

УДК 543.866

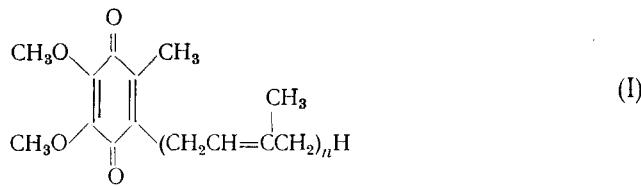
## УБИХИНОНЫ (КОФЕРМЕНТ Q)

*Г. И. Самохвалов и Е. А. Обольникова*

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Открытие и природные источники убихинонов . . . . .	1012
II. Установление строения убихинонов . . . . .	1014
III. Синтез убихинонов . . . . .	1016
IV. Продукты превращения убихинонов . . . . .	1021
V. Биосинтез убихинонов . . . . .	1026
VI. Роль убихинонов в транспорте электронов и окислительном фосфорилировании. Гипотезы о возможном механизме процесса . . . . .	1029
VII. Некоторые биологические и терапевтические функции убихинонов у животных и человека . . . . .	1036

Исследования последних лет свидетельствуют о выдающейся роли замещенных хинонов — убихинонов (кофермента Q) (I) во внутриклеточном транспорте электронов, сопряженном с окислительным фосфорилированием<sup>1-8</sup>:



В настоящей статье собраны данные об этой новой группе коферментов и рассматриваются некоторые гипотезы, касающиеся участия хинонов в промежуточных реакциях окислительного фосфорилирования.

## I. ОТКРЫТИЕ И ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ УБИХИНОНОВ

В конце 1955 г. группа исследователей университета в Ливерпуле производила опыты по выяснению механизма действия витамина А в процессах роста и в случаях ксерофталмии<sup>9</sup>. При этом они выделили из слизистой оболочки кишечника лошади вещество, в спектре которого имелись характерные максимумы поглощения при 272 и 400  $m\mu$ <sup>10, 11</sup>. Несколько позже эти же ученые хроматографическим методом выделили из неомыляемой части липидов печени и других тканей млекопитающих (содержащихся в нормальных условиях и в условиях авитаминоза А) другие аналогичные фракции, которые стали обозначать буквами SA, SB и SC<sup>12-16</sup>. Выяснилось далее, что вещество фракции SA идентично выделенному из кишечника и что оно действительно находится в печени, почках, селезенке, крови, поджелудочной железе человека и животных и локализуется внутри клетки<sup>17-22</sup>. Было установлено, что вещество фракции SA содержит циклическую группировку хинонного характера и боковую цепь, имеющую определенное число двойных связей. Данное

соединение получило название «убихинон», указывающее на его химический характер и большое распространение в природе<sup>17, 18, 20</sup>.

Одновременно с исследованиями в Ливерпуле швейцарские химики фирмы Гоффман-Ла Рош<sup>23, 24</sup>, переработав большое количество природного материала, выделили из сердца борова и из дрожжей два убихинона. Первый имел в положении 6 боковую цепь из 10 изопренOIDНЫХ единиц — убихинон (50) или  $\text{UH}_{10}$ , а второй — 6 изопренOIDНЫХ звеньев — убихинон (30) или  $\text{UH}_6$ .

Вскоре эти же исследователи осуществили синтез  $\text{UH}_6$  и  $\text{UH}_{10}$ , а также их гомолога  $\text{UH}_9$  и показали, что эти хиноны идентичны природным соединениям<sup>24, 25</sup>.

В 1957 г. появились работы еще одной группы исследователей из Висконсинского университета по выделению из митохондрий сердца вола вещества со свойствами, характерными для хинонов и названного коэнзима  $\text{Q}_{275}$  (*Quinone*, с максимумом поглощения в УФ области при 275  $\mu\text{m}$ )<sup>26, 27</sup>. Вскоре в сотрудничестве с американскими химиками фирмы Мерк (Нью-Джерси) исследователи из Висконсина доказали идентичность коэнзима  $\text{Q}_{275}$  убихинонам, открытым учеными Ливерпульской школы и Швейцарии<sup>28-30</sup>.

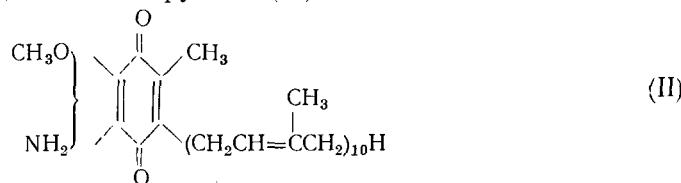
На IV Международном конгрессе биохимиков в Вене в 1958 г. были заслушаны доклады всех групп исследователей и подтверждена идентичность указанных соединений.

В 1961 г. комиссия по ферментам Международного биохимического союза<sup>31</sup> для унификации терминологии этого класса веществ рекомендовала название «убихинон», основываясь на том, что природа данного кофактора уже установлена.

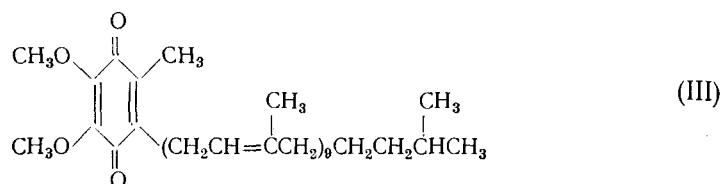
Природные убихиноны ( $\text{UH}_6$ ,  $\text{UH}_7$ ,  $\text{UH}_8$ ,  $\text{UH}_9$  и  $\text{UH}_{10}$ ) найдены в различных тканях животных<sup>10-13, 15, 16, 19, 24-26, 32-38</sup>, растений<sup>39, 40</sup> и в микроорганизмах<sup>23, 28, 41-46</sup>. При этом  $\text{UH}_6$ <sup>23, 28, 45, 46</sup>,  $\text{UH}_7$ <sup>28, 45, 47</sup> и  $\text{UH}_8$ <sup>28, 45, 47</sup> встречаются почти исключительно в микроорганизмах, лишь в виде следов они обнаружены у животных<sup>47</sup>.  $\text{UH}_9$ <sup>25, 28, 37, 38, 40, 45, 47</sup> и особенно  $\text{UH}_{10}$ <sup>11, 14, 21, 24-26, 34-41, 44, 45, 47</sup> распространены, главным образом, в животном мире и в высших растениях<sup>48</sup>,  $\text{UH}_9$  найден в растительном масле<sup>30</sup> и аloe<sup>37</sup>. Сердце резусных обезьян содержит  $\text{UH}_{10}$ . Последние могут служить подходящим объектом для испытаний  $\text{UH}_{10}$  при различных заболеваниях.  $\text{UH}_{10}$  найден в нервных тканях лягушки. Этот факт может быть использован при изучении роли  $\text{UH}_{10}$  в неврологии.  $\text{UH}_{10}$  найден также в опухолевых образованиях человека и грызунов<sup>49</sup>. У человека  $\text{UH}_{10}$  выделен из тканей сердца и других органов<sup>38, 50</sup>. Сравнительная оценка содержания убихинона (50) в различных органах позволила определить, что в организме взрослого человека находится 0,5—1 г  $\text{UH}_{10}$ .

Микроорганизмы способны синтезировать все природные гомологи убихинонов ( $\text{UH}_6$ — $\text{UH}_{10}$ )<sup>24, 28, 38, 45</sup>. Клетки *Ochromonas mathamensis* продуцируют  $\text{UH}_{10}$ , *Polyporus schweinitzii* — и  $\text{UH}_9$ , и  $\text{UH}_{10}$ <sup>49</sup>.

Из культуры *Rhodospirillum rubrum* выделен аналог  $\text{UH}_{10}$  — родохинон<sup>51</sup> с одной свободной амино-группой (II):



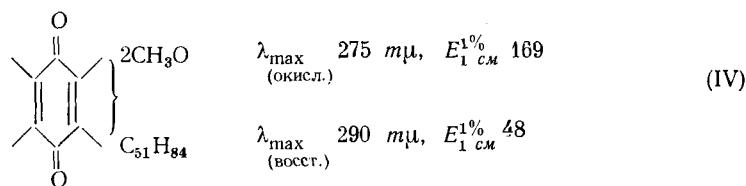
Из клеток *Gibberella fujikuroi* и *Penicillium Stipitatum* выделен еще один представитель группы убихинонов<sup>52, 53</sup>. Идентификация этого соединения, полученного из двух видов культур, показала, что десятый изопренOIDНЫЙ остаток боковой цепи является насыщенным. Это новое соединение, названное UX<sub>10</sub> (Н-10) имеет строение (III)<sup>53-55</sup>,



## II. УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ УБИХИНОНОВ

### 1. Убихинон (50) ( $\text{УХ}_{10}$ )

Для УХ<sub>10</sub><sup>29</sup> была установлена брутто-формула C<sub>59</sub>H<sub>90</sub>O<sub>4</sub> и на основании смещения максимума в УФ-свете при мягком восстановлении с 275 мк до 290 мк предположена следующая частичная формула (IV):

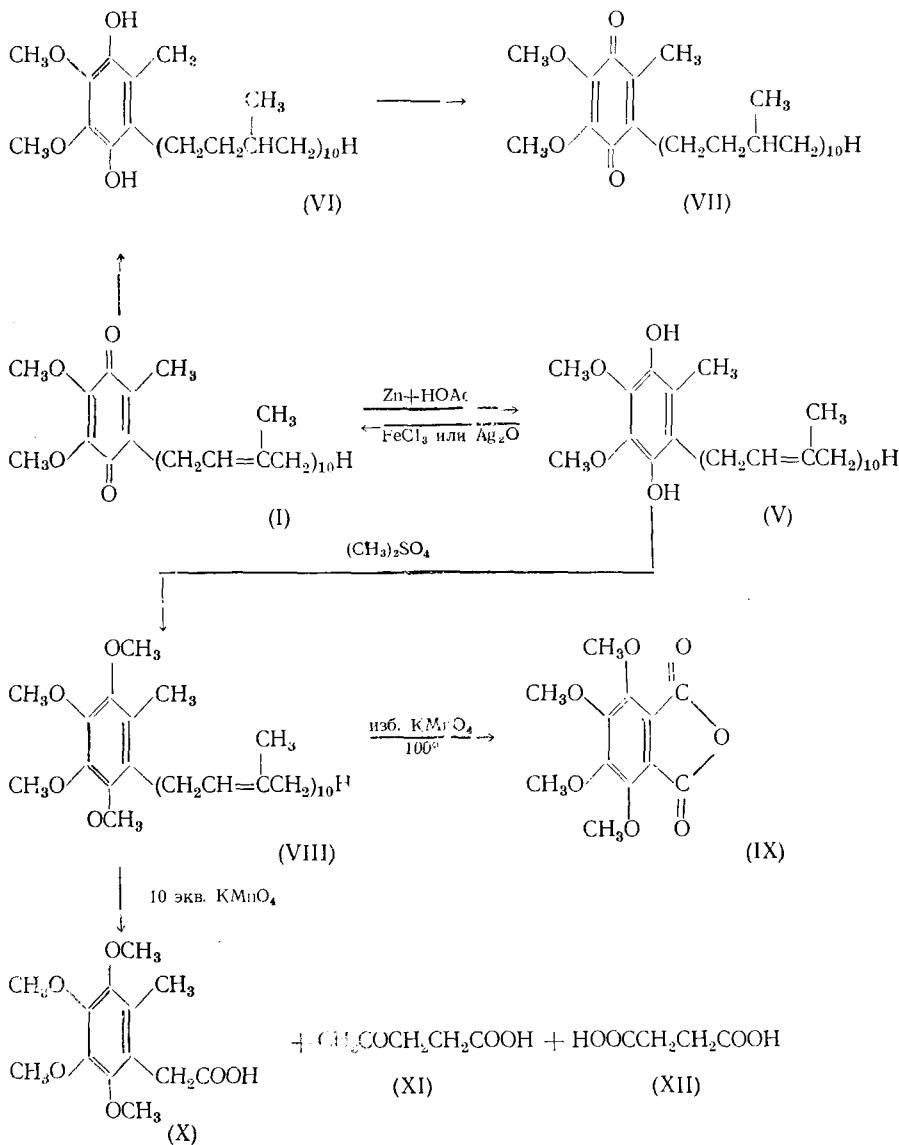


Определение О-Alk-остатков показало присутствие двух метоксильных групп. Поскольку предполагалось, что молекула УХ<sub>10</sub> содержит бензохинонное ядро, то две СН<sub>3</sub>-O-группы могли занимать 3 различных положения. Сравнение УФ спектра УХ<sub>10</sub> в хинонной и гидрохинонной формах с УФ спектром аурантиоглиокладина<sup>56</sup> (2,3-диметокси-5,6-диметил-1,4-бензохинона) указало на их близкое сходство. Однако по этим данным еще нельзя было окончательно определить, что УХ<sub>10</sub> является 2,3-диметокси-5-метилбензохиноном, так как УФ спектры 2,6-диметокси-3,5-диметил- и 2,5-диметокси-3,6-диметил-1,4-бензохинонов<sup>57, 58</sup> лишь незначительно отличаются от УФ спектра изомерного аурантиоглиокладина.

На основании химических превращений (схема 1) можно было полагать, что одним из заместителей *p*-хинонного ядра  $\text{UX}_{10}$  является полизопренOIDная цепь<sup>28, 29</sup>: при каталитическом восстановлении  $\text{UX}_{10}$  поглощается 11 молей водорода; образуется эйкозагидрогидрохинон (VI), который после окисления превращается в эйкозагидро- $\text{UX}_{10}$  (VII); окисление  $\text{UX}_{10}$  щелочным перманганатом калия приводит к образованию левулиновой, уксусной и янтарной кислот.

Методом ЯМР для УХ<sub>10</sub> подтвержден изопреноидный характер боковой цепи<sup>59</sup> и показано различие протонов метильной группы ядра и изопреноидной цепи.

СХЕМА 1



Данные ЯМР в совокупности с другими доказательствами в значительной мере подтвердили, но не определили окончательно положения двух  $\text{CH}_3\text{O}$ -групп, одной  $\text{CH}_3$ - и изопреноидной цепи из 10 звеньев.

Положение всех заместителей хинонного ядра  $\text{UH}_{10}$  было окончательно доказано окислительным расщеплением. Восстановлением  $\text{UH}_{10}$  (I) до гидрохинона (V) и исчерпывающим метилированием был получен в кристаллическом виде диметилгидро- $\text{UH}_{10}$  (VIII). Окисление последнего перманганатом калия в водном щелочном растворе при  $100^\circ$  привело, после сублимации, к тетраметоксифталевому ангидриду (IX). Окисление VIII перманганатом калия в ацетоне дало 2-метил-3,4,5,6-тетраметоксифенилуксусную (X), левулиновую (XI) и янтарную (XII) кислоты.

Другой группой исследователей, независимо изучающей строение  $\text{UH}_{10}$ <sup>9, 24</sup>, в результате восстановительного ацетилирования убихинона (50) и последующего окислительного расщепления диацетилгидро- $\text{UH}_{10}$

были выделены ацетон и левулиновый альдегид в виде 2,4-динитрофенилгидразонов и 3,6-диацетокси-4,5-диметокси-2-метилфенилуксусная кислота, охарактеризованная через *p*-толуидидное производное.

