

Кононов Леонид Олегович

ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ И ГЛИКОБИОЛОГИЯ

<https://углеводы.su>

Расписание лекций и семинаров в 2024 г.

2

Время:

понедельник: 14.30–16.00
16.15–17.45

Даты:

ЛЕКЦИИ

Февраль: 12, 19, 26

Март: 04, 11, 18

СЕМИНАРЫ

Февраль: 12

Март: 04, 11, 18

ЭКЗАМЕН

Апрель : 22 – дату необходимо согласовать заранее

Следите за информацией на сайте углеводы.su

Сдача экзамена возможна только вместе с одной из групп!

ЛЕКЦИИ:

1. Введение в гликобиологию. Стереохимия углеводов.
2. Химические свойства. Синтез.
3. Гликопротеины
4. Гликолипиды, полисахариды, протеогликаны
5. Структурный анализ гликопротеинов и олигосахаридов.
6. Углеввод-связывающие белки.
7. Медицинская гликобиология.

СЕМИНАРЫ:

1. Стереохимия углеводов (основы: проекции Фишера, Хеуорса для моносахаридов).
2. Стереохимия углеводов (более сложные вопросы стереохимии).

ЭКЗАМЕН:

- 1) задача (см. семинары),
- 2) два вопроса: химия + гликобиология (см. вопросы к экзамену).

Список рекомендуемой литературы

все файлы – на сайте углеводы.su Пароль: ****

IN ENGLISH:

6. *Essentials of glycobiology*, A. Varki et al. (Eds.), 4th edn., 2022.
Открытый доступ к книге (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579918>).
Доступен файл 1-го издания (1999).
7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007.
9. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, 2008. Глава 1: Ch1_General Aspects.
42. I. Robina, et al. Glycosylation Methods in Oligosaccharide Synthesis. *Curr. Org. Synth.*, 2008. Доступен файл обобщающего обзора (2005; 75 стр.).

ПО-РУССКИ:

3. Т. С. Орецкая и др., *Моно- и дисахариды*, 2010, тт. 1 и 2.
13. Н. К. Кочетков и др. *Химия углеводов*. 1967.
15. А. Ф. Бочков и др., *Углеводы*. 1980.
16. Р. Хьюз. *Гликопротеины*. 1985.

Примечание: Нумерация литературы соответствует списку на сайте углеводы.su

Лекция 1

Введение в гликобиологию

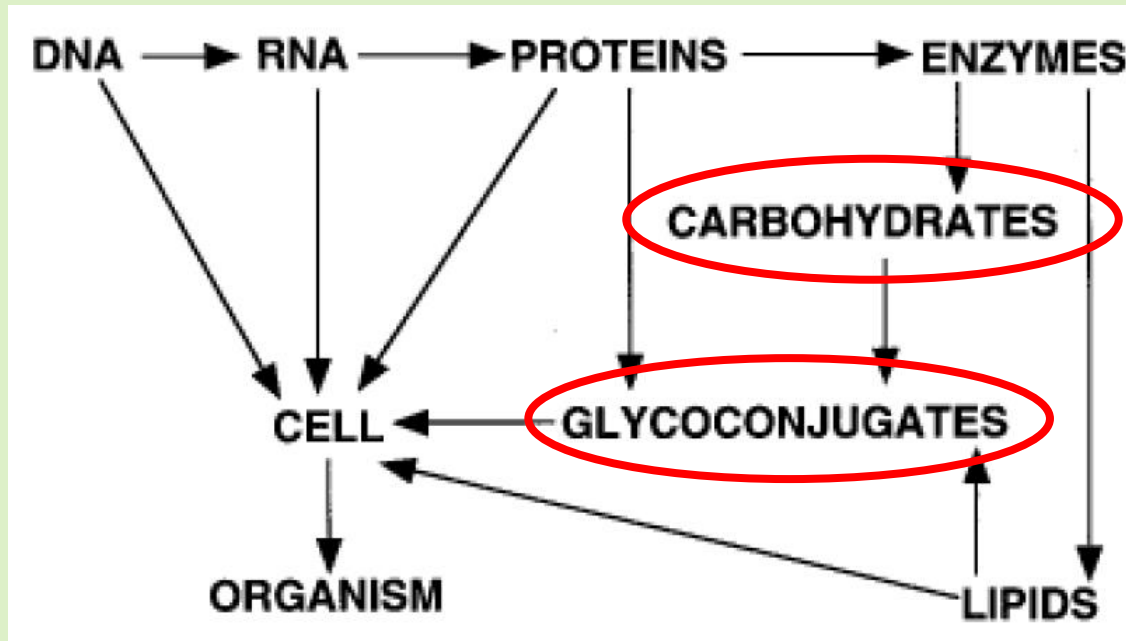
Стереохимия моно- и олигосахаридов

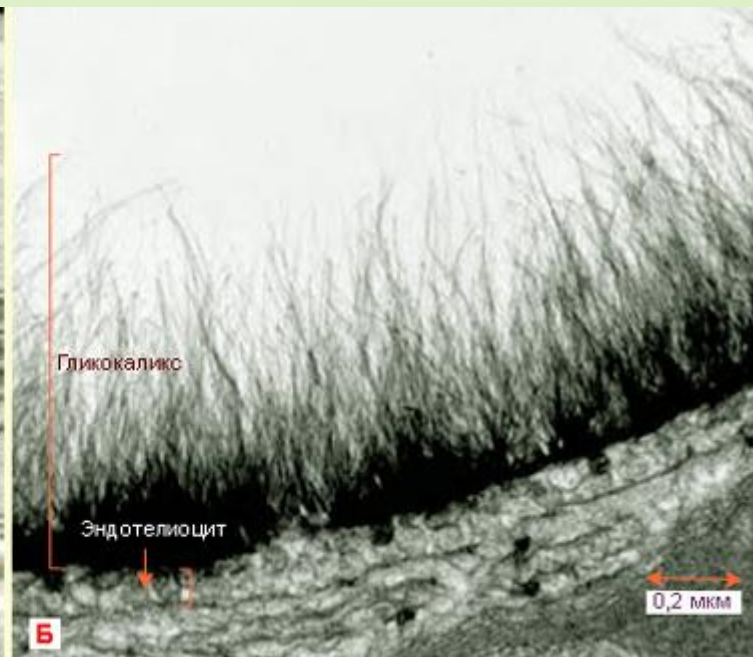
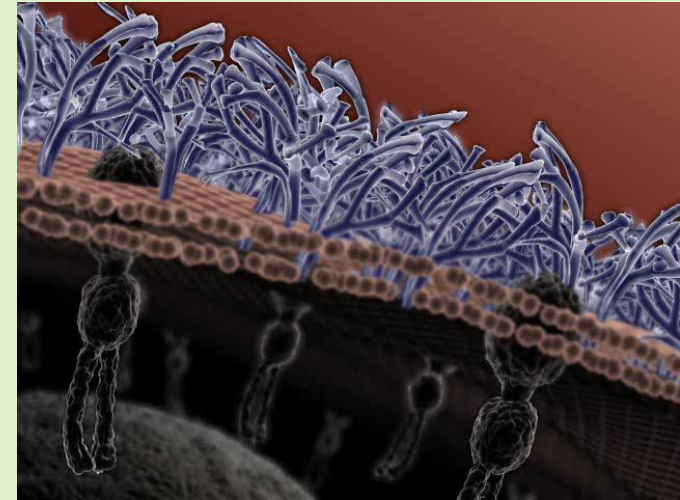
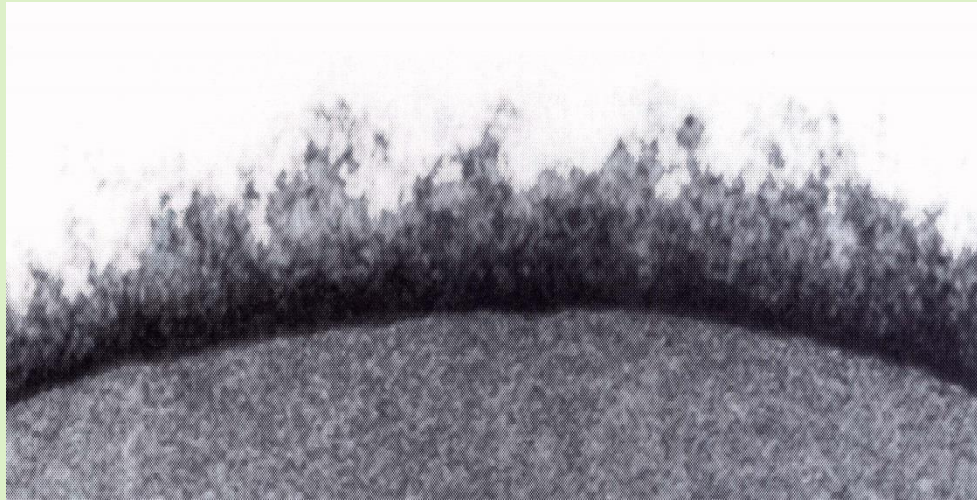
Место гликобиологии в молекулярной биологии 6

Традиционный взгляд (сформулирован в 1950-е гг.):

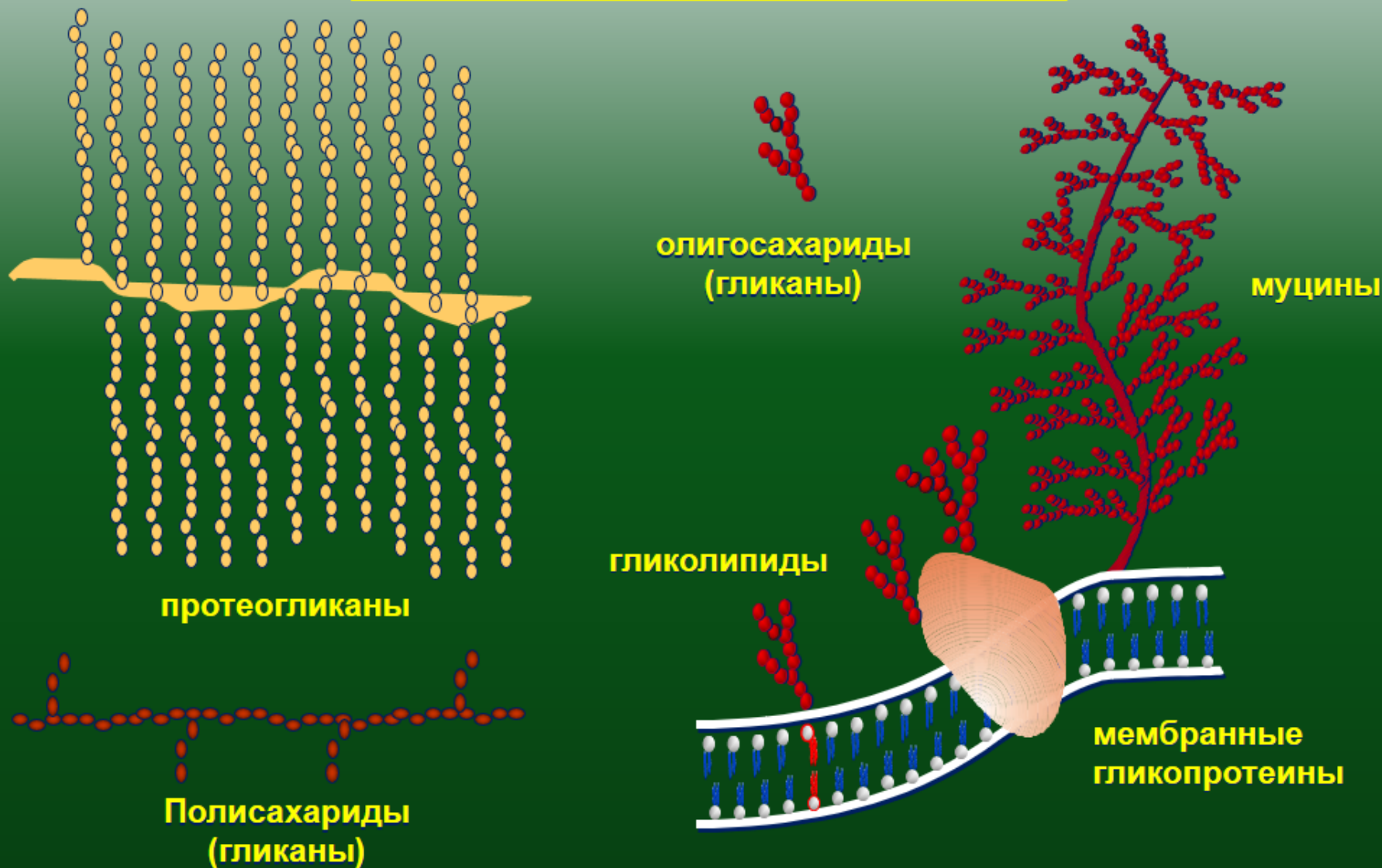
DNA → RNA → PROTEIN → CELL → ORGANISM

Современный взгляд (сформулирован в 1980-е гг.):





Гликаны и гликоконъюгаты



Доля гликанов в составе гликоконъюгатов гликана может достигать 85% (масс.)

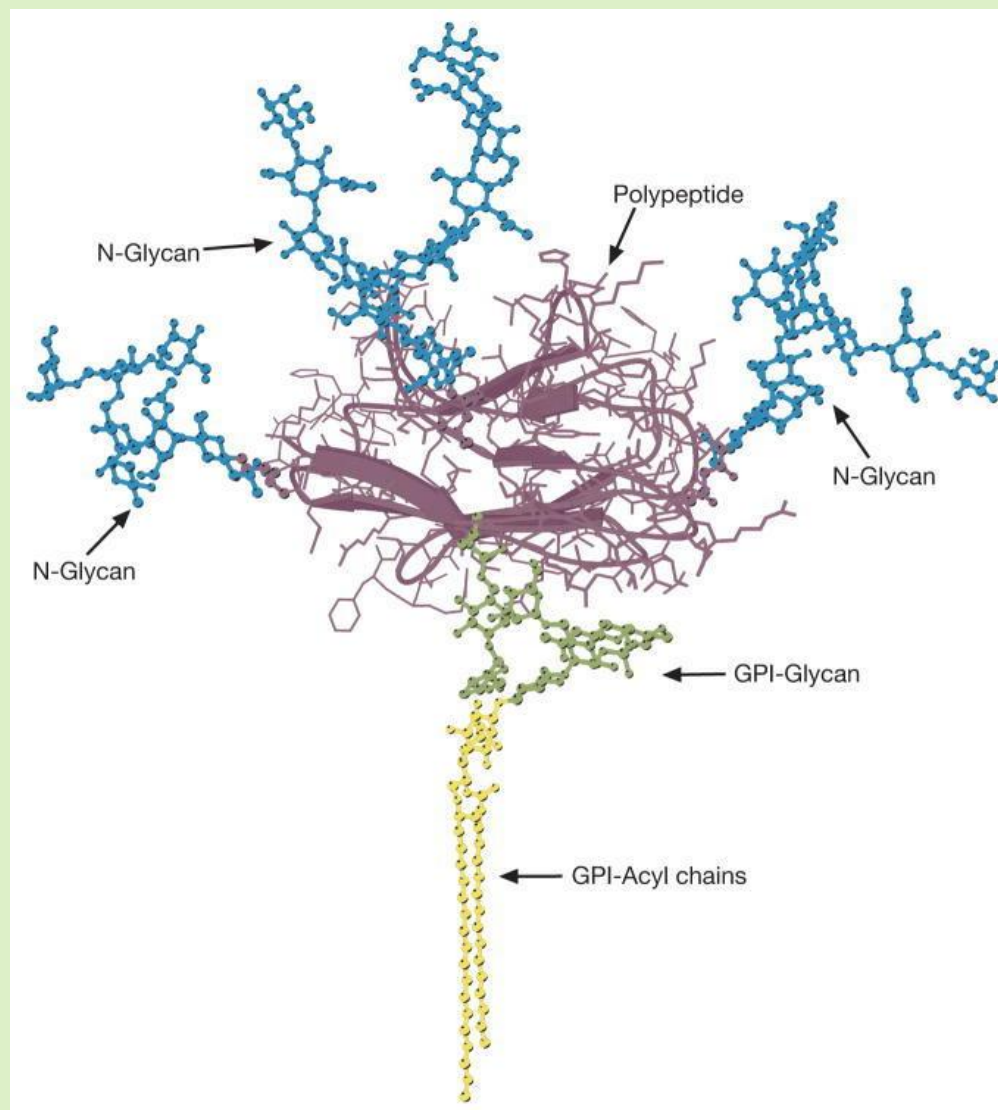
ПРИМЕР:

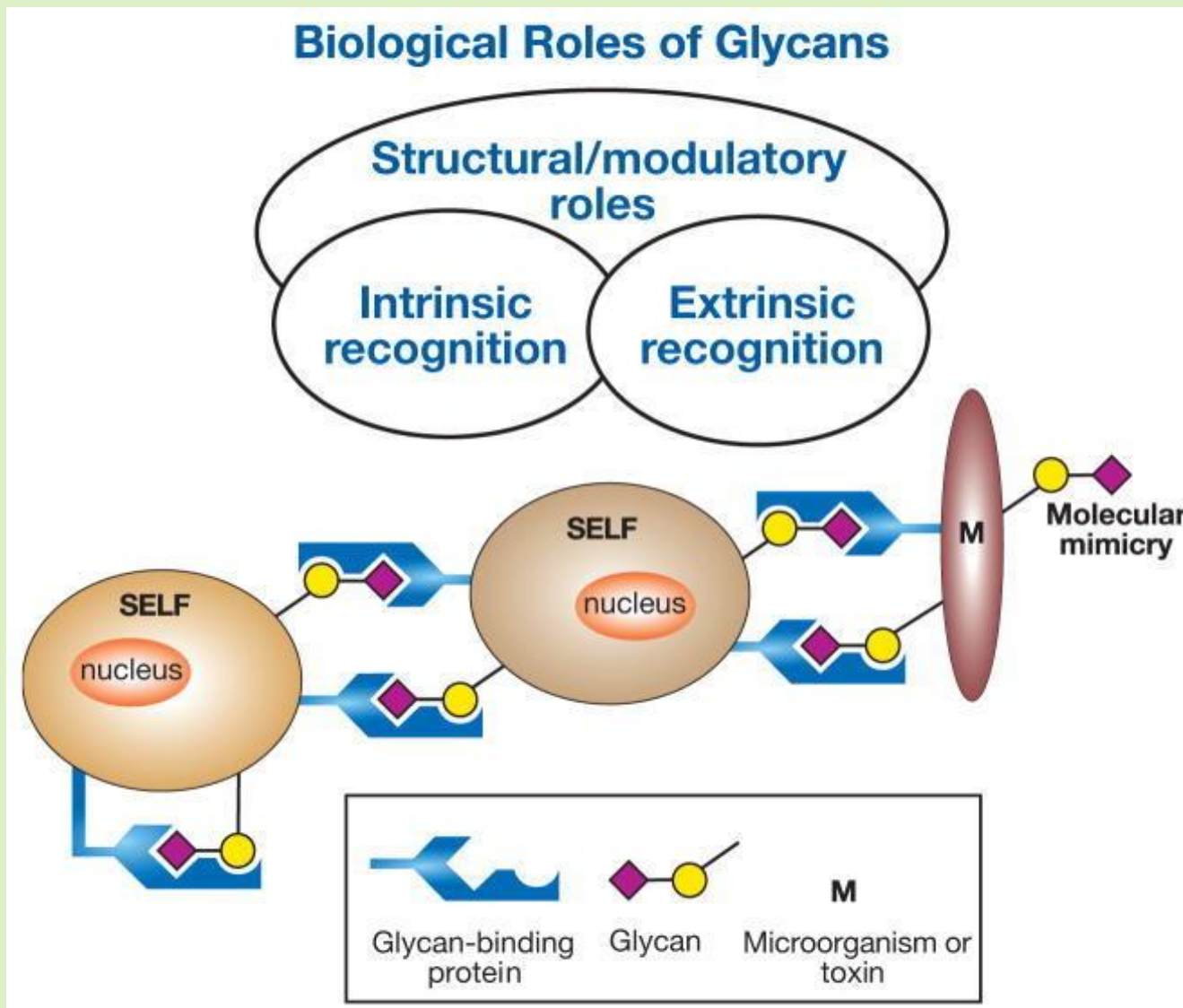
сильно гликозилированный
гликопротеин Thy-1

(THYmocyte differentiation antigen 1)

На долю гликанов приходится
30% молекулярной массы
гликопротеина Thy-1

(M_w 25 кДа \rightarrow 37 кДа)





Glycobiology vol. 3 no. 2 pp. 97–130, 1993

SPECIAL INVITED REVIEW

Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct

Ajit Varki¹

Glycobiology Program, UCSD Cancer Center, and Division of Cellular and Molecular Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA 92093, USA

¹Correspondence to: University of California, San Diego, Cancer Center, 0063, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093, USA

Many different theories have been advanced concerning the biological roles of the oligosaccharide units of individual

in a number of monographs (1–148). These include a purely structural conformation and stability of protein structures for microorganisms, toxins and cells, the modulation of protein function of ligands for specific binding and targeting, cell–matrix interactions and biosynthesis. Most of these discussions have focus

biosynthesis. *Science*, 241, 1092–1096.

1046. Carlson, J., Sakamoto, Y., Laurell, C.B., Madison, J., Watkins, S. and Putnam, F.W. (1992) Alloalbuminemia in Sweden: structural study and phenotypic distribution of nine albumin variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 8225–8229.

1047. Capecchi, M.R. (1989) Altering the genome by homologous recombination. *Science*, 244, 1288–1292.

1048. Yost, H.J. (1992) Regulation of vertebrate left–right asymmetries by extracellular matrix. *Nature*, 357, 158–161

1049. Grosfeld, F. and Kollas, G. (1992) *Transgenic Animals*. Academic Press, San Diego.

Received on December 31, 1992; accepted on January 19, 1993

Glycobiology vol. 3 no. 2 pp. 97–130, 1993

SPECIAL INVITED REVIEW

Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct

Ajit Varki¹

Glycobiology Program, UCSD Cancer Center, and Division of Cellular and Molecular Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA 92093, USA

¹Correspondence to: University of California, San Diego, Cancer Center, 0063, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093, USA

Many different theories have been advanced concerning the biological roles of the oligosaccharide units of individual

in a number of monographs (1–19–148). These include a purely structural conformation and stability of protein structures for microorganisms, toxins and cells, the modulation of protein function of ligands for specific binding and targeting, cell–matrix interactions of Most of these discussions have focus

biosynthesis. *Science*, 241, 1092–1096.

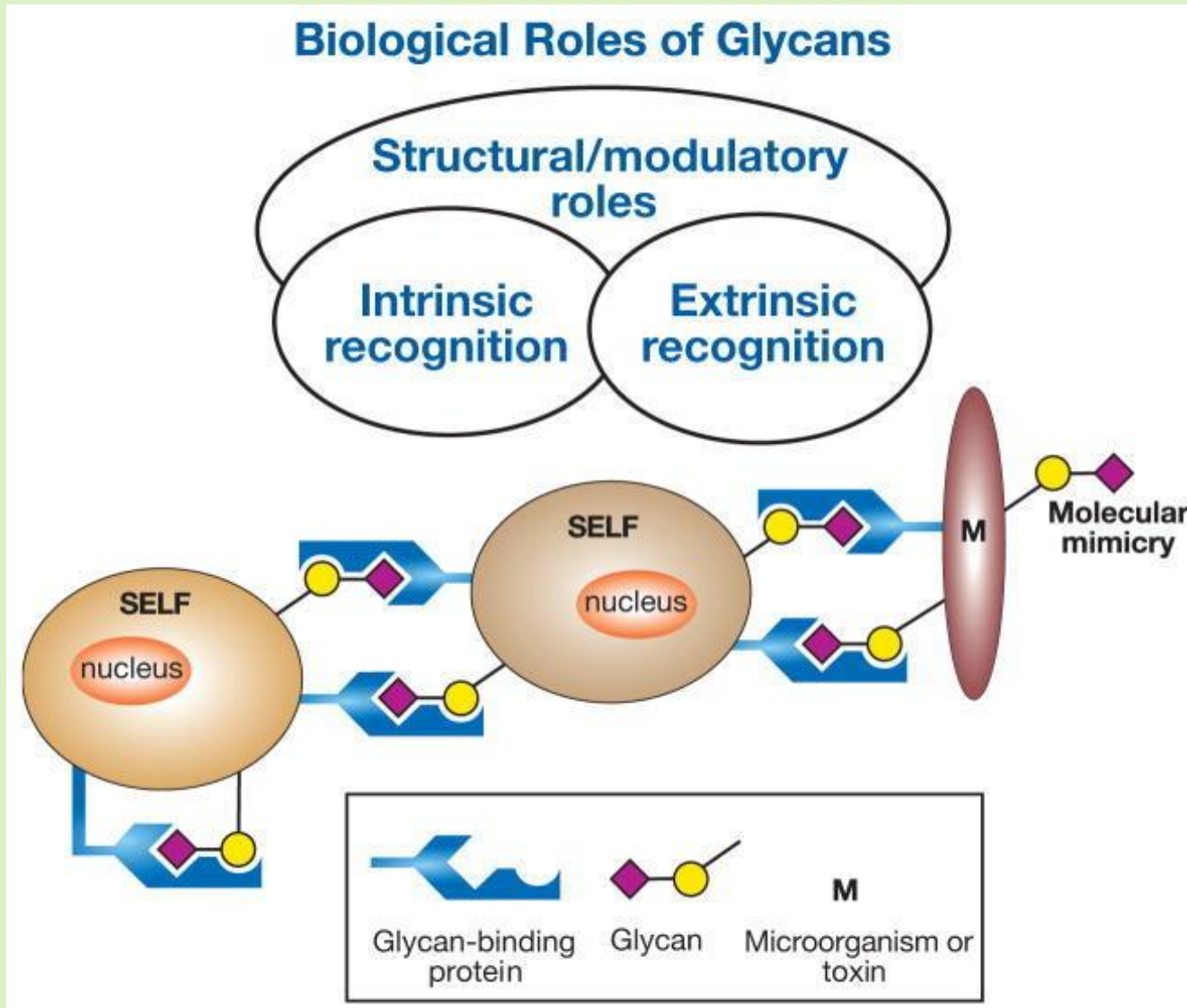
1046. Carlson, J., Sakamoto, Y., Laurell, C.B., Madison, J., Watkins, S. and Putnam, F.W. (1992) Alloalbuminemia in Sweden: structural study and phenotypic distribution of nine albumin variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 8225–8229.

