

УДК 595.7; 577.17

ТЕРПЕНОИДНЫЕ ФЕРОМОНЫ И ГОРМОНЫ:
ИХ ЭВОЛЮЦИЯ И БИОСИНТЕЗ

Г. Левинсон*

Биосинтез полизопреноидных молекул был возможен уже около двух с половиной миллиардов лет назад, так что эти вещества могли принять на себя функции феромонов и гормонов на достаточно ранних ступенях эволюции. Для объяснения роли терпеноидных соединений как веществ химической коммуникации у одноклеточных и многоклеточных организмов используется гипотеза Холдейна, согласно которой феромоны являются прямыми предшественниками гормонов. Терпены (или) стероиды выполняют, например, в организмах грибов функции феромонов, в организмах высших растений — роль гормонов, в организмах членистоногих они могут выполнять обе вышеуказанные функции. В случае некоторых изопреноидных соединений наблюдается перекрывание феромональной и гормональной функции у организмов, принадлежащих иногда даже к одному виду. Биосинтез терпеноидных соединений, осуществляющих передачу информации по химическим каналам связи, а также регулирующих рост и воспроизведение живых организмов, весьма экономичен: у многочисленных видов, находящихся на различных уровнях филогенеза, повторяются все или большая часть однотипных ферментативных реакций. Хотя у ряда классов беспозвоночных отсутствуют некоторые ферментные системы, необходимые для биосинтеза стеринов, эти соединения являются незаменимыми компонентами пищи подобных животных, насекомые способны синтезировать такие биологически важные терпеноиды, как пахучие вещества тревоги, защиты и сбора, а также ювенильный гормон. Те виды, незаменимыми компонентами пищи которых являются стерины, используют их в качестве предшественников гормонов линьки и феромонов (*резюме автора*).

Библиография — 128 наименований.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ ТЕРПЕНОИДОВ

Анализ ископаемых подтвердил гипотезу о том, что биосинтез терпеноидных соединений имел место, по-видимому, уже около 2 миллиардов лет назад. По данным Кальвина¹ в органических включениях, найденных в суданском сланце, возраст которого $2,5 \times 10^9$ лет, были обнаружены изопреноиды с 18, 19, 20 и 21 углеродными атомами, а также C_{27} - C_{28} - и C_{29} -стераны. Возраст этих находок позволяет предположить, что перечисленные вещества, возможно, выполняли какие-то физиологические функции сразу же после перехода от abiогенного континуума к биохимическому². Стерины и каротиноиды содержатся уже в весьма примитивных клеточных мембранах^{3, 4}, которые можно отнести к древнейшим биологическим структурам.

* Naturwissenschaften, 59, 477 (1972), перевод с немецкого Н. Я. Григорьевой, под ред. А. В. Симолина.

ХИМИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ КООРДИНАЦИИ МЕЖДУ ОРГАНАМИ ВНУТРИ ОРГАНИЗМА И ВО ВЗАЙМОДЕЙСТВИИ ОРГАНИЗМОВ

Молекулы, служащие целям коммуникации между представителями одного или различных видов, были обнаружены у простейших, грибов, моллюсков, членистоногих, рыб, пресмыкающихся и млекопитающих. Эти химические сигнальные вещества, для обозначения которых был предложен термин «феромоны»⁵, включают вещества сбора (агреганты), половые аттрактанты, вещества, облегчающие копуляцию (афродизики), а также вещества — метчики следа, территории, гнездовья, вещества распознавания касты (стай, косяка, семьи), вещества тревоги и репелленты⁶⁻⁸. Как правило, феромоны образуются в эктодермальных клетках, чаще всего в особых кожных железах, которые имеются и у беспозвоночных, и у позвоночных, включая млекопитающих⁹.

Шнейдер¹⁰ выдвинул гипотезу о том, что использование экзокринных метаболитов для целей коммуникации имело место на ранних стадиях филогенеза. В литературе имеются даже указания на то, что двухсторонний обмен веществ осуществлялся между различными протеинOIDНЫМИ микрочастицами (модели про-клетки), которые существовали в так называемых предбиологических условиях¹¹. По Темброку¹², химическая координация, поскольку она может использовать для обмена сигналами те вещества, из которых построены сами организмы — отправители и получатели сигналов, является первоначальной формой передачи живым организмом информации о самом себе.

Гормонами обычно называют физиологически активные вещества, которые вырабатываются организмом в специализированных клетках и в определенный момент, выделяясь в кровь или межклеточную жидкость, оказывают специфическое воздействие на периферийные органы-мишени. По окончании действия гормон (или по крайней мере его избыток) удаляется из метаболизма, благодаря чему восстанавливается способность органа-мишени воспринимать гормональные сигналы. До сих пор не найдены синтезируемые специальными железами гормоны у кишечнополосстных плоских червей, круглых червей, кольчатых червей* и иглокожих¹³. У этих групп животных функция регулятора различных физиологических процессов должна выполняться с участием нейросекреции, являющейся древнейшим способом гормональной координации¹⁴. С другой стороны, уже головоногие моллюски (например, осьминог *Octopus vulgaris*) обладают парными железами, выделяющими гормон, который по своему действию (в зависимости от его концентрации и пола организма-реципиента) может быть мужским или женским¹⁵. Соподчиненная и взаимосвязанная деятельность нервной системы, нейросекреторных структур и эндокринных желез, которые в дифференцированной форме в филогенезе впервые появляются только у членистоногих, в качественно сходной форме наблюдается также у более высокоразвитых беспозвоночных и у позвоночных¹⁶. Терпеноидные и стероидные гормоны производятся в организмах беспозвоночных главным образом в эндокринных железах эктодермального происхождения, а у позвоночных — в эндокринных железах, развивающихся из мезодермы; они выполняют преимущественно функции регуляторов морфогенеза и обмена веществ.

В 1955 г. Холдейн¹⁷ постулировал, что возникновение коммуникации простейших, основанной в значительной мере на химических сигналах, должно было предшествовать развитию многоклеточных организмов.

* Имеются данные о том, что кольчатые черви обладают дифференцированными железами внутренней секреции¹²⁸ (прим. ред. перевода).

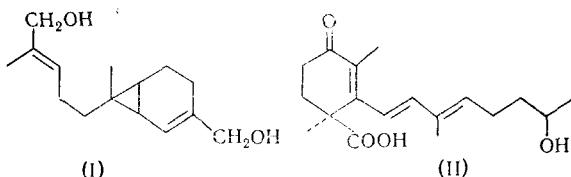
Поскольку у многоклеточных клетки «общаются» друг с другом с помощью гормонов, ясно, что между этими веществами и феромонами существует прямая генетическая связь. Вероятно, переход от использования внешних химических сигналов к использованию внутренних химических сигналов охватывает длительный период развития многоклеточных.

