



БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ — ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Овчинников Ю. А.

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шелякина
Академии наук СССР, Москва*

Современное естествознание переживает сейчас период мощного подъема, когда стремительное накопление колоссального фактического материала в устоявшихся областях знания сопровождается феерическими всплесками новейших направлений, где неожиданные находки и открытия опережают порой игру самого богатого воображения. Одним из наиболее увлекательных разделов естествознания стала сегодня та область изучения живой природы, в которой высокие идеалы познания сущности жизненных явлений объединили интересы биологии, химии и физики. За последнюю четверть века здесь обрели рождение, окрепли и возмужали новые научные направления, среди которых особенно видное место принадлежит молекулярной биологии и биоорганической химии.

Биоорганическая химия занимается изучением строения и превращений органических веществ, лежащих в основе процессов жизнедеятельности и влияющих на эти процессы, — в непосредственной связи с биологической функцией этих соединений. Объектами исследования являются разнообразные биологические полимеры и многочисленные низкомолекулярные биорегуляторы. К первым относятся белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды, а также биополимеры смешанного типа и комплексы — гликопротеины, нуклеопротеины, гликолипиды, липопротеины, липогликопротеины и т. п. Ко вторым — витамины, многие гормоны, алкалоиды, терпены, антибиотики, лекарственные препараты, токсины, ростовые вещества, пестициды, феромоны и др. Назначение биоорганической химии — всестороннее использование идей, методов и приемов химии (включая структурный и стереохимический анализ, частичный и полный синтез, а также разработку препаративных и технологических методов получения, исследование синтетических аналогов, химическую модификацию и т. п.) для выяснения физико-химических основ функционирования важнейших систем живой клетки. Разрабатывая проблемы фундаментального характера, биоорганическая химия вместе с тем оказывает непосредственное влияние на решение актуальных задач медицинской и сельскохозяйственной практики, а также ряда отраслей промышленности.

В становлении биоорганической химии отчетливо прослеживаются два основных этапа, отражающих в то же время своеобразие генезиса этой области науки. Она возникла на основе классической химии природных соединений, бурно развивавшейся с конца прошлого до середины нашего

столетия, путь которой отмечен расшифровкой строения, а затем и синтезом таких ценнейших для человека веществ, как природные красители индиго и ализарин, растительные алкалоиды морфин, кокаин, никотин и хинин, аскорбиновая кислота и витамины других групп, стероидные гормоны, пенициллин и другие антибиотики. Новейший же этап в развитии биоорганической химии связан с резко возросшими потребностями биологии, в первую очередь биохимии, вплотную подошедшей к началу 50-х годов к исследованию клеточных процессов на молекулярном уровне. Необходимость применения химических подходов к изучению разнообразных структур и превращений в живой клетке привела к решительному повороту химии природных соединений — к исследованию сложнейших биологических систем, в том числе биополимеров. Этот этап ознаменовался синтезом окситоцина, а затем сотен других физиологически активных пептидов, расшифровкой строения инсулина и десятков биологически важных белков, выяснением структуры и полным химическим синтезом таких уникальных по химической природе биорегуляторов, как простагландины, тетрациклины, хлорофилл и витамин В₁₂. В самое последнее время удалось достичь первых успехов в анализе строения сложнейших белков и нуклеиновых кислот, включая целые молекулы секторных ДНК, а также осуществить полные химические синтезы белков и простейших генов. Эти достижения биоорганической химии представляют собой первостепенную важность для науки и практики и имеют глубокое общеполитическое значение.

В нашей стране работы по химии природных соединений, а впоследствии по биоорганической химии получили особенно широкий размах после победы Великой Октябрьской социалистической революции. Опираясь на лучшие традиции русской химико-биологической школы, при мощной поддержке народной власти, советские ученые уже в первые послереволюционные годы выполнили ряд первоклассных работ по исследованию разнообразных природных и биологически важных веществ. Достаточно отметить основополагающие исследования Н. Д. Зелинского по химии аминокислот и белков, блестящие работы С. С. Наметкина и В. Е. Тищенко по химии терпенов и А. Е. Фаворского по химии изопреноидов, выдающийся вклад В. М. Родионова, А. Е. Чичибабина и А. П. Орехова в развитие химии алкалоидов и организацию отечественной алкалоидной и фармацевтической промышленности, пионерские работы П. П. Шорыгина по химии сахаров и т. п. В более поздний период огромное влияние на развитие биохимии и биоорганической химии в СССР и во всем мире оказали фундаментальные открытия А. Н. Белозерского, доказавшего существование ДНК в высших растениях и систематически изучавшего химический состав нуклеиновых кислот, классические исследования В. А. Энгельгардта и В. А. Белицера по механизму окислительного фосфорилирования, а также выдающиеся работы А. Е. Браунштейна и М. Г. Крицман, открывших реакцию трансаминирования. В послевоенный период заслуживают быть особо отмеченными снискавшие мировую известность исследования А. Е. Арбузова по химии физиологически активных фосфорорганических соединений, а также фундаментальные работы И. Н. Назарова и Н. А. Преображенского по синтезу разнообразных природных веществ и их аналогов.

Крупнейшие заслуги в создании и развитии биоорганической химии в СССР принадлежат академику М. М. Шемякину, талант, прозорливость и кипучая деятельность которого способствовали быстрому росту международного авторитета советской биоорганической химии, ее консолидации на наиболее актуальных направлениях и организационному укреплению в нашей стране.

Принципиальная значимость биоорганической химии, громадные теоретические и практические перспективы, открывающиеся при ее развитии,

были должным образом оценены нашей партией и советским правительством, которые уделили много внимания развитию этой новой области знания. В 1959 г. в СССР по решению Президиума Академии наук СССР был создан Институт химии природных соединений (ныне Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина), ставший основным научным и координирующим центром по биоорганической химии в нашей стране. Позднее по инициативе А. Н. Белозерского была создана Межфакультетская лаборатория биоорганической химии МГУ им. М. В. Ломоносова (сейчас — Проблемная межфакультетская лаборатория биоорганической химии и молекулярной биологии им. А. Н. Белозерского МГУ). В системе Академии наук были организованы Тихоокеанский институт биоорганической химии (ДВНЦ АН СССР, Владивосток), институты биоорганической химии в Минске (АН БССР) и Ташкенте (АН УзССР). Кроме того, в основном проблемами биоорганической химии занимаются Институт органического синтеза АН ЛатвССР (Рига), Институт тонкой органической химии АН АрмССР (Ереван), Институт химии растительных веществ АН УзССР (Ташкент), а также крупные подразделения Института органической химии им. Н. Д. Зелинского, Института молекулярной биологии, Института химической физики АН СССР (Москва), Института белка, Института биохимии и физиологии микроорганизмов АН СССР (г. Пуццано), Института высокомолекулярных соединений АН СССР (Ленинград), Новосибирского и Иркутского институтов органической химии СО АН СССР, Института органической химии и Института молекулярной биологии и генетики АН УССР (Киев), Южного научного центра АН УССР (Одесса), Института химии АН МССР (Жишинев) и Института химии АН ТаджССР (Душанбе), Института органической химии АН КиргССР (Фрунзе), Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского филиала АН СССР (Казань), Института химии УНЦ АН СССР (Свердловск). В системе высшей школы проводят исследования и ведут подготовку молодых специалистов в области биоорганической химии кафедры биоорганической химии и химии природных соединений МГУ им. М. В. Ломоносова, кафедры химии и технологии тонких органических соединений Московского института тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, кафедры и научные учреждения Ленинградского, Ростовского, Новосибирского, Ташкентского, Латвийского, Свердловского, Иркутского, Томского и других университетов. Фундаментальные исследования в области биоорганической химии выполняются в учреждениях Академии медицинских наук СССР (Институт эндокринологии и химии гормонов, Институт биологической и медицинской химии, Институт фармакологии и химиотерапии, Институт по изысканию новых антибиотиков и др.), в системе Министерства медицинской промышленности (Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков и др.), в научных учреждениях ВАСХНИИ им. В. И. Ленина, Министерства сельского хозяйства, Министерства химической промышленности СССР, Главмикробиопрома, а также других министерств и ведомств. Таким образом, в результате принятых мер сегодня в СССР функционирует разветвленная сеть институтов и лабораторий, в которых ведется интенсивная работа в различных направлениях биоорганической химии. Эта работа координируется научным советом по проблемам биоорганической химии АН СССР.

В настоящее время советская биоорганическая химия занимает ведущие позиции в мире по ряду ключевых направлений. Резкому подъему уровня работ в этой области способствовало принятое недавно Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР, направленное на развитие молекулярной биологии, молекулярной генетики и биоорганической химии.

Рассмотрим кратко основные итоги и перспективы развития биоорганической химии в СССР.

