

Механизмы взаимодействия пестицидов с липидным бислоем клеточных мембран

В.Н.Голубев

Московский государственный заочный институт пищевой промышленности
109803 Москва, Земляной вал, 73, факс (095) 270–1510

Приведены сведения о механизмах взаимодействия пестицидов различного химического строения с липидным бислоем клеточных мембран. Показано, что в зависимости от степени липофильности, дипольного момента молекулы и некоторых других характеристик пестицидного соединения его взаимодействие с липидным бислоем, как правило, осуществляется по одному из трех основных механизмов путем включения молекул пестицидов в углеводородную область внутри бислоя, адсорбции этих молекул в зоне полярных мембранных фосфолипидов либо посредством встраивания амфифильных пестицидных соединений как в неполярную, так и в полярную части мембраны.

Библиография – 109 ссылок.

Оглавление

I. Введение	726
II. Встраивание молекул пестицидов в углеводородную область бислоя липидных мембран	727
III. Адсорбция молекул пестицида в области полярных групп	730
IV. Взаимодействие амфифильных пестицидных соединений с липидным бислоем	731
V. Заключение	733

I. Введение

В настоящее время известны различные механизмы воздействия пестицидных препаратов на организмы. Основным местом действия пестицидов является система клеточных мембран. Пестициды могут влиять как на структуру, так и на функции мембран, они способны повреждать мембранные системы непосредственно (в результате физико-химического взаимодействия с ними) или опосредованно (в результате блокирования реакций биосинтеза определенных мембранных компонентов).^{1–5}

Непосредственное взаимодействие пестицидов с биологическими мембранами осуществляется путем связывания препаратов с какими-либо компонентами мембран, обычно с мембранными белками или липидами. Механизмы такого взаимодействия пестицидов с липидным бислоем клеточных мембран рассматриваются в данном обзоре.

Структурная организация и основные функции липидного бислоя клеточных мембран принципиально одинаковы, независимо от назначения последних. Поэтому характер непосредственного взаимодействия пестицидов с липидным матриксом мембран, как правило, не зависит от того, с какой именно мембраной (плазматической, хлоропластной, митохондриальной или какой-либо иной) взаимодействует препарат, а определяется исключительно его

Таблица 1. Значения коэффициентов K_{ow} для некоторых пестицидов

Препарат	K_{ow}	Ссылки
<i>Липофильные препараты</i>		
Альдрин	7.5	6
Перметрин	7.44	7
Дильдрин	6.2	6
ДДТ	6.19	8
ПХФ (недиссоциированная форма)	5.01	9
Метоксихлор	4.93	8
Паратион	3.761	10
Линдан	3.72	11
Диносеб (недиссоциированная форма)	3.56	12
2,4-Д (недиссоциированная форма)	2.90	13
Хлордиформ	2.894	10
Малатион	2.838	10
Диурон	2.68	14
Метрибузин	1.70	14
<i>Амфифильные препараты</i>		
Додин	1.15	13
Хлорид бензилдиметилдециламмония	–0.08	13
<i>Гидрофильные препараты</i>		
2,4-Д (диссоциированная форма)	–0.24	13
Малеиновый гидразид	–0.63	13

В.Н.Голубев. Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной биотехнологии Московского государственного заочного института пищевой промышленности. Исследования в области физикохимии биологических мембран, экологической биотехнологии, биофизики.

Дата поступления 3 марта 1993 г.

физико-химическими свойствами, а также общими типами организации липидов в мембранах.

Среди разнообразных физико-химических свойств пестицидного препарата определяющее влияние на характер его взаимодействия с липидным бислоем оказывает, в первую очередь, липофильность, которую обычно характеризуют с

помощью коэффициента распределения пестицида между *n*-октанолом и водой (K_{ow}). В соответствии с величиной K_{ow} можно выделить три группы пестицидов – липофильные, амфифильные и гидрофильные (табл. 1).

