УСПЕХИ ХИМИИ

Т. LVII 1988 Вып. 4

УДК 547.953

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ

Богомолов О. В., Каплун А. П., Швец В. И.

Обобщены достижения в области синтеза модифицированных глицерофосфолипидов различного строения. Предпринята попытка обобщенной классификации этих соединений. Рассмотрены вопросы, связанные с препаративностью различных методов синтеза.

Библиография — 233 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение 684
II. Классификация и стратегия получения модифицированных глицерофосфолипидов 684
III. Модифицированные жирные кислоты 687
IV. Общие приемы синтеза модифицированных глицерофосфолипидов . . . 691

I. ВВЕДЕНИЕ

Бурное развитие биоорганической химии последних десятилетий привело к созданию препаративных методов синтеза практически всех основных классов веществ, составляющих живые организмы, в том числе и глицерофосфолипидов (ФЛ) [1]. Однако задачи, стоящие перед исследователями, все чаще требуют использования модифицированных ФЛ. Область использования модифицированных ФЛ обширна. Они являются инструментом для исследования: а) метаболизма отдельных представителей ФЛ [2]; б) молекулярной организации субмолекулярных структур, в состав которых входят ФЛ (мембран, липопротеинов плазмы крови и т. д.) и процессов, происходящих в них [3—15]; в) ферментов, связанных с метаболизмом ФЛ [16—25]; кроме этого, некоторые представители модифицированных ФЛ представляют интерес в качестве потенциальных терапевтических средств [26—31], а ряд аналогов ФЛ, которые могут быть иммобилизованы на твердых носителях — в качестве лигандов в аффинной хроматографии для выделения различных белков, имеющих сродство к ФЛ [32—39].

В принципе, для получения модифицированных ФЛ можно использовать традиционные методы синтеза ФЛ [1], однако, в большинстве случаев требуются специальные методики, учитывающие специфику как метки, так и метода их дальнейшего применения. Относительная труднодоступность большинства меток также накладывает отпечаток на стратегию синтеза. Предпочтительным считается введение метки на последних стадиях синтеза, что уменьшает возможность модификации метки (являющейся, как правило, лабильной) в процессе синтеза и позволяет экономно расходовать меченые полупродукты.

II. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТРАТЕГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ

Термин модифицированные ФЛ объединяет многочисленную группу соединений с очень разнообразной структурой, поэтому прежде чем рассматривать методы получения модифицированных ФЛ, необходимо остановиться на их классификации.

Классифицировать модифицированные ФЛ можно по различным признакам: по целям модификации (и, следовательно, по способу их дальнейшего использования), по месту модификации и по виду модификации (по типу метки).

По целям модификации можно выделить два типа модифицированных ФЛ: меченые ФЛ (как правило, ФЛ природной структуры, содержащие метку или репортерную группу; используются обычно в качестве липид-специфических зондов (или меток), близко имитирующих по своим свойствам соответствующие природные липиды) и структурные аналоги ФЛ (ФЛ, в которых изменена структура гидрофобной или полярной частей молекулы и/или тип химической связи между ними с целью придания им свойств, отличных от природных ФЛ).

Меченые ФЛ можно подразделить по типу метки на радиоизотопномеченые, спин-меченые (имеющие в своем составе стабильные нитроксильные радикалы), флуоресцентно-меченые, фотореактивно-меченые (содержат фотоактивируемые группы), ФЛ с ЯМР-метками (наблюдаемыми с помощью ЯМР-спектроскопии) и ФЛ с электроноплотными метками.

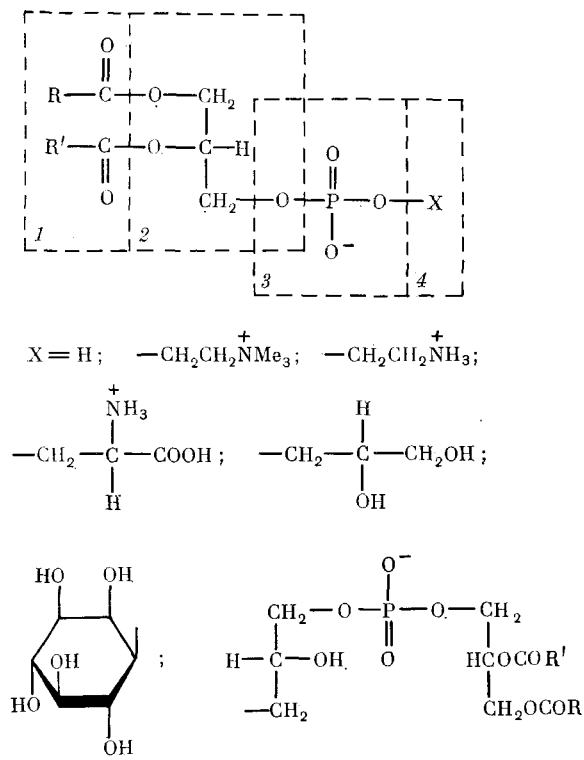


Рис. 1. Возможные места модификации ФЛ: *1* — гидрофобная часть (ацильные остатки); *2* — глицериновый остаток; *3* — фосфоди/фосфомоноэфирная группа; *4* — полярная компонента

По месту модификации все модифицированные ФЛ делятся на два класса: 1) производные липидов природной структуры (в этот класс входят большинство меченых ФЛ); 2) ФЛ с измененным «скелетом». Первые, в свою очередь, подразделяются на ФЛ, модифицированные по гидрофобной или по полярной части (рис. 1), а вторые — на: производные 2-глицерофосфата [25, 40—42]; ФЛ, модифицированные по глицериновому остатку [16, 20, 21, 43—54], и ФЛ, модифицированные по фосфоэфирной группе [55—71].

В общем случае получение модифицированных ФЛ сводится к синтезу исходных соединений и их взаимодействию (ключевая стадия). Исходные вещества для синтеза модифицированных ФЛ можно разделить на два типа: структуры, несущие метку (или модифицированный фрагмент) — модифицирующие соединения; и «скелетные» структуры, определяющие тип требуемого ФЛ и место метки в его молекуле.

Нотация ссылок по синтезу модифицированных ФЛ и ЖК *Таблица 1*

ФЛ	№№ п/п	Метки						Структурные аналоги			
		флуоресцентные	спиновые	фотореактивные	радиоизотопные	ЯМР	электронноплотные	производные 3-глицерофосфата	производные 2-глицерофосфата	модифицир. по глицериновому остатку	модифицир. по фосфоэфирной группе
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ФХ	1	3, 5, 7—11, 19, 74—76, 78—81, 85, 87, 88, 90, 92—99, 101—104, 106—111, 182, 213	17, 113, 114, 117, 121, 122, 125, 127, 129, 186—188	4, 11—14, 131—142, 144, 182, 202	4, 11, 18, 23, 104, 132, 134, 136, 138, 139, 146, 147, 182, 189, 191, 202, 225, 227, 228	144, 151, 158—160, 190, 209, 224, 226, 227	161	2, 32—38, 55, 162—169, 183, 185, 192, 217, 218	16, 25, 40—42, 44	16, 20, 21, 43—48, 51, 53	15, 16, 24, 44, 55, 61, 63, 66, 67, 70, 71, 231,232
ФЭ	2	6, 78 87, 88, 99,, 104, 109, 170—172, 174, 177, 180, 181, 193, 200, 201	115, 116, 118, 119, 129, 175, 188, 199, 207	12, 131, 135, 137, 178	22, 72, 146, 189, 211, 212	—	204	26, 27, 39, 164, 165, 176, 179, 214,215, 216—219, 222	40	20, 21, 53, 54	60, 62, 63, 67, 71
ФС	3	18, 99, 173	129, 175, 187, 188	—	18, 189, 197, 212	210	—	176	—	52	—
ФГ	4	7, 99	188	194	—	—	—	—	—	—	—
ФН	5	77, 88, 99, 195, 196	17, 120, 175, 196	—	73	—	—	—	—	—	—
ДФГ	6	88	123, 184, 198	203	—	—	—	—	—	—	—
ФК	7	7, 99, 105, 109, 170	186—188, 205—207	—	189	—	—	28—31, 58,59, 164, 165, 220, 221, 223	—	49, 50, 65, 68	56—59, 64, 65, 67—69, 231
ЖК	8	3, 5, 74, 82—84, 86, 89—96, 100—102, 110, 111	17, 112, 113, 124—128, 130, 207	131—134, 136—140, 142—144	132, 134, 136, 138, 139, 142, 143, 145, 148—150, 152, 156, 157	144, 151, 152—155, 158	161	—	—	—	—

По стратегии методы получения модифицированных ФЛ условно разделяют на синтетические (сборка молекулы ФЛ из элементарных составных частей: глицерина, жирных кислот и т. д.), полусинтетические (модификация природных ФЛ с помощью химических и ферментативных реакций) и биологические. Наибольшей эффективностью отличаются полусинтетические методы, поэтому в настоящее время они чаще используются для модификации ФЛ. Но в ряде случаев, например, при получении ФЛ, модифицированных по глицериновому остатку [16, 20, 21, 43–54], по фосфоэфирной группе [16, 22–24, 44, 55–72] или изомерных ФЛ [16, 25, 40–42, 44], необходим полный химический синтез. Биологические методы реже используются в препаративных целях [73], поэтому мы ограничимся рассмотрением первых двух, наиболее употребительных, методов модификации ФЛ.

Для удобства работы с данным обзором и для сокращения его объема мы предлагаем следующую индексацию ссылок. Каждой ссылке по синтезу модифицированных ФЛ присваивается четырехзначное число (в списке литературы пишется в конце ссылки в угловых скобках), указывающее структуру и способ получения модифицированного ФЛ (см. табл. 1 и список литературы). Первая цифра указывает на класс ФЛ, вторая — на тип модификации (вертикальные столбцы в табл. 1 с номерами от 0 до 9), третья — на место модификации (в соответствии с рис. 1). Четвертую цифру мы ввели для того, чтобы отразить, по возможности, место ключевой стадии (обычно реакции введения модифицирующего фрагмента) при получении модифицированного ФЛ (рис. 2).

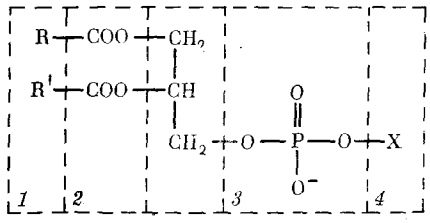


Рис. 2. Типы ключевых реакций при получении модифицированных ФЛ в зависимости от места их протекания: *1* — реакции в углеводородной цепи ацильных остатков ФЛ; *2* — образование сложноэфирных (тиоэфирных, амидных или др.) связей; *3* — фосфорилирование и реакции производных фосфора (III); *4* — реакции в полярной головке ФЛ

Так, например, обозначение ⟨2044⟩ соответствует получению фосфатидилэтаноломина (ФЭ), флуоресцентно-меченого по полярной части, ключевая стадия — реакция в полярной головке (очевидно N-алкилирование или N-ацилирование).

Таким образом, по табл. 1 можно легко найти ссылки по данному признаку, а в списке литературы оказываются зашифрованными сведения о содержании той или иной работы.

III. МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Одним из основных типов исходных соединений, несущих модифицированный фрагмент (или метку), являются модифицированные (меченые) жирные кислоты (ЖК). В синтезе модифицированных ФЛ наиболее широко используются флуоресцентно-меченые, спин-меченые и фотореактивно-меченые ЖК (табл. 2), а также изотопно-меченые ЖК.

Одним из общих и широко применяемых методов введения изотопных меток (^2H, ^3H) в углеводородную цепь ЖК является гидрирование ненасыщенных кислот в атмосфере $^2H_2$ или $^3H_2$. При этом можно получить как насыщение ЖК [145–147], так и полностью *цис*-моно- или полиеновые ЖК, исходя из соответствующих ацетиленовых кислот, гидрируя их на катализаторе Линдлара [134, 145].

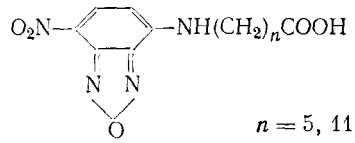
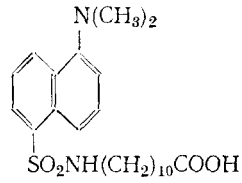
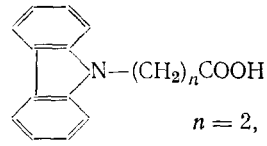
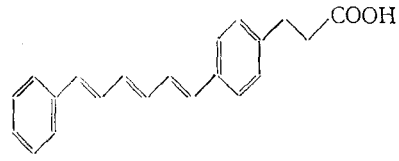
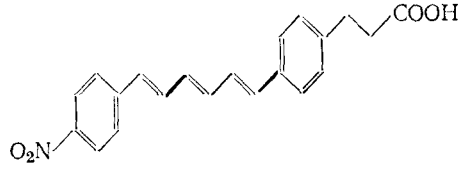
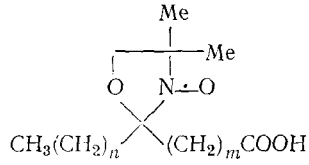
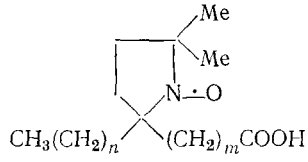
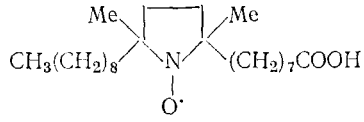
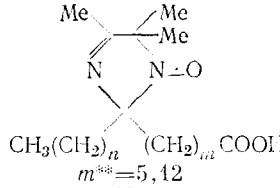
Замену атомов ^1H на радиоактивный изотоп ^3H можно осуществить также методом гетерогенного каталитического изотопного обмена с газообразным тритием [148, 149] или методом термической активации трития [132]. При этом получаются неопределенно-меченные тритием ЖК. В случае дейтерия использование метода гетерогенного каталитического изотопного обмена позволяет получать пердейтерированные ЖК с изотопной чистотой более 99% [150, 151].

