

БИООРГАНИЧЕСКАЯ, БИОФИЗИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

BIOORGANIC, BIOPHYSICAL AND MEDICINAL CHEMISTRY

КИНЕТИКА ПРИРОДНОГО БИОСИНТЕЗА МОНОТЕРПЕНОВ

Ходаков Г.В., Устименко В.Н.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

пр. Вернадского, 4, г.Симферополь, 295492, РФ

e-mail: gennadii-hodakov@mail.ru

Аннотация. Создана единая кинетическая модель биосинтеза монотерпенов на основе анализа исчерпывающего качественного и количественного их содержания в эфирном масле некоторых представителей рода *Artemisia*. Представлены механизмы одностадийных процессов сочленения изопрена, карбокатиона диметилаллила и карбокатиона изопентила, объясняющих образование углеводородных каркасов всех типов а-, моно- и бициклических монотерпенов. Создана математическая модель их накопления в зависимости от фаз вегетации. Разработан новый метод определения кинетических констант процесса природного биосинтеза монотерпенов в потоке за счет совмещения результатов математического моделирования биохимических процессов с полученными экспериментальными данными накопления а-, моно- и бициклических монотерпенов в различные фазы вегетации. Установлены численные значения кинетических констант биосинтеза монотерпенов для каждого исследованного растительного вида, которые характеризуют собственную динамику воспроизводства в них всех типов монотерпенов.

Ключевые слова: *Artemisia*, биосинтез монотерпенов, кинетическая модель, кинетические константы.

KINETICS OF NATURAL BIOSYNTHESIS OF MONOTHERPENS

Khodakov G.V., Ustimenko V.N.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Simferopol, 295492, Russia

e-mail: gennadii-hodakov@mail.ru

Abstract. The uniform kinetic model for a biosynthesis of monoterpenes by analysis of their comprehensive quality and quantitative capacity in essential oil of some representatives of kind *Artemisia* is founded. Mechanisms of single-step processes of an interlinking between the isoprene, carbocation of dimethylallyl and carbocation of isopentyl, which explain the formation of hydrocarbonate carcass for all kinds of acyclic, mono- and bicyclic monoterpenes are presented. The mathematical model of their accumulation depending on vegetative phases is founded. The new method to define kinetic constants in processes of a natural biosynthesis of monoterpenes in a current is developed due to the combination of mathematical modelling of biochemical processes with received experimental data about the accumulation of acyclic, mono- and bicyclic monoterpenes in various vegetative phases. Numerical values of kinetic constants in the biosynthesis of monoterpenes for each investigated vegetative kind which characterize own dynamics of their reproduction in all types of monoterpenes are determined.

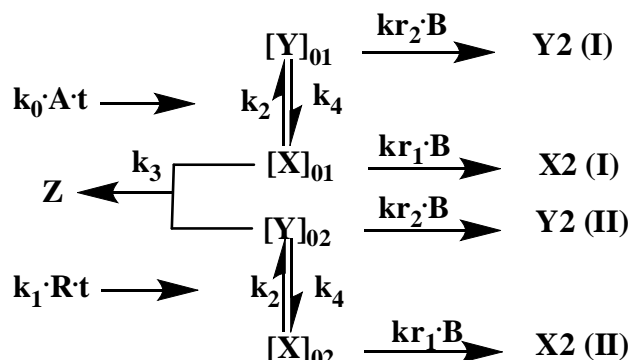
Key words: *Artemisia*, a biosynthesis of monoterpenes, a kinetic model, kinetic constants.

В последнее время накоплен огромный фактический материал воспроизводства монотерпеновых соединений в процессе вегетации различных эфирноносных растений. К их числу относятся проведенные нами работы по изучению качественного и количественного состава монотерпеновых компонентов эфирных масел растений рода *Artemisia* [1-3]. Причём, многочисленные исследования в области их биосинтеза ограничиваются конкретными доминирующими компонентами в рамках какого-либо таксона-носителя для практических целей [4,5]. В то же время эти исследования не базируются на единой концепции общности происходящих процессов, но потребность в этом назрела. Из работ Г.В. Ходакова с сотрудниками [1-3] и других авторов [6] следует возможность разработки единой концепции биосинтеза а-, моно- и бициклических монотерпеновых углеводородов в формате модельных представлений о некоторых особенностях динамики их репродукции в жизненном цикле растений-эфироносов.

