



УДК 547.639.5.04

## ДИАЦИЛПРОИЗВОДНЫЕ ДИБЕНЗО-18-КОРОНЫ-6 КАК ИНДУКТОРЫ ПРОНИЦАЕМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН ДЛЯ ДВУХВАЛЕНТНЫХ КАТИОНОВ

*Таимухамедов Б. А., Гагелъганс А. И., Шкинев А. В.,  
Замараева М. В., Усманов К. Х., Фарзалиева С. Р.,  
Таимухамедова А. К.*

*Институт биохимии Академии наук УзССР, Ташкент;*

*Институт биоорганической химии Академии наук УзССР, Ташкент*

Установлено, что некоторые диацилпроизводные дибензо-18-короны-6 обладают способностью индуцировать транспорт двухвалентных катионов. Исследованные соединения избирательно увеличивают проницаемость митохондрий и саркоплазматического ретикулума для двухвалентных катионов и вызывают характерные изменения метаболизма этих мембранных структур, зависящие от переноса  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Наиболее эффективными индукторами проницаемости биологических мембран являются дибутрил- и дивалерилпроизводные, дальнейшее удлинение боковых цепей заместителей приводит к снижению ионофорных свойств циклополиэфиров.

К настоящему времени в литературе описан целый ряд природных и синтетических комплексов, способных увеличивать проницаемость биологических и искусственных мембран для двухвалентных катионов. К их числу могут быть отнесены карбоксилатные антибиотики А 23187 и X-537 А или лазалоид А [1—4], представитель эниотиновой группы боверицин [2, 5], некоторые простагландины [6] и другие производные арахидоновой кислоты, выполняющие функции кальциевых ионофоров в митохондриях и тромбоцитах [7, 8], фрагменты  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы ретикулума [8], авенацелид [9], виридоксин [10], теноилтрифторацетон [11], соединения из группы диамидов [12, 13], некоторые фосфолипиды и белки [8].

С меньшей уверенностью в этот перечень могут быть включены представители макроциклических полиэфиров, хотя для некоторых из них, по крайней мере качественно, была продемонстрирована способность образовывать комплексы с ионами щелочноземельных металлов [1, 14, 15]. Этот интересный и перспективный класс мембраноактивных комплексонов является источником высокоэффективных индукторов проницаемости биологических и искусственных мембран преимущественно для одновалентных катионов. Однако, как будет показано в настоящей работе, путем определенной модификации (ацилирование бензольных колец) циклополиэфира 2,3,11,12-добензо-1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадека-2,11-диена (сокращенное название — дибензо-18-корона-6) [16] представляется возможным существенно увеличить его мембранную активность, связанную с транспортом двухвалентных катионов.

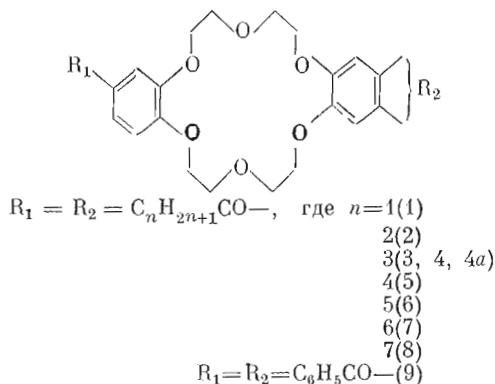
В работе исследовалось влияние различных диацилпроизводных дибензо-18-короны-6 (соед. 1—9) на проницаемость митохондриальных

**Влияние различных диацилпроизводных дибензо-18-короны-6 ( $5 \cdot 10^{-5}$  М)  
на скорость энергонезависимого набухания митохондрий ( $\Delta E_{520}/\text{мин}$ )  
в различных солевых средах \***

№ соединения	$R_1=R_2$	$(\Delta E_{520}/\text{мин}) \cdot 100$				
		$\text{Ca}^{2+}$	$\text{Mg}^{2+}$	$\text{H}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Na}^+$
	Контроль	15,4	0,5	2,2	4,5	1,6
(1)	Ацetyl	15,4	0,5	2,9	4,6	1,8
(2)	Пропионил	19,0	6,0	7,3	6,8	1,7
(3)	Бутирил	39,5	10,0	15,2	6,7	1,8
(4)	Бутирил ( <i>цис</i> )	36,1	9,3	13,9	7,1	1,8
(4a)	Бутирил ( <i>транс</i> )	48,9	20,0	15,8	6,8	2,0
(5)	Валерил ( <i>транс</i> )	60,0	25,0	44,0	47,2	9,6
(6)	Гексаноил	30,8	2,7	14,9	14,8	2,3
(7)	Гептаноил	21,4	2,0	9,8	10,3	1,8
(8)	Октаноил	15,8	0,6	2,7	4,9	1,8
(9)	Бензоил	15,7	0,52	2,2	4,6	1,6

