

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА
ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**МИРЗО УЛУҒБЕК НОМИДАГИ
ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

БИОЛОГИЯ-ТУПРОҚШУНОСЛИК ФАКУЛЬТЕТИ

Кулёзма ҳуқуқида

УДК 577.225.246.352

ТОШТЕМИРОВ САНЖАР ЮСУБЖОНОВИЧ

**КРАУН – ЭФИРЛАРНИНГ КОМПЛЕКС ХОСИЛ КИЛУВЧИ
ПАРАМЕТРЛАРИНИ ТАВСИФЛАШ**

5A420108 – Биофизика

Магистр

Академик даражисини учун ёзилган

ДИССЕРТАЦИЯ

**Илмий раҳбар:
б.ф.н. Шарафутдинова У.Т.**

Тошкент - 2012

МУНДАРИЖА

МУНДАРИЖА	2
ҚИСҚАРТМА ЁЗУВЛАР РЎЙХАТИ	3
КИРИШ	4-6
1 БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ	
1.1 Краун-эфирларнинг комплекс ҳосил қилиш хусусиятлари.....	7-17
1.2 Краун-эфирларнинг мембранафаол хусусиятлари.....	18-25
1.3 Краун-эфирларнинг мембранофаолликни намоёниш қилишдаги жавобгар структуравий жиҳатлари.....	25-34
2 БОБ. МАТЕРИАЛЛАР ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ	
2.1. Тадқиқот материаллари.....	35-36
2.2. Тадқиқот методлари.....	37-39
3 БОБ. НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ	
3.1 Мембранага таъсир қилиш механизми билан фарқланадиган краун-эфирларнинг комплекс ҳосил қилиш хусусияти.....	40-50
3.2 Мультиламелляр қатламларга таъсир қилиш механизми билан фарқланадиган краун-эфирларни таъсирлашиши.....	50
3.2.1 ДПФХ дан ташкил топган мультиламелляр дисперсиялар билан Ca^{2+} -комплексонларни таъсирлашишини ўрганиш.....	50-54
3.2.2 ДПФХ дан ташкил топган мультиламелляр дисперсиялар билан Ca^{2+} -ионофорларни таъсирлашишини ўрганиш.....	55-58
3.2.3 ДПФХ дан ташкил топган мультиламелляр дисперсиялар билан Ca^{2+} -каналомормер таъсирлашишини ўрганиш.....	58-63
ЯКУНИЙ ҚИСМ	64-65
ХУЛОСА	66
ҲОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ	67-79

ҚИСҚАРТМА ЁЗУВЛАР РЎЙХАТИ

1. ДБ18К6 – дибензо-18-краун-6
2. БЛМ – биқатламли липидли мембрана
3. ВАС – вольт-ампер хусусият
4. ДПФХ – дипальмитоилфосфатидилхолин
5. ДМФХ – димиристоилфосфатидилхолин
6. ДСК – дифференциал сканерловчи калориметрия
7. ДАСМ-4 – дифференциал адиабатик сканерловчи микрокалориметр

КИРИШ

Ҳозирги вақтда биологиянинг кўплаб муҳим масалалари биологик мембраналарнинг структураси ва уларнинг функционал хусусиятларини ўрганиш ҳамда тадқиқ этиш билан боғлиқ. Биологик мембраналар ҳужайранинг муҳим бир структуравий компоненти ҳисобланади, шунинг учун ҳам айнан уларда энергияни ўзгариши ва турли ҳужайравий жараёнларни бошқариш тизими мужассамлашган. Оксидловчи фосфорлаш, мускулларни қисқариши, нерв импульсининг генерацияси, фотосинтез, тўр парда орқали нурни ютилиши – биологик мембраналарда кечадиган реакциялар натижасида амалга ошириладиган баъзи бир жараёнлар руйхати ҳисобланади.

Ҳужайравий мембраналарнинг муҳим бир функцияси - бу цитоплазмадаги ионлар миқдорини доимий сақлаб туришдан иборат. Бу ҳолат концентрация градиентга қарши ионларни актив транспорти ва мазкур ионлар учун мембранадан пассив сингиб ўтиш хусусиятлар орқали амалга оширилади. Мембраналар биофизикасидаги фундаментал натижаларга эришишда электро- ва хемоқўзғатувчи мембраналардаги ион каналлари фаолиятининг принципларини тадқиқ қилиш хизмат қилган. Бироқ, ҳозирги кунга қадар кўплаб тадқиқотларнинг натижалари олинишига қарамасдан ион каналларини молекуляр ишлаш ва уларни тартибга келтириш механизми аниқ эмас, бу ҳолат уларнинг структуралари тўлиқ ўрганилмаганлиги билан боғлиқ. Ион

каналлари орқали ўтадиган ион транспортини амалга ошишини физикавий асосларини тушинтириш жуда мураккабдир, бу ҳолатнинг мураккаблашиши ион каналлари юқори молекулали оқсил молекулаларидан ташкил топганлиги туфайлидир. Шу туфайли ўрганиладиган масалаларни оснлаштириш мақсадида турли таркибга эга бўлган моделлардан фойдаланилади, уларнинг бири мембранафаол модда билан бимолекуляр липидли мембраналардан фойдаланишдир. Мазкур мембраналарнинг таркиби яхши ўрганилган. Инофор антибиотикларнинг функционал аналоги ҳисобланган краун-эфирлар биологик ва сунъий мембраналар орқали ўтадиган ион транспорти билан боғлиқ кўплаб муаммоларни ечишда муҳим вазифани бажарган. Краун-эфирларни соддалиги ва осон синтез қилиниши мазкур йўналишда қулай инструмент вазифасини бажарди. Боғланиш константаси, танловчанлик ва макроциклнинг хажмига кўра липофиллиги, функционал гуруҳларнинг табиати ва жойлашиши каби муҳим параметрлар краун-эфирларни мембранафаол хусусиятини бошқаришга ва ўзгартиришга имкон беради. Шу нуқтаи назардан, краун-эфирларни биқатламли липидли мембраналарда ион каналларини ҳосил қиладиган агент сифатида топиш, бирикмаларнинг мазкур синфини янги имкониятларини очиб беради, булар бир томондан мазкур системада ион каналларини фаолиятининг принципларини ва биологик ҳамда сунъий мембраналардан сингиб ўтиш механизмини ўрганишда ёрдам беради, ва иккинчи томондан эса, тиббиёт ва қишлоқ хўжалигида амалий қўлланиладиган белгиланган хусусиятга эга янги моддаларни синтез қилиш имконини яратади.

Мавзунинг долзарблиги: ҳозирги кунда ионофор, каналоформер ва комплексонларни бирлаштирадиган ва фарқлайдиган умумий хусусиятларни айтиб ўтиш мумкин. Бу ҳолда, молекулалар ионларни тўғридан-тўғри мембрана орқали олиб ўтишда иштирок этади, липидлар эса инерт матрица вазифасини бажаради. Ҳозирги кунда бундай нуқтаи назар чегараланган ҳисобланади.

Краун-эфирлар танланадиган комплексон, ионофор ва каналоформерлар синфига киради.

Ишнинг асосий мақсади: краун-эфирларнинг мультиламелляр қатламлар билан таъсирлашиши ва уларнинг комплекс ҳосил қилиш хусусиятларини ўрганиш.

Тадқиқот жараёнига қўйилган вазифалар:

- кондуктометрия усули ёрдамида краун-эфирларни комплекс ҳосил қилиш хусусияти ўрганилган.

- микрокалориметрия усули ёрдамида липидларни бир фазадан иккинчи фазага ўтиш энергетикасига таъсир қилиш механизми билан фарқланадиган краун-эфирларни таъсири ўрганилган.

Адабиётлар шарҳи краун-эфирларнинг комплекс ҳосил қилиш хусусияти, мембранага таъсир қилиш механизми, мембранфаолликни намоиш қилишдаги структуравий жиҳатларининг таҳлилига бағишланган.

1 БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ

1.1. Краун-эфирларнинг комплекс ҳосил қилиш хусусиятлари

Краун-эфирлар ўзига хос бир комплексон хусусиятга эга. Уларни макрогетероҳалқали бирикма ёки турли металлларнинг тузлари билан, айниқса ишқорий ва ишқорий ер металлари, шунингдек кўплаб ўзгарувчан металллар билан комплекс ҳосил қилиш хусусиятига эга «эндо» - гидрофил қисм ва «экзо» - липофил ташқи қаватга эга моддалар сифатида қараш мумкин. Уларнинг гидрофоб қобиғи ионли бирикмаларни сувли мухит бўлмаган эритувчиларда ва мембраналарни гидрофоб фазасида эриш имконини беради.

Структуравий жиҳатдан улар такрорланадиган (-X -CH₂ -CH₂ -) звеноларга эга (бу ерда X= O, N, S), бу ҳолда гетероатомлар гидрофил қисмини ташкил этиб комплекс ҳосил қилиш хусусиятига эга, алифатик қисмлар эса – лиганд каркасининг липофил қисми ҳисобланади.

Краун-эфирлар биринчи мартаба Педерсон томонидан синтез қилиб ўрганилган. У томондан «краун-эфирлар» деган ном ҳам берилган [18], чунки уларнинг фазовий кўриниши тожга ўхшайди ва катионлар билан комплекс ҳосил қилиш жараёни тожни бошга кийдиришга ўхшайди. Ўзларининг «танилишини» краун-эфирлар комплекс ҳосил қилиш хусусиятидан бошлаган. Бу эса, ўз навбатида, уларнинг тузилишининг ўзига хослиги ва конформацион ўзгаришнинг имкониятлари билан боғлиқ [27]. Краун-эфирларнинг

комплекс хосил қилувчи хусусиятлари турли хил усуллар ёрдамида ўрганилган: ядро-магнит резонанси [34], спектрал [15], потенциометрик, рН-метрия [38], электрўтказувчанлик ва биқатламли мембраналарни потенциални ўзгаришига қараб кондуктометрия ва калориметрия усуллари қўлланилган. Спектрал методларни қўлланилиши циклополиэфирларни комплекс хосил қилишидаги краун-эфирларнинг конформацион тузулишини аниқлашга имкон берди, чунки мазкур методлар, авваламбор, конформациялардаги фарқларни мавжудлиги ва эркин ҳамда катионлар билан боғланган мазкур бирикмаларнинг молекулаларининг стереоэлектрон хоссларига асосланган. Шунинг учун спектрал методлар, комплексларни мустаҳкамлиги ва уларнинг таркиби тўғрисидаги маълумотлар билан биргаликда, уларнинг тузулиши ва металл-лиганд таъсирланишининг табиати тўғрисида маълумот олишга имкон яратади. Краун-эфир билан ноорганик тузни комплекс хосил қилиши катион ва полиэфир халқадаги тартибли жойлашган мусбат зарядланган кислород атомлари ўртасида электростатик ион-диполь таъсирлашиши натижасида хосил бўлади. Шундай турдаги комплекслар рентген таҳлил усули ёрдамида ҳам ўрганилган. Тадқиқот натижаларини илгарирок олинган маълумотлар тасдиқлайди. Мазкур маълумотларда краун-эфир билан қопланган катион кўринишда бўлади деб ёритилган, унинг диаметри эса катион диаметрига мос келади; бундан ташқари, краун-эфирнинг халқасидаги кислород атомига тегишли жуфтлашмаган электронлар, халқанинг ички томонида жойлашган. Краун-эфир комплексида хар бир донор кислород атоми катионга нисбатан бир хил масофада жойлашган. Краун-эфирларнинг комплексларидаги

лигандларнинг бундай тартибда жойлашиши бошқа комплекс ҳосил қилувчи молекулаларга нисбатан энтропияни камайишига олибкелади [26].

18-звеноли краун-эфирларни ҳосилаларининг комплекс ҳосил қилиш хусусиятини ўрганишдаги тадқиқотларни таҳлил қилиб, ён тарафдаги бензол халқасига турли табиатга эга функционал гуруҳларни жойлаштириш нафақат ҳосил бўладиган комплексларни турғунлигига, балки уларнинг селективлиги ва комплекс ҳосил қилишнинг стехиометриясига таъсир қилишини хулоса қилиш мумкин [63].

Кўплаб ҳолларда, краун-эфирларни комплекс ҳосил қилиши ва мембранафаоллиги ўзаро боғлиқлиги яққол кўринади. Биологик ва сунъий мембраналарда Mg^{2+} ионига нисбатан ионофор хоссасини намоён қиладиган [25, 32] ДБ18К6 фторбутил ҳосилалари учун уларнинг Mg^{2+} ионларига нисбатан Cs ва Rb каби ишқорий металлари билан комплексларининг турғунлик константаси жуда юқори. Мембраналардан Mg^{2+} ионларини индукция қилиш хоссалари липидли қўшқатламга жойлашганда молекулаларни конформацияси ўзгариши туфайли бўлиши мумкин. Мембрана - эритувчи фазалари оралиғидаги эффектларни эътиборга олиниши керак бўлиши мумкин.

Бирор бир гомологик қаторнинг вакиллари учун комплекс ҳосил қилиш хусусияти турли бўлиши мумкин, яъни краун-эфир:катион нисбатлари ҳар доим ҳам 1:1 нисбатда бўлавермайди, балки 2:1, 3:2 ҳам бўлиши мумкин.

Бундан ташқари, муҳитни таъсирини, мембрана- муҳит фазаларининг чегаралари эффектларини мембранафаоллик ҳамда комплекс ҳосил қилиш хусусиятиги таъсири ҳам эътиборга олиш керак.

Мембранага таъсир қилиш механизми билан фарқланадиган краун-эфирлар улар ҳосил қиладиган комплексларининг турғунлигида ҳам фарқ қилади.

Краун-бирикмаларнинг комплекс ҳосил қилиш хусусиятлари бир неча параметрларга боғлиқ:

- катион ва макроҳалқанинг нисбий ҳажми;
- бирикадиган жойларнинг характери;
- катионларни типи ва заряди;
- донор атомларнинг типи (O, N, S);
- макроҳалқадаги ўриндошнинг тури;
- эритувчининг концентрацияси

Краун-бирикмаларнинг ион-селективлик комплекс ҳосил қилиш хусусияти [29] мазкур хусусиятларнинг таъсир қилиш натижаси ҳисобланади. Юқорида айтилганларни эътиборга олган ҳолда, Лен [79] томонидан синтетик полиэфирларни ишқорий ва ишқорий ер металлларининг катионлари билан комплекс ҳосил қилиш селективлиги ва турғунлиги тўғрисида хулосалар қилинган:

- қаттиқ лигандлар эгилувчан лигандга нисбатан юқорирок селективлик хусусиятини намоён қилади;
- қаттиқ лигандлар, ўз вақтида катта ва кичкина катионларни детерминация қилиши мумкин, эгилувчан лигандлар эса кичик катионларни дискриминация (ажратади) қилади;
- маълум бўлган табиий лигандларнинг K^+ - Na^+ ионларига нисбатан селективлиги, валиномициндан ташқари, синтетик полиэфирларга нисбатан паст бўлади;
- эритувчи ўзгариши билан бир лиганд учун комплекс ҳосил қилиш хусусияти ҳам ўзгариб боради. Шунинг

учун турли лигандларнинг селективлиги бир хил эритувчи бўлган мухитда солиштирилади;

- криптандлардаги кислород атомини олтингугурт ёки азот атомларига алмаштирилши электростатик бирикишларнинг пасайишига олиб келади.

Ароматик ҳалқа тутган макроҳалқали полиэфирлар – рангсиз кристалл моддалар бўлади. Мазкур моддаларнинг эриш ҳарорати бензол ҳалқаларининг ортиши билан кўтарилиб бораверади. Мазкур циклополиэфирлар сувда деярли эрмайди ва хона ҳароратида спиртлар ҳамда турли эритувчиларда яхши эрмайди. Бироқ улар метилхлорид ва хлороформда жуда яхши эрийди [14].

Тўйинмаган макроҳалқали полиэфирлар – рангсиз, ёпишқоқ суюқлик ёки паст ҳароратда эрийдиган қаттик моддалар бўлади. Бундай турдаги моддалар эритувчиларда яхши эрийди, аксарияти сувда ҳам эрийди [14].

Макроҳалқали полиэфирларнинг комплекс ҳосил қилиш хусусиятининг яққол кўринадиган ҳодисаси бу органик эритувчиларда ион бирикмаларнинг эриш хусусияти ортиши ҳисобланади. Циклополиэфирлар иштирокида эритувчиларда тузларнинг эриши ортиб боради, гарчан эритилган туз эритувчини ўзида эримаса ҳам. Катионларни комплекс ҳосил қилиши эришни ортишига олиб келишида анионларни табиати ҳам катта аҳамиятга эга. Педерсон [17] анионнинг ҳажми ортиши ионли бирикмаларни эришини ортишига олиб келишини кўрсатиб берган.

1967 йилгача макроҳалқали полиэфирларни синтези тўғрисида жуда кам маълумот бўлган, уларнинг комплекс ҳосил қилувчи ва мембранафаол агентлар сифатида ишлатилиши умуман тадқиқ этилмаган. Педерсон томонидан

осон синтез қилинадиган полиэфирлар металл катионлари ва аммоний [14, 15] учун комплекс ҳосил қилувчи агентлиги аниқланган. Тостесон, Ларди, Эйзенманларнинг изланишлари халқали полиэфирларни мембрана фаол хусусиятлари борлигини кўрсатиб берди [67, 58, 37, 57, 40].

