

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

### CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**3 (71)**

ИЮЛЬ – СЕНТЯБРЬ 2020 г.  
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА  
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2020

*Т. В. ХАРЛАМОВА*

АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан

## **ПРИРОДНЫЕ ФТОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. Сообщение 1**

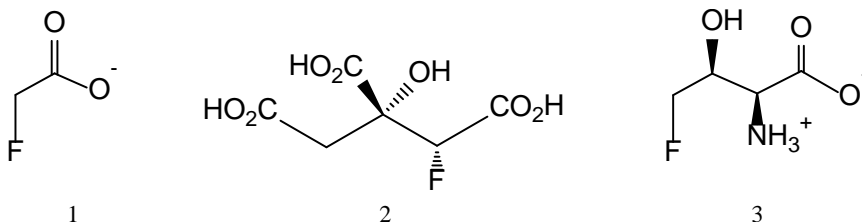
**Аннотация.** Фторорганические соединения находят все большее применение в различных областях и благодаря развитию химического синтеза их количество сильно контрастирует с фторированными молекулами природного происхождения. В обзоре представлена информация о фторсодержащих природных соединениях. Основной материал связан с такими природными фторсодержащими производными, как фторацетат и фторцитрат, их распространении в природных объектах, биологическом действии, описанных механизмах метаболизма, а также о приспособляемости организмов к воздействию и детоксификации. Основное внимание уделяется фторацетатной токсичности у животных, механизму фторацетатной токсичности, устойчивости некоторых животных к фторацетату, токсичности и деградации фторацетата.

**Ключевые слова:** фторсодержащие органические биологически активные вещества, фторацетат, фторцитрат, фторсодержащие растения, токсичность.

**Введение.** Фторорганические соединения представляют группу веществ, содержащих в молекулах одну или несколько связей F-C. Химия фторорганических соединений начала интенсивно развиваться во второй половине XX в. и за более чем полувековой период продвинулась значительно вперед [1-3]. Прогресс химии фторорганических производных позволил в настоящее время выделить ее в большую специализированную область органической химии. Первоначальное их использование в производстве пластмасс, хладагентов, пестицидов, красителей, смазочных материалов, а также высокая токсичность некоторых представителей этого класса соединений стала поводом для более детального исследования их биологических свойств [4-7]. Впечатляющее развитие синтетических методологий в органической химии фтора и растущее понимание влияния фтора на биологические свойства молекулы облегчили дизайн и синтез все более и более структурно разнообразных и сложных кандидатов в лекарственные препараты [8-10]. В настоящее время среди многочисленных продаваемых фармацевтических препаратов более 150 являются фторсодержащими соединениями [11-14].

В отличие от большого количества химически полученных фторированных молекул, фтор редко встречается в природных соединениях, несмотря на то, что он занимает 13-е место по распространенности среди элементов на Земле. Количество природных фторорганических производных значительно отличается от других природных галогенированных соединений, которых насчитывается более 5000 [15]. На самом деле, количество природных фторсодержащих соединений настолько мало, что любое новое открытие представ-

ляет большой интерес. Известно, что фторированные природные соединения включают фторацетат (1), фторцитрат (2), 4-флортреонин (3), некоторые фторированные жирные кислоты, нуклеоцидин и недавно идентифицированную (2R3S4S)-5-фтор-2,3,4-тригидроксипентановую кислоту.



Механизмы, лежащие в основе биологического фторирования, были обнаружены после открытия первого вида актиномицетов, *Streptomyces cattleya*, который способен продуцировать фторацетат (1), 4-флортреонин (4-ФТ) (3) и фториназу (fluorinase), которая была идентифицирована как фермент, ответственный за образование связи C–F. Открытие этого фермента открыло новые перспективы для биотехнологического производства фторсодержащих соединений, и были достигнуты значительные успехи в его применении, главным образом, в качестве биокатализатора для синтеза меченных [<sup>18</sup>F] производных для медицинской визуализации. Природные фторсодержащие соединения также могут быть получены из абиогенных источников, таких как вулканы и горные породы, хотя их концентрация и механизмы производства недостаточно известны.

**Первоначальные сведения о фторацетате.** Монофторацетат натрия, называемый далее фторацетат (1), имеет химическую формулу FCH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>. Фторацетат был впервые синтезирован в 1896 году и его токсичность для насекомых была признана в 1920-х гг, когда она был запатентован как средство от моли (Sayama K., Brunetti O.)

Фторацетат (1) является высокотоксичным соединением, в основном используемым в качестве пестицида, коммерчески известный как соединение 1080. Его потенциал как пестицида для позвоночных был признан в 1940 г. и он был впервые использован в качестве родентицида в США [16] для контроля сусликов, белок, грызунов и койотов (*Canis latrans*), а позднее использован на территории Австралии, Новой Зеландии и некоторых других стран для контроля за популяцией кроликов, опоссумов, оленей, лис, диких свиней и кошек, диких собак, валлаби, грызунов и др. Это соединение хорошо подходит в качестве пестицида, потому что оно практически безвкусно и не имеет запаха, что позволяет легко замаскировать его в материале приманки, предназначенной для определенного вредителя [17]. В смертельных дозах, метаболическое превращение фторацетата в фторцитрат приводит к накоплению цитрата в ткани и смерть в течение 24 ч от фибрилляции желудочков или дыхательной недостаточности. Чувствительные млекопитающие умерли после приема разовой дозы от 0,05 до 0,2 мг 1080 на кг массы тела (BW).

Большинство протестированных видов умерло после разовой дозы от 1 до 3 мг/кг массы тела, а останки некоторых отравленных млекопитающих способствовали вторичному отравлению плотоядных животных проглатывающих добычу. В начале 1950-х гг 1080 привезен в Австралию для контроля кроликов, *O. Cuniculus* и в настоящее время используется для борьбы с различными вредителями позвоночных [18, 19-24]. Соединение 1080 (монофторацетат натрия), использовалось во многих странах для борьбы с позвоночными вредителями (например, дикие свиньи, *Sus scrofa*; лисы, *Vulpes vulpes*; койоты, *Canis latrans*; динго, Канис фамильяс динго; кролики, *Oryctolagus cuniculus*). Однако из-за его неспецифического отравления других животных и случайного проглатывания человеком, этот пестицид в настоящее время используется под строгим контролем по всему миру [25].

**Природные источники фторацетата.** Первое фторорганическое природное вещество – фторацетат (1), было извлечено Marais J.S.C. из южно-африканского кустарника «Gifblaar» (*Dichapetalum cymosum*). найденного к северу от Претории в 1943 г. [26, 27]. Свежие листья этого растения особенно токсичны и могут накапливать фторацетат до уровня 250 м.д. [28]. Кроме того, уровень фторацетата (1) у данного вида растений *Dichapetalum cymosum* может изменяться в зависимости от сезона и возраста растения. У молодых растений его уровень, как правило, выше, и они более токсичны, чем зрелые.

Фторацетат (1) встречается в самых разных растениях как в низких, так и в очень высоких концентрациях. Много растений, накапливающих фторацетат, было выявлено в центральной Африке, например, в Танзании, большинство из которых относится к роду *Dichapetalum*. Этот регион богат различными видами *Dichapetalum*, такими как *D. Stuhlmannii* Engl., *D. schliebenii* Mildbr., *D. barbosae* Torre, *D. mossambicense* (Klotzsch) Engl., *D. edule* Engl., *D. Dejexum* (Klotzsch) Engl., *D. macrocarpum* M. Krause and *D. Jindicum* Breteler [29]. Монофторацетат встречается в молодых листьях и семенах кустарника *Dichapetalum braunii* из юго-восточной Танзании в концентрациях 7200 и 8000 м.д. соответственно в пересчете на сухую массу. Это самый высокий уровень его содержания в растении, о котором сообщалось, а анализ более зрелых листьев *D. braunii* показал отсутствие фторацетата. Сравнение концентрации фторацетата (1) у этого вида с шестью другими видами *Dichapetalum* показало, что в молодых листьях *D. edule* содержится 120 м.д., *D. stuhlmannii* – 40 м.д., *D. mossambicense* young, *D. macrocarpum*, *D. Schliebenii*, *D. barbosae*, а также в *Digitaria* sp. Inflorescence (Gramineae), *Platysepalum inopinatum* – менее 20 м.д. [30].

В Австралии около 40 видов растений могут генерировать фторацетат, и большинство из них относится к роду *Gastrolobium* [31-33]. Позже эти растения были классифицированы как три рода *Gastrolobium*, *Oxylobium* и *Acacia*. Фторацетат (1) как токсин был идентифицирован у 35 видов из трех родов бобовых, особенно *Gastrolobium* и *Oxylobium* [25]. Эти растения не имеют широкого распространения и, как правило, распространяются на юго-западе Западной Австралии. *Oxylobium parviflorum* (коробчатый яд) и

*Gastrolobium bilobum* (яд листьев) могут содержать до 2600 мг/кг фторацетата в своих листьях и 6500 мг/кг в своих семенах, тогда как 50% летальная доза ( $LD_{50}$ ) фторацетата составляет всего 0,4 мг/кг массы тела крупного рогатого скота [25], что делает их одними из известных и токсичных производителей фторацетата (1). Виды, которые встречаются на севере Австралия (рисунок 1) менее токсичны. Высушенные листья *Acacia Georginae* (Gidyea) могут содержать до 25 мг фторацетата на килограмм, в то время как у *G. Grandiflorum* (яд-цветок) значение может доходить до 185 мг/кг [32]. Основные ареалы распространения фторацетатсодержащих растений в Австралии представлено на рисунке 1 [25, 33].