1047. Capecchi, M.R. (1989) Altering the genome by homologous recombination. *Science*, 244, 1288–1292.

1048. Yost, H.J. (1992) Regulation of vertebrate left–right asymmetries by extracellular matrix. *Nature*, 357, 158–161

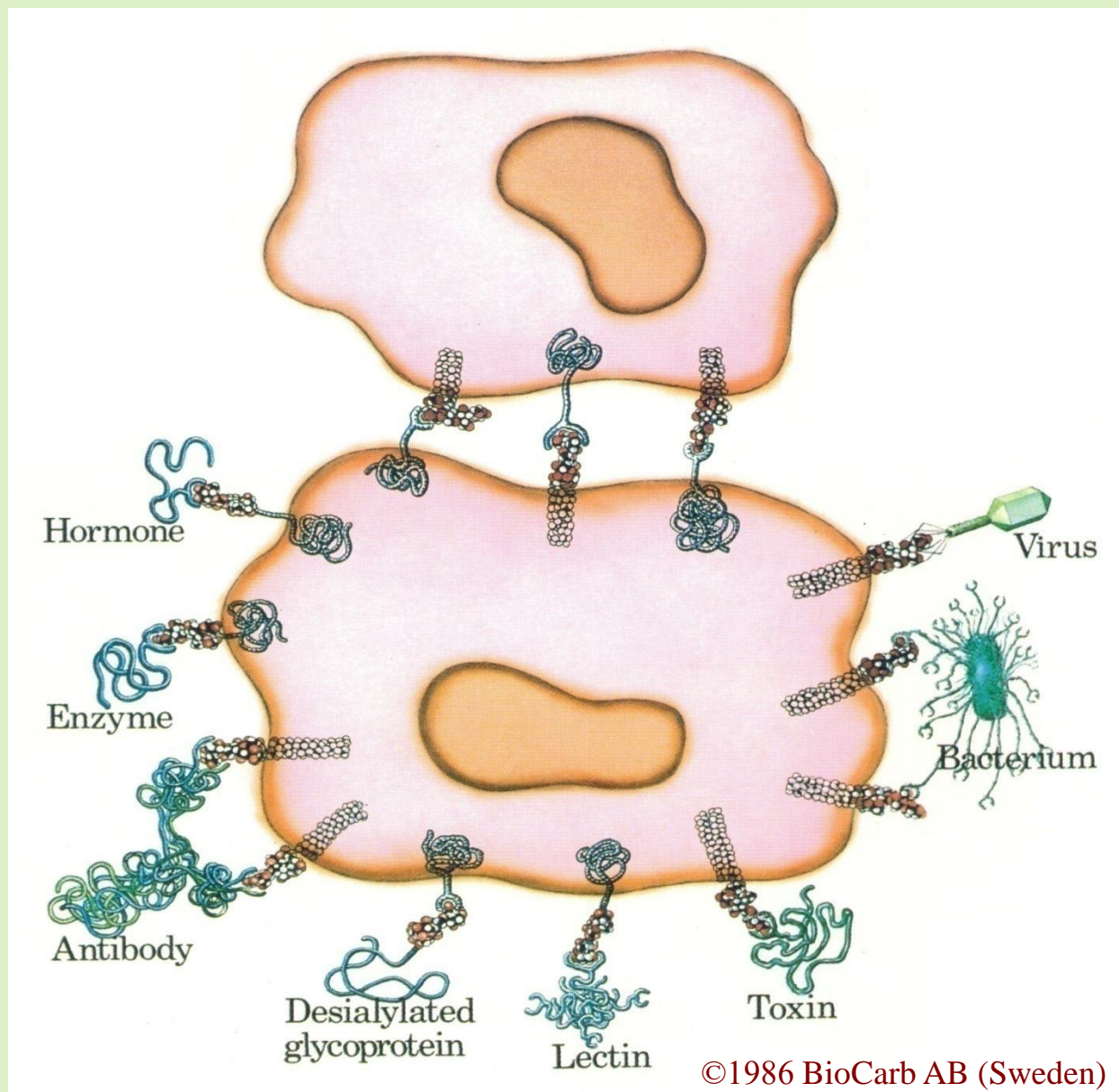
1049. Grosfeld, F. and Kollas, G. (1992) *Transgenic Animals*. Academic Press, San Diego.

Received on December 31, 1992; accepted on January 19, 1993



Взаимодействие с:

- ▶ другими клетками организма:
 - ▶ межклеточное узнавание
 - ▶ адгезия и пролиферация клеток
- ▶ бактериями и вирусами
- ▶ токсинами и антителами
- ▶ лектинами
- ▶ ферментами углеводного метаболизма
- ▶ гормонами

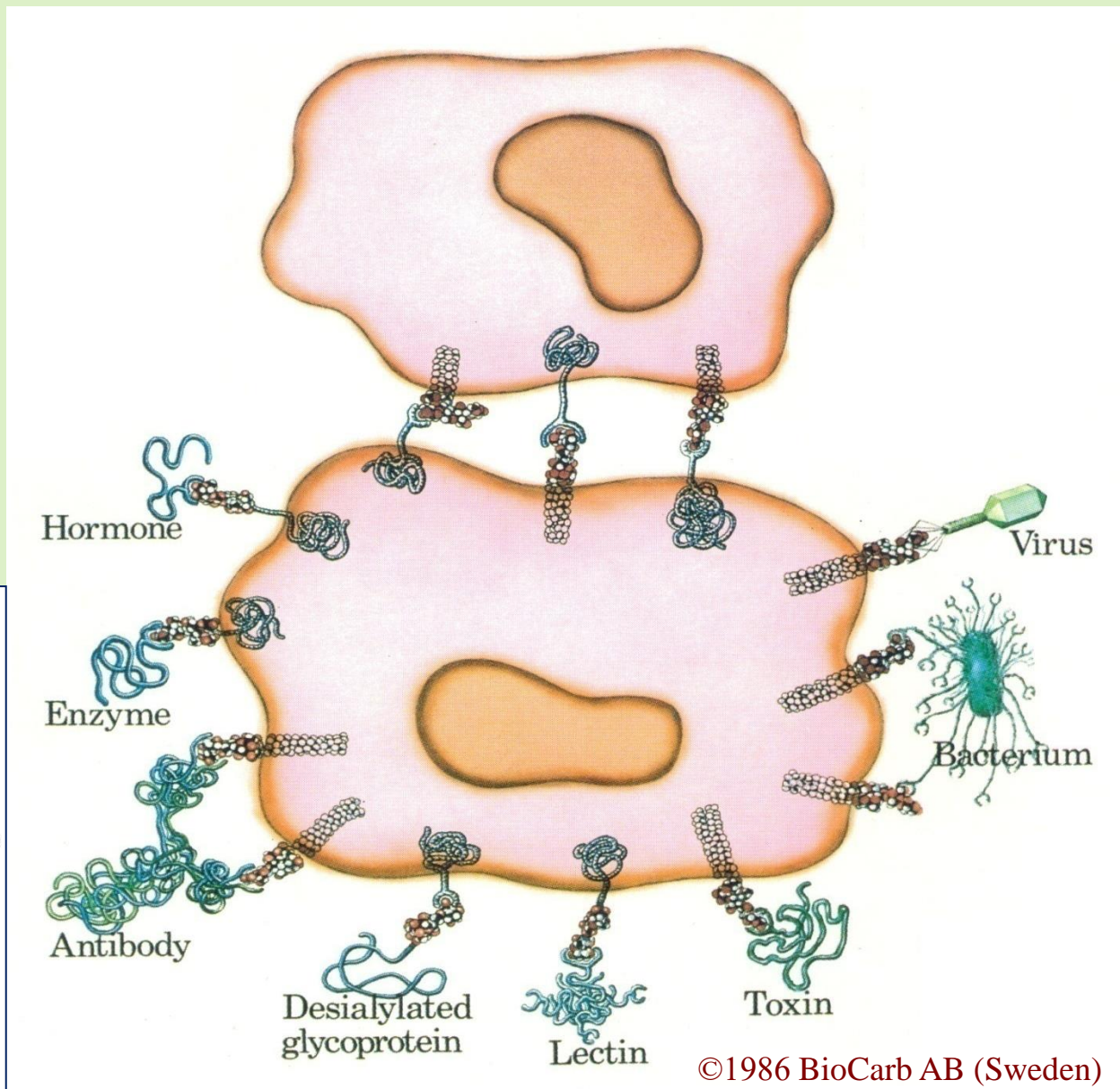


Углевод-связывающие белки – необходимые участники

15

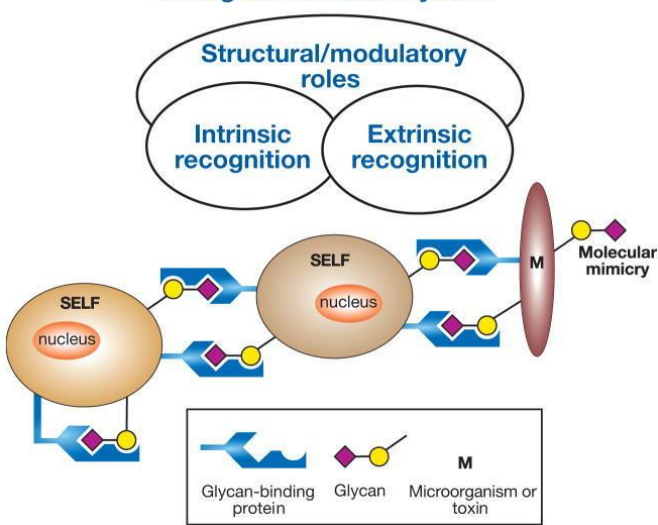
Гликобиология изучает не только гликом, но и соответствующий ему протеом:

- лектины
- ферменты углеводного метаболизма
- антитела к углеводам



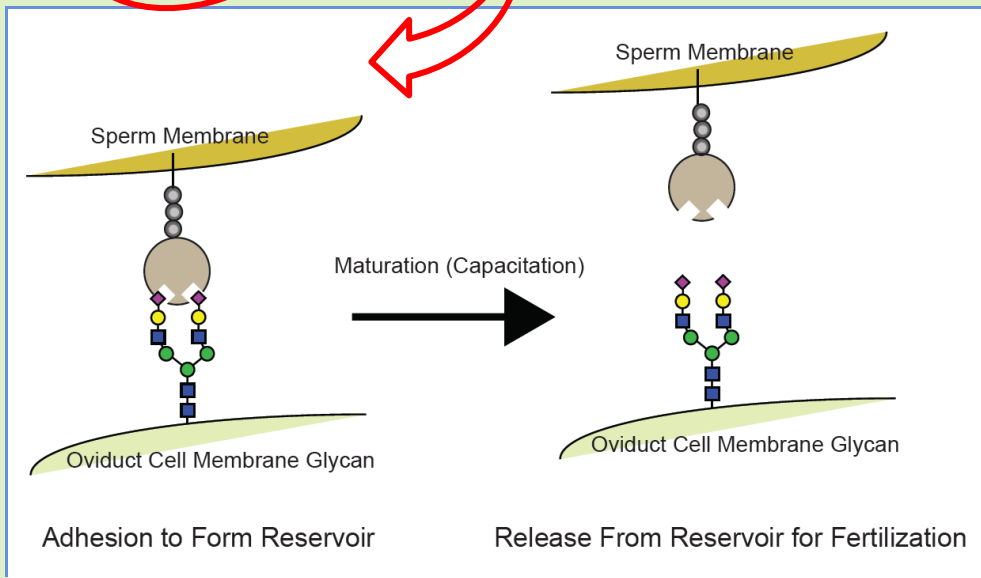
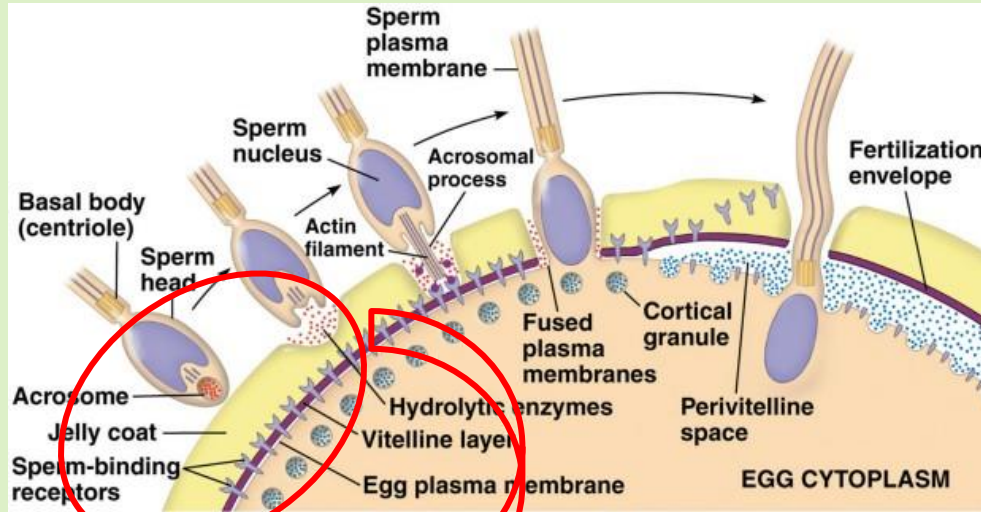
©1986 BioCarb AB (Sweden)

Biological Roles of Glycans



Роль углеводов в процессе оплодотворения

16

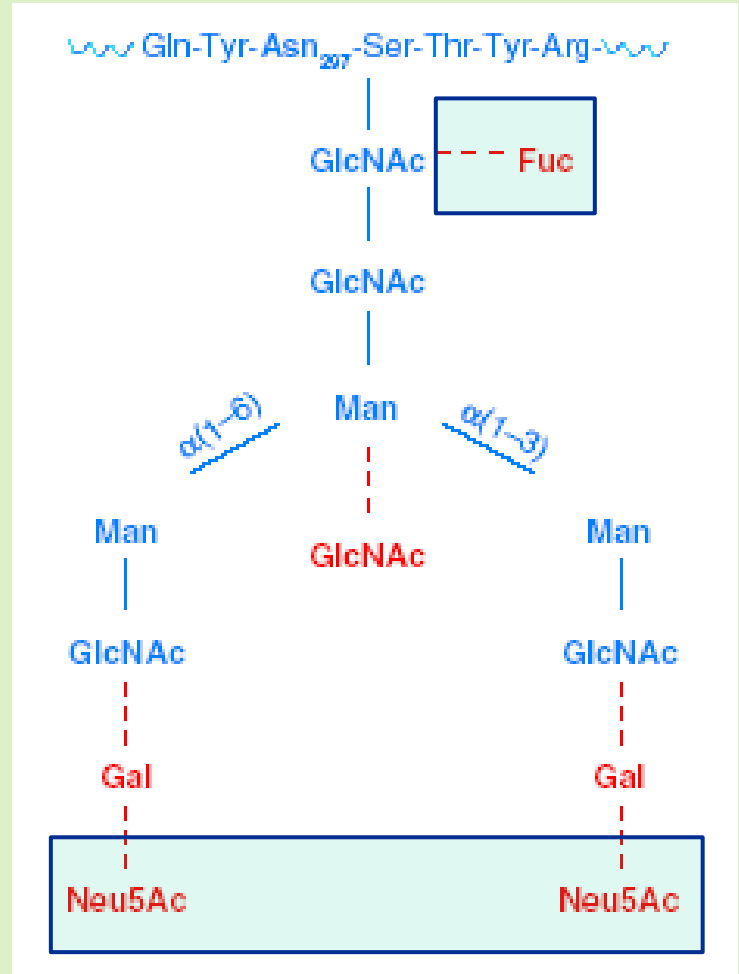
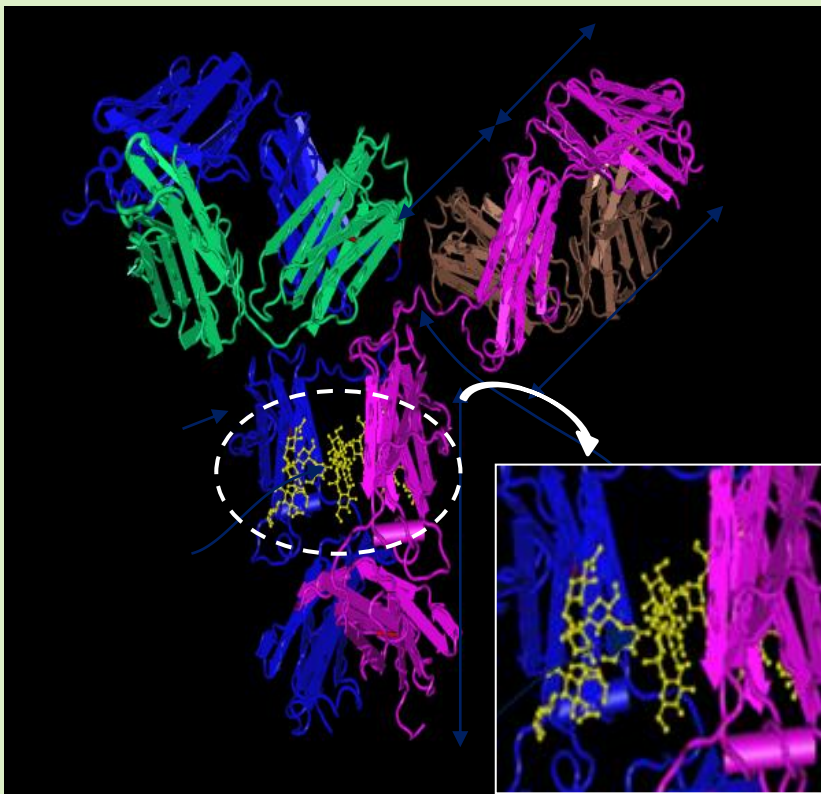


Слиянию сперматозоида с яйцеклеткой предшествует его связывание с гликанами на поверхности яйцеклетки и его активация (capacitation).

N-цепи иммуноглобулина IgG человека

Только вариант без фукозы взаимодействует с цитотоксичными клетками

Противовоспалительный эффект Neu5Ac-варианта



N-цепи иммуноглобулина IgG человека: динамический маркер для предсказательной, профилактической и персонализированной медицины

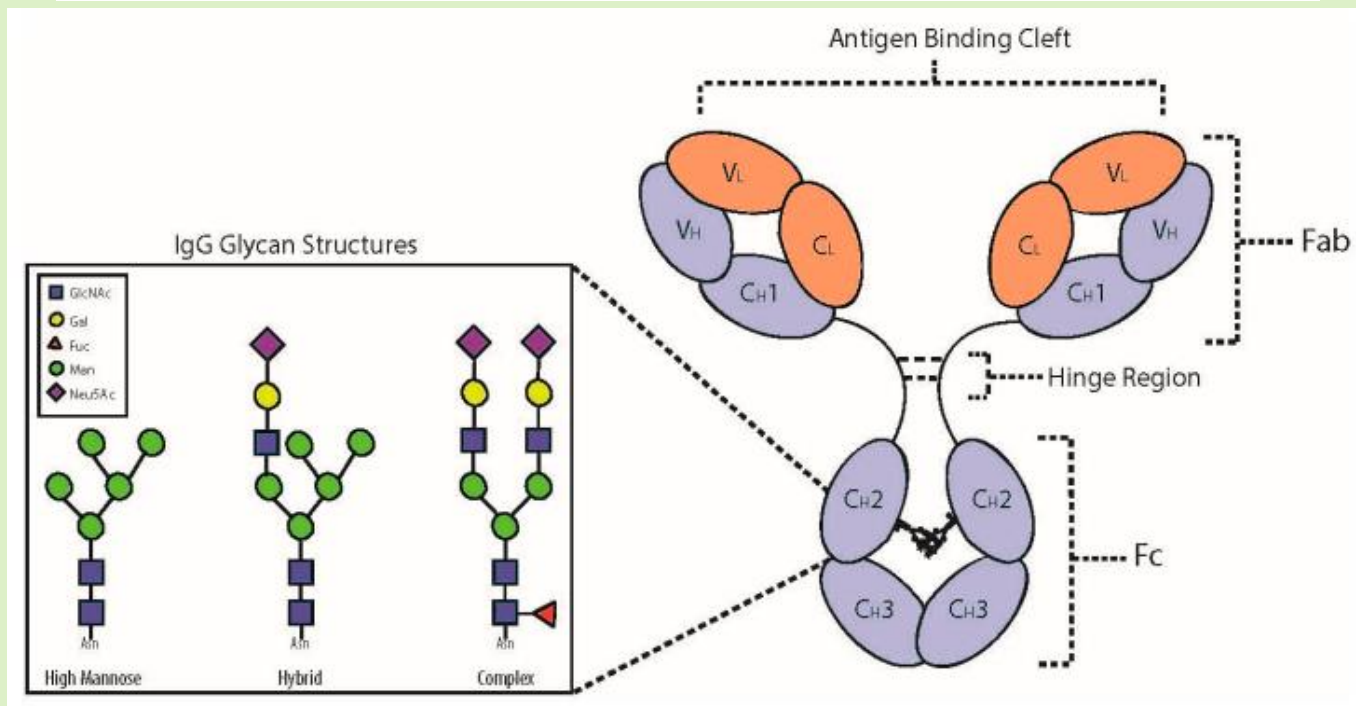


International Journal of
Molecular Sciences



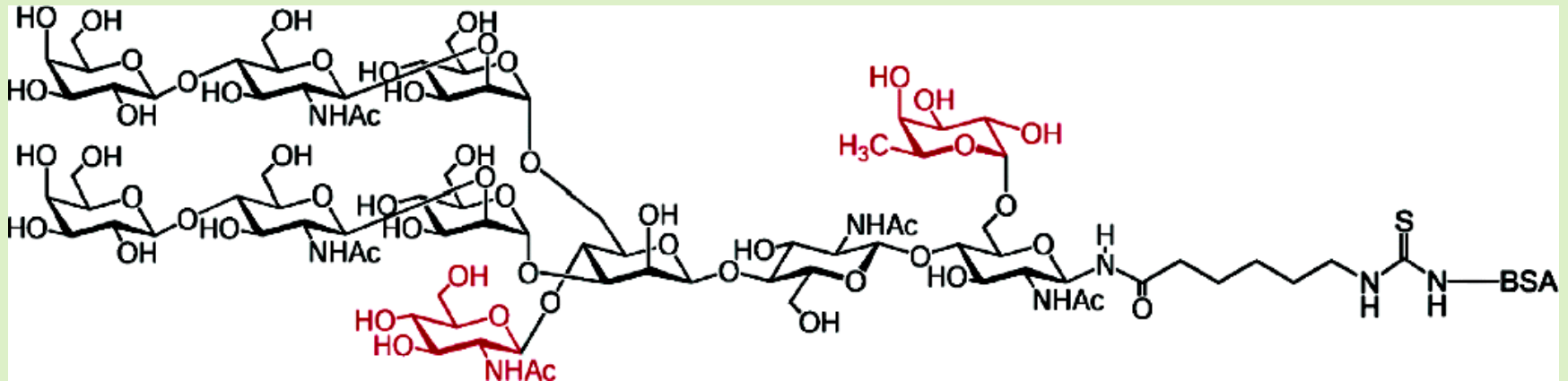
Review *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 390; doi:10.3390/ijms19020390