Таким образом, на основе химических превращений и спектральных данных различными исследователями, независимо друг от друга, было показано, что UX<sub>10</sub> является 2,3-диметокси-5-метил-6-[3-метил-2-бутенил-ена-кис-(3-метил-2-бутенилен)]-1,4-бензхиноном.

## 2. Убихиноны (30), (35), (40), (45) [UX<sub>6</sub>—UX<sub>9</sub>]

Характер УФ спектра различных природных убихинонов<sup>60</sup> одинаков, тогда как величина коэффициента экстинкции обратно пропорциональна длине углеродной цепи (уменьшение молярной доли хромофора). Убихиноны имеют качественно одинаковый ИК спектр<sup>24</sup>. Каждому из природных убихинонов соответствуют различные значения *R*<sub>f</sub> в бумажной и тонкослойной хроматографии<sup>61, 62</sup>, а также редокспектрональных<sup>63, 64</sup>.

Молекулярный вес гомологов-убихинонов определен этерификацией OH-группы соответствующих гидробихинонов C<sup>14</sup> уксусным ангидридом и измерением радиоактивности C<sup>14</sup> ацетатных производных<sup>65</sup>.

Эти результаты подтверждают, что каждый хинон отличается от последующего гомолога данной группы на одно изопреновое звено (I), где *n*=6÷10.

Таким образом, убихиноны, выделенные из природных источников, были установлены, как UX<sub>6</sub> (*Saccharomyces cerevisiae*), UX<sub>7</sub> (*Torulopsis utilis A*), UX<sub>8</sub> (*Azotobacter vinelandii*) и UX<sub>9</sub> (*Torulopsis utilis B*)<sup>28</sup>.

## III. СИНТЕЗ УБИХИНОНОВ

### 1. Синтез полизопренойдной боковой цепи

Как видно из формулы (I), убихиноны содержат ненасыщенную боковую цепь с различным числом изопренOIDНЫХ звеньев, связанных между собой по типу «голова к хвосту». Двойные связи в боковой цепи имеют транс-конфигурацию.

Соответствующие ненасыщенные терпеноидные спирты (типа XV, см. схему 2 и табл. 1) с all-транс-конфигурацией двойных связей, необходимые для синтеза убихинонов, были получены на основе использования методов, разработанных за последние годы в химии изопреноидов.

СХЕМА 2

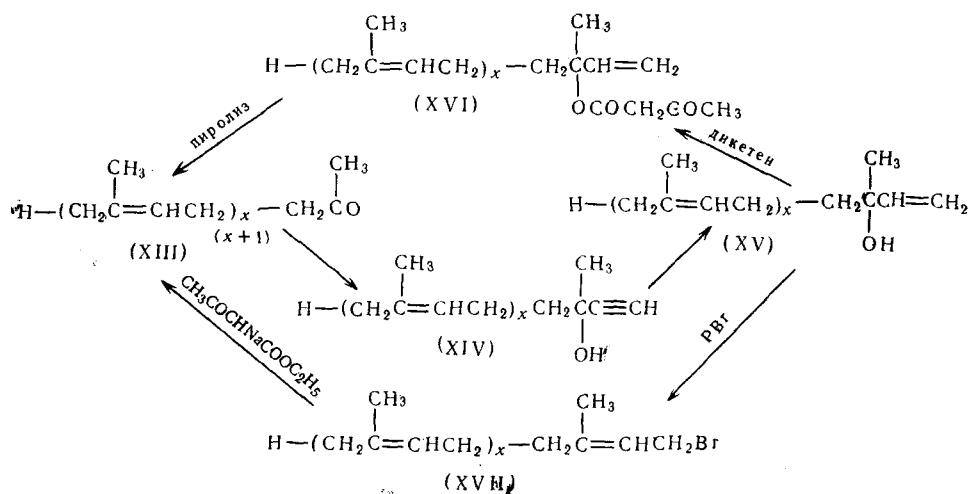


ТАБЛИЦА 1

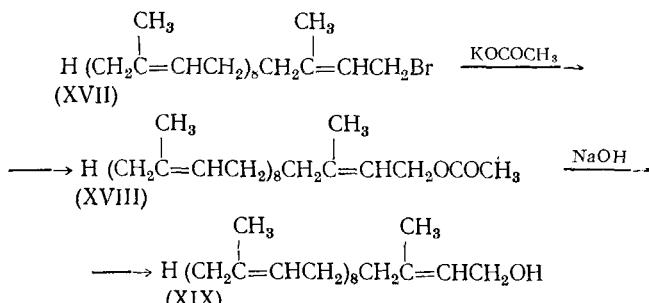
<i>x</i>	Кетоны	Третичные спирты
0	C <sub>3</sub> -кетон (А)	C <sub>5</sub> -спирт (метилбутиленол)
1	C <sub>8</sub> -кетон (метилгептенон)	C <sub>10</sub> -спирт (Л)
2	C <sub>13</sub> -кетон (ГА)	C <sub>15</sub> -спирт (Н)
3	C <sub>18</sub> -кетон (ФА)	C <sub>20</sub> -спирт (ГЛ)
4	C <sub>23</sub> -кетон (ГГА)	C <sub>25</sub> -спирт (ФЛ)
5	C <sub>28</sub> -кетон (ФГА)	C <sub>30</sub> -спирт (ФН)
6	C <sub>33</sub> -кетон (ФФА)	C <sub>35</sub> -спирт (ФГЛ)
7	C <sub>38</sub> -кетон (ФГГА)	C <sub>40</sub> -спирт (ФФЛ)
8	C <sub>43</sub> -кетон (ФФГА)	C <sub>45</sub> -спирт (ФФН) (изосоланезол)
9	C <sub>48</sub> -кетон (ФФФА)	C <sub>50</sub> -спирт (ФФГЛ)

А—ацетон, Г—геранил, Ф—фарнезил, Л—линалоол, Н—нералидол.

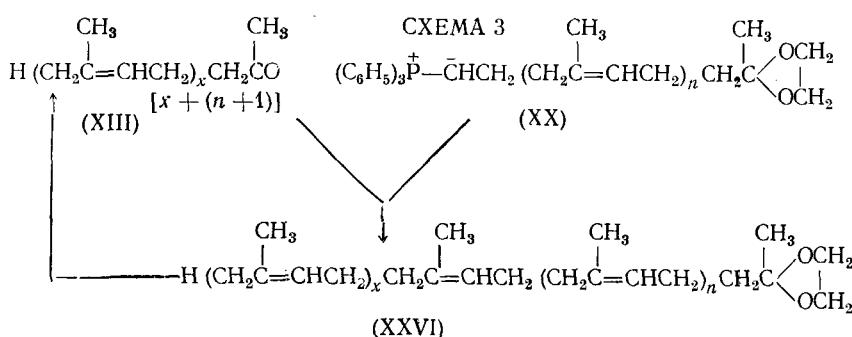
Конденсацией ацетона (XIII, *x*=0) с ацетиленидом натрия в жидким аммиаке и частичным гидрированием образующегося продукта (XIV, *x*=0) получают метилбутиленол (XV, *x*=0). Конденсация последнего с дикетеном<sup>66</sup> и пиролиз образующегося ацетоацетата (XVI, *x*=0) приводят к метилгептенону (XIII, *x*=1). Повторение аналогичных операций дает через линалоол (XV, *x*=1) геранилацетон (XIII, *x*=2), в котором вновь образованная двойная связь имеет приблизительно на 2/3 — *транс*- и на 1/3 — *цис*-конфигурацию. Последующее удлинение на одно изопренOIDное звено приводит к фарнезилацетону (XIII, *x*=3).

Один из путей синтеза изопренOIDных кетонов заключается в получении первичных бромидов (XVII) из соответствующих третичных винилкарбинолов (XV) и последующей конденсации с натрацетоуксусным эфирем<sup>67</sup>. В полученных таким путем после кето-кетонного расщепления изопренOIDных кетонах (XIII) содержится 85% *транс*- и 15% *цис*-форм.

Последовательное шестикратное наращивание *транс*-геранилацетона (XIII, *x*=2) на C<sub>5</sub>-звено<sup>68, 69</sup> с разделением пространственных изомеров приводит к *транс*-C<sub>43</sub>-кетону (XIII, *x*=8). Последний превращают обычным образом в первичный C<sub>45</sub>-бромид (XVII, *x*=8), который получают также из природного спирта соланезола (XIX)<sup>69, 70</sup>. Этот бромид можно превратить через C<sub>48</sub>-кетон (XIII, *x*=9) в *транс*-третичный (XV, *x*=9) и соответственно первичный C<sub>50</sub>-спирт<sup>69</sup>. Обработкой C<sub>45</sub>-бромида (XVII, *x*=8) ацетатом калия и последующим омылением (XVIII) получают C<sub>45</sub>-спирт (XIX), идентичный природному соланезолу, что было показано определением температуры плавления смешанной пробы и сравнением соответствующих рентген-диаграмм<sup>25, 69</sup>.

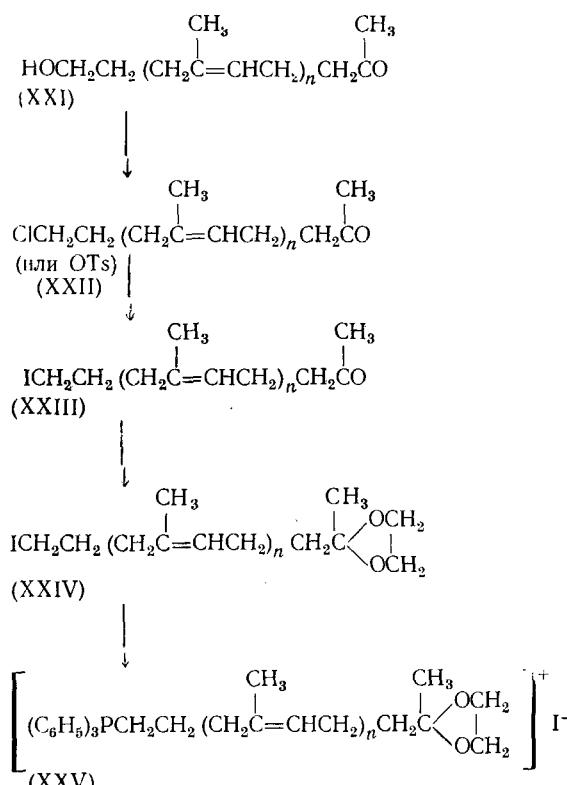


Другим путем синтеза полиизопренOIDных кетонов явилось постепенное наращивание углеродной цепи на моно-, ди- или тетраизопренOIDные звенья с использованием бифункциональных соединений в реакции олефинирования по Виттигу<sup>71-73</sup> (схема 3).



Изопреноидные кетоны типа метилгептенона (XIII,  $x=1$ ), транс-геранилацетона (XIII,  $x=2$ ) и транс-фарнезилацетона (XIII,  $x=3$ ) вводят в реакцию олефинирования фосфорановой компонентой (ХХ).<sup>71-73</sup>

Синтез бифункциональных стереоизомерных фосфорановых компонентов (XX) осуществлен соответственно из ацетопропилового спирта (XXI,  $n=0$ )<sup>71</sup> и дизопренойдного кетоспирта  $C_{10}$  (XXI,  $n=1$ )<sup>72, 73</sup> путем замены ОН-группы на иод (XXIII), последующей защиты карбонильной группы через этиленкеталь (XXIV), образования фосфониевой соли (XXV) и дальнейшего взаимодействия с метилатом натрия в диметилформамиде.



(XXV)

Образующиеся этиленкетали (XXVI) с удлиненной углеродной цепью соответственно на 5 и 10 С-атомов и полученные из них в результате гидролиза кетальной группировки изопреноидные кетоны [XIII,  $x + (n+1)$ ] образуются в виде смеси *цис*-*транс*-изомеров по вновь возникающей двойной связи в отношении 60 : 40.

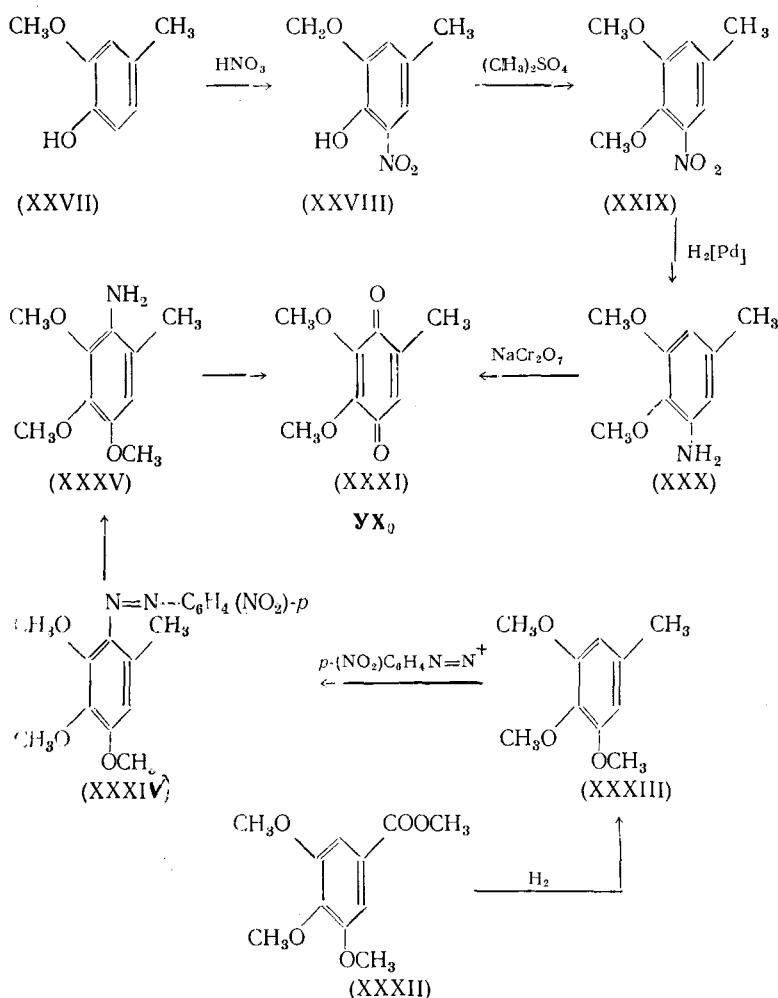
Индивидуальные *транс*-изомеры, необходимые для последующих синтезов, в случае геранилацетона (XIII,  $x=2$ ) и фарнезилацетона (XIII,  $x=3$ ) получены вакуумной ректификацией. Выделение *транс*-изомеров следующих изопренолов-кетонов достигается кристаллизацией при низких температурах<sup>65</sup>.

## 2. Синтез УХ<sub>0</sub>

2,3-Диметокси-5-метил-1,4-бензохинон (XXXI) — хромофор убихинонов — назван УХ<sub>0</sub> и его положение в ряду убихинонов аналогично положению менадиона среди витаминов К. Однако соответствующего биологического подобия между УХ<sub>0</sub> и менадионом не обнаружено<sup>74</sup>.