\* Составы сред см. в «Экспериментальной части». Во всех случаях, кроме оговоренных особо, использовались смеси изомеров ( $R_1$  — заместитель в положении 4',  $R_2$  — в положении 4'' или 5'' бензольного кольца).

мембран и мембран саркоплазматического ретикулума. Синтез диацил-производных описан ранее [16, 17].



*Митохондриальные мембраны.* Митохондрии являются классическим объектом для исследования ионофорных свойств различных соединений [1]. Изменение проводимости внутренней мембраны этих органелл может быть зафиксировано в соответствующих средах по увеличению дыхания, стимуляции АТФ-азной активности, изменению внутримитохондриальной концентрации ионов, измеренному с помощью селективных электродов, энергонезависимому набуханию в изоосмотических солевых средах, содержащих наряду с исследуемым ионом «проникающий» противоион, в роли которого может быть использован нитрат, роданид, ацетат,  $\text{K}^+$ -валиномицин,  $\text{NH}_4^+$  и т. д. Простота, а также очень высокая чувствительность последнего метода обеспечили его успешное использование в исследовании свойств многих природных и синтетических ионофоров [18], в том числе и описанных в настоящей работе.

В таблице приведены данные по влиянию различных диацилпроизводных дибензо-18-короны-6 (соед. 1—9) на проницаемость внутренних мембран митохондрий для некоторых одно- и двухвалентных катионов, измеренную по скорости энергонезависимого набухания органелл в изоосмотических растворах нитратов этих катионов. Поскольку нитрат является проникающим анионом [18], энергонезависимое набухание митохондрий лимитируется только скоростью трансмембранного переноса исследуемого иона.

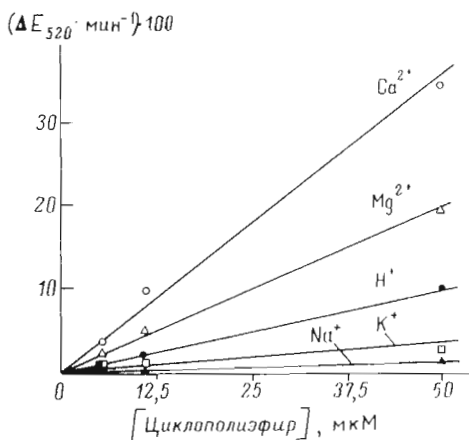


Рис. 1

Рис. 1. Влияние соединения (4а) на набухание митохондрий в присутствии одно- и двухвалентных катионов

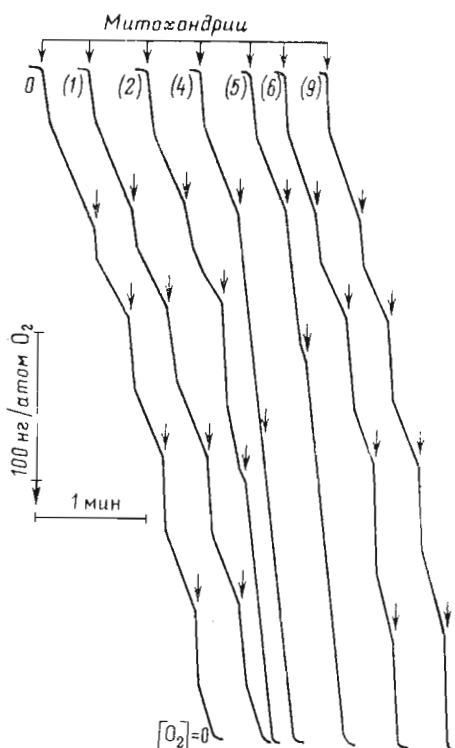


Рис. 2

Рис. 2. Действие диацилпроизводных (1) — (7) дибензо-18-короны-6 ( $5 \cdot 10^{-5}$  M) на дыхание митохондрий печени крыс в присутствии 200 нмоль  $\text{Ca}^{2+}$ . 0 — контроль; стрелками обозначен момент добавления  $\text{Ca}^{2+}$