Unravelling Immunoglobulin G Fc N-Glycosylation: A Dynamic Marker Potentiating Predictive, Preventive and Personalised Medicine



Неогликопротеины с различными N-гликанами 19

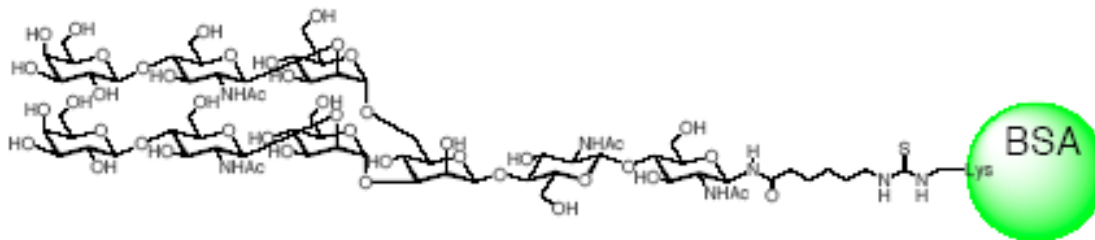
наличие / отсутствие остатка



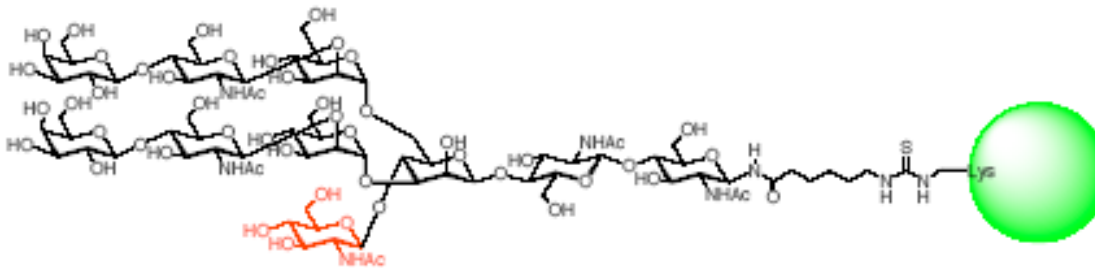
наличие / отсутствие остатка

Неогликопротеины с различными N-гликанами 20

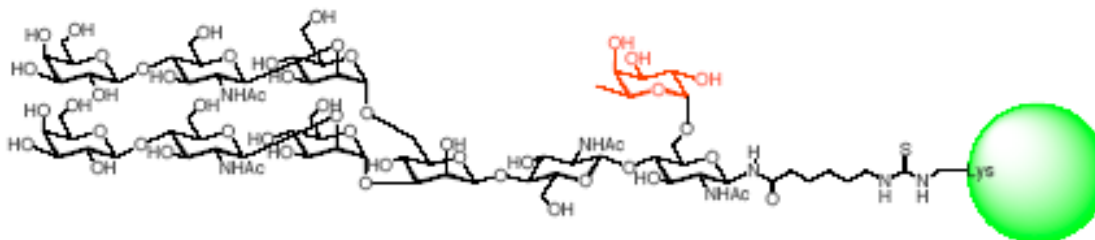
Bi9



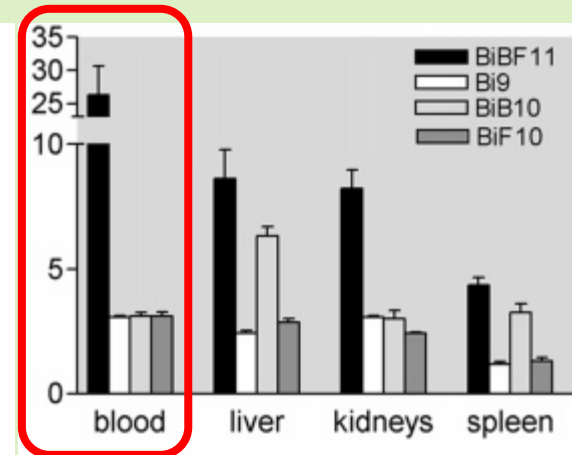
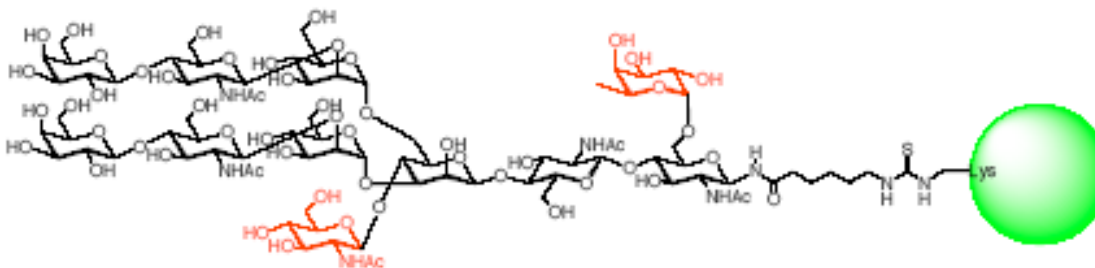
BiB10



BiF10



BiBF11



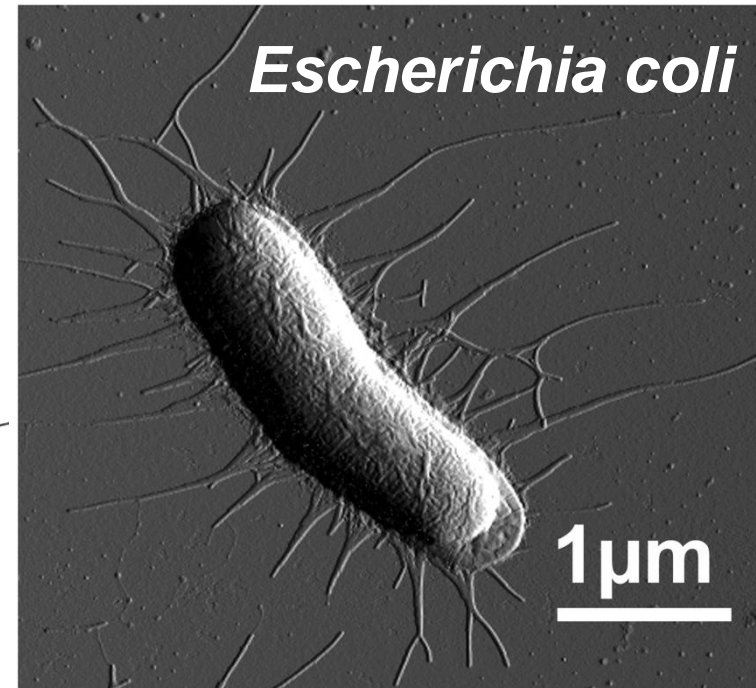
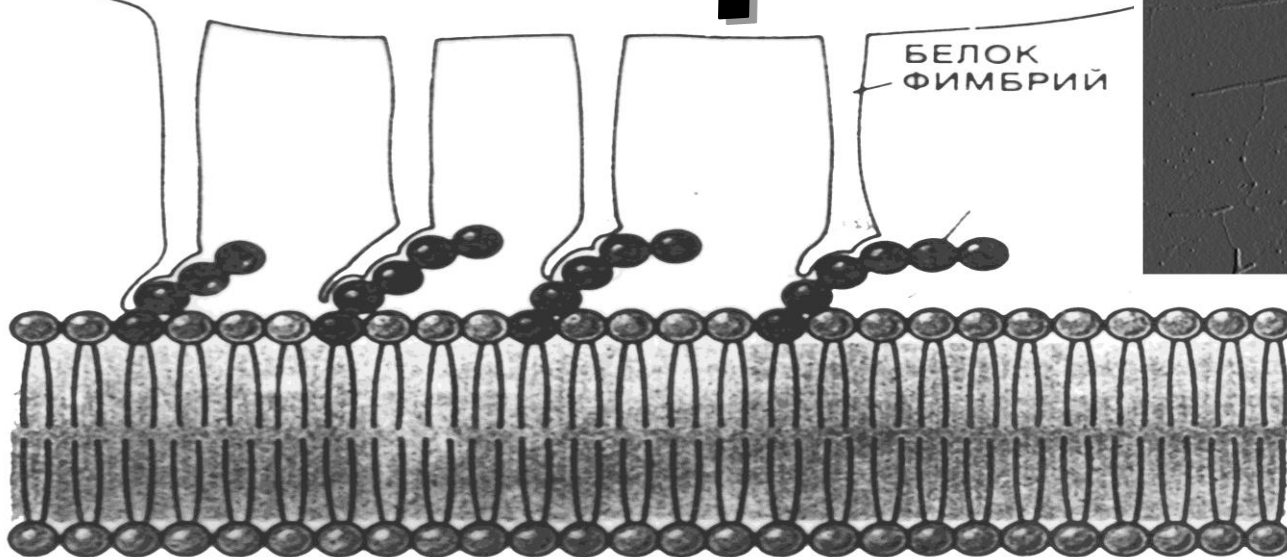
Судьба двухантенных цепей, различающихся структурой, различна.

Узнавание углеводов клетки-хозяина лектином бактерии – первый этап адгезии

21

P-Фимбрии – PapG: галабиоза
Фимбрии типа 1 – FimH: манноза

бактерия



7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007, Ch. 3.28.3.1, p. 636 (2346).
22. *Glycoscience and Microbial Adhesion*. K. Lindhorst, S. Oscarson (Eds.), 2009, 186 pp.
61. A. Bernardi, *et al.* Multivalent glycoconjugates as anti-pathogenic agents. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4709.

Углеводы поверхности клеток – сайты присоединения бактериальных патогенов

Organism	Target tissue	Carbohydrate	Structure
<i>E. coli</i> Type 1	Urinary	Man α 3Man α 6Man	GP
<i>E. coli</i> P	Urinary	Gal α 4Gal	GL
<i>E. coli</i> S	Neural	NeuAc (α 2-3)Gal β 3GalNAc	GL
<i>E. coli</i> CFA/1	Intestinal	NeuAc (α 2-8)	GP
<i>E. coli</i> F1C	Urinary	GalNAc β 4Gal β	GL
<i>E. coli</i> F17	Urinary	GlcNAc	GP
<i>E. coli</i> K1	Endothelial	GlcNAc β 4GlcNAc	GP
<i>E. coli</i> K99	Intestinal	NeuAc(α 2-3)Gal β 4Glc	GL
<i>C. jejuni</i>	Intestinal	Fuc α 2Gal β GlcNAc	GP
<i>H. pylori</i>	Stomach	NeuAc(α 2-3)Gal β 4GlcNAc	GP
		Fuc α 2Gal β 3(Fuc α 4)Gal	GP
<i>K. pneumoniae</i>	Respiratory	Man	GP
<i>N. gonorrhoea</i>	Genital	Gal β 4Glc(NAc)	GL
<i>N. meningitidis</i>	Respiratory	[NeuAc(α 2-3)] Gal β 4GlcNAc β 3Gal β 4GlcNAc	GL
<i>P. aeruginosa</i>	Respiratory	L-Fuc	GP
	Respiratory	Gal β 3Glc(NAc) β 3Gal β 4Glc	GL
<i>S. typhimurium</i>	Intestinal	Man	GP
<i>S. pneumoniae</i>	Respiratory	NeuAc α 2-3Gal β 1-4GlcNAc β 1- 3Gal β 1-4Glc	GL
<i>S. suis</i>	Respiratory	Gal α 4Gal β 4Glc	GL

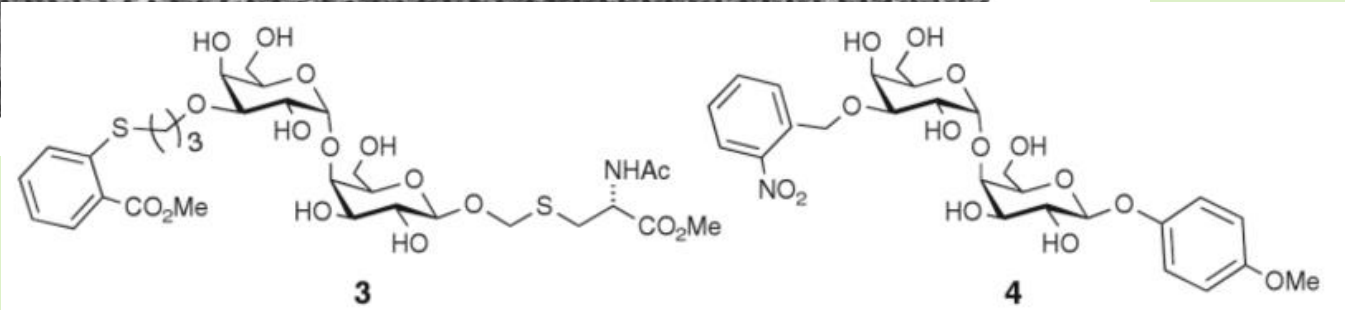
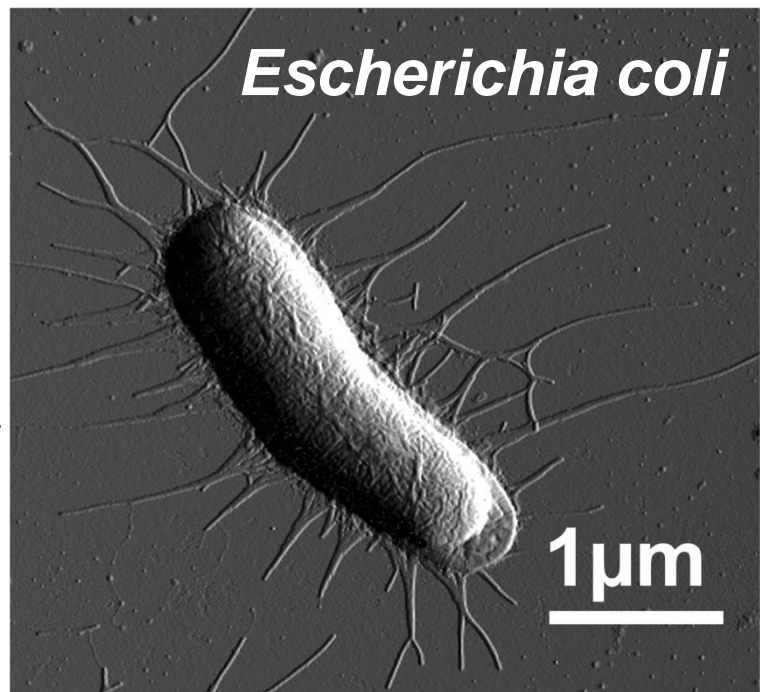
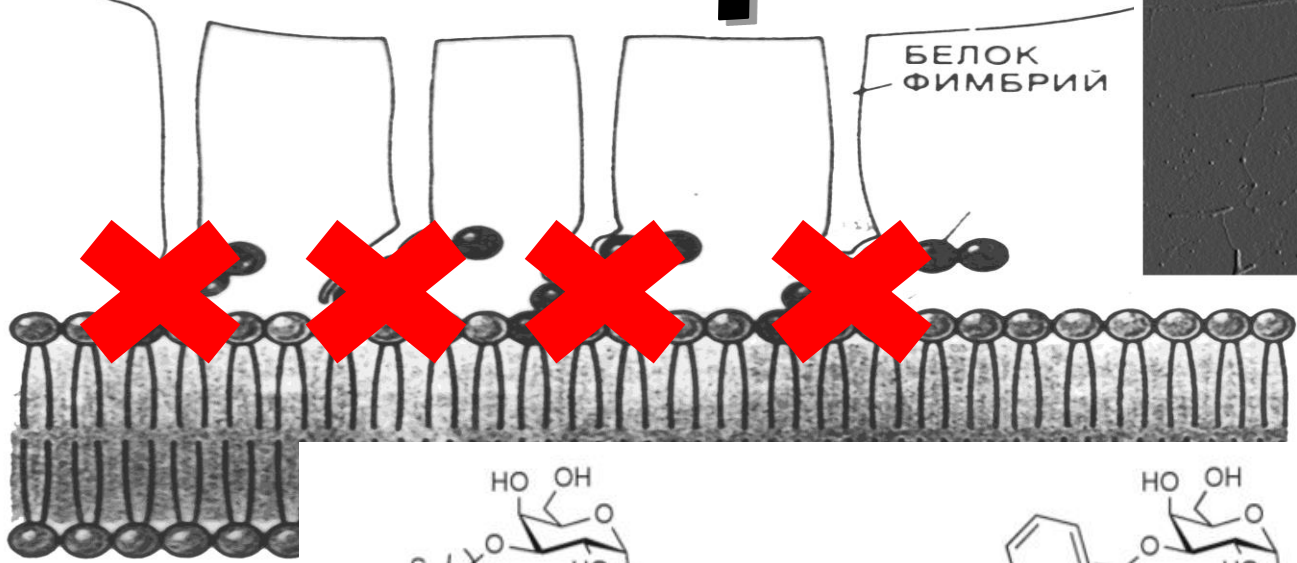
GP = glycoprotein, GL = glycolipids

Ингибирование связывания лектина бактерии с углеводами клетки – антиадгезионная терапия 23

P-Фимбрии – PapG: галабиоза
Фимбрии типа 1 – FimH: манноза

бактерия

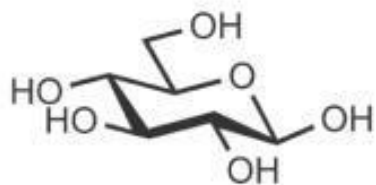
БЕЛОК
ФИМБРИЙ



Примеры «неспецифических» функций гликанов

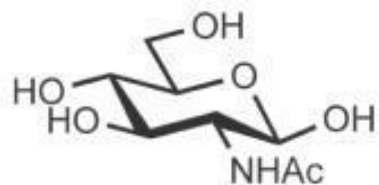
гликомолекула	функция
GP1-якорь гликопротеинов	конструкционный материал
О- и N-цепи гликопротеинов Пример: муцины ЖКТ	защита белка от протеолиза
О- и N-цепи гликопротеинов Примеры: IgG	стабилизация оптимальной конформации белка
О- и N-цепи гликопротеинов Примеры: липопротеины	гидрофилизация клетки, увеличение растворимости белка
О- и N-цепи гликопротеинов Пример: рекомбинантные ГП	защита от действия собственного иммунитета
Сиалированные и сульфатированные цепи гликопротеинов	поддержка локального значения pH; развернутая конформация гликопротеинов
Муцины, протеогликаны	увеличение вязкости среды, барьерная функция
О- и N-цепи гликопротеинов	секреция

Типичные моносахариды углеводных цепей гликопротеинов (ГП) и гликосфинголипидов (ГЛ) 25



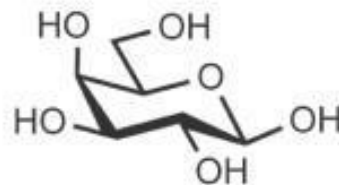
D-Glucose

Glc



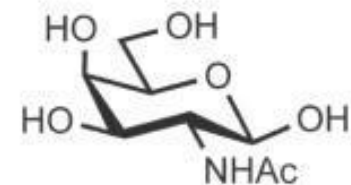
N-Acetyl-D-glucosamine

GlcNAc



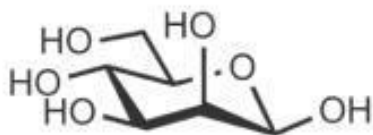
D-Galactose

Gal



N-Acetyl-D-galactosamine

GalNAc



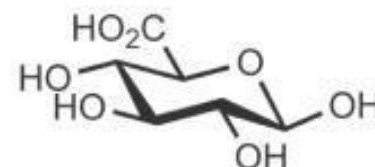
D-Mannose

Man



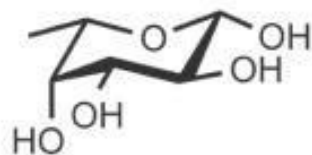
D-Xylose

Xyl



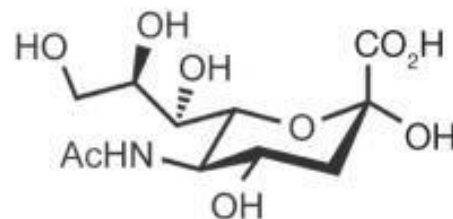
D-Glucuronic acid

GlcA



L-Fucose

L-Fuc

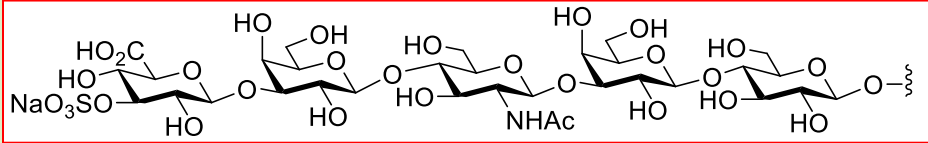


N-Acetylneuraminic acid

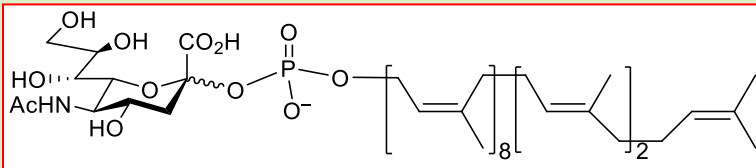
Neu5Ac

Модификации по гидроксильной и амино группам

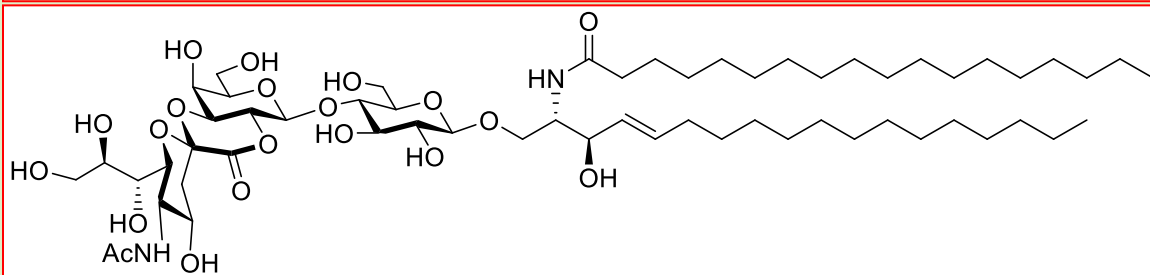
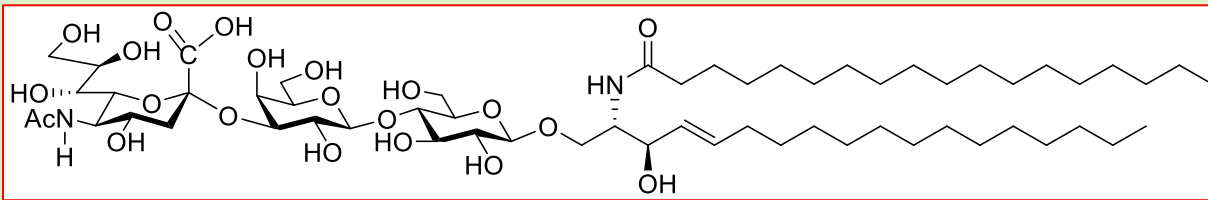
Пентасахарид антигена HNK-1



