

## Структурно-Функциональная Зависимость Макролидных Полиеновых Антибиотиков в Плазматических И Бислойных Липидных Мембранах

А.А. Самедова

Институт ботаники НАНА, Бадамдарское шоссе, 40, Баку AZ1004, Азербайджан;  
E-mail: arifa\_samedova@mail.ru

**Данный обзор дает широкое представление о биологической активности полиеновых фунгицидных антибиотиков в клеточных мембранах. Использование полиеновых антибиотиков (ПА) в медицинской практике возможно при детальном изучении молекулярно-биологических механизмов их взаимодействия с клеткой. Механизм действия вышеуказанных антибиотиков состоит в образовании ими структурных ионных каналов в комплексе со стеринным компонентом мембраны.**

**Ключевые слова:** Полиеновые антибиотики (ПА), бислойные липидные мембраны (БЛМ), ионные каналы, проводимость мембран

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия прикладной статус антибиотиков весьма неоднозначен. С одной стороны, живые организмы все больше теряют чувствительность к определенной группе антибиотиков, применение которых становится все более ограниченным, а с другой стороны, появляются новые возможности для использования этих препаратов. Среди огромной группы антибиотических препаратов, полиеновые антибиотики занимают особое место. В настоящем обзоре широко изучены физико-химические свойства ПА, а также структурно-функциональная зависимость этих соединений как в клеточных, так и в бислойных липидных мембранах (БЛМ). Макролидные ПА относятся к группе антигрибковых препаратов насчитывающей более 200 представителей. Данные антибиотики выделены из штаммов культуры *Streptomyces* и обладают в определенной степени выраженными противогрибковыми свойствами. Более того, их применение все чаще связывают с лечением некоторых бактериальных и вирусных заболеваний. Согласно версии и современным данным некоторых западных ученых (Тулио Симончини) такой грибок как *Candida albicans* приводит к метастазам у онкологических больных, причем в этих случаях в группе риска находятся люди, принимающие антибиотики другого вида не в комплексе с ПА. Есть вероятность, что действия ПА на подавление роста канцерогенных клеток очень высока. Среди ПА наибольшее применение получили амфотерицин В, леворин, нистатин и микогептин. Биологический аспект изучения ПА связан с их мембрано-активной функцией, то есть с изменением проводимости клеточ-

ных мембран в присутствии их и различных производных, отличающихся по химической структуре. Молекулы полиенов содержат макроциклическое лактонное кольцо с определенным количеством двойных связей. Они определяют хромофорные свойства данного вещества, из чего вытекает их общее название – полиены, классифицируя их все как группу соединений с определенным (n-ным количеством двойных связей). На рис.1 представлена структура наиболее изученных в этом направлении ПА. Таким образом, комплекс из гидроксильных групп с карбоксильной составляет гидроксильную часть молекулы. Аминогруппа (микозамин) связана с гидрофобной частью антибиотика с помощью кислородного мостика. Микозамин (иначе аминосакхар) совместно с карбоксильной группой и гидроксильными группировками придает молекуле антибиотика амфотерные свойства. Более конкретно структурные формулы амфотерицина В (в качестве примера) и эргостерина и холестерина представлена на рис. 2.

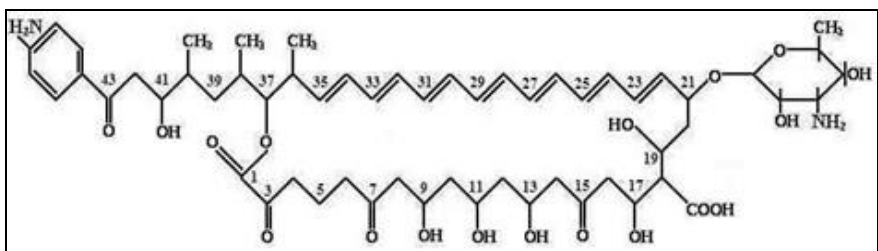
### Классификация Полиеновых Антибиотиков

Определенная часть ПА (так называемые ароматические полиены) содержит в своем составе боковую ароматическую группу (представитель: леворин А<sub>2</sub>). Надо отметить, что молекулы ПА имеют только транс-конфигурацию. Что же касается классификации и номенклатурного разделения этой группы антибиотиков, то полиены классифицируются в зависимости от количества двойных связей (тетраены, пентаены, гексаены и т.д.). В структуре макролактонного кольца ПА присутствуют водорастворимые полярные группировки с высокой биологиче-

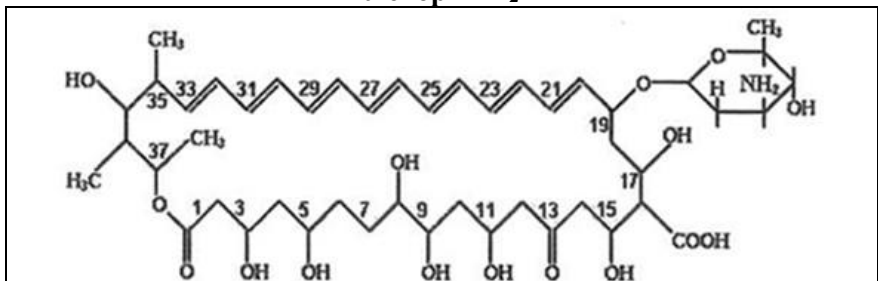
ской активностью. Биологическая активность ПА зависит и от таких функциональных групп как карбоксильная и аминной группировки. Также доказано, что при химической модификации этих группировок ПА меняются физико-химические свойства и биологическая активность антибиотиков (Курбанов, Касумов, 2004).

