

ЛИПИДЫ

Липиды

Общие принципы построения
липидных молекул

Отдельные классы липидов

Пространственная структура липидов

Химический синтез липидов



Шееле [Scheele] Карл Вильгельм (1742—1786), шведский химик, один из основателей современной химии. Образование получил самостоятельно, работал аптекарем в Гетеборге, Мальме, Стокгольме, Упсале. Впервые выделил и описал большое число органических соединений, в том числе щавелевую, мочевую, бензойную, лимонную и яблочную кислоты. Открыл фторид водорода (1768); получил в чистом виде хлор, марганец, сероводород, перманганат калия; в продуктах гидролиза оливкового масла обнаружил глицерин (1779).



Бертло [Berthelot] Пьер Эжен Марселен (1827—1907), французский химик, иностранный член Петербургской АН (1876). Окончил Парижский университет (1849). С 1895 г. — министр иностранных дел Франции. Основные направления научных исследований — органическая и аналитическая химия. Впервые синтезировал нафталин (1851), бензол, фенол, ряд жиров, этиловый спирт (1854), муравьиную кислоту (1862).

Липиды (от греческого слова «липос» — жир) — низкомолекулярные органические вещества, которые извлекаются из клеток животных, растений и микроорганизмов неполярными растворителями, такими, как хлороформ, эфир, бензол. Долгое время считалось, что липидам принадлежит довольно скромная роль в жизнедеятельности клеток — служить формой депонирования запасов метаболического топлива, принимать участие в некоторых защитных реакциях и т. п. Но в последние годы выявилось кардинальное значение липидов как активных компонентов биологических мембран.

Исторический очерк. С липидами в форме животных жиров и растительных масел человек имел дело с незапамятных времен. В Древнем Египте уже умели получать масло из коровьего молока, а в Ассирии масла выделяли путем обработки измельченных семян кипящей водой. Жиры издавна использовались народами многих стран не только в качестве продуктов питания, но и для освещения, приготовления лечебных и косметических средств. Основным источником жиров для жителей Средиземноморья служило оливковое масло, в странах Северной Европы более распространенными были льняное масло и молоко.

Техническая переработка жиров началась в XVIII в. прежде всего в связи с развитием мыловаренного производства. В течение последних столетий жиры все шире применялись для получения моющих средств, пищевых эмульгаторов, смазочных материалов, лакокрасочных покрытий и т. п. В частности, использование жиров для приготовления высыхающих масляных красок сыграло важную роль в истории живописи, позволив сохранить для грядущих поколений шедевры мирового искусства.

Первый элементный анализ жиров был выполнен А. Лавуазье, показавшим, что жиры и масла состоят в основном из углерода и водорода. Он полагал, что сахара и крахмал являются «окислами жиров», а в растениях углекислый газ соединяется с водой с образованием жиров и выделением кислорода. Первые работы по химии липидов были выполнены К. Шееле, который открыл глицерин и установил, что это вещество содержится в животных жирах и растительных маслах. М. Шеврёль в 1811 г. при кислотной обработке мыла, полученного из свиного жира, выделил кристаллическую жирную кислоту, а затем охарактеризовал большое число разнообразных жирных кислот — от масляной до стеариновой. В 1812 г. он открыл холестерин (в желчных камнях) и разделил все жиры на два класса — омыляемые и неомыляемые, доказав, что омыляемые жиры представляют собой сложные эфиры жирных кислот и глицерина. М. Шеврёль ввел в практику метод разделения жирных кислот на основе их различной растворимости в органических растворителях. Итоги этих исследований были опубликованы им в 1823 г. в книге под названием «Химическое изучение жировых тел».

Продолжая исследования М. Шеврёля, П. Бертло впервые осуществил синтез жира из глицерина и жирной кислоты (1854). Он показал, что холестерин является спиртом; необходимо отметить, что к этому периоду немецкий врач Ю. Фогель уже обнаружил холестерин в атероматозных бляшках артерий человека. Синтетические жиры были получены в скором времени и Ш. Вюрцем (1859) путем нагревания трибромпропана с серебряными солями жирных кислот.

Примерно в этот же период были получены из природных источников первые фосфолипиды и гликолипиды. Вначале М. Гобли (1847), а затем Ф. А. Хоппе-Зайлер (1877) выделили из желтка куриных яиц и мозга липид, который был назван лецитином (от греческого «лекитос» — яичный желток). В 1884 г. английский врач

Дж. Тудикум в своей книге «Руководство по химическому составу мозга» развивает представления об универсальном биологическом значении фосфолипидов. В частности, он писал, что «фосфатиды составляют химическую душу любой биоплазмы, животной или растительной. Они способны выполнять разнообразнейшие функции в результате того, что объединяют в себе сильно контрастирующие свойства. Среди их физических свойств наиболее достойна дальнейших исследований способность к образованию коллоидов. Без этой способности мозг не мог бы существовать, да и всякая биоплазма зависит от коллоидного состояния». Из мозга Дж. Тудикум выделил липидную фракцию, содержащую азот и фосфор, которую он назвал кефалином, и обнаружил в продуктах его гидролиза этаноламин. Им же впервые описаны два сфинголипида — сфингомиелин и цереброзид.

В дальнейшем химия липидов развивалась медленно, что было связано с трудностями выделения и очистки индивидуальных липидов; не случайно наука о липидах получила в это время название *Schmierchemie* («грязная химия»). Лишь начиная с 50-х годов нашего века, после появления методов хроматографии, липидная химия сумела перейти к идентификации и выяснению строения многочисленных липидных веществ. В частности, в 1960—1964 гг. в лабораториях Р. Куна и Э. Кленка была полностью установлена структура четырех основных ганглиозидов мозга G_{M1} , G_{D1a} , G_{D1b} , G_{T1b} (открыты ганглиозиды были еще в конце 30-х годов Э. Кленком при изучении мозга больных сфинголипидозами). Новейший период химии липидов связан с исследованием биологических мембран.



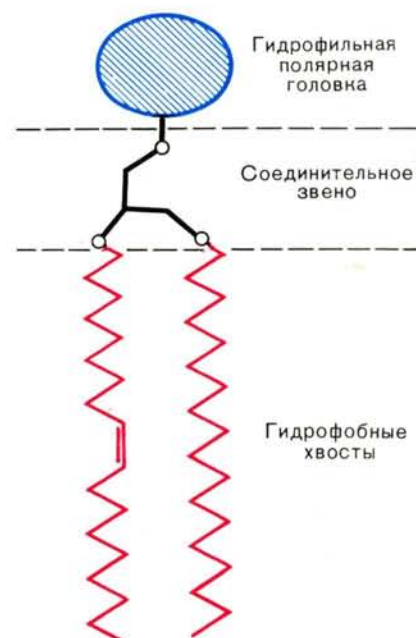
Шеврёль [Chevreul] Мишель Эжен (1786—1889), французский химик-органик, иностранный член-корреспондент Петербургской АН (1865). Окончил Коллеж де Франс (1806), с 1830 г. — профессор Музея естественной истории. Основные работы посвящены химии жиров. Выделил стеариновую, пальмитиновую и олеиновую кислоты, а также холестерин. Обнаружил в жирах глицерин (1813), открытый ранее К. Шееле.

Общие принципы построения липидных молекул

По химическому строению липиды весьма разнообразны. В их состав могут входить спирты, жирные кислоты, азотистые основания, фосфорная кислота, углеводы и т. п.; нередко к классу липидов относят терпены, стерины и т. п.

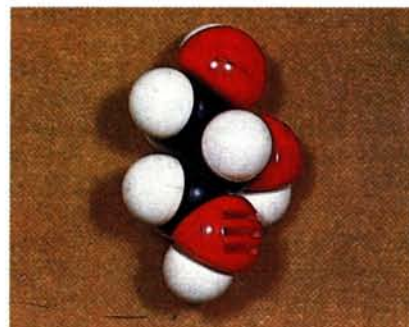
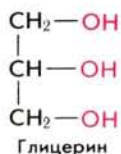
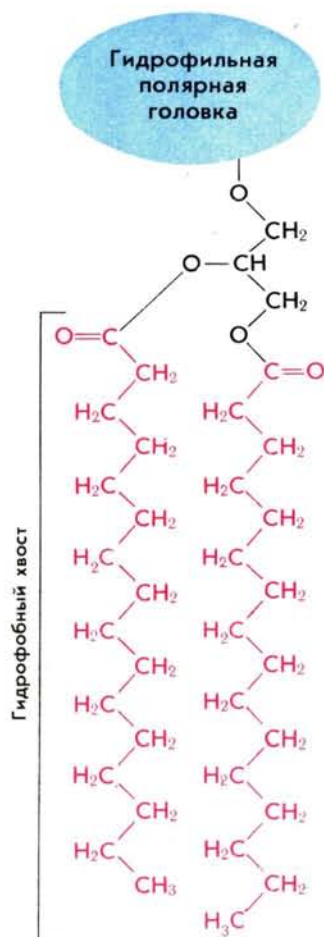
Однако, несмотря на это структурное многообразие, липиды биологических мембран построены по единому принципу. В состав липидных молекул входят, с одной стороны, длинные углеводородные остатки, отличающиеся низким сродством к воде, т. е. гидрофобные (липофильные) радикалы, а с другой — более компактные гидрофильные группы, получившие название полярных головок. Подобные амфифильные (обладающие двойным сродством) молекулы проявляют значительную тенденцию к агрегации. При этом липофильные участки молекул, стремясь попасть в гидрофобную фазу, образуют сплошные неполярные области, а полярные группы формируют границу раздела между гидрофобной фазой и водой. Структура образующихся липидных агрегатов сильно зависит от природы входящих в их состав компонентов.

В качестве определяющего признака для первичной классификации липидов часто используется природа связующего звена, соединяющего между собой гидрофильный и гидрофобный участки



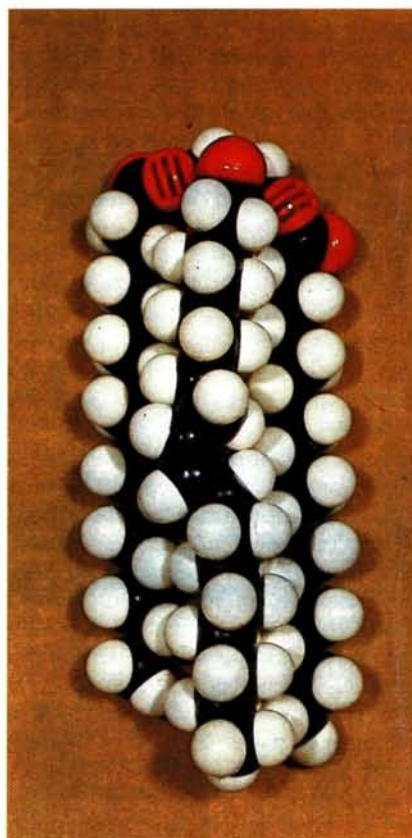
молекулы. Таким звеном обычно являются многоатомные алифатические спирты, содержащие две или три гидроксильные группы.

Липиды, построенные на основе глицерина. Более половины липидов, встречающихся в природе, относятся к классу глицеролипидов, или глицеридов, все они являются производными трехатомного спирта — глицерина (1,2,3-пропантриола)

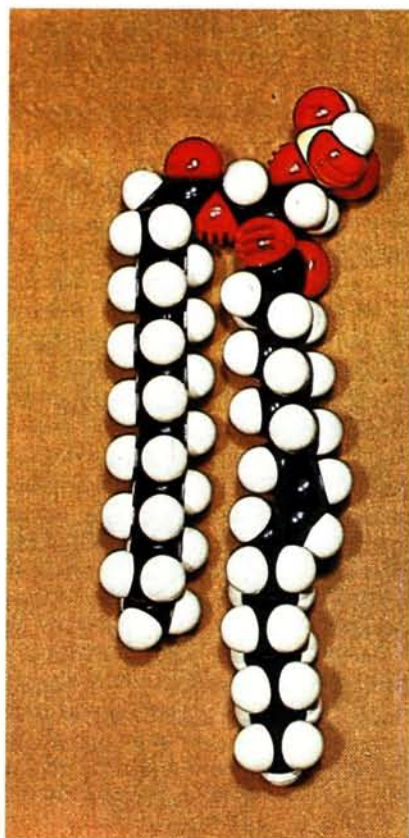


В глицеролипидах гидрофобную часть молекулы образуют высшие жирные кислоты, соединенные сложными эфирами с двумя гидроксильными группами глицерина. В полярных глицеролипидах третья гидроксильная группа связана с гидрофильной головкой (рис. 261, 262).

Рис. 261. Общая структура полярных липидов на основе глицерина.



Триацилглицерин



Фосфатидовая кислота

Рис. 262. Структуры некоторых глицеролипидов.

Положения при первом и третьем атомах углерода в замещенных глицеринах неидентичны, поскольку при введении даже одного заместителя в группу $-\text{CH}_2\text{OH}$ центральный атом углерода становится асимметрическим, а вся молекула приобретает хиральность (рис. 263). Конфигурация заместителей при асимметрическом атоме (D или L, R или S) определяется на основании принадлеж-

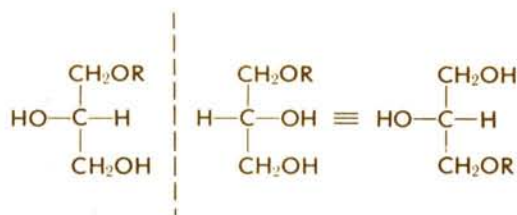


Рис. 263. Энантиомерные формы монозамещенных глицеринов.

ности к ряду глицеринового альдегида. Положения заместителей в молекуле глицерина при первом, втором или третьем атоме углерода различаются согласно системе стереоспецифической нумерации (stereospecific numbering, обозначается символом *sn*): если в фише-ровской проекции гидроксильная группа при атоме C-2 расположена слева, то углеродному атому, находящемуся над атомом C-2, присваивается номер 1, а нижнему атому — номер 3 (рис. 264).