Вещества белково-пептидной природы

[Одним из наиболее важных классов биополимеров являются вещества белково-пептидной природы. Белки служат теми молекулярными машинами, с помощью которых осуществляются основные функции живой клетки. Они выполняют структурную роль на всех уровнях организации живой материи (от оболочки вирусов до скелета млекопитающих) и являются обязательными компонентами всех сократительных систем; обеспечивают транспортные, защитные, регуляторные, рецепторные (воспринимающие) и многие другие функции организма. К белкам относятся также разнообразные ферменты, т. е. те весьма специфические высокомолекулярные катализаторы, которые обеспечивают быстрое и легкое протекание в организме широкого круга химических реакций. Пептиды, к которым принадлежат гормоны, антибиотики, токсины и антитоксины, нейротропные вещества, иммунодепрессанты и иммуностимуляторы и т. п., также выполняют в живых организмах важные регуляторные функции. Поэтому глубокое изучение белково-пептидных систем необходимо для решения наиболее общих проблем современной биологии, таких, как реакции клетки на внешние воздействия, передача информации, биоэнергетические процессы, транспорт веществ через мембраны, синтез белка (в широком плане — от транскрипции до пострибосомальной модификации), причины трансформации клеток и накопления в них патологических изменений, приводящие к возникновению ряда тяжелых поражений (сердечно-сосудистые заболевания, рак и др.).

Советскими учеными в последние годы достигнуты крупные успехи в исследовании структуры и функции пептидно-белковых веществ. Развиваются исследования различного рода биорегуляторов белково-пептидной природы, включая гормоны, антибиотики, нейротоксины. Важные результаты получены в химии мембрано-активных пептидов. В Институте биоорганической химии АН СССР разработаны общие методы синтеза ацильных пептидов — депсипептидов, которые в отличие от белков построены не только из аминокислотных остатков, но содержат еще и оксикислотные остатки (М. М. Шемякин). Синтезированы многие антибиотики-депсипептиды и уточнены структуры, ранее предложенные для них. У ряда депсипептидов (валиномицин, энниатин), названных ионофорами (рис. 1, 2), была обнаружена способность избирательно связывать ионы щелочных металлов и переносить их через мембрану. Были изучены конформационные состояния депсипептидов-ионофоров и их комплексов с ионами металлов, вскрыты причины уникальной избирательности и эффективности их действия и выяснен молекулярный механизм функционирования в живых системах (В. Т. Иванов, Ю. А. Овчинников). В итоге работы был открыт новый тип связывания ионов за счет стереонаправленных ион-дипольных взаимодействий с карбонильными группами пептидного остова и сформулированы общие принципы комплексообразования щелочных и щелочноземельных металлов с пептидно-белковыми системами (рис. 3). Накопленные данные позволили направленно синтезировать серию высокоактивных аналогов ионофоров с заданными свойствами, во многих отношениях превосходящих природные образцы.

Открытие и исследование ионофоров имело ряд важных следствий. Оказалось возможным избирательно регулировать потоки ионов в мембранных системах. Большинство достижений последних лет в областях биохимии и биофизики, связанных с транспортом ионов в мембранных системах, были получены с применением ионофоров как мощных инструментов исследования. Сейчас становится все более очевидным, что принципы взаимодействия ионофоров с ионами щелочных и щелочноземельных металлов могут быть распространены на такие важные биологические системы, как ионные каналы нервных мембран, системы активного транспорта ионов в бактериях и т. д. Уникальные свойства ионофоров сейчас

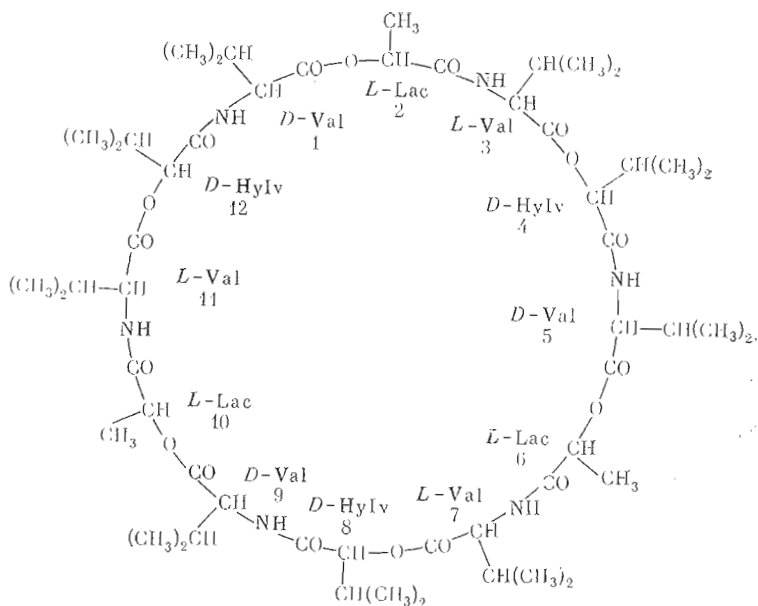
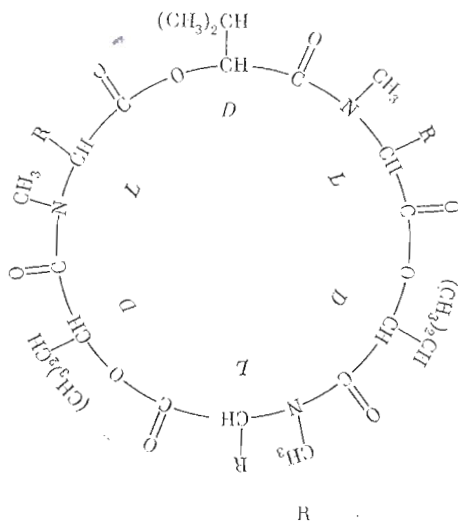


Рис. 1. Структура валномицина



R

Энниатин А - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5$

Энниатин В - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Энниатин С - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Боверицин - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Рис. 2. Структура энниатинов

используются также для создания на их основе ионселективных датчиков, получивших широкое распространение в технике.

Изучение другой группы регуляторов — нейротоксинов непосредственно связано с выяснением механизма передачи нервного импульса. Нейротоксины ядов змей и насекомых являются эффективными ингибиторами передачи нервного импульса на уровне как пресинаптической, так и постсинаптической мембран. Вследствие этого они находят широкое применение в качестве инструментов изучения мембранных рецепторов и других специфических структур клеточных мембран. В настоящее время советские

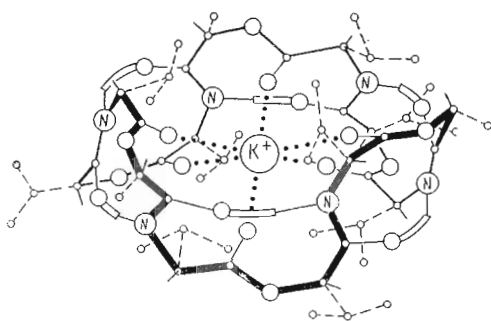


Рис. 3. Пространственное строение комплекса валиномицина с ионом калия

ученые располагают более чем 20 новыми хорошо охарактеризованными нейротоксинами, причем у 5 из них уже установлена аминокислотная последовательность. Исследования по нейротоксинам — результат плодотворного сотрудничества Института биорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР (Е. В. Гришин), Института биохимии АН УзССР (Б. Ташмухамедов) и Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР (П. Г. Костюк).

Определенные успехи достигнуты в изучении белково-пептидных гормонов. Установлена аминокислотная последовательность некоторых гипофизарных гормонов — β -липотропинов (свиньи, быка, овцы) (Н. А. Юдаев, Ю. А. Панков).

В ряде лабораторий развиваются работы по синтезу пептидных гормонов и их производных, изучение которых позволило найти определенные зависимости биологической функции таких веществ от их строения. Были получены новые высокоактивные аналоги гормонов окситоцина, ангиотензина II и брадикинина, ответственных за сокращение гладкой мускулатуры и регуляция кровяного давления; созданы регламенты для промышленного производства ряда пептидных гормонов (Г. И. Чипенс, Л. А. Щукина). Крупным успехом явился полный химический синтез инсулиновых препаратов, в том числе инсулина человека, в котором остро нуждается современная медицина (Н. А. Юдаев, Ю. П. Швачкин, М. И. Титов).

В Советском Союзе было открыто и изучено несколько пептидно-белковых антибиотиков, в том числе грамицидин S (Г. Ф. Гаузе, М. Г. Бражникова), полимиксин M, актиноксантин. У последнего (обладающего сильным антибактериальным и антилейкозным действием) определена полная аминокислотная последовательность (А. С. Хохлов, П. Д. Решетов). Проведены интересные исследования механизма действия грамицидинов А, В и С (В. Т. Иванов).

