

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И
СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ФЕРГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ФАКУЛЬТЕТ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ-ГЕОГРАФИИ

**ВЫПУСКНАЯ
КВАЛИФИКАЦИОННАЯ
РАБОТА**

**Выпускницы 09.427-группы направления химии 5440400
Собитовой Гавхарой
на тему:**

«Феромоны и ювенильные гормоны насекомых»

Научный
руководитель: Д.Х.Н.,
проф. А.Ибрагимов

Фергана – 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЮВЕНИЛЬНЫХ ГОРМОНОВ И ФЕРОМОНОВ	
1.1. ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ЮВЕНИЛЬНЫХ ГОРМОНАХ.....	
1.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЮВЕНИЛЬНЫХ ГОРМОНОВ...	
1.3. ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И СВОЙСТВА ЮВЕНИЛЬНЫХ ГОРМОНОВ.....	
1.4. ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ АН РУЗ В ОБЛАСТИ ХИМИИ ФЕРОМОНОВ.....	
1.5. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ О ФЕРОМОНАХ.....	
1.5.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕРОМОНОВ.....	
1.5.2. ФЕРОМОНЫ НАСЕКОМЫХ.....	
1.5.3. ФЕРОМОНЫ ПОЗВОНОЧНЫХ.....	
1.6. ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРОМОНОВ.....	
ГЛАВА 2. СИСТЕМА ХЕМОКОММУНИКАЦИИ НАСЕКОМЫХ И ПОЗВОНОЧНЫХ	
2.1. МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОСПРИЯТИЯ ОДОРАНТОВ НАСЕКОМЫМИ.....	
2.2. ЯВЛЕНИЯ МОДИФИКАЦИИ ДИСТАНТНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СВЯЗИ НАСЕКОМЫХ.....	
2.3. ВОЗМОЖНОСТЬ СУЩЕСТВОВАНИЯ КОСВЕННЫХ ФАКТОРОВ МОДИФИКАЦИИ ХИМИЧЕСКОЙ СВЯЗИ НАСЕКОМЫХ.....	
2.4. ВОМЕРОНАЗАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПОЗВОНОЧНЫХ.....	
2.4.1. ФУНКЦИИ И МЕХАНИЗМЫ РАБОТЫ ВОМЕРОНАЗАЛЬНОГО ОРГАНА.....	
ГЛАВА 3. СИНТЕЗ МАКРОЛИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ	
3.1. СТЕРЕОРЕГУЛИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ ОЛЕФИНОВ СИНТОНОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕРОМОНОВ, ИСПОЛЬЗУЯ РЕАКЦИИ ВИТТИГА И ВИТТИГА-ХОРНЕРА.....	
3.2. ПОЛУЧЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ СИНТОНОВ ДЛЯ СИНТЕЗА МАКРОЛИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ ЦЕНТР.....	
3.3. ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ 3-Z-ДОДЕЦЕНОЛИДА.....	
ВЫВОДЫ	
СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	

Введение

Главной целью и движущей силой реализуемых в республике преобразований является человек, его гармоничное развитие, благосостояние, создание условий и действенных механизмов реализации интересов личности, стереотипов мышления и социального положения[1].

Важным условием развития Узбекистана является формирование совершенной системы подготовки кадров на основе богатого интеллектуального наследия народа и общечеловеческих ценностей, достижений современной культуры, экономики, науки, техники и технологий.

Национальная программа по подготовке кадров[2] соответствует положениям Закона Республики Узбекистан «Об образовании»[3], разработана на основе анализа национального опыта, исходя из мировых достижений в системе образования и ориентирована на формирование нового поколения кадров с высокой общей и профессиональной культурой, творческой и социальной активностью, умение самостоятельно ориентироваться в общественно-политической жизни, способных ставить и решать задачи на перспективу.

Программа предусматривает реализацию национальной модели подготовки кадров, создание социально-экономических, правовых, психолого-педагогических и иных условий для формирования всесторонне развитой личности, адаптации к жизни в современном изменяющемся обществе, осознанного выбора и последующего освоения образовательных и профессиональных программ, воспитание граждан, сознающих свою ответственность перед обществом, государством и семьей.

Актуальность темы. В настоящее время, в связи с достижением зерновой независимости Республики Узбекистан, повышаются требования к защитным мероприятиям по сохранности зернопродуктов. Сельскохозяйственная продукция в период переработки и хранения подвергается опасности повреждения многочисленными амбарно-складскими вредителями, наносящими огромный ущерб. Они не только уничтожают продукцию, но и ухудшают ее качество. Особое значение имеет количественная и качественная сохранность зерна, семян различных культур и продукции их переработки в Центральной Азии, где развитию и размножению вредителей благоприятствуют климатические условия. В связи с этим особый интерес представляет многостороннее и углубленное изучение феромонной коммуникации насекомых вредителей запасов.

Цель работы. Обобщить материалы по разработанным на сегодняшний день стереорегулируемым и другим методам синтеза компонентов феромонов некоторых видов мукоедов, используя ацетиленовые интермедиаты, реакции Виттига и Виттига-Хорнера в классическом и межфазном варианте. Обсудить методы получения

асимметрических синтонов для синтеза хиральных непредельных макроциклических лактонов путем биотрансформации микроорганизмами и реакций восстановления с асимметрической индукцией. Исследовать конформационное строение основного компонента агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus*.

Элементы научной новизны и практическая значимость работы. Обобщены и обсуждены материалы по структуре и действию различных видов феромонов, а также по разработке узбекскими учёными новых универсальных методов синтеза ω -оксинасыщенных кислот – основных предшественников макроциклических непредельных лактонов, компонентов агрегационных феромонов мукоедов. Приведены материалы по оптимизации процесса этерефикации двухосновных кислот без использования органических растворителей и спирта. Обсуждены новые пути синтезов *Z*-3-додеценолида и *Z*-5-тетрадецен-13(*R,S*)-олида на основе реакции Виттига и ацетиленовых интермедиатов. Показана перспективность использования биотехнологических методов, для получения хиральных синтонов для синтеза компонентов агрегационных феромонов мукоедов, биотрансформированных с помощью гриба *Aspergillus niger* и дрожжей *Sacharomyces cerevisiae*. Впервые обобщён материал по исследованию реакции восстановления с асимметрической индукцией и с применением (*R,R*)-винной кислоты, а также по изучению конформационного состояния основного компонента агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus* цис-3-додеценолида с использованием метода молекулярной механики. Цитируемыми авторами разработаны новые методы синтеза цис-3-додеценолида - основного компонента агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus*, используя ацетиленовые интермедиаты и реакцию Виттига.

Применяя реакции Виттига и Виттига-Хорнера в классическом и межфазном варианте, авторами получены ω -оксинасыщенные кислоты с различной конформацией двойной связи. Проведена оптимизация реакции этерефикации двухосновных кислот без использования в качестве растворителя спирта. Показана возможность получения хиральных синтонов для синтеза феромонов мукоедов методами биотехнологии, применяя грибы *Aspergillus niger* и дрожжи *Sacharomyces cerevisiae*. Ими разработан метод синтеза оптически активного метилового эфира 4 (*R*)-оксивалериановой кислоты – основного синтона для получения 14(*R*)-(*Z,Z*)-6,9-тетрадекадиенолида компонента агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus*. Разработанные методы синтеза применимы для наработки феромонов мукоедов для их практического использования. Впервые авторами изучены двенадцать наиболее вероятных конформационных состояний *Z*-3-додеценолида с использованием метода молекулярной механики. Для наиболее устойчивой конформации определены геометрические параметры и локализации электрических зарядов.

Глава 1. Характеристика ювенильных гормонов и феромонов.

1.1 Общее понятие о ювенильных гормонах.

Ювенильные гормоны — гормоны насекомых, регулирующие их постадийное развитие. По своей химической природе — изопреноиды, чаще всего - сесквитерпены. Впервые обнаружены в 1956 году американским энтомологом К. Уильямсом в брюшке самцов бабочки Hyalophora cecropia. Выделение, установление строения и первый химический синтез ювенильного гормона осуществлены группой американских учёных в 1967—1969.

1.2 Физиологические свойства ювенильных гормонов

Образуются у насекомых как с полным, так и с неполным превращением. Содержание ювенильного гормона в организме очень мало (10^{-1} - 10^{-2} мкг/г). Биосинтез и секреция ювенильного гормона осуществляются прилежащими телами (*corpora allata*) и начинаются под действием белкового активационного гормона, вырабатываемого нейросекреторными клетками мозга, с момента вылупления личинки из яйца. В течение личиночного периода ювенильный гормон тормозит активность другого гормона — экдизона, который стимулирует рост личинки, ускоряет её линьку, и таким образом поддерживает нормальное развитие личинки до полной зрелости. Торможение осуществляется, по-видимому, путём репрессии генов. При последовательных линьках секреция ювенильного гормона постепенно уменьшается и на последней личиночной стадии резко затормаживается, в результате чего личинка под действием экдизона превращается в куколку. Таким образом сбалансированное взаимодействие ювенильного гормона и экдизона обеспечивает нормальное развитие насекомых. Ювенильный гормон проявляет также гонадотропную активность, влияет на диапаузу, стимулирует у некоторых насекомых выработку половых феромонов. Активностью ювенильного гормона обладают и другие изопреноиды, в частности ювабион, а также многие синтетические аналоги.

1.3. Химическая структура и свойства ювенильных гормонов.

Основой структуры ювенильных гормонов является сексви терпеновый скелет - они формально могут быть рассмотрены как производные фарнезола, в которых метильная группа в положениях С-3, С-7 и С-11 может быть замещена этильной; в номенклатуре ИУРАС ювенильные гормоны рекомендуется именовать как метилзамещенные производные фарнезола с указанием, по необходимости, пространственной конфигурации замещения ω -изопренильного звена[4-6].

Физические свойства. Ювенильные гормоны представляют собой бесцветные оптически активные вязкие масла, нерастворимые в воде.

Применение ювенильного гормона и его аналогов в качестве инсектицидов, нарушающих нормальное развитие насекомых, даёт положительные результаты в борьбе с гусеницей хлопковой совки и другими опасными вредителями сельскохозяйственных растений и лесных пород. Недостаток этих инсектицидов заключается в том, что максимум их эффективности приходится лишь на непродолжительный период превращения незрелой особи в зрелую. У некоторых высших растений обнаружены антагонисты ювенильного гормона, так называемые прекоцены (от англ. *precocious*— «скороспелый»), вызывающие преждевременный метаморфоз личинок, бесплодие и аномальное протекание диапаузы у насекомых. Прекоцены перспективны как «антигормональные» инсектициды.

1.4.Деятельность института Биоорганической химии АН РУз в области химии феромонов.

Общие данные.

Впервые изучена структура и функция компонентов ядов животных Центральной Азии – пауков каракурта *Latrodectus tetricus* и *Segestria florentina*, ос *Vespa orientalis* и *germanica*, а также зеленой жабы *Bufo viridis* и созданы эффективные сыворотки против ядов, используя конъюгаты токсинов – латротоксина, кобротоксина, токсинов скорпионов с синтетическими и природными полимерами, проявляющими высокую иммуногенность.

Разработаны методы получения важнейших гормонов и ферментов животного происхождения кальцитонина, паратгормона, самостостатина, тимусных пептидов и др.

Впервые проведено комплексное химическое изучение веществ хлопчатника и выделено более 100 индивидуальных соединений. Среди них органические аминокислоты, высокомолекулярные спирты и углеводороды, углеводы, витамины, многочисленные полифенольные соединения, представленные терпеноидными оксинафтальдегидами (госсипол и его спутники), флаваноидами (флавонолы, катехины, антоцианы, лейкоантоцианиды, проантоцианиды), производными бензодигидропирана (токоферолы), фитоалексинами.

Проведено комплексное изучение химических и физических свойств госсипола и его производных. Госсипол представляет собой уникальное вещество, дающее клатратные соединения включения со многими низкомолекулярными органическими соединениями. Получены монокристаллы 80 клатратов и методом рентгеноструктурного анализа установлено строение 30-ти из них. Раскрыты механизмы противовирусного, антихламидийного, иммуномодулирующего действия лекарственных препаратов, созданных на основе госсипола.

Изучены феромоны насекомых вредителей сельского хозяйства Узбекистана. Идентифицированы половые феромоны нескольких видов вредителей. Исследовано влияние на аттрактивность структуры компонентов феромонов и их синтетических аналогов, взаимовлияние компонентов феромонов, наличие в феромонной смеси синергистов, агонистов, антиокислителей.

Разработаны методы синтеза феромонов следующих видов насекомых: *Agrotis segetum*, *Spodoptera exiqua*, *Lygus lineolaris*, *Pectinophora gossypiella*, *Sitotroga cerealela*, *Plodia interpunctella*, *Cryptolestes pusillus*, *Musca domestica*, *Ephestia elutella*, *Sitophylus granaries*, *Sitophylus oryzae*, *Plutella xylostella*.

1.5. История открытия и общее понятие о феромонах

Феромоны — собирательное название веществ — продуктов внешней секреции, выделяемых некоторыми видами животных и обеспечивающие химическую коммуникацию между особями одного вида. Первыми феромоны удалось обнаружить группе немецких исследователей, которые в 1956 году сумели выделить из желез самок шелкопряда вещество, привлекавшее самцов того же биологического вида. Полученное вещество

было названо бомбикол — из-за латинского названия шелкопряда, *Bombyx mori*.

Однако, ещё в XIX веке французский натуралист Жан-Анри Фабр обнаружил, что самка мотылька *Saturnia pavonia* может привлечь десятки самцов мотыльков в комнату, где она находится. Фабр предположил, что самка посылает самцам какие-то химические сигналы, которые человек не может уловить, однако проверить его предположение в те времена никто так и не смог. Лишь в конце 50-х годов XX века группе немецких ученых под руководством Адольфа Бутенандта удалось экстрагировать секрет желез самок бабочек шелкопряда (*Bombyx mori*), разобрать его на составные компоненты методом хроматографии и показать, что лишь на одно из полученных веществ самец реагирует так же, как на присутствие самки (трепетанием крыльев). Чтобы получить 6 граммов этого вещества, потребовалось 500 тысяч бабочек. В 1959 году энтомологи Питер Карлсон и Мартин Лушер предложили называть феромонами (от греческого *phereo* - несу и *hormao* - возбуждаю) вещества, которые животное какого-либо вида выделяет в окружающую среду и которые вызывают определенные поведенческие или нейроэндокринные реакции у другого животного того же вида. Термин прижился и стал весьма распространенным не только в научной, но и в популярной прессе.

Чтобы понять, что же такое феромоны, можно вспомнить о гормонах. Гормоны - это химические вещества, которые словно связывают в единое целое весь организм, обеспечивая быстрый обмен информацией между его частями. Ту же самую роль играют и феромоны, только их задача - связывать индивидуумов, принадлежащих к одному и тому же виду животных, в пары, семьи и сообщества. Изначально феромоны, по определению, считались видоспецифичными сигналами. Сейчас наблюдается тенденция к расширению взгляда на феромоны, и к их семейству нередко причисляют любые вещества, задействованные в "химическом" общении животных.[11-13] К настоящему времени уже открыты феромоны рептилий, рыб и млекопитающих (в том числе приматов). Но, конечно, самый интригующий вопрос - существуют ли человеческие феромоны?

1.5.1. Классификация феромонов

Феромоны модифицируют поведение, физиологическое и эмоциональное состояние или метаболизм других особей того же вида. Как правило, феромоны продуцируются специализированными железами.

По своему воздействию феромоны делятся на два основных типа: релизеры и праймеры. Релизеры — тип феромонов, побуждающих особь к каким-либо немедленным действием и используются для привлечения брачных партнёров, сигналов об опасности и побуждения других немедленных действий. Праймеры используются для формирования некоторого определённого поведения и влияния на развитие особей: например, специальный феромон, выделяемый пчелой-маткой. Это вещество подавляет половое развитие других пчёл-самок, таким образом превращая их в рабочих пчёл.

В качестве отдельных названий некоторых типов феромонов можно привести следующие:

1. эпагоны — половые аттрактанты;
2. одмихнионы — метки пути, указывающие дорогу к дому или к найденной добыче, метки на границах индивидуальной территории;
3. торибоны — феромоны страха и тревоги;
4. гонофионы — феромоны, индуцирующие смену пола;
5. гамофионы — феромоны полового созревания;
6. этофионы — феромоны поведения.