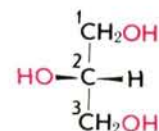
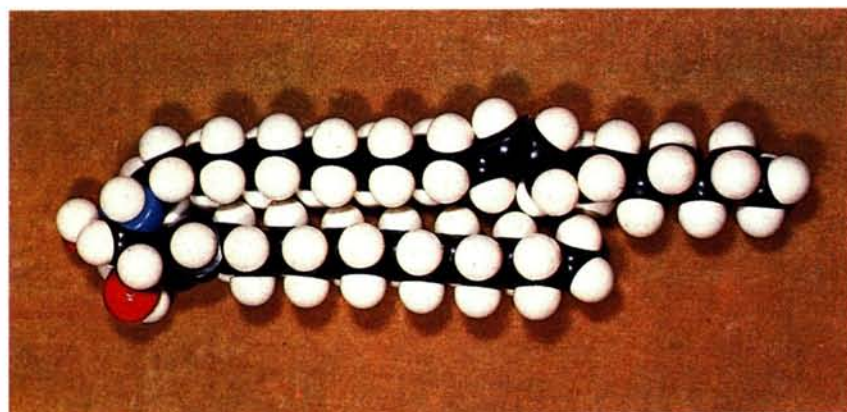
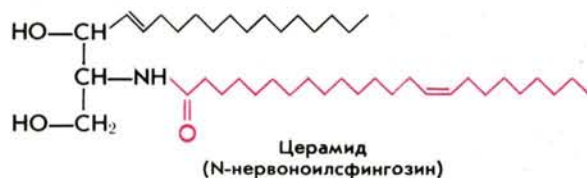


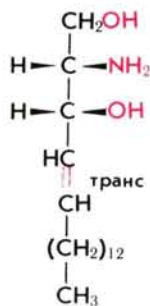
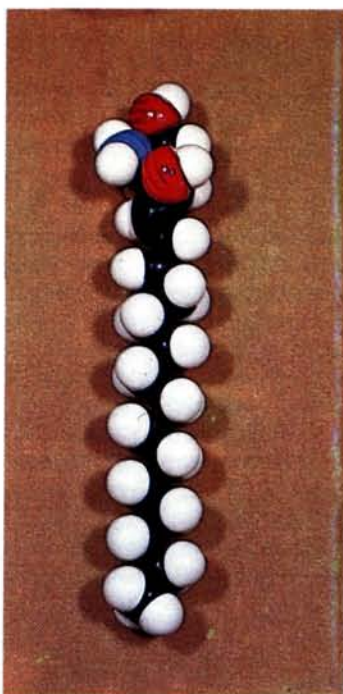
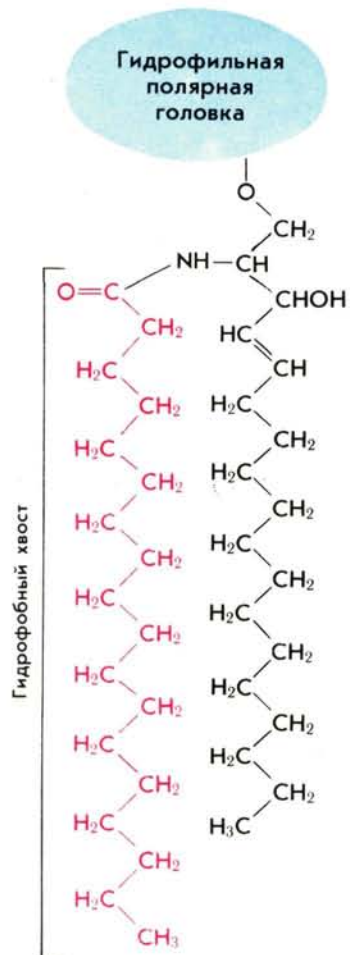
Рис. 264. Стереоспецифическая нумерация атомов углерода в производных глицерина.

Наряду с глицеролипидами в клетках обнаружены также так называемые диольные липиды, в которых роль спиртового компонента выполняют этиленгликоль, пропандиолы-1,2 и -1,3, бутандиолы и т. п. (Л. Д. Бергельсон).

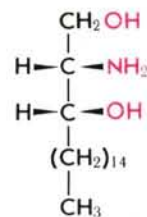
Липиды, построенные на основе сфингозина. Другая группа широко распространенных липидов мембранного происхождения



построена на основе аминокспирта сфингозина или его аналогов (например, сфинганина) и называется сфинголипидами (рис. 265). Наиболее богаты сфинголипидами нервные ткани и особенно мозг. Во всех сфинголипидах сфингозиновые основания связаны амидной связью с жирными кислотами; образующиеся соединения получили название церамидов. Обычно они получают при расщеплении сфинголипидов или являются промежуточными продуктами их биосинтеза.



Сфингозин
([2S, 3R, 4E]-
2-аминоокта-
децен-4-
диол-1, 3)



Сфинганин
(D-эритро-
или [2S, 3R]-
2-аминоокта-
кандиол-1, 3)

Рис. 265. Общая структура липидов на основе сфингозина.

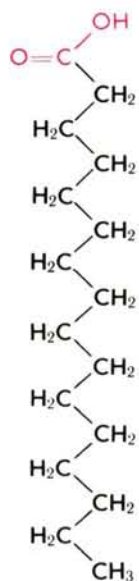
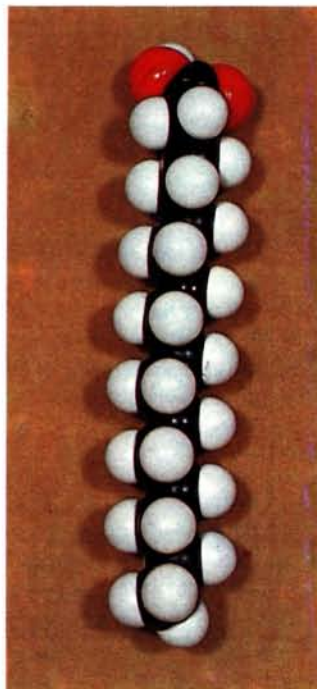
Отдельные классы липидов

Жирные кислоты. Структурное многообразие липидов в основном обусловлено наличием в их составе различных жирных кислот. В настоящее время известно более 200 жирных кислот, отличающихся по степени и характеру разветвления углеродной цепи, числу и положению двойных связей, природе и количеству других функциональных групп и, наконец, по длине углеродной цепи. Жирные кислоты, входящие в состав липидов высших растений и животных, как правило, имеют четное число углеродных атомов, причем преобладающими являются кислоты с 16—20 атомами углерода в молекуле.

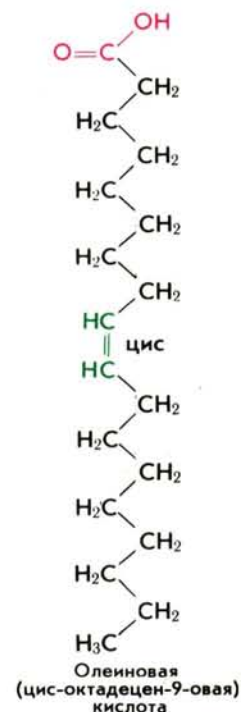
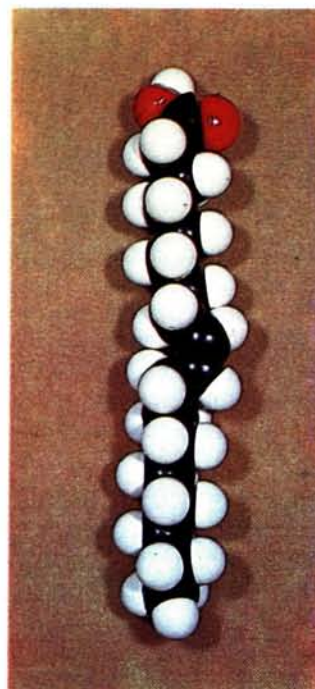
К простейшим представителям природных жирных кислот относятся насыщенные кислоты с длинной неразветвленной углеводородной цепью общей формулы



Основные кислоты этого типа приведены в таблице 22. Среди них особое положение занимает пальмитиновая ($\text{C}_{16:0}$) кислота, являющаяся первичным продуктом, образующимся под действием синтетазы жирных кислот, и исходным материалом для биосинтеза других кислот группы — стеариновой, лауриновой, миристиновой и т. п.



Пальмитиновая
кислота



Олеиновая
(цис-октадецен-9-овая)
кислота

У млекопитающих и ряда бактерий пальмитиновая и стеариновая кислоты служат предшественниками двух широко распространенных моноеновых (мононенасыщенных) жирных кислот — пальмитолевой и олеиновой. Практически все природные моноеновые кислоты являются *цис*-изомерами.



В жирах млекопитающих и в липидах растений содержатся заметные количества полиеновых жирных кислот. Все природные полиеновые кислоты являются несопряженными: *цис*-двойные связи

Т а б л и ц а 22.

Наиболее распространенные природные жирные кислоты

Кодовое обозначение*	Структура	Систематическое название	Тривиальное название
Н а с ы щ е н н ы е			
C _{12:0}	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	н-Додекановая	Лауриновая
C _{14:0}	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	н-Тетрадекановая	Миристиновая
C _{16:0}	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	н-Гексадекановая	Пальмитиновая
C _{18:0}	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	н-Октадекановая	Стеариновая
C _{20:0}	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	н-Эйкозановая	Арахидиновая
C _{22:0}	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COOH	н-Докозановая	Бегеновая
C _{24:0}	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	н-Тетракозановая	Лигноцериновая
М о н о е н о в ы е			
C _{14:1}	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>цис</i> -Тетрадецен-9-овая	Миристолеиновая
C _{16:1}	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₉ COOH	<i>цис</i> -Гексадецен-9-овая	Пальмитолеиновая
C _{18:1}	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₉ COOH	<i>цис</i> -Октадецен-9-овая	Олеиновая
C _{18:1}	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₉ COOH	<i>цис</i> -Октадецен-11-овая	Вакценовая
C _{18:1}	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₉ COOH	<i>транс</i> -Октадецен-11-овая	<i>транс</i> -Вакценовая
C _{18:1}	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH=CH(CH ₂) ₄ COOH	<i>цис</i> -Октадецен-6-овая	Петроселиновая
C _{22:1}	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₁₁ COOH	<i>цис</i> -Докозен-13-овая	Эруковая
П о л и е н о в ы е			
C _{18:2}	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₂ (CH ₂) ₆ COOH	<i>цис, цис</i> -Октадекадиен-9, 12-овая	Линолевая
C _{18:3}	CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₃ (CH ₂) ₆ COOH	<i>цис, цис, цис</i> -Октадекатриен-9, 12, 15-овая	Линоленовая
C _{20:3}	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₃ (CH ₂) ₅ COOH	<i>цис, цис, цис</i> -Эйкозатриен-8, 11, 14-овая	Дигомо-γ-линоленовая
C _{20:4}	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₄ (CH ₂) ₂ COOH	<i>цис, цис, цис, цис</i> -Эйкозатетраен-5, 8, 11, 14-овая	Арахидоновая

*Цифры обозначают число атомов углерода и двойных связей в цепи.

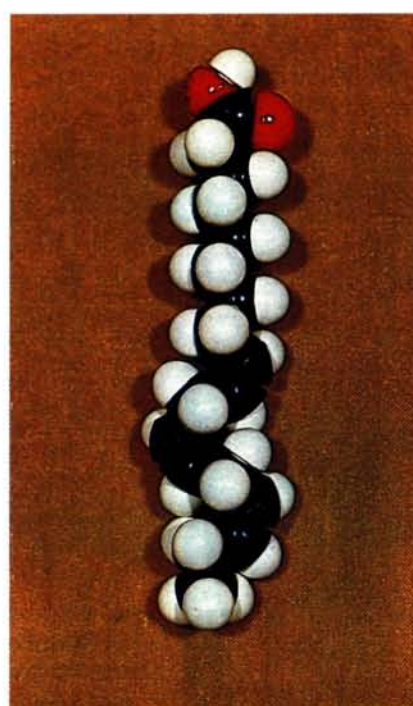
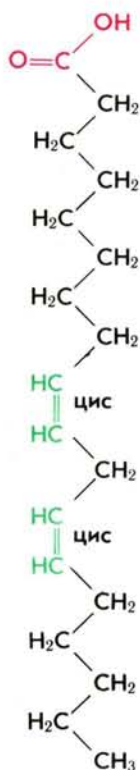
в их углеводородных цепях разделены, как правило, одной метиленовой группой. В результате в молекулах кислот образуются одна или несколько повторяющихся группировок $-\text{CH}=\text{CH}-$ $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, поэтому они называются кислотами дивинилметанового ряда. Все они могут быть изображены общей формулой



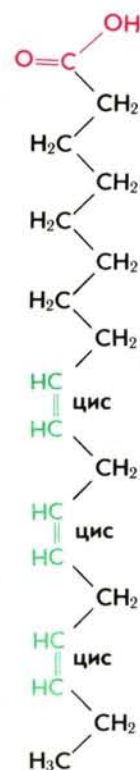
Рис. 266. Полиеновые жирные кислоты.