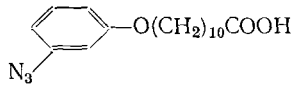
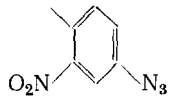
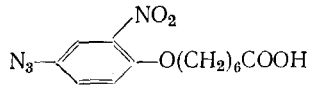
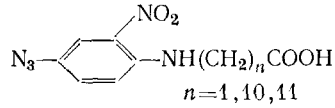
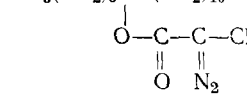
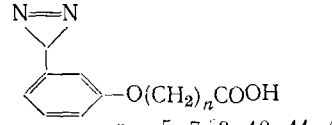
Таблица 2

Меченые карбоновые кислоты, наиболее перспективные в синтезе модифицированных ФЛ

Название	Формула	Ссылки
	Флуоресцентно-меченые	
α-Паринаровая	$(CH_2)_7COOH$	[74—79]
β-Паринаровая	$(CH_2)_7COOH$	[74—76, 78, 80]
ω-(2-Антроил)карбоновые	$-CO(CH_2)_nCOOH$ $n = 2,5, 7, 10$	[81—84]
ω-(2-Антрил)карбоновые	$-(CH_2)_mCOOH$ $m = 2, 3, 4, 6, 8, 11, 13, 16$	[7, 82, 89—91]
ω-(9-Антрил)карбоновые	$CH_2(CH_2)_nCOOH$ $n = 1, 3$	[89]
9(10)-Антрилстеариновая	$CH_3(CH_2)_7\overbrace{\underbrace{CH—CH}_{An\,*}}^{H}(CH_2)_7COOH$	[85—88]
ω-(9-Антрил)-*цис*-моноеновые	$CH_2CH=CH(CH_2)_nCOOH$ $n = 4, 5, 8$	[92]
ω-(9-Антрил)-*цис*-диеновые	$CH_2(CH=CH—CH_2)_2(CH_2)_mCOOH$ $m = 3, 4, 7$	[92]
ω-9-(Антрилвинил)-карбоновые	$CH=CH(CH_2)_nCOOH$ $n = 2, 9$	[93, 94]
N-(9-Антроил)-11-аминоундекановая	$CONH(CH_2)_{10}COOH$	[93]
ω-(1-Пиренил)-карбоновые	$-(CH_2)_nCOOH$ $n = 3, 5, 9$	[5, 95—100]
9(10)-(4-Пиренил)-стеариновая	$CH_3(CH_2)_7\overbrace{CH—CH}^{H}(CH_2)_7COOH$	[88]
9-(3-Периленоил)-нонановая	$-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}(CH_2)_8COOH$	[101]

Таблица 2 (продолжение)

Название	Формула	Ссылки
N-NBD-аминокарбоновые	O_2N—  —$NH(CH_2)_nCOOH$ $n = 5, 11$	[102—106]
N-Dns-11-аминоундекановая		[107]
N-(9-Карбазол)-карбоновые	 $N—(CH_2)_nCOOH$ $n = 2, 10$	[108, 109]
β-[4-(Фенилгексатриенил)фенил]-пропионовая		[110]
β-[4-(4-Нитрофенилгексатриенил)фенил]пропионовая		[111]
	Спин-меченые	
Доксилкарбоновые	 $m^{**} = 4, 6, 8, 3, 8, 10, 14$ $n = 9, 7, 5, 12, 7, 5, 1$	[112—123]
Проксилкарбоновые	 $m^{**} = 5, 7, 14, 15$ $n = 10, 0, 0, 0$	[124, 125]
цис(транс)-10-Азетоксилэйкозановая		[126, 127]
Имоксилкарбоновые	 $m^{**}=5,12$ $n=10,3$	[128—130]

Название	Формула	Ссылки
	Фотореактивно-меченые	
16-Азидопальмитиновая	$N_3(CH_2)_{15}COOH$	[4]
12-Азидостеариновая	$CH_3(CH_2)_5CH(N_3)(CH_2)_{10}COOH$	[131, 132]
12-Азидоолеиновая	$CN_3(CH_2)_5CH(N_3)CH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	[4, 131, 133]
18-Азидолинолевая	$N_3(CH_2)_5(CH{=}CHCH_2)_2(CH_2)_6COOH$	[4, 134]
11-(*м*-Азидофенокси)ундекановая		[135]
12-(4-Азидо-2-нитрофенокси)олеиновая	$CH_3(CH_2)_5CH(O)CH_2CH{=}(CH_2)_7COOH$ 	[131]
7-(4-Азидо-2-нитрофенокси)гептановая		[135, 136]
N-(4-Азидо-2-нитрофенил)-ω-аминокарбоновые	 $n=1,10,11$	[132, 137—139]
7-Азидокарбонилоксистеариновая	$CH_3(CH_2)_{10}CH(OCON_3)(CH_2)_5COOH$	[170]
12-Азидокарбонилоксистеариновая	$CH_3(CH_2)_5CH(OCON_3)(CH_2)_{10}COOH$	[140]
12-Азидокарбонилоксиолеиновая	$CH_3(CH_2)_5CH(OCON_3)CH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	[133]
12-(Этил-2-диазомалоилокси)олеиновая	$CH_3(CH_2)_5CH(O{-}C(=O){-}C(=N_2){-}C(=O){-}OEt)CH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	[131, 133]
12-(2-Диазо-3,3,3-трифторпропионилокси)стеариновая	$CH_3(CH_2)_5CH(CH_2)_{10}COOH$ 	[140]
ω-(2-Диазо-3,3,3,-трифторпропионилокси)карбоновые	$F_3C{-}C(=N_2){-}C(=O){-}O(CH_2)_nCOOH$ $n = 10, 11, 15$	[135, 141, 142]
ω-(*м*-3H-Диазиринофенокси)карбоновые	 $n = 5, 7, 9, 10, 11, 13$	[12, 13, 135, 142—144]

* Расшифровка обозначения Ап приводится в схеме I;
** *m* и *n* взаимосвязаны.

Кроме перечисленных, существуют различные методы, позволяющие вводить ^{13}C-, ^{14}C-, ^{2}H- или ^{3}H-метки в конец [143, 145, 152, 153], начало [154] или в середину углеводородной цепи ЖК [144, 153, 155], а также получать ЖК, меченые по карбонильному углероду [142, 145, 156, 157]. Помимо изотопных меток, в углеводородную цепь ЖК могут вводиться в качестве ЯМР-меток некоторые гетероатомы, например ^{19}F, химический сдвиг которых чувствителен к различиям между наружной и внутренней поверхностями везикул [158–160].

С целью получения зондов для исследования ультраструктуры биологических мембран методом электронной микроскопии синтезирован оловоорганический аналог ЖК, 12,12-диметил-12-станнагексадекановая кислота [161], которую включали в состав фосфатидилхолина (ФХ).

Начиная с 1980 г., осуществлен ряд синтезов фотополимеризующихся ЖК, содержащих метакрилоилоксигруппу [162] или же сопряженные диацетиленовую или диеновую группы [163–165]. Мембраны из фотополимеризованных ФЛ проявляют свойства как обычных фосфолипидных бислоев, так и некоторые свойства (например, устойчивость к действию детергентов), более характерные для полимерных мембран [166, 167], а в 1985 г. появилось сообщение о синтезе ФХ, в состав которых входят ЖК, содержащие на конце или в начале углеводородной цепи тиольную группу [168, 169]. Липосомы, состоящие из таких ФЛ, способны к обратимой полимеризации и деполимеризации через тиол-дисульфидный окислительно-восстановительный цикл.

IV. ОБЩИЕ ПРИЕМЫ СИНТЕЗА МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ

Получение модифицированных ФЛ в большинстве случаев удобно рассматривать в соответствии с местом модификации ФЛ, что позволяет выделить общие приемы синтеза, независимо от вида модификации.

1. Получение глицерофосфолипидов, модифицированных в гидрофобной части

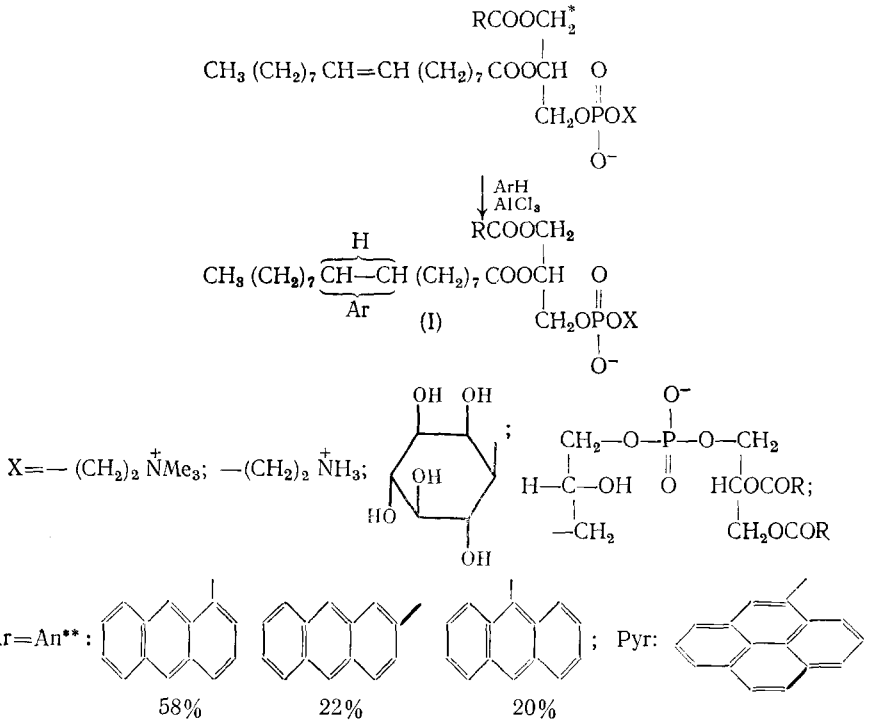
Наиболее общим признаком, влияющим на свойства модифицированных ФЛ, является место локализации метки (модифицированного фрагмента) — гидрофобная или полярная часть молекулы. Так как полярная часть молекулы, как правило, определяет большинство физико-химических свойств ФЛ, то ее модификация может существенным образом изменить поведение молекулы ФЛ. Например, ацилирование по аминогруппе ФЭ или фосфатидилсерина (ФС) [131, 170–181] изменяет заряд и размер полярной головки молекулы липида. Поэтому при получении меченых ФЛ, которые должны обладать свойствами, близкими к соответствующим природным ФЛ, более целесообразна модификация жирнокислотной части молекулы ФЛ; это тем более оправдано, что указанная область имеет относительно большие размеры, поэтому такое введение метки меньше влияет на поведение молекулы ФЛ.

а) Присоединение по C=C-связям ацильных остатков глицерофосфолипидов

Введение метки по двойным связям ацильных остатков ФЛ является наиболее простым методом получения модифицированных по гидрофобной части ФЛ.

Взаимодействием природных ФЛ с полиядерными ароматическими углеводородами (антраценом или пиреном) в условиях реакции Фриделя-Крафтса получают в одну стадию флуоресцентно-меченые по гидрофобной части ФЛ [85, 87, 88] (схема 1). При этом метка в ФЛ (I) локализуется, в основном, во втором положении глицеринового остатка молекулы (в соответствии с распределением ненасыщенных ЖК в природных ФЛ) [87, 88].

Схема 1



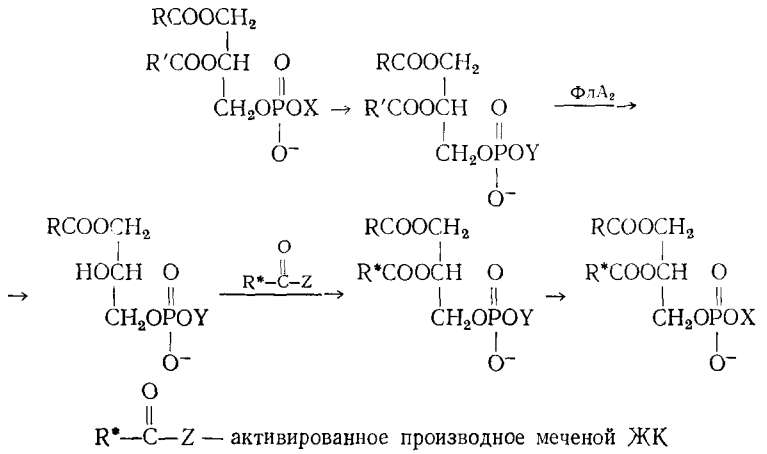
Несомненным преимуществом данного метода является его универсальность: в большинство природных ФЛ могут быть введены ароматические флуорофоры.

Присоединение по двойным связям ацильных остатков ФЛ используют и для введения изотопных (^2H, ^3H) меток и некоторых гетероатомов (Br) в ФЛ [147, 183].

б) Ацилирование глицерофосфатов и лизофосфолипидов

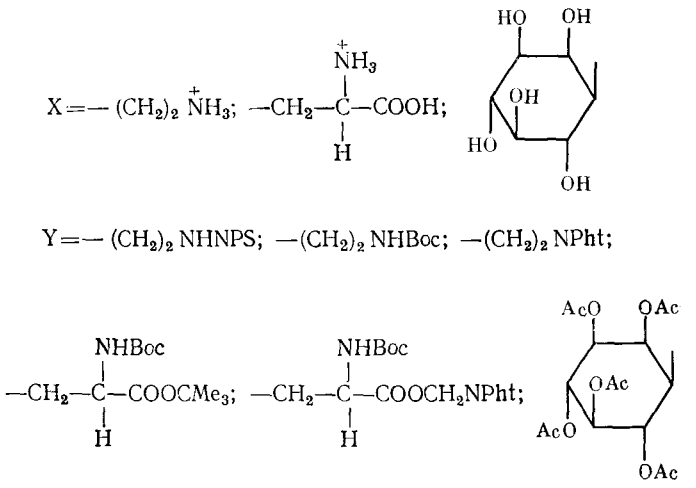
Наиболее распространенным вариантом полусинтетического метода является введение меченой ЖК в лизо-ФЛ, который получают ферментативным гидролизом ФЛ фосфолипазой A_2 (Фл A_2) [74—79, 81, 90, 92—95, 99, 101, 102] (схема 2):

Схема 2



* Во втором положении глицеринового остатка изображена олеиновая кислота, так как на ее долю приходится более 50% ненасыщенных кислот, содержащихся в большинстве природных ФЛ [182].