В то время как исходные циклополиэфирные 18-корона-6 и дибензо-18-корона-6 в концентрации 50 мкМ практически не влияют на проницаемость внутренней мембраны митохондрий, диацилпроизводные дибензо-18-короны-6 обладают значительным ионофорным эффектом. Наиболее значительное увеличение проницаемости вызывают диацилпроизводные, содержащие цепочку из 4—5 атомов углерода при бензольных кольцах (соед. 3—5). При этом дивалерилпроизводное (5), обладающее максимальным эффектом, практически не проявляет селективности по отношению к катионам щелочноземельных металлов в отличие от дибутирилпроизводных (3), (4), (4а), имеющих четко выраженную  $\text{Ca}^{2+}$ -селективность. Изучение концентрационной зависимости для дибутирилпроизводного (4а) показало, что это соединение существенно увеличивает проницаемость для  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  уже в концентрации 10 мкМ. Повышение концентрации до 50 мкМ приводит к резкому увеличению проницаемости для  $\text{Ca}^{2+}$  и более слабому — для  $\text{Mg}^{2+}$ , в то время как проницаемость для  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  практически не меняется (рис. 1).

Укорочение (соед. 1, 2) или дальнейшее удлинение (соед. 6—8) углеводородной цепочки ацильной группы, а также замена ее на бензоил (соед. 9) приводят к снижению эффективности действия комплексона. Следует отметить, что все диацильные производные индуцируют значительную проницаемость по  $\text{H}^+$ .

Изменение проницаемости митохондриальных мембран в присутствии диацилпроизводных может быть продемонстрировано не только при

исследовании кинетики энергонезависимого набухания, но и в опытах на энергизованных митохондриях в условиях транспорта  $\text{Ca}^{2+}$ . Как следует из рис. 2, на добавление небольших количеств  $\text{Ca}^{2+}$  энергизованные митохондрии отвечают кратковременной стимуляцией дыхания. Эти циклы активации дыхания, которые могут быть повторены несколько раз, обусловлены использованием энергии мембранного потенциала на транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь митохондрий с помощью эндогенного кальциевого переносчика. В присутствии некоторых комплексонов двухвалентных катионов (А 23187, простагландины) добавление  $\text{Ca}^{2+}$  к энергизованным митохондриям вызывает не циклическую, а длительную стимуляцию дыхания [3, 6]. Причиной этого является индуцированный комплексом обмен содержащегося внутри митохондрий  $\text{Ca}^{2+}$  на наружный  $\text{H}^+$ , после чего  $\text{Ca}^{2+}$  снова взаимодействует с эндогенным кальциевым переносчиком и цикл повторяется многократно с диссипацией энергии. Аналогично отмеченным выше комплексонам действует соединение (4а) и в меньшей мере дипропионил- (соед. 2) и дивалерил- (соед. 5) производные, что коррелирует с влиянием исследованных циклополиэфиров на проницаемость митохондрий (таблица).

Известно, что система транспорта двухвалентных катионов в митохондриях печени не взаимодействует с ионами магния. Поэтому дыхание митохондрий при добавлении этого катиона в отличие от кальция не активируется (рис. 3), однако в присутствии  $5 \cdot 10^{-5}$  М соединения (4а) добавление  $\text{Mg}^{2+}$  вызывает 6-кратную стимуляцию дыхания митохондрий. Аналогичным эффектом обладают, как и в других описанных выше экспериментах, соединения (2) и (5), в то время как остальные исследованные циклополиэфиры неактивны.

Следует отметить, что действие диацилпроизводных на дыхание митохондрий, зависящее от  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Mg}^{2+}$ , наблюдается в области относительно низких концентраций циклополиэфиров (порядка  $5 \cdot 10^{-5}$  М), более высокие дозы стимулируют дыхание и в отсутствие двухвалентных катионов, вероятно, за счет существенного увеличения проводимости митохондриальных мембран для  $\text{H}^+$ , которое коррелирует с разобщением окислительного фосфорилирования.

