

Химия с ауксинами, или История реабилитации ИУК

Кандидат химических наук
А.С.Садовский

Первый фитогормон в 1931 году выделили Фриц Когль и Ари Ян Хааген-Смит. Впоследствии были выделены другие природные ауксины и получены их чисто синтетические аналоги. Все они, что типично для гормонов, имеют широкий спектр действия. Опытные садоводы-огородники с успехом их используют, покупая в магазинах «Корневин» или «Гетероауксин». Однако при передозировке ауксины, наоборот, подавляют рост растений. Синтетические ауксины поэтому стали и первыми избирательными гербицидами, они незаменимы при химической прополке «злаковых» культур от широколистных сорняков.

Изучение растительных гормонов шло далеко не гладко. Отголоски научных баталий видны в литературе, но трудно встретить даже краткое пояснение, что, собственно, произошло. Для прослеживания причинно-следственной связи нужно знать хотя бы некоторые данные из тех, что избегают освещать в учебной литературе.

Секс- и фитогормоны

Поиски первых половых и растительных гормонов оказались связанными на разных уровнях — идеологическом и материальном. В самом начале прошлого столетия был открыт способ химического регулирования жизненных процессов, при котором воздействие передается не через нервную систему, а за счет появления особых веществ — гормонов. У животных их синтезируют специальные железы, хотя есть и тканевые (клеточные) гормоны. Новые идеи не сразу, но завоевали симпатии научной общественности, и в конце концов секс-гормоны (так их называют на Западе) нашли в половых железах. Эдуард Дойзи разработал тесты на кастрированных животных, и появились количественные характеристики биологической активности гормонов в виде мышиных единиц (потом в ход пошла крысиные и петушиные единицы). Ему, Дойзи, присудили в 1943 году Нобелевскую премию по медицине и физиологии.

В чистом виде половые гормоны оказалось проще получать не из мышей и крыс, а из мочи беременных женщин. Дойзи (Сен-Луис, США) и независимо от него Адольф Бутенандт (Геттинген, Германия) в 1929 году выделили и очистили эстрон. Вскоре из того же сы-

рья было налажено производство гормонов (эстрогенов) для фармацевтических целей.

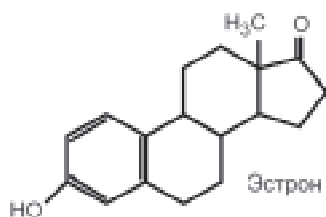
Теперь пора перейти к фитогормонам. В то же время, когда американцы и немцы выделяли эстрон из мочи, появилась гипотеза Холодного — Вента. Ее суть такова. На самой верхушке растения при освещении образуется некое вещество, которое диффундирует асимметрично — только вниз. Достигая кончика корня, оно определяет вертикальный рост растения (гео- или гравитропизм; тропизм — от греч. наклонять). Двигаясь преимущественно по теневой стороне стебля, фитогормон «растягивает» клетки — именно это вызывает наклон растения к свету (фототропизм). Вклад нашего соотечественника Н.Г.Холодного (1882–1953) в исследование гравитропизма получил признание во всем мире, а голландец Фриц Вент не только объяснил это явление, но и довел эксперименты по фототропизму до строго количественного уровня.

Условные avenовские единицы

Вент, следуя Чарльзу Дарвину, изучал тропизмы на проростках овса (*Avena*). Это удобно: у проростков злаковых первая почка настоящих листиков прикрыта пленчатым колпачком — колеоптилем, в котором и должен появляться искомый фитогормон. Вент применил твердотельную экстракцию этого неизвестного вещества из срезанного колеоптиля в агар-агаровый блок. Как оказалось, если затем маленький кусочек такого блока приделать сбоку к верхушке подготовленного овсяного

ростка, то последний изогнется, будто от боковой подсветки. Проросток овса стал стрелкой высокоточного прибора — угол наклона, измеряемый в пределах 0–20° специальным шаблоном, пропорционален количеству гормона. Выращивание овса и измерения (А-тесты, где буква «А» от *Avena*) были поставлены на поток, а все операции строго стандартизированы до мелочей. Принцип А-теста переняли другие исследователи, но по виртуозности его применения Вент превзошел всех. У разных авторов были свои условные единицы, зависящие от конкретной техники. Кроме «овсяного» был и «гороховый» тест. Вент пользовался «овсяной единицей» — а. е. (*Avena Einheit*), соответствующей наклону 10°. Как оказалось впоследствии, такой изгиб вызывает крошечная доза гормона, всего $4 \cdot 10^{-8}$ миллиграмма! Заметим, современная инструментальная техника (хромато-масс-спектрометрия) определяет концентрацию этого вещества примерно в 100 раз грубее. Действие фитогормонов на растение (мг/кг) становится заметным при дозах, на порядки меньших по сравнению с животными и их гормонами, поэтому содержание фитогормонов в растениях ничтожно. Это отражается и в соотношении условных единиц: одна мышиная единица — $1 \cdot 10^{-4}$ мг эстрона.

