

УДК 615.322

КЛАССИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КУРСЕ ФАРМАКОГНОЗИИ**Круглов Д.С.***ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: kruglov_ds@mail.ru*

Проведен анализ основной учебной и научной литературы, используемой для изучения фармакогнозии. Подробно рассмотрены проблемы классификации биологически активных соединений (БАС) растительного происхождения. Предложена усовершенствованная классификация таких БАС, основанная на двух принципах – общности биосинтеза и химической структуры. Все процессы биосинтеза в растительном организме рассматриваются в виде четырех главных метаболизмов – углеводно-липидный; азотный; фенольный и изопреноидный метаболизмы. В процессах углеводно-липидного обмена синтезируются первичные метаболиты: сахара, жиры, карбоновые кислоты. Азотный метаболизм приводит к синтезу всего многообразия азотсодержащих соединений – первичных метаболитов – протеиногенных аминокислот; а также и вторичных метаболитов – алкалоидов, цианогенных гликозидов и непротеиногенных аминокислот. При рассмотрении изопреноидного метаболизма показано, что биогенетический предшественник всех тритерпеноидов, сквален, в результате внутримолекулярной перестройки может циклизироваться с образованием циклогексанпергидрофенантрена (ЦПГФ) и циклогексанпергидрофенантрена (ЦГГФ). В зависимости от заместителей ЦГГФ может образовывать сапонины подгруппы олеанана или лупеола, в свою очередь ЦПГФ является предшественником всех стероидов, которые в зависимости от вида заместителя подразделяются на сапонины и сердечные гликозиды. Классификация фенольных соединений построена в зависимости от числа атомов углерода и структуры фенилалканойдного скелета. Выделены фенилоиды, фенилметаноиды, фенилэтаноиды и фенилбутаноиды, а также их димерные и полимерные соединения. Соединения хиноной структуры разделены также в зависимости от пути биосинтеза – шикиматный путь – гидрохинон, нафтахинон; поликетидный путь биосинтеза – антраценоид – хризацин (1,8-антрахинон); смешанный шикиматно-мевалонный – убихинон, филлохинон и антрэценоид типа ализарина (1,2-антрахинон). Предложенная классификация позволяет обоснованно подойти к формированию модулей в процессе освоения курса фармакогнозии, что дает возможность реализоваться компетентностному подходу при подготовке провизоров.

Ключевые слова: биологически активные соединения, классификация, фармакогнозия, метаболизм растений**CLASSIFICATION OF BIOACTIVE PHYTOGENOUS COMPOUNDS FOR PHARMACOGNOSY COURSE****Kruglov D.S.***Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: kruglov_ds@mail.ru*

