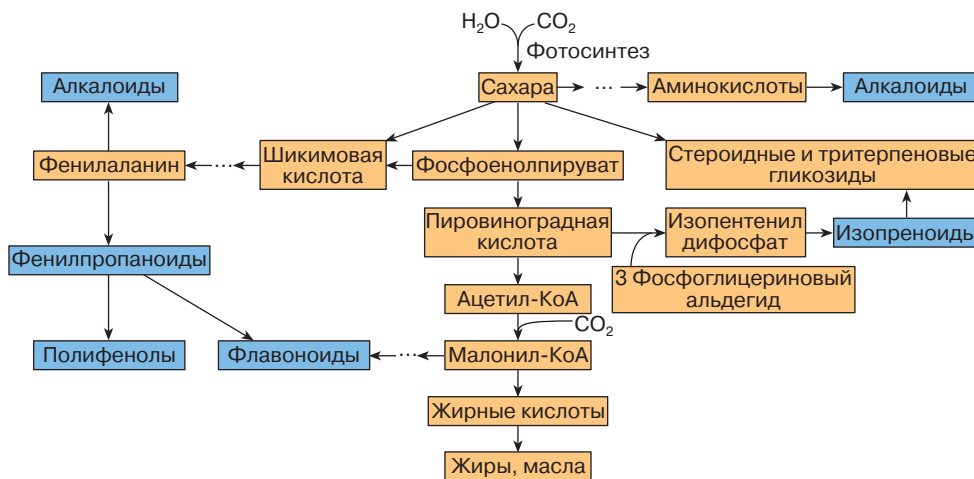


Рис. 1. Схема путей биосинтеза основных классов вторичных метаболитов из продуктов первичного обмена (названия классов вторичных метаболитов выделены голубым цветом)

гипервитаминозов, что подчас происходит при употреблении синтетических витаминных препаратов.

В современной медицине применяют жирные кислоты и масла, а также полисахариды растительного происхождения, не относящиеся к вторичным метаболитам. В качестве примера можно упомянуть касторовое масло из семян клещевины, масло облепихи, обладающее ранозаживляющим действием.

АЛКАЛОИДЫ

Термин “алкалоиды” был предложен в 1819 году фармакологом Майснером для обозначения веществ со щелочными свойствами, отличающихся от обычных щелочей. В настоящее время к алкалоидам относят природные гетероциклические соединения, содержащие в циклах помимо углерода один или более атомов азота, реже кислорода. В подавляющем большинстве случаев предшественниками алкалоидов являются различные аминокислоты (традиционный строительный материал белков). Аминокислоты в процессе синтеза алкалоидов подвергаются разнообразным ферментативным преобразованиям: их молекулы могут окисляться (отдавая водород или присоединяя кислород), дегидратироваться (отдавать воду), восстанавливаться (присоединять водород), соединяться с различными функциональными группами. Обычно на конечных этапах синтеза происходит одно- или многократная циклизация. Поскольку предшественниками алкалоидов могут быть разные аминокислоты, чаще всего орнитин, лизин, триптофан, фенилаланин, то их биосинтез нельзя представить в виде единой общей схемы, как в случае изопреноидов или фенольных соединений (в этом случае на начальных этапах образуется единый специфичный предшественник – изопренил дифосфат или шикимовая кислота соответственно). На рис. 2 показана схема биосинтеза тропанового алкалоида L-гиосциамина из орнитина, из которого другими путями образуются многочисленные пирролидиновые и пирролизидиновые алкалоиды. Кроме классических путей синтеза алкалоидов известно значительное число алкалоидов, биосинтез которых происходит по изопреноидному пути [2].

Алкалоиды обладают высокой фармакологической активностью, поэтому большинство лекарственных растений относятся к алкалоидоносам [3]. Содержание алкалоидов в растительном сырье обычно невелико – не превышает нескольких процентов, однако имеются исключения. Так, например, в коре хинного дерева может содержаться до 15–20% алкалоидов. В растительной клетке алкалоиды могут накапливаться в вакуоле в виде солей широко распространенных органических кислот: яблочной, лимонной, щавелевой. Большинство алкалоидов не обладают горьким вкусом или запахом, некоторые из них окрашены. Алкалоиды могут концентрироваться в различных органах растения. Часто бывает так, что алкалоиды накапливаются не в тех тканях, в которых синтезируются. Примером тому может служить алкалоид никотин, который синтезируется в корнях табака, а оттуда поступает в листья, где и запасается.