Широким фронтом развиваются работы по исследованию структуры и функции мембранных белков, осуществляющих рецепторные и транспортные функции. Очень специфическими объектами исследования, потребовавшими разработки новых методических приемов, являются фоторецепторный белок сетчатки глаза — родопсин и близкий ему фоторецепторный белок галобактерий — бактериородопсин. Оба белка получены в чистом виде, сейчас завершается определение аминокислотной последовательности бактериородопсина. Ведется совместное исследование физико-химических основ функционирования этих белков как светозависимых ионных насосов (В. П. Скулачев, М. А. Островский, Ю. А. Овчинников). Другим типом высокоорганизованных мембранных белков являются АТФ-азы, имеющие непосредственное отношение к энергетическому обеспечению клетки и активному транспорту ионов. В чистом виде получены Na^+ , K^+ -зависимая АТФ-аза из почек свиньи и Mn^{2+} -зависимая АТФ-аза из цитоплазматических мембран *Streptococcus faecalis*. Исследуется их четвертичная структура, ведутся работы по выделению отдельных субъединиц. Начало исследование структуры Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы из саркоплазматического ретикулума (МГУ, ИВХ им. М. М. Шемякина, Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР). Ряд мембранных белков осуществляет транспортные функции, выступая в качестве переносчика аминокислот, углеводов, липидов и отдельных анионов. Первым представителем класса белков — переносчиков аминокислот, у которого установлена полная

аминокислотная последовательность (344 аминокислотных остатка), является лейцин-изолейцин-валинсвязывающий белок, выделенный и детально изученный в ИБХ (Н. А. Алданова, В. К. Антонов). К числу мембранных белков относится цикло-АМР-зависимая гистон-киназа мозга свиньи, изучение которой ведется советскими учеными (Е. С. Севериц). Показано, что этот белок построен из регуляторной и функциональной субъединиц, и в настоящее время исследуются пептиды активного центра этого фермента.

Советские ученые внесли вклад в изучение гемсодержащих белков, В ИБХ определена полная аминокислотная последовательность леггемоглобинов I и II желтого люпина, а в Институте кристаллографии АН СССР с разрешением 2,7 Å определена пространственная конфигурация одного из них (Б. К. Вайнштейн).

Ключевым ферментом процесса транскрипции является ДНК-зависимая РНК-полимераза, ставшая в последнее время предметом интенсивного исследования в нашей стране. Этот фермент (выделенный из *E. coli*) имеет сложную субъединичную структуру с общим молекулярным весом 500 000. В ИБХ АН СССР установлена полная аминокислотная последовательность α -субъединицы РНК-полимеразы (329 аминокислотных остатков) и проводится работа по определению строения других субъединиц (В. М. Липкин, Н. Н. Модянов). Успешно ведется (Р. В. Хесин) структурно-функциональное изучение этого фермента (ИБХ АН СССР совместно с Институтом молекулярной генетики АН СССР (бывший РБО Института атомной энергии им. И. В. Курчатова)).

В Советском Союзе широко исследуются строение и механизм функционирования рибосом — основных систем биосинтеза белков в клетке (А. С. Спирип). При изучении рибосомальных белков удалось разработать препаративный метод выделения практически всех 55 рибосомальных белков. У трех из них (L10, L25, L32) установлена полная аминокислотная последовательность. Ведется изучение первичной структуры и функционирования G-фактора — белка, участвующего в процессах транслокации при биосинтезе белка (Ю. Б. Алахов, А. С. Гиршович).

Имеются первые успехи в изучении белков вирусов — выяснена аминокислотная последовательность (251 аминокислотный остаток) белка тела включения вируса ядерного полиэдроза тутового шелкопряда (С. Б. Себряный).

Значительная часть белков живой клетки обладает способностью ускорять химические процессы, происходящие в организме, т. е. является биокатализаторами (ферментами). Ферменты отличаются от обычных низкомолекулярных катализаторов, широко используемых в технике, своей необычайно высокой эффективностью, исключительной избирательностью по отношению к катализируемым ими реакциям и веществам, претерпевающим превращение, а также способностью отзываться на регуляторное воздействие многих факторов внешней среды.

Советские ученые имеют давние и прочные традиции в изучении химизма ферментативных превращений. Выдающиеся результаты, полученные в этой области в СССР за прошедшее 60-летие, связаны с именами А. Н. Баха, А. В. Палладина, В. А. Энгельгардта и М. Н. Любимовой, А. Е. Браунштейна. Эти достижения положили начало большим циклам исследований, выполненным в последующие годы и включающим выделение и идентификацию ферментов, определение их первичной структуры и пространственного строения, изучение каталитических функций. Наиболее последовательно развивались работы по раскрытию механизмов пиридоксалевого катализа. Знаменательным этапом этих работ (совместно ИБХ и ИМБ АН СССР) стало выяснение первичной структуры важного представителя класса аминотрансфераз — аспаратаминотрансферазы из сердечной мышцы свиньи, содержащей в полипептидной цепи 412 аминокислотных остатков и являющейся одним из наиболее крупных из изу-

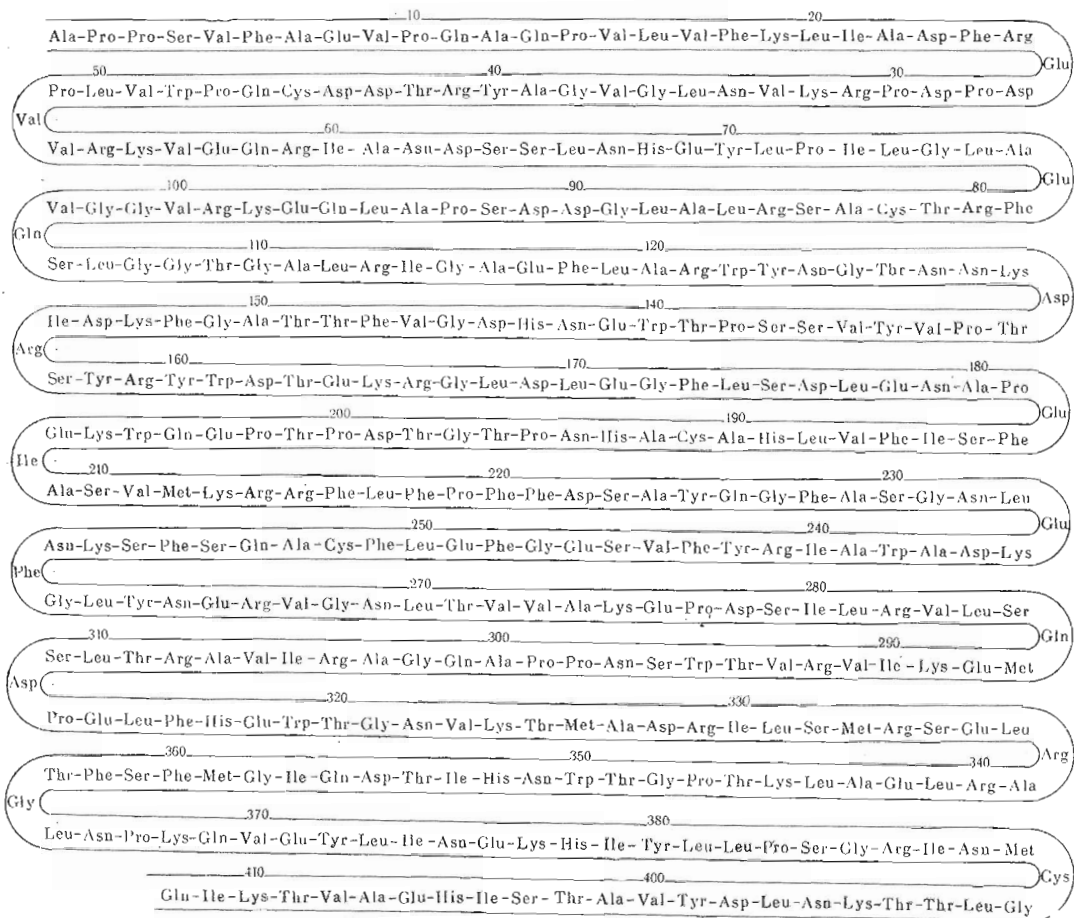


Рис. 4. Первичная структура аспаратаминотрансферазы из сердечной мышцы свиньи

ченных белков (рис. 4). Завершение этой работы дало возможность раз-
вернуть более глубокое исследование механизма работы ферментов этой
группы.

В настоящее время ведется работа по изучению пространственного
строения аспаратаминотрансфераз. Установлена трехмерная структура
молекулы аспаратаминотрансферазы из сердца кур, имеющей молеку-
лярный вес ~ 95 000 при разрешении до 5 Å (А. Е. Браунштейн, Б. К.
Вайнштейн).

Недавно в СССР была завершена работа по определению простран-
ственной структуры одного из важных пищеварительных ферментов —
пепсина (Н. С. Андреева). Одновременно развиваются работы по изуче-
нию механизма действия пепсина и других родственных ферментов
(В. К. Антонов, В. Н. Орехович, В. М. Степанов, Л. М. Гинодман). Дру-
гим представителем ферментов этого типа является химотрипсин, который
можно назвать пробным камнем современной химической энзимологии.
Изучая этот объект, отечественные энзимологи разработали большое чис-
ло ценных методов исследования ферментов и сформулировали новые кон-
цепции, важные для понимания биологического катализа в целом
(И. В. Березин, В. К. Антонов, Ю. И. Хургин). Значительные успехи были
достигнуты в расшифровке каталитических механизмов рибонуклеазы
(М. Я. Карпейский), некоторых ферментов фосфорного обмена (С. М. Авае-
ва), гликозидаз (Е. Д. Каверзнева, А. Я. Хорлин и холинэстераз
(М. И. Кабачник).