Сопряженные митохондрии при транспорте электронов по дыхательной цепи генерируют на внутренней мембране электрическую разность потенциалов порядка 180 мВ со знаком «минус» внутри органелл [19]. Благодаря этому они являются идеальной системой для исследования электрофоретического перемещения катионов с помощью нейтральных ионофоров, в частности валиномицина [1], линейного кальциевого комплексона [20], митохондриального переносчика двухвалентных катионов. Рисунок 4 демонстрирует способность соединения (4а) промотировать транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях, в которых собственная система переноса двухвалентных катионов заблокирована добавлением избирательного ингибитора рутениевого красного.

В этих экспериментах митохондрии прединкубировали с ротационом для истощения эндогенных субстратов, добавление  $\text{Ca}^{2+}$  к такой суспензии не увеличивало флуоресценции хлортетрациклина, который использовался как флуоресцентный зонд на связанные в мембране ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . Однако энергизация митохондрий с помощью сукцината приводит к транспорту  $\text{Ca}^{2+}$  по электрическому полю, который предотвращается добавлением рутениевого красного (рис. 4 а, б). В присутствии дибутирилпроизводного митохондрии транспортируют  $\text{Ca}^{2+}$  даже на фоне рутениевого красного, однако с меньшей скоростью по сравнению с интактными органеллами. Отсутствие влияния этого ингибитора на кальциевую проницаемость митохондрий, индуцированную соединением (4а), показано на рис. 4в. Использование более высоких концентраций циклополиэфира исключает описанный выше индуцированный транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях, очевидно, вследствие индукции существенной проводимости по  $\text{H}^+$ . Характерно,

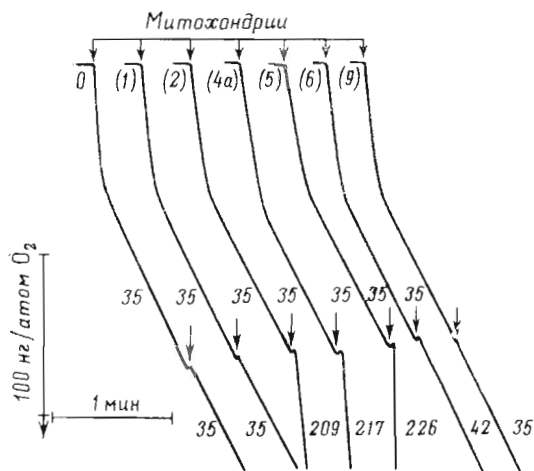


Рис. 3. Действие диацилпроизводных дибензо-18-короны-6 ( $5 \cdot 10^{-5}$  M) на скорость дыхания митохондрий в присутствии 5 мМ  $MgCl_2$  (момент добавки обозначен стрелкой). Обозначения те же, что и на рис. 2. Цифрами у полярограмм отмечена скорость дыхания, нг-атомы кислорода/мин·мг белка

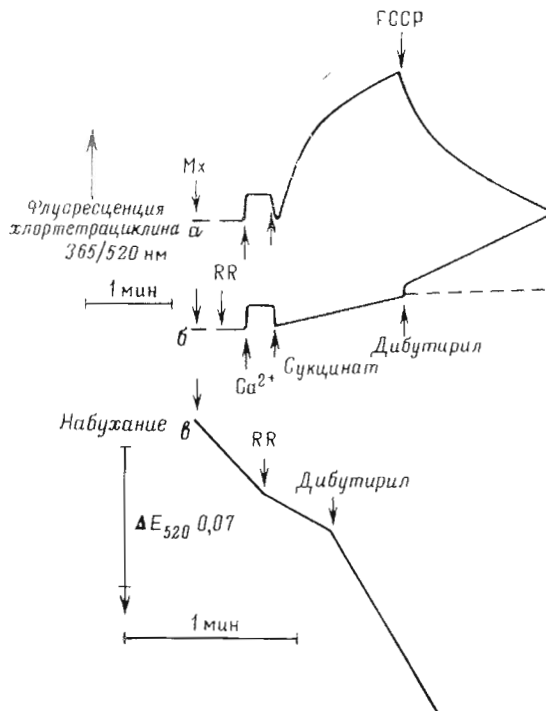


Рис. 4. Влияние соединения (4a) на кинетику энергозависимого поглощения  $Ca^{2+}$  митохондриями (a, б) и кинетику энерго-независимого набухания митохондрий в 0,08 M  $Ca(NO_3)_2$  (в) в присутствии рутениевого красного (RR) (10 нмоль/мг белка). a — контроль; пунктиром показан ход кривой в отсутствие циклополиэфира, стрелками — моменты добавления соединений