Экстрагируя гормон из различных частей растения или из стопки агаровых блоков, Вент контролировал направление и скорость его диффузии. Даже не получив вещество в чистом виде, он по коэффициенту диффузии рассчитал молекулярную массу (около 375 дальтон) и узнал, что гормон имеет кислотную природу, а также выдерживает кипячение. Эти данные впоследствии помогли выбрать методику выделения. В поисках источника фитогормона тестам подвергали разные субстанции как растительного, так и животного происхождения: ферменты, слюну, мочу, пепсин, солод. Порой результаты оказывались положительными, в частности и для продуктов жизнедеятельности бактерий, дрожжей и плесеней. А главное (надо полагать, для исследователей это было





РАССЛЕДОВАНИЕ



сюрпризом), много фитогормона оказалось в моче уже упоминавшихся беременных женщин. Свою блестящую диссертационную работу (так переведем *post graduated*) 24-летний Вент выполнил в 1926 году в лаборатории своего отца — Фридриха Вента, профессора и директора ботанического сада Утрехтского университета (Голландия). Бывает, что их путают, но Ф. Вент-старший (1863–1935 годы) нигде в публикациях по фитогормонам не фигурирует, хотя к имени, которое дали гормону после его первого определения, имеет некоторое отношение, о чем мы расскажем далее.

Источник нобелевских открытий

Утрехтский университет отнюдь не числился провинциальным. Кафедру органической химии возглавлял будущий нобелевский лауреат Леопольд

Ружичка (тогда — молодое дарование), его сменил 33-летний Фриц Когль, приехавший сюда в 1930 году из Геттингена. Он мог назвать своими учителями сразу трех нобелевских лауреатов. Исследования Ружички были вплотную связаны с гормонами, так что решение Когля заняться поиском фитогормона возникло вполне естественно. Столь же естественным был и выбор сырья, мочи беременных женщин — на кафедре, где изучали половые гормоны, ее девать было некуда. Как оказалось, именно эта субстанция — самый мощный источник гормона роста растений: по А-тестам его содержание здесь оказалось на порядок выше, чем в колеоптилях. (И вообще, по содержанию гормонов, например эстрогенов, женская моча превосходит коровью и свиную, а уступает только лошадиной.)

К Коглю примкнул Ари Ян Хааген-Смит, занимавшийся до этого терпе-

нами эфирных масел. Он был химиком не только по образованию, но и «по происхождению»: его отец служил главным химиком Нидерландского Королевского монетного двора, на котором маленький Ян играл с сестрами в прятки между штабелей золотых и серебряных слитков, а иногда наблюдал, как отец растворял кусочки драгметаллов в кислотах. Он и занялся выделением и тестированием вещества.

В декабре 1931 года появилось первое сообщение о выделении 10 мг кристаллического гормона, который и назвали ауксином. А-тесты выполняли в лаборатории ботанического сада, и новый термин был одобрен Ф. Вентом-старшим. Идя навстречу требованиям ботаников, ученые попытались выделить растительный гормон действительно из растения. Для установления химической структуры вещества вскоре в работу включилась Ханни Эркслебен — ученица Когля, приехавшая из Германии. В 1933 году из солода и растительного масла им удалось получить сразу два вида ауксинов: один был таким же, как в моче, ему приписали литеру «а», другой — «b» — его дегидратированное производное. Общее количество добытого ауксина b так и осталось на уровне десятков миллиграммов ввиду того, что и самих ауксинов в растениях оказалось меньше (примерно на порядок), да и сырье, в отличие от мочи, нельзя было перевести сотнями литров. Согласно исследованиям Эркслебен, ауксины имели состав, отвечающий формулам $C_{18}H_{32}O_5$ и $C_{18}H_{30}O_4$, их молекулярные массы оказались равными примерно 320 дальтон — близко к установленному Вентом значению в 375 дальтон. Довольно быстро была предложена и весьма сложная структура.