В настоящее время исследуются некоторые весьма сложные ферменты и ферментативные системы, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях (С. Е. Севериц, Г. И. Лихтенштейн), в биосинтезе белка и аминокислот (Л. Л. Киселев, В. А. Кретович) и других важнейших биохимических процессах. Открытие и широкое использование транскриптаз и рестриктаз во многом предопределило огромные достижения современной химии нуклеиновых кислот. В настоящее время советские ученые создали возможности использовать эти классы ферментов для решения важных задач молекулярной биологии и молекулярной генетики.

Изучение иммобилизованных ферментов является одним из быстро развивающихся разделов энзимологии, который служит связующим звеном между теоретическими исследованиями и практическими потребностями народного хозяйства. Эти исследования успешно развиваются в ряде лабораторий нашей страны (И. В. Березин, В. К. Антонов и др.), и их результаты быстро внедряются в практику народного хозяйства. За последние годы проведены удачные технологические разработки применения ферментов для получения ряда лекарственных веществ, аминокислот и их смесей, применения ферментов в пищевой промышленности и синтезе ряда важнейших химических продуктов. Развитие этой новой отрасли энзимологии — инженерной энзимологии несомненно приведет к перестройке многих технологических процессов, сделает их более простыми, экономичными и безопасными.

Успехи биоорганической химии непосредственно связаны с разработкой и применением современных физико-химических методов. Рассмотрим отдельные примеры из области пептидно-белковых веществ. Так, в ИБХ им. М. М. Шемякина АН СССР разработан общий, комплексный подход к изучению пространственного строения олигопептидов в растворах. В его основе лежит применение широкого набора физико-химических и расчетных методов, дающих независимые и взаимодополняющие сведения об относительном расположении атомных группировок и о взаимодействиях между ними (В. Т. Иванов). Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) играет важную роль в конформационном анализе пептидов благодаря установленным стереохимическим зависимостям констант спин-спинового взаимодействия протонов ($\text{H}-\text{NC}^{\alpha}-\text{H}$) и ядер ^{13}C и ^{15}N (В. Ф. Быстров). Интересные работы по анализу вторичной структуры белков по ИК-спектрам выполнены в Институте белка АН СССР (Ю. Н. Чиргадзе).

Нарастающими темпами развивается рентгеноструктурный анализ пространственного строения пептидов (Г. Н. Тищенко, В. И. Симонов, В. Э. Плетнев). Разработана теория трехмерной реконструкции строения макромолекул по их электронно-микроскопическим снимкам (Б. К. Вайнштейн). Весьма успешно развиваются перспективные исследования по применению синхротронного излучения для анализа пространственной структуры биополимеров (М. А. Мокульский). Важные сведения о структуре ряда металлсодержащих ферментов получены с помощью гамма-резонансной спектроскопии (В. И. Гольданский).

Существенный вклад внесен в развитие математических методов анализа конформационных состояний пептидов и белков. Разработан полуэмпирический метод расчета пространственной структуры пептидов, основанный на поиске экстремумов потенциальной энергии при варьировании торсионных и валентных углов (Е. М. Попов, С. Г. Галактионов). Развивается статистический подход к предсказанию третичной структуры белка на основе блочного механизма, который привел к формулированию теории самоорганизации белковых молекул (О. Б. Птицын).

Таким образом, работы по белково-пептидным веществам развиваются в нашей стране широким фронтом, охватывая важнейшие системы живой клетки, и есть полная уверенность в том, что темпы исследований в этой области будут неуклонно возрастать.

Наряду с белками нуклеиновые кислоты составляют один из важнейших классов биополимеров. Они служат хранителями и источниками наследственной информации, определяющей весь ход развития живого организма, и принимают активное участие в ее реализации, играя узловую роль в сложной системе регуляции процессов жизнедеятельности. За последние два десятилетия химия нуклеиновых кислот прошла большой путь от зачаточного состояния до одного из наиболее развитых разделов биоорганической химии.

Важный аспект химии нуклеиновых кислот связан с проблемой активного вмешательства в генетические процессы, проблемой создания функционально активных молекул ДНК с заранее заданными свойствами. Такие молекулы должны содержать соответствующие структурные гены, а также регуляторные участки, управляющие их выражением. Из двух принципиально различных подходов к получению нужных нуклеотидных последовательностей — направленного синтеза, с одной стороны, и вычленения из природной ДНК или обратной транскрипции природных РНК — с другой, синтез является более универсальным, так как в принципе позволяет получать любые желаемые структуры. В связи с этим разрабатываются новые методы направленного химического и ферментативного синтеза олиго- и полинуклеотидов, включая поиск новых защитных групп и конденсирующих реагентов (М. Н. Колосов, Д. Г. Кнорре, Э. А. Шабарова), изучение механизма протекающих реакций, разработку способов ферментативного и неферментативного сшивания олигонуклеотидов в полинуклеотидные блоки, изыскание новых подходов к выделению и анализу полученных веществ (М. Н. Колосов, Д. Г. Кнорре). На основе этих исследований завершается полный химико-ферментативный синтез 77-членного двухцепочечного дезоксирибонуклеотида, представляющего собой структурный ген валиновой тРНК дрожжей (рис. 5). Поскольку такой синтез чрезвычайно трудоемок и позволяет получать лишь очень небольшие количества полинуклеотидов заданной структуры, разрабатываются методы их амплификации (многократного копирования) при помощи плазмид и других векторов, а также осуществляется синтез адапторных олигонуклеотидов, позволяющих включать синтетические сегменты ДНК в геном соответствующего вектора (М. Н. Колосов, Ю. А. Берлин).

Современные возможности направленного химико-ферментативного синтеза ограничены цепями длиной 100—200 нуклеотидных звеньев; поэтому наиболее перспективным путем искусственного создания функционально активных молекул ДНК представляется использование структурных генов, получаемых на основе природных источников, в сочетании с синтетическими регуляторными участками.

Существенные успехи достигнуты в выяснении первичной структуры нуклеиновых кислот. Так, была установлена полная нуклеотидная последовательность двух транспортных РНК дрожжей (А. А. Баев). Метод структурного анализа ДНК, основанный на их копировании ДНК-полимеразой I при инициации синтетической затравкой, используется для выяснения нуклеотидной последовательности регуляторных участков фаговых и бактериальных геномов (М. Н. Колосов).

Значительное внимание уделялось разработке методов химической модификации пуриновых и пиримидиновых оснований и ее использованию для изучения структуры и функции нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов. Выяснение механизма и кинетики реакции некоторых химических мутагенов с компонентами нуклеиновых кислот позволило строго описать механизм мутагенного действия этих реагентов. С использованием мутагенов показано, что часть нуклеиновых оснований двунитчатой ДНК в составе вирусных нуклеопротеидов выделена из двойной спирали и участвует в образовании и стабилизации нуклеопротеидных комплексов.

водосодержащих смешанных биополимеров. Постановка таких проблем стимулировала не только количественный рост исследований, но и развитие качественно новых подходов к изучению структурно-функциональной взаимосвязи углеводов.

Значительные успехи достигнуты в синтетической химии углеводов. С развитием биоорганической химии синтез в ряду углеводов приобрел новое значение, став прежде всего инструментом в исследовании взаимосвязи между химическим строением и функцией углеводов и смешанных биополимеров, ферментов углеводного обмена, а также белков-эффекторов, специфически взаимодействующих с углеводными структурами клеточных рецепторов. Из достижений в синтетической химии моносахаридов необходимо отметить разработку эффективного метода синтеза высших сахаров, дезоксисахаров (Н. К. Кочетков, Ю. А. Жданов) и С-эпоксисил-гликозидов моносахаридов — специфических необратимых ингибиторов О-гликозидгидролаз, с успехом используемых в исследовании структуры и функции активных центров этих ферментов (А. Я. Хорлин).

В области синтетической химии олиго- и полисахаридов советским ученым принадлежит одна из ведущих ролей. Работы в этом направлении имеют важное теоретическое и практическое значение. Достаточно в этой связи упомянуть синтез бактериальных антигенов и создание на этой основе искусственных вакцин (Н. К. Кочетков), синтез специфических ингибиторов сорбции вирусов на клеточной поверхности, синтез специфических ингибиторов бактериальных токсинов. Такие методы построения гликозидной связи, как ортоэфирный синтез гликозидов, олиго- и полисахаридов (Н. К. Кочетков, А. Я. Хорлин), оксазолиновый синтез 2-ацетамидо-2-дезоксигликозидов и гликозилрование дифенилдициклопропениловых эфиров сахаров гликозилперхлоратами (А. Я. Хорлин), получили всеобщее признание и прочно вошли в арсенал методов химии углеводов (рис. 6). Следует также упомянуть синтез сиалоолигосахаридов, среди которых были найдены специфические ингибиторы сорбции миксо- и парамиксовирусов на поверхности клетки (А. Я. Хорлин). Синтез олигосахаридов сыграл важную роль в изучении механизма действия и специфичности ферментов, расщепляющих и синтезирующих гликозидную связь — О-гликозидгидролаз и гликозилтрансфераз (Е. Д. Каверзнева, А. Я. Хорлин).