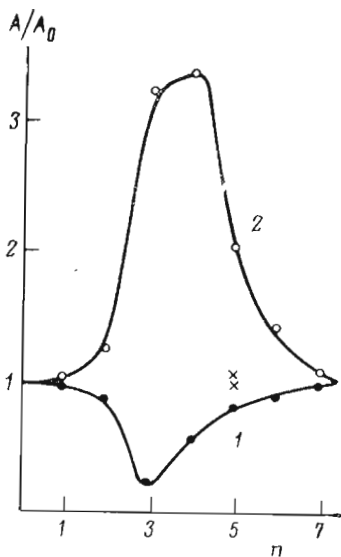


Рис. 5

Рис. 5. Влияние числа С-атомов в боковых цепях ( $-\text{COC}_n\text{H}_{2n+1}$ ) диацилпроизводных дибензо-18-короны-6 на относительное изменение величины  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТР}$  в саркоплазматическом ретикулуме (1) и проницаемости митохондрий печени для  $\text{Ca}^{2+}$  (2).  $A_0$  — величина соответствующего параметра в контроле,  $A$  — в присутствии циклополиэфира. Концентрация циклополиэфиров равна  $3 \cdot 10^{-4}$  (1) и  $5 \cdot 10^{-5}$  М (2). х — активность соединения (9)

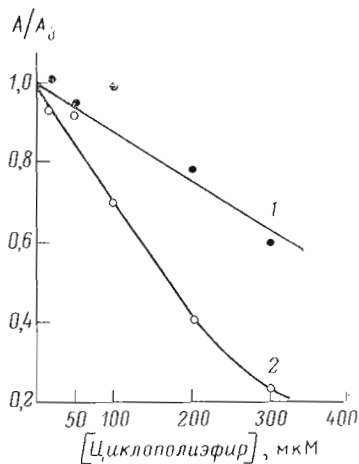


Рис. 6

Рис. 6. Влияние циклополиэфира (4а) на величину относительного изменения  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТР-азной активности (1) и коэффициента  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТР}$  саркоплазматического ретикулума мышц кролика (2)

что проводимость митохондриальных мембран по водороду вызывает и нейтральный кальциевый ионофор, исследованный Карафоли [20].

Индукция циклополиэфирами набухания деэнергизованных митохондрий в растворах нитратов двухвалентных катионов свидетельствует об «электрогенном» характере осуществляемого ими переноса катионов. Вместе с тем способность этих соединений вызывать проницаемость по  $\text{H}^+$  приводит в случае энергизованных митохондрий к более сложным функциональным эффектам, которые в значительной мере определяются использованной концентрацией циклополиэфира.

*Саркоплазматический ретикулум.* Кальциевые ионофоры, описанные в литературе, как правило, ингибируют аккумуляцию  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме, вызывая утечку этого катиона наружу по концентрационному градиенту [2, 20]. В интактном ретикулуме АТР-зависимый кальциевый насос поддерживает примерно 1000-кратный градиент ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ; энергетическая эффективность насоса характеризуется отношением  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТР}$ , равным 2 в оптимальных условиях [21].

Диацилпроизводные дибензо-18-короны-6 снижали величину  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТР}$  на саркоплазматическом ретикулуме с той же зависимостью от длины заместителей в боковых цепях, что и на митохондриях (рис. 5), т. е. наиболее активными были соединения (4а) и (5).

Уменьшение коэффициента  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТР}$  в присутствии кальциевых ионофоров — неизбежное следствие циклического движения  $\text{Ca}^{2+}$  через мембрану ретикулума, при котором катион многократно вовлекается в активный транспорт (внутри саркоплазматического ретикулума) и индуцированную ионофором диффузию (наружу) по концентрационному градиенту, в результате чего увеличивается как время аккумуляции данного количества  $\text{Ca}^{2+}$ , так и расход АТР.

