

MAKROLAKTON BİRLƏŞMƏLƏRİN TƏSİRİ ALTINDA LİPİD MEMBRANLARINDAN SUBSTRATLARIN SEÇİCİ KEÇİRİCİLİYİNİN TƏDQIQI

G.M. Behbudova

Azərbaycan Dövlət Bədən Tərbiyəsi və İdman Akademiyası
Tibbi-bioloji elmlər kafedrası
Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası Botanika İnstitutu
gunel.behbudova@sport.edu.az

Nəşr tarixi

Qəbul edilib: 11 yanvar 2021

Dərc olunub: 5 mart 2021

© 2021 ADBTİA Bütün hüquqlar qorunur

Annnotasiya: Amfoterisin B, mikoheptin levorin molekullarının təsiri altında kanalların yaradılması və bu kanallar vasitəsi ilə lipid membranlarından müxtəlif substratların, məs. ionların və üzvi birləşmələrin seçici keçiriciliyi təyin edilmişdir. Polienlərin iştirakı ilə kalium, natrium, kalsium ionlarını və müxtəlif üzvi, o cümlədən, sulu karbonların - riboza, arabinoza, qlükoza və saxaroza birləşmələrinin göstərilən ardıcılıqla lipid membranlar vasitəsi ilə nəql edilmə imkanı əks etdirilmişdir.

Açar sözlər: *polien antibiotiklər, mikoheptin, amfoterisin B, levorin, lipid membranları, dimetilsulfoksid, membran keçiriciliyi*

Giriş. Molekulyar biofizikasının ən əsas problemlərindən biri hüceyrə membranlarında mövcud olan nəqliyyat sistemlərinin molekulyar təşkili, qeyri-üzvi və üzvi birləşmələrin membranlardan seçici yolla nəql edilməsi, ion kanallarının yaradılması və membranlarda kanalların işləmə prinsiplərinin mexanizminin tədqiqi, membran texnologiyasının nəzəri əsaslarının yaradılması ilə əlaqədar olan geniş problemləri əhatə edir. Bioloji membranların ən mühüm xüsusiyyətlərindən biri odur ki, onlar fiziki-kimyəvi xassələrinə görə bir-birinə yaxın olan Na^+ və K^+ ionlarını seçib və membranlardan nəql etmə qabiliyyətinə malikdirlər. Fiziki-kimyəvi biologiyanın qarşısında duran ən əsas problemlərdən biri də ionların nəql etmə prosesində iştirak edən membran kompo-

nentlərini aşkar edərək onların molekulyar quruluşunu tədqiq etməkdir. Canlı hüceyrənin daxilində gedən metabolik proseslər bir-biri ilə sıx qarşılıqlı əlaqədə olduğundan membranlarda ionlar və üzvi birləşmələr üçün seçici keçiricilik mexanizmini molekulyar səviyyədə tədqiq etmək qeyri-mümkündür. Buna görə dünyanın aparıcı ölkələrində bu problem üzrə tədqiqatlar model membranları vasitəsi ilə həyata keçirilir [1, s. 54]. Yastı və qapalı bimolekulyar lipid membranlarını yaradaraq onlarda nəqliyyat sistemlərinin molekulyar quruluşunu və funksiyasını tədqiq etmək mümkün olmuşdur. Membranlarda ionlar və üzvi birləşmələr üçün seçici keçiricilik qabiliyyətinin yaradılması bəzi mikroorqanizmlərin sintez etdiyi antibiotiklərlə bağlıdır [2, s. 1029; 3, s. 337].

Son zamanlar kliniki tibbi praktikasında istifadə olunan farmakoloji preparatların təsir mexanizmindən asılı olmayaraq onların axır təsiredici effektlərinə görə bir-birindən ayırmağa cəhd göstərilir. Lakin preparatın müxtəlif təsiredici mexanizmlərini nəzərə alaraq onların bir yerdə istifadəsi üçün böyük problemlər üzə çıxarır. Hazırda belə bir tendensiya yaranıb ki, yeni dərman preparatları axtarılmalı və geniş farmakoloji xüsusiyyətlərə malik olmalıdır.

Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq bu problemin həlli yollarını tapmaq üçün əzələ hüceyrə membranlarına təsir edən farmakoloji preparatları aşkar edib və onlardan istifadə etmək məqsədi nəzərdə tutulmuşdur. Müasir elmi ədəbiyyata əsaslanaraq membranlara yüksək təsir göstərən birləşmələr antibiotik sinfinə aiddir. Antibiotiklərin arasında yüksək membranaktiv təsirə malik olan yalnız poliyen antibiotikləridir (PA) [4, s. 26]. PA-in ən va-

cib xüsusiyyəti ondadır ki, onlar membranlarda mövdud olan xolesterin molekullarına çox həssas olurlar [5, s. 2439; 6, s. 5122]. PA-in əsas həlledicisi dimetilsulfoksiddir (DMSO) [7, s. 2481].

Hər hansı bir qeyri və üzvi birləşmələrin hüceyrələrin daxilinə və yaxud xarici tərəfinə seçim yolu ilə nəql edilməsi membranlarla bağlıdır. Bioloji membranlar hüceyrənin daxilini ətraf mühitdən ayıran nazik bir təbəqədir. Membran adlanan hüceyrə orqanı elə məsələli nazik qapalı təbəqədir ki, hüceyrənin sitoplazma adlanan daxili mühitini xaricdən ayıran molekulyar quruluşda mövcud olan bir sistem kimi təsvir edilir. Membranlar hüceyrənin fəaliyyəti üçün lazım olan ionları və maddələri seçim yolu ilə nəql etmək qabiliyyətinə malikdir. Hələ əllinci illərə qədər hüceyrənin bir cinsli kütlə olduğu fikri yaşayırdı. Lakin elektron mikroskopu yaradıldıqdan sonra məlum olmuşdur ki, hüceyrənin ətraf tərəfi xüsusi təbəqə-membran ilə örtülmüşdür. Elektron mikroskopu vasitəsi ilə alınan şəkillərdə görünür ki, qeyd etdiyimiz membranın enliyi təxminən santimetrin milyonda bir hissəsini təşkil edir. Məlum olmuşdur ki, bütün membranlar lipid adlanan maddədən və zülallardan təşkil olunmuşdur. Həm lipidlər, həm də zülallar membranların daxilində müxtəlif nisbətdə və keyfiyyətdədirlər. Membranların tərkibinə polisaxaridlər də daxildir. Bioloji membranların vacib olduğunu subut etmək üçün onların orqanizm daxilində bir sıra funksiyalarını göstərmək kifayət olardı. Belə ki, membranlar müəyyən qeyri və üzvi birləşmələrin nəqliyyatını hüceyrənin daxilinə və daxildən xarici tərəfə seçim yolu ilə təşkil və tənzim edilməsində, hüceyrələrin çoxalmasında, onların differensiasiyasında, adqeziyasında və bir-birlərini tanımasında, nazik bağırsağın divarlarında yerləşən membranlar müxtəlif qida maddələrin qana sovrulmasında və onların həzm prosesində fəal iştirak etməsində, skelet və ürək əzələlərin yığılmasında və boşalmasında, elektrik impulsların yaranmasında və sinir telləri ilə ötürülməsində, hüceyrənin fəaliyyəti üçün lazım olan qədər elektrik və kimyəvi enerjinin yaranmasında və saxlanılmasında, göz torlarında yerləşən və işığa həssas olan fotoreseptor membranları, günəş enerjisinin elektrik ener-

jiyə çevrilməsində, xloroplast və mitoxondri membranlarında fotosintez prosesinin təşkil olunmasında, patoqen mikroorqanizmlərin tanınmasında və məhv edilməsində olan əsas funksiyaları qeyd etmək olardı. Membranların ümumi funksiyasına baxmayaraq hüceyrə daxilində müxtəlif orqanların hüceyrə membranları öz quruluşu və tərkibi ilə bir birindən fərqlənir. Membranların molekulyar quruluşunu təyin edən əsas tərkib hissəsi lipidlərdir. Lipidlər öz kimyəvi quruluşuna və fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərinə görə polyar molekullardır. Onların bir hissəsi suda, o biri hissəsi isə yağda həll olunur. Lipidlərin yağda həll olunan hissələri bir-biri ilə birləşib bimolekulyar şəkildə nazik təbəqə əmələ gətirir. Membranların daxilində olan başqa maddələr isə bu qatın içərisində hələ tam müəyyən olunmamış qaydada yerləşir. Yaranan bimolekulyar lipid membranlar vasitəsi ilə ionların və üzvi birləşmələrin seçim keçirici xüsusiyyətlərini tədqiq etmək üçün imkan yaranır [8, s. 67].