Алкалоиды разнообразны по химическому строению и происхождению. К настоящему времени известно более 10 тыс. алкалоидов. По химическому строению гетероциклов в их молекулах алкалоиды делят на следующие основные группы: производные пирролидина и пиперидина, хинолина, изохинолина, индола, имидазола, пурина (так называются гетероциклы, содержащие один или более атомов азота); пептидные алкалоиды; алкалоиды изопреноидного происхождения, в том числе дитерпеновые и стероидные. Отдельные представители каждой из этих групп обладают разной биологической активностью и различным применением в современной медицине.

Среди наиболее известных алкалоидов можно назвать морфин и кодеин, каждый из которых состоит из пяти циклов (рис. 3). Они были выделены из коробочек снотворного мака (*Papaver somniferum* L.). В коробочках снотворного мака найдено более 20 различных алкалоидов изохинолинового ряда, в том числе морфин, тебаин, кодеин, папаверин и др. Как известно, морфин, обладая болеутоляющим и противошоковым действием, вызывает эйфорию: при его повторном применении развивается болезненное пристрастие к нему – наркомания. Кодеин уменьшает возбудимость кашлевого центра, входит в состав микстуры Бехтерева, пенталгина, седалгина. Папаверин применяется в качестве

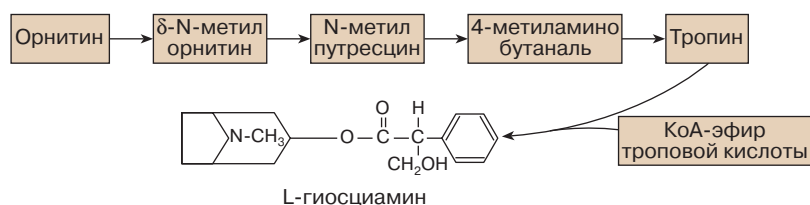


Рис. 2. Схема биосинтеза L-гиосциамина из L-орнитина

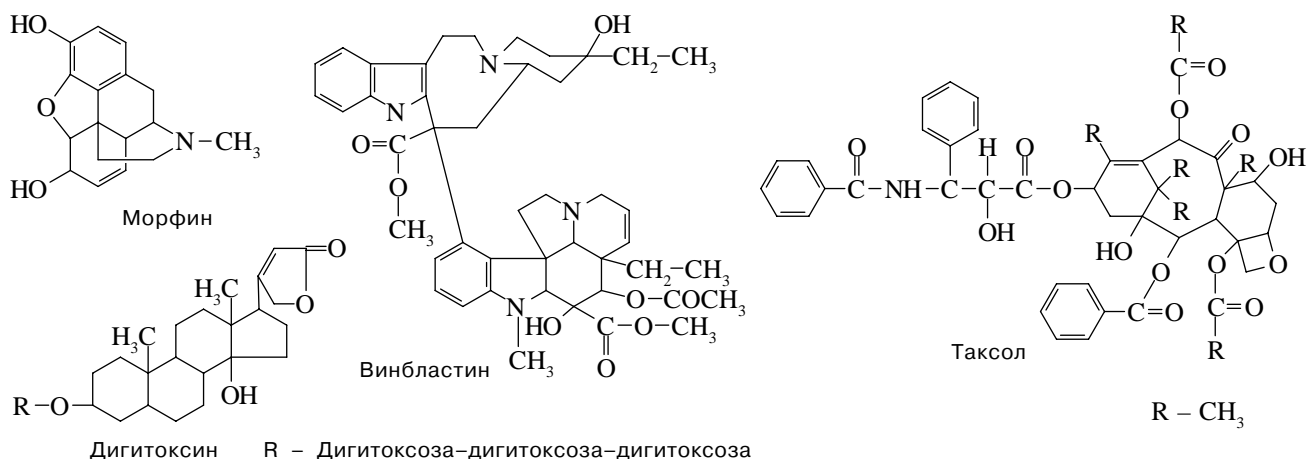


Рис. 3. Структура некоторых алкалоидов (морфин, винбластин) и изопреноидов, используемых в медицине

спазмолитического средства при гипертонии, стенокардии, мигрени.