Линолевая
(цис, цис-октадекадиен-9, 12-овая)
кислота



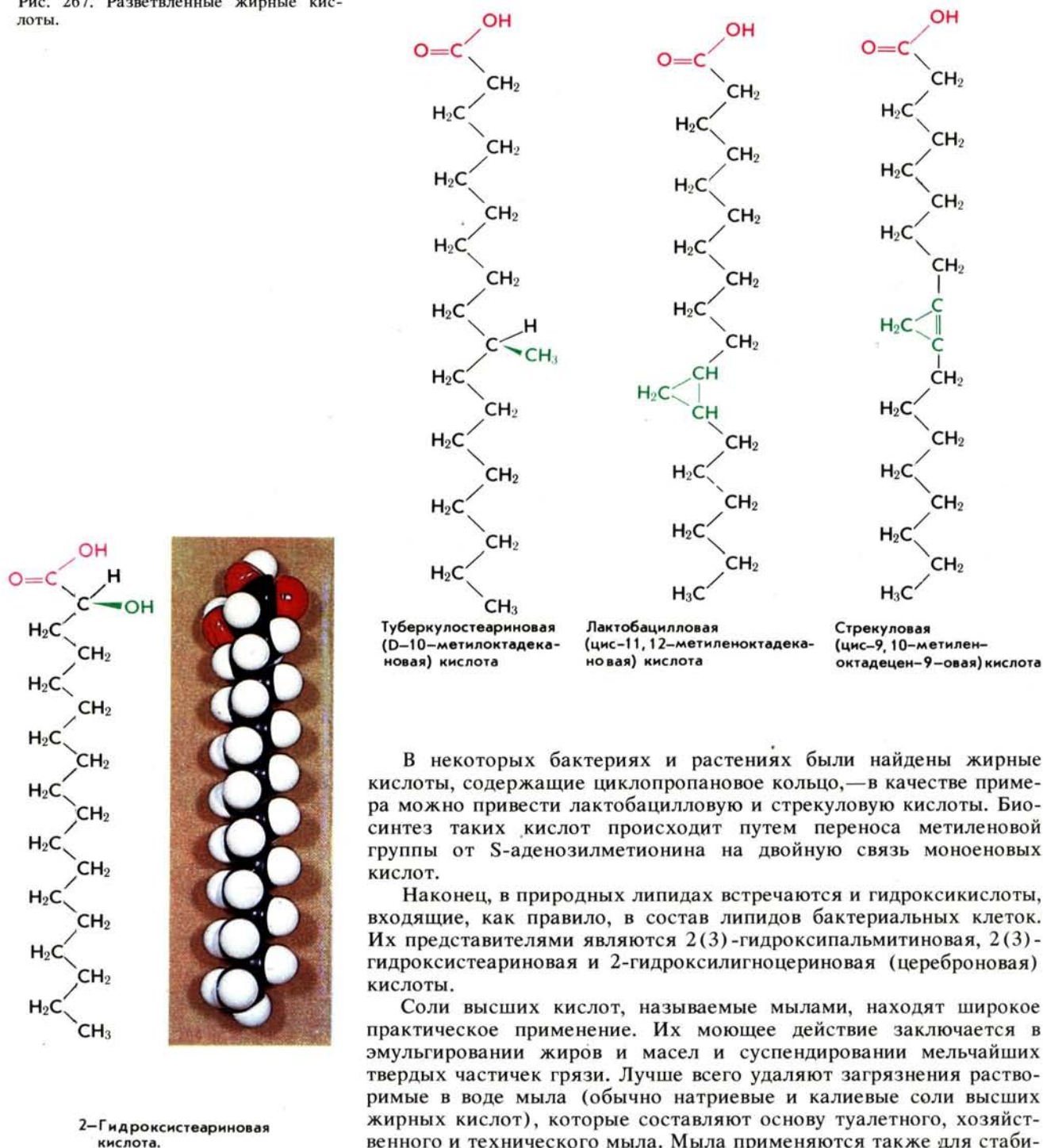
Линоленовая
(цис, цис, цис-октадекатриен-9, 12, 15-овая)
кислота



Линолевая и линоленовая кислоты (рис. 266) не синтезируются в организме высших животных и человека, а поступают с пищей. В связи с тем, что эти кислоты необходимы для нормального жирового обмена, их часто называют незаменимыми жирными кислотами. Арахидоновая и дигомо- γ -линоленовая кислоты являются предшественниками в биосинтезе простагландинов и лейкотриенов.

Наряду с насыщенными и ненасыщенными кислотами с прямой цепью углеродных атомов в природе встречаются жирные кислоты с разветвленной цепью. В частности, к ним относится наиболее широко распространенная природная туберкулостеариновая кислота, впервые выделенная из туберкулезной палочки (рис. 267).

Рис. 267. Разветвленные жирные кислоты.



В некоторых бактериях и растениях были найдены жирные кислоты, содержащие циклопропановое кольцо,—в качестве примера можно привести лактобацилловую и стрекуловую кислоты. Биосинтез таких кислот происходит путем переноса метиленовой группы от S-аденозилметионина на двойную связь моноеновых кислот.

Наконец, в природных липидах встречаются и гидроксикислоты, входящие, как правило, в состав липидов бактериальных клеток. Их представителями являются 2(3)-гидроксипальмитиновая, 2(3)-гидроксистеариновая и 2-гидроксилигноцериновая (цереброновая) кислоты.

Соли высших кислот, называемые мылами, находят широкое практическое применение. Их моющее действие заключается в эмульгировании жиров и масел и суспендировании мельчайших твердых частичек грязи. Лучше всего удаляют загрязнения растворимые в воде мыла (обычно натриевые и калиевые соли высших жирных кислот), которые составляют основу туалетного, хозяйственного и технического мыла. Мыла применяются также для стаби-

лизации эмульсий, синтетических латексов, пен, в качестве присадок, структурирующих добавок и т. п.

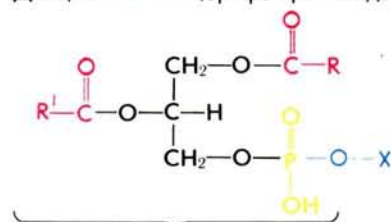
Фосфолипиды. Фосфолипиды являются главными компонентами биологических мембран. По своему строению они представляют собой эфиры фосфорной кислоты и двух многоатомных спиртов — глицерина и сфингозина.

В глицерофосфолипидах (или фосфоглицеридах) остаток фосфорной кислоты замещает одну из первичных гидроксильных групп глицерина. Общим структурным фрагментом всех фосфоглицеридов является глицерофосфат, содержащий один асимметрический атом углерода. Поэтому он может быть D-глицеро-1-фосфатом или L-глицеро-3-фосфатом. Изомер глицерофосфорной кислоты, присутствующий в природных фосфоглицеридах, относится к L-ряду и называется *sn*-глицеро-3-фосфорной кислотой.

Две оставшиеся гидроксильные группы в глицерофосфате обычно замещены углеводородными радикалами, связанными с глицерином сложноэфирной или простой эфирной связью

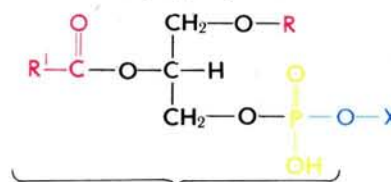


Диацильные глицерофосфолипиды



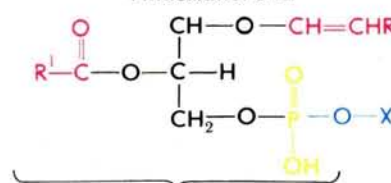
Фосфатидил-

Алкилацильные глицерофосфолипиды



Плазманил-

Плазмалогены



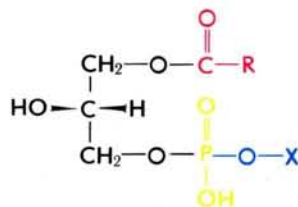
Плазменил-

R и R' — углеводородные радикалы
X=H, остатки холина, этаноламина, серина, инозита и др.

Наиболее распространены в природе диацильные формы глицерофосфолипидов (R—остатки жирных кислот). Они являются обязательными компонентами большинства мембран животных, растительных и бактериальных клеток. Фосфолипиды алкильного типа (R—остатки высших спиртов) обнаружены также в составе разнообразных органов и тканей животных организмов, в том числе в различных видах моллюсков, морской улитке, осьминоге и т. д. Относительно высокое содержание алкоксифосфолипидов характерно для ряда опухолей. Глицерофосфолипиды, имеющие алкен-1-ильноэфирную группировку и являющиеся производными высших жирных альдегидов, часто называемые плазмалогенами (рис. 268), обнаружены в тканях и органах всех животных, независимо от уровня их организации. В достаточно высокой концентрации плазмалогены присутствуют также в организме человека, где они составляют около 22% от общего количества фосфолипидов. Особенно велико содержание плазмалогенов в нервной ткани, головном мозге (белое вещество, мозговая оболочка), сердечной мышце, надпочечниках и сперме. В меньшей степени плазмалогены представлены в микроорганизмах и растениях.

Рис. 268. Родовые термины для обозначения замещенных различным образом глицерофосфолипидов.

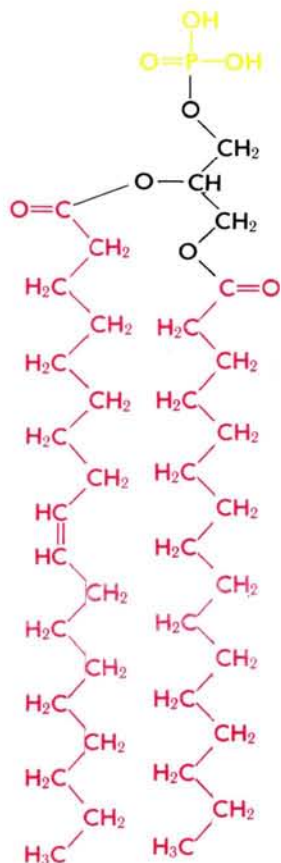
Помимо фосфолипидов с двумя углеводородными цепями, во многих природных объектах в небольших количествах содержатся также производные глицерофосфата, имеющие всего лишь один гидрофобный остаток. Они образуются в клетке под действием эндогенных фосфолипаз A_1 и A_2 и носят общее название лизофосфолипиды



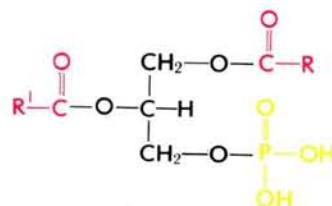
2-Лизофосфолипиды

X=H, остатки холина, этаноламина, серина, инозита и др.

Простейший представитель глицерофосфолипидов — фосфатидовая кислота, в которой фосфатная группа этерифицирована только остатком глицерина



Фосфатидовая кислота
(1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицерофосфорная кислота)



Фосфатидовая кислота
(1,2-диацил-*sn*-глицерофосфорная кислота)

Фосфатидовая кислота найдена во многих природных источниках — тканях животных, растениях и микроорганизмах. Хотя ее содержание, как правило, невелико (1—5% от общего количества фосфолипидов), она играет существенную роль как предшественник биосинтеза других фосфолипидов. В то же время фосфатидовая кислота служит исходным веществом для химического синтеза фосфолипидов; для ее получения используется расщепление природных фосфолипидов фосфолипазой D (из капусты).

Один из важнейших представителей глицерофосфолипидов — фосфатидилхолин. Он широко распространен в тканях высших животных и растений, где его содержание достигает 50% от суммы фосфолипидов. Интересно, что в бактериальных клетках фосфатидилхолин не содержится

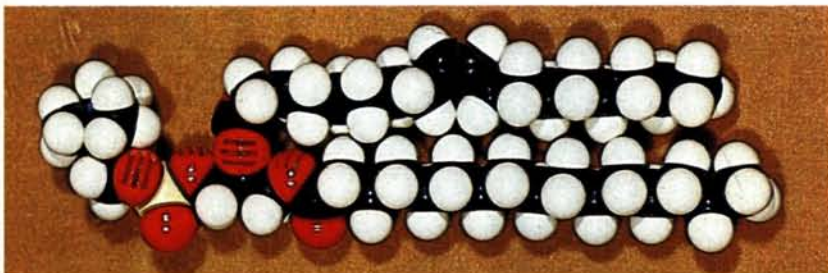
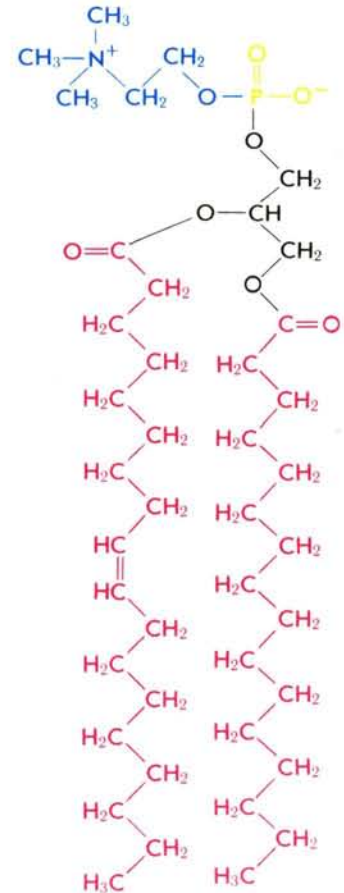


Благодаря присутствию сильноосновной холиновой группы (рК около 13,0) и кислотной фосфатной группы фосфатидилхолин представляет собой цвиттер-ион в широком диапазоне рН. В качестве гидрофобных цепей в фосфатидилхолине присутствуют остатки насыщенных и ненасыщенных жирных кислот с 16—22 углеродными атомами, но преобладающими являются C₁₆- и C₁₈-кислоты. В природных фосфатидилхолинах насыщенные кислоты занимают в основном первое положение, а ненасыщенные — второе положение в молекуле глицерина.

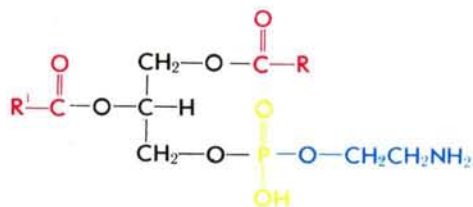
В последнее время значительный интерес привлекает холинсодержащий глицерофосфолипид необычного строения, называемый тромбоцитами активирующим фактором



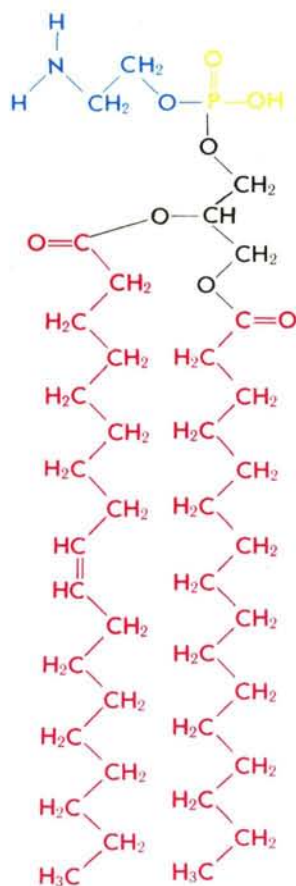
Он обладает чрезвычайно мощным и разносторонним биологическим действием. В концентрациях менее 1 нМ тромбоцитами активирующий фактор изменяет морфологию тромбоцитов, вызывает их агрегацию и приводит к высвобождению 5-гидрокситриптамина. Предполагается, что в качестве химического медиатора тромбоцит-активирующий фактор участвует в развитии ряда острых аллергических и воспалительных реакций у животных и человека.