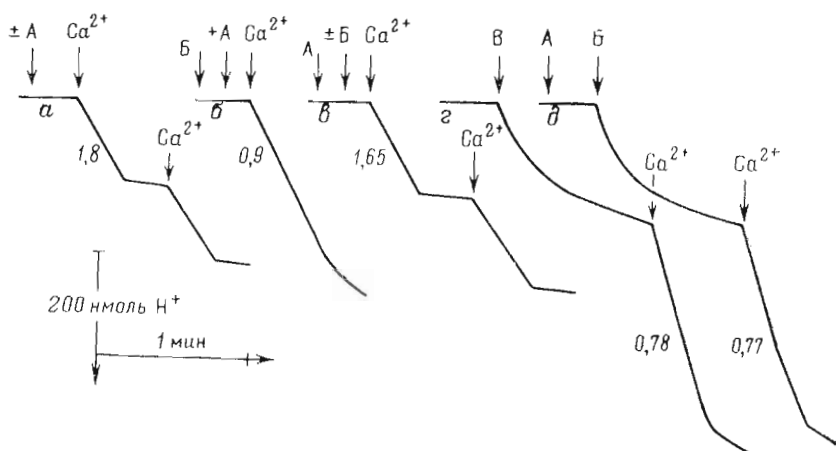


Рис. 7. Влияние ТБ на индуцированное ионофорами снижение коэффициента  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТФ}$  саркоплазматического ретикулума. Добавки: А — ТБ ( $2 \cdot 10^{-6}$  М), Б — циклополиэфир (4а) ( $1,5 \cdot 10^{-4}$  М), В — ионофор А 23187 ( $9 \cdot 10^{-8}$  М). Цифры у кривых — транспортное отношение  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТФ}$

Вместе с тем следует отметить, что действующие концентрации циклополиэфиров в экспериментах на ретикулуме были в несколько раз выше по сравнению с таковыми на митохондриях. На рис. 6 показана концентрационная зависимость эффектов дибутирилпроизводного (4а) на величину  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТФ}$  и АТФ-азную активность саркоплазматического ретикулума. Из представленных данных следует, что  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТФ}$  снижается на 50% в присутствии 0,15—0,17 мМ соединения (3), с увеличением концентрации комплексона наблюдается также торможение АТФ-азной активности. Это торможение имеет неспецифический характер и отмечается даже в случае малоактивных диацилпроизводных (7, 8).

Относительно низкая эффективность на ретикулуме исследованных циклополиэфиров, по-видимому, обусловлена физико-химическими и структурными особенностями его мембран (поверхностный заряд, диэлектрическая константа, плотность упаковки липидов и белков и т. д.), в результате чего может снижаться как коэффициент распределения комплекса циклополиэфира с кальцием в системе мембрана — вода, так и скорость его диффузии внутри мембраны.

Интересной особенностью соединения (4а) является то, что его действие на  $\text{Ca}^{2+}$ -насос ретикулума полностью предотвращается гидрофобным анионом тетраэтилборатом (ТБ), добавленным до циклополиэфира (рис. 7б). Эффект ТБ не проявляется при другой последовательности добавок (рис. 7в). Аналогично ТБ действуют 2,4-динитрофенол и FCCP (*n*-трифторметоксифенилгидразон динитрила мезоксалевоы кислоты). Влияние гидрофобных анионов не проявляется в случае ионофора А 23187 (рис. 7г, в), с другой стороны, их присутствие в среде необходимо для реализации эффекта нейтрального кальциевого комплексона [20]. Имеется несколько путей влияния ТБ на индуцированную проводимость мембран, в частности компенсация дипольной составляющей граничного скачка потенциала мембраны, титрование комплексов ионофор — катион в водном растворе, ведущее к ингибированию проводимости, нейтрализация положительного заряда комплекса в гидрофобной фазе мембраны, ускоряющее его диффузию [1, 20], и т. д. Эффект ТБ на ионофорную активность диацилпроизводных дибензо-18-короны-6 не может быть однозначно интерпретирован в рамках этих механизмов и, по-видимому, требует специальных исследований.

Таким образом, представленные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что некоторые диацилпроизводные дибензо-18-короны-6

промотируют перенос двухвалентных катионов через мембраны митохондрий и саркоплазматического ретикулума.

Ионофорные эффекты исследованных циклополиэфиров проявляют четкую зависимость от длины боковых цепочек. Возможно, это связано с их влиянием на растворимость циклополиэфиров в липидной фазе мембраны и/или с наличием определенных стерических требований при взаимодействии 2 молекул циклополиэфира с образованием «сандвичевого» комплекса с катионом внутри.