В горных лесах Крыма, Кавказа, Карпат растет одно из самых ядовитых растений, которое в народе называют “сонная одурь”, известное в науке как красавка белладонна (*Atropa belladonna* L.). К настоящему времени из листьев и корней красавки выделили семь различных алкалоидов, главными из которых являются гиосциамин (см. рис. 2) и скополамин. Из красавки готовят медицинские препараты, которыми пользуются для снятия спазмов гладкой мускулатуры. Самые известные из них бесалол, беллалгин, беллатаминал, солутан, средства, которые применяются для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В современной медицине применяют димерные индольные алкалоиды из барвинка (*Catharanthus roseus* L.) винбластин и винкристин (см. рис. 3), которые являются одним из наиболее эффективных средств борьбы с раком. Другие индольные алкалоиды резерпин и аймалин из корней растения раувольфии (*Rauvolfia serpentina* L.) широко используют в качестве гипотензивных (понижающих давление) и психотропных средств.

В средние века в Европе для лечения подагры и ревматизма употребляли клубнелуковицы безвременника (*Colchicum autumnale* L.). В 1820 году из них был выделен алкалоид, названный впоследствии колхицином, а в XX веке из этого растения выделили около 20 различных алкалоидов. В настоящее время колхицин используют в основном не для медицинских целей, а в генетике и селекции растений. Этот алкалоид обладает уникальным свойством: он подавляет клеточное деление, клетки не делятся, но ДНК удваивается, что приводит к увеличению числа хромосом в ядре или полиплоидии клетки. Растения с удвоенным числом хромосом

(полиплоиды) обычно отличаются большим размером и большей продуктивностью. С помощью колхицина были получены наиболее урожайные сорта кормовых трав, свеклы, ржи и других культур. В селекции декоративных, ароматических и лекарственных растений колхицин позволил добиться поразительных результатов.

Упомянутые алкалоиды лишь незначительная часть представителей соединений данного класса, обладающих различной биологической активностью. Многие из них еще ждут своего часа, чтобы войти в арсенал современной медицины.

ИЗОПРЕНОИДЫ

Под этим названием объединяются разные по строению соединения, которые по числу представителей превосходят все другие классы вторичных метаболитов (к 1997 году число выделенных соединений превышало 23 тыс.), но по фармакологической активности они уступают алкалоидам. Большинство изопреноидов имеют полициклическое строение [4]. Они построены из разветвленных пятиуглеродных изопреновых единиц: $H_2C=C(CH_3)-CH=CH_2$, число которых в молекуле может изменяться от 1 до 1000 и более (в каучуке). Общим специфическим предшественником изопреноидов является изопентенил дифосфат $H_2C=C(CH_3)-CH_2-CH_2-OFPF$ [2]. Он образуется у животных, археобактерий, грибов и в цитоплазме растительной клетки из ацетил-КоА через промежуточную стадию мевалоновой кислоты (путь А на рис. 4). У эубактерий и в хлоропластах растений функционирует открытый недавно другой путь образования изопентенил дифосфата: с помощью конденсации глицеральдегид-3-фосфата с продуктом декарбоксилирования пировиноградной кислоты