Препараты каждой группы обычно взаимодействуют с липидным бислоем по своему механизму, отличному от механизма взаимодействия с бислоем препаратов другой группы.

Характер взаимодействия пестицида с липидным матриксом мембран зависит не только от липофильности препарата, но и от его молекулярных свойств, в частности, от дипольного момента молекулы, ее размеров, формы и других стерических факторов.

II. Встраивание молекул пестицидов в углеводородную область бислоев липидных мембран

Большая часть пестицидных препаратов характеризуется высокой липофильностью. Поэтому наиболее распространенным способом взаимодействия с липидами клеточных мембран является встраивание молекул пестицидов в углеводородную область липидного бислоя. Установлено, что в неполярную область липидных бислоев мембран (БЛМ) встраиваются многие хлорорганические, фосфорорганические и пиретроидные инсектициды, гербициды – производные фенилмочевин, имидазольные фунгициды и некоторые другие соединения (табл. 2).

Одним из наиболее изученных липофильных пестицидов является хлорорганический инсектицид ДДТ (1,1,1-трихлор-2,2-бис-(*n*-хлорфенил)этан). Известно, что ДДТ способен накапливаться в живых организмах в течение длительного времени. Основными объектами, где накапливаются инсектициды, являются липидные системы организма, в первую очередь, богатые липидами клеточные мембраны.^{42–44} Это убедительно демонстрируют как опыты *in vivo*, так и эксперименты *in vitro*. Исследования на моделях липидных систем подтверждают предположение о накоплении ДДТ в липидном матриксе клеточных мембран.^{11, 15, 16, 45, 46}

Эксперименты по определению локализации ДДТ в биологических мембранах свидетельствуют, что препарат находится во внутренней гидрофобной части липидного бислоя. Так, ДДТ и его аналоги ДДЕ (1,1-дихлор-2,2-бис-(*n*-хлорфенил)этилен) и ДДУ (бис-(*n*-хлорфенил)уксусная кислота) дают четкие спектры протонного магнитного резонанса

(ПМР) в CCl_4 . Они также имеют отчетливый спектр ПМР в суспензии лицитиновых липосом в D_2O . В отсутствие же липосом пика, соответствующего протонам ароматических колец хлоруглеводородов, в водной среде не наблюдалось.¹⁷ Наиболее четкий спектр обнаружен для ДДУ. Появление в присутствии липосом сигналов в спектрах высокого разрешения, весьма напоминающего спектр в CCl_4 , говорит о том, что ДДТ и его аналоги встраиваются в липидный бислой таким образом, что ароматические кольца их молекул находятся в среде, сходной с CCl_4 . Такой средой, очевидно, является жидкокристаллическая фаза внутри бислоя. В то же время некоторое несовпадение химических сдвигов кольцевых протонов в CCl_4 и в суспензии липосом свидетельствует о неидентичности локального микроокружения ароматических колец молекул ДДТ в липиде и в органическом растворителе.

Включение ДДТ в фосфатидилхолиновые липосомы, содержащие фосфолипиды, меченные карбазолом (β -(11-(9-карбазолил)ундеканойл)-*L*- α -фосфатидилхолин и β -(3-(9-карбазолил)пропионил)-*L*- α -фосфатидилхолин), в качестве флуоресцентных зондов, приводило к интенсивному тушению флуоресценции этих зондов.¹¹ Известно, что ДДТ и некоторые другие хлорированные углеводороды эффективно тушат флуоресценцию *N*-этилкарбазола в гомогенных растворах.²⁰ Поэтому наблюдаемое в липосомах тушение флуоресценции фосфатидилхолинов, содержащих флуоресцентный карбазольный фрагмент в жирнокислотной цепи, следует интерпретировать как встраивание молекул тушителя в область углеводородных цепей мембранных липидов. Аналогичным образом взаимодействуют с липидным бислоем метоксиклор и ДДЕ.^{11, 47}

