



Кофеинът – пресечната точка на приключения, романтика и наука

Евгени Головински

Днес науката познава галеч над 15 милиона химични съединения, повечето от които са органични вещества. При това техният брой непрекъснато се увеличава за сметка на новосинтезирани в лабораториите вещества или пък такива, които се получават от природни източници.

Да не се стряскаме от това невероятно голямо число. Всъщност само една не чак толкова голяма част от тези над 15 милиона нахлуват в нашето всекидневие. Такива „вещества фаворити“ стават познати на всекиго. Някои от

тях човекът заобичава, с други се научава да бъде пределно предпазлив. Едно такова невероятно популярно вещество, наречено „кофеин“, беше открито преди почти два века, по-точно през 1820 г. от немския химик и фармацевт Фридрих Фердинанд Рунге (Friedrich Ferdinand Runge, 1795 – 1867). Инициативата за това откритие се приписва не на когото и да е, а на великия Гьоте (Wolfgang von Goethe, 1749 – 1832). Това не бива да ни изненадва особено, тъй като увлечението на Гьоте към природните науки е било трайна черта на творческия му облик, както впрочем и приятелските му връзки с видни учени.

Фридрих Рунге изолира кофеина от кафени зърна. Нека кажем, че оттук идва и тривиалното наименование на кофеина. Кафени-

те зърна и напитката, която се получава от тях, вече е станала много популярна. За тази ободряваща напитка пишат писатели, поети и композитори. Из цяла Европа, пък и из целия свят стават популярни заведенията, в които се пие

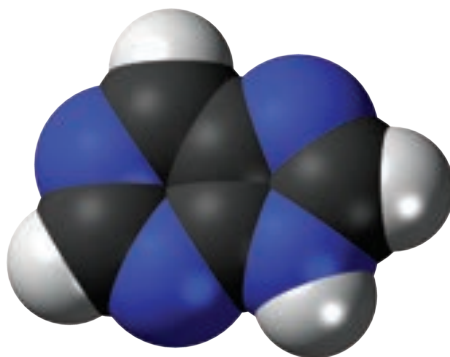
кафе и се обсъждат всякакви събития.

На прочутия френски държавник Шарл Морис дьо Талейран (Charles Maurice de Talleyrand, 1754 – 1838) принадлежи известния афоризъм за кафето: „Черно като дявол, горещо като ада, чисто като ангел, сладко като любовта“. За Джонатан Суифт (Jonathan Swift, 1667 – 1745) „Най-добрия начин да прекараш приятно живота си е да пиеш хубаво кафе. Ако не разполагаш с такова, трябва да се опиташ да бъдеш толкова весел и отпуснат, като че вече си пил хубаво кафе“. Страстен любител на напитката е бил и Оноре дьо Балзак (Honoré de Balzac, 1799 – 1850), според когото кафето спомага за възникването на нови идеи. За кафето емоционално са изказвали мисли множество велики – и не чак толкова – личности. Поети дават

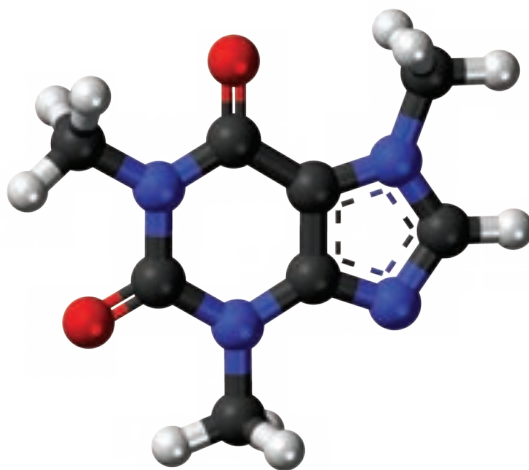
гължимото на ароматната напитка. Няма българин, който да не знае написаното от Христо Смирненски (1921 г.) за „*малкия спиртник* поломен“, на който се вари „горчивото кафе“. Повечето от мислите и стиховете за кафето, изречени от писатели и поети, са събирани грижливо за поколенията в множество обемисти сборници.