К важнейшим фосфолипидным компонентам клеточных мембран относится также *фосфатидилэтаноламин*



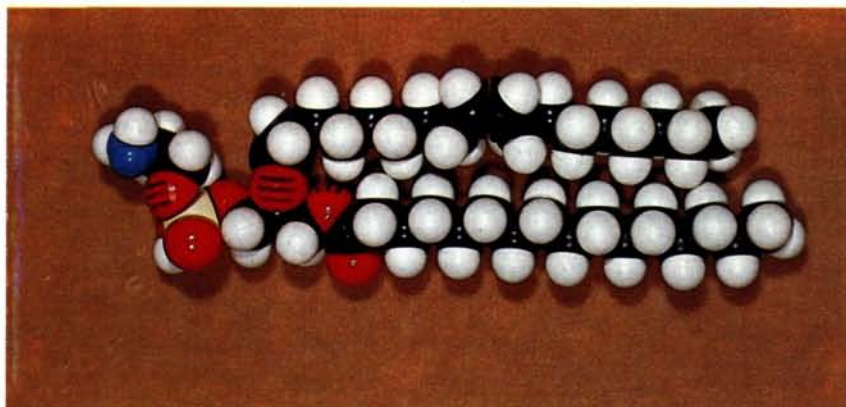
Фосфатидилэтаноламин
(1,2-диацил-*sn*-глицерофосфоэтаноламин)



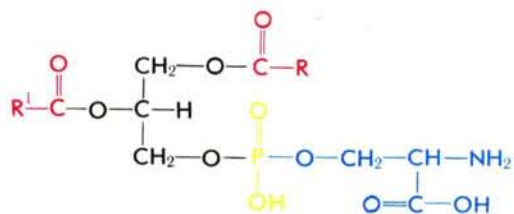
Фосфатидилэтаноламин
(1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицерофосфоэтаноламин)

Он содержится в тканях животных и растений в несколько меньших количествах, чем фосфатидилхолин (15—30% от общего количества фосфолипидов), но является одним из основных компонентов многих бактериальных клеток. В состав фосфатидилэтаноламина животного происхождения обычно входят жирные кислоты той же длины, что и в фосфатидилхолине.

Бактериальный фосфатидилэтаноламин характеризуется высоким содержанием насыщенных и разветвленных жирных кислот и поэтому более устойчив. 1-Алкильные и 1-алкенильные формы фосфатидилэтаноламина также широко распространены в природе и содержатся, например, в головном и костном мозге, сердечной мышце, тканях моллюсков и других морских организмов, а также в некоторых простейших.



Среди природных фосфолипидов, содержащих в качестве структурного компонента аминокислоты, наиболее распространенным является фосфатидилсерин

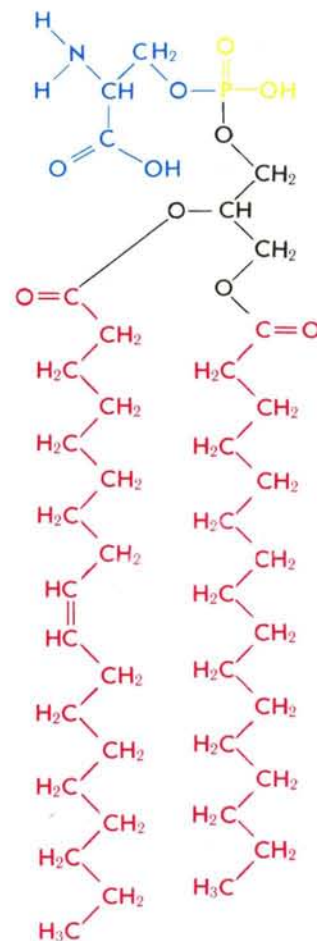


Фосфатидилсерин
(1,2-диацил-*sn*-глицерофосфо-L-серин)

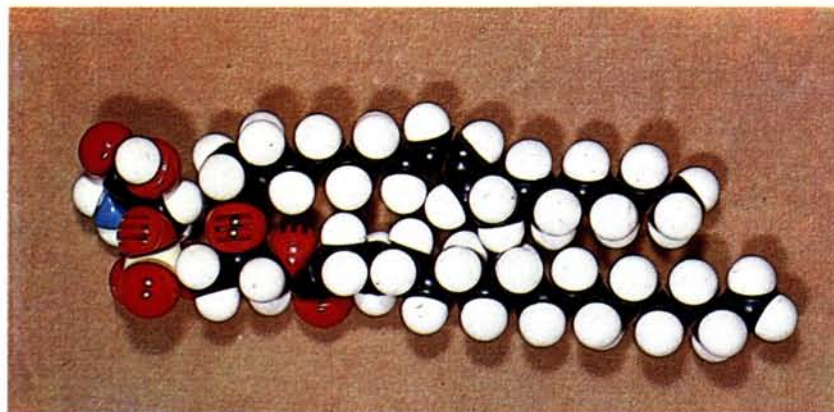
Наличие двух кислотных и одной основной групп в молекуле фосфатидилсерина придает ему кислые свойства.

Хотя фосфатидилсерин входит в состав мембран практически всех прокариотических и эукариотических клеток, однако, как правило, он является минорным мембранным компонентом. Больше всего фосфатидилсерина в мозге млекопитающих (около 15% от общего количества фосфолипидов), в тканях других органов, таких как сердце, печень, почки, селезенка и легкие, содержание его составляет менее 10%.

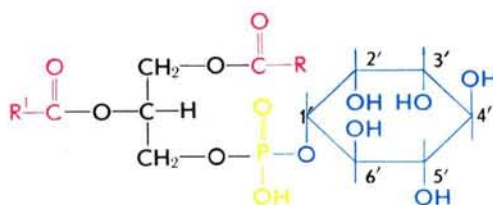
Фосфатидилсерин играет важную роль в жизнедеятельности клеток, являясь регулятором активности целого ряда мембраносвязанных ферментов. Во многих клетках фосфатидилсерин может выступать в качестве предшественника при биосинтезе фосфатидилэтаноламина, превращаясь в последний под действием мембранного фермента — фосфатидилсериндекарбоксилазы.



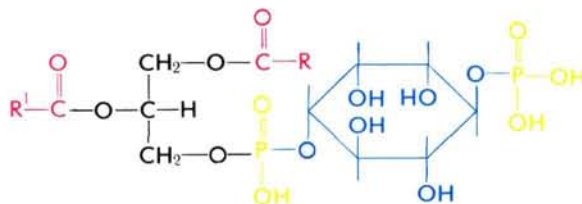
СЕРИН
Фосфатидилсерин
(1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-
3-фосфо-4'-миоинозит)
L-серин



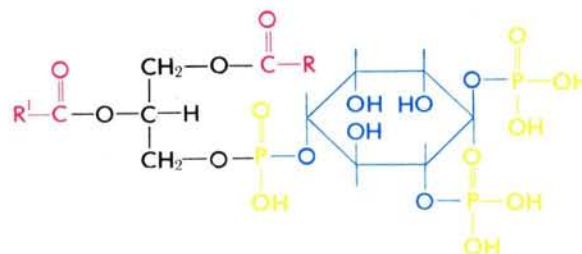
Важной группой кислых глицерофосфолипидов являются фосфоинозитиды: фосфатидилинозит, фосфатидилинозитфосфат и фосфатидилинозитдифосфат



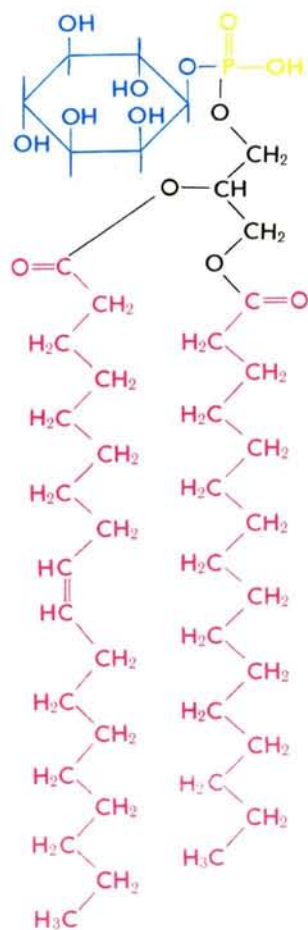
Фосфатидилинозит
(3-*sn*-фосфатидил-*sn*-1'-миоинозит)



Фосфатидилинозитфосфат
(3-*sn*-фосфатидил-*sn*-1'-миоинозит-4'-фосфат)

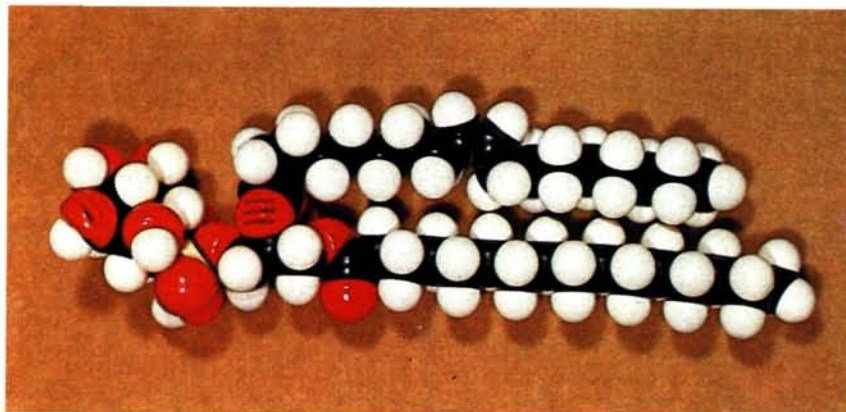


Фосфатидилинозитдифосфат
(3-*sn*-фосфатидил-*sn*-1'-миоинозит-4',5'-дифосфат)



инозит
Фосфатидилэтерин
(1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицерофосфо-*L*-этерин)

1' миоинозит



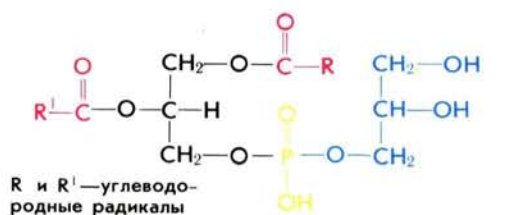
Все фосфоинозитиды содержат в составе полярной группы один и тот же циклитол — миоинозит, гидроксигруппа которого при атоме C-1 соединена с остатком фосфатидовой кислоты. Фосфо-

рилирование фосфатидинозита протекает по гидроксильным группам при атомах С-4 и С-5 миоинозита и приводит к 4'-монофосфату и 4',5'-дифосфату.

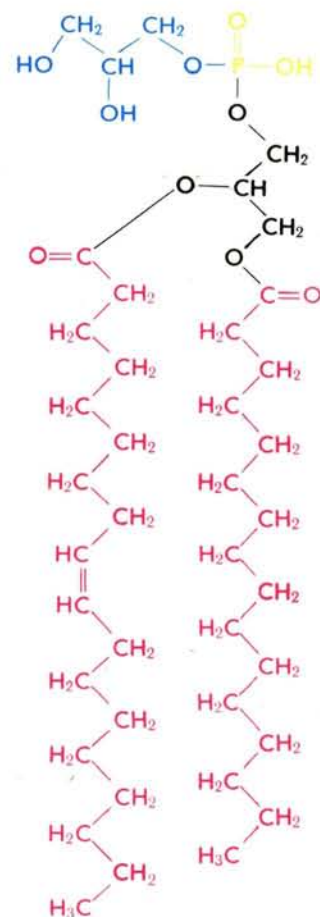
Фосфатидинозит присутствует почти во всех животных тканях (5—10% липидного фосфора), многих растительных тканях и в ряде микроорганизмов. Больше всего полифосфоинозитидов содержится в нервных тканях. В мозге млекопитающих они составляют около половины фракции инозитсодержащих фосфолипидов. Богаты полифосфоинозитидами синапсомы и миелиновая оболочка нервных клеток.

Фосфатидилглицерин представляет собой производное фосфатидовой кислоты, у которого в состав полярной группы входит еще один остаток глицерина.

Характерно, что глицерофосфатный остаток, несущий жирные кислоты, имеет обычную для фосфолипидов L-конфигурацию, тогда как у неацелированного остатка глицерина конфигурация противоположная

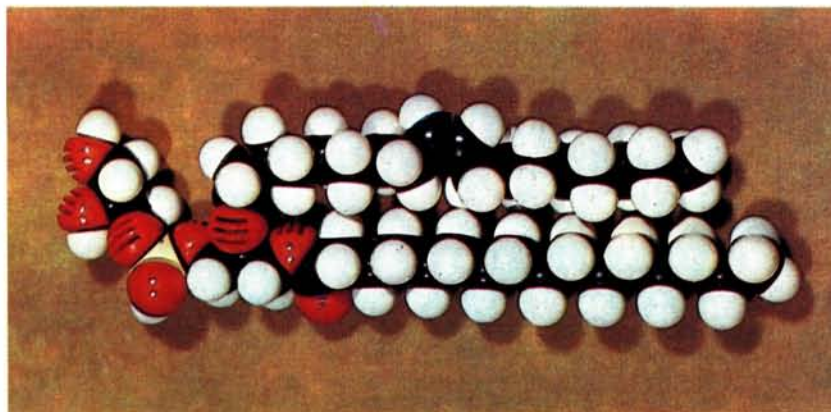


Фосфатидилглицерин
(1,2-диацил-*sn*-глицеро-3-фосфо-1'-*sn*-глицерин)

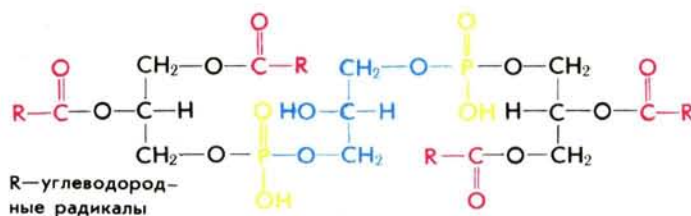


Фосфатидилглицерин
(1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфо-1'-*sn*-глицерин)

Фосфатидилглицерин — один из наиболее распространенных фосфолипидов бактерий (70% от общего количества фосфолипидов). Много фосфатидилглицерина (20—30%) содержится также в растениях (40—60% в хлоропластах), в животных тканях он присутствует в минорных количествах (преимущественно в митохондриях).