Краун-бирикма-дибензо-18-краун-6 моддаси бис (2-хлорэтил) эфири ҳамда таркибида оз миқдорда пирокатехин бўлган 2-(о-оксифенокси) тетрагидропераннинг натрийли тузини синтези даврида чиқинди маҳсулот сифатида олинган [17, 14, 15]. Бу моддалар реакция маҳсулотларидан толали кристалла сифатида жуда оз миқдорда ажратиб олинган, улар метанолда умуман эримасдан, уларга натрий тузлари қўшилганда эришни бошлаган. Мазкур ҳодиса комплекс ҳосил қилишхусусияти ва бошқа краун-эфирларни синтез қилинишига олиб келган.

Ароматик полиэфирларни сувда эримаслиги туфайли уларнинг сувдаги комплекс ҳосил қилиш хусусияти тўрисида маълумот олишни имкони йўқ. 18-краун-6 ишқорий металл катионлари билан комплексларини барқарорлиги $Li - Na - K$ тартибда ортиб боради ва Rb ҳамда Cs томонга пасайиб боради [14]. Буни гидратация ва комплекс ҳосил қилиш хусусиятлар ўртасидаги рақобат сифатида тушунтириш мумкин. Катион қисман десольватацияга учраган бўлиши керак, чунки у полиэфирни ички қисмига жойлашади. Кичик катионлар юқори заряд зичлигига эга ва уларнинг гидратацияга учраш эҳтимоли жуда юқори бўлганлиги учун полиэфир осон рақобатлаша олади. Катта катионлар нисбатан кичик заряд зичлигига эга, шунинг учун ҳам улар полиэфир ва сув билан бирикиши қийин [33, 86, 87]. Бундан ташқари, Rb ва Cs катионлари жуда катта, шунинг учун улар 18-краун-6

халқасини ички қисмига киролмайди ва заряд зичлиги максимал бўлган эфирли кислород атомлари жойлашган текисликдан ўрин ололмайди. Шунинг учун ҳам мазкур катионларни комплекс ҳосил қилиш хусусияти пасайиб боради.

Комплекс ҳосил қилиш хусусиятни ўрганиш учун энг қулай бўлган эритувчи метанол хисобланади. Метанолда циклополиэфир халқасининг ички қисмини хажми ва унга бириккан радикалларни комплекс ҳосил қилиш хусусиятга қандай таъсир қилишини осон ўрганиш мумкин [72]. Метанолдаги турғунлик константаси сувниқига нисбатан бир неча ўн баравар юқори бўлади, бу ҳолат метанол жуда паст сольватацияга учрайдиган муҳит бўлганлиги учун бўлиши мумкин, шунинг учун ҳам метанол полиэфир билан катионларга нисбатан рақобатлашмайди [7].

Метанолга нисбатан қутбсизроқ бўлган эритувчилар учун катионларни сольватацияси учун бўлган рақобат пастроқ бўлиши керак. Шунинг учун турғунлик константаси жуда юқори бўлишини кутиш мумкин, айниқса кичик катионлар учун. Бу ҳолда анионни таъсири яққол кўриниши мумкин, чунки ион жуфтлари ҳосил бўлиб олинадиган натижаларга хатоликлар киритилиши мумкин бўлади [20]. Спектроскопик усуллар ёрдамида флуоренилнатрий тетрагидрофуранда калийли аналогига нисбатан мустаҳкам комплекс ҳосил қилиши аниқланган, оксетанда эса тесқари натижа олинган [28].

Буш ва унинг ҳамкасабалари [56, 57] рентген нурларини дифракциясидан фойдаланиб бир неча кристалл ҳолдаги комплексларни структурасини аниқлашган: Na-Br-(H₂O)₂-дибензо-18-краун-6, Na-J-(H₂O)₂-бензо-15-краун-5,

$(\text{Rb SCN})_2$ -дибензо-30-краун-10 [59]. Кислородни эфирли атомларидан ташкил топган халқа текислигининг марказида натрийли комплексларни катионлари жойлашгани аниқланган. Сув ҳамда бромид-ион натрий атоми билан эфир халқасига нисбатан перпендикуляр ҳолда координацияланган, йод-иони эса натрий иони билан тўғридан-тўғри таъсирлашмайди [56]. Жуда қизиқ структурага эга бўлган Rb-SCN-дибензо-18-краун-6 комплекси учун 3:2 нисбатда «сендвич» ҳолати кузатилмади, чунки элементар ячейка 1:1 нисбатдаги Rb-SCN-дибензо-18-краун-6 комплекс молекуласидан 4 мавжуд ва иккита кристаллизацияга учраган полиэфир молекуласидан иборат. Rb марказда жойлашган бўлади, эфирли кислород атомлари жойлашган текисликдан тахминан 1 \AA пастроқ жойлашган бўлади, SCN гуруҳи эса эфир халқасига нисбатан перпендикуляр ҳолда жойлашган бўлади.

Катта ҳажмдаги халқага эга бўлган полиэфир комплекслари ўзига катта эътиборни қаратади, чунки улар эгилувчан ва кислород атомидан кераклича бўлишига қарамасдан, макроҳалқали ионофор антибиотиклар ва уларнинг комплексларида кузатиладиган ҳол каби катионларни тўлиқ ўраб олиши мумкин. Шундай турдаги комплексни бирининг рентгенуструктуравий таҳлили: KJ-дибензо-30-краун-10 мазкур комплекс томонидан циклополиэфир молекуласи билан катион тўлиқ қамраб олинганлиги аниқланган. Бу ҳолат ўнлаб кислород атомлари билан координацияга учраши туфайли содир бўлади [14, 83].

Молекуляр моделлар асосия Кори, Полинг ва Колтун томонидан 18-краун-6 билан аммонийли туз комплексининг структураси аниқланган. Крам томонидан бирламчи алкиламинларни тузлари билан бирикиши учун зарур бўлган

комплексон молекулаларнинг структуравий тарафларини ўрганиш мақсадида бир қатор мультигетеро-халқаларни ва тармоқланган модели бирикмаларни синтези амалга оширилган [35, 36, 37].

Шундай қилиб ҳозирги кунга қадар краун-эфирларни бир-, икки- ва уч валентли металл ионлари билан ҳамда кумуш, олтин, қўрғошин, никель, полоний, кадмий каби металллар билан ҳам комплекс ҳосил қилиши аниқланган ва ўрганилган [56, 66, 81, 85, 70]. Бундан ташқари циклополиэфирлар водород ионлари билан ҳам яхши бирикиши аниқланган [29]. Тиомочевина ва унга яқин бўлган бирикмалар масалан, тиосемикарбозид ва унга қарашли ҳосилаларининг краун-эфирлар билан комплексларини эриш хароратлари ҳам аниқланган. Уларни комплекс деб ҳисобга олиш тўғри бўлмаслиги мумкин, чунки тиобирикма-полиэфир нисбати кам бўлиб 1:1 дан 6:1 қадар бўлади [56].

Умуман олганда ионофор антибиотиклар ва канал ҳосил қилувчи молекулаларга нисбатан краун-эфирларнинг ишқорий металл ионлари билан метанолда ва сувдаги комплексларининг барқарорлиги юқорироқ бўлади. Уларнинг ўртасида калий ионлари ҳамда натрий ионлари билан комплекс ҳосил қилувчи бирикмалар ҳам мавжуд.

Бу ҳолда краун-эфирларни бир- ва икки валентли ионлар билан комплекс ҳосил қилишидаги катионли селективлиги катионни ҳажми ва макроциклнинг ички ҳажмига боғлиқ [81]. Комплекс ҳосил қилишдаги селективликни боғлиқлиги анионни табиати, эритувчи ва краун-эфирларни структураларига ҳам боғлиқ. Бироқ, катион-полиэфир, катион-анион, катион-эритувчи ва краун-эфир – эритувчи каби бирикмалар ҳосил қилгандаги комплекс ҳосил

қилишни электростатик ва термодинамик параметрлари ўзгариб, олинган натижаларни тушунтириб бериш мураккаблашади [20]. Масалан, дибензо-27-краун-9 учун метанол: сув (7:3 нисбатда) комплекс ҳосил қилишдаги танлаш хусусияти $K > Na > Cs$ бўлса, концепцияга мос равишда мазкур эритувчида дибензо-24-краун-8 учун танлаш хусусияти $Cs > K > Na$ бўлади; бензо-15-краун-5 учун метанол:сув мухитда (7:3 нисбатда) магний ва кальций ионлари учун комплекс ҳосил қилмайди, лекин мазкур эритувчида магний ва кальций ионлари 18-краун-6 билан комплекс ҳосил қилиши мумкин [83]. Кристаллографик тадқиқотлар нафақат бензо-15-краун-5 билан $Mg(SCN)_2$, NaJ ва литий пикратларнинг комплексларинимолекуляр структурасини аниқлашда ёрдам берган, балки уларнинг конформацияси ўзаро ўхшашлигини ҳам кўрсатиб берган. Мазкур натижалар асосида краун-эфирларнинг конформацияси металл ионининг электрон зичлигига боғлиқ эмаслигини кўрсатиб берди.

Метанол, кўп ҳолларда, катион билан краун-эфир комплекслари томонидан мустахкам боғланиши ва унинг бир қисмини ташкил қилиши кўрсатилган эди. Оз миқдорда метанолни иштирокидаги тузни эритувчида эришини ортиши метанол комплекс таркибига киришинин исботи ҳисобланади [70]. Метанолга нисбатан қутибсиз эритувчилар учун мазкур эритувчилар учун катионга нисбатан рақобатли сольватация пасайиб бориши керак. Ва, қутилгандек, барқарорлик константаси ортиб бориши лозим, айниқса кичик катионлар учун [74]. Оин жуфтликлар ҳосил бўлиш натижасида олинадиган натижаларни тушунтириб бериш мураккаблашиб боради.

Юқорида кўрсатилган маълумотларга кўра, краун-эфирларни ўзига хос хусусияти металл катионлари, анионлар ва нейтрал молекулалар билан “мехмон-мезбон” туридаги комплекс ҳосил қилиш хусусиятидир [35]. Комплекс ҳосил қилишдаги қонуниятларни аниқлаш олдиндан белгиланган хусусиятга эга краун-эфирларни мақсадли синтез қилишда фойдаланилади.

Макрогетероциклик бирикмалар (айниқса краун-эфирлар) ионлар билан (жумладан металл катионлари) комплекс ҳосил қилишда “тож” вазифасини ўтагани учун қизиқарли бирикмалар эканлигини айтиб ўтиш керак. Краун-эфирлар уларнинг чизиқли аналоглари подандлардан фарқли улароқ уларнинг ички ҳажмига мос келадиган ионлар билан комплекслари мустаҳкамроқ бўлади яъни, структуравий мос келиш принципи амалга оширилади. Бу ҳолат макроцикллар томонидан комплекс ҳосил қилишдаги селективликни йўналтириш имконияти мавжудлигини кўрсатиб беради. Макрогетероҳалқали бирикмаларни ўзига хос хусусиятлари мавжудлиги туфайли уларни принципал янги технологик жараёнларни яратишда қўлланилишига олиб келди.

Ҳақиқатдан ҳам, ионофор молекуланинг ва унинг ионлар билан комплексларини липофиллигини тадқиқ қилиш билан бир қаторда, мембраналардаги ионларнинг транспортини кузатилишида уларнинг энг муҳим жихатларидан бири комплекс ҳосил қилиш, диффузия ва диссоциация жараёнларини урганишдир. Айнан шу жараёнлар мембранафаол молекула ва ионларни ўзаро таъсиридаги асосий этапларни аниқлаштириб беради.

1.2. Краун-эфирларнинг мембранафаол хусусиятлари

Юқорида кўрсатилганидек краун-эфирлар ишқорий металл ионлари билан мустахкам комплекслар ҳосил қилади; мазкур моддаларнинг сувда комплекс ҳосил қилиш константалари кўплаб ионофор антибиотиклар ва каналоформерларга нисбатан юқори [16].

Ҳозирги вақтда турли хил табиий ва сунъий комплексонлар таъсирида мембраналардаги транспортни ўрганиш биофизика, физик-кимёвий биология йўналишларининг энг тез ривожланаётган соҳаларидан бири ҳисобланади. Мазкур ишлар мембраналарни модификация қиладиган биологик фаол моддаларни ўрганишдаги тадқиқотларнинг кенг қуламдаги соҳаси ҳисобланади. Мазкур моддаларга мисол тариқасида протонларни олиб ўтадиган моддалар (2-трифторметилтетрахлорбензимидазол, динитрофенол ва бошқалар), полиен антибиотиклар (нистатин, амфотерицин В ва бошқалар), симборганик бирикмалар каби моддалар киради. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, бугунги кунга қадар ўрганилаётган комплексонлардан ташқари бошқа модификаторлар аниқланмаган.

Бундай турдаги тадқиқотларнинг ўрганилишига модели липидли мембраналар катта хисса қушган [78, 85]. Биринчи мартаби тажриба ўтказувчилар томонидан биологик мембраналарга яқин система аниқланган. Бундай турдаги системалар транспорт жараёнидаги миқдорий таҳлил қилишга имкон берган ва мембраналардан ионларни сингиб ўтишига

жавобгар моддаларни аниқлашга ёрдам берган [58]. Бир томондан ионли транспортни механизмини назарий жихатдан тасаввурга олиб келган бўлса иккинчи томондан уларни бевосита экспериментал томондан ўрганиш имконига олиб келган. Бундан ташқари, ҳозирги вақтда мембранафаол моддаларни қўлланилишидаги реал истиқболлар очилмоқда [55]. Моделли тадқиқотларни яна бир муҳим йўналишларидан бири мембранадаги молекула-модификаторларни ҳаракатига таъсир қиладиган омилларни таҳлил қилиш ҳам киради (масалан, липидли молекулаларни упаковкеси ва тузилишининг таъсири). Бундан ташқари моделли липидли мембраналарда мембранафаоллик ва моддаларни молекуляр структуралари орасидаги боғлиқликни ўрганиш имконияти мавжуд. Шунинг учун моделли липидли мембраналар олдиндан белгиланган хусусиятга эга биологик моддаларни яратишдаги тест-методни бажаради.

Комплексонлар билан модификация қилинган бимолекуляр липидли мембраналар биологик вазифаларни ўрганишда муҳим аҳамиятга эга бўлса, мазкур моддаларни ўз ичига олган суюқ мембраналар катионлар билан таъсирлашувчи электролардан фойдаланишда қўлланилади. Бундай турдаги электродлар гидрокимёвий тадқиқотларда биологик суюқликларни таҳлил қилишдаги ишқорий ер металл ионларини фаоллигини потенциометрик усулларни қўлланилишида кенг қўлланилишига олиб келади.

Валиномицин, грамицидин, нигерицин ва бошқа антибиотиклар мембраналардан катионларни ўтишига таъсир қилади [21] ва Прессман фикрига кўра уларни умумий ном “ионофор”, яъни ион олиб ўтувчилар синфига киритилади [19].

Ионларни мембрана орқали ўтиш жараёни бир нечта босқичларда амалга оширилади – мембрананинг бир томонида ионофор билан ионларни комплекс ҳосил қилиши, комплексни мембрана орқали ўтиши ва мембрананинг иккинчи томонида ионларни бўшатиш ва ионофorni жойига қайтиши [89].

Ионофорлар орқали амалга ошириладиган транспорт ҳаракати қуйидаги асосий этаплар билан ифодаланади: мембраналарда ионор молекуласи билан ионлар ўртасидаги комплекс ҳосил бўлиши, комплексни мембранада липолиллашиши ва диффузияси, ионофор-катион комплексини диссоцияланиши. Бу ҳолда термодинамика ва комплекс ҳосил бўлишининг кинетикаси, липофилланиш ва фазалар ўртасида кечадиган жараёнлар ўртасида боғлиқлик борлигини ифодалайди [51, 87, 88].

Юқорида кўрсатилганидек [89], комплекс ҳосил бўлишидаги термодинамик параметрлардан ташқари муҳим жиҳатлардан бири бу комплексни ҳосило бўлиш ёки парчаланиш тезлиги:

- Краун-эфирлар ва ионофор антибиотиклар билан ионларни ўртасидаги комплексларнинг диссоцияланиш тезлиги уларнинг барқарорлиги камайиши билан ортиб боради;
- Тезлиги 10^9 м.сек. бўлган диффузион жараёнга нисбатан ассоциация жараёнини тезлиги анча паст;
- Ассоциация ва диссоциация тезлиги ишқорий ер металл ионларининг қаттиқ лигандлар билан комплекслари учун жуда паст;
- Ассоциация ва диссоциация жараёнлари тез бўлиши лигандларни эгилувчан бўлишини (тез ассоциация) ва

комплексларни барқарорлиги паст бўлишини (диссоциация) талаб қилади;

- Барқарорлик константаси сувдан метанол томонга ортиши муносабати билан, диссоциация тезлиги камайиб боради.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда комплекс ҳосил қилишда ва диссоциаланишдаги алмашилиш кинетикаси мембраналарда кечадиган транспорт жараёнларига таъсир қилишини ҳулоса қилиш мумкин [79].

Ионофорлар таъсиридаги мембраналарни электрик хусусиятлари нафақат абсолют қийматларга боғлиқ, балки транспорт жараёнидаги баъзи босқичларнинг тезлигини нисбатига ҳам боғлиқ. Мазкур нисбатлар ионли транспортни лимитланадиган босқични аниқлаб беради. Ўз вақтида мазкур нисбатлар комплексни хоссаларига ва мембрана хоссасига боғлиқ бўлади. Баъзи шароитларда лимитланадиган босқич мембранадан ўтадиган ионларни тезлигини аниқлаши ҳам мумкин [69].

