

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ И БЕСФОСФОРНЫХ АЛКИЛЬНЫХ ГЛИЦЕРОЛИПИДОВ

С. Г. РОМАНОВА, В. Г. РОМАНОВ, Г. А. СЕРЕБРЕННИКОВА

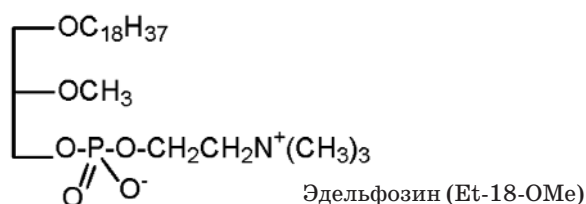
Московская государственная академия тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова, Москва

E-mail: romfill@mail.ru

Обзор посвящен современному состоянию исследований биологической активности фосфорсодержащих и бесфосфорных представителей класса алкильных глицеролипидов. На основании экспериментальных статей, опубликованных в последнее десятилетие, обсуждаются вопросы стереоспецифичности глицеролипидов с простой эфирной связью и их биологические свойства: противоопухолевая активность, способность ингибировать мембраносвязанную протеинкиназу С, антагонистический эффект по отношению к фактору активации тромбоцитов и ВИЧ-блокирующее действие, а также возможность их применения в биотехнологии, в частности в генной терапии.

Ключевые слова: глицеролипиды с простой эфирной связью, эдельфозин, биологическая активность алкильных глицеролипидов, биотехнология.

Среди фосфорсодержащих глицеролипидов с простой эфирной связью, долгие годы лидирующих в создании лекарственных препаратов на их основе, наиболее изученным является эдельфозин — 1-О-октадецил-2-О-метил-*rac*-глицеро-3-фосфохолин (Edelfosine, 1, Et-18-OMe) [1]. Это синтетический аналог фактора активации тромбоцитов — ФАТ (ацильного фосфорсодержащего глицеролипида — природного биорегулятора, обладающего широким спектром биологической активности).

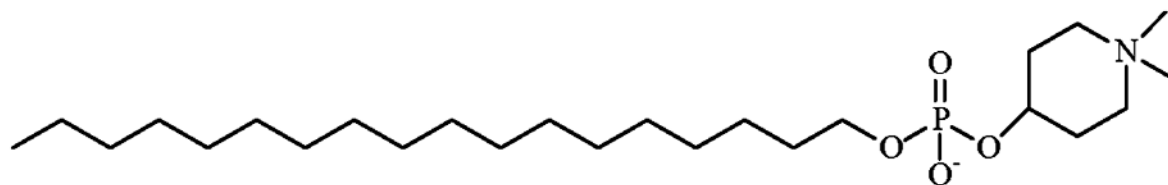


Согласно химической классификации эдельфозин является родоначальником и характерным представителем особого класса соединений — алкилфосфохолинов. Глицеролипиды, в большинстве своем обладающие селективным цитотоксическим эффектом по отношению ко многим линиям опухолевых клеток, можно рассматривать в качестве потенциальных агентов химиотерапии рака.

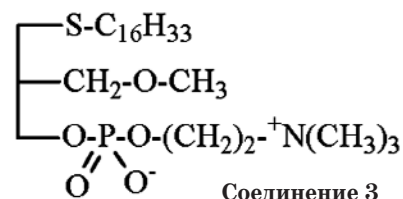
Этот ряд соединений по сравнению с ацильными фосфорсодержащими аналогами более перспективен для использования в медицинской практике. По своей химической структуре алкильные глицеролипиды (соединения, содержащие только простые эфирные связи в положениях С1 и С2 глицеролового скелета) устойчивы к воздействию фосфор-расщепляющих энзимов — фосфолипаз при использовании препаратов *in vitro* [2]. Эдельфозин, обладая значительным канцеростатическим и канцеротоксическим действием по отношению к опухолевым клеткам различных линий, в основном к лейкозу [3, 4], практически не токсичен для нормальных клеток человека [5].

Липиды с простой эфирной связью и их стереоспецифичность

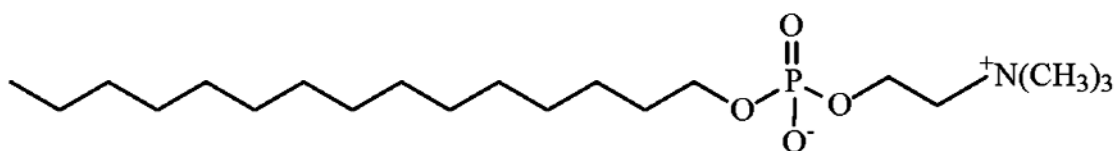
Как показывают исследования, свойства эдельфозина и его аналогов, таких как перифозин 2 [6], илмофозин 3 [7], милтефозин 4 [8] и других соединений, созданных на основе ФАТ, в основном схожи. Многие из них, обладая апоптотической активностью, содержат активные сайты, непосредственно участвующие в ингибировании опухолевых метастазов.



Соединение 2
Перифозин



Соединение 3
Илмофозин



Соединение 4
Милтефозин

Соединение 3 (илмофозин, ВМ 41.440, 1-гексадецилтио-2-метоксиметил-*rac*-глицеро-3-фосфохолин) отличается устойчивой дозозависимой противоопухолевой активностью *in vivo* и *in vitro*. К настоящему времени препарат прошел первую стадию фармакокинетических исследований [9]. В экспериментах *in vitro* илмофозин проявил себя как полиантинеопластический агент, действие которого было направлено преимущественно на опухолевые (а не на нормальные) клетки рака легких, груди, толстой кишки, желудка, почек, карциномы яичников и меланомы мышей и крыс [10]. Летальная доза при этом для 10% популяции (LD_{10}) составила 284 мг/м² для мышей и 274 мг/м² для крыс.

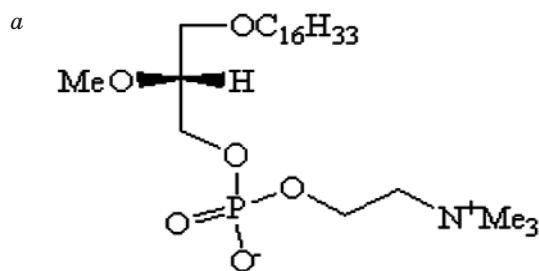
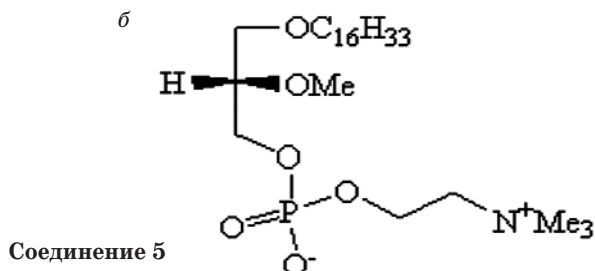
Механизм противоопухолевого действия рассматриваемых агентов остается пока неизвестным, однако установлено, что перифозин 2, например, способен встраиваться в цитоплазматическую мембрану опухолевых клеток и вызывать митогенетическую трансдукцию сигнала, что приводит к нарушению дифференцировки клеток и ингибированию их роста. В результате воздействия перифозина наблюдается выраженный клеточный апоптоз.

Первоначальное назначение соединения 4 (милтефозина), заключалось в использовании в качестве противоопухолевого средств-

ва. Однако позднее он проявил себя перспективным агентом, способным противостоять такой опасной для жизни паразитарной болезни, как внутренняя лейшмания.