** Соотношение изомеров антрацена установлено с помощью ПМР-спектроскопии [86].

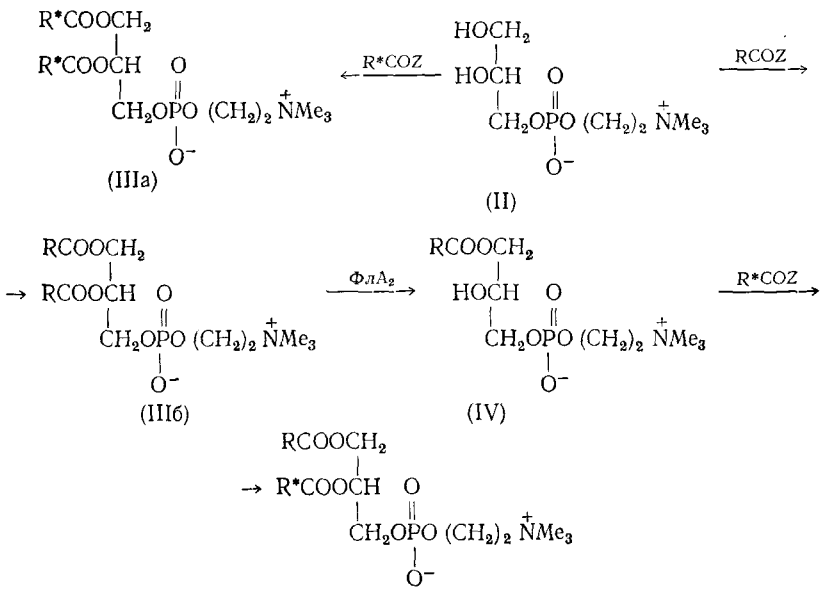


NPS—*о*-нитрофенилсульфенил; Boc—*трет*-бутилоксикарбонил; Pht — фталоил.

При этом, для всех ФЛ, кроме ФХ, как правило, требуется предварительное блокирование функциональных групп в полярной части ФЛ и их деблокирование после ацилирования лизо-ФЛ (схема 2). Аминогруппы ФЭ и ФС блокируют *о*-нитрофенилсульфенильной, *трет*-бутилоксикарбонильной и фталоильной защитными группами [1, 115, 116, 118, 119]; карбоксигруппу ФС — *трет*-бутильной и фталимидометильной группами [1]; гидроксигруппы миоинозита защищают ацетилированием [1, 77, 99, 120], а гидроксигруппу глицеринового остатка дифосфатидилглицерина (ДФГ), как правило, не блокируют [123, 184] вследствие незначительной ее реакционной способности.

Получающиеся по этому методу меченые ФЛ представляют смесь молекулярных типов, различающихся кислотами в первом положении глицеринового остатка. Для синтеза индивидуальных веществ используют прием, состоящий в щелочном гидролизе ФХ и последующем ацилировании глицерофосфохолина (II) меченой ЖК [79, 80, 96, 135, 140, 158, 162] (схема 3):

Схема 3

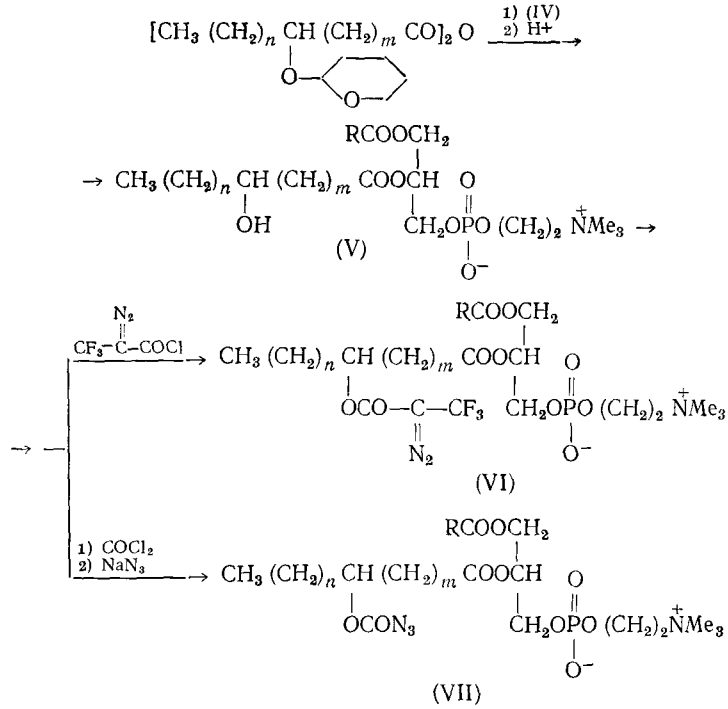


Для получения разнокислотных ФЛ глицерофосфохолин (II) ацилируют сначала природной ЖК, соединение (IIIб) подвергают гидролизу ФЛ A_2 и ацилируют лизо-ФХ (IV) меченой ЖК [18, 99, 135, 142, 144, 162] (см. схему 3), обратная последовательность ацилирования приводит к ФХ с меткой в первом ацильном остатке[79, 80, 140, 158, 162].

Ацилирование лизо-ФЛ (IV) и глицерофосфатов (II) осуществляют методами, традиционными в химии ФЛ [1]. В качестве ацилирующих реагентов используют хлорангидриды модифицированных кислот [77, 92, 93, 95, 96, 99, 133], а также более эффективные (особенно в случае труднодоступных и лабильных меченых ЖК) ангидриды ЖК в присутствии их легко диссоциирующих солей с щелочными металлами [74, 102, 115, 119, 158, 185], оксидов щелочных металлов [113, 114, 123, 161, 186, 188], 4-N, N-диметиламинопиридина (ДМАП) [79, 90, 99, 110, 111, 132, 135, 137, 140, 142, 144, 162, 189, 190] или 4-пирролидинопиридина [106]; ЖК в присутствии дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) и ДМАП [94, 101, 138, 139, 168] или трифторуксусного ангидрида и пиридина [191] и имидазолиды ЖК [80, 81, 93, 104, 105, 116—118, 120—122, 125, 127, 129, 136].

В ряде случаев (особенно в случае лабильных меток) целесообразным оказывается первоначальное получение ФЛ, содержащих в одном из ацильных остатков (а иногда — в обоих) активную функциональную группу (обычно гидрокси- или аминогруппу) [103, 104, 106, 107, 140, 189] с последующим введением метки в готовую молекулу ФЛ. Так, ацилированием гидроксилсодержащих ФХ (V) 2-диазо-3,3,3-трифторпропионилхлоридом или хлорформилированием фосгеном с последующей заменой атома хлора на азидную группу были получены фотореактивномеченые ФХ (VI) и (VII) [140] (схема 4):

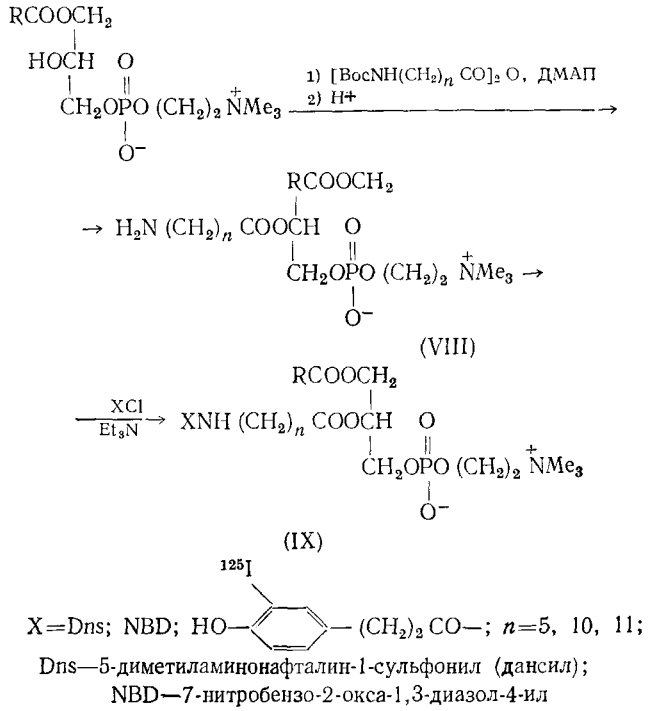
Схема 4



$m = 5,\ 10$
$n = 10,5$

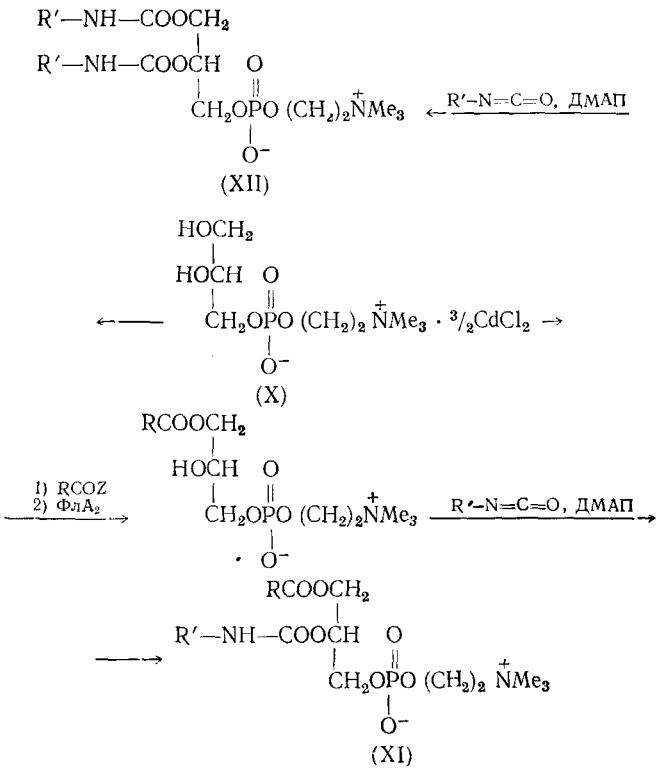
Ацилированием (или алкилированием) аминогрупп в ω-аминоацильных остатках ФХ (VIII) получены флуоресцентно-меченые ФХ [103, 104, 106, 107], а также аналог ФХ, содержащий изотоп ^{125}I (IX) [189] (схема 5):

Схема 5



При взаимодействии лизо-ФХ (IV) или кадмиевого комплекса глицерофосфохолина (X) с алкилизоцианатами образуются аналоги ФХ, негидролизуемые Фл A_2, в которых сложноэфирная группа при атоме C(2) глицеринового остатка (XI) или обе: при C(1) и C(2) (XII) заменены на карбамилоксигруппу [192] (схема 6):

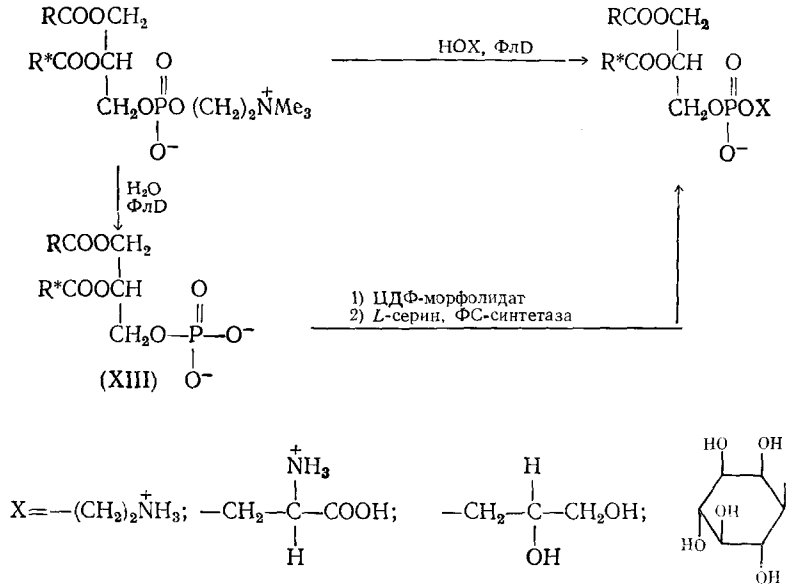
Схема 6



в) Перефосфатидилирование ФХ фосфолипазой D

В связи с открытием реакции переноса фосфатидильного остатка с одной спиртовой компоненты на другую, катализируемой Фл D, расширились возможности синтеза модифицированных ФЛ. Так, были найдены условия, в которых Фл D обменивает холиновую группу ФХ на этаноламин [20, 63, 78, 99, 129, 137, 188, 189, 193], глицерин [7, 99, 188, 194], серин [99, 189], миоинозит [195, 196]. Это позволяет унифицировать схему получения модифицированных ФЛ: синтез меченого ФХ и его перефосфатидилирование Фл D в присутствии этаноламина, серина, глицерина, миоинозита или гидролиз с образованием фосфатидной кислоты (ФК) (схема 7):

Схема 7



ЦДФ-цитидиндифосфат

Этим методом получены флуоресцентно-меченые ФЭ, ФС, фосфатидилглицерин (ФГ), фосфатидилинозит (ФИ) и ФК [7, 99, 193, 195, 196] спин-меченые ФЭ, ФС, ФГ, ФИ и ФК [129, 186, 188], фотореактивно-меченые ФЭ и ФГ [137, 194], а также радиоактивные аналоги ФЭ, ФС и ФК, меченные ^{125}I [189].

Для получения ФС, спин-меченного по гидрофобной части [187] или радиоизотопно-меченного в полярной части [197], был применен другой вариант ферментативного синтеза: превращение ФК (XIII) в ЦДФ-диглицерид с последующим взаимодействием его с *L*-серином в присутствии ФС-синтетазы (см. схему 7).

2. Получение глицерофосфолипидов, модифицированных по полярным головным группам

Наличие в полярной части многих ФЛ активных функциональных групп (гидрокси- или аминогрупп) открывает удобный и относительно простой путь их модификации [131, 170—181, 198—204]. Но наряду с этим продолжают использоваться и традиционные синтетические методы для получения модифицированных в полярной части ФЛ [1, 28, 31, 58, 59, 94, 205—223].