Связывание диацилпроизводными двухвалентных катионов происходит, по всей вероятности, с участием свободных электронных пар карбонильных кислородов. В пользу такого предположения свидетельствуют данные о том, что отсутствие кетонной группы в бензольных кольцах или ее замена на оксигруппу, как будет показано нами в следующих сообщениях, существенно снижает или полностью исключает мембранную активность, зависящую от двухвалентных катионов.

### Экспериментальная часть

Митохондрии выделяли из печени крыс по общепринятой методике [22]. Скорость энергонезависимого набухания митохондрий в изоосмотических средах определяли по изменению светорассеяния суспензии митохондрий ( $\Delta E$ ) [18]. Измерения проводили при 520 нм на фотометре ЛМФ-69, к выходу которого подключали самописец ОН-102 (Венгрия). Проницаемость для ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  исследовали в изоосмотических растворах нитратов этих катионов, забуференных 10 мМ трис-нитратом (рН 7,4) и содержащих ингибиторы дыхательной цепи — антимицин А (Boehringer, ФРГ) и ротенон (по 0,33 мкг/мл). Проницаемость для ионов  $\text{H}^+$  измеряли в изоосмотическом растворе нитрата аммония, забуференного 10 мМ трис-нитратом (рН 7,4). Исследуемые диацилпроизводные ( $5 \cdot 10^{-5}$  М) растворяли в диметилсульфоксиде и добавляли в ячейку объемом 3 мл после митохондрий (0,33 мг белка/мл) в объемах 15—150 мкл. Контролем служили пробы, в которые вносили аналогичные объемы диметилсульфоксида или, если это было необходимо, смеси диметилсульфоксид — этанол (1 : 10).

Дыхание в различных метаболических состояниях измеряли полярографически с помощью стационарного платинового электрода [23]. Среда инкубации объемом 1 мл содержала 250 мМ сахарозу, 10 мМ сукцинат, 10 мМ трис- $\text{HCl}$  (рН 7,4), 2,5 мМ  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ; количество митохондрий — 2—3 мг белка/мл.

Кинетику энергонезависимого транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии исследовали флуориметрически с использованием хлортетрациклина в качестве зонда на мембраносвязанный  $\text{Ca}^{2+}$ . Флуоресценцию регистрировали при 520 нм, длина волны возбуждения — 365 нм. Среда инкубации в этих опытах содержала: 210 мМ маннит, 70 мМ сахарозу, 10 мМ трис- $\text{HCl}$  (рН 7,2), 50 мкМ хлортетрациклин и ротенон (1 мкг/мл). Митохондрии (2 мг белка/мл) прединкубировали в этой среде 5—7 мин, затем в кювету вносили  $\text{CaCl}_2$  (100 нмоль/мг белка) и сукцинат (10 мМ). Последовательность остальных добавок отмечена на рис. 4. Концентрация FCCP  $1 \cdot 10^{-6}$  М, концентрация соединения (4а) — 50 и 150 нмоль/мг белка (рис. 4б, в соответственно).

Во всех экспериментах на энергизованных митохондриях контролем служили пробы, в которые вместо циклополиэфира вносили равный объем диметилсульфоксида.

Саркоплазматический ретикулум выделяли из скелетных мышц кролика, как описано ранее [25], аккумуляцию  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую АТФ-азную активность исследовали методом рН-метрии [26] в среде инкубации, содержащей 100 мМ  $\text{KCl}$ , 10 мМ трис- $\text{HCl}$  (рН 7,0), 5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 2 мМ АТФ и около 100 мкг белка/мл. По ходу эксперимента в ячейку объемом 4 мл вносили 5 мМ оксалат калия и  $\text{CaCl}_2$  (по 200 нмоль в добавке). Систему калибровали раствором  $\text{HCl}$  известной концентрации; расчет АТФ-азной



активности и отношения  $\text{Ca}^{2+}/\text{АТФ}$  проводили способом, описанным А. А. Болдыревым [26].