Феромоны, или другими словами, половые аттрактанты - это душистые летучие вещества с небольшой молекулярной массой, выделяемые в малых количествах практически всеми представителями животного мира. Эти вещества, попадая в воздух, воспринимаются чувствительными рецепторами органов обоняния, которые передают "возбуждающий" сигнал в кору больших полушарий.[14-17]

(Существует дополнительный орган обоняния — вомероназальный — две крошечные трубочки, расположенные в основании носовой перегородки, вблизи косточки под латинским названием «vomere». Этот орган-малыш улавливает только феромоны — более увесистые, чем молекулы душистых веществ, пахучие вещества, через которые передается важная информация.)

1.5.2. Феромоны насекомых

Феромоны используются насекомыми для подачи самых разных сигналов. Упомянутый во вступлении к статье бомбикол использовался самками шелкопряда для поиска полового партнёра, однако на этом влияние феромонов на регулирование жизни насекомых не ограничивается.

Например, муравьи используют феромоны для обозначения пройденного пути. По специальным меткам, оставляемым по дороге, муравей может найти дорогу обратно в муравейник. Также, метки, делаемые при помощи феромонов показывают муравейнику путь к найденной добыче. Отдельные запахи используются муравьями для подачи сигнала об опасности, что провоцирует у особей либо бегство, либо агрессивность [18-22].

1.5.3. Феромоны позвоночных

Ввиду достаточно сложных поведенческих реакций феромоны позвоночных изучены слабо. Существует предположение, что рецептором феромонов у позвоночных является вомероназальный (якобсонов) орган. Исследование человеческих феромонов находится пока ещё на зачаточной стадии. Известно, что в поте некоторых мужчин находятся вещества, привлекающие женщин. Также отмечено, что в больших женских коллективах менструальный цикл со временем синхронизируется, протекая одновременно у большинства женщин. Эта особенность также приписывается воздействию человеческих феромонов.

Феромоны человека участвуют в регуляции синтеза половых и иных гормонов, а вомероназальная система непосредственно влияет на формирование мозга человеческого эмбриона. Основанные на человеческих запахах вариации природных ароматов можно с успехом использовать как средства повышения потенции, усиления чувственности, устранения проблем аноргазмии (поскольку ароматы оказывают стимулирующее действие на вомероназальный орган. Все эти ароматы, содержат «магические молекулы», которые, помимо стимуляции сексуальной сферы, являются мощными природными антидепрессантами.

Они во многом определяют сексуальную привлекательность женщин и мужчин. Запахами эти феромоны практически не обладают, но действуют в очень малых количествах на рецепторы вомероназального органа, а через него на функции, которые контролируются гипоталамусом (половое желание, половая готовность, глубокие эмоции, уровень гормонов, зрелость, агрессия или покорность и др.).

Забывтый язык. Когда-то люди в совершенстве владели языком запахов. И хотя он давно уже нами забыт, его смысл хранит генетическая память. Почему ничем не примечательный мужчина может показаться нам таким обаятельным? А что заставляет обходить десятой дорогой человека, охваченного печалью или злостью? В обоих случаях причиной являются микроскопические вещества под названием феромоны. В отличие от богатых ароматов свежее испеченного пирога, «эмоциональные запахи» мы не осознаем, однако это ничуть не мешает этим серым кардиналам тайно управлять нашей сексуальностью и настроением.

Феромоны улавливает крошечный вомероназальный орган, расположенный в носовой перегородке, и пересылает «для перевода» в специальный отдел головного мозга. Когда мы раздражены или плохо себя чувствуем, испускаем репелленты. Этот запах не нравится окружающим, поэтому они всячески стараются нас избегать. А вот ощущая душевный подъем или уверенность в себе, мы излучаем аттракранты. И нас замечают, любят, нам симпатизируют! Нос всему голова. Читать послания феромонов умеют 98 процентов людей. Среди них попадаются настоящие «полиглоты». Например, слепой пианист Джордж Ширинг на запах мог определить степень привлекательности вошедшей в комнату дамы. Многие с завязанными глазами безошибочно отберут одежду, принадлежащую их сексуальному партнеру. А женщины-полицейские порой отличаются столь тонким обонянием, что чувствуют присутствие преступников по одному только... исходящему от них запаху страха. Парное сочетание. Почему в одного мужчину женщины влюбляются с первого взгляда, а другой вызывает отвращение, будь он хоть трижды Брэд Питт! Все зависит от того, подходит ли нам запах его иммунной системы. Мужчина со сходным иммунитетом вряд ли понравится. В нашей генетической памяти тут же предупредительно мигнет красный сигнал опасности: идентичный обмен веществ и генотип - не слишком удачное «наследство» для будущего ребенка. Кстати, по этой же причине не приветствуются браки между родственниками. Их иммунные системы похожи, как две капли воды, и шансы двум «бракованным» генам встретиться увеличиваются. Зато чем больше мужчина нравится, тем сильнее его иммунотип отличается от вашего и тем лучший генетический набор получит ребенок. Где-то в центральной Африке есть племя, в котором до сих пор выбирают супругов по «нюху». И как утверждают исследователи, почти никогда не ошибаются. Ну а если хотите убедиться в правильности своего выбора, поцелуйтесь с любимым. Приятные ощущения не пропадают? Не

сомневайтесь, перед вами суженый. Секрет Мэрилин Монро. Декольтированное платье, пухлые губы, особый состав краски для волос? Вовсе нет. Люди, которые входят в ранг секс-символов, выделяют в воздух больше половых феромонов. А те гипнотически влияют на умы и сердца противоположного пола. Ученые полагают, что особенно интенсивно секс-феромоны продуцируют блондинки и рыжие. Между прочим, 10 процентов мужчин тоже имеют в своем поте вещества, которые делают их особенно привлекательными для дам. А их рядовые собраты с весьма заурядным набором феромонов недоумевают: почему этот коротышка Том Круз кажется женщинам таким сексуальным? Карта тела. Разумеется, каждая клеточка нашего тела не источает феромоны. Они «обитают» на строго отведенной для них территории. У мужчин, например, мощнейший источник феромонов — сперма. Сексологи заметили, что у женщин, не чувствующих ее запах по причине расстройства обоняния, страдает сексуальность. Большое количество феромона андростерона выделяется вместе с потом. Источником феромонов является кожа, волосы и подмышечные впадины — причем как у мужчин, так и у женщин. А самый мощный женский феромон — копулин — присутствует в выделениях вагины. Самое простое средство — это духи, обогащенные половыми аттракантами. Обычный парфюм, безо всяких «привораживающих» добавок, тоже может усилить собственное очарование! Ненавязчивый и окутывающий вас, который хочется вдыхать до бесконечности, он усиливает сигналы, посылаемые вами потенциальному спутнику жизни. Но не злоупотребляйте духами -- громкий хор их многочисленных композиций заглушает тоненький голосок феромонов. Чтобы пробудить в себе чувственность и усилить выработку собственных половых феромонов, придуманы смеси-афродизиаки: Для светловолосых. Смешайте сухие травы: 6 лепестков розы, столько же лепестков фиалки, по щепотке мяты и шалфея, 10 листьев вербены. Залейте 50 мл спирта и настаивайте неделю. Затем процедите. Наносите на запястья и под колени, лучше всего после захода солнца. Для темноволосых. В 50 мл спирта добавьте одну чайную ложку цветов сирени, по капле эфирного масла гвоздики и жасмина. В другую емкость с таким же количеством спирта бросьте по щепотке мяты и базилика. Настаивайте неделю. Когда настой будет готов, наносите на запястья по одной капле первого состава, а сверху — по капле другого. Лучше всего, по утверждениям знатоков, «зелье» действует до полудня. Школа обольщения. Если хотите понимать язык феромонов, дышите не ртом, а носом. Причем ученые считают, что особенно чувствительна к феромонам левая ноздря. Не сидите на строгих диетах. Иначе организм

начнет выводить через поры продукты распада белков, и кожа приобретает специфический запах. А усиленное выделение репеллентов красноречиво поведает окружающим об эмоциональном спаде, неизбежно сопровождающем жертву инквизиторских диет. Феромон в чистом виде. Собираясь повысить свою сексуальность, будьте осторожны с антиперспирантами. Особенно перед свиданием. Они приостанавливают процесс потоотделения, а вместе с ним и выработку феромонов. Правда, впадать в другую крайность тоже не стоит. Резкий запах пота создает серьезные помехи сексуальным посланиям, к тому же не всем мужчинам нравится столь «жесткий натурализм». Как сказал один древнеримский мудрец: «Лучшим ароматом женщины является естественный запах, когда от нее ничем больше не пахнет». В зачаточной форме. Мужчинам легко определить, когда у женщины наступает наиболее благоприятный период для зачатия. Дело в том, что при овуляции у нее меняется состав феромонов. Мужчины это чувствуют и подсознательно у них возникает порыв подарить даме сердца, например, цветы. Женщины тоже меняют стиль поведения. Они хотят флиртовать, носить откровенные наряды. Существует и наглядный признак «готовности»: в этот период кожа как бы слегка светлеет, а груди становятся более симметричными.

Секретное оружие. Ученые стали изучать феромоны совсем недавно. Всего их было открыто 20, и большинство из них к сексуальным ароматам никакого отношения не имеют. Со временем «привораживающие» стали использовать в парфюмерии. А остальные... соблюдая строжайшую конспирацию, изучают секретные службы. Ведь с помощью микроскопических доз пахучих молекул можно манипулировать сознанием и поведением человека. Говорят, последние разработки связаны с воздействием феромонов на память и внушение. Если в секретных лабораториях расшифруют индивидуальный запах человека, то сильно облегчат жизнь следователям: преступника можно будет вычислить за считанные минуты по личному «отпечатку запахов». А как пригодились бы феромоны в медицине! Врачи могли бы использовать их в лечении гормональных нарушений. Кстати, уже доказано, что запах мужского пота, насыщенного феромонами, не только улучшает настроение женщин, но и способен... менять уровень гормона, регулирующего репродуктивную функцию. Для многих из нас запах тела чернокожих кажется слишком резким. А вот для представителей монголоидной расы «бледнолицы» пахнут просто невыносимо.

1.6. Применение феромонов

Феромоны нашли своё использование в сельском хозяйстве. В сочетании с ловушками разных типов, феромоны, приманивающие насекомых, позволяют уничтожать значительные количества вредителей. Также, распыление феромонов над охраняемыми сельскохозяйственными угодьями позволяет обмануть самцов вредителей и таким образом снизить популяцию вредных насекомых — ввиду того, что самцы, привлечённые более сильным синтетическим запахом, не смогут найти самку для спаривания. Многие феромоны насекомых ученые научились синтезировать искусственно. Антропогенное загрязнение окружающей среды, отражающееся на одорантном составе атмосферы, создает условия для модификации дистантной хемокоммуникации насекомых. Модификация заключается в ингибировании или активации восприятия феромонов под влиянием некоторых поллютантов, а также в дезориентации насекомых отдельными ксенобиотиками-одорантами и синтетическими аналогами феромонов. Обсуждены возможности появления косвенных факторов модификации дистантных химических связей насекомых.[23-25]

Глава 2.СИСТЕМА ХЕМОКОММУНИКАЦИИ НАСЕКОМЫХ И ПОЗВОНОЧНЫХ.

В результате длительной эволюции у разных групп насекомых выработались специфичные системы дистантной хемокоммуникации. Они основаны на восприятии насекомыми слабых, но информационно ценных химических сигналов из комплекса природных одорантов с больших расстояний (до сотен метров) [4, 14, 31]. В атмосфере природных экосистем всегда присутствовали различные естественные одоранты биотического и абиотического происхождения. Их состав и количество до начала интенсивного техногенного загрязнения атмосферы, по-видимому, мало изменялись в биотах в течение больших промежутков времени (десятков, сотен, тысяч и, вероятно, миллионов лет). Существенные качественные и количественные изменения комплекса пахучих веществ в экосистемах, видимо, либо были относительно кратковременными и квазиобратимыми (например, в периоды вулканической активности, при пожарах), либо происходили довольно медленно (в результате естественной смены флор и фаун). В таких условиях эволюции хеморецепторы и связанные с ними структуры центральной нервной системы (ЦНС) насекомых, очевидно, «успевали» претерпеть необходимые морфофизиологические изменения. Это позволяло специализированным хеморецепторам выполнять роль приемников конспецифичных сигналов, а соответствующим структурам ЦНС осуществлять их адекватный анализ[26-28].

При возрастающем техногенном загрязнении окружающей среды, быстрой антропогенной перестройке биот и экологических модификациях биоценозов [4,41] ситуация в атмосфере как канале хемокоммуникации ряда экосистем коренным образом стала меняться. В настоящее время качественные и количественные преобразования комплекса одорантов во многих экосистемах происходят сравнительно быстро и необратимо, особенно в урбо- и агроэкосистемах. В их атмосферу усиливается поток токсичных газов, встречающихся в природе (сернистого ангидрида, аммиака, формальдегида, сероводорода и др.), а также разнообразных ксенобиотиков-одорантов [15,41]. Весьма специфичная атмосфера формируется в закрытых сооружениях (цехах, складах, теплицах и т. д.) с аттрактивными для насекомых органическими субстратами, часто защищаемыми от воздействия насекомых-вредителей пахучими ксенобиотиками (репеллентами, пестицидами).

Какие изменения могут происходить в хемокоммуникации насекомых под влиянием указанных факторов? Попробуем проанализировать имеющиеся данные и высказать некоторые соображения по этой проблеме, несомненно, важной в теоретическом и прикладном аспектах. Но прежде необходимо остановиться на вопросах построения системы хемокоммуникации и механизмов дистантной хеморецепции насекомых в естественных условиях.

Систему хемокоммуникации насекомых [33] образуют: 1) отправитель сигнала (насекомое); 2) передатчик (пахучие железы насекомого); 3) канал связи (атмосферный воздух либо другие субстраты); 4) источники-модификаторы ' физико-химических условий в канале связи (феромоны других видов, пахучие ксенобиотики, прочие одоранты и вообще факторы, очевидно, не только способные ингибировать, но и активировать хемокоммуникацию); 5) приемник (хеморецепторы); 6) получатель сигналов (насекомое, хеморецепторы которого воспринимают информационно ценные химические сигналы).

Материальными носителями внутривидовой (и в определенной степени межвидовой) хемокоммуникации насекомых служат сложные феромонные сигналы. Их специфика определяется физико-химическими свойствами и соотношениями веществ, входящих в состав феромона, а также пространственно-временной организацией образуемых ими облаков [34]. В силу своих биологических функций феромоны состоят из веществ с небольшой молекулярной массой (до 400 дальтон) и у разных отрядов насекомых, как правило, представлены органическими соединениями различных классов [21,34]. На видовом уровне конспецифичность феромонов определяется не только составом и соотношением, но и формой изомерии (структурной, геометрической, оптической) их компонентов [7, 17, 21, 34]. В состав феромонов могут входить: 1) их биохимические

предшественники; 2) продукты метаболизма феромонной железы; 3) основные компоненты, стимулирующие полетную реакцию самца и его дистантную ориентацию; 4) дополнительные компоненты, способствующие целенаправленному поиску источника феромона и посадке вблизи него; 5) компоненты близкого действия, ответственные за конспецифичное поведение при ухаживании и спаривании; 6) компоненты близкого действия, ответственные за географическую изоляцию популяции [19].

Несмотря на определенные достижения в исследовании системы химических связей, в ней, как и в механизмах хеморецепции насекомых, много неясного [7, 35], в связи с чем разработки практического использования феромонов в основном ведутся пока эмпирическим методом [39].

2.1.МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОСПРИЯТИЯ ОДОРАНТОВ НАСЕКОМЫМИ

Восприятие запахов у насекомых осуществляется с помощью обонятельных сенсилл разных типов, расположенных в основном на антеннах [11,18,36]. Обонятельные раздражители попадают к рецепторным мембранам нейронов через кутикулярные поры сенсилл благодаря особой стимулопроводящей системе, важным элементом которой являются поровые трубочки [18,34]. Предположение, что предварительную селекцию молекул одорантов из внешней среды может осуществлять пленка, покрывающая кутикулярные поры сенсилл, спорно [34].