Интересът към кафето и към съдържащия се в него кофеин се дължи на забележителните свойства и разнообразните ефекти на това и сродните му вещества. Едно вещество може да стане „фаворит“ само ако неговите свойства и ефекти събудят траен интерес и стават способни да задоволяват любопитството, интереса и потребностите на хората. Учените почват да ухажват веществото от най-различни позиции. Кофеинът е много подходяща илюстрация за това.

Към активното вещество на кафето проявяват интерес мнозина химици, сред които е и Фридрих Рунге, който пръв изолира кофеина в чист вид. Независимо от него това успяват да постигнат и няколко френски фармацевти една година по-късно, през 1821 г. Това са Пиер Пелетие (Pierre Joseph Pelletier, 1788 – 1842), Жозеф Кавенту (Joseph Bienaime Caventou, 1795 – 1877) и Пиер-Жан Робук (Pierre-Jean Robiquet, 1780 – 1840). Нито Рунге, нито френските му съоткриватели успяват да определят брутната формула на кофеина. Това правят десетина години по-късно, през 1832 г., Кристоф Пфаф (Christoph Heinrich Pfaff) и забележителният химик Юстус фон Либих (Justus von Liebig, 1803 – 1873), които експериментално доказват, че елементният състав на кофеина отговаря на формулата $C_8H_{10}N_4O_2$. Химичният строеж на веществото бива установен значително по-късно. Лудвиг Мегикус (Ludwig Medicus, 1847 – 1915) показва през 1875 г., че кофеинът е производно на хетероцикленото вещество ксантин, а именно 1,3,7-триметилксантин. Тази структура категорично се доказва чрез химичната синтеза на кофеина през 1895 г. от великият немски химик, един от основоположниците



Пурият, чиято молекула е изградена от пиримидинов и имидазолов пръстен, е хетероароматно съединение. Химическото му наименование е имидазо [4,5-d] пиримидин. Пуринови производни са едни от най-важните вещества от биосферата – съставки на нуклеиновите киселини, нуклеотидите, пуриновите алкалоиди и редица други биологично важни съединения



Пространствен модел на молекулата на кофеина

на органичната химия и на биоорганичната химия, Емил Фишер (Emil Hermann Fischer, 1852 – 1919). Да напомним, че Емил Фишер получава Нобеловата награда по химия на следващата година от нейното учредяване, през 1902 г., за неговите изключителни заслуги тъкмо по синтеза на въглехидрати и пурины.



Кафени зърна на Coffea Arabica

Кофеинът е най-важният представител на т.нар. пуринови алкалоиди. Тези вещества имат твърде сходна структура и се съдържат в кафените зърна и в много други растения като чая например и имат сходно биологично действие. Впрочем именно биологичните и в частност – фармакологичните ефекти – на пуриновите алкалоиди поддържат големия интерес към тези вещества и към напитките, които ги съдържат.

В кафените зърна, както и в другите растения, съдържащи кофеин, освен това вещество се съдържат и други два интересни пуринови алкалоида – това са теофилинът (1,3-диметилксантин) и теоброминът (3,7-диметилксантин). Основният скелет

на кофеина, теофилина и теобромина е пуринът – сложен хетероцикъл, изграден от две кондензирани ядра – тези на пиримидина и на имидазола. Производно на пурина е ксантинът – това е 3,7-дихидропурин-2,6-дион, чиито метилни производни са трите пуринови алкалоида. Със синтеза и свойствата на пурина и неговите производни системно се занимава Емил Фишер. Освен производните на пурина алкалоиди Фишер успешно провежда и синтеза на самия пурин. С това се завършва поредицата от класически изследвания на Фишер и неговите сътрудници върху пурините, чиито своеобразен епилог е синтезът на самия пурин през 1898 г. Интересно е да споменем, че самият пурин, чиито производни са едни от най-важните природни съединения – във вид на пример на градивни елементи на нуклеиновите киселини – в природата не се среща. Нека отбележим, че според някои учени (В. Г. Биков) цикълът от трудове на Емил Фишер върху

синтеза на пуринови производни бележи в органичната химия ясен преход от изучаването не само на химията на органичните съединения, но и предимно на биологичната роля и фармакологичното им действие. Що се отнася до тези ефекти – разнообразни, интересни и много важни – то с тях науката се занимава вече много десетилетия. Вчера, днес и със сигурност – и утре. Нека се убедим в това.