Белок митохондрий и саркоплазматического ретикулума определяли с биуретовым реактивом при использовании бычьего сывороточного альбумина (Reanal) в качестве стандарта [27].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. (1974) Мембраноактивные комплексы, «Наука», М.
2. Caswell A. H., Pressman B. C. (1972) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 49, 292—298.
3. Reed P. W., Lardy H. A. (1972) *J. Biol. Chem.*, 247, 6970—6977.
4. Patel D. J., Shen C. (1976) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 73, 1768—1790.
5. Roeske R. W., Isaak Sh., King T. E., Steinrauf L. K. (1974) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 57, 554—561.
6. Malmström K., Carafoli E. (1975) *Arch. Biochem. and Biophys.*, 171, 418—423.
7. Blondin G. A. (1975) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 264, 98—111.
8. Shamoo A. E., Goldstein D. A. (1977) *Biochem. et biophys. acta*, 472, 13—53.
9. Harris E. J., Wimhurst J. M. (1974) *Arch. Biochem. and Biophys.*, 162, 426—435.
10. Wong D. T., Hamill R. L. (1976) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 71, 332—338.
11. Гегельганс А. И., Шкинев А. В., Мирходжаев У. З., Ташмухамедов Б. А. (1976) Биохимия митохондрий. Тез. докл., с. 139, «Наука», М.
12. Wun T.-C., Bittman R., Borowitz I. J. (1977) *Biochemistry*, 16, 2074—2079.
13. Wun T.-C., Bittman R. (1977) *Biochemistry*, 16, 2080—2087.
14. Pedersen C. J. (1968) *Federat. Proc.*, 27, 1305—1309.
15. Pedersen C. J. (1967) *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 391—393.
16. Ташмухамедова А. К., Абдуллаева Р. А., Степниевская И. А., Сайфуллина Н. Ж., Адылбеков М. Т. (1978) *Биоорганическая химия*, 4, 806—812.
17. Ташмухамедова А. К., Сайфуллина Н. Ж., Степниевская И. А., Абдуллаева Р. А. (1978) *Биоорганическая химия*, 4, 1232—1237.
18. Brierley G. P. (1974) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 227, 398—411.
19. Mitchell P. (1968) *Chemiosmotic Coupling and Energy Transduction*, Glinn Research. Bodmin, Cornwall.
20. Caroni P., Gazzotti P., Vuilleumier P., Simon W., Carafoli E. (1977) *Biochim. et biophys. acta*, 470, 437—445.
21. Бепдолл Дж. (1970) Мышцы, молекулы, движение, «Мир», М.
22. Johnson D., Lardy H. A. (1967) *Methods in Enzymol.* (Estabrook R. W., Pullman M. E., eds.), vol. 10, pp. 94—96, Acad. Press, N. Y.—London.
23. Chance B., Williams G. R. (1956) *Advan. Enzymol.*, 17, 65—134.
24. Caswell A. H., Hutchison T. D. (1971) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 42, 43—49.
25. Ритов В. Б., Мельгунов В. И., Комаров П. Г., Алексеева О. М. (1977) *Докл. АН СССР*, 233, 730—733.
26. Болдырев А. А. (1977) в кн.: *Транспортные аденозинтрифосфатазы*, с. 69—78, Изд-во МГУ.
27. Gornall A. G., Bardawill C. J., David M. M. (1949) *J. Biol. Chem.*, 177, 751—766.

Поступила в редакцию  
26.VI.1978

После доработки  
8.X.1978

#### DIACYL DERIVATIVES OF DIBENZO-18-CROWN-6 AS INDUCTORS OF PERMEABILITY OF BIOLOGICAL MEMBRANES FOR BIVALENT CATIONS

TASHMUKHAMEDOV B. A., GAGEL'GANS A. I., SHKINEV A. V., ZAMARAËVA M. V.,  
USMANOV K. K., FAUZALIEVA S. R., TASHMUKHAMEDOVA A. K.

*Institute of Biochemistry and Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the Uzbek S.S.R., Tashkent*

Several diacyl derivatives of dibenzo-18-crown-6 were found to have the ionophoric activity towards bivalent cations. These compounds increased selectively the permeability of mitochondria and sarcoplasmic reticulum for bivalent cations and promoted in these membrane structures the characteristic metabolic changes dependent on  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$  transport. The most effective inductors of permeability of biological membranes were dibutyryl- and divaleroyl derivatives. The shortening or lengthening of the side chains resulted in the fall of ionophoric activity of the above cyclic polyethers.