

# БИОЛОГИЯ

5/82

НА ГРАНИ  
ХИМИИ  
И БИОЛОГИИ



**ЗНАНИЕ**

НОВОЕ  
В ЖИЗНИ, НАУКЕ, ТЕХНИКЕ

НОВОЕ В ЖИЗНИ, НАУКЕ, ТЕХНИКЕ

СЕРИЯ

# БИОЛОГИЯ

5/1982

Издается ежемесячно с 1967 г.

## НА ГРАНИ ХИМИИ И БИОЛОГИИ

Издательство «Знание» Москва 1982

ББК 28.072  
Н12

- Н12 На грани химии и биологии: Сб./Составитель Л. А. Устинова. — М.: Знание, 1982. — 64 с. — (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Биология», № 5).  
11 к.

Сборник составлен по материалам выступлений авторов на беседе-встрече «На грани химии и биологии», которая проводилась в Центральной лектории Всесоюзного общества «Знание». По рекомендации председателя Научного совета АН СССР по биоповреждениям в сборник включена статья «Микроорганизмы повреждают полимеры».

В брошюре рассказано об успехах физико-химической биологии, биологически активных пептидах, химии макроциклов, о кинетическом подходе в изучении явлений природы, о биоповреждениях полимеров.

Брошюра рассчитана на преподавателей высших и средних учебных заведений, слушателей народных университетов, студентов, всех, интересующихся этой наукой.

2001040000

ББК 28.072  
57.04

Ю. А. ОВЧИННИКОВ,  
академик, лауреат Ленинской премии



## Сегодня и завтра физико-химической биологии

Когда речь заходит о том, какая из всех естественных наук занимает сейчас самые передовые позиции, многие называют биологию. За последние десятилетия она коренным образом изменилась и уже сегодня играет заметную роль не только в познании сущности мира, но и в практической деятельности человека. А из всех направлений биологии сегодня на первый план вышло то, которое мы иногда называем биологией физико-химической и которое возникло благодаря творческому соединению идей и методов биологии, физики и химии.

Первые шаги этого направления были связаны, пожалуй, больше всего с физикой; физике обязана своим возникновением одна из важнейших дисциплин этого нового направления — молекулярная биология. Химики тогда стояли как бы немного в стороне от этого нового направления в биологии. Может быть, в силу некоторых особенностей своей профессии; ведь не случайно еще Роберт Бойль одно из своих главных сочинений назвал «Химик-скептик». Химики привыкли основывать свои выводы на солидной экспериментальной базе и только потом переходить к широким обобщениям. Может быть, поэтому некоторые химики и биохимики встретили новое направление в штыки. Например, известный американский биохимик Эрвин Чаргафф, вспоминая о первых шагах молекулярной биологии, писал: «Мне стало ясно, что передо мной некое новое явление: огромные претензии и агрессивность, сочетающиеся с почти полным незнанием химии, с пренебрежением к химии — этой самой реальной из всех наук; с пренебрежением, которое впоследствии не могло не оказать самого пагубного влияния на развитие так называемой молекулярной биологии».

Отрицать роль химического подхода в биологических исследованиях, безусловно, нельзя, как неправильно бы-

ло бы зачеркивать тот вклад, который внесла и вносит в решение биологических проблем физика. Она первой объяснила многие стороны функционирования живой материи. Но с тех пор новое направление в биологии созрело и окрепло, и сегодня речь идет уже не о том, как что-то объяснить, а о том, как искусственно воспроизвести тот или иной процесс, явление, функцию. И дальше — как научиться управлять ими в живом организме. О том, чтобы изучать не один какой-то уровень организации живой материи, а все ее уровни. И здесь одна физика ничего сделать не может, здесь нужна помощь химии.

Сейчас влияние химиков на биологию нарастает очень бурными темпами. И в первую очередь это касается биоорганической химии. Выросшая из прежней химии природных соединений, науки в значительной мере описательной, биоорганическая химия изучает не только структуру, но и динамику превращений веществ в живых тканях, конкретную роль этих веществ в процессах жизнедеятельности, устанавливает связь между строением того или иного соединения и его биологической активностью. Именно поэтому биоорганическая химия все в большей степени становится химической основой биологических наук.

В последние 10—20 лет становятся на прочный физико-химический фундамент все новые разделы познания живой материи. Прямое следствие этого — очень крупные новые открытия, которые выводят нас на принципиально иной уровень изучения живых систем. И мне кажется, что в самое ближайшее время мы будем свидетелями настоящей революции на многих направлениях биологии — и теоретической, и прикладной.

Впечатляющий эпизод такой революции, которая происходит на наших глазах, — бурное развитие генной инженерии. Каких-нибудь 10 лет назад даже этого термина еще не существовало. А сейчас уже существуют частные фирмы в зарубежных странах, которые используют методы генной инженерии для производства ценных продуктов, например гормонов. Уже можно читать и слышать не академическое обсуждение перспектив, а обычную коммерческую рекламу, расчеты возможной емкости рынка и тому подобное.

Такие же события назревают и на других направлениях физико-химической биологии. Может быть, об этом

еще не узнала широкая аудитория, но среди исследователей, знакомых с реальным положением дел, такие перспективы уже обсуждаются. Можно назвать, например, новую область иммунологии — иммунохимию. Совсем недавно нам казалось, что иммунная система организма — это какой-то таинственный черный ящик, к которому неизвестно, с какой стороны подойти. А сегодня мы уже хорошо понимаем, как работают, скажем, иммунорецепторы клеточной поверхности лимфоцитов. И не только понимаем, но уже можем в какой-то степени на них воздействовать. Практическое значение таких исследований огромно, и я не сомневаюсь, что в самые ближайшие годы мы в этом наглядно убедимся.

Очень серьезные достижения называют в области воздействия на работу нервной системы, включая ее святая святых — мозг. В 1965 г. на Менделеевском съезде в Киеве я высказал предположение о том, что в деятельности нервной системы должны участвовать пептиды: в отличие от нуклеиновых кислот, несущих наследственную информацию, пептиды могут оказаться носителями информации оперативной и в этом качестве выполнять важные функции в работе мозга. И вот теперь установлено, что пептидные системы, действительно, играют важнейшую роль в работе мозга. В мозгу уже открыты так называемые пептиды сна, пептиды памяти, пептиды страха, пептиды, действующие подобно морфину, и т. д. Я убежден, что в самом близком будущем эти исследования дадут нам новые мощные средства направленного воздействия на мозг, в том числе средства лечения многих нервно-психических заболеваний.

Исключительно большие сдвиги происходят сейчас в области изучения биологических мембран и воздействия на их свойства. Уже есть десятки веществ, которые могут буквально по нашему желанию в очень широких пределах регулировать, скажем, проницаемость мембран для различных соединений, а это свойство мембран определяет ход важнейших жизненных процессов. Биологические мембраны играют огромную роль в энергетических процессах, происходящих в живом организме. Поэтому достижения мембранологии повлекли за собой большие успехи в области биоэнергетики. Время поисков и шатаний здесь позади, нам уже в общем ясны принципиальные механизмы энергетических процессов в клет-

ке, и сейчас идет конкретное изучение реальных систем, которое каждый день, каждый час приносит новые интересные результаты.

В качестве примера можно назвать исследования бактериального родопсина — белка, с помощью которого бактерии используют световую энергию. Оказывается, это в принципе та же самая машина, какая служит для восприятия света глазом человека и животных, причем эта универсальная машина работает необычайно эффективно. Если бы мы научились аналогично использовать подобный механизм для утилизации солнечной энергии в промышленных целях, то это был бы переворот в энергетике. Мы получили бы неисчерпаемый источник энергии — доступной, дешевой, чистой и по своим продуктам, и по своей технологии. Я верю, что это произойдет, и в не столь отдаленном будущем, потому что события здесь развиваются быстро...

Перспективы, открытые перед физико-химической биологией, необозримы. В таких условиях, естественно, не всегда легко сориентироваться, правильно выбрать направление работы. Сразу всем заниматься невозможно — этого сегодня не может позволить себе не только ни один самый сильный институт, но и ни одна самая мощная страна, даже такая, как СССР или США. Поэтому перед каждым ученым и перед каждым коллективом встает проблема рационального выбора: верно рассчитать свои силы, верно определить главное направление, где можно с осязаемой вероятностью получить интересные и важные результаты, и в этом направлении работать. Это не близорукий практицизм, а просто реальная оценка положения. А обдумывать такие вещи лучше всего совместно. Если кто-нибудь попытается работать изолированно, отгородившись от остальных непроницаемым щитом, то он вряд ли сможет открыть что-нибудь ценное и важное и в конце концов окажется в мире банальных истин.

Говоря о перспективах, обычно думаешь о том, что прогнозы в науке — дело ненадежное: они обычно не оправдываются. И не оправдываются, если можно так сказать, в лучшую сторону, потому что действительные события в науке чаще всего опережают наши предположения.



## Успехи физико-химической биологии

Широкое использование в биологии методов точных наук — химии, физики, кристаллографии — привело к возникновению новых научных направлений, таких, как биофизика, биоорганическая химия, молекулярная биология, молекулярная биофизика и т. д. Успехи, достигнутые за последние 10—20 лет в физико-химической биологии, значительны и разнообразны, но мы ограничимся фрагментарным рассмотрением лишь двух вопросов: о материальном субстрате процессов жизнедеятельности и регуляции протекающих в организме процессов обмена веществ.

Электронная микроскопия с разрешением до 2 Å открыла новый мир структурных образований в клетке. Особенно важным и интересным оказалось установление того факта, что структурные образования ядра и цитоплазмы выполняют специализированные функции. В ядре происходит синтез нуклеиновых кислот, нуклеотидов, нуклеопротеидов, благодаря чему обеспечивается процесс передачи информации, осуществляемый на генетическом уровне. В митохондриях за счет энергии окисления различных веществ образуются богатые энергией соединения, в частности аденозинтрифосфорная кислота. Именно в ней, как известно, в связях между фосфатными группами аккумулируется энергия в легко утилизируемой форме. Рибосомы — ничтожно малые частицы, не более 200 Å в диаметре, с коэффициентом седиментации (осаждение) 70 S, состоящие из двух неравных субчастиц с коэффициентами седиментации 30 S и 50 S, служат местом синтеза белков. Лизосомы представляют собой мешочки, заполненные раствором гидролаз, обладающих большой расщепляющей силой и т. д. В клетке широко представлены комплексы, образованные различными веществами, однако важнейшая часть клетки и ее структурных компонентов — белки.

На исключительную роль белков еще в 1838 г. обратил внимание Г. Мульдер, назвавший их протеинами,



т. е. первейшими или важнейшими по значению, без участия которых жизнь невозможна. В 1895 г. один из крупнейших представителей органической химии А. фон Бейер, настроенный весьма скептически, считал, что нет никакой надежды в ближайшем будущем выяснить природу белка. Любопытно, что уже через пять лет А. Бейер оказался свидетелем работ Э. Фишера и Ф. Гофмейстера, установивших пептидную структуру белка.

В 1916 г. Э. Абдерхальден и А. Фодор синтезировали пептид, состоявший из 19 аминокислотных остатков и дававший ряд реакций, характерных для белковых веществ. Однако знание даже всех 20 качественно различных аминокислот, входящих в состав белка, не обеспечивало расшифровки его строения. Число возможных сочетаний 20 аминокислот составляет более двух квинтиллионов ( $2 \cdot 10^{18}$ ). Поэтому установить последовательность аминокислотных остатков в молекуле белка казалось делом почти безнадежным, не говоря уже об искусственном лабораторном его синтезе. Пионером в этой области оказался Ф. Сангер — молодой биохимик Кембриджского университета, предпринявший в начале 40-х годов исследование первичной структуры белкового гормона инсулина, состоящего из 51 аминокислоты. Работа потребовала 10 лет напряженного труда. Ее результаты были опубликованы в 1953 г. и стали одним из важнейших научных достижений нашего времени. Вскоре С. Мур с сотрудниками в результате трехлетней работы расшифровали первичную структуру белка, состоящего из 124 аминокислот, — поджелудочной рибонуклеазы.

Несколько лет назад в совместной работе двух лабораторий, руководимых академиком Ю. А. Овчинниковым и академиком А. Е. Браунштейном, была установлена первичная структура аспартаттрансаминазы — белка, состоящего из 412 аминокислотных остатков. В настоящее время последовательность аминокислотных остатков в белках широко анализируют во многих лабораториях мира, и число расшифрованных первичных структур, вероятно, приближается к 1000. При знании последовательности расположения аминокислотных остатков в белке синтез его уже не казался невозможным. И действительно, уже осуществлен лабораторный синтез ряда белков, в первую очередь гормона инсулина и фермента рибонуклеазы.

Параллельно химическому анализу аминокислот в 50-е годы все больше внимания начал привлекать рентгеноструктурный анализ кристаллических белков, позволявший определять их пространственную конфигурацию. Именно благодаря этим исследованиям удалось представить пространственную структуру миоглобина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей гемоглобина, рибонуклеазы, лизоцима и др. Очень много усилий тратится на определение пространственной конфигурации, или третичной структуры белков-ферментов. Интересна история установления белковой природы ферментов. По-видимому, впервые, впрочем, без достаточных оснований белковую природу ферментов постулировал Н. Е. Лясковский в 1862 г., писавший, что белки при известных условиях могут играть роль ферментов. Очень четко на белковую природу ферментов указывал И. П. Павлов. В его «Лекциях по физиологии» читаем: «Ферменты — тела белковой природы». Один из его сотрудников Е. А. Ганике в работе, опубликованной в 1901 г., приравнивал ферменты ко «всякому белковому веществу», а другой сотрудник, В. Н. Керстен, в 1902 г. писал: «Пепсин — очень сложное белковое вещество». Кстати, это полностью подтвердилось: лишь совсем недавно в результате рентгеноструктурного анализа Н. С. Андреевой удалось установить трехмерную структуру пепсина.

Итак, в лаборатории И. П. Павлова на рубеже двух столетий и в самом начале XX в. белковая природа ферментов была не только постулирована, но и экспериментально доказана применительно к ферменту желудочного сока — пепсину. Несмотря на это, в фундаментальном руководстве по энзимологии Г. Эйлера, вышедшем в 1925 г., говорится: «энзимом... называют вещество животного или растительного происхождения неизвестного состава и неизвестной структуры». А в обстоятельном учебнике К. Оппенгеймера и Р. Куна (1927 г.) сказано: «Все ферменты, выделенные до настоящего времени приблизительно в чистом виде, не дают реакции ни на белки, ни на углеводы. Все полученные Р. Вильштеттером чистейшие препараты ферментов не содержат белка и углеводов». Считалось также, что ферменты всегда проявляют свое каталитическое действие, присутствуя лишь в ничтожно малых количествах.