Развитие химии синтетических липидных препаратов привело к созданию целого арсенала средств, обладающих множественной биологической активностью. Был также расширен модификационный ряд препаратов, предназначенных для лечения и терапии онкозаболеваний. При этом исследователи стремились к созданию уникальной структуры и раскрытию антинеопластического механизма их действия. Замена простых эфирных связей сложноэфирными позволил заметно снизить скорость метаболизма соединений. Из-за высокой специфичности к опухолевым и низкой токсичности по отношению к нормальным клеткам, этот класс соединений вызвал значительный интерес среди исследователей.

Часто на физико-химические свойства и биологическую активность соединений оказывают влияние факторы стереоспецифичности. Так, для класса фосфорсодержащих алкильных глицеролипидов с целью установления влияния стереоизомерного эффекта на свойства соединений были синтезированы стереоизомеры известного противоопухолевого глицеролипида эдельфозина и его С16-аналога (соединение 5, а, б).

1,2-диалкил-*sn*-глицерофосфатидилхолин

Соединение 5

2,3-диалкил-*sn*-глицерофосфатидилхолин

Исследование биологической активности полученных соединений проводили на опухолевых клетках мышей S180, MM46 и нормальных клетках человека HL60. Результаты эксперимента *in vitro* показали, что 1,2-диалкил-*sn*-аналог в большей степени проявляет свое цитотоксическое действие на опухолевые клетки по сравнению с 2,3-диалкил-*sn*-аналогом (табл. 1) [11–13].

Таблица 1. Противоопухолевая активность стереоизомеров эдельфозина

Соединение	IC ₅₀ (S180), mM	IC ₅₀ (MM46), mM	IC ₅₀ (HL60), mM
Контроль	74,571 ± 1,952		–
1,2-диалкил- <i>sn</i> - изомер	4,942 ± 1,369	4,516 ± 0,981	≈16%
2,3-диалкил- <i>sn</i> - изомер	46,667 ± 5,409	52,421 ± 4,411	
<i>rac</i> -Et-18-OMe	3,682 ± 1,403	4,716 ± 1,308	

Примечание. Действие препаратов и состояние клеточного контроля оценивали после 4 дней инкубации при 37° С.

Для нормальных клеток человека (HL60) токсичность энантиомеров эдельфозина и его рацемической смеси не изменялась и составляла примерно 16%. Согласно экспериментальным данным, 2,3-диалкил-*sn*-аналог проявлял слабую (> 50 мкМ) токсичность по отношению к обоим типам опухолевых клеток S180 и MM46. При исследовании действия рацемической смеси эдельфозина *rac*-Et-18-OMe результаты цитотоксического эффекта на опухолевые клетки были сопоставимы с данными, полученными для 1,2-диалкил-*sn*-стереоизомера.

Таким образом, было показано, что рацемическая смесь и 1,2-диалкил-*sn*-аналог эдельфозина обладают сопоставимой цитотоксической активностью по отношению к нормальным и опухолевым клеткам.

При проведении биологических испытаний энантиомеров ET-16-OMe (табл. 2) было

установлено, что исследуемые соединения проявляют почти одинаковую цитотоксическую активность для всех тестируемых линий раковых клеток.

Таблица 2. Противоопухолевая активность изомеров ET-16-OMe

Клеточная культура	IC ₅₀ , μM 1,2-диалкил- <i>sn</i> -аналог	IC ₅₀ , μM 2,3-диалкил- <i>sn</i> -аналог	IC ₅₀ , μM <i>rac</i> -ET-16- OMe
SK-N-SH	2,0 ± 0,4	2,9 ± 0,2	2,2 ± 0,5
SK-N-MC	2,3 ± 0,2	>>	2,2 ± 0,6
MCF-7	1,7 ± 0,2	4,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1
T47D	0,9 ± 0,1	3,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1
MDA-MB-468	4,2 ± 0,1	>>	4,4 ± 0,2

Примечание. Испытания проводили на нейробластомных клетках SK-N-SH и SK-N-MC, а также на трех линиях клеток рака молочной железы (MCF-7, MDA-MB-468 и T47D). В опытах клетки инкубировались в течение 48 ч с концентрацией соединений 5 мкМ.

Цитотоксический эффект рацемической смеси изомеров соединения 5 в большей мере сопоставим с показателями для 1,2-диалкил-*sn*-стереоизомера, как и в случае эдельфозина. Для бесфосфорных алкильных глицеролипидов полученные данные по стереоспецифичности также справедливы.

Биологическая активность фосфорсодержащих глицеролипидов

Многие представители катионных липидов эффективно ингибируют репликацию ВИЧ-1. Кроме того, среди них обнаружены перспективные антагонисты липидного биорегулятора, фактора активации тромбоцитов, а также соединения с другими видами биологической активности, например, антинеопластической, гербицидной, антибактериальной, противовирусной. Все это открывает возможности создания на основе положительно заряженных липидов химиотерапевтических препаратов нового типа.

В настоящее время работы по синтезу фосфорсодержащих глицеролипидов продолжают. Согласно опубликованным данным, новые серии структурных аналогов эдельфозина были получены в основном путем модифицирования третьего положения глицерола, а именно: изменению подвергался тип катионной головки; ряд модификаций коснулся введения ненасыщенных заместителей в положения C₁ и C₂ глицеролового остова. Наиболее удачными конструкциями можно считать структуры **6**, **7** и **8** (табл. 3).

Изучение биологической активности эдельфозина показало, что соединение способно ингибировать мембраносвязанную протеинкиназу С (ПКЦ), обладает бактерицидными, антилейкемическими и другими противоопухолевыми свойствами *in vitro* и *in vivo*.

Ингибирование мембраносвязанной протеинкиназы С

PKC — это семейство протеинкиназ, в которое, по последним данным, входит 10 различных изоформ. Они играют важную роль в регулировании клеточного роста, поскольку включены в некоторые внутриклеточные процессы, например в транскрипцию. Протеинкиназы в соответствии с их структурой можно классифицировать на 3 группы. К первой группе относятся α, β₁, β₂, γ — изоформы PKC, отличающиеся от других групп тем, что их активация происходит за счет ионов Ca²⁺, ацилфосфолипидов, диацилглицеридов (ДАГ) и форболовых эфиров; ко второй — δ, ε, η, θ — изоформы PKC, активирующиеся фосфолипидами, диацилглицеридами и форболовыми эфирами, присутствие ионов Ca²⁺ для активации необязательно. К третьей, атипичной группе PKC относятся ξ, τ, λ — изоформы, которые активируются

под воздействием диацилглицеридов или ионов кальция [36, 37]. Влияние препаратов на отдельные группы протеинкиназ различно.

а) PKCα

Основные тенденции увеличения и снижения активности PKC таковы. Присутствие короткоцепочечного заместителя во втором положении глицеролового остова способствует достижению максимальной активации при определенной концентрации липида. В положении C1 необходимо присутствие длинноцепочечного заместителя, причем характер связывания (при помощи простой эфирной или сложноэфирной связи) не оказывает видимого влияния на степень активности.

б) PKCε

Отсутствие короткоцепочечного заместителя (метоксигруппа) в положении C₂ или его замена на ацильный компонент приводит к снижению киназной активности.