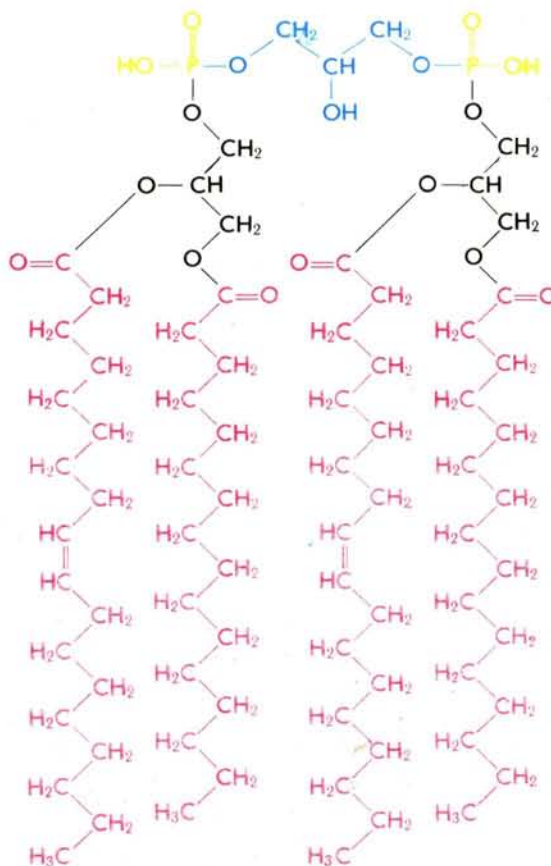
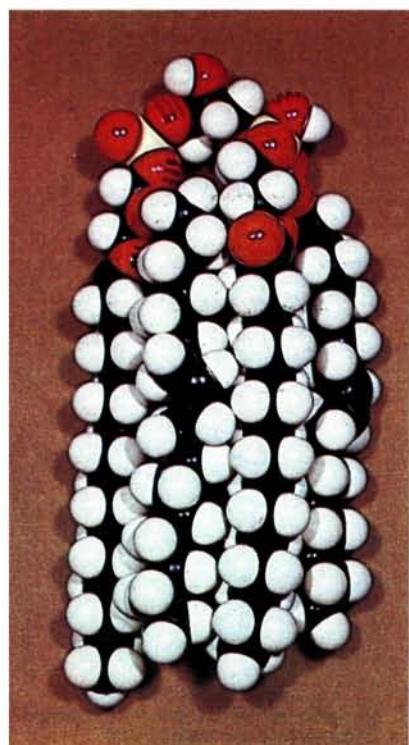


Дифосфатидилглицерин, называемый также кардиолипином, имеет в своем составе три остатка глицерина, четыре остатка жирных кислот и две фосфатные группы



Дифосфатидилглицерин
[бис-(1, 2-диацил-*sn*-глицеро-3-фосфо)-1', 3'-глицерин]

В значительных количествах он содержится в большинстве животных тканей (преимущественно в митохондриях). Наибольшее содержание дифосфатидилглицерина (около 10% от суммы фосфолипидов) найдено в сердечной мышце млекопитающих. Кардиолипин также распространен в растениях и некоторых бактериях



Дифосфатидилглицерин
[бис-(1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфо)-1', 3'-глицерин]

Один из основных классов фосфолипидов представлен в биологических мембранах фосфорсодержащими сфинголипидами, являющимися производными церамида, у которого водород первичной гидроксильной группы замещен остатком фосфорной кислоты.

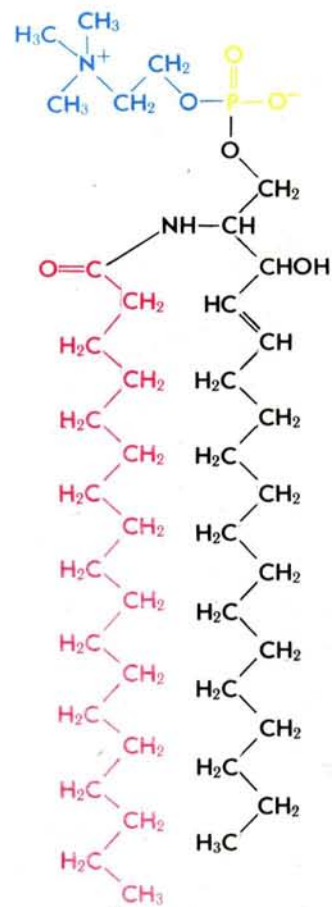
Гидрофобная часть фосфорсодержащих сфинголипидов состоит из длинной алифатической цепи аминокспирта сфингозина (и его аналогов), а также остатка жирной кислоты, соединенного со сфингозиновым основанием амидной связью. Наиболее широко распространенным представителем этой группы фосфолипидов является сфингомиелин, в состав полярной группы которого входит холин



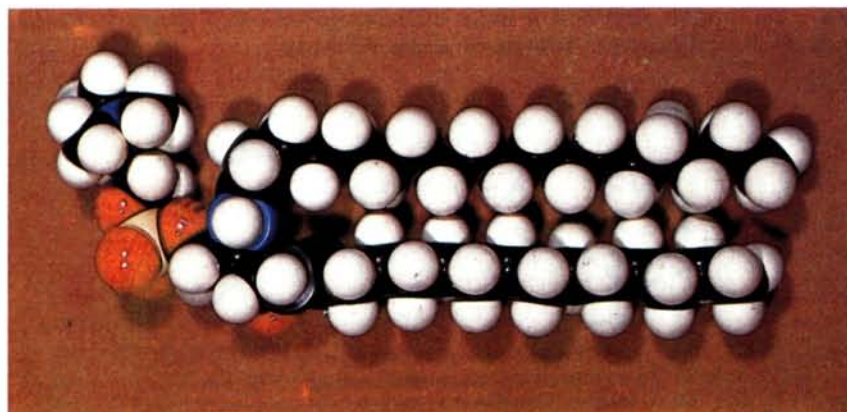
Как и фосфатидилхолин, сфингомиелин существует обычно в виде цвиттер-иона.

Он содержит преимущественно насыщенные и моноеновые кислоты, имеющие 18—24 атомов углерода. В состав жирных кислот входит значительное количество лигноцериновой (24:0) и нервоновой (24:1) кислот. Главным основанием сфингомиелинов является C₁₈-сфингозин, реже встречаются дигидросфингозин и сфингозины, содержащие иное число атомов углерода.

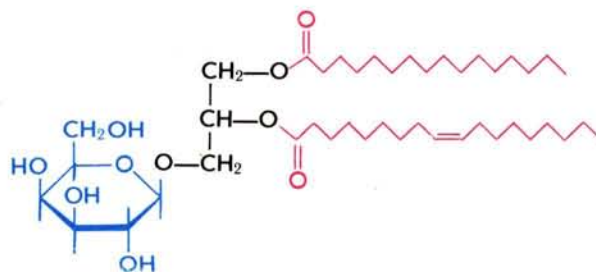
Сфингомиелин встречается прежде всего в животных тканях: в значительных количествах в миелине, эритроцитах и почках, в других тканях — в меньших количествах (4—10% от общего количества фосфолипидов). В клетке сфингомиелин локализован преимущественно в плазматической мембране. Некоторые патологические состояния организма связаны с изменением содержания сфингомиелина. Так, увеличение содержания сфингомиелина в стенках аорты отмечено при атеросклерозе.



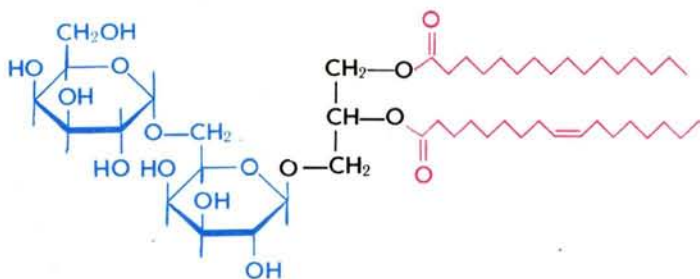
Сфингомиелин
(N-стеароил-4-сфингенил-1-фосфохолин)



Гликолипиды. Этот термин относится к обширной и разнообразной группе липидов, у которых гидрофильная полярная головка состоящая из одного или нескольких углеводных остатков, соединена гликозидной связью с гидрофобной частью липидной молекулы. В качестве основных углеводных компонентов в составе гликолипидов чаще всего встречаются глюкоза и галактоза, их сульфатированные производные (обычно галактозилсульфат), аминоксахара (галактозамин и глюкозамин и их N-ацетильные производные) и сиаловые кислоты (N-ацетилнейраминовые кислоты).



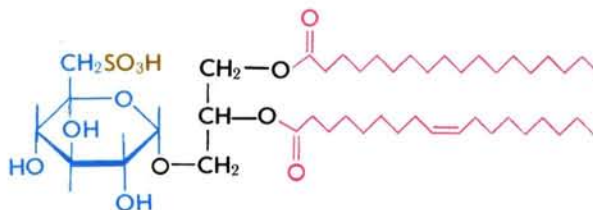
Моногалактозилдиацилглицерин
[3-О-β-D-галактопиранозил-1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицерин]



Дигалактозилдиацилглицерин
[3-О-α-D-галактопиранозил-(1'→6')-О-β-D-галактопиранозил-1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицерин]

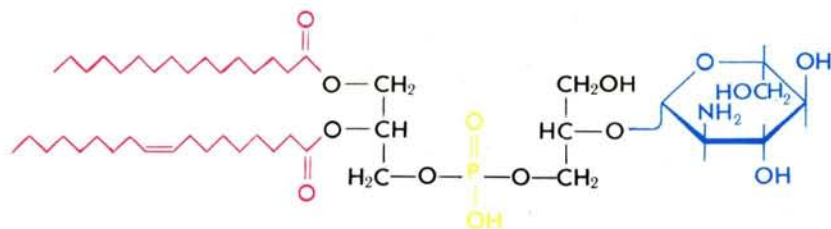


Глицерогликолипиды представлены в природе главным образом гликозилдиацилглицеринами (гликозилдиглицеридами), у которых моно-, ди- и трисахариды связаны гликозидной связью с гидроксильной группой диацилглицеринов. Моногалактозилдиацилглицерин, дигалактозилдиацилглицерин и сульфохиновозилдиацилглицерин с полярной группой в виде сульфатированного дезоксисахара являются основными липидами хлоропластов



Сульфохиновозилдиацилглицерин
[6-сульфо-α-D-хиновопиранозил-(1'→3')-1'-стеароил-2'-олеоил-sn-глицерин]

Среди гликоглицеролипидов обнаружена также небольшая группа фосфорсодержащих гликолипидов, найденных в основном в бактериальных клетках. В качестве примера можно привести фосфатидилглюкозаминилглицерин, содержащийся в клетках *Bacillus megaterium*

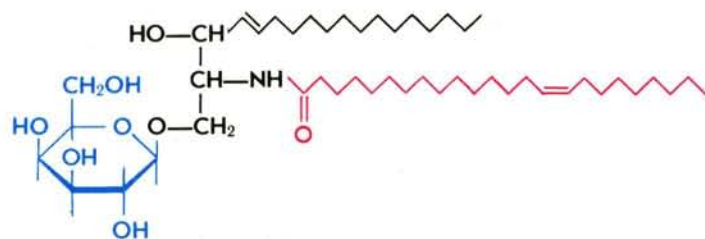


Фосфатидилглюкозаминилглицерин
[3-*sn*-фосфатидил-1'-(2'-D-глюкозаминил)-*sn*-глицерин]

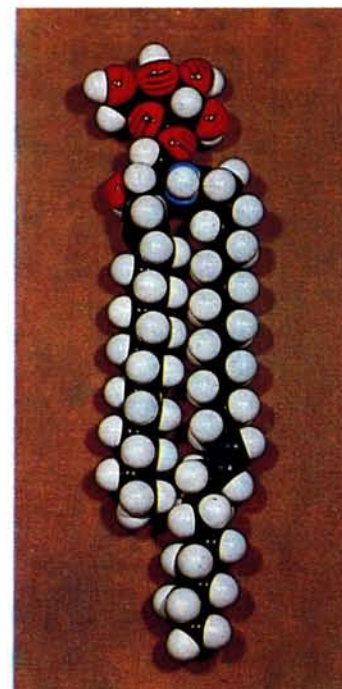
В гликофинголипидах углеводсодержащая гидрофильная полярная головка соединена гликозидной связью с концевой гидроксиметиленовой группой церамида и образующиеся соединения могут рассматриваться как гликозилцерамиды. Такие липиды встречаются в мозге, селезенке, эритроцитах, почках и печени, где они локализируются преимущественно в плазматических мембранах. Гликозильный фрагмент может быть представлен одним моносахаридным остатком (галактозы или глюкозы) или сложной олигосахаридной цепью, содержащей D-галактозу, D-глюкозу, D-галактозамин, D-глюкозамин, L-фукозу (6-дезоксид-L-галактозу) и сиаловую кислоту.

Простейшим типом гликофинголипидов являются моногексозилцерамиды, часто называемые *цереброзидами*. Наиболее распространенные представители этого класса липидов — галакто- и глюкоцереброзиды.

Цереброзиды содержатся в тканях животных, растений и в микроорганизмах. Одним из основных гликолипидов мозга является галактоцереброзид.



Галактоцереброзид (нервон)
(1-β-D-галактопиранозил-N-нервоноилсфингозин)