Получение в 1926 г. Дж. Самнером кристаллической уреазы и доказательство ее белковой природы, а затем

получение Д. Нортропом в 1930 г. кристаллического пепсина, наконец, открытие В. А. Энгельгардтом и М. Н. Любимовой в 1940 г. ферментативных свойств миозина — белка, составляющего 40% всех мышечных белков у высших животных, противоречили общепринятым взглядам. Лишь после повторных проверок данные Д. Нортропа, а также В. А. Энгельгардта и М. Н. Любимовой были безоговорочно приняты и составили одно из основных положений современной энзимологии.

Свойства и строение белковых веществ, их первичную и третичную, т. е. пространственную, структуру, условия ассоциации в более крупные конгломераты (четвертичная структура), а также диссоциацию на составляющие компоненты изучают в настоящее время главным образом на выделенных и очищенных препаратах индивидуальных ферментов. В качестве примера сложного конгломерата ферментов можно назвать пируватдегидрогеназу скелетных мышц, обладающую молекулярным весом около 10 млн., гомогенную при седиментации и осуществляющую по крайней мере пять отдельных ферментативных актов. Этот белковый комплекс легко разбить на составные части, каждая из которых также обладает сложной четвертичной структурой и подвергается в определенных условиях дальнейшей диссоциации на индивидуальные белки с молекулярным весом в несколько десятков тысяч — в среднем около 50 тыс. Таким образом, в структуру начального комплекса с 10-миллионным молекулярным весом входит около 200 индивидуальных белков.

Методы электронной микроскопии, ультрацентрифугирования, высоковольтного электрофореза, спектро- и флуориметрии, ядерного магнитного и электронно-парамагнитного резонанса, масс-спектрометрии и радиографии, а также другие методы физики и химии широко вовлекаются в анализ структуры как молекул ферментов в целом, так и отдельных их частей.

Естественно поставить вопрос: *что предопределяет пространственную (третичную) структуру белков*, в частности белков-ферментов, а следовательно, и формирование их активного центра, от конфигурации которого зависит выполнение каталитической функции?

В настоящее время на этот вопрос можно, по-видимому, ответить однозначно. В самой последовательности аминокислот в молекуле белка заложена пространствен-

ная структура, которая связана с образованием в цепи аминокислотных остатков перегибов и петель, формирующих белковую глобулу.

Одно из новых, важных и перспективных направлений в физике и химии белка — детальный анализ свойств отдельных аминокислотных остатков, обуславливающих изгибы и повороты пептидной цепи. Это направление исследований широко представлено у нас в Институте белка АН СССР в работах академика А. С. Спирина, О. Б. Птицына, В. И. Лима и др. Подразделив аминокислоты на гидрофобные (малые, средние и большие) и гидрофильные (малые и большие), они сформулировали ряд правил, определяющих ту роль, которую играют в образовании перегибов и спиралей пептидной цепи отдельные аминокислотные остатки, входящие в первичную структуру белка. Пространственная структура ряда белков, представленная на основании этих правил по расчетным данным, хорошо соответствовала результатам, полученным экспериментально путем рентгеноструктурного анализа.

Таким образом, третичную структуру белка со всеми его биологическими особенностями, а для ферментов — каталитическую активность предопределяет структура первичная, т. е. последовательность расположения в белке аминокислотных остатков. Тем более важно было выяснить, как складывается и чем предопределяется первичная структура белка при его синтезе, обеспечивающем полное обновление белков в разные сроки в зависимости от их локализации в органах и тканях, качества и функции.

Развитие исследований по этой проблеме насчитывает немногим более 20 лет. Их начало можно отнести к 50-м годам нашего столетия, когда была выяснена структура дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), входящей в состав хроматина клеточного ядра, и когда были охарактеризованы разные формы рибонуклеиновой кислоты (РНК), присутствующей как в ядре, так и главным образом в цитоплазме.

В результате длительных и обстоятельных исследований Э. Чаргаффом и его сотрудниками в 1950—1953 гг. были установлены закономерности, касающиеся содержания четырех нуклеотидов — двух пуриновых и двух пиримидиновых в составе ДНК. Эти закономерности получили название правил Чаргаффа. Согласно им в ДНК

содержание пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов одинаково, так же как общее количество amino- и оксисоединений. Одновременно с химическими исследованиями Чаргаффа ряд исследователей, особенно Р. Франклин и М. Уилкинс, проводили рентгеноструктурный анализ выделенных и очищенных препаратов ДНК. Учитывая накопившиеся результаты двух направлений исследований, Д. Уотсон и Ф. Крик с замечательной прозорливостью предложили в 1953 г. пространственную модель ДНК в виде двойной спирали, состоящей из двух антипараллельных нуклеотидных цепей с общей осью. Рисунки этой модели приводятся обычно во всех учебниках по биологии.

Пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды соединены в этой спирали попарно водородными связями и обращены внутрь нее. Витки спирали образуют большую и малую бороздки. Предполагалось, что в больших бороздках расположены белки щелочного характера — гистоны, образующие с ДНК нуклеопротеидный комплекс, способный к диссоциации и освобождению ДНК. В настоящее время допускается также другая структура хроматина ядра: четыре различных гистона соединены попарно, формируя каркас или стержень, вокруг которого спиралеобразно накручена ДНК (см. рисунок), вступающая в реакцию с гистонами, образуя нуклеопротеидный комплекс. Большую роль в изменении структуры нуклеопротеида должны играть модификации гистонов путем их метилирования, ацетилирования и фосфорилирования. Исследования в этой области ведутся весьма интенсивно.

Как уже упоминалось, рибосомы прокариот состоят из двух субчастиц: малой и большой. Большая субъединица состоит из двух РНК и содержит более 30 различных белков, малая субъединица содержит одну РНК и 20 различных белков. В настоящее время белковые компоненты рибосом выделены и охарактеризованы. Их локализация и взаимное расположение изучены и описаны. На долю каждой субчастицы и рибосомы в целом выпадает ряд сложных актов в процессе синтеза белка. В исследованиях этого процесса достигнуты замечательные результаты, которые невозможно обойти молчанием. Хотя, конечно, наш обзор будет поверхностным и схематичным.

Свободная мРНК в цитоплазме фиксируется на ма-

лой субчастице рибосомы, которая специализирована на связывании различных компонентов, участвующих в синтезе белка. Сюда же, к малой субчастице, связавшей мРНК, доставляются аминокислоты, транспортируемые специфическими транспортными РНК (тРНК) в виде аминоксил-тРНК. Характерные комбинации из трех нуклеотидов (триплеты) формируют в тРНК антикодоны, комплементарно связываемые триплетами нуклеотидов — кодонами матричной РНК. В этот момент к малой субчастице присоединяется большая, формируя цельную рибосому. Следующий этап заключается в передвижении — скольжении рибосомы по мРНК с переходом аминоксил-тРНК с малой частицы на большую. Это освобождает малую субчастицу для акцептирования следующей аминоксил-тРНК. Теперь осуществляется синтез пептидной связи.

Образовавшийся пептид сначала удерживается на

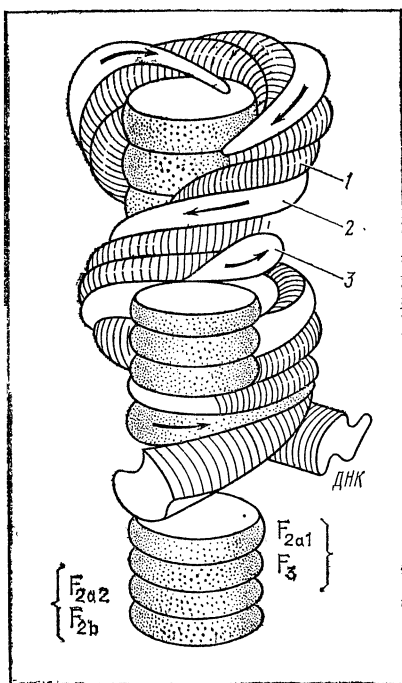


Рис. Структура нуклеопротеидного комплекса с гистонами, образующими каркас, вокруг которого спиралеобразно накручена ДНК:

1 — малая бороздка; 2 — большая бороздка; 3 —  $COOH$

аминоацил-тРНК, расположенной на малой субчастице, а затем передвигается на один триплет и размещается на большой субчастице, вытесняя оказавшуюся свободной тРНК. На свободную малую субчастицу доставляется новая аминоацил-тРНК, и акт синтеза пептидной связи повторяется до тех пор, пока не последует сигнал терминции — завершения синтеза. Тогда пептидная цепь переходит в среду, где формируется трехмерная структура белка уже согласно другим закономерностям.

Сложный процесс синтеза белка, осуществляемый в минутные и даже секундные интервалы времени, во многих деталях остается нерасшифрованным, хотя общий план его ясен. Открыто много индивидуальных белков и выяснено, что они участвуют во взаимоузнавании компонентов синтеза, в сигнализации начала, продолжения и прекращения синтеза. В то же время механизм осуществляемых этими белками функций остается загадочным и требует дальнейших исследований. Все рассказанное относится главным образом к синтезу белка у прокариотов.

Возвращаясь к вопросу о наследственности процессов, связанных с биосинтезом белка, можно сформулировать следующее положение: характерная структура ДНК предопределяет структуру мРНК, последовательность триплетов нуклеотидов в мРНК предопределяет первичную структуру синтезируемого белка. Итак, последовательность «ДНК — мРНК — белок» — это основная догма молекулярной биологии. Однако сравнительно недавно выяснилось, что под влиянием фермента обратной транскриптазы может происходить формирование ДНК на используемой в качестве матрицы РНК. Если учесть, что матричную РНК, кодирующую синтез определенного белка, можно выделить, то использование ее как матрицы для синтеза ДНК равносильно получению гена заданного типа, предопределяющего своей структурой качество синтезируемого белка. Эта проблема активно разрабатывалась в ряде научно-исследовательских учреждений нашей страны совместно с некоторыми институтами ГДР и ЧССР и завершилась присуждением Государственной премии за эти исследования большому коллективу научных работников во главе с академиком В. А. Энгельгардтом.

Нельзя не упомянуть о крупных успехах, достигнутых в биосинтезе нуклеотидов различной сложности, а

также о лабораторных синтезах нуклеиновых кислот с заданной последовательностью нуклеотидов.

Как известно, последовательность нуклеотидов во многих РНК установлена. Первичной структуре тРНК придают обычно форму клеверного листа. Выяснена также и пространственная структура тРНК фенилаланила. У нас вклад в эту область исследований внесен академиком А. А. Баевым, которому удалось выяснить последовательность нуклеотидов в двух валиновых тРНК. Им разработан также метод химического разрезания тРНК на части, позволяющий локализовать в молекуле отдельные функциональные группы и оценить их роль в реакциях, характерных для тРНК. В настоящее время в нескольких зарубежных лабораториях и у нас разрабатываются проблемы искусственного синтеза ДНК и РНК с заранее заданной последовательностью нуклеотидов. Это большая и сложная задача. Ее решение будет иметь серьезное практическое значение.

Исследования, о которых я говорил до сих пор, принято относить к молекулярной биологии, так как они касаются информационной функции нуклеиновых кислот и реализации этой функции в специфическом биосинтезе белков. Нарушение или выпадение любого звена, участвующего в биосинтезе белков, неизбежно приведет к патологическому состоянию организма. Ввиду исключительного разнообразия функций белков — ферментативных, рецепторных, транспортных, сократительных, иммунных и т. д. — проявления патологии могут быть также весьма различными. Даже при нарушении образования только одного белка-фермента, например участвующего в биосинтезе кофермента, необходимого многим дегидрогеназам, наблюдаются весьма сложные патологические проявления.

Небезынтересно, что как в прошлом, так и в настоящее время анализ дефекта обмена веществ нередко приводил к открытию ранее не известных ферментов и катализируемых ими реакций. Так было, например, с болезнью Рифсама, описанной в начале 60-х годов нашего столетия. Это тяжелое наследственное заболевание нервной системы приводит к расстройству моторики, заключающемуся в нарушении координации движений. Оказалось, что это заболевание связано с нарушением  $\alpha$ -окисления жирных кислот. Такой путь превращений у млекопитающих и человека ранее не был из-



вестен; его анализ привел к описанию новых ферментов и промежуточных продуктов обмена веществ.

Понятно, насколько важно знать механизм и последовательность протекающих в организме реакций, чтобы иметь возможность выявить нарушенное звено в их течении и целенаправленным воздействием устранить дефект.

В организме белки и нуклеиновые кислоты широко образуют комплексы не только между собой, но и с другими веществами — липидами, углеводами, минеральными веществами, входя в состав физиологических жидкостей и клеточных структур. В расшифровке строения и функций этих соединений также достигнуты крупные успехи. Выяснены все этапы, которые проходит биосинтез холестерина из ацетил-КоА, осуществляющийся с использованием обоих углеродных атомов ацетильного остатка. Установлены пути последующего образования из холестерина стероидных гормонов и желчных кислот. Проанализирована роль липидов в построении мембран. Достаточно изучены пути синтеза жирных кислот и сложных липидов, а также роль липидов и углеводов как источников энергии, потребляемой организмом.

Как в простых, так и в более сложных многоклеточных организмах процессы обмена веществ и энергии, синтеза и распада, развития и деградации протекают закономерно и слаженно. Причина упорядоченности химических реакций, протекающих в организме, лежит в строгой и многосторонней их регуляции. Системы регуляции исключительно разнообразны и относятся к различным уровням — от влияния центральной нервной системы на процессы обмена веществ до изменений в проницаемости клеточных мембран или в молекулярной структуре ферментов. Для иллюстрации этих положений сошлемся на исследования по проблеме свертывания крови, проведенные Б. А. Кудряшовым в МГУ на здоровых молодых людях — студентах.

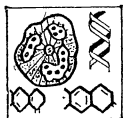
Оказалось, что после первого экзамена в зимнюю сессию у них наблюдается задержка, а после последнего экзамена в конце учебного года — явное ускорение в образовании сгустка. Б. А. Кудряшов приходит к выводу, что длительное систематическое эмоциональное напряжение приводит в конце года к истощению системы, обеспечивающей защиту от гиперкоагуляции, т. е. от повышенной свертываемости крови. Для центральной

нервной системы обязательна смена деятельного состояния и покоя. Оказывается, от этого зависит содержание РНК и белковых компонентов мозга.

Часто, однако, влияние нервной системы на процессы тканевого обмена веществ осуществляется посредством гормональных факторов — мощных регуляторов биосинтеза, активации и ингибирования ферментов. Особенно подробно было исследовано влияние кортикостероидов — кортизона и гидрокортизона — на ферменты, специфически обуславливающие превращение аминокислот триптофана и тирозина. Активность этих ферментов в печени животных после введения гормонов повышалась примерно в 10 раз.

По мнению Р. И. Салганика (СО АН СССР), в клеточном ядре представлены различные гены, программирующие образование как обычных ферментов, так и неустойчивых изоформ тех же ферментов, однако появляющихся в клетках лишь в особых, напряженных, так сказать, авральных, условиях. Например, из четырех изоформ гексокиназы лишь одна, по мнению Р. И. Салганика, нарастает под влиянием инсулина. Эта форма неустойчива в отношении к протеолизу и быстро исчезает при прекращении авральной ситуации и возвращении клетки к нормальной жизни.