Краун-эфирларни мембранатроп механизмини аниқлаш ва тузулиш: функция хусусиятларни аниқлаш катта аҳамиятга эга. Бу ҳол, мембраналарни модификаторлари каби бўлган циклополиэфирларни турли параметрларини синтетик лигандлар орқали ўзгартиришга олиб келиши мумкин ва бу ҳол ионофор модификаторларни ўзгаришига олиб келади. Шундан келиб чиққан ҳолда олдиндан белгиланган хусусиятларга эга бўлган янги ионофорларни синтез қилиш имконини беради.

Шундай қилиб, краун-эфирлар эритроцит мембраналаридан ва эритроцитларни фосфолипидлардан ташкил топган биқатламли мембраналаридан катионларни олиб ўтиш

тезлигини оширади ва эритроцитларни нафас олиш жараёнига таъсир қилади.

Краун-эфирларни ионофор хусусиятларини ўрганилишида муаллифлар томонидан макроцикл молекуласини канал типдаги ўтказувчанлиги ҳам ўрганилган. Бироқ, бу сохадаги изланишлар кенг куламда фойдаланилмайди [79].

Мембраналарга таъсир қилиш механизми билан фарқланадиган краун-эфирларни қизиқтирадиган жихат бу комплекс ҳосил қилиш хусусиятлари билан ҳам фарқланишидир.

Кўплаб краун-эфирлар учун ионофр фаоллик аниқланиб бўлган [25]. Баъзи краун-эфирлар ва уларнинг псевдоциклик аналоглари учун ион механизми орқали амсалга ошириладиган транспорт хусусиятлари аниқланган. Ca^{2+} ионларига нисбатан бўлган бундай турдаги каналоформерли фаоллик 4'4''(5'')-диметиламиноэтанол-ДБ18К6 учун ва ДБ18К6 нинг псевдоциклик аналогли бўлган бис-о-метоксифеноксидиэтил эфири учун аниқланган [3] ва K^{+} ионларига нисбатан эса 4'-трет-бутил-4''(5'')-ДБ18К6-сульфокислота, 4'-ацетил-4''(5'')-ДБ18К6-сульфокислота, 4-ДБ18К6-моносулфокислота, 4-4''(5'')-ДБ18К6-дисулфокислота учун аниқланган [45]. Адабиётларда кўрсатилишича [20] каналоформерларни Ca^{2+} ионлари билан ҳосил қилган комплексларининг барқарорлиги Ca^{2+} - ионофорлариникига нисбатан 1-1.5 ўн баробар паст бўлиши кўрсатилган. “каналоформер” комплексларини барқарорлигининг пастлиги улар ўртасидаги металл ионларини эстафета механизми орқали ўзаро алмашилишини енгиллаштириши мумкин.

Сульфохосилалар ҳам моновалентли катионлар иштирокида ўтказувчан бирламчи ион каналларини биқатламли липидли мембраналарда бир томонлама ва икки томонлама ҳосил қилиши мумкин. Сульфохосилалар молекулаларида ҳам гидрофоб ҳам гидрофил функционал гуруҳлар мавжудлиги туфайли улар мембраналардаги углеводород фазасига ва сувли фазасига ўхшашлик томонлари мавжуд. Улар томонидан ион каналлари ҳосил қилиш учун керак бўлган минимал концентрацияси ва уларнинг липофиллиги ўртасида тескари корреляция аниқланган.

ДБ18К6-сульфохосилалари томонидан ҳосил қилинган бирламчи каналларнинг асосий хусусиятларини ўрганилганда улар бир хил экспериментал шароитларда ўхшаш хусусиятни намоён қилганлиги аниқланган, бу ҳол канал ҳосил қилишда молекуляр механизми ўхшашлигини тахмин қилишга имкон яратади. Канал ҳосил қилиш жараёнида олиб ўтиладиган катионни вазифасини ўрганишда ион каналининг структураси тўғрисида маълумот олиш мумкин. [46] адабиётда олиб ўтадиган бирламчи каналларни спектр амплитудасининг кенглигини нисбати мембранани ювиб турадиган эритувчини рН га боғлиқлиги кўрсатилган. рН пасайиши билан юқори ўтказувчан канални бўлаги қисқаришини ҳисобига спектрларни торайиши кузатилади. Бирламчи ион каналларини вольт-ампер хусусиятлари (ВАХ) рН- 3 ва рН-7.4 (КС1 0.1 М) бўлганда бошланғич координаталарга нисбатан суперчизиқли ва симметрик ҳолда сақланиб қолган.

Катион-анион спецификаси ва катионли танловчилар тўғрисидаги экспериментал натижаларни бирлаштириб, танловчанлик марказини тадқиқ этилган бирикмаларнинг макроҳалқалари ташкил этишини тахмин қилиш мумкин.

Шундай қилиб, каналларни структурасини ўрганиш тўғрисидаги масалада тадқиқ этиладиган краун-эфир сульфохосилаларини жойлашиши уларни занжир ҳосил қилиши, олиб ўтиладиган катион ва протонсизланган сульфогуруҳлар орқали боғланган звеноларни ўрганишга тақалиши мумкин. Бир молекула сульфогурухи катион билан ион жуфтлик ҳосил қилиб, бошқа молекула макроцикли билан координацион боғ ҳосил қилган занжирчалар структурасини ўрганиш энг оптимал вариант ҳисобланади. Бундай турдаги мустаҳкам боғланган комплекс асрциати мисоли сифатида 4-бензо-15-краун-5-сульфокислотани кўришимиз мумкин [11]. Мазкур бирикма натрий ионлари билан комплекс ҳосил қилади. Бу молекулада ҳар бир катионлар барча кислород атомлари билан координацион боғ ҳосил қилади. Мазкур жараён сульфогуруҳларни протонсизланиши билан кечади, шунинг учун сульфогуруҳлар манфий зарядланади. Бундай турдаги тартибланиш оқибатида зарядларни экранланиши содир бўлади ва лигандларнинг макроҳалқаларидаги кислород атомлари ва сульфогуруҳлар билан координацион боғ ҳосил қиладиган катионларни нисбий ҳаракатчанлиги сақланиб қолади.

Агар юқорида келтирилган тахминлар тўғри бўладиган бўлса канални структураси ўрганилаётган моддалар ва олиб ўтиладиган катионлар ўртасида ҳосил бўлган ассоциатлардан ташкил топган бир хил звенолардан занжир ҳосил қилган кўринишида бўлади. Канални бундай турдаги кўриниши зарядларни тенг тахсимланишига олиб келади ва олиб ўтиладиган катионларнинг тузлари эритилган эритувчиларни ВАХ лари чизиқли бўлиши керак бўлади. ВАХ ни чизиқли

бўлмаслиги электростатик тўсқинликлар туфайли содир бўлиши мумкин [17].

Агар тадқиқ этилган ион-ўтказувчи структуралар краун-эфир ҳамда олиб ўтиладиган ионлар комплекси эканлиги тўғрисидаги маълумотлар тўғри бўлса, комплексларни комплекс ҳосил қилиш константасига таъсир қиладиган омиллар канал ҳосил қилиш частотасини ва турли ўтказувчанликка эга ион каналларини ҳосил қилинишига таъсир қилиши керак.

Мембраналарни ювиб турадиган эритувчиларни рН ни канал ҳосил қилиш частотаси ва уларни ўтказувчанлик амплитудасини спектрларига таъсир қилишини ўрганишимизда, рН кислотали томонга силжиши нафақат ионли каналларни ҳосил бўлишини камайишига олиб келди, балки юқори ўтказувчи каналларни сонини ҳам камайтирганини ҳам кўрдик. Олинган натижалар ион каналлари турли ҳажмдаги ассоциатлар эканлиги тўғрисида далолат беради.

Тузли эритмаларда ассоциатларни ўзаро боғланиб комплекс ҳосил қилиш жараёни ҳам содир бўлиши мумкин, бу ҳолда эритмаларши “ёши” деган омил канал ҳосил қилиш жараёнини ва каналларни хоссаларини аниқлаб бериши мумкин.

1.3. Краун-эфирларнинг мембранофаолликни намойиш қилишдаги жавобгар структуравий жиҳатлари

Ҳозирги кунга келиб циклнинг ўлчами, циклдаги гетероатомларнинг табиати ва миқдори бўйича бир – биридан фарқланувчи кўплаб макроциклик полиэфирлар маълум. [31, 57, 64]. Макроциклик полиэфирлар циклида 9

тадан 60 тага қадар кислород, олтингугурт, азот каби атомларни тутуши мумкин. Табиийки, шу муносабат орқали полиэфирлар орасида катион танловчанлиги, комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятлари ва ионофор таъсирига кўра фарқланувчи турли вакиллари учрайди. Макроциклик полиэфирларнинг мембрана орқали амалга ошириладиган транспорт жараёнларига кўрсатадиган таъсири уларнинг металл катионлари билан комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятлари билан боғлиқ ҳисобланади. Краун-эфирларнинг комплекс ҳосил қилувчи хусусияти турли хил усуллар ёрдамида ўрганилган: ядро магнит резонанси, спектрал, потенциометрик, рН-метр, кондуктометрия, калориметрия, икки қаватли мембраналар электр ўтказувчанлиги ва потенциаллар ўзгариши маълумотларига кўра ва бошқалар [72, 83, 14].

Циклополиэфирларнинг комплекс ҳосил қилишини ўрганиш учун спектрал методларнинг қўлланилиши, краун-эфирларнинг конформацион ҳолатини аниқлаш имконини берди, чунки бу методлар авваламбор, шу бирикмаларнинг конформациясида ва эркин ҳамда молекула катиони билан боғланган стереоэлектрон хусусиятларида (характеристика) фарқланишларнинг мажудлигига асосланган. Шунинг учун спектрал методлар, комплексларнинг таркиби ва барқарорлиги ҳақидаги маълумотлар билан бирга, уларнинг тузилиши, шунингдек металл - лиганд алоқадорликларнинг табиати ҳақида маълумотлар олиш имконини беради.

Краун-эфир ва ноорганик туз комплекси, полиэфир ҳалқада тартибли жойлаштирилган катион ва манфий зарядланган кислород атомлари ўртасидаги электростатик

ион-дипол ўзаро таъсирлашишлар (муносабатлар) натижасида ҳосил бўлади.

Нейтрал ионофорларнинг типик вакили ҳисобланувчи валиномицин кали ионларига нисбатан юқори танловчанликка эга. Калий ионлари билан боғланиш жараёнида валиномицин конформацион ўзгаришларга учрайди. Мембрана таъсир механизмларига кўра фарқланувчи краун – эфирлар комплекс – ҳосил қилувчанлик хусусиятларига кўра ҳам бир – биридан кескин фарқланади. Краун – эфирларларнинг комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятларини тушунтириш учун металл – лиганд боғланишнинг табиатини билиш ва циклополиэфир ва унинг комплексларининг конформацияларини билиш талаб этилади. Бензо-15-краун-5 комплексида NaJ атомлари кислород атомлари билан деярли комплементар тарзда бўлади ва катион билан пентагонал пирамидани ҳосил қилади ва унда катион кислород атомларининг сиртидан 0,75 Å масофада жойлашади. Комплекс тузнинг кристалл ячейкасида шунингдек катион ва анион билан боғланган ҳолдаги сув молекуласи ҳам бўлади.

Турли хил табиий 18 аъзоли краун-эфирларининг комплекс ҳосил қилиш қобилиятларини ўрганиш бўйича тадқиқотларни таҳлил қилиб ён бензол ҳалқаларига турли хил табиатдаги ўринбосарларнинг киритилиши, фақатгина шаклланаётган комплексларнинг барқарорлигига эмас, балки комплекс ҳосил қилишнинг танловчанлиги ва стехиометриясига ҳам таъсир кўрсатиши ҳақида хулоса қилиш мумкинлигини кўрсатди.

Эквимольяр комплексларидан ташқари 24 аъзоли циклополиэфирлар макроциклнинг сиртидаги икки катион

иштироки билан характерланувчи икки ядроли комплексларни ҳосил қила олиш хусусиятларига эга ҳисобланади.

Краун - эфирларининг комплекс ҳосил қилиш қобилияти ва ҳосил қилинган комплекснинг барқарорлиги бир қатор параметрларга боғлиқ:

- макроцикл бўшлиғи ва катионнинг ўлчамидаги нисбатга;
- боғлар жойлашган жойларнинг хусусияти (сўнггисида);
- катионларнинг тури ва уларнинг заряди;
- донор атомларнинг (O, N, S) турига;
- макроциклдаги ўринбосарнинг турига;
- эритувчи модданинг хусусиятига;

Дибензо – 24 – краун -8 (KNCS)₂ нинг кристалл кўринишидаги комплексида кислороднинг эфир атомлари ва калий ионлари бир – бирига копланар : ҳар бир катион бешта кислород атомини, иккита азот атомини ва қўшни ароматик ҳалқа молекулаларини координациялаш хусусиятларига эга бўлади. Шу билан бир вақтда кислороднинг саккизтадан икки атоми ва азотнинг ҳар иккала атомлари калийнинг иккита атомлари билан боғланиш хусусиятига эга бўлади [71].

Макроциклик полиэфирлар ён ароматик ҳалқалари билан биргаликда рангсиз кристаллсимон бирикмалардир. Бу бирикмаларнинг эриш ҳарорати бензол ҳалқалари сонининг ошиши билан кўтарилиб боради. Бу циклополиэфирлар, айниқса бирикмалар, хона ҳароратида сувда деярли эримайди ва спирт шунингдек, бошқа кўплаб оддий эритувчиларда ёмон эрийди. Лекин улар хлороформ ва хлорли метиленда осон эрийди.

Тўйинган макроциклик полиэфирлар – рангсиз, ёпишқоқ суюқликлар ёки паст эриш ҳароратига эга қаттик моддалар. Ўзларининг ароматик ўтмишдошларига нисбатан бу бирикмалар барча эритувчиларда тезроқ эрийди, уларнинг кўпчилиги эса, сезиларли даражада, сувда эрувчанликни намоён қилади.

Макроциклик полиэфирларнинг комплекс ҳосил қилиш қобилиятини кўрсатувчи энг кўرғазмали ҳодисалардан бири сифатида органик эритувчиларда ион бирикмалари эрувчанлигининг ошишини далил сифатида келтириш мумкин.

Краун-бирикмаларнинг комплексларни ҳосил қилиш қобилияти ва ҳосил бўлган комплекснинг барқарорлиги краун-бирикма сирт юзасининг диаметрининг катталиги ва катионнинг диаметрига боғлиқ ҳисобланади. Бу қобилиятга шунингдек катионнинг заряди ҳамда краун-бирикма таркибидаги донор атомларнинг табиати ҳам ўз таъсирини кўрсатади. Таркибида бензол ҳалқаларини тутувчи циклополиэфирларнинг молекуласига деярли барча функционал гуруҳларни осонгина киритиш мумкин. Бундай типдаги “каркас” нинг яратилиши билан комплексларнинг липофиллигини ва краун-бирикмаларнинг катион танловчанлигини ўзгартириш мумкин. Айни бир краун-бирикма молекуласининг таркибига турли табиатга эга бўлган ўринбосарларни киритиш орқали краун-бирикманинг ион танловчанлигини ва унинг комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятини ўзгартириш мумкин.

Краун – эфирлар кўплаб қўлланилиш соҳаларига эга. Авваламбор уларнинг ишқорий металллар ионларини ажратиб олиш каби соҳалардаги қўлланилиши аналитик

тадқиқотларда шунингдек, уларни ажратиш ва тозалашда муҳим аҳамият касб этади. Яхши эрувчанлик хусусиятларига эга эканлиги сувли бўлмаган эритмалар муҳитида ишқорий металлларнинг ионларини сув фазадан органик фазага ўтказиб бериш, яъни уларни тозалаш каби хусусиятга эга бўлади. Типик кўринишдаги мисол сифатида калий перманганатни мисол келтириш мумкин. Ўз-ўзича эрувчи бу модда органик эритувчиларда эримайди, лекин 18-краун-6 иштирокида у бензолда осонгина эрийди ва пурпурли бензолни ҳосил қилади.

Краун –эфирларнинг шишларнинг терапияси соҳасидаги қўлланилиши радиоиммунотерапия билан чегараланмайди. Маълумки, плазматик мембраналар кальций ионлари учун юқори ўтказувчанликка эга (Мирходжаев ва бошқ., 1986а; Мирходжаев ва бошқ., 1986 б). Краун – эфирларидан тайёрланган саркома-45 препарати кальций ионларига нисбатан эффе́ктив блокатор сифатида мембрананинг ўтказувчанлигига таъсир кўрсатади ва самарали блокатор сифатида қўлланилади.

Краун-эфирларнинг ажойиб мембраноактив хусусиятларга эга эканлиги уларни қишлоқ хўжалигидаги қўлланилиш соҳасининг янада кенгайишига олиб келди. Краун- эфирларнинг кўплаб вакиллари жумладан, 15К5, 18К6, ДБ18К6 ўсимликларнинг эффе́ктив стимуляторлари сифатида қўлланилмоқда.

Клиник анализ соҳасида краун –эфирлари асосан ион селектив электродларда (ИСЭ) сенсорлар сифатида қўлланилади ва қоннинг рН и ва унинг таркибидаги катионларни мониторингини ўтказиш учун қўлланилади.

Краун – эфир молекулаларининг таркибидаги ён бензол ҳалқаларига ўринбосар атомларининг киритилиши уларнинг молекуласининг ўзгаришига, яъни “сэндвич” – комплекслари структурасининг ўзгаришига ва шу билан бирга уларнинг хилма – хиллигига олиб келади.