УХ<sub>0</sub> был синтезирован задолго до открытия веществ группы убихинонов<sup>75</sup> (схема 4).

СХЕМА 4

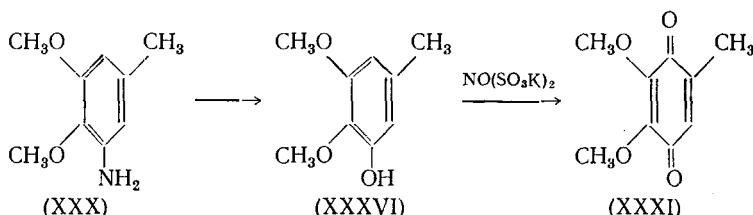


Креозол (XXVII), полученный восстановлением ванилина по Розенмунду<sup>76</sup> над Pd/BaSO<sub>4</sub> превращен в нитрокреозол (XXVIII)<sup>77</sup>, метилирование которого дает 5-нитрогомовератрол (XXIX). Восстановление последнего в 5-аминогомовератрол (XXX) и окисление полученного амина бихроматом натрия в серной кислоте приводит к 2,3-диметокси-5-метилбензохинону (XXXI).

Альтернативный синтез УХ<sub>0</sub> из метилового эфира триметилгалловой кислоты описан после открытия и установления строения убихинонов<sup>78</sup>. Триметилгаллат (XXXII), полученный метилированием галловой кислоты<sup>79</sup>, восстанавливают над медно-хромовым катализатором до 3,4,5-три-метокситолуола (XXXIII). Сочетание с солью *p*-нитрофенилдиазония и последующее восстановление диазо-соединения (XXXIV) приводят к триметокситолуидину (XXXV), который окисляют в 2,3-диметокси-5-метилбензохинон (XXXI).

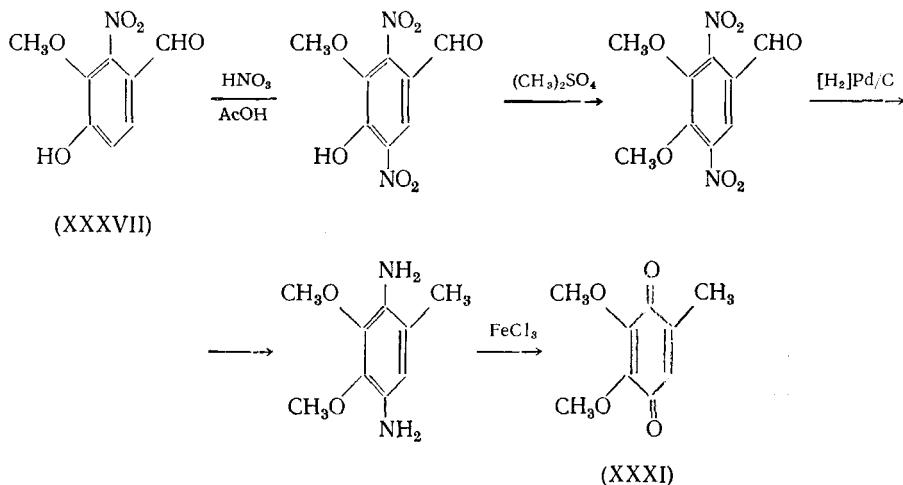
Другие описанные в литературе синтезы УХ<sub>0</sub> являются модификациями уже описанного способа получения. Было предложено<sup>80</sup> окислять полученный из аминогомовератрола (XXX) 2,3-диметокси-5-метилфенол (XXXVI) в 2,3-диметокси-5-метилбензохинон-1,4 (XXXI) с помощью нитрозодисульфоната калия (соли Фреми) (схема 5).

СХЕМА 5



Кроме того, УХ<sub>0</sub> (XXXI) может быть получен из нитрованилина (XXXVII)<sup>81</sup> путем превращений, показанных в схеме 6.

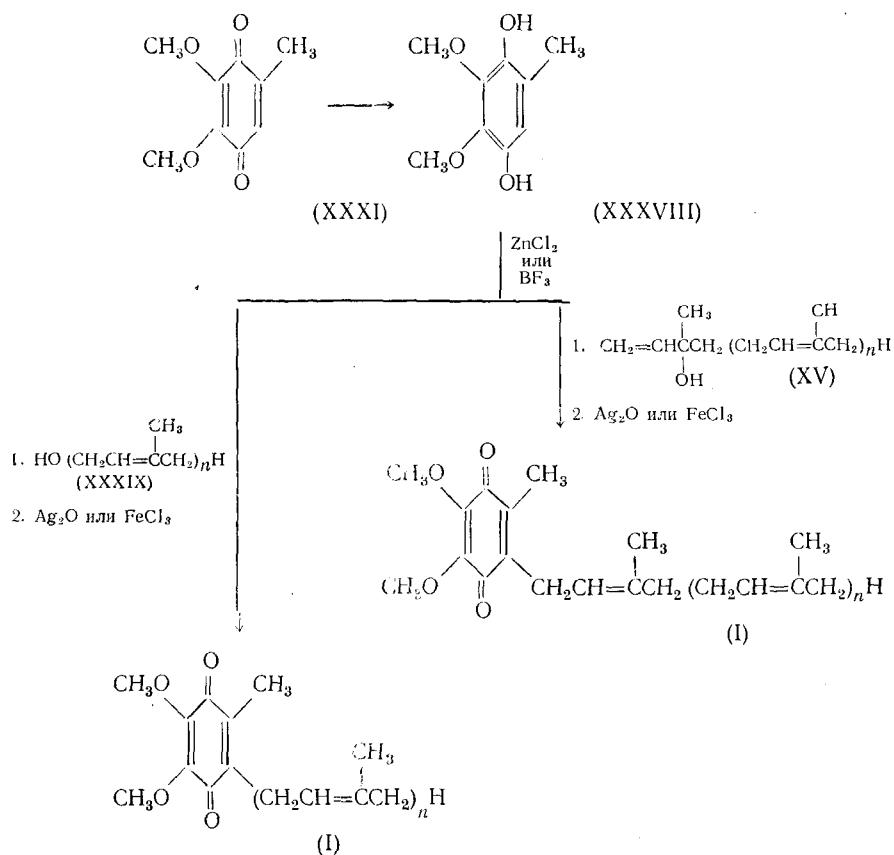
СХЕМА 6



### 3. Синтез УХ<sub>1</sub>—УХ<sub>10</sub>

УХ<sub>1</sub>—УХ<sub>10</sub> синтезированы<sup>23, 25, 67, 82–87</sup> конденсацией 2,3-диметокси-5-метилгидрохинона (XXXVIII) с третичным (XV) или первичным аллиловым (XXXIX) спиртом в соответственно замещенные гидрохиноны (схема 7). В качестве катализаторов этой реакции используют хлористый цинк или эфират трехфтористого бора, или их комбинацию. Гидрохиноны окисляют с помощью окиси серебра или хлорного железа до убихинонов (I) (см. табл. 2).

CXEMA 7



Идентичность синтетических и природных продуктов устанавливалась определением температуры плавления смешанной пробы, УФ и ИК спектрами, бумажной и тонкослойной хроматографией и рентгенографическими испытаниями. Последний метод оказался исключительно точным для идентификации кристаллических изопренолов<sup>25</sup>.

ТАБЛИЦА 2

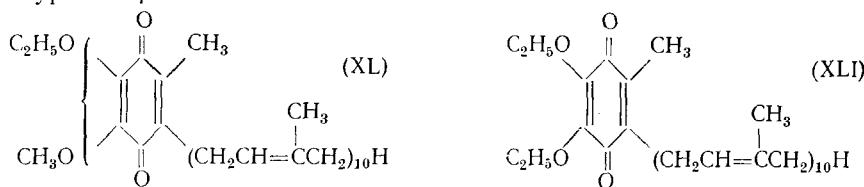
Синтетиче- ский хинон	Т. пл.	$\lambda_{\max} 275 \text{мкм}$ в петролейном эфире		Синтетиче- ский хинон	Т. пл.	$\lambda_{\max} 275 \text{мкм}$ в петролейном эфире	
		$E_{1\text{ см}}^{1\%}$	$\epsilon$			$E_{1\text{ см}}^{1\%}$	$\epsilon$
УХ <sub>1</sub>	масло	590	$148 \times 10^3$	УХ <sub>6</sub>	19—20°	260	$153 \times 10^3$
УХ <sub>2</sub>	масло	455	$145 \times 10^3$	УХ <sub>7</sub>	31—32°	229	$151 \times 10^3$
УХ <sub>3</sub>	масло	390	$151 \times 10^3$	УХ <sub>8</sub>	37—38°	206	$150 \times 10^3$
УХ <sub>4</sub>	масло	326	$148 \times 10^3$	УХ <sub>9</sub>	44—45°	187	$149 \times 10^3$
УХ <sub>5</sub>	масло	292	$152 \times 10^3$	УХ <sub>10</sub>	49°	176	$152 \times 10^3$

#### IV. ПРОДУКТЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ УБИХИНОНОВ

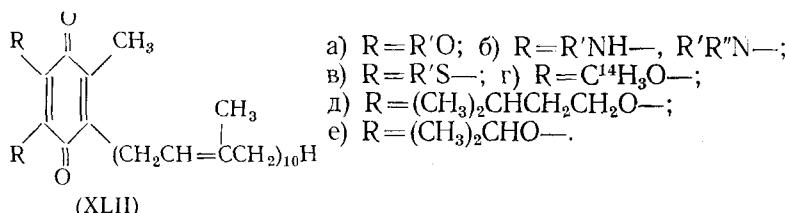
## 1. Продукты нуклеофильного замещения метоксигрупп

Выделение убихинонов заключается в основном в омылении исследуемого вещества горячей спиртовой щелочью, экстракции неомываемых липидов, очистке экстрактов путем хроматографии на колонке с соответствующим адсорбентом и кристаллизации из полярных растворителей<sup>32, 33</sup>. При участии этанола в процессе омыления может иметь

место нуклеофильное замещение метоксигрупп, причем количество образующихся моно- (XL) и ди- (XLI) этокси-производных зависит от температуры и времени омыления<sup>50</sup>.

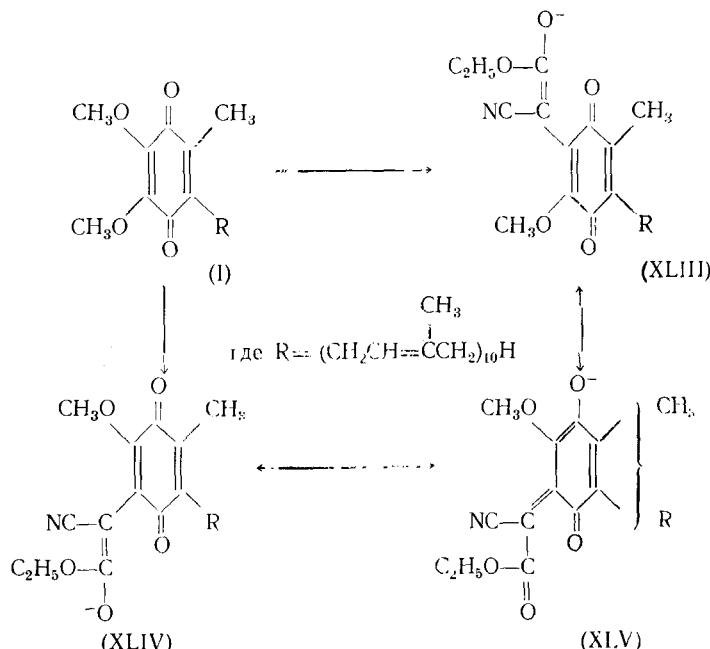


Способность метоксигрупп убихинонов к нуклеофильному замещению дает возможность подойти к синтезам высших аллокси-гомологов (XLIIa), азот (XLIIb) и серу (XLIIc) содержащих производных и радиоактивного по метоксигруппе убихинона (XLIIg).



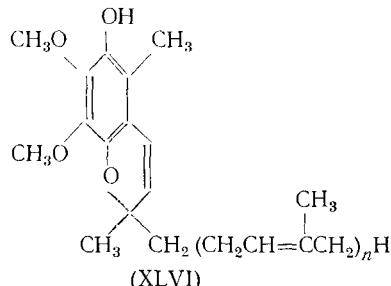
Таким путем были синтезированы диизоамилокси- (XLIId) и диизопропокси (XLIIe) гомологи, представляющие определенный интерес в установлении роли УХ<sub>10</sub> в различных ферментативных системах<sup>88</sup>.

На этом принципе основан метод колориметрического определения УХ<sub>10</sub> в моче человека (модифицированный метод Кревена)<sup>50</sup>. Продуцируемая реакцией УХ<sub>10</sub> с цианэтилацетатом голубая окраска обусловлена превращением УХ<sub>10</sub> (I) в соединения (XLIII, XLIV, XLV).



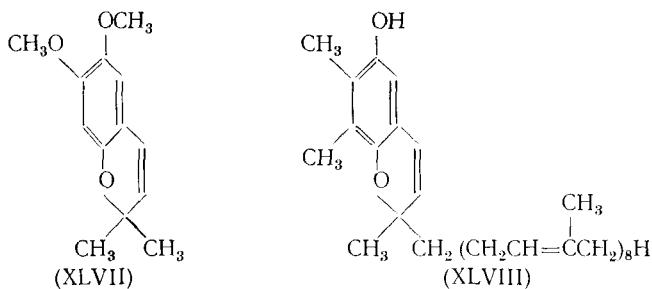
## 2. Убихроменолы

Убихроменол — тривиальное название изомера убихинона, у которого третий углеродный атом боковой цепи с хионным кислородом образует хроменовое кольцо (XLVI):



Номенклатура убихроменолов происходит от соответствующих убихинонов. Соединение, являющееся изомером убихинона (50), обозначается убихроменол (50), хотя боковая цепь его содержит только 46 С-атомов. Убихроменол (50) (*XLVI, n=9*) выделен из почек и печени людей<sup>89</sup> и из печени крыс, страдающихavitaminозом A (вещество, первоначально обозначенное буквами SC 15, 34, 90–96).

Строение убихроменола (50) было установлено исследованием его спектральных свойств<sup>91</sup>, сравнением с двумя уже известными хроменами: агератохроменом (XLVII)<sup>97</sup> и соланохроменом (XLVIII)<sup>98</sup>:



Таким образом было показано, что убихроменол (50) (XLVI) является 2,5-диметил-7,8-диметокси-2-[{3-метил-2-бутенил-октакис-(3-метил-2-бутенилен)}-метил]-3-хромен-6-олом (XLVI)<sup>91</sup>.