Цель работы: разработать единую кинетическую модель взаимосвязанных превращений монотерпеновых углеводородов в вегетативных органах растений некоторых видов рода *Artemisia* (*A.abrotanum*, *A.dracuncululus*, *A.annua*, *A.scoparia*, *A.taurica*, *A.glauca*) на основе знаний исчерпывающего качественного и количественного содержания компонентов эфирных масел с установлением кинетических констант проходящих процессов.

Предварительно нами сформирована кинетическая схема, которая показывает взаимосвязь превращений исходных и промежуточных веществ с последующим образованием всех типов монотерпенов. В схеме отражено

накопление в изучаемых растениях не конкретных соединений, а обобщающих структур (а-, моно- и бициклических) (табл. 1) за счёт соответствующего одностадийного сочленения карбкатиона диметилаллила (X), карбкатиона изопентила (Y) и изопрена (B). Схема как формальное описание биосинтеза монотерпеновых соединений не требует предположений о свойствах участников (компонентов) этого процесса [7]. Но раскрытие механизма биосинтеза требует детализации отдельных его стадий, равно как и проведение кинетических исследований результатов биосинтеза.



X2: алифатические монотерпены;
 Z: бициклические монотерпены;
 Y: карбкатион изопентила;
 B: изопрен;

Y2: моноциклические монотерпены;
 X: карбкатион диметилаллила;
 A: глюкоза; R: мевалонат;
 k_i, k_{r_i}: кинетические константы.

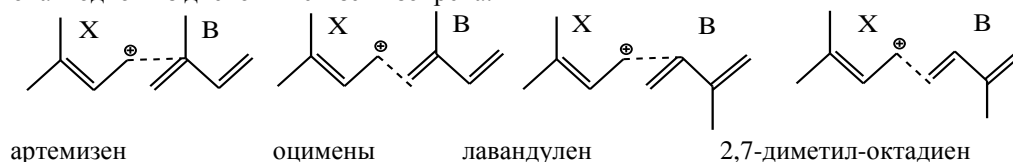
Таблица 1 – Перечень компонентов эфирного масла растений рода *Artemisia*, распределенных по степени циклизации монотерпенов

| Тип циклизации монотерпеновых углеводов | Перечень монотерпеновых компонентов эфирных масел растений рода <i>Artemisia</i> |
|---|---|
| 1 | 2 |
| <i>A.abrotanum</i> | |
| алифатические (X2) | Мирцен; транс-Оцимен; Линалоол; Геранилизобутират. |
| моноциклические (Y2) | α –Терпинен; n-Цимен; Лимонен; 1,8-Цинеол; γ-Терпинен; Терпинолен; n-Мент-2-ен-1-ол; n-Мент-1-ен-8-ол; Терпинен-4-ол; α –Терпинеол; Мент-1,5-диен-7-ол; цис-Карвон; транс-Карвеол; α –Терпенилацетат; транс-Карвеилацетат. |
| бициклические (Z) | Трициклен; α-Пинен; Камфен; Сабинен; β-Пинен; транс-Сабиненгидрат; цис-Сабиненгидрат; Камфора; Сабинокетон; 2(10)-Пинен-3-он; Вербенол; Борнеол; Пинокарвон; α-Туйеналь; Миртенол; Миртеналь; 3(10)-Карен-2-ол; Вербенолацетат. |
| <i>A.annua</i> | |
| алифатические (X2) | Мирцен; Йомоги спирт; Дигидроагетол; Артемизия кетон; Артемизия спирт; 2-Метил-6-метил-1,7-октадиен-3-он; 2,6-Диметил-1,5,7-Октатриен-3-ол; Лавандулол; 3,3,6-Триметил-1,5-гептадиен-4-он. |
| моноциклические (Y2) | α –Терпинен; Лимонен; 1,8-Цинеол; γ-Терпинен; 2,8-Ментадиен-1-ол; Терпинен-4-ол; α –Терпинеол; Тимол; Карвакрол. |
| бициклические (Z) | α-Пинен; Сабинен; β-Пинен; транс-Сабиненгидрат; Камфен; цис-Сабиненгидрат; α –Туйон; транс-Пинокарвеол; Камфора; Пинокарвон; 2(10)-Пинен-3-он; Борнеол; Миртеналь. |
| <i>A.dracunculus</i> | |
| алифатические (X2) | Мирцен; транс-Оцимен; цис-Оцимен; Артемизия кетон; Линалоол; алло-Оцимен; Цитронеллаль; Цитронеллол; Линалилацетат; Метилгеранат; Цитронеллилацетат; Нерилацетат; Геранилацетат. |
| моноциклические (Y2) | α-Терпинен; n-Цимен; Лимонен; γ-Терпинен; Терпинолен; цис-Мент-2-ен-1-ол; транс-Мент-2-ен-1-ол; Терпинен-4-ол; α-Терпинеол; транс-Пиперитол; цис-Пиперитол; Тимол; Карвакрол. |
| бициклические (Z) | α-Туйен; α-Пинен; Сабинен; β-Пинен; транс-Сабиненгидрат; цис-Сабиненгидрат; Камфора; Борнилацетат. |
| <i>A.glauca</i> | |
| алифатические (X2) | Артемизия кетон. |
| моноциклические (Y2) | Лимонен; β-Феландрен; Цинеол; γ-Терпинен; n-Цимен; Терпинолен. |
| бициклические (Z) | α-Пинен; Камфен; β-пинен; Сабинен; Δ ³ -карен; α-туйон. |