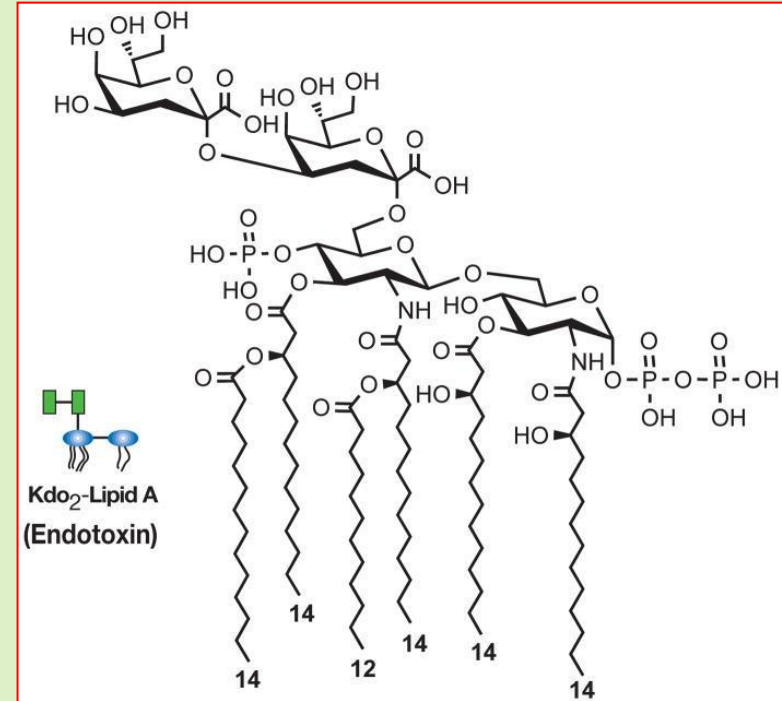
Сиалил(полипренил)фосфат



Ганглиозид G_{M3}: кислота и лактон



Эндотоксин *E. coli*





















сульфат
фосфат
ацетил (ацил)
лактон

Символы моносахаридов и типов связей (старая система)

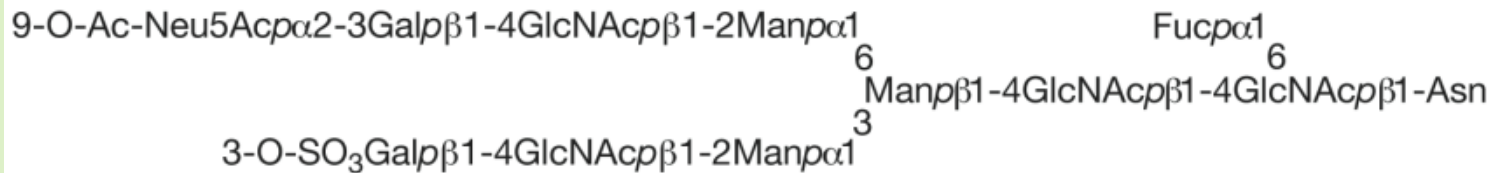
▲ = Glucose (Glc)	● = Hexose, unspecified (Hex)	△ = Fucose (Fuc)
○ = Mannose (Man)		▽ = Xylose (Xyl)
● = Galactose (Gal)		◆ = Sialic acid, unspecified (Sia)
■ = N-acetylglucosamine (GlcNAc)		◊ = Glucuronic acid (GlcA)
□ = N-acetylgalactosamine (GalNAc)		◊ = Iduronic acid (IdoA)
▣ = N-acetylhexosamine, unspecified (HexNAc)		◊ = Uronic acid, unspecified (HexA)
Ac = O-acetyl	P = Phosphate	S = O-Sulfate
		NS = N-Sulfate
		NH ₂ = free amino group

EXAMPLES OF SYMBOLIC REPRESENTATIONS USED IN THIS BOOK

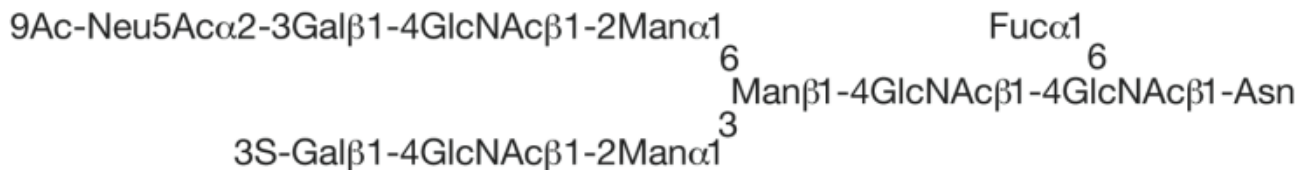


 Galactose (Gal)	 Xylose (Xyl)
 N-Acetylgalactosamine (GalNAc)	 N-Acetylneuraminic acid (Neu5Ac)
 Galactosamine (GalN)	 N-Glycolylneuraminic acid (Neu5Gc)
 Glucose (Glc)	 2-Keto-3-deoxynononic acid (Kdn)
 N-Acetylglucosamine (GlcNAc)	 Fucose (Fuc)
 Glucosamine (GlcN)	 Glucuronic acid (GlcA)
 Mannose (Man)	 Iduronic acid (IdoA)
 N-Acetylmannosamine (ManNAc)	 Galacturonic acid (GalA)
 Mannosamine (ManN)	 Mannuronic acid (ManA)

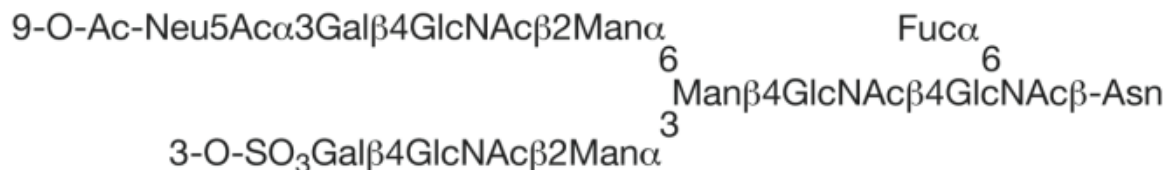
FULL REPRESENTATION



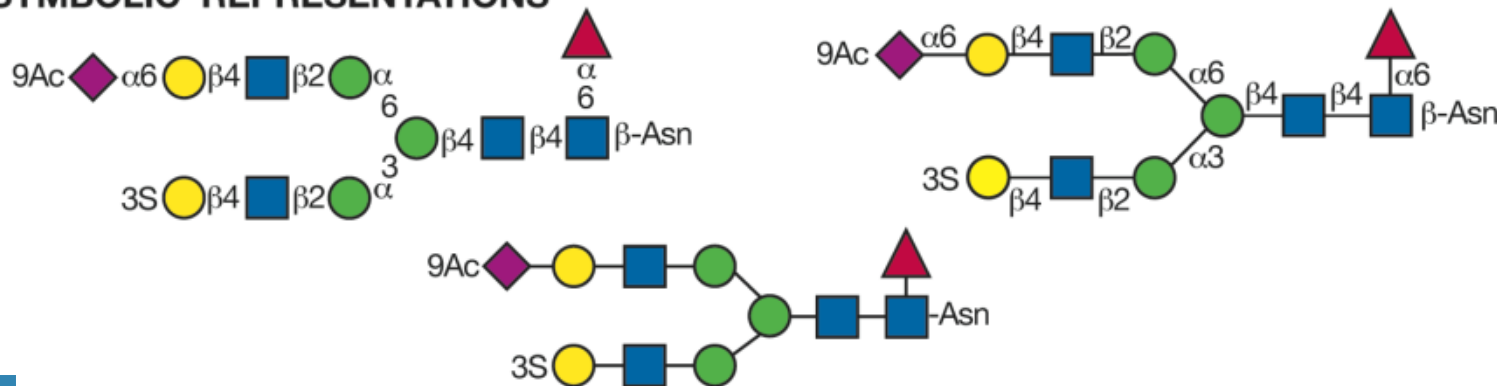
MODIFIED REPRESENTATION



SIMPLIFIED REPRESENTATION



SYMBOLIC REPRESENTATIONS



GlcNAc β 4GlcA β 3GlcNAc β 4GlcA β 3GlcNAc β 4GlcA β 3GlcNAc β 4GlcA β 3GlcNAc β 4GlcA β 3GlcNAc β 4GlcA β 3GlcNAc β 4GlcA β 3GlcNAc



Hyaluronan

GalNAc4S β 4GlcA β 3GalNAc4S β 4GlcA β 3GalNAc4S β 4IdoA α 3GalNAc4S β 4IdoA2S α 3GalNAc4S β 4GlcA β 3GalNAc4S

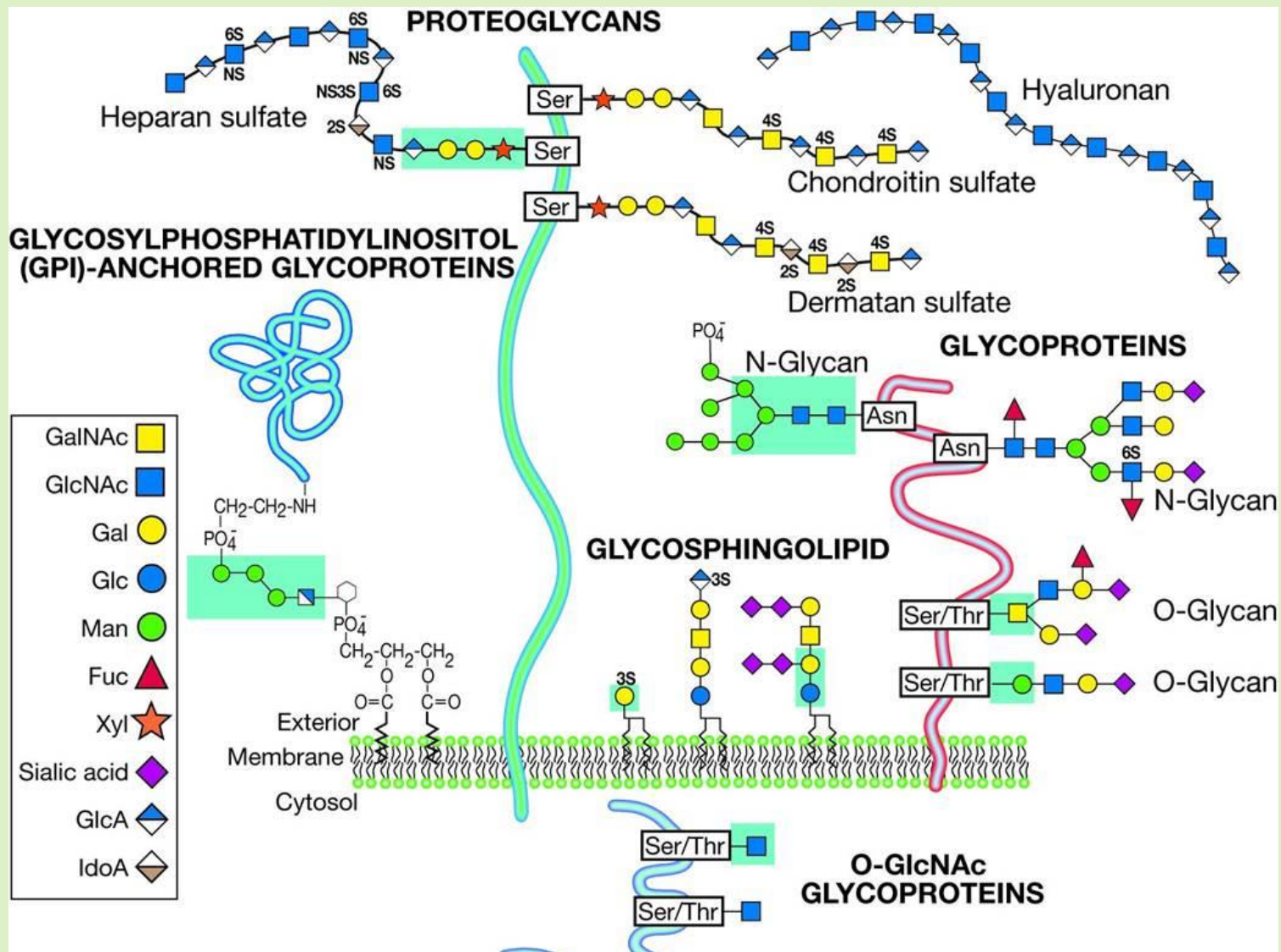


Chondroitin/Dermatan sulfate

GlcNAc α 4GlcA β 4GlcNS6S α 4GlcA β 4GlcNAc α 4GlcA β 4GlcNS6S α 4GlcA β 4GlcNS3S6S α 4IdoA2S α 4GlcNS



Heparan sulfate/Heparin



10. *The Sugar Code. Fundamentals of glycosciences*, 2009, 569 pp.
49. H.-J. Gabius, *et al. Trends Biochem. Sci.* **2011**, 36, 298.
62. D. Solís, *et al. Biochim. Biophys. Acta* **2015**, 1850, 186.

The Sugar Code
Гликокод

Лекция 1

Введение в гликобиологию

Сtereoхимия моно- и олигосахаридов

7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, Kamerling, J. et al. (Eds.), 2007, Ch. 1.01, p. 1-16.
13. Н. К. Кочетков и др. *Химия углеводов*, 1967, с. 17-31.
18. М.А. Маслов, Н.Г. Морозова. *Основы химии углеводов. Часть I*. 2005, с. 4-10.
3. Ю. С. Шабаров и др., *Моно- и дисахариды*, 2010, *Часть I*, с. 24-43, *Часть II*, с. 39-50.

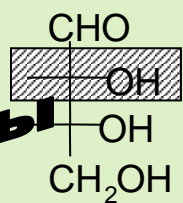
Строение моносахаридов

УГЛЕ-ВОД
CARBO-HYDRATE



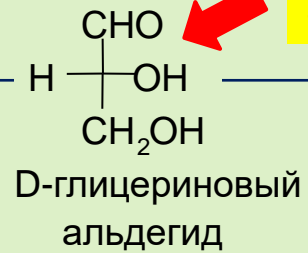
альдозы D-ряда

тетрозы



D-эритроза

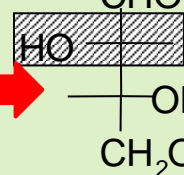
D



D-глицериновый альдегид

D

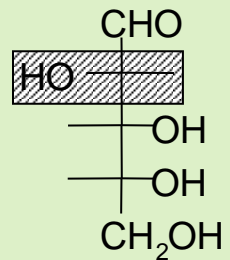
D



D-треоза

пентозы

D-рибоза

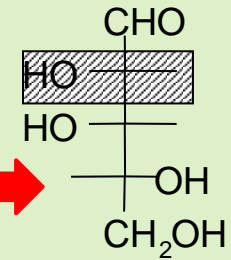


D-арабиноза

D

D-ксилоза

D



D-ликсоза

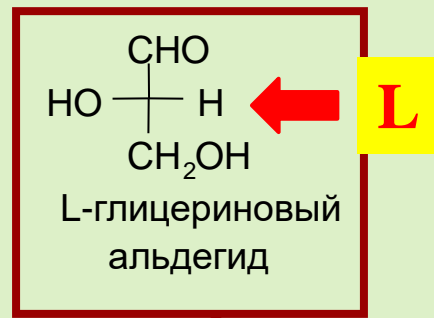
гексозы

D-глюкоза

D-манноза

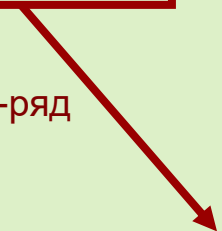
D-галактоза

D-талоза

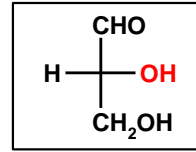


L

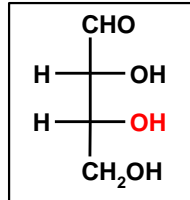
L-ряд



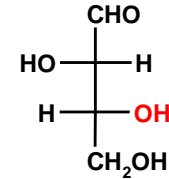
Альдозы D-ряда



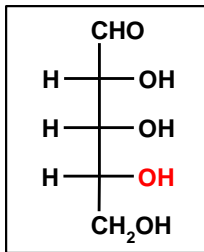
D-глицериновый альдегид



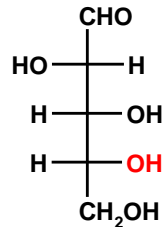
D-эритроза



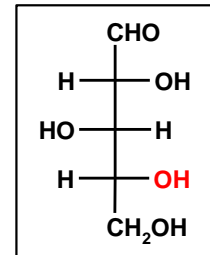
D-треоза



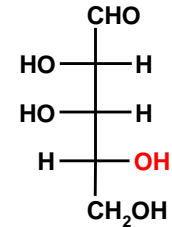
D-рибоза



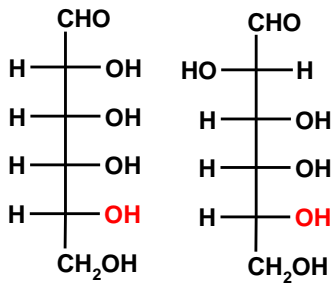
D-арабиноза



D-ксилоза

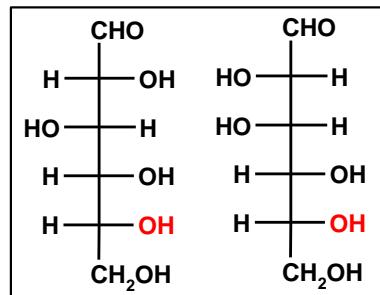


D-Ликсоза



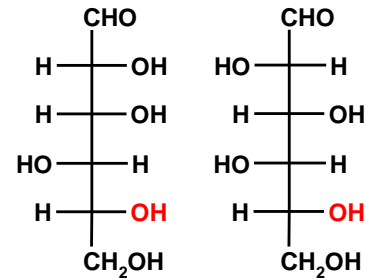
D-аллоза

D-альтроза



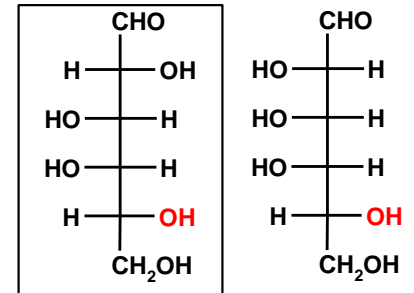
D-глюкоза

D-манноза



D-гулоза

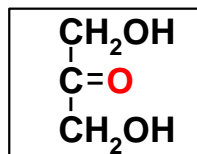
D-идоза



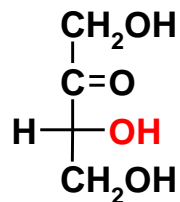
D-галактоза

D-талоза

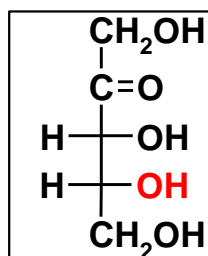
Кетозы D-ряда



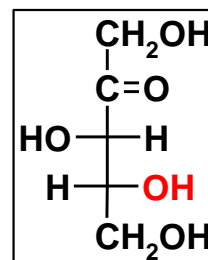
дигидроксиацетон



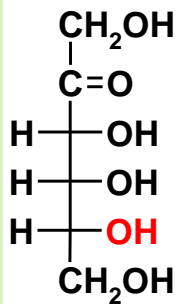
D-эритрулоза



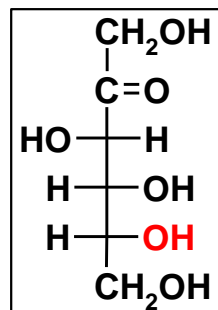
D-рибулоза



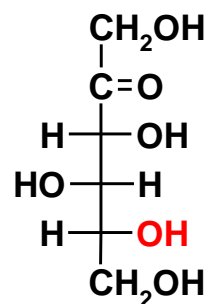
D-ксилулоза



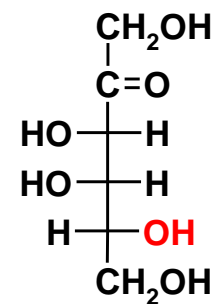
D-псикоза



D-фруктоза



D-сорбоза

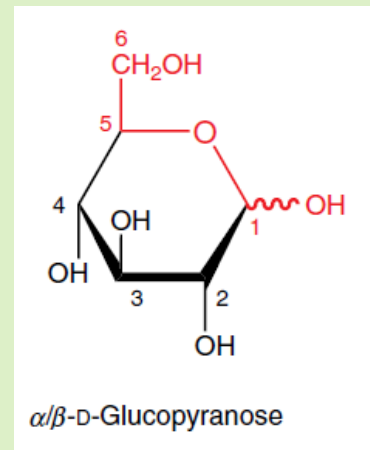


D-тагатоза

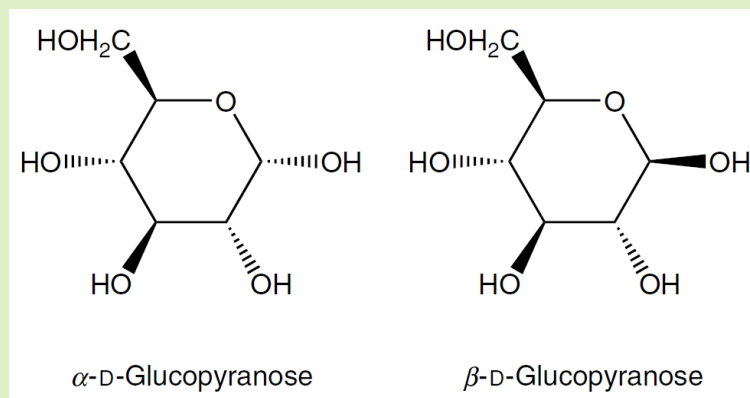
Способы изображения моносахаридов: Glc

36

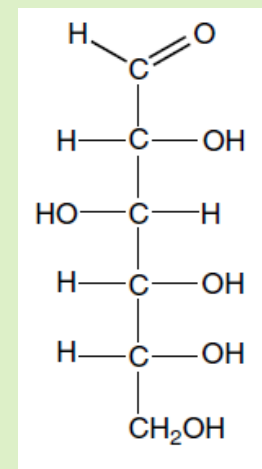
▶ Хеуорс



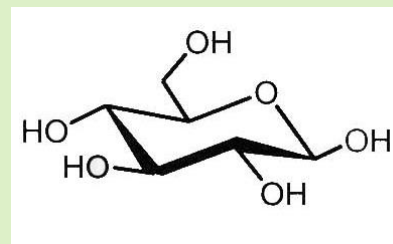
▶ Миллс



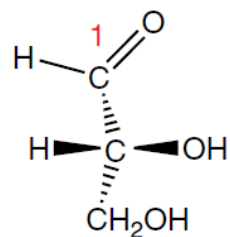
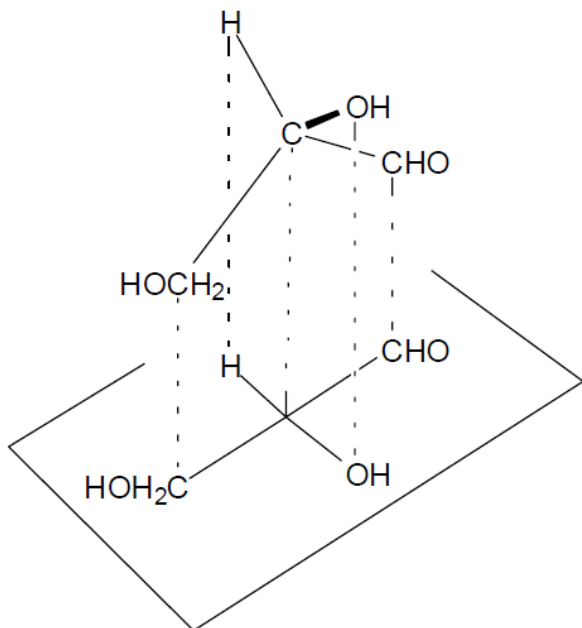
▶ Фишер



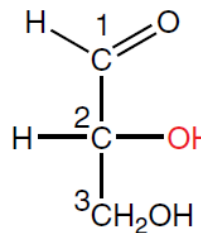
▶ Конформационный способ («перспективные» формулы)



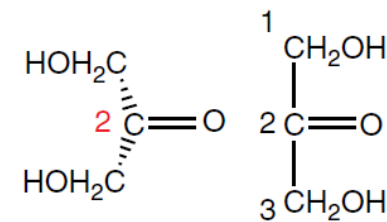
Проекция Фишера: простейшие альдоза/кетоза 37



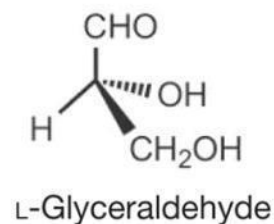
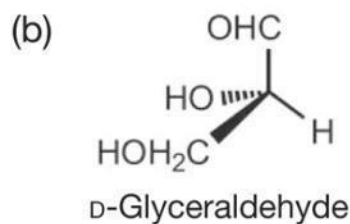
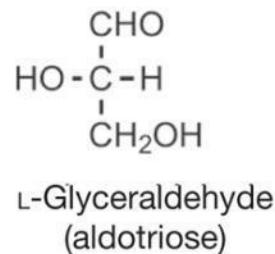
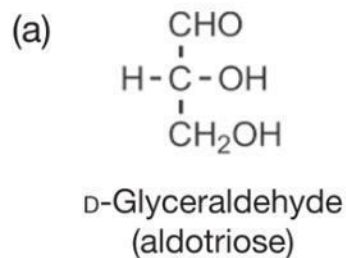
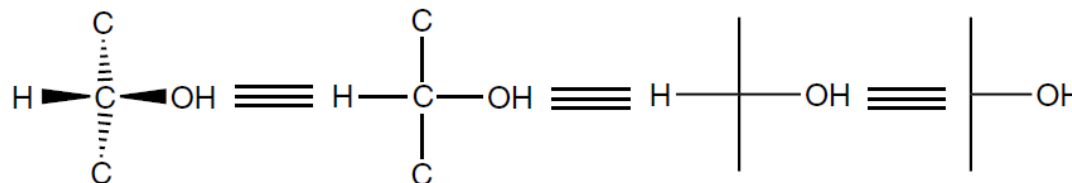
Name [D/L



