

Нераскрытые «секреты» алкалоидов

Несмотря на то что алкалоиды и препараты на их основе давно и успешно применяют в медицине, до сих пор остались невыясненными некоторые вопросы, касающиеся прежде всего биосинтеза этих удивительных природных веществ и их предназначения в различных растениях. Это представляет несомненный интерес для биологов, химиков и фармакологов



ОСОБЕННОСТИ КЛАССИФИКАЦИИ

К алкалоидам относят группу азотсодержащих органических соединений природного происхождения (чаще всего растительного), большинство из которых обладают свойствами слабого основания. В молекулы алкалоидов входят атомы углерода, водорода, азота и реже — серы, хлора, брома и фосфора. К этой же группе принадлежат некоторые нейтральные и даже слабокислые соединения, а также синтетические соединения, имеющие аналогичное строение. Границу между алкалоидами и другими азотсодержащими природными соединениями разные авторы проводят по-разному, поэтому общепринятого определения термина «алкалоид» не существует. Сам же термин, образованный от латинского корня *alkali* (щелочь), был предложен в 1819 г. немецким фармацевтом и врачом Карлом Мейснером. К алкалоидам он относил только выделенные из растений соединения со щелочными свойствами.

Термин «алкалоиды» неоднократно изменялся в своем значении: сначала алкалоидами именовали все содержащие азот основания, затем они включали только группы производных пиридина, потом название распространилось и на другие группы соединений, содержащих азот в кольце или в кольце и открытой цепи. Наконец алкалоиды стали классифицировать по родам растений, в которых они находятся, или по химической структуре. Так, известны алкалоиды аконита, аспидоспермы, хинного дерева, спорыньи, эфедры, ипекакуаны, люпина, опийного мака, раувольфии, крестовника, картофеля и др. Химическая же классификация алкалоидов основана на строении азотно-углеродного скелета. Ее главные структурные классы включают пиридиновые, пиперидиновые, тропановые, хинолиновые, изохинолиновые, индольные, имидазольные, стероидные, дитерпеноидные, пуриновые алкалоиды. Они образуются из аминокислот, а также из ацетатных и терпеновых остатков.

«ТАИНСТВЕННЫЕ» ЛАБОРАТОРИИ

Исключительное разнообразие в строении молекул алкалоидов не позволяет представить себе единый путь их образования в растениях. Их биосинтез протекает по специфическим схемам

со сложнейшими химическими преобразованиями (раскрытие и замыкание колец, окисление, дезаминирование, конденсация колец и т.п.) через многие промежуточные продукты. Одни алкалоиды начинают биогенез с аминокислот, другие — с уксусной кислоты (иначе говоря, с углеводов). В каких же частях растений находятся их удивительные лаборатории? Это далеко не праздный вопрос, ведь необходимо знать, какие части растений пригодны для получения алкалоидов. При исследовании растений семейства пасленовых удалось установить, что алкалоиды образуются сначала в клетках меристемы корешков, когда те достигают всего 3 мм, но могут синтезироваться и в клетках листьев или перемещаться туда из корней. У белладонны наблюдается значительное перемещение алкалоидов из корней в листья и сравнительно незначительное — в обратном направлении. Никотин и анабазин тоже сначала образуются в корнях, а потом транспортируются в надземные органы. Мы многого еще не знаем об этих таинственных лабораториях, в которых незаметно для посторонних наблюдателей происходит удивительный биосинтез.

ОДНОЙ ЗАГАДКОЙ МЕНЬШЕ

Алкалоиды — довольно сложные органические соединения. Тем не менее ученым удалось не только точно определить их состав и строение, но и разработать схемы их синтеза. Однако, если в растениях такой синтез осуществляется с незначительными затратами энергии и исходных материалов, то искусственный синтез большинства алкалоидов требует сложного оборудования, больших

Продукты, содержащие алкалоиды, можно не только в аптеке, но и в быту, ведь Африка подарила миру кофе, Азия — чай, Америка — шоколад, мате и табак, а позже — кока-колу

затрат энергии и материалов. Поэтому во многих случаях экономически целесообразнее выделять алкалоиды непосредственно из растений.

Когда возник вопрос о промышленном производстве алкалоидов из соответствующих лекарственных растений, ученые столкнулись с загадкой: оказалось, что в сырье разных партий количество алкалоидов значительно отличалось, а иногда они и вовсе отсутствовали. Причину этого удалось установить с помощью методов количественного анализа. Заключалась она в том, что в разные сроки развития растения содержание алкалоидов в нем неодинаково. Кстати, такая же зависимость количественного содержания была отмечена и для многих других действующих веществ в лекарственных растениях.

