



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.941.577.02

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ
АЛКАЛОИДОВ*Краевский А. А.**Институт молекулярной биологии Академии наук СССР,
Москва*

Приведены литературные данные по молекулярному механизму действия некоторых групп алкалоидов. Функционирование рибосом эукариот ингибируется рядом алкалоидов. Связывание комплекса [аминоацил-тРНК + eEF-1 + GTP] рибосомами, несущими матрицу и пептидил-тРНК, блокируется харрингтонином и его гомологами, а также растительными токсинами — рицином и абрином. На трансептидацию действуют алкалоиды нарциклазин, ликорин, геламтамин, претагеттин и их гомологи; связывание комплекса [eEF-1 + GTP] к претранслокационному состоянию рибосом блокируется рицином и абрином. Алкалоиды тилофория, тилокребрин, тубулозин, криптоплеврин и эметин ингибируют транслокацию пептидил-тРНК. Митоз эффективно угнетается другой группой алкалоидов, взаимодействующих с микротубулами животных и частично растений. Среди них колхицин, вибластин, винкристин и растительные лактоны подофиллотоксин и майтезин. Функции клеточных рецепторов блокируют *d*-тубокурарин, калабан-кураре, атропин, скополамин, *C*-токсиферин, стрихнин, морфин; в то же время алкалоиды никотин и мускарин проявляют эффект, подобный стимуляторам рецепторов. Приведены данные по некоторым другим алкалоидам.

Алкалоиды — вещества растительного происхождения, обладающие свойствами оснований — изучаются уже многие десятилетия. Интерес к этим соединениям в отдельные периоды времени по ряду причин был огромен. Среди алкалоидов найдены вещества, являющиеся чрезвычайно ценными лекарствами, и даже современные успехи органического синтеза оказались не в состоянии вытеснить их из медицины. Достаточно вспомнить о морфине, атропине, папаверине, эфедрине, кофеине, кодеине, пилокарпине и многих других. При изучении алкалоидов более, чем при работе с какими-либо другими представителями природных соединений, развивались методы выделения и очистки, структурный анализ и многостадийный химический синтез сложных органических молекул.

Многие крупнейшие химики-органики мира работали с алкалоидами, и сейчас в нашей стране и за рубежом по-прежнему ведется широкая работа по поискам и изучению структуры, а также исследованию фармакологических свойств новых алкалоидов. Однако в последние 2—3 десятилетия успехи в области изучения белков, нуклеиновых кислот и т. д. отчасти затмили популярность алкалоидов, что объясняет, по нашему мнению, некоторое ослабление внимания химиков к этой группе соединений. По нашему глубокому убеждению, алкалоиды вскоре получат новую жизнь

как чрезвычайно селективные «инструменты» исследования метаболизма у высших. Достаточно привести следующее соображение. Трудно сейчас представить себе развитие молекулярной биологии и биохимии бактерий без использования антибиотиков. Однако при изучении метаболизма и особенно взаимосвязи общих процессов у высших возможности антибиотиков более ограничены. В то же время достаточно много оснований полагать, что значительный вклад здесь вносят алкалоиды, по крайней мере в случаях некоторых очень специфических звеньев обмена и взаимосвязи в организмах млекопитающих.

Использование алкалоидов в молекулярной биологии только начинается. Имеется довольно много разрозненных сведений, не доведших до конца исследований. Это объясняется недостаточным уровнем знаний и опыта проведения молекулярно-биологических экспериментов на млекопитающих. Поэтому настоящий обзор носит несколько фрагментарный характер. Действие алкалоидов мы рассматриваем в сравнении с такими давно известными и широко используемыми классами биологически активных веществ, как антибиотики, гормоны, токсины. Мы не ставили своей целью суммировать все упоминания о применении алкалоидов в молекулярной биологии, а ограничились тремя группами процессов — трансляцией, митозом и взаимодействием с рецепторами. В этих трех группах процессов алкалоиды уже находят широкое систематическое применение. Кроме того, приведены данные о взаимодействии некоторых алкалоидов с нуклеиновыми кислотами.

Ингибирование алкалоидами отдельных этапов функционирования рибосом эукариот

Одной из точек приложения ряда групп алкалоидов являются рибосомы, и главным образом рибосомы эукариот.

Рибосомы представляют собой сложные нуклеопротеидные комплексы, основное назначение которых — катализировать синтез полипептидных цепей белковых молекул. В рибосомы поступают информационные РНК (мРНК), последовательность нуклеотидов в которых кодирует построение полипептидной цепи какого-то конкретного белка в соответствии с универсальным кодом, открытым в начале 60-х годов Ниренбергом и Очоа [1, 2]. С другой стороны, в рибосому поступает «строительный материал» для белка — аминокислотные эфиры транспортной РНК (аминоацил-тРНК). Каждой аминокислоте соответствует одна или несколько специфичных тРНК, структура которых отличается от структуры других тРНК в первую очередь в специальном трехнуклеотидном участке, называемом антикодоном, а также и по другим фрагментам [3]. Антикодоновый участок аминокацил-тРНК участвует непосредственно в связывании с соответствующим ему по структуре кодоном мРНК с помощью канонических уотсон-криковских пар А·U и G·C, что является одной из двух главных ступеней специфического отбора аминокислот для построения белка. Первая ступень отбора происходит при синтезе аминокацил-тРНК из тРНК и аминокислот с участием специальной высокоспецифичной группы ферментов — аминокацил-тРНК-лигаз [4].

Здесь не будут излагаться сколько-нибудь полные сведения о структуре и функционировании рибосом, так как это увело бы нас слишком далеко в сторону. Интересующихся этим вопросом мы отошлем к превосходной монографии А. С. Спирина и Л. П. Гавриловой [5], а также к обзору, посвященному активному центру рибосом, катализирующему образование пептидных связей [6]. Тем не менее самые общие сведения об этапах функционирования рибосом, без которых изложение дальнейшего материала было бы невозможно, мы ниже приведем.

Все рибосомы разделяются на два основных типа. Первый тип — это рибосомы прокариот (а также синезеленых водорослей) и подобные им по

структуре рибосомы митохондрий и хлоропластов. Второй тип — рибосомы эукариот. Рибосомы этих двух типов довольно резко различаются по структуре и отдельным элементам функционирования, хотя общие законы их строения и действия подобны.

При биосинтезе белковой цепи рибосомы включены в состав полирибосомы (полисомы), находящейся на мРНК. Полисомы эукариот локализованы на поверхностях мембран внутриклеточного ретикулума. Но и в составе полисомы каждая рибосома функционирует сама по себе, независимо от других, лишь координируясь с остальными в скорости суммарного процесса. Каждая рибосома синтезирует свою белковую молекулу, а остановка только одной рибосомы в составе полисомы прекращает работу всех расположенных после нее на мРНК рибосом.

При функционировании рибосома проходит через ряд этапов. Во-первых, она включается в процесс инициации синтеза белковой молекулы; далее идет построение этой молекулы (элонгация цепи), в период которого рибосома повторяет цикл наращивания аминокислот столько раз, сколько аминокислот содержит данный белок. И наконец, в рибосоме происходит терминация биосинтеза, или, другими словами, освобождение полипептидной цепи в цитоплазму. Мы здесь не будем рассматривать этапы инициации и терминации, так как они происходят по одному разу на молекулу белка, а рассмотрим лишь этап элонгации. Именно в этом многократно повторяющемся процессе и происходят основные взаимодействия работающей системы с большинством ингибиторов.

Элонгация полипептидной цепи в рибосоме происходит в несколько стадий, показанных для рибосом эукариот на рис. 1. При связывании аминоацил-тРНК, катализируемом цитоплазматическим белком eEF-I (eucariotas elongation factor I), рибосома из состояния 1, называемого посттранслокационным, переходит в состояние 2. Связывание комплекса [аминоацил-тРНК + eEF-I + GTP] проходит по так называемому аминокатильному участку (А-участку) рибосомы (кодон б). В этот момент второй участок рибосомы — пептидилный (П-участок) занят молекулой пептидил-тРНК с уже частично построенным фрагментом пептида (кодон а).

Следующий шаг рибосомального процесса состоит в уходе белка eEF-I, сопровождающемся гидролизом GTP до GDP и неорганического ортофосфата и коррекцией аминоацил-тРНК на А-участке (состояние 3). После этого происходит транспептидация, или, другими словами, катализируемый рибосомой перенос пептидного остатка из пептидил-тРНК на аминокислотную группу аминокислотного остатка аминоацил-тРНК, в результате которого образуется новая пептидная связь, а рибосома переходит в претранслокационное состояние 4. Вновь образованная пептидил-тРНК находится на А-участке, а на П-участке — деацилированная тРНК. Следующий этап — удаление свободной тРНК с П-участка в цитоплазму и транслокация пептидил-тРНК на П-участок катализируется другим белком из цитоплазмы eEF-II (eucariotas elongation factor II), также требующим одну молекулу GTP на каждый этап. К рибосоме в претранслокационном состоянии присоединяется комплекс [eEF-II + GTP] (состояние 5), после чего свободная тРНК покидает П-участок рибосомы и уходит в цитоплазму, а пептидил-тРНК транслоцирует на П-участок, одновременно передвигая матрицу на один кодон. Завершение этих перестроек, в свою очередь, дает сигнал для гидролиза GTP до GDP и ортофосфата и диссоциации с рибосомы белка eEF-II. Далее состояние рибосомы 6 становится аналогичным состоянию 1 и отличается лишь тем, что пептидил-тРНК содержит пептид, удлинённый на один аминокислотный остаток. Единичный цикл элонгации закончен, рибосома готова к следующему циклу.