Мы очень бегло рассмотрели некоторые вопросы, касающиеся материального субстрата процессов жизнедеятельности и регуляции обмена веществ. Но даже такой фрагментарный обзор свидетельствует, что за последние десятилетия произошли коренные изменения наших представлений в этих областях физико-химической биологии. Вместе с тем становится все более очевидным, что решение одного вопроса вызывает постановку новых задач, требующих новых экспериментальных исследований, а иногда и принципиально новых методических подходов. Впрочем, это не вызывает у нас удивления, так как хорошо известно, что развитие науки беспредельно. Человек все ближе подходит к овладению тайнами живой природы. На наших глазах новые, ранее не познанные ее области становятся подвластными разуму и воле человека. Дело его чести и благоразумия использовать свои знания и способности для обеспечения мира, здоровья, благосостояния и счастья людей.



## О кинетическом подходе в изучении явлений природы

На современном этапе развития естествознания все более явными становятся два причинно обусловленных процесса — дифференциация и интеграция отдельных наук. Дифференциация — разделение наук — обусловлена прогрессом каждой из наук, совершенствованием методов исследования, возрастанием количества информации, расширением сфер практического применения достижений фундаментальных исследований. Дифференциация усиливает специализацию отдельных наук по более или менее узким разделам, приводит к созданию новых научных направлений, способствует возникновению новых смежных отраслей, лежащих на стыке уже существующих наук, содействует проникновению методов и представлений одних наук в другие. Интеграция — объединение отдельных наук — основана на возникновении крупных обобщающих научных теорий, базирующихся на достижениях каждой из наук, охватывающих всю сумму знаний, накопленных отдельными науками, способствует систематизации знаний. Эти два процесса — интеграция и дифференциация наук — тесно связаны друг с другом и обуславливают друг друга.

В XX веке основной тенденцией в развитии химии стало тесное ее взаимодействие с другими фундаментальными науками — математикой, физикой и биологией, образование новых разделов химии «на стыках наук».

Известно, что до середины прошлого столетия в химии, как и в естествознании вообще отрицалось, по существу, изменение, развитие. «Природа вообще, — писал Ф. Энгельс, — не представлялась тогда чем-то исторически развивающимся, имеющим свою историю во времени. Внимание обращалось только на протяжение в пространстве; различные формы группировались исследователями не одна за другой, а лишь одна подле другой...»<sup>1</sup>. А ведь все процессы в природе закономерны

<sup>1</sup> Маркс К., Энгельс Ф. Соч., т. 20, с. 509.

развиваются во времени, т. е. все в природе изменяется.

Химия изучает химическую форму движения материи, которая охватывает внутреннее движение тел, способное привести к качественным изменениям, и сам процесс качественных изменений и внутреннего движения тел.

Биология изучает биологическую форму движения материи. Однако биологические процессы подчиняются также физическим и химическим закономерностям. Существуют общие закономерности, с помощью которых можно количественно описать развитие не только химических или физических процессов, но и биологических. Поэтому уже многие годы триумвират — биологи, физики и химики — плодотворно работает в области естествознания.

Почему же химики и физики так настойчиво стремились в биологию? Дело в том, что биохимические процессы осуществляются с участием тех же частиц, что и химические процессы. Это — молекулы, ионы, свободные радикалы и комплексы. Поэтому у экспериментаторов появилась возможность вмешательства в биологические процессы с помощью тех же агентов, которые участвуют в химическом процессе. Естественно, биологические процессы, биологические формы движения материи принципиально отличаются от химических форм материи. Например, только биологическим объектам свойственны размножение и обмен веществ. Однако в основе этих процессов лежат молекулярные механизмы, которые подчиняются законам физики и химии.

Кроме того, все процессы в биологии закономерно развиваются во времени. Поэтому они могут служить объектом изучения кинетики — науки о развитии процессов во времени.

Функционирование живого организма с точки зрения химии можно рассматривать как осуществление сложнейшей совокупности сопряженных химических превращений, протекающих под действием и при участии множества иницирующих, катализирующих, ингибирующих и регулирующих эти процессы химических и физических факторов. Это открывает обоснованные перспективы познания жизненных процессов и управления ими, делает возможным применение методов и представлений, свой-

ственных химии, физике и математике, в биологических и медицинских исследованиях.

Кинетические исследования приобретают важное значение во многих областях естествознания. Если физическая и химическая кинетика уже реально оформились в самостоятельные научные дисциплины, то кинетика биологических процессов еще находится на начальных этапах становления. Между тем знание молекулярного механизма и объективных количественных закономерностей развития биологических процессов во времени — необходимое условие дальнейшего прогресса в биологии и медицине.

За последние два десятилетия эти положения стали настолько очевидными, что сейчас в ряде стран мира ученые различных специальностей — математики, физики, химики, биологи и врачи — работают совместно над решением биологических и медицинских проблем.

Рак, несомненно, относится к числу проблем, которые привлекают внимание человечества, и каждое новое достижение в этой области — весьма существенно.

В 1957 г. в Секторе кинетики химических и биологических процессов Института химической физики АН СССР были начаты систематические исследования кинетических закономерностей и молекулярных (главным образом свободно-радикальных) механизмов злокачественного роста, а также поиски рациональных принципов подхода к созданию эффективных противоопухолевых препаратов. Эти вопросы разрабатываются коллективом сотрудников Сектора и в настоящее время. Многочисленные экспериментальные исследования кинетики и механизма опухолевого роста привели к результатам, имеющим не только теоретическое, но и практическое значение, поскольку некоторые из предложенных Сектором химиотерапевтических препаратов нашли применение в клинике.

Кинетические кривые — наиболее распространенная форма представления результатов кинетических исследований. В биологии и медицине наряду с терминами «кинетика» и «кинетическая кривая» часто пользуются одним общим термином «динамика». Кинетическая кривая — это графическое изображение изменения некоторой величины  $F$ , характеризующей развитие процесса во времени. При этом под величиной  $F$  понимают любое свойство рассматриваемой системы, которое может быть

измерено, а результат измерения представлен в виде числа для каждого заданного момента времени.

При построении кинетических кривых используют величины, имеющие различную математическую природу. Некоторые из них изменяются во времени непрерывно, другие — только дискретно. Например, применительно к развитию опухоли непрерывно изменяющимися величинами могут быть объем или диаметр, площадь или вес опухоли, а дискретной функцией — изменение числа опухолевых клеток. В большинстве исследований кинетические кривые получают в результате статистической обработки экспериментальных данных. Для изучения развития опухоли, как правило, берут не одно животное, а группу и усредняют полученные результаты. Это позволяет построить вероятностную математическую модель опухолевого процесса, а затем разработать количественные и объективные методы оценки эффективности противоопухолевых средств в эксперименте и клинике, контроля за лечением больных.

Рассмотрим кинетическую кривую роста гипотетической опухоли. По горизонтальной оси отложено время, по вертикали — размер опухоли (рис. 1).

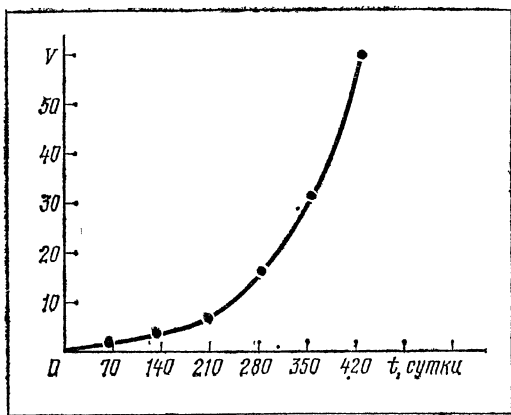


Рис. 1. Кинетическая кривая роста гипотетической опухоли

Рост этой опухоли можно описать экспоненциальной функцией

$$F = F_0 \cdot e^{\varphi t},$$

где  $F_0$  — величина, характеризующая развитие опухоли, в начальный момент времени,  $t$  — время,  $\varphi$  — удельная скорость роста опухоли.

Для того чтобы оценить эффективность того или иного терапевтического воздействия, нужно сравнить кинетические кривые для контрольной группы животных (к которым лечения не применяют) и подопытной группы.

Если рост опухолей как в контроле, так и в опыте происходит по экспоненциальному закону, за меру эффективности противоопухолевого воздействия можно принять отношение

$$X = \frac{\varphi_{\text{контроль}}}{\varphi_{\text{опыт}}}.$$

Эта величина показывает, во сколько раз медленнее или быстрее развивается процесс в опыте по сравнению с контролем, т. е. позволяет определить эффективность химиотерапевтического препарата.

За последние годы в нашем институте с помощью этого метода были изучены закономерности роста большого числа опухолей животных и человека. Это позволило отобрать ряд препаратов, эффективно тормозящих рост злокачественных опухолей.

В Институте химической физики созданы противоопухолевые препараты, относящиеся к новым классам химических соединений. Прежде всего следует упомянуть дибунол, который применяют для лечения рака мочевого пузыря, циститов, а также лучевых ожогов. Этот препарат относится к классу малотоксичных антиоксидантов, является аналогом природных биоантиоксидантов. В настоящее время его производит Министерство медицинской промышленности СССР. Лечение рака мочевого пузыря дибунолом (30-дневный курс) в 60 раз дешевле, чем лечение антибиотиками. Работа коллектива ученых, практических врачей и производителей была в 1981 г. отмечена премией Совета Министров СССР. Второй препарат, нитрозометилмочевина, применяется для лечения некоторых форм рака легкого и лимфогрануломатоза с хорошим эффектом. Этот препарат применяется в других странах, в частности, в Югославии. Выявление эффективности этих препаратов полностью обязано кинетическим исследованиям,

В работах по созданию новых противоопухолевых средств успешно применяется такой теоретический раздел химии, как квантовая химия, играющая важную роль в решении задач определения строения веществ и установления связи между их строением и свойствами. Разработаны соответствующие методы, помогающие определять оптимальную химическую структуру вещества, необходимого для достижения наибольшей эффективности его действия.

Исключительное значение имеет ранняя диагностика рака. Здесь весьма перспективно изучение разного рода биохимических и биофизических сдвигов, которые сопровождают развитие опухоли в тех или иных органах. Например, изменение парамагнитных свойств опухолевых тканей изучают методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), открытого в 1944 г. Этот метод позволяет обнаружить и идентифицировать так называемые парамагнитные частицы — свободные радикалы и различные комплексы, изучать воздействие различных химических и физических факторов на живой организм, фиксировать отклонения, своеобразные «бури», возникающие при этих воздействиях и т. д. Так физика вторгается в изучение биохимических процессов, происходящих в живых организмах.

Один из насущных вопросов в проблеме рака — профилактика. Общеизвестно, что лечить рак все еще трудно, и поэтому поиски методов его профилактики чрезвычайно актуальны. Оказалось, что существует возможность защиты организма против действия некоторых сильных химических канцерогенов. В частности, изучен молекулярный механизм защиты от такого сильного канцерогена, как диметиламиноазобензол. При введении в пищу животным одновременно канцерогена и дибурола ни у одного подопытного животного опухоли печени не возникает. По-видимому, следует развивать исследования методов профилактики рака путем применения синтетических биоантиоксидантов.

Несомненно, прогресс в области создания новых эффективных противоопухолевых препаратов тесно связан с достижениями фундаментальных наук: биологии, химии, физики и математики. Придание этой области медицины количественной строгости и дальнейшее внедрение в нее физических методов несомненно будет способ-



ствовать победе в борьбе с злокачественными новообразованиями.

Старение живых организмов представляет собой наиболее драматическую закономерность среди явлений природы. Процесс старения по самому своему смыслу есть процесс, протекающий во времени, и, следовательно, он с полным основанием становится предметом кинетических исследований. В последнее время был проведен строгий кинетический анализ закономерностей выживаемости и эффекта увеличения продолжительности жизни в эксперименте. При этом свойства геропротектора (вещества, замедляющего процесс старения) были обнаружены у одного из малотоксичных ингибиторов радикальных процессов, получившего лабораторное название «эпигид» (хлоргидрат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина).

На рис. 2 показан эффект замедления процесса старения лабораторных мышей, начавших получать геропротектор в возрасте 8 месяцев. Средняя продолжительность жизни животных увеличилась с 15 до 19 месяцев, т. е. на 27%, а максимальная продолжительность жизни возросла более чем на 10 месяцев, т. е. на 50%. Использование статистического «пробит»-метода позволяет преобразовать кинетические кривые выживаемости

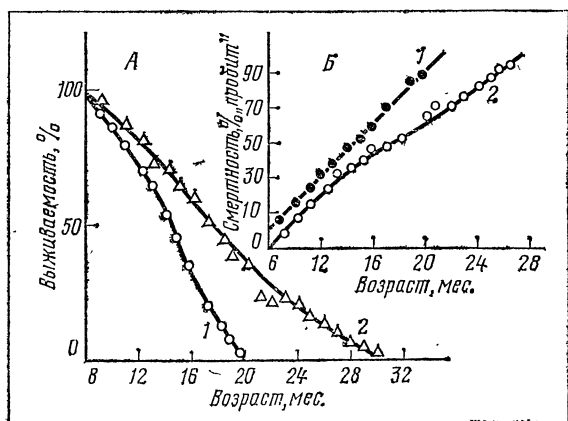


Рис. 2. Влияние на длительность жизни мышей введения в пищу ингибитора радикальных реакций хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина: А — кривые выживаемости; Б — «пробит»-трансформация этих кривых

в так называемые линейные анаморфозы, приведенные на рисунке. Наклон прямых характеризует среднюю скорость процесса старения. Эта величина для контрольной группы животных (1) составляет 8,7% (смертность в месяц), для подопытной (2) — 4,8%, т. е. геропротектор замедляет процесс старения примерно вдвое. Уменьшение скорости старения проявляется примерно спустя полгода после начала опыта, о чем свидетельствует излом линии 2, приходящийся на возраст 14—15 месяцев.

Это очень интересное кинетическое направление исследований в столь волнующей всех людей области, как поиски путей увеличения продолжительности активной жизни. В данном случае речь идет лишь об экспериментальных исследованиях. Однако, видимо, нет принципиальных трудностей на пути разработки эффективных геропротекторов для человека.

Кинетические исследования в биологии, таким образом, позволяют количественно описывать развитие биологических процессов, влияние на них различных факторов, разрабатывать объективные критерии для оценки эффективности воздействий, стимулирующих положительные и тормозящих нежелательные изменения. Математическое описание кинетических закономерностей дает возможность определить различные параметры, которые могут быть использованы для моделирования исследуемых процессов и их анализа средствами современной вычислительной техники.

Уже сейчас нам известно много примеров, когда знание кинетики и детального механизма привело к сознательному управлению химическим и биологическим процессом. В химии это приводит к созданию новых высокоэффективных технологических процессов, к разработке новых принципов торможения нежелательных процессов (например, подавление окислительных реакций в смазочных маслах, полимерах, пищевых продуктах, лекарственных препаратах), к развитию приемов, стимулирующих воздействия химических и физических агентов на ход химического превращения и т. п. В биологии и медицине это открывает новые возможности рационального выбора способов лечения, контроля за ходом лечения и т. п.