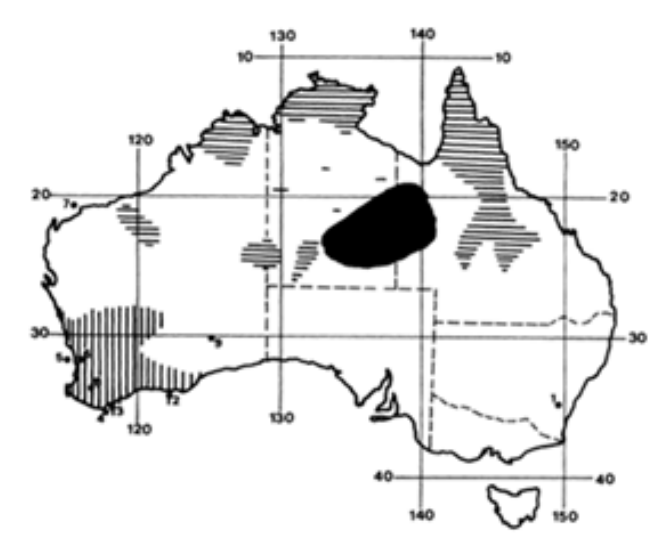


Рисунок 1 – Распространение фторацетатсодержащих растений в Австралии [25, 33]

В Южной Америке, особенно в Бразилии, к ядовитым растениям, вызывающим внезапную смерть у скота, относятся *Palicourea marsgravii* и *Amorimia rigida* - два наиболее распространенных токсичных растения, в которых фторацетат является основным токсином [34-36]. Содержание фторацетата (1) в *Palicourea marsgravii* зафиксировано на уровне 500 м.д. в семенах и стебле [37]. Другие растения Южной Америки из рода *Amorimia* содержат фторацетат в более низких концентрациях фторацетата, чем *P. marsgravii* [38]. *Palicourea marsgravii* и *Amorimia rigida* – два наиболее распространенных токсичных растения в Бразилии [35], а фторацетат является основным токсином в этих растениях [36].

Таким образом, высокотоксичные фторацетат-продуцирующие растения распределены по всему миру. Они идентифицированы в *Dichapetalum stuhlmanii* [39], *D. braunni* [39], *D. michelsonii* [39], *D. guineense* [39,40], *D. heudelotti* [39], *D. venenatum* [38], *D. dejlexum*, *D. ruhlandii*, *D. macrocarpum* [41],

*D. toxicarium* [42], *D. ruhlandii* [39, 43], *D. macrocarpum* [39], *D. heudelotti* [39], *D. dejlexum* [44], *D. mossambicense* [44], *D. cymosum* [45], *D. barteri* [46], *D. edule* [30], *Acacia georginae* [47-49], *Palicourea marcgravii* [37, 38, 50, 51], *P. Aeneofusca* [52], *Palicourea marcgravii* [53], *Arrabidaea bilabiata* [53], нескольких видах *Amorimia* [52], *Spondianthus preussii* [54] и *Cyamopsis tetragonolobus* [55].

Все растения, содержащие фторацетат, принадлежат к семействам *Fabaceae*, *Rubiaceae*, *Bignoniaceae*, *Malpighiaceae* и *Dichapetalaceae* [56]. В целом, известные растения, производящие фторацетат, насчитывают более 40 видов [57]. Было обнаружено, что эти растения растут в почвах, содержащих низкие уровни фторсодержащих минералов, и что концентрации в тканях разных видов растений значительно различаются. Содержание фторацетата (1) у данного вида растений могут значительно изменяться в зависимости от сезона и возраста растения, причем молодые растения, как правило, более токсичны, чем зрелые, а уровень фторацетата значительно выше весной, чем в другие сезоны [28, 37, 58, 59].

Идентифицированы некоторые бактерии, которые могут продуцировать фторацетат в окружающей среде. Например, почвенная бактерия *S. cattleya* обладает фториназой (ферментом фторирования), которая катализирует реакцию нуклеофильного замещения между фторид-ионом и S-аденозил-L-метионином (4) с образованием 5'-фтордезоксаденозина (FDA) (5). Затем FDA (5) перерабатывается в фторацетат (1) и 4-фтортреонин (4-FT) (3). Путем включения меченного изотопами глицерина было определено, что C5 'фторметил и C4' углерод 5'-фтордезоксаденозина (FDA) превращаются в фторацетат и C3 и C4 4-фтортреонин (4-FT). Также было установлено, что оба водорода фторметильной группы FDA зарезервированы при превращении в фторметильные группы фторацетата и 4-фтортреонин (4-FT) (рис. 2) [60].

Многие растения, которые могут накапливать низкие уровни фторацетата (1), также содержат фторцитрат (2) [48-52], а некоторые также и фторокислоты.

Фторированные натуральные продукты, например, семена *D. Toxicarium* (кустарник в Западной Африке), являются причиной гибели животных после проглатывания и симптомы отравления похожи на отравление фторацетатом. Его семена содержат до 1800 мкг/г органического фтора и основным фторированным компонентом был  $\omega$ -фторолеинкислота (C18:1F) [61, 62]. Были идентифицированы также и фторсодержащие кислоты, в том числе о-фторпальмитолеиновая, стеариновая, линолевая, арахидная и ейкозеновая кислота и 18-фтор-9,10-эпоксистеариновая кислота [63].

Считалось, что эти растения естественно производили это токсичное соединение как защитный механизм от выпаса травоядных. Проглатывание частей растения скотом часто приводит к смертельным отравлениям, что вызывает значительные экономические проблемы для фермеров во многих странах, таких как Австралия, Бразилия и Южная Африка [64-67]. В Бразилии

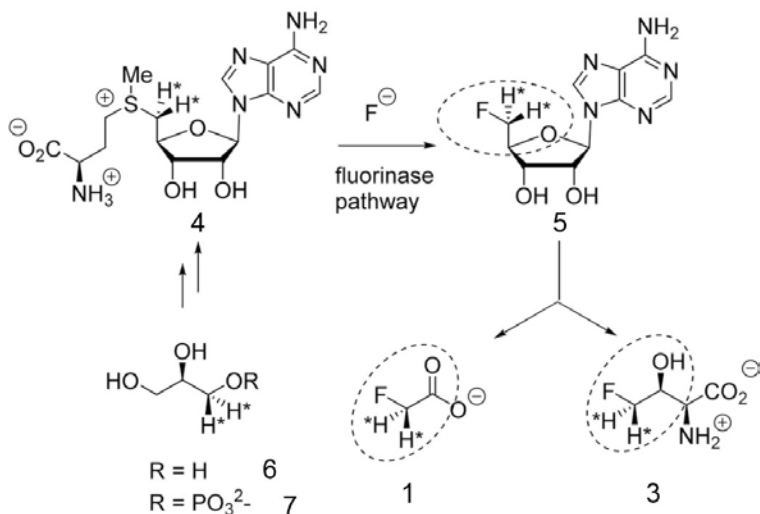


Рисунок 2 – Катализируемая реакция нуклеофильного замещения между фторид-ионом и S-аденозил-L-метионином (4) с образованием 5'-фтордеоксиаденозина (FDA) (5) и последующее формирование фторацетата (1) и 4-фтортреонина (3).

60% потерь крупного рогатого скота из-за отравления фторацетатом при выпасе растений, производящих фторацетат [68]. Австралийская животноводческая отрасль около 45 млн долл. (AUD) ежегодно из-за увеличения смертности и связанных с этим воздействий на производительность [69].

Интересно отметить, что некоторые широко выращиваемые культурные и кормовые растения, подвергаясь воздействию фторид-иона, также могут также биосинтезировать фторацетат, хотя и на очень низких нетоксичных уровнях, что некоторые съедобные растения также способны синтезировать небольшие нетоксичные уровни фторацетата (и, следовательно, фтороцитрата) в присутствии фтора [70–75]. Следовые количества этих соединений обнаружены в листьях некоторых чайных растений, овсянки, люцерны, соевых бобов и хохлатой пшеницы, что позволяет предположить, что у некоторых растений появились механизмы, позволяющие им производить эти соединения [61]. Соевые бобы (*Glycine max*) и хохлатая пшеница (*Agropyron cristatus*) могут демонстрировать концентрацию 4 ppm после роста на 1 mM растворе фторида [70, 73]. Таким образом, представляется вероятным, что многие растения обладают низким уровнем способности к биосинтезу фторацетата, хотя очевидно, что токсичные растения развивались и усиливали эту способность, по-видимому, в целях защиты.

Peters R.A. и Shorthouse M. [72,73] обнаружили, что гомогенаты нативного австралийского растения *Asacia georginae* содержат фторорганическое соединение, идентифицированное как фторацетон. По мнению авторов, считается, что это летучее соединение является ненормальным продуктом, полученным в результате биосинтеза  $\alpha$ -фторированных жирных кислот.