Координация между внешней и внутренней средой у высоко развитого организма осуществляется, по-видимому, путем взаимодействий между гормонами феромонами. Так, например, введение гормона созревания пустынной саранчи (*Schistocerca gregaria*) стимулирует нейроэндокринную систему неполовозрелых самцов и самок к повторной секреции ювенильного гормона и, как следствие этого, к выделению феромона, ускоряющего созревание гонад¹⁸. Феромон самцов мыши вызывает гормональную синхронизацию полового цикла у самок той же расы; в противоположность этому феромон чужих самцов способствует отторжению плода у оплодотворенной самки¹⁹. С другой стороны, обезьяны резус после стимуляции эстрогеном выделяют в своем влагалищном секрете очень активный аттрактант²⁰. Особенно интересно в этой связи открытие Клайтона с сотр.²¹, показавшими, что тестостерон должен регулировать метаболизм РНК в областях мозга, ответственных за половое поведение.

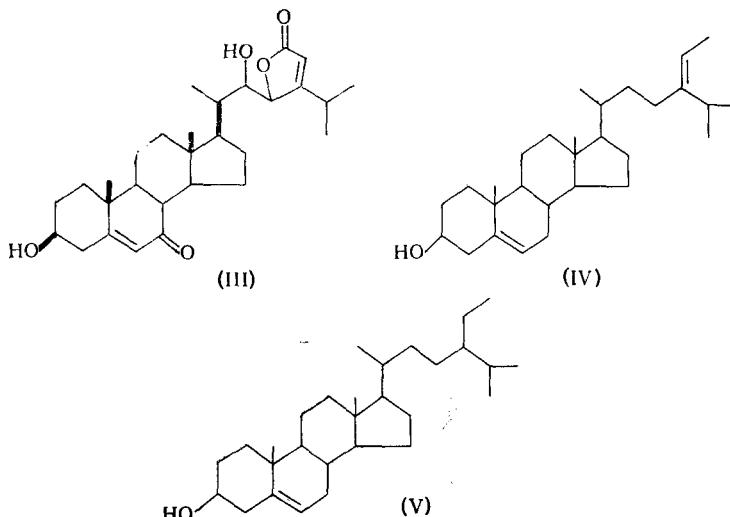
Флоркен^{22, 23} предложил термин «физиологическая радиация», обозначив им те изменения биохимических функций молекул, которые обнаруживаются для этих молекул в разных группах клеток. При этом в ходе филогенеза могла частично измениться и структура таких молекул²⁴. Основываясь на представлениях Флоркена можно предположить, что различные промежуточные продукты биосинтеза терпенов и стероидов на различных ступенях эволюции могли играть и роль феромонов, и роль гормонов.

ТЕРПЕНОИДНЫЕ ФЕРОМОНЫ ГРИБОВ И НАСЕКОМЫХ

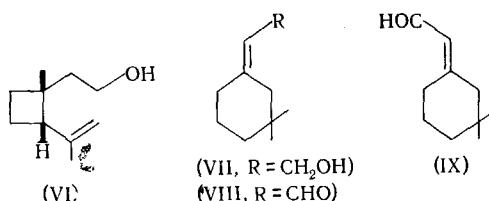
Мужские гаметы водной плесени *Allomyces* привлекаются сексвите-реном сиренином (I), выделяемым женскими гаметангиями. Этот половой гормон растений активен в концентрации 10^{-10} моля²⁵. Грибы *Blakeslea trispora* и *Mucor mucedo* выделяют C₁₈-терпеноидные кислоты [так называемые триспоровые кислоты, например, триспоровая кислота C(II)], которые регулируют образование прогаметангев у (+)- и (−)-штаммов и управляют биосинтезом каротина в гифах (−)-штаммов этих грибов^{26, 27}.



Другие виды — грибы *Achlya bisexualis* и *A. ambisexualis* — образуют антеридиол (III) — стероид, используемый как половой феромон²⁸. Он выделяется женскими гифами и воздействует на образование антеридиев в соседних мужских гифах²⁹. Можно предполагать, что для грибов *Phytophthora cactorum* и *Phythium periplocum* предшественником антеридиола является необходимый для размножения грибов C₂₅-изофукостерин (IV)³⁰. Структурное сходство последнего с β-ситостерином (V) очевидно.



Известно, что многочисленные терпеноидные соединения являются веществами тревоги и защиты у определенных семейств насекомых. У муравьев (*Formicidae*)^{*} эту роль выполняют, главным образом, цитронеллаль, цитраль, лимонен, изо-иридомирмекин, ириодиаль, долиходиаль, а также дендролазин; у термитов (*Isoptera*) — α -пинен, у пчел (*Apidae*) — изо-пентилацетат, у жуков-нарывников (*Meloidae*) — кантаридин^{32, 33}. Наряду с этим, у короедов (*Scolytidae*) некоторые терпеновые спирты действуют и как аттрактанты. Примером может служить вещество агрегации у *Ips confusus*, состоящее из 1,2-диметил-6-метилен-октен-7-ола-4, цис-вербенола и 2-метил-6-метилен-октадиен-2,7-ола-4. Оно привлекает короедов обоих полов и побуждает их к спариванию^{34, 35}. Запах смеси 1,5-диметил-6,8-диоксабицикло-[3, 2, 1]-октана, транс-вербенола и α -пинена больше привлекает самцов *Dendroctonus frontalis*, чем самок³⁶. Самцы мексиканского хлопкового долгоносика *Anthonomus grandis* производят смесь аттарктантов, содержащую два терпеновых спирта (VI и VII) и два альдегида (VIII и IX). Оба спирта, а также один из альдегидов необходимы для привлечения самок. Действие этой смеси как агреганта, на который реагируют как самцы, так и самки долгоносика прекрасно выявляется в полевых условиях^{37, 38}. Медоносная пчела *Apis mellifera* выделяет из железы Насонова пахучий маркирующий секрет, содержащий гераниол, гераниаль, гераниевую кислоту, нераль и нероловую кислоту³⁹.



Недавно в пахучих выделениях самцов брюквенницы (*Pieris napi*) были найдены гераниаль и нераль в соотношении (1 : 2)⁴⁰, причем оказалось, что предварительным условием выделения этих терпенов является половое возбуждение бабочки⁴¹.

* Недавно Думперту³¹ удалось обнаружить на усиках одного из видов муравьев (*Lasius fuliginosus*) 10 различных рецепторов, реагирующих на вещества тревоги; три из этих типов обонятельных клеток специфически возбуждались различными терпенами.

КОНВЕРГЕНТНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ТЕРПЕНОИДНЫХ ФЕРОМОНОВ И ГОРМОНОВ

Как уже упоминалось, феромоны одноклеточного организма можно рассматривать в качестве функциональных предшественников гормонов¹⁷, т. е. гормоны представляют собой внутриклеточный эквивалент феромонов. Действительно, на примере некоторых сесквитерпенов и стероидов можно проследить переходы от выполнения функции феромона

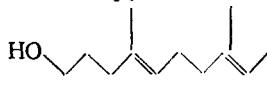
ТАБЛИЦА 1
Производные фарнезена, обладающие активностью феромонов или ювенильного гормона насекомых