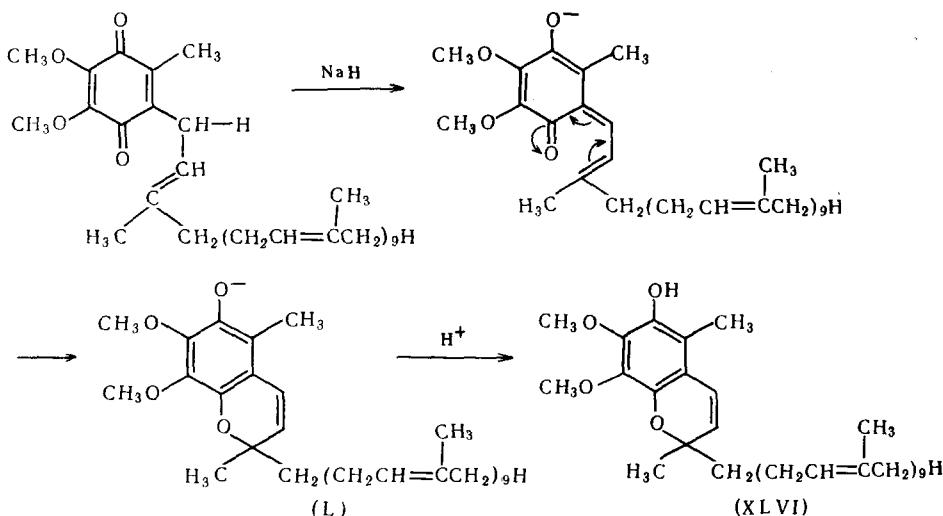
Убихроменолы могут быть получены из убихинонов пропусканием через колонку с окисью алюминия и последующей элюцией различными растворителями с участием разбавленной соляной кислоты<sup>93</sup> и без нее<sup>94, 99</sup>. Подобное превращение вызвало ряд сомнений относительно того, является ли убихроменол, как таковой, природным компонентом животного происхождения или возникает в результате изомеризации в организме или в процессе выделения<sup>92, 100-103</sup>.

Биосинтетическими исследованиями с использованием 2-С<sup>14</sup>-лактона мевалоновой кислоты было убедительно показано, что убихроменол, также как и убихинон, имеет общего предшественника и является продуктом биосинтеза в организме крысы<sup>104, 105</sup>.

Кроме того, убихроменол (50), выделенный из почек человека, является оптически активным<sup>95, 106</sup>, а полученный при циклизации  $\text{UH}_{10-}$  рацемическим соединением.

Синтез 6-хроменола (XLVI) с высоким выходом осуществлен циклизацией УХ<sub>10</sub> под влиянием гидрида натрия<sup>107</sup> (схема 8).

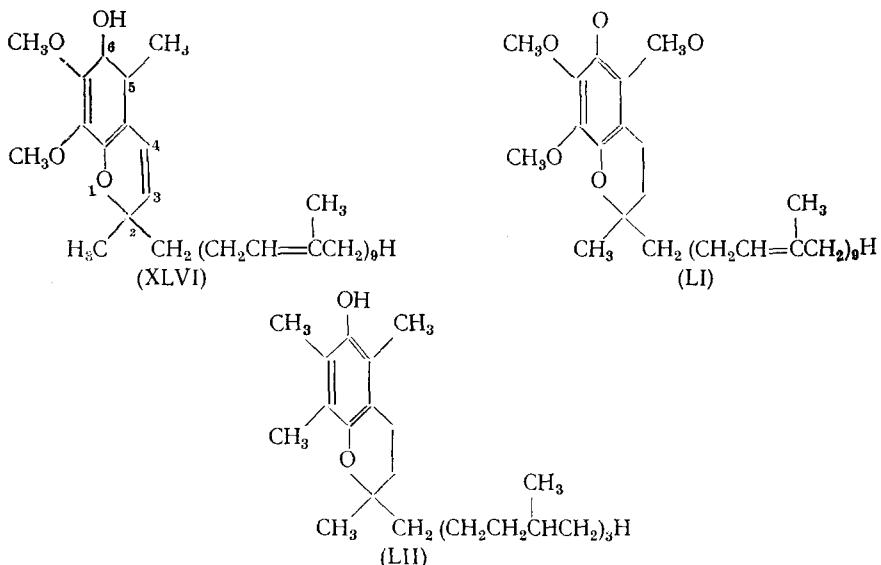
СХЕМА 8



Эlimинирование протона от первого углеродного атома боковой цепи и оттягивание электронов к хинонному кислороду в положении 4 приводит, по всей вероятности, к промежуточному соединению (XLIX), стабилизированному сдвигом электронов. Связь, образованная между хинонным кислородом в положении 1 и 3-углеродным атомом боковой цепи, дает 6-оксиацион-6-хроменола (L). При протонировании этого промежуточного соединения образуется хроменол — убихроменол (50) (XLVI).

Препаративно убихроменолы могут быть получены также из убихинонов в присутствии пиридина<sup>108</sup>.

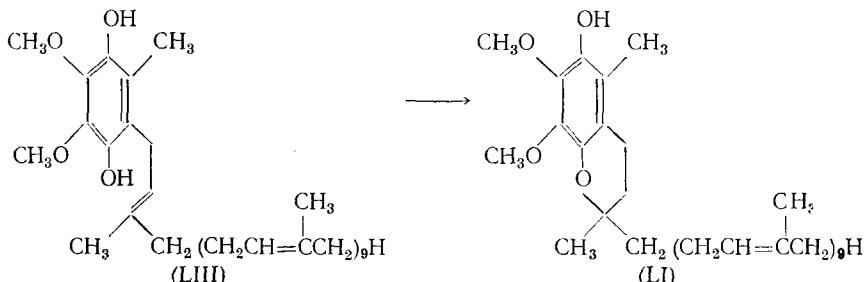
Некоторая общность строения убихроменола (XLVI) и его насыщенного по связи 3,4 аналога — убихроманола (LI) с  $\alpha$ -токоферолом (LII) побудила исследовать их витаминную активность.



Однако было найдено<sup>109</sup>, что убихроменол обладает определенной активностью витамина Е в отличие от убихроманола (LI), имеющего, казалось бы, больше сходства с  $\alpha$ -токоферолом (LII). В связи с этим убихроменол можно рассматривать как неспецифический антиоксидант<sup>110, 111</sup>.

### 3. Убихроманолы

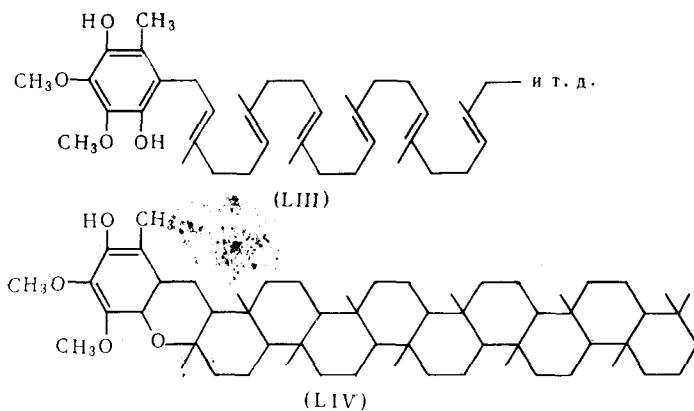
Интересные наблюдения сделаны Фолькерсом при получении из гидроубихинона (50) (LIII) соответствующего хроманола (LI)<sup>50</sup>:



При действии на гидроубихинон (50) бисульфатом калия в условиях, хорошо известных для получения 6-хроманолов, образуется соответствующий хроман (LI)<sup>112</sup>.

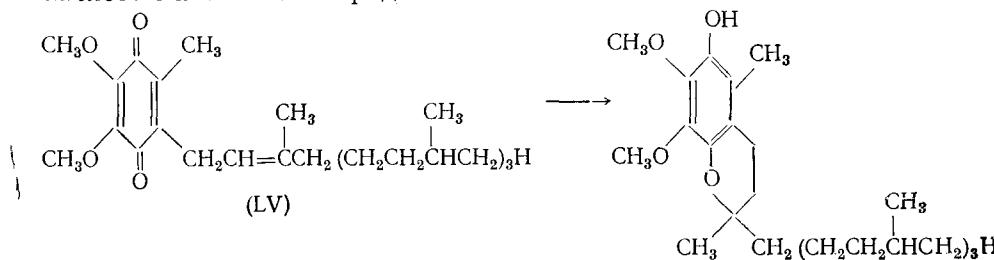
Однако под влиянием хлорида олова<sup>113</sup> вместо ожидаемого продукта (LI) получена смесь веществ, в которой по данным спектра ЯМР вместо характерных протонов изопренойдной цепи содержатся протоны, свойственные насыщенным углеводородам, и отсутствует *p*-оксигруппа.

Авторы полагают, что вследствие высокой реакционной способности изопренойдной боковой цепи в этом случае имеет место внутримолекулярная конденсация изопренойдных остатков (LIII) с образованием соединения (LIV):



Различная степень циклизации (LIII) явилась причиной образования смеси веществ.

В случае гексагидроубихинона (20) (LV) получение хроманола протекает обычным образом при кипячении хинона в ледяной уксусной кислоте с избытком хлорида олова.



Двойная связь первого, ненасыщенного изопреноидного звена фитольного остатка (LV) локализуется при образовании б-хроманола, других же ненасыщенных центров, способствующих циклизации боковой цепи в случае гексагидро-УХ<sub>4</sub>, не имеется.

Гексагидроубихинон (20) — наиболее удобный член группы убихинонов для различных биологических испытаний<sup>114</sup>.

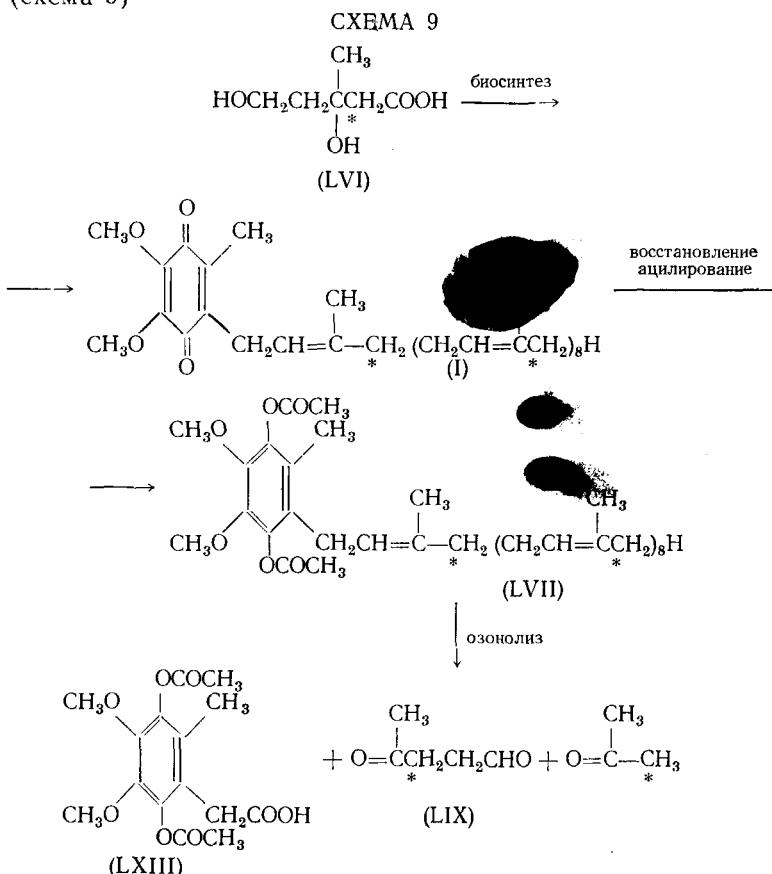
## V. БИОСИНТЕЗ УБИХИНОНОВ

Для оценки физиологического значения убихинонов, которым приписывается важная функция в окислительных процессах клетки<sup>115</sup>, важно знать, может ли животный организм синтезировать их сам или они должны быть доставлены извне.

## 1. Биосинтез изопреноидной боковой цепи

Экспериментальными исследованиями *in vitro* и *in vivo* показано включение 2-С<sup>14</sup>-мевалоната<sup>104, 105, 116, 117</sup> и 2-С<sup>14</sup>-ацетата<sup>118–121</sup> только в боковую цепь убихинона.

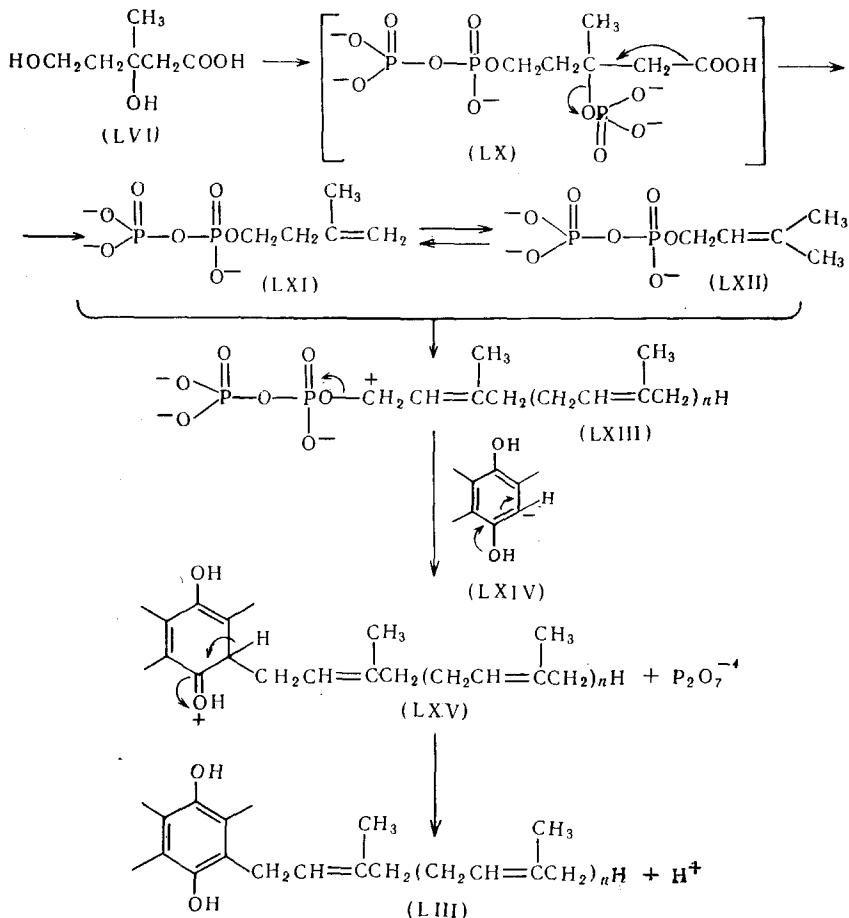
Ограниченнaя роль мевалоновой кислоты в биосинтезе убихинонов была подтверждена окислительным расщеплением меченого УХ<sub>9</sub><sup>122, 123</sup>. Образец С<sup>14</sup>-УХ<sub>9</sub>, полученный биосинтетически из 2-С<sup>14</sup>-мевалоновой кислоты (LVI), подвергли восстановительному ацилированию в диацетил-С<sup>14</sup>-дигидро-УХ<sub>9</sub> (LVII), который затем селективно расщепили озонолизом. Из реакционной смеси были выделены в виде соответствующих динитрофенилгидразонов радиоактивные левулиновый альдегид (LIX) и ацетон (схема 9).



3,6-Диацетокси-4,5-диметокси-2-метилфенилуксусная кислота (LVIII), образующаяся из ароматического ядра молекулы убихинона, была выделена в кристаллическом виде и не содержала метки.