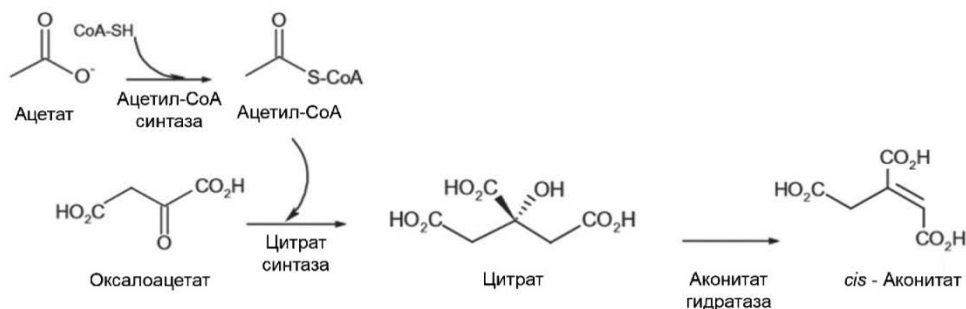
Однако последующие исследования показали, что идентификация фторацетона может быть сомнительной, а новые данные указывают на то, что фторацетальдегид является более вероятным метаболитом [74].

**Механизм токсичности фторацетата.** Фторацетат (1) оказывает серьезное воздействие на центральную нервную систему млекопитающих, вызывая судороги и молниеносные сердечные приступы. Несмотря на общий механизм отравления у всех позвоночных, существуют различия в признаках и симптомах фторацетатной токсичности. В общем, для плотоядных животных (собаки) эти признаки связаны в первую очередь с центральной нервной системой (ЦНС) и проявляются в виде судорог и «беговых движений» из-за дыхательной недостаточности. [76,77]. У травоядных животных (кролик, коза, овца, крупный рогатый скот, лошади) симптомы отравления проявляются в основном в виде эффектов связанных с сердцем, с фибрилляцией желудочков и незначительными признаками со стороны ЦНС. Клинические симптомы всеядных животных также состоят из сердечной и дыхательная недостаточности и депрессии центральной нервной системы [78]. У свиньи (всеядные) клинические симптомы состоят из фибрилляция желудочков, тремора, сильных миотонических судорог и угнетения дыхания [79]. Кроме того, начало из этих симптомов могут варьироваться между животными одного и того же вида. В работе Robison W.H. [80] описаны симптомы отравления фторацетатом скота, которые состоят из недержания мочи, потери равновесия, мышечных спазмов и бега на месте продолжительностью от 3 до 20 мин или судорог с последующей гибелью животного. Симптомы не были обнаружены до 29 ч после приема фторацетата и произошли незадолго до смерти, отсюда и термин «внезапная смерть», используемый некоторыми исследователями. Клинические симптомы отравление фторацетатом у овец относительно похоже на крупный рогатый скот, включая нарушение осанки, недержание мочи, мышечные спазмы и судороги, тяжелые респираторные расстройства и чрезвычайно учащенное сердцебиение [19, 79-81].

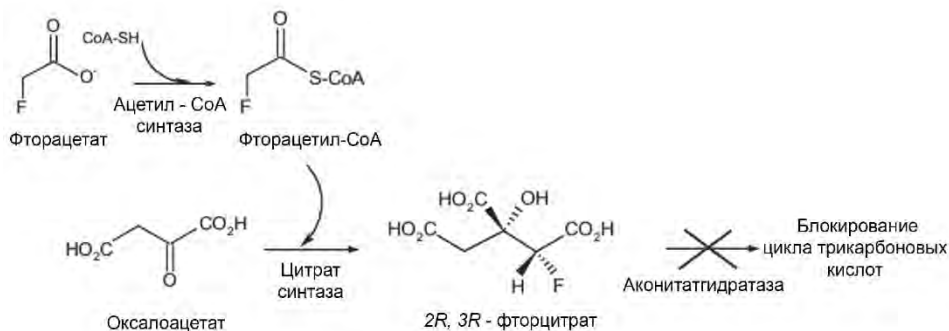
Рудольф Питерс в 1953 г. был первым [82], кто предложил механизм токсичности фторацетата, включающий его превращение в фторцитрат, процесс, который он назвал «летальным синтезом». Оказывается, что ферментативный процесс является высоко стереоспецифичным и генерирует только (2R, 3R)-стереоизомер фторацетата.

Токсичность фторацетата (1) обусловлена блокированием цикла трикарбоновых кислот, вызванного превращением этого соединения *in vivo* сначала в фторацетил-КоА, а затем в (2R, 3R)-фтороцитрат, который, по совпадению, является единственной токсичной формой фтороцитрата, хотя остальные три стереоизомера являются безобидными (рисунок 3). В работе Kun E. и Dummel R.J. в 1969 г. [82] продемонстрировано, что после подготовки и очистки каждого из четырех стереоизомеров только (2R, 3R)-изомер является ингибитором аконитазы.





А – цикл ТСА, генерирующий cis-аконитат под действием фермента аконитат-гидратазы



В – процесс ингибирования аконитатгидратазы в результате производства фтороцитрата

Рисунок 3 (А, В) – Метаболический путь, ведущий к выработке фтороцитрата, который отвечает за блокирование цикла трикарбоновых кислот (tricarboxylic acid cycle, TCA)

Фторцитрат является сильным ингибитором фермента аконитатгидратазы благодаря его превращению в 4-гидрокси-транс-аконитат, предотвращая метаболизм цитрата, который накапливается в живых тканях [82-85].

Исследование [84] показало, что (2R, 3R)-фторцитрат превращается в фтор-цис-аконитат с помощью аконитазы, которая в форме, связанной с ферментом, подвергается воздействию гидроксильного иона с образованием 4-гидрокси-транс-аконитата, как показано на рисунке 4.

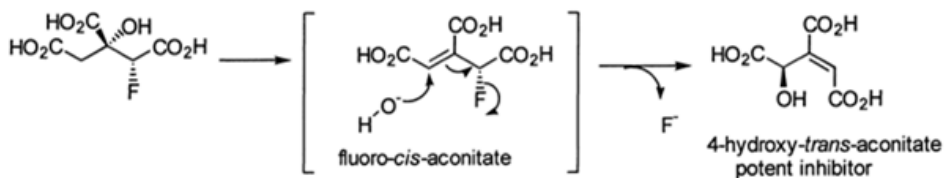


Рисунок 4 – Механизм ингибирования фторцитрата цитратсинтеазой

Этот продукт обладает очень высокой связывающей способностью к аконитазе и является конкурентным ингибитором, а кристаллическая структура фермента со связанным ингибитором добавила доверие к этому механизму. Кроме того, фторцитрат (1), по-видимому, ковалентно связывается с белками, участвующими в транспорте цитрата через мембрану митохондрий, и это обеспечивает другое и, возможно, более важное обоснование его острой токсичности [85].

Цикл трикарбоновых кислот (ТСА) является центральным для клеточной выработки энергии в митохондриях высших организмов, и фторацетат прерывает цикл ТСА. После перорального введения и всасывания через кишечник фторацетат превращается во фторцитрат с помощью цитрат-синтазы (ЕС 4.1.3.7) [86], которая сильно связывается с ферментом аконитазы (ЕС 4.2.1.3), который превращает цитрат в сукцинат в цикле лимонной кислоты [87]. Это приводит к прекращению клеточного дыхания из-за нехватки аконитазы [74, 88] и увеличению концентрации цитрата в тканях организма, включая мозг [87]. Повышение концентрации цитрата в тканях и крови также вызывает различные метаболические нарушения, такие как ацидоз, который препятствует метаболизму глюкозы через ингибирование фосфофруктокиназы, а лимонная кислота также связывается с сывороточным кальцием, что приводит к гипокальциемии и сердечной недостаточности [87, 88, 89, 90].

Кроме того, имеются сведения, что фтороцитрат (1) также участвует в ингибировании митохондриального трансмембранного транспорта цитратов, ковалентно связывающегося с белками-цитратами-носителями, и исследования показывают, что этот механизм может быть даже более релевантным для цитратной токсичности, чем предыдущий [91].

**Приспособляемость к природным источникам фторацетата.** В нескольких исследованиях показано, что животные, которые добывают корм в районах, где распространены растения, продуцирующие фторацетат (1), развили повышенную устойчивость к фторацетату по сравнению с животными из районов, где растения, содержащие токсин, не являются местными [92].

Собаки и другие плотоядные животные, грызуны и многие виды диких животных очень восприимчивы к природным источникам фторацетата. Травоядные млекопитающие имеют промежуточную чувствительность. Рептилии и амфибии являются наиболее терпимыми, а рыба, как правило, более устойчива. Эта толерантность, вероятно, обусловлена снижением скорости обмена веществ у этих животных. Было продемонстрировано, что более низкая скорость метаболизма приводит к тому, что меньшее количество фторацетата превращается в фтороцитрат, что дает больше времени для выведения и детоксикации [93]. В статье [94] показано, что скорость метаболизма у шинки (*Tilapia rugosa*) примерно в 10 раз меньше, чем у крыс (*Rattus norvegicus*) аналогичного размера, но они обладают примерно в 100 раз большей устойчивостью к фторацетату. Относительно небольшое повышение уровня цитрата в плазме у шинков (*Tilapia rugosa*) при 100 мг/1080 кг массы тела отражает исключительную переносимость этого вида ящериц. Минимальное

влияние фторацетата на аэробное дыхание у *T. rugosa* можно объяснить низкой конверсией фторацетата во фтороцитрат или из-за низкой восприимчивости аконитазы к образующемуся фтороцитрату [94]. Млекопитающие с более низкой скоростью метаболизма, такие как бандикут, также обладают большей устойчивостью к фторацетату [95].