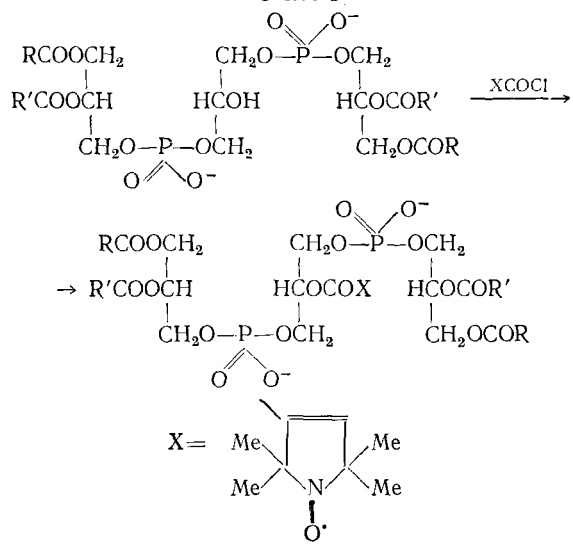
Модификация ФЛ по полярным головным группам используется для получения не только мембранных зондов [131, 170—178, 180, 198—213], но в последние годы все чаще — с целью синтеза различных липофильных физиологически активных веществ, например антиоксидантов (фос-

фатидилгидрохинонов) [58, 59], противовирусного препарата ацикловира [31], иммунологически активных аналогов ФЛ, содержащих в полярной части различные гаптены [179, 181, 220, 221], нуклеотидо-ФЛ, обладающих противоопухолевой активностью [28—30] и т. д.

а) Ацилирование гидроксильных групп в полярной головке ФЛ

Известно лишь несколько примеров непосредственного введения метки в полярную часть ДФГ и ФИ. В первом случае [198] природный ДФГ ацилировали хлорангидридом 2,2,5,5-тетраметилпирролин-N-оксил-3-карбоновой кислоты в присутствии пиридина (схема 8):

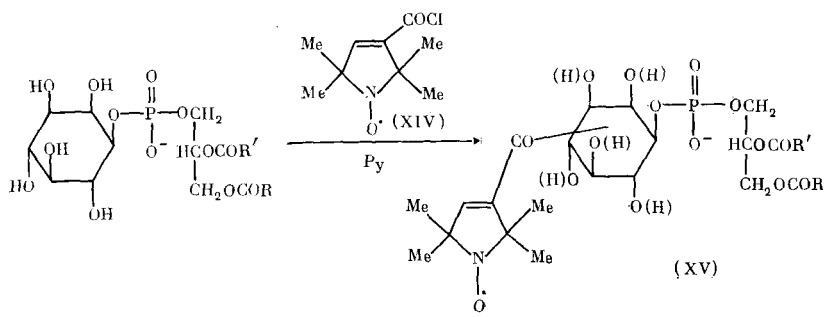
Схема 8



Однако известно, что гидроксил ДФГ в этих условиях трудно поддается ацилированию [123], поэтому в данном случае маловероятно получение высоких выходов при ацилировании. Появилось также сообщение о синтезе фотореактивных аналогов ДФГ, содержащих в полярной части молекулы 4-азидо-2-нитрофенильную группу [203].

При ацилировании ФИ эквимолярным количеством хлорангидрида (XIV) получали соединение (XV) с неопределенным положением метки в циклитольном кольце [175] (схема 9):

Схема 9

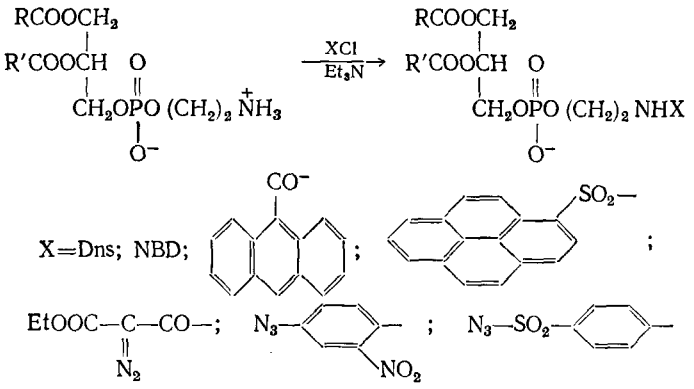


б) N-Ацилирование и N-алкилирование ФЭ и ФС

Реакции ацилирования и алкилирования аминогрупп очень часто используются для непосредственного введения метки в полярную часть ФЭ или ФС. Этим методом были получены N-Dns-ФЭ [170—173],

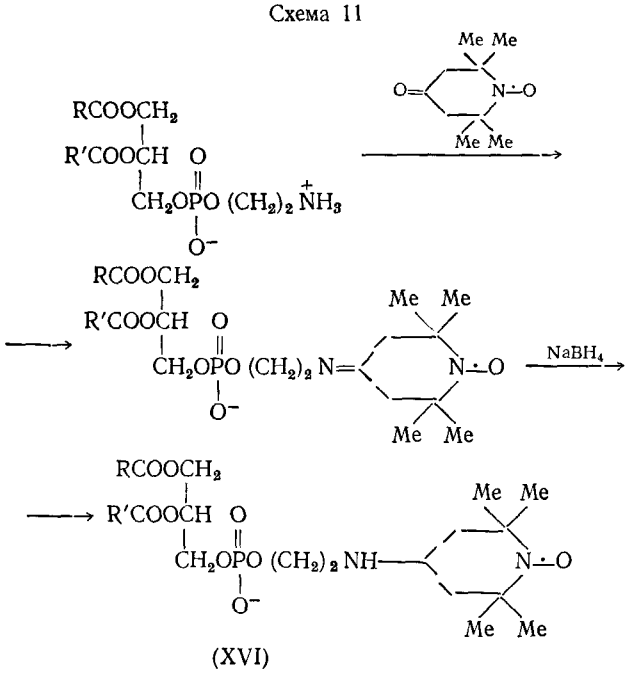
N-NBD-ФЭ [200], N-(9-антроил)-ФЭ [174], N-(1-пиренилсульфонил)-ФЭ [177], N-(этил-2-диазомалонил)-ФЭ [131, 178], N-(азидо-2-нитрофенил)-ФЭ [131], N-(4-сульфонилазидофенил)-ФЭ [202] (схема 10), а также N-Dns-ФС [173], N-NBD-ФС [18] и N-биотинил-ФЭ и -ФС [176].

Схема 10



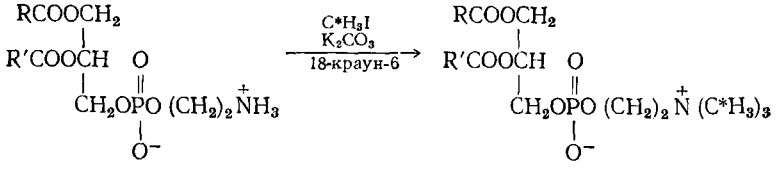
Для получения парамагнитного аналога ФЭ (XVI) использовался также метод восстановительного алкилирования аминогруппы ФЭ [199] (схема 11):

Схема 11



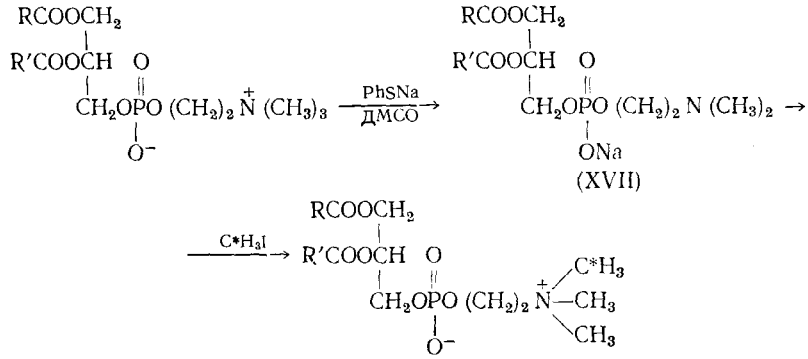
Один из методов синтеза ФХ, изотопно-меченных по холиновой группе, заключается в N-метилировании ФЭ меченым метилиодидом в присутствии краун-эфира и безводного поташа [224] (схема 12):

Схема 12



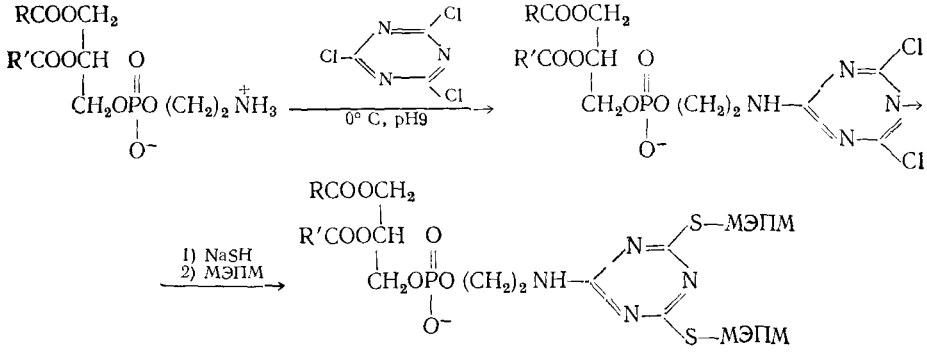
Частичное деметилирование ФХ в присутствии тиофенолята натрия в диметилсульфоксиде (ДМСО) с последующим метилированием диметиламинопроизводных (XVII) меченым метилиодидом также приводит к изотопно-меченым ФХ [225—228] (схема 13):

Схема 13



Один из немногих примеров синтеза ФЛ с электроноплотной меткой основан на арилировании ФЭ цианурхлоридом с последующей заменой атомов Cl на SH-группы и реакцией с МЭПМ[1] [204] (схема 14):

Схема 14



в) фосфорилирование

Часто ФЛ, модифицированные по полярной компоненте, получают с использованием классических методов фосфорилирования производных глицерина (1,2-диглицеридов, 1,2-О-изопропилиден-*sn*-глицерина или галогенгидринов 1,2-диглицеридов): хлорфосфатного метода, метода серебряных солей, а также взаимодействием фосфомоноэфирных производных (обычно ФК) со спиртовыми компонентами в присутствии различных активирующих агентов [28, 31, 205—223].

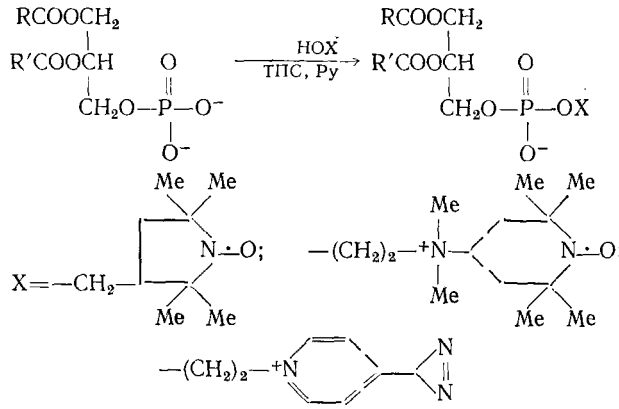
Так, хлорфосфатным методом были получены аналоги ФХ, ФЭ, N-метил-ФЭ и N,N-диметил-ФЭ с различным расстоянием между атомами P и N [217—219]; метод серебряных солей использовался для получения флуоресцентного аналога ФХ, содержащего в полярной части 2-[3,6-*бис*(диметиламино)-акридино-10] этильную группу [213], двух иммуноактивных аналогов ФЛ, содержащих остатки 3β-холестерина и 3β-гидроксинорпрегнена-5 [220, 221], нескольких изотопно-меченых ФЛ [211] и ряда аналогов ФЭ с различным расстоянием между атомами P и N [214, 215].

В методе активирующих агентов обычно используют активацию фосфомоноэфирной компоненты с помощью 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлорида (ТПС) [109, 142, 205—210]. Этим методом были получены свободнорадикальные аналоги ФК [205, 207] и ФХ [208], фотореак-

[1] МЭПМ — меркарбидная электроноплотная метка (ртутьорганическое соединение, имеющее в своем составе не менее четырех группировок C-Hg-X, где X — анион кислоты) [204].

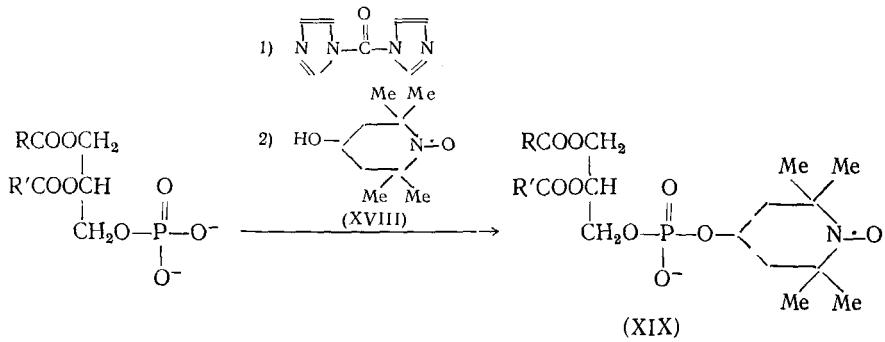
тивный аналог ФХ [142] (схема 15) и ряд изотопномеченых ФХ [209] и ФС [210].

Схема 15



При взаимодействии ФК со вторичными спиртами данный метод оказался малопригодным из-за малой реакционной способности этих соединений в условиях фосфорилирования, чем и объясняются трудности получения нитроксильного производного ФК типа (XIX) [205]. Для повышения эффективности фосфорилирования вторичных спиртов, в частности спирта с иминоксильной группой (XVIII), были использованы высокоактивные имидазолиды ФК, получаемые без выделения при обработке реакционных смесей карбонилдиимидазолом [206] (схема 16):

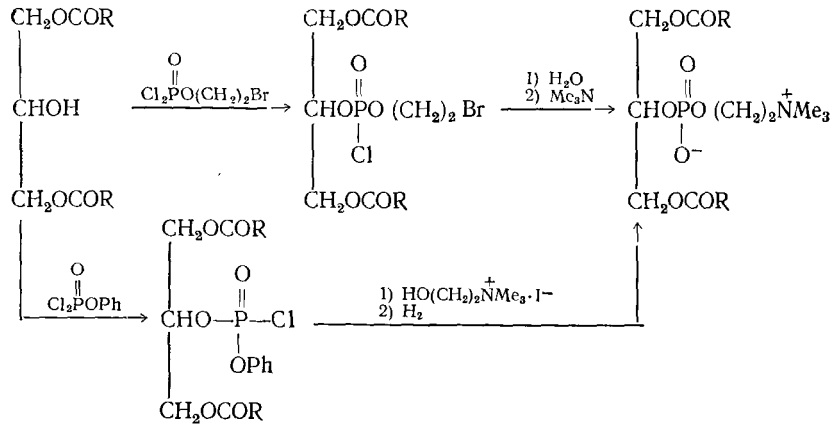
Схема 16



3. Получение изомерных ФЛ — производных 2-глицерофосфата

Общим методом получения структурных изомеров ФЛ является фосфорилирование 1,3-диацилглицеринов [40] фосфорилирующими агентами, используемыми в синтезе ФЛ природной структуры [41, 42] (схема 17):

Схема 17



Так были получены изомерные ФХ и ФЭ [40—42]. Однако выходы в этом случае, как правило, ниже, чем при фосфорилировании первичной гидроксигруппы [40].