Полученные результаты согласуются с концепцией биосинтеза терпеноидов, таких, как сквален<sup>124</sup> и каротиноиды<sup>125</sup>, согласно которой полизопреноидная боковая цепь убихинона может строиться постепенным наращиванием на одно C<sub>5</sub>-звено (схема 10). Мевалоновая кислота

СХЕМА 10



(LVI)<sup>126</sup> в три этапа превращается в трифосфопроизводное (LX). Из последнего в результате декарбоксилирования и деfosфорилирования образуется изопентенилпирофосфат (LXI)<sup>127, 128</sup> — «активный изопрен» или «строительное звено C<sub>5</sub>»<sup>129</sup>. Δ<sup>3</sup>-Изопентенилпирофосфат способен изомеризоваться в диметилаллилпирофосфат (LXII)<sup>128-130</sup>, который является концевым звеном изопреноидных полимеров. Последовательное наращивание диметилаллилпирофосфата на C<sub>5</sub>-звено приводит к изопреноидам с увеличивающейся по длине углеродной цепочкой, таким как геранилпирофосфат (LXIII, n=1), фарнезилпирофосфат (LXIII, n=2) и т. п. В животных тканях найден геранилгеранилпирофосфат (LXIII, n=3)<sup>131</sup> и свободный спирт соланезол<sup>132</sup>, отвечающий C<sub>45</sub>-пирофосфату (LXIII, n=8). Эти соединения синтезируются, вероятно, таким же образом, как и низшие представители этой группы.

Сравнительно недавно в почках человека был обнаружен полимер, имеющий 20 изопренOIDНЫХ остатков ( $C_{100}$ ) и получивший название додихола<sup>133, 134</sup>. В связи с этим можно полагать, что в животном организме имеется ряд ферментов, осуществляющих образование полизопренOIDНЫХ гомологов, которые затем используются для синтеза сквалена, боковых цепей убихинонов, витаминов K<sub>2</sub> и других изопренOIDов.

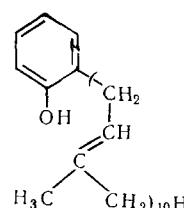
## 2. Пути биосинтеза убихинонов

Открытие аллилпирофосфата как алкилирующего средства в биосинтезе политерапеноидов, явилось предпосылкой для суждения о возможном механизме присоединения изопренOIDной цепи к соответствующим гидрохинонам<sup>128, 129, 135, 136</sup>. При алкилировании аллилпирофосфатом (LXII) неизвестного гидрохинонского предшественника (LXIV) предполагается образование промежуточного соединения (LXV), которое теряя протон, превращается в гидроубихинон (LIII).

Исходя из этой концепции, вполне вероятно, что животный организм для образования собственного убихинона может использовать в качестве доноров ароматических ядер некоторые производные бензохинона, доставляемые с пищей или синтезируемые микрофлорой кишечника. В связи с этим был изучен ряд радиоактивных соединений, содержащих ароматическое кольцо, для выяснения их возможного участия в образовании хромофора убихинона.

Такими соединениями были ароматические аминокислоты<sup>137, 138</sup> ( $C^{14}$ -фенилаланин<sup>139-142</sup> и  $C^{14}$ -тироzin<sup>141</sup>), витамин E<sup>117, 143</sup> (меченный триием по методу Вильсбаха<sup>144</sup>), а также 2,3-диметокси-5-метилбензохинон, 2-метокси-3-окси-5-метилбензохинон (фумигатин) и 2,3-диокси-5-метилгидрохинон, селективно меченные в 5-метилположение<sup>145</sup>. Только в случае  $C^{14}$ -фенилаланина было установлено включение его в молекулу УХ<sub>9</sub> у крыс<sup>146, 147</sup>.

Выделение в самое последнее время из липидной фракции *Rhodopirillum rubrum* 2-декапренилфенэла — биосинтетического предшественника убихинона<sup>148</sup>, обладающего одновременно и ароматическим ядром и изопренOIDной боковой цепью, противоречит указанному выше предложению о том, что изопренилирование является одним из последних этапов биосинтеза<sup>149</sup>.



Предполагают, что данный предшественник может быть получен при энзиматическом декарбоксилировании *p*-оксибензойной кислоты<sup>150, 151</sup>, предварительно алкилированной декапренилпирофосфатом.

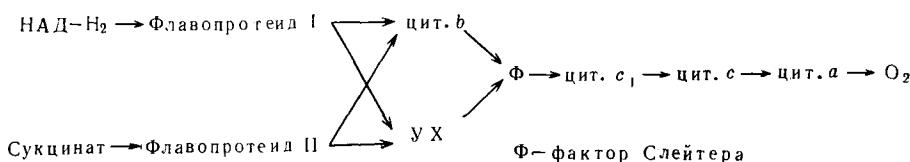
*p*-Оксибензойная кислота биосинтетически образуется из шикимовой кислоты<sup>152</sup>.

Экспериментально показано, что при биосинтезе убихинона донорами метильных групп в реакции О-метилирования могут быть метионин<sup>149, 153</sup> и формиат<sup>154</sup>. Последний, кроме того, может являться источником метильной группы бензольного ядра<sup>154</sup>.

## VI. РОЛЬ УБИХИНОНОВ В ТРАНСПОРТЕ ЭЛЕКТРОНОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНОМ ФОСФОРИЛИРОВАНИИ. ГИПОТЕЗЫ О ВОЗМОЖНОМ МЕХАНИЗМЕ ПРОЦЕССА

Убихиноны локализованы в митохондриях клеток животных и высших растений в относительно больших концентрациях (НАД:цит,  $a \approx \approx YX$ :цит,  $a \approx 15$ ). Это навело на мысль об их участии в системе переноса электронов в дыхательной цепи. Экспериментальные данные указывают, что при инкубировании в анаэробных условиях с такими субстратами, как сукцинат и НАД-Н<sub>2</sub>, эндогенный убихинон препаратов митохондрий восстанавливается в гидроубихинон, а при аэробных условиях последний вновь окисляется в хинон<sup>155, 156</sup> (окислительно-восстановительный потенциал равен +0,122 V<sup>157</sup>). Более того, экстракция связанныго в митохондриях убихинона органическими растворителями приводит к потере ферментативной активности, которая может быть восстановлена добавлением убихинона<sup>158</sup>. При установлении функций убихиона в транспорте электронов эти два положения были предметом тщательных исследований на нефосфорилирующих системах<sup>26, 158-164</sup>. Результаты определения концентрации убихиона в митохондриях<sup>165</sup>, кинетики окислительно-восстановительных реакций<sup>166-168</sup>, изучения действия ингибиторов<sup>166</sup>, а также влияния экстракции убихиона на ферментативную активность<sup>158, 169-174</sup> позволили сделать некоторые предположения о роли убихиона в дыхательной цепи<sup>175</sup>.

В «реконструированной» дыхательной цепи, о которой сообщил Грин<sup>176</sup> в пленарной лекции V Международного биохимического конгресса, убихинон предшествует цитохрому *b* и через убихинон проходит весь поток электронов. Однако на основании более поздних работ, выполненных в лаборатории Грина<sup>177</sup>, и данных Доега<sup>178</sup>, убихинон и цитохром *b* представляют два альтернативных пути потока электронов<sup>8</sup>:



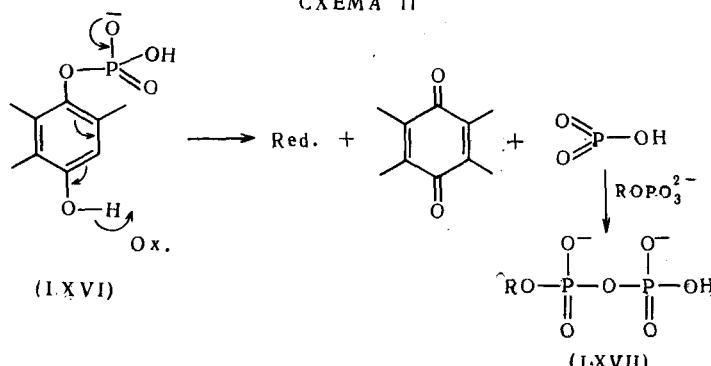
Данные по кинетике окислительно-восстановительных превращений убихиона в митохондриях, в сравнении с общей скоростью переноса электронов, свидетельствуют в пользу второй точки зрения<sup>159, 166, 175, 179</sup>.

Одним из важнейших достижений современной биохимии является доказательство центральной метаболической роли аденоzinтрифосфата (АТФ) как универсального донора химической энергии в клетке. Непрерывное возобновление АТФ является окислительной реакцией, при которой перенос электронов сопряжен с фосфорилированием, с синтезом АТФ. Этот процесс локализован для животной ткани во внутриклеточных гранулах — митохондриях, где находятся все ферменты дыхательного фосфорилирования и часть окислительных ферментов клетки.

Был сделан ряд попыток определить редокс-состояние убихиона в митохондриях в зависимости от различных фосфорилирующих условий, в которых рассматривалось влияние неорганического фосфата и АТФ<sup>4, 168, 179-181</sup>.

Исследования Тодда и других<sup>182</sup> показали, что окисление *in vitro* хинолфосфатов (LXVI) может привести к «активному метафосфату» (LXVII), который далее с неорганическим фосфатом образует пиофосфат, а с аденоzinмонофосфатом — аденоzinдинифосфат (схема 11)<sup>183, 184</sup>.

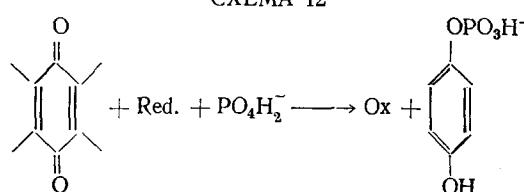
### SXEMA II



Данная схема представляет собой в какой-то мере модель окислительно-фосфорилирования.

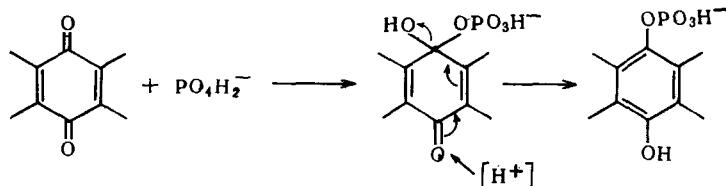
Процесс образования хинолфосфата из хиона в присутствии неорганического фосфата может быть представлен схемой 12.

CXEMA 12



Для такого «восстановительного фосфорилирования» Виландом предложен простой механизм<sup>185</sup> (схема 13).

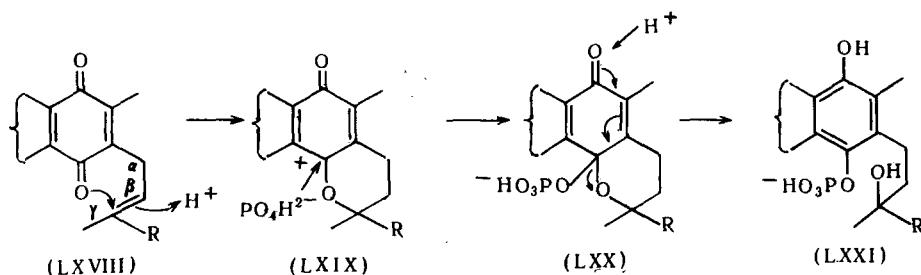
CXEMA 13



Однако при многих попытках воспроизвести эту реакцию для бензо- или нафтохинонов в различных лабораторных условиях не было достигнуто успеха.

Кларк и Тодд<sup>186</sup> рассмотрели гипотетические пути получения хинол-фосфатов из хинонов в ряду убихинонов и витаминов K (схема 14).

CXEMA 14

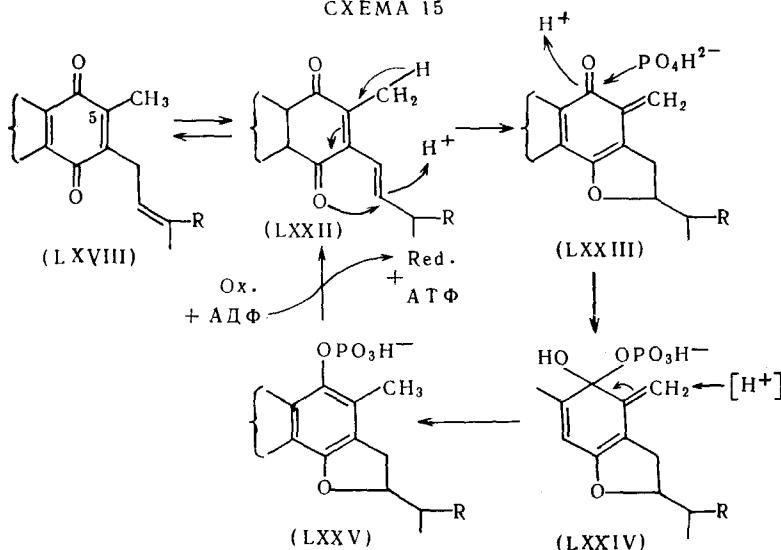


Хиноны типа (LXVIII) имеют тетразамещенное хинонное ядро и трехзамещенную  $\beta$ ,  $\gamma$ -двойную связь боковой цепи. Присоединение протона к  $\beta$ -положению приведет к третичному карбониевому иону (LXIX), который, подвергаясь нуклеофильному действию дианион-фосфата ( $\text{PO}_4^{2-}$ ), превращается в LXX. Восстановление LXX и последующее размыкание хроманового кольца дает соответствующие хинол-фосфаты (LXXI). Далее предполагается дегидратация LXXI и образование  $\beta$ ,  $\gamma$ -двойной связи, как у LXVIII.

Механизм синтеза хинол-фосфатов, предложенный Тоддом, допускает образование фосфорного центра в положении 4 ядра, тогда как в биологически активных системах он должен был бы находиться в положении 1. Последнее подтверждено рядом авторов, показавших фосфорилирующую роль фосфата нафтохроманола-6<sup>54, 187, 188</sup>.

Хмелевска<sup>189</sup> отметила, что и убихиноны и витамины K, имея в положении 5 метильную группу, могут находиться в активной орто-хиноидной форме. Последняя обладает повышенной способностью к нуклеофильным присоединениям. В соответствии с этим Хмелевской предложена последовательность реакций для объяснения участия хинонов в окислительном фосфорилировании (схема 15).