Сублетальные дозы 1080 привели к толерантности к последующим стимулирующим дозам у определенных животных. Однако у других видов повторные сублетальные дозы приводят к накоплению смертельной концентрации [96]. Повторные сублетальные дозы 1080 повышают переносимость некоторых орлов, крыс, мышей и обезьян, но не собак. И наоборот, повторные сублетальные дозы 1080 накопились до смертельных уровней у собак, морских свинок, кроликов и крыс. Продолжение сублетальных доз 1080 для крыс вызывали регрессивные изменения в зародышевом эпителии семенные каналы. Измененное поведение у мышей после высоких сублетальных доз 1080, вероятно, является результатом повреждения нейронов, вызванного одновременным дефицитом энергии, далее усиливается стимулирующее действие ЦНС на фторацетат/ фтороцитрат и аноксию мозга, которая произошло во время 1080-индуцированных периодических судорог. Рыбы, амфибии и рептилии обычно менее чувствительны к 1080, чем теплокровные животные [96].

Интересно, что некоторые австралийские животные, которые живут в местах скопления фторацетата, приобрели замечательную устойчивость к фторацетату, где она наблюдалась у широкого круга животных, птиц и рептилий [97-105]. Степень толерантности наиболее очевидна у травоядных, особенно у птиц, питающихся семенами, которые, скорее всего, будут подвергаться более прямому воздействию токсина по сравнению с хищными животными [99]. Другие факторы, которые влияют на степень толерантности в пределах вида или популяции, могут включать продолжительность воздействия токсичной растительности, широкую диету и среду обитания, размер обитаемой среды обитания и степень мобильности.

Эффект сильнее заметен у травоядных и животных поедающих семена, которые более подвержены воздействию токсина, чем плотоядные. Эму (*Dromaius novaehollandiae*) является старейшим семеноводческим видом птиц в Австралии и обладает очень высоким уровнем устойчивости к фторацетату с ЛД<sub>50</sub>, равным 100±200 мг/кг [103]. Напротив, птицы, питающиеся семенами, из регионов за пределами ареала-продуцирующих видов растений имеют ЛД<sub>50</sub> в диапазоне 0,2±20 мг/кг. Точно так же хвостатый опоссум *Trichosurus vulpecula* на юго-западе Австралии менее чем в 150 раз менее подвержен отравлению уторацетатом, чем те же виды в восточной Австралии, где отсутствуют виды растений, содержащие токсин [99].

Биохимическая природа приобретенной толерантности к фторацетату у животных до конца не изучена. Предполагается, что существует четыре очевидных биохимических фактора, которые могут влиять на метаболизм фторацетата: скорость превращения фторацетата в фторцитрат; чувстви-

тельность аконитазы к фтороцитрату; цитратная транспортная система в митохондриях; способность детоксикации фторацетата [93, 94].

В исследовании сравнивались две популяции опоссумов, одна из которых ранее подвергалась воздействию фторацетатной растительности, а другая – без предварительной экспозиции. Не было обнаружено различий в скорости дефторирования экстрактов печени между двумя популяциями [93].

Биохимическая основа толерантности не совсем ясна, но резистентные млекопитающие имеют высокие уровни глутатиона, и для печени опоссума был характерен глутатион-требующий деуоринирующий фермент, который может использовать фторацетат в качестве субстрата [106]. Устойчивость к фторацетату также обнаружена у насекомых. Те виды, которые употребляют растительность, не содержащую фторацетат, примерно в 40-150 раз более чувствительны к токсину, чем те виды, которые включают в свой рацион растительность, его содержащую [25]. Интересно, что гусеница моли, *Sindrus albimaculatus*, которая питается *D. sumosum*, может не только детоксицировать фторацетат, но может накапливать его, вероятно, в вакуолях, и использовать его в качестве защиты [107].

У бактерий механизм толерантности был исследован довольно подробно. Ферменты, способные расщеплять фторированный ацетат, были выделены из нескольких микроорганизмов, которые могут расти на фторацетате в качестве единственного источника углерода, например. *Pseudomonas* spp. [108-110] и *Fusarium solani* [109], но наиболее хорошо охарактеризованной системой является фторацетат дегалогеназа (dehalogenase) из *Moraxella* sp [111, 112].

**Детоксификация фторацетата.** Исследования по характеристике фторацетат-детоксифицирующих ферментов у животных, как правило, противоречивы. Однако, было показано, что подавляющее большинство фторацетата дефторинируется в печени ферментом, называемым фторацетат-специфической дефториназой [113, 114].

В центре внимания последних исследований было определение взаимосвязи между фторацетат-специфической дефлуориназой и ферментами семейства глутатион-S-трансферазы, чтобы лучше понять механизм детоксикации фторацетата. Mead R.J. и его коллеги [106] охарактеризовали глутатион-зависимый путь дегалогенирования в печени опоссума с использованием фторацетата в качестве субстрата. В моче животных, получавших фторацетат, они обнаружили S-карбоксиметилцистеин, что указывает на то, что дефторирование катализировалось ферментом группы глутатион-S-трансферазы.

В отличие от исследований на животных по детоксикации фторацетата, микробная дегградация фторацетата была тщательно изучена. Более того, механизм аэробной дегградации фторацетата хорошо охарактеризован и задокументирован [111, 115-118]. Микроорганизмы из почвы были идентифицированы со способностью аэробно разлагать фторацетат. Бактериальные сообщества, вовлеченные в разложение фторацетата значительно варьирует-

ся в зависимости от изученных областей. Так, из почв Западной Австралии были выделены виды *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Aspergillus*, *Penicillium* и *Streptomyces* [119], а *Burkholderiaceae*, *Ancylobacter* sp., *Paenibacillus* sp., *Staphylococcus* sp. и *Stenotrophomonas* sp. были выделены из почвы районов Бразилии, где обнаружены фторацетатсодержащие растения *Mascagnia rigida* и *Paliourea aenofusca* [120]. Бактерии *Pseudomonas fluorescens* выделены из приманки 1080 при смешивании с мясом кенгуру, а бактерии и почвенные грибы, такие как *Fusarium oxysporum*, были выделены из приманки, смешанной с овсом [121, 122]. В Западной Австралии несколько микроорганизмов были выделены из почвы с и без предварительного воздействия фторацетата. К ним относятся (*Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxysporum*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas fluorescens* 1, неидентифицированные *Pseudomonas* sp., *Penicillium purpurescens* и *Penicillium* ограничение [122].

Walker J.R.L. и Lien B.C. [116] первыми идентифицировали два разрушающие фторацетат ферменты (первоначально называемые галоацетатгалогенидгидролазой) из *Pseudomonas* и гриба *Fusarium solani*. В то же время фторацетатдегалогеназа была выделена из фторацетатдегалогенирующей бактерии в промышленных сточных водах и предварительно названа *Mogaxella* sp. штамм В [111]. В настоящее время он был реклассифицирован как штамм *B. Delftia acidovorans*. Другими почвенными бактериями, которые играют роль в дефторировании фторацетата, являются *Burkholderia* sp. штамм FA1, *P. fluorescens*, *Rhodopseudomonas palustris* CGA009 и различные штаммы видов *Pseudomonas* [61, 121, 123-125]. Ферменты фторацетатдегалогеназы, идентифицированные у некоторых из этих бактерий, по-видимому, разлагают фторацетат по аналогичному механизму, где в качестве промежуточного продукта образуется сложный эфир, который гидролизуется молекулой воды с образованием гликолята (рисунок 4).

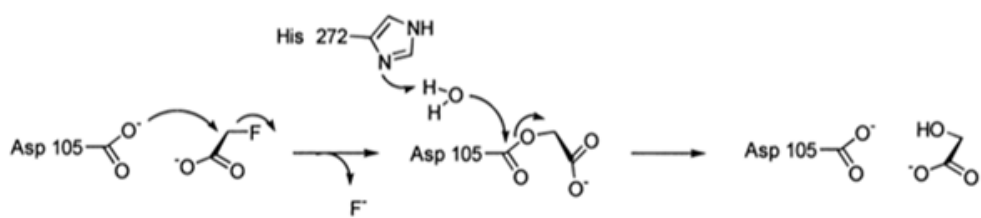


Рисунок 5 – Механизм дегалогенрования фторацетата

Так, в статье [61] приводится схема, где в активном центре фермента карбоксилатная группа аспартата-105 действует как нуклеофильный агент, которая атакует фторацетат, вытесняя фторид и образуя промежуточный эфир, связанный с ферментом. Гистидин-272 затем действует как депротонирующее основание молекула воды и полученный гидроксильный ион расщепляет промежуточный эфир, высвобождая гликолят.