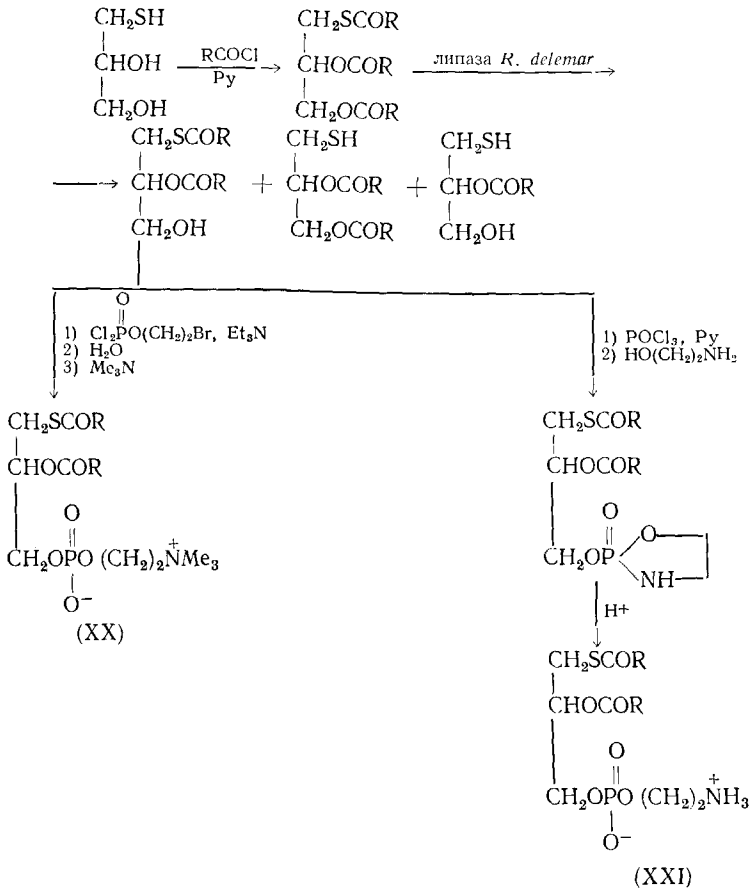
Изомерные ФЛ являются субстратными аналогами фосфолипаз, гидролизующимися намного медленнее природных ФЛ [16].

4. Получение ФЛ, модифицированных по глицериновому остатку

Аналоги ФЛ, у которых сложноэфирная связь в одном из положений глицеринового остатка молекулы заменена на тиоэфирную [21], или фосфоэфирная связь — на тиофосфоэфирную [20, 43], являются удобными субстратами для спектрофотометрических исследований фосфолипаз.

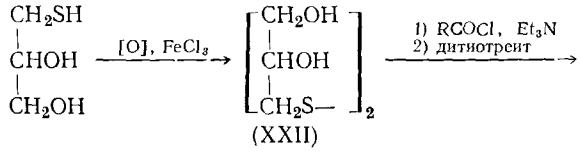
Тиоэфирные аналоги ФХ (XX) и ФЭ (XXI) [21] получали из 1-меркапто-*rac*-глицерина [229] классическими методами синтеза ФЛ [230] (схема 18):

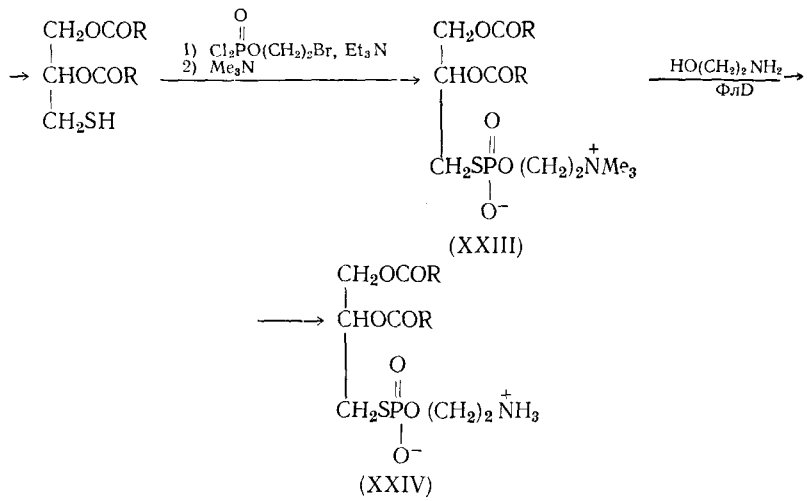
Схема 18



В случае получения тио-ФЛ (XXIII), (XXIV) временную защиту меркаптогруппы при ацилировании меркаптоглицерина осуществляли окислением его на воздухе в присутствии хлорного железа до дисульфида (XXII) с последующим восстановлением дитиотреитом [20] (схема 19):

Схема 19

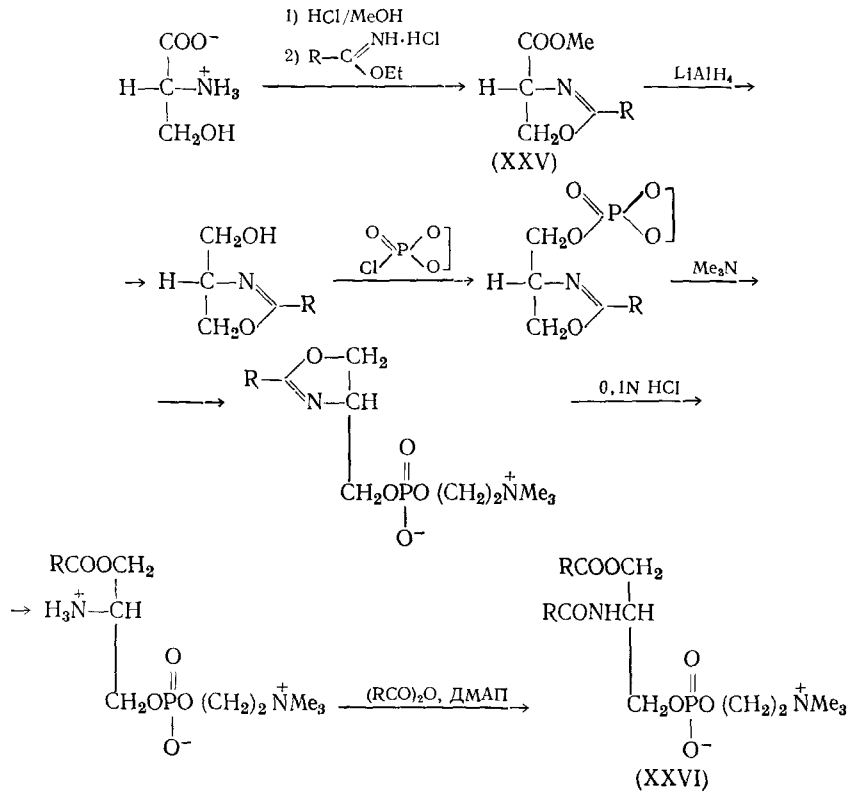




В спектрах ЯМР ^{31}P химические сдвиги ядер ^{31}P тио-ФЛ (XXIII), (XXIV) и ФЛ природной структуры различаются на 19 м. д. [43], что позволяет с помощью методики селективного насыщения наблюдать отдельно сигналы тио-ФЛ в составе липосомальных мембран.

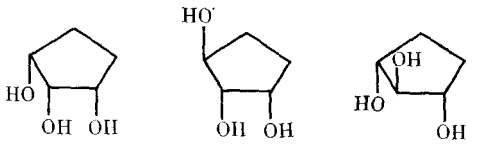
Заменой сложноэфирной связи во втором положении глицеринового остатка ФХ на амидную были получены аналоги ФХ, негидролизуемые Фл A_2. Первый синтез ациламидного аналога ФХ, осуществленный исходя из *L*-серина [16, 44], привел к рацемическому соединению. Позднее были разработаны методы, основанные на использовании *D*-серина [46] или *L*-серина [47], которые позволили получать оптически активные соединения. В обоих случаях ключевой стадией синтеза является образование оксазолина (XXV), что позволяет восстановить сложноэфирную группу до гидроксильной и блокирует амино- и гидроксигруппу на стадиях фосфорилирования и последующего алкилирования триметиламина полученным фосфатом [46, 47] (схема 20):

Схема 20



Амидо-ФХ (XXVI) является специфичным ингибитором Фл A_2, проявляющим даже большее сродство к ферменту, чем природный субстрат [46].

Традиционными методами синтезированы аналоги ФЛ, в которых остаток глицерина замещен на остаток другого триола: алкантриола (1,2,4-бутантриола [44] или 1,2,5-пентантриола [48]) или же одного из трех диастереомерных циклопентан-1,2,3-триолов (XXVII) — (XXIX) [49—54]:



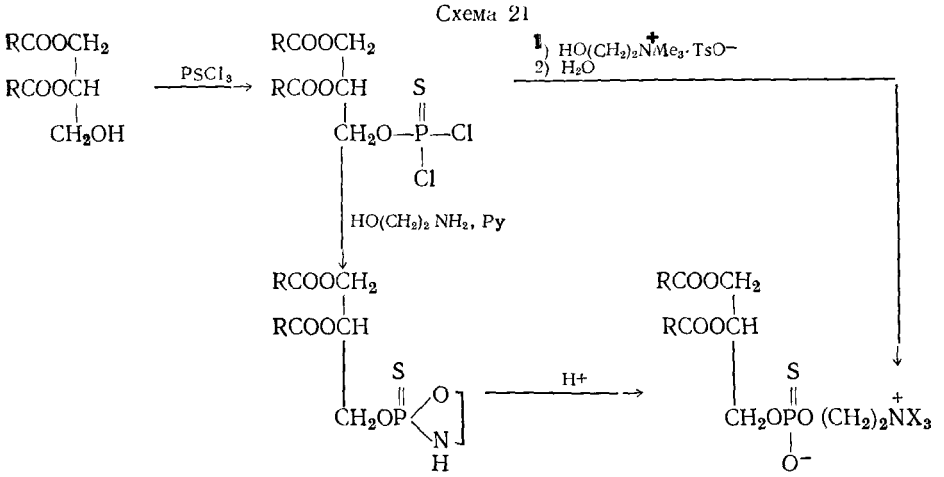
(XXVII) (XXVIII) (XXIX)

5. Получение ФЛ, модифицированных по фосфоэфирной группе

Тионные аналоги ФЛ, содержащие вместо фосфорильной группы тиофосфорильную, являются удобными объектами для изучения поведения отдельных классов ФЛ в мембранах методом ЯМР ^{31}P, так как химические сдвиги ядер ^{31}P тион-ФЛ и ФЛ природной структуры различаются на 57 м. д. [15, 231]. Это позволяет дифференцировать тион-ФЛ с помощью ЯМР ^{31}P даже в составе липосомальных и биологических мембран, где ширина сигналов достигает 50 м. д. [231].

Один из методов введения тиофосфатной группы в молекулу ФЛ заключается в фосфорилировании 1,2-диацил-*sn*-(или *rac*) глицерина сульфотрихлоридом фосфора [62, 63] (схема 21):

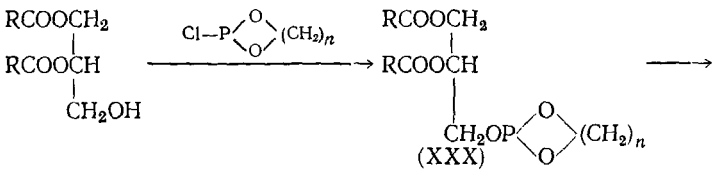
Схема 21

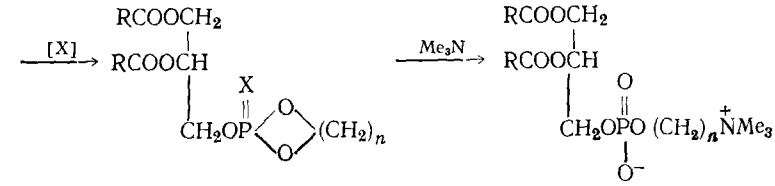


X=H; Me

Другим удобным методом получения тионных аналогов ФХ, а также аналогов ФХ с различным расстоянием между атомами P и N является окисление (или сульфуризация) алкиленфосфитов производных глицерина (XXX) и последующее взаимодействие циклических фосфатов или тион-фосфатов с триметиламином [55, 61, 232] (схема 22):

Схема 22

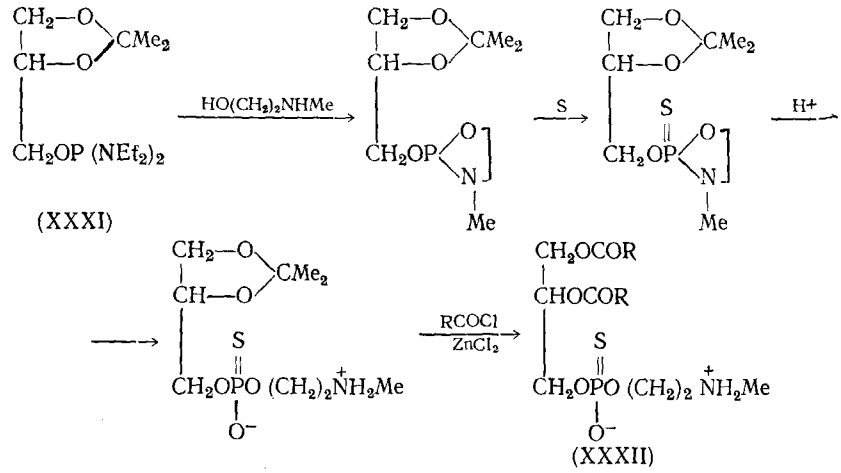




X=O, S
n=2, 3

С использованием различных амидофосфитов 1,2-О-изопропилиден-*rac*-глицерина (XXXI) были получены N-метилтио-ФЭ (XXXII) [60] (схема 23), тио-ФК [56, 57], а также тионные аналоги фосфатидилгидрохинонов [58, 59].