Как видно из приведенного описания, каждый этап элонгации полипептидной цепи состоит из большого набора состояний рибосомы, суммированных на рис. 1 в 6 основных состояний. Это сложный процесс, в котором участвует рибосома, полимерные молекулы мРНК, аминоацил-тРНК,

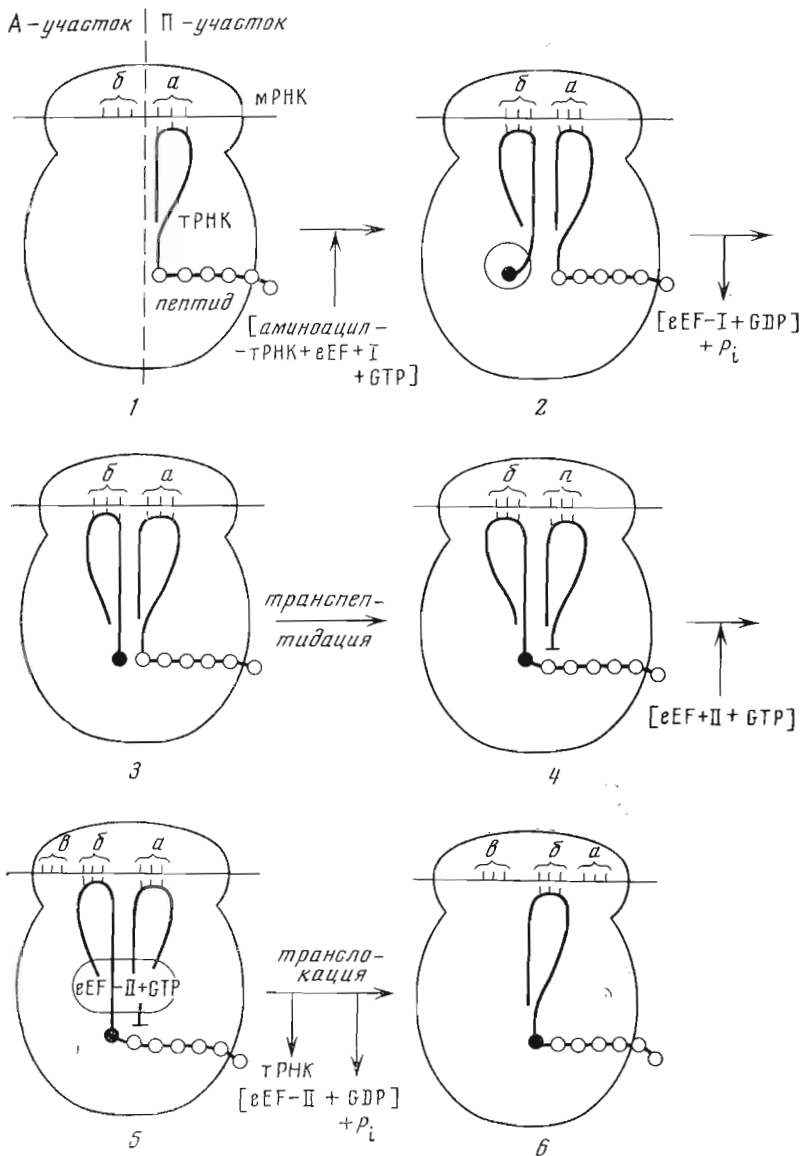


Рис. 1. Один этап элонгации пептидной цепи. Объяснения к состояниям рибосом 1 → 6 см. в тексте

растущая пептидил-тРНК, белки eEF-I и eEF-II, а также малые молекулы — GTP, ионы K^+ , Na^+ , Mg^{2+} и другие компоненты. Поэтому транслирующая рибосома постоянно связана с цитоплазмой и на каждом этапе может подвергаться воздействию ингибирующих агентов.

Изучение действия различных веществ, ингибирующих функции рибосом, проводится уже более 10 лет. Выше упоминалось, что наиболее хорошо изученные рибосомы прокариот отличаются от рибосом эукариот. Это различие сделало возможным селективное ингибирование рибосом того или другого типа разными соединениями, и в первую очередь антибиотиками. Изучение функционирования рибосом позволило выяснить механизм действия многих промышленно ценных антибиотиков, таких, как тетрациклин и его производные, стрептомицин, канамицин, неомицин, гентамицин, эритромицин, олеандомицин, линкомицин, хлорамфеникол (левомицетин), фуриловая кислота (фуридин) и др. Названные

Ингибирование элонгационного цикла рибосом высших

Переход состояния	Класс ингибитора	Соединения
1→2	Алкалоиды	Кофеин*, теофиллин*, аминофиллин*, харрингтонин, гомохаррингтонин, изохаррингтонин Рицин, абрин
3→4	Растительные полипептиды Антибиотики Алкалоиды Антибиотики	Тетрациклины, фуриловая кислота (?) Нарциклазин, ликорин, дигидроликорин, гемантамин, претацеттин, псевдоликорин Активоболин, амицетин, авизомицин, бластицидин S, гоугеротин, пурамицин, спарсомицин, теназоевая кислота, триходермин и его аналог
4→5	Растительные полипептиды	Рицин, абрин, кротины I и II
5→6	Алкалоиды Антибиотики	Тилофорин, криптоплеврин, тилокребрин, тубулозин, эметин Фуриловая кислота, шклогексимида, педерин

* Наблюдается не ингибирующее, а, наоборот, стимулирующее действие этих алкалоидов.

антибиотики эффективно ингибируют различные этапы функционирования рибосом прокариот, причем большинство из них практически неактивно по отношению к рибосомам эукариот (помимо тетрациклина и фуриловой кислоты). Механизм действия антибиотиков посвящено большое количество книг и обзоров [7—13], и мы будем касаться только некоторых из них исключительно в плане сопоставления.

Ингибиторов рибосом высших известно значительно меньше. Так, этапы элонгации ингибирует ряд антибиотиков. Кроме того, оказалось, что некоторые группы алкалоидов являются специфическими и мощными ингибиторами элонгации рибосомального процесса у высших. В табл. 1 приведены известные ингибиторы каждого из перечисленных в рис. 1 этапов элонгации, причем список этот не претендует быть совершенно полным и основан на обсуждаемых ниже источниках.

Высокоспецифическими ингибиторами зависящего от фактора eEF-I связывания аминоктил-тРНК с А-участком рибосом являются яды полипептидной природы — абрин и рицин, выделенные соответственно из семян растения Юго-Восточной Азии *Abrus precatorius* (Leguminosae) и клещевины *Ricinus communis* (Euphorbiaceae). Методики выделения токсинов основаны на аффинной хроматографии абрина и рицина на сефарозе 4В, несущей β-галактозу [14—16]. Оба токсина являются полипептидами, состоящими из двух различных цепей, связанных S—S-мостиком. Абрин и рицин имеют *M* 60 000—65 000 [16, 17], А-цепь с *M* ~ 30 000 и В-цепь ~ 35 000. Определен аминокислотный состав обеих цепей рицина и абрина; кроме аминокислот в состав токсинов входят углеводы [17]. Основное их количество находится в В-цепях обоих токсинов: в абрине ~10 остатков маннозы и 2 остатка глюкозамина; в ричине примерно 11 остатков маннозы и 1—2 остатка глюкозамина. В А-цепи абрина углеводов не найдено, а в А-цепи рицина — 4—5 остатков маннозы. Кроме того, в обоих токсинах присутствуют 2—3 остатка глюкозы, локализация которых не определена [17]. Оба токсина удалось закристаллизовать, и начато их рентгеноструктурное исследование [18].

Абрин и рицин эффективно ингибируют биосинтез белка у животных и человека, чем объясняется их токсический эффект; на этом свойстве основано также их противоопухолевое действие. Ингибирование биосинтеза белка (не биосинтеза ДНК, РНК или других компонентов клетки) показат-

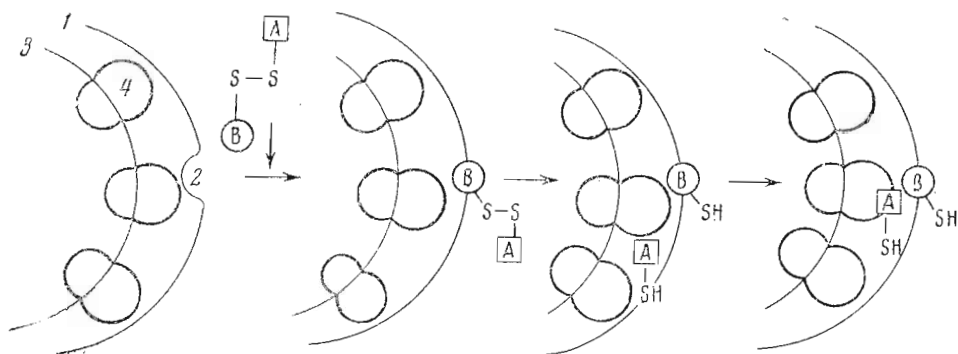


Рис. 2. Вероятный механизм действия абрина и ридина. 1 — клетка; 2 — рецептор цепи В на мембране; 3 — полисома с отдельными рибосомами (4). Цепь А ингибирует стадии 1 → 2 и 4 → 5^{*} (рис. 1)

но в системах как интактных клеток, так и в бесклеточных системах. При этом пайдено, что функции А- и В-цепей различны.

Функции В-цепей состоят в связывании токсинов с рецепторами клеток, расположенными на их поверхности. Первоначально было показано, что как сами токсины, так и их В-цепи способны связывать галактозу с константой диссоциации (K_d) $\sim 10^4$ M^{-1} ; одна молекула токсина или В-цепи связывала один остаток сахара [19—21]. Использование меченных ^{125}I абрина и ридина позволило установить их связывание с интактными клетками, например клетками HeLa. Оба токсина при 0° имели константу связывания K_d $3 \cdot 10^8$ M^{-1} ; при этом одна клетка связывала $\sim 3 \cdot 10^7$ молекул токсина [22]. Для эритроцитов человека (оптимум рН 7—8) абрин и ридин имели K_d $\sim 4 \cdot 10^8$ M^{-1} и один участок связывания [22]. Есть основания полагать, что эритроциты имеют две группы рецепторов, различающихся по сродству к токсинам, причем, вероятно, оба токсина взаимодействуют с каждым рецептором одинаково. Аналогично, но с несколько меньшим сродством, В-цепи связываются с рецептором. Структура рецептора, связывающего токсина на поверхности клетки, строго не определена, но есть ряд указаний, что для эритроцитов это сialogликопротеин гликофорин ($M \sim 50\ 000$) [18].

Появилось сообщение о выделении из мембран клеток эпителия мыши рецептора, связывающего ридин [23]. Этот рецептор гликопротеидной природы и, по-видимому, содержит невосстанавливающийся концевой остаток β -D-галактозы.

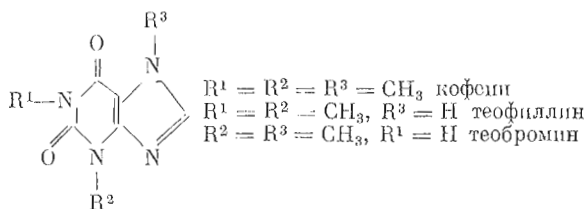
А-Цепи обоих токсинов ингибируют полипептидный синтез за счет инактивации рибосом [24—26]. Инактивации подвергаются 60S-субчастицы [27]; рибосомы бактерий и митохондрий по отношению к токсинам устойчивы [28]. Рибосомы связывают А-цепь ридина с образованием сравнительно устойчивого комплекса в соотношении 1 : 1 с K_d $3 \cdot 10^5$ M^{-1} [29]. Обработанные А-цепью рибосомы не связывают комплекса [аминоацил-тРНК + eEF-I + GTP] [30], а также значительно слабее связывают комплекс [eEF-II + GTP] [31—33]. В то же время последний защищает рибосому от токсина (или его А-цепи), а комплекс [eEF-I + аминоксил-тРНК + GTP] защищает рибосому значительно слабее [34—36]. Видимо, А-цепь ингибирует GTP-азную активность рибосом [37].

В составе полисом рибосомы значительно более устойчивы к токсинам. Этот факт коррелирует с действием ряда антибиотиков, которые также менее эффективны по отношению к полисомам, чем к моносомам. В то же время при «считывании» матрицы в составе полисом инактивация лишь одной рибосомы вызывает остановку всех остальных рибосом, находящихся на матрице после инактивированной рибосомы. Такая экспериментально до-

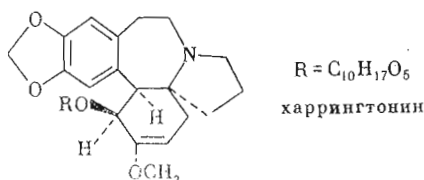
казанная инактивация рибосом в составе полисом [35, 37] объясняет некоторые факты, связанные с тем, что одна молекула токсина или его А-цепи ингибирует функционирование многих рибосом одновременно.