The present paper focuses on the important aspect of studying pharmacognosy in higher school. It is the question of classification of bioactive phytoegenous compounds (BACs). The analysis of basic bibliography which is used for teaching and studying pharmacognosy in different countries shows some isolation from modern development of biochemistry and other fundamental sciences. The author requests for discussion an improved classification which is based on two principles – community of biogenesis and chemical structure. All of BACs are divided into four classes: – the first class integrating BACs of carbohydrate-lipids metabolism including mono- and polysaccharides, lipids, carboxylic acids, and pool of trace-elements; the second class – BACs of nitrogen metabolism including all compounds which contain amino group or tertiary nitrogen in their structure; the third class – BACs of phenolic metabolism which contain an aromatic ring; and finally the fourth class – BACs of isoprenoid metabolism integrating all compounds which are built from isoprene molecules. In this case BACs from nitrogen metabolism class includes not only primary metabolites such as proteinogenous amino acids, but also secondary metabolites such as – alkaloids, cyanogenic glycosides, thioyanates, amines and nonproteinogenous amino acids. The compounds of isoprenoid metabolism class are divided as usual depending on a number of isoprene molecules e.g. mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra- and polyterpene and depending on a number of cycles in their structure. The squalene is a triterpene compound and biogenetic precursor of all triterpenoidderivates. As a result of intramolecular rearrangement the squalene cyclizes and two different cycle structures are created. The first structure is a cyclopentanperhydrophenantren (named also steran) and this group includes all steroids (saponins and cardiac glycosides which differ only by functional groups connected to cyclopentan ring.). The second structure is cyclohexanperhydrophenantren which integrates all saponins with structure perhydrochrysene. This kind of saponins is named also pentacyclic isoprene saponins. The compounds included into phenolic metabolism class are divided depending on their structure and a number of carbon atoms. All compounds of this class having carbon skeleton C_6-C_1 are called phenylmethanoids, C_6-C_2 – phenylethanoids, C_6-C_3 – phenylpropanoids and C_6-C_4 – phenylbutanoids. The compounds with $C_6-C_n-C_6$ are named diphenyl with addition which is corresponded name of alcan's fragment. Besides this class includes dimer- and polymer forms of compounds which can be created from monomeric phenolic units described above. The phenolic compounds having quinone group in their structure can be considered separately because they are synthesized in different pathways of plant's biosynthesis. They are schikimate pathway – hydroquinone, benzoquinone, naphtaquinone; mixed way (schikimate and mevalonate pathways) – ubi quinone and one of antracenooids – alizarin (1,2-antraquinone); polycetide pathway – second kind of antracenooids – chrysazin (1,8-antraquinone). To sum it up the improved classification allows to develop a pharmacognosy course basing on module principles in which every module looks at genesis and chemical structure of bioactive phytoegenous compounds closely.

Keywords: bioactive phytoegenous compounds, classification, pharmacognosy, pathways of metabolism

На современном этапе развития фар- обладающих фармакологической активно-
мации, несмотря на очевидные успехи стью и являющихся основой производства
химического синтеза новых соединений, новых лекарственных средств, не утрачи-

вают своей актуальности фитопрепараты. Для производства всего ассортимента фитопрепаратов используется разнообразное лекарственное растительное сырье (ЛРС). Вполне естественно, что фармакологическая активность лекарственных средств растительного происхождения определяется комплексом биологически активных соединений (БАС), которые извлекаются из ЛРС в процессе получения субстанций или изготовления фитопрепаратов. Комплекс БАС в составе любого растения представлен разнообразными химическими соединениями, синтезируемыми в биохимических реакциях первичного и вторичного метаболизма.

В большинстве учебных материалов и в значительном количестве научных работ в классификации БАС растительного происхождения нет последовательности и единообразного подхода, зачастую преобладают архаизмы и устойчивые сленговые понятия.

Так, термин «сердечные гликозиды», широко используемый в учебной литературе стран СНГ [4, 5, 7, 9, 11], не имеет ничего общего с классификацией гликозидов по типу связи генина с агликоном. Соединения, которые относят к этому классу представляют собой типичные О-гликозиды, широко распространенные в растениях, а их агликоны имеют совершенно разную химическую структуру и тем более биогенетическое происхождение. Гликозидирование в известном смысле является способом транспортирования агликонов [19] по органам растений и в этой связи можно говорить только о форме существования агликона. Название «сердечные» или «кардиотонические» отражает фармакологическую активность подобных соединений, но и сумма флавоноидных гликозидов боярышника также обладает подобной активностью. При этом агликоны карденолидов имеют стероидный скелет, в то время как флавоноиды такого скелета не имеют.

В существующей классификации сапонинов выделяют тритерпеновые сапонины и стероидные сапонины [7, 9] или даже «тритерпеновые сапонины стероидного происхождения» [4]. Вместе с тем любые сапонины имеют своим биогенетическим предшественником тритерпеновое соединение сквален [12] и в этом случае все сапонины могут быть только тритерпеновой природы и различаются только структурой.