Схема 23

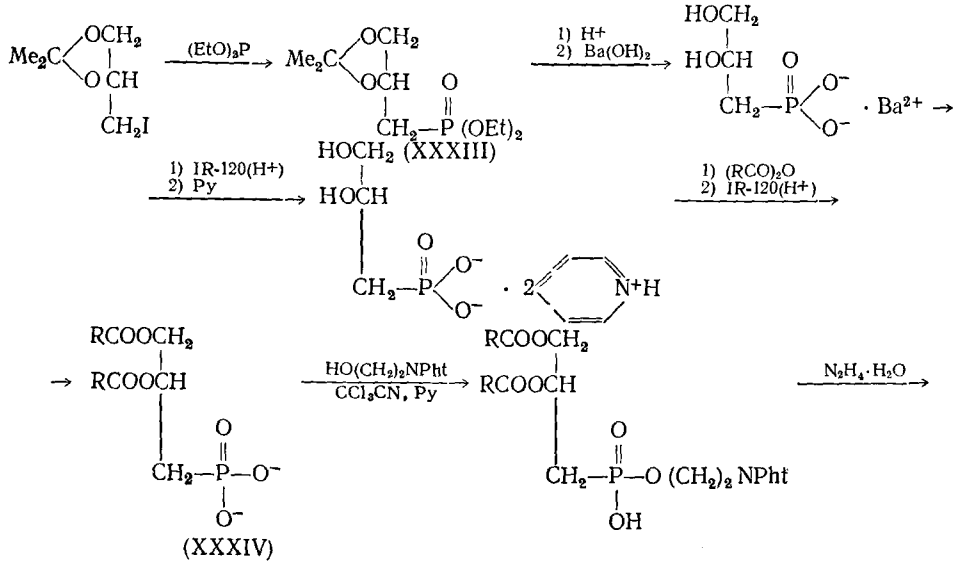


(XXXI)

(XXXII)

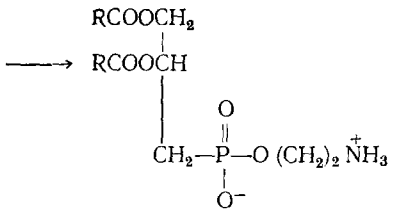
Для синтеза аналогов ФЛ, в которых полиол связан с атомом фосфора посредством С—Р-связи, используют реакцию галогенидов 1,2-дизамещенных глицеринов с триэфирами фосфористой кислоты (алкилирование по Арбузову) [64, 65, 67—69] (см. схему 24). Омыление образующегося диэфира замещенной дигидроксипропилфосфоновой кислоты (XXXIII) с последующим ацилированием приводит к фосфоновому аналогу ФК (XXXIV), от которого легко перейти к аналогам других ФЛ [66, 67] (схема 24):

Схема 24



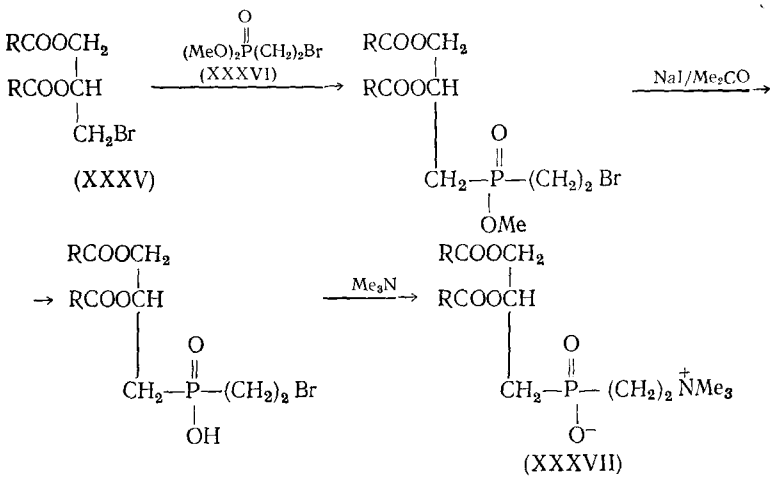
(XXXIII)

(XXXIV)



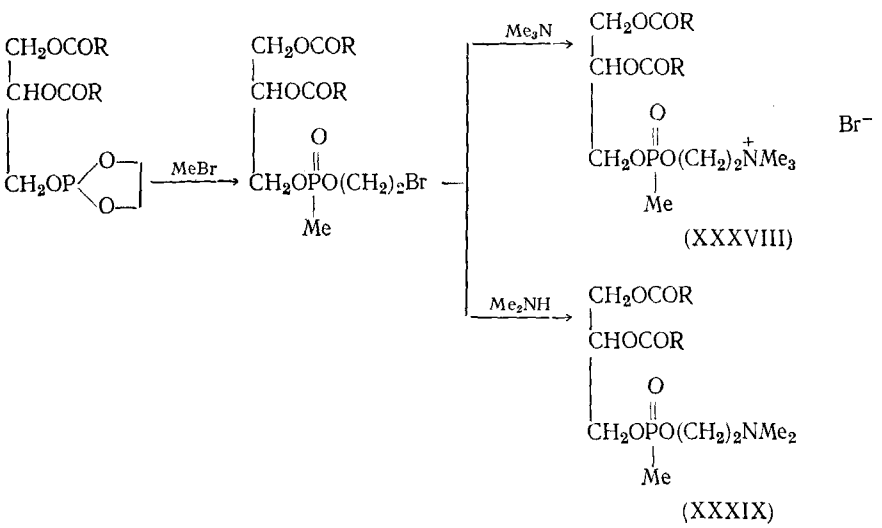
Реакцией Арбузова между бромгидрином 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицерина (XXXV) и диметиловым эфиром 2-бромэтилфосфоновой кислоты (XXXVI) с последующим удалением метильной группы и кватернизацией с триметиламином получен аналог ФХ (XXXVII), в котором фосфодиэфирная связь заменена на связи С—Р—С (фосфиновый аналог ФХ) [70] [2] (схема 25):

Схема 25



Аналогичной реакцией этиленфосфитов 1,2-дизамещенных глицеринов с метилбромидом получены аналоги ФХ (XXXVIII) и N,N-диметилФЭ (XXXIX), являющиеся средними эфирами метилфосфоновой кислоты [71] (схема 26):

Схема 26



Фосфоновые и фосфиновые аналоги ФЛ используются в качестве ингибиторов различных фосфолипаз [16, 44].

[2] См. также [67].

Итак, современные методы синтеза модифицированных ФЛ, рассмотренные в обзоре[3], позволяют получать вещества практически любой структуры, необходимые как для изучения структуры и функционирования модельных и биологических мембран, так и для решения все более расширяющегося круга других вопросов молекулярной биологии и биохимии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Евстигнеева Р. П., Звонкова Е. Н., Серебренникова Г. А., Швец В. И.*//Химия липидов. М.: Химия. 1983. С. 14.
2. *Brain F., Davison A., Natarajan V., Sastry P.*//Chem. Phys. Lipids. 1976. V. 17. P. 407 ⟨1612⟩.
3. *Stoffel W., Michaelis L.*//Z. Physiol. Chem. 1976. B. 357. S. 21 ⟨1012; 8011⟩.
4. *Stoffel W., Metz P.*//Ibid. 1979. B. 360. S. 197. ⟨1212; 1312⟩.
5. *Galla H.-J., Hartmann W.*//Chem. Phys. Lipids. 1980. V. 27. P. 199 ⟨1012; 8011⟩.
6. *Struck D., Hoekstra D., Pagano R.*//Biochem. 1981. V. 20. P. 4093 ⟨2044⟩.
7. *De Bony J., Tocanne J.-F.*//Eur. J. Biochem. 1984. V. 143. P. 373 ⟨1012; 4013; 7013⟩.
8. *Bergelson L. D., Molotkovsky Jul. G., Manevich Y. M.*//Chem. Phys. Lipids. 1985. V. 37. P. 165 ⟨1012⟩.
9. *Маневич Е. М., Тоневицкий А. Г., Бергельсон Л. Д.*//Биологич. мембраны. 1985. Т. 2. С. 477 ⟨1012⟩.
10. *Молотковская И. М., Гудима Г. О., Ляшенко В. А. и др.*//Там же. 1985. Т. 2. С. 499 ⟨1012⟩.
11. *Молотковский Юл. Г., Маневич Е. М., Водовозова Е. Л. и др.*//Там же. 1985. Т. 2. С. 566 ⟨1012; 1212; 1312⟩.
12. *Ross A., Radhakrishnan R., Robson R., Khorana H.*//J. Biol. Chem. 1982. V. 257. P. 4152 ⟨1212; 2243⟩.
13. *Westerman J., Wirtz K., Berkhout T. et al.*//Eur. J. Biochem. 1983. V. 132. P. 441 ⟨1212⟩.
14. *Ушаков А. Н., Голубева Е. Е., Розынов Б. В., Циренина М. Л.*//Биоорган. химия. 1983. Т. 9. С. 697 ⟨1212⟩.
15. *Чупин В. В., Василенко И. А., Предводителев Д. А. и др.*//Докл. АН СССР. 1979. Т. 248. С. 235 ⟨1933⟩.
16. *Bonsen P., De Haas G., Pieterson W., Van Deenen L.*//Biochim. et biophys. acta. 1972. V. 270. P. 364 ⟨1723; 1822; 1933⟩.
17. *Суханов В. А., Оханов В. В., Швец В. И., Мирошников А. И.*//Молекуляр. биология. 1980. Т. 14. С. 606 ⟨1112; 5112; 9111⟩.
18. *Martin T., Lagunoff D.*//Biochem. 1982. V. 21. P. 1254 ⟨1312; 3313; 3044⟩.
19. *Wittenauer L., Shirai K., Jackson R., Johnson J.*//Biochem. Biophys. Res. Communs. 1984. V. 118. P. 894 ⟨1012⟩.
20. *Cox J., Snuder W., Horrocks L.*//Chem. Phys. Lipids. 1979. V. 25. P. 369 ⟨1822; 2823⟩.
21. *Cox J., Horrocks L.*//J. Lipid Res. 1981. V. 22. P. 469 ⟨1823; 2823⟩.
22. *Bruzik K., Tsai M.-D.*//J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 863 ⟨2333⟩.
23. *Bruzik K., Tsai M.-D.*//Biochem. 1984. V. 23. P. 1656 ⟨1334⟩.
24. *Jiang R.-T., Shyy Y.-J., Tsai M.-D.*//Ibid. 1984. V. 23. P. 1661 ⟨1933⟩.
25. *De Haas G., Van Deenen L.*//Biochim. et biophys. acta. 1964. V. 84. P. 469 ⟨1722⟩.
26. *Pfeiffer F., Hoke S., Miao K. et al.*//J. Med. Chem. 1971. V. 14. P. 493 ⟨2612⟩.
27. *Pfeiffer F., Miao K., Hoke S., Weisbach J.*//Ibid. 1972. V. 15. P. 58 ⟨2612⟩.
28. *Turcotte J., Srivastava S., Meresak W. et al.*//Biochim. et biophys. acta. 1980. V. 619. P. 604 ⟨7643⟩.
29. *Turcotte J., Srivastava S., Steim J. et al.*//Ibid. 1980. V. 619. P. 619 ⟨7643⟩.
30. *Yang V., Turcotte J., Steim J.*//Ibid. 1982. V. 689. P. 375 ⟨7643⟩.
31. *Welch C. J., Larsson A., Ericson A. C. et al.*//Acta chem. scand. 1985. V. 39B. P. 47 ⟨7643⟩.
32. *Dousset N., Dang Quoc Quan, Douste-Blazy L.*//Chem. Phys. Lipids. 1973. V. 11. P. 73 ⟨1612⟩.
33. *Dousset N., Douste-Blasy L.*//Ibid. 1977. V. 20. P. 31 ⟨1612⟩.
34. *Евстратова Н. Г., Василенко И. А., Попова Т. П. и др.*//Биоорган. химия. 1979. Т. 5. С. 1140 ⟨1611; 1612⟩.
35. *Евстратова Н. Г., Василенко И. А., Кондратьева Н. Ю. и др.*//Там же. 1980. Т. 6. С. 1355 ⟨1611; 1612⟩.
36. *Евстратова Н. Г., Позмогова Г. Е., Серпухова Е. М. и др.*//Там же. 1982. Т. 8. С. 998 ⟨1612⟩.
37. *Евстратова Н. Г., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.*//Там же. 1982. Т. 8. С. 1497 ⟨1612⟩.
38. *Berchtold R.*//Chem. Phys. Lipids. 1981. V. 28. P. 55 ⟨1612⟩.
39. *Wurl M., Enterling D., Kunze H.*//Ibid. 1985. V. 37. P. 307 ⟨2613⟩.
40. *Malkin T., Bevan T.*//Progr. in the Chem. of Fats and other Lipids. 1957. V. 4. P. 97 ⟨1723; 2723⟩.
41. *De Haas G., Van Deenen L.*//Biochim. et Biophys. acta. 1965. V. 106. P. 315 ⟨1722⟩.

[3] Методы получения 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (фактора активации тромбоцитов) и его аналогов описаны в обзоре [233].