Методологически полностью обоснованный кинетический подход к изучению явлений природы оказывается исключительно эффективным.



## Биологически активные пептиды и их будущее в медицине

Начиная с 50-х годов текущего столетия наблюдается устойчиво растущий интерес химиков, биологов, медиков к обширному классу биологически активных соединений, называемых пептидами. Пептиды построены из аминокислот, т. е. из тех же элементов, что и белки, но отличаются от них меньшими размерами (меньшим молекулярным весом) и поэтому легче поддаются детальному физико-химическому исследованию.

Как известно, белки универсальны по своим биологическим функциям: они — основной строительный материал живой клетки; все ферменты — белки; энергетику клетки обеспечивают белки; явление иммунитета также основано на работе белковых тел. Спектр функций пептидов не столь широк. В сущности, пептиды выполняют в природе только одну функцию — регуляторную, но зато по эффективности регуляторного действия и разнообразию точек приложения они не имеют конкурентов. Известны пептиды — гормоны, антибиотики, токсины и антитоксины, ингибиторы и активаторы ферментов, иммуностимуляторы, переносчики ионов через мембраны, нейромедиаторы и т. д.

Не удивительно, что вскоре после открытия и химического синтеза первого пептидного гормона окситоцина, выполненного в начале 50-х годов американским исследователем Дювиньо, получившим за эти работы Нобелевскую премию, начинается промышленное производство биологически активных пептидов и их использование в медицине. Сейчас в мире химическим синтезом производится более 10 пептидов, применяемых как терапевтические средства (почти все — гормонального действия) и приблизительно столько же препаратов используют в клинике для диагностических целей. Кроме того, микробиологическим способом производятся некоторые пептидные антибиотики.

Конечно, на фоне того громадного разнообразия лекарственных средств, которым пользуется современная

медицина, это число пептидных препаратов представляется довольно скромным. Однако есть все основания считать, что в ближайшее десятилетие мы будем свидетелями существенного расширения сферы применения биологически активных пептидов в медицине. Об этом говорит, в частности, тот факт, что в последние годы в связи с развитием методов клеточной биологии, биохимии и аналитической химии резко возрос темп открытия новых эндогенных, т. е. присутствующих в нормальном организме, пептидов и расшифровки их химической структуры. Перечислим лишь некоторые, наиболее яркие достижения последнего десятилетия.

В гипоталамусе (области головного мозга, расположенной над зрительными буграми) обнаружена серия пептидных гормонов нового типа. Поступая в придаток мозга — гипофиз, они подают сигнал для целого каскада биохимических реакций, включающих выработку гормонов гипофиза, стероидных гормонов, и все связанные с ними процессы обмена веществ. Среди известных к настоящему времени биопрепаратов гипоталамические факторы — своего рода «рекордсмены» по эффективности и глубине биологического действия.

В других отделах мозга животных и человека обнаружены пептиды, присутствующие, правда, в ничтожных, неуловимо малых количествах, но оказывающие сильнейшее влияние на процессы высшей нервной деятельности. В частности, найдены пептиды, ответственные за ощущения боли, страха, других эмоций, за развитие различных стадий сна, процессы выработки условных рефлексов, влияющие на оперативную и долговременную память. Прослеживается связь между отклонениями психической деятельности человека от нормы (например, шизофренией) и содержанием тех или иных пептидов в мозге. Лавинообразно увеличивается число работ, посвященных связи между химической структурой и биологическим действием пептидов мозга, механизму их действия. Десятки фармацевтических фирм настойчиво ищут варианты структурных модификаций пептидов мозга, максимально усиливающие нужные свойства и снижающие нежелательные эффекты.

Среди пептидов обнаружен богатый спектр веществ, действующих на биологические мембраны: вещества, индуцирующие избирательную проницаемость мембран по отношению к другим веществам или ионам металлов,

а также разрушающие или, наоборот, стабилизирующие мембраны. Рассмотрим подробнее эту проблему.

Как известно, биологические мембраны представляют собой сложные, высокоорганизованные и высокоспециализированные образования толщиной около 70—100 Å, построенные в основном из белков и липидов и окружающие любую клетку или субклеточную частицу. Функции биомембран весьма разнообразны. Любая мембрана образует барьер проницаемости между средой и содержимым клетки или органеллы. Мембраны отвечают за регуляцию ионного баланса клетки, осуществляя активный (с использованием энергии АТФ) либо пассивный (по градиенту потенциала или ионной концентрации) транспорт ионов. Они снабжают клетку необходимыми ей веществами, выводят из нее в наружную среду различные вещества, например гормоны. Гормональная регуляция клеточного метаболизма, в свою очередь, также часто происходит на мембранном уровне. С помощью таких специализированных образований, как мембраны митохондрий и хлоропластов, осуществляются внутриклеточное дыхание и фотосинтез. Мы знаем мембраны — рецепторы запаха, вкуса, света, нервные мембраны и т. д. В целом, трудно представить себе какой-либо процесс в клетке, который протекал бы без прямого или косвенного участия мембранных структур.

Одна из фундаментальных функций биологических мембран — поддержание необходимых концентраций жизненно важных для клетки ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и некоторых других. Именно на этом этапе, этапе обеспечения ионного баланса, вмешиваются в клеточную деятельность, регулируют ее ионофоры — вещества, связывающие ионы металлов в растворах и переносящие их через биологические или искусственные мембраны. С открытием принципа действия ионофоров исследователи получили недостижимую до этого возможность избирательно регулировать потоки ионов щелочных (а в последние годы — и щелочноземельных) металлов в биологических системах. Свойства ионофоров оказались столь важными и интересными, что большая часть исследований ионного транспорта через биомембраны выполняется сейчас с помощью ионофоров.

По принципу действия ионофоры разделяются на два основных класса: вещества-переносчики и вещества, образующие ион-проницаемые поры, или «каналы». Среди

ионофоров-переносчиков центральное место занимают пептидные антибиотики, валиномицин и энниатины, а наиболее изученным представителем ионофоров «канального» типа являются антибиотики грамицидины А, В, С, также имеющие пептидную природу.

Валиномицин отличается универсальностью действия на мембранах — практически нет мембранных систем, искусственных или биологических, в которых антибиотик не индуцировал бы калиевую проводимость; его действие проявляется в весьма низких концентрациях ( $10^{-8}$  М и ниже) и при этом обнаруживается чрезвычайно высокая, достигающая четырех порядков К/Na-избирательность действия. Физико-химическое исследование валиномицина вскрыло причины эффективности и К/Na-избирательности его действия, а также позволило перейти к направленному синтезу аналогов валиномицина со свойствами, отсутствующими у природного ионофора. К настоящему времени получено несколько десятков аналогов валиномицина.

Энниатины уступают валиномицину по устойчивости  $K^+$ -комплексов, по К/Na-избирательности и эффективности действия на мембранах. Вместе с тем они представляют интерес как комплексы широкого спектра действия, способные связывать и транспортировать ионы разных размеров и валентностей.

Грамицидины А—С — 15-членные линейные пептиды, построенные из остатков гидрофобных аминокислот со строго чередующимися *L* и *D* конфигурациями асимметричных центров. В исключительно малых концентрациях ( $10^{-10}$  М и ниже) грамицидины индуцируют проводимость искусственных и биологических мембран к ионам щелочных металлов, таллия, а также протонам.

Антаманид — циклический декапептид, выделенный из экстрактов бледной поганки и ингибирующий токсическое действие фаллотоксинов — мощных ядов, вырабатываемых тем же грибом. Действие фаллотоксинов сводится к необратимому поражению печени млекопитающих. Антаманид предотвращает это действие, специфически уплотняя мембраны клеток печени и понижая тем самым их проницаемость по отношению к токсинам. Видимо, антитоксическое действие антаманида основано на его взаимодействии с ионами натрия или кальция, сорбированными на поверхности мембраны ее белковыми или липидными компонентами. В результа-

те связывания антаманид «накрывает» определенный участок мембраны (250—300 Å), меняя ее свойства, в том числе проницаемость по отношению к токсинам бледной поганки.

В медицине, химической технологии и сельском хозяйстве широко используются  $K^+$ -чувствительные электроды на основе валиномицина, намного превосходящие по  $K/Na$ -избирательности обычные стеклянные электроды. В Японии в больших масштабах (десятки тонн в год) выпускают ионофор тетранактин, используемый для защиты плодовых деревьев от вредных насекомых и практически не загрязняющий внешнюю среду, а потому успешно вытесняющий ряд других инсектицидов (например, производные ДДТ). Не вызывает сомнений высокая потенциальная ценность ионофоров для научных исследований, медицины, сельского хозяйства и техники, а также те обширные перспективы, которые открываются перед химией этого оригинального класса органических соединений.

Продолжая перечень биологически активных пептидов, отметим пептиды, воздействующие на различные стадии иммунной реакции млекопитающих. В первую очередь, здесь следует упомянуть пептиды, представляющие собой фрагменты клеточных стенок бактерий, пептиды, продуцируемые тимусом, а также ряд активных фрагментов иммуноглобулинов. С этой группой веществ связывают надежды на получение эффективных средств борьбы с вирусными инфекциями и иммунотерапии рака, а также новых противоаллергических средств.

Говоря о проблеме терапии рака, нельзя не упомянуть кейлоны — вещества, избирательно тормозящие развитие тех или иных видов клеток. Имеются данные о том, что некоторые кейлоны, имеющие пептидную природу, способны тормозить развитие опухолевых тканей.

Относительно малая доступность пептидов, связанная с их исключительно низким содержанием в животных источниках и большей сложностью химического синтеза, чем для подавляющего большинства применяемых синтетических лекарств, сдерживают их широкое применение в практической медицине. Однако эти трудности носят временный характер, ибо быстро развиваются методы синтеза пептидов и появляются новые методы очистки (особенно высокоэффективная жидкостная хрома-

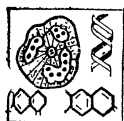
тография). А вот будущее более сложных пептидов, приближающихся по своим размерам к белкам, по-видимому, тесно связано с методами генной инженерии — области науки и биотехнологии, переживающей сейчас пору бурного роста.

Немаловажно, что у пептидов часто отсутствуют многие недостатки, присущие искусственным лекарственным средствам. Будучи эндогенными компонентами живой клетки, которые природа отбирала в течение миллионов лет эволюции для выполнения четко определенной функции, они эффективны в чрезвычайно низких дозах, обладают удивительной избирательностью действия, не вызывают нежелательных иммунологических реакций, легко выводятся из организма без образования токсических продуктов.

Таким образом, имеются все предпосылки для того, чтобы существенно расширить область применения пептидных препаратов в лекарственной терапии. Однако для реализации этой возможности необходимо решить ряд научных и организационных задач. Дело в том, что механизмы действия биологически активных пептидов чрезвычайно сложны и, как правило, недостаточно изучены. Серьезное препятствие для практического использования пептидов — кратковременность, а иногда и чересчур широкий спектр их действия. Путь к преодолению этих трудностей лежит в структурной модификации природной молекулы, что требует разработки и выполнения специальных научно-исследовательских программ.

Нет сомнений в том, что известные к настоящему времени биологически важные пептиды составляют лишь небольшую часть реально функционирующих факторов. Сложившееся положение напоминает ситуацию с надводной, видимой частью айсберга и его подводной частью, невидимой, но наиболее значительной. Дальнейший прогресс в этой области во многом будет зависеть от того, насколько успешно и интенсивно мы будем исследовать эту невидимую часть. Специалисты, работающие в этой области, пока еще в долгу перед отечественной наукой, ибо подавляющее число известных биологически активных пептидов открыто и структурно изучено пока в зарубежных лабораториях.





## Настоящее и будущее химии макроциклов

Еще недавно то, о чем будет сказано ниже, могло казаться лишь фантазией. С юности мы усваиваем из школьного курса химии, что сернокислый барий в воде практически нерастворим, а бензол не смешивается с водой и всегда образует с ней двухфазную систему, но...

Представим себе, что мы находимся в современной химической лаборатории. Экспериментатор насыпает в стакан сернокислый барий, добавляет к нему обычную дистиллированную воду, немного какого-то белого порошка, и на наших глазах происходит удивительное событие: бариевая соль серной кислоты растворяется в водной среде. Вскоре на дне стакана не остается ни грана соли, раствор становится однородным. Экспериментатор берет другой стакан, наливает в него воду, добавляет к ней бензол и мы наблюдаем знакомые два слоя. И снова добавляет в стакан какое-то вещество и опять на наших глазах происходит чудо: два слоя исчезают, образуется однородный раствор бензола в воде.

Чудес, конечно, не бывает. Экспериментатор демонстрировал достижения современной химии макроциклов, успешно развивающейся в последние годы. Именно макроциклы позволили провести эти красивые и на первый взгляд таинственные опыты.

В 1955 г. ученый из ФРГ Г. Брокманн открыл новый антибиотик — валиномицин. Этим веществом занялись в различных лабораториях мира, в том числе и в Москве. В лаборатории академика М. М. Шемякина (Институт биоорганической химии АН СССР) ими занялся молодой сотрудник, будущий академик и вице-президент АН СССР Ю. А. Овчинников. В 1963 г. была установлена химическая формула валиномицина, а в 1969 г. — его пространственная структура (рис. 1). Оказалось, что это необычное макроциклическое соединение: его молекула устроена так, что представляет собой своеобразную ловушку для иона калия. Валиномицин способен захватывать этот ион в свою внутреннюю полость и сравнительно крепко удерживать его. Кроме

того, удалось доказать, что валиномицин способен переносить ион калия через биологические мембраны в организме.

Вещества, подобные валиномицину, относят к группе мембранно-активных комплексонов, или ионофоров, соединений, совершивших переворот в ряде отраслей человеческого знания. Вскоре за валиномицином были найдены и другие подобные вещества природного происхождения: нонактин, энпатин и т. д. Все они представляют собой нейтральные макроциклические соединения, обладающие удивительной способностью эффективно связывать ионы. Сами молекулы таких соединений нейтральны, а вот ионы, включенные во внутреннюю полость молекулы-носителя, удерживаются там благодаря взаимодействию с несколькими полярными группировками, входящими в состав макроцикла. Комплексы, образуемые нейтральными макроциклами с ионами металла, заряжены, но ионы в них экранирова-

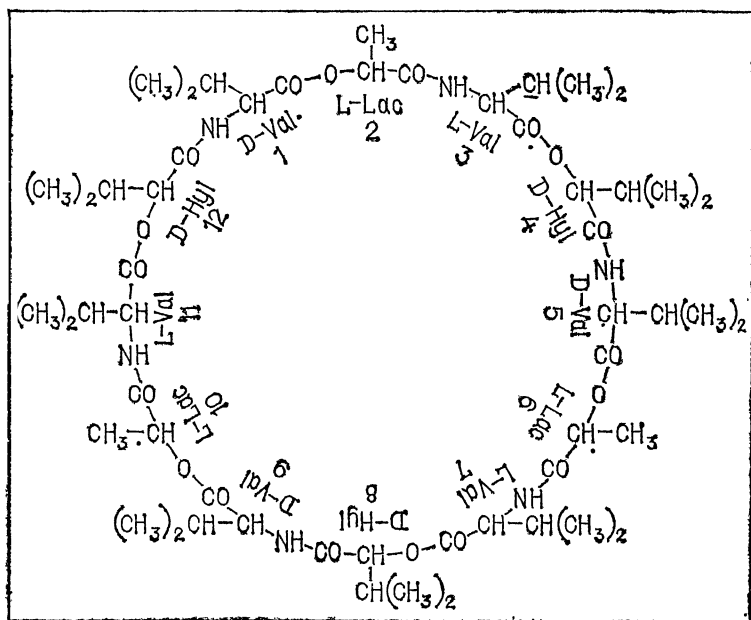


Рис. 1. Строение антибиотика валиномицина. Это 36-членное гетероциклическое соединение, т. е. макрогетероцикл

ны от взаимодействия с растворителем и противоионами (ионами противоположного знака). Все это придает таким комплексам особые, уникальные свойства: способность растворяться в неполярных растворителях, в первую очередь в жирах, проникать сквозь биологические и искусственные липидные мембраны.