Серьезные успехи достигнуты советскими исследователями в изучении строения углеводов и их производных. Важную роль в этой области сыграло развитие ряда новых эффективных методов структурного анализа, из которых в первую очередь следует отметить разработку масс-спектрометрического метода исследования строения моно- и олигосахаридов (Н. К. Кочетков, О. С. Чижов).

Широкое развитие получили исследования полисахаридов, которые были направлены главным образом на решение практических задач:

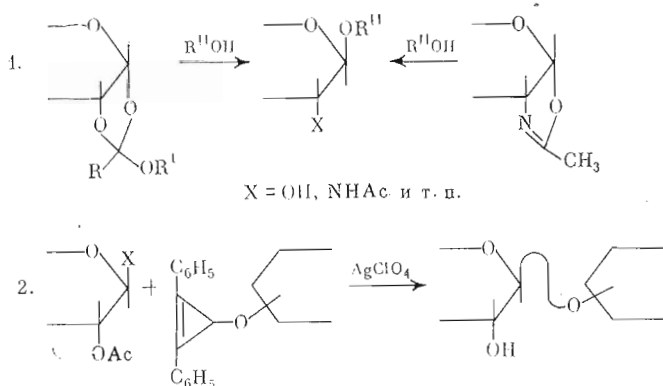


Рис. 6. Методы образования гликозидной связи

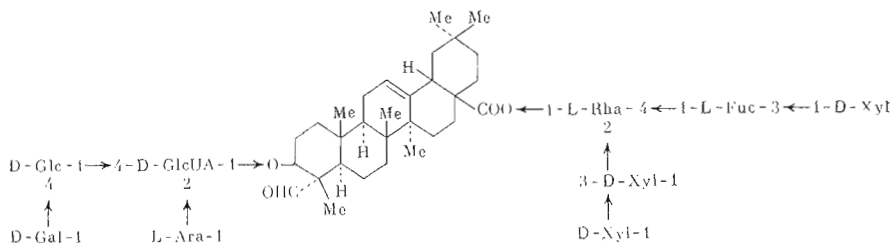


Рис. 7. Строение гликозида из *Gypsophila pacifica*

поиск новых сырьевых источников этих биополимеров, разработку путей и методов их модификации для улучшения практически ценных свойств. Значительные успехи достигнуты в изучении растительных полисахаридов (Ю. С. Оводов, Б. Н. Степаненко), полисахаридов морских водорослей (Ю. С. Оводов, А. И. Усов), дрожжевых полисахаридов (Н. К. Кочетков, А. И. Усов). Успешно развиваются сравнительно недавно начатые в нашей стране исследования полисахаридных структур О-антигенов граммотрицательных бактерий (Н. К. Кочетков, Б. А. Дмитриев, Ю. С. Оводов). Заслуживает внимания факт обнаружения в составе этих структур ранее неизвестных моносахаридов — простых эфиров нейтральных моносахаридов и молочной кислоты (Н. К. Кочетков, Б. А. Дмитриев).

К серьезным достижениям в области растительных гликозидов следует отнести открытие и разработку путей структурного анализа гликозидов (олигозидов) с большой, до 10 и более моносахаридных остатков, углеводной составляющей (Н. К. Кочетков, А. Я. Хорлин), которое стимулировало широкое исследование биологически активных гликозидов три-терпенового ряда (А. Я. Хорлин, Г. Б. Еляков, Н. К. Абубакиров). Для большого числа гликозидов, в том числе гликозидов женьшеня и других растений семейства аралиевых, установлено строение (рис. 7).

В последние годы все большее внимание привлекают смешанные биополимеры, в особенности гликопротеины. Из достижений здесь можно назвать результаты исследования строения групповых веществ крови (Н. К. Кочетков, В. А. Деревницкая), овальбумина (Е. Д. Каверзнева), а также разработку метода избирательного отщепления от гликопротеинов О-гликозидосвязанных углеводных детерминант с одновременным маркированием их положения на полипептидном коре (С. М. Аваева, А. Я. Хорлин). Дальнейшие фундаментальные исследования в этой области несомненно найдут целый ряд практических выходов, поскольку гликопротеины являются носителями важных биологических функций.

Липиды — компоненты биологических мембран

За последние 20 лет представления о биологическом значении липидов претерпели коренные изменения. Если раньше предполагали, что основная роль липидных веществ ограничивается тем, что они служат энергетическим резервом, то впоследствии выяснилось, что липиды выполняют чрезвычайно разнообразные и ответственные функции, связанные прежде всего с тем, что они являются необходимыми строительными элементами всех биологических мембран. В качестве таковых они влияют на многие биохимические и биофизические процессы, лежащие в основе жизнедеятельности. Особенно велико их участие в процессах проницаемости, передачи нервного импульса, рецепции и взаимодействия между клетками; изменения в составе и структуре липидов тесно связаны со многими патологическими нарушениями.

Основная сложность при изучении липидов связана с трудностями их очистки и с их исключительно большим структурным разнообразием (в настоящее время известно более 200 классов липидных веществ, каждый из которых делится на многочисленные молекулярные виды). Эти трудности удалось преодолеть с помощью новых физико-химических методов исследования, главным образом газовой жидкостной и жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса.

Исследования по химии липидов проводились в СССР еще в 20-х и 30-х годах, когда в нашей стране была организована крупная жиродобывающая и жироперерабатывающая промышленность. Это потребовало разработки новых методов качественного и количественного анализа жиров и их производных. Советские ученые внесли значительный вклад в развитие хроматографических методов анализа липидов. Еще в 1945 г. было осуществлено разделение жирных кислот и продуктов их самоокисления на окиси алюминия (В. Л. Кротович). Позднее был разработан ряд методов обращенно-фазовой распределительной хроматографии жирных кислот, триглицеридов и других липидов. Новые методы хроматографии в тонком слое и на пропитанной кремнекислотой бумаге были использованы для разделения фосфолипидов позиционных изомеров жирных кислот, моно-, ди- и триглицеридов, а также для выделения индивидуальных молекулярных видов глицерофосфатидов (Е. М. Крепс, Л. Д. Бергельсон). Большое число исследований было посвящено развитию и применению инструментальных методов — газовой хроматографии и ее комбинации с масс-спектрометрией (В. А. Вавер, А. Н. Ушаков, Б. В. Розынов).

В животных и растительных тканях, а также в микроорганизмах был открыт целый ряд ранее неизвестных липидных веществ. Большая группа этих веществ относится к гликолипидам. Так, в липидах дифтерийной палочки были обнаружены сложные эфиры жирных кислот и различных углеводов (Е. М. Губарев). Этот новый тип гликолипидов, получивший название «микровиды», затем был найден в других патогенных микробах. К микровидам примыкает необычный тип корд-факторов — жирнокислотных эфиров трегалозы, выделенных недавно советскими исследователями из микобактерий. Другая ранее неизвестная группа гликолипидов — уронозилдиглицериды — была открыта в актиномицетах. Из головного мозга млекопитающих была выделена новая разновидность цереброзидов, у которых водород вторичной спиртовой группы сфингозина замещен жирным радикалом (Н. К. Кочетков, И. Г. Жукова). Ганглиозиды неизвестной ранее структуры были найдены у морских животных (Е. М. Крепс). Проведенные структурные исследования ганглиозидов дали ряд результатов, представляющих значительный биологический интерес. В частности, были найдены различия в структуре ганглиозидов эмбриональных и раковых клеток, зависящие от плотности клеточной популяции. В клетках гепатомы был обнаружен специфический ганглиозид, отсутствующий в клетках нормальной печени (Э. В. Дятловицкая). Было также показано, что некоторые ганглиозиды защищают эмбриональные клетки от действия ряда токсинов и антиметаболитов.

Существенные успехи достигнуты при изучении липоаминокислот, липопептидов и липопротеинов. Советские ученые участвовали в выяснении структуры и конфигурации бактериальных липоаминокислот аминокислотных эфиров фосфатидилглицерина. Из актиномицетов были выделены орнитинолипиды ранее неизвестной структуры (рис. 8), установлено, что в условиях дефицита фосфора клеточные мембраны этих организмов содержат вместо обычных цвиттерионных фосфолипидов только орнитинолипиды (Л. Д. Бергельсон). В пластидах растений был обнаружен новый тип сложных липидов, представляющий собой соединения фосфатидилглицерина с различными пептидами (Н. М. Сисакян).

В последние годы много внимания уделяется новому классу липопротеинов, осуществляющих перенос липидов от мембраны к мембране. Из

гепатомы выделен липидпереносящий липопротеин, резко отличающийся по активности и субстратспецифичности от соответствующих липопротеинов нормальных клеток. Разрабатываются пути использования липидпереносящих липопротеинов в качестве инструментов исследования биологических мембран.

До последнего времени считалось, что многоатомными спиртами всех липидов являются лишь глицерин, инозит и сфингозин. Исследованиями советских ученых установлено, что в природе широко распространены липиды, построенные на основе этиленгликоля и других двухатомных спиртов (диольные липиды) (рис. 9). Была выяснена структура ряда диольных липидов, относящихся к классам нейтральных липидов, фосфолипидов и гликолипидов. Обычно содержание диольных липидов в клетке крайне незначительно, однако в условиях быстрого роста их количество может резко возрастать (Л. Д. Бергельсон, В. А. Вавер).