В.А. Куркин [3, 4] сделал попытку построить классификацию фенольных соединения, выделив в качестве «новой» группы соединений широко известный с середины

20-го века класс соединений [2, 14] – фенолпропаноидов, имеющих скелет C_6-C_3 . В предложенной классификации [4] выглядит искусственным выделение таких групп, как «фенилпропаноиды фенолэтанового происхождения» и фенолпропанов – соединений вида C_6-C_3 , имеющие бескислородную боковую цепь C_3 (эвгенол, анетол). Все фенольные соединения, за исключением нескольких соединений хиноидной структуры, синтезируются по схеме: шикимовая кислота → фенилаланин → фенилпропаноид и этот путь биосинтеза именуется фенилпропаноидным («phenylpropanoid pathway» [14, 16]). Фенилпропан по определению не может быть производным фенилпропаноида – только в обратном порядке. В то же время и эвгенол и анетол по своей химической структуре имеют ненасыщенную связь $C=C$ и являются, таким образом, фенилпропенами, которые уже могут быть производными фенилпропаноидов. В случае же с «фенилпропаноидами фенолэтанового происхождения» перед нами просто олигосахариды, имеющие два разных агликона – фенилпропаноид и фенолэтанол.

Автор [4] также вводит термины флаволигнаны и, по аналогии с ним, ксанто- и кумаринолигнаны. Термин флаволигнан («flavonolignane») был предложен Р. Хенселем и А. Пельгером еще в 1968 году, хотя позднее они же признали неудачность данного термина, т.к. подобные соединения ничего общего с лигнанами не имеют [15]. Действительно лигнаны – это димеры монолигнолов [10], соединенных по принципу «хвост к хвосту», а неолигнаны по принципу «голова к хвосту» [18]. Номенклатура ИЮПАК [17] также не предусматривает введенных в [4] групп флаво-, ксанто-, и кумаринолигнанов, а класс неолигнанов – в понимании [4] не соответствует неолигнанам в общепринятой номенклатуре современной органической химии [17].

Выделение класса хинонов по принципу общности биосинтеза, сделанное в [4], также не обосновано т.к. синтез хинонов происходит по крайней мере тремя различными путями [10, 18]. Они могут быть объединены в отдельную группу только по принципу наличия в их структуре хиноидного ядра. В этом случае становится очевидным, что «антраценпроизводные соединения» [4, 7, 9, 11, 13] по сути не являются производными антрацена в том числе и потому, что в растениях сам антрацен не синтезируется. Один тип соединений, имеющий углеродный скелет антрацена, для обозначения которых может использоваться термин «антраценоид»,

образуются по поликетидному пути биосинтеза – 1,8-антрахинон (подгруппа хризацина) или в результате взаимодействия шикимовой и мевалоновой кислот – второй тип антраценоидов – 1,2-антрахинон (подгруппа ализарина).

На настоящий момент только классификация алкалоидов, созданная в середине прошлого века А.П. Ореховым, не потеряла своей актуальности и продолжает действовать после небольших уточнений в терминологии – в частности термин «алкалоиды с атомом азота в боковой цепи» [7, 11, 16] или используемый в [4] термин «экзоциклические алкалоиды» более терминологически правильно называть «изоциклическими» [1].

Отмеченные выше недостатки в используемых системах классификации природных БАС необоснованно затрудняют понимание и усвоение студентами курса фармакогнозии, т.к. разрывают логические связи с базовыми фундаментальными науками.

Деление метаболизма растений на «первичный» и «вторичный» в рассматриваемом контексте явно устарело т.к. не позволяет объяснить отнесение группы азотных соединений (аминокислот, а также витаминов, хлорофилла) – синтез которых может происходить в процессах вторичного метаболизма к БАС первичного метаболизма.

Решая подобную проблему, Дж. Харборн и П. Дей предложили [18] в первичном метаболизме рассматривать различные пути биосинтеза первичных метаболитов,

таких как углеводы, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, белки. В то же время для описания синтеза вторичных метаболитов авторы ввели понятие «специального метаболизма», в котором синтезируются фенолы, изопреноиды и вторичные азотсодержащие соединения (алкалоиды). Более целесообразно с позиций фармакогнозии и оправдано использование выделения в процессе биосинтеза БАС следующих типов метаболизма:

1. Углеводно-липидный метаболизм – здесь синтезируются (из БАС, рассматриваемых в курсе фармакогнозии) моно-, олиго и полисахариды, высшие жирные кислоты, липиды, а также, в цикле Кребса, карбоновые кислоты.