Классификация предусматривает также наличие ароматической группировки, поэтому все ПА делятся на ароматических и неаромати-

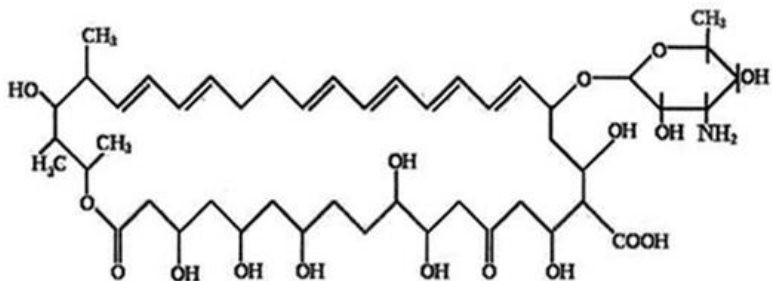
ческих представителей. К основным неароматическим относятся амфотерицин В, нистатин, микогептин, а ароматические – это леворин, перимицин. Главный критерий применения ПА в практической медицине в качестве антигрибковых препаратов – это высокая фунгицидная активность, хотя в последнее время макролидные антибиотики используются в клинике и как антибактериальные и антигрибковые препараты (Zotchev, 2003).



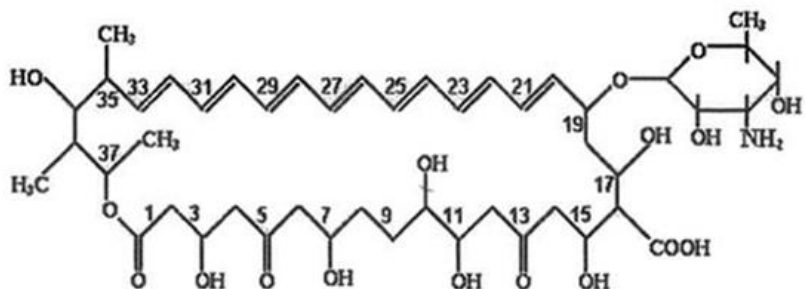
Леворин А<sub>2</sub>



АМФОТЕРИЦИН В



НИСТАТИН



МИКОГЕПТИН

Рис. 1. Химическая структура некоторых полиеновых антибиотиков.

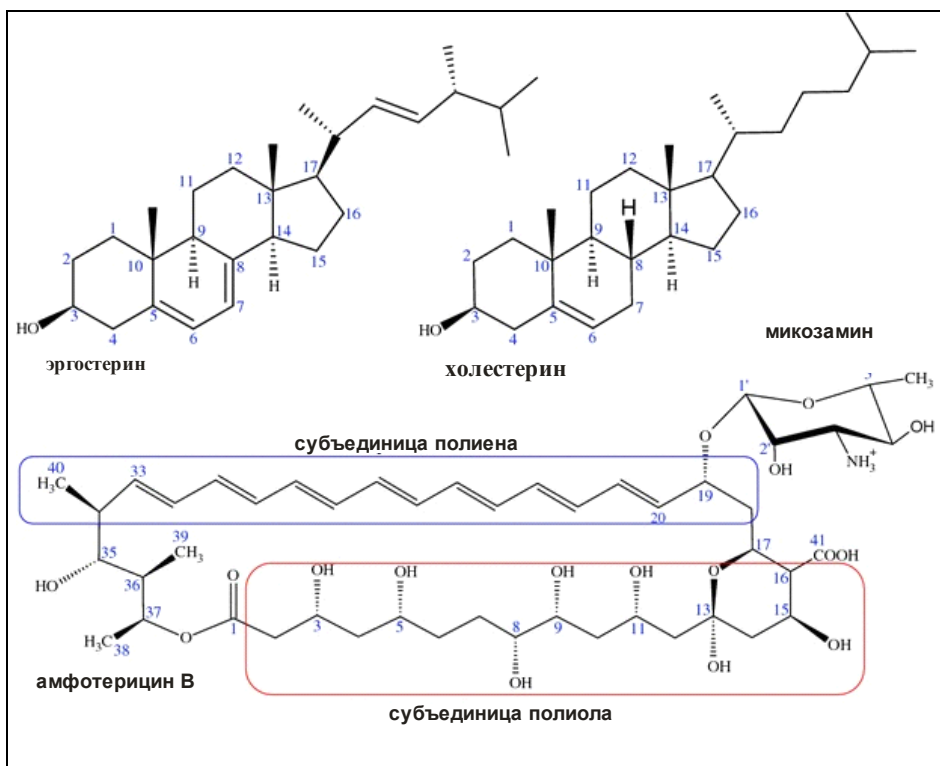


Рис. 2. Схематическое изображение молекулы амфотерицина В, эргостерина и холестерина.

Биологический аспект исследования ПА основывается на их действии в цитоплазматических мембранах. В 60-е годы было обнаружено, что в присутствии этих антибиотиков в клетках дрожжей меняется интенсивность некоторых метаболических процессов. Так, например, нистатин и амфотерицин В оказывают влияние на такие процессы, как эндогенный гликолиз, дыхание, индуцированный синтез ферментов, синтез нуклеиновых кислот, углеводов и фосфатов и т.д. (Сазыкин, 1968). Эффект зависел от ряда факторов, таких как концентрация антибиотиков, кислотность и состав питательной среды. Тем не менее, непосредственного действия на эти процессы нистатина и амфотерицина В в бесклеточных системах зафиксировано не было. Нарушение избирательной проницаемости цитоплазматических мембран было зарегистрировано впервые на клетках *Candida albicans*. Было показано, что нистатин, амфотерицин В и некоторые другие антибиотики тормозят поглощение фосфата клетками *Candida albicans*, а ПА-гептамицин полностью прекращает поглощение фосфата клетками *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus albidus*, *Debaryon nicotiane* в минимальных концентрациях. Эти исследования проводились рядом ученых многих стран (Gottiebetal, 1961; Kinsky, 1964) и были продолжены и в нашей лаборатории на протяжении многих лет.

