

индекс 3624



ЕРЕВАНСКИЙ ФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

Препринт ЕФИ-898(49)-86

ԵՐԵՎԱՆԻ ՖԻԶԻԿԱԾԵՐ ԻՆՍՏԻՏՈՒ  
ЕРЕВАНСКИЙ ФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

---

---

Л.Г.МІКАЕЛЯН, А.К.КАРАПЕТЯН, С.А.АДЖЯН

ВАРИАБИЛЬНОСТЬ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЙ  
УСТОЙЧИВОСТИ ПЛОСКИХ ФОСФОЛИПИДНЫХ  
МЕМБРАН И ЭФФЕКТЫ НЕКОТОРЫХ АМФИФИЛЬНЫХ  
ЛЕКАРСТВ

ЦНИИатоминформ

ЕРЕВАН-1986

Լ.Գ.ՄԻՔՈՅԵԼՅԱՆ, Հ.Կ.ԿԱՐԱԳԵՏՅԱՆ, Ս.Ո.ՀԱԼՅԱՆ

ՀԱՐՔ ՖՈՍՓՈԼԻՊԻԴՆԵԽ ՄԵՄԲՐԱՆՆԵՐԻ ԷԼԵԿՏՐՈԼԻՏԱԿԱՆ ԿՍՏՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ԽՄՖԻՖԻԼ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐԸ

Աշխատանքում ցույց է տրված, որ ամփիֆիլ միացուցիչները ազդեցության մեծությունը և ուղղվածությունը հարթ ֆոսֆոլիպիդային մեմբրանների էլեկտրամեխանիկական կայունության վրա կախված է ոչ միայն այդ նյութերի խտությունից, այլև մեմբրանների հարաբերական կայունությունից:

Երևանի ֆիզիկայի ինստիտուտ  
Երևան 1986

Амфифильные лекарственные соединения, обладающие поверх - ностной активностью, при низких концентрациях оказывают ста - билизирующее влияние на биологические мембраны [1] .

Недавно с помощью адекватной методики изучения устойчивости фосфолипидных мембран - электрического пробоя [2]-мы показали, что субклинические концентрации пропранолола, дибукаина и лидокаина увеличивают среднее время жизни ( $\bar{t}$ ) фосфолипидных мембран в электрическом поле [3] . Было также показано, что аналогично влиянию на осмотический лизис эритроцитов, местные анестетики оказывают бифазное действие и на электромеханичес - кую устойчивость фосфолипидных мембран, и что в основе такого действия лежит бифазное изменение линейного натяжения кромки поры [4] .

В ходе экспериментов, однако, отмечались случаи отсутствия ожидаемого эффекта данной концентрации препарата; в других слу - чаях эффект оказывался противоположным. Эти "аномальные" ре - зультаты мы объясняли известным специалистам "гнездовым эффек - том", который заключается в неожиданном появлении серии мало - устойчивых или, наоборот, высокоустойчивых мембран. Однако про - слеживалась закономерность - данная низкая концентрация препа - рата увеличивала  $\bar{t}_0$  (среднее время жизни мембран в присутствии

3  
Ереванский физический  
ИНСТИТУТ  
Зем препринтов

препарата), если значения средних времен жизни мембран в контроле ( $\bar{t}_k$ ) для данной серии мембран были ниже  $\bar{t}_k^*$  (среднее время жизни мембран, определенное при том же потенциале из большого числа (200-300) измерений). По мере приближения значений  $\bar{t}_k$  к  $\bar{t}_k^*$  стабилизирующее действие препаратов уменьшалось, а при  $\bar{t}_k > \bar{t}_k^*$  обращалось. Данные таблицы наглядно иллюстрируют описанную ситуацию.