Антилейкемическая активность

Биологический скрининг показал, что отдельные представители глицеролипидов с простой эфирной связью обладают антилейкемической активностью *in vitro*. Одним из таких соединений с высокой токсичностью по отношению к клеткам лейкоза является эдельфозин [14]. Этот препарат достаточно селективен, однако избирательность его действия обусловлена различием в строении нормальных и лейкозных клеток. В большинстве случаев в неопластических клетках отсутствует O-алкилрасщепляющий энзим, что способствует накоплению различных соединений в цитоплазматической мембране. Значительные изменения липидного состава мембраны способны вызвать ее разрушение, однако цитотоксическое действие многих алкильных глицеролипидов основано на индукции апоптического

Таблица 3. Представители новых структурных аналогов эдельфозина

$\begin{array}{l} \text{OC}_{18}\text{H}_{37} \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CHR}_1\text{CHR}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \parallel \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O}^- \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{OCH}=\text{CH}-\text{C}_{14}\text{H}_{29} \\ \\ \text{RO}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \parallel \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O}^- \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{OR}_1 \\ \\ \text{R}_2\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \parallel \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O}^- \end{array}$
Соединения 6	Соединения 7	Соединения 8
Метилхолиновые производные: R ₁ , R ₂ = -H; -CH ₃ ; -CH ₂ CH ₃ ; -OH	Плазмалогены — новый класс фосфолипидов: R = -H; -CH ₃ ; -CH ₂ CH ₃	Производные с полярной «головкой» сульфониевого типа: R ₁ = -C ₁₈ H ₃₃ ; -C ₁₈ H ₃₇ , R ₂ = -OCOCH ₃

механизма гибели клеток, протекающего с сохранением целостности мембраны.

Изучение цитотоксичности эдельфозина проводили на различных клеточных линиях нормальных и опухолевых клеток: HL-60, Daudi, K-562, KG-1a, KG-1 (табл. 4).

гибели клеток пока не установлена, известно только, что алкильные липиды могут накапливаться непосредственно в клеточной мембране опухолевых клеток. Они способны влиять на транспортную систему клетки, активацию образования цитокинов, индукцию апоптоза,

Таблица 4. Клеточный захват и жизнеспособность клеток при действии эдельфозина

Величина клеточного захвата ■ HL-60 ■ Daudi ■ K-562 ■ KG-1a ■ KG-1	Тип клеток	Концентрация, μM		
		0	25	50
		IC_{50} , ммоль		
	HL-60	$95,9 \pm 2,1$	$59,6 \pm 2,2$	$14,1 \pm 7,0$
	Daudi	$92,2 \pm 1,7$	$81,1 \pm 6,8$	$31,7 \pm 7,5$
	K-562	$96,5 \pm 1,7$	–	$1,9 \pm 3,3$
	KG-1a	$99,9 \pm 0,1$	–	$79,5 \pm 4,0$
	KG-1	$92,9 \pm 2,1$	–	$56,4 \pm 15,9$

Обычно величина клеточного захвата препарата напрямую связана с цитотоксическим действием. Так, для клеток K562 эти величины составили 31 % и $IC_{50} = 1,9$ ммоль (для конечной концентрации эдельфозина 50 мкмоль), а для клеток KG-1a — 6 % и $IC_{50} = 79,5$ ммоль.

Противоопухолевое действие

В основе механизма действия препарата лежит его селективность по отношению к неопластическим клеткам [15]. Такую специфику, или избирательность воздействия, объясняют недостатком O-алкил-расщепляющего фермента в опухолевых клетках, что способствует накоплению препарата прежде всего в них. При достижении определенной критической концентрации клетка погибает из-за снижения резистентности к цитотоксическому действию эдельфозина или его аналогов. Однако сама структура механизма

а также взаимодействовать со многими клеточными ферментами, большинство из которых участвует в процессе липидного метаболизма и/или сигнальных системах клетки [16].

С целью поиска активного центра молекулы были синтезированы многочисленные структурные аналоги эдельфозина (табл. 5).

Все полученные соединения отличались от ET-18-OMe длиной цепи алкильного остатка в положении C(1) глицеролового скелета и N-замещенными аминоэтилфосфорильными остатками в положении C(3). Исследования проводили *in vitro* и *in vivo* на опухолевых клетках мышей S180 и MM46.

По результатам биологической оценки этих и других структурных аналогов эдельфозина были сформулированы основные требования к структуре липидов. Для того чтобы соединение могло обладать потенциальными противоопухолевыми свойствами, необходимо, чтобы в первом положении

Таблица 5. Противоопухолевая активность аналогов эдельфозина

	Соединение	R_1	R_2	R_3	IC_{50} , S180 ммоль/мл	IC_{50} , MM46 ммоль/мл
	9а	$C_{18}H_{37}$	CH_3	$N+(CH_3)_3$	4,0	4,7
	9б	$C_{19}H_{39}$	CH_3	$N+(CH_3)_3$	8,1	11,0
	9в	$C_{22}H_{45}$	CH_3	$N+(CH_3)_3$	24,6	38,2
	9г	$C_{18}H_{37}$	CH_3	$N(CH_3)_2$	> 50,0	> 50,0
	9д	$C_{18}H_{37}$	CH_3	$NHCH_3$	48,3	46,5
	9е	$C_{18}H_{37}$	CH_3	NH_2	36,8	–

глицеролового скелета находился длинноцепочечный насыщенный углеводородный остаток, причем длина цепи обычно составляет от 12 до 20 углеродных атомов. Увеличение длины цепи приводит к снижению биологической активности соединения. Тип связывания радикалов с глицероловым остовом также оказывает значительное влияние на биологическую активность соединений, а необходимым условием является наличие простой эфирной связи. Во втором положении необходим короткоцепочечный алкильный заместитель с длиной углеводородной цепи не более четырех атомов углерода. Влияние спейсерной составляющей, а также катионной «головки» (аммониевого, реже сульфониового типа) изучено недостаточно, однако обязательным условием для цитотоксической активности соединений является наличие положительного заряда на атоме азота/серы.

Широкий спектр биологической активности дает основания рассматривать класс фосфорсодержащих глицеролипидов как наиболее перспективный для использования их в качестве химиотерапевтических агентов, однако наличие фоновой гемолитической активности требует дальнейшей оптимизации структуры полученных веществ [16, 17].

Ингибиторы ФАТ

Известно, что 2-метил-2-лизо-аналог ФАТ **10** служит субстратом для ацетил-СоА-зависимой ацетилтрансферазы, образуя ацетилированный продукт 1-О-алкил-2-лизо-*sn*-глицеро-3-фосфохолин [18].

Установлено, что 2-метил-2-лизо-аналог не способен активировать СоА-зависимую трансцилазу или ацетилгидролазу, которые ингибируют ФАТ, а значит, соединение **10** не является субстратом или ингибитором для этих энзимов. Замещенный в положении С₂ аналог ФАТ остается узнаваемым для

ацетилтрансферазы и выступает в качестве ее конкурентного ингибитора, препятствуя биосинтезу ФАТ в клетке (рис. 1).

Исследования показали, что синтез других лизо-ФАТ аналогов с различными заместителями по положению С(2) может быть полезен при создании моделей управления уровнем ФАТ посредством ацетилтрансферазной реакции. Кроме того, было отмечено противоопухолевое действие таких соединений. В частности, цитотоксическая активность по отношению к клеткам лейкемии человека HL60 для соединения **10** достаточно высока, хотя в 2 раза уступает известному противоопухолевому препарату эдельфозину [19].

В то же время другие аналоги ФАТ, например соединение **11** (2-метил-2-метокси-аналог) не распознаются ацетилтрансферазой (рис. 2). Очевидно, условием ингибирования процесса биосинтеза ФАТ, предъявляемым к соединениям, служит наличие свободной гидроксильной группы в положении С₂ глицеролового скелета молекулы [20].

Интересные результаты получены при исследовании биологической активности соединения **11**. В ходе эксперимента выявлены цитотоксические свойства, сопоставимые по своему значению с эдельфозином для клеток лейкемии человека HL60 [21].