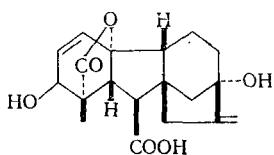
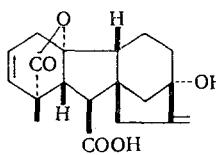
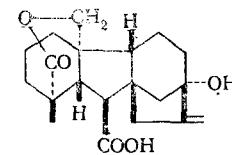
№ № п. п.	Структурная формула	Название	Активность	Реагирующий вид насекомых	Ссылки на литературу
1		α -Фарнезен (3, 7, 11-триметилдодекатетрапен-1, 3, 6, 10)	Захватное вещество	<i>Aphaenogaster longiceps</i>	42
2		Фарнезаль	То же	<i>Lasius fuliginosus</i>	43
3		Дендролазин [β -(4,8-диметилонадиен-3,7-ил) фуран]	»	То же	43
4		2,3-Дигидро- <i>транс</i> -фарнезол	Маркировочное вещество и афродизик	<i>Bombus terrestris</i>	44
5		<i>транс</i> - <i>транс</i> -Фарнезол	То же и активность, подобная ювенильному гормону	<i>Bombus barbutellus</i> , <i>B. hortorum</i> , <i>B. pratorum</i>	45, 46
6		Метиловый эфир 10,11-эпокси-7-этил-3,11-диметил-10,11-цис-тридекадиен-2(<i>транс</i>)-6-(<i>транс</i>)-овой кислоты	Ювенильный гормон		47-49
7		Ювабион (1-карбометокси-4-(1,5-диметилгексанон-3-ил)циклогексен-1)	Активность, подобная ювенильному гормону	Особенно <i>Pyrrhocoridae</i>	51, 52

к выполнению функции гормона. Так, производные фарнезола могут играть в организме насекомых, в соответствии с особенностями рецептора, роль феромонов или роль ювенильного гормона.

Из табл. 1 ясно, что α -фарнезен, фарнезаль и дендролазин являются защитными веществами определенных видов муравьев, а 2,3-дигидро-

6-транс-фарнезол и транс-транс-фарнезол — феромонами шмелей*. С другой стороны, транс-транс-3,7-диметилдекадиен-2,6-диол-1,10

 — продукт деградации фарнезола, содержащийся в феромональных железах (так называемых «волосяных щетках») самца бабочки монарх (*Danaus gilippus berenice*, *Danaus gilippus strigosus*) не обладает ни активностью феромона⁵³, ни активностью ювенильного гормона⁵⁴. Далее следует отметить, что активность ювенильного гормона, достигающая максимума у веществ со скелетом фарнезола, отсутствует у многих соединений, биогенетически происходящих от фарнезола⁵⁵. Так, геранилгераниол действует еще как маркирующее вещество одного из видов шмелей⁴⁵, а метил-14, 15-эпоксигеранилгеранат обладает мощным действием ювенильного гормона⁵⁶. В то же время сквален, ланостерин, десмостерин, а также холестерин не обладают ни активностью феромона, ни активностью ювенильного гормона⁵⁵. Хотя ювенильный гормон *Hyalophora cecropia* (табл. 1, № 6) эффективно влияет на преимагинальный морфогенез, а также на оогенез различных видов насекомых, в чувствительности различных видов к этому гормону⁵⁰ наблюдается отчетливая разница. Она, по-видимому, может быть связана с таксономической специфичностью структуры гормона. Ювенильный гормон, введенный через рот, может действовать и как феромон. Так, скармливание слишком больших доз ювенильного гормона личинкам термита *Calotermes flavigollis* ведет к образованию термитов-солдат⁵⁷. Интересно, что ювенильный гормон насекомых может влиять даже на некоторых простейших и нематод. Например, было показано, что метиловый эфир 10, 11-эпокси-7-этил-3, 11-диметил-10, 11-цис-тридекадиен-2 — (транс)-6 (транс)-овой кислоты, в зависимости от дозы может замедлять или даже останавливать рост трипанозомы *Criithidia fasciculata*⁵⁸, а также нематоды *Caenorhabditis briggsae*⁵⁹. Достоин упоминания также тот факт, что развитие шистозомы *Schistosoma mansoni* (*Trematoda*) у мышей можно подавить введением под кожу транс-14, 15-эпоксигераниола⁶⁰. Слишком большие дозы ювенильного гормона или вещества с аналогичным действием вызывают обратимое торможение развития зародыша (во время бластокинеза) или постэмбрионального развития насекомых с полным и неполным превращением; все это открывает новые возможности для борьбы с вредителями сельского хозяйства^{61, 62}. Некоторые циклические дитерпеновые кислоты — так называемые гиббереллины [см. например (Х—ХII)] ускоряют рост растений, а также образование цветков⁶³; один из этих фитогормонов ускоряет также линьку насекомых⁶⁴.

Гиббереллин A₃ (Х)Гиббереллин A₅ (XI)Гиббереллин A₁₅ (XII)

* Терпены, являющиеся компонентами душистых веществ многочисленных цветковых растений, привлекают перепончатокрылых (*Hymenoptera*) к нектару и пыльце, поэтому феромоны некоторых видов можно рассматривать как имитаторы этих пищевых атTRACTANTов.

ЭВОЛЮЦИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Помимо упомянутых выше C_{29} -стериодных феромонов синтезируемых грибами, C_{18} -, C_{19} - и C_{21} -стериоиды продуцируются также различными видами водяных жуков семейства *Dytiscidae*. Они защищают этих насекомых от рыб и амфибий — энтомофагов. Так, по данным Шильдкнехта и Биррингера⁶⁵ проторакальные железы жука *Ilybius fenestratus*¹ выделяют в среднем 28 мкг андростен-4-ол-17 β -она-3, 16 мкг андростадиен-1, 4-ол-17 β -она-3, 19 мкг эстрadiола-17 β , 2 мкг эстрона и 1 мкг прегнен-4-ол-20 β -она-3. Плавунец *Acilius sulcatus* также продуцирует C_{21} стериодную смесь, состоящую из 21-оксипрегнен-4-диона 3, 20 (кортикона), 21-оксипрегнадиен-4, 6-диона-3, 20, 20 α -оксипрегнадиен-4, 6-она-3 (цибистерона), прегнадиен-4, 6-диона-3, 20 и 20 α -оксипрегнен-4-она-3. Эта защитная смесь действует главным образом наркотически, причем ее действие обратимо. Суспензия 10 мг названных выше стериодов в литре воды на 10—30 минут лишает золотую рыбку (*Carassius auratus*) способности плавать⁶⁶. Кроме того, такие стериоиды обладают запахом, раздражающим рыб, что удается зафиксировать электрофизиологически⁶⁷. Большая часть врагов водяных жуков, которые однажды испытали действие их стериоидов, предпочитает избегать встречи с этими насекомыми. Использование стериоидов в качестве защитных веществ обеспечивает, таким образом, значительные эволюционные преимущества жукам семейства *Dytiscidae*.

Весьма интересен тот факт, что β -экдизон, гормон линьки раков, может выполнять роль и полового феромона этих животных. Спаривание *Pachygrapsus crassipes*, *Cancer antennarius* и *Cancer antonyi* начинается при концентрациях β -экдизона в воде свыше 10^{-13} , 10^{-10} и 10^{-8} моль/л соответственно⁶⁸.