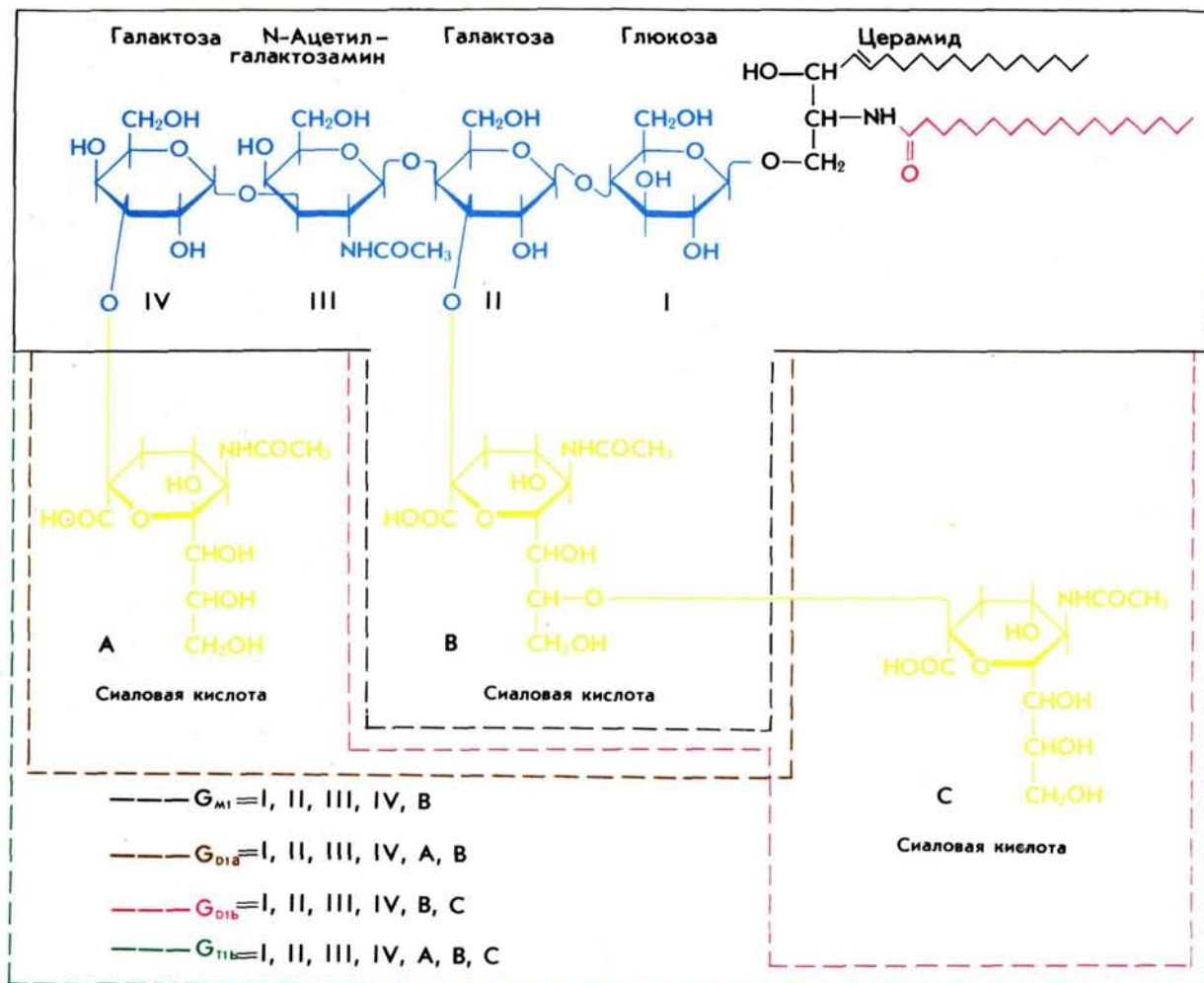


К ганглиозидам относятся гликоосфинголипиды, содержащие один или несколько остатков сиаловой кислоты в олигосахаридной цепи. Сиаловыми кислотами называют N-ацетильные производные нейраминной кислоты, которая представляет собой продукт конденсации маннозамина и пировиноградной кислоты. Наиболее часто встречается в ганглиозидах N-ацетилнейраминная кислота (NeuNAc). Кроме сиаловых кислот, в состав ганглиозидов входят жирные кислоты (преимущественно насыщенные с 16—22 углеродными атомами), сфингозиновые основания (чаще всего C₁₈- и C₂₀-сфингозины), гексозы (глюкоза и галактоза) и гексозамины (обычно N-ацетилгалактозамин). Олигосахаридная цепь ганглиозидов может содержать от 2 до 10 и более углеводных остатков.

В качестве примера на рисунке 269 показана полная химическая структура четырех основных ганглиозидов мозга млекопитающих, принадлежащих к церамидолигосахаридам.

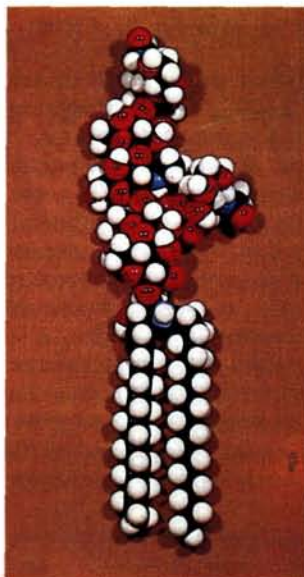
Все они построены на основе моносиалоганглиозида G_{M1}, содержащего один остаток N-ацетилнейраминной кислоты. Присоединение дополнительных остатков сиаловых кислот приводит к дисиало-

Рис. 269. Основные ганглиозиды мозга млекопитающих.



ганглиозидам G_{D1a} и G_{D1b} , а также к трисиалоганглиозиду G_{T1b} . В отличие от других липидов, ганглиозиды способны растворяться не только в органических растворителях, но и в воде, где они образуют мицеллы.

Впервые ганглиозиды были обнаружены в ганглиях, откуда и произошло их название. Наиболее богат ганглиозидами мозг, особенно его серое вещество. Позднее они были обнаружены и в других тканях (почка, селезенка, печень, легкие и т. д.). Несмотря на многочисленные исследования, биологическое значение ганглиозидов до настоящего времени установлено далеко не полностью. Однако известно, что ганглиозиды локализуются преимущественно в плазматических мембранах и, видимо, в значительной степени определяют контактное торможение, адгезию и электрофоретическую подвижность клеток. Исследованиями, проведенными в последние годы, показано, что ганглиозиды специфично связывают токсины ботулизма, столбняка, холеры, дифтерийной палочки, а также стрихнин, бруцин, тебаин, вероятно, серотонин и, возможно, играют определенную роль в их рецепции. Существует мнение,

Ганглиозид G_{M1} Ганглиозид G_{D1a} Ганглиозид G_{D1b} Ганглиозид G_{T1b}

что ганглиозиды принимают деятельное участие в транспорте ионов через мембрану нервных клеток. Следует отметить, что малигнизация клетки, т. е. трансформация нормальной клетки в злокачественную, сопровождается изменением состава ганглиозидов. В клетках, трансформированных вирусами, и в клетках опухолей значительно увеличивается количество ганглиозидов с укороченной олигосахаридной цепью, что, видимо, тесно связано с изменением свойств клеточной поверхности.

Пространственная структура липидов

По данным рентгеноструктурного анализа монокристаллов высших жирных кислот, насыщенные углеводородные цепи представляют собой зигзагообразные структуры, в которых атомы углерода находятся на равных расстояниях друг от друга и укладываются

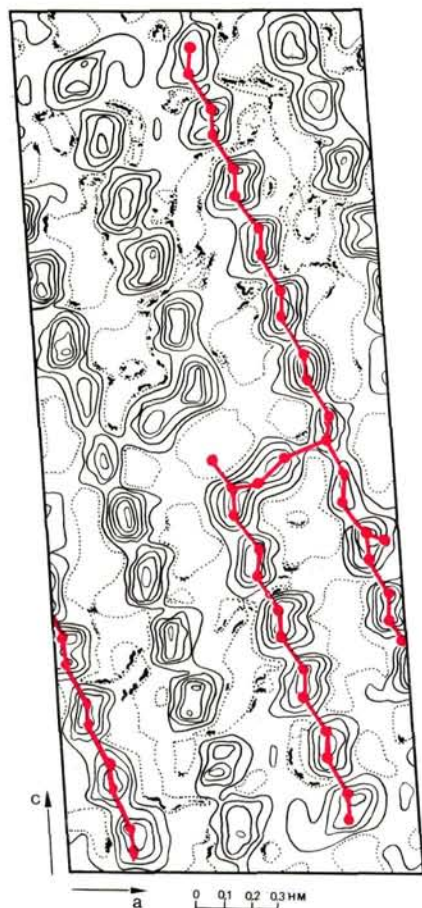
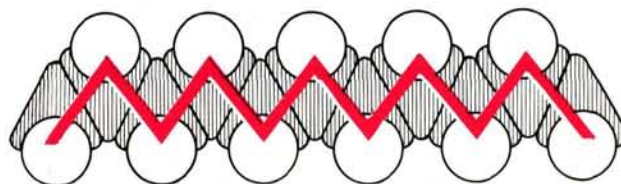


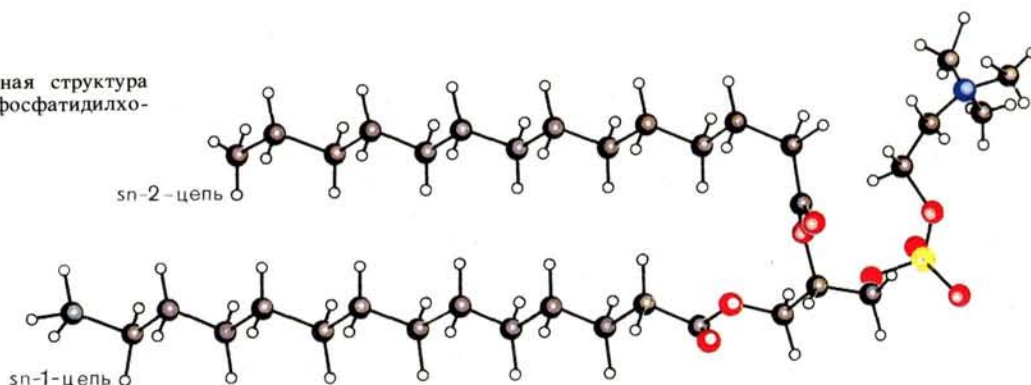
Рис. 270. Рентгенограмма β_L -полиморфной формы триолеина.



ся в два параллельных ряда. Угол между С—С-связями превышает тетраэдрический ($109^\circ 28'$) и лежит в пределах 110 — 114° . При увеличении цепи на одно метиленовое звено ее общая длина возрастает на $0,127$ нм. Жирнокислотные цепи в молекулах триацилглицеринов, образующих монокристалл, также находятся в тетраэдрической зигзагообразной конформации. При этом в целом молекула имеет форму стержня, в котором две жирнокислотные цепи лежат на одной линии, а начальный участок третьей цепи отходит от нее под прямым углом и затем также располагается параллельно основной осевой линии (рис. 270).

В настоящее время пространственная структура фосфолипидов в различном агрегатном состоянии хорошо изучена с помощью таких методов, как рентгеноструктурный анализ, дифракция нейтронов и ЯМР на ядрах ^1H , ^2H и ^{13}C . Теоретический анализ показал, что число возможных конформаций для фосфолипидных

Рис. 271. Пространственная структура молекулы димиристоилфосфатидилхолина.



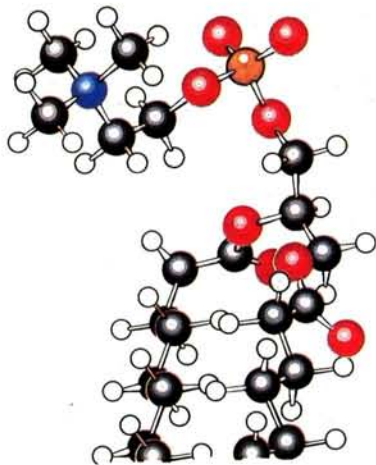


Рис. 272. Конформация глицерофосфохолиновой группировки фосфатидилхолина.

молекул, удовлетворяющих их оптимальной упаковке в мембране, весьма ограниченно, относительное расположение жирнокислотных цепей в молекуле определяется прежде всего конформацией глицеринового остатка. В диацилглицерофосфолипидах его конформация должна быть такой, чтобы было возможно параллельное расположение углеводородных цепей и оптимальные гидрофобные взаимодействия между ними.

Данные рентгеноструктурного анализа дилауроилфосфатидилэтаноламина (Дж. Шипли с сотр., 1974) и димиристоилфосфатидилхолина (Р. Пирсон и И. Пашер, 1979) показали, что диацилглицериновая часть их молекул в монокристаллах имеет в целом одинаковую конформацию. В этих липидах атомы углерода глицеринового остатка, а также *sn*-1-ацильной цепи, включая и сложноэфирную группу, лежат на одной прямой, образуя зигзагообразную конформацию. Ацильная *sn*-2-цепь сначала отходит от глицеринового остов под прямым углом, а затем в районе второго углеродного атома резко изгибается и становится параллельной *sn*-1-ацильному остатку (рис. 271). Вследствие этого *sn*-2-цепь как бы укорачивается и ее концевая метильная группа смещается на расстояние $\sim 0,37$ нм, соответствующее трем метиленовым звеньям, относительно концевой метильной группы *sn*-1-цепи.

Другая характерная особенность пространственной структуры состоит в том, что фрагмент O—C—C—N полярной головки находится в *gash*-конформации, при которой положительно заряженная аммониевая группа и анионный фосфатный атом кислорода ориентированы в одну сторону (рис. 272). Наконец, фосфодиэфирная связь имеет *gash*, *gash*-конформацию, благодаря чему фосфохолиновая группа расположена перпендикулярно к глицерinovому остатку, а общая пространственная структура молекул фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина как бы напоминает курительную трубку (рис. 273).

Такая конформация, по-видимому, является универсальной для большинства природных фосфолипидов в агрегированных системах (природные мембраны, кристаллы, мультислой, мицеллы и даже смешанные мицеллы с детергентами). Так, например, аналогичный тип конформации был приписан фосфатидилсерину, фосфатидилглицерину и фосфатидилинозиту на основании данных спектров ЯМР.



Рис. 273. Наиболее вероятная пространственная структура фосфолипидов.

В случае липидов с небольшим размером полярной головки жирнокислотные цепи могут иметь иную конформацию. Так, например, в молекуле димиристоилфосфатидовой кислоты остаток глицерина ориентирован параллельно поверхности раздела, причем *sn*-2-цепь является прямой, а изгибу у второго углеродного атома подвергается цепь *sn*-1 (рис. 274).

Характерно, что сходная взаимная ориентация жирнокислотных цепей и глицеринового остатка наблюдается и для дилауроилглицерина, также имеющего полярную головку небольшого размера.

Рис. 274. Конформации фосфатидовой кислоты (а) и фосфатидилэтаноламина (б).

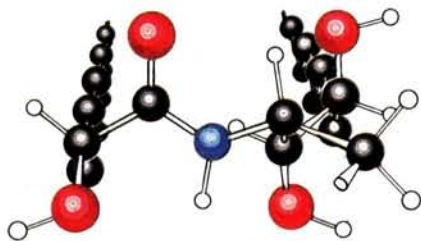
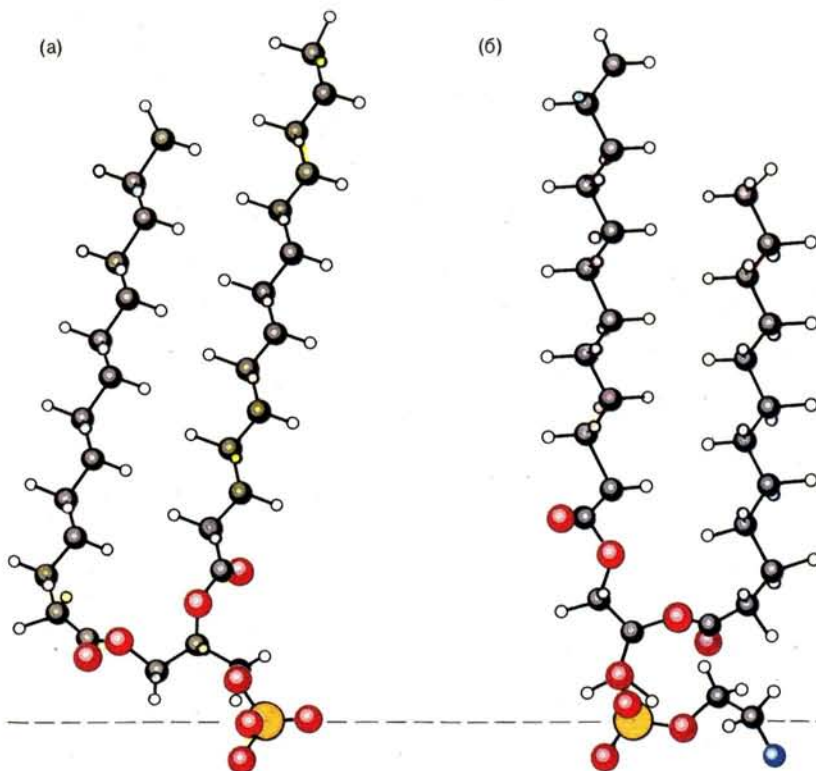


Рис. 275. Наиболее вероятная конформация молекулы церамида.