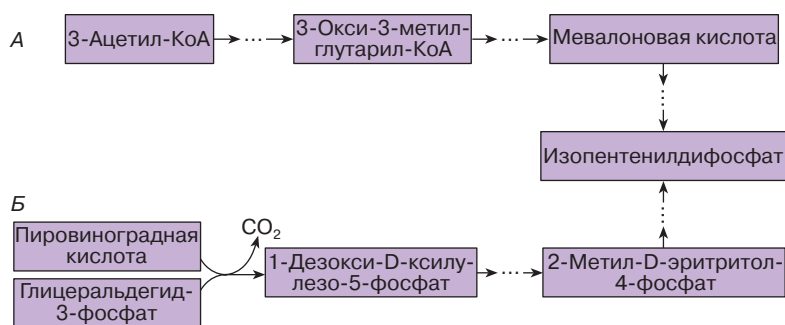


Рис. 4. Схема двух путей начальных этапов биосинтеза изопреноидов до стадии изопентенилдифосфата: *А* – из ацетил-КоА через стадию мевалоновой кислоты; *Б* – из пировиноградной кислоты и глицеральдегид-3-фосфата через стадию 1-дезоксиксилулозо-5-фосфата

(путь *Б* на рис. 4). Этот путь требует значительно меньших энергетических затрат, чем путь *А*.

В растениях часто встречаются также соединения, у которых только часть молекулы образуется изопреноидным путем, как, например, в пренилхинонах, хлорофиллах. Изопреноидная боковая цепь, гидрофобная по своим свойствам (имеющая сродство к липидам и растворяющаяся в них), помогает этим физиологически активным соединениям встраиваться в биологические мембраны.

Примером такого рода соединений является открытый в 80-е годы новый тип белков – пренилированные белки, у которых к остатку цистеина с С-конца молекулы белка присоединен C_{15} или C_{20} -изопреноидный остаток. Этот остаток играет роль якоря, закрепляющего белок в мембране. К настоящему моменту показано, что около 2% всех белков пренилированы, причем в их число входят физиологически активные белки [4].

В последнее время в борьбе с раком возлагаются большие надежды на дитерпеноиды таксанового строения, которые выделяют из коры тиссового дерева. Эти соединения – таксолы (рис. 3) имеют сложное полициклическое строение, и их невозможно заменить синтетическими препаратами. Они являются чрезвычайно активными цитостатиками, действуя на раковые клетки в очень малых дозах.

Сердечные гликозиды, или **карденолиды**, образуют самую фармакологически важную группу изопреноидов. Их молекулы построены из стероидной части (агликона) и нескольких сахарных остатков. Наиболее значимыми для медицины растениями – продуцентами карденолидов являются наперстянка и строфант. Из наперстянки пурпуровой (*Digitalis purpurea* L.) и наперстянки шерстистой (*D. lanata* L.) выделено более 50 карденолидов – ланатозидов и пурпуреагликозидов, в том числе дигитоксин. Карденолиды отличаются друг от друга строением агликона и сахарной части, в состав

которой кроме глюкозы входят сахара весьма необычного строения (дигитоксоза, цимароза).

Лиана *Strophanthus kombe* L. произрастает во влажных тропических лесах Африки. Местное население с давних времен использовало сок этого растения в качестве яда для стрел. Только в 1937 году после длительных исследований из семян строфанта выделили природный гликозид к-строфантозид, который широко вошел в медицинскую практику и является незаменимым средством для оказания скорой помощи: он действует на сердце через 1–3 мин после внутривенного введения.

Сердечные гликозиды являются активным началом еще одного широко известного лекарственного растения – ландыша майского (*Convallaria majalis* L.). Его лекарственные свойства известны очень давно и не утратили своего значения до сих пор. Раньше из ландыша готовили лекарства от водянки, сердечных болезней, эпилепсии, лихорадки. Из ландыша были выделены карденолиды, причем некоторые из них, например конваллотоксин, по активности превосходят другие сердечные гликозиды – дигитоксин, цимарин. Изучение механизма действия карденолидов на сердце показало, что они влияют на систолическое сокращение мышцы миокарда, воздействуя на транспорт ионов калия и натрия, осуществляемый мембранной АТФ-азой – ферментом, который обеспечивает миокард энергией.