Ён бензол ҳалқаларини тутувчи молекулаларга турли функционал гуруҳларни осонликча киритиш мумкин. Шу орқали каркаснинг қайтадан қурилиши комплекс ҳосил қилувчанлик ва мембраноактивликнинг ўзгаришига олиб келиш билан бирга комплекснинг липофиллигига ҳам таъсир кўрсатади.

Краун – эфирлар комплексларининг барқарорлиги макроцикл таркибига киритилган ўринбосарларнинг ёки улар билан алмаштирилган бензол ёки циклогексил ҳалқаларга боғлиқ. Ўринбосарлар табиатининг краун – эфирлар заряд миқдорининг тақсимланишига кўрсатадиган таъсири Варнек ва бошқаларнинг тадқиқот ишларида келтирилган. D18K6 даги бензол ҳалқалари улар билан боғланган кислород атомларининг заряд миқдорини камайтиради. Шунга ўхшаш бўлган таъсирни Cl, NO каби электродонор ўринбосарлар ҳам кўрсатади. Алкилли ўринбосарлар макроциклик ҳалқадаги зарядларнинг тақсимланишига деярли таъсир кўрсатмайди.

Электродонор ёки электронакцепторли ўринбосарларнинг краун – эфирларнинг комплекс ҳосил қилувчанлик ёки мембранотроп фаоллигига таъсири механизмлари ҳақидаги одатий қарашлар ҳар доим ҳам уларнинг экспериментал хусусиятларини намоён этмайди.

Текширилаётган макроциклик полиэфир – DB18K6 алкилли, α – оксиалкилли ва диацилҳосилаларига нисбатан

камрок самарали ҳисобланади. Аниқланишича, митохондриал мембраналардаги 2-8 атом углеродга эга бўлган диалкил – ва ди- α – оксиалкилҳосилали – ДБ18К6 ҳам асосан калийли ионофорларнинг хоссаларига таъсир кўрсатади [20].

Ca^{2+} ионлари бўйича кўпроқ ионофор эффектни такибидаги бензол ҳалқаларида 4-5 атом углеродни тутувчи диацилҳосилали (дибутирил – ва дивалерил ДБ18К6 нинг ҳосилалари) краун – эфирлар намоён этади. Шундай қилиб краун – эфирларнинг мембраноактив хусусиятлари уларнинг бензол ҳалқаси таркибидаги ўринбосарларнинг узунлиги ва унинг табиатига боғлиқ. Бу циклополиэфирларнинг мембрананинг липид фазасидаги эрувчанлигига таъсир кўрсатади.

Краун – эфирларларнинг комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятларини тушунтириш учун металл – лиганд боғланишнинг табиатини билиш ва циклополиэфир ва унинг комплексларининг конформацияларини билиш талаб этилади. Бензо-15-краун-5 комплексида NaJ атомлари кислород атомлари билан деярли комплементар тарзда бўлади ва катион билан пентагонал пирамидани ҳосил қилади ва унда катион кислород атомларининг сиртидан 0,75 Å масофада жойлашади. Комплекс тузнинг кристалл ячейкасида шунингдек катион ва анион билан боғланган ҳолдаги сув молекуласи ҳам бўлади. Турли хил табиий 18 аъзоли краун-эфирларининг комплекс ҳосил қилиш қобилиятларини ўрганиш бўйича тадқиқотларни таҳлил қилиб ён бензол ҳалқаларига турли хил табиатдаги ўринбосарларнинг киритилиши, фақатгина шаклланаётган комплексларнинг барқарорлигига эмас, балки комплекс

ҳосил қилишнинг танловчанлиги ва стехиометриясига ҳам таъсир кўрсатиши ҳақида хулоса қилиш мумкинлигини кўрсатди.

1966 йилдаги А.Льванинг ишларида кўрсатилишича, холестерин иштирокида қўш қаватли липид қаватлари паст катион танловчанликка эга бўлади ва катионга нисбатан спецификлик $Cs > Rb > K > Na > Li$ кўринишида бўлиши мумкин. Биологик мембраналарнинг ион ўтказувчанлигини моделлаштириш учун юқори катион танловчанлигини индуцирловчи модификаторлар сингари мускул, нерв ва қатор бошқа “биологик” ҳужайраларнинг кўринишларини тинч ҳолати учун характерли бўлган модификаторларга бўлган қизиқишлар анча юқорироқдир. Бу маънода макроциклик полиэфирлар ҳозирги пайтдаги маълум бўлган мембрана модификаторлари ичида муҳим ўринга эга ҳисобланади. Бу краун – эфирларнинг юқори катион танловчанлик хусусиятларига эга эканлиги билан боғлиқ. Краун – эфир молекулалари электрофил гуруҳларига эга ва бу гуруҳлар металл ионлари билан боғланиши ҳисобига эритувчи молекулалари билан рақобатлаша олади. Краун – эфирлар катионларни ўраб турувчи эритувчи молекулаларини доимий алмаштириш каби конформацион қайишқоқликка эга. Бу эса уларга мембрана бўйлаб транспорт жараёнларини амалга оширилишида комплексларни тез “юклаш” ва “тушириш” имконини беради.

Яна шу нарсага эътибор қаратиш лозимки, сирт-фаол моддалар холестерин сингари мембрананинг ички гидрофоб қаватининг тузилишини ўзгартиради. Шу муносабат билан сирт фаол хусусиятларни ўрганиш ва ионофор

молекулаларнинг фосфолипидли моноқаватлари билан боғланиш механизмларини ўрганиш муаммоси пайдо бўлади.

Макроциклик бирикмаларнинг мембранавий фаоллигини ўрганишда қўш қаватли липид мембраналарнинг хусусиятларини ва улар бўйлаб катионларнинг транспорт жараёнларини анализ қилиш муҳим рол ўйнайди.

2 БОБ. МАТЕРИАЛЛАР ВА МЕТОДЛАР

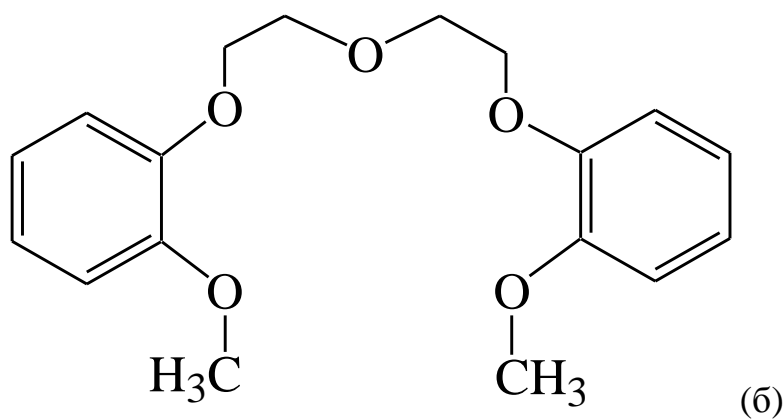
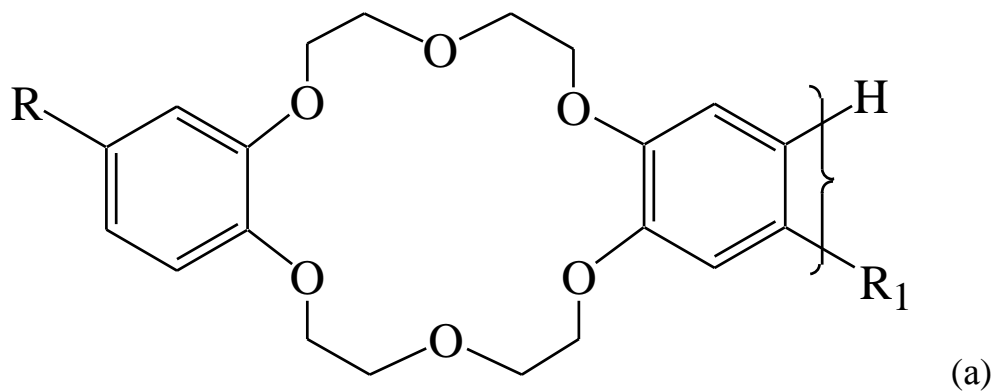
2.1. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ

Диацилҳосилали – ДБ18К6, шунингдек псевдоциклик аналог – ДБ18К6 краун – эфирлари Ўзбекистон Миллий университети Кимё факультетининг макроциклик бирикмалар лабораториясида профессор Ташмухамедова А.К. раҳбарлигидаги гуруҳ томонидан синтез қилинган.

Краун – эфирларининг тозалик даражаси юпқа қаватли хромотография орқали назорат қилинган [5].

Ўрганиб чиқилган бирикмалардан (1-расм.): диацилҳосилали – ДБ18К6 - 4',4'',(5'')-диацетил-ДБ18К6 Ca^{2+} -комплексон, 4',4'',(5'')-дивалерил-ДБ18К6 эса Ca^{2+} -ионофор фаолликка эга, бис-*o*-метокси-фенокси-диэтил эфир эса Ca^{2+} -каналоформер хусусиятига эга ҳисобланади [19].

ДПФХ (дипальмитоилфосфатидилхолин) ва ДМФХ (димиристоилфосфатидилхолин) дан мультиламелляр дисперсиялар 10 ммоль ли Tris-HCl буфер эритмасида (рН 7.5) липидларнинг 3×10^{-4} моль ли концентрацияси шароитида тайёрланган. Мультиламелляр липид дисперсияларнинг краун – эфирлар билан биргаликдаги намуналари липидларнинг мос келувчи концентрациялари билан краун – эфирларнинг этанолдаги эритмасини аралаштирган ҳолда тайёрланган. Этанолдаги бу намуналар қуритилгандан сўнг буфер эритма қўшилган ва 25-30⁰С ҳароратда 5 минут давомида силкитиб турилди.



(a)

 $R = R_1 = -COCH_3$

4',4''(5'')-диацетил- ДБ18К6

 $R = R_1 = -COC_4H_9$

4',4''(5'')-дивалерил- ДБ18К6

 $R = -COCH_3; R_1 = -SO_3H$

4'-ацетил-4''(5'')-ДБ18К6-сульфокислота

 $R = -H; R_1 = -SO_3H$

4'-ДБ18К6-сульфокислота

 $R = -SO_3H; R_1 = -SO_3H$

4',4''(5'')-ДБ18К6-дисульфокислота

(б)

бис-*o*-метокси-фенокси-диэтиловый эфир

1 - расм. Ўрганилган макроциклик ва псевдоциклик бирикмаларнинг структуравий формулалари.

2.2. ТАДҚИҚОТ МЕТОДЛАРИ

Кондуктометрик титрлаш методи

Краун – эфирларнинг комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятларини ўрганиш мақсадида Кондуктометрик титрлаш методидан фойдаланилди [1,52]. Бу метод комплекс катионларнинг металлларнинг эркин ионларига нисбатан кам ҳаракатчанлигига асосланган. Шунинг учун тузнинг диссоциацияланиш даражаси юқори бўлган қутбланган муҳитларда комплекс ҳосил бўлиши эритманинг электрўтказувчанлик даражасининг пасайишига олиб келади. Бу эффе́кт шунингдек, макроциклик полиэфирларнинг металл ионлари билан комплекс ҳосил қилишида барқарорлик константаларини аниқлашда ҳам қўлланилади. Эритмаларнинг электрўтказувчанлигини ўлчаш Sartorius Professional Meter PP-20 (Германия) кондуктометрида $20^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ температура шароитида краун – эфирларининг доимий концентрацияси ва тузларнинг турли ўзгартирилган концентрацияли шароитларида олиб борилди. Тадқиқотлар давомида краун – эфирлар 12,5 мл этанолда ёки дистилланган сувда эритилди, шундан сўнг босқичма – босқич текшири́лаётган моддаларни ($5\cdot 10^{-4}\text{M}$) эритган ҳолда уларнинг электр ўтказувчанлик даражалари ўрганилди. Боғланиш константасини ҳисоблаб топиш учун қуйидаги формуладан фойдаланилди:

$$K = \frac{\frac{\Delta\chi}{\delta} 10^3}{\left(C - \frac{\Delta\chi}{\delta} 10^3\right) \cdot \left(L - \frac{\Delta\chi}{\delta} 10^3\right)},$$

δ ни ҳисоблаб топиш учун қуйидаги формуладан фойдаланилди:

$$\delta_{1,2} = \frac{(L_1 + C_1 - L_2 - C_2) \pm \sqrt{(L_1 + C_1 - L_2 - C_2)^2 - 4(C_1 L_1 / P_1 - C_2 L_2 / P_2) \cdot (P_1 - P_2)}}{2(C_1 L_1 / P_1 - C_2 L_2 / P_2)},$$

Бу ерда C ва L – мос равишдаги металл ва лиганд ионларининг концентрациялари,

$\Delta\chi$ – эритманинг ўртача ўтказувчанлиги [1,9].

Ячейканинг константасини KCl нинг этанолли эритмаси ёрдамида аниқланди. Тузларнинг эритмалари сувсизлантирилган спиртлар ва тузлардан тайёрланган. Эритишнинг тўлалигини эритманинг электрўтказувчанлигини ўлчаш орқали назорат қилинди.

Микрокалориметрия

ДПФХ ва ДМФХ дан тайёрланган мультисламелляр дисперсиялардаги фазовий ўтиш жараёнларига краун – эфирларнинг таъсири ДСК (дифференциал сканерловчи микрокалориметрия) усулида ДАСМ-4 да $1^{\circ}C/мин$ тезликда олиб борилди.

Мультисламелляр қўш қаватлар калориметрик ўлчашлар учун липид эритмаларини спиртта вакуум остида қуритиш орқали тайёрланди. Сўнг қуритилган қолдиққа трис- HCl -буфер (10 мМ, рН- 7,5) эритмаси ва керакли миқдордаги текширилаётган моддадан қўшилди. Намуна термостатда 5 мин давомида ҳарорат асосиё фазовий ўтишдан юқори бўлган ҳароратда қўйилди, 2 мин давомида силкитилди, кейин яна ўша ҳароратда 4 мин давомида силкитиб турилди ва яна 30 мин давомида термостатга қўйилди ва қўш

қаватли структуранинг камчиликларини тўғрилаш учун “юмшатиш” амалга оширилди.

Фазовий ўтишларнинг ҳароратини $0,2^{\circ}\text{C}$ гача аниқликда аниқланди.

Кондуктометрик титрланиш ва микрокалориметрик ўлчашларнинг эгри чизиқлари 5 марталик такрорланишлар асосида олинди ($n=5$).

Бу натижалар статистик анализ қилиш учун махсус дастурлар воситасида IBM Pentium-IV компьютерига киритилди ва ўртача квадратик чекланиш (S), Стъюдента критерийси (t), нормал ёйилишнинг дисперсияси (σ) қуйидаги формула асосида ҳисоблаб топилди:

$$\sigma = t * \Delta S_{cp}$$

бу ерда

σ – нормал ёйилиш дисперсияси

t - Стъюдент коэффиценти

ΔS_{cp} – ўртача квадратик чекланиш [12].

Ўзгаришларнинг статистик қийматлари учун $P < 0,05$ ишончлилик даражаси қўлланилди.

3 БОБ. НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ

3.1. Мембрана таъсир механизмлари бўйича фарқланувчи краун-эфирларининг комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятлари

Юқорида айтилганидек, краун – эфирлар комплексонлик, ионофор ва каналоформерлик хусусиятларига эга [24, 32, 19].

Краун - эфирларнинг биологик ва сунъий мембраналарга таъсир эффеқтини текшириш ва бунга краун – эфирлар структурасининг ва уларнинг мембранавий фаоллик қонуниятларини тушунтириш янги краун – эфирларни йўналтирилган тарзда синтез қилиш босқичида муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади. Бундай тадқиқотлар краун-эфирларни тадқиқ қилиш, жумладан, экспериментал биология, аналитик техника ва қишлоқ хўжалигида фойдаланиш учун янги краун – эфирларни яратиш учун зарурдир.

Краун – эфирлар орқали модификацияланган турли мембраналар орқали ионларнинг транспортидаги танловчанлик комплекс ҳосил бўлишининг танловчанлиги орқали аниқланиши мумкин. Мембраналарнинг ион танловчанлиги фақатгина комплекснинг барқарорлик константасига боғлиқ бўлмасдан, комплекс катионларининг тарқалиши (экстракцияси) коэффициентига ҳам боғлиқ ҳисобланади.

Кўпчилик муаллифлар транспорт жараёнларининг танловчанлигини комплекс ҳосил бўлишининг параметрлари ва краун – эфир молекулаларининг структуравий асослари билан боғлашади [42].

Макроциклдаги бензол халқаларидаги ўринбосарларнинг табиати, ички сиртнинг ўлчамлари бўйича ўзаро бир – биридан фарқ қилувчи краун – эфирларнинг комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятларини ўрганиш структура орасидаги корреляция, комплекс ҳосил қилувчанлик хусусияти ва бу бирикмаларнинг мембранавий фаоллигини тушунтириш учун имкон беради. Макроциклик халқа ўлчамининг комплексланаётган катионнинг ион радиусига мослиги - комплекс ҳосил бўлишининг муҳим бир шартларидан биридир деб белгиланган эди Педерсен ва Френсдорфнинг ишларида кўрсатиб ўтилган эди.