За три года голландские ученые получили из мочи 700–800 мг ауксина а, число публикаций приблизилось к десятку. Когль входил в состав редакции одного из немецких журналов, что ускорило печать статей. Научная общественность быстро реагировала на открытия — Коглю присудили престижные медали Эмиля Фишера (1933) и Карла Шееле (1936), он стал

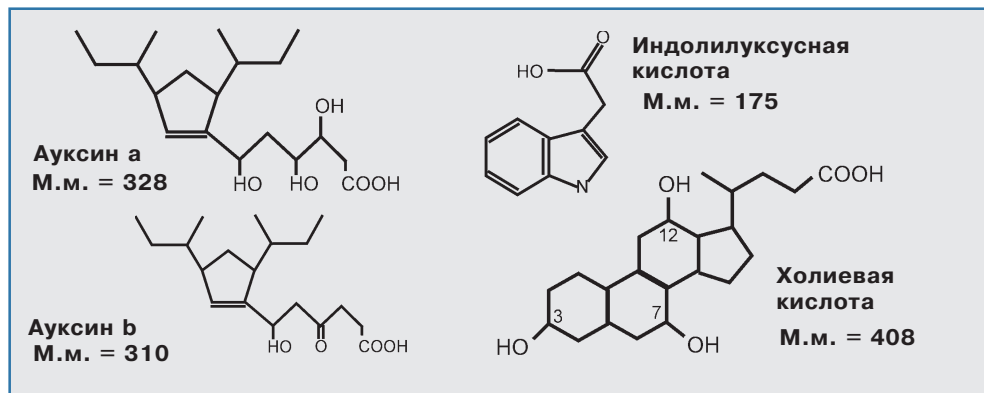
почетным членом различных научных обществ, постоянно выступал с лекциями и докладами. Наверно, он уже мечтал о большем — признании Нобелевским комитетом, — и в этом была причина гонки. Экспериментальные трудности он воспринимал как норму: все же работать приходилось со считанными миллиграммами.

Труден путь открытия

Однако по мере продолжения работы выяснилось, что трудности носят весьма неприятный и систематический характер — эксперименты воспроизводятся плохо, тропоактивность, казалось бы, выделенных ауксинов снижается, а то и полностью теряется. Когль решил, что с этим должны разбираться биологи, хотя и сам инициировал некоторые попытки: стабилизировал температуру и влажность в А-тестах, обрабатывал ростки электрическим током, а также защищал их различными экранами от всяческих излучений или полей. Была выдвинута и химическая гипотеза: дезактивация гормона за счет изомеризации. В общем, неактивные препараты получили название псевдоауксинов.

На этом этапе расследования полезно обратить внимание на такой факт. Первые образцы ауксина а (до 30 мг) были выделены не из сырой мочи, а из ее концентрата — «бикарбонатной» фракции, остающейся после извлечения половых гормонов. Известная немецкая компания «И.Г.Фарбениндустри» бесплатно предоставила (как сказали бы раньше у нас, в порядке научно-технической помощи) концентрат, эквивалентный 600 литрам. Поэтому было высказано предположение, что дезактивация такого ауксина как раз и случается при переработке, хранении и транспортировке. После этого основное количество ауксина а стали извлекать из свежей мочи, собираемой в местных утрехтских клиниках. Выход ауксина действительно увеличился почти на два порядка, но три партии продукта из девяти оказались псевдоауксином а.

Когль считал, что взрослый человек выделяет в сутки до 2 мг ауксина. Кроме того, были проведены эксперименты с диетой. Углеводы и белки не влияли на количество ауксина, но увеличение в диете растительного или сливочного масла могло на время повышать содержание ауксина а в 40 раз! Ауксин b из мочи выделить так и не удалось, и был сделан вывод, что в нашем организме он полностью гидратируется в а-форму. К вопросам о моче и структуре ауксинов мы вернемся позже, а пока что поговорим о еще одном компоненте мочи — индолилуксусной кислоте (ИУК).



Фитозолушка

ИУК была известна с 1895 года — ее выделил Эрнст Леопольд Зальковский из ферментной вытяжки. Он же предположил цветную реакцию на индольный гетероцикл, которую до сих пор применяют, в том числе и для клинических анализов мочи. (Кстати, Зальковский составил также руководство «Учение о моче».) В 1934 году Когль обнаружил, что ИУК обладает фототропической активностью $2,5 \cdot 10^6$ а. е./мг, практически такой же, как и ауксин а. Надо сказать, что открытие получилось неожиданным. Первой из 13 стадий выделения и очистки ауксина была экстракция эфиром из подкисленной мочи. Хааген-Смит предложил заменить ее адсорбцией на активированный уголь, немного изменив примыкающие к ней стадии. В результате же получили совсем другой продукт. Им оказалась ИУК.