Еще одним свидетельством локализации ДДТ в гидрофобной части липидного бислоя является снижение поляризации флуоресценции 12-(9-антроилокси)пальмитиновой кислоты, включенной в лецитиновые липосомы, в присутствии инсектицида, поскольку и в данном случае флуорофор находится в зоне углеводородных цепей.⁴⁸

Относительно возможного расположения ДДТ внутри углеводородных цепей существует различное мнение. Например, вытеснение ДДТ холестерином из мембран липосом рассматривается как аргумент в пользу расположения вытянутых молекул ДДТ рядом с плоскими молекулами холестерина.¹⁵ Опыты с лецитиновыми монослоями, не содержащими холестерина, показывают, что при молярном отношении ДДТ:лецитин, равном 1:1, минимальная площадь, занимаемая молекулой лецитина в монослое, возрастает от 50.8 (в отсутствие инсектицида) до 56.3 Å – величины в точности равной площади минимального поперечного сечения молекулы ДДТ.⁴⁹ Этот результат позволяет заключить, что ДДТ может образовывать с лецитином комплексы состава 1:1 за счет наслаивания молекул ДДТ поверх липидного монослоя. Не исключено, что в бислоевой мембране молекулы ДДТ также могут располагаться вблизи концов жирнокислотных цепей мембранных липидов, занимая пространство в центре бислоя.

Наконец, эксперименты по изучению взаимодействия ДДТ с лецитином в CCl_4 с помощью ПМР показывают, что лецитин обуславливает значительный сдвиг и уширение сигнала, соответствующего протону бензгидрильной группы ДДТ, а последний, в свою очередь, заметно изменяет положение резонансных линий протонов холинотетрагруппы лецитина.⁵⁰ Эти данные трактуются как связывание протона бензгидрильной группы ДДТ, кислотность которого обусловлена наличием в молекуле инсектицида пяти атомов хлора, с электроотрицательным атомом кислорода фосфатной группы лецитина. Образование аналогичных комплексов с лецитином было обнаружено и при исследовании таких аналогов ДДТ, как метоксиклор, 1,1-дихлор-2,2-бис-(*n*-хлорфенил)этан и ДДУ.⁵¹

Таблица 2. Примеры встраивания пестицидных соединений в различные области липидного бислоя

Область бислоя	Препарат	Ссылки
Углеводородная область	ДДТ	15, 16, 11, 17
	Метоксиклор	16, 11
	Линдан	18, 19, 20, 11
	Паратион	21
	Малатион	22
	Диурон	23
Область полярных групп	Перметрин	24
	2,4-Д (недиссоциированная форма)	25
	ПХФ (диссоциированная форма)	26
	Трифурин	27, 28
	Фитон	29
Полярная и неполярная области	Додин	30–32
	Глиодин	33, 34
	Хлориды бензил-алкиламмония	35, 36, 37, 38,
		39, 40, 41

Возможность образования ДДТ такого рода комплексов за счет высокополярной группировки $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{Cl}$ была подтверждена в опытах с рядом неорганических соединений,^{52, 53} однако, значимость данных структур в биохимических процессах остается дискуссионной. Видимо, формирование комплексов в органических растворителях соответствует способности молекул ДДТ располагаться в мембранах таким образом, что протон бензгидрильной группы находится вблизи фосфатной группы молекулы лецитина, а бензольные кольца молекулы инсектицида «погружены» в углеводородную область бислоя. Такая локализация молекул инсектицидов вблизи полярных групп липидных молекул, когда большая часть молекулы инсектицида еще находится в зоне углеводородных цепей, представляется весьма вероятной для более полярных соединений ряда ДДТ, например для дикофола.^{54, 55}

Аналогичный механизм взаимодействия с лецитином на основании данных ПМР был предложен и для винильных фосфорорганических инсектицидов дихлофоса и азодрина.⁵⁶ Предположительно комплекс инсектицид–дипальмитоиллецитин образуется за счет взаимодействия кислого протона винильной группы молекулы инсектицида с анионом кислорода молекулы фосфолипида. Однако, как и в случае ДДТ, токсикологическое значение такого взаимодействия неясно.