Детально изучена пространственная структура и простейших сфинголипидов; в частности, на рисунке показана предпочтительная конформация церамида (рис. 275). Жесткая амидная группа, служащая соединительным звеном между двумя углеводородными цепями, расположена перпендикулярно к оси углеводородной цепи сфингозина. Вследствие этого атом водорода при атоме С-2 сфингозинового основания лежит в плоскости амидной связи. Близкий контакт двух углеводородных цепей молекулы возможен только из-за резкого изгиба одной из них. Это требование выполняется за счет двойной *gauche, gauche*-конформации при α -углеродном атоме жирнокислотной цепи.

Среди гликосфинголипидов пространственная структура установлена только для β -D-галактозил-N-(2-D-гидроксиоктадеканонил)-D-дигидросфингозина (цереброзида) методом рентгеноструктурного анализа его монокристалла. В этом случае (рис. 276) параллельное расположение углеводородных цепей обеспечивается

за счет резкого изгиба цепи сфингозинового основания в районе шестого атома углерода. Благодаря еще одному изгибу при атоме С-1 сфингозиновой цепи кольцо галактозы имеет почти перпендикулярную ориентацию относительно осей углеводородных цепей, так что вся молекула принимает форму «совковой лопаты».

Предпринимаются попытки исследования пространственной структуры более сложных гликолипидов. Так, например, на основании анализа изменений химических сдвигов в спектрах ^{13}C -ЯМР ганглиозида G_{M1} в присутствии Eu^{3+} была предложена структура катионсвязывающего участка в его молекуле (рис. 277).

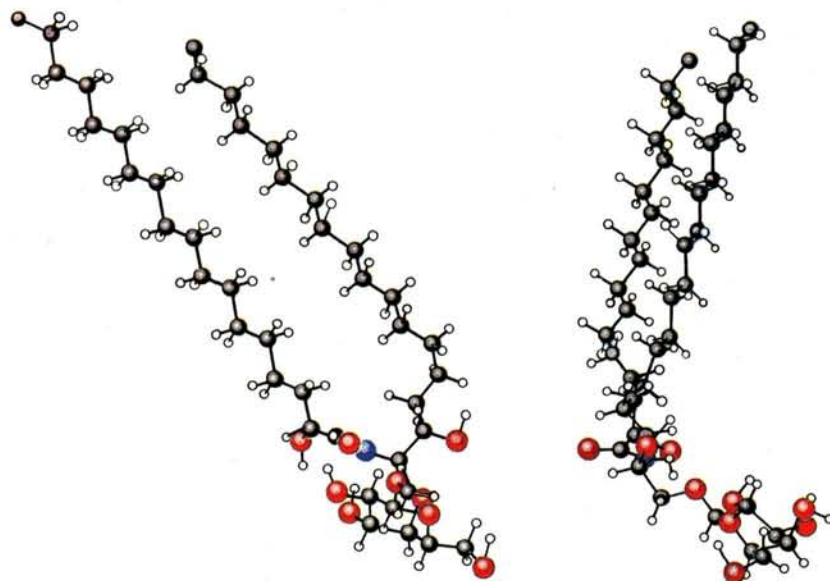


Рис. 276. Пространственная структура β -D-галактозил-N-(2-D-гидроксиоктадеканойл)-D-дигидросфингозина.

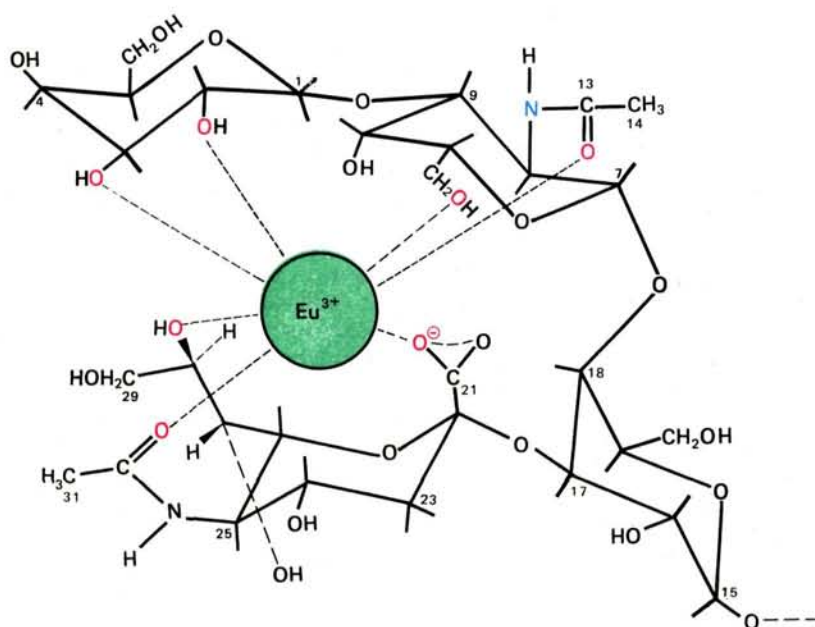


Рис. 277. Пространственная организация катионсвязывающего участка ганглиозида G_{M1} .

Химический синтез липидов



Бергельсон Лев Давыдович (р. 1918), советский химик-органик и биохимик, член-корреспондент АН СССР (1968). Окончил Московский университет (1941), с 1958 г. работает в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР. Основные работы — в области синтеза липидов, антибиотиков, стероидов. Совместно с М. М. Шемякиным исследовал стереохимию и механизм реакции Виттига, осуществил стереоселективный синтез ряда ненасыщенных высших жирных кислот. Известен работами в области диольных липидов и простагландинов. Лауреат Государственной премии СССР (1985).

Для исследовательских и практических целей липиды обычно получают путем выделения из доступных природных источников. Однако во многих случаях целесообразным или необходимым оказывается химический синтез. Прежде всего, именно синтез обеспечивает окончательное доказательство строения новых типов липидных веществ, изолируемых из животных, растительных или микробных организмов. Далее, развитие мембранных исследований, и в особенности физико-химии мембран, поставило на повестку дня проблемы препаративного получения многих мембранных липидов с заранее заданной структурой полярных и неполярных участков молекулы. И наконец, для изучения тонких механизмов функционирования мембранных систем с помощью молекулярных зондов понадобились разнообразно модифицированные липиды, содержащие изотопные, спиновые и флуоресцентные метки, а также различные фотоактивируемые группировки. Все это привело к тому, что в настоящее время химический синтез липидов является хорошо разработанной областью биоорганической химии.

Сложность химического строения липидов и большое разнообразие их структур требуют использования широкого набора методов тонкого органического синтеза. Если не касаться приемов получения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а обсуждать проблему конструирования непосредственно липидных молекул, то наиболее важными оказываются стандартные процедуры, общие для всех типов липидов.

Ацилирование гидроксильных групп глицерина или аминогруппы сфингозина является наиболее распространенным методом введения ацильных остатков. В качестве ацилирующих агентов используются сами жирные кислоты, их галогенангидриды, ангидриды, эфиры, имидазолиды или соли.

Алкилирование применяется при синтезе липидов с простой эфирной связью. Для введения алкильного остатка в молекулу глицерина используются алкилгалогениды или алкиловые эфиры *p*-толуол- или метансульфокислот. При синтезе плазмалогенов в качестве алкилирующих реагентов применяются *cis*-алкенилметансульфонаты, *cis*-алкенилбромиды, диалкилацетали высших жирных альдегидов, а также 1,2-эпоксиды. Высокая активность *cis*-алкенильной группировки в реакциях присоединения, исключительная лабильность к действию кислотных агентов и необходимость избирательного введения ее в молекулу полиола (что обуславливает применение специфических защитных групп) крайне затрудняют синтез плазмалогенов.

Фосфорилирование является обязательным этапом при синтезе фосфолипидов и приводит к образованию эфиров фосфорной кислоты с участием гидроксильных групп глицерина, миоинозита, этаноламина, холина, серина и других производных. Отличительной особенностью образования фосфоэфирных связей в фосфолипиде является предварительная активация взаимодействующих

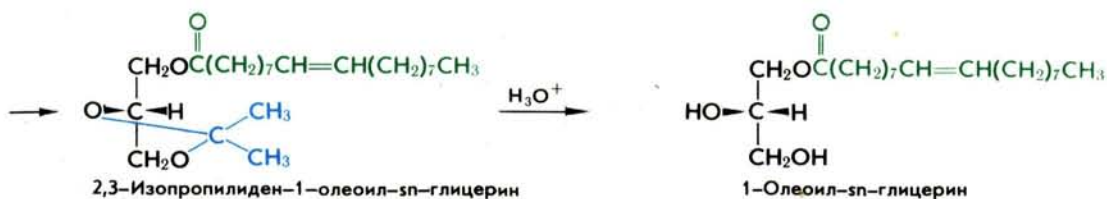
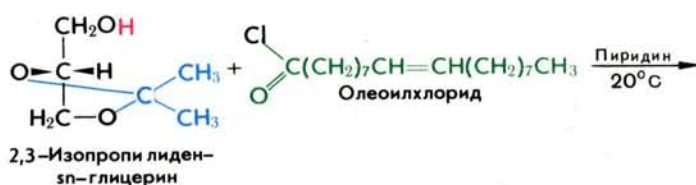
фосфатных и гидроксилсодержащих компонентов: первых в виде хлорфосфатов, ангидридов фосфорных кислот, серебряных солей замещенных фосфорных кислот и т. д., вторых, как правило, в виде соответствующих галогенпроизводных. При проведении реакции фосфорилирования должна быть предусмотрена защита всех не подлежащих фосфорилированию функциональных групп и возможность последующего деблокирования их на заключительных стадиях синтеза в условиях сохранения всех элементов структуры синтезированного фосфолипида. Сложность синтеза увеличивается и такими характерными свойствами фосфолипидов, как склонность к гидролизу и легкая окисляемость. В настоящее время синтетическая химия фосфолипидов располагает разнообразными методами фосфорилирования, большим набором блокирующих группировок для временной и селективной защиты функциональных групп, что позволяет получать в препаративных количествах фосфолипиды практически любой структуры.

Гликозилирование широко применяется при синтезе гликолипидов. Методы гликозилирования обычно те же, что и в химии углеводов. В ряду гликофинголипидов специфическим катализатором гликозилирования, как правило, является цианид ртути, так как при использовании обычных катализаторов реакции Кёнигса — Кнорра (карбонат серебра или оксид серебра) во всех случаях выделяемые вещества оказываются смесью α - и β -аномеров.

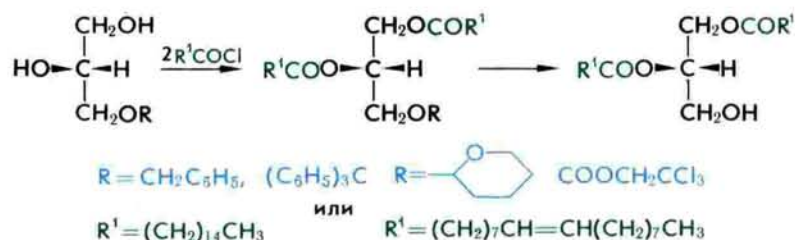
Защитные группировки, используемые при синтезе липидов (прежде всего для блокирования H_2N -, $HOOC$ - и HO -групп), обычно мало отличаются от применяемых в химии пептидов или углеводов.

В качестве примера рассматриваются синтезы отдельных представителей липидов различных классов.

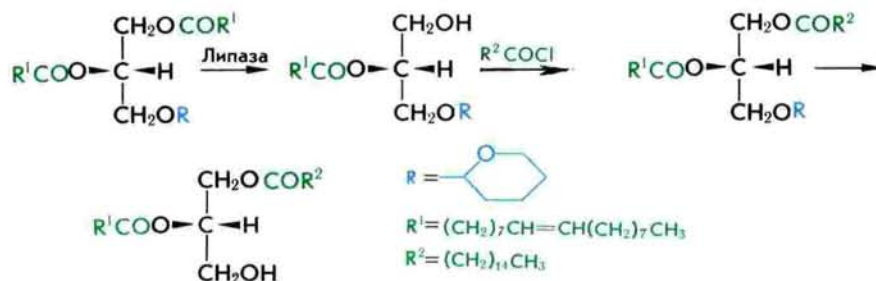
Моноацилглицерины получают обычно ацилированием бензиденовых или изопропилиденовых производных:



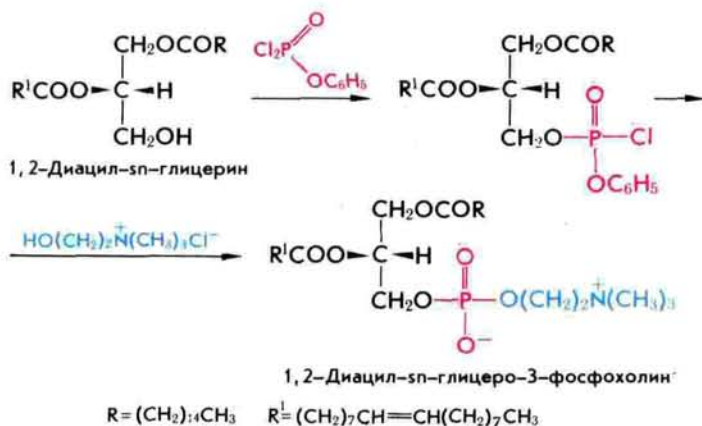
1,2-Диацил-*sn*-глицерины — ключевые соединения в синтезе многих природных фосфолипидов. Их получение нередко осложняется за счет ацильной миграции, приводящей к 1,3-диацилпроизводным. Для предотвращения такой миграции первичный гидроксил глицерина защищается подходящей группой