Когль вполне мог бы назвать ИУК ауксином с — она давала четкие и воспроизводимые А-тесты. Его смутила, по-видимому, небольшая молекулярная масса — 175 дальтон. К тому времени уже имелись эксперименты, свидетельствующие о существовании общего универсального ауксина. Сложная формула а,b-ауксинов, чем-то напоминающая любимые Ружичкой терпеноиды, как раз приводила к нужной массе. Когль стал называть ИУК гетероауксином (читай «якобы-ауксином»), и это слово до сих пор в ходу. Его отношение к ИУК было таким же, как потом к чисто синтетическим аналогам, то есть веществам, не принадлежащим к миру растений.

ИУК — продукт метаболизма бактерий и животных, причем им самим он не нужен и не оказывает на них почти никакого действия. Получалась «отмычка» для тех рецепторов-замков в клетках растений, настоящими ключами от которых служат «истинные» а,b-ауксины. Когль с сотрудниками тем не менее провел А-тестирование обширного ряда индольных соединений. Следует заметить, что у эфиров ИУК с увеличением числа атомов углерода актив-

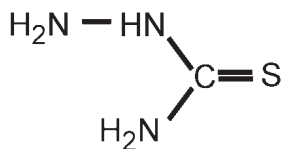
ность быстро снижается, но метиловый эфир довольно активен (10^7 а. е./мг). Вместе с тестами других компонентов мочи (эстрогенов, холевой кислоты, тиамина) это открытие положило начало фундаментальной систематизации данных по тропоактивности.

Незадолго до этого аспирант Калтеха Джеймс Боннер уже держал в руках выделенный продукт плесени *Rhizopus suinus*, обладающий многими а. е./мг, не хватало нескольких штрихов, чтобы доказать, что это ИУК. Первая статья из запланированной его руководителями (Тиманном и Германом Дольком) программы уже была в печати. Дольк, ученик перебравшегося после защиты за океан Вента, был ненамного старше, он лишь недавно переехал сюда из Утрехта и тут погиб в автокатастрофе. Коллеги, подавленные случившимся, отменили успешную диссертационную тему. Вдобавок их смутили только что появившиеся сообщения Когля об открытии ауксина, показалось, что они идут не в ту сторону (не та молекулярная масса, сильная кислота — совсем как уксусная, а главное, по реакции Зальковского в молекуле есть азот, то есть гетероцикл индола. В «истинном» же ауксине, как установила Эркслебен, азота нет и близко). Не будь этого решения, вместо теперешнего названия «гетероауксин» наверняка было бы другое.

Руководители Боннера, несмотря на тогдашний экономический кризис в США, нашли деньги на его стажировку в Европе. Он успел многое, в том числе провел некоторое время рядом с Хааген-Смитом. Однако об открытии гетероауксина узнал не от него, а сразу же по возвращении в США — из журнала. Хааген ничего не сказал Боннеру. О том, что кривая успехов Когля и его сотрудников близка к экстремуму и далее пойдет спуск, тогда, конечно, никто не мог знать.

«А» упала, «b» пропала

Работа Когля вызвала большой интерес во всем мире, но вскоре а,b-ауксины перешли в разряд призраков — нигде, ни из каких источников и нико-



му выделить их больше не удалось. Начинаясь война, разбираться с фитогормонами было некогда; они продолжали существовать на бумаге и в умах. Фашизация выдавливала «мозги» из Европы за океан, западная наука переживала раскол. По-разному складывались судьбы исследователей ауксинов. В 1939 году Ружичка уже не смог добраться до Стокгольма, нобелевскую медаль за работы по половым гормонам ему вручил в Берне шведский посол. Традиционную речь в Стокгольме он прочел лишь в победном 1945-м. Вторая половина премии была присуждена Бутенандту, но фашистское правительство заставило его отказаться от награды. Премия он все-таки получил 10 лет спустя. Хааген-Смит покинул Утрехт и осел в Калтхе, а Когль навсегда остался в Голландии. Эркслебен стала правой рукой шефа, который увлекся новой идеей D-рака, то есть различия соотношения содержания правых и левых изомеров аминокислот в нормальных и раковых клетках.

После войны существовало некое болотце «а, b-ауксинологии». Ее приверженцы не стремились выяснить, откуда взялись эти призраки, в них просто уверовали и пытались вызвать путем синтеза. Предпочтение отдавали структуре b-ауксина — она попроще. Но и для нее мыслимо существование $2^n = 32$ оптических изомеров (n — число асимметричных C-атомов). Сколько из них может оказаться в разделе псевдоауксина? Напомним: с A-тестами не все было в полном порядке.