Молекулы феромонов воспринимают рецепторы нескольких типов сенсилл (в частности, трихоидных, базиконических, плакоидных) [17, 34]. Например, у чешуекрылых на половой феромон и его компоненты реагируют в основном рецепторы длинных (~60 мкм) трихоидных и базиконических сенсилл, а короткие трихоидные сенсиллы (~15 мкм) преимущественно служат для восприятия запахов пищи и других одорантов. Однако у некоторых бабочек отдельные нейроны коротких трихоидных сенсилл могут реагировать и на половой феромон или его минорные компоненты. У медоносных пчел к восприятию разных феромонов (опасности, плечиной матки, железы Насонова) способны нейроны плакоидных сенсилл [17, 34].

В длинных трихоидных сенсиллах выделено три типа рецепторных нейронов(А, В, С). Нейроны каждого из них возбуждаются разными компонентами конспецифичного полового феромона, хотя нейроны типа С могут реагировать на половые аттрактанты других видов насекомых. Вообще в антеннальныхсенсиллах имеются нейроны, специализированные и генерализованные квосприятию тех или иных одорантов.

Хеморецепции насекомых подвержены в основном гидрофобные одоранты, которые в сенсиллах антенн подаются в гидрофильную среду. Считается, что придает гидрофильные свойства одорантам или обеспечивает их солюбилизацию особая группа Полифункциональных белков, связывающих одоранты. Они же могут переносить одоранты (феромоны) от кутикулярных пор сенсиллы через ее лимфу к мембранам рецепторных нейронов. Элементами акцепторов одорантов на мембранах этих нейронов, видимо, являются белки другой группы — собственно рецепторные протеины.

Белки-переносчики подразделяются на три подсемейства, «обслуживающие» соответствующие группы рецепторных нейронов. В частности, имеются протеины, транспортирующие специфические одоранты (компоненты феромонов) к нейронам-специалистам, а также белки, перемещающие неспецифические вещества к нейронам-генералистам. Выяснена структура белков-переносчиков у нескольких видов чешуекрылых, выделены ДНК и РНК, обеспечивающие их синтез в сенсиллах.

Попав на мембрану рецепторного нейрона, молекула одоранта (феромона) соединяется с белковой или липидной молекулой посредством водородных связей. При этом запускается цепь процессов, приводящих к возникновению потенциала действия. Затем необходим быстрый катаболизм молекул одоранта. Он осуществляется соответствующими ферментами. В частности, показано, что полупериод ферментативного распада полового феромона на спирты, альдегиды, кислоты и эфиры жирных кислот в сенсиллах самцов шелкопрядов равен 2,5—3,5 мин, у самок ~0,5 мин. При этом соответствующие ферменты, видимо, не обладают большой субстратной избирательностью, хотя менее активны по отношению к изомерам конспецифичного полового феромона. Считается, что инактивация феромонов может также происходить за счет их блокирования избытком феромонсвязывающих белков.

Описанная схема начального этапа восприятия одорантов согласуется с «хемо-рецепторной» концепцией современной биомембранологии, предполагающей, в частности, перенос молекул одорантов особыми белками к мембранам рецепторных нейронов [20,37].

От антеннальных нейронов ольфакторная информация поступает в мозг. Очевидно, в связи с наличием в сенсиллах нейронов-специалистов и генералистов в дейтоцеребруме также имеются два соответствующих класса ольфакторных нейронов [18]. Полагают, что каналы, связывающие указанные типы антеннальных и дейтоцеребральных нейронов, обеспечивают обнаружение каких-либо одорантов (канал между нейронами-генералистами) и определение соотношения компонентов в

смеси одорантов (канал между нейронами-специалистами) . Возможно, существуют изолированные пути проведения возбуждения от антеннальных нейронов-специалистов к ассоциативным и двигательным клеткам ЦНС. Считается, что именно это позволяет насекомым в естественных условиях, как правило, вычленять отдельные одорантные стимулы из сложных смесей запахов [36]. При этом даже сходные по строению вещества вызывают разную реакцию насекомых [11].

2.2. ЯВЛЕНИЯ МОДИФИКАЦИИ ДИСТАНТНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СВЯЗИ НАСЕКОМЫХ

Несмотря на способность насекомых к избирательному восприятию информационно значимых для них одорантов, часто под воздействием природных и антропогенных факторов происходит модификация ольфакторной связи у многих видов разных отрядов. Так, установлено, что отдельные растительные семиохемики и некоторые компоненты феромонов одних видов насекомых могут быть синергистами либо ингибиторами половых аттрактантов других видов Insecta [6,17,31,32]. Известно также, что пространственная дезориентация полов конкретного вида насекомого происходит при искусственном насыщении атмосферы экосистемы ингибиторами полового феромона (этого вида) или его синтетическими аналогами [7, 31, 39]. Все эти явления лежат в основе различных методов либо усиления аттрактивности приманок, либо нарушения ольфакторной связи насекомых-вредителей в агроэкосистемах [39,]. Методы дезориентации насекомых-вредителей (например, хлопковой моли, некоторых листоверток, розового коробчатого червя и др.) с эффективностью до 80—90% и выше получают все большее распространение (особенно в США и в Западной Европе). При этом площади агроэкосистем, подверженных воздействию больших количеств аналогов феромонов (десятки граммов на 1 га), составляют тысячи гектаров [39].

Есть основания полагать, что отдельные антропогенные загрязнители атмосферы могут выступать в роли аттрактантов (в том числе половых), синергистов, ингибиторов феромонов или репеллентов. В частности, подтверждается предположение о возможности нарушения техногенными поллютантами хемоком-муникации у тех насекомых (например, у некоторых жуков), в состав феромонов которых входят сравнительно простые органические соединения (фенол, пентадекан, гептанол и т. п.), содержащиеся и в промышленных газовых выбросах [35]. Так, для самцов *Cosstelytra zealandica* White в полевых условиях сильно ат-трактивны фенол в смеси с формальдегидной смолой, а также 2-фтор- и 4-фтор-фенол. Это объясняется присутствием фенола в составе полового феромона данных жуков и особенностями конфигурации молекул указанных фторфенолов [17]. Напротив, 3-фторфенол и другие галоид- и

метилзамещен-ные фенолы являются для указанных жуков репеллентами, причем могут снижать аттрактивность их природного феромона и фенилформальдегидной смолы на 90%. В полевых условиях отмечена высокая аттрактивность некоторых алкил-и алкенилфенолов, например 4-(1-пропенил) фенола и 2-(1-пропенил) фенола, для жуков-листоедов *Diabrotica barberi* Le Conte. Обнаружена аттрактивность акриловых автомобильных красок для некоторых видов жуков и двукрылых. Отмечена способность паров формальдегида блокировать реакции самцов чешуекрылых на половой феромон самок и реакции последних на запах стимулятора секреции феромона. Методом электроантеннограмм установлено, что хеморе-цепторы самцов яблонной плодовой жорки реагируют на запах микроколичеств ксе-нобиотиков-хемостерилиантов и инсектицидов, причем тем активнее, чем ниже концентрация данных веществ в атмосфере [26, 40]. Принудительная обработка этих насекомых 1%-ным раствором хемостерилианта диматифа подавляет их чувствительность к феромону в течение нескольких суток на 20—30%. Аналогичный эффект наблюдается при рентгеновском облучении яблонной плодовой жорки в дозе 40 кР [27, 40].

Синтетические половые феромоны часто испытывают, а также используют в ловушках в виде растворов с различными органическими соединениями (ароматическими углеводородами, маслами, ацетоном, метилхлоридом и др.) [21]. Для защиты феромонов от разрушающего воздействия физико-химических факторов окружающей среды (в том числе атмосферных загрязнителей) применяют органические антиоксиданты [21]. При этом не всегда учитываются способности указанных веществ изменять свойства феромонов или влиять на их восприятие. Показано, например, что органические растворители (и их технические примеси) по-разному модифицируют биологическую активность феромонов. Так, в зависимости от типа растворителя и вида насекомого могут происходить снижение (иногда в 10 раз), утрата либо, наоборот, многократное повышение аттрактивности феромонов. Обнаружено также, что часто используемая для диспенсеров феромонных ловушек красная резина содержит вещества (например, 1,2-дианаминоэтан), при взаимодействии с которыми компоненты феромонов химически трансформируются и в значительной степени изменяют аттрактивные свойства [12].

Модификация реакций насекомых на половые феромоны и другие аттрактанты в присутствии родственных им соединений [30], очевидно, наиболее выражена при определенных условиях. Так, отмечено, что при высокой численности популяции плодовой листовертки ее самцы проявляют низкую избирательность к аттрактантам и привлекаются запахами различных сочетаний 12—14 атомных аттрактивных соединений [30]. Наоборот, при низкой численности популяции самцы реагируют в

основном на смеси из 12 атомных соединений с двойной связью в 8-м положении.

Хеморецепторы большинства насекомых весьма чувствительны к химическому составу конспецифичных половых феромонов. Обычно незначительное изменение длины углеродной цепочки молекул феромона многократно ослабляет реакцию на них дистантных хеморецепторов [34]. Достаточно высокая ат-трактивность модифицированных молекул феромона наблюдается только в том случае, если их концентрация в атмосфере превышает пороговую для природного феромона на несколько порядков [34]. Но у некоторых насекомых не обнаруживается высокой избирательности в отношении исходных и модифицированных молекул полового аттрактанта. Например, самцы двулетней листовертки активно реагируют на дифтораналог полового феромона самок. Для самцов некоторых жуков также сильно аттрактивны отдельные галогензамещенные и алкил-производные аналоги феромонов. Кроме того, нередко на половые феромоны растительноядных насекомых привлекаются виды из других отрядов Insecta, не всегда являющиеся энтомофагами этих фитофагов [22].

Особую группу составляют природные и искусственные вещества с репеллен-тными свойствами. Причем обнаруживается, что деление пахучих веществ на аттрактанты и репелленты весьма условное. Во-первых, установлено, что для различных видов насекомых отдельные летучие вещества в высоких концентрациях репеллентны или малопривлекательны (даже феромоны), а в низких — аттрактивны [18, 34]. Во-вторых, репеллентность некоторых соединений проявляется лишь до определенных концентраций и по отношению к отдельным группам насекомых [18]. Так, для пчел многие кетоны репеллентны, а, например, для хлопковой моли ацетон является синергистом ее полового аттрактанта. Авторами отмечено репеллентное действие энтомологического клея «Пестификс» на синантропного муравья *Monomorium pharaonis* L. Между тем этот клей, как известно, успешно используется для фиксации чешуекрылых и некоторых других насекомых в феромонных ловушках.

Таким образом, при поступлении в атмосферу экосистем синтетических аналогов феромонов и других аттрактантов (способных конкурировать с природными), а также репеллентов, природных или искусственных ингибиторов и синергистов феромонов возникают условия непосредственной модификации дальней химической связи насекомых. В ряде случаев разные формы модификации (массовая дезориентация, отпугивание насекомых или, напротив, их привлечение в феромонные ловушки) искусственно создаются в течение многих лет на значительных территориях (в системе мероприятий по защите агроэкосистем и лесов от насекомых-вредителей). Последствия попадания в природные и

сельскохозяйственные экосистемы техногенных биологически активных одорантов, очевидно, могут быть самыми различными и неожиданными. В частности, не исключено, что синтетические феромоны, используемые для дезориентации насекомых-вредителей, могут аналогично влиять на поведение их энтомофагов. Ведь для последних феромоны жертв нередко являются кайромонами [35]. Прогнозировать подобные процессы сложно, но актуальность таких исследований очевидна.

В отношении механизмов модификации восприятия феромонов насекомыми высказываются различные гипотезы. В них в самых общих чертах представлены варианты ослабления или усиления процессов хеморецепции феромонов под влиянием молекул одорантов-модификаторов, проникших в антеннальные сенсиллы [6,34]. Несомненно, дальнейшая разработка и проверка подобных гипотез очень важны в теоретическом и прикладном аспектах. И результативность таких исследований в первую очередь будет зависеть от степени изученности процессов хеморецепции насекомых в норме.

2.3. ВОЗМОЖНОСТЬ СУЩЕСТВОВАНИЯ КОСВЕННЫХ ФАКТОРОВ МОДИФИКАЦИИ ХИМИЧЕСКОЙ СВЯЗИ НАСЕКОМЫХ

Антропогенная деятельность в той или иной степени затрагивает все процессы, происходящие в экосистемах. Видимо, существуют и косвенные факторы модификации дальней химической связи насекомых, которые можно разделить на: 1) обусловленные химическим загрязнением почв и пищи насекомых и 2) порожденные антропогенным изъятием популяций (видов) живых организмов из биоценозов или, наоборот, широкомасштабным антропогенным привнесением в экосистемы новых, не характерных для них организмов (растений, животных, бактерий, вирусов и т. п.). Роль второй группы факторов в изменении одорантного состава атмосферы экосистем по крайней мере в основных чертах очевидна, а потому не требует особых пояснений в рамках данной статьи. Несколько подробнее следует, видимо, остановиться на роли факторов первой группы. Данные по биохимической экологии насекомых (см. обзор [35]) позволяют считать, что их метаболические процессы, в том числе биосинтез феромонов, коэволюционно связаны со многими обменными процессами в различных компонентах экосистем, в первую очередь в фитоценозах. Так, установлено, что фито-метаболиты могут быть сигнальными веществами, стимулирующими или ингибирующими биосинтез феромонов насекомых. Кроме того, они могут служить биохимическими предшественниками феромонов или прямо использоваться в качестве последних [35]. Вообще нередко прослеживается зависимость между качеством и количеством феромонов, выделяемых насекомыми, и состоянием их пищевых субстратов [21,34,35]. Обычно это свойственно моно- или олигофагам. Так, у жуков-короедов биосинтез

феромонов, их конспецифичность и активность могут обуславливаться составом не только потребляемых веществ, но и выделяемых деревом-хозяином одорантов [21]. (Об экосистемных синергистах и ингибиторах феромонной связи, выделяемых самими насекомыми, упоминалось ранее.) Между тем установлено, что химическое загрязнение почв приводит к аккумуляции и биотрансформации минеральных загрязнителей и органических ксенобиотиков почвенной фауной, микро- и макрофлорой, к количественным и качественным изменениям в их метаболизме [8,9,14,16, 23,35,38]. Подобные процессы происходят и при непосредственном загрязнении растительности из атмосферы пассивно или активно (за счет опрыскивания пестицидами, стимуляторами и другими биологически активными веществами) [5,10,24,38]. В таких условиях насекомые различных экологических групп (фито-, энтомофаги и др.) в процессе питания получают по трофическим цепям и аккумулируют избыточные количества металлов, новые и модифицированные органические вещества [8,9,35]. Существенное влияние на метаболизм насекомых оказывают пестициды[29]. Вследствие этого для дистантной хемокоммуникации насекомых последствия техногенного загрязнения экосистем могут быть самыми разными. Во-первых, не исключены прямое и косвенное воздействия загрязнителей на процессы биосинтеза феромонов, в том числе обуславливающие модификацию их молекул или изменяющие характер эмиссии компонентов феромона. В пользу этого могут свидетельствовать явления географической и популяционной изменчивости химизма феромонов. Установлено, что в разных природно-климатических и геохимических зонах насекомые одного и того же вида, но разных популяций выделяют несколько отличные по химическому строению феромоны (разные их энантиомеры), которые иногда аттрактивны только для особей аборигенной популяции [7, 21,35]. Во-вторых, возможно потребление насекомыми уже модифицированных экзогенных метаболитов, либо непосредственно ранее используемых в качестве феромонов, либо служивших исходными продуктами для их биосинтеза. Это, в частности, касается фитометаболитов, поскольку растительное происхождение феромонов у ряда видов насекомых установлено [35]. В-третьих, у растений и животных возможны количественные и качественные изменения состава выделяемых одорантов, являющихся для насекомых сигнальными веществами (семиохемиками). Так, известна хемокоммуникативная роль летучих растительных терпеноидов в жизни насекомых[25]. Между тем установлено, что при антропогенном загрязнении атмосферы у растений разных семейств изменяются количественный и качественный составы этих соединений и терпенов эфирных масел [5,24]. Такие изменения необходимо учитывать в связи с тем, что для насекомых очень важны соотношения одорантов в пахучем облаке [7,21, 34].