СХЕМА 15

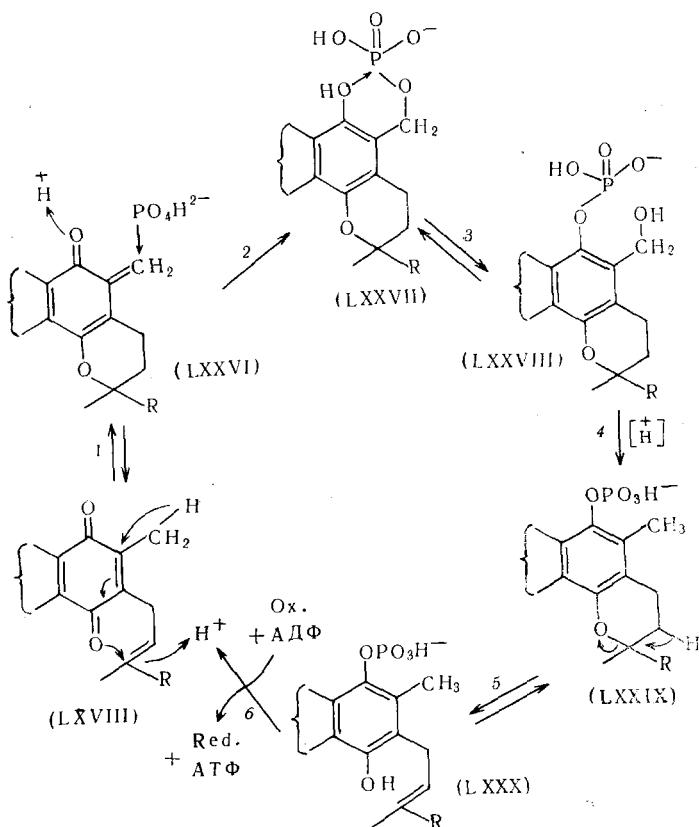


5-Метилхинон (LXVIII) через продукт изомеризации (LXXII) превращается в орто-хиноидную форму (LXXIII), стабилизированную гетероциклическим кольцом. Присоединение дианион-фосфата к LXXIII дает соединение (LXXIV), из которого образуется затем хинол-фосфат (LXXV). Окисление LXXV сопровождается синтезом АТФ и приводит к первоначальному хинону, завершая этим цикл фосфорилирования.

Гипотеза Хмелевской предполагает 1,2-присоединение фосфатного остатка к хинонному кислороду (LXXIII  $\rightarrow$  LXXIV). Сложность 1,2-присоединения в таких системах делает эту схему маловероятной.

Вилкас и Ледерер<sup>190</sup>, основываясь на чисто теоретических рассуждениях, модифицировали схему Хмелевской и предложили свой вариант присоединения неорганического фосфата к метиленхинонам (схема 16). Эта схема предполагает образование метиленхинонов или хинонметидов (LXXVI, реакция I) с пирановым циклом, а не с фурановым, как это

СХЕМА 16



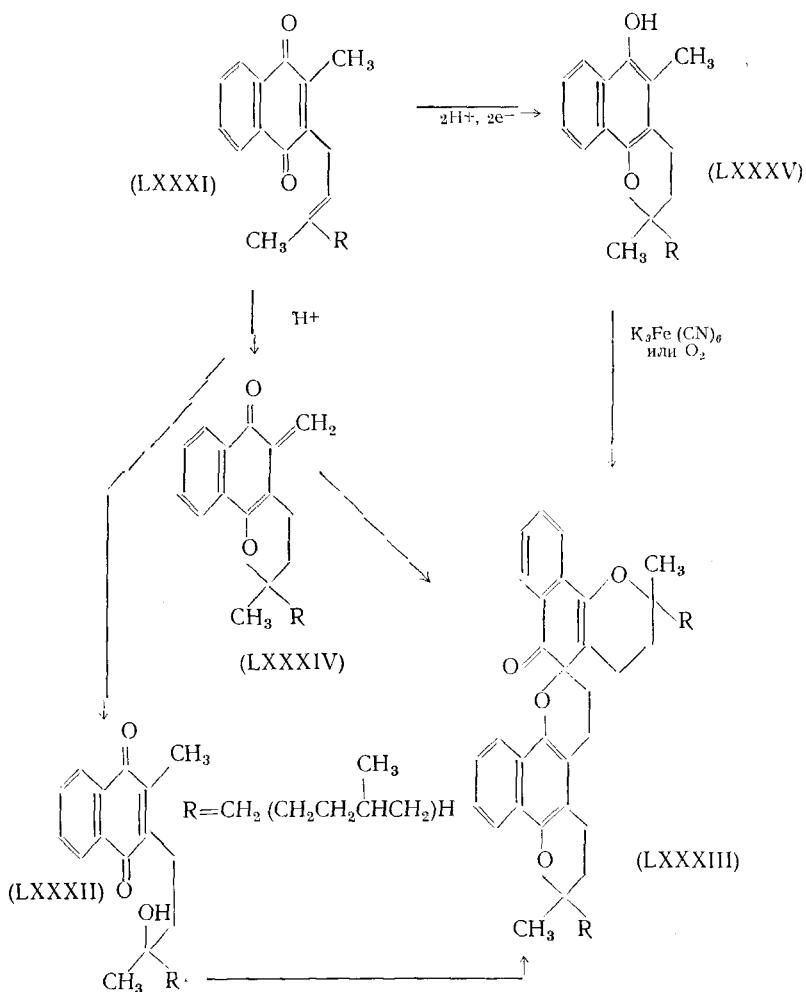
предполагала Хмелевска<sup>189</sup>, что подтверждается существованием хроманов в ряду убихинонов и витаминов K. По этому механизму остаток фосфорной кислоты фиксируется не у хинонного кислорода, а в положение 1,4 сопряженной метиленхинонной системы O=C—C=CH<sub>2</sub> с образованием бензилфосфата (LXXVII, реакция 2). Внутримолекулярная миграция фосфорного остатка к фенольному гидроксилиру (LXXVIII, реакция 3) и восстановление LXXVIII приводит к образованию фосфата 6-хроманола (LXXIX, реакция 4). При раскрытии цикла образуется хинол-фосфат (LXXX, реакция 5), который, окисляясь, продуцирует АТФ и превращается в исходный хинон (LXXVIII, реакция 6).

Основное значение теоретических рассуждений Ледерера заключается в допущении 1,4-присоединения фосфорного остатка к метиленхинону, постулированному Хмелевской. Оба автора считают существенным для процесса фосфорилирования наличие метильной группы в положении 5 хинонного ядра и β, γ-двойной связи<sup>191</sup>.

В последние годы первые два этапа схемы, т. е. образование метиленхинона хроманов (реакция 1) и 1,4-присоединение к этим соединениям (реакция 2) подтверждено экспериментально.

Исследования группы Фолькерса<sup>192, 193</sup> показали (схема 17), что витамин K<sub>1(20)</sub> (LXXXI) под влиянием серной кислоты образует оксихинон (LXXXII).

CXEMA 17



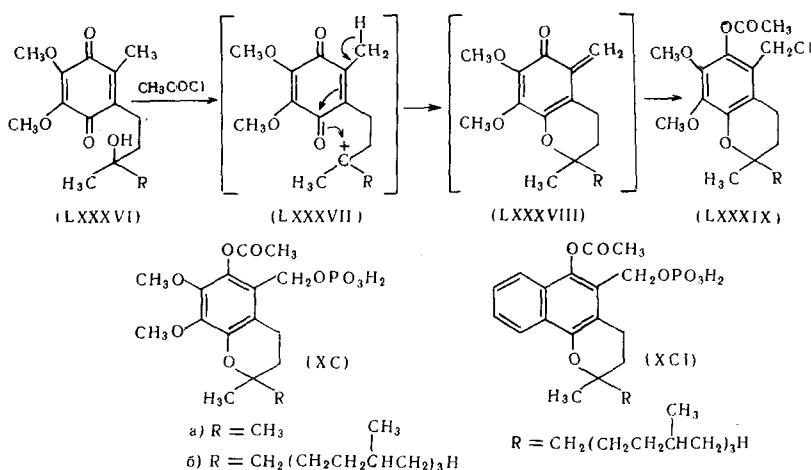
Дальнейшие превращения при воздействии серной кислоты привели к маслянистому веществу, которому авторы приписали строение димера (LXXXIII) и показали, что образование такого соединения может быть объяснено только предварительным возникновением метиленхинона (LXXXIV).

Экспериментальное подтверждение образования метиленхинонов дано и в работах Ледерера<sup>191, 194</sup>, в которых димер (LXXXIII)\* выделен в кристаллическом виде, строение его установлено с помощью масс-спектрометрии. При помощи модельных реакций показано, что в кислых условиях может происходить изомеризация витамина K<sub>I(20)</sub> в метиленхинонхроман (LXXXIV).

Фолькерс и сотрудники<sup>192, 193, 195, 196</sup> получили 5-фосфометил-6-хроманилацетаты ( $XС$ , а, б;  $XCl$ ), механизм синтеза которых допускает промежуточное образование метиленхинонов и 1,4-присоединение к ним (схема 18).

\* Такого типа димер может быть получен при окислении нафтохроманола с железо-цианидом калия<sup>191</sup> или кислородом<sup>233</sup>.

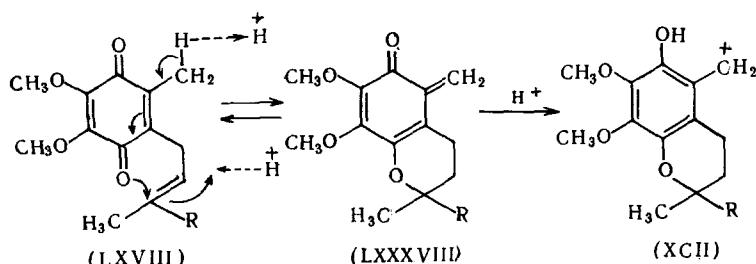
СХЕМА 18



При действии на  $\gamma$ -оксигексагидро-УХ<sub>4</sub> (LXXXVI) ацетилхлоридом образуется, вероятно, катион (LXXXVII), который через метиленхинон (LXXXVIII) превращается в 5-хлорметилацетат (LXXXIX). 1,4-Присоединение подтверждается синтезом из LXXXIX, трех новых 5-фосфометильных производных (XC а, б; XCII)<sup>192,196</sup> с помощью дibenзилфосфата серебра и последующего избирательного дебензилирования.

Анализируя полученные экспериментальные данные, Фолькерс и другие<sup>196</sup> предлагают свой вариант синтеза «активного фосфата».

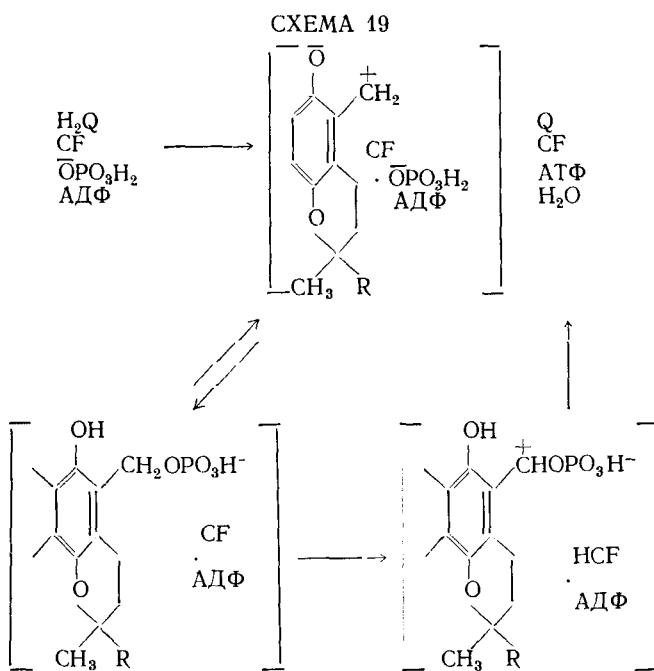
Присоединение протона по двойной связи первого изопренOIDного звена боковой цепи (LXVIII) приводит к сдвигу электронов, сопровождающемуся циклизацией и элиминированием протона от 5-метильной группы:



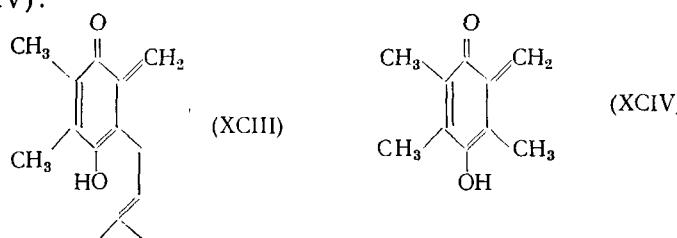
Это — основной момент кислотно-катализируемой изомеризации. Очевидно, что соединения (LXVIII) и (LXXXVIII) являются молекулярными эквивалентами. Присоединение протона к метиленхинону (LXXXVIII) дает карбониевый ион (XCII). Этот протонированный метиленхинон (XCII) авторы считают более вероятной формой метиленхиона при химических превращениях в энзиматических и неэнзиматических процессах. Карбониевый ион (XCII), имеющий недостаток электронов в 5-метил-положении, способен взаимодействовать с анионом фосфата.

В связи с этим авторы предлагают следующую последовательность реакций, объясняющих участие хинонов в окислительном фосфорилировании (схема 19).

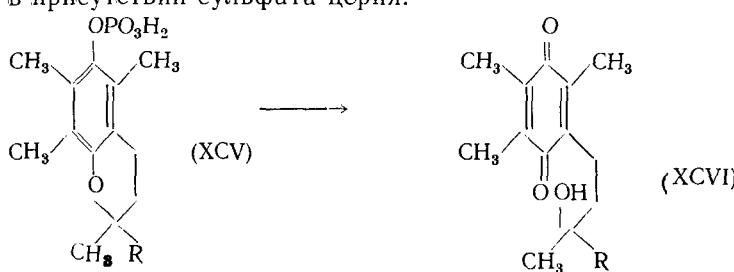
Дальнейшее экспериментальное подтверждение этой схемы сделает ненужными последующие этапы вышеприведенной схемы Леддерера.



Скотт выдвигает ряд новых положений относительно промежуточных соединений в процессе окислительного фосфорилирования в ряду хинонов<sup>197</sup>. Наблюдая за сигналами ЯМР в дейтерированном метаноле, он предполагает образование метиленхинонов без хроманового кольца типа (XCIII) и (XCIV):



По мнению Скотта, такие метиленхиноны будут скорее находиться в равновесии со своими хинонами, чем метиленхинонхроманы (LXXVI), предложенные Ледерером. Кроме того, автор показывает сложность образования гидрохинонфосфата (LXXX) из хроманилфосфата (LXXIX) (схема 16) и обратимость этой реакции, хотя не исключает вероятность такого процесса в присутствии ферментов. Он предлагает рассматривать прямое окисление хроманилфосфата, иллюстрируя это на примере окисления фосфата *dl*-*a*-токоферола (XCVa) и фосфорного эфира 2,2,5,7,8-пентаметил-6 хроманола (XCVb) в соответствующие оксихиноны (XCVIa, б) в присутствии сульфата церия.



где а)  $R = C_{16}H_{33}$ ; б)  $R = CH_3$ .

Приведенные схемы — гипотезы, объясняющие химические превращения хинонов в окислительном фосфорилировании, носят в значительной степени умозрительный характер, и ни одна из них не имеет достаточного экспериментального подтверждения. Пока они являются рабочими гипотезами, правильность которых будет проверена временем.

## VII. НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ УБИХИНОНОВ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Выше рассматривалась роль убихинонов во внутриклеточном митохондриальном транспорте электрона.