### Механизм Действия Полиеновых Антибиотиков

Исследование механизма действия ПА проводилось на анализе данных по проводимости клеточных и бислоиных липидных мембран амфотерицина В, нистатина, леворина и филипина и их производных (Самедова, 1984; Самедова, Касумов, 1990). Было обнаружено, что связывание этих антибиотиков с клетками *Candida*, *Neurospora* и *Saccharomyces* служит основным критерием их биологического действия. На основании предварительных экспериментальных данных Кински (Kinsky, 1968), инкубация с фракцией цитоплазматической мембраны *Neurospora crassa* амфотерицина В или филипина понижала связывание добавленного затем нистатина, что позволяет сделать вывод о том, что различные ПА связываются с одним и тем же компонентом цитоплазматической мембраны. Выяснилось, что ПА взаимодействуют с одним из стеринных компонентов в мембраны клеток, что, в свою очередь, обеспечивает проникновение в клетку ионов и низкомолекулярных веществ. На основании этих исследований была выдвинута «стериновая» гипотеза механизма действия ПА и гипотетическая модель ионного канала, образованного равным количеством молекул антибиотика и стерина в клеточной мембране. Это открывает возможности для проникновения ионов и низкомолекулярных соединений

в клетку лежит в основе фунгицидного действия антибиотиков и служит причиной их специфической токсичности в отношении грибов (Bittman et al., 1983). Таким образом, только мембраны и эукариотических организмов, содержащих стерина, чувствительны к действию ПА. Клеточные мембраны бактерий практически не содержат стеринных компонентов (Asselieau, Lederer, 1960). Специфическая токсичность ПА в отношении грибов, но не в отношении бактерий, объясняется присутствием стеринных компонентов в клеточной мембране грибов, дрожжеподобных организмов, плесени и водорослей, но полным их отсутствием в бактериальных клетках (Bulgakova et al., 1981). Что же касается самих полиенов, то все они в той или иной степени проявляют эти свойства. Тем не менее, биологическая функция стеринных компонентов не совсем однозначна и по мнению некоторых исследователей стеринные компоненты в цитоплазматических мембранах выполняют еще и роль опорных элементов (Lampren, 1966). Надо отметить, что во многих исследованиях клеточные мембраны были заменены на модельные, являющиеся альтернативой природным мембранам и имеющих идентичные физико-химические характеристики. БЛМ используются в комплексе с холестерином или эргостерином в различных соотношениях с фосфолипидами и считаются более совершенными по сравнению со своими клеточными аналогами (Baginski, 2002). Относительно ПА, надо отметить, что, хотя все они реагируют на присутствие стеринного компонента, но в зависимости от структуры молекулы (по количеству двойных связей, наличию ароматической группировки, локализации карбоксильной и аминной групп), а также в зависимости от условий эксперимента, они ведут себя по-разному. Так, например, нистатин был обнаружен во фракции мембраны, содержащей высокое количество стерина у одноклеточных *Leishmania donovani* (Ghosh, Chatterjee, 1963). Здесь нистатин проявляет биологическую активность в мембранах и входит в комплекс со стеринным компонентом. Похожие данные получены на микроорганизмах *Acholeplasma laidlawii* (Weber, Kinsky, 1965). Клетки *Acholeplasma laidlawii* сами не могут синтезировать стеринные компоненты, но при выращивании этих клеток в среде со стеринами, последние легко встраиваются в цитоплазматические мембраны клеток. В условиях роста на среде с холестерином, эргостерином или холестанолом микроорганизмы *Acholeplasma laidlawii* чувствительны к филипину, амфотерицину В, нистатину и этрускомицину (Касумов, Либман, 1974). Также выяснилось, что ПА взаимодействуют только со стеринами определенной конфигурации. Так, только 3-бета-ОН-изомеры сте-

ринов, включенные в клеточные мембраны *Acholeplasma laidlawii*, взаимодействуют с ПА. При этом необходимо наличие в молекуле стерина неповрежденного кольца В и гидрофобной цепи при С<sub>17</sub>. 3-альфа-ОН-изомеры стерина практически не взаимодействуют с ПА (Neumann et al., 2009). «Стеринная» гипотеза получила множество подтверждений относительно механизма действия на примере многих ПА (Самедова, Касумов, 2009; Schroeder, 1973). Процесс комплексобразования ПА со стеринами изучали методами электронной микроскопии, кругового дихроизма, УФ-спектроскопии, флуоресценции. Флуоресцентным методом можно определить специфичность взаимодействия антибиотиков с холестерином, кинетику образования комплекса ПА-холестерин и стехиометрию их взаимодействия (Bolard et al., 1980; Bolard et al., 2009). Молекулы этих антибиотиков имеют собственный спектр интенсивности флуоресценции с максимумом поглощения в ближней УФ области. Из изученных антибиотиков (амфотерицин В, нистатин, филипин) наибольший максимум спектра дает филипин (Касумов, 1971). Максимум спектра флуоресценции филипина составляет 480 нм. С уменьшением полярности среды максимум спектра не меняется. С другой стороны, удаление холестерина из водного раствора приводит к его уменьшению, тогда как у других ПА, напротив, добавление стеринных компонентов в водный раствор приводит к уменьшению максимума УФ спектра. Относительно биологической активности ПА в мембранах, надо отметить, что главный критерий в данном случае – это изменение клеточной проницаемости. Как отмечалось выше, взаимодействии ПА со стеринным компонентом приводит к образованию ионных каналов и, соответственно, к изменению проводимости клеточных мембран. Ионные каналы осуществляют транспорт ионов и низкомолекулярных органических соединений. Проведение экспериментов на модельных липидных мембранах позволяет изучить молекулярный механизм действия ПА. Данные, полученные на клетках и, соответственно, на БЛМ хорошо коррелируются и дают возможность подробно изучить механизм действия ПА в мембранах и ионный транспорт (Касумов, 1971).