Возрастающее антропогенное загрязнение экосистем создает условия для модификации дистантных химических связей насекомых. Модификация может проявляться по-разному. Во-первых, в форме ингибирования или активации восприятия конспецифичных феромонов под влиянием некоторых поллютантов. Во-вторых, в виде дезориентации насекомых синтетическими аттрактантами (аналогами феромонов) или веществами с репеллентными свойствами. При этом наблюдаются зависимости ольфакторных качеств данных поллютантов от строения их молекул и концентрации последних в атмосфере экосистем.

Для изучения модификации химических связей насекомых в первую очередь необходимы знания о механизмах восприятия феромонов в естественных условиях. Наиболее рациональный путь выяснения этих механизмов — изучение биохимических и биоэлектрических явлений в сенсиллах, особенно на мембранах рецепторных нейронов.

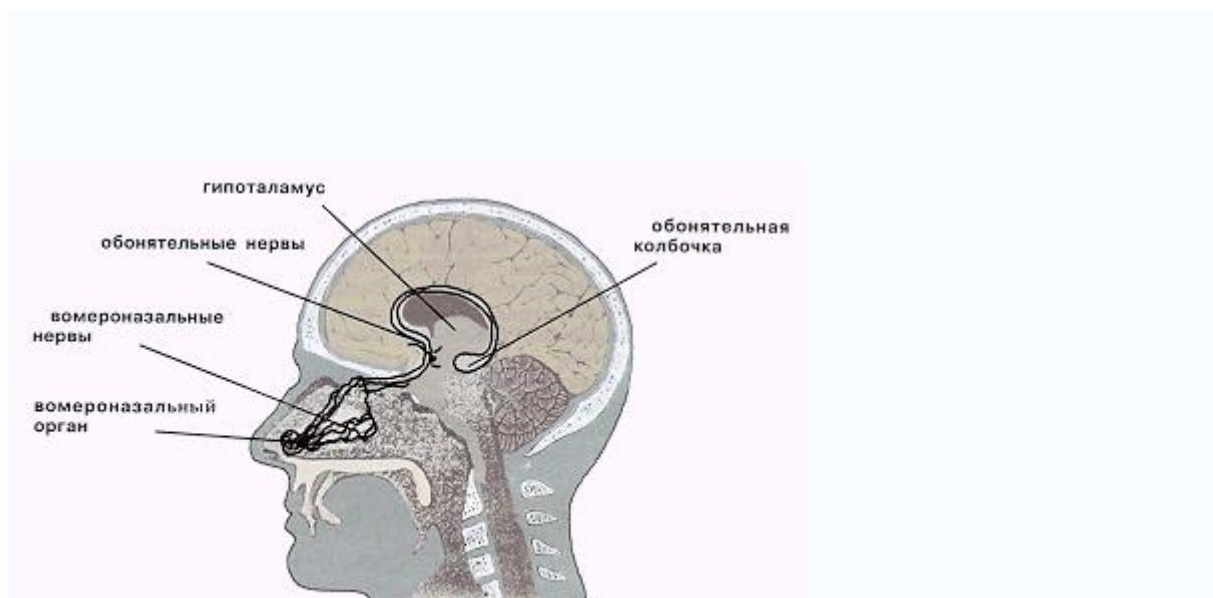
При антропогенном преобразовании экосистем наряду с факторами прямой модификации химических связей насекомых (под действием поллютантов) появляются и косвенные причины изменений в дистантной хемокоммуникации. Это, во-первых, явления антропогенной элиминации аборигенных популяций или, напротив, размножения видов-интродуцентов, выделяющих биологически активные одоранты. Во-вторых, возможно продуцирование насекомыми модифицированных молекул феромонов вследствие изменений в биосинтезе половых аттрактантов под влиянием экзогенных ксенобиотиков. В-третьих, весьма вероятно использование некоторыми видами насекомых в качестве феромонов модифицированных экзогенных метаболитов из биоценозов, подверженных интенсивному антропогенному загрязнению.

В дальнейшем необходимо изучение влияния на хемокоммуникацию насекомых и загрязнителей физической природы (радиации, электромагнитных волн, ультразвука и т. п.), а также их совместного действия с химическими загрязнителями. Первые шаги в этом направлении уже сделаны [27, 28]

2.4. Вомероназальная система позвоночных.

Вомероназальный орган (*сошниково-носовой орган, орган Якобсона*, иногда также *вомер*) — периферический отдел дополнительной обонятельной системы некоторых позвоночных животных. Его рецепторная поверхность находится на пути вдыхаемого воздуха непосредственно за областью обонятельного эпителия в проекции сошника.

У человека слепо заканчивающаяся трубка ВНО отстоит примерно на 15-20 мм от края ноздри и обычно имеет 2-10 мм в длину. Ее диаметр сильно варьирует, в месте выхода в носовую полость имеет 0,2-2 мм. ВНО наблюдается в явном виде у людей всех рас и обоего пола, почти у 70% взрослых людей билатерально. К возможным функциям Якобсонова органа в настоящее время относят нейромодуляторную роль – формирование на подсознательном уровне поведения, особенно репродуктивного, запоминание запахов половых партнеров, роль в материнском поведении, влияние на менструальный цикл и участие в развитии нейродегенеративных процессов. Обращено особое внимание на важность исследования Якобсонова органа в связи с увеличивающимся числом операций на перегородке носа. Показано, что частота обнаружения ВНО не зависит от пола, однако тесно связана с патологией перегородки носа. Данные об отсроченных последствиях хирургических вмешательств и травм перегородки носа, затрагивающих ВНО, пока немногочисленны, однако все больше специалистов осознают насущную необходимость такой информации, ее доступности пластическим хирургам и применения превентивных мер для сохранения ВНО при любых операциях на перегородке носа.



О себе мы знаем уже, кажется, все. Знаем, что больше всего волос на голове блондинок и меньше всего на голове рыжих. Знаем, что наш глаз может различать до 10 миллионов цветовых оттенков, что мозгу достаточно всего 0,05 сек., чтобы распознать изображение. И вот, когда анатомам и физиологам стало вроде бы и вовсе нечего делать, грянул гром среди ясного неба: у человека открыли **вомероназальный орган, или орган Якобсона**. Что же это за орган такой? Чтобы понять, что он собой представляет, поговорим немного об обонянии

Обоняние - одно из древнейших ощущений. Для очень многих животных насекомых, рыб, хищников, грызунов оно важнее зрения и слуха, поскольку дает им больше информации об окружающей среде.

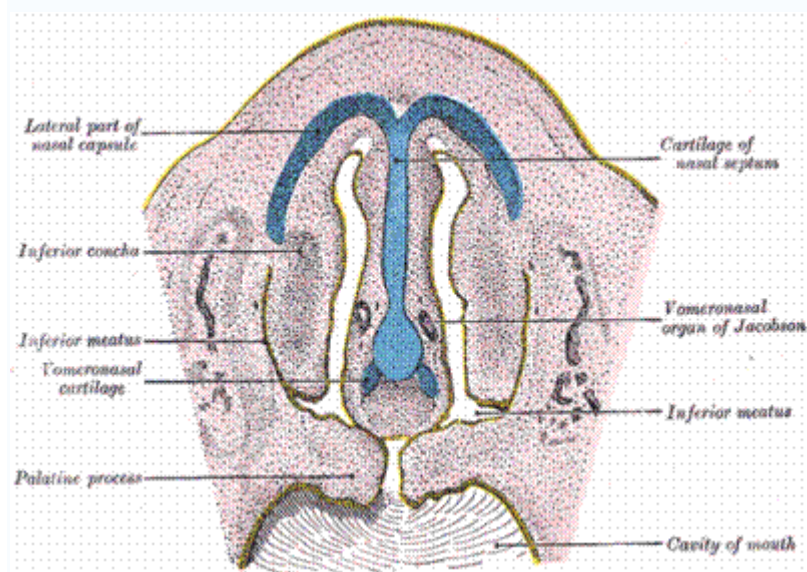
Чувствительность к запахам порой бывает просто фантастической: например, угри улавливают запах розового масла, даже если 1 мл этого пахучего вещества развести в объеме воды, в 60 раз превышающем объем Боденского озера! А для того, чтобы улучшить и дополнить обоняние, природа создала у наземных позвоночных животных еще и обособленный отдел **органа обоняния вомероназальный орган (ВНО)**. Он есть у земноводных, большинства рептилий и многих млекопитающих. У последних он представляет собой две тонкие трубки в основании носовой перегородки, открывающиеся в носовую полость. Изнутри эти трубочки выстланы чувствительным эпителием, от рецепторов которого отходит особая ветвь обонятельного нерва. Похоже, что обонятельные рецепторы вомероназального органа избирательно настроены на самые важные для животного запахи, связанные с опасностью, поисками пищи и полового партнера, и обладают невероятной чувствительностью.

А как обстоит дело у нас с вами? Долгие годы как-то априорно считалось, что этого органа нет у птиц, крокодилов и узконосых обезьян (к которым относят и человека). Вернее, полагали, что вомероназальный орган существует у человека только в виде эмбрионального зачатка. Наверное, это заблуждение возникло из-за того, что обоняние у нас плохое и более 90% информации об окружающем мире мы получаем благодаря зрению. И то сказать, площадь, которую в нашей носовой полости занимают обонятельные рецепторы, всего-то около 5 кв. см. У собаки она намного больше 64 кв. см, а у акулы даже 130 кв. см. Да и сами человеческие обонятельные рецепторы куда менее чувствительны, чем собачьи: для того чтобы такой рецептор заработал и начал передавать сигналы в мозг, на него должно подействовать не менее 8 молекул пахучего вещества. К тому же и мозг у нас к этим сигналам не очень чувствителен: субъективное ощущение запаха возникает, когда возбуждается не менее 40 рецепторов. Вот и выходит, что человек может почувствовать запах только в том случае, если в нос к нему залетит не менее 300 молекул, тут уж с собакой, а тем более с угрем даже и сравнивать не хочется...

Вот потому, вероятно, и казалось исследователям, что вомероназального органа у человека быть не должно. Оказывается, еще в самом начале XVIII века один голландский врач обнаружил канал этого органа, когда лечил солдата, раненного в нос. Почему-то это открытие прошло незамеченным, и подавляющее большинство анатомических учебников и пособий продолжало утверждать, что ВНО существует только у эмбрионов, то есть пока мы сидим в утробе мамочки. Но вот в середине 80-х годов нашего века Д. Моран и Б. Джефек из Денверского университета (США, Колорадо) решили проверить, куда и как исчезает зачаток ВНО у взрослого человека. Тщательно исследовав слизистые оболочки носовой полости у сотен людей, они, к своему изумлению, у всех обнаружили

ВНО! Оказалось, что в каждой ноздре у нас имеется маленькая ямка, диаметром всего около 1 мм. От нее начинается проход длиной около сантиметра, и ведет он в камеру ВНО конической формы. Вроде бы и небольшой орган, но он больше, чем ВНО у лошади! Стенки прохода и камеры покрыты огромным числом рецепторов, соединенных нервными окончаниями с мозгом.

Помимо самого якобсонова органа вомероназальная система включает в себя вомероназальный нерв, терминальный нерв и добавочную обонятельную луковицу впереднем мозге, которая является собственным представителем дополнительной обонятельной системы в ЦНС.



Фронтальное сечение назальной полости человеческого эмбриона (28 мм длиной). (Vomeronasal organ of Jacobson labeled at right.)

Строение

Эпителий вомероназального органа позвоночных состоит из рецепторной и респираторной частей. Рецепторная часть сходна с обонятельным эпителием основного органа обоняния. Главное отличие состоит в том, что на рецепторных клетках вомероназального органа обнаружены не способные к активному движению реснички, а неподвижные микроворсинки.

Промежуточная часть вомероназальной системы представлена безмиелиновыми волокнами вомероназального нерва, которые, подобно основным обонятельным волокнам, проходят через отверстия решётчатой кости и соединяются с добавочной обонятельной луковицей, которая расположена на нижневнутренней части основной обонятельной луковицы и имеет сходное строение.

На животных установлено, что из дополнительной обонятельной луковицы аксоны вторых нейронов вомероназальной системы направляются в медиальное преоптическое ядро и гипоталамус, а также в вентральную область премамиллярного ядра и среднее амигдаллярное ядро. У человека связи проекций вомероназального нерва в центральной нервной системе ещё исследованы мало. Долгое время считалось, что сошниково-носовой орган у человека не функционирует, а закладываясь во время внутриутробного развития в дальнейшем подвергается регрессии. Однако исследования последних лет дают основания полагать, что это происходит не у всех людей. Но так как до сих пор не получено свидетельств нейронной связи этого органа с мозгом у взрослых людей, многие учёные продолжают выражать сомнение в наличии функционирующего вомероназального органа у человека.

Таким образом, окончательно вопрос о значении органа Якобсона для человека ещё не решён. Для чего же человеку нужен ВНО? По мнению профессора Л.Монти-Блоха из университета Солт-ЛейкСити (США, Юта), этот орган специфично настроен на феромоны и способен реагировать на 30 миллионов частей одной миллиардной доли миллиграмма (то есть 30 пикограммов) этих веществ! **Феромоны** это биологически активные вещества, которые животные выделяют в окружающую среду в очень малых количествах. Они специфически влияют на поведение и физиологическое состояние других особей того же вида. По своей химической природе феромоны могут быть стероидами, насыщенными или предельными кислотами, альдегидами, спиртами, или даже смесью этих веществ. Они имеют небольшую молекулярную массу и обладают хорошей летучестью. Различают несколько видов феромонов. **Половые феромоны (афродизиаки)** необходимы для поиска, распознавания и привлечения особей противоположного пола, стимуляции полового поведения. **Другие феромоны** животные используют, чтобы метить границы своей территории. **Третьи** служат сигналом для сбора особей одного вида в какую-то большую группу: стаю, семью и т.д. **Есть феромоны**, которые животные испускают в случае опасности, они стимулируют защитное поведение у всех других особей того же вида.

Но испускает ли феромоны человек? И если да, то зачем они ему нужны? Ведь не для того же, чтобы территорию метить! Сейчас уже абсолютно достоверно известно, что кожа человека это своего рода фабрика разнообразных феромонов. Исследовать их начали совсем недавно - примерно с 1990 года, и изучены они еще не очень хорошо. Однако не вызывает сомнений, что именно они во многом определяют привлекательность женщин для мужчин и особенно мужчин для женщин. Запахами эти феромоны практически не обладают, но, действуя в фантастически малых количествах на рецепторы вомероназального органа, они решают, кто нам мил, а кто вовсе даже и нет! **Конечно, зрение и слух**

тоже важны, но половые феромоны играют главную роль в любви с первого взгляда, которую следовало бы называть любовью с первого запаха. Правда, феромоны быстро разрушаются в воздухе. Кроме того, они распадаются, преодолевая наши многочисленные одежки. А потому только летом и только на достаточно близком расстоянии у нас появляется более или менее верный шанс вынюхать себе любимого или любимую. Большая часть половых феромонов вырабатывается у человека в районе носогубных складок, подмышечных впадин, хотя есть и другие участки кожи, выделяющие эти вещества. А всего пока открыто около 20 феромонов человека, и далеко не все они имеют отношение к половому влечению. Уже найдены вещества, вызывающие **половую неприязнь к близким родственникам**, что препятствует кровосмешению и, следовательно, проявлению различных генетических нарушений. Особый феромон испускает **сосок матери и именно по нему новорожденный определяет, где вожделенное молоко и его ли это мамочка**. Обнаружены **феромоны, успокаивающие людей, снижающие кровяное давление и уменьшающие частоту сердцебиения**. Практические перспективы открытия феромонов и вомероназального органа у человека переоценить трудно, и связаны они отнюдь не с созданием средств для усиления полового влечения. В нашей лаборатории мы исследуем новые потенциальные стимуляторы обучения и памяти (см. "Химию и жизнь XXI век", N2, 1998). Многие из этих веществ нельзя просто проглотить, так как в желудке они разрушатся и не смогут попасть в кровь, а с ней и в мозг. Но делать себе уколы неприятно, а в наше спидоносное время порой даже и опасно. Поэтому мы ищем вещества, которые могли бы оказывать стимулирующее действие, когда их закапывают в нос. Именно в нос мы и вводим их крысам в виде растворов или аэрозолей. (Такой интраназальный способ введения лекарств сейчас уже довольно широко применяют при лечении людей. Оказывается, через нос можно вводить не только стимуляторы памяти, но и некоторые обезболивающие средства.) Мы заметили, что иногда действие лекарства, введенного в очень малой дозе через нос, оказывается сильнее, чем когда его вводят прямо в кровеносный сосуд. Не означает ли это, что из полости носа есть какая-то прямая и короткая дорожка в мозг, минующая кровеносные сосуды?