Некоторым живородящим карпозубым (*Poeciliidae*) и колюшковым (*Gasterosteidae*) рыбам стериоиды нужны также как средство коммуникации в воде. Например, самки *Lebiasina reticulatus* активируют и привлекают самцов для спаривания с помощью эстрогенного феромона⁶⁹. Известны также стериодные феромоны млекопитающих. Моча кабана содержит 5 α -андростен-16-он-3, запах которогоексуально возбуждает самок⁷⁰. Чрезвычайно наглядным примером адаптации гормонов позвоночных для целей межвидовой коммуникации является цикл размножения кроличьей блоки *Spilopsyllus cuniculi*. Как обнаружили Ротшильд и Форд, на созревание и яйцекладку этой блоки сильное влияние оказывают кортикостероиды и эстрогены самок кроликов, кровью которых она питается⁷¹. С их помощью в определенный момент времени от хозяина к паразиту переносится сигнал о беременности, который стимулирует процесс размножения через прилежащие тела (*Corpora allata*) и тем самым синхронизует его с размножением хозяина. Образование гамет у различных видов жгутиковых также протекает синхронно с линькой их хозяев и управляемся, как было доказано в случае таракана (*Cryptocerus*)⁷², экдизоновым сигналом, получаемым от хозяина. Весьма вероятно, что подобные способы межвидовой коммуникации имеют место и в других случаях паразитизма и симбиоза.

Изменение действия стериоида в зависимости от органов-мишеней, воспринимающих это действие, а также от действующей дозы, можно разъяснить на примере экдизонов (рис. 1).

Введение орально β -экдизона (20-оксиэкдизона) (XIV) в разведении 1 : 1 000 000 с питьевой водой отпугивает хлопкового клеща *Dysdercus fasciatus* от пищи⁷³. Однократное скармливание понастерона А (XV) в разведении 2 : 10 000 000 гусеницам *Hyalophora cecropia* угнетает их

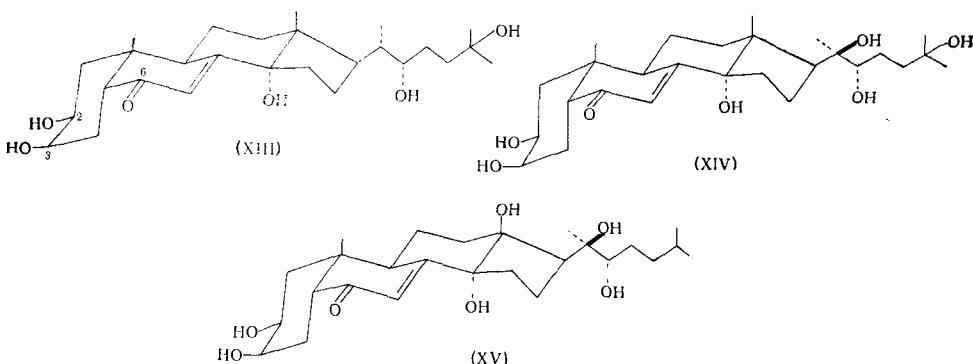


Рис. 1. Стероиды с экдизоноподобным действием. У многих видов насекомых α -экдизон (XIII) является главным гормоном линьки⁷³, у других, как например, у саранчи *Dociostaurus maroccanus*⁷⁴, бабочки-брежника *Manduca sexta*⁷⁵ или синей мясной мухи *Calliphora stygia*⁷⁶ эту роль играет β -экдизон (XIV). Последний является также гормоном линьки некоторых ракообразных⁷⁷. Понастерон А (XV) — один из многих растительных стероидов, выделенных из *Podocarpus nakaai* и обладающих экдизоноподобной активностью⁷⁸.

превращение во взрослое насекомое (имаго) и вызывает преждевременную гибель⁸⁰. С другой стороны, инъекция одной так называемой *Calliphora* — единицы, соответствующей смеси 0,01 мкг α -экдизона⁸¹, 0,015 мкг β -экдизона⁸² и 0,02 мкг понастерона А⁸³, вызывает оккулирование синей красноголовой мухи *Calliphora erythrocephala*. Обращает на себя внимание сходство защитных стероидов рыб с гормонами яичников млекопитающих (последние обладают активностью половых феромонов некоторых рыб), а также с гормонами половых желез и надпочечников высших позвоночных. Выполнение стероидами и гормональной, и феромональной функций и подобная двойственная физиологическая активность секвестерпенов представляют собой выразительный пример физиологической радиации.

БИОСИНТЕЗ И ФИЛОГЕНЕЗ

Процесс биогенеза терпенов и стероидов в настоящее время изучен довольно подробно⁸⁴⁻⁸⁸. Схема, представленная на рис. 2, показывает существенные для нашего обсуждения этапы биосинтеза этих классов природных веществ в растительном и животном организме. Образующийся из ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА β -окси- β -метилглутарил-КоА в зависящей от НАДФ·Н₂ реакции превращается в мевалоновую кислоту. Последняя фосфорилируется с участием АТФ в соответствующий 5-фосфат, который отщепляет CO₂ и воду и образует Δ^3 -изопентенилпирофосфат, представляющий собой биохимический эквивалент изопреновой (C₅)-единицы⁸⁹. Изопентенилпирофосфат может реагировать с 3,3-диметилаллилпирофосфатом (обратимая реакция образования последнего из изопентенилпирофосфата катализируется изомеразой), при этом образуется геранилпирофосфат (C₁₀-единица). Из геранилпирофосфата путем конденсации его с еще одной молекулой изопентенилпирофосфата может образоваться фарнезилпирофосфат (C₁₅-единица). Исходя из этого промежуточного продукта, реакция наращивания цепи может либо продолжаться далее и через стадию геранилгераниола (C₂₀-единица) приводить к каротиноидам (C₄₀-единица) и высокомолекулярному каучуку, либо она может завершаться конденсацией двух C₁₅-единиц по принципу

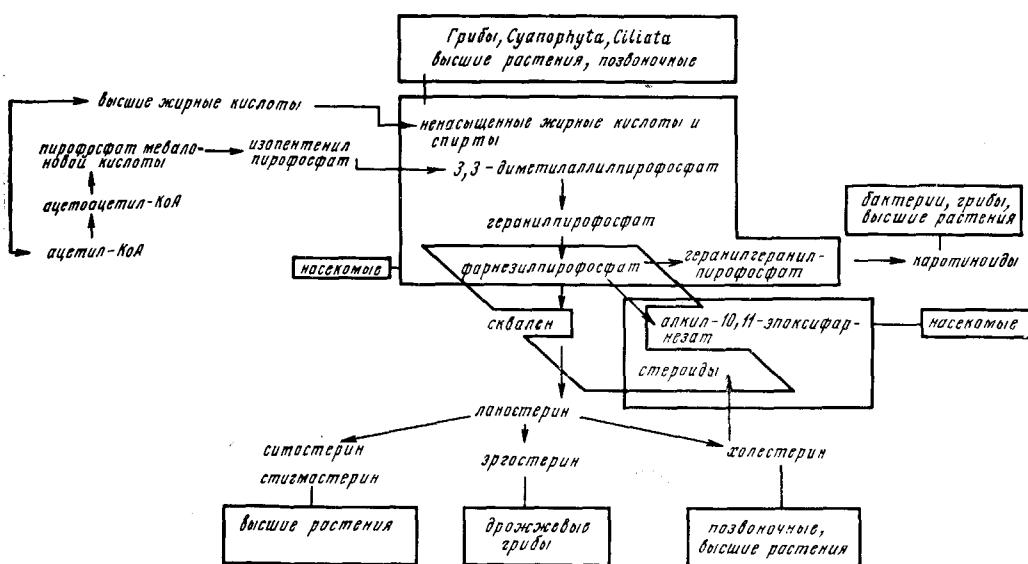


Рис. 2. Филогенез важнейших промежуточных продуктов биосинтеза терпеноидов и стероидов. В рамках указаны организмы, способные синтезировать данный продукт. Вещества, способные действовать как феромоны, показаны в рамке 1; в рамке 2 находятся вещества, функционирующие как гормоны. Перекрывание обеих функций показано с помощью ромбической структуры. Изопреноиды становятся активными только после отцепления пирофосфатной группы.