Биологическая активность бесфосфорных глицеролипидов

В последнее время значительный интерес вызывают бесфосфорные аналоги эдельфозина, что обусловлено разнообразием типов биологической активности, проявляемой этими липидами, на фоне более доступных способов их получения. На протяжении многих десятилетий их интенсивно исследуют. Среди этих соединений были обнаружены вещества с ФАТ-антагонистическим, анти-ВИЧ-1 и противоопухолевым действием

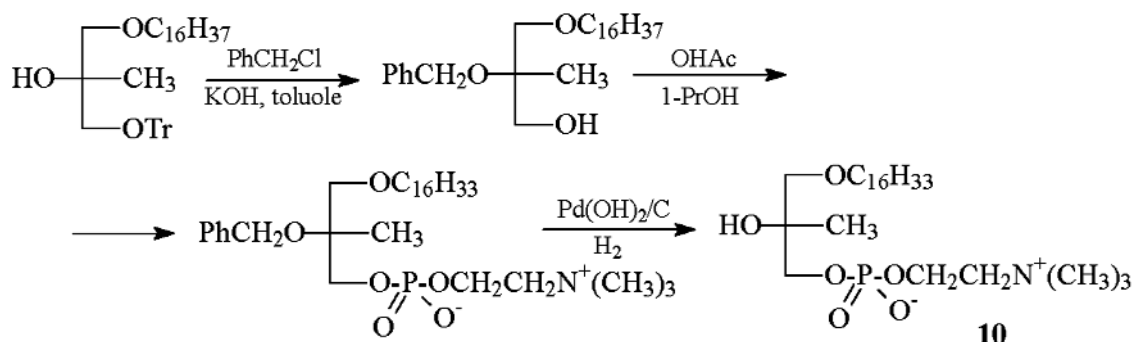


Рис. 1. Ингибирование биосинтеза ФАТ в клетке замещенным в положении С₂ аналогом ФАТ

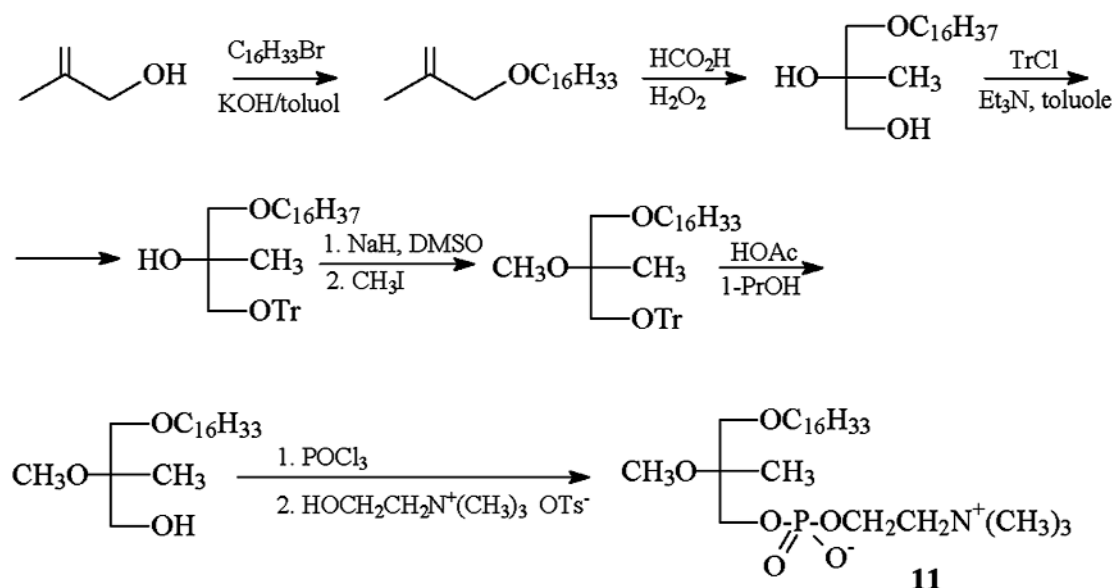


Рис. 2. Ингибирование биосинтеза ФАТ в клетке соединениями 11

[22], а также показана перспективность применения таких липидов в качестве компонентов липосом и при изучении функционирования модельных мембран [23].

Катионные глицеролипиды

Интерес к классу катионных соединений вызван возможностью использования их для доставки генетического материала в эукариотические клетки, при этом сами соединения выступают в роли компонентов липосом [24]. Таким образом, существует вариант применения соединений данного типа в генной терапии.

Большинство этих липидов содержит в своем составе ацильные заместители или заместители алкильного типа, имеющие не менее 12 атомов углерода в цепи, в положении C_1 глицеролового скелета соединений **12** (рис. 3).

Менее распространенными соединениями, которые аналогичным образом могут быть использованы в генной терапии, являются липиды, содержащие мононенасыщенные, реже полиненасыщенные заместители в положении C_1 глицеролового скелета молекулы. В состав их углеводородных цепей обычно входят 18–20 атомов углерода. В положении $C(2)$, в зависимости от задач, которые решает та или иная модификация предложенных соединений, может также находиться длинноцепочечный заместитель алкильного, 1-алкенильного или ацильного типа. В том случае, когда во втором положении находится короткоцепочечный заместитель, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, эти

соединения могут оказаться потенциальными агентами для использования их в химиотерапии рака [25].

На сегодняшний день выявлена почти однозначная зависимость между структурой и свойствами глицеролипидов с простой эфирной связью [26, 27]:

- соединения, содержащие в гидрофобном домене два длинноцепочечных заместителя, являются эффективными медиаторами процесса трансфекции эукариотических клеток;
- замена в положении C_2 глицерола длинноцепочечного углеводородного заместителя на короткоцепочечный приводит к появлению у таких соединений противоопухолевого эффекта.

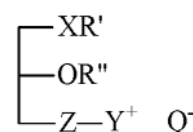


Рис. 3. Химическое строение соединений **12**:

X — O, S, OCONH;

R' — длинноцепочечный (C_{10} – C_{20}) алкил, алкенил или ацил;

R'' — длинноцепочечный (C_{10} – C_{20}) или короткоцепочечный (C_1 – C_4)-алкильный заместитель;

Z — может отсутствовать или представлять собой спейсерную группу алкильного, ацильного или амидного типа длиной 1–8 атомов углерода;

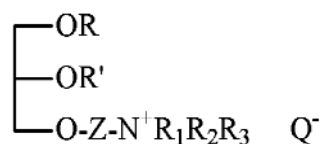
Y⁺ — аммониевая (реже сульфониевая) алифатическая группа с небольшими заместителями алкильного типа (C_1 – C_3) либо гетероциклическая головка с положительно заряженным атомом азота или серы (пиридиниевая, тиазолиниевая и др.);

Q⁻ — противоион (Hal⁻, AcO⁻, TsO⁻ и т. д.)

Важный фактор при синтезе новых соединений и проведении модификаций по тому или иному признаку — их целевое исследование не только на наличие противоопухолевого действия, но и на проявление ими нежелательных цитотоксических эффектов по отношению к соответствующим нормальным клеткам.

Катионные липиды — ингибиторы мембраносвязанной протеинкиназы С

В связи с изучением влияния 1-*O*-октадецил-2-*O*-метил-*rac*-глицеро-3-фосфохолина (ЕТ-18-ОМе) и его аналогов на метастазирование и рост разнообразных неопластических клеточных линий большой интерес вызывают новые четвертичные аммониевые производные глицеролипидов — **соединения 13** (рис. 4).