Узнав об открытии у человека ВНО, мы предположили, что некоторые виды молекул могут проникать в канал этого органа и стимулировать процессы в мозге одним из двух способов. Первый возможный вариант воздействия заключается в том, что лекарство может раздражать рецепторы, расположенные в стенках ВНО, а электрические импульсы от этих рецепторов, идущие в главный центр регуляции вегетативных функций гипоталамус, могут воздействовать на работу мозга. Второй вариант предполагает, что лекарство поглощается стенками ВНО, попадает в длинные отростки нейронов - аксоны и по ним, так называемым аксональным транспортом, проникает непосредственно в

гипоталамус. Какое из этих предположений окажется ближе к истине - покажут дальнейшие исследования. Но так или иначе, открытие ВНО позволяет надеяться на появление лекарств, которые можно будет вводить пациенту через нос в виде аэрозолей или капель в очень малых количествах, получая при этом мощные эффекты. Фантазируя, можно, конечно, предположить и то, что появилась реальная возможность манипулировать поведением человека, применяя различные феромоны в виде устойчивых аэрозолей, но будем надеяться на лучшее, считая, что человечество распорядится замечательным открытием по-умному. А в том, что обнаружение нового органа чувств у человека это великое открытие, нет никаких сомнений.

2.4.1. Функции и механизмы работы вомероназального органа

Функции и механизмы работы этого органа окончательно не установлены, определена только его важная роль в формировании полового поведения, особенно у животных. У человека также, по некоторым данным, обнаружена связь вомероназальной системы с функциями половых органов и эмоциональной сферой. Вомероназальный орган реагирует на летучие феромоны и другие летучие ароматные вещества (ЛАВ), в большинстве своём не ощущаемые как запах или слабо воспринимаемые обонянием. У некоторых млекопитающих присутствует характерное движение губ (флемен), связанное с захватом ЛАВ в зону яacobсонова органа.

Роль вомероназального органа в половом поведении животных. Поведение животных в заметной мере определяется сигналами органов хеморецепции — обоняния, вомероназального органа и вкуса. Вомероназальный орган человека. У человека вомер формируется в период эмбрионального развития. У взрослых он развит в различной мере и представлен небольшим углублением (вомероназальной ямкой) в носовой полости. У некоторых людей он очень слабо выражен, а у 8—19 % взрослых людей не имеет выхода с одной из сторон носовой полости.

В отличие от животных, у человека вомер не имеет выраженной трубчатой формы и не заключен в оболочку, отделяющую его от обонятельных рецепторов носовой полости. У человека трубка вомера имеет длину 2—10 мм и расположена в 15—20 мм от края носового отверстия. Диаметр трубки вомероназального органа значительно варьирует, и в месте выхода в носовую полость составляет 0,2—2 мм.

Современная концепция дуального обоняния предусматривает существование у позвоночных основной и дополнительной обонятельных

систем. Первая играет в природе важную роль в восприятии запахов, связанных с питанием, поведением в системе "хищник-жертва", а также при распознавании индивидуальных запахов особей, запахов "группы" и др. Вторая отвечает за восприятие биологических маркеров собственного вида - феромонов - летучих хемосигналов, управляющих нейроэндокринными, поведенческими реакциями и процессами развития коспецификов. Данная система играет ключевую роль в регуляции полового и материнского поведения. Рецепторную роль в ней выполняет вомероназальный, или Якобсонов орган (ВО), открытый в 1703 г. голландским военным хирургом Ф.Рюшем у солдата с лицевым ранением в область носа. В 1809 г. фон Зоммеринг подтвердил это наблюдение, обнаружив ВО при вскрытии трупов, а двумя годами позже Л.Якобсон впервые описал его у многих видов животных. В 1891 г. Потикье "переоткрыл" ВО у человека, обнаружив орган у 25% из обследованных им 200 взрослых.

Многие годы считалось, что вомероназальный орган появляется у зародыша человека, но после 5 месяца исчезает и рассасывается. В настоящее время анатомически показано, что ВО у эмбриона не исчезает, а сохраняется в течение всей жизни человека. У человека он представлен небольшим углублением (вомероназальной ямкой) носовой полости, в отличие от животных, не имеет выраженной трубчатой формы и не заключен в оболочку-вомер, которая отделила бы его от обонятельных рецепторов носовой полости. У человека трубка ВО отстоит примерно на 15-20 мм от края ноздри и обычно имеет 2-10 мм в длину. Ее диаметр сильно варьирует, в месте выхода в носовую полость имеет 0.2-2 мм (причем может меняться в течение жизни). ВО наблюдается в явном виде у людей всех рас и обоего пола, почти у 70% взрослых людей билатерально. Примерно у 7-8%, а по другим данным - до 19% испытуемых вомероназальные ямки были видны с одной из сторон. Интересно, что ВО отсутствует у людей с гипогонадотропным гипогонадизмом (синдром Кальмана), характерным симптомом которого является аносмия. ВО окружен многочисленными мелкими кровеносными сосудами, получающими автономную иннервацию, что (помимо респираторного) может служить одним из механизмов регуляции поступления хемосигналов в ВО. Плотность сенсорных нейронов ВО (примерно 1-2 нейронов на 50 мкм) максимальна в начале ВО и градуально падает по мере приближения к его слепому концу, где располагаются в основном клетки, секретирующие слизь. У человека, в отличие от животных, вокруг ВО не обнаружено кавернозной ткани, способной к эрекции и вызывающей изменения формы органа по принципу помпы, засасывающей новую порцию одорантов из носовой полости.

Для нейронов ВО описано несколько типов рецепторов. Рецепторы первого типа (V1-R) характерны для "короткодендритных" нейронов

поверхности ВО и располагаются преимущественно в центральных областях вомероназального эпителия. Молекулы-рецепторы второго типа (V2-R) на мембранах "длиннодендритных" базальных нейронов располагаются ближе к периферии эпителия ВО. Предполагается, что V1-R отвечают за хеморецепцию небольших летучих молекул-одорантов, тогда как рецепторы типа V2-R обладают сродством к более крупным, белковым или пептидным молекулам. У животных от нейронов ВО отходит ветвь вомероназального нерва, содержащая пучки их аксонов. Они входят в особые, вомероназальные обонятельные луковицы, связанные с различными отделами ЦНС (в первую очередь, миндалиной и корой) эфферентными и афферентными связями. Эти луковицы являются первым интегративным центром вомероназальной ольфактации, и обладают рядом признаков, позволяющих судить об их гомологичности основным обонятельным луковицам. У человека отсутствуют выраженные вомероназальные луковицы. В настоящее время существует гипотеза о том, что у человека вомероназальная обонятельная луковица не исчезает после рождения, а просто теряет свою морфологическую целостность, сохраняясь в виде тонкого слоя клеток, прилегающих к поверхности лобной коры. На сегодняшний день также не совсем ясно, правомочно ли говорить о существовании у человека полноценных вомероназальных нервов по аналогии с теми, которые встречаются у животных, поскольку нервные волокна, идущие от ВО, содержат нейроны конечного или тройничного нерва. Конечный, или терминальный нерв обнаружен у всех млекопитающих и человека. Его передняя веточка у человека входит в состав передней части тройничного нерва. Конечный нерв иннервирует обонятельный эпителий и нейроны вомероназального органа, проецируясь непосредственно в медиальные септальные и преоптические области мозга. На сегодняшний день роль конечного нерва в восприятии запахов изучена недостаточно, однако предполагается, что он также может выполнять определенные хемосенсорные (феромон-чувствительные) функции. Заметим также, что конечный нерв богат люлиберином и содержит гонадотропин-рилизинг-гормон. С учетом того, что нейроны конечного нерва образуют многочисленные синаптические контакты с различными отделами ЦНС, не исключается особая нейромодуляторная роль конечного нерва (что может иметь последствия и при формировании поведения, особенно репродуктивного). У человека и животных ВО посредством дополнительного (вспомогательного) обонятельного пути сообщается с медиальными зонами гипоталамуса и миндалины, причем проекции ВО пространственно не пересекаются с прямыми входами от основной обонятельной системы как минимум еще на уровне миндалины! Области гипоталамуса, имеющие входы от ВО, участвуют в регуляции репродуктивного, защитного, пищевого поведения, а также регулируют нейрогуморальную секрецию (в первую очередь, гонадотропных гормонов). На сегодняшний день не обнаружено неокортикальных проекций ВО, что позволяет говорить о том, что вомероназальная

обонятельная чувствительность может быть не связана с когнитивными функциями мозга, реализуя свои поведенческие эффекты на более примитивном, подсознательном уровне. Об этом, кстати, свидетельствует и тот факт, что большинство феромонов при воздействии на ОА не вызывают каких-либо осознаваемых запаховых ощущений. Вероятно, именно благодаря подобному механизму становятся возможны феномены вроде "любви в первого взгляда", неосознанные иррациональные сексуальные влечения и т.д. Электроэнцефалографические исследования на волонтерах показали, что при действии беззапаховых феромонов активируются не кортикальные, а передние таламические структуры. С точки зрения психиатрии, вероятно, имеет смысл обратить внимание на одно обстоятельство. Очень часто сексуальные агрессоры объясняют свое влечение к жертве неосознаваемыми порывами, которые на самом деле могут иметь феромональную природу. Это особенно важно, если учесть тот факт, что при стрессе (который, например, испытывают жертвы) интенсивность выделения феромонов усиливается. На наш взгляд, манипуляции с ВО (например, путем интраназального введения в вомероназальные трубки химических веществ-детергентов) и связанными с ним центральными проекциями могут иметь определенный терапевтический потенциал в качестве своеобразной "вомероназальной кастрации" - как средство купирования сексуальной (и, возможно, некоторых других форм) агрессии человека. Интересно также, что запах мочи самцов-доминант угнетающе воздействует на половое созревание неполовозрелых самцов грызунов и уровень тестостерона и размер семенников взрослых приматов. По-видимому, в этом наблюдении - не простая внешняя аналогия, а глубинный биологический смысл ингибирующей функции феромонов мочи в отношении более "слабых" самцов. Любопытно, что в закрытых мужских сообществах уринирование на субординантного мужчину имеет социальный смысл "опускания", то есть понижения его ранга, что на языке биологии может интерпретироваться как ингибирование его репродуктивного потенциала. Вероятно, в качестве средства для "вомероназальной" терапии преступников, совершивших сексуальные преступления, особенно подростков, а также пациентов со склонностями к сексуальному насилию можно использовать соответствующие мужские феромоны или их синтетические аналоги, которые будут ингибировать сексуальные порывы пациентов. Не исключено также, что филогенетически ВО является также органом так называемого мочевого обоняния, регистрирующего не только феромоны, но и другие запаховые компоненты мочи вообще. Вероятно, этим фактом можно объяснить обилие психических отклонений, связанных с мочой (урофилия, уrolаlia, уrolаgnia и т.д.). Ингибирование вомероназальной чувствительности может быть одним из направлений терапии данных состояний.

Ранее уже подчеркивалась важная роль ВО в формировании полового поведения. Многолетними исследованиями на животных в середине 80-х гг. было показано, что последствия инактивации вомероназальной системы становятся по-настоящему существенными только в том случае, если исследователи имеют дело с интактными, не имевшими предварительного опыта полового контакта особями. Стоило животным хоть раз вступить в такой контакт, удаление ВО у них не вызывало существенных "ингибирующих" изменений в поведении. По-видимому, вомероназальная ольфактация играет своеобразную "примирующую" "импринтинговую" роль, необходимую для создания комплексного образа, основанного на других, в т.ч. обонятельных, слуховых, зрительных и тактильных сведениях о партнере. Вероятно, подобной ролью ВО можно объяснить тот факт, что люди могут годами помнить запахи своих прошлых партнеров. Разновидности запахового фетишизма, вероятно, представляют пример участия ВО в реализации патологического поведения человека. Возможно, направленные воздействия на чувствительность эпителия ВО могут представлять интерес как дополнительный терапевтический фактор при терапии данных состояний.

Не менее важным является вопрос о роли ВО при идентификации "запах вида - запах особи", поскольку очевидно, что помимо запахов, присущих всем особям данного вида, у последних имеются как индивидуальные, так и групповые запахи, свойственные определенным семьям. Для примера вспомним ритуалы принюхивания у многих народов мира или историю про то, как Кашей чуял "русский дух".

Здесь следует заметить, что моча животных содержит особые белки, входящие в главный комплекс гистосовместимости (МНС), отвечающий за определенные иммунные реакции. У людей, как и у животных, гены главного комплекса гистосовместимости являются фактором, определяющим запаховые свойства мочи. Молекулы МНС найдены не только в моче, но и в слюне, поте и в крови, и поэтому могут определять индивидуальные запахи тела (одортипы). Вероятным источником МНС в организме можно считать гемопоэтическую систему. Тот факт, что в некоторой мере сохраняются запаховые свойства и у нелетучего осадка мочи может свидетельствовать о том, что определенное количество молекул одоранта находится в ассоциированной "нелетучей" форме, но может впоследствии диссоциировать и участвовать в хемосигнализации. На роль таких молекул у человека претендуют летучие кетонные компоненты мочи - терпеновое соединение карвон и 4-гептанон (дипропилкетон). Они присутствуют в моче всех исследуемых мужчин, а также обнаруживаются в растворенной фракции и в осадке мочи. Вероятно, выбор МНС в процессе эволюции для механизмов одортипии неслучаен, поскольку эти гены, пожалуй, самые гипервариабельные в

организме. Трудно сказать, однако, какая из функций МНС - иммунная или одортипическая - возникла первой, однако сейчас обе эти функции для организма представляют взаимосвязанный и эффективно действующий комплекс. Вариабельность системы МНС одинаково удобна (и активно используется! организмом) как для борьбы (распознавания) с патогенами, так и при одортипии. Биологическая роль последней огромна, ведь при помощи запаховых сигналов в моче животное становится способно осуществлять:

- 1) родительское поведение (узнавание "родственных" одортипов важно для родительского поведения),
- 2) подбор полового партнера (при помощи одортипии удается избегать близких родственников, от которых родилось бы слабое потомство),
- 3) МНС-зависимые аборт при беременности (искусственная дегомозиготизация, так как поддерживается на высоком уровне диверсификация вариабельность МНС),
- 4) узнавание особей одной семьи или семьи. О точности подобного распознавания может свидетельствовать тот факт, что даже некоторые люди способны распознавать МНС-зависимые различия в запахах мочи, вызванные вариацией одного гена МНС!

Показано, что МНС-медируемое ольфакторное узнавание мочи является пол-независимым, и вероятно, служит для оценки степени родства двух особей в группе, необходимого для снижения уровня инбридинга в популяции и вырождения потомства. Существует даже теория, согласно которой происходит своеобразное мочево-импринтирование запахов родителей (обусловленное родительскими одортипами), в ходе которого животные запоминают родительские запахи и стараются в дальнейшем избегать скрещивания с носителями сходных мочево-МНС-обусловленных запахов (своими генетическими близкими родственниками).

У человека аналогом одортипов МНС является лейкоцитарный антиген Human Leucocyte antigen (HLA), гены которого расположены на коротком фрагменте шестой хромосомы. Существует немало интересных работ, в которых люди и животные учились распознавать запах мочи людей с различиями в HLA. Так, например, известно, что женщины стремятся избегать запаха мужчин со сходными (протекция от инцеста?), и обнаруживают аттракцию к мужчинам с HLA, сильно отличающимися от их собственных.