На основании кинетических измерений и иммунологических тестов показано, что более вероятный механизм действия токсинов на рибосомы включает предварительную диссоциацию цепей В и А; однако строго этот факт не доказан и не исключено, что А-цепь инактивирует рибосомы в природном процессе в составе токсинов [38]. Таким образом, наиболее вероятный механизм действия токсинов абрина и рибина изображен на рис. 2 [39, 40].

Алкалоид *теофиллин* и его комплекс с этилендиамином — *аминофиллин*, а также в меньшей степени *кофеин* и *теобромин* проявляют стимулирующий эффект на рибосомы на стадии 1 → 2 (рис. 1) [13, 41]. Стимулирование наблюдалось при связывании комплекса [фенилаланил-тРНК + eEF-I + GTP] с рибосомами ретикулоцитов кролика, но не соответствующего комплекса с рибосомами *E. coli*. Стимулировался также валовой процесс биосинтеза полифенилаланина. Ранее было показано, что теофиллин стимулирует также инициацию белкового синтеза рибосомами высших [42].

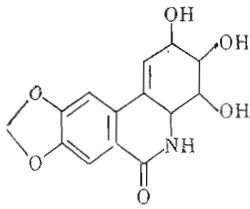


Алкалоиды из *Cephalotaxus harringtonia* — *харрингтонин*, *гомохаррингтонин* и *изохаррингтонин* [43] обладают некоторой противоопухолевой активностью [44], являющейся следствием ингибирования белкового синтеза. Эти алкалоиды расщепляют полисомы в интактных клетках и их лизатах на моносомы [45, 46], из чего было сделано предположение, что алкалоиды ингибируют какую-то из стадий рибосомного процесса. Подробное исследование механизма их действия проводится в лаборатории Д. Вазкеза в Институте биохимии макромолекул в Мадриде [47].

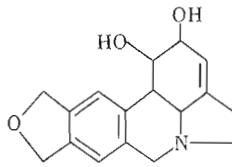


В системах с рибосомами ретикулоцитов кролика и дрожжей показано, что все три алкалоида ингибируют стадию 1 → 2, а также стадию 3 → 4 (рис. 1). Судя по всему, алкалоиды связываются вблизи А-участка рибосом и именно за счет этого блокируют связывание комплекса [аминоацил-тРНК + eEF-I + GTP]. Эффект алкалоидов на две стадии одновременно очень интересен, и механизм его сейчас интенсивно изучается.

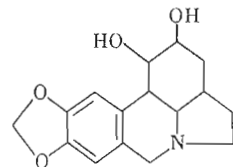
Из лукович семейства Amaryllidaceae выделено ~ 150 алкалоидов, относящихся к различным химическим группам. *Нарциклазин* и родственные ему алкалоиды, выделенные из рода *Narcissus*, проявляют противораковый эффект [48], что, как оказалось, связано с ингибированием биосинтеза белка [49]. Нарциклазин, наиболее изученный из них, взаимодействует с 60S-субъединицами рибосом эукариот (ретикулоцитов кролика, дрожжей, печени крыс, миндалин человека) и ингибирует образование пептидных связей [50—52]. Таким образом, названная группа алкалоидов ингибирует стадию 3 → 4 (рис. 1). Следует отметить, что эффект нарцикла-



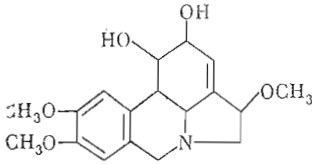
нарциклазин



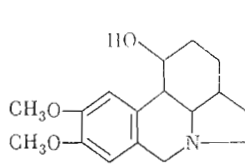
ликорин



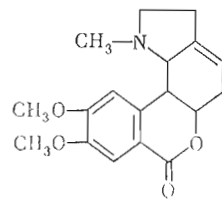
дигидроликорин



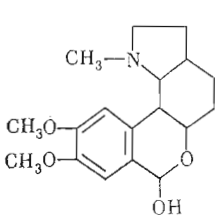
псевдоликорин



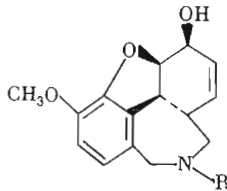
норплювин



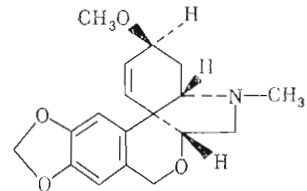
гомоликорин



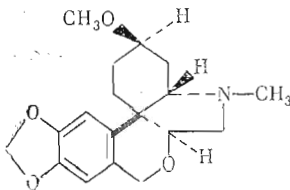
ликоринин



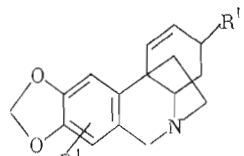
галантамин, R = CH₃
нарциссамин, R = H



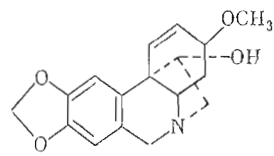
претацеттин



тацеттин



криинин R^I = R^{II} = OH
буфанандрин
R^I = R^{II} = OCH₃



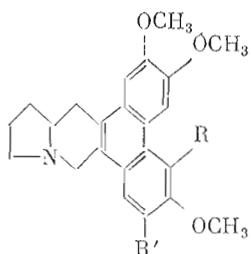
гемантамин

зина проявляется при очень низкой концентрации (менее $1 \cdot 10^{-7}$ M). С использованием мутантного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* ТВ₃, несущего одну ядерную мутацию по сравнению с диким типом Y 166, связывающуюся на изменении структуры активного центра рибосом, было показано, что нарциклазин взаимодействует с 60S-субъединицей вблизи активного центра.

Помимо нарциклазина высокоэффективными ингибиторами транскриптации проявили себя алкалоиды *ликорин*, *дигидроликорин*, *псевдоликорин*, *гемантамин* и *претацеттин*; эффект остальных веществ был значительно слабее (рост клеток HeLa, синтез полипептидов опухолеродными клетками Кребса II, асцита S30, в бесклеточной системе с РНК из вируса эндомиокардита в качестве матрицы) [53].

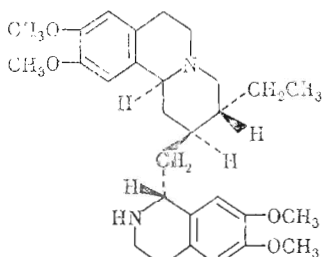
Другая группа алкалоидов, выделенная из нескольких видов *Тулофлора* — *тилофорин*, *тилокребрин*, *криптоплеврин*, — также эффективно ингибирует белковый синтез у эукариот в системах интактных клеток [54] и в бесклеточных [11, 55], например в рибосомах из миндалин человека. Эти алкалоиды связываются с 60S-субчастицами рибосом [56] и блокируют транскриптацию в бесклеточных системах с рибосомами дрожжей, ретикулоцитов кролика и миндалин человека в присутствии комплекса [eEF-

-II + GTP] [57, 13]. При этом образование комплекса [рибосома + пептидил-тРНК + eEF-II + GTP] практически не меняется, но блокируется стадия 5 → 6 (рис. 1) [57, 13].

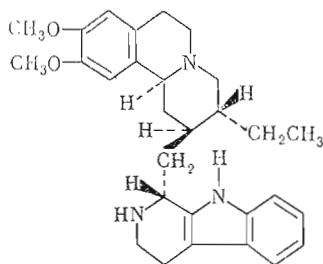


R = H, R' = OCH₃ тилофорин
R = OCH₃, R' = H тилокребрин

Тот же этап функционирования рибосом эукариот ингибируется алкалоидами *эметином* [58] и *тубулозином* [41, 43].



эметин



тубулозин

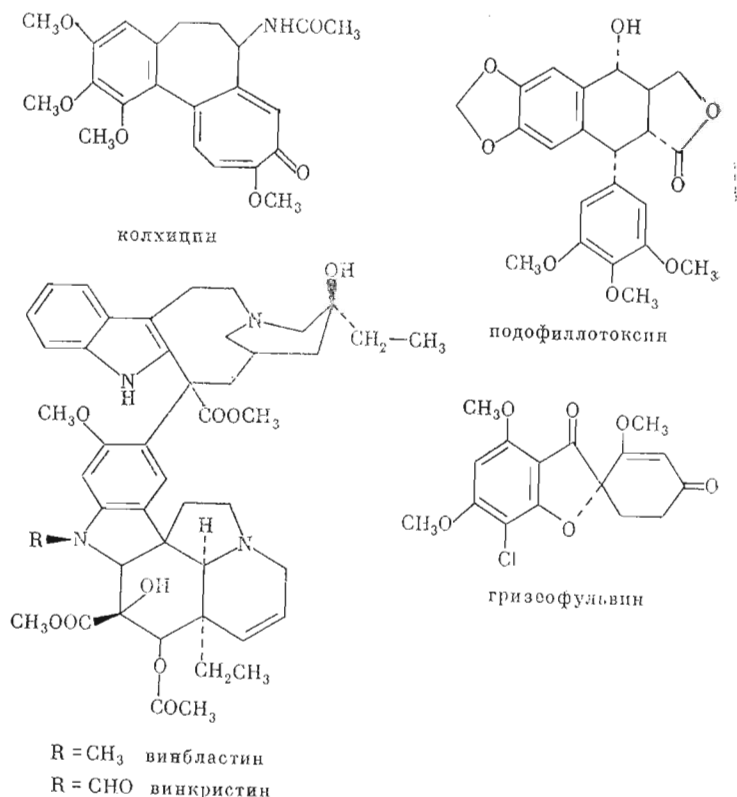
Эметин выделен из корней *Serphaelis ipecacuanha*; он обладает антимикробной, антивирусной и антираковой активностями. В бесклеточных системах с рибосомами митохондрий, клеток HeLa, ретикулоцитов кролика, растений, дрожжей и др. показано, что наиболее вероятно ингибируется стадия 5 → 6 (рис. 1). В то же время действие эметина проявляется недостаточно резко: например, не удалось прямо показать связывание эметина с рибосомами. Эксперименты по ингибированию транслокации тоже не всегда воспроизводятся надежно; так, в бесклеточных системах с рибосомами из печени крыс эметин не ингибировал транслокацию [59, 60].

Тубулозин выделен из *Pogonopus tubulosus*. Действие его на полисомы из печени крыс также проявляется в ингибировании стадии 5 → 6 (рис. 1) [61]. Подобные же результаты получены на полисомах из дрожжей. Выведен мутантный тип дрожжей SR₁₇, устойчивый к антибиотику циклогексимиду, также ингибирующему стадию 5 → 6. В то же время этот штамм чувствителен к тубулозину и эметину [61], что указывает на различие тонкого механизма действия антибиотика и алкалоидов.

В заключение этого раздела следует сказать, что внимание к алкалоидам со стороны исследователей рибосом высших возникло только недавно, так как рибосомы высших достаточно эффективно изучаются лишь в последние годы. Поэтому здесь можно ожидать много новых данных. С другой стороны, алкалоиды позволяют значительно полнее изучить механизм функционирования рибосом высших, как это сделано с участием антибиотиков для рибосом бактерий.