Както при всички експериментални изследвания, така и фармакологичните ефекти на кофеина се изучават, като се използва чисто вещество. Нека да споменем, че кофеинът е добре разтворим във вода – при стайна температура разтворимостта му

е 21,74 g/l. Това улеснява провеждането на опити както с животни, така и извън организма, т.е. „ин витро“. За да се гадат категорични данни за гаден ефект, е необходима обобщена информация от многобройни изследвания, която да се сравни и със сведения от клинични наблюдения при хора. Така се стига до общовъзприетите представи за положителните и отрицателни ефекти на кофеина. Днес ние знаем, че той има пряко възбуждащо въздействие върху централната нервна система, довежда до избистряне и концентрирането на мисълта и до съсредоточаване на вниманието. Кофеинът понижава чувството за умора, повишава доброто настроение, понижава риска от възникване на диабет. Той повишава честотата на сърдечния ритъм, проявява бронходилатиращ ефект, има макар и слабо диуретично действие. Същевременно трябва да се знае, че кофеинът повишава кръвното налягане, както и чревната перисталтика.

Действително, за фармакологичните ефекти на кофеина и за механизмите им на молекулно и клетъчно равнище се знае много. Въпреки това експерименталните и клиничните изследвания върху действието му не спират. Не минават дори няколко месеца, без в научната литература да се появи съобщение за някаква новост, която да не събуди идеи за следващи възможни приложения в медицината.

Напоследък се появиха интересни съобщения за ролята на кофеина в такива важни процеси като запаметяването. В Изследователския център за изучаване на болестта на Алцхаймер в Съединените щати са провеждани опити с експериментални мишки. Резултатите показали, че загуба на паметта, типична за болестта на Алцхаймер, може да бъде предотвратена чрез прилагането на кофеин. Доколко тези данни обаче биха били валидни и при хора авторите все още не могат да потвърдят. Същевременно данни на изследвания на учени от Португалия са показали, че при наблюдавани от тях пациенти, които в продължение на

20 години са консумирали по-малко кофеин, симптоми на болестта на Алцхаймер се проявяват по-често в сравнение с онези, които са приемали определени количества.

Разбираем интерес предизвиква научно съобщение на Майкъл Яса (Michael Yassa) и съавтори от Университета „Джон Хопкинс“ в Балтимор, Съединените щати, които показват, че кофеинът повлиява позитивно способността на човека за запаметяване. Майкъл Яса и неговите колеги отбелязват в авторитетното списание „Nature Neuroscience“: „Ние отдавна знаехме, че кофеинът повишава когнитивните способности. Обече неговото действие върху способността за подобряване на запаметяването и предпазването от забравяне досега не беше изследвано в подробности“. Според авторите появата на тези ефекти става възможна при редовната консумация на около 200 мг кофеин за денонощие. Кое-то въпрочем отговаря на една чаша силно кафе.

Съвсем наскоро (2016 г.) бяха публикувани данни за резултати от изучаването на влиянието на кофеина при болестта на Паркинсон. Учени от Медицинския факултет на Университета в Гьотинген, Германия са изучавали предпазващото действие на пуриновия алкалоид върху отмирането на мозъчни клетки. Тиаго Оутерио (Tiago Outeiro) и съавтори от този университет показват експериментално, че кофеинът и подобни на него вещества могат да контролират възникването на невротоксичност, предизвикана от въздействието на вредни белтъчни плаки. Тези резултати са в съгласие с познати данни за понижаване на риска от възникването на Паркинсонова болест у лица, които консумират кафе в умерени количества. Според Луиза Лопес (Luisa Lopes) и нейни сътрудници от Института по молекулярна медицина в Лисабон кофеинът показва при клинични проучвания положителни резултати като средство за понижаване на симптомите на Паркинсонова болест. Все пак учените обръщат внимание върху това, че е необ-



Романтиката на парижките кафенета става привлекателна за хората на изкуството. Сред множеството художници, които са рисували кафенета по целия свят, е и Винсент ван Гог, чиято картина „Тераса на кафене нощем“ внушава такова настрояване

ходимо още време, за да се направят категорични изводи за терапевтичната роля на кофеина при това заболяване.

Има вещества, които отначало будят големи надежди, след като се докаже едно или друго тяхно полезно – например лекарствено – действие. След време може да се окаже, че надеждите са били прекалени и препаратът постепенно бива забравен.