2. Азотный метаболизм – ассимиляция нитратов начинается в реакции с α-кетоглутаровой кислотой и первичным продуктом ассимиляции является глутамат [6, 18]. В дальнейшем перенос аминогруппы происходит в процессе переаминирования, а углеродные скелеты всего многообразия аминокислот формируются на различных стадиях циклов Кальвина и Кребса, а других азотсодержащих соединений – в процессе биосинтеза изопреноидных и фенольных соединений. Таким образом, в процессе азотного метаболизма синтезируются как первичные метаболиты – протеиногенные аминокислоты, так и вторичные метаболиты, которые включают наряду с алкалоидами, цианогенные гликозиды и непротеиногенные аминокислоты.

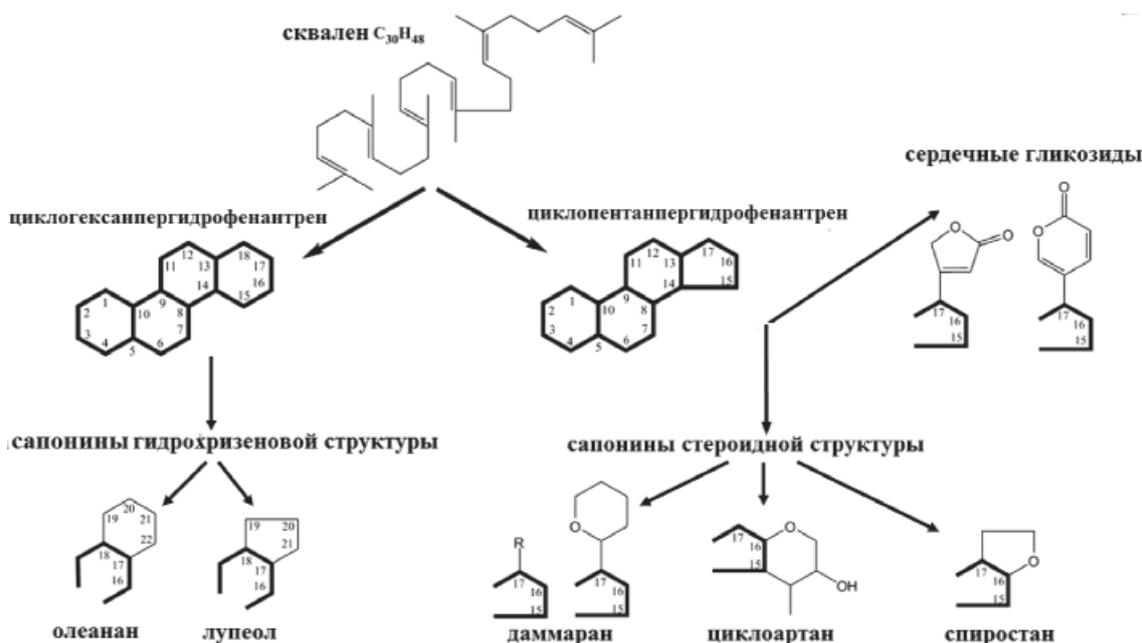


Рис. 1. Классификация тритерпеноидных БАС

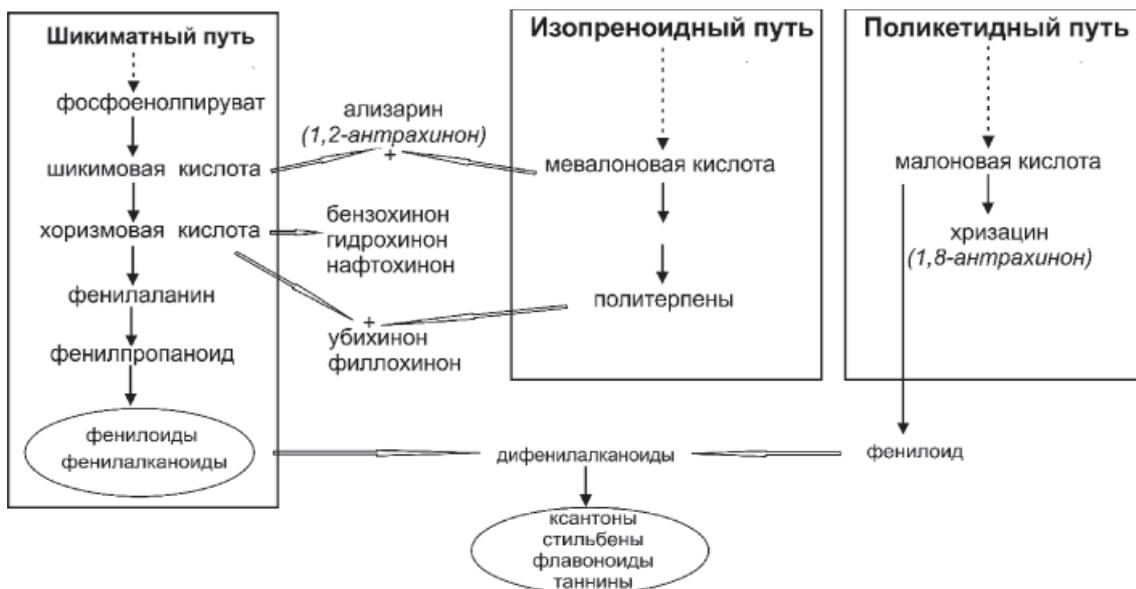


Рис. 2. Схема фенольного метаболизма

Классификация фенольных БАС

| Шикиматный путь биосинтеза | | | |
|--|-------------------|--------------------|---|
| Мономер | C_6 | фенилоиды | простые фенолы |
| | C_6-C_1 | фенилметаноиды | фенолкарбоновые кислоты фенолспирты |
| | C_6-C_2 | фенилэтанойды | фенилацетат |