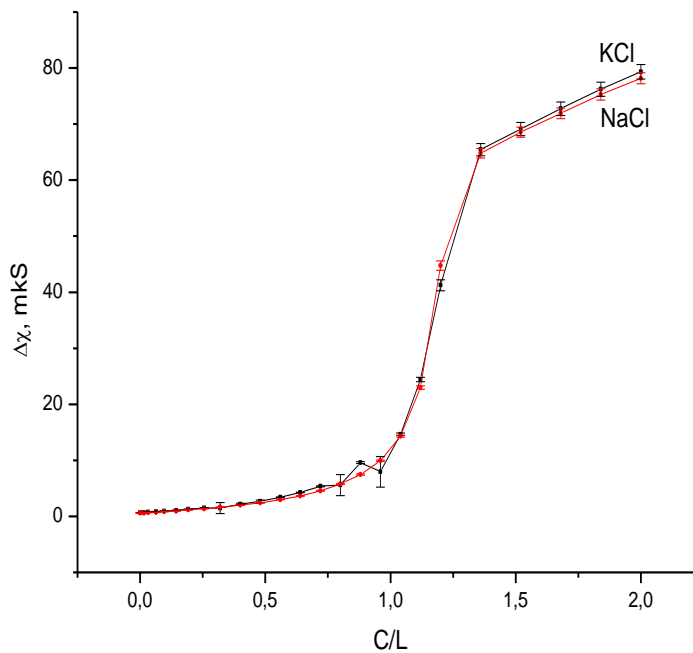
Ишнинг ушбу бобида мембрана таъсир механизмларига кўра фарқланувчи краун – эфирларининг комплекс ҳосил қилувчанлик хусусиятлари тадқиқ қилинган. Диацилҳосилали-ДБ18К6 нинг комплек ҳосил қилувчанлик хусусиятлари ва псевдоциклик Ca^{2+} - каналоформер бис-о-метокси-фенокси-диэтил эфирининг Ca^{2+} ионлари билан боғланиши кондуктометрия методи орқали текширилди.

Биз томондан диацилҳосилали – ДБ18К6 нинг сув ва этанолда Ca^{2+} ионлари билан комплекс ҳосил қилишининг миқдорий характеристикаларини баҳолаш амалга оширилди.

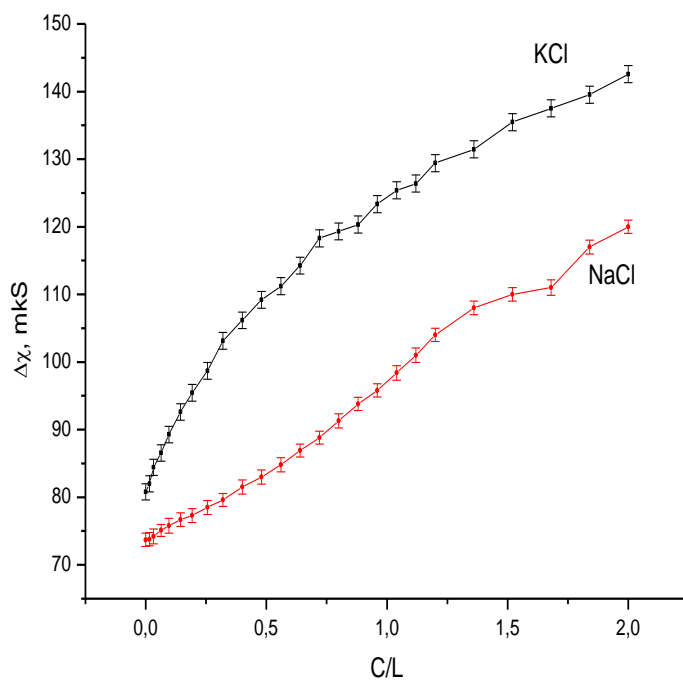
Краун – эфир комплексларининг барқарорлиги макроциклга киритилган ўринбосарларга боғлиқ бўлади. Шунга ўхшаш бўлган таъсирни Cl, NO каби электродонор ўринбосарлар ҳам кўрсатади. Алкилли ўринбосарлар макроциклик халқадаги зарядларнинг тақсимланишига деярли таъсир кўрсатмайди.

Сульфохосилали-ДБ18К6 краун – эфирларнинг этанолдаги кондуктометриқ титрланишнинг эгри чизиқларининг (4- расм) кўрсатишича, 4',4''(5'')-ДБ18К6-

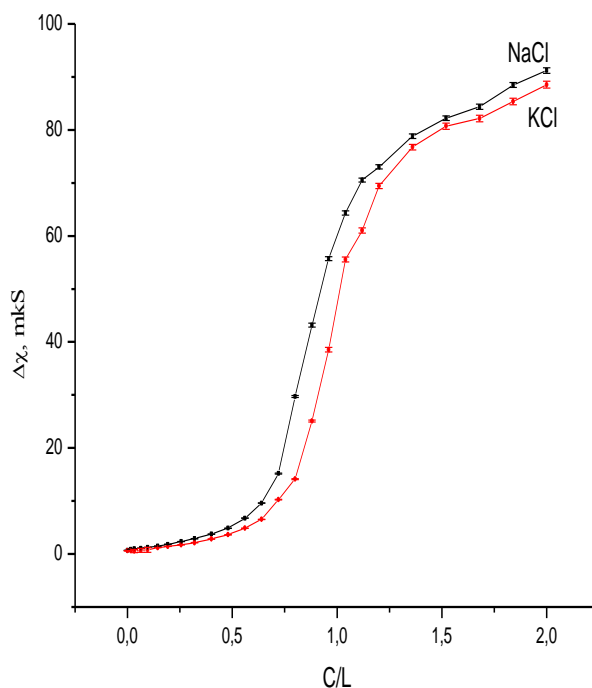
дисульфокислота учун комплекс барқарорлиги константасининг максимал қиймати олинди. Шунга ўхшаш титрлаш эгри чизиқлари кучсиз комплекс ҳосил қилувчилар учун ҳам кузатилади [24].



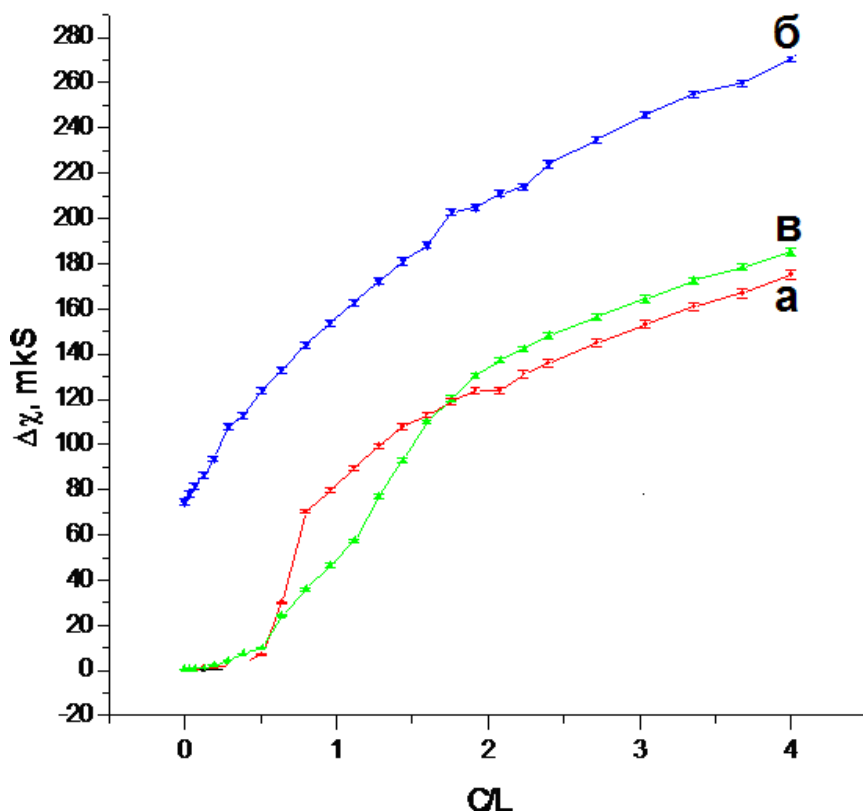
2-расм. Na^+ ва K^+ ионлари билан сувда 4'-ацетил-4''(5'') - ДБ18К6 – сульфокислотанинг кондуктометрик титрланиш графиги. С–тузнинг концентрацияси, L–краун-эфирнинг концентрацияси.



3-расм. Na^+ ва K^+ ионлари билан сувда 4' - ДБ18К6 – сульфокислотанинг кондуктометрик титрланиш графиги. С – тузнинг концентрацияси, L – краун-эфирнинг концентрацияси.

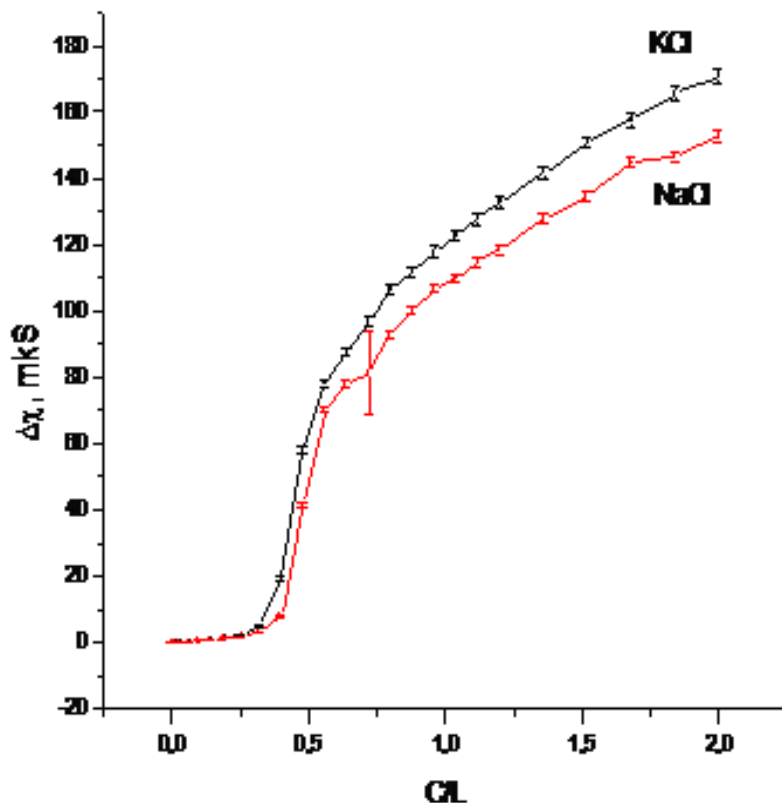


4-расм. Na^+ ва K^+ ионлари билан сувда 4',4''(5'')-ДБ18К6 дисульфокислотанинг кондуктометрик титрланиш графиги. С – тузнинг концентрацияси, L – краун-эфирнинг концентрацияси.



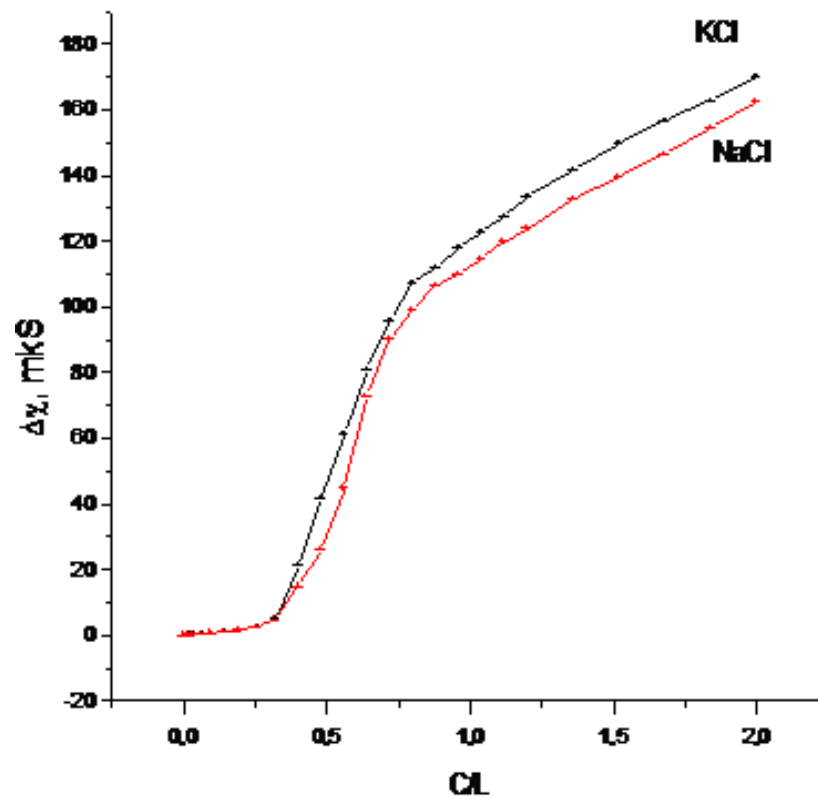
5-расм. Сульфоҳосилали ДБ18К6 нинг сувда Ca^{2+} ионлари иштирокидаги кондуктометрик титрлаш графиги. С – тузнинг концентрацияси, L – краун-эфирнинг концентрацияси.
 а - 4'-ацетил-4''(5'')-ДБ18К6-сульфокислота
 б - 4'-ДБ18К6-сульфокислота
 в - 4',4''(5'')-ДБ18К6-дисульфокислота

Ўтказувчанликнинг концентрацияга боғлиқлик бўйича титрлаш эгри чизиқлари бўйича олинган натижаларга кўра, тузларнинг концентрацияларининг оширилиши ўтказувчанликнинг ортишига олиб келади. Титрлашнинг эгри чизиқларига қараб текширилаётган модда ва тузларнинг ионларининг боғланишининг миқдорий характеристикалари ҳисоблаб топилди (1-жадвал). Жадвалда ишқорий металлларнинг сульфоҳосилали краун-эфирлари билан боғланишини характерловчи асосий термодинамик параметрлар келтирилган: боғланиш константаси (K) ва Гиббс эркин энергияси (ΔG) [44].

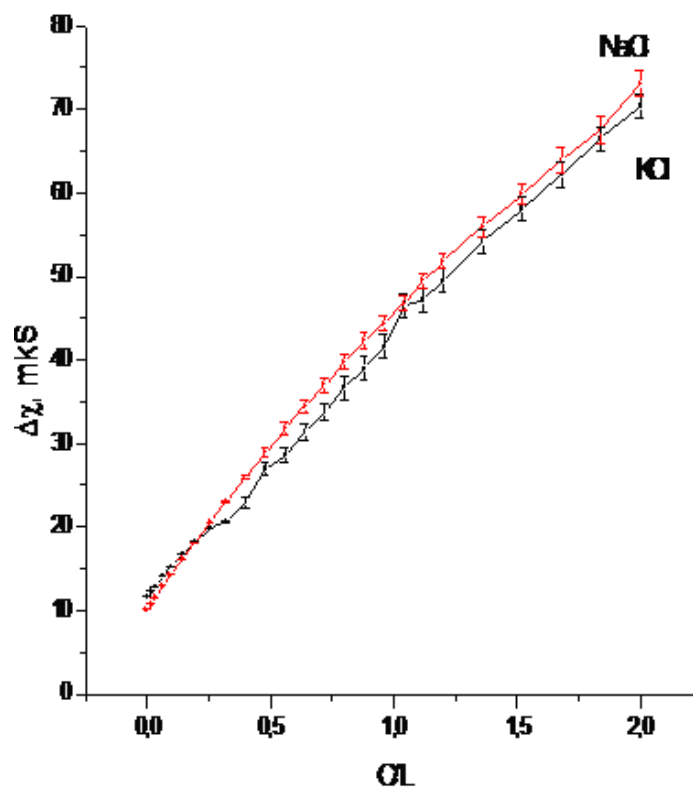


6-расм. Na^+ ва K^+ ионлари билан этанолда 4'-ацетил-4''(5'')-ДБ18К6 сульфокислотанинг кондуктометрик титрланиш графиги. С–тузнинг концентрацияси, L–краун-эфирнинг концентрацияси.

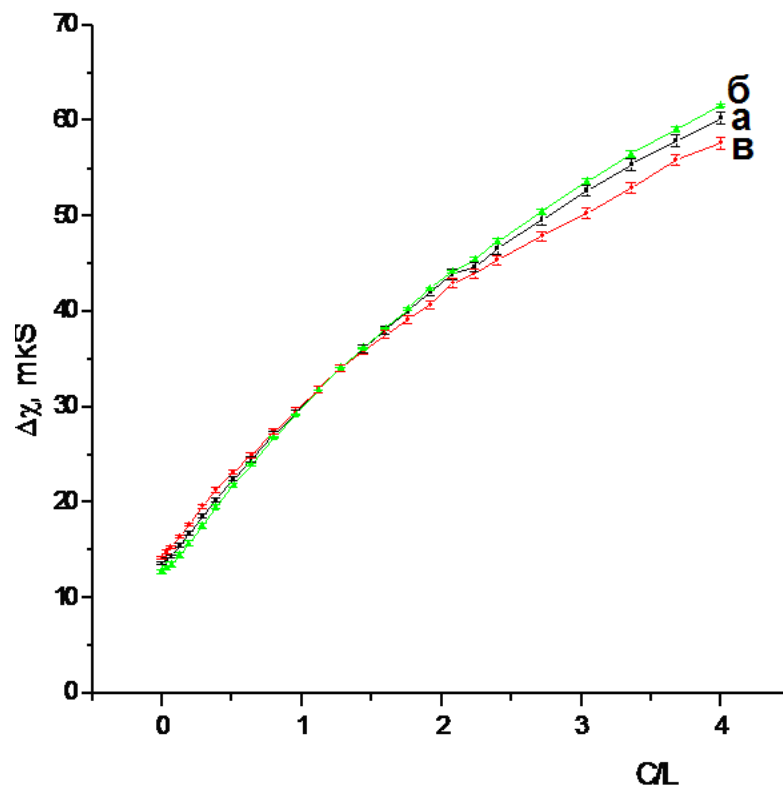
Кондуктометрик тадқиқотлардан олинган натижаларнинг кўрсатишича, ўрганилган сульфохосилалилар сув ва этанол эритувчи сифатида қўлланилган ҳолда барқарор комплекс ҳосил қилувчанликни намоён этмайди (2-9 расм).