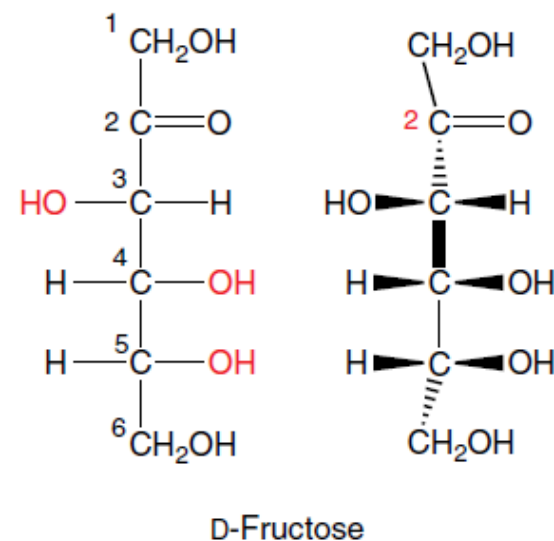
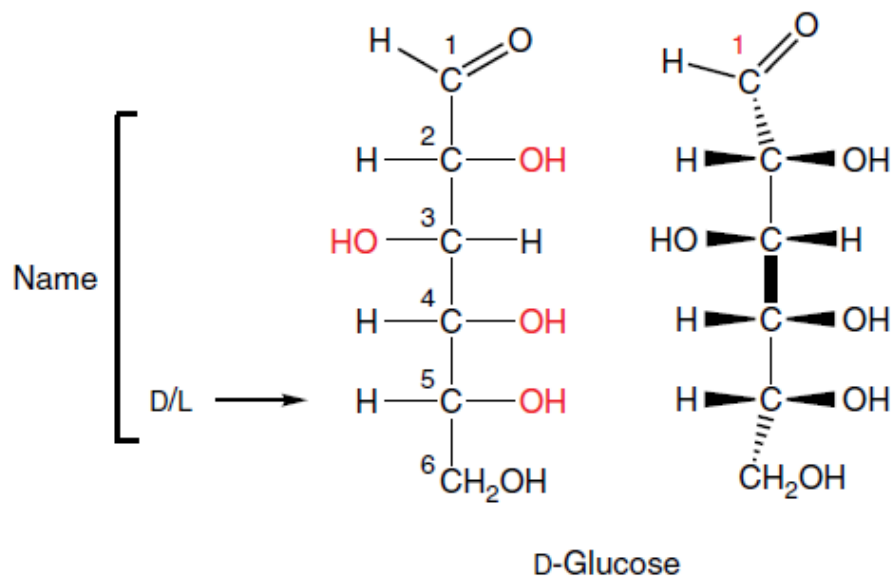
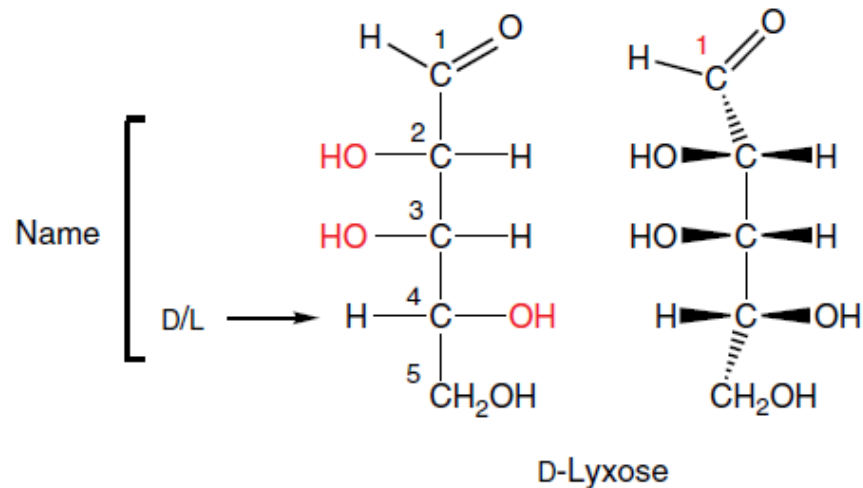
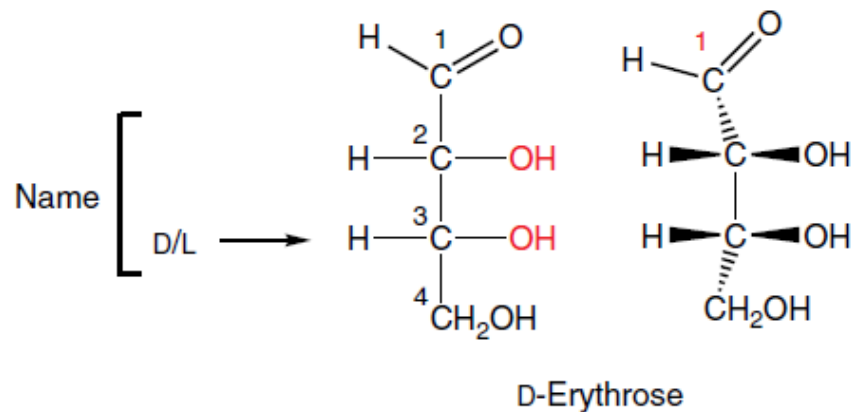
D-Glyceraldehyde



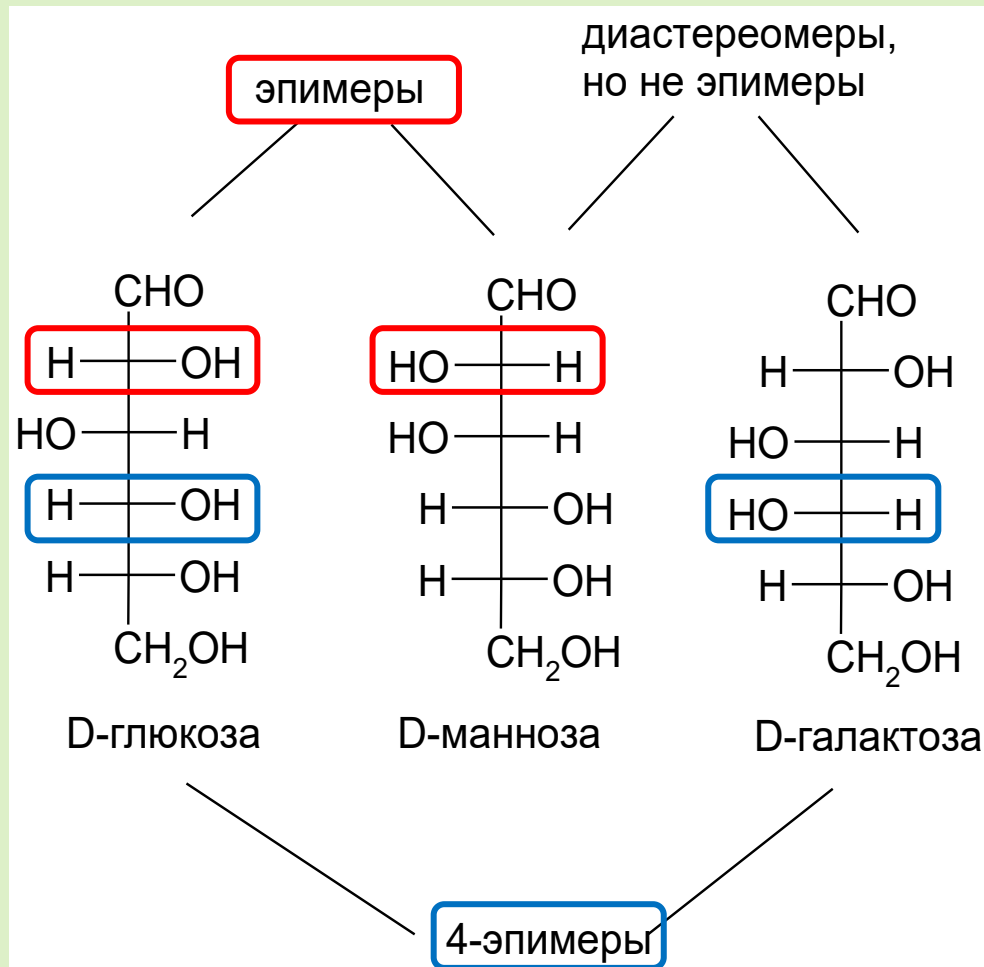
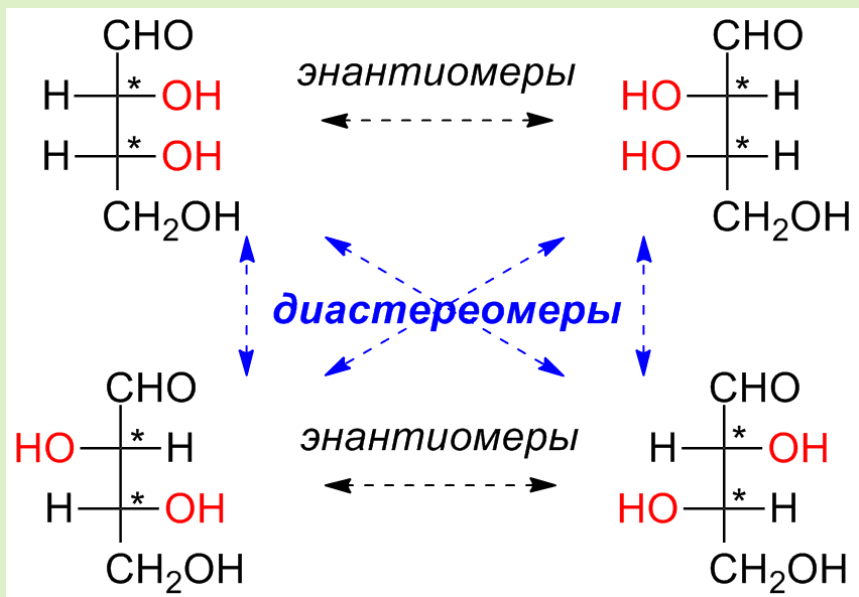
1,3-Dihydroxyacetone



Проекция Фишера: тетроза, пентоза и гексозы

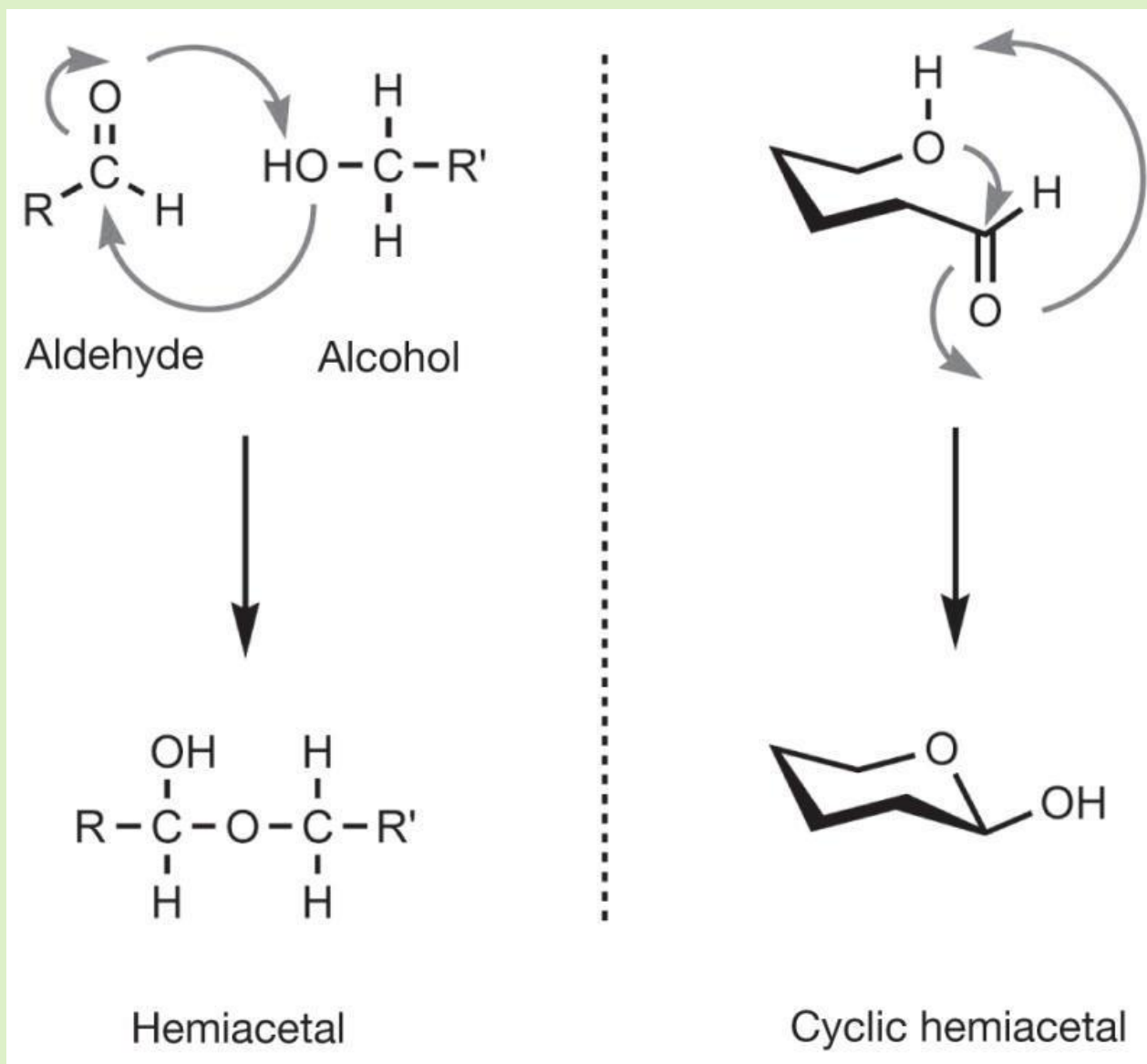


Энантиомеры, диастереомеры и эпимеры

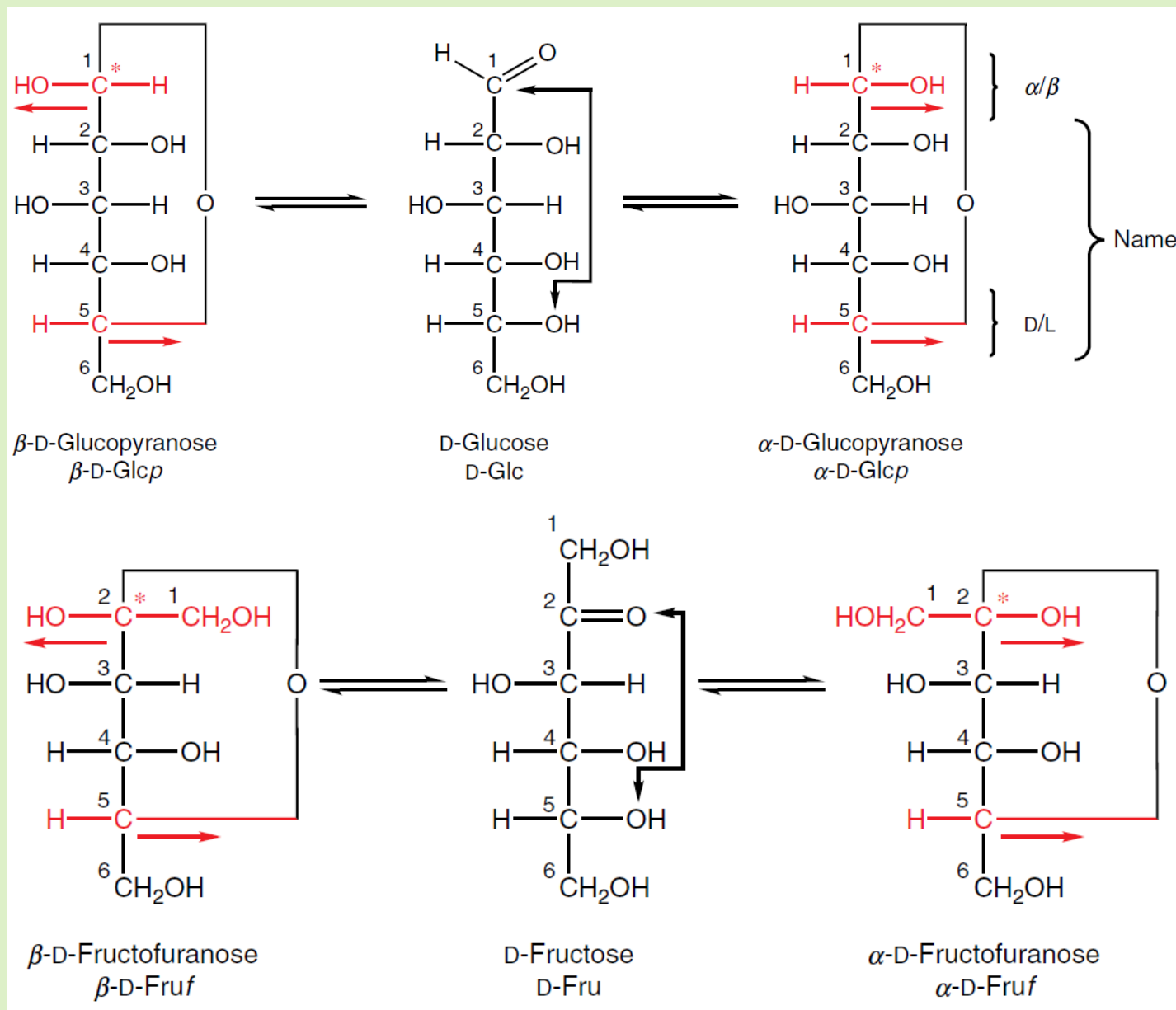


Полуацетали: циклические формы сахаров

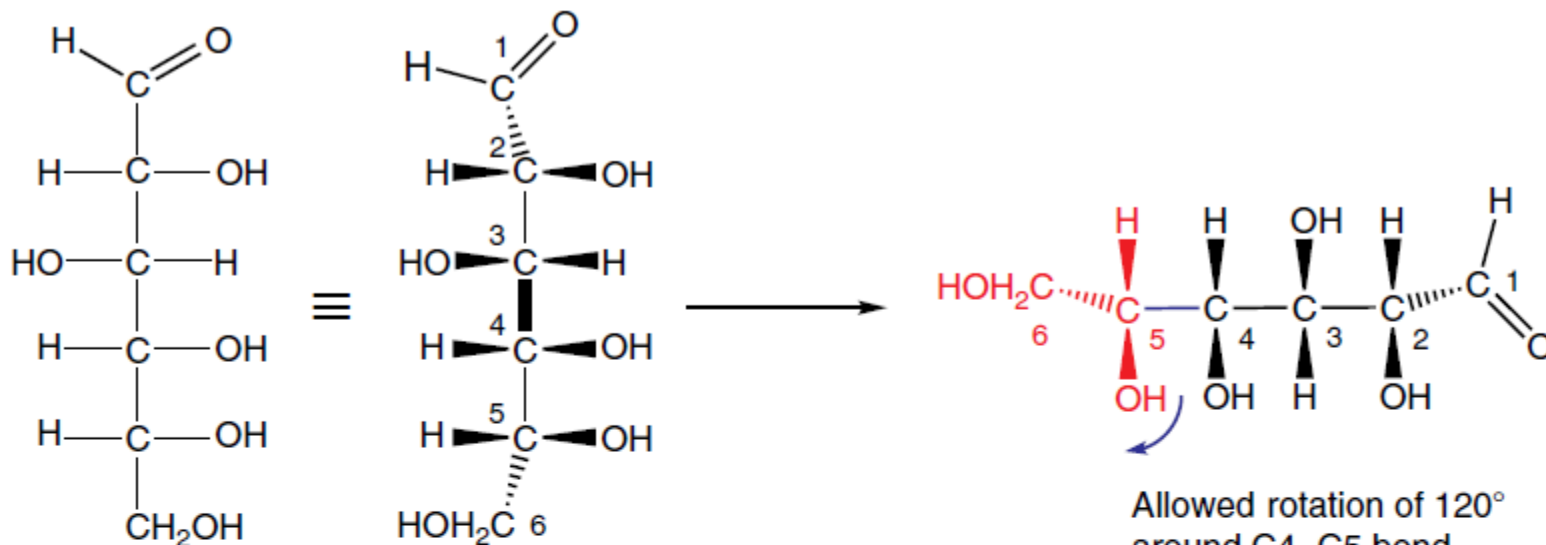
40



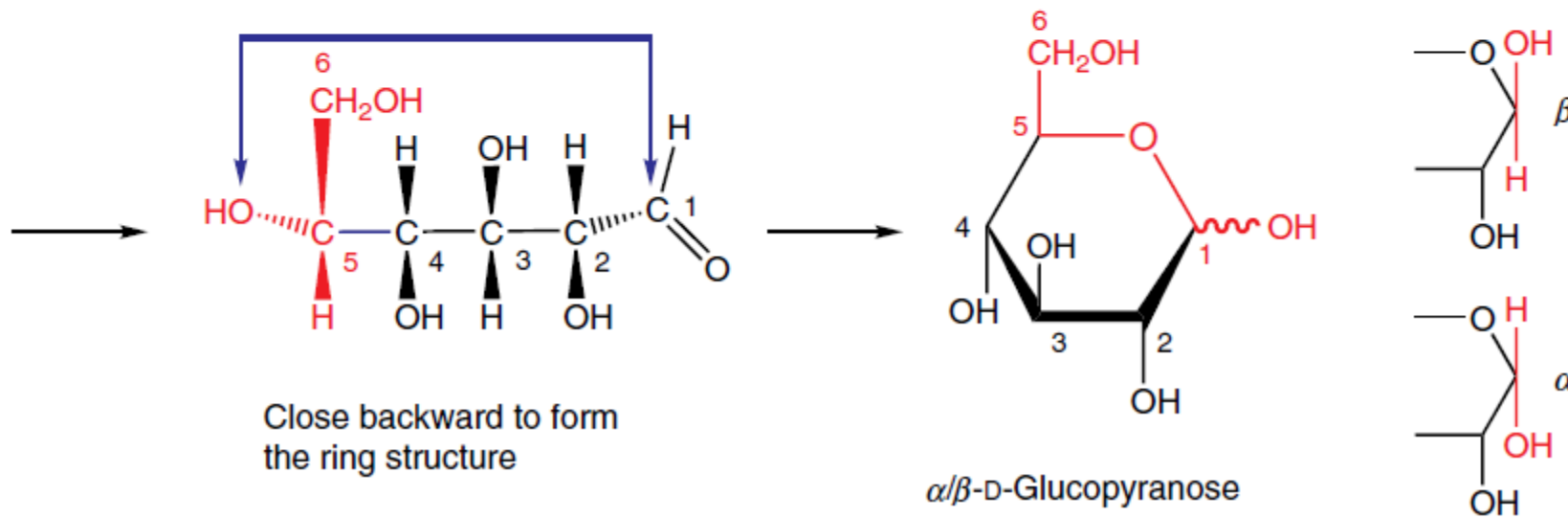
Проекция Фишера: циклические формы (α и β) 41