А в науке и агротехнике уже давно обходились без них. Специалистам было ясно, что наиболее распространены именно гетероауксин. Как оказалось, растения способны самостоятельно синтезировать ИУК и покрывать таким образом часть своей потребности в ней. Другую часть они могут добирать из плодородной почвы, где ИУК присутствует в результате деятельности полезной флоры (бактерии, плесени). Поскольку потребность у растений в ИУК мизерная, ее долго и не могли определить в растительном сырье, что, видимо, и привело Когля к неверному выводу о «неправильности» такого ауксина.

Обманный ассоциат

Молекулярная масса оказалась тем ложным маяком, который необратимо сбил Когля с правильного пути. Маяк исчез в 1948 году, когда Вильдман и Боннер немного изменили процедуру Вента для определения коэффициента диффузии.

Агаровый блок с накопленным ауксином из колеоптилей овса обрабатывали эфиром. На биоактивности это никак не сказалось, но измеренный потом коэффициент диффузии резко увеличился, ему стала соответствовать молекулярная масса порядка 200. А все дело в том, что ИУК перемещается и экстрагируется агар-агаром в виде непрочного ассоциата с гидрофобным партнером. Их-то общая масса и оказывается близка к 350. Эфир разрушает ассоциат, и наблюдается быстрая диффузия ИУК. Выходит, что у Когля молекулярная масса «ауксина а» случайно совпала с промежуточным, то есть с неправильным, значением.

Авторы этим не ограничились. Будучи полностью убежденными в своей правоте, они 80 дней ошпыливали крохотные верхушки побегов овса, сушили их и складывали. «Свободного» ауксина, извлеченного потом эфиром из этих 2000 колеоптилей, было достаточно, чтобы по Зальковскому (железная классика) доказать: ауксин овса содержит индольную группу; это не что иное, как ИУК. Казалось бы, проблема «а» и «b» вообще должна была перейти в третьеразрядную, но этого не случилось.

Ключ от сейфа

После смерти Когля в 1959 году кафедре органической химии в Утрехтском университете возглавил Иоганнес Влигентарт. Получив ключи от кладовки с реактивами и рабочими журналами за многие годы, а также от сейфа Когля, он решил вмешаться в затянувшийся кризис. Влигентарт с двоюродным братом доступными им методами проанализировали десять образцов шести соединений из сейфа, имеющих четкие указания на их принадлежность по публикациям и

рабочим записям. Среди них были a, b-ауксины и промежуточные продукты расшифровки структуры.

В идентификации сомнений не осталось, однако ни в одном случае содержание склянок не соответствовало маркировке. «Истинный ауксин а» (образец № 2466) оказался холевой кислотой (масс-спектр, порошковая рентгенография, ультрафиолетовый или УФ-спектр). Это компонент желчи. «Ауксин b» проанализировать из-за разложения оказалось труднее, им оказался тиосемикарбазид с примесью ацетонтиосемикарбазона (масс-спектр). Остальные соединения рассматривать не станем — чтобы оставить представление о ситуации, хватит и этого. Публикация Влигентартов (1966) содержала только результаты анализов и вывод: «Ауксины а и b как уникальные соединения далее должны считаться несуществующими».

Мнение научных экспертов

Нет сомнений в том, что в работах Когля фигурировала именно холевая кислота (совпадение элементного состава, температуры плавления, формы кристаллов). У холевой кислоты и эстрогенов общий предшественник — холестерин. Эстрогены частично попадают также в желчь, а в моче присутствует холевая кислота. В норме ее содержание мало — 0,05 мг/л, но при заболевании печени (гепатит, цирроз, рак печени) оно может превысить 10 мг/л. Когль хотел получить кислоту с молекулярной массой около 375, и он ее получил. Очевидно, у «И.Г. Фарбениндурии» была первосортная моча — только от здоровых женщин, поэтому и выход ауксина (холевой кислоты) был относительно низким. От утрехтских клиник шел общий слив. Средняя концентрация холевой кислоты в моче могла быть значительно выше нормы (можно думать, что и «средняя температура по клинике» тоже). Отсюда понятно, почему на таком сырье выход продукта у Когля сразу возрос. Кстати, из опытов самого же Когля видно, что при жирной диете уровень «ауксина» резко подсакаивает. Так и должно быть — холе-

вая кислота выделяется при переработке жира печени.