Советская школа химиков — основательница этого нового научного направления. Советские биоорганики, изучающие ионофоры природного происхождения и молекулярные механизмы действия биологических мембран, занимают ведущее место в мире. Благодаря открытию ионофоров сделан новый, принципиально важный шаг в решении на молекулярном уровне сложнейшего вопроса физико-химической биологии — в познании механизма переноса ионов через биологические мембраны. Исследование и применение ионофоров позволили Ю. А. Овчинникову разработать исключительно важную теорию двух механизмов переноса ионов через биологические мембраны: с помощью ионофоров и посредством передвижения ионов по специальным встроенным в мембрану молекулярным каналам. Природа этих каналов сложнее, чем природа ионофоров, но принципы их построения сходны (рис. 2).

За эти выдающиеся фундаментальные открытия академик Ю. А. Овчинников и член-корреспондент АН СССР В. Т. Иванов были в 1978 г. удостоены Ленинской премии.

Интерес к ионофорам во всем мире — велик. Современники видят в этом научном направлении одну из

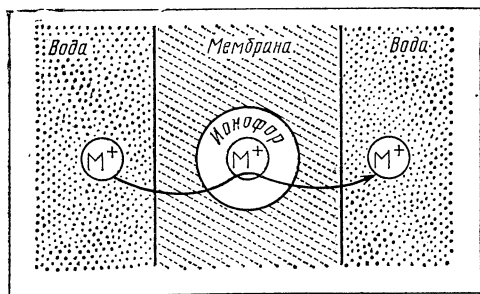
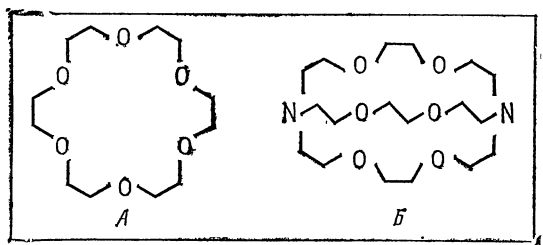


Рис. 2. Схема, показывающая один из механизмов переноса ионов металлов через биологические мембраны. Ионофор захватывает ион металла  $M^+$  в свою внутреннюю полость и переносит через мембрану

**важнейших страниц замечательной книги познания самых сокровенных тайн природы. Многочисленные научные лаборатории, объединения, университеты, промышленные фирмы и проектные организации включились в эту работу во многих странах. Как часто бывает в науке, впечатляющие успехи в области изучения ионофоров природного происхождения вызвали у химиков стремление смоделировать эти вещества, попробовать сконструировать модели попроще, но сохраняющие основные черты природных ионофоров. Так возникла химия синтетических макроциклов (макрогетероциклов).**

Большинство полученных к настоящему времени синтетических ионофоров принадлежит к одному из двух типов. Первый из них — макроциклические полиэфиры. Подобные вещества называют краун-эфирами или коронами. Название было дано по внешнему сходству этих веществ со стилизованным изображением короны.



К другому типу синтетических ионофоров относятся макрогетеробикаклические соединения, получившие наименование криптанов (от греческого слова, означающего пещеру, тайник).

Сейчас синтетических ионофоров получено очень много, и их число быстро растет, хотя все они в конечном счете либо моноциклы, как краун-эфиры, либо бикаклические соединения, как криптанды. Среди них появляются все более сложные структуры — плоды фантазии химических архитекторов и результат работы виртуозов органического синтеза: «корзины», «щетки», «осьминоги» и т. п. (рис. 3).

По устройству молекул и их свойствам краун-эфиры и криптанды похожи на валиномицин и его аналоги, поэтому их можно рассматривать как модели природных ионофоров. Они, конечно, дешевле и проще в изготовле-

нии, хотя преуменьшать трудности их получения не стоит. Только химики конца XX в., вооруженные мощной техникой, могут решать задачи синтеза, изучения механизма действия и путей применения макроциклов. Синтетическими ионофорами широко занимаются практически в большинстве высокоразвитых стран мира: в СССР, США, ФРГ, Франции, Японии, Польше, Венгрии и др.

Макроциклические ионофоры природного происхождения и их синтетические аналоги широко используют в биологических исследованиях. Они позволяют решать не только важнейшие теоретические, но и чисто практические задачи. Например, на их основе в животноводстве были созданы эффективные добавки к кормам, которые регулируют обмен ионов и таким путем значительно улучшают усвоение корма животными. Некоторые ионофоры оказались мощными пестицидами, высокоспецифичными и не загрязняющими окружающую среду. И здесь их действие связано с влиянием на ионный обмен, на проницаемость биологических мембран.

В последние годы начали вырисовываться новые очень перспективные области применения макроциклов, что вызвало большое внимание к ним не только химической, но и других отраслей промышленности. Их с успехом применяют для экстракционного и хроматографического разделения ионов металла и солюбилизации солей в органической фазе; для разделения смесей ценных веществ, которые не удается разделить другими

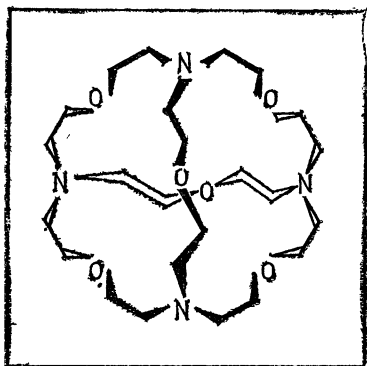
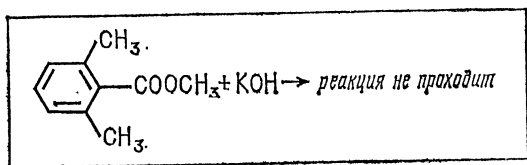


Рис. 3. Полициклический, полиэдрический макроцикл, относящийся к так называемым «корзинам», служащий своеобразной «клеткой» для ионов металлов.

методами; для очистки отходов производства; в качестве специфических и высокоэффективных катализаторов, позволяющих значительно поизитить затрату энергии на осуществление химических процессов; как новые высокоэффективные и удобные реагенты; для разделения стереоизомеров и воздействия на пространственную специфичность химических реакций; для создания высокоселективных ион-чувствительных датчиков и получения ионообменных и подобных им материалов.

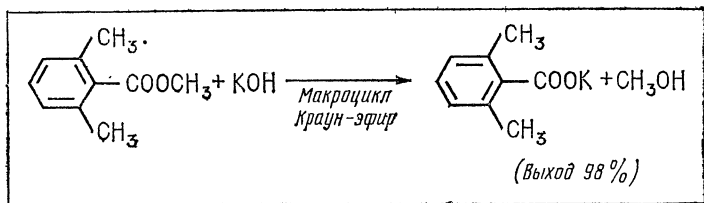
Даже этот список возможных приложений химии макрогетероциклов впечатляет своей широтой и богатством возможностей. Использование этих реагентов приводит к разработке принципиально новых технологических процессов, а значит — решению таких задач, которые раньше наука не могла решить. Вот лишь несколько примеров.

С конца 90-х годов прошлого века известно, что некоторые реакции, которые как будто должны идти, не проходят из-за пространственных затруднений, из-за неблагоприятного расположения в пространстве реагирующих группировок атомов. Классическим примером такой реакции была реакция омыления (гидролиза) сложного эфира орто-ортодиметилбензойной кислоты:



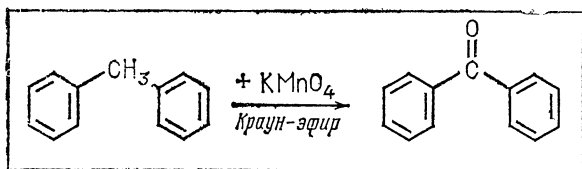
В этом случае метильные группы загромождают пространство около карбоксильной группы  $\text{COOCH}_3$ , не давая молекулам едкого кали к ней приблизиться, поэтому обычная и типичная для сложных эфиров реакция гидролиза, или омыления, не происходит.

Механизм реакции омыления эфиров довольно сложен, реакция проходит через несколько стадий, в ходе которых образуются ионы, ионные пары. В присутствии же макроциклов эта реакция осуществляется легко, эфир орто-ортодиметилбензойной кислоты омыляется почти со 100%-ным выходом:



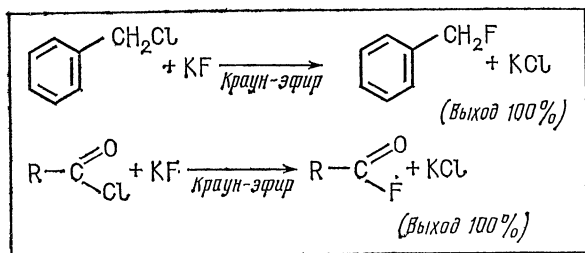
Возникает вопрос: почему? Может быть, неверны представления о пространственных влияниях? Ответ прост. В присутствии макроцикла молекулу эфира атакуют несольватированные гидроксильные ионы. Они меньшего размера, чем сольватированные, и поэтому атака удаётся. Таким образом, удалось обойти пространственные препятствия, уменьшить объем атакующего реагента. Такой же подход можно использовать и в других реакциях. Больше того, такого типа процессы поддаются математическому анализу!

Окисление органических веществ всегда было сложной задачей. Как правило, эта реакция сопровождается побочными процессами, а отсюда — невыгодность таких технологических операций. А в присутствии макроциклов окисление происходит гладко и почти со 100%-ным выходом — благодаря тому, что макроциклы комплексуют катион, и химическую атаку осуществляет несольватированный анион (в то время как действие сольватированных анионов не специфично и зависит от степени сольватации):



Благодаря использованию краун-эфиров или других макроциклов легче стало получать некоторые фторорганические соединения, что еще недавно было очень сложным делом. Вот схемы двух реакций, ставших возможными только потому, что краун-эфиры захватывают в свою внутреннюю полость ионы калия, и анионы фтора могут атаковать соответствующее вещество (без краун-

эфира этот процесс затруднен). Ионная реакция замены хлора на фтор проходит легко:



Как видим, огромные возможности, макроциклов позволяют создавать принципиально новые химико-технологические процессы.

Теперь, когда читатель получил общее представление об этих необычных соединениях, можно объяснить те «чудеса», с описания которых мы начали свой рассказ. Серноокислый барий растворился в воде потому, что к нему был добавлен краун-эфир, хорошо комплексуемый ион бария. Этот ион захватывается во внутреннюю полость молекулы краун-эфира, и образуется ионная пара: роль катиона в ней играет барий вместе с макроциклом, в полости которого он находится («контейнерный» катион), а роль аниона —  $\text{SO}_4^{2-}$ . Сам же

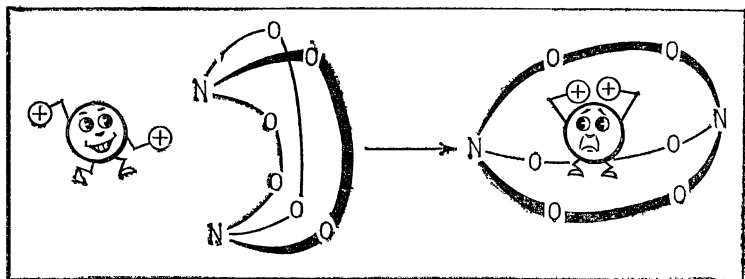


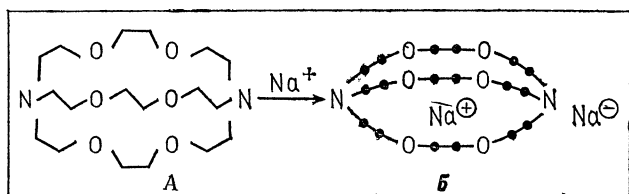
Рис. 4. Условная схема захвата двухвалентного катиона  $\text{Ba}^{2+}$ , например, криптандом. Благодаря захвату  $\text{Ba}^{2+}$  во внутреннюю полость криптанда наблюдается эффект растворения  $\text{BaSO}_4$  в воде в присутствии криптанда. Справа — криптат бария



краун-эфир в воде растворим, благодаря чему растворяется и «контейнерный» катион (рис. 4).

Не обошлось без синтетических ионофоров и во втором примере — с бензолом и водой. Только в этом случае был использован криптанд, обладающий способностью захватывать в свою внутреннюю полость молекулы воды. В бензоле, следовательно, растворялась не сама вода, а своеобразный «пирожок» — криптанд с водяной начинкой (рис. 5).

Другой пример. Если осуществить реакцию обхвата иона натрия криптандом (А), то образуется сложный



катион (Б), который можно назвать «супертяжелым» катионом щелочного металла. Если бы взаимодействующий с ним анион был электроном, то такое соединение можно было бы назвать очень большим «щелочным металлом» с низким потенциалом ионизации. Как показал французский химик Ж. М. Лен, такой «металл» должен обладать сильными окислительными свойствами и иметь почти свободный электрон. В эксперименте было показано, криптанд (А) сильно увеличивает растворимость

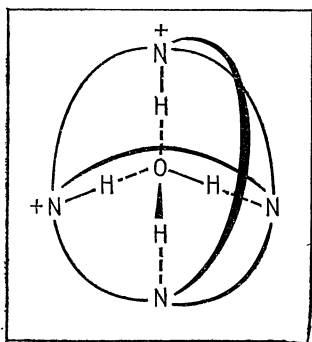


Рис. 5. Схема, показывающая возможность захвата молекулы воды во внутреннюю полость криптанда. Обращает на себя внимание специфичность лиганда к молекуле воды

щелочных металлов во многих органических растворителях (например, бензоле, толуоле). При низкой исходной концентрации (А) растворы содержат катионы (Б) и сольватированные электроны, а также свободные лиганды (А). При дальнейшем растворении электроны исчезают и появляются анионы щелочных металлов ( $\text{Na}^-$ , например), которые можно рассматривать как продукт окисления атома металла сольватированным анионом (Б).