Алкалоиды, ингибирующие митоз

Более 40 лет известно, что алкалоид *колхицин*, выделенный из безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*), ингибирует митотический цикл в клетках высших, влияя таким образом на клеточный рост и способность вызывать полиплоидию у растений. Этому свойству колхицина посвящена монография Эйгсти и Дустина [62].



В литературе существует термин «С-митоз» (*colchicine-mitosis*), введенный для описания характерного типа ингибирования митоза, вызванного колхицином и другими растительными веществами — алкалоидами *винбластином* и *винкристином*, лактоном *подофиллотоксином*, а также антибиотиком *гризеофульвином*. Эти вещества вызывают во многом подобный цитологический эффект. Исследованиями недавних лет показано, что механизм действия названных соединений лежит в нарушении функционирования белка тубулина и, таким образом, в ингибировании образования микротубул (см. обзор Вильсона и Брайана [63]).

Микротубулы — длинные трубкоподобные структуры с диаметром 220—250 Å, найденные во всех эукариотических клетках. Их строению посвящен ряд зарубежных обзоров [64—66], а также появившийся в 1977 г. обзор в отечественной литературе, написанный Гельфандом и Розенблатом [67]. По общему признаку микротубулы делятся на стабильные и лабильные. Стабильные микротубулы впервые найдены в жгутиках одноклеточных. Микротубулы, найденные в аксонах и дендритах центральной нервной системы, в митотическом аппарате развивающихся клеток, в цитоплазме животных и растительных клеток, относятся к типу лабильных. Стабильные микротубулы трудно деполимеризуются, их легко фиксировать, они хорошо видны в электронном микроскопе. Лабильные микроту-

булы, напротив, не удается фиксировать для электронной микроскопии, они находятся в состоянии динамического равновесия «микротубула \rightleftharpoons тубулин». Клетки контролируют процессы полимеризации и деполимеризации тубулина в микротубулы. Микротубулы быстро деполимеризуются при низких температурах, высоких гидростатических давлениях, под действием антимитотических веществ. Микротубулы, видимо, участвуют во многих процессах в клетке, а именно митозе (расхождении хромосом), формировании клеток, секреции, подвижности, функционировании клеток высшей нервной системы.

Структура компонентов микротубул изучалась на многих объектах [65—67]. Первые исследования проведены на стабильных микротубулах из *Tetrahymena cilia* и хвостиков сперматозоидов морских ежей. Из стабильных микротубул выделен белок, названный тубулином. Он легко разделяется на 2 различные субъединицы, не связанные ковалентно. Из морских ежей из двух субфибрилл выделены два белка — тубулины А и В. Из *Chlamydomonas* также выделены α - и β -тубулины. В 1971 г. тремя группами исследователей независимо показано, что молекулы тубулина из разных источников состоят из двух субъединиц и имеют α , β -структуру [68—70]. Позднее эта модель тубулина была многократно подтверждена; найдено, что α - и β -субъединицы имеют разные размеры и различный аминокислотный состав N- и C-концов с M цепей 52 000—55 000. Кроме того, установлено, что ансамбли микротубул состоят из пар неодинаковых микротубул и каждая из них содержит различный тубулин. В 1972 г. и позднее показано, что субъединицы тубулина также негомогенны, однако природа этой гетерогенности твердо не установлена, и, возможно, это одни и те же белки, но различающиеся по функциональному состоянию, например несущие фосфатную группу и не несущие ее [67].

Есть основания полагать, что помимо α - и β -субъединиц в тубулине присутствует минорный полипептид с $M \sim 16\ 000$ [63] либо 32 000—33 000 [71].

Тубулин содержит связанные сильным комплексом GTP и GDP в количестве до 1 моль суммарно на моль белка. Для тубулина из овоцитов морских ежей показано существование 2 участков связывания гуаниновых нуклеотидов — сильного и слабого связывания. Роль GTP и GDP твердо не установлена, но имеется гипотеза [72], по которой гуаниновые нуклеотиды сильносвязывающего участка всегда находятся на тубулине и лишь являются донорами (для GTP) или акцепторами (для GDP) фосфата. Фосфорилирование GDP влияет на сборку тубулина в лабильные микротубулы.

Многими авторами показана способность тубулина фосфорилироваться. Было также найдено, что тубулин обладает *cyclo*-AMP-зависимой протеинкиназной активностью и взаимодействует с аденозин-3',5'-циклофосфатом (сАМР). При этом фосфорилируется серин тубулина [73]. Эти данные были, однако, поставлены под сомнение, так как удалось отделить сАМР-киназную активность от фосфорилирования. Фосфорилированию подвергается β -субъединица, и содержание фосфата составляет 1 моль на моль белка.

Самосборку лабильных микротубул из тубулина удается проводить *in vitro*. Механизм этого процесса выяснен не полностью, также не установлены все необходимые для этого компоненты. Известно, что для ассоциации *in vitro* необходимы GTP, ионы Mg^{2+} [74], Ca^{2+} [75]. Имеется ряд противоречий относительно необходимости микропримесей других агрегирующих белков: с одной стороны, есть данные в пользу того, что такие белки необходимы [76—80], но недавно удалось собрать микротубулы *in vitro* без участия микропримесей, в присутствии диметилсульфоксида [81] или глицерина [82], однако строгих доказательств идентичности образующихся микротубул природным нет, поскольку отсутствуют функциональные тесты на их активность.

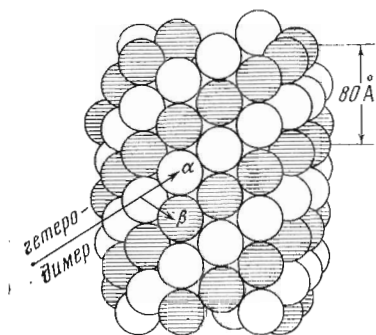
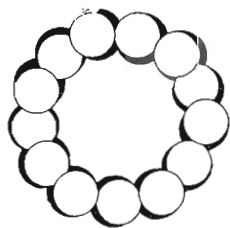


Рис. 3. Модель микротубулы [63]

с тубулином проходит по механизму первого порядка; оно обратимо и имеет $K_d 2 \cdot 10^6 M^{-1}$ при 37° и pH 7 [89]. По другим сведениям, K_d лежит обычно в пределах $1 \cdot 10^7 - 1 \cdot 10^8 M^{-1}$, и эти различия объясняются либо источником тубулина, либо методом титрования [67]. Определены термодинамические параметры реакции связывания колхицина с тубулином: ΔH 16 ккал/моль, ΔF 6,7 ккал/моль (37°). Такие величины констант соответствуют другим, полученным для адсорбции малых неполярных молекул; это показывает, что колхицин связывается с белком за счет гидрофобных взаимодействий. Количество молекул колхицина, связанных одной молекулой тубулина, колеблется в разных опытах от 0,6 до 1,07.

Скорость адсорбции колхицина на белке невысока: так, при концентрации колхицина $2 \cdot 10^{-6} M$ выход на плато достигается за 2—2,5 ч. Оптимум температуры сильно зависит от природы тубулина. Кроме того, в литературе неоднократно отмечалось, что колхицин значительно слабее связывается тубулином, выделенным из растений, чем тубулином, выделенным из животных [90, 91].

Описаны три попытки ковалентно присоединить колхицин к тубулину за счет сродства и таким образом определить его локализацию на белке. Для этого были синтезированы диазомалонилколхицин, хлорцианоэтилколхицин [63] и бромколхицин [92]. В последнем случае искажения молекулы вследствие некоторого изменения ее структуры почти не наблюдаются: атом брома замещает атом водорода в ацетильной группе. Два первых препарата ковалентно присоединялись не к α - или β -субъединицам, а к полипептиду с M 16 500; при этом до настоящего времени не удалось строго показать, относится ли этот полипептид к тубулину. Бромколхицин взаимодействовал при низких концентрациях только с α -субъединицей. Это показывает, что участок связывания колхицина находится либо на α -субъединице, либо в непосредственной близости от нее.

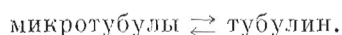
Последующая цепь событий, которые разворачиваются после связывания колхицина микротубулами, строго не установлена. В этом отношении механизм действия алкалоидов на рибосому более изучен, поскольку для рибосом хорошо разработаны функциональные тесты.

На основании электронно-микроскопических исследований, а также с помощью дифракции рентгеновских лучей предложена модель стабильной микротубулы [63] (рис. 3).

Исследования механизма действия колхицина показали, что при низких концентрациях он не ингибирует биосинтез ДНК, РНК и белков, но уменьшает вязкость цитоплазмы. Первые предположения относительно его действия (1965 г.) [83] заключались в том, что он нарушает внутрицитоплазматическую структуру и искажает потоки внутри плазмы. В 1967 г. показано, что колхицин нековалентно связывается с белками цитоплазмы [84—86], наиболее вероятно с тубулином. Прямо это было доказано в 1968 г. с применением радиоактивно меченного колхицина на клетках мозга свиньи [71, 87] и спермы морских ежей [88].

Колхицин с тубулином дает комплекс, который выделен многими исследователями различными методами: хроматографией на DEAE-бумаге, гель-фильтрацией на биогеле P-10 и другими способами.

Вероятны два механизма действия колхицина. В соответствии с первым из них колхицин связывается с микротубулами и вызывает их деполимеризацию, понижая сродство несущего колхицин тубулина к соседним молекулам тубулина в микротубуле. По второму предпологалось, что колхицин связывается только с неполимеризованным тубулином, делает его неактивным к полимеризации и, таким образом, смещает вправо равновесие



Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу второй гипотезы. Так, стабильные микротубулы не разрушаются тубулином; кроме того, интактные микротубулы не связывают колхицин [88]. Известно также, что комплекс [белок + колхицин] имеет $M \sim 115\,000$ и что кинетика связывания колхицина подчиняется первому порядку. Это показывает, что комплекс [белок + колхицин] не полимерен. Кроме того, скорость деполимеризации микротубул в присутствии колхицина и без него одинакова. Все это свидетельствует о мономолекулярном действии колхицина.

Лактон растительного происхождения — подофиллотоксин, выделенный из *Podophyllum peltatum*, эффективно ингибирует связывание колхицина с тубулином [86]. Это ингибирование конкурентно. Но после того как колхицин образовал комплекс с тубулином, подофиллотоксин алкалоид уже не вытесняет. В то же время константы связывания обоих ингибиторов различаются всего в 1,5—2,5 раза [63]. Все это доказывает прямую конкуренцию этих веществ за один и тот же участок связывания, а не конкуренцию по аллостерическому механизму.

Скорость связывания и диссоциации подофиллотоксина с тубулином примерно на порядок выше, чем для колхицина с тубулином [93].