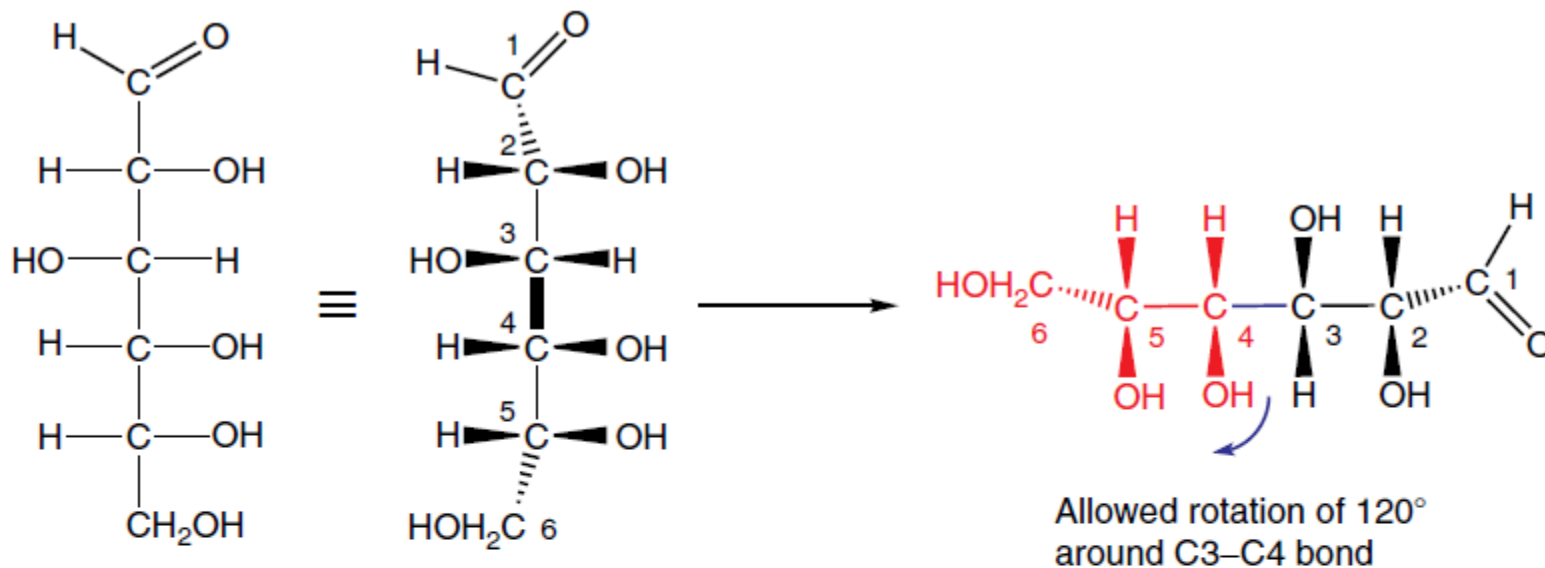
От проекции Фишера к проекции Хеуорса: Glcsp 42



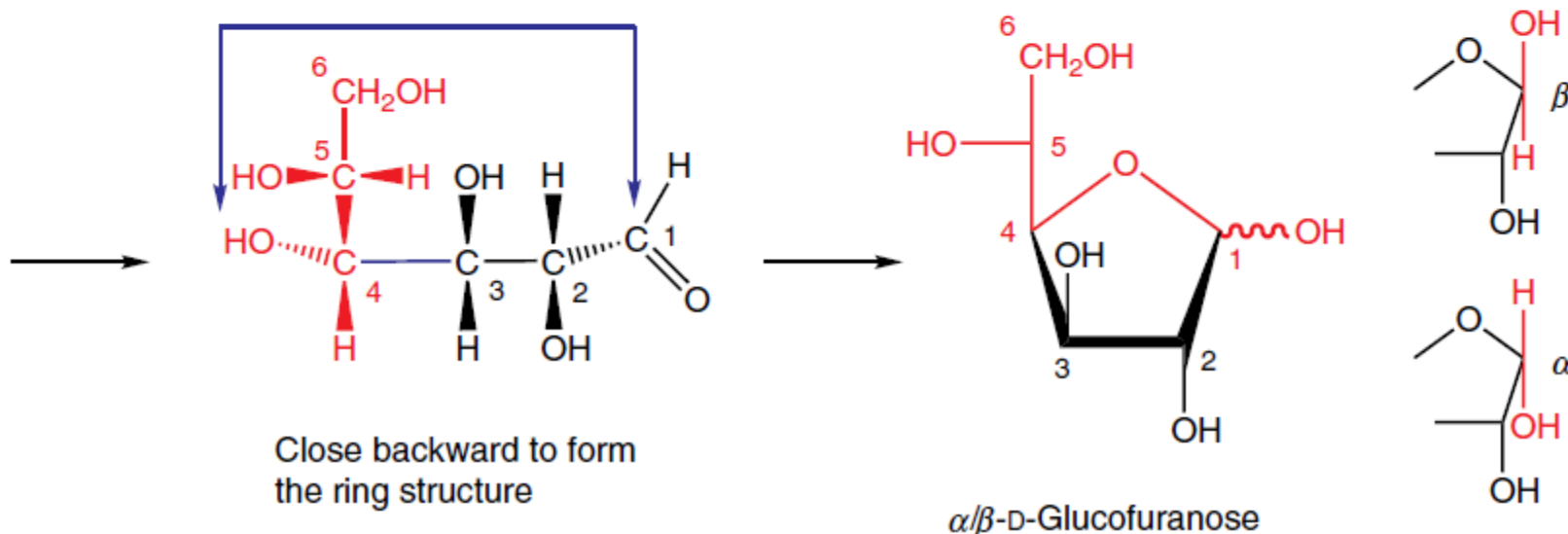
D-Glucose



От проекции Фишера к проекции Хеуорса: Glcf 43

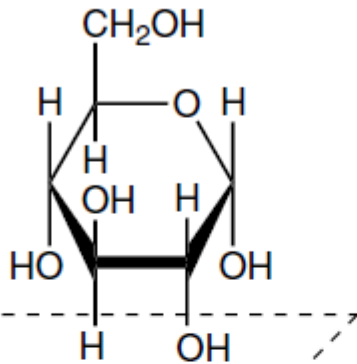


D-Glucose

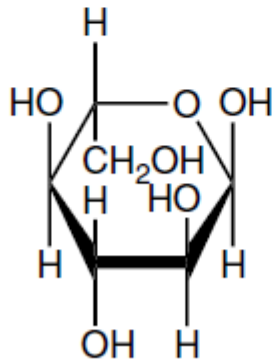


Изображение D- и L-энантиомеров: α -Glc_p

α -D-Glucopyranose



Mirror planes

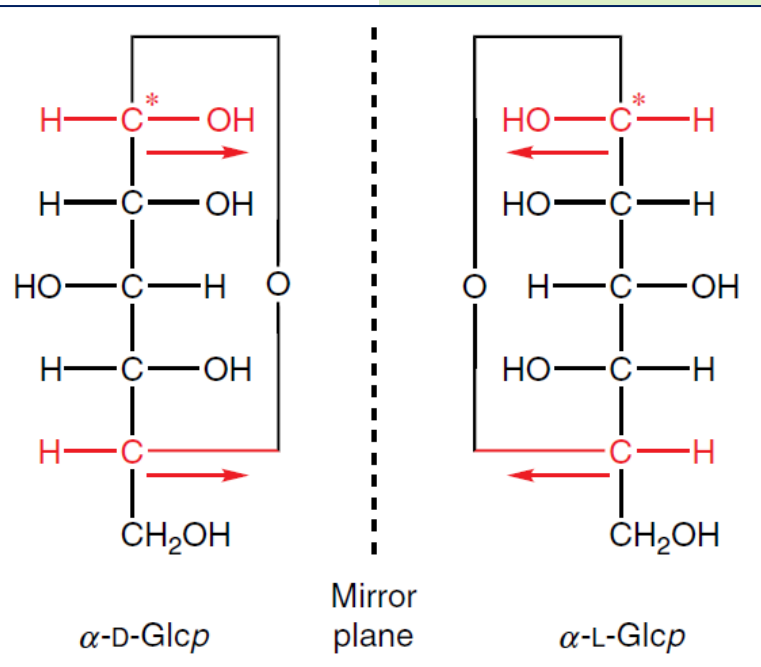


α -L-Glucopyranose (I)

Проекция Хеурса



α -L-Glucopyranose (II)



Проекция Фишера

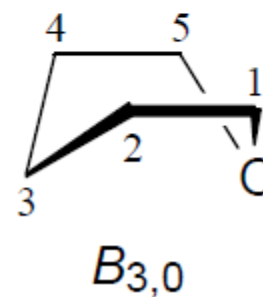
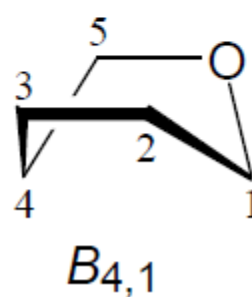
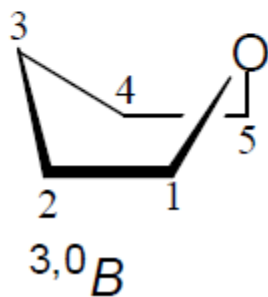
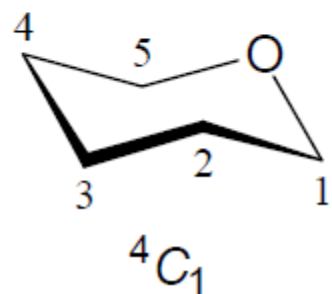
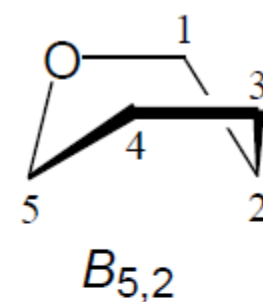
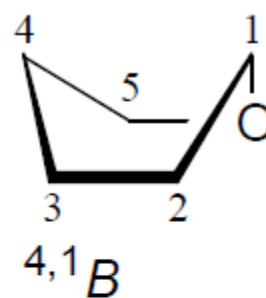
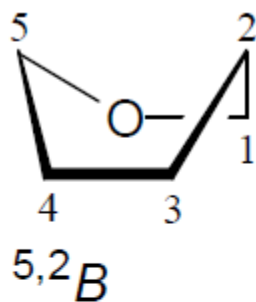
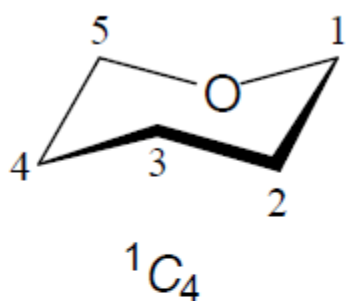
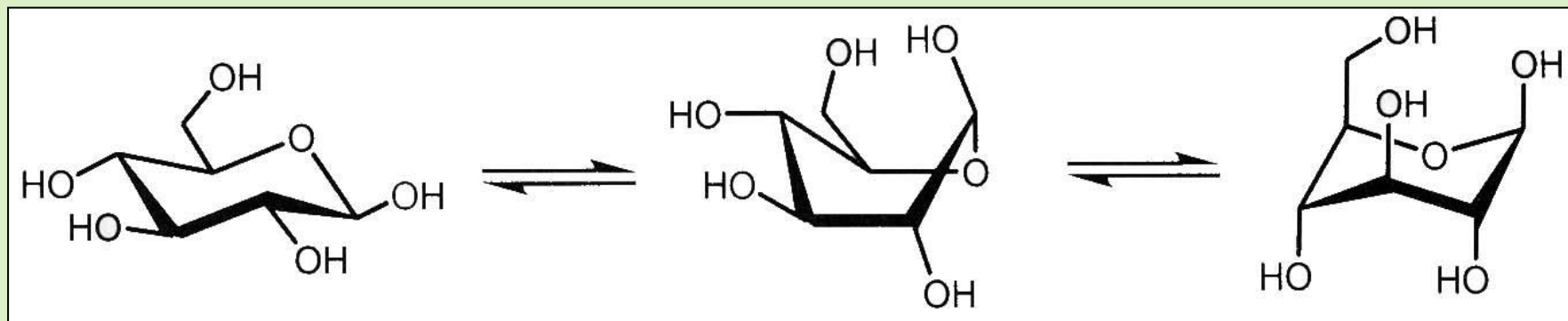


Реальная конформация пираноз (обозначения) 45

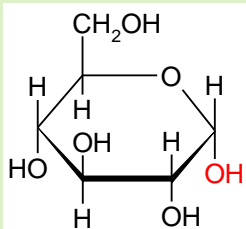
кресло 4C_1

ванна

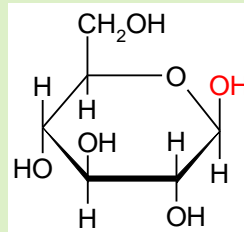
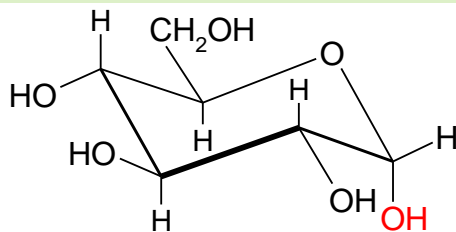
кресло 1C_4



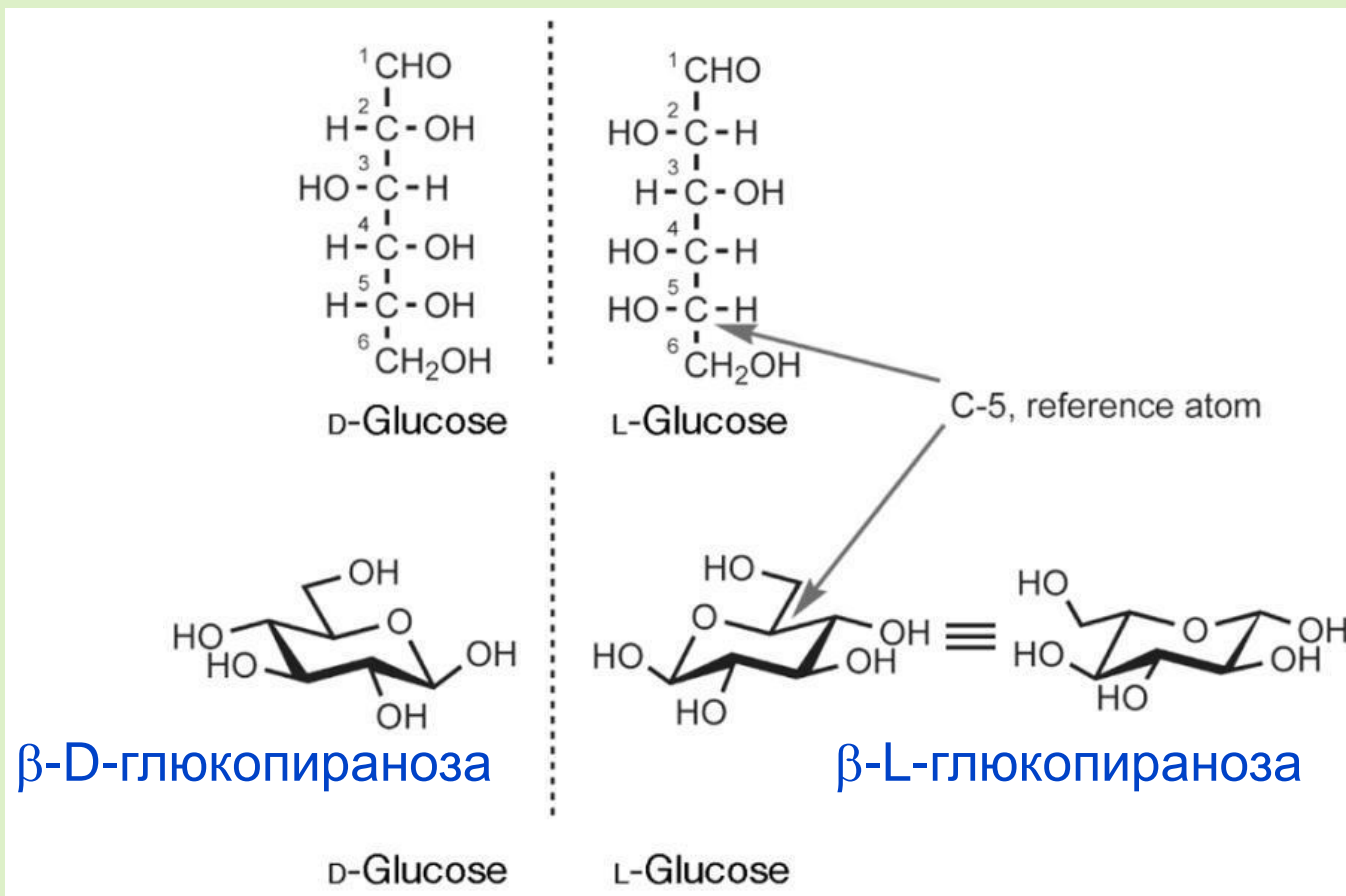
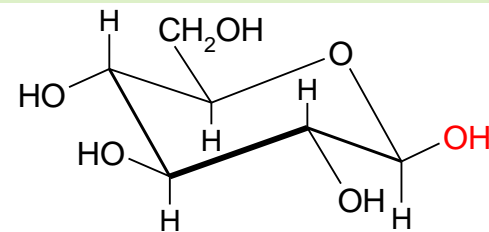
Конформации моносахаридов: D-Glcp и L-Glcp 46



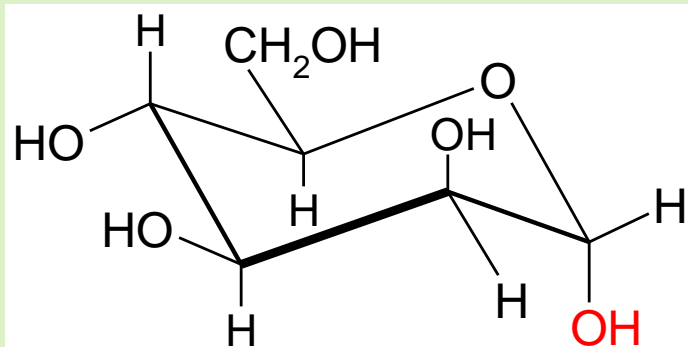
α -D-глюкопираноза



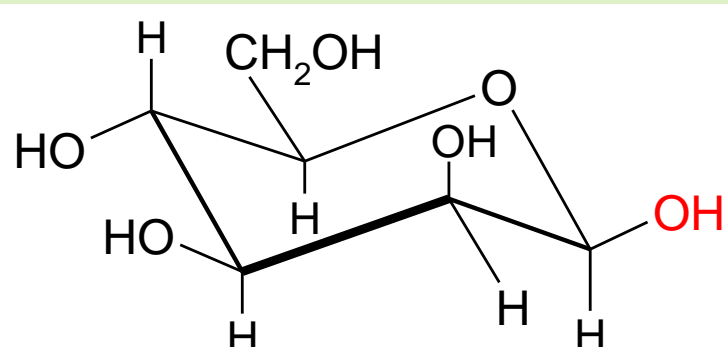
β -D-глюкопираноза



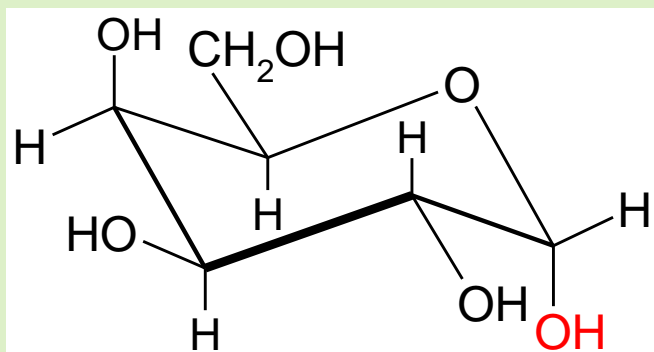
Конформации моносахаридов: D-Манp и D-Galp 47



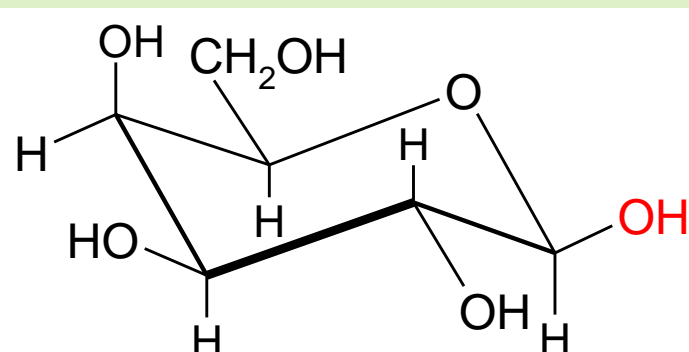
α -D-маннопираноза



β -D-маннопираноза



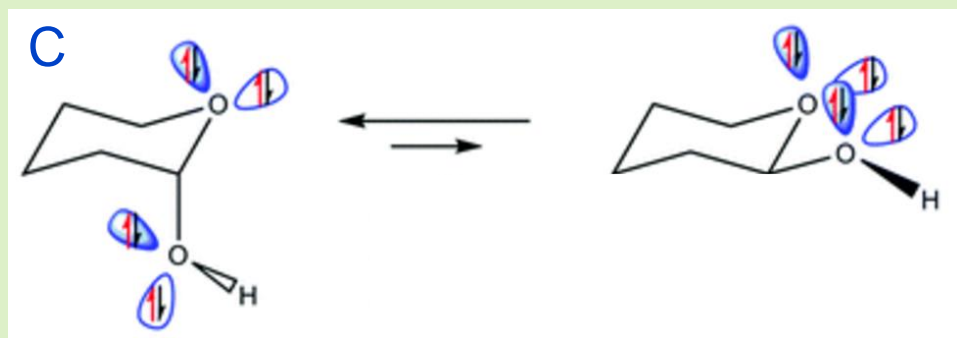
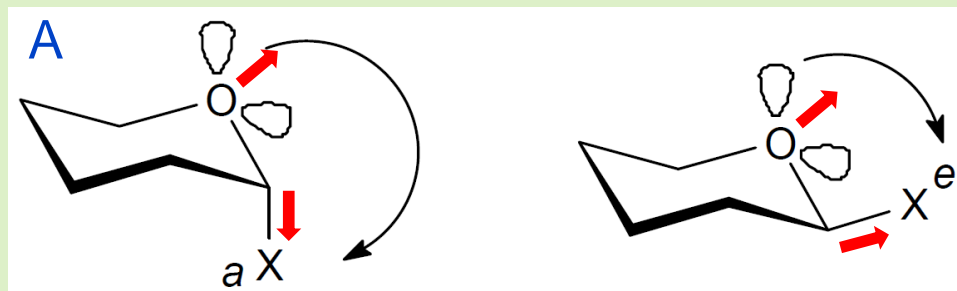
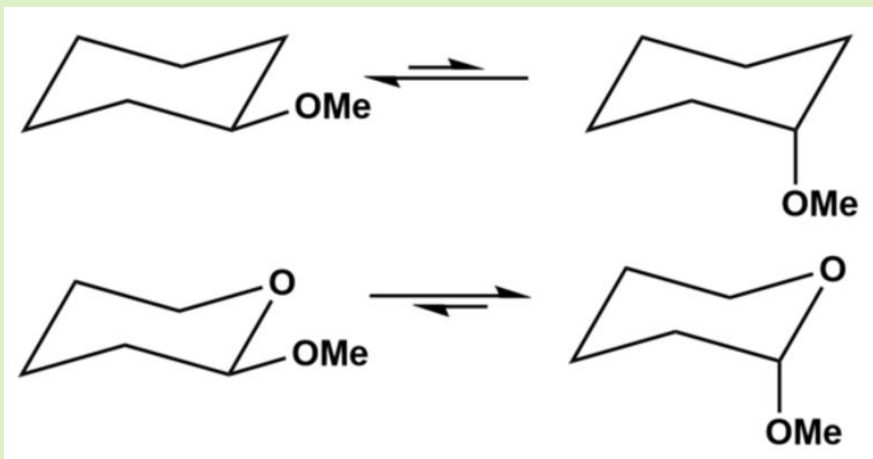
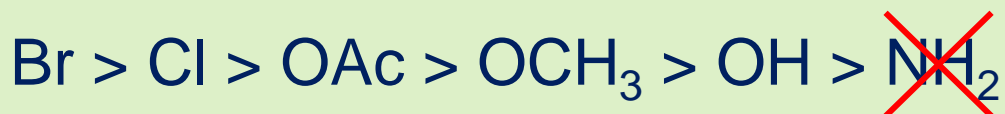
α -D-галактопираноза