Напомним, А-тесты с холевой кислотой были проведены специально и оказались отрицательными. В чем же дело? Заключительная операция очистки ауксина состояла в кипячении солянокислого метанольного раствора под вакуумом. При этом из ИУК образуется метиловый эфир ИУК, он весь не отгоняется и вполне может сохраниться в готовом продукте! Когда Хааген-Смит изменил схему экстракции, видимо, холевая кислота попала в отвал, после чего главный персонаж — ИУК — и проявил себя. Сэмюэль Вильдман и Карл Редеманн провели следственный эксперимент. Они нанесли на кристаллы холевой кислоты столько эфира ИУК, чтобы получить в А-тестах активность $1 \cdot 10^6$ а. е., и оказалось, что при этом количестве результат элементного анализа на азот с предвоенной точностью составил бы 0,0%.

В принципе все сходится. В «ауксине а» (теперь есть все основания для написания этого названия в кавычках) активной была примесь, поэтому и наблюдалась невоспроизводимость, а если холевую кислоту дополнительно чистили или эфир ИУК со временем сам улетучивался, то получался псевдоауксин.

Когль поддерживал контакты с «И.Г. Фарбениндустри» и через них получил доступ к только что появившемуся УФ-спектрометру. Оказалось, что «ауксин б» в отличие от «а» имел полосу поглощения, которую приписали кетогруппе. Как раз в то время Дойзи, соревнующийся с Бутенандтом, для извлечения эстрогена из уже известного нам источника применил семикарбазид, взаимодействующий с кетогруппой. Так что появление тиосемикарбазида и в бюксе «ауксина б» объяснить можно.

Несколько слов о самой структуре. С виду формулы а,б-ауксинов и холевой кислоты сильно отличаются. Большую ли ошибку допустил Когль? Надо сказать, что к тому времени сама структура холестерина и холевой кислоты была установлена с ошибками. (Это, кстати, не помешало ее авторам получить две Нобелевские премии в 1927 и 1928 годах.) Их привычная стероидная (правильная) структура как раз и появилась в 1932 году, причем на ее установление пошли многие граммы вещества. Было бы двойным чудом, если бы Когль из 700 мг «перекотил» структуру холевой кислоты. За исключением С=C-связи он правильно распознал все функциональные группы и угадал пятичленный цикл. В то время только стали догадываться, что у эстрогенов та же сте-

роидная структура. Еще одноотягчающее обстоятельство: холевая кислота образует кристаллосольваты с ацетоном и этанолом, это исказило определение элементного состава и температуры плавления.

Шерше ля фам

Не будем касаться юридических и моральных прав профессора Влигентарта на доставшееся от Когля наследство. Наверно, он поступил весьма корректно, направив Хааген-Смиту письмо примерно такого содержания: 1) информация: намерение провести анализы оставшихся образцов; 2) вопрос: не сохранились ли у него образцы с той поры; 3) политес: научное сотрудничество будет затруднено из-за разделяющего их пространства. Хааген-Смит словно наперед знал, какие получатся результаты, и ответил угрозой подать в суд, если последует публикация. Однако Влигентартов это не остановило, а Хааген-Смит потом занял позицию «моя хата с краю»: он в химическую часть не вникал, занимался в ботаническом саду исключительно А-тестами получаемых образцов. Он напишет в таком духе: возможно, начальная ошибка состояла в том, что рекламировать чистый ауксин было преждевременно. Рвение Когля к публикации и его диктаторские наклонности, возможно, сделали очень трудным для фройляйн Эркслебен признание ее ошибок, хотя это вполне можно было сделать на ранней стадии. Сам же Хааген-Смит столь доверял своим коллегам, что, переехав в Калтех, сразу же соорудил установку, чтобы получить ауксин а.

Нарабатывать ауксин а в Калтехе все из того же сырья в 1937 году согласился Вильям Бергрэн. За плечами у него уже была одна безуспешная аспирантура, и Хааген-Смит оговорил выдачу стипендии только за наличные миллиграммы ауксина а. Но ничего, кроме ИУК, бедный аспирант выделить не смог. Возможно, от него и пошла мысль, что ауксин а присущ только моче представителей голландского этноса. Насколько можно прочитать со словарем между строк, пять профессоров — вся голландская диаспора биофака Калтеха, чем могла, тем и помогла научному эксперименту. В результате мероприятие, продолжавшееся два года, было закрыто. Мэтры ботанической науки после конференции 1949 года высказались за постановку Вентом и Хааген-Смитом *experimentum crucis*. Выполнить его было поручено Редеманну (Боннер и Вильдман играли роль секундантов). На сей раз мочу соби-

рали по призыву в университетском мужском туалете. Результат постарались замять: он был тем же — ИУК. Неофициально распространилось объяснение: плохая экология, от лосанджелесского смога ауксин в моче доноров пропал.