Məlumdur ki, orqanizmə qida vasitəsi ilə daxil olan üzvi birləşmələr, mineral duzlar, bioloji aktiv maddələr, hormonlar, fermentlər, vitaminlər, antibiotiklər ilk təsirini hüceyrə membranlarına göstərirlər və onlarla qarşılıqlı əlaqə yaradırlar. Bu da məlumdur ki, membranların üzərində çoxsaylı məqsədyönlü reaksiyalar baş verir. İon kanallarının fəaliyyətinə müxtəlif substratlar təsir göstərir. Ən yüksək bioloji təsirə malik olan substratlardan antibiotiklər sinifinə aiddir. Bu sinfi təmsil edən əsas nümayəndələrdən biri amfoterisin B, nis-tatin, mikoheptin və levorindir. PA-in molekulları hidrofil və hidrofob hissələrdən təşkil olunmuşdur. Hidrofil hissəsi amin, karboksil, hidroksil və karbonil qruplarından təşkil olunmuşdur. Poliyen molekulanın hidrofob hissəsi isə xromoforla təmsil olunur və onun tərkibinə bir neçə ikiqat rabitələr daxildir.

Tədqiqat metodları. PA-in membranlara təsirini molekulyar səviyyədə tədqiq etmək üçün süni membranlardan istifadə olunur. Bimolekulyar lipid membranları (BLM) süni membranların əsas təmsilçisidir. Onlar iri və xırda buynuzlu heyvanların beyin toxumalarında mövcud olan fosfolipidlərdən hazırlanır. Teflon materialından hazırlanmış stəkanın boş-

luq hissəsində lipid membranların yaradılması əks etdirmək olar. Lipid membranları bimo-lekulyar şəkildə alınır və su fazasını iki hissəyə ayırır. Beləliklə, canlı hüceyrənin analogi forması yaradılır. BLM vasitəsi ilə üzvi və qeyri-üzvi birləşmələrin membranlardan keçiricilik mexanizmini molekulyar səviyyədə tədqiq etmək imkanı yaradılmışdır. BLM-i əhatə edən suya müxtəlif elektrolitlər əlavə etməklə onların tərkibini dəyişmək mümkün olur. Hüceyrə membranlarını və BLM-i müqaisə etdikdə görmək olar ki, bunlar bir çox parametrlərinə görə bir-birlərindən heç də fərqlənmirlər: həcminə, qalınlığına, üst sətinə, su molekullarının keçiricilik əmsalına, sükut fərq potensialına görə və s. Lakin BLM-in elektrik müqaviməti $10^6 - 10^7$ dəfə hüceyrə membranlarının müqavimətindən üstündür. Elə bu xüsusiyyətə görə BLM-da nəqliyyat prosesləri molekulyar səviyyədə tədqiq etmək mümkün olmuşdur və bu məsələ lipid membranlar vasitəsi ilə həyata keçirilmişdir. Lipid membranları öz fiziki-kimyəvi parametrlərinə görə hüceyrə membranlarına uyğundur və bir sıra bioloji membranların funksiyalarını həyata keçirmək qabiliyyətinə malikdirlər, xüsusən ionların və üzvi birləşmələrin keçirilməsində. Əzələ toxumalarından biokimyəvi üsul ilə təmiz halda alınmış fosfolipid məhlulunun az bir hissəsi teflondan hazırlanmış istəkanın boşluğuna əlavə edilir və beləliklə, bu boşluqda lipid membranların yaranması həyata keçirilir. Membranların əmələ gəlməsi mikroskop və elektrik quvvətləndirici qurğu vasitəsi ilə təyin edilir. Membranlar su məhlulunu iki hissəyə ayıraraq ionların və üzvi birləşmələrin membranların bir tərəfindən o biri tərəfinə keçməsinə imkan yaradır. Polien antibiotiklər dime-tilsulfoksid (DMSO) məhlulunda həll olunurlar və membranlara molekulyar formada çatdırılır.