На рис. I представлена зависимость относительной устойчивости фосфолипидных мембран от концентрации дибукаина. Этот результат получен для серии мембран,  $\bar{t}_k$  которых лежали в области 30-60 мс при  $\bar{t}_k^* = 450 \pm 40$  мс. На рис. I видно, что электромеханическая устойчивость мембран линейно возрастает с увеличением концентрации дибукаина в водном растворе от  $10^{-7}$  до  $10^{-4}$  М, но резко уменьшается при концентрации  $10^{-3}$  М. Средние времена жизни (в сериях) мембран из суммарных фосфолипидов мозга в контроле и в присутствии  $10^{-4}$  М пропранолола при напряжении 400 мВ ( $\bar{t}_k^* = 450 \pm 40$  мс, количество мембран - 230) приведены в таблице.

Таблица

Кол-во мембран	Контроль $\bar{t}$ (мс)	Кол-во мембран	Опыт $\bar{t}$ (мс)	$\bar{t}_o/\bar{t}_k$
20	$70 \pm 10$	17	$490 \pm 75$	7,00
14	$300 \pm 55$	20	$810 \pm 132$	2,70
12	$400 \pm 90$	18	$880 \pm 175$	2,15
15	$530 \pm 95$	15	$245 \pm 40$	0,50
10	$650 \pm 120$	16	$195 \pm 30$	0,22

Результаты таблицы и рис. I получены в такой схеме экспериментов, в которой значение  $\bar{t}_k^*$  принималось контрольным для всех

последующих серий опытов, а  $\bar{t}_k$  определялось не систематически. Поэтому эти результаты представляют только часть данных и приведены в качестве иллюстрации к наметившейся закономерности.

С целью детального изучения зависимости эффекта амфифильных лекарств от  $\bar{t}_k$  была проведена большая серия экспериментов по схеме, согласно которой  $\bar{t}_k$  и  $\bar{t}_o$  измеряли в один и тот же день. Причем очередность измерений "контроль" - "опыт" меняли в каждый последующий день. После измерения "контроль" или "опыт" экспериментальную ячейку тщательно подготавливали для последующих измерений. Все этапы подготовки и проведения опытов были стандартизированы и по возможности сохранялись постоянными. Измерительная ячейка была термостатирована при температуре  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ . Мембраны формировали из двухпроцентных растворов азолектина (Sigma) в смеси растворителей n-декан + n-гептан. До приготовления мембраноформирующего раствора порошок азолектина промывали в холодном растворе диэтилового эфира и ацетона (1:4 объема), а затем в холодном ацетоне. После промывки липида взвесь центрифугировали и осадок высушивали.

По данным измерений времен жизни мембран при 350 мВ (общее число мембран 300) определили  $\bar{t}_k^*$ , равное  $210 \pm 20$  мс. Затем в течение ряда дней измеряли  $\bar{t}_k$ , а также  $\bar{t}_o$  для одной концентрации хлорпромазина (ХП). Были изучены концентрации ХП, равные  $10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  и  $10^{-4}$  М. Результаты этих экспериментов представлены в виде зависимости  $\lg \bar{t}_o$  от  $\lg [\text{ХП}]$  на рис. 2. Видно, что низкие ( $10^{-6}$  -  $10^{-5}$  М) концентрации ХП увеличивают  $\bar{t}_o$  мембран от 2 до 5 раз, если соответствующие величины  $\bar{t}_k$  имеют более низкие значения, чем  $\bar{t}_k^*$ . Эффект стабилизации ХП уменьшается при стремлении  $\bar{t}_k$  к  $\bar{t}_k^*$  и пол-

ностью обращается при  $\bar{t}_k > \bar{t}_k^*$ . Однако существует область малой устойчивости мембран, в которой стабилизирующее действие данной наименьшей концентрации ХП не наблюдается. В случае мембран с высокой устойчивостью  $\bar{t}_0$  линейно уменьшается с увеличением концентрации ХП в водном растворе. Причем стабилизирующее действие ХП на эти мембраны также отсутствует. Однако для мембран,  $\bar{t}_k$  которых лежат в пределах 100–200 мс, четко проявляется стабилизирующее действие низких концентраций ХП и дестабилизирующее – высоких его концентраций.

Таким образом, полученные результаты однозначно показывают, что величина и направление эффекта ХП на электромеханическую устойчивость фосфолипидных мембран находится в прямой зависимости от их относительной устойчивости.

Обсуждение возможных структурных факторов, лежащих в основе обнаруженной зависимости, будет проведено в следующем сообщении.