Помимо важной роли вомероназального обоняния в регуляции полового и социального поведения, укажем на его роль в механизмах узнавания детенышей и реализации материнского поведения в целом. Как

показывают недавние исследования, детеныши млекопитающих способны выделять собственные специфические феромоны, стимулирующие материнское поведение у самок. Удаление ВО у последних приводит к резкому угнетению данной формы поведения, подтверждая гипотезу о том, что именно вомероназальная система вовлечена в реализацию феромон-зависимого материнского поведения животных и человека.

При этом можно допустить, что и другие взаимоотношения в системе "мать-дитя" могут происходить при участии ВО. В частности, половые дисфункции людей можно рассматривать как отдаленный результат пренатальной экспозиции плода половым гормонам матери (например, в ситуации сбоя уровня ее половых гормонов во время беременности - под влиянием различных внешних и внутренних факторов).

О возможной роли ВО в развитии некоторых патологий ЦНС следует указать особо. Речь идет об активно осуждаемой в последнее время концепции о том, что болезнь Альцгеймера, одним из первых симптомов которой является anosmia, может быть функционально связана с обонятельными дисфункциями. По образному выражению, патология "входит в нос через обонятельный анализатор и продвигается внутрь по нему в мозг". В частности, патология нейронов ВО и обычного нейросенсорного эпителия может представлять первое звено в развитии нейродегенеративных процессов ЦНС, и поэтому фармакологическая нейропротекция вомероназального и обонятельного анализатора может быть одним из средств превентивной терапии болезни Альцгеймера.

В настоящее время хорошо известно, что функционирование обонятельного анализатора подвержено различным внешним влияниям (вирусные или бактериальные инфекции, травмы, аллергии, риниты и т.д.), в результате которых возможно нарушение обоняния - anosmia, а также гипосмии (притупленная способность различать запахи), дисосмии (неправильная детекция запахов) или фантосмии (ощущение запахов в их отсутствие) [10]. Мы можем допустить, что аналогичная ситуация (правда, в меньшей степени в силу анатомической изолированности) может происходить и в случае ВО. В этой ситуации для психиатра особый интерес могут представлять вомероназальные "дисосмии" и "фантосмии" пациентов, которые могут привести к определенным нежелательным действиям, в том числе преступлениям на сексуальной почве (см. о связи ВО и полового поведения выше).

Различные запахи тела способны вызывать целый ряд поведенческих и физиологических изменений в организме человека, включая модуляцию материнского поведения, изменения настроения у женщин, воздействуют на отношения между парами, в том числе оказывая влияние на их половую сферу [7]. Определенную практическую ценность некоторые из них вполне могут иметь. В частности, существующие методики эротического массажа

(и основанные на человеческих запахах вариации ароматерапии), вероятно, также можно рассматривать с "вомероназальных" позиций, в том числе - как способ влияния на потенцию пациентов путем мягкого стимулирующего воздействия на их ВО феромонами доноров. Способность ВО медиировать синхронизацию эстрального цикла у содержащихся в группе женщин под влиянием запаха их пота [5] можно рекомендовать для разработки терапии на основе препаратов-одорантов, корректирующих расстройства менструального цикла.

Известно, что в природе феромоны самцов обладают ускоряющими половое созревание эффектами в отношении самок (эффект Ванденберга). У человека также наблюдается нечто подобное. Так, известно, что в довикторианские времена и после эпохи королевы Виктории менструация девочек начиналась гораздо раньше, чем во время царствования Виктории (известной своей набожностью и введением школ с отдельным обучением мальчиков и девочек). Поэтому феромонотерапию на основе данного эффекта можно рекомендовать как возможный терапевтический фактор при терапии расстройств полового развития подростков.

Хорошо изучены также и эффекты феромонов человека на настроение человека, что можно рассматривать как один из способов воздействовать на пациентов с расстройствами настроения (например, в качестве уникальных природных антидепрессантов). В этой связи рекомендации древних врачей - секс, сауна и вино - для борьбы с депрессиями, на наш взгляд, вполне удачно могут иллюстрировать данное предположение.

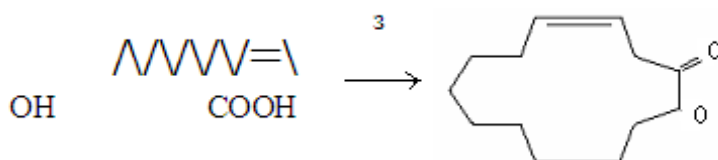
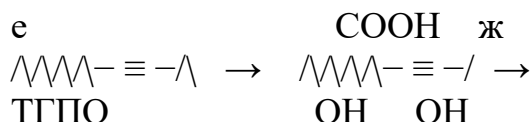
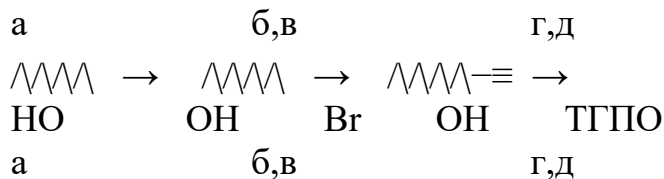
Резюмируя, следует отметить, что ВО представляет настоящую Terra Incognita для специалистов, имеющих дело с поведением человека - психиатров, сексологов и психологов, а наши знания о богатстве физиологических функций ВО у человека (таблица) могут быть успешно применены при разработке методов терапии психопатологий.


Глава 3. СИНТЕЗ МАКРОЛИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ.

В настоящем разделе приведены материалы по разработке новых путей синтеза компонентов агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus* и по определению конформационного строения основного компонента Z-3-додеценилида [43].

Синтез Z-3-додеценилида основывается на получении ациклического предшественника - ω -гидроксикарбоновой кислоты с последующей ее циклизацией.

12-Окси- Z-3-додеценная кислота были получены двумя путями: (1) последовательным наращиванием 1,8-октадиола с помощью ацетилена и окиси этилена; (2) построением Z-двойной связи по реакции Виттига, в результате сочетания фосфониевой соли 1,3-бромпропионовой кислоты с 9-оксиноналем.

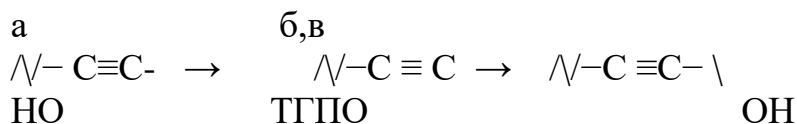


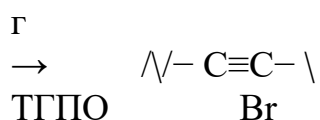
Реагенты. а. HBr, октан, 72ч; б. ДГП, HCl /Et₂O; в. HC=CLi/NH₃; г. EtMgBr/Et₂O; д.  е. CrO₃, H₂SO₄ 1,5 М, MeCOMe; ж. H₂/Pd-Ni; з. (PyS)₂ /Ph₃P/MeCN, ксилол[44].

1,8-Октандиол синтезировали различными методами: восстановление диэтилового эфира пробковой кислоты и реакцией дибромбутана с окисью этилена. Второй способ выбран в связи с отсутствием пробковой кислоты в достаточном количестве. По этой реакции из дибромбутана синтезировали реактив Гриньяра и при -10⁰С добавляли раствор окиси этилена в ТГФ. Выход реакции в пределах 50 %.

Удлинение цепи ацетиленида осуществляли с помощью окиси этилена. Полученный в результате взаимодействия 12-(2-тетрагидропиранилокси)-3-тетрадецен-1-ол окисляли по Джонсу в ненасыщенную окси-кислоту с одновременным снятием пиранильной защиты. С-12-синтон с тройной связью стереоспецифично восстанавливали до 12-окси-Z-3-додеценной кислоты, последующая циклизация которой дает необходимый макролид[45].

1-Тетрагидропиранилокси-6-бромгексин-4-синтон предшественник в синтезе 14-метил-(Z,Z)-6,9-тетрадекадиенолида, синтезировался следующим образом:





Реагенты: а. ДГП, HCl/Et₂O; б. EtMgBr/ ТГФ; в.(CH₂O)_n /ТГФ;
г.PBr₃,
C₆H₆N/Et₂O

Исходным веществом служит 4-пентин-1-ол, гидроксильную группу которого защитили дигидропираном.

Удлинение защищенного спирта авторы[5] проводили взаимодействием комплекса Йодича с парафином в абсолютном ТГФ. Продукт реакции выделяли вакуумной перегонкой с выходом 52%. Бромирование ацетиленового спирта трехбромистый фосфором дает 1-тетрагидропиранилокси-6-бромгексин-4.

В синтезах компонентов феромонов, как в случае использования ацетиленовых интермедиатов, так и в реакциях Виттига и Виттига-Хорнера одним из основных исходных веществ являются диэфиры двухосновных кислот. Синтез больших количеств диэфиров связан с использованием горючих веществ. В связи с этим авторами была предпринята попытка оптимизировать процесс этирификации на примере дикалиевой соли пробковой кислоты бромистым амилом в условиях межфазного катализа без использования растворителей и спирта[46].

Выбор бромистого амила позволил достичь температуры реакции 120-130°C, что позволило испытать температурный фактор. Процесс оптимизации проводили используя метод математического планирования эксперимента. В качестве критерия оптимизации был выбран выход диэфира. Исследовалось влияние на выход диэфира следующих факторов: температура проведения реакции, количество катализатора, время проведения реакции. Составлена матрица полного факторного эксперимента для трех факторов и определен выход диэфира в условиях матрицы.

Результаты опытов проанализированы с использованием регрессионного анализа, для этого последовательно определяли коэффициенты линейной регрессии. Уравнение линейной регрессии:

$$1. y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3$$

С целью определения наиболее значимых коэффициентов нелинейной регрессии рассматривали несколько уравнений нелинейной регрессии:

$$2. y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_{12} x_1 x_2$$

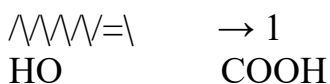
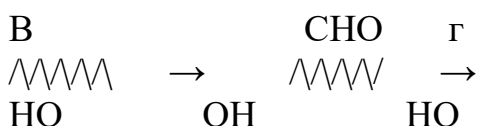
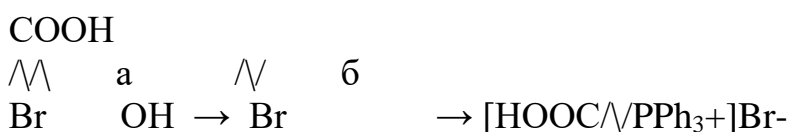
3. $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{13}x_1 x_3$
4. $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{23}x_1 x_3$
5. $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1 x_2 + b_{23}x_2 x_3$
6. $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1 x_2 + b_{23}x_2 x_3 + b_{13}x_1 x_3$

В результате исследования выявлено, что наибольший выход продукта достигается при температуре и времени, соответственно 130⁰С, 5 часов и 2%-ом содержании катализатора.

Диамиловый эфир пробковой кислоты, полученный в условии межфазного катализа, восстанавливали в 1,8-нонандиол с выходом 85%. Это позволило сделать вывод, что увеличение объем заместителей в сложноэфирной группировке не влияет на выход целевого продукта – диола.

3.1. СТЕРЕОРЕГУЛИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ ОЛЕФИНОВ СИНТОНОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕРОМОНОВ, ИСПОЛЬЗУЯ РЕАКЦИИ ВИТТИГА И ВИТТИГА-ХОРНЕРА

Авторами[6] предлагается более упрощенной метод синтеза цис-3-додеценилида (3) с использованием реакции Виттига для введения в молекулу двойной связи Z-конфигурации.



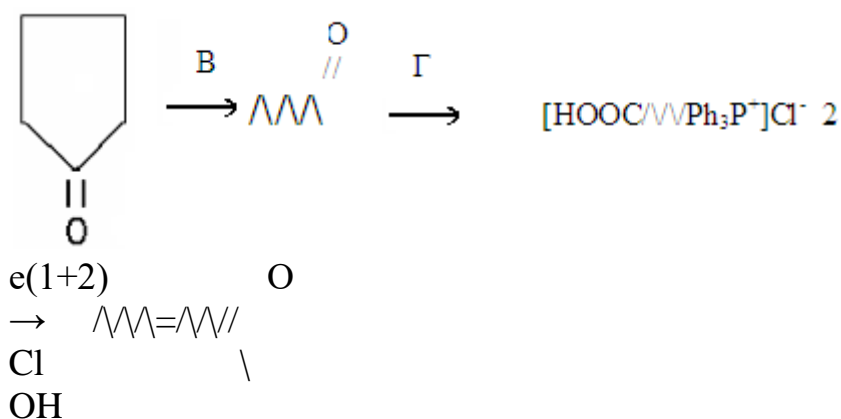
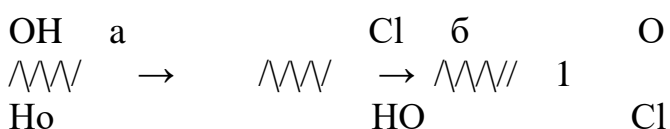
Реангенты: а. CrO₃, H₂SO₄, 1M, MeCOMe; б. Ph₃P, CH₃CN; в. t-BuOH* CrO₃; г. t BuOK /ДМФА, 5⁰ С, 3ч : д (PyS)₂/Ph₃ P, п ксилол. кип., 2 ч

Исходными соединениями в данном синтезе служили диэтиловый эфир азеалиновой кислоты и 1,3-бромпропанол. Диэтиловый эфир азеалиновой кислоты с помощью LiAlH₄ восстановили до 1,9-нонандиола, последний взаимодействуя с раствором третбутилатхромата приводит к образованию 9-оксиноналя, 1,3-Бромпропанола реактивом Джонса окисляли до 1,3-бромпропановой кислоты. Синтез фосфониевой соли

1,3-бромпропановой кислоты осуществлен при взаимодействии Ph_3P с 1,3-бромпропановой кислоты в ацетонитриле с выходом 88%.

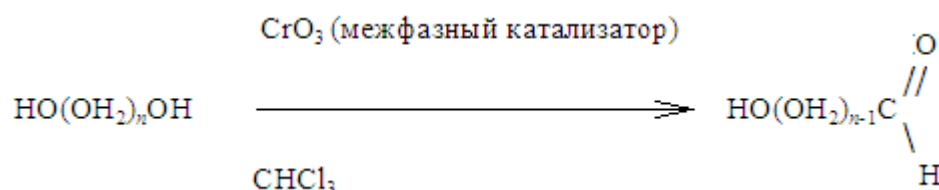
В инертной среде к фосфониевой соли в ДМФА прибавляли трет-бутилат калия. К полученному илиду при 5°C прибавили 9-оксинональ. Общий выход гидроксикислоты составил 45%. Циклизацию окси-кислоты проводили с использованием 2-2-дипиридилдисульфида. Реакционная смесь- окси-кислоты, 2-2-дипиридилдисульфид и трифенилфосфин в мольном соотношении 0,5:1:1 в ксилоле. Выход целевого макролита составил 24%. Все конечные и промежуточные продукты были охарактеризованы физико-химическими константами и спектральными данными.

Учитывая наличие непредельного фрагмента с Z-конфигурацией двойной связи в Z-5-тетраоцен-13(S)-олиде, во втором компоненте агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus*, авторами предложен новый путь синтеза основного синтона этого компонента -1-хлор-Z-5-ундеценовой кислоты по реакции Виттига[47].



Реагенты : а. HCl , толуол. 78% ; б. хлорхроматпиридин; в. H_2O_2 , HCl , 54%; г. Ph_3P , CH_3CN ; е. BuLi , ТГФ, -500°C

Авторами исследовались получение альдегидов в условиях фазового переноса по общей схеме:



Окисление диола происходит только по одной гидроксильной группе благодаря тому, что реакции протекает в межфазных условиях. Но следует отметить, что вышеуказанная схема работает только для $n=6$. 9-Оксинональ был получен с выходом 75-80% и подтвержден спектрометрически.