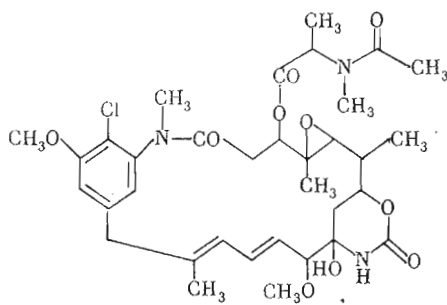
Алкалоиды винбластин и винкристин, выделенные из *Cantharethus rosea* (*Vinca rosea*), известны как вещества, активные против некоторых типов опухолей. С-Митотическая активность этих алкалоидов впервые отмечена в 1960 г. [94] на культуре клеток млекопитающих и затем многократно подтверждена на других культурах [63]. Антимитотическая активность винбластина и винкрестина очень высока: ингибирование на 50% митотической активности достигается для ряда клеток при концентрации алкалоидов 10^{-8} — 10^{-7} М. Показана также способность винбластина и винкрестина при высоких концентрациях (10^{-5} — 10^{-3} М) вызывать агрегацию тубулина в димеры и более полимерные агрегаты [63]. В 1968 г. показано влияние алкалоидов на диссоциацию микротубул [95]. Винкристин и винбластин в концентрации 10^{-4} — 10^{-5} М вызывают разрушение микротубул и образование внутриклеточных кристаллов тубулина с этими алкалоидами [96]. Кристаллы по параметрам близки к микротубулам, что указывает на возможность прямой кристаллизации микротубул без предварительной диссоциации. Кристаллы состоят практически из чистого тубулина и способны связывать колхицин. В кристаллах с винбластином соотношение тубулин — винбластин 1 : 1; на 1 моль тубулина в них приходится также 2 моль гуанозиновых нуклеотидов. Известно, что нагревание тубулина вызывает постепенную денатурацию его; алкалоиды, выделенные из *Vinca*, и колхицин повышают устойчивость тубулина к денатурации.

Предполагаемый механизм действия винбластина и винкрестина состоит в том, что они специфически связываются с тубулином в составе микротубул в мольном соотношении 1 : 1. Далее образовавшиеся комплексы [тубулин + алкалоид] начинают деполимеризоваться, что сопровождается кристаллизацией микротубул. В свою очередь кристаллы микротубул не способны выполнять свои биологические функции [63].

Здесь хотелось бы сделать следующее замечание к обсуждавшейся гипотезе. Работы последних лет по механизму действия антибиотиков приводят к заключению, что подобная трактовка иногда искажает истинное положение. На примере алкалоидов из *Vinca* мы видим наглядное противоречие: антимитотическая активность проявляется при концентрациях, на 3—

4 порядка более низких, чем концентрации, вызывающие те явления, которые положены в основу гипотезы (кристаллизация, агрегация). Более логично полагать, что связывание лишь одной (или немногих) молекулы алкалоида с микротубулой или семейством микротубул обеспечивает митотический эффект. Это связывание, таким образом, должно вызывать более тонкую и более катастрофическую цепь событий. Данные по ингибированию функционирования рибосом с помощью антибиотиков и алкалоидов полностью соответствуют этой точке зрения. Как упоминалось, достаточно связывания одной молекулы антибиотика или алкалоида с одной рибосомой в составе полисомы, чтобы биосинтез белка на органелле с молекулярным весом в несколько десятков (или даже сотен) миллионов был ингибирован. В то же время константы связывания антибиотиков и алкалоидов с рибосомами того же порядка, что и алкалоидов Vinca с микротубулами. Поэтому предложенный механизм действия винбластина и винкристина, по нашему мнению, должен быть существенно пересмотрен.

Недавно показано, что макролид растительного происхождения *майтензин* (выделен из *Maytemus buchananii* и *M. serrata*) конкурирует с винбластином за связывание с тубулином [97, 98].



майтензин

Константа связывания майтензина $5 \cdot 10^{-5}$ М, что примерно в 1,5 раза ниже, чем константа сильного связывания винбластина с тубулином [99]. Однако механизм действия макролида, видимо, несколько иной. Он не стабилизирует связывание колхицина, как это делает винбластин. Остальными чертами взаимодействия и характером последующих событий майтензин напоминает винбластин.

Ингибирующим эффектом на митоз, осуществляющимся через влияние на образование микротубул, обладает также антибиотик *гризеофульвин*. Гризеофульвин выделен из *Penicillium griseofulvin*. При концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ М он ингибирует митотическую активность клеток из ряда источников [63, 100]. В проявлении его действия наблюдалось некоторое противоречие: надежно ингибируя образование микротубул в клетках *in vivo*, гризеофульвин не влиял на их ассоциацию *in vitro* [78, 101, 102]. Исследованиями последних трех лет показано, что гризеофульвин при указанных концентрациях с тубулином не взаимодействует, но связывается с ассоциирующими микротубулы белками, которые, видимо, тоже участвуют в образовании микротубул в клетке [103, 104]. Механизм действия ассоциирующих микротубулы белков не определен: они могут быть минорными компонентами микротубул, а также встраиваться в их ансамбль; они могут также участвовать в сборке микротубул как катализаторы какого-то процесса при сборке. Гризеофульвин связывается с этими белками и инактивирует их [104]. При более высоких концентрациях [82] гризеофульвин ассоциирует как со свободным тубулином, так и с микротубулами.

В литературе имеется ряд сообщений о дополнительных участках приложении алкалоидов колхицина, винбластина и винкристина в клетках высших. К их числу относятся взаимодействие с ДНК [105, 106], белками,

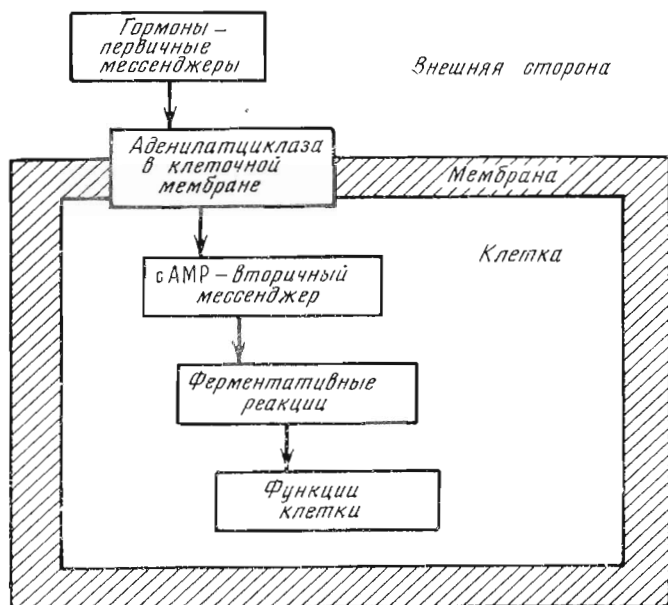


Рис. 4. Схематическое изображение концепции вторичного мессенджера (схема дана по [112])

не родственными тубулину [63, 107], ингибирование транспорта нуклеозидов [108], включение уридина в РНК [109], осаждение рибосом эукариот и прокариот [63] и др. Однако все названные эффекты проявляются при концентрациях алкалоидов, на 2—3 порядка более высоких, чем ингибирование митоза. Поэтому можно думать, что это неспецифические эффекты, вызванные наличием в молекулах алкалоидов зарядов, ароматических гидрофобных систем и т. д.

Алкалоиды — ингибиторы клеточных рецепторов

Более 15 лет назад Сазерлендом была показана биологическая роль им же открытого аденозин-3', 5'-циклофосфата (сАМР) [110, 111]. Концепция Сазерленда определила назначение сАМР как универсального внутриклеточного посредника — вторичного мессенджера при действии гормонов — первичных мессенджеров (рис. 4). В результате этого открытия стал понятен простой и эффективный механизм влияния гормонов на клеточные функции. О роли сАМР и другого найденного вторичного мессенджера — сГМР (гуанозин-3', 5'-циклофосфата) сообщается в недавно вышедшем обзоре Васильева, Гуляева и Северина [112].

Как видно из рис. 4, сАМР выполняет существенные регуляторные функции внутри клетки, реализуя информацию, получаемую извне, в конкретные биохимические реакции внутри клетки. По уровню АТР соматические клетки определяют, пришло ли время деления или, напротив, следует приостановить деление; секреторная клетка определяет, выбрасывать ли секрет, нервная клетка — как изменить свою биологическую активность, сердечная мышца — ускорить или, наоборот, снизить ритм сокращений и т. д. [112]. Таким образом, сАМР переводит внешнюю многоликость явлений, превращая ее в упорядоченную и однотипную систему молекулярных механизмов.

Синтез сАМР осуществляется в мембране ферментом, называемым аденилатциклазой. Синтез осуществляется из АТР. Активность аденилатциклазы регулируется гормонами разных химических групп и некоторы-

Некоторые природные биологически активные вещества, увеличивающие содержание циклических нуклеотидов в клетке [112]

Тип веществ	Вещества, повышающие содержание	
	cAMP	cGMP
Гормоны	Глюкагон, адреналин, кортикотропный гормон, тиростимулирующий гормон, вазопрессин, меланостимулирующий гормон	Инсулин, окситоцин
Нейрогормоны Простагландины Лактины	Адреналин, допамин, серотонин Простагландины E ₁ , E ₂	Ацетилхолин, гистамин Простагландин E _{2a} Конкававалин А, фито- гемоагглютиници
Токсины	Холерный токсин	

ми другими химическими веществами. В табл. 2 приведены данные по влиянию некоторых веществ на стимулирование биосинтеза сAMP и сGMP.

Аденилатциклаза в мембране обычно существует в составе так называемого аденилатциклазного комплекса. Этот комплекс состоит из двух компонентов — регуляторного (рецептор) и каталитического (аденилатциклаза), строго ориентированных в мембране. Гормон (или другой эффектор), взаимодействуя с рецептором, видоизменяет его, что приводит к активации каталитического элемента, по-видимому, по стерическому механизму. Возможно, аденилатциклазный комплекс кроме рецептора, настроенного на определенные эффекторы, и каталитического компонента содержит еще так называемый коммуникатор, расположенный между рецептором и ферментом.

Типы рецепторов у млекопитающих, соответствующих по структуре и функциональному назначению разным типам клеток, чрезвычайно разнообразны. Наиболее распространены и изучены среди них холинэргические рецепторы нервной системы и гладких мышц, адренэргические рецепторы периферической нервной системы, рецепторы, зависящие от пептидных гормонов, простагландинов, аминокислот и др. Строение и назначение их различно; для каждого типа рецепторов находятся свои стимуляторы (агонисты эффектора, другими словами, вещества, вызывающие действие, подобное действию эффекторов) и ингибиторы (антагонисты эффекторов). Некоторые хорошо известные алкалоиды являются антагонистами или агонистами эффекторов.

Структура и функциональное назначение рецепторов изучены крайне мало. Это вызвано рядом объективных причин. Существует довольно много разнообразных рецепторов с одним и тем же эффектором, например ацетилхолином. Для каждого из них имеются свои стимуляторы и ингибиторы, причем иногда эти вещества различны. Не для всех рецепторов установлена прямая связь с синтезом сAMP, поэтому изучение каждого из них требует индивидуального подхода. Вследствие этих причин в изложении этого раздела мы не сможем добиться полноты картины и многие сведения будут даны фрагментарно.