Биохимические исследования дегалогеназ показали, что оптимальная активность наблюдается при слабощелочном pH около 8,0-9,0 [116, 118, 124]. Дефторирующая активность у грибов имеет более широкий оптимальный диапазон pH: pH 7-8 для *F. solani* по сравнению с pH 5-8 для *F. oxysporium* [118, 122]. Несмотря на то, что все ферменты имеют сходный механизм деградации, их термическая стабильность и размер значительно варьируется в зависимости от вида микроорганизмов.

Фторацетат дегалогеназы в *Pseudomonas* sp. из новозеландской почвы обладает более высокой термостабильностью, примерно до 55 °C, чем фторацетатдегалогеназа в *F. solani* [118], а *P. fluorescens* DSM 8341 обладает термической стабильностью до 30 °C [124]. Было показано, что дегалогеназы используют воду в качестве единственного со-субстрата, и нет никаких данных, свидетельствующих об участии ионов металлов в их каталитической активности [118, 126]. Однако было продемонстрировано увеличение активности деградации фторацетата при добавлении ионов металлов низкой концентрации, таких как  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ , но более высокая концентрация этих металлов была ингибирующей [124]. Предполагается, что *Pseudomonas* sp. штамма А и *P. fluorescens* являются мономерами и имеют предполагаемую молекулярную массу 42 и 32,5 кДа соответственно. Наоборот, *Burkholderia* sp. FA1 и *D. acidovorans* штамм В представляют собой димеры двух идентичных субъединиц с предполагаемой молекулярной массой 79 и 67 кДа соответственно [116, 127].

Все эти ферменты высвобождают неорганический фторид из фторацетата, но некоторые также расщепляют хлорированные и бромированные аналоги, хотя и более медленными темпами [118, 123, 127]. На сегодняшний день *D. acidovorans* штамм В является единственной фторацетатдегалогенирующей бактерией, которая содержит два галогенацетатдегалогеназных фермента; Фторацетатдегалогеназа Н-1 (*dehH1*) и фторацетатдегалогеназа Н-2 (*dehH2*), которые кодируются двумя разными генами в его плазмиде 65 kb *pUO1*. Фторацетатдегалогеназа Н-1 действует преимущественно на фторацетат, в то время как фторацетатдегалогеназа Н-2 обладает более широким диапазоном субстратной специфичности для галоацетата, но не для фторацетата [127]. Двумя другими фторацетатдегалогеназными ферментами, которые были очищены и проверены на предмет их субстратной специфичности, являются фторацетатдегалогеназы из *Burkholderia* sp. FA1 (*Fac-dex*) и *R. palustris* CGA009 (RPA1163) [116, 126]. По сравнению с *DelH1* штамма В *D. acidovorans* две фторацетатдегалогеназы были более специфичны к фторацетату, чем к другим галогенированным аналогам [61, 125]. На сегодняшний день механизм деградации фторацетата под действием фторацетатдегалогеназы широко изучен в *Burkholderia* sp. штамм FA1 и *D. acidovorans*, штамм В [115, 125, 126, 128-130].

По сравнению с аэробной деградацией фторацетата, отсутствуют исследования по выделению анаэробных микроорганизмов, которые обладают способностью разрушать фторацетат. Имеется публикация описывающая

нативную бактерию из австралийского бычьего рубца, которая была выделена с использованием анаэробных чашек с агаром, содержащих фторацетат в качестве источника углерода [131]. Эта бактерия (штамм MFA1) принадлежит к *Synergistetes phylum*, обладает способностью разлагать фторацетат с образованием фторида и ацетата, в отличие от гликолата из аэробных фторацетат-разлагающих бактерий. Открытие этой естественной бактерии (штамм *Synergistetes MFA1*), способной разрушать фторацетат, может дать биотехнологическое решение проблемы токсичности у пастбищных животных. Несмотря на то, что штамм *Synergistetes MFA1*, по-видимому, повсеместно распространен в пищеварительных системах животных, таких как эму, кенгуру и другой крупный рогатый скот, они присутствуют в небольших количествах, что может ограничивать их способность защищать животное от смертельной дозы токсина [131]. Аналогичные наблюдения отмечены в других исследованиях анаэробной деградации трифторуксусной кислоты в бескислородных отложениях, где ацетат был получен в результате деградации этого соединения [132, 133]

**Заключение.** Первое фторорганическое природное вещество – фторацетат (1), было извлечено Marais J.S.C. из южноафриканского кустарника «Gifblaar» (*Dichapetalum sumosum*). К настоящему времени фторацетатсодержащие растения выявлены в Южной Африке, Австралии и Южной Америке (особенно в Бразилии), которые принадлежат к семействам Fabaceae, Rubiaceae, Bignoniaceae, Malpighiaceae и Dichapetalaceae [56] и насчитывают более 40 видов. Исследование их химического состава позволило установить и присутствие в них других фторорганических производных, особенно фторцитрата (2). Изучение токсичности фторацетата (1) показало, что она обусловлена блокированием цикла трикарбоновых кислот, вызванного превращением этого соединения *in vivo* сначала в фторацетил-КоА, а затем в (2R, 3R)-фтороцитрат. Изучение механизмов защиты растений от негативного воздействия фторированных молекул, может позволить разработать более эффективные стратегии для борьбы с острой интоксикацией, вызванной поглощением растительного материала [134].

Открытие фермента фториназы является важным этапом в исследованиях фтора, что позволяет расширить новые биотехнологические перспективы для биосинтеза фторированных продуктов с помощью генной инженерии, а обнаружение естественной бактерии (штамм *Synergistetes MFA1*), способной разрушать фторацетат, может дать биотехнологическое решение проблемы токсичности.

*Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан по проекту «Поиск новых лекарственных веществ на основе доступных синтетических аналогов природных производных антрахинона» (ИРН AP05131788) и программе № BR05234667/ПЦФ «Физико-химические основы создания неорганических, органических, полимерных соединений, систем и материалов с заданными свойствами».*

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Woolf A.A. Fluorine chemistry-forty years on // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1984. – Vol. 25, Issue 1. – P. 41-45.
- [2] Dolbier W.R. Fluorine chemistry at the millennium // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2005. – Vol. 126, Issue 2. – P. 157-163.
- [3] Tatlow J.C. A brief history of the *Journal of Fluorine Chemistry* // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1999. – Vol. 100, Issues 1-2. – P. 3-6.
- [4] Соединения фтора. Синтез и применение / Ред. Н. Исикава. – М.: Мир, 1990. – 152 с.
- [5] Фурин Г. Г. Фторсодержащие гетероциклические соединения: синтез и применение. – Новосибирск: Наука, 2001. – 340 с.
- [6] Theodoridis G. Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview of Recent Developments // *Advances in Fluorine Science*. Chapter 4. – 2006. – Vol. 2. – P. 121-175.
- [7] Fujiwara T., O'Hagan D. Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2014. – Vol. 167. – P. 16-29.
- [8] *Modern Fluoroorganic Chemistry* / Ed. Kirsch P. – Wiley-VCH: Weinheim, 2004. – 308 p.
- [9] Vulpetti A., Dalvit C. Fluorine local environment: from screening to drug design // *Drug Discovery Today*. – 2012. – Vol. 17, Issues 15-16. – P. 890-897
- [10] Kirk K.L. Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – Vol. 127, Issue 8. – P. 1013-1029.
- [11] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J.L. Aceña, C. del Pozo, A.E. Sorochinsky, S. Fustero, V.A. Soloshonok, H. Liu // *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114 – P. 2432-2506.
- [12] РЛС – Электронная энциклопедия лекарств, 2014. – Вып. 22. – М.: Веданта, 2014 ([https://www.rlsnet.ru/books\\_download.htm](https://www.rlsnet.ru/books_download.htm)).
- [13] Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2019. – 1216 с.
- [14] Isanbor C., O'Hagan D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents // *J. Fluorine Chem.* – 2006. – Vol. 127, Issue 3. – P. 303-319.
- [15] Gribble G.W. Occurrence of halogenated alkaloids // *Alkaloids Chem Biol.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1-165.
- [16] Kalmbach E. R. "Ten eighty". A war-produced rodenticide // *Science*. – 1945. – Vol. 102. – P. 232-233.
- [17] Minnaar P.P., McCrindle R.I., Naude T.W., Botha C.J. Investigation of biological samples from monofluoroacetate and Dichapetalum cymosum poisoning in southern Africa // *Onderstepoort J. Vet. Res.* – 2000. – Vol. 67. – P. 27-30.
- [18] Meldrum G.K., Bignell J.T. The use of sodium fluoroacetate (Compound 1080) for the control of the rabbit in Tasmania // *Aust. Vet. J.* – 1957. – Vol. 23. – P. 186-196.
- [19] McIlroy, J.C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison I. Intraspecific variation and factors affecting acute toxicity // *Aust. Wildl. Res.* – 1981. – Vol. 8. – P. 369-383.
- [20] McIlroy J. C. Marsupial and eutherian carnivores // *Aust. Wildl. Res.* – 1981. – Vol. 8. – P. 385-399.
- [21] McIlroy J.C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison III. Marsupial and eutherian herbivores // *Aust. Wildl. Res.* – 1982. – Vol. 9. – P. 487-503.
- [22] McIlroy J.C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison IV. Native and introduced rodents // *Aust. Wildl. Res.* – 1982. – Vol. 9. – P. 505-517.
- [23] McIlroy J.C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison: VII Native and introduced birds // *Aust. Wildl. Res.* – 1984. – Vol. 11. – P. 373-385.
- [24] McIlroy J. C., King, D.R., Oliver A.J. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison: VIII Amphibians and Reptiles // *Aust. Wildl. Res.* – 1985. – Vol. 12. – P. 113-118.
- [25] Twigg L.E., King D.R. The impact of fluoroacetate-bearing vegetation on native Australian fauna: a review // *OIKOS*. – 1991. – Vol. 61. – P. 412-430.
- [26] Marais JCS. The isolation of the toxic principle "Kcymonate" from "Gifblaar", *Dichapetalum cymosum* // *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* – 1943. – Vol. 18. – P. 203.