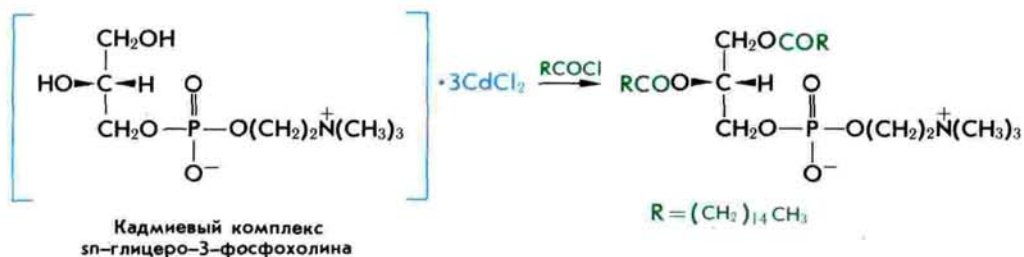
Получение насыщенных 1,2-диацил-*sn*-глицеринов не представляет трудностей и осуществляется на основе 3-О-бензил- и 3-О-трил-*sn*-глицеринов с последующим удалением защитных групп каталитическим гидрированием. В случае ненасыщенных 1,2-диацил-*sn*-глицеринов обычно используются 3-О-тетрагидропиранил-*sn*-глицерин и 3-О-β,β,β-трихлорэтилкарбонат *sn*-глицерина, так как в условиях удаления этих защитных групп (соответственно мягкий кислотный гидролиз и действие цинка в уксусной кислоте или метаноле) сохраняются двойные связи и их конфигурация. Для получения смешанных 1,2-диацилглицеринов часто применяются методы, сочетающие химические и ферментативные превращения. Так, при обработке 1,2-ди-О-ацил-3-О-(тетрагидро-2-пиранил)-глицеринов панкреатической липазой, которая избирательно расщепляет первичную сложноэфирную группу, образуется 2-О-ацил-3-О-(тетрагидро-2-пиранил)-глицерин, который далее подвергается последовательно ацилированию и кислотному гидролизу



Фосфолипиды могут синтезироваться с помощью приемов, которые иллюстрируются на примере получения фосфатидилхолина. Известный вариант синтеза 1,2-диацил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина по методу активированных фосфатов включает фосфорилирование 1,2-диацил-*sn*-глицерина фенолдихлорфосфатом с последующим взаимодействием с холинхлоридом

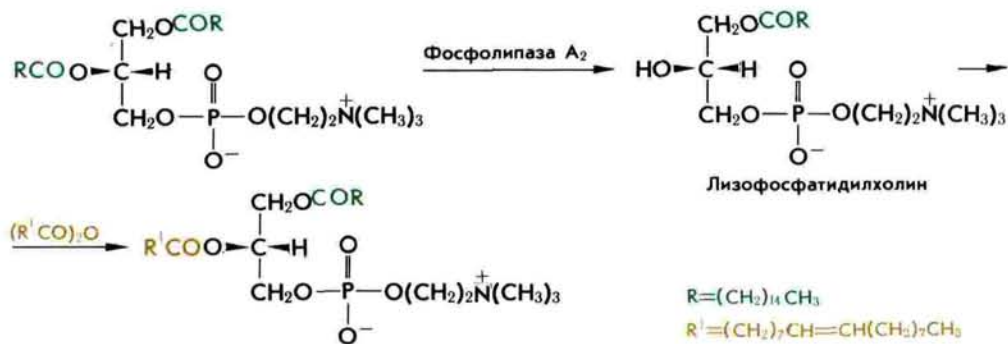


Для синтеза фосфатидилхолинов используют также ацилирование глицерофосфохолина, получаемого либо из 1,2-изопропилиден-*sn*-глицерина, либо щелочным или ферментативным деацилированием смеси природных фосфатидилхолинов с различными жирнокислотными остатками. Ацилирование проводится действием хлорангидридов или ангидридов высших жирных кислот на комплекс *sn*-глицеро-3-фосфохолина с хлоридом кадмия

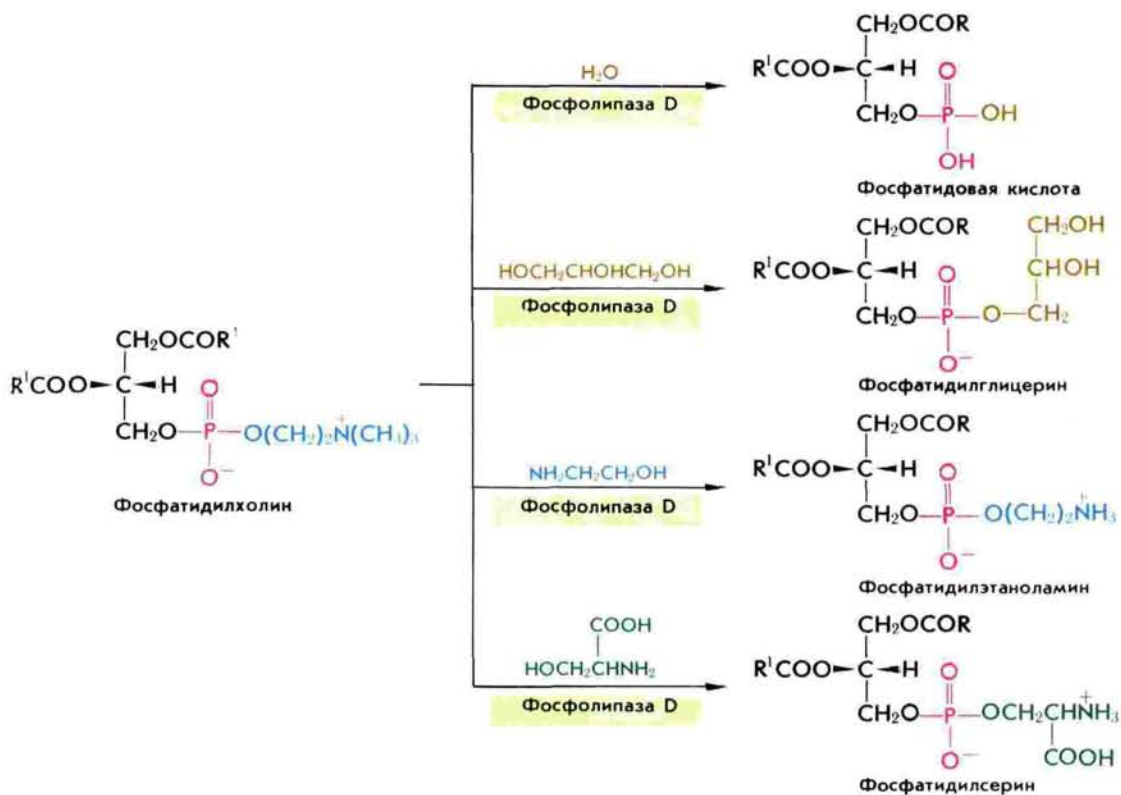


Для перехода от фосфатидилхолинов, содержащих остатки одинаковых жирных кислот, к фосфатидилхолинам смешанного типа используется деацилирование их с помощью фосфолипазы A_2 и последующее ацилирование образующегося при этом лизофос-

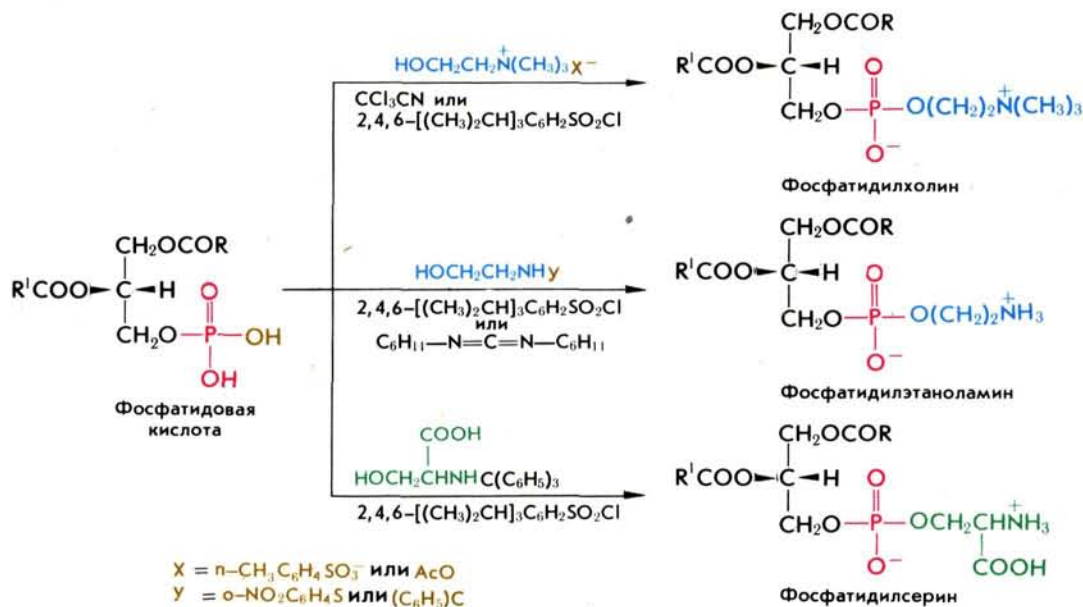
фатидилхолина ангидридами жирных кислот с использованием диметиламинопиридина или пирролидинопиридина в качестве катализаторов



Синтез различных фосфолипидов может быть осуществлен и путем реакции трансфосфатидилирования, т. е. действия фосфолипазы D, с помощью которой проводится обмен, например, остатка холина, связанного с диацилглицерофосфатом, на другой спирт, имеющий первичную гидроксильную группу.

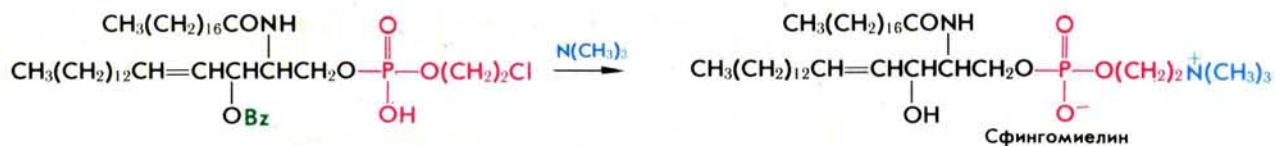
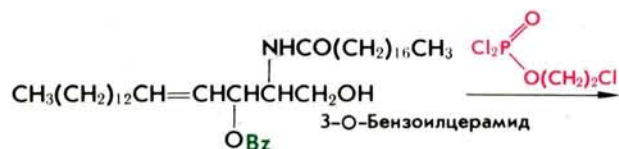


Фосфолипиды различного типа могут быть получены и непосредственно из фосфатидовой кислоты путем ее этерификации соответствующим аминспиртом в присутствии подходящих конденсирующих агентов. В частности, фосфатидовые кислоты могут быть превращены в фосфатидилхолины взаимодействием с тозилатом или ацетатом холина в присутствии трихлорацетонитрила или 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорида. Присоединение этаноламина к фосфатидовой кислоте осуществляется действием тритиламиноэтанола и триизопропилбензолсульфохлорида или *o*-нитрофенилсульфенилэтанолamina в присутствии дидциклогексилкарбодимида. Фосфатидилсерины могут быть получены из фосфатидовой кислоты конденсацией с тритилсерином с использованием триизопропилбензолсульфохлорида.

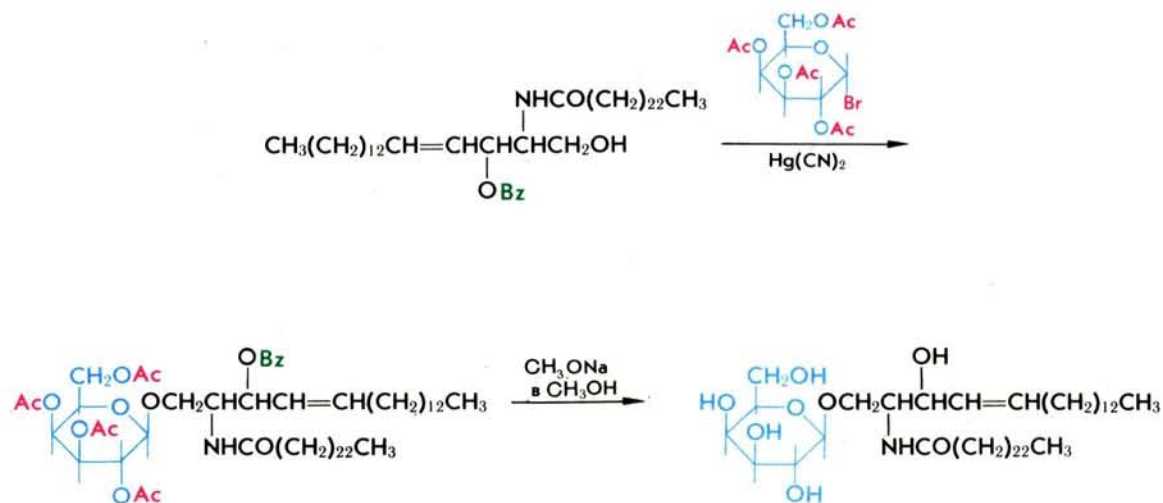


Сфинголипиды синтезируются, как правило, из 3-О-бензоилцерамидов, которые получают из соответствующих оксазолинов или церамидов. Использование церамидов в качестве исходных соединений имеет свои преимущества, поскольку синтез нужного сфингозинового основания может быть осуществлен любым способом. Церамиды природной *D-эритро*-конфигурации можно получать из доступных природных источников путем омыления фракций сфинголипидов.

В качестве примера можно привести синтез сфингомиелина: сначала проводится фосфорилирование исходных 3-О-бензоилцерамидов β -хлорэтилдихлорфосфатом и затем обработка выделенных диэфиров фосфорной кислоты с помощью триметиламина.



При получении гликоэфинголипидов в качестве исходных соединений также используются 3-О-бензоилцерамиды, которые вводят в реакцию с ацетобромсахарами. Специфической особенностью реакции гликозилирования в этом ряду является стереонаправленное образование β-аномеров в присутствии цианида ртути. На схеме приведен синтез N-ацил-1-(β-D-галактозил)-4-сфингенинов: после проведения гликозилирования исходного 3-О-бензоилцерамида образуется защищенный церебросид, ацетильные и бензильные группировки в котором удаляются в один прием метилатом натрия в метаноле.



В настоящее время методы химического синтеза позволяют получать нейтральные гликоэфинголипиды довольно сложного строения, содержащие несколько сахарных остатков. Однако химический синтез ганглиозидов до сих пор представляет собой трудную задачу в связи со сложностью введения в молекулу остатков сиаловой кислоты.