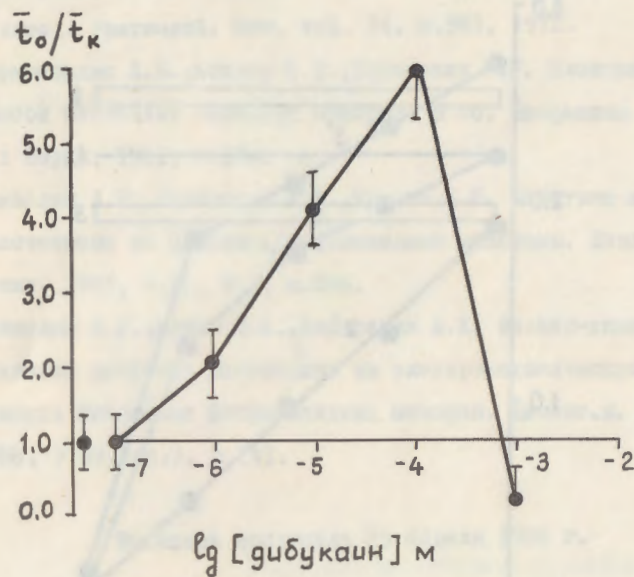


Рис. I Зависимость отношения  $\bar{t}$  мембраны из суммарных фосфолипидов мозга в опыте и в контроле от концентрации дибукаина в водном растворе при напряжении 400 мВ

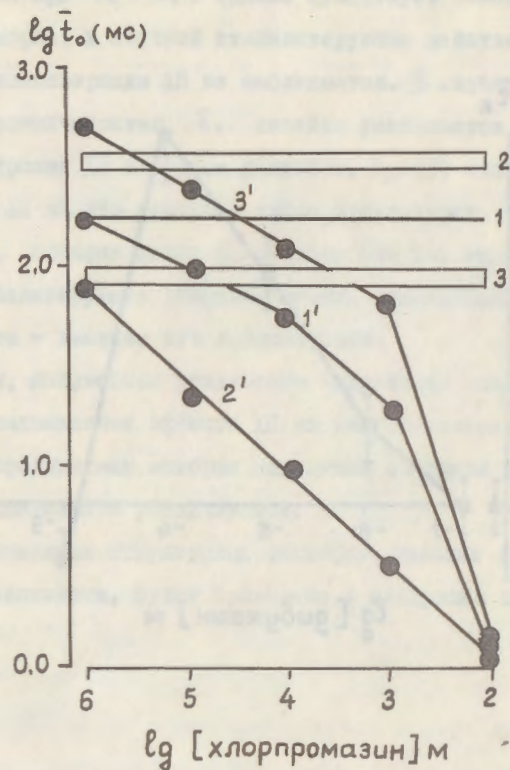


Рис.2 Зависимость логарифма  $\bar{t}_0$  мембран из азоеклина от концентрации ХП в водном растворе при напряжении 350 мВ:  
 1 - уровень значения  $\bar{t}_k^*$ , 2 - уровень значения  $\bar{t}$  -  
 при  $\bar{t}_k > \bar{t}_k^*$ , 3 - при  $\bar{t}_k < \bar{t}_k^*$

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I.P. Seeman The Membrane Action of Anesthetics and Tranquilizers. Pharmacol. Rev. vol. 24, p.583, 1972.
2. Черномордик Л.В., Абидор И.Г., Тарасевич М.Р. Электрический пробой бислойных липидных мембран. В сб. Биофизика мембран. М.: Наука, 1981, с.184.
3. Микаелян Л.Г., Карапетян А.К., Кургин Е.И. Действие местных анестетиков на плоские фосфолипидные мембраны. Биолог.ж. Армении, 1983, т.36, № 7, с.566.
4. Микаелян Л.Г., Аджян С.А., Карапетян А.К. Физико-химический механизм действия бензокаина на электромеханическую устойчивость бислойных фосфолипидных мембран. Биолог.ж. Армении, 1986, т.39, вып.3, с.241.

Рукопись поступила 25 апреля 1986 г.