Исследования по химическому синтезу липидов развивались в Советском Союзе по следующим основным направлениям: синтез природных жирных кислот, разработка новых путей синтеза триглицеридов и глицерофосфатидов, синтез сфинголипидов и синтез новых типов минорных липидов.

Был разработан синтез жирных кислот, основанный на щелочном расщеплении циклических кетонов. Многие биологически важные полиеновые кислоты — линолевая, линоленовая, арахидоновая и др. — были синтезированы по реакции Грипьяра-Вюрца через соответствующие ацетиленовые производные (Н. А. Преображенский, И. К. Сарычева).

В конце 50-х годов были разработаны новые пути синтеза ненасыщенных жирных кислот, основанные на модификации реакции Виттига, позволяющей получать избирательно *цис*-олефины. Метод был широко использован для синтеза моноеновых и полиненасыщенных жирных кислот природного строения (М. М. Шемякин, Л. Д. Бергельсон).

В области синтеза нейтральных липидов были разработаны методы, дающие возможность получить как «однокислотные», так и «смешанные» триглицериды заданного строения. С их помощью синтезировано большое число триглицеридных компонентов растительных масел и животных жиров. Был осуществлен также синтез ряда нейтральных плазмалогенов (Н. А. Преображенский, Р. П. Евстигнеева, И. К. Сарычева). Проведены исследования по синтезу важнейших классов фосфолипидов (В. Я. Швец, Ю. Г. Молотковский).

В области сфинголипидов разработаны новые методы синтеза сфингозинов. На их основе синтезированы различные сфингомиелины, сфингоэтанолламины, а также соединения, близкие по строению к природному липидному галтену — цитолипину Н, выделенному из раковых тканей (Р. П. Евстигнеева, Е. Н. Звонкова, Г. И. Самохвалов, А. Я. Вейнберг).

В связи с работами в области химии липидов следует упомянуть также об исследованиях по выяснению молекулярной организации липидов в искусственных и биологических мембранах. Были разработаны методы изучения топологической асимметрии липидов в мембранах, основанные на комбинированном использовании фосфолипаз, липидпереносящих белков и сдвиговых реагентов для ЯМР. С помощью этих методов было выяснено трансмембранное распределение фосфолипидов в различных видах липосом, в бактериальных мембранах и в микросомах печени (Л. И. Барсуков, В. Ф. Быстров).

Получили развитие работы по изучению влияния природы липидов на действие ряда мембрано-связанных ферментов (Na^+ , K^+ -АТФ-аза, моноаминоксидаза, цитохром Р-450 и др.). Проводились обширные исследования структурных изменений липидов в опухолях, которые привели к открытию липидной дедифференцировки мембран в опухолевых клетках (Э. В. Дятловицкая, Л. Д. Бергельсон) (рис. 10).

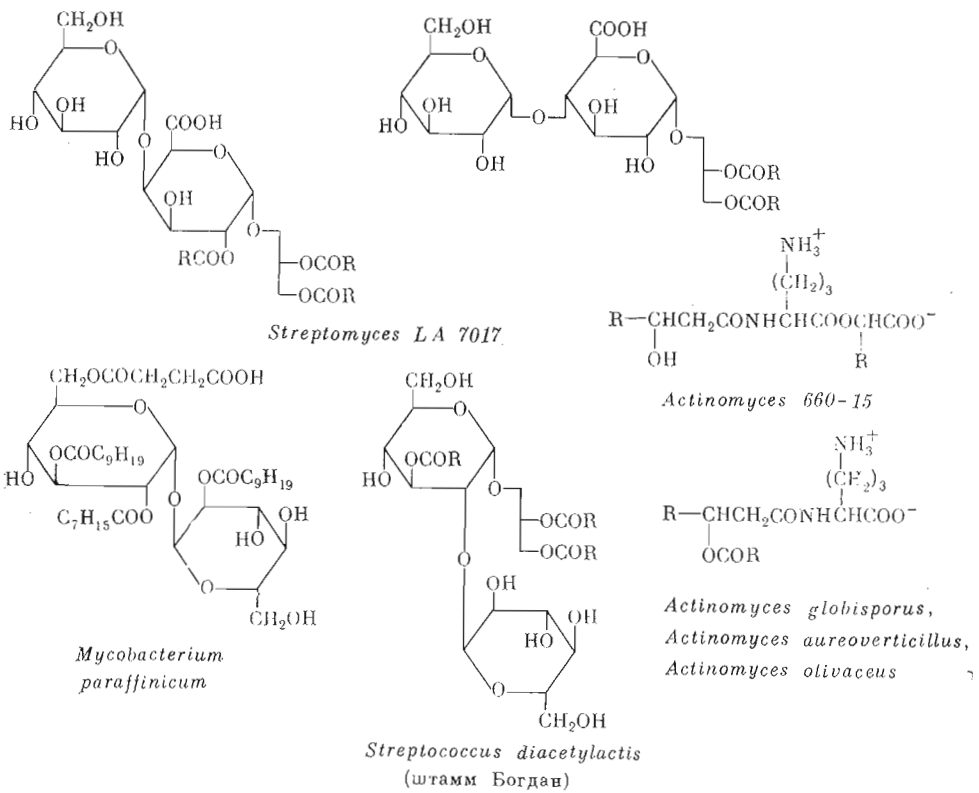


Рис. 8. Структура некоторых орнитиолипидов

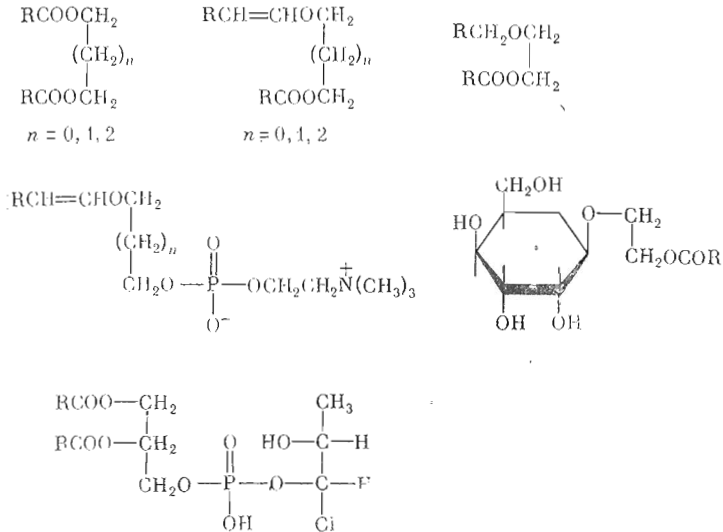


Рис. 9. Двойные липиды

В исследовании биологических мембран в настоящее время особое значение приобретает изучение топографии мембранных белков и гликопротеинов в реальных биологических мембранах, выяснение специфики белок-липидного взаимодействия. Перспективными здесь оказываются не только биохимические и иммунохимические методы (использование лектинов, антител и т. п.), но и применение спиновых и фотоспецифичных меток для распознавания взаимодействующих компонентов биомембран. Такого

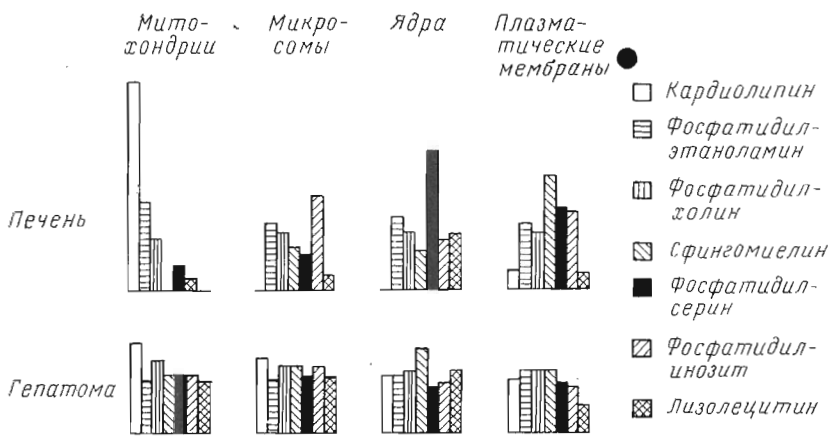


Рис. 10. Липидный состав субклеточных фракций нормальной печени крыс и гепатомы Зейдеlev

рода подходы начинают развиваться в нашей стране прежде всего при исследовании бактериородопсина (Н. Г. Абдулаев) и ряда других мембранных белков.