β -D-галактопираноза

Аномерный эффект

48



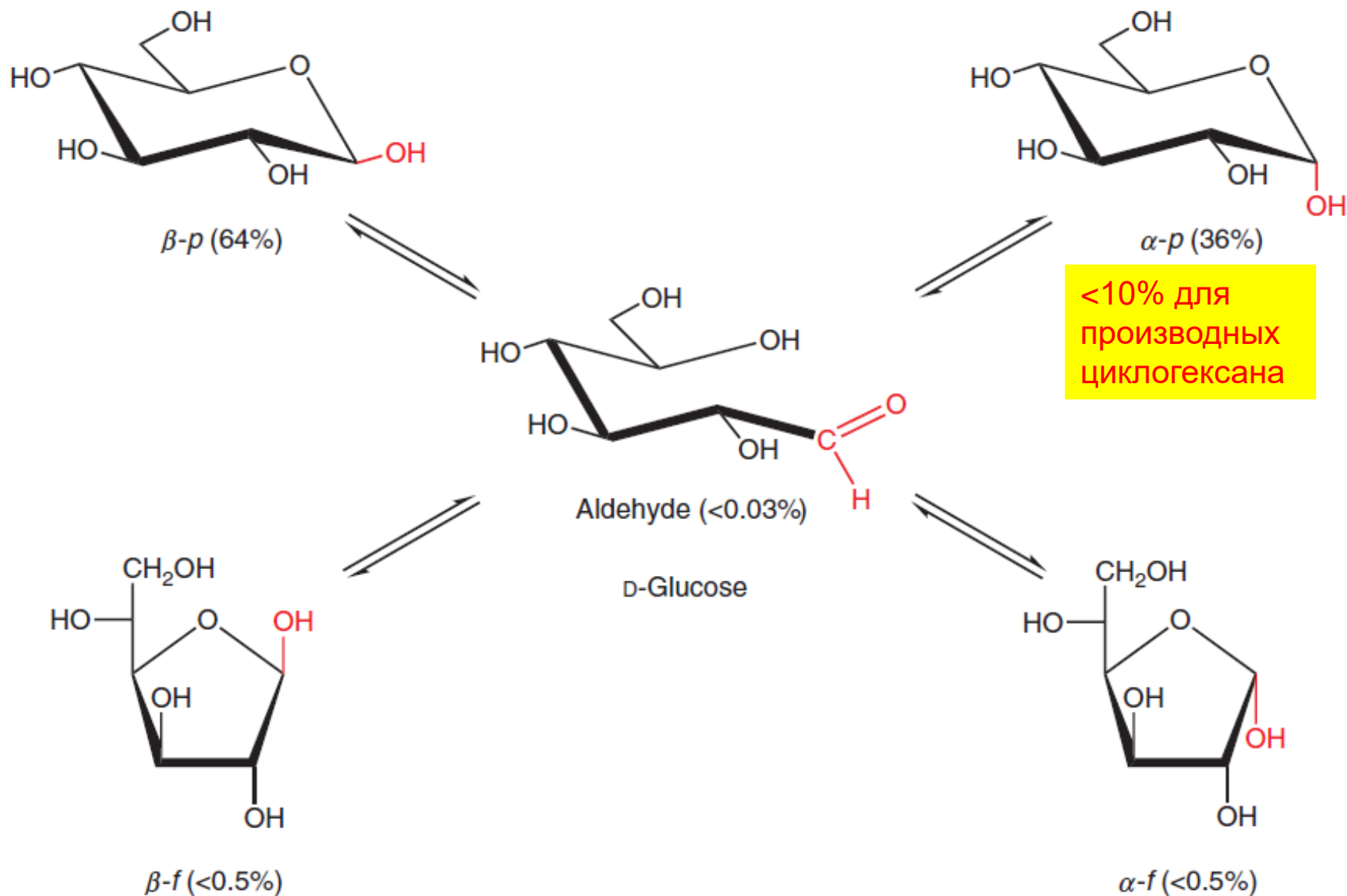
Причины аномерного эффекта:

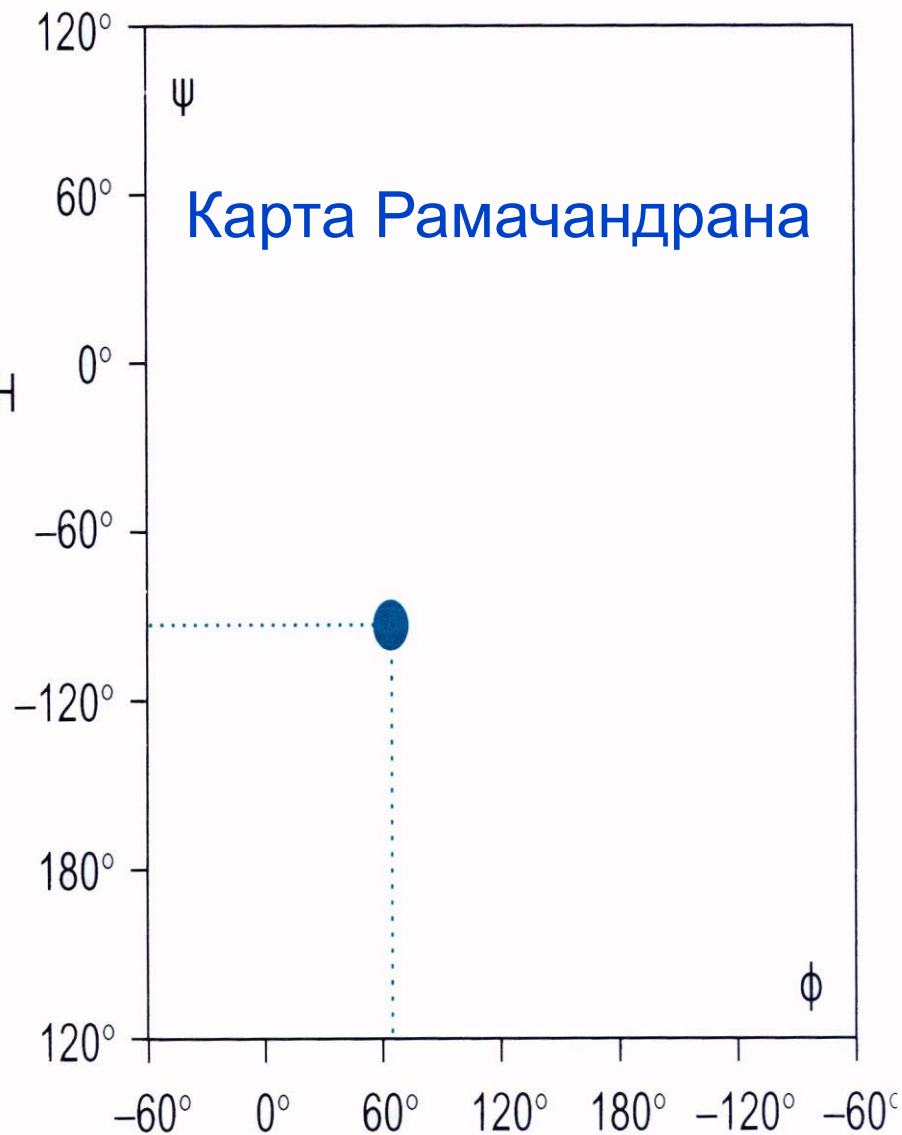
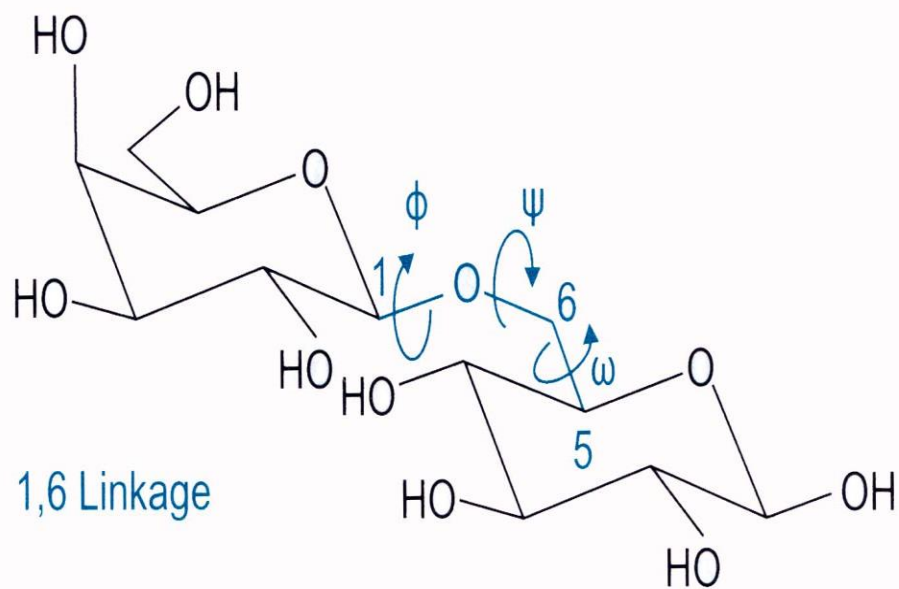
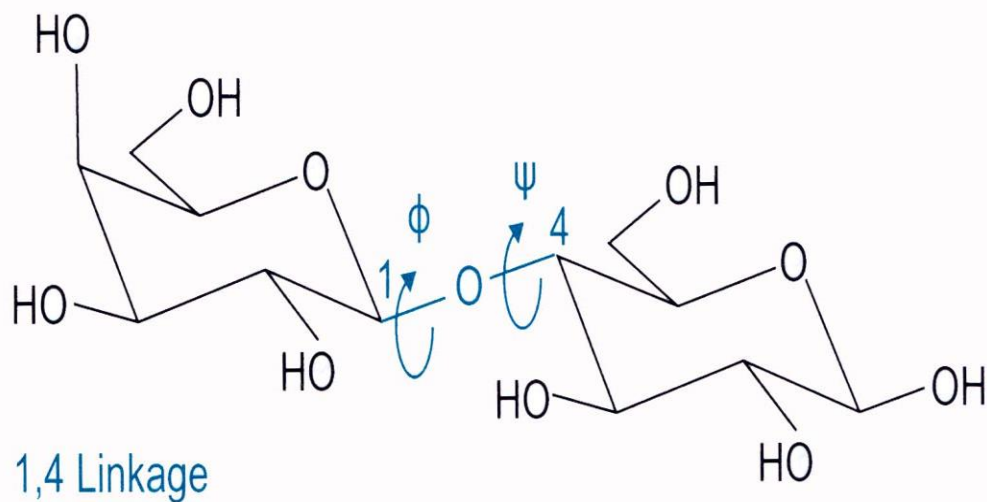
- Отталкивание диполей
- Стереoeлектронный эффект ($n-\sigma^*$ гиперконъюгация)
- Обменные взаимодействия в системах с заполненными электронными оболочками

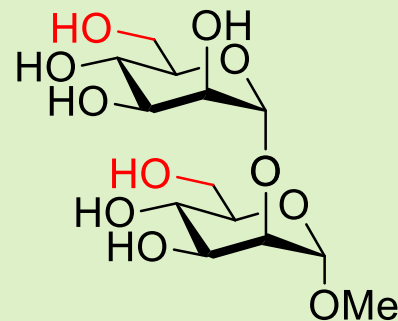
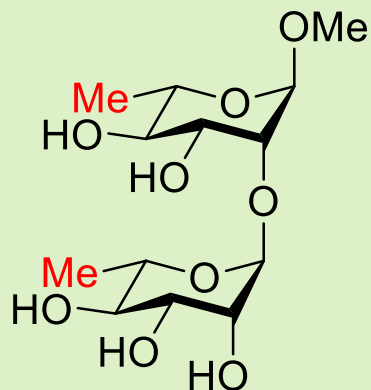
a) Y. Mo, *Nature Chem.* **2010**, 2, 666. DOI: 10.1038/nchem.721.

b) C. O. da Silva, *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 299. DOI: 10.1039/c2ob26818c.

Таутомерные формы D-глюкозы: аномеризация 49

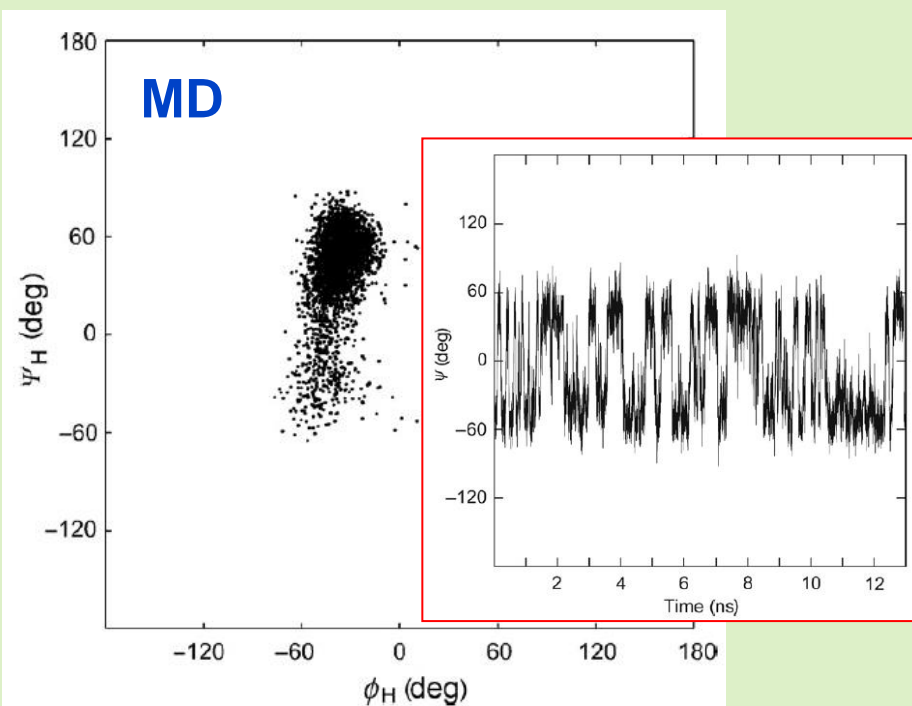
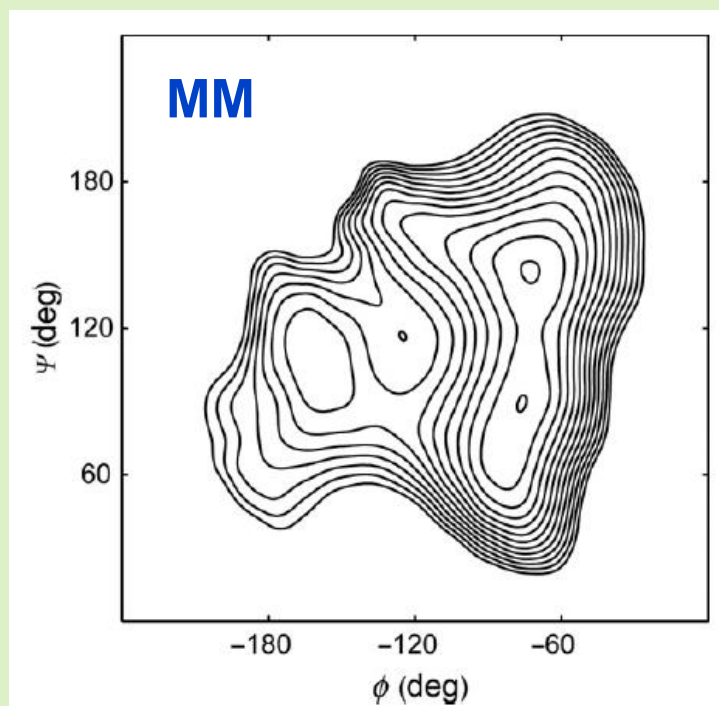






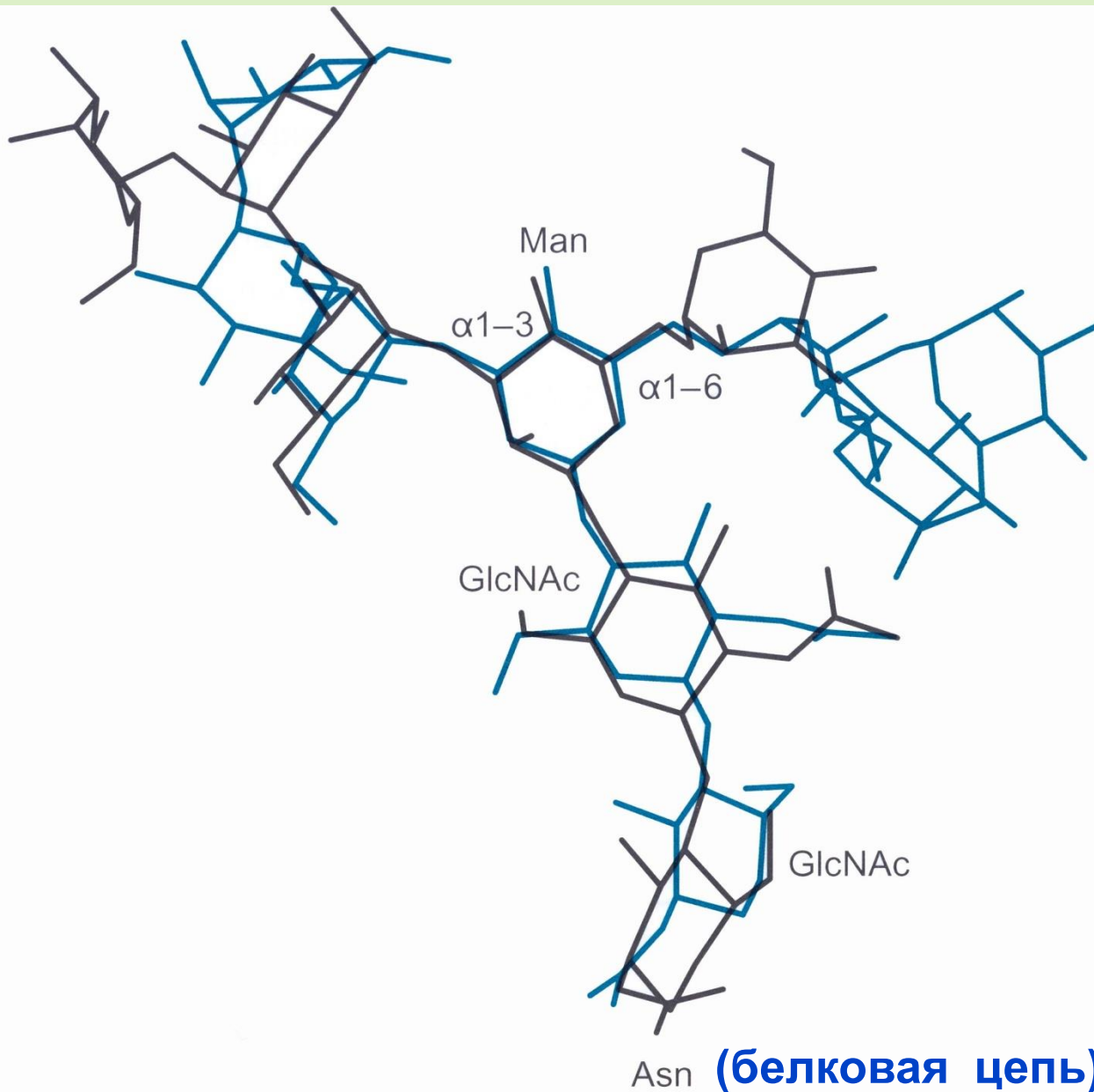
α -L-Rhap-(1 \rightarrow 2)- α -L-Rhap-OMe

α -D-Manp-(1 \rightarrow 2)- α -D-Manp-OMe



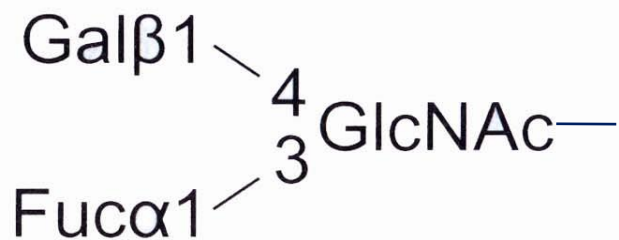
7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007, Ch. 2.03.2.3, p. 121 (1063).

Конформация коровьего участка N-цепей

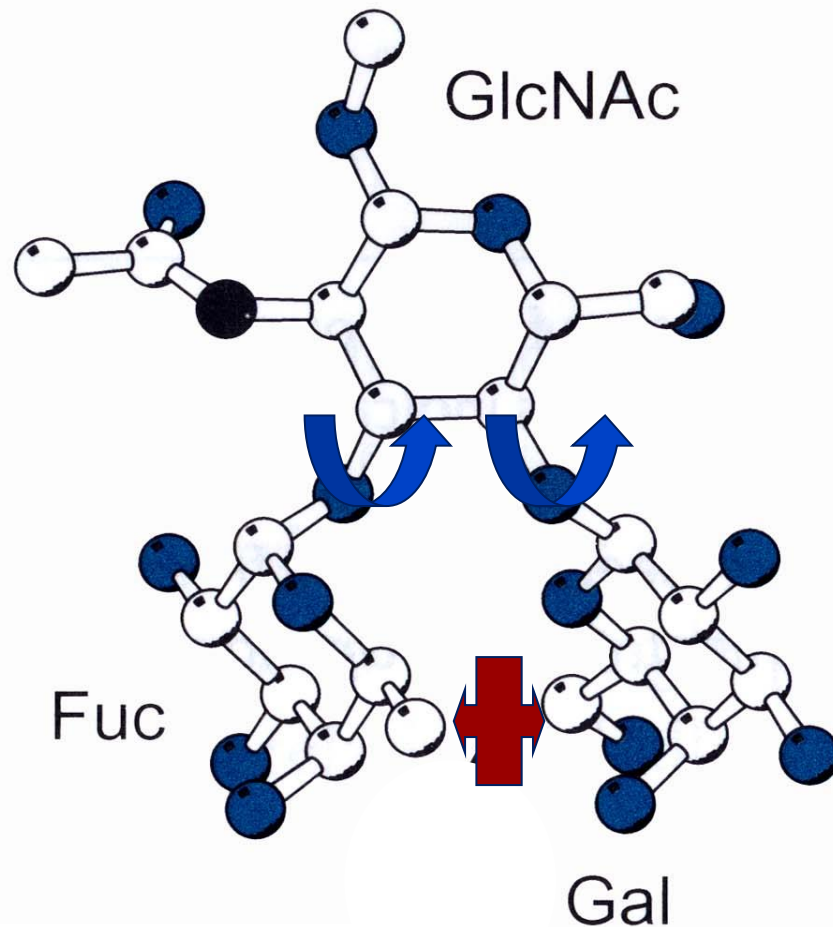


Рецепторные олигосахариды, как правило:

1) относительно жесткие ...