Довольно серьезным препятствием в исследовании рецепторов мембран является надмолекулярное строение мембраны. Не все ферменты, активно функционирующие в составе мембраны, сохраняют активность, будучи выделены в гомогенном виде. Поэтому важно было выяснить, сохраняются ли свойства рецепторов взаимодействовать с эффекторами и ингибиторами в ряду клетка → мембрана → белок. Такие работы для некоторых рецепторов уже проводятся: способность связывать эффекторы и ингибиторы сохранялась у ряда холинэргических рецепторов из мышц [113—115] или мозга [116—122] и после разрушения клеток, в составе субклеточных

Агонисты и антагонисты алкалоидной природы, взаимодействующие с рецепторами

Тип рецептора	Источник	Агонист	Антагонист	Ссылка
Холинэргический	<i>Electrophorus electricus</i> , <i>Torpedo marmorata</i> , <i>T. californica</i>	Никотин	<i>d</i> -Тубокурарин	[130], [113, 119], [121, 122]
»	Брюшная диафрагма животных	Мускарин	»	[121], [131, 132], [128-130]
»	Мышцы, мозг, сердце и другие органы млекопитающих	»	Атропин, скополамин	[113-116], [121-123], [130]
»	Нервная система	Пилокарпин *	»	[117, 119]
Зависимый от ацетилхолина рецептор	Мышцы грудобрюшной мембраны мыши	»	<i>d</i> -Тубокурарин, калабаш-кураре, С-токсиферин	[133]
Адренэргический (катехоламинный)	Клетки большинства органов млекопитающих	»	Эргоалкалоиды	[134, 135]
Глициновый	»	»	Стрихнин	[136]
Простагландинный	Мозг крысы, клетки нейробластомы-глиомы крысы	»	Морфин	[137, 138]

* Механизм действия неясен.

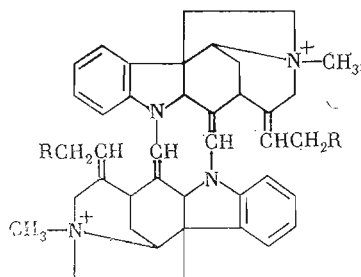
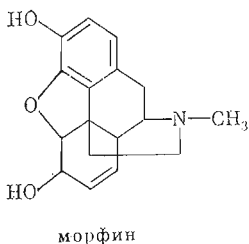
фракций. И лишь в самое последнее время появились сообщения об успешных опытах по выделению растворимых в воде белков, сохраняющих свойства рецепторов. Так, получены атропинсвязывающий рецептор мозга [119], ацетилхолиновый рецептор из *Electrophorus electricus* [120, 123-129]. При этом оказалось, что константа сродства эффекторов и антагонистов либо практически не изменялась, либо незначительно падала при переходе в ряду клетка → мембрана → белок. Это позволяет надеяться на более быстрый прогресс в будущем по изучению рецепторов и механизма взаимодействия алкалоидов с рецепторами.

В табл. 3 приведена общая сводка рецепторов, ингибиторами которых являются алкалоиды. Константы связывания алкалоидов с некоторыми рецепторами, например с холинэргическими, достаточно велики и составляют 10^{-7} — 10^{-9} М [117, 119]; обычно эти константы на 3—5 порядков выше констант связывания самих эффекторов.

В качестве примеров мы приводим исследование взаимодействия нескольких рецепторов с их эффекторами и ингибиторами.

Несколько лет назад было показано, что алкалоид *морфин* ингибирует активность зависимой от простагландина E_1 аденилатциклазы из гомогената мозга крыс [138]. Недавно с участием Нобелевского лауреата Маршалла Хиренберга проведено исследование взаимодействия морфина с рецептором в составе культуры клеток, а также гомогената глиомы и гибрида глиомы — нейробластомы крыс [137]. Морфин ингибирует в этих тканях синтез сАМР, промотируемый простагландином E_1 ; при концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М наблюдается практически полное ингибирование. Активен лишь природный оптический изомер морфина. Морфин в этой реакции выступает в качестве конкурента простагландина, хотя не показано, как связываются оба соединения: одним или разными участками рецептора. Ингибирование аденилатциклазы приводит к многим последующим проявлениям, что объясняет фармакологический эффект алкалоида.

На примере морфина авторами исследования предлагается вероятный молекулярный механизм привыкания к наркотикам [139]. Ингибирование морфином аденилатциклазы понижает внутриклеточный уровень сАМР.



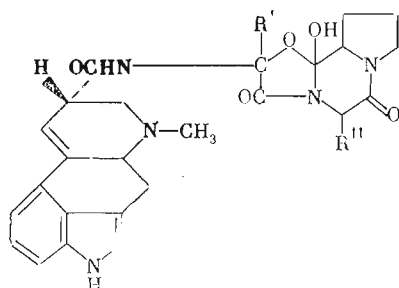
R = OH С-токсиферин

R = H калабаш-кураре

При частом повторении это должно привести к компенсаторному сдвигу синтеза аденилатциклазы или какого-либо другого способа повышения ее активности. В результате компенсаторного сдвига уровень сАМР в клетке восстанавливается до нормального в присутствии наркотика (морфина), но становится необычно высоким без наркотика.

Возможно, морфин взаимодействует не только с зависимым от простагландина E_1 рецептором: были сообщения о конкурентных взаимоотношениях морфина и ацетилхолина в клетках мозга млекопитающих [140] и изолированного нерва морской свинки [141].

Также непосредственно влияют на уровень сАМР в клетке адренэргические рецепторы [135]. Эффекторами адренэргических рецепторов из многих органов млекопитающих (почек, печени, мышц, жировых клеток и др.) являются адреналин и норадреналин, а антагонистами — эргоалкалоиды [134, 135]. Известны α -, β_1 - и β_2 -рецепторы, различие между которыми выражается в специфичности к типу и конфигурации эффекторов и ингибиторов.



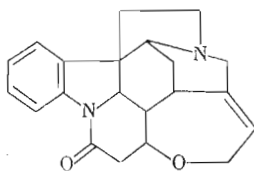
R'	R''	алкалоид
CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	эргокристин
CH ₃	"	эрготамин
CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	эргокрипин
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	эргокорнин
CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	эргозин

Из электрического ската (*Torpedo marmorata*) выделен холинэргический рецептор [131, 142]. Он состоит из белковой фракции M 240 000—330 000, диссоциация которой дает два типа субъединиц с $M \sim 40$ 000 или 90 000 на один активный центр. Субъединицы помимо белковых компонентов содержат остатки маннозы, галактозы, глюкозы и N-ацетилглюкозамина. Эффектором рецептора является ацетилхолин; никотин и ряд синтетических препаратов служат агонистами ацетилхолина, а *d*-тубокурарин и белок α -бунгаротоксин — его антагонистами. Из *Torpedo californica* выделен близкий по структуре рецептор [132]. Для этого рецептора показано, что при переходе в ряду мембрана \rightarrow рецептор связывание ацетилхолина и агонистов ослабляется в 400—1100 раз, а антагонистов — в 2—4 раза. Для холинэргического рецептора из *Electrophorus electricus* [120] ослабление связывания ацетилхолина и его агонистов в том же ряду падает в 10—50 раз, а для антагонистов остается тем же.

Механизм действия *d*-тубокурарина и α -бунгаротоксина изучался с применением флуоресцентной техники, равновесного связывания и ки-

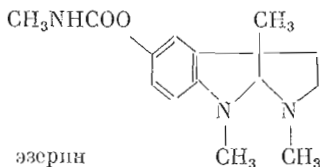
установлено, что при возбуждении холинэргического рецептора *Torpedocalifornica* [147] и *Electroforus electricus* [148] происходит фосфорилирование самих этих рецепторов. Таким образом, ацетилхолиновый рецептор в свою очередь является субстратом мембранной протеинкиназы. Полагают, что фосфорилирование рецепторов запускает все последующие процессы в постсинаптической мембране.

В клетках нервной системы млекопитающих имеется рецептор для глицина. Глицин, взаимодействуя с этим рецептором, служит главным ингибитором нервных импульсов [149—151]. В свою очередь мощным антагонистом глицина является алкалоид *стрихнин*, который связывается с рецептором постсинаптической мембраны. Его связывание примерно на три порядка сильнее, чем связывание глицина [136, 152].



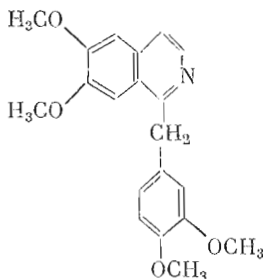
стрихнин

Известны и другие случаи взаимодействия алкалоидов с ферментами холинового обмена. Алкалоид *эзерин*, судя по всему, является конкурентным ингибитором ацетилхолинэстеразы из ганглия *Liligo apalescens*, что показано с помощью спектров ПМР [153]. Ингибирование ацетилхолинэстеразы достигается при концентрации алкалоида $\sim 10^{-7}$ М.



эзерин

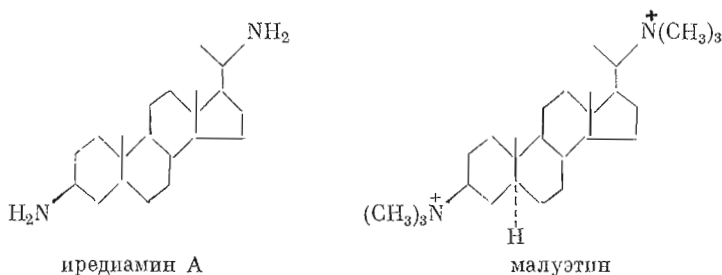
Имеется сообщение, что алкалоид *папаверин* ингибирует активность гидролизующей сАМР фосфодиэстеразы в клетках аорты кролика [154]; возможно, что *теофиллин* также действует по подобному механизму, но несколько слабее [155].



папаверин

Алкалоиды, ингибирующие другие звенья обмена

Имеется ряд сообщений о действии некоторых алкалоидов на другие звенья обменных участков клеток. К их числу относится *берберин*, выделенный из *Xanthoxylon cava*, *Berberis aristata*, Linn и *Hydrastis canadensis*. Алкалоид обладает бактериостатическим эффектом по отношению к ряду паразитов, в том числе возбудителей дифтерии, стафилококков и др. [158]. Механизм действия берберина строго не показан, но есть основания



Эти алкалоиды эффективно подавляют размножение фагов при концентрациях порядка $1 \cdot 10^{-4}$ М. Замечено влияние алкалоидов на два звена клетки: на мембраны и ДНК. Влияние на мембраны проявляется в первую очередь в изменении проницаемости для ионов металлов (Mg^{2+} , K^+) и малых молекул (аминокислот, моносахаридов и др.). У алкалоидов отсутствует специфичность, и их эффект проявляется на многих типах мембран млекопитающих. Найдено, что действие на мембраны вызывается кооперативным связыванием многих молекул алкалоидов на мембрану.

С ДНК иредиамин А и малуэтин дают два типа комплексов. При их сравнительно низких концентрациях образуется комплекс (I), содержащий одну молекулу алкалоида на 2 пары оснований в ДНК. ДНК в таком комплексе резко меняет свою вторичную структуру, и в первую очередь параметры спирали. При увеличении концентрации образуется комплекс (II), в котором каждая молекула алкалоида связана с одним нуклеотидом. В этом состоянии структура ДНК повторно изменяется, причем происходит нарушение многих внутримолекулярных нековалентных взаимодействий.