Таким образом, исследования динамики накопления алкалоидов в растениях позволили ответить на очень важные практические вопросы, касающиеся сроков заготовки растительного сырья, а также определения того, какие части растения следует использовать для получения алкалоидов. При этом было также выяснено и еще одно обстоятельство: не все части растения равноценны по содержанию алкалоидов.

«МАСТЕРА НА ВСЕ РУКИ»

Из природных фармакологически активных веществ алкалоиды являются основной группой, из которой современная медицина черпает наибольшее количество высокоэффективных ЛС. Среди алкалоидов есть обезболивающие средства (морфин, кодеин), стимуляторы центральной нервной системы (стрихнин, бруцин), мидриатики, расширяющие зрачок (атропин, гиосциамин), миотики, суживающие зрачок (физостигмин, пилокарпин) и др. Одни алкалоиды действуют как адреналин: возбуждают симпатическую нервную систему, стимулируют сердечную деятельность и повышают артериальное давление (эфедрин, эпинефрин), другие — снижают артериальное давление (резерпин, протOVERATРИН А). Иногда алкалоиды служат противоядиями: например, атропин используют при отравлениях морфием и фосфорорганическими инсектицидами. Выдающуюся роль сыграли препараты алкалоидов, убивающие паразитических простейших, как, например, хинин, который стал оружием против малярийного плазмодия.

НЕ ТОЛЬКО ЛЕКАРСТВА

Однако встретить продукты, содержащие алкалоиды, можно не только в аптеке, но и в быту, ведь Африка подарила миру кофе, Азия — чай, Америка — шоколад, мате и табак, а позже — кока-колу. К сожалению, некоторые из алкалоидов нашли применение в качестве допингов, а также их используют в незаконном обороте наркотиков.

Нельзя не отметить, что многие алкалоиды являются ядовитыми веществами. Последствия отравления алкалоидами физиологи описывали уже в XIX в., а вот разбираться в «молекулярной кухне» начали только в XX. До XIX в. алкалоиды использовали в составе растений или выделенного из них сока. Несколько способов применения появились в незапамятные времена. Так, индейцы смазывали наконечники стрел ядом кураге — соком хондодендрона войлочного. Сок цикуты в Греции использовали в качестве орудия казни. В платоновском диалоге «Федон» описано как яд действовал на Сократа. И все же на-



По данным мировой литературы, ныне число алкалоидов, выделенных из высших растений флоры Земного шара, превышает 5000. Не все они нашли применение в медицине: полезное для человеческого организма физиологическое действие одних из них отсутствует, а других — еще не изучено. Однако исследование этих удивительных веществ продолжается, и есть все основания полагать, что оставшиеся «секреты» алкалоидов будут раскрыты. Возможно, это позволит расширить область их применения, а также создать инновационные технологии получения уже известных лекарственных средств и синтеза новых, более эффективных препаратов



иболее известными алкалоиды стали благодаря знаменитым отравлениям в криминалистике. Именно судебная медицина послужила в свое время движущей силой в развитии методов определения алкалоидов. В XX в. были разработаны способы идентификации этих веществ по форме кристаллов их солей, по точке плавления кристаллов, с помощью ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии, рентгеновского структурного анализа, хроматографии.

ПО-ПРЕЖНЕМУ ТОЛЬКО ГИПОТЕЗЫ

А для чего алкалоиды нужны самим растениям? О биологической роли и причинах образования алкалоидов в растениях до настоящего времени нет единого мнения. Существует лишь несколько основных гипотез, предложенных в разное время. Так, одни химики считают их балластными продуктами, другие — средствами защиты, третьи — запасными веществами. Возможно, алкалоиды выполняют в растениях роль возбуждителя и тормоза, то есть оказывают действие, аналогичное таковому гормонов в организме животных.

Наконец, по мнению многих ученых, наиболее общей гипотезой, однако, не исключающей и другие биологические функции алкалоидов, является то, что это — активные вещества, необходимые для биосинтеза.

Большинство алкалоидов горькие на вкус и, как полагают, это может быть свидетельством в пользу того, что они нужны растению для защиты от поедания животными. Интересно отметить, что эволюция сделала язык человека очень чувствительным к горечи алкалоидов: например, горький вкус хинина ощущается даже если развести его водой в сто тысяч раз!

Как бы там ни было, почти 90% растений прекрасно обходятся без алкалоидов. Но, что характерно, если в растении они есть, то чаще всего сразу несколько (порой до 50) наименований, и объяснение этим фактам еще предстоит найти биологам и химикам.

Подготовил Руслан Примак,
канд. хим. наук