7-расм. Na^+ ва K^+ ионлари билан этанолда 4'-ДБ18К6 сульфокислотанинг кондуктометрик титрланиш графиги. С-тузнинг концентрацияси, L-краун-эфирнинг концентрацияси.



8-расм. Na^+ ва K^+ ионлари билан этанолда 4',4''(5'')-ДБ18К6-дисульфокислотанинг кондуктометрик титрланиш графиги. С–тузнинг концентрацияси, L–краун-эфирнинг концентрацияси.



9- расм. Ca^{2+} ионлари мавжуд этанолда сульфоҳосилали ДБ18К6-дисульфокислотанинг кондуктометриқ титрлаш графиги. С–тузнинг концентрацияси, L–краун-эфирнинг концентрацияси.
 а - 4'-ацетил-4''(5'')-ДБ18К6-сульфокислота
 б - 4'-ДБ18К6-сульфокислота
 в - 4',4''(5'')-ДБ18К6-дисульфокислота

Бир ва икки валентли ионлар билан сув ва этанолда T=293 К шароитда сульфохосилали ДБ18К6 боғланишининг миқдорий характеристикалари

Бирикманинг кимёвий номланиши	Катионлар	$K \times 10^4$		ΔG (кДж)	
		Дистилланган сув	Этанол	Дистилланган сув	Этанол
4'-ацетил-4''(5''')-ДБ18К6-сульфокислота	K ⁺	0.97±0,08	92.11±8,08	-22.37±1,83	-33.41,765±
	Na ⁺	11.34±0,9	100.08±8,4	-28.35±1,80	-33.65±1,72
	Ca ²⁺	1.41±0,1	174.48±9,37	-23.29±1,93	-35.02±1,74
4'-ДБ18К6-моносурьфокислота	K ⁺	1.0±0,1	131.44±10,6	-16.82±0,9	-34.31±1,69
	Na ⁺	0.10±0,01	54.85±3,56	-22.70±1,07	-24.25±1,33
	Ca ²⁺	0.30±0,01	42.81±2,58	-19.15±1,10	-31.59±1,20
4-4''(5''')-ДБ18К6-дисурьфокислота	K ⁺	1.22±0,1	80.74±3,56	-22.92±1,19	-33.13±1,22
	Na ⁺	0.93±0,1	214.75±8,61	-22.24±1,58	-35.51±1,18
	Ca ²⁺	0.83±0,1	7.45±0,71	-21.98±1,56	-27.33±1,25

Маълумки, краун – эфирлар учун метанол ва этанолдаги барқарорлик константаси сувга нисбатан бир неча баравар юқори. Кўриниб турибдики, метанол ва этанол анча кучсиз сольватловчи муҳит ҳисобланади ва шунинг учун кам миқдорда краун-эфир билан катион учун рақобатлашади [67]. Максимал K⁺/Na⁺ танловчанлик ДБ18К6-моносурьфокислота учун ўрнатилди ва 4,2 га тенг бўлди, максимал Ca²⁺ танловчанлик эса 4'-ацетил-4''(5''')-ДБ18К6-сульфокислота учун кузатилди ва 175 га тенглиги аниқланди.

Боғланиш константасининг эритувчи табиатига боғлиқлиги ва этанолда эритилганда унинг қиймати юқори

бўлиши аниқланди. K^+ -каналоформер ҳисобланувчи сульфохосилали-ДБ18К6 учун бу қиймат маълум Ca^{2+} - комплексонлар ва Ca^{2+} -ионофорларга нисбатан пастроқ натижани кўрсатди (2-жадвал). Бу маълумотлар сульфохосилали – ДБ18К6 краун-эфирларининг қўш қаватли мембраналардаги каналоформер механизмининг қўшимча тасдиғи бўлиб ҳисобланади.

2-жадвал.

Маълум Ca^{2+} - каналоформерлар, Ca^{2+} - ионофорлар ва Ca^{2+} - комплексонларнинг [20] комплекс ҳосил қилувчанлик константалари (lgK)

	Ca	Mg	K
бис- <i>o</i> -метокси-феноксидиэтиловый эфир	5,10	5,03	5,03
4',4'',(5'')-диацетил-ДБ18К6	6,83	3,79	-
4',4'',(5'')-дибутирил-ДБ18К6	6,74	4,27	-

3.2. Мембрана таъсир механизмига кўра фарқланувчи краун – эфирларининг мультиламелляр қаватлар билан боғланиши

3.2.1. ДПФХ дан тайёрланган мультиламелляр қаватларнинг Ca^{2+} - комплексонлар билан боғланишини ўрганиш

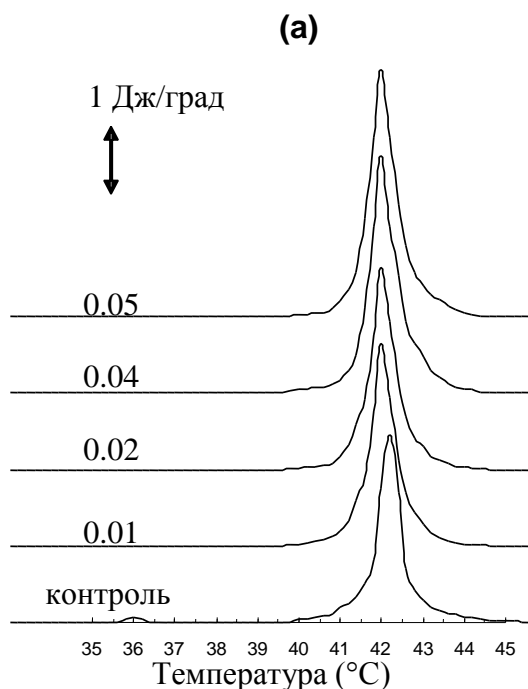
Краун – эфирлар мембранага ўрнашган ҳолда улардаги ионларнинг транспортини индуцирловчи бирикмалар гуруҳини намоён этади. Ҳозирги кунга қадар аниқланган макроциклик полиэфирлар комплекс ҳосил қилувчанлик

хусусиятлари билан фарқ қилгани сингари мембраноактивлик хусусиятлари билан ҳам фарқ қилади [24,32,19].

Структуравий тузилишига кўра ва мембранавий таъсир механизмларига кўра фарқланувчи краун – эфирларининг мультиламелляр дисперсиялар билан боғланишини ўрганиш липидли кўш қаватнинг қайта қурилишига таъсирини ўрганишга имкон беради. Мембранадаги липидларнинг структуравий қайта тузилишини ўрганишнинг самарали методларидан бири дифференциал сканерловчи калориметрия (ДСК) методидир. Транс-гош конформациянинг коллектив равишдаги ўтиш жараёнлари кўш қаватдаги липидларнинг кооператив сузиши деб аталади. Экспериментлардаги ўлчанган параметрлар термодинамик катталиклар ҳисобланади: эришнинг умумий энтальпияси (ΔH) [88, 89]. Мембранафаол бирикмаларнинг молекулалари липидли кўш қаватнинг динамик ҳолатини ўзгартириши мумкин ва шу ўринда фосфолипидларнинг гел ҳолатидан суюқ-кристалл ҳолатига фазовий ўтишига (фосфолипид занжирининг ҳаракатчанлигининг ортиши гош-конформер эҳтимоллигининг ортиши ҳисобига) ҳам таъсир кўрсатади. мембранотроп молекулаларнинг таъсир этиш даражалари уларнинг липид молекулалари билан боғланишининг самарадорлиги, локализация даражалари ва латерал ҳаракатчанлик билан боғлиқ бўлади.

Шу муносабат билан ДСК методи орқали қатор сульфохосилали-ДБ18К6 ва мембрана таъсир механизмларига кўра унинг псевдоциклик аналогларининг липидли кўш қаватлардаги функционаллигини текшириш мақсадида қиёсий тадқиқотлар ўтказилди.

Агар мембраноактив краун – эфирлар липидли қўш қаватнинг гидрофоб қисмининг ички қисмига чуқур кирса , булар одатда липидли қўш қаватнинг гел фазадаги структуравий бузилишига сабаб бўлади. Бу ҳолда липид тахламининг ўзгариши краун – эфир молекулаларининг структуравий хусусиятларига боғлиқ бўлади. 12 – расмда ДПФХ дан тайёрланган мультиламелляр дисперсияларга Ca^{2+} комплексон хусусиятларини намоён этувчи краун-эфирларнинг таъсири бўйича экспериментал тадқиқотларнинг натижалари келтирилган. Маълум бўлдики, биз томондан ўрганилган Ca^{2+} - комплексонлар Ca^{2+} ионларининг трансмембранавий ўтказилишини индуцирламайди. Биргина, липидли намуналарга Ca^{2+} -комплексонларнинг қўшилиши асосий эриш пикининг кенгайишига олиб келади ва липидлар эриш жараёнининг умумий энтальпияси 54,94% ни ташкил этади. Жараённинг кооперативлиги мос равишда 77,77% ошади (10-расм, 3-жадвал).



10 – расм. ДПФХ мультиламелляр дисперсияларининг Ca^{2+} -комплексон 4',4''(5'')диацетил-ДБ18К6 нинг липидга нисбатан нисбий концентрациясига боғлиқ равишдаги эриш термограммаларининг ўзгариши.

Диацетил-ДБ18К6нинг нисбий концентрациясининг ўсиши билан $T_{пл}$ нинг қиймати кучсиз равишдаги пасайиши кузатилади ва 1,42 % ни ташкил этади (3-жадвал). Диацетил-ДБ18К6 нисбий концентрациясининг липидга нисбатан умумий энтальпиясининг ортиши ушбу краун-эфирнинг липид қўш қатламининг қутбланган қисми билан боғланганлигидан далолат беради.

**Краун-эфирнинг липидга нисбатан турли моляр нисбатларда
Ca²⁺ комплексонлар таъсирида ДПФХ дан тайёрланган
мультиламелляр дисперсияларнинг эриш жараёни
термодинамик параметрларининг ўзгариш қийматлари
(C_c/C_{лип.})**

C _c /C _{лип.}	ΔH _m (кДж/моль)	T _m (°C)*	ΔT _{1/2} (C°)*	σ
Назорат	35.98±0,87	42.20	0.70	0.036±0,0008
Диацетил-ДБ18К6				
1:100	39.33±1,71	42.00	0.72	0.041±0,0009
1:50	38.96±1,74	41.80	0.72	0.040±0,0009
1:25	48.12±1,84	41.80	0.74	0.051±0,0012
1:20	49.97±1,87	41.80	0.80	0.058±0,0014
1:10	55.75±1,93	41.60	0.80	0.064±0,0015

*Ҳароратни ўлчаш хатолиги 0,01°C ни ташкил этади.

Липид намуналар учун уларга краун – эфирлар қўшилганда σ нинг қийматининг ортиши ёки камайиши липидларнинг фазовий ўтиши жараёнининг кооперативлигининг ортганлиги ёки камайганлигидан далолат беради. Экспериментал маълумотларнинг кўрсатишича, Ca²⁺-комплексон нисбий концентрациясининг ортиши σ нинг қийматини назоратга нисбатан отишига олиб келади (3-жадвал).

Шу орқали Ca²⁺ комплексон хусусиятига эга бўлган краун – эфир умумий энтальпияни оширади, липидларнинг фазовий ўтишдаги кооперативлигини камайтиради.

3.2.2. Ca^{2+} ионофорларнинг ДПФХ дан тайёрланган мультисамелляр қаватлар билан боғланишини ўрганиш

Краун –эфирлар воситасида ионларнинг трансмембран ташилиши уларнинг ионофор хусусиятларининг мавжудлиги сингари, ион каналларини ҳосил қилгани учун ҳам амалга ошади [45]. Рентгеноструктуравий анализнинг кўрсатишича, краун – эфирларнинг металл катионлари билан комплексида катион краун – эфир молекуласининг ички қаватида жойлашади ва ҳосил бўлган структура 6-8 қутбланган гуруҳларнинг (эфир, амид ёки мураккаб эфир) ион билан боғланиши ҳисобига барқарорлашади. Бундай комплексларда металл иони эритувчи билан боғланишдан экранилаштирилган бўлади.

Қўш қаватли липид мембраналарига ионофор сифатида таъсир кўрсатувчи краун – эфирлар қўш қаватга таъсир кўрсатгандан сўнг канал ҳосил қилувчи краун – эфирлардан фарқ қилган ҳолда мембрананинг структуравий – динамик ҳолатига бошқача таъсир кўрсатади.

Агар краун – эфир ионофор хусусиятларни намоён этса унда бу молекула липид матриксининг ички қисмида тарқалади ва бунда гел фазадаги липид молекулаларининг тартибланганлик даражаси ўзгаради. Бундай тарздаги феномен липид мембраналарнинг гидрофоб қисмига чуқур кириб боровчи мембраноактив молекулалар томонидан кузатилади [60, 58-60, 65].

Ca^{2+} комплексон ҳисобланмиш 4',4''(5'')-диацетил-ДБ18К6 дан фарқли равишда дивалерил-ДБ18К6 Ca^{2+} иононофор фаолликни намоён этади. Демак, бу модда тўлалигича липид мембрананинг ички муҳитида жойлашади. Ионофор молекулалари липиднинг углеводородли

занжирнинг тартибланганлигини ДПФХ нинг асосий фазовий ўтишида паст температура шароитида бузади.

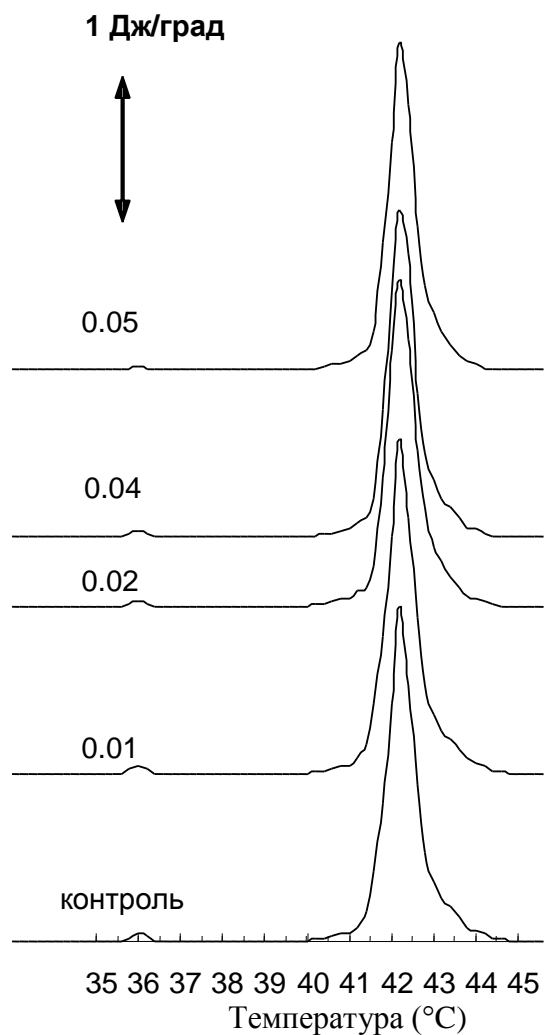
Липиш қўш қаватига ионофор молекуласи таъсир кўрсатганида занжирлараро гидрофоб боғланишлар узилади. Бу эса $T_{пл}$ қийматининг камайиши билан тушунтирилади (4-жадвал). Ca^{2+} - ионофор бўлган шароитда Ca^{2+} - комплексондан фарқли равишда кооперативликнинг даражасини баҳоловчи σ нинг параметрлари сезиларли бўлмаган даражада камаяди (4-жадвал).

4 – жадвал.

ДПФХ дан тайёрланган мультиламелляр дисперсияларнинг эриш жараёни параметрларига Ca^{2+} ионофор таъсири остида краун – эфирнинг липидга нисбатан турли моляр нисбатларидаги ўзгариш қийматлари ($C_c/C_{\text{лип.}}$)

*ҳароратни ўлчашнинг хатолиги $0,01^{\circ}\text{C}$

Демак, ўтказилган экспериментлар натижасида олинган маълумотларга асосланган ҳолда айтиш мумкинки, Ca^{2+} ионофор молекулалари Ca^{2+} - комплексон молекулаларига нисбатан кооператив кластерларнинг ўлчамини камайтиради.