«хвост к хвосту». Этот биосинтетический путь осуществляется в растительных клетках, а также у многочисленных видов грибов и бактерий, тогда как животные получают β -каротин с пищей (в виде провитамина А). Витамин А (ретинол) находится в метаболическом равновесии с ретиналем — важным компонентом зрительной системы млекопитающих. Кроме того, благодаря своим лабильным электронам, он может играть определенную роль в процессе обоняния⁹⁰.

Прекращение наращивания терпеноидной цепи и конденсация двух молекул фарнезола по принципу «хвост к хвосту» ведет к образованию тритерпена сквалена ($C_{30}H_{50}$). В клетках дрожжевых грибов, высших растений, а также позвоночных при циклизации 2,3-оксидосквалена образуется ланостерин ($C_{28}H_{48}O$), который далее может превращаться в β -ситостерин ($C_{29}H_{50}O$) (V), эргостерин ($C_{28}H_{44}O$) или холестерин ($C_{27}H_{46}O$) (XVII). В то время как некоторые виды многощетинковых червей осуществляют биосинтез стеринов, дождевой червь (*Lubricus terrestris*) способен построить из мевалоновой кислоты только сквален⁹¹. У насекомых биосинтетическая цепь обрывается еще раньше^{92–94}; они синтезируют только производные фарнезола. Биосинтез ювенильного гормона, характерный для этого класса животных, вероятно, может быть связан с дефектом в механизме сочетания фарнезилпирофосфата и неролидилпирофосфата⁵⁵. Поэтому фарнезол можно рассматривать в качестве предшественника ювенильного гормона, в который фарнезол можно превратить дополнительным метилированием по одной или двум его метильным группам и пристройкой оксиранового кольца по C_{10} . Подобные процессы имеют место при метилировании (с помощью S-аденозилметионина) боковой цепи стеринов (биосинтез фитостеринов) и при образовании 2,3-оксидосквалена.

Неспособность синтезировать стероидный скелет ставит насекомых в ряд организмов, для роста и размножения которых стероиды являются незаменимыми компонентами пищи (табл. 2). Кроме того у *Saccharomyces cerevesiae* потребность в стероидах индуцируется недостатком кислорода¹⁰³, а у *Tetrahymena pyriformis* — обработкой трипарианолом

ТАБЛИЦА 2

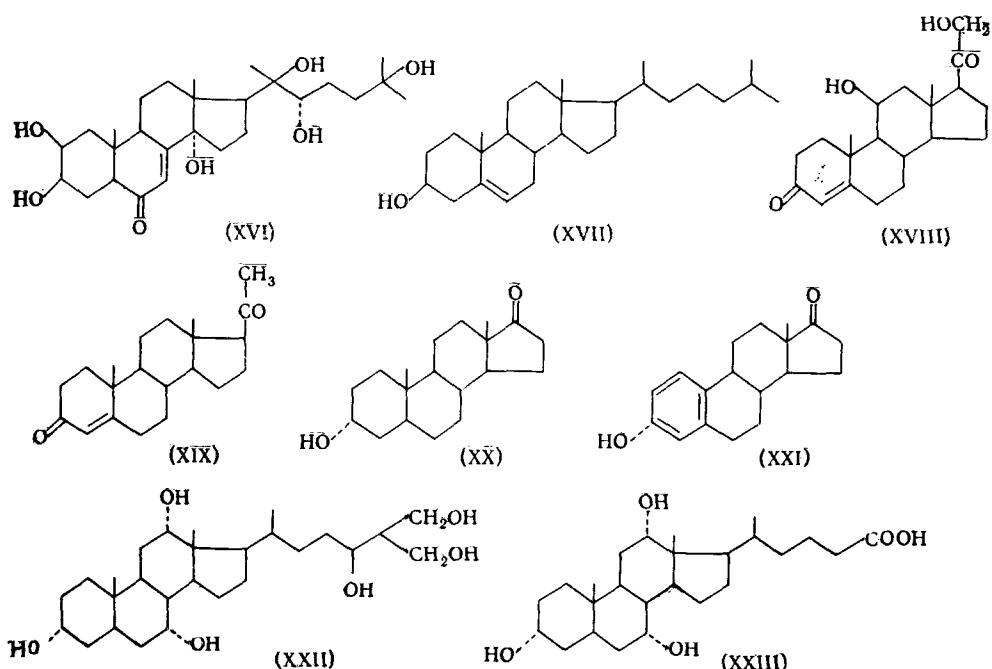
Одноклеточные и многоклеточные организмы, для которых стероиды являются незаменимым компонентом пищи^{33, 95–99}

Peranema trichophorum, Trichomonas columbae, Trichomonas foetus, Trichomastyx columborum
Trichomastyx balearicum (Мастигофора)
Labyrinthula vitellina, Entamoeba histolytica (Саркодовые)
Paramecium aurelia, Paramecium multicronucleatum, Tetrahymena paravorax, Tetrahymena setifera (Ресничатые)
 Сапрофитные виды микоплазм (плейропневмониеподобные организмы).
Phytophthora cactorum, Trichophyton rubrum (Грибы)
Paracentrotus lividus (Иглокожие)
Caenorhabditis briggsae, Turbatrix aceti, Panagrellus redivivus (Свободноживущие нематоды)
Spirometra mansonioides (Ленточные черви)
Ostrea gryphaea, Sepia officinalis, Mytilus californianus (Моллюски)
Astacus astucus, Cancer pagurus (Ракообразные)
 Coleoptera, Diptera, Lepidoptera, Orthoptera, кроме того некоторые виды других отрядов получают стероиды посредством симбиоза^{100–102} (Насекомые)
Cavia cutleri (Млекопитающие)

{2-(*p*-хлорфенил)-[*p*-(2-диэтиламиноэтокси)-фенил]-1-(*p*-толил)-этанол} и другими ингибиторами¹⁰⁴. У одноклеточных биосинтез стероидов обычно прерывается на стадии пентациклических тритерпенов¹⁰⁴, напротив пивные дрожжи в аэробных условиях синтезируют эргостерин, а также зимостерин³. Хотя высшие позвоночные, как правило, могут покрывать свои потребности в холестерине (XVII) за счет биосинтеза, β -ситостерин или стигмастерин незаменимы в пище морских свинок¹⁰⁵. Если сюда добавить еще кальциферол, необходимый для некоторых видов, то окажется, что потребность в стероидах, получаемых с пищей, имеется даже у высших классов позвоночных⁹⁵. Вероятно, эта потребность во многих случаях является результатом ауксотрофных мутаций у животных, стоящих на разных ступенях развития.