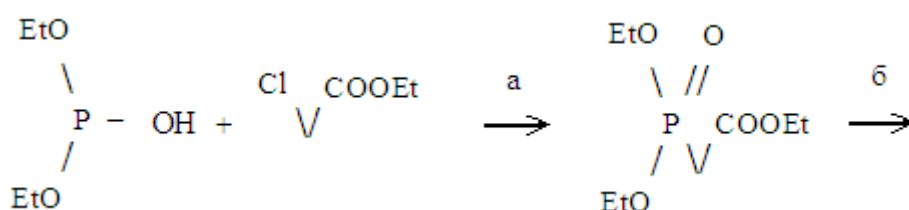
1-Хлорпентановая кислота выделена при раскрытии цикла пентанона, с последующей обработкой, хлористым водородом с выходом 54%. Для получения соответствующей фосфиниевой соли 1-хлорпентановую кислоту обрабатывали трифенилфосфином в ацетонитриле.

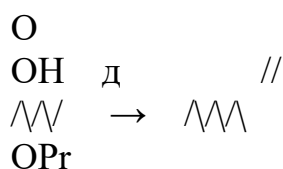
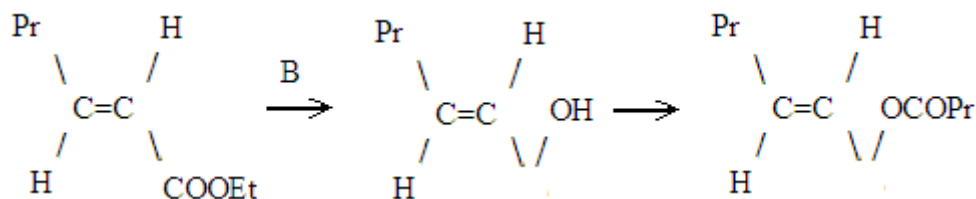
Сочетание фосфиниевой соли с 1,6-хлоргексанолом проводили по реакции Виттига. Для этого к суспензии фосфиниевой соли в ТГФ прибавили 1,5 М раствор бутиллития в пентане при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в токе азота и затем по каплям 1,6-хлоргексаналь. Реакционную смесь выдерживали 5 часов при 50°C , разбавили гексаном, профильтровали через силикагель и выделили 55% сырого продукта.

В реакции Виттига-Хорнера используют фосфонаты, содержащие водород при углеродном атоме, являющимся источником карбанионов, легко реагирующими с различными карбонильными соединениями. Реакция Виттига-Хорнера была использована для приготовления ненасыщенных кислот с переменной селективностью, а выделение кристаллических интермедиатов позволяет очистить E- и Z-образцы, т.е. в результате проведенных исследований показана возможность получения макролидов с различной конфигурацией двойной связи, что представляет большой интерес для структурно-функциональных исследований.

С целью практического использования разработанных нами методов синтеза непредельных соединений с транс-конфигурацией двойной связи были проведены исследования по синтезу полового феромона клопа-мирида *Lygus Lineolaris*. Половой феромон клопа *Lygus Lineolaris* представляет собой двухкомпонентную систему, состоящую из гексилового эфира масляной кислоты и E-2-гексенилбутирата. Клоп-мирида в настоящее время становится, по литературным данным, одним из основных вредителей сельскохозяйственных культур, особенно, хлопчатника.

Основной стадией синтеза E-2-гексенилбутирата является получение моноенового синтона с транс-конфигурацией двойной связи, которая проводилась в условиях межфазного катализа по реакции Виттига-Хорнера.





Реагенты: а. Na (мет.)/Et₂O б. PrCHO. NaOH: H₂O/CH₂Cl₂ ТБАБ; в. LiAlH₄ Et₂O: г. PrCOOH, C₆H₆. 10%-H₂SO₄: д. PrCOOH

Диэтилфосфат, полученный при воздействии треххлористого фосфора на этиловый спирт, взаимодействуя с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты дает триэтиловый эфир фосфоноксусной кислоты с выходом 56-60%.

Фосфониевый агент с альдегидом вступает в реакцию Виттига-Хорнера в условиях МФК. В качестве межфазного катализатора использовали тетрабутиламонийбромид. В результате реакции образовался алкен с транс-конфигурацией двойной связи. В мягких условиях этиловый эфир Е-2-гексеновой кислоты восстанавливали до соответствующего спирта. Обычной этерификацией Е-2-гексен-1-ола и масляной кислоты получили Е-2-гексенил бутират.

Таким образом, применение реакции Виттига и Виттига-Хорнера позволяет стереоспецифично провести заданный химический синтез и получить необходимые компоненты феромонов.

3.2. ПОЛУЧЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ СИНТОНОВ ДЛЯ СИНТЕЗА МАКРОЛИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ ЦЕНТР.

При планировании путей синтеза компонентов феромонов мукоедов необходимо учитывать наличие хиральных центра в молекуле. Использование биокатализаторов позволяет стереоселективно провести подобное химическое превращение.

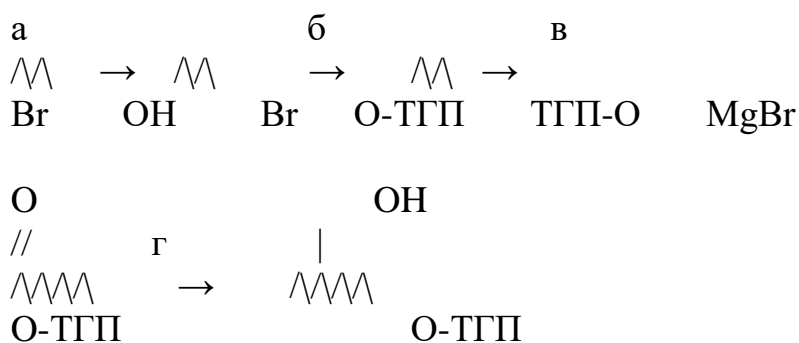
В данных исследованиях авторы проводили биотрансформацию с заранее выращенными мицелиями грибов *Aspergillus niger* и дрожжами *Sacharomyces cerevisiae*. Клетки микроорганизмов выращивались в условиях, оптимальных для их роста и использовались непосредственно в реакции восстановления кето-группы в спиртовую. Перед использованием,

клетки микроорганизмов суспензировали в соответствующем растворе, добавляли субстрат и смесь выдерживали, пока не будет достигнут максимальный выход продукта. Кроме субстрата добавляли глюкозу, чтобы активность клеток сохранялась дольше. На этой стадии в отличие от фазы роста клеток в культурной среде необходимо обеспечить стерильность, чтобы избежать загрязнения другими микроорганизмами.

Заранее приготовленную среду Чапека (2г -NaNO_3 ; 1г- $\text{K}(\text{H}_2\text{PO}_4)$ 0,01- FeSO_4 ; 0,5- MgSO_4 ; 0,5- KCl ; 30г-сахароза) стерилизовали в автоклаве при 1 атмосфере. В стерильную среду вносили инокулят *Aspergillus niger* в количестве 10-20% от объема. Культивирование осуществляли на качалке при $T=28^\circ\text{C}$, 180 об/мин в течение времени, необходимого для наработки биомассы и культурной жидкости. Центрифугируем (5-6 тыс. об/мин) биомасса грибов отделяли от культурной жидкости и далее использовали для эксперимента.

Для наработки дрожжей *Sacharomyces cerevisiae* использовали сусло. Сусло стерилизовали при 0,5 атмосфере. В охлажденное, стерильное сусло вносили инокулят *Sacharomyces cerevisiae*. Условия выращивания дрожжевой массы идентичны условиям выращивания грибов.

R-энантиомер был приготовлен при взаимодействии 6-метил-гепт-5-ен-2-она с влажным мицелиями *Aspergillus niger*, S-энантиомер с дрожжами *Sacharomyces cerevisia*



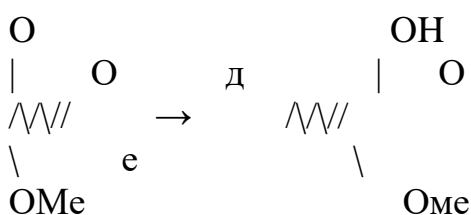
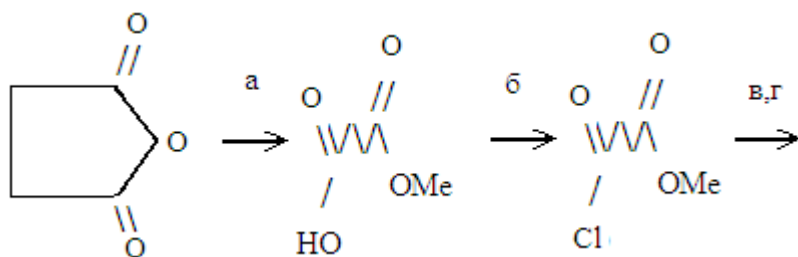
Реагенты: а. ДГП, HCl , Et_2O ; б. EtMgBr /ТГФ; в. 5-chloro-2-pentanone; г. *Aspergillus niger*, 27°C , 10 суток, степень превращения 60%, 95%- R-изомера.

Биоконверсию проводили с 5,61 г влажных мицелий *Aspergillus niger* и 100 мг тетрагидропиранильного эфира окта-1-ол-7-она при 27°C при периодичном перемешивании в течение 10 суток.

Продукт реакции анализировали с помощью ГЖХ колонке CARBOWAX, температура 160°C , скорость газа носителя гелия 30 мл/мин, время удерживания продукта реакции 0,5 мин, время удерживания исходного кетона 2,8 мин. Степень превращения 60%.

В структуре третьего компонента агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus* -14-метил-(Z,Z)-6, 9-тетрадекадиенолида также имеется хиральный центр.

Мы исследовали реакцию восстановления кетона в спирт с асимметрической индукцией, используя хиральный синтез и микроорганизмы. С этой целью были синтезированы исходные синтоны.



Реагенты: а. MeOH; б. PCl₅; в. MeMgJ/Et₂O; г. Cd(Me)₂, C₆H₆; д. NaBH₄, R,R-винная к-та, -50°C, 24 ч; *Sacharomyces cerevisiae*, 35°C, 7 суток

Карбометоксипропионовая кислота получена с 70% выходом при действии метилового спирта на янтарный ангидрид. Последующей обработкой карбометоксипропионовой кислоты пятихлористым фосфором получен хлорангидрид карбометоксипропионовой кислоты с выходом 43%. Кето-эфир был получен в результате взаимодействия кадмий – органического соединения с хлорангидридом карбометоксипропионовой кислоты. Таким образом, можно отметить, что введение кето-группы в молекулу может быть проведено как через магнийорганическое соединение, так и через кадмийорганическое соединение.

Биоконверсию проводили с дрожжами *Sacharomyces cerevisia*, кето-эфир обрабатывали дрожжевой массой при периодическом перемешивании при 35 С. Окси-эфир исследовали с помощью ГЖХ. Время удерживания продукте 1,1 мин, степень превращения 20%, оптическая чистота 95% - S-изомера.

Мы использовали в своих разработках реакцию восстановления с асимметрической индукцией.

Выход метилового эфира 4-окси-валериановой кислоты составил 30% при восстановлении кето –эфира с помощью суспензии NaBH₄ с (R,R)-винной кислотой. Продукт реакции анализировали 3-Z-с помощью ГЖХ, время удерживания 1,1 мин, степень превращение 30%, оптическая чистота 60% -R- изомера.

3.3. ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ 3-Z-ДОДЕЦЕНОЛИДА.

В цитируемой работе изучены 12 наиболее вероятных состояний 3-Z-додеценолида с использованием метода молекулярной механики (ALCHEMY 2 TRIPOS ASSOCIATES).

В качестве исходных структур для конформационного анализа был взят набор наиболее выгодных структур циклотетрадекана.

Для перехода к 13-членному циклу четыре одинарные связи в транс-транс сочленении заменяли цис-олефиновым фрагментом с тремя связями: атомы 1,3,1,2,3. Для перехода к лактону делаются соответствующие замещения в бета и гамма положениях к двойной связи. Для симметричных структур 3 и 6 получается один конформер, а для несимметричных конформаций возможны по две структуры с различным расположением лактонного фрагмента. В соединении 5 (таблица) возможен дополнительный вариант расположения олефинового фрагмента, так как в соответствующем 14-членном цикле плоский фрагмент был образован пятью одинарными связями. Таким образом, получено 12 наиболее вероятных конформаций 3-Z-додеценолида.

В таблице представлены относительная энергия, трехмерная структура, полярные карты этих состояний 3-Z-додеценолида. Энергия наиболее устойчивого состояния 1a принята за ноль. Полярные карты наилучшим образом позволяют сравнивать конформации между собой. По лучам полярных карт откладывается значение двугранных углов в диапазоне $-П$ и $+П$, номера секторов соответствует нумерации атомов цикла. В результате получается

ТАБЛИЦА 1. Энергия и конформационные состояния 3-цисдодеценолида

Номер структуры	Энергия стерического напряжения (kcal/mol)	Трёхмерная структура	Полярные карты
1	a 0		
	b 9.0		
2	a 6.7		
	b 10.1		
3	a 7.3		
4	a 8.5		
	b 12.2		
5	a 11.1		
	b 13.5		
	c 13.1		
	d 9.6		
6	a 13.6		

плоский графический образ, однозначный с трехмерной структурой молекулы. Такие графические образы (графы) позволяют выявлять схожие по пространству строение структуры, выявлять элементы симметрии в строении цикла и близкие по конформации структуры. Из таблицы также видно, что разброс энергий достигает 13,5 ккал/мол. Если ограничиться диапазоном в 10 kcal/mol то в него попадает только шесть конформации 1а, 1б, 2а, 3а, 4а, 5б.

Казалось бы, что построение цикла лактона из более стерически выгодной конформации циклотетрадекана должно привести к более энергетически выгодному лактону. При переходе от 14-членного цикла к 13-членному олефиновому циклу это так и было, наиболее выгодной оставалось симметричная алмазоподобная структура. Однако введение лактонового фрагмента повлекло за собой перераспределение рассматриваемых структур по величине стерического напряжения. Наиболее выгодная до этого симметричная алмазоподобная структура, перешла на третье место по энергии напряжения (таблица, структура 3а).

На рис. представлено трехмерное строение наиболее выгодной структуры молекулы 1а. Взаимное экранирование протонов друг другом, характерное для 14-членного углеродного цикла, в данном случае не наблюдается. Электрические заряды атомов локализуется в основном на карбониле: кислород -0,40, углерод +0,41 единиц электрона. П-электронная система олефиновой связи хорошо компенсирует перераспределение электронной плотности вблизи нее заряды на C₁₂-C₂ не более 0,04 электрона.

Заряды на O4 и единственно заряженном углероде C5 составляет соответственно -0,17 и +0,13 единиц. В соответствии с этим наибольшую активность для химических взаимодействий следует ожидать на углероде C5.

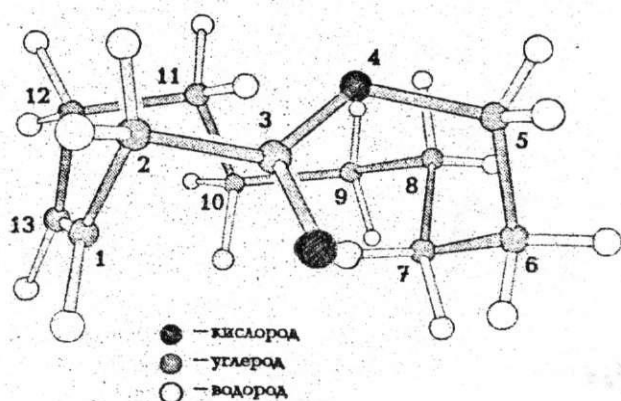
По анализу диполь-дипольного взаимодействия выделяется

Таблица 2. Геометрические параметры основной конформации 3-z – додеценолида.

Атомы				Длина связи	Валентный угол	Двугранный угол	Двугранный углы до введения лактона
I	j	k	l	i-j (А)	i-j-k(град)	i-j-k-l(град)	
1	2	3	4	1.51	111	102	60
2	3	4	5	1.52	110	-174	-180
3	4	5	6	1.34	119	75	60
4	5	6	7	1.41	111	34	60
5	6	7	8	1.54	115	59	60
6	7	8	9	1.54	114	-173	-180
7	8	9	10	1.54	114	54	60
8	9	10	11	1.54	116	55	60
9	10	11	12	1.54	114	-169	-180
10	11	12	13	1.54	113	54	60

11 12 13 1	1.54	112	76	60
12 13 1 2	1.51	127	1	0
13 1 2 3	1.34	127	-113	-60

Рис. Трехмерная структура наивыгоднейшей конформации 3- цисдодеценолида



только электростатическое взаимодействие карбонильной группы с двумя связями : отталкивание от связи C1-C2 - 0,72 kcal DC и притяжение к связи 04-05 - -1,66 kcal DC. Остальные электростатические взаимодействия незначительны. Очевидно метиленовые протоны цепочки C6-C11 образуют нейтральную гидрофобную поверхность лактона, пассивную к химическую проявлению этого соединения[48].