Низкомолекулярные биорегуляторы

Наряду с рассмотренными выше исследованиями структуры и превращений главных компонентов живой материи важным направлением биорганической химии является химическое изучение разнообразных природных и синтетических биологически активных веществ, способных регулировать протекание различных процессов в живых клетках. К настоящему времени известны уже многие тысячи веществ, обладающих разнообразным, часто очень специфическим, биологическим действием. Эти соединения могут регулировать процессы взаимодействия различных групп организмов между собой (природные защитные вещества — яды, репелленты, антибиотики и т. д.), а также отдельных биологических особей внутри группы себе подобных (феромоны, половые аттрактанты, сигнальные вещества и т. д.). Известны биологические регуляторы, образуемые внутри организма и обеспечивающие нормальное протекание важных процессов (ферменты, гормоны и др.); в случае нарушения их образования наступают тяжелые заболевания, лечить которые в большинстве случаев удается, давая эти же или аналогичные им по действию вещества. Регулирующими свойствами обладают и многочисленные синтетические препараты, созданные человеком: всевозможные лекарства, применяемые в медицине, инсектициды, гербициды, фунгициды, дефолианты и другие препараты для применения в животноводстве и растениеводстве и т. д. В ряде случаев уже удалось не только найти отдельные высокоэффективные препараты, но и выяснить причины их действия и создать общие концепции, позволяющие предсказывать свойства еще не полученных веществ определенного типа. В отличие от биополимеров, где синтетические методы имеют лишь ограниченное применение, в области низкомолекулярных биорегуляторов они играют несравненно большую роль.

В результате многолетней работы советских ученых медицинская промышленность СССР производит сейчас для нужд здравоохранения практически все известные витамины, значительную часть стероидных гормонов и антибиотиков.

а к, производство «жирорастворимых» витаминов А, Е и D стало возможным в результате успехов химии непредельных соединений и новой технологии получения ацетиленовых карбинолов. Разработаны промыш-

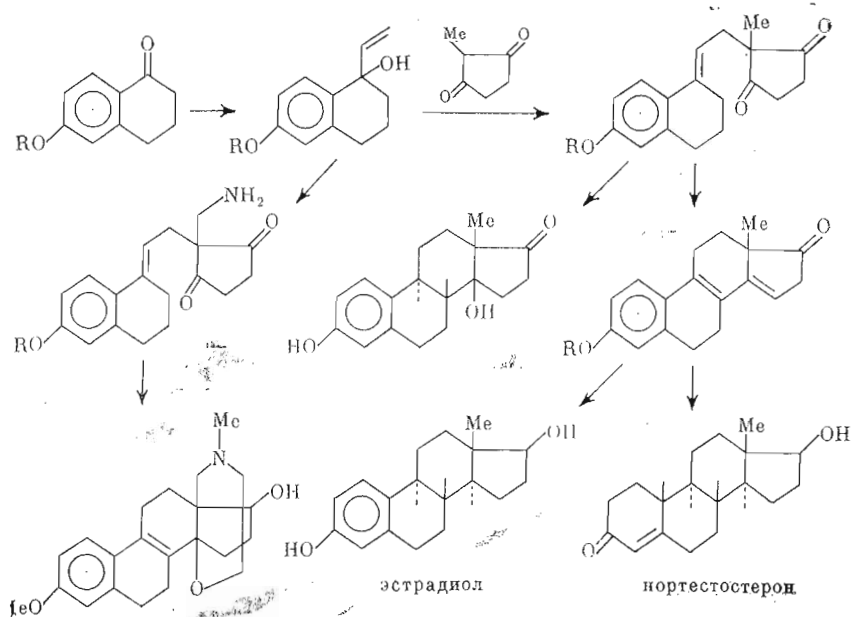


Рис. 11. Методы полного синтеза стероидов

ленные методы получения ряда коферментов, применяемых в качестве лечебных препаратов (коэнзим Q, пиридоксальфосфат, тиаминпирофосфат и др.).

Стероидные гормоны, как известно, регулируют многие важные функции высших организмов, в том числе половое развитие, процессы зачатия и созревания плода, солевой, липидный и белковый обмен. В клинической практике они находят широкое применение в заместительной терапии, а также при лечении ряда неэндокринных заболеваний, в том числе рака. Для производства стероидных гормонов в СССР было необходимо решить проблемы исходного сырья. В результате совместных работ ботаников и химиков в качестве сырья был избран алкалоид соласодин (выделяемый из растения паслен дольчатый). По специально разработанной методике он превращается в кортикоидные и гестагенические гормоны (Н. Н. Суворов). Для стероидов ряда эстрагена, их гомологов и аналогов, равно как и соответствующих 19-норстероидов, найден оригинальный метод полного синтеза (рис. 11). Благодаря стереоспецифичности, высоким выходам и доступности исходных продуктов метод впервые в мире позволил осуществить промышленное производство ряда природных эстрогенов, анаболических и контрацептивов (И. В. Торгов, С. Н. Ананченко).

В СССР проведены большие работы по получению трансформированных стероидов с целью нахождения препаратов более направленного действия (А. А. Ахрем, А. В. Камерницкий и др.).

Предложены новые сильные анаболические — триалкилсилиловые эфиры 19-нортестостерона, превосходящие по действию известные зарубежные препараты дианабол и дюроболин (К. К. Пивницкий). Фенилпропионат и капринат 19-нор-*D*-гомотестостерона испытаны как анаболические для увеличения нагула молодняка крупного рогатого скота (И. В. Торгов, С. Н. Ананченко).

Естественно, что проблемы синтеза природных и трансформированных стероидов тесно связаны с исследованиями по их биогенезу и механизму действия. Большим успехом является установление факта, что образование гидрокортизона из холестерина в животном организме протекает не по одному, а по двум путям: через прегненолон и через прогестерон, причем первый путь явно преобладает (Н. А. Юдаев, Ю. А. Панков).

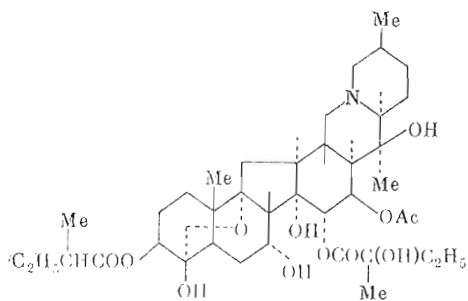


Рис. 12. Строение алкалоида герминалина

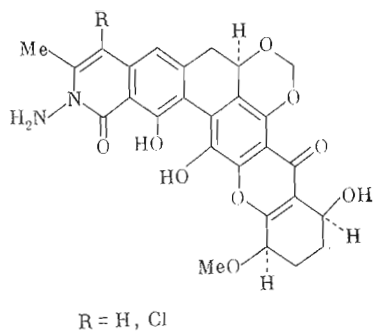


Рис. 13. Строение антибиотиков альбуфунгина и хлоральбуфунгина

Изучено взаимодействие структурных и пространственных аналогов эстрадиола с цитозольными и ядерными рецепторами органа-мишени (матка кролика). Обнаружено сходство этих рецепторов в отношении специфического связывания указанных стероидов, что говорит об идентичности мест связывания у обоих типов рецепторов (С. И. Ананченко, И. Б. Сорокина).

Богатейшим источником биологически активных соединений, способных регулировать различные функции человека и животных, являются растения, с древнейших времен используемые человеком для получения разнообразных лекарств, инсектицидов и веществ, способных отпугивать или приманивать животных и т. д. Наиболее исследованная группа растительных биологически активных соединений — алкалоиды, химическое изучение которых успешно ведется и в СССР. В довоенный период центром алкалоидной химии была Москва, где были открыты и изучены в химическом отношении многие алкалоиды, нашедшие широкое применение в медицине (галантамин, платифиллин и др.) и в сельском хозяйстве как инсектициды (апабазин) (А. Е. Чичибабин, В. М. Родионов, А. П. Орехов).

В настоящее время изучение алкалоидов в СССР очень расширилось и ведется во многих частях страны. Главный центр изучения алкалоидов — Ташкент. Здесь ведутся обширные работы по изучению богатой алкалоидоносной флоры Средней Азии (А. С. Садыков, С. Ю. Юнусов). В результате описано несколько сот новых алкалоидов, для многих из которых установлено строение (рис. 12). Изучение алкалоидов проводится также в Кишиневе (Г. В. Лазурьевский), Ереване (С. А. Вартанян), Тбилиси (Э. П. Кемертелидзе) и других городах. В Советском Союзе в ряде центров осуществлены интересные исследования по полному синтезу алкалоидов, из которых в первую очередь следует упомянуть работы по синтезу пилокарпина, эметина, цинхонамина, кураре-алкалоидов и др. (Н. А. Преображенский, Р. П. Евстигнеева).

Помимо алкалоидов успешно изучаются и иные типы растительных веществ, обладающих разнообразным физиологическим действием. Выделено и изучено большое число новых стероидных и тритерпеновых гликозидов. Открыт и изучен ряд новых биологически активных кумаринов и фурукумаринов (Г. А. Кузнецова).

В последнее время большое внимание уделяется природным веществам, влияющим на те или иные стадии развития растений (ростстимулирующие соединения, вещества, определяющие фазу покоя, и т. д.) и поэтому несомненно перспективным для сельского хозяйства. Показано, что ряд простых аналогов таких веществ, принадлежащих к производным циклогексана, также являются высокоактивными стимуляторами зерновых, овощных и технических культур. Эти соединения практически нетоксичны, что особенно существенно в плане охраны окружающей среды (Г. П. Шемякина, Н. С. Вульфсон).