С мочой Хааген-Смиту явно не везло. В Утрехте ему достался концентрат и моча больных — сырье, богатое холевой кислотой, которая и превратилась в «ауксин». (Непонятно, причем тут фройляйн Эркслебен, которую он винит, ведь ее фамилии в первом сообщении об ауксинах 1931 года не было.) Потом же, чтобы воспроизвести первые результаты, не хватило терпения или профессорской и студенческой мочи (ведь ее требовалось сотни литров), да и на фоне большого количества ИУК задача усложнилась. Но почему нервничал Хааген-Смит впоследствии, а потом все стал тихо валить на коллегу? Он же сам не смог воспроизвести результаты даже с растительным сырьем, зато с открытием тропоактивности ИУК опередил Боннера и первым же нашел ее в растительном мире (в кукурузе), будучи уже в США. Именно тогда для всех стало ясно, что она-то и есть самый распространенный и главный ауксин. Неужели он не задумался: где а,б-ауксины, выделенные им же из кукурузного масла? Не вспомнил, что только единственный образец из Венгрии содержал эти две субстанции, а все последующие были «пустыми»? Что он А-тестировал и отдавал в бюксиках на анализ Эркслебен?

Тайный агент

В самом деле, на Эркслебен можно валить все несчастья. Говорили, что она была тайным агентом и занималась шпионажем задолго до прихода немцев в Голландию. Вроде бы не секрет, что у нее была долгая любовная связь с шефом. (Как будто все настоящие европейские ученые были беспартийными и морально устойчивыми.) От того, что она состояла членом НСДАП, никому персонально в университете никакого вреда вроде не было. В Германию она вернулась не с отступающей армией, а после открытия второго фронта в 1944 году. Все это украсило бы сюжет детективного романа, но нам важно другое: она участвовала во всех начинаниях Когля и везде «наследила». 1930 год — предложена структура мускаруфина, 850 мг этого пигмента выделено из 500 кг мухоморов. Структура впоследствии признана неправильной. 1935 год — Когль открывает биотин, он же витамин Н. Крупный успех, большой труд — для работки 100 мг потрачено 250 кг яичных

желтков. Эркслебен, проводя элементный анализ биотина, не смогла найти в нем серу! Через шесть лет структуру этого витамина — $C_{10}H_{16}O_3N_2S$ — установил Винсент Дю Виньо (Нобелевская премия, 1955). Об ауксинах рассказано подробно, а ведь были еще и D-аминокислоты! Структуру мускарина (токсина мухомора) Когль установил в 1954 году правильно, возможно, потому, что Эркслебен уже не было рядом. Свою оценку произошедшего казуса с ауксинами она дала в ответе Влигентарту на присланный отклик: замечательная работа была на неправильном материале.

Шеф за все в ответе

Когль любил ставить свое имя в статьях на первое место — вроде бы он и должен отвечать за все. Общественное мнение после его смерти высказалось сурово. В некрологе от Баварской академии, членом которой он состоял, было напечатано: «Данные о повышенном содержании D-аминокислот в раковых клетках (относительно нормальных, то есть с L-изомерами), перепроверенные многими и во многих лабораториях мира, так и не подтвердились... Когль не сразу смог поверить и, возможно, уже не был в состоянии

перенести шок оттого, что коллега-женщина долгие годы могла фальсифицировать результаты. Это его сломало». Слов «а- или b-ауксин» в тексте нет. Некролог подписал президент — Теодор Линен, он же зять Генриха Виланда, почитаемого Коглем учителя (оба — нобелевские лауреаты).