Другие важные для медицины группы изопреноидов представляют собой стероидные и тритерпеновые гликозиды, или сапонины. Их название происходит от способности этих соединений к пенообразованию, вызванному высокой поверхностной активностью сапонинов. Большинство представителей этой группы имеют высокую биологическую активность, которая обуславливает лечебное действие и соответственно лекарственное применение таких известных биостимуляторов, как женьшень, солодка, аралия. Подобно сердечным гликозидам, эти соединения также состоят из агликона стероидного или тритерпеноидного строения и сахарной

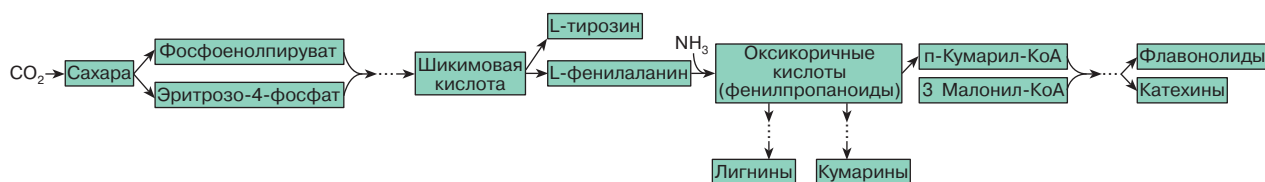


Рис. 5. Шикиматный путь биосинтеза фенольных соединений

части. Чаще всего в ее состав входят такие сахара, как глюкоза, рамноза, ксилоза, арабиноза.

Женьшень (*Panax ginseng* С.А. Меу.) называют корнем жизни. Он известен народной медицине Востока уже несколько тысячелетий. Настойка корней женьшеня обладает тонизирующими, стимулирующими и адаптогенными свойствами, повышает сопротивляемость организма к заболеваниям. Женьшень оказывает благотворный эффект при гипотонии, нервных заболеваниях и депрессиях. Эти свойства особенно важны в наше время, когда условия современной жизни требуют от человека чаще всего не физических, а умственных и эмоциональных усилий. Своим тонизирующим действием женьшень обязан не только комплексу тритерпеновых гликозидов – панаксозидов, а также содержащимся в нем витаминам С, В₁, В₂, пантотеновой, никотиновой и фолиевой кислотам.

Стероидные гликозиды по биологической активности несколько отличаются от тритерпеновых. Они обладают фунгицидными (противогрибковыми), бактерицидными, гемолитическими (разрушающими кровь) свойствами. В последнее время у некоторых представителей этой группы соединений выявлена заметная противораковая активность. Возможность их применения в медицине пока только исследуется, хотя уже сейчас у отдельных стероидных гликозидов отмечены заметная адаптогенная (антистрессовая), антиоксидантная, иммуностимулирующая активности и способность стимулировать овуляцию у животных.

Однако основное их значение для современной медицины заключается в том, что стероидные гликозиды служат исходным сырьем для синтеза многих гормональных и противозачаточных средств. Осуществлять химическим путем общий синтез стероидного ядра с определенными, важными для сохранения биологической активности особенностями стереохимической конфигурации молекулы чрезвычайно дорого и нецелесообразно. Гораздо удобнее и дешевле использовать уже готовое стероидное ядро, присутствующее в агликоне этих гликозидов. Начиная с 40-х годов для получения стероидного сырья в основном используют агликон диосгенина, получаемый в результате кислотного гидролиза гликозидов, накапливающихся в корневищах различных видов лиан из рода *Dioscorea*. На рис. 5

дана структура диосцина – гликозида диосгенина из корневищ диоскореи. В настоящее время более 50% всех стероидных лекарственных средств (главным образом аналогов кортикостероидов, мужских и женских половых гормонов, а также противозачаточных средств) получают из диосгенина, годовая потребность в котором составляет 1000 т.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Фенольные соединения характеризуются присутствием в молекуле одного или нескольких ароматических циклов, к которым присоединена одна или более гидроксильных групп. Большинство фенольных соединений ведет начало от общего предшественника – шикимовой кислоты, в связи с этим говорят об общем шикиматном пути их биосинтеза [5].