Предполагается, что механизм действия этих алкалоидов суммирует два процесса — нарушение нормального функционирования и мембраны, и генного аппарата.

Имеются также сообщения об ингибирующем эффекте алкалоида из *Narcissus*, по-видимому претацеттина, на катализируемый РНК-зависимой ДНК-полимеразой из вируса *Avian myeloblastosis* синтез ДНК [166].

* * *

Для молекулярной биологии и биохимии изучение механизма действия алкалоидов представляет самостоятельный интерес, но еще большее значение имеет возможность использования алкалоидов для изучения метаболизма и регуляции на уровне биохимии и молекулярной биологии, клеточной биологии и затем, возможно, организма в целом. Нам кажется, интерес к алкалоидам с этой точки зрения в будущем будет непрерывно возрастать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уотсон Дж. (1967) Молекулярная биология гена, «Мир», М.
2. Ичас М. (1971) Биологический код, «Мир», М.
3. Венкстерн Т. В. (1970) Первичная структура транспортных рибонуклеиновых кислот, «Наука», М.
4. Киселев Л. Л. (1971) в сб. Молекулярные основы биосинтеза белков, с. 23—240, «Наука», М.
5. Спирин А. С., Гаврилова Л. П. (1971) Рибосома, «Наука», М.
6. Краевский А. А., Куханова М. К., Готтих Б. П. (1977) Пептидил-трансферазный центр рибосом, серия «Итоги науки и техники», т. 9, ВИНТИ, М.
7. Сазыкин Ю. О. (1968) Антибиотики как ингибиторы биохимических процессов, «Наука», М.
8. Механизм действия антибиотиков, сб. (1969) ред. Д. Готтлиб, П. Шоу, «Мир», М.
9. Pestka S. (1971) *Annual Rev. Biochem.*, 40, 697—710.
10. Pestka S. (1971) *Annual Rev. Microbiol.*, 25, 487—562.

11. Vazquez D. (1974) *FEBS Lett.*, **40**, S63—S84.
12. Gale E. F., Cundliffe E., Reynolds P. E., Richmond M. N., Waring M. J. (1975) Молекулярные основы действия антибиотиков, «Мир», М.
13. Carrasco L., Fernandez-Puentes C., Vazquez D. (1976) *Mol. and Cell. Biochem.*, **10**, 97—122.
14. Tomita M., Kurokawa T., Onozaki K., Ichiki N., Osawa T., Ukita H. (1972) *Experientia*, **28**, 84—85.
15. Nicolson G. L., Blaustein J. (1972) *Biochim. et biophys. acta*, **266**, 543—547.
16. Olsnes S., Pihl A. (1973) *Eur. J. Biochem.*, **35**, 179—185.
17. Olsnes S., Pihl A. (1976) in *The Specificity and Action of Animal Bacterial and Plant Toxins*, Vol. I, pp. 131—168, Publ. Chapman and Hall, London.
18. Adair W. L., Kornfeld S. (1974) *J. Biol. Chem.*, **249**, 4696—4704.
19. Olsnes S., Pihl A. (1973) *Biochemistry*, **12**, 3121—3126.
20. Olsnes S., Saltwedt E., Pihl A. (1974) *J. Biol. Chem.*, **249**, 803—810.
21. Van Wauwe J. P., Loontjens F. G., De Bruyne C. K. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, **313**, 99—105.
22. Sandvig K., Olsnes S., Pihl A. (1976) *J. Biol. Chem.*, **251**, 3977—3984.
23. Etzler M. E. (1977) *FEBS Lett.*, **75**, 231—236.
24. Olsnes S., Pihl A. (1972) *FEBS Lett.*, **28**, 48—50.
25. Olsnes S., Heiberg R., Pihl A. (1974) *Mol. Biol. Rep.*, **1**, 15—20.
26. Montanaro L., Sperti S., Stirpe F. (1973) *Biochem. J.*, **136**, 677—683.
27. Sperti S., Montanaro L., Mattioli A., Stirpe F. (1973) *Biochem. J.*, **136**, 813—815.
28. Greco M., Montanaro L., Novello F., Saccone C., Sperti S., Stirpe F. (1974) *Biochem. J.*, **142**, 695—697.
29. Hedblom M. L., Cawley D. B., Houston L. L. (1976) *Arch. Biochem. and Biophys.*, **177**, 46—55.
30. Carrasco L., Fernandez-Puentes C., Vazquez D. (1975) *Eur. J. Biochem.*, **54**, 499—503.
31. Benson S., Olsnes S., Pihl A., Skorve J., Abraham K. A. (1975) *Eur. J. Biochem.*, **59**, 573—580.
32. Sperti S., Montanaro L., Mattioli A., Testoni G. (1975) *Biochem. J.*, **148**, 447—451.
33. Montanaro L., Sperti S., Mattioli A., Testoni G., Stirpe F. (1975) *Biochem. J.*, **146**, 127—131.
34. Fernandez-Puentes C., Benson S., Olsnes S., Pihl A. (1976) *Eur. J. Biochem.*, **64**, 437—443.
35. Olsnes S., Fernandez-Puentes C., Carrasco L., Vazquez D. (1975) *Eur. J. Biochem.*, **60**, 281—288.
36. Fernandez-Puentes C., Carrasco L., Vazquez D. (1976) *Biochemistry*, **15**, 4364—4369.
37. Fodstad F., Olsnes S. (1977) *Eur. J. Biochem.*, **74**, 209—215.
38. Olsnes S., Sandvig K., Refsnes K., Pihl A. (1976) *J. Biol. Chem.*, **251**, 3985—3992.
39. Olsnes S., Refsnes K., Pihl A. (1974) *Nature*, **249**, 627—631.
40. Refsnes K., Olsnes S., Pihl A. (1974) *J. Biol. Chem.*, **249**, 3557—3562.
41. Fernandez-Puentes C., Carrasco L., Vazquez D. (1974) *FEBS Lett.*, **45**, 132—135.
42. Legon S., Brayley A., Hunt T., Jackson R. J. (1974) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **56**, 745—752.
43. Powell R. G., Weisleder D., Smith C. R., Wolff I. A. (1969) *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4081—4084.
44. Huanz M. (1975) *Mol. Pharmacol.*, **11**, 511—519.
45. Grollman A. P., Huang M. (1973) *Fed. Proc.*, **32**, 1673—1678.
46. Tscherne J. S., Pestka S. (1975) *Antimicrob. Agents Chemother.*, **8**, 479—487.
47. Fresno M., Jimenez A., Vazquez D. (1977) *J. Biochem.*, **72**, 323—330.
48. Ceriotti G. (1967) *Nature*, **213**, 595—596.
49. Suzuki N., Furusawa S., Furusawa E. (1974) *Clin. Pharmacol. and Ther.*, **15**, 220—221.
50. Carrasco L., Fresno M., Vazquez D. (1975) *FEBS Lett.*, **52**, 236—239.
51. Jimenez A., Sanchez L., Vazquez D. (1975) *FEBS Lett.*, **55**, 53—56.
52. Fresno M., Carrasco L., Vazquez D. (1976) *Eur. J. Biochem.*, **68**, 355—364.
53. Jimenez A., Santos A., Alonso G., Vazquez D. (1976) *Biochim. et biophys. acta*, **425**, 342—348.
54. Donaldson G. R., Atkinson M. R., Murray A. W. (1968) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **31**, 104—109.
55. Haslam J. M., Davey P. J., Linnane A. W. (1968) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **33**, 368—373.
56. Battaner E., Vazquez D. (1971) *Biochim. et biophys. acta*, **154**, 316—330.
57. Huang M. T., Grollman A. P. (1972) *Mol. Pharmacol.*, **8**, 538—550.
58. Grollman A. P., Jarkovsky Z. (1975) in *Antibiotics*, Vol. III, Mechanism of Action of Antimicrobiol. and Antitumor Agents (J. W. Corcoran, F. E. Hahn, eds.), pp. 420—435, Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg — N. Y.
59. Baliga B. C., Cohen S. A., Munro H. N. (1970) *FEBS Lett.*, **8**, 249—252.

60. Rao S. S., Grollman A. P. (1967) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **29**, 696—704.
61. Carrasco L., Jimenez A., Vazquez D. (1976) *Eur. J. Biochem.*, **64**, 1—5.
62. Eigsti O. J., Dustin P., Jr. (1955) *Colchicine in Agriculture, Medicine, Biology and Chemistry*, Iowa State Coll. Press, Ames, Iowa.
63. Wilson L., Brayon J. (1974) in *Adv. in Cell and Molecular Biology* (E. J. DuProw, ed.), pp. 21—72, Acad. Press, N. Y.
64. Porter K. R. (1965) in *Principles Biomol. Organisation*, Ciba Found. Symp., pp. 308—346.
65. Tilney L. G. (1971) in *Origin and Continuity of Cell Organelles* (J. Reinert, H. Ursprung, eds.), pp. 222—272, Springer-Verlag, Berlin — N. Y.
66. Olmsted J. B., Borisy G. G. (1973) *Annual Rev. Biochem.*, **42**, 507—535.
67. Гельфанд В. И., Розенблат В. А. (1977) в сб. *Биологическая химия*, т. 11, *Итоги науки и техники*, с. 78—143, ВИНТИ, М.
68. Bryan J., Wilson L. (1971) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **68**, 1762—1765.
69. Feit H., Slusarek L., Shelanski M. L. (1971) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **68**, 2028—2032.
70. Fine R. E. (1971) *Nature New Biol.*, **233**, 283—284.
71. Weisenberg R. C., Borisy G. G., Taylor E. W. (1968) *Biochemistry*, **7**, 4466—4473.
72. Berry R. W., Shelanski M. L. (1972) *J. Mol. Biol.*, **71**, 71—86.
73. Goodman D. B. P., Rasmussen H., DiBella F., Guthrow C. E. (1970) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **67**, 652—655.
74. Borisy G. G., Olmsted J. B., Klugman R. A. (1972) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **69**, 2890—2893.
75. Solomon F. (1977) *Biochemistry*, **16**, 358—363.
76. Weingarten M. D., Locuwood A. H., Ilwo S.-Y., Kirschener M. W. (1975) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 1858—1861.
77. Bryan J., Nagle B. W., Doenges K. H. (1975) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 3570—3574.
78. Murphy D. B., Borisy G. G. (1975) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 2696—2699.
79. Sloboda R. D., Rudolph S. A., Rosenbaum J. L., Greengard P. (1975) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 177—180.
80. Lee J. C., Timasheff S. N. (1975) *Biochemistry*, **14**, 5183—5192.
81. Himes R. H., Burton P. R., Kersey R. N., Pieson G. B. (1976) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **73**, 4397—4399.
82. Wehland J., Herzog W., Weber K. (1977) *J. Mol. Biol.*, **111**, 329—342.
83. Malawista S. E. (1965) *J. Exp. Med.*, **122**, 361—375.
84. Borisy G. G., Taylor E. W. (1967) *J. Cell. Biol.*, **34**, 525—534.
85. Borisy G. G., Taylor E. W. (1967) *J. Cell Biol.*, **34**, 535—543.
86. Wilson L., Friedkin M. (1967) *Biochemistry*, **6**, 3126—3129.
87. Shelanski M. L., Taylor E. W. (1967) *J. Cell Biol.*, **34**, 549—563.
88. Wilson L., Meza I. (1972) *J. Cell Biol.*, **55**, 285—293.
89. Bryan J. (1972) *Biochemistry*, **11**, 2611—2623.
90. Hart J. W., Sobnis D. D. (1976) *Curr. Adv. Plant. Sci.*, **26**, 1095—1104.
91. Flanagan D., Warr J. R. (1977) *FEBS Lett.*, **80**, 14—18.
92. Schmitt H., Atlas D. (1976) *J. Mol. Biol.*, **102**, 743—758.
93. Cortese F., Bhattacharyya B., Wolff J. (1977) *J. Biol. Chem.*, **252**, 1134—1140.
94. Palmer C. G., Livengood D., Warren A. K., Simpson R. J., Johnson I. S. (1960) *Exp. Cell Res.*, **20**, 198—205.
95. Malawista S. E., Sato H., Bensch K. G. (1968) *Science*, **160**, 770—773.
96. Bensch K. G., Malawista S. E. (1969) *J. Cell Biol.*, **40**, 95—107.
97. Bhattacharyya B., Wolff L. (1977) *FEBS Lett.*, **75**, 159—162.
98. Remillard S., Rebhun L. I., Howie G. A., Kupchan S. M. (1975) *Science*, **189**, 1002—1005.
99. Bhattacharyya B., Wolff J. (1976) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **73**, 2375—2378.
100. Huber F. M. (1976) in *Antibiotics, Mechanism of Action of Antimicrobiol. and Antitumor Agents*, pp. 606—613.
101. Roobol A., Gull K., Pogson C. I. (1976) *FEBS Lett.*, **67**, 248—251.
102. Weber K., Wehland J., Herzog W. (1976) *J. Mol. Biol.*, **102**, 817—829.
103. Borisy G. G., Marcum J. M., Olmsted J. B., Murphy D. B., Johnson K. A. (1975) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **253**, 107—132.
104. Roobol A., Gull K., Pogson C. I. (1977) *FEBS Lett.*, **75**, 149—153.
105. Semmel M. (1971) *Biochimie*, **53**, 457—460.
106. Buszman E., Wilczok T., Witman B., Siebert G. (1977) *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **358**, 819—824.
107. Bamburg J. R., Shooter E. M., Wilson L. (1973) *Biochemistry*, **12**, 1476—1480.
108. Mizel S. B., Wilson L. (1972) *Biochemistry*, **11**, 2573—2579.
109. Plagemann P. G. (1972) *J. Nat. Cancer Inst.*, **45**, 589—594.
110. Sutherland E. W., Rall T. W. (1960) *Pharmacol. Rev.*, **12**, 265—287.
111. Robinson G. A., Butcher R. W., Sutherland E. W. (1968) *Annual Rev. Biochem.*, **37**, 149—173.