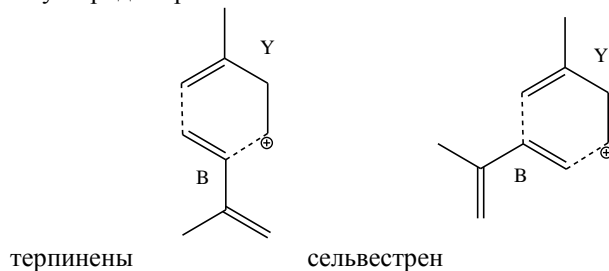
Продолжение таблицы 1

| 1 | 2 |
|----------------------|---|
| <i>A. taurica</i> | |
| алифатические (X2) | Мирцен; 5(E)-2,6-диметил-окта-1,5,7-триен-3-ен. |
| моноциклические (Y2) | n-цимен; лимонен; 1,8-цинеол; γ -терпинен; Терпинен-4-ол; α -терпинеол; Цис-п-мент-2-ен-7-ол; Куминовый спирт; n-изопропилбензальдегид; 1,5,5-триметил-6-метил-циклогексен-1; Карвон; Тимол. |
| бициклические (Z) | α -пинен; Камфен; Сабинен; β -пинен; Карен; α -туйон; β -туйон; 2(3)-туйон-10-он; Цис-пинокарвеол; Транс-пинокарвеол; Сабинол; Камфора; Изотуйол; Сабинокетон; Пинокарвон; Вербенол; 2(10)-пинен-3-он; Борнеол; α -туйеналь; Миртенол. |
| <i>A. scoparia</i> | |
| алифатические (X2) | Мирцен; транс-Оцимен; цис-Оцимен; Линалоол. |
| моноциклические (Y2) | Лимонен; 1,8-Цинеол; Тимол. |
| бициклические (Z) | α -Пинен; Сабинен; β -Пинен. |

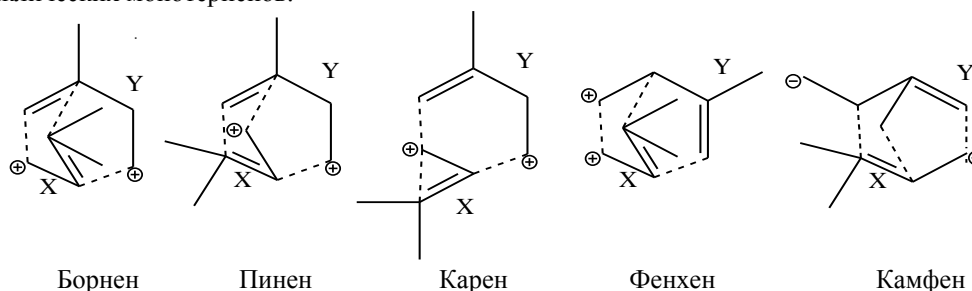
К группе алифатических монотерпенов (X2) относятся вещества, которые образованы сочленением X и изопрена, причем разнообразие углеродного каркаса формируется за счет различного присоединения карбониевого иона к одной из диеновых связей изопрена.



В группу моноциклических монотерпенов (Y2) включены лишь циклогексановые производные как наиболее распространённые в растительном мире. По структуре углеродного каркаса они являются результатом сочленения Y с изопреном, который сопровождается образованием двух связей за счёт участия двух активных центров на концевых атомах углерода карбкатиона Y.