Nəticələrin təhlili. İkiqat lipid membranlarının üzərində aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, PA-ri membranlarından praktiki olaraq keçmir və yaxud uzun müddətdə çox az sayda keçə bilər. Ümumi fosfolipidlərdən təşkil olunan lipid membranlarından PA üçün ke-

çiricilik əmsalı $10^{-8} - 10^{-11}$ sm/san-yə bərabərdir.

PA-nin membran və məhlul arasında paylaşma əmsalı xolesterinin qatılığında asılıdır və lipid: xolesterin 20:1 nisbətində olan zaman bu göstərici $10^4 - 10^5$ arasındadır. PA-ri bir xüsusiyyətə malikdirlər - onlar membranın hər iki tərəfində olduqda membranların ion, su, qeyri elektrolitlər və üzvi maddələr üçün keçiriciliyini kəskin artırır. Göstərilib ki, membranların keçiriciliyinin PA-nin qatılığında asılılığı 4-15-ci proporsional dərəcədə artır və bu dərəcə kanalları əmələ gətirən PA-ri molekullarının strukturlarından asılıdır [9, s. 400]. Müəyyən şəraitdə PA-ri membranın bir tərəfindən keçiriciliyi effektiv dərəcədə artır bilər, məs: membran əmələ gətirən məhlulda fosfolipidlərin qatılığını 2 dəfə azaldarkən (10 mq/ml heptanda). Bu halda membran keçiriciliyinin amfoterisin B-nin qatılığında asılılığı antibiotikin qatılığının 4-cü proporsional dərəcəsində alına bilər. Membran keçiriciliyinin PA-nin qatılığında kəskin asılılığı vardır. Bu da belə bir fikrin formalaşmasına imkan verir ki, ion keçiriciliyi membranlarda oliqomer strukturlu poliyen kanallarının əmələ gəlməsi ilə bağlıdır. Hər bir məsamə-kanal membranın müxtəlif tərəflərində cəmləşən iki yarımməsamədən ibarətdir.

Amfoterisin B kanalının molekulyar modelindən görünür ki, kanalın daxili boşluğu lakton həlqəsinin hidrofil zənciri ilə əmələ gəlir [9, s. 400]. PA-nin hidrofob tərəfi ilə lipid membranlarının sterinləri ilə qarşılıqlı əlaqəlidir. Nəqləyici məsamə kanalın əmələ gəlməsi antibiotik molekulunun OH qrupları arasında hidrogen rabitəsinin mövcud olduğu zaman yarım məsamələrin birləşməsi baş verir və tam kanal yaranır. Membranların seçici keçiriciliyi üçün cavabdeh sistem PA molekulunun hidrosil və karbonil qruplarından təşkil olunmuş hidrofil zəncirində cəmləşib. Kanalın modelinə müvafiq [10, s. 1794; 11, s. 18266] kanal boşluğunu başdan-başa örtən hidrosil qrupları kanalın daxili divarına müsbət potensial yönəldir. Bu zaman suyun dipolları kanalda elə istiqamətlənir ki, kanalın daxilində kationlara nisbətən anionların hidratasiyası sərfəli olur. Məsamələr su molekullarının oriyentasiyası OH dipolları ilə yönəldilmiş elektrik sahəsində pol-