| | C_6-C_3 | фенилпропанойды | оксикоричные кислоты фенилпропены кумарины хромоны |
| | C_6-C_4 | фенилбутанойды | нафтахинон |
| Димер | $(C_6-C_3)_2$ | бифенилпропанойд | лигнан |
| Полимер | $(C_6-C_3)_n$ | полифенилпропанойд | лигнин |
| | $(C_6-C_1)_n$ Glu | галлотаннин | гидролизуемые дубильные вещества |
| Поликетидный путь биосинтеза | | | |
| | $C_6-C_2-C_6$ | дифенилэтанойд | хризацин (1,8-атрахинон) |
| Смешанные пути биосинтеза | | | |
| | $C_6-C_1-C_6$ | дифенилметаноид | ксантон |
| | $C_6-C_2-C_6$ | дифенилэтанойд | ализарин стильбены |
| | $C_6-C_3-C_6$ | дифенилпропанойд | флавоноид халкон аурон |
| Димер | $(C_6-C_3-C_6)_2$ | бифлавоноид | аментофлавонон |
| Полимер | $(C_6-C_3-C_6)_n$ | таннин | конденсированные дубильные вещества |
| Соединения фенилалканойдов, образующиеся в результате окислительного сочетания | | | |
| Ксантон и кониферилловый спирт | | | ксантономонолигнол |
| Флавоноид и кониферилловый спирт | | | флаваномонолигнол |
| Кумарин и синаповый спирт | | | кумариномонолигнол |
| Сложные гликозиды фенилалканойдов | | | |
| кофейная кислота | генин | гидрокситирозол | эхинокозид плантамайозид |