$UX_{10}$  идентифицирован в качестве компонента альдегид-оксидазы печени<sup>198</sup>. Этот фермент, относящийся к ксантил-оксидазе и обнаруженный только в гомогенате растворимой фракции печени кролика, по-видимому, цитоплазматического происхождения, недавно выделен в кристаллическом виде<sup>198</sup>. Очищенный фермент содержит 2 молекулы флавинаденидинуклеотида, 8 атомов железа, 2 атома молибдена и две молекулы  $UX_{10}$  на 1 моль протеина.

Исследования Леонхайзера и других<sup>199</sup> показывают присутствие  $UX_{10}$  в микросомах.

При выяснении терапевтического действия соединений группы убихиона на животных и человека наиболее широко был использован 6-хроманол гексагидроубихиона (20). Этот хроманол способствует рождению молодого поколения у крыс<sup>114</sup>, подвижности клеток спермы цыплят<sup>200</sup>, оказывает благоприятное действие при дистрофии обезьян<sup>201</sup>. Лечение им некоторых форм анемии у детей грудного возраста дает хорошие клинические результаты<sup>202</sup>.

Проведением лечебных и профилактических испытаний недавно установлено, что при дистрофии кроликов активен гексагидроубихион (20) в хинонной форме<sup>203, 204</sup>. Кроме того, изучение недостаточности  $\alpha$ -токоферола у резусовых обезьян привело к интересным сравнительным данным для  $UX_{10}$  и витамина Е. Выяснилось, что  $UX_{10}$ , как таковой, оказывает значительное влияние на увеличение количества ретикулоцитов и гемоглобина<sup>205</sup>. Это первые данные об *in vivo* активности членов группы убихинонов в хинонной форме.

\* \* \*

В период подготовки рукописи к печати вышли в свет интересные работы по химии убихинонов, менахинонов и токоферилхинонов<sup>206–211, 232, 233</sup>, выделен еще один природный член группы убихинонов, содержащий в боковой цепи 25 углеродных атомов  $UX_5$ <sup>212</sup>. Появились работы по синтезу оксианалогов убихинонов<sup>213, 214</sup>, установлено определенное мнение о строении родохинона<sup>215</sup>.

Открытие 2-декапренилфенола<sup>148</sup> — биосинтетического предшественника убихиона и его следующего аналога — 2-декапренил-6-метоксифенола<sup>216</sup> позволило по-новому рассмотреть процесс биосинтеза убихинонов. Дальнейшие исследования пути биосинтеза циклической части показали, что биосинтез ядра убихиона, а также менахиона, пластохиона и  $\alpha$ -токоферилхиона осуществляется из шикимовой кислоты<sup>217–219</sup>.

Участие убихиона в транспорте электрона рассмотрено рядом авторов<sup>220–224</sup>, сделано предположение о возможности существования для  $UX$  другой функции, кроме его роли электрононосителя<sup>225</sup>.

Обсуждалась роль убихинонов в окислительном фосфорилировании<sup>226, 227</sup>, выдвинуты предположения о невозможности участия убихинон-метинов в качестве промежуточных соединений в реакциях окислительного фосфорилирования<sup>228, 229</sup>. Представлены работы по биологическому значению убихинонов<sup>230, 231</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ciba Foundation Symposium Quinones in Electron Transport, J. and A. Churchill Ltd., London, 1961.
2. O. Schindler, Fortsch. Chem. Org. Natur., **20**, 73 (1962).
3. M. Mc C. Barnes, R. A. Morton, Proc. Nutrition Soc., **21**, 186 (1962).
4. L. Sžarkowska, M. Klingenberg, Biochem. Ztschr., **338**, 674 (1963).
5. L. Sžarkowska, Postepy Biochem., **10**, 77 (1964).
6. F. L. Crane, Progr. Chem. Fats and Lipids, **1964**, 267.
7. A. F. Wagner, K. Folkers, Vitamins and Coenzymes, N. Y., 1964, стр. 435.
8. А. В. Котельников, Усп. биол. хим., **6**, 156 (1964).
9. R. A. Morton, Nature, **182**, 1764 (1958).
10. G. N. Festenstein, F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, Biochem. J., **59**, 558 (1955).
11. F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, Там же, **60**, 18 p. (1955).
12. J. C. Cain, R. A. Morton, Там же, **60**, 274 (1955).
13. F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, Там же, **67**, 208 (1957).
14. J. S. Lowe, R. A. Morton, N. F. Cunningham, J. Vernon, Там же, **67**, 215 (1957).
15. J. S. Lower, R. A. Morton, J. Vernon, Там же, **67**, 228 (1957).
16. L. Mervyn, Там же, **68**, 26 p. (1958).
17. R. A. Morton, G. M. Wilson, J. S. Lowe, W. M. F. Leat, Chem. a. Ind., **1957**, 1649.
18. R. A. Morton, G. M. Wilson, J. S. Lowe, Biochem. J., **68**, 16 (1958).
19. N. I. Fahmy, F. W. Hemming, R. A. Morton, J. Y. E. Paterson, J. F. Pennock, Там же, **70**, 1 p. (1958).
20. F. W. Hemming, J. F. Pennock, R. A. Morton, Там же, **68**, 29 (1958).
21. B. O. Linn, A. C. Page, E. L. Wong, P. H. Gale, C. H. Shunk, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4007 (1959).
22. P. H. Gale, F. R. Koniuszy, A. C. Page, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **93**, 211 (1961).
23. U. Gloor, O. Isler, R. A. Morton, R. Rüegg, G. Wiss, Helv. chim. acta, **41**, 2357 (1958).
24. R. A. Morton, U. Gloor, O. Schindler, G. M. Wilson, L. H. Chopard-dit-Jean, F. W. Hemming, O. Isler, W. M. F. Leat, J. F. Pennock, R. Rüegg, U. Schwietter, O. Wiss, Там же, **41**, 2343 (1958).
25. R. Rüegg, U. Gloor, N. R. Goel, G. Ryser, O. Wiss, O. Isler, Там же, **42**, 2616 (1959).
26. F. L. Crane, Y. Hatefi, R. L. Lester, C. Widmer, Biochim. Biophys. Acta, **25**, 220 (1957).
27. Y. Hatefi, R. Lester, T. Ramasarma, Fed. Proc., **17**, 238 (1958).
28. R. L. Lester, F. L. Crane, Y. Hatefi, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4751 (1958).
29. D. E. Wolf, C. H. Hoffman, N. R. Trenner, B. H. Arison, C. H. Shunk, B. O. Linn, J. F. McPherson, K. Folkers, Там же, **80**, 4752 (1958).
30. C. H. Shunk, B. O. Linn, E. L. Wong, P. E. Wittreich, F. M. Robinson, K. Folkers, Там же, **80**, 4753 (1958).
31. Классификация и номенклатура ферментов, ред. А. Е. Браунштейн, ИЛ, М., 1962, стр. 30.
32. F. L. Crane, R. L. Lester, C. Widmer, Y. Hatefi, Biochim. Biophys. Acta, **32**, 73 (1959).
33. N. F. Cunningham, J. S. Lower, L. Mervyn, R. A. Morton, J. Vernon, Proc. Biochim. Soc., **60**, XVIII (1955).
34. N. F. Cunningham, R. A. Morton, Biochem. J., **72**, 92 (1959).
35. J. Heller, L. Scarkowska, H. Michalek, Nature, **188**, 491 (1960).
36. F. R. Koniuszy, P. H. Gale, A. C. Page, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **87**, 298 (1960).
37. R. L. Lester, F. L. Crane, J. Biol. Chem., **234**, 2169 (1959).
38. B. O. Linn, A. C. Page, E. L. Wong, P. H. Gale, C. H. Shunk, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4007 (1959).
39. F. L. Crane, Plant Physiol., **34**, 128, 546 (1959).
40. A. C. Page, P. H. Gale, F. Koniuszy, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **85**, 474 (1959).
41. R. E. Erickson, K. S. Brown, D. E. Wolf, K. Folkers, Там же, **90**, 314 (1960).
42. F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, J. Chem. Soc., **1956**, 4094.
43. R. L. Lester, F. L. Crane, Biochim. Biophys. Acta, **32**, 492 (1959).
44. N. M. Packter, J. Glover, Nature, **187**, 414 (1960).
45. A. C. Page, P. Gale, H. Wallick, R. B. Walton, L. E. McDaniel, H. B. Woodruff, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **89**, 318 (1960).

46. T. Sugimura, H. Rudney, Biochim. Biophys. Acta, **37**, 560 (1960).
47. A. T. Diplock, E. E. Edwin, J. Green, J. Bunyan, S. Marcinkiewicz, Nature, **186**, 554 (1960).
48. J. Jayaraman, T. Ramasarma, J. Sci. Ind. Res. (India), **20C**, 69 (1961).
49. P. H. Gale, R. E. Erickson, A. C. Page, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **104**, 169 (1964).
50. K. Folkers, C. H. Shunk, B. O. Linn, N. R. Trenner, D. E. Wolf, C. H. Hoffman, A. C. Page, F. R. Koniuszy, см.<sup>1</sup>, стр. 100.
51. H. W. Moore, K. Folkers, J. Am. chem. Soc., **87**, 1409 (1965).
52. P. H. Gale, B. H. Arison, N. R. Trenner, A. C. Page, мл., K. Folkers, Biochemistry, **2**, 196 (1963).
53. W. V. Lavate, J. R. Dyer, C. M. Springer, R. Bentley, J. Biol. Chem., **240**, 524 (1965).
54. P. H. Gale, B. H. Arison, N. R. Trenner, A. C. Page, мл., A. F. Brodie, K. Folkers, Biochemistry, **2**, 200 (1963).
55. P. H. Gale, N. R. Trenner, B. H. Arison, A. C. Page, мл., K. Folkers, Biochem. Biophys. Res. Commun., **12**, 414 (1963).
56. E. B. Vischer, J. Chem. Soc., 1953, 815.
57. A. E. Oxford, Там же, **1942**, 577.
58. C. H. Shunk, J. F. McPherson, K. Folkers, J. Org. Chem., **25**, 1053 (1960).
59. C. von Planta, E. Billeter, M. Kofler, Helv. chim. acta, **42**, 1278 (1959).
60. R. L. Lester, Y. Hatefi, C. Widmer, F. L. Crane, Biochim. Biophys. Acta **33**, 169 (1959).
61. R. L. Lester, T. Ramasarma, J. Biol. Chem., **234**, 672 (1959).
62. H. Wagner, L. Höhammer, B. Dengler, J. Chromatog., **7**, 211 (1962).
63. V. Moret, S. Pinamonti, E. Fornasary, Biochim. Biophys. Acta, **54**, 381 (1961).
64. M. E. Peover, J. Chem. Soc., **1962**, 4540.
65. O. Isler, R. Rüegg, A. Langemann, Chem. Weekbl., **56**, 613 (1960).
66. W. Kimeil, K. W. Sax, S. Kaiser, G. G. Eichmann, G. O. Chase, A. Ogrner, J. Org. Chem., **23**, 153 (1958).
67. O. Isler, R. Rüegg, L. H. Chopard-dit-Jean, A. Winterstein, O. Wiss, Helv. chim. acta, **41**, 786 (1958).
68. O. Isler, K. Doebel, Там же, **37**, 225 (1954).
69. R. Rüegg, U. Gloor, A. Langemann, M. Kofler, C. von Planta, G. Ryser, O. Isler, Там же, **43**, 1745 (1960).
70. R. L. Rowland, P. H. Latimer, J. A. Giles, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4680 (1956).
71. Е. А. Обольникова, М. Ц. Янотовский, Г. И. Самохвалов, ЖОХ, **34**, 1499 (1964).
72. Е. А. Обольникова, Л. П. Давыдова, Л. Н. Кабошина, И. Е. Валашек, М. Ц. Янотовский, Г. И. Самохвалов, Там же, **34**, 3975 (1964).
73. Е. А. Обольникова, Л. П. Давыдова, Л. Н. Кабошина, И. Е. Валашек, М. Ц. Янотовский, Г. И. Самохвалов, Пробл. орган. синтеза, «Наука», М., 1965, 49.
74. R. E. Olson, G. H. Dialamech, A. S. Aiyar, V. G. Ramsey, M. Riegl, R. Bentley, VI Biochem. Congress, V Special Topics in Biochemistry V—G—181, N. Y. 1964, стр. 434.
75. W. K. Anslow, J. N. Ashley, H. Raistrick, J. Chem. Soc., **1938**, 439.
76. K. W. Rosenmund, G. Iordan, Ber., **58**, 162 (1925).
77. M. Oberlin, Arch. Pharm., **263**, 662 (1925).
78. O. Isler, R. Rüegg, A. Langemann, P. Schudel, G. Ryser, J. Würsch, см.<sup>1</sup>, стр. 79.
79. Н. И. Кудряшова, Л. Р. Давиденков, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **29**, 1885 (1959).
80. L. Bláha, J. Weichert, Пат. ЧССР №10938 (1964); Coll czech. Chem. Com., **30**, 2068 (1965).
81. Японск. пат. 10118 (1964); C. A., **61**, 13246a (1964).
82. R. Rüegg, A. Langemann, G. Ryser, O. Isler, Chimia, **14**, 129 (1960).
83. H. Noll, R. Rüegg, U. Gloor, G. Ryser, O. Isler, Helv. chim. acta, **43**, 433 (1960).
84. F. Weber, O. Wiss, Там же, **42**, 217 (1959).
85. N. R. Trenner, B. H. Arison, R. E. Erickson, C. H. Shunk, D. E. Wolf, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2026 (1959).
86. M. Kofler, A. Langemann, R. Rüegg, L. H. Chopard-dit-Jean, A. Rayroud, O. Isler, Helv. Chim. Acta, **42**, 1283 (1959).
87. M. Kofler, A. Langemann, R. Rüegg, U. Gloor, U. Schwieder, J. Würsch, O. Wiss, O. Isler, Там же, **42**, 2252 (1959).
88. D. Hendlin, T. Cook, J. Biol. Chem., **235**, 1187 (1960).