Группа бициклических монотерпенов (Z) представляет собой химические соединения различных типов, каждый имеет собственное название, за счет соответствующего сочленения X и Y для получения углеводородной основы бициклических монотерпенов.



Для выявления кинетических и концентрационных соотношений между представленными в схеме агентами нами сделаны некоторые допущения. Образование промежуточных продуктов X и Y происходит двумя путями: из глюкозы [8] и мевалоната [9,10]. Последующее сочленение каждого из них с изопреном (B) приводит к получению монотерпенов алифатического (X2) и моноциклического (Y2) строения I ряда – для глюкозы и II ряда – для мевалоната.

Образование бициклических монотерпенов (Z) осуществляется за счёт сочленения X и Y из разных биосинтетических рядов. Такое сочленение хорошо согласуется с экспериментальными данными по обнаружению одной радиоактивной метки из [2-¹⁴C]-мевалоновой кислоты в шестом положении для камфоры и указывает на включение её преимущественно через Y [11].

Содержания в растениях глюкозы (**A**), мевалоната (**R**) и изопрена (**B**) приняты постоянными во времени и их образования описываются уравнениями нулевого порядка, тогда как синтез **X2** и **Y2** с участием изопрена (**B**) относится к реакциям псевдо-первого порядка, а синтез **Z** относится к реакциям второго порядка. Промежуточные продукты **X** и **Y** в каждом ряду находятся в равновесных (стационарных) соотношениях.

Представленной кинетической схеме можно поставить в соответствие кинетические уравнения и уравнения материального баланса:

1) для воспроизводства вещества **X** по первому пути его биосинтеза с поддержанием равновесной концентрации $[X]_{01}$ от его источника **A** (глюкозы)

$$[X]_{01} + [Y]_{01} = k_0 \cdot A \cdot t, \tag{1}$$

2) для воспроизводства вещества **Y** по второму пути его биосинтеза с поддержанием равновесной концентрации $[Y]_{02}$ от его источника **R** (мевалоната):

$$[Y]_{02} + [X]_{02} = k_1 \cdot R \cdot t, \tag{2}$$

где **t** – фактор времени.

3) Материальный баланс описывается также уравнениями:

$$k_1 \cdot R \cdot t = (k_{24} + 1) \cdot [X]_{02} = \frac{k_{24} + 1}{k_{24}} [Y]_{02}$$

$$k_0 \cdot A \cdot t = (k_{24} + 1) [X]_{01} = \frac{k_{24} + 1}{k_{24}} [Y]_{01}, \tag{3}$$

где

$$k_{24} = k_2/k_4 = [Y]_{02}/[X]_{02} = [Y]_{01}/[X]_{01}. \tag{4}$$

Кроме того, при наложении условий, что стадии $[Y] \rightarrow Y2$ и $[X] \rightarrow X2$ являются замедленными ($k_2+k_4 \gg kr_1$, $k_2+k_4 \gg kr_2$) и вещество **B** (изопрен) всегда избыточно (т.е., эти стадии проходят как реакции псевдо-первого порядка), получаются кинетические уравнения, соответствующие отдельным похожим кинетическим схемам, рассмотренным в [7]:

$$\frac{dX2}{dt} \cong \frac{kr_1 \cdot (B - X2)}{1 + \frac{kr_1 \cdot (B - X2)}{k_2}} \cdot [X] \cong \frac{k_2 \cdot kr_1 (B - X2)}{k_2 + kr_1 \cdot (B - X2)} \cdot \left\{ \frac{k_0 \cdot A + k_1 \cdot R}{k_{24} + 1} \cdot t - Z \right\}$$

$$\frac{dY2}{dt} \cong k_{24} \cdot \frac{kr_2 \cdot (B - Y2)}{1 + \frac{kr_2 \cdot (B - Y2)}{k_4}} \cdot [X] \cong k_{24} \cdot \frac{k_4 \cdot kr_2 (B - Y2)}{k_4 + kr_2 \cdot (B - Y2)} \cdot \left\{ \frac{k_0 \cdot A + k_1 \cdot R}{k_{24} + 1} \cdot t - Z \right\}$$

$$\frac{dZ}{dt} \cong k_3 \cdot \left(\frac{k_0 \cdot A \cdot t}{k_{24} + 1} - Z \right) \cdot \left(\frac{k_1 \cdot R \cdot t}{k_{24} + 1} - Z \right) \tag{5}$$

где

$$[X]_{01} + [X]_{02} \equiv [X]$$

$$[Y]_{01} + [Y]_{02} \equiv [Y] \tag{6}$$

Система дифференциальных уравнений может далее решаться численным методом Рунге-Кутты четвертого порядка [12,13].