yarıziyanın nəticəsi kimi qiymətləndirmək olar. Təcrübələr göstərdi ki, amfoterisin B və nistatin üçün kanalda OH qruplarının sayı bərabərdir və seçici keçiricilik təxminən eynidir və başlıca olaraq anionlar keçirilir. Hidroksil qruplarının sayı azalanda və ya onlar karbonil (C=O) qruplarla əvəz olunanda mikoheptində olduğu kimi - anion-kation selektivliyi təxminən bərabərləşir. Levorində mikoheptinə nisbətən bir OH qrupla azalır və membranların seçici keçiriciliyi ideal kation keçiriciliyinə dəyişir. Beləliklə C-OH və C=O dipolları qarşılıqlı münasibəti kanalın keçiricilik və aktivliyini təyin edən başlıca parametrləridir. PA-ri membranın iki tərəfinə ayrılıqda yeridilərkən hibrid kanalların əmələ gəlməsinə nail olablər. Membranın iki və yaxud bir tərəfində "təmiz" amfoterisin B və levorin antibiotiklərindən yeridilirsə onda bu zaman təmiz və yaxud qarşılıqlı ion kanalları əmələ gəlir. Qarşılıqlı ion kanalların seçici keçiriciliyi amfoterisin B molekulları ilə müəyyən edilir. Yaranmış qarışıqlı ion kanalların elektrik keçiriciliyi isə amfoterisin B və levorinin təcrid olunmuş kanallarının keçiriciliyi arasında yerləşir. Amfoterisin B üçün kanalın effektiv diametri - 0,8 nm, kanalın orta keçiriciliyi 5-10 pS təşkil edir. Qramisidin kanalının diametri 0,4 nm, kanalın keçiriciliyi 35-250 pS-ə bərabərdir. Diametri 0,5 nm olan alametisin kanalının keçiriciliyi 5000 pS-dir. Yuxarıda göstərilən məlumatlardan görünür ki, vahid kanalların keçiriciliyi kanalların diametrləri ilə əks mütənəsbətdir. Bütün bunlardan belə nəticəyə gəlmək olar ki, antibiotiklərin membrana və ionların kanallara daxil olmasına diffuzion məhdudiyət əhəmiyyətsizdir. Lakin membranlarda polien kanalları çox ləng toplanır. Stasionar keçiriciliyin yaranma müddəti təxminən 40 dəqiqəyə bərabərdir. Kanalların dağılması daha ləng gedir. Kanalların yığılma sürəti sulu məhlulda DMSO və PA-nin və membranda sterinin qatılığı artarkən yüksəlir. Poliyen kanallarının yığılması yəqin ki, sulu məhlullarda PA molekullarının assosiasiyalaşmış komplekslərinin formalaşması ilə bağlıdır. Belə düşünülür ki, membrana antibiotiklər oliqomer kompleks şəkilində daxil ola bilərlər. Hər PA üçün bu assosiasiyalaşmış komplekslərin öz ölçüsü var. Membranda keçirici oliqomer

kompleksin əmələgəlməsindən sonra polien kanal membranının daxilində avtonom dağılma-ya meyillidir və kanal qeyri-keçici hala keçir və kanalın tam dağılması ilə nəticələnir. Poliyen kanallarının fiziki kimyəvi xüsusiyyətləri sulu-uzlu məhlullarda DMSO-nun 0,1%-1% qatılığında öyrənilmişdir. Bundan əlavə aşkar edilmişdir ki, dəriyə DMSO-nun 50%-li məhlulunu aplikasiya edəndən sonra bioloji mayelərdə paylaşır. Cədvəl 1-də DMSO-nun bioloji mayelərdə paylanması göstərilib.

Cədvəl 1.

1 qr DMSO məhlulun bioloji mayelərdə paylanması

	1 saat sonra	5 saat sonra	24 saat sonra
Qan zərdabı	4,5 ± 2,6	5,9 ± 2,2	1,8 ± 0,6
Ağız suyu	17,2 ± 7,9	5,2 ± 1,7	1,9 ± 0,5
Sidik	9,9 ± 1,3	11,2 ± 3,4	6,3 ± 2,7
Sinosial maye	-	1,6 ± 0,1	-

Bioloji mayelərdə DMSO-un konsentrasiya mkg/ml ölçüsündə təyin olunub.

DMSO-nun hüceyrələrə və lipid membran sistemlərinə daxil edilməsi kanalların keçiriciliyinə o qədər təsir etmir. DMSO molekulların özləri membranlardan keçə bilərlər. Membranların DMSO və bəzi qeyri-elektrolitlər üçün lipid membranların keçiriciliyi tədqiq olunmuşdur. Bəzi maddələr üçün müqayisədə bu məlumatlar cədvəl 2-də göstərilib.

Cədvəl 2.