Други вещества успяват да се наложат и да намират все по-нови и интересни приложения (типичен пример за това е аспириновият, който претърпява няколко забележителни „раждания“). Нашият разказ подсказва, че е възможно пуриновият алкалоид кофеин, който има вече много обширна биография, да я допълва с все по-интересни детайли. Без да остарява. ■

Нов антибиотик с необичаен произход и свойства

Откриването и въвеждането на антибиотици в медицинската практика през изминалия XX в. разкри забележителни възможности за лекуването на множество инфекциозни и на някои онкологични заболявания. Познатите и използвани за медицински нужди антибиотици се отнасят към различни групи органични природни вещества – такива са например бета-лактамните антибиотици като пеницилини и цефалоспорици (това са най-отдавна описаните вещества от разглежданата група), макролидите, тетрациклините, аминогликозидите и някои други. Очерта се цяло ново направление в науката, което се занимава с химията, технологичното получаване и приложението на антибиотиците. За непреходната стойност на това направление говори също и фактът, че за приноси в областта на антибиотиците Нобеловият комитет е присъдил досега няколко от тези най-престижни научни отличия на учени като Александър Флеминг (Sir Alexander Fleming), Ернст Борис Чейн (Ernst Boris Chain), Хауърд Уолтър Флори (Sir Howard Walter Florey), Селман Абрахам Ваксман (Selman Abraham Waksman) и други за приноса им в открития, които трасират нови пътища в науката.

Прилагането на антибиотиците в медицината допринесе решаващо за успешната терапия на предизвикани от болестотворни микроорганизми заболявания. Не след много време обаче се оказа, че спрямо почти всички познати антибиотици микроорганизмите развиват устойчивост (резистентност), което намалява ефективността от прилагането на конкретен антибиотик за лечението на болния пациент. Това предизвика необходимостта от търсенето на все по-нови противомикробни средства, включително и на антибиотици.

Съвсем наскоро научната общност с голям интерес и изненада посрещна съобщението на изследователи от университета в Тюбинген, Германия, за изолирането на нов антибиотик от един напълно неочакван източник. Оказа се, че в човешкия нос нормално се развива микроорганизмът Стафилококус лугдунензис (*Staphylococcus lugdunensis*) – една напълно безвредна бактерия, която върши извънредно полезна работа: тя убива попаднали в носа болестот-

ворни микроорганизми, такива като стафилококите (*Staphylococcus aureus*). За да стигнат до това заключение, г-р Александър Циперер (Alexander Zipperer) от Университета в Тюбинген и сътрудници изследват микрофлората от носа на 187 пациенти. Те установяват, че щам на Стафилококус ауреус се намира много по-рядко, когато в носа на пациента се развива също и Стафилококус лугдунензис.

Способността на Стафилококус лугдунензис да потиска растежа и развитието на патогенни микроорганизми се дължи на това, че той произвежда един своеобразен антибиотик, който получи наименованието „Лугдунин“ (Lugdunin). Той представлява цикличен пептид. Един от авторите на откритието, г-р Андреас Пешел (Andreas Peschel) от университета в Тюбинген отбелязва, че досега за науката не беше известно, че и човешката микрофлора също може да бъде източник на антибактериални вещества.

Оказа се, че новооткритият антибиотик Лугдунин е активен не само срещу Стафилококус ауреус, но и срещу редица други патогенни микроорганизми като Листерии, Ентерококи, Бацилус субтилис, Ешерихия коли и други. Съществена, извънредно важна от теоретична и приложна гледна точка характеристика на Лугдунина е това, че микроорганизмите трудно развиват устойчивост към неговото антибактериално действие.

Изследванията върху Лугдунина очевидно са в начален етап, обаче вече става ясно, че антибиотикът е добре поносим от човешкия организъм. От друга страна, досегашните резултати разкриват възможности за разглеждането на широка програма за клинични, химични, биохимични и фармакологични изследвания. В този смисъл авторите на откритието на Лугдунина (статията е публикувана в Nature, 2016) подчертават: „Докато става все по-трудно да се намират нови биологичноактивни структури в почвените микроорганизми, бактериите от човешкия микробиом биха могли да станат един пълноценен източник на нови видове антибиотици“.

По scinexx.de, 2016