Для выполнения алгоритма их решения произведён выбор начальных условий по фактору времени (**t**₀), содержанию монотерпеновых углеводов (**X2**₀, **Y2**₀, **Z**₀), параметрическим значениям величин содержания веществ **A**, **R**, **B** и констант **k_i**, **kr_i** (табл. 2). Содержание вещества **A** принято за единичную, т.е. концентрации всех реагентов по отношению к нему являются безразмерными. Фактор времени также величина безразмерная как часть периода вегетации.

Таблица 2 – Начальные условия и параметры кинетических уравнений (5) при их решении применительно к экспериментальным данным

| Параметры в кинетических уравнениях | Растительные виды рода <i>Artemisia</i> | | | | | |
|---|---|-----------------------|-----------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| | <i>A. abrotanum</i> | <i>A. dracunculus</i> | <i>A. annua</i> | <i>A. scoparia</i> | <i>A. taurica</i> | <i>A. glauca</i> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Начальные условия | | | | | | |
| t ₀ | 0.021 | 0 | 0.125 | 0 | 1.25·10 ⁻⁴ | 0 |
| X2 ₀ | 0.450 | 0.075 | 0 | 0.007 | 1.25·10 ⁻³ | 0.0075 |
| Y2 ₀ | 0.500 | 0.215 | 0.075 | 0.010 | 2.00·10 ⁻⁴ | 0.7250 |
| Z ₀ | 0.885 | 0.350 | 0.0125 | 0.0075 | 1.25·10 ⁻³ | 0.250 |
| Содержание исходных веществ на единицу глюкозы (г/г) | | | | | | |
| A | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| R | 0.85 | 0.75 | 0.75 | 0.85 | 0.85 | 0.75 |
| B | 0.125 | 0.65 | 1.75 | 0.125 | 0.125 | 0.95 |

Продолжение таблицы 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|--------|--------------------|-----------------------|-------|---------------------|-------------------|
| Кинетические константы | | | | | | |
| k_0 | 6.85 | 1.50 | 1.50 | 5.25 | 1.725 | 1.50 |
| k_1 | 0.512 | 0.751 | 0.251 | 0.112 | 0.212 | 0.751 |
| k_2 | 8.500 | 6.125 | 7.500 | 8.500 | 1.250 | 6.125 |
| k_3 | 1.750 | 0.500 | 20.00 | 25.85 | 3.000 | 0.25 |
| k_4 | 3.375 | 1.500 | 1.500 | 4.375 | 10.375 | 1.50 |
| kr_1 | 0.150 | 0.750 | 0.025 | 0.785 | 0.225 | 0.025 |
| kr_2 | 0.850 | 0.175 | 0.125 | 0.025 | 0.250 | 6.950 |
| k_{24} | 2.519 | 4.083 | 5.00 | 1.943 | 0.120 | 4.083 |
| Скорость рассеивания монотерпенов в окружающую среду (t^{-1}) | | | | | | |
| s_1 | 0.0125 | $5 \cdot 10^{-6}$ | $5.125 \cdot 10^{-4}$ | 0.035 | $1.5 \cdot 10^{-3}$ | $5 \cdot 10^{-3}$ |
| s_2 | 0 | 0.105 | 0.125 | 0.001 | 0 | $5 \cdot 10^{-4}$ |
| s_3 | 0.125 | $12 \cdot 10^{-6}$ | $1.2 \cdot 10^{-3}$ | 0.015 | $2 \cdot 10^{-3}$ | 0.025 |

Решения уравнений (5) методом Рунге-Кутты четвёртого порядка получены с помощью программ Excel, MathCad [14,15] в операционной системе Windows 7.0 в виде динамики графических соотношений между алифатическими, моноциклическими и бициклическими монотерпеновыми углеводородами (см. рис. 1).