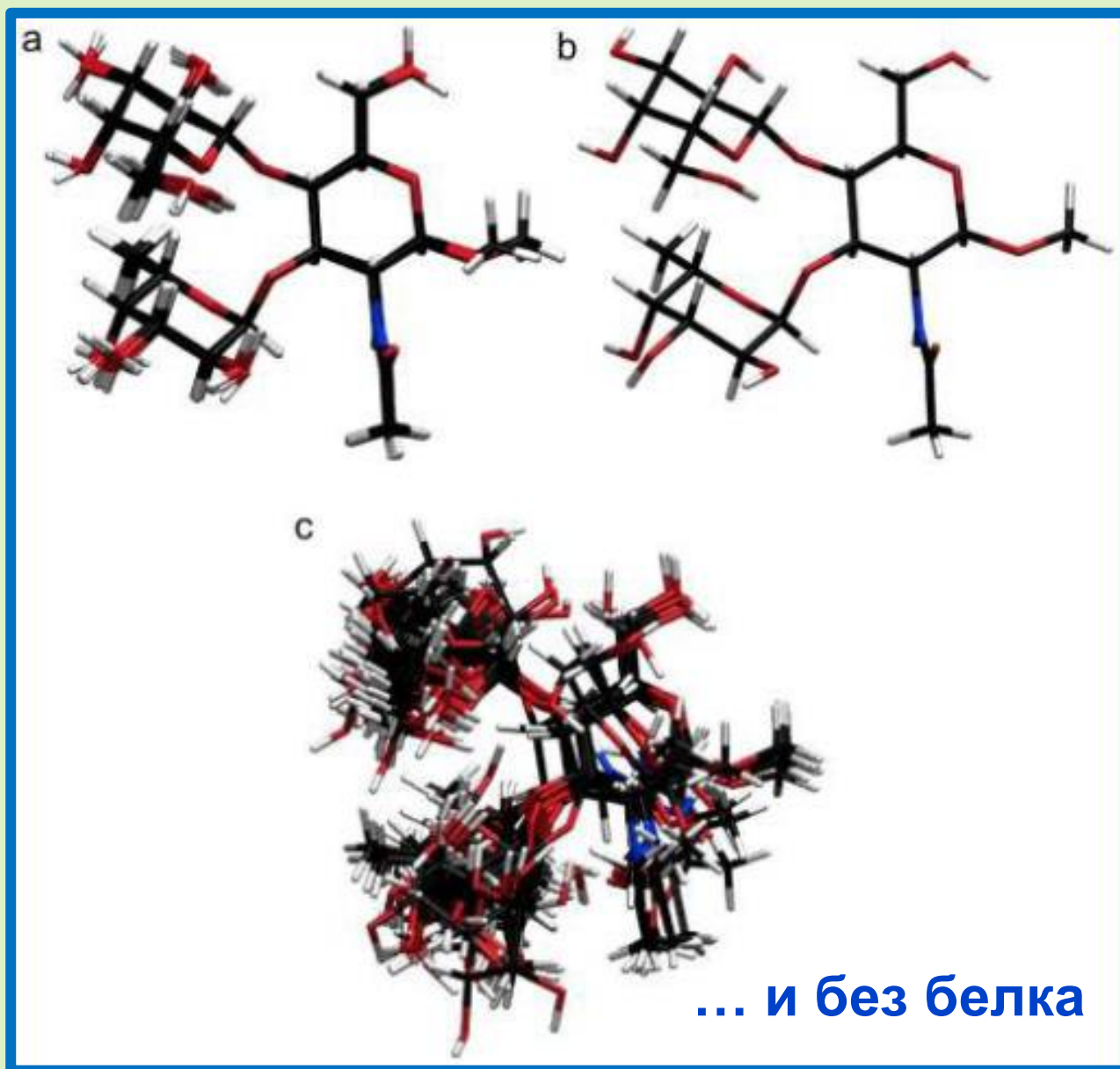


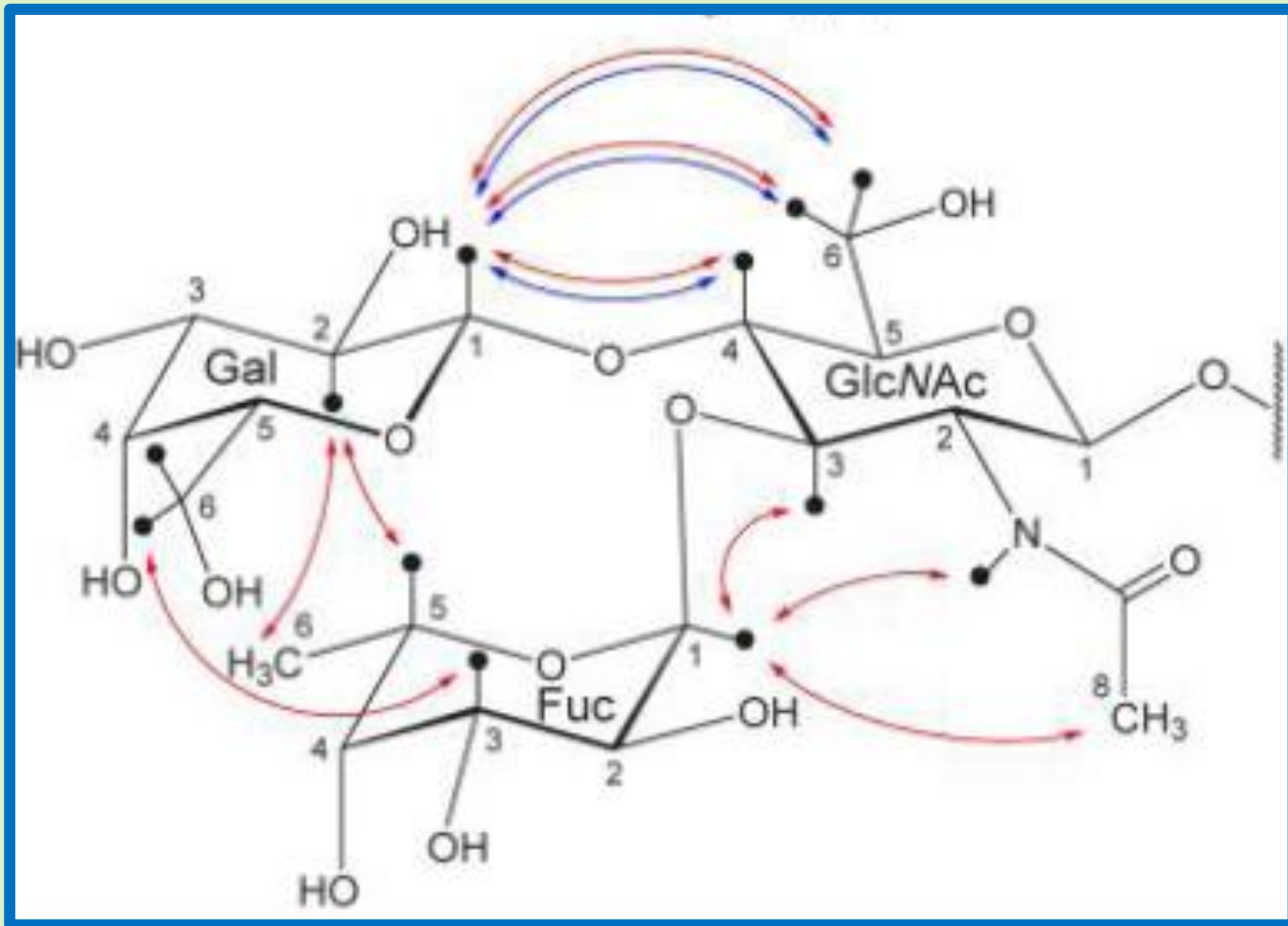
Le^x



Тот же трисахарид Le^X в комплексе с белком

54



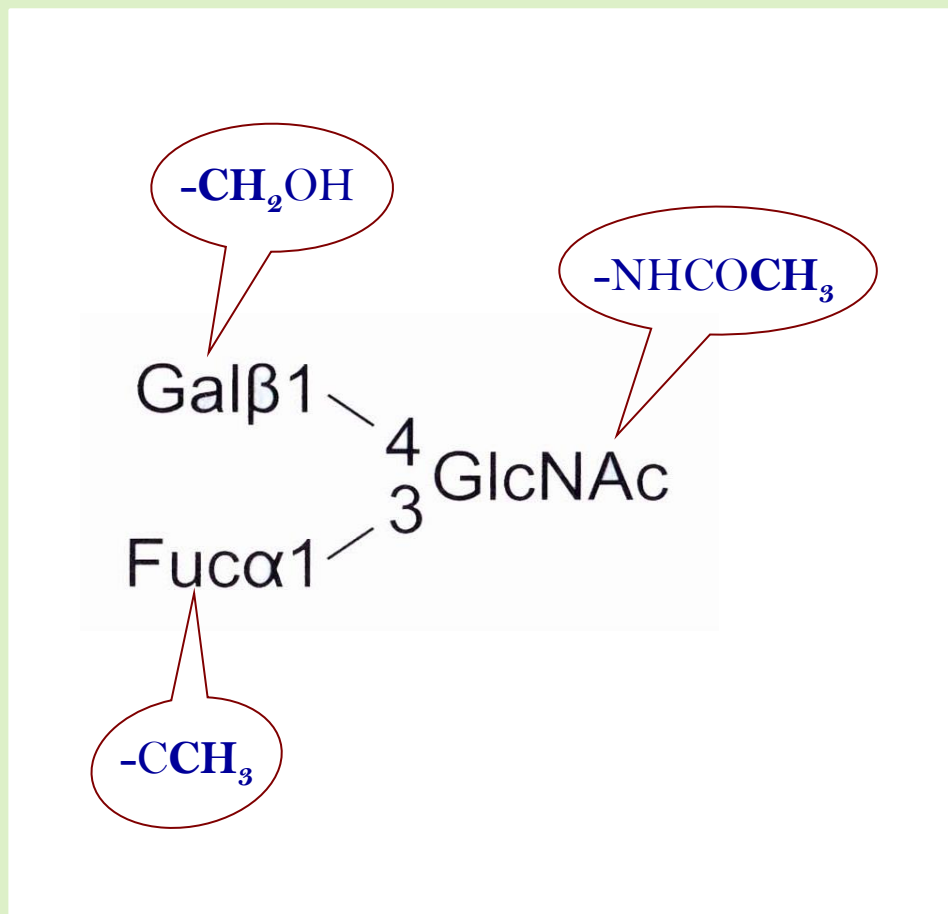


синие стрелки – в отсутствие белка

Рецепторные олигосахариды, как правило:

56

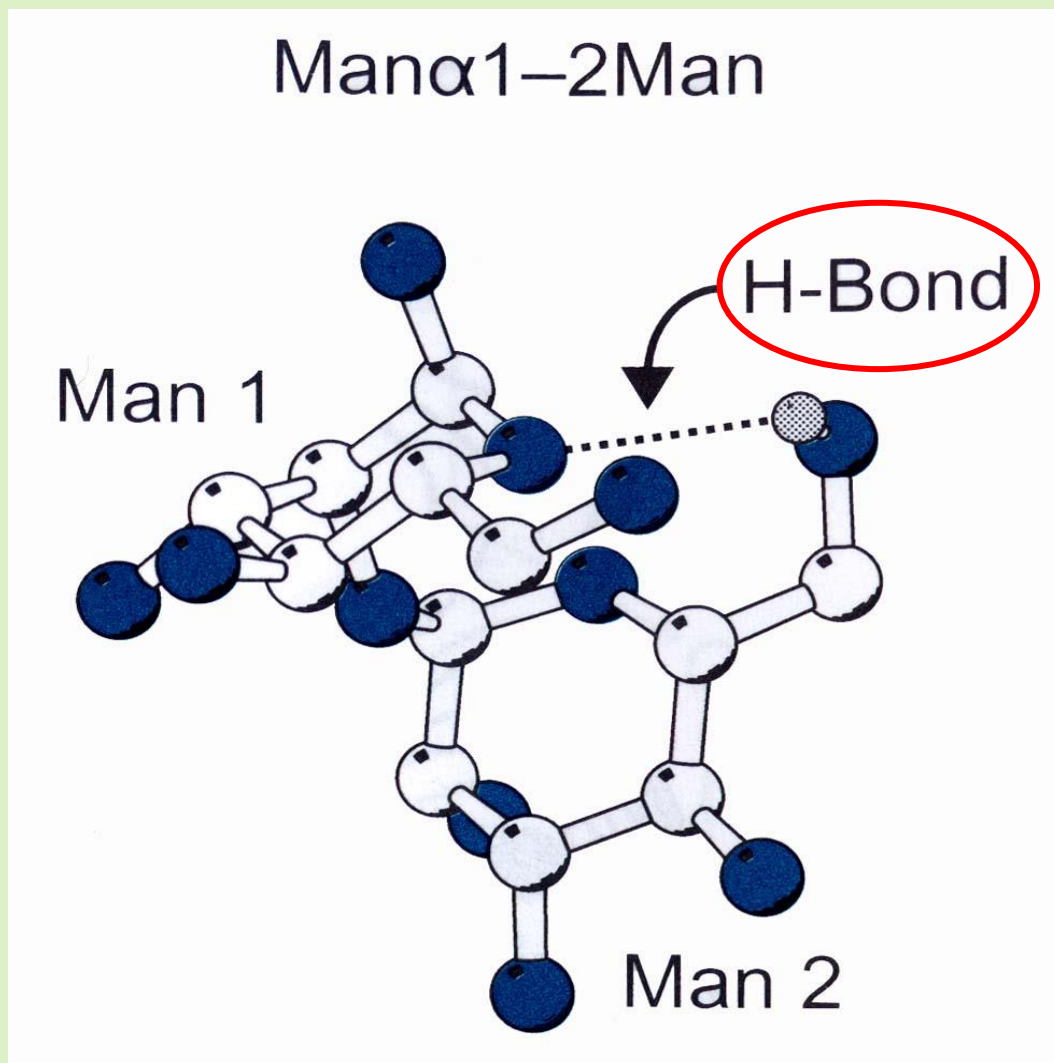
2) имеют гидрофобное “ядро” ...



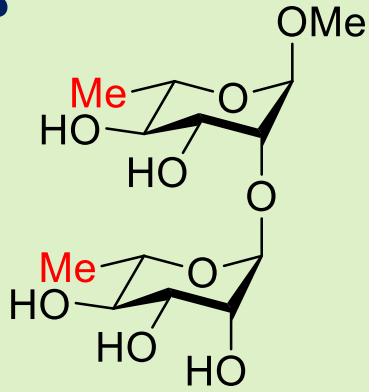
Рецепторные олигосахариды, как правило:

57

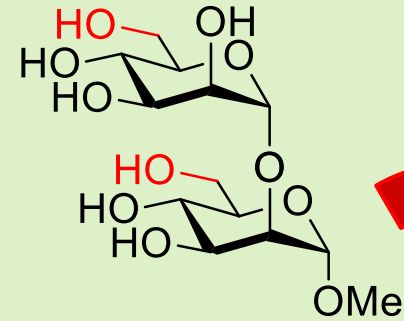
3) содержат внутримолекулярные водородные связи



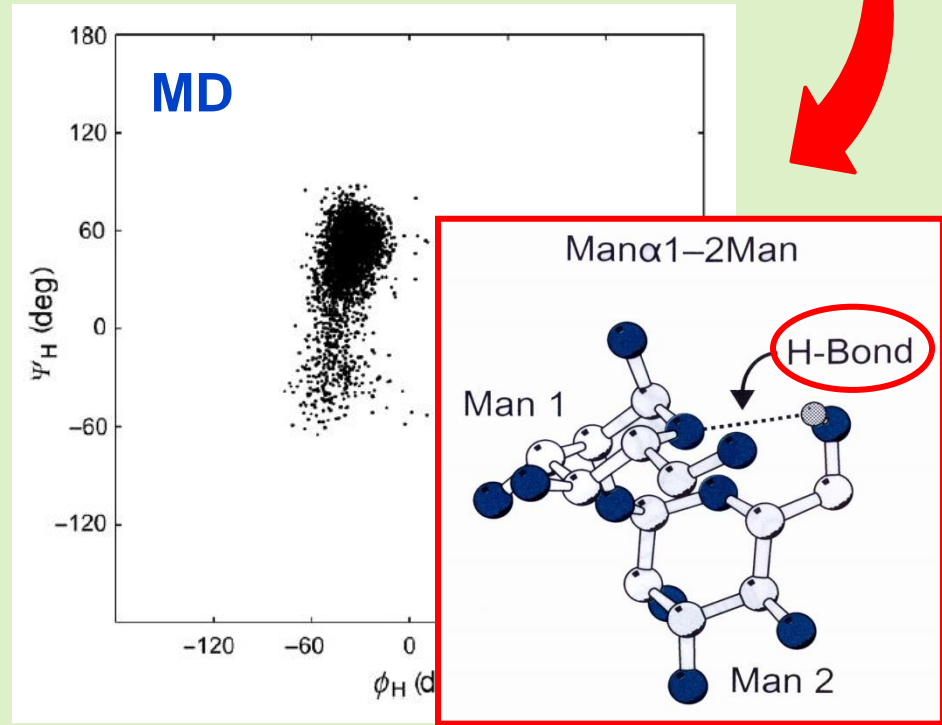
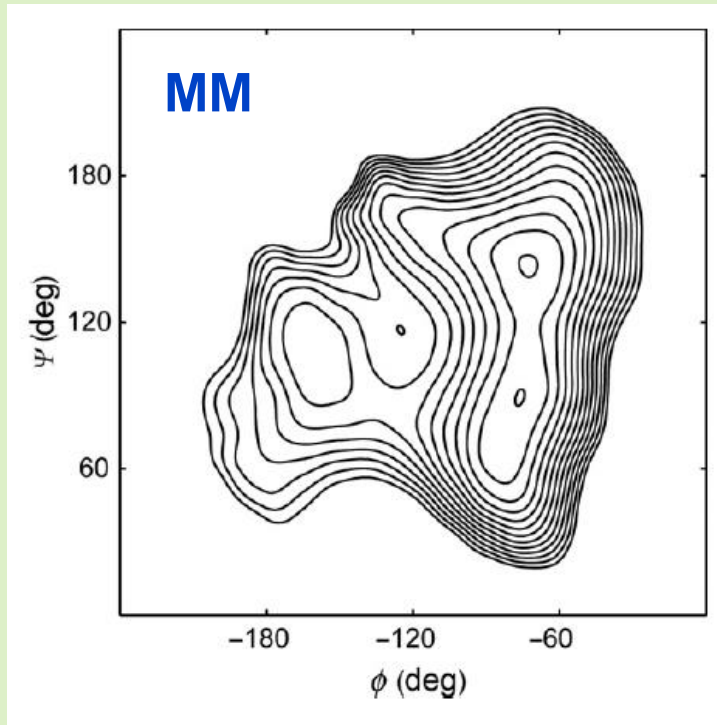
Конформации олигосахаридов: водородная СВЯЗЬ



α -L-Rhap-(1 \rightarrow 2)- α -L-Rhap-OMe

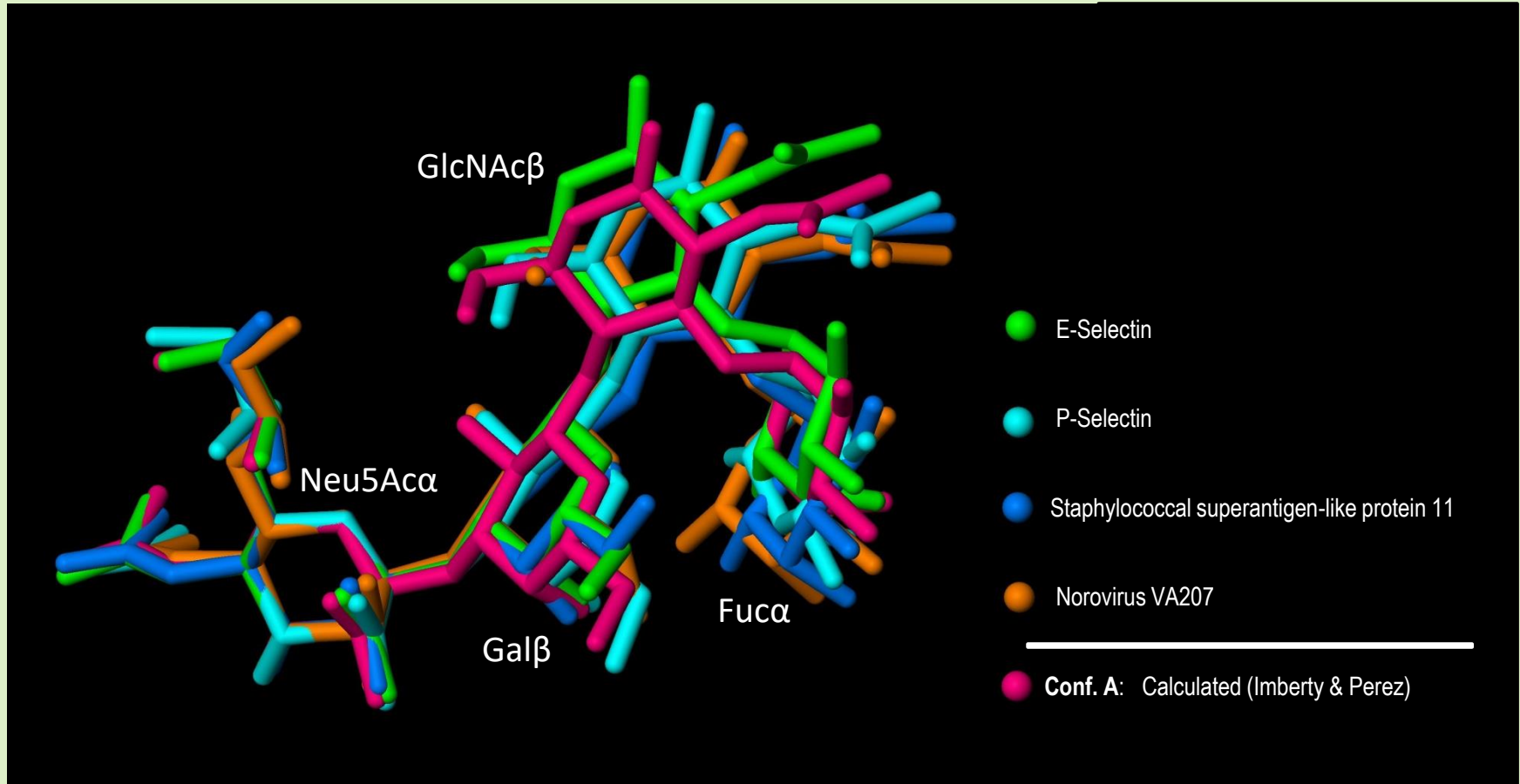


α -D-Manp-(1 \rightarrow 2)- α -D-Manp-OMe

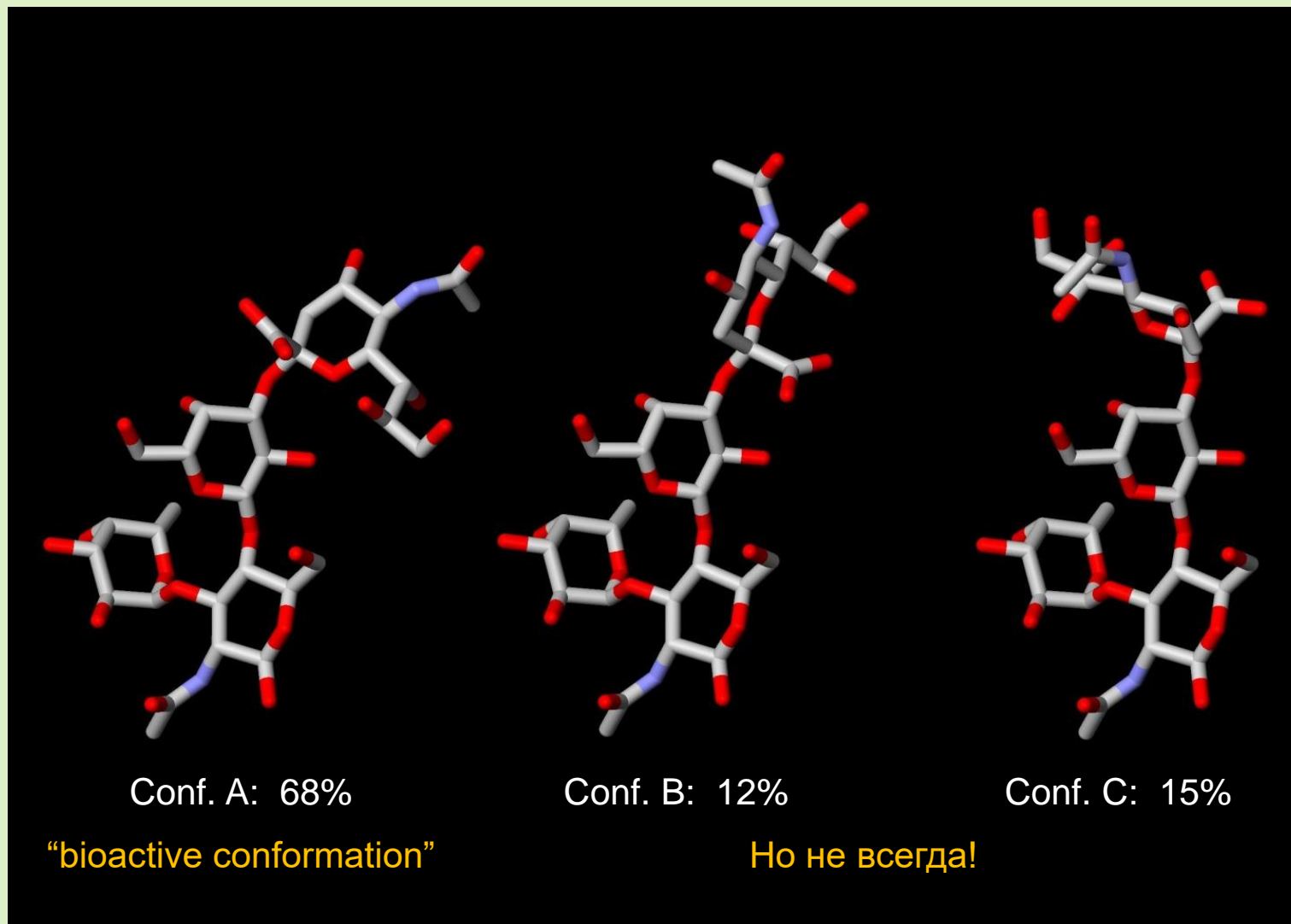


Данные PCA (комплексы с белками): конформация SiaLe^x

59



Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4(Fuca α 1-3)GlcNAc β
(SiaLe^x)



A. Imbert, S. Perez. In: *Carbohydrate mimics: Concepts and Methods*. Y. Chapleur Y. (Ed.), Wiley VCH: Weinheim, 1998; pp. 349-364.

Конец лекции 1