42. *Slotboom A., Verheij H., De Haas G.*//Chem. Phys. Lipids. 1973. V. 11. P. 295 ⟨1723⟩.
43. *Чупин В. В., Малина Е. В., Ревенко И. В. и др.*//Биоорган. химия. 1984. Т. 10. С. 970 ⟨1833⟩.
44. *Bonsen P., Burbach-Westerhuis G., De Haas G., Van Deenen L.*//Chem. Phys. Lipids. 1972. V. 8. P. 199 ⟨1723; 1822; 1933⟩.
45. *Chandrakumar N., Hajdu J.*//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. P. 2949 ⟨1822⟩.
46. *Chandrakumar N., Hajdu J.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 2144 ⟨1822⟩.
47. *Chandrakumar N., Hajdu J.*//Ibid. 1983. V. 48. P. 1197 ⟨1822⟩.
48. *Безуглов В. В., Молотковский Юл. Г., Бергельсон Л. Д.*//Журн. орган. химии. 1974. Т. 10. С. 1398 ⟨1823⟩.
49. *Hancock A., Stokes M., Sable H.*//J. Lipid Res. 1977. V. 18. P. 81 ⟨7822⟩.
50. *Hancock A.*//Methods Enzymol. 1981. V. 72. Pt D. P. 640 ⟨7822⟩.
51. *Hancock A., Lister M., Sable H.*//J. Lipid Res. 1982. V. 23. P. 183 ⟨1823⟩.
52. *Pajouhesh H., Hancock A.*//Ibid. 1982. V. 24. P. 645 ⟨3823⟩
53. *Pajouhesh H., Hancock A.*//Ibid. 1984. V. 25. P. 294 ⟨1824; 2824⟩.
54. *Pajouhesh H., Hancock A.*//Ibid. 1984. V. 25. P. 310 ⟨2824⟩.
55. *Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х.*//Журн. орган. химии. 1978. Т. 14. С. 63 ⟨1643; 1933⟩.
56. *Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Смирнова Л. И., Фурсенко И. В.*//Биоорган. химия. 1980. Т. 6. С. 1346 ⟨7933⟩.
57. *Предводителев Д. А., Фурсенко И. В., Нифантьев Э. Е.*//Там же. 1981. Т. 7. С. 1426 ⟨7933⟩.
58. *Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Золотов М. А.*//Там же. 1981. Т. 7. С. 1100 ⟨7643; 7933⟩.
59. *Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Золотов М. А.*//Там же. 1982. Т. 8. С. 1263 ⟨7643; 7933⟩.
60. *Предводителев Д. А., Маленковская М. А., Нифантьев Э. Е.*//Журн. орган. химии. 1985. Т. 21. С. 498 ⟨2933⟩.
61. *Bruzik K., Jiang R.-T., Tsai M.-D.*//Biochem. 1983. V. 22. P. 2478 ⟨1933⟩.
62. *Orr G., Brewer C., Heney G.*//Ibid. 1982. V. 21. P. 3202 ⟨2933⟩.
63. *Vasilenko I. A., de Kruijff B., Verkleij A.*//Biochem. et biophys. acta. 1982. V. 685. P. 144 ⟨1933; 2933⟩.
64. *Rosenthal A., Kosolapoff G., Geyer R.*//Rec. trav. chim. 1964. V. 83. P. 1273 ⟨7933⟩.
65. *Rosenthal A.*//J. Chem. Soc. 1965. P. 7345 ⟨7823; 7933⟩.
66. *Rosenthal A.*//J. Lipid Res. 1966. V. 7. P. 779 ⟨1933⟩.
67. *Rosenthal A.*//Methods Enzymol. 1975. V. 35. Pt. B. P. 429. ⟨2933; 7933; 1933⟩.
68. *Tang J.-C., Tropp B., Engel R., Rosenthal A.*//Chem. Phys. Lipids. 1976. V. 17. P. 169 ⟨7823; 7933⟩.
69. *Moschidis M. C.*//Ibid. 1985. V. 36. P. 297 ⟨7933⟩.
70. *Moschidis M. C.*//Ibid. 1985. V. 36. P. 343 ⟨1933⟩.
71. *Аларкон Х. Х., Предводителев Д. А., Нифантьев Э. Е.*//Биоорган. химия. 1978. Т. 4. С. 1513 ⟨1933; 2933⟩.
72. *Bruzik K., Tsai M.-D.*//J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 747 ⟨2333⟩.
73. *Graff G., Harlan J., Nahas N.*//Prepr. Biochem. 1982. V. 12. P. 175 ⟨5343⟩.
74. *Sklar L. A., Hudson B. S., Simoni R. D.*//Biochem. 1977. V. 16. P. 819. ⟨1012; 8011⟩.
75. *Schmitz B., Giesing M., Egge H.*//Z. Physiol. Chem. 1980. B. 361. S. 1338 ⟨1012⟩.
76. *Somerharju P., Brockerhoff H., Wirtz K. W. A.*//Biochim. et biophys. acta. 1981. V. 649. P. 521 ⟨1012⟩.
77. *Somerharju P., Wirtz K. W. A.*//Chem. Phys. Lipids. 1982. V. 30. P. 81 ⟨5012⟩.
78. *Welti R., Silbert D.*//Biochem. 1982. V. 21. P. 5685 ⟨1012; 2013⟩.
79. *Berkhout T., Visser A., Wirtz K. W. A.*//Ibid. 1984. V. 23. P. 1505 ⟨1012⟩.
80. *Schmitz B., Egge H.*//Chem. Phys. Lipids. 1984. V. 34. P. 139 ⟨1012⟩.
81. *Каплун А. П., Башарули В. А., Швец В. И.*//Биоорган. химия. 1978. Т. 4. С. 1567 ⟨1012⟩.
82. *Каплун А. П., Башарули В. А., Щукина Л. Г., Швец В. И.*//Там же. 1979. Т. 5. С. 1826 ⟨8011⟩.
83. *Добрецов Г. Е., Спирин М. М., Чекрыгин О. В. и др.*//Там же. 1981. Т. 7. С. 606 ⟨8011⟩.
84. *Добрецов Г. Е., Спирин М. М., Каплун А. П. и др.*//Биофизика. 1981. Т. 26. С. 377. ⟨8011⟩.
85. *Богомолов О. В., Каплун А. П., Швец В. И.* А. с. 1068441 СССР//Б. И. 1984. № 3. С. 75 ⟨1011⟩.
86. *Богомолов О. В., Каплун А. П., Швец В. И.*//Биоорган. химия. 1984. Т. 10. С. 975 ⟨8011⟩.
87. *Богомолов О. В., Каплун А. П., Швец В. И.*//Там же. 1984. Т. 10. С. 1560 ⟨1011; 2011⟩.
88. *Богомолов О. В., Каплун А. П., Якунина Н. Б. и др.*//Докл. АН СССР. 1984. Т. 279. С. 383 ⟨1011; 2011; 5011; 6011⟩.
89. *Arjunan P., Shymasundar N., Berlin K., Rockley M.*//J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 626 ⟨8011⟩.
90. *De Bony J., Tocanne J.-F.*//Chem. Phys. Lipids. 1983. V. 32. P. 105 ⟨1012; 8011⟩.
91. *Waugh K. M., Berlin K.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 873 ⟨8011⟩.
92. *Stoffel W., Michaelis G.*//Z. Physiol. Chem. 1976. B. 357. S. 7 ⟨1012; 8011⟩.
93. *Молотковский Юл. Г., Дмитриев П. И., Никулина Л. Ф., Бергельсон Л. Д.*//Биоорган. химия. 1979. Т. 5. С. 588 ⟨1012; 8011⟩.

94. *Имбс А. Б., Молотковский Юл. Г., Бергельсон Л. Д.*//Там же. 1986. Т. 12. С. 272 ⟨1012; 1044; 8011⟩.
95. *Galla H., Theilen U., Hartmann W.*//Chem. Phys. Lipids. 1979. V. 23. P. 239 ⟨1012; 8011⟩.
96. *Sunamoto J., Kondo H., Nomura T., Okamoto H.*//J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. P. 1146 ⟨1012; 8011⟩.
97. *Thuren T., Virtanen J., Kinnunen P.*//Z. Physiol. Chem. 1982. B. 363. S. 996 ⟨1012⟩.
98. *Thuren T., Virtanen J., Vainio P., Kinnunen P.*//Chem. Phys. Lipids. 1983. V. 33. P. 283 ⟨1012⟩.
99. *Somerharju P. J., Virtanen J., Eklund K. K. et al.*//Biochem. 1985. V. 24. P. 2773 ⟨1012; 2013; 3013; 4013; 5012; 7013⟩.
100. *Hresko R. C., Markello T. C., Barenholz Y., Thompson T. E.*//Chem. Phys. Lipids. 1985. V. 38. P. 263 ⟨8011⟩.
101. *Молотковский Юл. Г., Бергельсон Л. Д.*//Биоорган. химия. 1982. Т. 8. С. 1256 ⟨1012; 8011⟩.
102. *Monti J., Christian A., Shaw W., Finley W.*//Life Sci. 1977. V. 21. P. 345 ⟨1012; 8011⟩.
103. *Nichols J., Pagano R.*//Biochem. 1981. V. 20. P. 2783 ⟨1011⟩.
104. *Pagano R., Martin O., Schroit A., Struck D.*//Ibid. 1981. V. 20. P. 4920 ⟨1011; 1312; 2044⟩.
105. *Langmuir K., Martin O., Pagano R.*//Chem. Phys. Lipids. 1985. V. 36. P. 197 ⟨7012; 7013⟩.
106. *Schmidt N., Gercken G.*//Ibid. 1985. V. 38. P. 309 ⟨1011⟩.
107. *Молотковский Юл. Г., Дмитриев П. И., Молотковская И. М. и др.*//Биоорган. химия. 1981. Т. 7. С. 586 ⟨1011⟩.
108. *Lakowicz J., Hogen D., Omann G.*//Biochim. et biophys. acta. 1977. V. 471. P. 401 ⟨1012⟩.
109. *Lakowicz J., Hogen D.*//Chem. Phys. Lipids. 1980. V. 26. P. 1 ⟨1012; 2044; 7043⟩.
110. *Morgan C. G., Thomas E. W., Moras T., Yianni Y.*//Biochim. et biophys. acta. 1982. V. 692. P. 196 ⟨1012; 8011⟩.
111. *Morgan C. G., Thomas E. W., Yianni Y.*//Ibid. 1983. V. 728. P. 356 ⟨1012; 8011⟩.
112. *Waggoner A., Kingzett T., Rottschaefer S., Griffith O.*//Chem. Phys. Lipids. 1969. V. 3. P. 245 ⟨8111⟩.
113. *Hubbell W., McConnell H.*//J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. P. 314 ⟨1112; 8111⟩.
114. *Ohnishi S., Ito T.*//Biochem. Biophys. Res. Communs. 1973. V. 51. P. 132 ⟨1112⟩.
115. *Devaux P., McConnell H.*//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1973. V. 222. P. 489 ⟨2112⟩.
116. *Суханов В. А., Швец В. И., Жданов Р. И., Евстигнеева Р. П.*//Докл. АН СССР. 1977. Т. 236. С. 1386 ⟨2112⟩.
117. *Суханов В. А., Жданов Р. И., Швец В. И., Евстигнеева Р. П.*//Биоорган. химия. 1978. Т. 4. С. 785 ⟨1112⟩.
118. *Sukhanov V. A., Zhdanov R. I., Shvets V. I.*//Chem. Phys. Lipids. 1979. V. 23. P. 155 ⟨2112⟩.
119. *Суханов В. А., Жданов Р. И., Швец В. И.*//Биоорган. химия. 1979. Т. 5. С. 1819 ⟨2112⟩.
120 *Shvets V. I., Sukhanov V. A., Okhanov V. V., Zhdanov R. I.*//Chem. Phys. Lipids. 1979. V. 23. P. 163 ⟨5112⟩.
121. *Башарули В. А., Каплун А. П., Швец В. И. и др.*//Биоорган. химия. 1979. Т. 5. С. 1503 ⟨1112⟩.
122. *Vaughan D., Stanacev N.*//Can. J. Biochem. 1980. V. 58. P. 143 ⟨1112⟩.
123. *Cable M., Jacobus J., Powell G.*//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1978. V. 75. P. 1227 ⟨6112⟩.
124. *Keana J., Lee T., Bernard E.*//J. Amer. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 3052 ⟨8111⟩.
125. *Keana J., Fleur L.*//Chem. Phys. Lipids. 1979. V. 23. P. 253 ⟨1112; 8111⟩.
126. *Lee T., Birrell G., Keana J.*//J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 1618 ⟨8111⟩.
127. *Lee T., Keana J.*//J. Org. Chem. 1978. V. 43. P 4226 ⟨1112; 8111⟩.
128. *Борин М. Л., Кедик С. А., Володарский Л. Б., Швец В. И.*//Биоорган. химия. 1984. Т. 10. С. 251 ⟨8111⟩.
129. *Борин М. Л., Давиденко Н. И., Швец В. И. и др.*//Там же. Т. 10. С. 1423 ⟨1112; 2113; 3113⟩.
130. *Карпышев Н. Н., Олькин С. Е., Самуков В. В.*//Там же. 1985. Т. 11. С. 1417 ⟨8111⟩.
131. *Chakrabarti P., Khorana H.*//Biochem. 1975. V. 14. P. 5021 ⟨1212; 2212; 2244; 8211⟩.
132. *Смоляков В. С., Циренина М. Л., Ушаков А. Н., Нейман Л. А.*//Биоорган. химия. 1981. Т. 7. С. 284 ⟨1212; 1312; 8211; 8311⟩.
133. *Вавер В. А., Ушаков А. Н., Циренина М. Л.*//Там же, 1979. Т. 5. С. 1520 ⟨1212; 8211⟩.
134. *Stoffel W., Därr W., Salm K.*//Z. Physiol. Chem. 1977. B. 358. S. 453. ⟨1212; 1312; 8211; 8311⟩.
135. *Gupta C., Radharkishnan R., Khorana H.*//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. P. 4315 ⟨1212; 2212⟩.
136. *Moonen P., Haagsman H., Deenen L., Wirtz K.*//Eur. J. Biochem. 1979. V. 99. P. 439 ⟨1212; 1312; 8211; 8311⟩.
137. *Молотковский Юл. Г., Лазуркина Т. Ю., Фаерман В. Н. и др.*//Биоорган. химия. 1980. Т. 6. С. 594 ⟨1212; 2213; 8211⟩.
138. *Водовозова Е. Л., Молотковский Юл. Г., Бергельсон Л. Д.*//Там же. 1984. Т. 10. С. 1688 ⟨1212; 1312; 8211; 8311⟩.
139. *Водовозова Е. Л., Шевченко В. П., Молотковский Юл. Г., Бергельсон Л. Д.*//Там