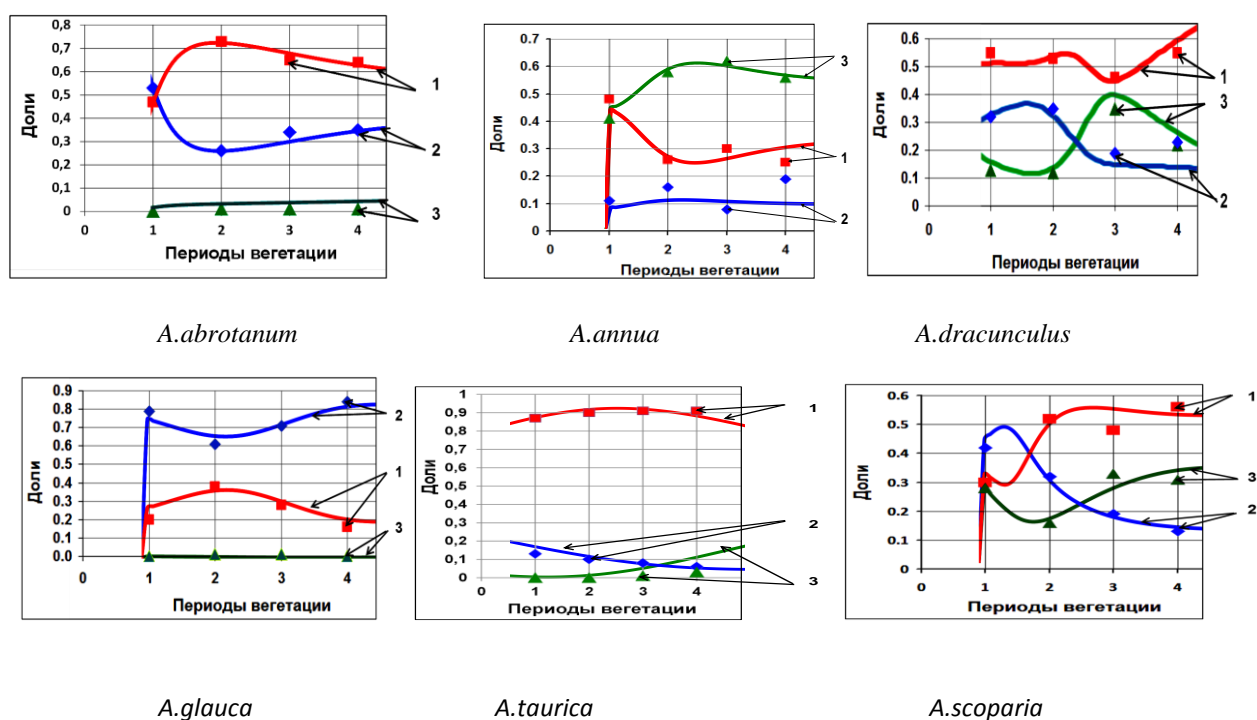


Рисунок 1 – Совмещённые экспериментальные данные накопления а-, моно- и бициклических монотерпенов некоторых представителей рода *Artemisia* и результаты решения кинетических уравнений с тремя переменными: 1 – алифатические монотерпены (a_x); 2 – моноциклические монотерпены (a_y); 3 – бициклические монотерпены (a_z).

В значения рассчитанных величин концентраций X_2 , Y_2 , Z вносились поправки ($s \cdot t$) на снижение их реального содержания (**real**) вследствие частичного их удаления (рассеивания) из растения в окружающую среду согласно формулам (7) и далее проводился перерасчёт их остатков на массовые доли (a_x ; a_y ; a_z) согласно формулам (8):

$$X_2(\text{real}) = X_2 - s_1 \cdot t$$

$$Y_2(\text{real}) = Y_2 - s_2 \cdot t$$

$$Z(\text{real}) = Z - s_3 \cdot t$$

(7)

$$\begin{aligned}
 a_x(\text{real}) &= \frac{X2(\text{real})}{X2(\text{real}) + Y2(\text{real}) + Z(\text{real})} \\
 a_y(\text{real}) &= \frac{Y2(\text{real})}{X2(\text{real}) + Y2(\text{real}) + Z(\text{real})} \\
 a_z(\text{real}) &= \frac{Z(\text{real})}{X2(\text{real}) + Y2(\text{real}) + Z(\text{real})}
 \end{aligned}
 \tag{8}$$

На рисунке 1 представлены графики с начальными участками кривых для рассчитанных величин a_x , a_y , a_z (**real**) и нанесёнными на них экспериментальными массовыми соотношениями между а-, моно- и бициклическими монотерпеновыми углеводородами (a_1 , a_2 , a_3) в некоторых растениях рода *Artemisia* на основании таблицы 3.