89. E. E. Edwin, A. T. Diplock, J. Bunyan, J. Green, Biochem. J., **79**, 91 (1960).
90. L. Mervyn, R. A. Morton, Там же, **72**, 106 (1959).
91. D. L. Laidman, R. A. Morton, J. Y. F. Paterson, F. J. Pennock, Там же, **74**, 541 (1960).
92. H. H. Draper, A. S. Czallany, Biochem. Biophys. Res. Comm., **2**, 307 (1960).
93. J. Links, Biochim. Biophys. Acta, **38**, 193 (1960).
94. J. Green, E. E. Edwin, A. T. Diplock, D. McHale, Там же, **2**, 269 (1960).
95. F. W. Hemming, D. L. Laidman, R. A. Morton, J. F. Pennock, Там же, **4**, 393 (1961).
96. R. A. Morton, см.<sup>1</sup>, стр. 5.
97. A. R. Alertsen, Acta chem. scand., **9**, 1725 (1955).
98. R. L. Rowland, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6130 (1958).
99. C. H. Shunk, F. R. Koniuszy, E. L. Wong, N. R. Trenner, B. H. Arison, K. Folkers, Biochem. Biophys. Res. Comm., **3**, 228 (1960).
100. J. Stevenson, P. J. Hayward, F. W. Hemming, R. A. Morton, Nature, **196**, 1291 (1962).
101. D. McHale, J. Green, A. T. Diplock, Там же, **196**, 1293 (1962).
102. V. C. Joshi, J. Jayaraman, T. Ramasarma, Biochem. J., **88**, 25 (1963).
103. J. Stevenson, F. W. Hemming, R. A. Morton, Там же, **89**, 58P (1963).
104. J. Green, A. T. Diplock, J. Bunyan, D. McHale, Biochim. Biophys. Acta, **78**, 739 (1963).
105. V. C. Joshi, J. Jayaraman, T. Ramasarma, Biochem. Biophys. Res. Comm., **12**, 247 (1963).
106. F. W. Hemming, R. A. Morton, J. F. Pennock, Biochem. J., **80**, 445 (1960).
107. B. O. Linn, C. H. Shunk, E. L. Wong, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **85**, 239 (1963).
108. D. McHale, J. Green, Chem. a. Ind., **1962**, 1867.
109. B. C. Johnson, Q. Crider, C. H. Shunk, B. O. Linn, E. L. Wong, K. Folkers, Biochem. Biophys. Res. Comm., **5**, 309 (1961).
110. F. Weber, Fortschr. Med., **79**, 99 (1961).
111. C. H. Lea, A. Kwiethy, Chem. a. Ind., **1962**, 1245.
112. C. H. Hoffman, N. R. Trenner, D. E. Wolf, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4744 (1960).
113. C. H. Shunk, N. R. Trenner, C. H. Hoffman, D. E. Wolf, K. Folkers, Biochem. Biophys. Res. Comm., **2**, 427 (1960).
114. J. L. Smith, H. N. Bhagavan, R. Hill, S. Gaetani, P. B. Rama Rao, Q. E. Crider, B. C. Johnson, C. H. Shunk, A. F. Wagner, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **101**, 388 (1963).
115. M. Luckner, Die Pharmazie, **11**, 537 (1961).
116. U. Gloor, O. Wiss, Experientia, **14**, 410 (1958).
117. U. Gloor, O. Wiss, Arch. Biochem. Biophys., **83**, 216 (1959).
118. R. E. Olson, G. H. Dialameh, Biochem. Biophys. Res., **2**, 198 (1960).
119. R. E. Olson, G. H. Dialameh, R. Bentley, Fed. Proc., **19**, 220 (1960).
120. G. H. Dialameh, R. E. Olson, Там же, **18**, 214 (1959).
121. D. E. M. Lawson, E. I. Mercer, J. Glover, R. A. Morton, Biochem. J., **74**, 38P (1960).
122. U. Gloor, O. Schindler, O. Wiss, Helv. chim. acta, **43**, 2089 (1960).
123. R. Bentley, V. C. Ramsey, C. M. Springer, G. H. Dialameh, R. E. Olsen, Biochemistry, **4**, 166 (1965).
124. H. C. Rilling, K. Bloch, J. Biol. Chem., **234**, 1424 (1959).
125. T. W. Goodwin, Adv. Enzym., **21**, 296 (1959).
126. L. D. Wright, E. L. Cresson, H. R. Skeggs, D. E. McRae, C. H. Hoffman, D. E. Wolf, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **78**, 5273 (1956).
127. S. Chaykin, J. Law, A. H. Phillips, T. T. Tchen, K. Bloch, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **44**, 998 (1959).
128. F. Lynen, H. Eggerer, U. Henning, J. Kessel, Angew. Chem., **70**, 738 (1958).
129. F. Lynen, B. W. Agranoff, H. Eggerer, U. Henning, E. M. Mösllein, Там же, **71**, 657 (1959).
130. B. W. Agranoff, H. Eggerer, U. Henning, F. Lynen, J. Biol. Chem., **235**, 326 (1960).
131. D. W. S. Goodman, G. Popjak, Biochem. J., **74**, 35P (1960).
132. U. Gloor, O. Wiss, Biochem. Biophys. Res. Comm., **2**, 222 (1960).
133. J. F. Pennock, F. W. Hemming, R. A. Morton, Nature, **186**, 470 (1960).
134. J. Burgoes, F. W. Hemming, J. F. Pennock, R. A. Morton, Biochem. J., **88**, 471 (1963).
135. M. Billeter, C. Martius, Biochem. Ztschr., **333**, 430 (1960).
136. W. Stoffel, C. Martius, Там же, **333**, 440 (1960).
137. R. E. Olson, G. H. Dialameh, R. Bentley, C. M. Springer, V. G. Ramsey, J. Biol. Chem., **240**, 514 (1965).

138. R. Bentley, W. V. Lavate, Там же, **240**, 532 (1965).
139. D. N. Burton, J. Glover, Biochem. J., **94**, 27P (1965).
140. R. E. Olson, R. Bentley, G. H. Dialameh, P. Gold, Там же, **82**, 238 (1962).
141. H. Rudney, W. Parson, J. Biol. Chem., **238**, PC 3137 (1963).
142. R. Bentley, V. G. Ramsay, C. M. Springer, G. H. Dialameh, R. E. Olson, Biochem. Biophys. Res. Comm., **5**, 433 (1961).
143. W. W. Reid, Chem. a. Ind., **1961**, 1489.
144. K. E. Wilzbach, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1013 (1957).
145. A. F. Wagner, A. Lusi, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **101**, 316 (1963).
146. R. Braun, V. C. Dewey, G. W. Kidder, Biochemistry, **2**, 1070 (1963).
147. R. E. Olson, Fed. Proc., **24**, 85 (1965).
148. R. K. Olsen, J. L. Smith, G. Daves, H. W. Moore, K. Folkers, W. W. Parson, H. Rudney, J. Am. Chem. Soc., **87**, 2298 (1965).
149. J. A. Miller, H. C. S. Wood, Chem. Commun. (London), **3**, 39, 40 (1965).
150. W. W. Parson, H. Rudney, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **51**, 444 (1964).
151. W. W. Parson, H. Rudney, J. Biol. Chem., **240**, 1855 (1965).
152. G. B. Cox, F. Gibson, Biochim. Biophys. Acta, **93**, 204 (1964).
153. J. Glover, D. E. M. Lawson, R. A. Morton, D. R. Threlfall, Тр. V Междунар. биохим. конгр. Симп. VII, 7, Изд. АН СССР, М., 1962, стр. 26.
154. R. E. Olson, R. Bentley, A. S. Aiya, G. H. Dialameh, P. H. Gold, V. G. Ramsey, C. M. Springer, J. Biol. Chem., **238**, PC 3146 (1963).
155. F. L. Crane, Y. Hatefi, R. L. Lester, C. Widmer, Biochim. Biophys. Acta **25**, 439 (1957).
156. A. M. Pumphrey, E. R. Redfearn, R. A. Morton, Chem. a. Ind., **1958**, 978.
157. C. D. Joel, M. L. Karnovsky, E. G. Ball, O. Cooper, J. Biol. Chem., **233**, 1565 (1958).
158. F. L. Crane, C. Widmer, R. L. Lester, Y. Hatefi, Biochim. Biophys. Acta, **31**, 476 (1959).
159. B. Chance, E. R. Redfearn, Biochem. J., **80**, 632 (1961).
160. K. A. Doeg, S. Krueger, D. M. Ziegler, Biochim. Biophys. Acta, **41**, 491 (1960).
161. Y. Hatefi, A. G. Haavik, D. E. Griffits, J. Biol. Chem., **237**, 1676, 1681 (1962).
162. A. M. Pumphrey, E. R. Redfearn, Biochem. J., **70**, 1P (1958).
163. P. Schollmeyer, M. Klingenberg, Biochem. Ztschr., **335**, 426 (1962).
164. D. M. Ziegler, K. A. Doeg, Arch. Biochem. Biophys., **97**, 41 (1962).
165. A. M. Pumphrey, E. R. Redfearn, Biochem. J., **76**, 61 (1960).
166. Е. Редфирн, см.<sup>153</sup>, Симп. V, стр. 80.
167. E. R. Redfearn, A. M. Pumphrey, Biochem. J., **76**, 64 (1960).
168. Y. Hatefi, R. L. Lester, F. L. Crane, C. Widmer, Biochim. Biophys. Acta, **31**, 490 (1959).
169. E. R. Redfearn, A. M. Pumphrey, Там же, **30**, 437 (1958).
170. C. J. Pollard, J. G. Bieri, Там же, **30**, 658 (1958).
171. R. L. Lester, S. Flerscher, Arch. Biochem. Biophys., **80**, 470 (1959).
172. E. R. Redfearn, A. M. Pumphrey, G. H. Flynn, Biochim. Biophys. Acta, **44**, 404 (1960).
173. K. S. Ambe, F. L. Crane, Там же, **43**, 30 (1960).
174. F. L. Crane, B. Ehrlich, Arch. Biochem. Biophys., **89**, 134 (1960).
175. E. R. Redfearn, см.<sup>1</sup>, стр. 346.
176. Д. Грин, см.<sup>153</sup> пленарные лекции, стр. 7.
177. H. Disdale, D. Wharton, D. Green, Arch. Biochem. Biophys., **102**, 114 (1963).
178. K. Doeg, S. Krueger, D. Ziegler, Biochim. Biophys. Acta, **41**, 491 (1960).
179. B. Chance, см.<sup>1</sup>, стр. 327.
180. Y. Hatefi, Biochim. Biophys. Acta, **31**, 502 (1959).
181. E. R. Redfearn, A. M. Pumphrey, Biochem. Biophys. Res. Comm., **3**, 650 (1960).
182. V. M. Clark, D. W. Hutchinson, G. W. Kirby, A. Todd, J. Chem. Soc., **1961**, 715.
183. A. Lipidot, D. Samuel, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1886 (1964).
184. G. Tomasi, R. Dallam, J. Biol. Chem., **239**, 1604 (1964).
185. Th. Wieland, F. Patterson, Chem. Ber., **92**, 2917 (1959).
186. V. M. Clark, A. Todd, см.<sup>1</sup>, стр. 190.
187. A. Asano, A. F. Brodie, A. F. Warner, P. E. Wittreich, K. Folkers, Fed. Proc., **21**, 54 (1962).
188. P. Russel, A. F. Brodie, Biochim. Biophys. Acta, **50**, 76 (1961).
189. I. Chmielewska, Там же, **39**, 170 (1960).

190. M. Vilkas, E. Lederer, *Experientia*, **18**, 546 (1962).
191. E. Lederer, *Tam же*, **20**, 473 (1964).
192. A. F. Wagner, A. Lusi, C. H. Shunk, B. O. Linn, D. E. Wolf, C. H. Hoffmann, R. E. Erickson, B. Arison, N. R. Trenner, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1534 (1963).
193. R. E. Erickson, A. F. Wagner, K. Folkers, *Tam же*, **85**, 1535 (1963).
194. P. Mamont, R. Azerad, P. Cohen, M. Vilkas, E. Lederer, *C. r.*, **257**, 706 (1963).
195. A. F. Wagner, P. E. Wittreich, B. Arison, N. R. Trenner, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1178 (1963).
196. K. Folkers, J. L. Smith, H. W. Moore, *Fed. Proc.*, **24**, 79 (1965).
197. P. M. Scott, *J. Biol. Chem.*, **240**, 1374 (1965).
198. R. V. Rajagopalan, I. Fridovich, P. Handler, *Tam же*, **237**, 922 (1962).
199. S. Leonhäuser, K. Leybold, K. Krisch, H. Staudinger, P. H. Gale, A. C. Page, мл., K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **96**, 580 (1962).
200. A. C. Page, мл., M. C. Smith, P. H. Gale, D. Polin, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **6**, 141 (1961).
201. J. S. Dinning, C. D. Fitch, C. H. Shunk, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2007 (1962).
202. J. S. Dinning, A. S. Majaj, S. A. Azzam, W. J. Darby, C. H. Shunk, K. Folkers, *Am. J. Clin. Nutr.*, **13**, 169 (1963).
203. A. F. Wagner, R. Stopkie, K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **107**, 184 (1964).
204. J. L. Smith, H. W. Moore, D. E. Schwab, K. Folkers, *Fed. Proc.*, **23**, 395 (1964).
205. C. D. Fitch, J. S. Dinning, *Fed. Proc.*, **23**, 394 (1964).
206. O. Isler, M. Montavon, *Bull. soc. chim. France*, **1965**, 2403.
207. M. Vilkas, E. Lederer, *Tam же*, **1965**, 2505.
208. P. Mamont, P. Cohen, R. Azerad, M. Vilkas, *Tam же*, **1965**, 2513.
209. L. M. Jackman, R. Rüegg, G. Ryser, C. von Planta, U. Gloor, H. Mayer, P. Schudel, M. Kofler, O. Isler, *Helv. chim. acta*, **48**, 1332 (1965).
210. S. J. DiMari, J. H. Supple, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1226 (1966).
211. M. A. Oxman, L. A. Cohen, *Biochim. Biophys. Acta*, **113**, 412 (1966).
212. P. Friis, G. D. Daves, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **24**, 252 (1966).
213. H. W. Moore, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 564 (1966).
214. C. H. Shunk, J. F. McPherson, K. Folkers, *J. Org. Chem.*, **31**, 1638 (1966).
215. H. W. Moore, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 567 (1966).
216. R. K. Olsen, G. D. Daves, H. W. Moore, K. Folkers, H. Rudney, *Tam же*, **88**, 2346 (1966).
217. D. E. Green, G. P. Brierly, *Biochemistry of Quinones*, Acad. Press, N. Y., 1965.
218. G. W. Whistance, D. R. Threlfall, T. W. Goodwin, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **23**, 849 (1966).
219. G. B. Cox, F. Gibson, *Biochem. J.*, **100**, 1 (1966).
220. L. Szarkowska, *Arch. Biochem. Biophys.*, **113**, 519 (1966).
221. D. E. Green, A. Tzagoloff, *Tam же*, **116**, 293 (1966).
222. K. Folkers, H. W. Moore, G. Lenaz, L. Szarkowska, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **23**, 386 (1966).
223. B. T. Storey, *Arch. Biochem. Biophys.*, **114**, 438 (1966).
224. E. R. Redfearn, P. A. Whittaker, *Biochim. Biophys. Acta*, **118**, 413 (1966).
225. E. R. Redfearn, J. Burgos, *Nature*, **209**, 711 (1966).
226. A. Kröger, M. Klingenberg, *Biochem. Ztschr.*, **344**, 317 (1966).
227. C. E. Horth, D. McHale, L. R. Jeffries, S. A. Price, A. T. Diplock, J. Green, *Biochem. J.*, **100**, 424 (1966).
228. A. Lapidot, B. L. Silver, D. Samuel, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **21**, 126 (1965).
229. W. W. Parson, H. Rudney, *Biochemistry*, **5**, 1013 (1966).
230. T. M. Farley, J. Scholler, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **24**, 299 (1966).
231. J. L. Smith, J. Scholler, H. W. Moore, T. M. Farley, K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **116**, 129 (1966).
232. Э. И. Козлов, Г. И. Самохвалов, *ЖОХ*, **36**, 2120 (1966).
233. Э. И. Козлов, Е. А. Обольникова, Г. И. Самохвалов, *ЖОХ*, **37**, 544 (1967).

Всес. н.-и. витаминный институт, Москва