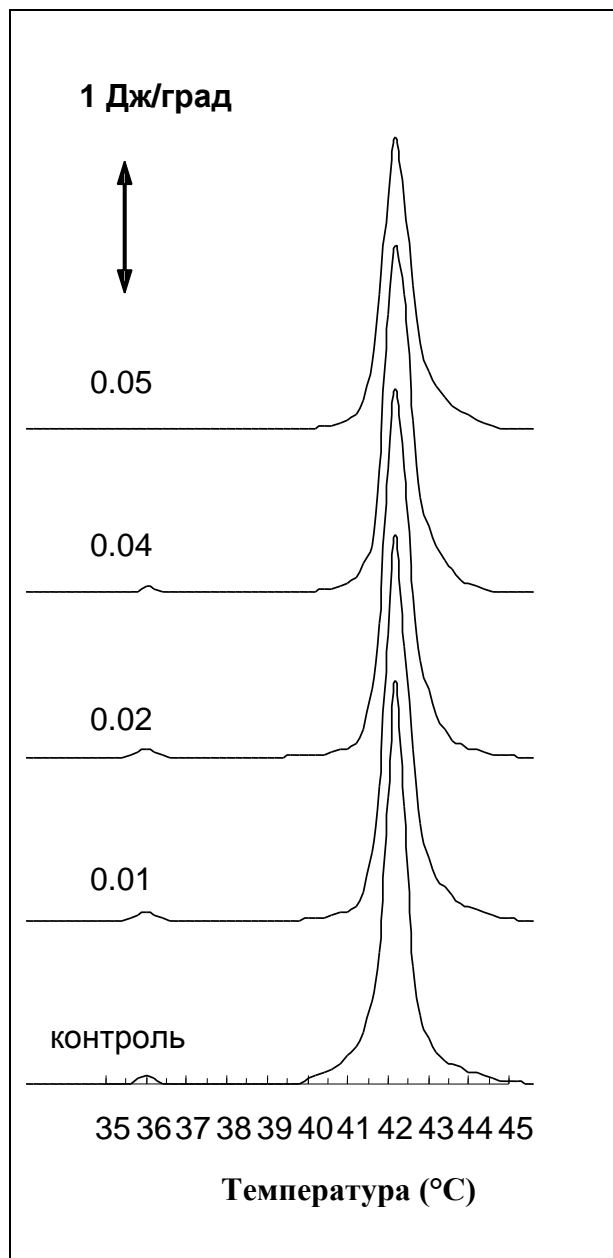
11 – расм. ДПФХ дан тайёрланган мультиламелляр дисперсиялар эриш термограммаларининг Ca^{2+} -ионофор 4',4''(5'')-дивалерил-ДБ18К6 га боғлиқ равишда ўзгариши.

3.2.3. ДПФХ мультиламелляр қаватларининг

Ca^{2+} - каналоформер билан боғланишини ўрганиш

ДБ18К6 нинг псевдоциклик аналоги ҳисобланган Ca^{2+} - каналоформернинг липид дисперсиялари билан боғланишини ўрганиш жараёнида анчагина қизиқарли маълумотлар олинган. Ca^{2+} - каналоформер краун-эфирнинг ДБ18К6 нинг псевдоциклик аналоги ва ДПФХ дан тайёрланган мультиламелляр қаватлар билан боғланиши

бўйича ўтказилган тажрибаларнинг натижалари 12-расмда келтирилган. Бу канал структуралар ионофор молекулаларидан фарқли равишда ҳаракатланишнинг чегараланган эркинлигига эга ва атрофидаги липид молекулаларига бевосита таъсир кўрсата олиш хусусиятига эга бўлади. Бу ҳолда Ca^{2+} каналоформерлар липидларнинг фазовий ўтишдаги умумий энтальпия қийматини 15,92% га камайтиради ва жараённинг кооперативлигини характерловчи параметрни (σ) мос равишда 16,66% га камайтиради. Шундай қилиб тадқиқ этилган краун – эфирлари липид дисперсияларнинг структурасига нисбатан бир – бирдан фарқланувчи таъсирни кўрсатди. Бу 13 – расмда келтирилган. Краун –эфирларнинг концентрациясининг липидларга нисбатан оширилганда Ca^{2+} ионофорлар мавжуд шароитда фазовий ўтишнинг қийматини оширади ва эришнинг асосий пик температурасини $T_{пл}$ ни камайтиради, лекин Ca^{2+} каналоформерлар мавжуд шароитда бу параметрлар ўзгармаган ҳолда қолади.

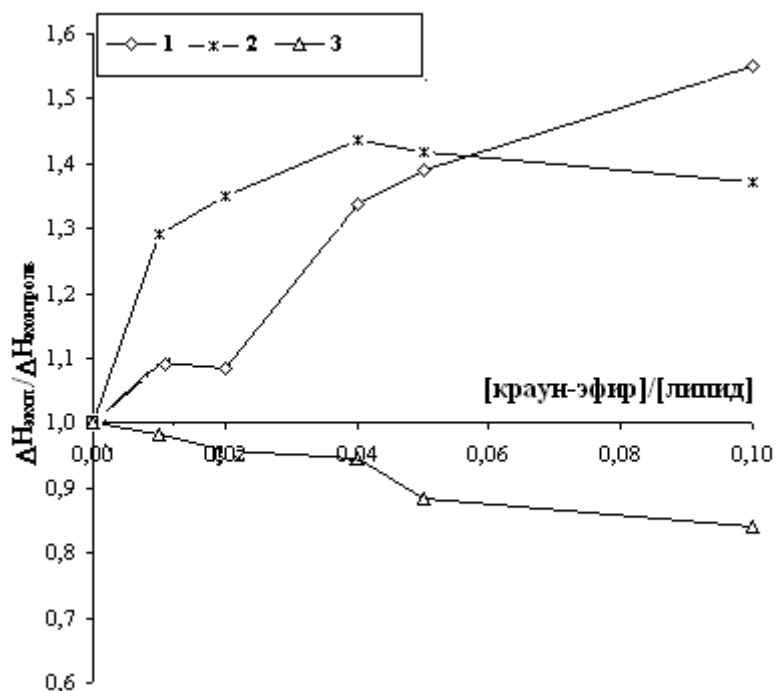


12-расм. ДПФХ дан тайёрланган мультиламелляр дисперсиялар эриш термограммаларининг Ca²⁺-каналоформер бис-*o*-метокси фенокси-диэтилового эфирнинг липидга нисбатан боғлиқ равишда ўзгариши.

**Краун-эфирнинг липидга нисбатан турли моляр нисбатларда
Ca²⁺ каналоформерлар таъсирида ДПФХ дан тайёрланган
мультиламелляр дисперсияларнинг эриш жараёни
термодинамик параметрларининг ўзгариш қийматлари
(C_c/C_{лип.})**

C _c /C _{лип.}	ΔH_m (кДж/моль)	T _m (°C)*	$\Delta T_{1/2}$ (C°)*	σ
Назорат	35.98±0,87	42.20	0.70	0.036±0,0008
Бис-О-метокси-фенокси-диэтиловый эфир				
1:100	35.31±0,86	42.20	0.70	0.036±0,0008
1:50	34.46±0,83	42.20	0.70	0.035±0,0008
1:25	34.00±0,83	42.20	0.70	0.034±0,0008
1:20	31.78±0,77	42.20	0.70	0.032±0,0007
1:10	30.25±0,73	42.20	0.70	0.030±0,0007

*Ҳароратни ўлчаш хатолиги 0,01°C ни ташкил этади.



13-расм. Краун – эфирларнинг липидга нисбатан нисбий концентрациясининг ошишида ДПФХ дан тайёрланган мультиламелляр дисперсияларнинг эриш жараёни нисбий энтальпиясининг ўзгариши: Ca^{2+} комплексон 4',4''(5'')-диацетил-ДБ18К6(1); Ca^{2+} -ионофор 4',4''(5'') дивалерил-ДБ18К6(2); Ca^{2+} -каналоформер бис-*o*-метокси-фенокси диэтил эфири (3).

Ca^{2+} - комплексонлар липиднинг қутбланган қисми билан электростатик кучлар таъсирида боғланади ва бу липидларнинг гел фазадар суюқ кристалл фазага ўтиш жараёнида зарур бўлган энергиянинг ортишига олиб келади яъни ушбу жараённинг умумий энтальпияси ортади. Краун – эфирлар нисбий концентрациясининг ортиб бориши билан Ca^{2+} ионофорлар шароитида фазовий ўтишнинг қийматлари ортади ва эриш температурасининг асосий пик кўрсаткичи $T_{пл}$ параметри камаяди, Ca^{2+} -каналоформерлар шароитида эса бу параметрлар ўзгармасдан қолади.

Умуман олганда ўрганилган Ca^{2+} - комплексонлар учун Ca^{2+} ионофорлар ва Ca^{2+} - каналоформерлар иссиқлик эффектларини камайтирган пайтда умумий энтальпиянинг

қийматининг ортиши кузатилади. K^+ - каналоформерлар учун Ca^{2+} каналоформерлардан фаркли равишда ДМФХ дан тайёрланган липид дисперсияларнинг эришининг асосий пики камаяди.

ЯКУНИЙ ҚИСМ

Кондуктометрия методи асосида экспериментал равишда диацил- ва сульфохосилали краун – эфирларнинг K^+ , Na^+ , Ca^{2+} ионлари билан сувда ва этанолдаги комплекс ҳосил қилишининг миқдорий характеристикалари баҳоланди. Комплекс барқарорлик константасининг максимал қиймати 4'-ацетил-4''(5'')-ДБ18К6-сульфокислота учун сувда ва дисульфокислота учун эса этанолда олинди.

Гиббс эркин энергияси (ΔG) ўзгариши боғланишининг термодинамик характеристикаларининг таҳлили кўрсатишича, ўрганилган краун-эфирларнинг бир- ва икки валентли металллар билан комплекс ҳосил қилувчанлик жараёнлари ўз-ўзича кечади.

Текширилган барча сульфохосилали краун – эфирлар учун ҳам эритувчи сифатида сув ва этанол бўлган шароитда барқарор комплекс ҳосил бўлиш кузатилмади. Ундан ташқари текширилган барча сульфохосилали краун – эфирлар учун комплекс ҳосил бўлишнинг константаси олдинроқ текширилган ва комплексон, ионофорлик ва каналоформерлик хусусиятларини намоён этувчи краун – эфирларга нисбатан 1-2 марта пастроқ даражани кўрсатди. Бу маълумотлар сульфохосилали – ДБ18К6 нинг қўш қаватли мембранага каналоформер таъсир механизмига эга эканлиги ҳақида қўшимча маълумот тарзида олинади.

Ушбу ишда комплекс ҳосил бўлишининг максимал K^+/Na^+ танловчанлиги моносульфокислотага тўғри келди ва 4,2 га тенг бўлди, максимал Ca^{2+} танловчанлик эса 4'-ацетил-4''(5'')-ДБ18К6-сульфокислотага тўғри келди ва 175 қиймтани ташкил этди.

Олдинроқ краун – эфирларнинг орасидан Ca^{2+} -комплексонлар, Ca^{2+} -ионофорлар, Ca^{2+} -каналоформерлар аниқланган эди. бу краун – эфирларнинг ДПФХ ва ДМФХ дан тайёрланган мультиламелляр қаватлар билан боғланишининг термодинамик характеристикаларининг қиёсий таҳлили ўтказилди ва уларнинг боғланиш хусусиятлари аниқланди.

Краун – эфирлар аниқ специфик характерга эга биологик таъсирни намоён этади ва бу спецификлик уларнинг мембранавий таъсир механизмларига боғлиқ бўлади.бу спецификликнинг ўрганилиши бу моддаларнинг қўлланилиш доирасини кенгайтиради. Шунинг учун, ҳозирги кунда янги юқори эффективликка эга ва экологик жиҳатидан тоза бўлган краун – эфирларнинг йўналтирилган синтезини амалга ошириш ва уларнинг мембраноактив хусусиятларини ўрганишга қаратилган ишлар олиб борилмоқда.

ХУЛОСА

1. Кондуктометрик титрлаш методи асосида сульфохосилали – ДБ18К6 нинг сув ва этанолдаги комплекс ҳосил қилувчанлик параметрлари аниқланди, уларнинг K^+ , Na^+ , Ca^{2+} ионлари билан ўз ҳолича комплекс ҳосил қилишининг хусусиятлари баҳоланди.
2. Сульфохосилали-ДБ18К6 нинг K^+ ионлари билан комплекс ҳосил қилишининг константаси Ca^{2+} -комплексон ёки Ca^{2+} - ионофорлари билан комплекс ҳосил қилиш константасига нисбатан паст бўлади.
3. Ca^{2+} - комплексонлар учун фосфолипидлар эриши фазовий ўтишининг умумий энтальпия қийматининг ортиши кузатилди, шу вақтда эса Ca^{2+} каналоформерлар ва Ca^{2+} - ионофорлар ҳамда K^+ - каналоформерлар учун бу қийматнинг камайиши кузатилди.
4. Мембрана таъсири механизмларига боғлиқ бўлмаган ҳолда барча ўрганилган краун – эфирларнинг мультитамелляр қаватлари билан боғланишида фосфолипидлар фазовий ўтиши кооперативлигининг юқорилиги ($\sigma \ll 1$) кўрсатилди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Андреев И.М., Маленков Г.Г., Шкроб А.М., Шемякин М.М. Кондуктометрическое исследование комплексов циклических дипептидов и пептидов с ионами щелочных металлов // Молекулярная биология. - 1971.-Т.3. С.43-49.
2. Гребенюк А.Д., Зотова Л.В., Ташмухамедова А.К., Сульфирование бензокраун-эфиров сульфатом калия в полифосфорной кислоте // – 2001.- ХГС, №7, С.894-898.\
3. Ельцов С.В., Зайцева И.С., Кабаков Е.Н., Бондарев Н.В. Анализ влияния растворителя на устойчивость комплексов 18-краун-6 эфира с катионами K^+ , Na^+ , NH_4^+ // Всеукраинская конференция по аналитической химии, посвященная 100-летию со дня рождения Н.П. Комаря. Тез. докл.- Харьков.- 2000.- С.60.
4. Зайцева И.С., Бондарев Н.В., Ефимов П.В., Жолновач А.М. Кондуктометрия неводных растворов солей аммония и 18-краун-6 эфира // Вестник Харьковского Национального Университета.- 2007.- №770, С. 273-280.
5. Иваков В.Г., Берестовский Г.Н. Липидный бислой биологических мембран // М.: Наука, 1982.- 9-10 с.
6. Каримов З., Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т., Ташмухамедова А.К., Гребенюк А.Д., Арипов Т.Ф. Рентгеноструктурное исследование строения натриевого комплекса 4-бензо-15-краун-5-сульфоуксусной кислоты // Кристаллография - 1998.- №3, с.482-486.
7. Кассандрова О.Н., Лебедев В.В. Обработка результатов наблюдений // М.: Наука, 1970.- 23-31с.

8. Крам Дж., Хелгесон Р.С., Соуса Р.Л., Тимко Д.М., Ньюком М., Моро П., Де Ионг Ф., Гокель Г.В., Хоффман Д.Х., Домейер Л.А., Пикок С.С., Мадан К., Каплан Л. Хиральное соответствие при комплексообразовании у гетероциклических структур // Химия гетероциклических соединений.- 1975.- №10, С.1299-1318.
9. Красильников О. В., Сабиров Р. З., Терновский В. И.. Белки, ионные каналы и регуляция транспорта ионов через мембраны. – Ташкент: ФАН, 1991.- 87-88с.
10. Мирходжаев У.З., Абдуллаев Х., Попова В.П., Ташмухамедов Б.А. Ca^{2+} -каналы проводимости, индуцированные псевдоциклическим аналогом дибензо-18-краун-6 на бислоях и импрегнированных фильтрах. // Узбекский Биологический Журнал.- Ташкент, 1986.- № 6.- С. 20-22.
11. Мирходжаев У. З., Док. дисс., Ташкент, 1993.-с.341.
12. Мирходжаев У.З., Каликулов Д., Ташмухамедов Б.А. Действие синтетического Ca^{2+} -каналоформера на спонтанную активность нервно-мышечного синапса. // Биологические мембраны- Ташкент, 1989.- № 6.- С.424-427.
13. Мирходжаев У. З., Каликулов Д., Усманов П. Б., Ташмухамедов Б. А.. Индукция краун-эфирами спонтанного выделения медиатора. // Биол. Мембраны. Ташкент, 1988.- т. 5, №6.- С. 643-647.
14. Мирходжаев У.З., Мамаджанов Л., Сайфулина Н. Ж., Ташмухамедова А.К. Мембранная активность в липидных бислоях и константы комплексообразования краун-эфиров // Узбекский Биологический Журнал.- Ташкент, 1984.- № 6.- С.8-11.

15. Мирходжаев У.З., Таринова М.В., Ташмухамедова А.К. Комплексообразование диацилпроизводных дибензо-18-краун-6. //Узбекский Биологический Журнал.- Ташкент, 1986.- №2.-С. 30-34.
16. Мирходжаев У.З., Ташмухамедов Б.А., Гагельганс А.И., Шкинев А.В., Замараева М.В., Асраров М.И., Ташмухамедова А.К. 2,3,11,12-(4',4''-и 4',5''-дивторбутил)-добензо-18-корона-6-ионофор для магния в природных и модельных системах // Химия прир. соед. -Ташкент, 1981.- №2.- С.234-237.
17. Муратов Е.Н., Кузьмин В.Е., Камалов Г.Л., Котляр С.А., Григораш Р.Я., Шишкин О.В., Шишкин С.В. Конформационный анализ замещенных дифенил- и дифенилокси краун-эфиров и их комплексов // I международная молодежная конференция-школа по синтезу и строению супрамолекулярных: Тез.докл.- Казань, 2002.- С.83.
18. Овчинников Ю. Я., Иванов В.Т., Шкроб А. М. Мембраноактивные комплексоны – М.: Мир, 1974.- 463с.
19. Сталл Д., Вибран Э., Зинке Т. Химическая термодинамика органических соединений //.: Мир.- 1971.- 560 с.
20. Ташмухамедов Б. А., Гагельганс А. И., Ташмухамедова А. К., Мирходжаев У. З., Замараева М. В., Шкинев А. В., Норов Ш. К. Синтез мембраноактивные свойства и биологические эффекты краун эфиров //– Ташкент: ФАН, 1987.- 264 с.
21. Терехова И.В., Куликов О.В., Агафонов А.В. Объемные изменения, происходящие при комплексообразовании 18-

краун-6 с аминокислотами в водном растворе // Журн. общей химии. 2003.- Т.73.- №2.- С.336-339.