Таблица 3 – Экспериментальные данные динамики накопления а-, моно- и бициклических монотерпенов некоторых растений рода *Artemisia*

| Степень циклизации монотерпеновых углеводородов | Экспериментальные значения a_i в периоды вегетации | | | | Литература |
|---|--|--------------|-------------------|------------------|------------|
| | Начало вегетации | Бутони зация | Массовое цветение | Созревание семян | |
| <i>A.abrotanum</i> | | | | | |
| X2 (a_1) | 0 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | [2] |
| Y2 (a_2) | 0,53 | 0,26 | 0,34 | 0,35 | |
| Z (a_3) | 0,47 | 0,73 | 0,65 | 0,64 | |
| <i>A.annua</i> | | | | | |
| X2 (a_1) | 0,41 | 0,58 | 0,62 | 0,56 | [3] |
| Y2 (a_2) | 0,11 | 0,16 | 0,08 | 0,19 | |
| Z (a_3) | 0,48 | 0,26 | 0,30 | 0,25 | |
| <i>A.dracunculus</i> | | | | | |
| X2 (a_1) | 0,32 | 0,35 | 0,19 | 0,23 | [2] |
| Y2 (a_2) | 0,13 | 0,12 | 0,35 | 0,22 | |
| Z (a_3) | 0,55 | 0,53 | 0,46 | 0,55 | |
| <i>A.glauca</i> | | | | | |
| X2 (a_1) | 0 | 0,01 | 0,01 | 0 | [6] |
| Y2 (a_2) | 0,79 | 0,61 | 0,71 | 0,91 | |
| Z (a_3) | 0,20 | 0,38 | 0,28 | 0,16 | |
| <i>A.taurica</i> | | | | | |
| X2 (a_1) | 0 | 0 | 0,01 | 0,03 | [1] |
| Y2 (a_2) | 0,13 | 0,10 | 0,08 | 0,06 | |
| Z (a_3) | 0,87 | 0,90 | 0,91 | 0,91 | |
| <i>A.scoparia</i> | | | | | |
| X2 (a_1) | 0,28 | 0,16 | 0,33 | 0,31 | [3] |
| Y2 (a_2) | 0,42 | 0,32 | 0,19 | 0,13 | |
| Z (a_3) | 0,30 | 0,52 | 0,48 | 0,56 | |

a_1 , a_2 , a_3 – экспериментальные массовые доли групп а-, моно- и бициклических монотерпенов (**X2**, **Y2**, **Z**) согласно таблицы 1.

Таким образом, начальные участки рассчитанных кривых выполняют роль линий тренда в области экспериментальных точек. Графики представляют собой (см. рис. 1) решения системы кинетических уравнений с тремя переменными (5) как три линии в декартовой системе координат, совмещенные с экспериментальными данными, обозначенными в виде точек в той же системе координат. Решения кинетических уравнений для конкретного растения производились с подборкой кинетических констант для совмещения полученных линий с экспериментальными данными.

Ход графических линий как линий тренда указывает на возможность кинетически охарактеризовать растительные виды по графическим отображениям продуктивности их в отношении исследованных групп терпеновых углеводородов (шесть видов имеют достаточно чёткие шесть графических различий), а также сопоставлять эффективные константы процессов в кинетической схеме для объяснения этих различий. Например, принятые константы скорости производства бициклических (k_3) вида *A.annua* и *A.scoparia* значительно превышают их значения для других видов (см. табл. 2). Однако кривые вида *A.annua* для (**Z**) не находятся сверху координатной плоскости (см. рис. 1), остальные кинетические параметры для них в разы меньше, чем для вида *A.scoparia*, что, возможно, определяет различия хода кривых на графиках.

Представляет интерес процедура подбора графических решений системы уравнений (5) для отдельных представителей терпеновых углеводородов (см. табл. 1) с тем, чтобы необходимые параметрические величины в них показали возможные соотношения кинетических констант для единого биосинтетического процесса.

Вывод. Разработана единая кинетическая модель природного биосинтеза монотерпенов химических превращений базисных веществ (глюкозы, изопрена, мевалоната) с их дальнейшим распространением в природную среду, предложен способ характеристики растительные виды по графическим отображениям их продуктивности в отношении групп терпеновых углеводородов и метод определения кинетических констант природных процессов их биосинтеза. Работа по использованию разработанной модели будет продолжена.