- [27] Marais J.C.S. Monofluoroacetic acid, the toxic principle of “gifblaar” *Dichapetalum cymosum* // Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind. – 1944. – Vol. 20. – P. 67.
- [28] Tannock J. Seasonal variation in toxicity of *Dichapetalum cymosum* (Hook) Engl. in the Nyamandhlovu area // Rhod. J. Agric. Res. – 1975. – Vol. 13. – P. 67-70. (Chem Abs 83:109303).
- [29] Breteler F. J. in *Flora of Tropical East Africa* / By Diana Polhill. – Kew: Roy. botanic gardens, 1988. – 398 p.
- [30] O'Hagan D., Perry R., Lock J.M., Meyer J.J.M., Dasaradhi L., Hamilton J.T.G., Harper D.B. High levels of monofluoroacetate in *Dichapetalum braunii* // *Phytochemistry*. – 1993. – Vol. 33. – P. 1043-1045.
- [31] Mead A.J., King D.R., Hubach P.H. The co-evolutionary role of fluoroacetate in plant-animal interactions in Australia // *Oikos*. – 1985. – Vol. 44. – P. 55-60.
- [32] McEwan T. Isolation and identification of the toxic principle of *Gastrolobium grandiflorum* // *Old. J. Agric. Sci.* – 1964. – Vol. 21. – P. 1-14.
- [33] Distribution of fluoroacetate bearing plants in Australia. Black dots *Gastrolobium* spp., grey dots *Acacia georginae*, generated from the Atlas of Living Australia 15/05/2018 (<http://www.ala.org.au/>).
- [34] Camboim E.K.A., Almeida A.P., Tadra-Sfeir M.Z., Junior F.G., Andrade P.P., Mcsweeney C.S., et al. Isolation and Identification of Sodium Fluoroacetate Degrading Bacteria from Caprine Rumen in Brazil // *Sci World J.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-6.
- [35] Fernando H., Edson M., Ricardo A.A., et al. Poisonous Plants Affecting Cattle in Central-Western Brazil // *Int. J. Poisonous Plant Res.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1-13.
- [36] Krebs H.C., Kemmerling W, Habermehl G. Qualitative and quantitative determination of fluoroacetic acid in *Arrabidaea bilabiata* and *Palicourea marcgravii* by <sup>19</sup>F-NMR spectroscopy // *Toxicon*. – 1994. – Vol. 32. – P. 909-913.
- [37] Hall R.J., Cain R.B. Organic fluorine in tropical soils // *New Phytol.* – 1972. – Vol. 71. – P. 839-853.
- [38] Lee S.T., Cook D., Riet-Correa F., Pfister J.A., Anderson W.R., Lima F.G., et al. Detection of monofluoroacetate in *Palicourea* and *Amorimia* species. *Toxicon*. – 2012. – Vol. 60. – P. 791-796.
- [39] Vickery B., Vickery M.L., Ashu J.T. Analysis of plants for fluoroacetic acids // *Phytochemistry*. – 1973. – Vol. 12, Issue 1. – P. 145-147.
- [40] Hutchinson J., Dalziel J.M. In: Kay K.W.J. / Editor. *Flora of West Tropical Africa* / 2nd ed. – London: Crown Agents, 1958.
- [41] Verdcourt B., Trump E.C. *Common poisonous plants of East Africa*. – London: Collins, 1969.
- [42] Vickery B., Vickery M.L. Fluoride metabolism in *Dichapetalum toxicarium* // *Phytochemistry*. – 1972. – Vol. 11. – P. 1905-1909.
- [43] Verdcourt B., Trump E.C. *Common poisonous plants of East Africa*. – London: Collins, 1969.
- [44] Tore A.R. In: Exell W.W., Fernandes A., Wild H., editors. *Flora Zambesiaca*. – London: Crown Agents, 1963. – 319 p.
- [45] Kellerman T.S. *Poisonous plants* // Onderstepoort J. Vet. Res. – 2009. – Vol. 74. – P. 1.
- [46] Nwude N., Parsons L.E, Auda A.O. Acute toxicity of the leaves and extracts of *Dichapetalum barteri* (Engl) in mice, rabbits and goats // *Toxicology*. – 1977. – Vol. 7. – P. 23-29.
- [47] Murray L.R., McConnell J.D., Whitem J.H. Suspected presence of fluoroacetate in *Acacia georginae* FM Bailey // *Aust. J. Sci.* – 1961. – Vol. 24. – P. 41-42.
- [48] Murray L.R., Woolley D.R. The uptake of fluoride by *Acacia georginae* FM Bailey // *Aust. J. Soil. Res.* – 1968. – Vol. 6. – P. 203-215.
- [49] Oelrichs P.B., McEvan T. Isolation of the Toxic Principle in *Acacia georginae* // *Nature*. – 1961. – Vol.190. – P. 808-809.
- [50] De Oliveira M.M. Chromatographic isolation of monofluoroacetic acid from *Palicourea marcgravii* St. Hil // *Experientia*. – 1963. – Vol. 19. – P. 586-588.

- [51] Moraes-Moreau R.L., Haraguchi M., Morita H., et al. Chemical and biological demonstration of the presence of monofluoroacetate in the leaves of *Palicourea marcgravii* St. Hil. Braz // *J. Med. Biol. Res.* – 1995. – Vol. 28. – P. 658-692.
- [52] Lee S.T., Cook D., Riet-Correa F., et al. Detection of monofluoroacetate in *Palicourea* and *Amorimia* species // *Toxicol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 791-796.
- [53] Krebs H.C., Kemmerling W., Habermehl G. Qualitative and quantitative determination of fluoroacetic acid in *Arrabidaea bilabiata* and *Palicourea marcgravii* by <sup>19</sup>F-NMR spectroscopy // *Toxicol.* – 1994. – Vol. 32. – P. 909-913.
- [54] Kamgue R.T., Sylla O., Pousset J.L., et al. Isolation and characterization of toxic principles from *Spondianthus preussii* var *glaber* Engler // *Plant. Med. Phytother.* – 1979. – Vol. 13. – P. 252-259.
- [55] Vartiainen T., Gynther J. Fluoroacetic acid in Guar Gum // *Food Chem. Toxicol.* – 1984. – Vol. 22. – P. 307-308.
- [56] Lee S.T., Cook D., Pfister J.A., Allen J.G., Colegate S.M., Riet-Correa F., Taylor C.M. Monofluoroacetate-Containing Plants That Are Potentially Toxic to Livestock // *J. Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62. – P. 7345-7354.
- [57] Hall R.J. The distribution of organic fluorine in some toxic tropical plants // *New Phytol.* – 1972. – Vol. 71. – P. 855-871.
- [58] Lovelace C.J., Miller G.W., Welkie G.W. The accumulation of fluoroacetate and fluorocitrate in forage crops collected near a phosphate plant // *Atmos. Environ.* – 1968. – Vol. 2, Issue 2. – P. 187-190.
- [59] Harper D.B., O'Hagan D. The fluorinated natural products // *Nat. Prod. Rep.* – 1994. – Vol. 11. – P. 123-133.
- [60] Bartholomé A., Janso J.E., Reilly U., O'Hagan D. Fluorometabolite biosynthesis: isotopically labelled glycerol incorporations into the antibiotic nucleocidin in *Streptomyces calvus* // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. – P. 61-64.
- [61] O'Hagan D., Harper D.B. Fluorine-containing natural products // *J. Fluor. Chem.* – 1999. – Vol. 100. – P. 127-133.
- [62] Peters R.A., Hall P.J., Ward P.F.V., Sheppard N. The chemical nature of the toxic compounds containing fluorine in the seeds of *Dichapetalum toxicarium* // *Biochem J.* – 1960. – Vol. 77, Issue 1. – P. 17-22.
- [63] Hamilton J.T.G., Harper D.B. Fluoro fatty acids in seed oil of *Dichapetalum toxicarium* // *Phytochemistry.* – 1997. – Vol. 44, Issue 6. – P. 1129-1132.
- [64] Medeiros R.M.T., Geraldo Neto S.A. Sudden bovine death from *Mascagnia rigida* in Northeastern Brazil // *Vet. Hum. Toxicol.* – 2002. – Vol. 44. – P. 286-288.
- [65] Bell A.T., Newton L.G., Everist S.L., Legg J. *Acacia georginae* poisoning of cattle and sheep // *Aust Vet J.* – 1955. – Vol. 31. – P. 249-257.
- [66] Aplin T.E.H. Poison plants of Western Australia. The toxic species of the genera *Gastrolobium* and *Oxylobium*. – Western Australia: Department of Agriculture, 1969. – P. 1-66.
- [67] Nwude N., Parson L.E., Adaudi A.O. Acute toxicity of the leaves and extracts of *Dichapetalum barteri* in mice, rabbits and goats // *Toxicology.* – 1977. – Vol. 7. – P. 23-29.
- [68] Tokarnia C.H., Peixoto P.V., Dobereiner J. Poisonous plants affecting heartfunction of cattle in Brazil // *Pesqui. Vet. Bras.* – 1990. – Vol. 10. – P. 1-10.
- [69] Ian Perkins A.P., Perkins T., Perkins N. Impact of fluoroacetate toxicity in grazing cattle. – North Sydney: Meat and Livestock Australia Limited, 2015.
- [70] Yu M.H., Miller G.W. Gas-chromatographic identification of fluoroorganic acids // *Environ. Sci. Technol.* – 1970. – Vol. 4(6). – P. 492-495.
- [71] Cheng J.Y., Yu M.H., Miller G.W., et al. Fluoroorganic acids in soybean leaves exposed to fluoride // *Environ. Sci. Technol.* – 1968. – Vol. 2. – P. 367-370.
- [72] Peters R.A., Shorthouse M. Fluorocitrate in plants and foodstuffs // *Phytochemistry.* – 1972. – Vol. 11. – P. 1337-1338.

