

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИЕНОVOГО МЕМБРАНОАКТИВНОГО АНТИБИОТИКА ФИЛИПИНА, БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЕГО ИЗУЧЕНИЯ НА КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАНАХ

Самедова А.А., Касумов Х.М., Султанова Г.Г.

Институт Ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана

Баку, Азербайджан

Полиеновые антибиотики (ПА) занимают особое место среди лекарственных препаратов, поскольку имеют широкое применение в различных областях медицины. В эту группу входят хорошо известные противогрибковые агенты, такие как нистатин, микогептин, амфотерицин В, леворин и др. В настоящее время известно более 200 представителей этого класса.

Все они обладают мембраноактивными свойствами и в их присутствии меняется проницаемость клеточных мембран. Таким образом, изучая биофизические и биохимические свойства полиеновых антибиотиков в клеточных мембранах, стало возможным с помощью изменения структуры молекул данных антибиотиков, при необходимости менять свойства данных веществ, что является весьма важным фактором в медицине. Важнейшим свойством ПА является их способность к образованию ионных каналов в клеточных мембранах. Взаимодействие со стеринами клеточных мембран приводит к образованию ионных каналов, увеличивая проводимость мембран для ионов и неэлектролитов (1,2).

Как показали исследования последних лет, пентаеновый макролидный антибиотик филипин также является мембраноактивным каналообразующим антибиотиком.

Нами было изучено влияние ПА-филипина на проводимость и проницаемость плоских фосфолипидных бислоевых мембран в условиях режима фиксации потенциала (voltage-clamp). Мембранная проводимость липидных бислоев, не содержащих холестерина, не меняется под воздействием филипина. В присутствии же холестерина в составе липидного бислоя, под действием филипина, трансмембранная проводимость увеличивается в 10^4 - 10^5 раз (3). Увеличение проводимости зависит от типа ионов в растворе и не зависит от мембранного потенциала. Возрастание тока мембраны сопровождается мгновенными последовательными изменениями мембранного потенциала и не зависит от предыдущего значения потенциала, держащегося на мембране. Мы полагаем, что филипин в комплексе со стеринами образует ионные каналы в липидных мембранах. Нами были проведены исследования по интегральной проводимости, селективности и одиночным ионным каналам филипина. В концентрации 2×10^{-6} М он эффективно увеличивает проводимость мембран (в 10^5 - 10^6 раз). В его присутствии на бислоевых липидных мембранах, содержащих холестерин, наблюдается резкое нарастание проводимости, и мембраны остаются достаточно стабильными примерно в течение 1 часа даже при значении мембранного потенциала +200 мВ. Избирательность филипина составляет +18 мВ (концентрация антибиотика 2×10^{-5} М; соотношение фосфолипид/холестерин = 2:1).

При малых концентрациях филипина (10^{-7} М) были обнаружены одиночные ионные каналы с проводимостью 15-20 пС, а также комбинированные ионные каналы филипин-нистатин А1 и филипин-амфотерицин В. Обнаруженные каналы находятся в открытом состоянии и служат для транспорта, в основном, моновалентных катионов и анионов. Филипиновые каналы имеют два основных состояния- проводящее и непроводящее. За время жизни канала в мембране наблюдаются редкие переходы в непроводящее состояние(4). Согласно модели, предложенной De Kruff (5), можно предположить, что филипиновый канал так же, как и амфотерициновый, собирается из двух полупор, находящихся по разные стороны мембраны. Наблюдалось также нарастание проводимости при добавлении филипина по одну сторону мембраны, а по другую сторону-нистатина А1 или амфотерицина В. Сам филипин при введении его только с одной стороны мембраны, не приводит к увеличению проводимости в концентрации 10^{-5} М, однако при добавлении его с противоположной ее стороны в той же концентрации, наблюдается резкое увеличение проводимости мембран. Кроме того, в ответ на создание 10-кратного градиента, мембрана становится избирательно проницаемой для ионов калия. В присутствии филипина не наблюдается реверсия мембранного потенциала(4). Результаты экспериментов анализируются, исходя из действия ПА на мембранную проводимость плоских фосфолипидных мембран.

Необходимо отметить что в самом начале своего изучения филипин представлялся рядом авторов как «разрушитель клеточных мембран», но впоследствии были найдены условия, при которых он проявляет мембранную активность и аналогично нистатину и амфотерицину В взаимодействует с мембранными стеринами (3,4).

Суммируя полученные результаты, мы с полным основанием можем констатировать, что ПА-филипин является макролидным антибиотиком, влияющим на проводимость клеточных мембран и, соответственно, обладающим противогрибковой активностью, что, естественно, найдет свое применение в практической медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Касумов Х.М. "Современные представления о механизме действия полиеновых антибиотиков – взаимосвязь между структурой и функцией", Ж. «Антибиотики», 1981, т. XXVI, #2, стр.143-155.
2. Samedova A.A., Kasumov Kh.M. The relationship between the structure and function of polyene antibiotics as physiologically active substances. Eastern Medical Journal, v.3, N1-2,1998.
3. Самедова А.А. "Действие филипина и индивидуальных компонентов нистатина на проводимость бислойных липидных мембран", Ж. "Известия АН Азербайджана", серия "Биологические науки", 1984, #6, стр. 118-121.
4. Самедова А.А. "Физико-химические свойства мембраноактивного каналообразующего полиенового антибиотика филипина", "Сборник трудов Института Ботаники", Нац. Академия Наук Азербайджана, 2006.
5. Norman, A.W.; Demel, R.A; Kruyff, B. de; Geurts van Kessel, W.S.M.Deenen, L. L. M. van "Studies on the biological properties of polyene antibiotics: comparison of other polyenes with filipin in their ability to interact specifically with sterol", B.B.A.,1973,v.200,#1, pp.1-14