Соли, содержащие катион (Б) и анион  $\text{Na}^-$ , выделены. Это красивые блестящие, похожие на металл, кристаллы золотистого цвета.

В нашей стране работы в области макроциклов идут во многих лабораториях и институтах. На Украине такие работы проводятся в Институте органической химии АН УССР; в Институте физико-органической химии и углехимии АН УССР, в Институте физической химии имени Л. В. Писаржевского АН УССР. Физико-химический институт АН УССР в Одессе — один из центров таких исследований, причем у нас проблемы химии макроциклов составляют главное направление работы института, охватывая все его отделы. Уже сейчас сделано немало нового и интересного как в области синтеза (получение новых краун-эфиров, криптандов и им подобных веществ, изучение их стереохимии и свойств), так и в применении макроциклов на практике. Например, группа наших исследователей во главе с Н. Г. Лукьяненко осуществила «прививку» макроцикла на неорганическую матрицу. К кристаллической решетке неорга-

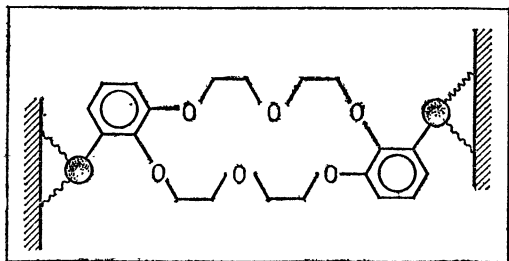


Рис. 6. Дибенз-18-краун-6, «привитый» к неорганической матрице. Это новый материал, который можно использовать для хроматографии, а также в качестве катализатора

нического вещества был химически присоединен краун-эфир. Ситуация напоминает гамак, повешенный между двумя деревьями. Такие краун-эфиры оказались хорошими катализаторами многочисленных химических реакций, причем катализаторами многократного действия и к тому же легко регенерирующими (рис. 6).

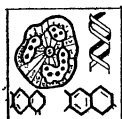
Заметим, что в этом проявилась аналогия с иммобилизованными ферментами. Нетрудно понять, что такие новые системы составляют основу для оригинальных видов хроматографии, новых типов молекулярных сит и т. д.

Можно без преувеличения сказать, что химия и технология макроциклов — это та новая область знания, возникшая и развивающаяся на стыке ряда наук, которая способна внести принципиальные изменения в самые различные технологические процессы.

Будущее химии макроциклов перспективно. Во-первых, все шире будет развиваться и применяться сугубо теоретический подход к решению задач направленного синтеза ионофоров. Математическое моделирование специфических макроциклов для комплексообразования с ионами и молекулами сейчас делает лишь первые шаги. Учет не только стерических (пространственных), но и электронных факторов позволит значительно продвинуться вперед в этом направлении. Моделирование, в свою очередь, откроет новую перспективу для синтеза.

Во-вторых, исключительно интересны разнообразные новые возможности применения макроциклов. О некоторых из них говорилось выше. Следует, однако, иметь в виду: то, что сделано до сих пор, — лишь самые первые шаги на пути реального внедрения в науку и технику макроциклов. Макроциклы будут играть ведущую роль в решении разнообразных задач — от создания минимизированных электронных схем до производства лекарств типа «магической пули», доставляемых системой мембранного транспорта к пораженному органу.

В-третьих, для осуществления всех теоретических и практических целей следует ожидать большого развития молекулярного конструирования (молекулярного дизайна) ионофорных структур (в том числе не только циклических) для решения задач комплексования и переноса ионов и молекул. Расцвет синтеза таких структур на основе молекулярного дизайна и математического моделирования еще впереди.



## Микроорганизмы

повреждают полимеры

### Коррозия и биоповреждения

Поверхностные разрушения твердых тел под воздействием различных внешних факторов называют коррозией. Слово «коррозия» произошло от латинского *corro*, что означает «разъедание»; этот термин предельно точно характеризует сущность обозначаемого им процесса.

Невозможно сколько-нибудь полно перечислить все потери, которые причиняет коррозия в настоящее время. Основной ущерб связан не столько с потерями больших количеств нужных людям материалов, сколько с порчей или выходом из строя разнообразных конструкций. Сплошь и рядом всякого рода поломки происходят в результате того, что те или иные детали, подвергаясь коррозии, утрачивают свои важнейшие свойства и перестают отвечать предъявляемым к ним требованиям. Потери от коррозии усугубляются еще и громадными затратами на антикоррозийные мероприятия.

Наиболее широко известна коррозия металлов, вызываемая физико-химическими факторами среды. Ржавление железа — классический пример подобной деструкции. Но разрушения коррозионного характера могут быть обусловлены и деятельностью некоторых живых организмов. В этом случае коррозию металлов называют биологической или кратко — биокоррозией.

В связи с бурным развитием промышленности резко возросли и коррозионные повреждения. Только из-за биоповреждений человечество теряет почти 3—5% производимых материалов и изделий, что составляет около 45 млрд. долларов в год. Биокоррозионным разрушениям подвергаются металлические подземные, наземные и подводные сооружения. Только из-за подземной биокоррозии железных труб, например, США теряют ежегодно от 500 млн. до 2 млрд. долларов. Убытки от биокоррозии железных дорог в ФРГ достигают ежегодно 50 млн.

марок. Расходы по защите морских сооружений во Франции составляют около 80 млн. франков в год. Великобритания ежегодно теряет от биокоррозии около 5 млн. фунтов стерлингов. Как видим, экономический ущерб, причиняемый биокоррозией, огромен. И более половины биоповреждений (по некоторым данным до  $\frac{3}{4}$ ) наносят микроорганизмы! В нефтедобывающей промышленности даже до 80% биоповреждений относят за счет деятельности бактерий.

Насколько серьезными бывают неприятности, доставляемые нам «безобидными» микробами, показывает случай, происшедший при строительстве киевского метро. Во время сооружения тоннелей метрополитена на одном из участков неожиданно началось ржавление стальных болтов и некоторых креплений чугунной обкладки. Коррозия развивалась настолько быстро, что за короткое время в ряде мест обкладки возникла аварийная ситуация. В мировой практике строительства метрополитенов подобное явление встречалось впервые. Разгадать этот феномен удалось киевским микробиологам. Вначале они предположили, а затем и доказали, что виновниками были обитавшие в районе тоннеля так называемые тионовые бактерии. Эти микроорганизмы в процессе своей жизнедеятельности выделяют серную кислоту, которая и вызывала коррозию металлических крепежных конструкций метрополитена. После того как причина сверхбыстрой коррозии была раскрыта микробиологами, конструкторам удалось предложить инженерное решение, обеспечивающее безопасность и надежность эксплуатации тоннелей.

Таким образом, биокоррозия является составной частью проблемы коррозии материалов. Однако есть одно обстоятельство, которое придает проблеме биоповреждений особую актуальность. Дело в том, что некоторые организмы способны поражать синтетические полимеры, т. е. органические соединения, и могут использовать их как источник питания,

## Полимеры

Мир полимеров велик и разнообразен. Однако все они имеют огромные молекулы, которые состоят из многих элементарных частей — мономеров, соединенных друг с другом подобно звеньям в цепи. Такое своеобразное строение молекул и является тем общим признаком, на основании которого внешне, казалось бы, никак не родственные вещества объединяют в одну группу.

По происхождению различают полимеры природные и синтетические (искусственные). К первым относят соединения с большим молекулярным весом, образующиеся в природе в основном в результате различных биологических процессов, например, натуральные каучук, шелк, целлюлоза, кожа и т. д. Синтетическими, или искусственными, называют полимеры, которые создает человек из низкомолекулярных веществ в результате химических реакций в лабораториях или промышленным способом. Синтетические каучуки, синтетические волокна, пластмассы — все эти детища современной химии есть не что иное, как искусственные полимеры. Кроме собственно полимеров, в состав синтетических полимерных материалов входят различные добавки. Наиболее важные из них: *пластификаторы* — вещества, вводимые для повышения пластичности пластмасс при высоких температурах, а также для повышения упругости и морозостойкости полимера; *стабилизаторы*, уменьшающие скорость старения полимерного материала под влиянием неблагоприятных внешних физико-химических факторов; *наполнители*, которые служат для изменения механических и физических свойств изделия; *красители*.

Синтетические полимеры быстро и прочно вошли в нашу жизнь, в некоторых областях стали поистине незаменимыми. Они позволяют создавать принципиально новые машины и аппараты, снижать себестоимость продукции и повышать производительность труда. В наш век внедрение искусственных полимерных материалов определяет прогресс во всех отраслях народного хозяйства. Немаловажно также и то, что синтетика окружила нас красивыми, легкими, долговечными вещами.

Около 40% химиков мира заняты сейчас созданием искусственных полимеров. Ежегодно они синтезируют не менее 50 тыс. полимерных материалов с заранее заданными свойствами, многие из которых не имеют в

природе даже аналогов. Однако под воздействием микроорганизмов очень часто практически все превосходные свойства искусственных полимеров сводятся на нет. Так что биологические повреждения являются своего рода ахиллесовой пятой, самым уязвимым местом синтетических полимерных материалов.

## Механизмы повреждений полимеров

Искусственные полимеры поражаются главным образом бактериями и плесневыми грибами. Плесневые грибы знакомы каждому. Это они покрывают пушистым налетом корки старого хлеба, образуют темные пятна на сырых стенах и т. д. Сейчас известно до 15 000 видов грибов, способных размножаться на органических и неорганических материалах и, следовательно, разрушающих их.

Вопрос о том, каким образом мягкие и нежные организмы ухитряются разрушать прочнейшие синтетические материалы, — бесспорно один из интереснейших в проблеме биоповреждений полимеров. Микробам, как и всем другим живым существам, свойствен обмен веществ (метаболизм). Их клетки питаются и дышат, поглощая при этом соответствующие вещества из внешней среды, а продукты своей жизнедеятельности (метаболиты) выводят наружу. Обмен веществ как раз и является тем ларчиком, в котором скрыта тайна разрушительных способностей микроорганизмов.

Большинство исследователей основную роль в деструкции полимерных материалов отводят ферментам, вырабатываемым микробами-разрушителями. Ферменты, или энзимы, вещества белковой природы, способны в десятки и сотни тысяч раз ускорять (катализировать) медленно протекающие химические реакции. Каждый фермент может ускорять либо только одну, либо несколько сходных реакций. Как показали исследования, многие микроорганизмы — возбудители биоповреждения выделяют энзимы во внешнюю среду. Более того, было обнаружено совершенно четкое соответствие между составом ферментов, продуцируемых какими-то микробами, и типом полимерного материала, поражаемого данной разновидностью. Например, бумагу разрушают в основном продуценты целлюлазы (фермента, обуславливающего расщепление целлюлозных молекул); де-

струкцию резины и битумов вызывают микробы, производящие эстеразы — энзимы, катализирующие распад эфирных связей, и т. д. Все эти факты убедительно свидетельствуют, что ферментативная атака — один из важнейших механизмов биокоррозии.

Кроме ферментов, очень сильное деградирующее действие на полимерные материалы оказывают выделяемые плесневыми грибами органические кислоты. Грибки могут накапливать в среде кислоты: лимонную, щавелевую, янтарную, уксусную, глюконовую, молочную, фумаровую в концентрациях, составляющих до 50% от общего количества потребленного сахара. Продуцируемые плесенью кислоты способны разрушать бумагу, капрон и другие полимеры, вследствие чего значительно снижается их качество. При совместном развитии на полимерных материалах нескольких видов плесневых грибов они могут обмениваться производимыми органическими кислотами. В результате кислоты, вырабатываемые на данном полимере одними грибами, могут быть использованы как источник углерода другими видами. Тем самым обеспечиваются подходящие жизненные условия на синтетическом материале даже для таких грибов, для которых этот полимер был бы непригодным, живи они «вне коллектива». Подобное явление наблюдается, в частности, при выращивании грибов на полиэтилене, полистироле и фенопластах.

Развиваясь на пластмассах, грибы обычно выделяют значительное количество углекислоты, которая также может участвовать в деструкции пластиков. Изменение товарных качеств материалов может происходить и под действием различных пигментов, обильно выделяемых во внешнюю среду плесневыми грибами. На полимерных материалах часто обнаруживают такие продукты жизнедеятельности, как аминокислоты и витамины. Но эти метаболиты скорее всего служат лишь питательным субстратом для дальнейшего роста плесени и не оказывают сколько-нибудь существенного разрушающего действия на полимеры.

Иногда можно наблюдать механическое разрушение полимеров гифами гриба. Развиваясь на благоприятном питательном субстрате, мицелий начинает внедряться в различные изъявления поверхности, трещины полимера или лакокрасочного покрытия и как бы пробивает толщу материала, т. е. происходит явление, аналогичное



тому, когда трава, прорастая, пробивает асфальтовые покрытия.

Некоторые исследователи полагают, что процесс биоповреждения синтетических полимерных материалов может развиваться только после того, как в их структуре произойдут определенные изменения, обусловленные действием различных факторов среды. Для подобных утверждений имеется немало оснований. Например, полиэтилен обычно подвергается биологическому разрушению лишь тогда, когда этот материал набухает и в нем появляются низкомолекулярные фракции. Установлено также, что устойчивость пластиков к биокоррозии значительно уменьшается при старении этих синтетических полимеров, т. е. при изменении их физико-химических свойств. Аналогичные результаты получены в экспериментах с масляными и нитроцеллюлозными покрытиями, с полиамидами. Тем не менее вопрос о соотношении физических и биологических факторов в деструкции полимерных материалов пока еще нельзя считать решенным окончательно.

Глубокое и детальное познание механизмов биоповреждений синтетических полимеров — дело будущего. Но уже сейчас очевидно, что это многосторонний процесс, представляющий собой единый комплекс биохимических и физических явлений. «Рот» и «зубы» у грибов и бактерий, оказывается, устроены гораздо сложнее, чем у самых агрессивных хищников,

## «Болезни» полимеров

Биоповреждение, эта своего рода болезнь материалов, разумеется, не протекает бесследно. Иногда микроорганизмы просто портят внешний вид изделий из светлоокрашенных синтетических полимеров, вызывая их пигментацию. Это, пожалуй, наиболее легкая форма биоповреждения, а вот ее последствия имеют более серьезный характер. Под влиянием плесени значительно ускоряется старение пластмасс. Так, зараженный грибами полиуретан уже через 12 недель после выдерживания во влажной камере при 30°C терял свои амортизационные свойства, быстро раскалывался под давлением и при растяжении. У большинства светящихся пластмасс микробиологическая деструкция вызывает существенное ослабление люминесцентных свойств.

Обрастание плесневыми грибами оптических материалов, представляющих собой обычно неорганические полимеры, приводит к изменению их коэффициентов светопропускания и светорассеяния. У некоторых оптических приборов в период наиболее обильного развития на них плесени коэффициент светопропускания может уменьшаться на 9—19%, а коэффициент светорассеяния увеличиваться на 50—60%.