[73] Peters R.A., Shorthouse M. Formation of monofluorocarbon compounds by single cell cultures of *Glycine max* growing on inorganic fluoride // *Phytochemistry*. – 1972. – Vol. 11. – P. 1339.

[74] Peters R.A., Shorthouse M. Identification of a volatile constituent formed by homogenates of *Acacia georginae* exposed to fluoride // *Nature*. – 1971. – Vol. 231. – P. 123-124.

[75] Lovelace C.J., Miller G.W., Welkie G.W. The accumulation of fluoroacetate and fluorocitrate in forage crops collected near a phosphate plant // *Atmos. Environ.* – 1968. – Vol. 2, Issue 2. – P. 18-190. – [https://doi.org/10.1016/0004-6981\(68\)90034-6](https://doi.org/10.1016/0004-6981(68)90034-6)

[76] Peters R.A., Hall R.J. The toxicity to rabbits and some other animals of the fluoro-fatty acid present in the seed of *Dichapetalum toxicarium* // *J. Sci. Food Agric.* – 1960. – Vol. 11. – P. 608-612.

[77] Gribble G.W. Fluoroacetate toxicity // *J. Chem. Educ.* – 1973. – Vol. 50. – P. 460-462.

[78] Calver M.C., King D.R. Controlling vertebrate pests with fluoroacetate: lessons in wildlife management, bio-ethics, and co-evolution // *J. Biol. Educ.* – 1986. – Vol. 20. – P. 257-262.

[79] McIlroy J.C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison 1. Intraspecific variation and factors affecting acute toxicity // *Aust. Wildly Res.* – 1981. – Vol. 8. – P. 369-383.

[80] Robison W.H. Acute toxicity of sodium monofluoroacetate to cattle // *J. Wildl. Manag.* – 1970. – Vol. 34. – P. 647-840.

[81] Schultz R.A., Coetzer J.A., Kellerman T.S., Naude T.W. Observations on the clinical, cardiac and histopathological effects of fluoroacetate in sheep // *Onderstepoort J. Vet. Res.* – 1982. – Vol. 49. – P. 237-245.

[82] Peters R.A., Wakelin R.W., Buffa P., et al. Biochemistry of fluoroacetate poisoning. The isolation and some properties of the fluorotricarboxylic acid inhibitor of citrate metabolism // *Proc. R. Soc. B.* – 1953. – Vol. 140. – P. 497-506.

[83] Kun E., Dummel R.J. [79] Chemical properties and synthesis of fluoro analogs of compounds related to substrates of the citric acid cycle // *Methods Enzymol.* – 1969. – Vol. 13. – P. 623-672.

[84] Lauble H., Kennedy M.C., Emptage M.H., Beinert H., Stout C.D. The reaction of fluorocitrate with aconitase and the crystal structure of the enzyme-inhibitor complex // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* – 1996. – Vol. 93(24). – P. 13699-13703. – <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13699>

[85] Kun E., Kirsten E., Sharma M.L. Enzymatic formation of glutathione-citryl thioester by a mitochondrial system and its inhibition by (-)-erythrofluorocitrate // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 1977. – Vol. 74, Issue 11. – P. 4942-4946.

[86] Morrison J.F., Peters R.A. Biochemistry of fluoroacetate poisoning: the effect of fluorocitrate on purified aconitase // *Biochem J.* – 1954. – Vol. 58. – P. 473-479.

[87] Sherley M. The traditional categories of fluoroacetate poisoning signs and symptoms belie substantial underlying similarities // *Toxicol. Lett.* – 2004. – Vol. 151. – P. 399-406.

[88] Goh C.S.S., Hodgson D.R., Fearnside S.M., Heller J., Malikides N. Sodium monofluoroacetate (Compound 1080) poisoning in dogs // *Aust. Vet. J.* – 2005. – Vol. 83. – P. 474-479.

[89] Omara F., Sisodia C.S. Evaluation of potential antidotes for sodium fluoroacetate in mice // *Vet. Hum. Toxicol.* – 1990. – Vol. 32. – P. 427-431.

[90] Proudfoot A.T., Bradberry S.M., Vale J.A. Sodium fluoroacetate poisoning // *Toxicol Rev.* – 2006. – Vol. 25. – P. 213-219.

[91] Marcus A., Elliott W.B. Enzymatic reactions of fluoroacetate and fluoroacetyl coenzyme A // *J. Biol. Chem.* – 1956. – Vol. 218. – P. 823-830.

[92] Ronald Eisler Handbook of Chemical Risk Assessment: Health Hazards to Humans, Plants, and Animals. – Vol. 2. Organics Lewis Publishers, 2000. – 4141 p.

[93] King D.R., Oliver A.J., Mead R.J. The adaptation of some Western Australian mammals to food plants containing fluoroacetate // *Aust. J. Zool.* – 1978. – Vol. 26. – P. 699-712.

[94] Twigg L.E., Mead R.J., King D.R. Metabolism of fluoroacetate in the skink (*Tiliqua rugosa*) and the rat (*Rattus norvegicus*) // *Aust. J. Biol. Sci.* – 1986. – Vol. 39. – P. 1-15.

[95] Macmille R.E., Nelson J.E. Bioenergetics and body size in dasyurid marsupials // *Am J Physiol.* – 1969. – Vol. 217. – P. 1246-1251.

[96] Atzert S.P. A Review of Sodium Monofluoroacetate (Compound 1080). Its Properties, Toxicology, and Use in Predator and Rodent Control. U.S. Bur. Sport Fish. Wildl. Spec. Sci. Rep. – Wildl. No. 146. – 1971. – 34 p.

[97] Oliver AJ, King DR, Mead RJ. Fluoroacetate Tolerance, a Genetic Marker in some Australian Mammals // *J. Zool.* – 1979. – Vol. 27. – P. 363-372.

[98] Twigg LE, Martin GR, Eastman AF, King DR, Kirkpatrick WE. Sensitivity of some Australian animals to sodium fluoroacetate (1080): additional species and populations, and some ecological considerations // *Aust. J. Zool.* – 2003. – Vol. 51. – P. 515-531.

[99] Twigg L.E., King D.R. Tolerance to sodium fluoroacetate in some Australian birds // *Aust Wildl Res.* – 1989. – Vol. 16. – P. 49-62.

[100] Twigg, L.E. The sensitivity of some Western Australian caterpillars to fluoroacetate // *Malga Res. Cen. Jour.* – 1990. – Vol. 10. – P. 14-18.

[101] Twigg, L.E., Kay B.J. Evaluation of Quintox® for control of feral house mice // *Jour. Wildl. Manage.* – 1992. – Vol. 56. – P. 174-185.

[102] Twigg, L.E., D.R. King, and A.J. Bradley.. The effect of sodium monofluoroacetate on plasma testosterone concentration in *Tiliqua rugosa* (Gray) // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1988. – Vol. 91 C. – P. 343-347.

[103] Twigg, L.E., D.R. King, H.M. Davis, D.A. Saunders, and R.J. Mead. Tolerance to, and metabolism of, fluoroacetate in the emu // *Austral. Wildl. Res.* – 1988. – Vol. 15. – P. 239-247.

[104] Twigg, L.E., D.R. King, and R.J. Mead. Tolerance to fluoroacetate of populations of *Isodon* spp. And *Macrotis lagotis* and its implications for fauna management / In J.H. Seebeck, P.R. Brown, R.L. Wallis, and C.M. Kemper (eds.). *Bandicoots and Bilbies*. Surrey Beatty, Sydney, Australia, 1990. – P. 185-192

[105] Twigg, L.E., Mead R.J. Comparative metabolism of, and sensitivity to, fluoroacetate in geographically separated populations of *Tiliqua rugosa* (Gray) (Scincidae) // *Austral. Jour. Zool.* – 1990. – Vol. 37. – P. 617-626.