112. Васильев В. Ю., Гуляев Н. Н., Северин Е. С. (1975) *Ж. Всес. хим. о-ва им. Менделеева*, **20**, 306—322.
113. Beld A., Ariens E. (1974) *Eur. J. Pharmacol.*, **25**, 203—209.
114. Beld A. J., Van Den Hoven S., Wouterse A., Zegers M. A. (1975) *Eur. J. Pharmacol.*, **30**, 360—363.
115. Yamamura H. I., Snyder S. H. (1974) *Molec. Pharmacol.*, **10**, 861—867.
116. Burgen A. S. V., Hiley C. R., Young J. M. (1974) *Brit. J. Pharm.*, **51**, 279—285.
117. Yamamura H. I., Snyder S. H. (1974) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 1725—1729.
118. Birdsall N. J. M., Burgen A. S. V., Hiley C. R., Hulme E. C. (1976) *J. Supramolec. Struct.*, **4**, 367—376.
119. Carson S., Godwin S., Massoulie J., Kato G. (1977) *Nature*, **266**, 176—177.
120. Meunier J.-C., Changeux J.-P. (1973) *FEBS Lett.*, **32**, 143—148.
121. Kato G., Yong J., Ihnat M. (1970) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **40**, 15—21.
122. Birdsall N. J. M., Hulme E. C. (1976) *J. Neurochem.*, **27**, 7—16.
123. Weber M., Menez A., Fromageot P., Boquet P., Changeux J. P. (1972) *C.r. Acad. Sci.*, 274D — 281D.
124. Olsen R. W., Meunier J. C., Changeux J. P. (1972) *FEBS Lett.*, **28**, 96—99.
125. Beisecker G. (1973) *Biochemistry*, **12**, 4403—4412.
126. Eldefrawi M. E., Eldefrawi A. T. (1973) *Arch. Biochem. and Biophys.*, **159**, 362—368.
127. Chang H. W. (1974) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 2113—2116.
128. Fu J. L., Donner D. B., Moore D. E., Hess G. P. (1977) *Biochemistry*, **16**, 678—683.
129. Bulger J. E., Fu J. L., Hindy E. F., Silberstein R. L., Hess G. P. (1977) *Biochemistry*, **16**, 684—692.
130. Paton W. D. (1970) in *Molecular Properties of Drug Receptors* (R. Porter, M. O'Connor, J. Churchill, eds.), pp. 3—32, 104 Gloucester plate, London.
131. Heibronn E., Mattsson C., Elfman L. (1975) in *Progress of Purified Cholinergic and Adrenergic Receptors*, vol. 37 (M. Wollemann, ed.), pp. 29—38, Akad. Kiado, Budapest.
132. Rafferty M. A., Bode J., Vandlem R., Michaelson D., Deutsch J., Moody T. (1975) in *Progress of Purified Cholinergic and Adrenergic Receptors*, vol. 37 (M. Wollemann, ed.), pp. 39—65, Akad. Kiado, Budapest.
133. Waser P. G. (1970) in *Molecular Properties of Drug Receptors* (R. Porter, M. O'Connor, J. Churchill, eds.), pp. 59—75, 104 Gloucester plate, London.
134. Mayer S. E. (1970) *Molecular Properties of Drug Receptors* (R. Porter, M. O'Connor, J. Churchill, eds.), pp. 43—58, 104 Gloucester plate, London.
135. Lefkowitz R. J. (1975) in *Progress of Purified Cholinergic Receptors*, vol. 37 (M. Wollemann, ed.), pp. 69—83, Acad. Kiado, Budapest.
136. Young A. B., Snyder S. H. (1973) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 2832—2836.
137. Collier H. O. J., Roy A. C. (1974) *Nature*, **248**, 24—27.
138. Collier H. O. J., Roy A. C. (1974) *Prostaglandins*, **7**, 361—366.
139. Sharma S. K., Nirenberg M., Klee W. A. (1975) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 590—594.
140. Jhamandas K., Pinsky C., Phillis J. W. (1970) *Nature*, **228**, 176—177.
141. Shoham S., Winstock M. (1974) *Brit. J. Pharm.*, **52**, 597—603.
142. Edelstain S. J., Beyer W. B., Eldefrawi A. T., Eldefrawi M. E. (1975) *J. Biol. Chem.*, 6101—6114.
143. Rübсamen H., Hess G. P., Eldefrawi A. T., Eldefrawi M. E. (1976) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **68**, 56—63.
144. Rübсamen H., Montgomery M., Hess G. P., Eldefrawi A. T., Eldefrawi M. E. (1976) *Biochem. and Biophys. Res Commun.*, **68**, 1020—1027.
145. Greengard P., McAfee D. A., Kebabian J. W. (1972) in *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, vol. 1, pp. 337—355, Raven Press, N. Y.
146. Greengard P. (1976) *Nature*, **206**, 101—108.
147. Gordon A. S., Davis C. G., Milfay D., Diamond I. (1977) *Nature*, **267**, 539—540.
148. Teichberg V. I., Sobel A., Changeux J.-P. (1977) *Nature*, **267**, 240—242.
149. Curtis M. R., Höslі L., Johnston G. A. R. (1968) *Exp. Brain Res.*, **6**, 1—18.
150. Matus A. I., Dennison M. E. (1971) *Brain Res.*, **32**, 195—197.
151. Hökfelt T., Ljungdahl A. (1971) *Brain Res.*, **32**, 189—194.
152. Curtis D. R., Duggan A. W., Johnston G. A. R. (1971) *Exp. Brain Res.*, **12**, 547—565.
153. Papas T. S., Sandhouse L., Chirigos M. A., Furusawa E. (1973) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **52**, 88—92.
154. Triner L., Vulliamoz Y., Schwartz J., Nahas G. G. (1970) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **40**, 64—69.
155. Young D., Oliver I. T. (1968) *Biochemistry*, **7**, 3231—3239.
156. Hahn F. E., Ciak J. (1975) in *Antibiotics, III. Mechanism of Antimicrobiol. and Antitumor Agents* (J. W. Corcoran, F. E. Hahn, eds.), pp. 577—584, Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg — N. Y.

157. Hahn F. E., Ciak A. K. (1971) *Progr. Molec. Subcell. Biol.*, 2, 134—154.
158. Davidson M. W., Lopp I., Alexander S., Wilson W. D. (1977) *Nucleic Acids Res.*, 4, 2697—2712.
159. Wilson W. D., Gough A. N., Doyle J. J., Davidson M. W. (1976) *J. Med. Chem.*, 19, 1261—1274.
160. Horwitz S. B. (1975) in *Antibiotics, III. Mechanism of Action of Antimicrobiol. and Antitumor Agents* (J. W. Corcoran, F. E. Hahn, eds.), pp. 48—57, Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg — N. Y.
161. Silver S., Wendt L., Bhattacharyya P. (1975) in *Antibiotics, III. Mechanism of Action of Antimicrobiol. and Antitumor Agents* (J. W. Corcoran, F. E. Hahn, eds.), pp. 614—622, Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg — N. Y.

Поступила в редакцию
11.X.1977

MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF SOME ALKALOIDS

KRAYEVSKY A. A.

*Institute of Molecular Biology,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The data on molecular mechanisms of some groups of alkaloids are compiled. The functioning of ribosomes in eukaryots is inhibited by some alkaloids. Binding of the complex [aminoacyl-tRNA + eEF-1 + GTP] with ribosomes, containing peptidyl-tRNA and template, is impeded by harringtonine and its homologs, as well as by plant toxins ricin and abrin. Alkaloids narciclasine, lycorine, haemanthamine, pretazettine and their homologs affect the transpeptidation. Binding of the complex [eEF-2 + GTP] to ribosomes in pretranslocational state is blocked with ricin and abrin. Alkaloids tylophorine, tylocrebrine, tubulosine, criptopleurine and emetine inhibit translocation of peptidyl-tRNA. Mitosis is effectively suppressed by the other group of alkaloids binding to microtubules of animals and, partly, of plants. These include colchicine, vinblastine and vincristine, and plant lactones podophyllotoxin and maytansine. The functions of cell receptors are blocked with d-tubocurarine, calabash-curare, atropine, scopolamine, Cloxiferine, strychnine and morphine, whereas alkaloids nicotine and muscarine manifest the effects similar to those of the receptor stimulants. The data on the mode of action of some other alkaloids are also described.