Yağ-su sistemində bəzi maddələr üçün diffuziya etmə və paylanma əmsalı

Birləşmələrin adı	Molekulların kütləsi	Diffuziya əmsalı $10^5 \text{sm}^2/\text{san}$	Paylanma əmsalı
Su	18, 00	26,1	-
DMSO	78, 13	7,43	0,0030
Asetil-solisil turşusu	300, 26	2,98	1,78
Sidik cövhəri	60, 06	1,05	0,0015
Qliserin	92, 09	0,80	-

Tədqiqatlar göstərdi ki, DMSO molekulu polien kanallarının yığılma sürətini təxminən

10 dəfə artırır və uzun müddət ərzində kanalın keçirici halda qalmasını stabilləşdirir. Kanalların keçirici halda olma vaxtına polien molekullarının polyar qrupları təsir edir. Polien kanalın girişində yerləşən polyar amin və karboksil qrupların elektrik yüklərini yoxa çıxartsaq onda bu zaman kanalın keçirici halda olan vaxtı əhəmiyyətli dərəcədə azalır.

PA-nin köməyi ilə membranlardan tək ionların deyil, həmçinin üzvi maddələrin daşınması həyata keçirilir [12, s. 10559]. Məməlilərin hüceyrələrinə ionların və substratların daşınma sistemlərinin axtarışı molekulyar biokimyayın və biofizikasının ən vacib vəzifələrindən biridir ki, bu da insanın "gen terapiyası" proqramı çərçivəsində aparılır. Nuklein turşularının molekulları mənfi yüklənib və müsbət yüklənmiş PA-nin köməyi ilə nuklein turşularının molekullarında elektrik yükü ekranlaşdırmaq və onların hüceyrələrə daşınmasını asanlaşdırmaq mümkün olur. Bu yaxınlarda müsbət yük daşıyan amfoterisin B-nin törəməsi olan 3-diantilaminopronilamidin (AMA) köməyi ilə oliqanukleotidlərin məməlilərin hüceyrələrinə daşınma sistemini yaratmaq mümkün olmuşdur [10, s. 1794]. Membranı əhatə edən suyun hər iki tərəfinə çox az miqdarda PA-in birini əlavə edərək membranlarda tək ion kanallarının yaranmasını müşahidə etmək olur. İon kanalları iki əsas vəziyyətdə mövcud ola bilər – açıq və bağlı. Kanallar açıq vəziyyətdə olan zaman ionların axını baş verir və onların membranın bir tərəfindən o biri tərəfinə keçirilməsi və nəql edilməsi müşahidə olunur. Kanalın hansı

ionlar üçün seçim keçiriciliyi mövcud olduğu kanal yaradan molekulların kimyəvi quruluşundan asılıdır. Belə ki, amfoterisin B, nistatin və mikoheptin molekulların təsiri altında membranlarda kanallar yaranır və tək valentli mənfi elektrik yük daşıyan ionlar üçün axın baş verir (flor, xlor, brom, yod) və membranların elektrik keçiriciliyi artır. PA-lər sinfini təmsil edən başqa bir qrup antibiotiklər isə – trixomisin, kandisidin və levorin lipid membranlarına təsir edən zaman onlarda vahid kanallar yaranır və bu kanallardan tək valentli müsbət yük daşıyan ionların keçirilməsinə imkan verir. Bu ionlar xüsusən qələvi metallar qrupuna aiddir – litium, natrium, kalium, rubidium və sezium. Membranları əhatə edən su məhlulunda PA-in konsentrasiyasını tədricən artıran zaman membranların elektrik keçiriciliyi də qeyri-proporsional dərəcədə artmağa başlayır. Mikoheptin və levorin antibiotiklərin konsentrasiyaları artdıqca membranların keçiricilik qabiliyyəti də kəskin sürətdə artır. Burada əsas məsələlərdən biri də odur ki, yaranan ion kanallarının daxili diametrini təyin etməkdir. Məlum olmuşdur ki, polien kanallar vasitəsi ilə nəinki elektrik yük daşıyan ionlar üçün, hətta neytral molekullar üçün də keçiriciliyi artırmaq mümkündür. Bu təcrübələr kanalın daxili diametrini ölçmək üçün imkan yaradır. Cədvəl 3-dən aydın görünür ki, su, sidik, asetamid, qliserin, riboza, arabinoza və qlukoza molekulları amfoterisin B yaratdığı kanallardan sərbəst keçə bilər

Cədvəl 3.