Анализ компонент стерического напряжения показал, что приблизительно 60% вклада в энергию молекулы следует отнести Ван-дер-Ваальсовому взаимодействию, приблизительно 30% энергетического вклада соответствует напряжению, вызываемому за счет искажения валентных углов. Самый большой из вкладов взаимодействия через пространства проявляют олефиновые протоны Н1-Н13, карбонильный кислород с метиловым углеродом С5, карбонильный углерод С3 с экваториальным водородом Н5, водороды экваториальный Н7 и аксиальный Н10; водороды аксиальный Н8 и экваториальный Н11.

Длины связей имеют величины, близкие ненапряженным значениям. Величины валентных углов в нашем случае несколько завышены. Двугранные углы существенно отклоняются от незатененной конформации, хотя качественно остаются близкими к исходной структуре лактона, построенной на алмазной решетке до процедуры оптимизации геометрии , особенно большие изменения произошли в углах C1-C2-C3-C4 и C13-C1-C2-C3. Тем не менее конформация 3-Z-додеценолида после оптимизации сохранила свои основные черты.

Таким образом было показано, что конформации лактона должно быть более однообразны, чем конформации циклотетрадекана. Для 14-членных циклических структур энергетический интервал между наивыгоднейшей конформацией и следующей за ней составил 1,1 kcal/mol, а в рассматриваемых лактонах 6,7 kcal/mol. То есть заселенность оптимальной структуры для 3-Z-додеценолида выше, чем в 14-членных насыщенных циклах. Для наиболее устойчивой конформации 3-Z-додеценолида определены геометрические параметры и локализация электрических зарядов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По цитируемым работам данного раздела можно сделать следующие выводы.

1. Узбекскими учёными разработан новый метод синтеза компонента агрегационного феромона *Cryptolestes pussilus* Z-3-додеценолида, используя ацетиленовые интермедиаты.

2. Оптимизирована реакция этерефикации двухосновных кислот в условиях межфазного катализа без использования растворителей и спирта. Процесс оптимизации авторы проводили используя метод математического планирования эксперимента.

3. Разработаны новые методы синтеза компонентов агрегационных феромонов мукоедов - Z-3-додеценолида и Z-5-тетрадецен-13 (S)-олида на основе реакции Виттига. Исследована реакция Виттига-Хорнера, в том числе межфазный вариант, для получения основных синтонов в синтезе макролидов ω-оксинасыщенных кислот с цис- и транс-конфигурацией двойной связи, необходимых для структурно-функциональных исследований.

4. Исследована биотрансформация ассиметрических синтонов для синтеза хиральных макролидов мицелиями грибов *Aspergillus niger* и дрожжами *Sacharomyces cerevisiea*.

5. Синтезирован основной синтон – метиловый эфир 4(R)-оксивалериановой кислоты для получения компонента агрегационного феромона *Cryptolestes pussilus* – 14(R)-(Z,Z)-6, 9-тетрадекадиенолида методом ассиметрической индукции с применением суспензии натрийборгидрида и (R,R)-винной кислотой с оптической чистотой 60%.

6. Изучено двенадцать наиболее вероятных конформационных состояний 3-Z-додеценолида с использованием метода молекулярной механики. Показано, что энергетический интервал между наивыгоднейшей конформацией и следующей за ней составил в рассматриваемых лактонах 6.7 ккал/мол. Таким образом заселенность оптимальной структуры для Z-3-додеценолида выше, чем в 14-членных насыщенных циклах. Для наиболее устойчивой конформации Z-3-додеценолида определены геометрические параметры и локализация электрических зарядов.

ВЫВОДЫ

1. Собран и систематизирован материал по ювенильным гормонам насекомых. Обсуждён механизм физиологического действия ювенильных гормонов. Обобщены данные по химической структуре, физическим и химическим свойствам данного класса соединений.
2. Обобщён материал по структуре и функциям феромонов. Обсуждены данные по истории открытия, механизму действия феромонов насекомых, а также позвоночных, о способах применения феромонов
3. Обобщены данные системе хемокоммуникации насекомых и позвоночных, обсуждены вопросы морфофизиологических основ восприятия одорантов насекомыми, а также явления модификации дистантной химической связи насекомых, рассмотрена возможность существования косвенных факторов модификации химической связи насекомых.
4. Рассмотрен синтез макролидных феромонов с использованием ацетиленовых интермедиатов, а также стереорегулируемый синтез олефиновых полупродуктов для получения феромонов. Отмечен вклад отечественных учёных в развитие данного направления.

Список цитируемой литературы.

1. И.А.Каримов. Бош максадимиз – кенг куламли ислохотлар ва модернизация йулини катъият билан давом эттириш. Фаргона хакикати, 6(22764), 2013, 23 январь.
2. Национальная программа подготовки кадров. Закон РУз. Ташкент, 1997, август.
3. Об образовании. Закон РУз. Ташкент, 1997, август.
4. Алексеев А.А. Исследование синтетических аттрактантов сибирского коконопряда *Dendrolimus superans* Butl. (Lepidoptera: Lasiocampidae) / Алексеев А.А., Ткачев А.В., Добротворский А.К., Клун Дж.А., Толстиков Г.А. // ДАН. - Т.373.-№1.-С. 129-131.
5. Барякина И.К. Использование феромонов для защиты сада от сливовой и яблонной плодовой жорки // «Бюл. ВНИИ защиты раст.». 1986. - № 64. - С.51-55.
6. Богданова Т.П., Филимонов Г.И. Некоторые механизмы нарушения феромонной связи бабочек яблонной плодовой жорки // Реф. 4 Всес. Симп. по хеморецепции насекомых. Вильнюс, 22-23 сентября 1988 г. - Вильнюс. 1988. - С. 46.
7. Булыгинская М.А., Войняк В.И., Брадовский В.А. Стерилизация природных популяций вредных чешуекрылых путем совместного применения феромонов и хемотрелянтов // Информ. бюл. ВПС МОББ. 1987. - № 20. - С. 75-81.
8. Быховец А.И. Применение Е,Е-8,10-додекадиен-1-ола для нарушения коммуникационной связи между полами яблонной плодовой жорки // Химия в сельском хозяйстве. 1984. - 22. - № 3. - С. 31 - 35.
9. Вендило Н.В., Лебедева К.В. Феромоны огневок (Lepidoptera: Pyralidae) и их применение // Агрохимия. 1998. - № 10. - С. 45 - 60.
10. Горностаев Г.Н. Насекомые. М.: АБФ, 1998. - С. 344.
11. Гродницкий Д.Л. Пальникова Е.Н. (ред.) Насекомые сибирских лесов. Красноярск. Изд. Центра защиты леса. 1999. - 96 с.

12. Ижевский С.С. Устойчивость культур сосны обыкновенной к сосновому коконопряду и пути ее повышения // Автореф. Дисс. Канд. Биол. Наук. -М. 1967.
13. Исмаилов В.Я. и др., Регулирование численности жуков-щелкунов методом нарушения химической коммуникации // Реф. 4 Всес. симп. по хеморецепции насекомых. Вильнюс, 22-23 сентября 1988 г. - Вильнюс, 1988. - С. 49.
14. Карантинные вредители, болезни и сорные растения. 4.1. // ВНИИ карантина растений. Быково. 1991.
15. Ковалев Б.Г. Идентификация дополнительных компонентов полового феромона *Dendrolimus pini* / Ковалев Б.Г., Болгарь Т.С., Зубов П.А., Жарков Д.Г., Голосова М., Нестеров Е.А., Тварадзе М.С // Химия прир. соед. 1993. - №1.-С. 159- 160.
16. Колесова Д.А. Практическое применение синтетических половых феромонов в защите сельскохозяйственных культур от вредителей / Колесова Д.А., Рябчинская Т.А., Чмырь П.Г., Золотов Л.А. // Инф. бюл. ВПС МОББ. - 1987.-№20.-С. 46-53.
17. Кондаков Ю.П. Хвое- и листогрызущие насекомые-вредители лесов бассейна озера Байкал // Фауна лесов бассейна озера Байкал. Новосибирск: Наука, 1979.-С. 5-43.
18. Купрессова В.Б. Реакции самцов сибирского коконопряда (*Den-drolimus sibiricus* Tschetw.) на феромон самки / Купрессова В.Б., Колмакова В.Г., Никулынина М.П., Орлов В.М. // "Феромоны и поведение" М. 1982. - С. 14-22.
19. Купрессова В.Б., Никулынина М.П., Колмакова В.Г. Значение физиологического состояния самки в осуществлении феромонной связи между полами у сибирского коконопряда // II Всес. совещ. по хим. коммуникации животных. Москва. 1983. - С. 83 - 84.
20. Лебедева К.В. Феромоны насекомых и их применение в защите растений // ЖВХО им. Менделеева. 1988. - Т. 33. - № 6. - С. 678 - 686.

21. Лебедева К.В., Вендило Н.В. Феромоны семейства волнянок и их применение в защите леса // *Агрохимия*. 2003. - № 11. - С. 61 - 70.
22. Лебедева К.В. Феромон шестизубого короеда *Ips sexdentatus* (Coleoptera: Scolytidae) и возможность его применения в защите леса / Лебедева К.В., Вендило Н.В., Митрошин Д.Б., Курбатов С.А., Плетнев В.А. // *Агрохимия*. - 2006.-№8.-С. 85 -89.
23. Лебедева К.В, Вендило Н.В., Плетнев В.А. Феромоны в защите лесов от вредителей // «Комплексные меры защиты ельников европейской части России по подавлению вспышки массового размножения короеда-типографа». - Пушкино. 2001. С. 51 - 59.
24. Лебедева К.В. Феромоны карантинных вредителей и их применение / Лебедева К.В., Вендило Н.В., Плетнев В.А., Пономарев В.Л. // *Агрохимия*. - 2004.-№12.-С. 65-77.
25. Лебедева К.В., Миняйло В.А., Пятнова Ю.Б. Феромоны насекомых // М.: «Наука», 1984. 272 с.
26. Методические указания по использованию синтетических половых феромонов для борьбы с гроздевой листовёрткой путем массового отлова и дезориентации самцов. Всесоюзный НИИ биологических методов защиты растений. Кишинев, 1988.- 11 с.
27. Мирзалиева, 1986. Цит. по: Монастырский А.Л., Горбатовский В.В. Массовое разведение насекомых для биологической защиты растений. Справочник. М.: Агропромиздат. 1991. С. 64.
28. Мирзоев А.И., Жигаревич Г.П., Якубов З.Б. Меры борьбы с вредителями и болезнями плодовых культур с применением феромонов // Матер. 13 Сессии завак. совещ. по координации н.-и. работ по защите раст., ноябрь 1988. -С. 45-46.
29. Монастырский А.Л., Горбатовский В.В. Массовое разведение насекомых для биологической защиты растений. Справочник. М.: Агропромиздат, 1991.- 239 с.

30. Озолс Г.Э. Рекомендации по применению феромона для надзора и защиты еловых насаждений от короеда-типографа / Озолс Г.Э., Бичевскис М.Я.,
31. Менникс А.Э., Садовникова Т.П., Зотова С.Л., Гавялис В.Т., Якайтис В.Ю., Ва-лента В.Т., Михкельсон С.Ю., Ыунап Х.А., Жарков Д.Г., Кучава Д.Л., Лебедева К.В., Щербакова Т.Д., Ческис Б.А., Родима Т.К. Москва. 1987. - 16 с.
32. Очаги массового размножения хвое- и листогрызущих насекомых в Российской Федерации (1977 2001 гг.) // Лесохозяйственная информация. - 2002.-№ 11.-С. 22-34.
33. Плетнев В.А. Поиск феромона сибирского коконопряда *Dendrolimus superans sibiricus* (Lepidoptera: Lasiocampidae) / Плетнев В.А., Пономарев В.Л., Вендило Н.В., Курбатов С.А., Лебедева К.В. // Агрехимия. 2000. - № 6. - С. 67-72.
34. Пятнова Ю.Б. Производство и применение феромонов в современных экономических условиях // Химическая коммуникация животных. Фундаментальные проблемы. Материалы конференции. Москва. 2006. - С. 70.
35. Рябчинская Т.А. Подавление популяции сливовой плодовой жорки (*Grapholita funebrana* Тг.) путем нарушения феромонной связи // Бюлл.ВИЗР. -1978.-44.-С. 39-44.
36. Тамарина Н.А. Основы технической энтомологии. М., 1990. - С. 159 - 160.
37. Третьяков Н.Н. Отечественные феромонные препараты для мониторинга яблонной плодовой жорки / Третьяков Н.Н., Митюшев И.М., Вендило Н.В., Плетнев В.А. // Защита и карантин растений. 2006. - № 3. - С. 65.
38. Ходжаев Ш.Т., Кучкарова Н.Г., Эшматов О.Т. и др. Эффективность использования феромона хлопковой совки для борьбы с нею // Всес. совещ. по хим. коммуникации животных. Москва, 1983 г. М., 1983. - С. 151.
39. Яцынин В.Г., Карпенко Н.Н. Перспективы применения синтетического феромона шелкоуна крымского в защите сельскохозяйственных культур // Науч. Труды Краснодарского НИИСХ. Краснодар, 1983. - 26. - С. 100-105.

40. Яцынин В.Г., Карпенко Н.Н., Орлов В.Н. Половой феромон жука-щелкуна посевного *Agriotes sputator* (L.) (Coleoptera: Elateridae) // Хим. Коммуникация животных. Теория и практ. М., 1986. - С. 53 - 57.
41. Яцынин В.Г., Орлов В.Н., Рубанова Е.В. Идентификация феромона и исследование его диалектов у самок *Agriotes obscurus* L. (Coleoptera: Elateridae) // Реф. 4 Всес. симп. по хеморецепции насекомых. Вильнюс. 22 23 сентября 1988 г. - Вильнюс, 1988. - С. 42.
42. Яцынин В.Г., Рубанова Е.В. Феромон самок жука-щелкуна плавневого *Agriotes ponticus* Star. (Coleoptera: Elateridae). Идентификация, синтез // Реф. 4 Всес. симп. по хеморецепции насекомых. Вильнюс. 22 23 сентября 1988 г. - Вильнюс, 1988.-С. 42.
43. Абдукахаров В.С., Касымжанова М.М., Шакирзянова Г.С., Абдувахабов А.А., Синтез компонента агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus* – Хим.природн.соед.-1990-N 4 –С.568-569.
44. Абдукахаров В.С., Шакирзянова Г.С., Левкович М.Г., Абдувахабов А.А., Исследование конформационных состояний 3-Z-додеценолида - Хим.природн.соед., N 1,1997 –С. 118-122.
45. Abdukaharov V.S., Kasimganova M.M., Shakyryanova G.S., Abduvahabov A.A., Synthesis of *Cryptolestes pusillus* aggregation pheromone – JUPAC International Symposium on the Chemistry of natural products, New DELHI -1990-Feb 4-Feb. 9-P.35.
46. Абдукахаров В.С., Шакирзянова Г.С., Левкович М.Г., Абдувахабов А.А., Касымжанов.М.М., Конформационное строение цис-3-додеценолида, компонента агрегационного феромона малого рыжего мукоеда. Тезисы докл. Всесоюзной конференции по теоретической органической химии – Волгоград - 1991 –С.318.
47. Шакирзянова Г.С Синтез феромона клопа-мирида. Тезисы докл. 11 конференции молодых ученых <Угит-95 >- 1995- 16-17 янв. –Ташкент <ФАН>.-С.75.
48. Абдукахаров В.С., Шакирзянова Г.С Синтез компонентов агрегационного феромона *Cryptolestes pusillus*. Тезисы докл. Республиканской Научно-технической конференции –Ташкент – 1995. –С.136.