Холестерин — ключевое вещество для образования разнообразных стероидных гормонов, среди которых уже упоминались гормон линьки, или экдизон (XIII), экдистерон (XVI) (C_{27} -и соответственно C_{28} -стериоиды), а также гормоны надпочечников [C_{21} -стериоиды, например кортикостерон (XVIII)], гестогены [C_{21} -стериоиды, например, прогестерон (XIX)], андрогены [C_{19} -стериоиды, например андростерон (XX)], эстрогены [C_{18} -стериоиды, например, эстрон (XXI)]. Интересно, что у экдизонов еще имеется характерная для стеринов боковая цепь, тогда как у стероидов позвоночных она укорочена или вовсе отсутствует. Подобные отношения имеют место и для C_{27} -желчных спиртов низших позвоночных [например спимнола (XXII)], с одной стороны, и C_{24} -желчных кислот млекопитающих [например холевая кислота (XXIII)] — с другой¹⁰⁶.

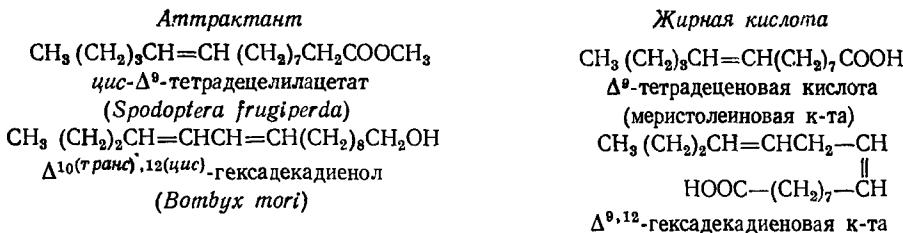
Было показано, что личинки падальных мух *Calliphora stygia*¹⁰⁷ и *C. erythrocephala*, а также шелкопряда *Bombyx mori*^{108, 109} превращают холестерин в β -экдизон; промежуточным продуктом этого превращения, вероятно, является 7-дегидрохолестерин^{110, 111}. Поскольку многочисленные фитофаговые виды насекомых способны дезалкилировать C_{28} -и



C_{29} -стерины, которые они получают с пищей^{112–115}, в их распоряжении всегда имеется холестерин как предшественник экдизона. Неожиданным образом холестерин используется и для образования стероидов, выделяемых защитными железами водяных жуков. Вероятно, что промежуточными продуктами этого превращения являются 21-оксипрегнен-4-дион-3,20 и 6,7-дигидроцибистерон¹¹⁶, так как рассматриваемые виды насекомых обладают, подобно млекопитающим, теми ферментными системами¹¹⁷, которые гидроксилируют холестерин по боковой цепи и отщепляют изокапроновую кислоту.

В связи с биосинтезом терпенов следует кратко рассмотреть пути возникновения полиеновых кислот. Одной из двух клеточных систем, в которых осуществляется синтез жирных кислот являются митохондрии, где в основном и происходит наращивание цепи (при этом ацетильные группы транспортируются через митохондриальные мембранные с помощью карнитина). Система, имеющаяся в цитоплазме, осуществляет синтез жирных кислот *de novo*. Субстратом НАДФ·Н₂-зависимого биосинтеза жирных кислот являются ацетил-КоА и малонил-КоА (рис. 2). Многочисленные растительные и животные организмы способны строить и перестраивать длинноцепочечные жирные кислоты. Однако для филогенетически высокостоящих животных синтез полинепредельных жирных кислот невозможен. Интересными производными кислот такого рода являются часто встречающиеся аттрактанты^{118–120}. Moore обсуждал возможности эволюции аттрактантов насекомых, специфичных для каждого поля, и пришел к выводу, что она осуществлялась путем отбора подходящих продуктов метаболизма, выделяемых с экскретами самцов и самок¹²¹. Из этого следует, что между некоторыми метаболитами и аттрактантами должно было бы существовать структурное сходство. Это особенно справедливо в случае ненасыщенных жирных кислот, которые служат незаменимыми компонентами пищевого рациона, необходимыми

для роста многочисленных видов чешуекрылых¹²². Сравните, например, структурные формулы атTRACTантов *Spodoptera frugiperda*¹²³ и *Bombyx mori*¹²⁴ с формулами известных кислотных метаболитов этих насекомых:



Действительно, атTRACTант тутового шелкопряда *Bombyx mori* по выполнении функции феромона превращается в жирную кислоту или ее эфир¹²⁵.