Соединение 13

Рис. 4. Химическое строение соединений 13:
R, R' = алкенил-, Alk (C10-C20); Alk (C1-C8);
R₁, R₂, R₃ = Me, Et; **Q** = Hal;
Z = спейсерная группа может отсутствовать, но чаще (CH₂)_{*n*}, *n* = 1–4 (предпочтительнее 1)

Эти соединения оказались эффективными ингибиторами мембраносвязанной протеинкиназы С, регулирующей содержание фосфолипидов и ионов Ca²⁺ в клетке [28]. Изучение механизмов действия этого энзима показало, что экзогенные алкилацилглицерины и их диалкильные производные

способны ингибировать его. Энзим присутствует во многих клетках, в том числе и в НЛ-60. С целью изучения молекулярного взаимодействия энзимов с их природными активаторами, ингибиторами и субстратами был синтезирован ряд диалкильных и диацильных четвертичных аммониевых производных глицеролипидов различной структуры (табл. 6).

Многочисленные исследования показали, что для проявления ингибирующей активности необходимо наличие в составе молекулы длинноцепочечного алкильного или ацильного заместителя при атоме С₁ глицеролового скелета, короткоцепочечного алкильного или ацильного заместителя при атоме С₂, в положении С₃ может находиться практически любой заместитель, обычно содержащий полярную головку аммониевого, реже сульфониевого типа, отделенную от глицеролового скелета спейсерной группировкой или же непосредственно присоединенную к каркасу глицероловой основы. В то же время установлено, что:

- замена кислородного атома в составе молекулы на атом серы не приводит к существенному изменению активности;
- длинный алкильный заместитель при атоме С₁ глицерола играет решающую роль в проявление активности;
- нет существенных различий в активности соединений, содержащих метокси- либо этоксигруппы при атоме С₂ глицеролового фрагмента;
- на активность соединений не влияет изменение длины цепи *N,N*-диметилалкиламмониевого спирта;
- замещение «обращенной» холиновой группы на триалкиламмониевую приводит к небольшому увеличению активности, а значит, наличие гидроксильной группы не всегда необходимо для ингибирования;

Таблица 6. Значения концентрации (IC₅₀ мкмоль × л⁻¹) при 50% -м ингибировании протеинкиназы С

$\begin{array}{l} \text{XR}_1 \\ \text{OR}_2 \\ \text{Z-N}^+ \text{Me}_2 \text{R}_3 \quad \text{Q}^- \end{array}$ Z = OPO ⁻³ (CH ₂) ₂ — Соединения 14	Соединение	X	R ₁	R ₂	R ₃	Q ⁻	IC ₅₀
		ЕТ-18-ОМе, 1	O	C ₁₈ H ₃₇	Me	Me	–
	14a	S	C ₁₆ H ₃₃	Me	(CH ₂) ₂ OH	Br	27
	14б	S	C ₁₆ H ₃₃	Et	(CH ₂) ₂ OH	Br	37
	14в	S	C ₁₆ H ₃₃	Et	(CH ₂) ₃ OH	Br	26
	14г	S	C ₁₆ H ₃₃	Me	Me	Me	25
	14д	O	C ₁₆ H ₃₃	Me	(CH ₂) ₂ OH	I	17
	14е	S	C ₁₈ H ₃₇	Me	(CH ₂) ₃ OH	I	5
	14ж	O	C ₁₆ H ₃₃	Me	Me	Br	40

– перемещение четвертичного азота в конец короткой алкильной цепи в положение C₃ глицерола незначительно влияет на активность ингибирования протеинкиназы С.

Катионные липиды — антагонисты и агонисты фактора активации тромбоцитов

Многочисленные антагонисты ФАТ липидной природы можно подразделить на следующие типы: природные фосфолипидные антагонисты ФАТ, их производные и синтетические соединения. В основном эти антагонисты — активные ингибиторы связывания ФАТ с его рецепторами [29]. Многие из них высокоспецифичны по своему биологическому действию, за исключением некоторых фосфолипидных аналогов, которые при высоких концентрациях не проявляют какой-либо значительной антагонистической активности. В настоящее время наиболее широко используют два метода изучения антагонистов ФАТ в условиях *in vivo*: ингибирование вызываемой ФАТ агрегации тромбоцитов клеток, а также ингибирование специфического связывания ФАТ с клетками изолированных мембран [29, 30]. Ниже представлены данные, полученные в ходе биологических испытаний ингибирования роста и образования бляшек ВИЧ-1, а также ингибирования агрегации тромбоцитов антагонистами ФАТ (табл. 7, 8).

К новым соединениям, обладающим ФАТ-антагонистическими свойствами, предъявляют такие требования:

- длинноцепочечный заместитель при атоме С₁, присоединенный к глицеролу при

помощи простой эфирной связи, тиоэфирной связи, карбамоилокислосвязи или карбамоилтиосвязи, оптимально должен содержать 16–18 углеродных атомов;

- конфигурация хирального центра должна быть такой же, как и у ФАТ (R);

- заместитель при атоме С₂ глицеролового скелета по своему характеру и пространственному объему должен быть подобен ацетилену;

- замена фосфатной группы при атоме С₃ на спейсерную группу любого типа не оказывает влияния на проявляемые соединением свойства;

- катионная «головка» может иметь любую приемлемую структуру, предпочтительно использование тиазолиновых или пиридиновых групп.

В настоящее время антагонисты ФАТ помогают выяснить возможную роль этого природного биорегулятора в различных патологических изменениях в организме, а также его взаимодействие с возбудителями и иммунологическими посредниками. Многие исследователи активно работают над оценкой их клинического действия. Полученные данные позволяют предположить наличие определенного терапевтического эффекта на астму, аллергические заболевания, шоковые синдромы, эндотоксикацию организма и многие аллергические болезни глаз. Создание и многогранное изучение новых положительно заряженных глицеролипидов для выявления среди них биологически активных веществ с расширенным спектром терапевтического действия является актуальным направлением биоорганической химии и биотехнологии.

Таблица 7. Значения концентрации при 50% -м ингибировании образования бляшек ВИЧ-1 и роста СЕМ-ss клеток

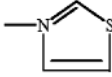
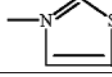
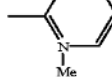
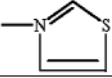
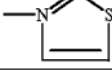
$\left. \begin{array}{l} \text{SC}_{16}\text{H}_{33} \\ \text{OR}' \\ \text{Y}^+ \quad \text{Br}^- \end{array} \right\} \text{16}$ Соединения 16	№	R''	Y	IC ₅₀ обр. бляшек ВИЧ	IC ₅₀ роста клеток СЕМ-ss	D*
		1		ET-18-OMe	0,004 ± 0,001	5,6 ± 0,8
	16a	Me	N ⁺ Me ₂ (CH ₂) ₂ OH	0,37 ± 0,02	2,1 ± 1,0	5,7
	16б	Et	N ⁺ Me ₂ (CH ₂) ₂ OH	0,63 ± 0,18	5,1 ± 0,4	8,1
	16в	Me	N ⁺ Me ₃	0,39 ± 0,24	5,3 ± 0,1	13,4
	16г	Me	N ⁺ Me ₂ (CH ₂) ₃ OH	0,41 ± 0,29	4,0 ± 2,7	9,8
	16д	C ₆ H ₁₁	N ⁺ Me ₂ (CH ₂) ₂ OH	0,21 ± 0,01	1,1	5,2

Примечание:

IC₅₀, мкмоль · л⁻¹;

D* — дифференциальная селективность, показывающая отношение концентрации ингибирования роста СЕМ-ss клеток к концентрации ингибирования образования бляшек ВИЧ-1.