22. Терехова И.В., Куликов О.В., Кумеев Р.С., Никифоров М.Ю., Альпер Г.А. Исследование методом ЯМР ^1H комплексообразования α - и β -циклодекстринов с некоторыми биологически активными кислотами // Коорд. химия. 2005.- Т.31.- №3.- С.234-237.

23. Терехова И.В., Куликов О.В., Кумеев Р.С., Никифоров М.Ю., Альпер Г.А. Комплексообразование аминокислот с 18-краун-6 // Журн. общей химии. 2005.- Т.75.- Вып. 3.- С. 445-448.

24. Терехова И.В., Куликов О.В., Лапшев П.В. Термодинамика комплексообразования α -циклодекстрина с основаниями нуклеиновых кислот и их производными // Коорд. химия. 2003.- Т. 29.- №1.- С. 78-82.

25. Терехова И.В. Куликов О.В. Термодинамика взаимодействия 18-краун-6 и циклодекстринов с основаниями нуклеиновых кислот в водном растворе // Molecular Design And Synt. Of Supramol. Archit., 2002, p.185.

26. Терехова И.В., Обухова Н.А., Агафонов А.В., Курочкина Г.И., Сырцев А.Н., Грачев М.К. Термодинамическое исследование влияния заместителя, степени замещения и рН среды на процессы комплексообразования гидроксипропил-циклодекстринов с аскорбиновой кислотой // Известия Акад. наук. Серия химич. 2005.- №8.- С. 18-28.

27. Хироака М. Краун-соединения // М.: Мир.-1986.- 363 с.

28. Храмцов Ю. В., Симонова Т.Н., Суханов С.В., Барсуков Л.И. Термоиндуцируемые структурные и фазовые переходы в смешанной системе

- димиристоилфосфатидилхолин-холат натрия по данным турбидиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии. // Биофизика, 2008.- т.9.- С.138-149.
29. Шарафутдинова У.Т., Косимбетов П.Г., Салахутдинов Б.А., Мирходжаев У. З. Действие сульфопроизводных ДБ18К6 на термотропные свойства ДМФХ // Тез. Республиканская научно- практическая конференция. «Актуальные проблемы биологии, экологии и почвоведения.- Ташкент.- 2006.- С.16.
30. Шарафутдинова У.Т., Косимбетов П.Г., Салахутдинов Б.А., Мирходжаев У. З. Действие сульфопроизводных ДБ18К6 на термотропные свойства липидных дисперсий // Узбекский биологический журнал.-2007.-
31. Шарафутдинова У.Т., Салахутдинов Б.А., Ташмухамедова А.К., Мирходжаев У. З. Изучение комплексообразующих свойств водорастворимых сульфопроизводных ДБ18К6 // Материалы XIII международной экологической студенческой конференции.- МЭСК.- Новосибирск.- 2008.- С.97.
32. Шарафутдинова У.Т., Ташмухамедова А.К., Мирходжаев У.З. Исследование термодинамических параметров комплексообразования (G, H, S) диацилпроизводных ДБ18К6 // Тез. докл. «Физикавий-кимёвий биология ва биотехнологиянинг истикболлари» мавзусидаги халқаро илмий-амалий анжуман материаллари.- Андижан.- 2007.- С.131-132.
33. Barboiu M. Supramolecular polymeric macrocyclic receptors-hybrid carrier versus channel transporters in bulk liquid membranes // J. Incl. Phenom.- 2004.- № 49.- p.133-137.

34. Bayerl T. M., Werner G., Sackmann E. Solubilization of DMPC and DPPC vesicles by detergents below their critical micellization concentration: high-sensitivity differential scanning calorimetry. // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1989.- v. 984.- p.214-224.
35. Biron E., Voyer N., Mellon J., Cormier M., Auger M. Conformation and orientation studies of artificial Ion Channels incorporated into lipid bilayers // *Biopolymers (Peptide Science)*, 2000.- v.55.- p.364-372.
36. Blum A, Cevc G. (ed.). *Phospholipid Handbook*, Marcel Dekker // New York, 1993- p. 455–510.
37. Bondarev N.V., Kabakova E.N., Elrsov S.V., Didi Yu., Kern A.P., Tsurko E.N., Zaitseva I.S., Larina O.V. Classical thermodynamics of equilibrium reaction in liquid solutions: theory and practice // VII Международная конференция «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах».- Тез. докл.- Иваново (Россия).- 2001.- С.83.
38. Bondarev N.V., Kabakova E.N., Elrsov S.V., Zaitseva I.S. Thermodynamic and chemical medium effect in coordination of cations with crown-ethers // XIV Международная конференция по химической термодинамике.- Тез. докл.- Санкт-Петербург.- 2002.- С.161.
39. Brown P.R., Bartsch R.A Ion extraction and transport by proton ionizable crown ethers // *Inclusion Aspects of Membrane Chemistry*, Kluwer, Dordrecht, 1991.- p. 1-58.
40. Buschmann H., Mutihac L. Complexation, liquid–liquid extraction, and transport through a liquid membrane of protonated peptides using crown ethers // *Analytica Chimica Acta*, 2002.- v.466.- p. 101-108.

41. Chen Z., Liu M., Qi X., Zhan F., Liu Z. Conductance method study of the swelling kinetics of the superabsorbent // *Electrochimica Acta*, 2007.- v.52.- p.1839-1846.
42. Chia-Ching Su. A comparative study of density functional calculations with experimental molecular mechanics and analysis of complexation between the sodium ion and lariat crown ethers // *Journal of Molecular Structure*, 2008.- v. 888.- p.33-47.
43. De Lisi R., Lazzara G., Milioto S., Muratore N., Terekhova I.V. Heat Capacity Study to Evidence the Interactions between Cyclodextrins and Surfactants in the Monomeric and Micellized States // *Langmuir*, 2003.- V. 19.- P. 71-88.
44. Djedovic N.K., Ferdani R., Schlesinger P.H., Gokel G.W. Aggregation of lariat ethers attached to a membrane anchoring unit. // *Tetrahedron*, 2002.- v.58.- p.10263-10268.
45. Ermishkin L.N., Silbershtein A.Y. Ionic channels and their models // *VINITI - Moscow*.- 1982.- v.2.- p.82-160.
46. Estenban D., Avecilla F., Gonzales-Lorenzo M., Platos C., Rodriguer-Infante C., Lead (II) complexes with novel macrocyclic receptors derived from 4,13-diaza-18-crown-6 // *Angew, Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000.- p.899-904.
47. Fyles T.M.: Cation transport across bilayer membranes: techniques and mechanisms, in L. Echegoyen and E. Kaifer (eds.) // *Physical Supramolecular Chemistry*, Kluwer, 1996.- p. 39-46.
48. Fyles T.M., Sraaten-Nijenhuis W.F.: Ion channel models, in Reinhoudt, D. (ed.) *Comprehensive Supramolecular Chemistry* // Elsevier, Amsterdam, 1994.- v.10, p.3-6.
49. Fukuda J., Tsujimura S., Kano K. Coulometric bioelectrocatalytic reactions based on NAD-dependent

dehydrogenases in tricarboxylic acid cycle // *Electrochimica Acta*, 2008.- v. 54.- p.328-333.

50. Gennis R: Biomembranes: molecular structure and functions // Mir, Moscow, 1997.- p. 624-627.

51. Gokel G.W, Nakano A. Feeble forces and flexible frameworks, in S.R. Cooper (ed.), *Crown Compounds: Towards Future Applications*, VCH Publishers // Inc., New York, 1992.- p. 1-29.

52. Gokel G.W., Schlesinger P.H., Djedovic N.K., Ferdani R., Harder E., Hu J., Leevy W.M., Pajewska J., Pajewski R., Weber H. Functional, synthetic organic chemical models of cellular ion channels. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2004.- v.12.- p.1291-1304.

53. Gokel G.W., Schlesinger P., Djedovic N. Synthetic, ion-conducting transmembrane channels, in abs. XXVIII ISMC // Gdansk, Poland, 2003.- Abstracts.- p. 11.

54. González J., Mozo I., García I., De La Fuentea, Cobosa J., Durovb V.

Thermodynamics of 1-alkanol + cyclic ether mixtures // *Fluid Phase Equilibria*, 2006.- v. 245.- p.168-184.

55. Haines R.I., Hutching D.R., McCormack T., Carboxilato- pendant arm macrocyclic complexes of nickel and platinum; structure, redox kinetics and anti-cancer potential // *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 2000.- p.554-557.

56. Hianik T. Structure and physical properties of biomembranes and model membranes. // *Acta physica slovacica*, 2006.- №6, v.56.

57. Józwiak M., Bald A., Wypych A. Complex formation of crown ethers with cations in water-organic solvent mixtures. : Part II. Thermodynamics of interactions of Na⁺ ion with

benzo-15-crown-5 ether in the mixtures of water with dimethylsulfoxide at 298.15 K // Journal of Molecular Liquids, 2003.- v. 107.- p.155-167.

58. Józwiaka M. Complex formation of crown ethers with cations in water-organic solvent mixtures: Part X. Thermodynamics of interactions between Na⁺ ion and 15-crown-5 ether in acetone-water mixtures at 298.15 K // Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008.- v.16.- p. 5778-5787.

59. Józwiak M. Thermochemical behaviour of crown ethers in the mixtures of water with organic solvents. : Part V. Enthalpy of solution of 12-crown-4 and 18-crown-6 ethers in the mixtures of water with dimethylsulfoxide or N,N-dimethylformamide at 298.15 K // Journal of Molecular Liquids, 2003.- v.107.- p.169-183.

60. Józwiak M. Thermochemical behaviour of crown ethers in the mixtures of water with organic solvents. Part IX. Effect of base-acid properties of $\{(1 - x)\text{AN} + x\text{H}_2\text{O}\}$ on the solution enthalpy of cyclic ethers in this mixed solvent at $T = 298.15 \text{ K}$ // The Journal of Chemical Thermodynamics, In Press, Corrected Proof, Available online 17 November 2008.

61. Jonson D., Bachas L. Ionophore-based ion-selective potentiometric and optical sensors // Anal. Bioanal Chem.- 2003.- №10.- v.16.- p.328-341.

62. Kikuchi Y., Sakamoto Y. Complex formation of alkali metal ions with 18 crown 6 and its derivatives in 1,2-dichloroethane // Anal. Chim. Acta.- 2000.-v.403.- p.325-330.

63. Kye C.N., Seung W.K., Sung O.K., Seung H., Cesium selective ionophores: Quadruply bridged calyx[6]arenes // XXV ISMC, Scotland, U.K., 2000.- p.70.

64. Lardy H.A., Influence Of Antibiotics And Cyclic Polyethers On Ion Transport In Mitochondria // *Federat. Proc.*, 1968.- v.27.- p.1278-1289.
65. Liu Y., Han B, Zhang Z., Guo J., Chen Y. Complexation thermodynamics of rare earth (III) with crown ethers. Calorimetric titration of light lanthanoid (III) nitrates with dibenzo-18-crown-6 in acetonitrile. // *Thermochimica Acta*, 1998.- v. 317.- p. 1-6.
66. Liu Y., Zhang L., Li Y., Chen Y., Huang S., Meng J., Inoue Y., Ouchi M. Complexation thermodynamics of crown ethers. Ring-enlargement effects upon cation complexation with dibenzo-18 to dibenzo-22-crown-6. // *Thermochimica Acta*, 1995.- v. 253.- p.93-101.
67. Mintza C., Burtona K., Ladliea T., Clarkb M., Acree W., Abrahamc M.
Enthalpy of solvation correlations for organic solutes and gases dissolved in N,N-dimethylformamide and tert-butanol // *Journal of Molecular Liquids*, 2009.- v.144.- p.23-31.
68. Mizouea L., Tellinghuisen J. Calorimetric vs. van't Hoff binding enthalpies from isothermal titration calorimetry: Ba²⁺-crown ether complexation // *Biophysical Chemistry*, 2004.- v. 110.- p.15-24.
69. Neetika R., Gujara R., Muralia M., Tomar B., Manchanda V. Thermodynamics of complexation of Sr(II) and Ba(II) by 18 crown 6 in Water-Ethanol Binary Mixture using Titration Calorimetry // *Thermochimica Acta*.-2009.- v.1.-p.22-26.
70. Ocampoa A., Aguilara J., San Miguela E., Monroya M., Roquerob P., Gyvesa J. Novel proton-conducting polymer inclusion membranes // *Journal of Membrane Science*, 2009.- v. 326.- p.382-387.

71. Pfeifer J., Rei P., Koert U. Crown Ether–Gramicidin Hybrid Ion Channels: Dehydration-Assisted Ion Selectivity // *Angew. Chem. Int. Ed.*- 2006.- v.45.- p. 501 –504.
71. Poonia N.S., Bajaj A.V., Coordination Chemistry of Alkali and Alkaline Earth Cations // *Chem. Rev.* 1979.- v.79.- №5.- p.389-438.
72. Pullman A., Giesner-Prette C., Kruglvak V.V. Cation finding to crown ethers: ab initio model stuov // *Chem. Phys. Lett.*-1975.- v.35.- p.156-160.
73. Polozova A.I., Dubachev G.E., Simonova T.N., Barsukov L.I. Temperature-induced micellar-lamellar transformation in binary mixtures of saturated phosphatidylcholines with sodium cholat // *FEBS Letters.*- 1995.- v.358.- p.17-22.
74. Recht M.I., De Bruyker D., Bell A.G., Wolkin M.V., Peeters E., Anderson G.B., Kolatkar A.R., Bern M.W., Kuhn P., Bruce R.H., Torres F.E. Enthalpy array analysis of enzymatic and binding reactions.// *Anal Biochem*, 2008.- v.1.- p.377-379.
75. Sabela A., Mareek V., Samec Z., Fuoco R. Standard Gibbs energies of transfer of univalent ions from water to 1,2-dichloroethane. // *Electrochimica Acta*, 1992.- v. 37.- p. 231-235.
76. Seydel J.K., Wiese M. Drug-Membrane Interactions // *Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim*, 2002.- v.12.- p.99-102.
77. Sharafutdinova U.T., Sonkina S.N., Salakhutdinov B.A., Tashmukhamedova A.K., Mirkhodjaev U.Z. Conductanse-measuring method for DB18K6-sulfo-derivatives, inducing bilayers' permeability // *Узбекский биологический журнал.*- 2008.- №5.- p. 3-7.

78. Sharafutdinova U.T., Tashmukhamedova A.K., Salakhutdinov B.A., Mirkhodjaev U.Z., Tashmukhamedov B.A. The interaction characteristics of multilamellar dispersions with crown-ethers that reveal different mechanisms of membrane actions // 8th Int. Symp., Chem. Natur.Compounds.- 15-17 june.- 2009.- p.56.
79. Sramko M. Garaja V., Remko M. Thermodynamics of binding of angiotensin-converting enzyme inhibitors to enzyme active site model // Journal of Molecular Structure, 2008.- v. 869.- p.19-28.
80. Tellinghuisen J. Van't Hoff analysis of $K^\circ(T)$: How good...or bad? //Biophysical Chemistry, 2006.- v.20.- p.120-121.
81. Terekhova I.V., Kulikov O.V. Cyclodextrins. Physical-chemical aspects of formation of complexes “host-guest” and molecular selectivity in relation to biologically active molecules // Chart. 2 in Monograph “Chemistry of polysaccharides” ed. by G.E. Zaikov. Brill Acad. Publish. 2005.- P.38.
82. Terekhova I.V., Kulikov O.V., Titova E.S. Enthalpic characteristics of interactions occurring between an ascorbic acid and some saccharides in aqueous solutions // Thermochemica Acta, 2004.- v.412. p.121-124.
83. Terekhova I.V., Obukhova N.A. Calorimetric and spectroscopic study on the interaction of hydroxypropyl- α -cyclodextrin with ascorbic acid // Mend. Commun, 2005.- p.38-41.

84. Terekhova I.V., Obukhova N.A. Thermodynamics of nicotinic acid interaction with some saccharides // *J. Solut. Chem.*, 2005.- v.34. №11.- p.1273-1278.
85. Terekhova I.V., Volkova T.V., Perlovich G.L. Experimental analysis of complex formation of niflumic acid with b-cyclodextrins // *J. Inclus. Phen. Macrocycl. Chem.*, 2006.- v.55.- p.335-340.
86. Tsukube H. *Liquid Membranes* // C.R.C. Press, Boca Ration, 1993.
87. Wipff G., Weiner R., Kollman P. A molecular mechanics study of 18C6 and its alkali complexes an analysis of structural flexibility ligand and the macrocyclic effect // *J. Amer. Chem. Soc.*-1984.- №2.-v.104.-p.3249-3356.
88. Yarishkin O.V., Tashmukhamedova A.K., Mirkhodjaev U.Z., Tashmukhamedov B.A. Cation channels based on sulfonic acid derivatives of dibenzo-18-crown-6 // in abs. XXVIII ISMC, Gdansk, Poland, 2003.- p.142-1
89. Yarishkin O.V., Tashmukhamedova A.K., Mirkhodjaev U.Z., Tashmukhamedov B.A. Characteristics of Single Ionic Channels Induced by Sulfonic Acid Derivatives of Dibenzo-18-crown-6 in Bilayers // *J. Incl. Phenom*, 2004.- № 49.- p.139-144.