Разнообразие химических структур, образующихся в процессе биосинтеза терпеноидов, достигаемое с помощью относительно небольшого числа ферментативных «шагов», свидетельствует об отборе наиболее экономичных биосинтетических путей в ходе филогенеза. Для биосинтеза Δ³-изопентенилпирофосфата из ацетил-КоА требуется всего 7 реакций, для биосинтеза геранилпирофосфата-16; построение фарнезилпирофосфата требует 24, а сквалена — примерно 50 реакций, протекающих по одному и тому же биогенетическому механизму с участием названной выше изопреновой единицы. Набор образующихся при этом метаболитов увеличивается с наращиванием каждого следующего изопренового звена почти по геометрической прогрессии. При этом образуются вещества, которые на основании своих физико-химических свойств могут подходить для выполнения различных физиологических функций¹²⁶. Разнообразие терпеноидов определяется преимущественно образованием их циклических и ациклических стереоизомеров. Вещества такого рода имеют достаточно высокую структурную специфичность для того, чтобы действовать как феромоны или гормоны. Большинство моно- и сесквитерпенов относительно летучи, большинство дитерпенов, напротив, нелетучи или малолетучи; большинство тритерпенов — нелетучи. При взаимодействии с молекулами-рецепторами моно- и сесквитерпеноиды могут иметь структурные преимущества перед также летучими жирными кислотами. Большая часть длинноцепочечных жирных спиртов и кислот с феромональной активностью содержит одну или несколько непредельных связей, а также алкильные заместители^{118, 119, 127}, благодаря чему они в известном смысле «подражают» терпеновым структурам. После завершения биосинтеза стеринов появляются новые структурные вариации, количество которых может быть увеличено посредством введения окси- и кето-групп, боковых цепей разной длины в различные положения стероидного скелета, а также стереоизомерией по вошедшим заместителям. Таким образом, разнообразное и специфическое регулирующее действие стероидов связано с многообразием возможных трансформаций стероидного скелета. Клайтон³³ даже полагает, что жесткую систему колец стероидного скелета можно рассматривать как своеобразную матрицу, на которой в форме определенного положения заместителей закодирована информация о соответствующем виде физиологической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Calvin, *Evolutionary Biology*, (ред. T. Dobzhansky, M. Heckt, W. C. Streere), N. Y., Meredith Publ. Co., 1967.
2. M. Florkin, E. Schöffinkel, *Molecular Approaches to Ecology*, New York — London, Acad. Press, 1969, стр. 16.
3. E. Kodicek, в книге *Biosynthesis of Terpenes and Sterols*; London, Churchill Ltd., 1959, стр. 173.
4. P. E. Smith, в книге *Sympos. über Biochem. Aspekte der Steroidforsch.*, Berlin, Akademie Verlag, 1969, стр. 37.
5. P. Karlson, M. Lüscheg, *Naturwiss.*, **46**, 63 (1959).
6. C. G. Butler, *Biol. Rev.*, **42**, 42 (1967).
7. E. O. Wilson, в кн. *Chem. Ecology* (ред. E. Sondheimer, J. B. Simeone), Acad. Press, 1970, стр. 114.
8. K. E. Kaissling, в книге *Handbook of Sensory Physiology* (ред. L. M. Beidler), Berlin — Heidelberg — New York, Springer Verlag, 1971, т. IV/1, стр. 351.
9. R. Mykutowycz, *Naturwiss.*, **59**, 133 (1972).
10. D. Schneider, в книге *Gustation and Olfaction* (ред. G. Ohloff, A. F. Thomas), Acad. Press, 1971, стр. 45.
11. S. W. Fox, *Naturwiss.*, **56**, 1 (1969).
12. G. Tembrock, *Biokommunikation*, Akademie Verlag, Pergamon Press, Vieweg und Sohn, 1971, часть 1, WTB 93.
13. K. C. Highnam, L. Hill, *The comparative Endocrinology of the Invertebrates*, London, E. Arnold Ltd, 1969.
14. M. Gersch, *Vergleichende Endokrinologie der wirbellosen Tiere*, Leipzig, Academ. Verlagsges., 1964.
15. M. J. Wells, *J. Exp. Biol.*, **36**, 1 (1959).
16. E. Scharrer, B. Scharrer, *Neuroendocrinology*, New York, Columbia Univ. Press, 1963.
17. J. B. S. Haldane, *Sci. Progr.*, (London) **43**, 385 (1955).
18. W. Loher, *Naturwiss.*, **48**, 657 (1961).
19. A. S. Parkes, H. M. Bruce, *Science*, **134**, 1049 (1962).
20. R. P. Michael, E. B. Keverne, *Nature*, **225**, 84 (1970).
21. R. B. Clayton, J. Kogura, H. C. Kraemer, *Nature*, **226**, 810 (1970).
22. M. Florkin, *ICSU Rev.*, **5**, 202 (1968).
23. M. Florkin, в книге *Taxonomic Biochemistry and Serology* (ed C. A. Leone), New York, Ronald Press, 1964, стр. 51.
24. M. Florkin, *Molecular Approach to Phylogeny*, Amsterdam, Elsevier, 1966, стр. 157.
25. L. Machlis, W. H. Nutting, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1674 (1968).
26. D. J. Austin, J. D. Bu'Lock, G. W. Gooday, *Nature*, **223**, 1178 (1969).
27. A. W. Barksdale, *Science*, **166**, 831 (1969).
28. G. P. Arsenault, K. Bieman, A. W. Barksdale, T. C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5635 (1968).
29. T. C. Morris, A. W. Barksdale, *Nature*, **215**, 320 (1967).
30. C. G. Elliot, M. R. Hendrie, B. A. Knights, *J. Gen. Microbiol.*, **42**, 425 (1966).
31. K. Dumperfitt, *Ztschr. vergl. Physiol.*, **76**, 403 (1972).
32. U. W. Maschwitz, *Vitamins and Hormones*, **24**, 267 (1966).
33. T. Eisner, в книге *Chem. Ecology* (изд. E. Sondheimer, J. B. Simeone), Academic Press, 1970, стр. 157, R. B. Clayton, Там же, стр. 235.
34. R. M. Silverstein, J. O. Rodin, D. L. Wood, *Science*, **154**, 509 (1966).
35. D. L. Wood, L. E. Browne, W. D. Bedard, P. E. Tilden, R. M. Silverstein, J. O. Rodin, *Science*, **159**, 1373 (1968).
36. J. A. A. Renwick, J. P. Vite, *Nature*, **224**, 1222 (1969).
37. J. H. Tumlinson, D. D. Hardee, R. C. Guedner, A. C. Thompson, P. A. Hedin, J. P. Minyard, *Science*, **166**, 1010 (1969).
38. R. Zurflüh, L. L. Dunham, V. L. Spain, J. B. Siddal, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 425 (1970).
39. D. A. Shearer, R. Bosch, *J. Insect Physiol.*, **12**, 1513 (1966).
40. G. Bergström (частное сообщение).
41. B. Petersen, O. Tenow, *Zool. Bidrag från Uppsala*, **30**, 169, (1954).
42. G. W. K. Cavill, P. J. Williams, F. B. Whitfield, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 2201.
43. R. Bernardi, C. Cardani, D. Ghiringhelli, A. Selva, A. Baggini, M. Pavan, Там же, **1967**, 3893.
44. G. Bergström, *Ark. Kemi* **28**, 453 (1968).
45. B. Kullenberg, G. Bergström, S. Ställberg-Stenhagen, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 1481 (1970).