Шикиматный путь биосинтеза фенольных соединений начинается с продуктов обмена сахаров, образованных в результате фотосинтеза, и проходит несколько стадий до этапа специфичного предшественника шикимовой кислоты. Далее из нее образуются ароматические аминокислоты: L-фенилаланин, L-тирозин, L-триптофан. Из L-фенилаланина через промежуточную стадию оксикоричных кислот (фенилпропаноидов) образуются флавоноиды и катехины. В самой многочисленной и широко распространенной в растениях группе фенольных соединений – флавоноидах молекула содержит два ароматических кольца, причем одно из них образуется по шикиматному пути, а второе – из трех молекул активированного ацетата (рис. 5).

Флавоноиды накапливаются во многих лекарственных растениях: в корнях солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.), траве пустырника (*Leonurus cordiaca* L.), цветках бессмертника (*Helichryzum arenarium* L.) – и отличаются широким спектром фармакологического действия. Они обладают желчегонным, бактерицидным, спазмолитическим, кардиотоническим действием. В медицине широко используют свойство многих флавоноидов, например рутина, накапливающегося во многих растениях (Р-витаминный эффект), уменьшать проницаемость и ломкость капилляров. У флавоноидов выявлено также противораковое и противолучевое действие, они связывают и выводят из организма радионуклиды.

Отсутствие токсических свойств и избирательность действия на организм человека увеличивает ценность флавоноидных соединений и открывает большое будущее для создания на их основе новых лекарственных препаратов [5].

КУЛЬТУРА КЛЕТОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Метод культивирования клеток растений на агаризованных (твердых) или жидких питательных средах в виде каллусных или суспензионных культур весьма перспективен в тех случаях, когда вводятся в культуру клетки растений, редких или вообще не произрастающих в наших климатических условиях видов. Примером могут служить женьшень и барвинок розовый. Следует отметить, что биосинтез вторичных метаболитов у растений – это свойство дифференцированных (специализированных) тканей. В связи с этим получение культур клеток лекарственных растений, накапливающих биологически активные соединения, представляется сложной, но вполне разрешимой задачей. Прибегая к методам генетической трансформации и мутагенеза, а также изменяя определенным образом условия культивирования, можно получить культуры клеток лекарственных растений, накапливающие фармакологически ценные вещества в достаточных количествах. Так, в нашей стране были получены культуры клеток женьшеня и диоскореи, продуцирующие значительные количества тритерпеновых и стероидных гликозидов соответственно. Эти культуры являются основой биотехнологического способа получения природных биологически активных соединений, которому принадлежит большое будущее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мир вторичных растительных веществ богат и разнообразен. Эта кладовая нужных для человека соединений только начинает приоткрывать свои двери. К настоящему времени обследовано не более 15% всех

обитающих на Земле видов растений, а их насчитывается не менее 250 тыс. К сожалению, прогресс цивилизации на нашей планете носит техногенный характер, что неминуемо влечет за собой уничтожение дикорастущей флоры. Исчезают тропические леса Амазонии, тундровая растительность в Европе, почти не осталось таежных лесов. Все это приводит к безвозвратным потерям многих видов растений и присущих только им биологически активных соединений, которые могли бы принести большую пользу медицине будущего. Этим невосполнимым утратам можно избежать только расширяя фронт исследований в области фитохимии, биохимии растений и биотехнологии.

Поражающее воображение биосинтетические возможности растений еще далеко не раскрыты и ждут своих энтузиастов-исследователей, которые сумеют поставить их на службу человеку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудвин Т., Мерцер Э. Введение в биохимию растений. М.: Мир, 1986. Т. 2. 308 с.
2. Лукнер М. Вторичный метаболизм у микроорганизмов, растений и животных. М.: Мир, 1979. 548 с.
3. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М. и др. Почему растения лечат? М.: Наука, 1989. 254 с.
4. Пасешниченко В.А. Новый альтернативный путь биосинтеза изопреноидов у бактерий и растений // Биохимия. 1998. Т. 63, № 2. С. 171–182.
5. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: Распространение, метаболизм и функции. М.: Наука, 1993. 272 с.

Рецензент статьи О.Н. Кулаева

* * *

Валентина Артуровна Пасешниченко, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии и биотехнологии низкомолекулярных природных соединений Института биохимии им. А.Н. Баха РАН. Область научных интересов – биохимия растительных изопреноидов. Автор 150 научных статей.