Поражение плесенью электроизоляционных материалов ухудшает их диэлектрические свойства. Высокое содержание воды в клетках грибов (до 90%) может вызвать поверхностные перекрытия между токоведущими частями проводов и кабелей. Выделяемые микроорганизмами в процессе жизнедеятельности метаболиты обладают высокой электропроводностью. Это приводит к уменьшению удельного поверхностного и объемного сопротивлений, увеличению диэлектрических потерь в изоляционном материале, пораженном плесенью.

Особенно ощутимый вред микроорганизмы наносят материалам и оборудованию радиоэлектронной промышленности. Здесь даже ничтожное обрастание изделий плесневыми грибами может вызвать необратимые изменения в параметрах и характеристиках схем, в особенности микросхем. Это, в свою очередь, зачастую приводит к поломкам и даже к полному выходу из строя радиоэлектронных приборов в целом.

Насколько разнообразны по своим свойствам производимые сейчас синтетические полимерные материалы, настолько же многочисленны и типы повреждений, причиняемых им микроорганизмами. Поверхностная биодеструкция не менее «интернациональная болезнь» среди полимеров, чем грипп среди людей. И подобно тому, как в разной степени закаленные люди неодинаково устойчивы к эпидемиям, полимеры различного строения и состава отличаются друг от друга по восприимчивости к действию биоразрушителей.

## От чего зависит устойчивость полимеров к биоповреждениям

Вопрос, в какой степени тот или иной материал подвержен биологической деструкции, интересует многих специалистов. Располагая этой информацией, можно с

высокой степенью уверенности решать такие проблемы, как возможность использования нового материала в каких-либо конструкциях без ущерба для их надежности, определение климатических условий, в которых допустима эксплуатация изделий из какого-то полимера, и т. д. В практическом отношении задача выяснения «слабых мест» у искусственных полимерных материалов по отношению к биоповреждению чрезвычайно важна. Этой теме посвящены многочисленные исследования, и их поток непрерывно растет.

Биокоррозионно устойчивые материалы способны противостоять росту микроорганизмов на поверхности образца, а также сохранять свои свойства в процессе длительного воздействия агентов биоповреждения.

Наиболее быстро разрушаются материалы, в состав которых входят питательные для микроорганизмов вещества: древесина, растительные масла; ткани из растительных волокон и т. д. Микробы способны полностью деформировать и разрушить такие материалы. А вот плесневые грибы могут поражать даже изделия, которые не содержат в своем составе никаких «съедобных» соединений. В этих случаях материалы разрушаются под воздействием продуктов метаболизма грибов. Даже очень тонкий слой пыли на поверхности материала может служить хорошей питательной средой для плесени, особенно после увлажнения.

Между степенью биоповреждения материала и его химической структурой имеется определенная зависимость. Так, полиуретаны с простой эфирной связью поражаются грибами сильнее, чем со сложной эфирной связью. Присутствие простой эфирной связи облегчает расщепление и использование полимеров. Устойчивость полимеров зависит от их молекулярного веса. Чем меньше молекулярный вес полимера, тем больше низкомолекулярных фракций входит в состав смол, и тем меньше они устойчивы к действию микроорганизмов. Полиэтилен низкой плотности (мол. масса 50—60 тыс.) менее подвержен биоразрушениям, чем полиэтилен высокой плотности (с мол. массой 10—20 тыс.). Немаловажно строение углеродной цепочки: прямое, разветвленное, замкнутое в кольцо. С этой точки зрения двухосновная себациновая кислота, имеющая неразветвленную структуру, более доступна, чем ароматическая фталевая. Диолы с неразветвленной структурой и гидроксильные

группы на смежных и конечных атомах углерода лучше всего поддерживают рост плесневых грибов.

Способность к биодеструкции зависит от степени замещения, длины цепи между функциональными группами, конформационной гибкости полимерных цепей, изменяющихся при введении заместителей. Полимерные материалы, содержащие алкилбензосульфонаты, микроорганизмы используют как источник углерода и серы с помощью ферментов — оксидаз, синтетаз и дегидрогеназ. Гомогенные полимерные материалы гораздо более биостойки, чем гетерогенные системы.

По-видимому, разрушающему действию микроорганизмов подвержены преимущественно не сами полимеры, а пластификаторы. Некоторые авторы отмечают, что пластификаторы — себацинаты, адипаты, сукцинаты, азенаты — неустойчивы к воздействию микроорганизмов, фталаты частично устойчивы, фосфаты — наиболее устойчивый компонент.

Устойчивость пластификаторов зависит от длины цепочки кислотного компонента. Производные дикарбоновых кислот стойки к воздействию плесневых грибов, если число углеродных атомов в цепочке не превышает 10. К таким соединениям относятся производные янтарной и адипиновой кислот, производные лимонной и аконитовой кислот, а также гликокола и гликолевой кислоты, не содержащие алифатических цепочек в 10 и более углеродных атомов.

Биостойкость синтетических полимерных материалов зависит и от входящих в их состав наполнителей. Синтетические пластмассы, которые производят с органическими наполнителями: гетинакс, пресспорошки с древесной мукой или текстильными обрезками и т. д., как правило, плесневеют в значительно большей степени, чем пластмассы с наполнителями неорганической природы (стеклопластики, пресс-порошки с асбестом, кварцем и пр.). Поэтому в свое время было предложено использовать только неорганические наполнители при производстве пластмасс, изделиям из которых предстоит работать в тропиках, т. е. там, где процессы биоповреждений протекают особенно интенсивно. Но не так давно стало известно, что в условиях влажного климата материалы даже с минеральными добавками подвергаются действию плесени, особенно, если поверхность изделия загрязнена.

Те же закономерности характерны и в отношении биологической устойчивости стабилизаторов: бактерии и грибы разрушают преимущественно органические соединения и почти не разрушают минеральные. Наименее устойчивы стабилизаторы — производные высших жирных кислот (масляной, лауриновой, рицинолевой и стеариновой). Некоторые из них, особенно производные триакрилолова, обладают антимикробной активностью, широко применяемые соединения диакрилолова — нейтральны. Вместе с тем, некоторые стабилизаторы органической природы, например эфиры малеиновой, фталевой и фосфорной кислот, почти недоступны для микроорганизмов как источники углерода. Но всякого рода загрязнения обычно делают уязвимыми и эти стабилизаторы.

У синтетических полимеров много «уязвимых мест», настолько много, что создать абсолютно биостойкий полимерный материал практически невозможно. Правда, отдельные синтетики, производство которых освоено совсем недавно, вроде бы не поражаются микробами. Но это, очевидно, лишь до поры, до времени. Микроорганизмы способны изменять состав выделяемых ферментов и метаболитов, приспособляясь, таким образом, к новым, ранее недоступным источникам питания. Так что все синтетические полимерные материалы нуждаются в защите от микробов-разрушителей.

## Защита от биоповреждений

Медики прилагают огромные усилия, чтобы о возбудителях наших недугов мы могли говорить только в прошедшем времени. В профилактике микробиологических повреждений такой подход не приемлем. Дело в том, что микробы-разрушители играют важнейшую роль в динамике веществ биосферы, участвуя в таких процессах, как самоочищение вод, воздуха, почвы. Поэтому меры защиты от них должны быть локальными, не разрушающими окружающей среды, а кроме того, безопасными для людей, эффективными, рентабельными и, наконец, удобными в применении.

Для стерилизации жидких сред часто используют физические и механические методы. Так, в топливе и смазках можно уничтожать микробы с помощью жестких электромагнитных излучений. Будучи губительным

для грибов и бактерий, излучение вместе с тем не адсорбируется средой и не изменяет ее свойств. Достаточно надежно и дешево можно предохранить жидкости от поражения микроорганизмами, пропуская их через бактериальный фильтр. Такая процедура позволяет механически извлечь из среды подавляющее большинство имеющихся в ней микробов.

Однако применительно к твердым синтетическим полимерам подобные методы стерилизации не всегда пригодны. Наиболее эффективна в таких случаях химическая защита: использование токсичных, ядовитых для грибов и бактерий веществ — биоцидов, или, как их называют иначе, антисептиков. В некоторых случаях биоциды наносят на поверхность материала в виде паст. Но такой способ защитной обработки создает много неудобств, так как пасты, особенно вязкой консистенции, существенно затрудняют работу с покрытыми ими изделиями. Кроме того, под воздействием влаги и воздуха антисептики быстро теряют свои токсические свойства и на поверхности материала фактически остается лишь наполнитель пасты. А наполнитель, как известно, не только не подавляет рост микроорганизмов, но даже способствует их развитию, поскольку он хорошо поглощает влагу и удерживает пыль. Поэтому биоцидные пасты как средство борьбы с биоповреждениями сейчас применяют очень ограниченно, их используют в редких случаях для кратковременной защиты материалов от поражения микроорганизмами.

Наиболее широко в настоящее время распространен метод введения антисептиков в полимерный материал в процессе его производства, т. е. в качестве своего рода антимикробных добавок. Наилучший эффект в этом случае достигается при введении биоцида непосредственно в поражаемый микробами компонент пластмассы. Такая форма химической защиты от биоповреждений несомненно очень удобна. Но она не так проста, как это может показаться с первого взгляда.

## Биоциды — «антимикробные добавки»

Далеко не любой антисептик можно и стоит вводить в полимеры. Для этих целей пригодны только такие соединения, которые, обладая биоцидным действием, отвечают еще и следующим основным требованиям:

1) хорошо смешиваются с материалом или его составными частями, чтобы обеспечивалось равномерное распределение эффективной концентрации в массе;

2) не улетучиваются при термической обработке материала;

3) не вступают в реакцию с полимером и другими добавками;

4) не оказывают влияния на физико-химические свойства изделий;

5) не ускоряют старение полимера;

6) эффективно защищают материал от микроорганизмов в малых концентрациях, поскольку большие дозы биоцида могут отрицательно сказаться на свойствах изделий;

7) представляют собой неполярные соединения, если к материалу предъявляются особые требования в отношении электроизоляционных и диэлектрических свойств;

8) не извлекаются из материала водой, малолетучи и с достаточной продолжительностью эффективности;

9) при введении в полимер не влияют существенно на технологический процесс;

10) безвредны для человека в готовом изделии.

Сейчас известно и испытано на самых различных материалах около 3000 антисептиков. Среди них различают бактерициды (ядовитые для бактерий) и фунгициды (ядовитые для грибов). И бактерициды, и фунгициды очень разнообразны по своему химическому строению.

Из *органических* антисептиков прежде всего следует назвать салициланилид. Это соединение применяют в СССР в промышленных масштабах для защиты от биоповреждений пластифицированных поливинилхлоридных материалов. Салициланилид как антимикробная добавка обладает массой превосходных свойств: он плохо растворяется в воде, вполне стабилен при нагревании, достаточно биоциден в концентрациях 3—8% и при этом сравнительно дешев. Некоторые исследователи утверждают, что еще более эффективна цинковая соль салициланилида. Другие рекомендуют использовать ди- и три-бромпроизводные этого вещества. Так или иначе, но неоспоримые достоинства соединений салициланилида — высокая стабильность к внешним условиям, малая токсичность для людей и, наконец, экономичность — делают эти вещества одними из удобнейших для введения в синтетические полимеры. Хорошими антисептиками

являются и четвертичные аммониевые основания, которые представляют собой высокомолекулярные соединения азота и относятся к числу поверхностно-активных веществ. Повышают устойчивость полимерных материалов к микробиологической деструкции некоторые производные бензола и фенола, хлорорганические вещества, а также ряд эфиров органических кислот.

В мировой практике широко используют для борьбы с биоповреждениями *металлорганические соединения*. Известно, что катионы почти всех тяжелых металлов высокотоксичны для микроорганизмов. Если же расположить металлы в один ряд в порядке снижения их биоцидного действия, то он будет выглядеть следующим образом:

$\text{Ag} > \text{Hg} > \text{Cs} > \text{Fe} > \text{Cu} > \text{Pb} > \text{Zn} > \text{Sr} > \text{Zr} > \text{Rb}$

Иногда для стерилизации в синтетические полимеры вводят антибиотики. Неплохие результаты были получены при добавлении антибиотиков в системы на основе эпоксидной смолы. В то же время оказалось, что в качестве фунгицидных добавок антибиотики все-таки малопригодны. Многие из них довольно нестойки и обладают узким спектром действия. Наконец, антибиотики пока еще сравнительно дороги.

Идеальный антисептик, который бы в полной мере отвечал всем требованиям, предъявляемым к биоцидным добавкам, пока еще не найден. Неизвестно и такое вещество, которое было бы пригодно для защиты от биокоррозии любого синтетического полимера. Поэтому сейчас для различных групп полимерных материалов приходится использовать и различные антисептики.

Поиск подходящей антимикробной добавки — задача не из легких. Нередко испытываемые биоциды реагируют с компонентами полимера, в результате чего их токсические свойства частично или полностью утрачиваются. Образующиеся при этом соединения, как правило, вполне пригодны для микробов в качестве источников энергии. Таким образом, введение антисептика может не только не повысить устойчивость материала к биокоррозии, но даже, наоборот, снизить ее. Многие биоцидные добавки теряют свою токсичность при термической обработке, необходимой для осуществления процесса полимеризации синтетического материала. В частности, оловоорганические соединения утрачивают



свою антисептическую активность после воздействия высоких температур из-за изменения структуры некоторых функциональных групп, которые определяют биологическое действие этих веществ.

Некоторые биоциды при высоких температурах разлагаются, и после полимеризации их количество в полимерном материале становится недостаточным для защиты изделий от развития на них грибков. Последствия воздействия высоких температур на биоцидные добавки особенно опасны, ибо некоторые антисептики в малых концентрациях стимулируют рост и развитие микроорганизмов. Некоторые фунгицидные добавки снижают качество пластмасс. При выборе защитных веществ приходится учитывать также и условия эксплуатации изделий. Так, фунгицид  $\alpha$ -нафтохинон делает полимерные покрытия очень невлагостойкими. Тем самым это биоцидное соединение создает благоприятные условия для развития грибков на изделиях даже при обычной влажности. А вот фунгицидная активность оксипропилона, наоборот, повышается при увеличении влажности атмосферного воздуха. Так что одни и те же внешние факторы на эффективность действия различных биоцидов могут влиять противоположным образом. Это обстоятельство существенно осложняет проблему поиска хорошей антимикробной добавки для синтетических полимеров.

Немаловажны также и сроки хранения полимерного материала и изделий из него. Нередко предпочтение отдают фунгицидам, имсущим большую упругость пара. Такие антисептики способны действовать даже на некотором расстоянии и предохранять от появления плесени не только сам образец, но и небольшую зону вокруг него. Однако фунгициды с большой упругостью пара обладают незначительным сроком действия. Поэтому, когда необходимо защитить от биоповреждения полимерные материалы, предназначенные для длительного хранения, от таких антисептиков приходится отказываться.