46. D. H. Calam, *Nature*, **221**, 856 (1969).
47. P. Schmialek, *Naturforsch.*, **16b**, 461 (1961).
48. R. T. Yamamoto, M. Jacobson, *Nature*, **196**, 908 (1962).
49. V. B. Wiggleworth, *J. Insect. Physiol.*, **9**, 105 (1963).
50. H. Röller, K. H. Dahm, *Recent Progr. Hormone Res.*, **24**, 651 (1968).
51. K. Sláma, C. M. Williams, *Nature*, **210**, 329 (1966).
52. W. S. Bowers, H. M. Fales, M. J. Thompson, E. C. Uebel, *Science*, **154**, 1020 (1966).
53. D. Schneider, U. Seibt, Там же, **164**, 1173 (1969).
54. T. E. Pliske, T. Fisner, Там же, **164**, 1170 (1969).
55. H. Z. Levinson, *Riv. Parassit.* **27**, 47 (1966).
56. H. Moussatché, *Rev. Brasil Biol.*, **30**, 55 (1970).
57. M. Lüscher, *Proc. VI Congr. IUSSI*, Bern., 1969, стр. 165.
58. J. Ilan, J. Ilan, S. Ricklis, *Nature*, **224**, 179 (1969).
59. H. L. Hansen, E. J. Buechler, *Experientia*, **27**, 859 (1971).
60. W. B. Mors, M. I. Santos, H. I. Monteiro, B. Gilbert, J. Pellegrino, *Science*, **157**, 950 (1967).
61. M. T. El-Ibashy, *Ztschr. angew. Entomol.*, **66**, 113 (1970).
62. M. Gersch, G. A. Böhm, *Biol. Rdsch.*, **9**, 1 (1971).
63. A. Lang, *Ann. Rev. Plant. Physiol.*, **21**, 537 (1970).
64. D. B. Carlisle, D. J. Osborne, P. E. Ellis, J. E. Moorhouse, *Nature*, **200**, 1230 (1963).
65. H. Schildknecht, H. Birringer, *Naturforsch.*, **24b**, 1529 (1969).
66. H. Schildknecht, D. Hotz, U. Maschwitz, Там же, **22b**, 938 (1967).
67. K. Oshima, A. Gorbman, *J. Endocrinol.*, **40**, 409 (1968).
68. J. S. Kittredge, M. Terry, F. T. Takahasi, U. S. Fish Wildl. Serv. Fish Bull., **69**, 337 (1971).
69. L. Amouriq, *C. r.*, **260**, 2334 (1965); *Ann. Sci. Nat. Zool. Biol. Animale*, **7**, 151 (1965).
70. R. L. S. Patterson, *J. Sci. Food Agric.*, **19**, 31, 434 (1968).
71. M. Rothschild, B. Ford, *Nature*, **201**, 103 (1964).
72. L. R. Cleveland, A. W. Burke, P. Karlson, *J. Protozool.*, **7**, 229 (1960).
73. A. Butenand, P. Karlson, *Naturforsch.*, **9b**, 389 (1954).
74. M. D. Stamm, *Espan. Fis. Quim. (Madrid)*, **55B**, 171 (1959).
75. J. N. Kaplanis, M. J. Thompson, Y. T. Yamamoto, W. E. Robbins, S. J. Louloudes, *Steroids*, **8**, 605 (1966).
76. M. N. Galbraith, *J. Insect Physiol.*, **15**, 1225 (1969).
77. F. Hampshire, D. H. S. Horn, *Chem. Commun.*, **1966**, 37.
78. K. Nakaniishi, M. Koreeda, S. Sasaki, M. L. Chong, H. Y. Hsu, Там же, **1966**, 915.
79. G. B. Staatal (1968) см. C. M. Williams в книге *Chemical Ecology* (ред. E. Sondheimer, J. B. Simeone). Acad. Press, 1970, стр. 114; *Kohinkl. Ned. Akad. Wetenschap. Amsterdam Proc. Ser. C*, **70**, 409 (1967).
80. L. M. Ridderford, см. C. M. Williams в книге *Chemical Ecology* (ред. E. Sondheimer, J. B. Simeone). Acad. Press, 1970, стр. 103.
81. P. Karlson, *Proc. 11th Internat. Congr. Hormonal Steroids*, Milan, 1966, стр. 146.
82. P. Karlson, *Proc. IVth Internat. Congr. Biochem.*, **12**, 37 (1959).
83. H. Hoffmeister, *J. Insect. Physiol.*, **14**, 53 (1968).
84. K. Bloch, *Science*, **150**, 19 (1965).
85. R. B. Clayton, *Quart. Rev. (L.)*, **19**, 168 (1965).
86. F. Lynen, *Angew. Chem.*, **77**, 929 (1965).
87. G. Poprak, J. W. Cornforth, *Adv. Enzymol.*, **22**, 281 (1960).
88. J. H. Richards, J. B. Hendrickson, в книге *Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins*, N. Y., W. A. Benjamin Inc., 1964.
89. L. Ružicka, *Proc. Chem. Soc.*, **1959**, 341.
90. M. H. Briggs, R. B. Duncan, *Nature*, **191**, 1310 (1961).
91. J. A. M. Wootton, L. D. Wright, *Comp. Biochem. Physiol.*, **5**, 253 (1962).
92. A. J. Clark, K. Bloch, *J. Biol. Chem.*, **234**, 2578, 2589 (1959).
93. E. Kodicek, H. Z. Levinson, *Nature*, **188**, 1023 (1960).
94. J. N. Kaplanis, R. C. Dutky, W. E. Robbins, *Ann. Ent. Soc. Amer.*, **54**, 114 (1961).
95. H. Z. Levinson, *Proc. XIth Internat. Congr. Entomology*, Vienna, **3**, 154 (1960).
96. W. Bergmann, в книге *Comparative Biochemistry*, (ред. M. Florkin, H. S. Mason), N. Y., Acad. Press, 1962, т. 3, стр. 122.
97. G. G. Holtz, в книге *Biochemistry and Physiology of Protozoa* (ред. S. H. Hutner), N. Y., Acad. Press, 1964, стр. 211.
98. H. L. House, в книге *The Physiology of Insecta* (Ed. M. Rockstein) Acad. Press, 1965, т. II, стр. 769.

99. M. Rothstein, Comp. Biochem. Physiol., **27**, 309 (1968).
100. R. B. Clayton, A. M. Edwards, K. Bloch, Nature, **193**, 1125 (1962).
101. R. H. Dadd, T. L. Mitterer, Experientia, **22**, 832 (1966).
102. P. Ehrhardt, Там же, **24**, 82 (1968).
103. A. A. Andreasen, T. J. B. Stier, J. Cellular Comp. Physiol., **41**, 23 (1953).
104. R. L. Conner, F. B. Mallory, Abh. dtsch. Akad. Wiss., Berlin, **5** (1969).
105. W. J. Van Wagendonk, R. Wulzen, Vitamins and Hormones, **8**, 69 (1951).
106. G. A. D. Haslewood, в книге Comparative Biochemistry (ред. M. Florkin, H. S. Mason), N. Y., Acad. Press, 1962.
107. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, J. A. Thomson, Chem. Communns., **1970**, 179.
108. P. Karlson, H. Hoffmeister, Ztschr. Physiol. Chem., **331**, 298 (1963).
109. H. H. Ress, в книге Aspects of Terpenoid Chemistry and Biochemistry (ред. T. W. Goodwin) N. Y., Acad. Press, 1971, стр. 181.
110. W. E. Robbins, M. J. Thompson, J. N. Kaplanis, T. J. Shortino, Steroids, **4**, 635 (1964).
111. C. E. Berkoff, Quart. Rev. (L), **23**, 372 (1969).
112. H. Z. Levinson, J. Insect. Physiol., **8**, 191 (1962).
113. R. B. Clayton, J. Lipid Res., **5**, 3 (1964).
114. F. J. Ritter, W. H. Wientjens, TNO-News, **22**, 381 (1967).
115. J. A. Svoboda, R. F. N. Hutchins, M. J. Thompson, W. E. Robbins, Steroids, **14**, 469 (1969).
116. H. Schildknecht, Angew. Chem., **82**, 17 (1970).
117. A. Wettstein, Experientia **17**, 329 (1961).
118. E. Priesner, III Intern. Symp. Olfaction and Taste (ред. C. Pfaffmann), N. Y., Rockefeller Univ. Press, 1969.
119. E. Priesner, в книге K. E. Kaissling, Insect Olfaction (Handbook of Sensory Physiology), т. IV (ред. L. M. Beidler), Springer, 1971.
120. F. E. Regnier, J. H. Law, J. Lipid Res., **9**, 541 (1968).
121. B. P. Moore, Science J., **3**, 44 (1967).
122. H. Z. Levinson, A. Navon, J. Insect Physiol., **15**, 591 (1969).
123. A. A. Sekul, A. N. Sparks, J. Econ. Entomol. **60**, 1270 (1967).
124. A. Butenandt, R. Beckmann, D. Stamm, Ztschr. Physiol. Chem., **324**, 84 (1961).
125. G. Kasang, в книге Gustation and Olfaction (ред. G. Ohloff, A. F. Thomas), N. Y., Academic Press, 1971, стр. 245.
126. E. O. Wilson, Science, **149**, 1064 (1965).
127. H. H. Shorey, в книге Control of Insect Behaviour by natural Products (ред. D. L. Wood, R. M. Silverstein, M. Nakajima), N. Y., Academic Press, 1970.
128. Л. Проссер, Ф. Браун, Сравнительная физиология животных, «Мир», М. 1967, стр. 601.

Институт физиологии поведения
им. Макса Планка, Зеевизен, ФРГ