же. 1984. Т. 10. С. 1698 ⟨1212; 1312; 8211; 8311⟩.
140. *Ширенина М. Л., Симонова Т. Н., Колтовая Н. А. и др.*//Там же. 1981. Т. 7. С. 1238 ⟨1211; 8211⟩.
141. *Gupta C., Costello K., Khorana H.*//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. P. 3139 ⟨1211⟩.
142. *Radhakrishnan R., Robson R., Takagaki Y., Khorana H.*//Methods Enzymol. 1981. V. 72. Pt D. P. 408 ⟨1212; 1243; 8211; 8311⟩.
143. *Leblane P., Capone J., Gerber G.*//J. Biol. Chem. 1982. V. 257. P. 14586 ⟨8211; 8311⟩.
144. *Radhakrishnan R., Costello C., Khorana H.*//J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 3990 ⟨1212; 1412; 8211; 8411⟩.
145. *Stoffel W.*//J. Amer. Oil Chem. Soc. 1965. V. 42. P. 583 ⟨8311⟩.
146. *Paltauf F.*//Biochim. et biophys. acta. 1972. V. 260. P. 352 ⟨1311; 2311; 2343⟩.
147. *Lachmann U., Murawski D.*//Z. Chem. 1980. B. 20. S. 373 ⟨1311⟩.
148. *Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф., Бергельсон Л. Д.*//Биоорган. химия. 1979. Т. 5. С. 730 ⟨8311⟩.
149. *Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф., Безуглов В. В., Бергельсон Л. Д.*//Там же. 1979. Т. 5. С. 906 ⟨8311⟩.
150. *Dinh-Nguyen N., Stenhagen E.*//Acta chem. scand. 1966. V. 20. P. 1423 ⟨8311⟩.
151. *Kingsley P., Feigenson G.*//Chem. Phys. Lipids. 1979. V. 24. P. 135 ⟨1412; 1423; 1443; 8411⟩.
152. *Patel K. M., Pownall H. J., Morrisett J. D., Sparrow J. T.*//Tetrahedron Lett. 1976. № 45. P. 4015 ⟨8311; 8411⟩.
153. *Tulloch A. P.*//Chem. Phys. Lipids. 1985. V. 37. P. 197 ⟨8411⟩.
154. *Tulloch A. P.*//Ibid. 1982. V. 30. P. 325 ⟨8411⟩.
155. *Das Gupta S. K., Rice D. M., Griffin R. G.*//J. Lipid Res. 1982. V. 23. P. 197 ⟨8411⟩.
156. *Howton D., Davis R., Nevenzel J.*//J. Amer. Chem Soc. 1952. V. 74. P. 1109 ⟨8311⟩.
157. *Stoffel W.*//Lieb. Ann. Chem. 1964. B. 673. S 26 ⟨8311⟩
158. *Longmuir K., Dahlquist F.*//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1976. V. 73. P. 2716 ⟨1412; 8411⟩.
159. *Post J. F. M., Cock B. W., Dowd S. R. et al.*//Biochem. 1984. V. 23. P. 6138 ⟨1412⟩.
160. *Dowd S. R., Simplaccanu V., Ho C.*//Ibid. 1984. V. 23. P. 6142 ⟨1412⟩.
161. *Andrews S., Faller J., Barrnett R., Mizuhira V.*//Biochim. et biophys. acta. 1978. V. 506. P. 1 ⟨1512; 8511⟩.
162. *Regen S., Singh A., Oehme G., Singh M.*//J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 791 ⟨1612⟩.
163. *Johnston D., Sanghera S., Pons M., Chapman D.*//Biochim. et biophys. acta. 1980. V. 602. P. 57 ⟨1612⟩.
164. *Hupfer B., Ringsdorf H.*//Chem. Phys. Lipids. 1983. V. 33. P. 263 ⟨1612; 2612; 7612⟩.
165. *Hupfer B., Ringsdorf H., Schupp H.*//Ibid. 1983. V. 33. P. 355 ⟨1612; 2612; 7612⟩.
166. *Albrecht O., Johnston D., Villaverde C., Chapman D.*//Biochim. et biophys. acta. 1982. V. 687. P. 165 ⟨1612⟩.
167. *Juliano R., Hsu M., Regen S., Singh M.*//Ibid. 1984. V. 770. P. 109 ⟨1612⟩.
168. *Samuel N. K. P., Singh M., Yamaguchi K., Regen S.*//J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 42 ⟨1612⟩.
169. *Regen S., Samuel N. K. P., Khurana J. M.*//Ibid. 1985. V. 107. P. 5804 ⟨1612⟩.
170. *Waggoner A. S., Stryer L.*//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1970. V. 67. P. 579 ⟨2044; 8011⟩.
171. *Shechter E., Gulik-Krzywicki T., Azerad R., Gros C.*//Biochim. et biophys. acta. 1971. V. 241. P. 431 ⟨2044⟩.
172. *Ryan P. J.*//J. Chromatogr. 1985. V. 320. P. 421 ⟨2043; 2044⟩.
173. *Harris W. E.*//Chem. Phys. Lipids. 1977. V. 19. P. 243 ⟨3044⟩
174. *Naqvi K., Behr J.-P., Chapman D.*//Chem. Phys. Lett. 1974. V. 26. P. 440 ⟨2044⟩.
175. *Megli F., Landriscina C., Ruggiero F., Quagliariello E.*//Chem. Phys. Lipids. 1978. V. 22. P. 89 ⟨2144; 3144; 5144⟩.
176. *Bayer E. A., Rivnay B., Skutelsky E.*//Biochim. et biophys. acta. 1979. V. 550. P. 464 ⟨2644; 3644⟩.
177. *Owen C.*//J. Membrane Biol. 1980. V. 54. P. 13 ⟨2044⟩.
178. *Huang K.-S., Law J. H.*//Biochem. 1981. V. 20. P. 181 ⟨2244⟩.
179. *Kinsky S. C., Hashimoto K., Loader J. I., Benson A. L.*//Biochim. et biophys. acta. 1984. V. 769. P. 543 ⟨2644⟩.
180. *Thelen M., Petrone G., O'Shea P. S., Azzi A.*//Ibid. 1984. V. 766. P. 161 ⟨2044⟩.
181. *Petrossian A., Kantor A. B., Owicki J. C.*//J. Lipid Res. 1985. V. 26. P. 767 ⟨2044⟩.
182. *Бергельсон Л. Д., Дятловицкая Э. В., Молотковский Юл. Г. и др.*//Препаративная биохимия липидов. М.: Наука, 1981. С. 105.
183. *Davidowicz E., Rothman J.*//Biochim. et biophys. acta. 1976. V. 455. P. 621 ⟨1611⟩.
184. *Cable M. B., Powell G. L.*//Biochem. 1980. V. 19. P. 5679 ⟨6112⟩.
185. *Roseman M., Lentz B., Sears B. et al.*//Chem. Phys. Lipids. 1978. V. 21. P. 205 ⟨1612⟩.
186. *Ito T., Ohnishi S.*//Biochim. et biophys. acta. 1974. V. 352. P. 29 ⟨1112; 7113⟩.
187. *Ito T., Ohnishi S., Ishinaga M., Kito M.*//Biochem. 1975. V. 14. P. 3064 ⟨1112; 3113; 7113⟩.
188. *Tanaka K., Ohnishi S.*//Biochim. et biophys. acta. 1976. V. 426. P. 218 ⟨1112; 1143; 2113; 3113; 3144; 4113; 7113⟩.
189. *Schroit A., Madsen J.*//Biochem. 1983. V. 22. P. 3617 ⟨1311; 2313; 3313; 7313⟩.
190. *Casal H., Mantsch H., Cameron D., Gaber B.*//Chem. Phys. Lipids. 1983. V. 33. P. 109 ⟨1412⟩.

191. *Pugh E., Kates M.*//J. Lipid Res. 1975. V. 16. P. 392 ⟨1312⟩.
192. *Gupta C., Bali A.*//Biochim. et biophys. acta. 1981. V. 663. P. 506 ⟨1612⟩.
193. *Молотковский Юл. Г., Унковский В. И., Бергельсон Л. Д.*//Биоорган. химия. 1980. Т. 6. С. 144 ⟨2013⟩.
194. *Симонова Т. Н., Вавер В. А.*//Тез. III Всесоюз. симп. «Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животного и человека». Л.: Наука, 1978. С. 74 ⟨4243⟩.
195. *Каплун А. П., Шрагин А. С., Лютик А. И., Швец В. И.*//Докл. АН СССР. 1983. Т. 273. С. 350 ⟨5013⟩.
196. *Шрагин А. С., Кузьмина Ю. В., Борин М. Л. и др.*//Биоорган. химия. 1985. Т. 11. С. 1669 ⟨5013; 5113⟩.
197. *Martin T., Lagunoff D.*//Biochem. 1980. V. 19. P. 3106 ⟨3343⟩.
198. *Landriscina C., Megli F., Quagliariello E.*//Anal. Biochem. 1976. V. 76. P. 292 ⟨6144⟩.
199. *Куликов А. В., Кисель М. А., Зырянов В. В., Лихтенштейн Г. И.*//Молекуляр. биология. 1978. Т. 12. С. 580 ⟨2144⟩.
200. *Monti J., Christian S., Shaw W.*//J. Lipid Res. 1978. V. 19. P. 222 ⟨2044⟩.
201. *Chang B., Huang L.*//Biochim. et biophys. acta. 1979. V. 556. P. 52 ⟨2044⟩.
202. *Garganta C., Hazelett J., Shaw J. M.*//Ibid. 1985. V. 812. P. 261 ⟨2244; 2312⟩.
203. *Fowler W. T.*//Diss. Abstr. Int. 1984. B. V. 44. P. 2140 ⟨6244; 6212⟩.
204. *Левченко Л. А., Лихтенштейн Г. И., Раевский А. В., Салитра И. С.*//Успехи биол. химии. 1979. Т. 20. С. 257 ⟨2544⟩.
205. *Aneja R., Davies A.*//Chem. Phys. Lipids. 1970. V. 4. P. 60 ⟨7143⟩.
206. *Суханов В. А., Башарули В. А., Каплун А. П., Швец В. И.*//Журн. орган. химии. 1979. Т. 49. С. 235 ⟨7143⟩.
207. *Kertscher P., Rüger H.-J., Gawrisch K.*//Pharmazie. 1980. B. 35. S. 10. ⟨1112; 2143; 7143; 8111⟩.
208. *Kornberg R., McConnel H.*//Biochem. 1971. V. 10. P. 1111 ⟨1143⟩.
209. *Roux M., Huynh-Dinh T., Prigent Y.*//Chem. Phys. Lipids. 1983. V. 33. P. 41 ⟨1443⟩.
210. *Browning J., Seelig J.*//Ibid. 1979. V. 24. P 103 ⟨3443⟩.
211. *Billimoria J. D., Owen J. S., Scott Y. H.*//Ibid. 1974. V. 12. P. 327 ⟨2312; 2333; 2343⟩.
212. *Rehbinder D., Greenberg D.*//Ann. 1965. B. 681. S. 182 ⟨2343; 3343⟩.
213. *Erbrich U., Zimmermann H.*//Chem. Ber. 1981. B. 114. S. 3372 ⟨1043⟩.
214. *Muramatsu T., Hara I.*//Bull. Soc. chim. France. 1971. № 9. P. 3335 ⟨2643⟩.
215. *Muramatsu T., Hara I.*//Ibid. 1971. № 9. P. 3338 ⟨2643⟩.
216. *Грачев М. К., Суханов В. А., Предводителев Д. А. и др.*//Журн. орган. химии. 1977. Т. 13. С. 1830 ⟨2643⟩.
217. *Diembeck W., Eibl H.*//Chem. Phys. Lipids. 1979. V. 24. P. 237 ⟨1643; 2643⟩.
218. *Eibl H.*//Ibid. 1980. V. 26. P. 239 ⟨1643; 2643⟩.
219. *Kumar A., Gupta C.*//Biochim. et biophys. acta. 1983. V. 730. P. 1 ⟨2643⟩.
220. *Muramatsu T., Hara I., Hayashi M.*//Chem. Phys. Lipids. 1977. V. 20. P. 131 ⟨7643⟩.
221. *Hara I., Muramatsu T., Fukuda M., Sato J.*//Ibid. 1979. V. 23. P. 7 ⟨7643⟩.
222. *Rüger H.-J., Kertscher P., Nuhn P.*//Pharmazie. 1979. B. 34. S. 287 ⟨2643⟩.
223. *Kertscher P., Gawrisch K., Brezesinski G.*//Ibid. 1984. B. 39. S. 150 ⟨7643⟩.
224. *Patel K. M., Morrisett J. D., Sparrow J. T.*//Lipids. 1979. V. 14. P. 596 ⟨1444⟩.
225. *Stoffel W., Lekim D., Tschung T. S.*//Z. Physiol. Chem. 1971. B. 352. S. 1058 ⟨1344⟩.
226. *Stoffel W., Zierenberg O., Tunngal B. D.*//Ibid. 1972. B. 353. S. 1962 ⟨1412; 1444⟩.
227. *Stoffel W.*//Methods Enzymol. 1975. V. 35. Pt B. P. 533 ⟨1444; 1344⟩.
228. *Jacobs H., Jobe A., Ikegami M. et al.*//Biochim et biophys. acta. 1984. V. 793. P. 300 ⟨1344⟩.
229. *Малина Е. В., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.*//Журн. орган. химии. Т. 18. С. 967.
230. *Eibl H.*//Chem. Phys. Lipids. 1980. V. 26. P. 405.
231. *Чупин В. В., Василенко И. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.*//Биоорган. химия. 1981. Т. 7. С. 768 ⟨1933; 7933⟩.
232. *Bruzik K., Gupta S., Tsai M.-D.*//J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 4682 ⟨1933⟩.
233. *Гордеев К. Ю., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.*//Биоорган. химия. 1984. Т. 10. С. 1589.

Московский ордена Трудового Красного
Знамени институт тонкой химической
технологии им. М. В. Ломоносова