Таблица 8. Значения концентрации изученных соединений при 50% -м ингибировании агрегации тромбоцитов антагонистами ФАТ

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> $\begin{matrix} \text{XC}_{18}\text{H}_{37} \\ \text{OR}'' \\ \text{Z}-\text{Y}^+ \text{Q}^- \end{matrix}$ </div> <div style="margin-right: 10px;"> 15 </div> <div style="margin-right: 10px;"> <p>Соединения 15</p> </div> </div>	Соединение	X	R'	Z	Y	Q	IC ₅₀
	15а , CV-3988	OCONH	OMe	OPO ₃ -(CH ₂) ₂		-	1,6
	15б , ONO-6240	O	OEt	O(CH ₂) ₇		OMs	0,1
	15в , CV-6209	OCONH	OMe	OCONA _C CH ₂		OMs	0,2
	15г , Ro-18-8736	OCONH	NHCOOMe	OCO(CH ₂) ₃		I	0,63
	15д , Ro-19-3704	OCONH	OCOOMe	O(CH ₂) ₄		I	0,1
	15е , Ru-45703	O	OEt	COO(CH ₂) ₄	N(Me) ₃	I	8,0
	15ж	O	OCOMe	O(CH ₂) ₄	N(Me) ₃	I	> 100
	15з	O	OCOMe	OCONA _C CH ₂ CH ₂	N(Me) ₃	I	0,88
	15и	O	OCOMe	OCONH(CH ₂) ₂	N(Me) ₃	Br	8,4
	15к	OCONH	OMe	OCONA _C (CH ₂) ₂	N(Me) ₃	I	8,5

Катионные липиды — анти-ВИЧ-агенты

Синдром приобретенного иммунодефицита человека — это болезнь иммунной и центральной нервной систем, способ лечения которой пока неизвестен, хотя давно открыт вирус иммунодефицита человека типа I (ВИЧ-1), в качестве агента, вызывающего эту болезнь. Единственным утвержденным лекарством для терапии все еще остается 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT). Он действует как ингибитор обратной транскриптазы, однако обладает токсичным эффектом (например, угнетение костного мозга). Недавние исследования не выявили снижения чувствительности вируса при длительном воздействии AZT на ВИЧ. Наконец, AZT не уничтожает сам вирус, а только замедляет развитие болезни. Следовательно, открытие новых противовирусных агентов, механизмы и спектры действия которых отличаются от AZT, очень важно. Такие агенты могут оказаться полезными как сами по себе, так и в комбинации с терапией AZT [31].

В некоторых случаях комбинированная терапия позволяет достичь увеличения активности (обеспечить синергическое действие), биодоступности используемых средств, уменьшения их токсичности, а также предотвращения побочных эффектов.

Глицеролипиды с простой эфирной связью представляют собой потенциальный класс новых анти-ВИЧ-1 соединений. Липиды алкильного типа проявляют широкий спектр биологической активности, включая ингибирование репликации вируса ВИЧ-1. Точный механизм их действия в настоящее время не ясен. Инфицирование ВИЧ — это поэтапный процесс, который начинается со связывания ВИЧ с CD₄-рецепторами лимфоцитов. После связывания ВИЧ проникает в клетку либо при помощи прямого слияния вирусной оболочки с плазматической мембраной, либо благодаря рецепторзависимому эндоцитозу комплекса AZT-ВИЧ. Существуют данные, показывающие, что блокада ВИЧ-зависимого фосфорилирования CD₄-рецепторов посредством введения селективного ингибитора мембраносвязанной протеинкиназы С оказывает положительное воздействие на инфицированные вирусом клетки.

Недавно был исследован новый класс алкильных липидов — потенциальных ингибиторов протеинкиназы С — на анти-ВИЧ-1-активность. В проведенных исследованиях определения активности структурно модифицированных, бесфосфорных липидов алкильного типа использовали монослои или суспензионные культуры Т-клеток челове-

ка. Изучали концентрацию для достижения 50%-го ингибирования роста этих клеток и образования бляшек ВИЧ-1, а также уменьшение захвата вирусом области клеточной мембраны при проникновении в клетку. В результате экспериментов установили, что обработка инфицированных ВИЧ-1 клеток соединениями этого типа не сопровождается увеличением активности обратной транскриптазы, что предполагает различные механизмы действия 3'-азидо-3'-дезокситимидина и катионных липидов [22, 30, 31].

Электронно-микроскопические исследования показали, что в инфицированных клетках, обработанных положительно заряженными липидами, отсутствует вирусный баддинг (захват вирусом части мембраны) на поверхности клеточной мембраны, однако присутствуют внутриклеточные вакуолярные частицы вируса. Эти данные указывают на нарушение процесса образования цитоплазматических вакуолярных форм ВИЧ-1 в Т-клетках аналогами алкильных липидов. Связывание ВИЧ-1 с CD₄-рецепторами Т-лимфоцитов вызывает их фосфорилирование с участием фосфолипид-Ca²⁺-зависимой протеинкиназы С, при этом катионные липиды, ингибирующие киназу, блокируют внутриклеточные процессы развития и репродукции вирусных частиц. Ингибирование образования бляшек ВИЧ-1 происходит концентрационно-зависимым образом до тех пор, пока вирус оказывает влияние на рост Т-клеток человека.

В настоящее время проводятся исследования по выяснению механизма действия глицеролипидов алкильного типа. Установлено, что липидные антагонисты не являются ингибиторами обратной транскриптазы, но нарушают репликацию вируса на последней стадии репродукции. Выбор оптимальных производных глицеролипидов с простой эфирной связью может обеспечить создание достаточно эффективного препарата, который можно будет использовать для лечения СПИДа.

Катионные липиды как антинеопластические агенты

В последнее время активно ведется поиск новых веществ с широким спектром биологического действия. Исследованиями последних лет было установлено, что положительно заряженные глицеролипиды алкильного типа (с простой эфирной связью) обладают антибактериальной, противовирусной (ВИЧ-1) и противоопухолевой актив-

ностью, а также могут являться медиаторами трансфекции в генной терапии [32].

Как оказалось, положительно заряженные липиды алкильного типа могут оказывать влияние на метаболизм и рост различных неопластических клеточных линий. Многочисленные исследования показали, что такие липиды способны селективно накапливаться в злокачественных клетках в силу низкой активности энзимов, расщепляющих простые эфирные связи, в частности *O*-алкилрасщепляющего энзима — *O*-алкилглицеролмонооксидазы [32]. В результате нарушаются нормальный биосинтез липидов клеточной мембраны, ее функции и структурная целостность. Известен также и другой механизм действия катионных глицеролипидов с простой эфирной связью: накапливаясь в мембранных структурах неопластических клеток, эти соединения вызывают биофизические (например, изменение текучести плазматической мембраны) и биохимические (ингибирование мембраносвязанной протеинкиназы С и др.) изменения, приводящие к подавлению роста клеток и их гибели [32]. Ниже приведены характеристики противоопухолевой активности новых алкильных бесфосфорных глицеролипидов (табл. 9, 10).

Так, было показано, что наличие метоксили этоксигрупп при атоме С(2) глицеролового скелета не оказывает влияния на величину активности этих соединений, однако присутствие алкильного заместителя с длиной цепи более пяти атомов углерода резко ее снижает. Замена метокси- и этоксигрупп на гетероциклические основания как пиримидинового, так и пуринового и пиридазинового рядов вызывает небольшое уменьшение антинеопластической активности. Наличие четвертичной аммониевой или третичной сульфониевой групп необходимо для проявления активности, причем более активны сульфониевые и пиридиновые производные.