Amfoterisin B molekullarının təsiri altında membranlarda su və qeyri elektrolitlər üçün keçiricilik əmsalinin təyini

Qeyri- elektrolitlər	Molekulların diametri, Å	Amfoterisin B (M) = 0		Amfoterisin B (M) = 10 ⁻⁶	
		Membranların sayı	P _d sm·san ⁻¹ ·10 ⁴	Membranların sayı	P _d sm·san ⁻¹ ·10 ⁴
H ₂ O		7	10,8±2,4	11	18,1±2,4
Sidik	1,8	4	0,05	4	10,4±0,9
Asetamid	2,5	3	0,83±0,17	4	5,48±1,42
Qliserin	3,1	2	0,05	5	3,28±1,12
Riboza	3,6	-	-	5	0,61±0,16
Arabinoza	3,8	2	0,05	4	0,53±0,15
Qlyukoza	4,2	3	0,05	8	0,14±0,02
Saxaroza	5,2	3	0,05	13	0,09

Saxaroza (disaxarid) molekullarını amfoterisin B kanallarından keçirmək qeyri-mümkün olur. Beləliklə, polien kanalları vasitəsi ilə monosaxaridlərdən tutmuş su və sidik molekullarına qədər membranlardan qeyd edilən birləşmələr üçün keçiricilik parametrlərinin artmasına imkan yaradır. Bu da idmançılar üçün ən vacib problemlərdən biridir. Orqanizmə fiziki yük verən zaman monosaxaridlərə qarşı orqanizmin tələbatı artır və polienlərin vasitəsi ilə tez bir zamanda onları əzələ hüceyrələrinə çatdırılması məsələsi həll oluna bilər. Məşq və yarış zamanı zülalların intensiv şəkildə parçalanması müşahidə olunur, parçalanma nəticəsində sidik molekulların miqdarı artır və onları tez bir zamanda orqanizmdən ixrac etmək məsələsi üzə çıxır. Bu problemi də PA-in köməyi ilə həll etmək mümkündür.

Yekun nəticələr. Tədqiqat işləri göstərmişdir ki, polien kanallarının xassələri antibiotiklərin kimyəvi quruluşundan kəskin asılıdır. Belə ki, amfoterisin B, alkil törəmələrin yaratdığı kanalların keçirici vəziyyətdə qalma müddətini artırır. Yəni alkil törəmələri membranda yaranan ion kanallarının keçiriciliyinə və membranda qalma vaxtına təsir göstərir.