Но вот после серии проб и испытаний подходящий для защиты данного полимера биоцид наконец-то найден. Казалось бы, на этом можно поставить точку. Только не тут-то было! Микроорганизмы обладают удивительной способностью адаптироваться, приспосабливаться к антисептикам. И тогда приходится начинать все

сначала. Иногда в полимеры вводят не одну, а две-три биоцидные добавки одновременно. Однако, во-первых, такой метод защиты обходится довольно дорого, а во-вторых, микроорганизмы хотя и дольше, но в конце концов приспособляются и к двум, и к трем антисептикам. Где же выход из кризиса, возможен ли он вообще? По-видимому, единственный реальный путь к решению данной проблемы заключается в разработке методов быстрого, целенаправленного подбора подходящих биоцидов. А это, в свою очередь, просто невысказано без знания механизмов токсического воздействия антисептиков на обмен веществ у микроорганизмов.

## Биохимия взаимодействия «биоцид—микроб»

Механизмы действия большинства биоцидов к настоящему времени изучены крайне недостаточно. Тем не менее уже сейчас можно с полной уверенностью утверждать, что токсичность фунгицидов и бактерицидов обусловлена прежде всего их воздействием на те или иные стороны обмена веществ у микробов. Методы максимально эффективного использования фунгицидов, синтез новых фунгицидов высокой активности возможны лишь при глубоком знании механизмов их действия на обмен веществ, метаболизм плесневых грибов, процессов, в результате которых наступает гибель грибов или по крайней мере резкое торможение их роста. Эти знания необходимы для научно обоснованного, планомерного решения задач и химикам, синтезирующим новые фунгициды, и тем, кто их использует в различных отраслях народного хозяйства.

Известно, что почти все процессы, все реакции обмена веществ любого живого организма (в том числе и плесневых грибов) катализируются ферментами, протекание любой биохимической реакции возможно лишь при наличии в организме того или иного фермента. В связи с этим гибель грибов при обработке фунгицидами в большинстве случаев обусловлена ингибированием ферментов, потерей их активности в результате взаимодействия с фунгицидами.

В настоящее время известно более 1000 различных ферментов. Наряду с индивидуальной специфичностью им присущ и ряд общих свойств: все они простые или сложные белки, их способность к катализу обусловлена

определенным сочетанием в пространстве некоторых аминокислот в результате свертывания белковой нити в клубок, т. е. образования третичной структуры.

Все те соединения, которые вызывают денатурацию белков, их коагуляцию, осаждение, приводят к потере ферментами каталитической активности. Клубок белковой нити при этом разматывается, аминокислоты каталитического центра далеко отходят друг от друга, каталитический центр перестает существовать. В закреплении, удержании пространственной клубкообразной структуры белков существенную роль играют водородные связи и гидрофобные взаимодействия. Вещества, разрушающие эти связи, инактивируют ферменты. Денатурацию и осаждение ферментов вызывают, например, мочевины, ТХУ, спирты, дубильные вещества, соли тяжелых металлов (Sn, Zn, Ag, Hg, Cd), многие поверхностно-активные вещества (катапин, этоний). Однако для подавления ферментов не обязательно денатурировать всю молекулу, достаточно заблокировать функциональные группы активного центра. Для этого требуются небольшие концентрации биоцидов, но нужно, чтобы они специфически взаимодействовали.

Ферменты очень чувствительны к окислителям. Инактивацию вызывают даже слабые окислители типа перманганата и  $H_2O_2$ , а также молекулярный хлор, йод. Обязательные компоненты молекул некоторых ферментов — катионы металлов, прежде всего железа, цинка, меди, молибдена. Поэтому соединения, образующие комплексы с металлами, сильно подавляют активность металлосодержащих ферментов. Такого рода действием обладают оксихинолин (оксин), фенантролин, диэтилтиокарбамат, а также широко известные фунгициды группы дитиокарбаматов.

Очень многие антибиотики, которые можно добавлять в полимерные материалы, также подавляют биосинтез белков, нуклеиновых кислот и такой важнейший процесс в системе обмена веществ у микроорганизмов, как дыхание. Процесс дыхания условно можно разделить на два этапа: первый — расщепление молекул соединений, служащих энергетическим сырьем (углеводы, органические кислоты и др.) на более мелкие молекулы; второй — аккумуляция энергии, высвобождающейся при измельчении веществ на первом этапе. Судя по результатам проводившихся опытов, обе эти стадии

дыхательного акта доступны для биоцидов. Так, горьковские исследователи (Анисимов А. А. и др.) обнаружили, что довольно обширная группа фунгицидов снижает активность ряда ферментов гликолиза и цикла трикарбоновых кислот — важнейших систем реакций первого этапа дыхания.

Как видим, биоциды блокируют самые различные звенья в цепи обмена веществ у микроорганизмов. Тем не менее первичный механизм токсического воздействия на метаболизм у многих антисептиков один и тот же — повреждение молекул ферментов. Вероятнее всего, биоциды выводят из строя ферменты, взаимодействуя с так называемыми активными группировками в их молекулах, которые в сущности и обуславливают каталитическую активность энзимов. В частности, способность к инаktivации ферментов подобным образом сейчас точно установлена для биоцидных соединений, содержащих в своих молекулах атомы тяжелых металлов и галогенов. Однако некоторые антисептики, например, серосодержащие фунгициды, по-видимому, могут тормозить биохимические реакции и не взаимодействуя непосредственно с ферментами.

Действие биоцидов на грибы может быть очень разносторонним. В ряде случаев под влиянием этих ядов повреждается структура клеток мицелия. Фунгициды нарушают целостность, резко изменяют физические свойства клеточной оболочки грибов, прежде всего ее пластичность, в результате чего нити мицелия искривляются, скручиваются, прекращается их рост, нарушается проницаемость плазматических мембран в мицелии грибов, что ведет к искажению и торможению многих процессов обмена веществ. Таким же образом, видимо, действуют фунгициды из группы поверхностно-активных веществ.

Некоторые бактерициды и фунгициды угнетают деление микробных клеток. Механизмы этого явления пока еще малопонятны, но предполагают, что оно обусловлено взаимодействием молекул биоцидов с определенными группировками белков, входящих в состав хромосом. Воздействие органических фунгицидов приводит иногда к наследственным изменениям строения и формы живой клетки, к задержке роста и образования спор, к деформации и увеличению ядра. Способность какого-либо соединения ингибировать ферменты грибов

или резко нарушать, прекращать какие-то другие жизненные процессы и функции не всегда означает, что это соединение — хороший фунгицид. Чтобы быть таковым, оно должно хорошо проникать к месту своего действия (внутри клетки или на ее поверхность) и накапливаться там в необходимой концентрации. К сожалению, в проблеме проницаемости живых клеток еще много белых пятен, поэтому не во всех случаях здесь можно построить определенные прогнозы для того или иного соединения. Однако уже бесспорно, что наряду с пассивным поступлением веществ в живую клетку, подчиняющимся законам диффузии и осмоса, существуют активные системы переноса, обеспечивающие поглощение вещества клеткой и накопление его с использованием энергии дыхательных процессов.

Диффузионное проникновение неэлектролитов в клетку идет в 100—10 000 раз медленнее, чем их диффузия через слой воды такой же толщины. Для молекул неэлектролитов с массой более 70 и диаметром более 0,5 нм скорость диффузии в живую клетку обратно пропорциональна квадратному корню из молекулярной массы и прямо пропорциональна растворимости в липидах (жирах и жироподобных веществах). Последнее объясняется тем, что мембраны живых клеток имеют гидрофобную липидную (жировую) основу. Молекулы с массой менее 70 проникают не в соответствии с их жирорастворимостью, а значительно быстрее. Предполагают, что они проникают через поры в липидном (жировом) слое мембран. Диаметр этих пор должен быть примерно 0,5—0,8 нм. Видимо, эти поры возникают временно, электронно-микроскопически они не улавливаются.

Во многих случаях проникновение электролитов в живую клетку тем более затруднено, чем больше электрический заряд данного иона. В частности установлено, что, как правило, проницаемость анионов тем выше, чем меньше степень диссоциации данной соли. Однако все перечисленное закономерно лишь при условии, что этот процесс идет по градиенту концентрации, в сторону ее уменьшения. В то же время очень часто в природе этот процесс идет против градиента концентрации и тогда указанные закономерности не действуют или по крайней мере бывают существенно искажены. В этих случаях активный транспорт идет с использованием энергии дыхания, за счет которой особые вещества мем-

бран, называемые «переносчиками» (чаще всего это некоторые белки), захватывают проникающие молекулы по одну сторону мембраны и транспортируют через мембрану на ее другую сторону. Таким путем могут поступать в клетку и соли, и органические вещества. Однако активный транспорт в основном характерен для питательных веществ клетки, поступление которых необходимо организму. Для этого вида мембранного транспорта характерна высокая специфичность, один переносчик транспортирует только одно вещество или небольшую группу близких по строению.

Следует помнить, что нерастворимые вещества тоже могут поступать в живой организм в виде твердых небольших частиц. Это происходит путем обволакивания, окружения таких частиц внешней мембраной клетки с дальнейшим выталкиванием внутрь клетки. Такой путь поступления называют пиноцитозом.

В природных условиях все перечисленные пути проникновения веществ в живую клетку зачастую функционируют одновременно, доля значения каждого из них меняется во времени, зависит от условий, свойств данных клеток и т. д. Поэтому прогнозировать характер поступления того или иного фунгицида в мицелий гриба практически невозможно, требуется проведение специальных экспериментов. Интересные результаты получены Норманом Дурамом (Оклахома). Он синтезировал многочисленные гетероциклические биоциды и показал, что с увеличением гидрофобности этих соединений биоцидность резко возрастает.

Таким образом, эффективность того или иного фунгицида во многом зависит от его способности проникать в живую клетку гриба. Эта способность в некоторых случаях связана со степенью гидрофобности данного фунгицида, в других — со степенью диссоциации, но в целом это явление имеет очень сложный характер.

Мы рассказали только о тех механизмах токсического воздействия биоцидов на микроорганизмы, которые сейчас более или менее известны. На самом же деле их, очевидно, гораздо больше. Например, в самое последнее время начали появляться сведения о том, что фунгициды могут быть генетическими ядами и повреждать наследственный аппарат микробов. Так что даже о самих принципах взаимодействия «биоцид—микроб» нам еще известно далеко не все, а тем более о деталях.

## Организация исследований по борьбе с биоповреждениями в СССР

Борьба с биологической деструкцией промышленных материалов и изделий — задача большого народнохозяйственного значения. В нашей стране этой проблемой занимаются свыше 250 научных и научно-производственных организаций различных министерств и ведомств. Все работы координируются Научным советом по биоповреждениям при секции химико-технологических и биологических наук Президиума АН СССР, председатель Совета сейчас доктор биологических наук В. Д. Ильичев.

В ряде крупнейших вузов страны, в том числе Московском и Горьковском университетах, созданы лаборатории по биоповреждениям, работающие в тесном контакте с заинтересованными предприятиями и промышленными объединениями. Исследования проводятся в соответствии с единым координационным планом, разрабатываемым на пятилетку. При Межведомственном совете по коррозии и защите металлов имеется секция «Биокоррозия». Интересные исследования по биоповреждениям проводят в ряде республиканских академических институтов. За последние 10 лет в СССР по проблеме биоповреждений были проведены две всесоюзные конференции, две всесоюзные школы, ряд тематических и региональных совещаний по обмену опытом; издано несколько сборников, посвященных отдельным направлениям темы. Библиотека по естественным наукам АН СССР выпускает библиографический указатель «Биоповреждения». Наиболее значительные достижения в этой области экспонируются на ВДНХ СССР в павильоне «Биология», где организовывалась передвижная тематическая выставка.

Экономический эффект от внедрения в различные отрасли народного хозяйства разработанных рекомендаций составляет многие миллионы рублей.

В последнее время в целях дальнейшего улучшения, расширения и координации работ в области защиты промышленных материалов от биоповреждений, а также в целях создания более тесных связей науки с производством в ряде министерств создаются многолетние целевые комплексные программы. В частности, такая программа функционирует в рамках министерства Высшего

и среднего специального образования РСФСР по проблеме «Биологические повреждения промышленных материалов». Головной организацией является кафедра физиологии растений и биохимии Горьковского государственного университета. В эту программу входит более 20 различных организаций (научно-исследовательские институты, высшие учебные заведения, производственные объединения). На базе этой программы решаются следующие основные задачи: идентификация и выделение агентов биоповреждений; изучение механизмов биологического разрушения материалов; целенаправленный и планомерный поиск эффективных средств защиты материалов от биоповреждений.

Успехи в разработке практических методов защиты материалов от биоповреждений были бы невозможны без больших достижений в создании теоретических основ проблемы биоповреждений. В настоящее время составляется каталог микроорганизмов, поражающих полимерные материалы в условиях их эксплуатации. Изучают действие экологических факторов на степень биологических повреждений. Серьезно исследуют взаимодействие таких процессов, как биоразрушение и химическое старение полимеров.

Несмотря на достигнутые успехи, проблема защиты промышленных материалов и конструкций от биоразрушений несколько не утратила своей остроты и актуальности. Она по-прежнему остается областью напряженных творческих поисков, одной из «горячих точек» современной науки. Борьба человека с биоповреждениями продолжается.



## СОДЕРЖАНИЕ

Ю. А. Овчинников. Сегодня и завтра физико-химической биологии . . . . .	3
С. Е. Северин. Успехи физико-химической биологии . . . .	6
Н. М. Эмануэль. О кинетическом подходе в изучении явлений природы . . . . .	18
В. Т. Иванов. Биологически активные пептиды и их будущее в медицине . . . . .	26
А. В. Богатский. Настоящее и будущее химии макроциклов	32
А. А. Анисимов, В. Ф. Смирнов, А. П. Веселов. Микроорганизмы повреждают полимеры . . . . .	43

Составитель — Л. Устинова

### НА ГРАНИ ХИМИИ И БИОЛОГИИ

Редактор И. Тужилина

Заведующий редакцией естественнонаучной литературы А. Нелюбов

Мл. редактор Л. Готт

Художник Н. Константинова

Худож. редактор Т. Егорова

Техн. редактор И. Шабратова

Корректор Н. Мелешкина

ИБ № 4541

Сдано в набор 18.02.82. Подписано в печать 30.04.82. А 11109. Формат бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бумага тип № 3. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 3,36. Усл. кр.-отт. 3,57. Уч.-изд. л. 3,34. Тираж 38 600 экз. Заказ 363. Цена 11 коп. Издательство «Знание». 101835, ГСП, Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Индекс заказа 826105. Типография Всесоюзного общества «Знание». Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4.

## ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Брошюры этой серии в розничную продажу не поступают, поэтому своевременно оформляйте подписку. Подписка на брошюры издательства „Знание“ ежеквартальная, принимается в любом отделении „Союзпечати“.

Напоминаем Вам, что сведения о подписке Вы можете найти в „Каталоге советских газет и журналов“ в разделе „Центральные журналы“, рубрика „Брошюры издательства „Знание“.



# ЗНАНИЕ

НОВОЕ  
В ЖИЗНИ, НАУКЕ, ТЕХНИКЕ