Таким образом, глицеролипиды с простой эфирной связью являются соединениями с различной биологической активностью, тип которой в значительной мере определяется их структурой. В настоящее время ведутся активные исследования с целью получения на основе таких липидов эффективных препаратов для лечения патологий, вызванных ФАТ, злокачественных новообразований, ВИЧ-1. Актуальным также является создание конъюгатов этих соединений с другими биологически активными

Таблица 9. Значения концентрации изученных соединений при 50% -м ингибировании роста неопластических клеток HL-60 в ряду липидов с катионной головкой, присоединенной непосредственно к глицероловому скелету

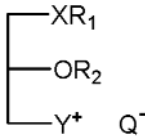
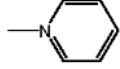
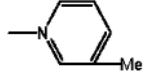
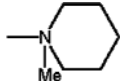
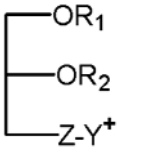
 Соединения 19	Соединение	X	R ₁	R ₂	Y	Q	IC ₅₀
	19а	O	C ₁₆ H ₃₃	Me	NMe ₃	Br	1,59 ± 0,17
	19б	O	C ₁₆ H ₃₃	Et	NEt ₃	Br	0,68 ± 0,11
	19в	O	C ₁₆ H ₃₃	Et		Br	1,01 ± 0,06
	19г	O	C ₁₆ H ₃₃	Me		Br	1,07 ± 0,30
	19д	O	C ₁₈ H ₃₇	Et		Br	2,92
	19е	S	C ₁₆ H ₃₃	Me	NMe ₃	Br	2,20 ± 0,30
	19ж	S	C ₁₆ H ₃₃	C ₅ H ₁₁	NMe ₃	Br	6,14
	19з	O	C ₁₆ H ₃₃	Me	SMe(CH ₂) ₂ OH	TsO	2,49 ± 0,29

Таблица 10. Значения концентрации изученных соединений при 50% -м ингибировании роста неопластических клеток HL-60 в ряду липидов с катионной головкой, присоединенной к глицероловому скелету при помощи спейсерной группы

 Соединения 20	Соединение	R ₁	R ₂	Z	Y	Q	IC ₅₀
	20а	C ₁₆ H ₃₃	Me	O(CH ₂) ₂	NMe ₃	Br	1,85
	20б	C ₁₆ H ₃₃	Et	O(CH ₂) ₄	NMe ₃	Br	1,86
	20в	C ₁₆ H ₃₃	Et	O(CH ₂) ₄	NC ₅ H ₅	Br	0,78
	20г	C ₁₆ H ₃₃	H	O(CH ₂) ₄	NMe ₃	Br	1,56
	20д	C ₁₈ H ₃₇	Me	O(CH ₂) ₂	NMe ₃	Cl	1,25
	20е	C ₁₈ H ₃₇	Me	O(CH ₂ CH ₂) ₂	NMe ₃	Cl	1,25
	20ж	C ₁₆ H ₃₃	Me	S(CH ₂) ₂	NMe ₃	Br	2,4

веществами или маркерами, позволяющими проводить биохимические и биофизические исследования.

Представленные в обзоре результаты позволяют подвести некоторые итоги изучения биологической активности алкильных глицеролипидов. В настоящее время экспериментально доказано, что большинство фосфорсодержащих и бесфосфорных аналогов эдельфозина являются потенциальными лекарственными средствами для лечения онкологических заболеваний. Среди них были синтезированы липиды, обладающие канцеростатическими свойствами, а также агонисты и антагонисты природных липидных медиаторов.

Экспериментальные работы показали, что интактные и неопластические клетки

тканей проявляют различную реакцию на соединения подобного типа. Так, была обнаружена разная степень аккумуляции липидов в этих клетках и тканях организма. Установлено, что клетки злокачественных опухолей в большей степени, чем интактные клетки включают вводимые препараты в цитоплазматическую мембрану.

Глицеролипиды с простой эфирной связью оказывают влияние на рост и пролиферацию клеток злокачественных опухолей и могут быть использованы в практической медицине в составе лекарственных препаратов, препятствующих росту опухолей. Следует также отметить, что катионные алкильные глицеролипиды активны даже в невысоких концентрациях и, по-видимому, их можно рассматривать в качестве самосто-

ятельных лекарственных препаратов. Новые перспективные биологически активные соединения могут быть получены путем направленной трансформации молекулы основных глицеролипидов, уже используемых в терапии или проходящих стадии доклинических и клинических исследований.

Сегодня наибольший интерес вызывают бесфосфорные катионные производные глицеролипидов с простой эфирной связью, катионная «головка» которых представлена основаниями как алифатического, так и гетероциклического ряда. Такие соединения характеризуются высокой биологической

полиактивностью. Они не только являются перспективными противоопухолевыми агентами, но также проявляют ФАТ-антагонистические свойства, антилейкемическую и анти-ВИЧ-активность, служат ингибиторами мембранно-связанной протеинкиназы С. Широкий спектр биологической активности алкильных глицеролипидов определяет необходимость их дальнейшего исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ № 04-03-32452).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gajate C., Mollinedo F.* Biological activities, mechanisms of action and biomedical prospects of the antitumor ether phospholipid ET-18-OCH₃ (Edelfosine), a proapoptotic agent in tumor cells. // *Curr. Drug Metab.* — 2002. — V. 3. — P. 491–525.
2. *Helmut K., Mangold H. K.* Synthesis of biologically active ether lipids. // *Prog. Biochem. Pharmacol.* — 1988. — V. 22. — P. 100–108.
3. *Mollinedo F., Fernandez-Luna J. L., Gajate C. et al.* Selective induction of apoptosis in cancer cells by the ether lipid ET-18-OCH₃ (Edelfosine): molecular structure requirements, cellular uptake, and protection by Bcl-2 and Bcl-X(L). // *Cancer Res.* — 1997. — V. 57. — P. 1320–1328.
4. *Civoli F., Pauig S. B., Daniel L. W.* Differentiation of HL-60 cells distinguishes between cytostatic and cytotoxic effects of the alkyl-phospholipid ET-18-OCH₃. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1996. — V. 38. — P. 269–274.
5. *Magistrelli A., Villa P., Benfenati E. et al.* Fate of 1-O-octadecyl-2-O-methyl-rac-glycero-3-phosphocholine (ET18-OMe) in malignant cells, normal cells, and isolated and perfused rat liver. // *Drug Metab Dispos.* — 1995. — V. 23. — N1. — P. 113–118.
6. *Edward A. S.* Phase I Trial of Perifosine (NSC 639966) on a Loading Dose/Maintenance Dose Schedule in Patients with Advanced Cancer. // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — V. 10. — P. 7450–7456.
7. *Hoffman J., Utz I., Spitaler M., Hofer S. et al.* Resistance to the new anti-cancer phospholipid ilmofosine (BM 41.440). // *Br. J. Cancer.* — 1997. — V. 76. — P. 862–866.
8. *Ricardo M. S., Andrea H. P., Helene S. B. et al.* Effect of the lysophospholipid analogues edelfosine, ilmofosine and miltefosine against *Leishmania amazonensis*. // *J. of Antimicrob. Chemother.* — 2004. — V. 54. — P. 704–710.
9. *Giantonio B. J., Derry C., McAleer C. et al.* Phase I and Pharmacokinetic Study of the Cytotoxic Ether Lipid Ilmofosine Administered by Weekly Two-Hour Infusion in Patients with Advanced Solid Tumors. // *J. Clin. Cancer Res.* — 2004. — V. 10. — P. 1282–1288.
10. *Herrmann D. B., Pahlke W., Opitz H. G. et al.* In vivo antitumor activity of ilmofosine. In vivo antitumor activity of ilmofosine. // *Cancer Treat. Rev.* — 1990. — V. 17. — P. 247–252.
11. *Duclos R. I., Chia H. H., Abdelmageed O. H. et al.* Synthesis of racemic and nearly optically pure ether lipids and evaluation of in vitro antineoplastic activities. // *J. Med. Chem.* — 1994. — V. 37. — P. 41–47.
12. *Quesada E., Delgado J., Gajate C. et al.* Differential Targets and Subcellular Localization of Antitumor Alkyl-lysophospholipid in Leukemic Versus Solid Tumor Cells // *Med. Chem.* — 2004. — V. 47. — P. 5333–5335.
13. *Gajate C., Del Canto-Janez E., Acuna A. U. et al.* Intracellular triggering of fas aggregation and recruitment of apoptotic molecules into fas-enriched rafts in selective tumor cell apoptosis // *Exp. Med.* — 2004. — V. 200, N3. — P. 353–365.
14. *Gajate C., Mollinedo F.* Biological activities, mechanisms of action and biomedical prospect of the antitumor ether phospholipid ET-18-OCH₃ (edelfosine), a proapoptotic agent in tumor cells. // *Curr. Drug Metab.* — 2002. — V. 3. — P. 491–525.
15. *Ricardo M. Santa-Rita, Andrea Henriques-Pons, Helene S. Barbosa et al.* Effect of the lysophospholipid analogues edelfosine, ilmofosine and miltefosine against. // *Leishmania amazonensis*. — 2002. — V. 4. — P. 704–710.
16. *Zarembek V., Gajate C., Cacharro L.M. et al.* Cytotoxicity of an anti-cancer lysophospholipid through selective modification of lipid raft composition. // *J. Biol. Chem.* — 2005. — V. 280. — P. 38047–38058.