Первые исследования по определению интегральной проводимости и мембранного потенциала проводилось методом сравнения падения напряжения на сопротивлении эквивалента и на мембране (Andreoli, 1973; Finkelstein, 1973). С помощью электрометрического усилителя (У5-9) фиксировалось сопротивление мембран, а с помощью электронного самописца регистрировали кинетику мембранного потенциала

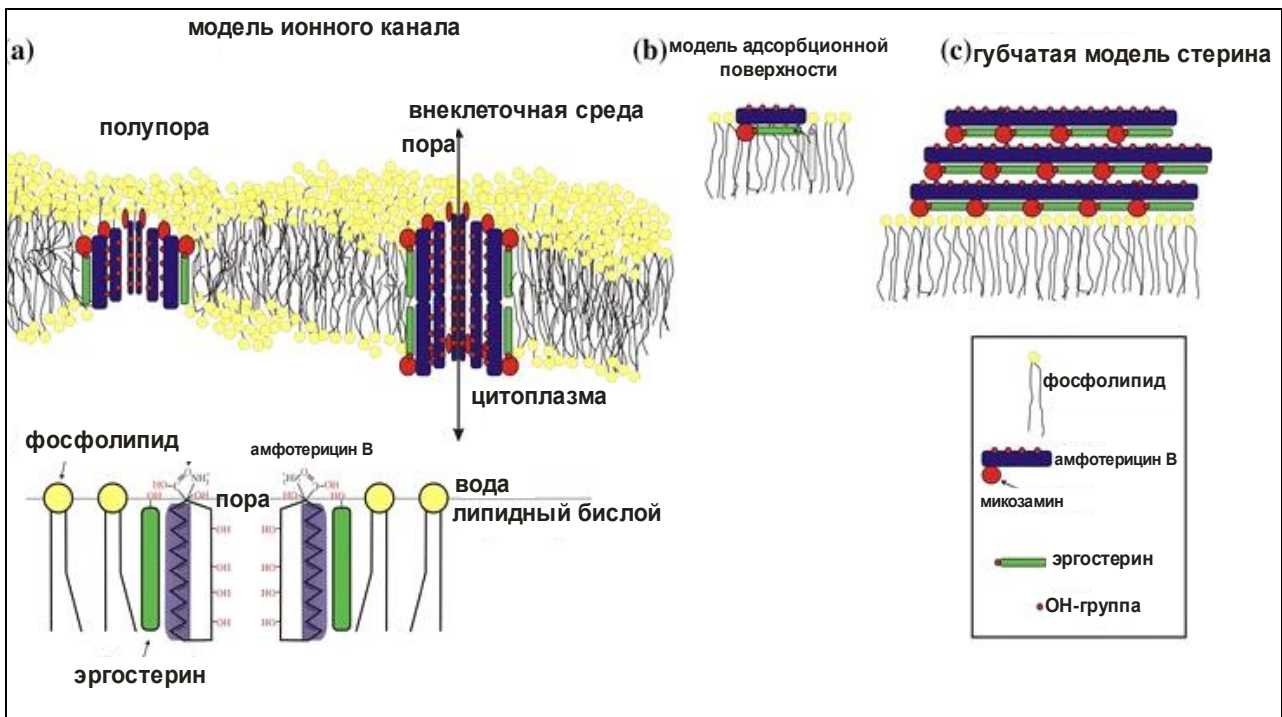


Рис. 3. Молекулярная модель ионного канала: амфотерицинВ-эргостерин в фосфолипидном бислое.

и сопротивления. Подобная методика была использована нами и в дальнейшем для изучения различных ПА в фосфолипидных бимолекулярных мембранах. Таким образом, были исследованы интегральные характеристики БЛМ в присутствии ПА, а также получены одиночные ионные каналы и изучены их физико-химические характеристики (Самедова, 1984; Самедова, Касумов, 1990; Schroeder, 1973). Однако, при этом необходимо учитывать, что проницаемость мембран носит избирательный характер. Селективность мембран в какой-то степени зависит от стеринового состава мембраны и химической структуры антибиотика. В присутствии амфотерицина В, микогаптина и нистатина мембраны избирательно проницаемы для одновалентных анионов, а в присутствии ароматических ПА (леворин А<sub>2</sub>, трихомицин) – для катионов щелочных металлов. В 70-е годы на основании экспериментальных данных ряд ученых независимо друг от друга представили гипотетическую молекулярную модель ионного канала или поры в БЛМ, которая образуется в результате образования комплекса ПА со стеринным компонентом (Finkelstein, Holz, 1973; DeKruyff, Demel, 1974; Касумов, 2009). Из антибиотиков в качестве модели был представлен амфотерицин В, а из стеринов- холестерин. Модель ионного канала, включающая амфотерицин В и эргостерин, показана на рис. 3 (Kaminski, 2014), из чего следует, что молекулы амфотерицина В и фосфолипида почти одинакового размера и имеют длину около 24 ангстрем. Гидрофильная цепь