3. Изопреноидный метаболизм, приводит к образованию совокупности терпеноидов, в том числе всей гаммы тритерпеноидов. Усовершенствованная классификация тритерпеноидов приведена на рис. 1. Сквален, являясь незамкнутым тритерпеном, способен в результате внутримолекулярной перестройки циклопентанпергидрофенантренового (ЦПГФ) углеродного скелета стерана (17 атомов углерода в скелете) или циклогексанпергидрофенантренового (ЦГГФ) скелета с 18-ю углеродными атомами (пергидрохризен). В дальнейшем в зависимости от характера заместителей по 16–18 положениям можно выделить для ЦГГФ – сапонины подгрупп олеонана или лупеола (раньше называемых «тритерпеновыми пентациклическими сапонинами» [4, 7, 9, 11]), а для ЦПГФ стероидные сапонины различных подгрупп и стероидные структуры с ненасыщенным лактоном кольцом в 17-м положении (традиционно именуемые «сердечные гликозиды»).

4. Фенольный метаболизм. Схема этого типа метаболизма приведена на рис. 2. Он включает три различных направления биосинтеза – шикиматный, и дополнительно изопреноидный и поликетидный пути. Как правило, два последних являются для фенольных соединений поставщиками необходимых для биосинтеза, дополнительных функциональных групп. Классификация фенольных соединений (таблица) построена на структуре скелета фенилалканоидов C_6-C_n , где n – число атомов углерода в боковой алканоидной цепи, а также их димерных и полимерных форм. Гидролизуемые дубильные вещества представляют собой сложные эфиры полифенилметаноидов $(C_6-C_1)_n$ (галловых кислот) и глюкозы, которые обладают способностью необратимо связывать белки коллагена и проявлять именно «дубящие» свойства. В то же время конденсированные «дубильные» вещества по сути полидифенилпропаноиды $(C_6-C_3-C_6)_n$ (флавановые соединения – ткатехины [19]), проявляющие свойства обратимо связывать белки, оказывая вяжущее действие. Группа хинонов включает в себя дифенилэтаноид хризацин (1,8-антрахинон) – образующийся по поликетидному пути биосинтеза; фенилбутаноид – нафтахинон, фенилоид – гидрохинон, образующиеся по шикиматному пути [10] и хиноны смешанного биосинтеза.

Предложенная классификация БАС растительного происхождения, построенная по принципам общности биосинтеза

и химической структуры, более полно соответствует современным достижениям органической химии, биохимии и физиологии растений и позволяет обосновано сформировать учебные модули в курсе фармакогнозии.

Список литературы

1. Круглов Д.С., Макарова Д.Л., Величко В.В., Ханина М.А. Алкалоиды. Лекарствоведение алкалоидоносного сырья: уч.пособие. – Новосибирск, Сибмедиздат НГМУ, 2011. – 216 с.
2. Биохимия фенольных соединений / под ред. Дж. Харборна; пер. с англ. – М.: Мир, 1968. – 452 с.
3. Куркин В.А. Фенилпропаноиды – перспективные природные биологически активные соединения. – Самара, СамГМУ, 1996. – С. 80.
4. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник. – 2-е изд. – Самара: ООО «Офорт» ГОУ ВПО «СамГМУРосздрав», 2007. – 1239 с.
5. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: уч. пос. / под ред. Г.П. Яковлева. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 845 с.
6. Медведев С.С. Физиология растений: учебник. – СПб.: БХВ-Петербург, 2013. – 512 с.
7. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.
8. Орехов А.П. Химия алкалоидов. – М.: Изд-во АН СССР, 1955. – 859 с.
9. Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
10. Хелдт Г.-В. Биохимия растений; пер.с англ. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2014. – 471 с.
11. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. – Харків: «Прапор», 2004. – 704 с.
12. Breitmaier E. Terpenes. Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones. – Germany, WILEY-VCH Verlag GmbH, 2006. – 214 p.
13. Evans W.C. Trease and Evans' Pharmacognosy. – 16 ed. – UK, Elsevier, 2009. – 585 p.
14. Hahlbrock K., Schee D. Physiology and Molecular Biology of Phenylpropanoid Metabolism // Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology. – 1989. – Vol. 40. – P. 347–369.
15. Hänsel R., Sticher O. Pharmakognosie. Phytopharmazie. – 9 Aufgabe. – München, Springer, 2009. – 1451 s.
16. Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy. – Second ed. / Heinrich M., Barnos J., Gibbons S., Williamson E.M. – Edinburgh, 2012. – 326 p.
17. Moss G.P. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recommendations 2000) / G.P. Moss // Pure Appl. Chem. – 2000. – Vol. 72, № 8. – P. 1493–1523
18. Plant Biochemistry / Edited by Dey P.M. & Harborne J.B. – UK, Academicpress, 1997. – 554 p.
19. The Science of Flavonoids / Edited by Grotewold E. – USA, Springer, 2006. – 273 p.