[106] Mead R.J., Oliver A.J., King D.R. Metabolism and defluorination of fluoroacetate in the brush-tailed possum (*Trichosurus vulpucula*) // *Aust. J. Biol. Sci.* – 1979. – Vol. 32. – P. 15.

[107] Meyer J.J.M, O'Hagan D. Rare fluorinated natural products // *Chem. Br.* – 1992. – Vol. 28. – P.785.

[108] Goldman P., The enzymatic cleavage of the carbon-fluorine bond in fluoroacetate // *J. Biol. Chem.* – 1965. – Vol. 240. – P. 3434-3438.

[109] Walker J.R.L., Lien B.C. Metabolism of fluoroacetate by a soil *Pseudomonas* SP. and *Fusarium solani* // *Soil. Biol. Biochem.* – 1981. – Vol. 13, Issue 3. – P. 231-235.

[110] Kawasaki H., Miyoshi K., Tonomura K. Purification, crystallization and properties of haloacetate halohydrase from *Pseudomonas* species // *Agric. Biol. Chem.* – 1981. – Vol. 45, Issue 1. – P. 543-544.

[111] Kawasaki H., Tore N., Tonomura K. Plasmid-determined dehalogenation of haloacetate in *Moraxella* species // *Agric. Biol. Chem.* – 1981. – Vol. 45. – P. 29-34.

[112] Liu J.-Q., Kurihara J.T., Ichiyama S., Miyagi M., Tsunasawa S., Kawasaki H., Soda K., Esaki N. Reaction Mechanism of Fluoroacetate Dehalogenase from *Moraxella* sp. B // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 47. – P. 30897-30902. – doi:10.1074/jbc.273.47.30897

[113] Kostyniak PJ, Bosmann HB, Smith FA. Defluorination of fluoroacetate in vitro by rat-liver subcellular fractions // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 1978. – Vol. 44. – P. 89-97.

[114] Mead R.J., Moulden D.L., Twigg L.E. Significance of sulphhydryl compounds in the manifestation of fluoroacetate toxicity to the rat, brush-tailed possum, woylie and western grey-kangaroo // *Aust. J. Bio. Sci.* – 1985.– Vol. 38. – P. 139-149.

[115] Ichiyama S., Kurihara T., Kogure Y., Tsunasawa S., Kawasaki H., Esaki N. Reactivity of asparagine residue at the active site of the D105N mutant of fluoroacetate dehalogenase from *Moraxella* sp // *B. Biochim Biophys Acta.* – 2004. – Vol. 1698. – P. 27-36.

[116] Walker J.R.L., Lien B.C..Metabolism of fluoroacetate by a soil *Pseudomonas* sp. and *Fusarium solani* // *SBS.* – 1981. – Vol. 13. – P. 231-235.

[117] Liu J., Kurihara T., Ichiyama S., Miyagi M., Tsunasawa S., Kawasaki H., Soda K., Esaki N. Reaction mechanism of fluoroacetate dehalogenase from *Moraxella* sp. B. // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 30897-30902.

[118] Kurihara T., Yamauchi T., Ichiyama S., Takahata H., Esaki N. Purification, characterization, and gene cloning of a novel fluoroacetate dehalogenase from *Burkholderia* sp. FA1 // *J. Mol. Catal. B Enzym.* – 2003. – Vol. 23. – P. 347-355.

[119] Twigg LE, Socha LV. Defluorination of sodium monofluoroacetate by soil microorganisms from central Australia // *Soil Biol Biochem.* – 2001. – Vol. 33. – P. 227-234.

[120] Camboim E.K., Tadra-Sfeir M.Z., de Souza E.M., Pedrosa F.de O, Andrade P.P., Mcsweeney C.S., et al. Defluorination of sodium fluoroacetate by bacteria from soil and plants in Brazil // *Sci. World J.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 149893.

[121] Wong D.H., Kirkpatrick W.E., Kinnear J.E., King D.R. Defluorination of sodium monofluoroacetate (1080) by microorganisms found in bait materials // *Wild Life Res.* – 1991. – Vol. 18. – P. 539-545.

[122] Wong D.H., Kirkpatrick W.E., King D.R., Kinnear J.E. Environmental factors and microbial inoculum size, and their effect on biodefluorination of sodium monofluoroacetate (1080) // *Soil Biol Biochem.* – 1992. – Vol. 24. – P. 839-843.

[123] Camboim E.K., Almeida A.P., Tadra-Sfeir M.Z., Junior F.G., Andrade P.P., Mcsweeney C.S., et al. Isolation and identification of sodium fluoroacetate degrading bacteria from caprine rumen in Brazil // *Sci World J.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 178254.

[124] Donnelly C., Sanada C.D. Purification and properties of fluoroacetate dehalogenase from *Pseudomonas fluorescens* DSM 8341 // *Biotechnol Lett.* – 2009. – Vol. 31. – P. 245-250.

[125] Chan P.W.Y., Yakunin A.F., Edwards E.A., Pai E.F. Mapping the reaction coordinates of enzymatic defluorination // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133. – P. 7461-7468.

[126] Janssen D.B., Pries F., van der Ploeg J.R. Genetics and biochemistry of dehalogenating enzymes // *Annu Rev. Microbiol.* – 1994. – Vol. 48. – P. 163-191.

[127] Kawasaki H., Tsuda K., Matsushita I., Tonomura K. Lack of homology between two haloacetate dehalogenase genes encoded on a plasmid from *Moraxella* sp. strain B. // *J Gen Microbiol.* – 1992. – Vol. 138. – P. 1317-1323.

[128] Zhang Y., Li Z.S., Wu J.Y., Sun M., Zheng Q.C., Sun C.C. Homology modeling and SN2 displacement reaction of fluoroacetate dehalogenase from *Burkholderia* sp. FA1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 325. – P. 414-420.

[129] Kamachi T., Nakayama T., Shitamichi O., Jitsumori K., Kurihara T., Esaki N., et al. The catalytic mechanism of fluoroacetate dehalogenase: a computational exploration of biological dehalogenation // *Chemistry.* – 2009. – Vol. 15. – P. 7394-7403.

[130] Nakayama T., Kamachi T., Jitsumori K., Omi R., Hirotsu K., Esaki N., et al. Substrate specificity of fluoroacetate dehalogenase: an insight from crystallographic analysis, fluorescence spectroscopy and theoretical computations // *Chem. Eur. J.* – 2012. – Vol. 18. – P. 8392-8402.

[131] Davis C.K., Webb R.I., Sly L.I., Denman S.E., Mcsweeney C.S. Isolation and survey of novel fluoroacetate-degrading bacteria belonging to the phylum Synergistetes // *FEMS Microbiol Ecol.* – 2012. – Vol. 80. – P. 671-684.

[132] Kim B.R., Suidan M.T., Wallington T.J., Du X. Biodegradability of trifluoroacetic acid // *Environ Eng Sci.* – 2000. – Vol. 17. – P. 337-342.

[133] Visscher P.T., Culbertson C.W., Oremland R.S. Degradation of trifluoroacetate in oxic and anoxic sediments // *Nature.* – 1994. – Vol. 369. – P. 729-731.

[134] Eisler, Ronald Handbook of chemical risk assessment: health hazards to humans, plants, and animals / By Ronald Eisler. Press LLC, 2000 N. W. Corporate Blvd., Boca Raton, Florida 33431. – 2000. – Vol. 2. Organics, Chapter 26.

---

---

**Резюме***T. B. Харламова***ТАБИҒИ ФТОРОРГАНИКАЛЫҚ ЗАТТАР.**

1-хабарлама

Фторлы биологиялық белсенді органикалық заттар әртүрлі салаларда көбірек қолданылады. Химиялық синтездің дамуына байланысты олардың саны табиғи тектес фторланған молекулалардан қатты қайшы келеді. Шолуда құрамында табиғи құрамында фтор бар қосылыстар туралы ақпарат бар. Бұл есепте негізгі материал фторлыцетат және фторцитрат сияқты фтор бар табиғи туындылармен байланысты. Олар табиғи нысандарда олардың таралуын, биологиялық әсері мен зат алмасу механизмдерін, сонымен қатар организмдердің әсер ету мен детоксикацияға бейімділігін сипаттайды.

**Түйін сөздер:** фторлы биологиялық белсенді органикалық заттар, фторцетат, фторцитрат, фторидті өсімдіктер, уыттылығы.

**Summary***T. V. Kharlamova***NATURAL FLUORORGANIC COMPOUNDS.**

1-st Report

Organofluorine compounds are increasingly used in various fields and due to the development of chemical synthesis, and their number strongly contrasts with fluorinated molecules of natural origin. The review provides information on fluorine-containing compounds of natural origin. In this report, the main material is associated with natural fluorine-containing derivatives such as fluoroacetate and fluorocitrate, their distribution in natural objects, biological effects and the described metabolic mechanisms, as well as the adaptability of organisms to exposure and detoxification.

**Key words:** fluorine-containing organic biologically active compounds; fluoroacetate; fluorocitrate, fluoride-containing plants, toxicity.