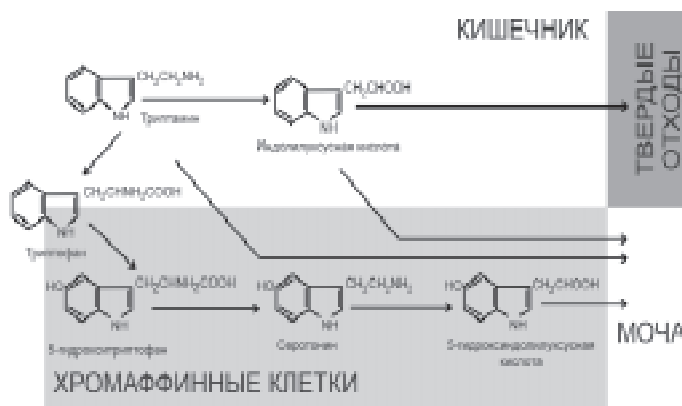


РАССЛЕДОВАНИЕ

Гетероауксин в человеческой плоти

На пищу, богатую всякими жирами, растительными или животными, здоровый организм ответит повышением уровня желчных кислот в крови, и потеря их с мочой увеличится. Поэтому за счет подобной диеты и можно поднять выход «ауксина а» — холевой кислоты. Но что при этом будет с гетероауксином — ИУК? Содержание ее в моче лишь косвенно связано со столом, а больше — со стулом, то есть с работой кишечника. Именно здесь, как в тучной почве, ее синтезируют бактерии. Наша микрофлора тратит на это часть незаменимой аминокислоты триптофана (издержки симбиоза!), поэтому ИУК в человеческой моче намного больше, чем в растительной пище. Метаболизм триптофана у бактерий отличается последовательностью стадий декарбоксилирования. Образующийся вначале полупродукт ИУК — триптамин также переходит к нам в кровь, и если не успевает разрушиться, то и попадает в мочу.

У человека триптофан (до 2% от поступления с белками) превращается в так называемых хромаффинных клетках в серотонин, «гормон счастья». В шишковидной железе — эпифизе — он превращается в другой гормон — мелатонин, а при катаболизме — в 5-гидроксиуксусную кисло-

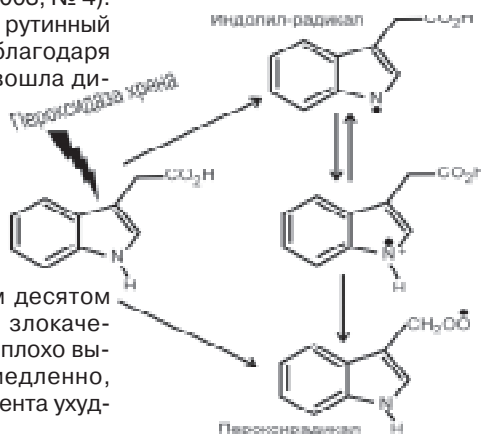


ту, 5-ГИУК. Ее нормальное содержание в моче около 10 мг/сутки (а тропоактивность на порядок ниже, чем у ИУК). Давно было замечено, что при некоторых заболеваниях содержание 5-ГИУК в моче увеличено. Сейчас на Западе эта стадия привлекает внимание медиков. Раньше по реакции Зальковского можно было судить о содержании в моче всех индольных производных в сумме, включая индоксильные (о «животном индикане» см. «Химию и жизнь», 2003, № 4). Теперь разработан рутинный анализ 5-ГИУК, и благодаря этому в практику вошла диагностика карциноидного синдрома (нейроэндокринных опухолей). Эта патология начинается с хромаффинных клеток и в каждом десятом случае опухоль — злокачественная. Растули плохо выражены, растут медленно, самочувствие пациента ухуд-

шается из-за пониженного уровня серотонина. Чтобы исключить влияние на анализ 5-ГИУК пищи, перед сбором мочи надо следовать разработанным рекомендациям, в том числе по диете — например, не есть бананы, богатые серотонином.

Целебный коктейль с пероксидазой хрена

С 1996 года в лондонском Греевском институте рака



разрабатывают метод борьбы с раковыми клетками, основанный на действии свободных радикалов. Институт создан в 1953 году Луисом Г.Греем, с чьим именем здесь связано становление лучевой терапии. Для борьбы с раковыми клетками применили бинарное оружие: ИУК и пероксидазу хрена (ПХ). Каждое из этих веществ не особенно ядовито, но ИУК в присутствии ПХ начинает окисляться с образованием весьма активных продуктов, способных разрушить ДНК и другие компоненты клетки. Для биохимиков и физиологов, занимающихся растениями, система ИУК—ПХ стала привычной моделью.

ИУК в качестве пролекарства испытана пока *in vitro* в двух вариантах. В чисто химическом — культура клеток (мишень) контактировала с ИУК и/или ПХ. Каждый в отдельности компонент действовал слабо, но смесь ИУК с ПХ быстро разрушала клетки и видоизменяла ДНК. Среди десятка синтетических производных ИУК нашлись более активные, но главное, естественно, не в скорости, а в избирательности процесса — насколько раковые клетки более чувствительны к удару «бинарного оружия», чем здоровые. Пока проводится испытание убойной силы этого «оружия»: в человеческие опухолевые клетки был привит ген пероксидазы хрена, и они оказались сверхчувствительными к ИУК.