References

1. Alkaloidy. Lekarstvovedenie alkaloidonosnogo syrja: uch.posobie / Kruglov D.S., Makarova D.L., Velichko V.V., Hanina M.A. -Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU, 2011. 216 p.
2. Biohimija fenolnyh soedinenij / Pod red. Harborna Dzh. per. s angl. M.: Mir, 1968. 452 p.

3. Kurkin V.A. Fenilpropanoidy – perspektivnye prirodnye biologicheski aktivnye soedinenija. Samara, SamGMU, 1996. 80 p.
4. Kurkin V.A. Farmakognozija: uchebnik. 2-e izd., Samara: OOO «Ofort»; GOU VPO «SamGMURoszdrava». 2007. 1239 p.
5. Lekarstvennoe syre rastitelnogo I zhivotnogo proishozhdenija. Farmakognozija :uch.pos. / Pod red. G.P.Jakovleva. SPb., SpecLit, 2006. 845 p.
6. Medvedev S.S. Fiziologija rastenij: uchebnik. SPb.: BHV-Peterburg, 2013. 512 p.
7. Muraveva D.A., Samylina I.A., Jakovlev G.P. Farmakognozija :uchebnik. M.: Medicina, 2002. 656 p.
8. Orehov A.P. Himija alkaloidov. M.: Izd-vo AN SSSR, 1955. 859 p.
9. Samylina I.A., Jakovlev G.P. Farmakognozija: Uchebnik. M.: GEOTAR-Media, 2013. 976 p.
10. Heldt G.-V. Biohimija rastenij; per.sangl. M.: BINOM, Laboratorija znaniy, 2014. 471 p.
11. Kovalov V.M., Pavlij O.I., Isakova T.I. Farmakognozija z osnovamy biohimii roslin. Harkiv: «Prapor», 2004. 704 p.
12. Breitmaier E. Terpenes. Flavors, Fragrances, Pharmacology, Pheromones. Germany, WILEY-VCH Verlag GmbH, 2006. 214 p.
13. Evans W.C. Trease and Evans Pharmacognosy. 16 ed. UK, Elsevier, 2009. 585 p.
14. Hahlbrock K., Schee D. Physiology and Molecular Biology of Phenylpropanoid Metabolism // Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology, 1989, Vol. 40: pp. 347–369.
15. Hänsel R., Sticher O. Pharmakognosie. Phytopharmazie. 9 Aufgabe. München, Springer, 2009. 1451 p.
16. Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy. Second ed. / Heinrich M., Barnos J., Gibbons S., Williamson E.M. – Edinburgh, 2012. 326 p.
17. Moss G.P. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recommendations 2000) / G.P. Moss // Pure Appl. Chem.-2000. Vol. 72, no. 8. pp. 1493–1523.
18. Plant Biochemistry / Edited by Dey P.M. & Harborne J.B. UK, Academicpress, 1997. 554 p.
19. The Science of Flavonoids / Edited by Grotewold E. USA, Springer, 2006. 273 p.

Рецензенты:

Карабинцева Н.О., д.фарм.н., профессор, зав.кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, г. Новосибирск;

Ивановская Е.А., д.фарм.н. профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии, ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, г. Новосибирск.