молекулы амфотерицина В (С<sub>1</sub>-С<sub>15</sub>) представлена несколькими гидроксильными группами, гидрофобная ее часть (С<sub>20</sub>- С<sub>33</sub>) расположена параллельно ей. Молекула холестерина в длину составляет 19 ангстрем. Гидроксильная группа в 3-бета положении находится на поверхности мембраны. Благодаря этой группе осуществляется взаимодействие антибиотиков со стеринном, что наглядно демонстрируется на рис.3. Согласно модели ионного канала для образования этой проводящей структуры, требуется две полупоры, каждая из которых формируется из равного количества антибиотика и холестерина. Стехиометрически одна молекула амфотерицина взаимодействует только с одной молекулой холестерина. Из рис.3 следует, что гидрофобная сторона молекулы амфотерицина В связывается с холестерином, образуя комплекс амфотерицин В-холестерин. Изнутри ионный канал выстилается гидроксильными группами, локализованными у углеродных атомов С<sub>1</sub>-С<sub>15</sub> (Finkelstein, Holz, 1973; DeKruyff, Demel, 1974; Касумов, 2009). Диаметр поры внутри составляет 8 ангстрем. Две полупоры собираются по разные стороны мембраны. Гидроксильные группы в молекуле амфотерицина В при углеродном атоме С<sub>35</sub> образуют водородные связи с соответствующими группами другой полупоры. Так образуется полная проводящая пора. У входа в канал локализуется гидроксильная группа в молекуле антибиотика при атоме углерода С<sub>15</sub>. Гидроксильная группа при С<sub>35</sub> взаимодействует с соответствующей ОН-группой молекулы ам-

фотерицина В, расположенного с противоположной стороны мембраны (DeKruyff, Demel, 1974). Из рис.3 видно, что молекула холестерина связывается с двумя молекулами амфотерицина В. Полупора с каждой стороны мембраны образуется из 8 молекул амфотерицина В и 8 молекул холестерина. Образование поры-канала в такой стехиометрии приводит к тому, что все гидрофильные стороны молекул образуют гидрофобную часть мембраны. Стабилизация канального комплекса в клеточной мембране осуществляется за счет молекул стерина и полярных групп ПА. Функционально молекула стерина входит во взаимодействие с молекулой ПА, образуя проводящую пору в мембране. В данном случае в качестве модели ПА выступает амфотерицин В, как наиболее исследованный в этом направлении антибиотик. Тем не менее аналогичный канал может быть представлен в качестве гипотетической модели и для микогептина, нистатина или филипина.

#### Ароматический Антибиотик Леворин и Его Физико-Химические Свойства

Надо отметить, что все вышеуказанные антибиотики обладают анионной селективностью и не содержат ароматической группировки. В то же время при основательном исследовании ароматического ПА-леворина, а точнее его наиболее изученного компонента- леворина А<sub>2</sub>, выяснилось, что в присутствии этого гептаенового антибиотика наблюдается немонотонная кинетика проводимости мембран в зависимости от концентрации антибиотика. К тому же в рамках модели двух полупор, показанных на рис.2, вероятно, в случае леворина А<sub>2</sub> (предположительно) участки встречных полупор при образовании канала взаимодействуют между собой, образуя непрочные водородные связи. В этом случае следовало ожидать, что это должно привести к уменьшению устойчивости канала, то есть к уменьшению времени пребывания канала в проводящем состоянии. В то же время за счет электростатического отталкивания положительно заряженных группировок на концах двух полупор структура леворинового канала становится относительно гибкой по сравнению с ионным каналом амфотерицина В, что может привести к деформации канала без его разрушения (Kasumov et al., 1981). Это позволяет объяснить некоторые особенности функционирования левориновых каналов и сравнить их с ионными каналами других ПА. На рис.4 представлены ионные каналы различных представителей группы ПА. Одиночные ионные каналы в липидных бислоях мембран получены в присутствии

амфотерицина В ([C]- $2 \times 10^{-8}$  М), нистатина ([C]- $1 \times 10^{-7}$  М), микогептина ([C]- $2 \cdot 10^{-8}$  М) и леворина А<sub>2</sub> ([C]- $5 \cdot 10^{-9}$  М). Мембраны образованы из фосфолипидов бычьего мозга с холестерином и эргостерином (в случае леворина А<sub>2</sub>) в весовом соотношении 20:1 в гептане. Водный раствор содержит 2М КСl (рН=7,0).

Проводимость левориновых каналов, представленных на рис.4 значительно ниже проводимости каналов, образуемых амфотерицином В (Малафриев, 1985).

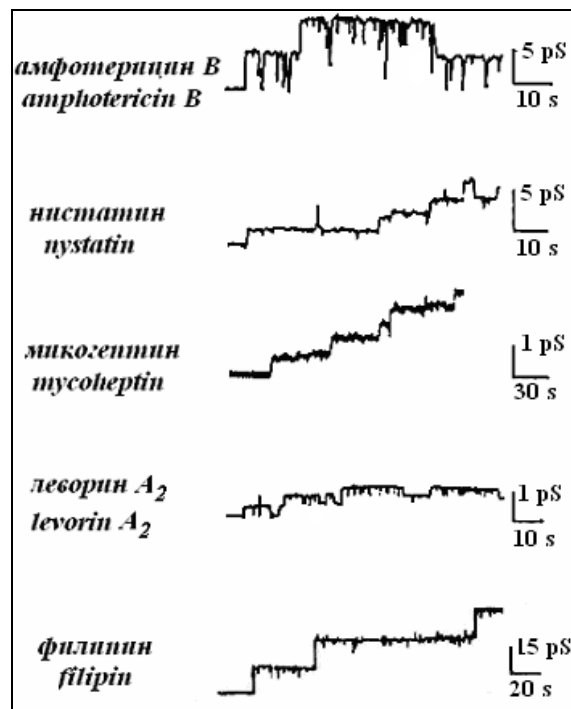


Рис. 4. Одиночные ионные каналы в БЛМ, образованных ПА разной молекулярной структуры.