17. *Ridsdale R., Tseu I., Wang, J. et al.* Membrane phospholipid synthesis and ER function // *Biol. Chem.* — 2001. — V. 276. — P. 49148–49155.
18. *Klee M., Pimentel-Muinos F. X.* A novel link between Lck, Bak expression and chemosensitivity // *Cell Biol.* — 2005. — V. 168. — P. 723–734.
19. *Arthur G., Bitmann R.* The inhibition of cell signaling pathways by antitumor ether lipids // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1998. — V. 390. — P. 85–102.
20. *Desquand S.* Effects of PAF antagonists in experimental models — possible therapeutic implication // *Therapie.* — 1993. — V. 48, N6. — P. 585–589.
21. *Civoli F., Daniel L.W.* Quaternary ammonium analogs of ether lipids inhibit the activation of protein kinase C and the growth of human leukemia cell lines // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1998. — V. 42. — P. 319–324.
22. *Piantadosi C., Marasco C. J., Morris-Natschke S. L. et al.* Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity // *J. Med. Chem.* — 1991. — V. 34. — N4. — P. 1408–1412.
23. *Mavromoustakos T., Calogeropoulou T., Koufaki M. et al.* Ether phospholipid-AZT conjugates possessing anti-HIV and antitumor cell activity. Synthesis, conformational analysis, and study of their thermal effects on membrane bilayers // *Ibid.* — 2001. — V. 44. — P. 1702–1705.
24. *Peters A.C., Ahmad I., Janoff A.S. et al.* Growth inhibitory effects of liposome-associated 1-O-octadecyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phosphocholine // *Lipids.* — 1997. — V. 32. — P. 1045–1048.
25. *Mollinedo F., Fernandez-Luna J. L., Gajate C. et al.* Selective induction of apoptosis in cancer cells by the ether lipid ET-18-OCH₃ (edelfosine): molecular structure requirements, cellular uptake, and protection by Bcl-2 and Bcl-X(L) // *Cancer Res.* — 1997. — V. 57. — P. 1320–1328.
26. *Романова С. Г., Штиль А. А., Серебренникова Г. А.* Синтез новых бесфосфорных аналогов эдельфозина и их цитотоксичность // *Биоорг. химия.* — 2008. — Т. 34, №6. — С. 827–830.
27. *Маслов М. А., Морозова Н. Г., Серебренникова Г. А.* Удобный метод получения катионных глицеролипидов с потенциальной биологической активностью // *Изв. АН, Сер. хим.* — 2002. — № 10. — С. 1778–1781.
28. *Vogler W. R., Olson A. C., Hajdu J. et al.* Structure-function relationships of alkyllysophospholipid analogs in selective antitumor activity // *Lipids.* — 1993. — V. 28, N6. — P. 511–516.
29. *Marasco C. J., Piantadosi C., Meyer K. L. et al.* Synthesis and biological activity of novel quaternary ammonium derivatives of alkylglycerols as potent inhibitors of protein kinase C // *J. Med. Chem.* — 1990. — V. 33. — P. 985–989.
30. *Morris-Natschke S. L., Gumus F., Marasco C. et al.* Synthesis of phosphocholine and quaternary amine ether lipids and evaluation of in vitro antineoplastic activity // *Ibid.* — 1993. — V. 36, N14. — P. 2018–2222.
31. *Kucera L.S., Iyer N., Leake E. et al.* Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* — 1990. — V. 6, N4. — P. 491–495.
32. *Gajate C., Mollinedo F. A.* Role for Lipid Rafts in B Cell Antigen Receptor Signaling and Antigen Targeting // *Biol. Chem.* — 2005. — V. 280. — P. 11641–11647.

**БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
ФОСФОРОВМІСНИХ ТА БЕЗФОСФОРНИХ
АЛКІЛЬНИХ ГЛІЦЕРОЛІПІДІВ**

*С. Г. Романова
В. Г. Романов
Г. О. Серебреннікова*

Московська державна академія
тонкої хімічної технології
ім. М. В. Ломоносова, Москва

E-mail: romfill@mail.ru

Огляд присвячено сучасному стану досліджень біологічної активності фосфоровмісних та безфосфорних представників класу алкільних гліцероліпідів. На підставі експериментальних статей, опублікованих в останнє десятиріччя, обговорюються питання стереоспецифічності гліцероліпідів з простим ефірним зв'язком та їхні біологічні властивості: протипухлинна активність, здатність інгібувати мембранозв'язану протеїнкіназу С, антагоністичний ефект стосовно чинника активації тромбоцитів і ВІЧ-блокувальна дія, а також можливість їх застосування в біотехнології, зокрема в генній терапії.

Ключові слова: гліцероліпід з простим ефірним зв'язком, едельфозин, біологічна активність алкільних гліцероліпідів, біотехнологія.

**BIOLOGICAL ACTIVITY OF PHOSPHORUS
AND NON-PHOSPHORUS ALKYL
GLYCEROLIPIDS**

*S. G. Romanova
V. G. Romanov
G. O. Serebrennikova*

Lomonosov Moscow State Academy
of Thin Chemical Technology,
Moscow

E-mail: romfill@mail.ru

The review is related to modern investigations of biological activity of phosphorus and non-phosphorus alkyl glycerolipids. Based on the experimental articles published last decade the questions on stereospecific ether glycerolipids and their biological properties such as antineoplastic activity, ability to inhibit protein kinase C, PAF- antagonistic effect, anti-HIV action and possibility of their use in biotechnology especially in gene therapy are considered in the review.

Key words: ether glycerolipids; edelfosine; biological activity of alkyl glycerolipids.