Список литературы / References:

1. Ходаков Г.В., Котиков И.В. Компонентный состав эфирного масла *Artemisia taurica*. *Химия природ. соедин.*, 2008, № 2, с. 205-206. [Khodakov G.V., Kotikov I.V. Component composition of essential oil from *Artemisia taurica*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 2008, no. 2, pp. 205-206. (In Russ.)]
2. Ходаков Г.В., Котиков И.В., Панковецкий В.Н. Компонентный состав эфирного масла *Artemisia abrotanum* и *Artemisia dracunculus*. *Химия природ. соедин.*, 2009, № 6, с. 755-758. [Khodakov G.V., Kotikov I.V., Pankovetski V.N. Component composition of essential oil from *Artemisia taurica*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 2009, no. 6, pp. 755-758. (In Russ.)]
3. Ходаков Г.В., Котиков И.В. Компонентный состав эфирного масла *Artemisia annua* и *Artemisia scoraria*. *Химия природ. соедин.*, 2009, № 6, с. 759-761. [Khodakov G.V., Kotikov I.V. Component composition of essential oil from *Artemisia annua* и *Artemisia scoraria*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 2008, no. 2, pp. 759-761. (In Russ.)]
4. Лолойко А.А., Петришина Н.Н., Невкрытая Н.В., Марченко М.П. Особенности биосинтеза эфирного масла в семенном потомстве полыни эстрагон (*Artemisia dracunculus*). *Экосистемы, их оптимизация и охрана*, 2011, вып. 4, с. 116-122. [Loloiko A.A., Petrishina N.N., Nevkritaya N.V., Martchenko M.P. Features of biosynthesis of essential oil in the seed progeny of *Artemisia dracunculus*. *Ecosystems, their optimization and protection*, 2011, vol. 4, pp. 116-122. (In Russ.)]
5. Кинтя П.К., Фадеев Ю.М., Акимов Ю.А. *Терпеноиды растений*. Кишинев, Штиинца, 1990, 152 с. [Kintya P.K., Fadeev Yu.M., Akimov Yu.A. *Terpenoids of plants*, Kishinev, 1990, 152 p. (In Russ.)]
6. Полянская Е.В., Королюк Е.А., Ткачев А.В. Состав эфирного масла из полыни *Glauca* из Западной Сибири. *Химия природ. соедин.*, 2007, № 5, с. 544-547. [Polyanski E.V., Korolyuk E.A., Tkatchev A.V. The composition of essential oil from *Artemisia Glauca* from Western Siberia. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 2007, no. 5, pp. 544-547. (In Russ.)]
7. Шмид Р., Сапунов В.Н. *Неформальная кинетика. В поисках путей химических реакций*. М.: Мир, 1985, 264 с. [Shmit R., Sapunov V.N. *Informal kinetics. In search of ways of chemical reactions*. М., 1985, 264 p. (In Russ.)]
8. Rohmer M. The discovery of a mevalonate-independent pathway for isoprenoid biosynthesis in bacteria, algae and higher plants. *Nat. Prod. Rep.*, 1999, vol. 16, pp. 565-574.
9. Porter J.W. Enzymatic synthesis of carotenoid and related compounds. *Pure Appl. Chem.*, 1969, vol. 20, pp. 449-481.
10. Britton G. *Carotenoids: Biosynthesis and Metabolism*, 1998, vol. 3, 414 p.
11. Barton D., Ollis W.D. *The Synthesis and Reactions of Organic Compounds. Biological compounds*, 1979, vol. 5, 736 p.
12. Дьяконов В.П. *Система MathCad: справочник*. М.: Радио и связь, 1993, 128 с. [(In Russ.)]
13. Брановицкая С.В., Медведев Р.В., Фиалков Ю.Я. *Вычислительная математика в химии и химической технологии*. К.: Вища школа, 1986, 216 с. [Bronevitskaja S.V., Medvedev R.V., Fialkov Yu.Ja. *Calculus mathematics in Chemistry and Chemical Technology*. К., 1986, 216 p. (In Russ.)]
14. *MathCad 6.0 Plus. Финансовые, инженерные и научные расчёты в среде Windows 95*. М., Филинь, 1997, 712 с. [Mathcad. *User's Guide MathCad 6.0, Mathcad PLUS 6.0*. М., Filin, 1997, 712 p. (In Russ.)]
15. Ларсен Р.У. *Инженерные расчёты в Excel*. М.: Вильямс, 2002, 544 с. [Larsen R.W. *Engineering with Excel*, М., 2002, 544 p. (In Russ.)]