Повышенная деформируемость каналов леворина А<sub>2</sub> приводит, по-видимому, к повышенной уровню флуктуаций проводимости, обусловленных диффузионным движением самих каналов в мембране (Малафриев, 1985). Если в случае амфотерицина В флуктуации проводимости связаны главным образом с процессами сборки и разборки ионных каналов и переходами каналов из открытого в закрытое состояние (Касумов, 1986), то, вероятно для леворина А<sub>2</sub>, эти флуктуационные изменения зависят от ориентации канального комплекса относительно плоскости мембраны за счет латеральной диффузии. В итоге диффузионных переключений левориновый канал приобретает дополнительные непроводящие состояния, что характеризуется хаотичностью этих каналов в сравнении с амфотерициновыми (Ивков, Берестовский, 1982). Таким образом, значительное отличие функциональных характеристик леворина А<sub>2</sub> от амфотерицина В, а также данные относительно

влияния липидного окружения на функционирование каналов, образованных ПА, дало возможность продолжить исследования в этом направлении. Как выяснилось, по результатам рентгеноструктурного анализа, липидный бислой – не однородная структура, а совокупность кластеров различного размера (Курбанов, 2006). Что же касается стерина компонента, участвующего в процессах комплексообразования в мембране, то его роль здесь неоднозначна, то есть он выполняет две функции. С одной стороны, стерин является рецептором для взаимодействия с антибиотиком, а с другой – влияет на упаковку и локализацию фосфолипидов. Стерин заполняет «пустоты» между углеводородными цепями, ограничивая их конформационную подвижность (Kasumov, 1981). Исходя из химической структуры леворина, в молекуле которого имеются две положительно заряженные группировки (по одной на обоих концах молекулы), можно было предположить, что мембраны, модифицированные леворином, должны обладать анионной селективностью, но, как выяснилось, при действии леворина  $A_2$  на клеточные и бислойные липидные мембраны наблюдается катионная селективность. Вероятно, селективность мембран зависит от структуры молекулярных групп в гидрофильной полости канала. К тому же с увеличением числа карбонильных групп в гидрофильной цепи ПА проницаемость меняется с анионной на катионную (Курбанов, 2006). Таким образом, введение леворина  $A_2$  при малых концентрациях в водную среду с одной стороны БЛМ приводит к образованию одиночных каналов. Проводимость одиночных левориновых каналов, формируемых с одной стороны мембраны, составляет 0,4–0,5 пСм, что соответствует проводимости каналов, имеющих место при симметричном введении антибиотика (Курбанов, 2006). Кроме того, для левориновых каналов характерны частые переходы между открытым и закрытым состояниями. Средние времена жизни односторонних левориновых каналов сопоставимы со средними временами жизни двусторонних ионных каналов и составляют  $27 \pm 0,2$  с. Увеличение концентрации леворина  $A_2$  с одной стороны мембраны приводит к скачкообразному росту числа ионных каналов в мембране. Экспериментальные данные по изучению зависимости проводимости мембран от концентрации леворина  $A_2$  при асимметричной модификации мембран говорят о том, что функционирующей единицей в мембране является полупора. Проводимость полупор такая же, как и проводимость канала, которая имеет место при двустороннем введении антибиотика (Ибрагимова и др., 2006).

Одинаковая селективность мембран, как и проводимость при одно- и двусторонней модификации мембран леворином показывают, что проводящей единицей является канал, асимметричный по своей структуре, способный шунтировать мембрану, а также позволяют предположить, что стехиометрия леворинового канала одинакова. На основании данных, приведенных выше, была предложена гипотетическая молекулярная модель формирования леворинового канала (Ахмедли и др., 1985), представленная на рис.5.

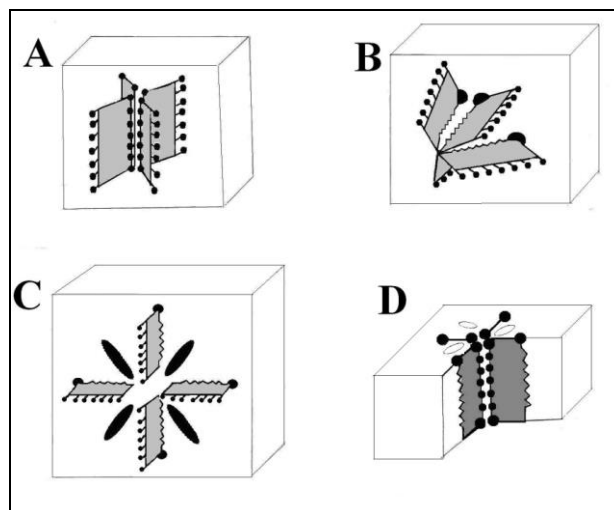


Рис. 5. Гипотетическая молекулярная модель формирования леворинового канала (Ахмедли и др., 1985).