В последние годы наряду с растениями все большее внимание в качестве источников биологически активных веществ или исходных соединений для их получения приобретают микроорганизмы, которые весьма перспективны как с теоретических позиций (необычайное разнообразие метаболических реакций и образуемых типов веществ), так и с практической точки зрения (возможность сохранить значительные площади для выращивания ценных растений, получение продукции в течение всего года, независимость от климатических условий и т. д.).

Из продуктов микробного происхождения очень большое внимание привлекают антибиотики как в силу их практической значимости (многие

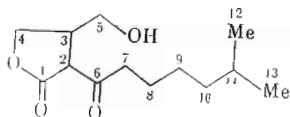


Рис. 14. Структура А-фактора из *Streptomyces griseus*

из них являются мощными средствами борьбы с заболеваниями, вызванными бактериями и грибами), так из-за их исключительно разнообразного и сильного влияния на протекание многих процессов в клетке. Успехи в изучении, например, такой сложной проблемы, как биосинтез белка, в значительной мере зависели от использования ряда антибиотиков, блокирующих этот сложный процесс на разных стадиях.

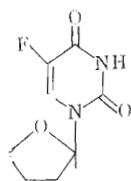
В СССР проведен ряд исследований по химии антибиотиков. Помимо уже упомянутых выше антибиотиков белково-пептидной природы в химическом отношении в СССР были подробно изучены многие противораковые антибиотики — оливомицины и реумицин (М. Н. Колосов), карминомицин и сибиромицин (М. Г. Бражникова), противовирусный антибиотик абиовириомидин (М. Н. Колосов), многие антибактериальные антибиотики — иодинип (А. И. Киприянов, С. В. Серебряный), гиперфорин (М. Н. Колосов), стрептотрицины и виридомидин (А. С. Хохлов), альбофунгин и хлоральбофунгин (М. Н. Колосов, А. И. Гуревич) и др. (рис. 13). У всех указанных веществ было выяснено строение, а у некоторых осуществлен синтез. Советским ученым принадлежит также приоритет в полном синтезе одного из наиболее важных и сложнопостроенных антибиотиков — тетрациклина (М. М. Шемякин, М. Н. Колосов, А. И. Гуревич). В настоящее время важное значение имеет получение трансформированных антибиотиков, у которых улучшены те или иные свойства (усилена антимикробная активность, понижена токсичность и т. д.). В этом направлении пионерскими были работы М. М. Шемякина, проведенные еще в 1950—1952 гг., по получению и глубокому изучению серии аналогов хлорамфеникола (левомицетина), позволившие выдвинуть общую концепцию о зависимости биологической активности веществ этого типа от их строения.

В последнее время важное значение приобретают микроорганизмы как источники разнообразных ферментов и коферментов (витаминов) — например, витамина В₁₂, убихинона Q и др. Из новых типов продуктов микробного синтеза принципиальный интерес представляет открытый и подробно изученный советскими учеными внутриклеточный регулятор развития актиномицета *Streptomyces griseus* А-фактор (рис. 14), который участвует в процессах создания специфических внутриклеточных структур, в споруляции и биосинтезе антибиотика стрептомицина, причем биологическое действие биорегулятора может быть обнаружено при его концентрации в среде менее $2 \cdot 10^{-11}$ г/мл. Полностью выяснена его структура и осуществлен синтез как самого биорегулятора, так и ряда его гомологов и аналогов.

Большое значение для народного хозяйства имеет развитие химии синтетических физиологически активных соединений, среди которых основное место занимают пестициды и лекарственные препараты. Хотя в ряде случаев получение этих веществ осуществляется на основе стройных кон-

цепций, позволяющих вести направленный поиск и в той или иной степени предсказывать ожидаемый результат, главным в этой области биоорганической химии пока остается эмпирический метод, требующий синтеза и испытания многих тысяч веществ. По существующим оценкам, лишь один-два препарата из изученных нескольких тысяч оказываются действительно эффективными и находят широкое практическое применение. Поэтому здесь особое значение приобретают детальное исследование механизма действия этих веществ на молекулярном, клеточном и организменном уровне с целью укрепления теоретической базы и повышения эффективности поиска, а также разработка стройной системы биологического тестирова-

Рис. 15. Строение противоопухолевого препарата фторафура



ния и применение современных методов оценки результатов с использованием электронно-вычислительной техники.

В области химии разнообразных пестицидов в нашей стране выполнены оригинальные исследования, которые в настоящее время привели к выпуску ряда цепных препаратов (И. М. Кабачник, Н. Н. Мельников и др.). Однако перед исследователями и соответствующей отраслью химической промышленности стоит задача резкого усиления работ в этой области, что настоятельно диктуется возросшими потребностями нашего сельского хозяйства. Можно с уверенностью сказать, что в ближайшее время работы в этой области будут резко интенсифицированы.

Советская медицинская промышленность на основе отечественных разработок выпускает большое число препаратов, необходимых для лечения разнообразных заболеваний. Поисковые исследования в этой области ведутся в десятках институтов и вузов, и ежегодно проходят испытания многие сотни соединений различных классов. В СССР в системе Министерства медицинской промышленности организован специальный общесоюзный центр по испытаниям препаратов медицинского назначения (Л. А. Пирузян). Однако для более успешной борьбы с заболеваниями человека, прежде всего с расстройствами сердечно-сосудистой системы, первично-психическими заболеваниями и т. п., требуется существенно расширить масштабы и повысить уровень работ в этом направлении. Достаточно упомянуть, что даже наличие в ряде случаев нескольких эффективных препаратов против какого-либо заболевания ни в коей мере не снимает проблемы и лишь подчеркивает необходимость дальнейшего поиска. Это можно проиллюстрировать работами советских ученых по изысканию и получению противораковых средств. Конечно, надо ясно себе представлять, что достигнутые здесь успехи весьма относительны и сложнейшая проблема рака еще ждет своего решения, которое будет найдено, по всей вероятности, лишь на путях комплексного изучения природы злокачественного перерождения на различных уровнях, включая генетический аппарат и мембранные системы клетки. Однако некоторые из полученных исследователями препаратов оказываются сейчас достаточно эффективными при лечении определенных форм раковой болезни. Среди них есть природные вещества, например алкалоид колхамин (омаин) (Г. П. Меньшиков), антибиотики оливомицины (Г. Ф. Гаузе, М. Н. Колосов), карминомицин (Г. Ф. Гаузе, М. Г. Бражникова) и др., а также различные синтетические препараты, например допан и фтордопан (В. Г. Немец), сарколизин, его производные и аналоги (А. С. Хохлов, Е. Н. Шкодинская, И. Л. Кнулянец, А. И. Адамович), фторафур (С. А. Гиллер) (рис. 15), нитрозометилмочевина (Н. М. Эмануэль) и др.

Конечно, используемые в настоящее время в клинической практике противораковые препараты все еще малоспецифичны, они действуют не только на злокачественные новообразования, но вообще на активно пролиферирующие клетки и, как правило, оказываются токсичными. В связи с этим принципиальный интерес представляет изыскание противораковых препаратов новых типов. В качестве примера такого подхода можно упомянуть результаты совместных исследований болгарских и советских ученых (И. Г. Богданов, М. Н. Колосов), приведших к получению в чистом виде и выяснению строения своеобразного гликопептида из клеточных стенок бактерии *Lactobacillus bulgaricus*. Это вещество в опытах на животных значительно угнетает рост некоторых опухолей, обладая в то же время низкой общей токсичностью. Оно проходит сейчас тщательные предклинические исследования. Можно также отметить, что многие синтетические препараты на этой основе обладают аналогичным действием и представляются весьма перспективными (В. Т. Иванов).

* * *

Подводя итоги краткому рассмотрению проводимых в СССР работ по биоорганической химии, хотелось бы прежде всего подчеркнуть, что этот обзор не смог охватить всех ведущихся исследований. Но даже перечисленное позволяет нам с полным правом утверждать, что за 60 лет Советской власти в нашей стране создан мощный потенциал в области биоорганической химии и это направление неуклонно развивается и крепнет. Охватив все основные разделы исследования химии живых систем, биоорганическая химия начала проникать в такие новые области, как, например, изучение защитных систем животного организма (рецепторы лимфоцитов, комплемент, интерфероны), выяснение строения и функции обнаруженных в организме веществ, регулирующих поведение, процессы памяти, сна и другие проявления высшей нервной деятельности и т. п., и все это открывает новые перспективы в борьбе за здоровье человека. Конечно, остается еще очень много нерешенных проблем, и именно на них концентрируют свое внимание и ученые, и работники промышленности. Но наличие в Советском Союзе крупных научных школ, многочисленных научных и учебных центров, работающих в наиболее актуальных направлениях биоорганической химии, постоянно укрепляющаяся база этих исследований являются гарантией того, что в ближайшие годы мы будем здесь свидетелями новых ярких свершений и открытий.

BIOORGANIC CHEMISTRY—ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

OVCHINNIKOV Yu. A.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The major results and perspectives of the development of bioorganic chemistry in the USSR are summarized in the review which contains five sections: 1) substances of protein and peptide nature, 2) nucleic acids, 3) carbohydrates, 4) lipids — the components of biomembranes, and 5) low-molecular weight bioregulators.