ƏDƏBİYYAT

1. **Касумов Х.М.** *Открытие одиночных полиеновых каналов и изучение их свойств в мембранах.* Монография. Elsevier Lambert Academic Publishing. 2020, pp.1-541.
2. **Sanglard D., Coste A., Ferrari S.** *Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation.* FEMS Yeast Res., 2009, 9 (7), pp.1029-1050. DOI: 10.1021/bi800334p.
3. **Samedova A.A., Tagi-zade T.P., Kasumov Kh.M.** *Dependence of ion channel properties formed by polyene antibiotics molecules on the lactone ring structure.* Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2018, vol. 44, No. 3, pp. 337-345. <https://doi.org/10.1134/S1068162018030135>.
4. **Shahmoradi T., Ashrafpour M., Sepehri H.** *Electrophysiological characteristics of cationic single-channel formed by incorporation of amphotericin b in bilayer lipid membrane.* Journal of Babol University of Medical Sciences, 2016, v. 18 (2). p. 26-31.
5. **Robin Delhom, Andrew Nelson, Valerie Laux, Michael Haertlein, Wolfgang Knecht, Giovanna Fragneto, Hanna P. Wacklin-Knecht.** *The Antifungal Mechanism of Amphotericin B Elucidated in Ergosterol and Cholesterol-Containing Membranes Using Neutron Reflectometry.* **J. Nanomaterials**, 2020, **10** (12), 2439; <https://doi.org/10.3390/nano10122439>.
6. **Cohen B.E.** *The role of signaling via aqueous pore formation in resistance responses to amphotericin B.* Antimicrob. Agents Chemother. 2016, v. 60 (9), pp. 5122-5129. doi: 10.1128/AAC.00878-16.
7. **Yuno Lee, Philip A. Pincus, Changbong Hyeon.** *Effects of Dimethyl Sulfoxide on Surface Water near Phospholipid Bilayers.* Biophysical Journal, 2016, v. 111 (11), pp. 2481-2491. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.10.033.
8. **Efimova S.S., Schagina L.V., Ostroumova O.S.** *Investigation of channel-forming activity of polyene macrolide antibiotics in planar lipid bilayers in the presence of dipole modifiers.* Acta Naturae, 2014, v. 6(4), pp. 67-79.
9. **Anderson T.M., Clay M.C., Cioffi A.G., Diaz K.A., Hisao G.S., Tuttle M.D., Nieuwkoop A.J., Comellas G., Maryum N., Wang S., Uno B.E., Wildeman E.L., Gonen T., Rienstra C.M., Burke M.D.** *Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge.* Nat. Chem. Biol., 2014, v. 10(5), pp. 400 - 406. doi: 10.1038/nchembio.1496.
10. **Tzu-SenYang, Keng-Liang Ou, Pei-Wen Peng, Bing-Chun Liou, Wei-Ting Wang, Yuan-Chen Huang, Chung-Min Tsai.** *Quantifying membrane permeability of amphotericin B ion channels in single living cells.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, v. 1828, Issue 8, 2013, pp. 1794-1801.

<https://doi.org/10.1016/j.bbame.2013.03.021>.

11. Neumann A., Baginski M., Czub J. *How do sterols determine the antifungal activity of amphotericin B? Free energy of binding between the drug and its membrane targets*. J. Am. Chem. Soc., 2010, v. 132, pp. 18266-18272. doi: 10.1021/ja1074344.

12. Srinivasarao Kintali, Gopal Kishor Varshney, Kaustuv Das. *Interaction of Amphotericin B with Ergosterol/Cholesterol-Containing POPG Liposomes Studied by Absorption, Fluorescence and Second Harmonic Spectroscopy*. Chemistry Select, 2018, v.3, No 38, pp.10559-10565. <https://doi.org/10.1002/slct.201801924>.

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН ДЛЯ СУБСТРАТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ МАКРОЛАКТОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Г.М. Бехбудова

Азербайджанская Государственная Академия Физической Культуры и Спорта
Кафедра Медико-биологических наук
Институт Ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана
gunel.behbudova@sport.edu.az

Аннотации: Под действием молекул амфотерицина В, микогептина и леворина происходит образование каналов в липидных мембранах и через эти каналы исследована избирательная проницаемость для различных субстратов, например, определена селективная проницаемость для ионов и органических соединений. При действии полиенов через липидные мембраны в указанной последовательности переносятся

ионы калия, натрия, кальция и различных органических соединений, в том числе углеводов - рибозы, арабинозы, глюкозы и сахарозы.

Ключевые слова: полиеновые антибиотики, амфотерицин В, Леворин, липидные мембраны, диметилсульфоксид, проницаемость мембран.

STUDY OF THE SELECTIVE PERMEABILITY OF LIPID MEMBRANES FOR SUBSTRATES UNDER THE ACTION OF MACROLACTONE COMPOUNDS

G.M. Behbudova

Azerbaijan State Academy of Physical Education and Sport
Department of Medical and biological sciences
Institute of Botany of the Azerbaijan National Academy of Sciences
gunel.behbudova@sport.edu.az

Annotation. Under the action of polyene molecules of amphotericin B, mycoheptin and levorin, are formed channels in the lipid membranes and through these channels the selective permeability for various substrates is studied, for example, the selective permeability for ions and organic compounds is determined. Under the action of polyenes, ions of potas-

sium, sodium, calcium and various organic compounds, including carbohydrates - ribose, arabinose, glucose and sucrose, are transferred through the lipid membranes in this sequence.

Keywords: polyene antibiotics, amphotericin B, levorin, lipid membranes, dimethyl sulfoxide, membrane permeability.