Исходя из гипотетической модели, левориновый канал представляет собой олигомерную структуру, которая состоит из нескольких, чередующихся между собой молекул антибиотика и молекул холестерина. Молекулы антибиотиков в водной фазе стремятся занять энергетически выгодное положение и, взаимодействуя между собой гидрофобными цепями, образуют комплексы с минимумом свободной энергии, поскольку молекулы ПА в водных растворах могут существовать в ассоциативной форме и в таком виде встраиваться в мембрану (Ахмедли и др., 1985). Встраивание молекулярного комплекса в мембрану может происходить только при условии «выворачивания» молекул антибиотиков по отношению к плоскости мембраны. В комплексе молекул антибиотиков гидрофильные цепи антибиотиков обращаются в водную фазу, а гидрофобные разворачиваются внутрь молекулярного комплекса. Такой молекулярный комплекс из водного раствора диффундирует к мембране и при взаимодействии с ней выворачивается, пытаясь занять энергетически выгод-

ное положение. В липидной фазе оказываются ассоциаты, вывернутые наизнанку в термодинамически выгодной ситуации. При этом гидрофобная часть молекул взаимодействует с липидной частью мембраны. Молекулы ПА гидрофобной частью взаимодействуют с холестерином и располагаются параллельно плоской поверхности мембраны. Молекулярный комплекс на плоской поверхности мембраны снова выворачивается наизнанку, встраивается в мембрану и формирует канал, во внутренней полости которого оказываются гидрофильные цепи молекул антибиотиков. Последовательные стадии молекулярных превращений полиеновых ассоциатов в результате приводят к формированию проводящих леворинных каналов в липидной мембране (Ахмедли и др., 1985).

## ВЫВОДЫ

Изложенные выше данные позволяют сделать соответствующие выводы и наметить дальнейшие перспективы исследований ПА в этом направлении. В медицинской практике применение ПА требует создания менее токсичных их производных. Благодаря детальному изучению физико-химических свойств одиночных каналов в присутствии ПА, модифицированных в различных частях молекулы, удалось установить связь между структурой и функцией этих молекул в клеточных и бимолекулярных липидных мембранах и таким образом найти пути дальнейшего синтеза новых производных с заданными свойствами. Влияние молекулярно-биологических исследований на развитие производства новых лекарственных препаратов рассматривается в плане уменьшения токсичности, эффективности и специфичности этих соединений. Относительно высокая токсичность ПА связана, вероятно, с большой продолжительностью жизни комплекса ПА-стерин в мембране. Уменьшение продолжительности существования подобного комплекса должно привести к понижению токсичности. Это становится возможным в том случае, когда химическая модификация ПА приводит к метилированию аминных и карбоксильных группировок в молекулах антибиотиков. Этот процесс модификации значительно сокращает время существования комплекса стерин-ПА в мембране, что создает возможности для нового пути регулирования времени функционирования ПА при использовании их при лечении микозов. Таким образом, полиеновые антибиотики были и остаются самыми эффективными лекарственными препаратами при лечении грибковых инфекций, а дальней-

шее исследование этих соединений на молекулярном уровне позволит синтезировать ПА нового поколения с улучшенными фармакологическими свойствами для применения этих препаратов против вирусных, бактериологических и злокачественных заболеваний.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахмедли К., Малафриев О.К., Касумов Х.М.** (1985) Кинетическая модель ионных каналов, образованных в липидных мембранах полиеновыми антибиотиками. *Биологические мембраны*, **2(9)**: 926-933.
- Ибрагимова В.Х., Алиева И.Н., Касумов Х.М.** (2006) Эффект леворина А<sub>2</sub>, вводимого с одной стороны липидных мембран. *Биологические мембраны*, **23(6)**: 493-502.
- Ивков В.Г., Берестовский Г.Н.** (1982) Липидный бислой биологических мембран. М.: Наука, с. 1-224.
- Касумов Х.М.** (1971) Механизм действия полиеновых антибиотиков. *Автореферат канд. диссертации*. Москва-Пушино.
- Касумов Х.М.** (1986) Молекулярный механизм взаимодействия полиеновых антибиотиков с липидными мембранами. Монография. Баку: Элм.
- Касумов Х.М.** (2009) Структура и мембранная функция полиеновых макролидных антибиотиков. Москва: Наука; Баку: Элм, 511 с.
- Касумов Х.М., Либерман Е.А.** (1974) Роль холестерина в увеличении проводимости бимолекулярных мембран полиеновыми антибиотиками. *Биофизика*, **19**: 71-74
- Курбанов О.Г.** (2006) Влияние каналоформирующего антибиотика леворина А<sub>2</sub> на некоторые физико-химические параметры, определяющие мышечную активность. *Автореферат дисс.* Баку.
- Курбанов О.Г., Касумов Х.М.** (2004) Гептаэновый ароматический антибиотик леворин и его производные при мышечной деятельности. *Антибиотики и химиотерапия*, **49**: 40-46.
- Малафриев О.К.** (1985) Исследование кинетики проводимости бислойных липидных мембран в присутствии амфотерицина В и его алкильных производных. *Канд. дисс.* Баку, с. 1-117.
- Сазыкин Ю.О.** (1968) Антибиотики как ингибиторы биохимических процессов. М.: Наука, с. 85-105.
- Самедова А.А.** (1984) Действие филипина и индивидуальных компонентов нистатина на проводимость бислойных мембран. *Изв. АН Азерб.ССР, серия биологических наук*, **6**:



- 118-121.
- Самедова А.А., Касумов Х.М.** (1990) Спектральный анализ полиеновых антибиотиков в клеточных культурах. *Азербайджанский Медицинский Журнал*, **5**: 71-73.
- Самедова А.А., Касумов Х.М.** (2009) Механизм действия макролидного полиенового антибиотика филипина на клеточные и бислойные липидные мембраны. *Антибиотики и химиотерапия*, **54(11-12)**: 44-52.
- Andreoli T.** (1973) On the anatomy of amphotericin B-cholesterol pores in lipid bilayer membranes. *Kidney International*, **4**: 337-345.
- Asselieau J., Lederer E.** (1960) Lipide metabolism. New York: John Wiley and Sons, p.337
- Baginski M., Resat H., Borowski E.** (2002) Comparative molecular dynamics simulations of amphotericin B-cholesterol/ergosterol membrane channels. *Biochim. Biophys. Acta*, **1567**: 63-78.
- Bittman R., Clejan S., Rottem S.** (1983) Transbilayer distribution of sterols in mycoplasma membranes. *Yale J. Biol. Med.*, **56**: 397-403.
- Bolard J., Cleary J.D., Kramer R.E.** (2009) Evidence that impurities contribute to the fluorescence of the polyene antibiotic amphotericin B. *J. Antimicrob. Chemother.*, **63**: 921-927.
- Bolard J., Seigneuret M., Boudet G.** (1980) Interaction between phospholipid bilayer membranes and the polyene antibiotics amphotericin B. Lipid state and cholesterol content dependence. *Biochem. Biophys. Acta*, **599(1)**: 280-293.
- Bulgakova V.G., Petrykina Z.M., Poltorak V.A., Polin A.N.** (1981) Effect of polyene antibiotics on bacterial protoplasts. *Microbiologiya*, **50**: 498-503.
- DeKruyff B., Demel R.** (1974) Polyene antibiotic-sterol interactions in membranes of *Acholeplasma laidlawii* cells and lecithin liposomes. III Molecular structure of the polyene antibiotic-cholesterol complexes. *Biochim. Biophys. Acta*, **339**: 57-70
- Finkelstein A., Holz R.** (1973) Aqueous pores created in thin lipid membranes by polyene antibiotic nystatin and amphotericin B. In: *Membranes*. Ed. G. Eisenman. New York: Marcell Dekker Inc., **2**: 377-407.
- Ghosh B.K., Chatterjee A.N.** (1963) Action of an antifungal antibiotic, nystatin on the Protozoa *Leishmania donovani*. *Ann. Biochem. Exptl. Med.*, **23**: 309-318.
- Gottlieb D., Carter H.E., Sloneker J.H., Wu L., Caudy E.** (1961) Mechanisms of inhibition of fungi by filipin. *Phytopathology*, **51**: 321-330.
- Kaminski D.M.** (2014) Recent progress in the study of the interactions of amphotericin B with cholesterol and ergosterol in lipid environment. *European Biophysical Journal*, **43(10-11)**: 453-457.
- Kasumov Kh.M., Mekhtiev N.Kh, Karakozov S.D.** (1981) Potential-dependent formation of single conducting ionic channels in lipid bilayer induced by the polyene antibiotic levorin A<sub>2</sub>. *Biochim. Biophys. Acta*, **644**: 369-372.
- Kinsky S.C.** (1964) Membrane sterols and the selective toxicity of polyene antifungal antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother*, p. 384-394.
- Lampen J.O.** (1966) Interference by polyene antifungal antibiotics (especially nystatin and filipin with specific membranes functions. *Symposium-Soc. Gen. Microbiol.*, **16**: 111-130.
- Mueller P., Rudin D.O., Tien H.T., Wescott W.C.** (1962) Reconstitution of cell membrane structure in vitro and its transformation into an excitable system. *Nature*, **194**: 979-980.
- Neumann A., Czub J., Baginski M.** (2009) On the possibility of the amphotericin B-sterol complex formation in cholesterol-and-ergosterol-containing lipid bilayers: a molecular dynamic study. *J. Phys. Chem. Biol.*, **113**: 15875-15885.
- Schroeder F., Holland J.F., Bieber L.L.** (1973) Reversible interconversions of sterol-binding and sterol non-binding forms of filipin as determined by fluorometric and light-scattering properties. *Biochemistry*, **12(23)**: 4785-4789.
- Weber M.M., Kinsky S.C.** (1965) Effect of cholesterol on the sensitivity of *Mycoplasma laidlawii* to the polyene antibiotic filipin. *J. Bacteriol.*, **89(2)**: 306-312.
- Zotchev S.B.** (2003) Polyene macrolide antibiotics and their applications in human therapy. *Curr. Med. Chem.*, **10**: 211-223.

## **Polien Makrolid Antibiotiklərin Plazmatik və İkiqat Lipid Membranlarında Quruluş-Funksional Asılıığı**

**A.Ə. Səmədova**

*AMEA Botanika İnstitutu*

İcmal polien funqisid antibiotiklərinin hüceyrə membranlarında bioloji aktivliyi və rolu işıqlandırır. Bu funksional xüsusiyyət hüceyrə və bimolekulyar lipid membranların fiziki-kimyəvi xassələrinin dəyişməsindədir. Polien antibiotiklərin əsas xüsusiyyəti hüceyrə membranlarının komponentləri olan sterin maddələrlə əlaqə yaratmaq və nəticədə ion kanalların formalaşmağına səbəb olmaqdır.

**Açar sözlər:** *Polien antibiotiklər (PA), ikiqat lipid membranları (İLM), ion kanalları, membrane keçiriciliyi*

## **Structural and Functional Relationship of Macrolide Polyene Antibiotics in Plasmatic and Bilayer Lipid Membranes**

**A.A. Samedova**

*Institute of Botany, ANAS*

This review is dedicated to the biological activity of polyene fungicide antibiotics in cell membranes, which shows the changes of physical and chemical characteristics and parameters of cell and bilayer lipid membranes at the presence of these drugs. Membrane activity of PA is in the interaction with sterols connected with cell membranes. The formation of ionic channels from both molecules – PA and cholesterol is in the base of action's mechanism.

**Key words:** *Polyene antibiotics (PA), bilayer lipid membranes (BLM), ion channels, membrane conductivity*