Очевидно, способность к формированию гидрофобных комплексов с лецитином присуща и имидазольным антибиотикам – миконазолу и клотримазолу, которые являются эффективными фунгицидами.⁵⁷ При добавлении ненасыщенных лецитинов к суспензии грибов *Candida albicans*, чувствительных к имидазольным препаратам, фунгицидный эффект обоих антибиотиков практически исчезает. Насыщенные лецитины не оказывают подобного защитного действия. Кроме того, сообщалось о преимущественном взаимодействии этих имидазольных фунгицидов с липосомами из ненасыщенных фосфолипидов.⁵⁸ Эти данные, а также анализ УФ-спектров фунгицидов в присутствии лецитина, указывают на возможность образования комплексов миконазола и клотримазола с ненасыщенными лецитинами. Вероятно, взаимодействие, ответственное за образование комплексов такого рода, обуславливает встраивание молекул данных антибиотиков в гидрофобную часть липидного бислоя мембран грибов, богатых ненасыщенными фосфолипидами.^{57, 59}

Вывод о встраивании молекул имидазольных фунгицидов в углеводородную часть мембран подтверждается результатами конформационного анализа.⁶⁰ Обнаружено, что в гидрофобной области липидного бислоя локализуются молекулы двух дихлорфенильных групп миконазола и пиперазиновый фрагмент молекулы кетаконазола. В то же время часть молекулы фунгицида (имидазольное кольцо миконазола и дихлорфенильная группа кетаконазола) располагается в области полярных групп фосфолипидных молекул, что приближает картину взаимодействия имидазолов с липидным бислоем к механизму встраивания в липидную часть мембран фунгицидных поверхностно-активных веществ (ПАВ). Взаимодействие миконазола с полярной областью клеточных мембран подтверждается зависимостью эффективности его действия на проницаемость лецитиновых липосом от заряда их поверхности,⁵⁸ а также защитным действием ионов магния при повреждении плазматических мембран грибов *Candida albicans* миконазолом в высоких концентрациях. Возможно, защитное действие является следствием конкуренции Mg^{2+} и миконазола за общие участки связывания на мембране.⁶¹

В углеводородную область клеточных мембран легко встраиваются и различные изомеры гексахлорциклогексана (ГХЦГ): α -, β -, γ - (линдан) и δ -изомеры. Все они эффективно тушат флуоресценцию фосфолипидов, меченных карбазолом, включенных в липосомы жирнокислотной цепи.^{11, 19, 20} Данные флуоресценции позволяют оценить коэффициент

диффузии тушителя в мембранах липосом, который, например для линдана, составляет в среднем 10^{-6} см²/с (см.¹⁹). Сравнение этого коэффициента с коэффициентами диффузии в гидрофобной части мембран других молекул (около $5 \cdot 10^{-8}$ для фосфолипидов, 10^{-7} для пирена, $8 \cdot 10^{-6}$ см²/с для кислорода) подтверждает локализацию линдана в углеводородной области липидного бислоя. Коэффициент диффузии инсектицида соответствует промежуточному (между размерами молекул пирена и кислорода) размеру молекулы. Эксперименты по изучению включения линдана, меченного ¹⁴C, в лецитиновые липосомы показывают, что молекула инсектицида находится внутри липидного бислоя, между углеводородными цепями фосфолипидов.⁶²

В гидрофобной области мембран фосфолипидных липосом локализуется и такой известный ингибитор фотосинтетического транспорта электронов, как диурон.²³

Изучение спектров ПМР позволило определить расположение в липидном бислое тиофосфонатного инсектицида бис-(2-гидрокси-5-хлорфенил)метана (ГА-41).⁶³ Уменьшение времени спин-решеточной релаксации протонов метильной группы, соединенной с атомом фосфора молекулы инсектицида, при переносе инсектицида из водного раствора в суспензию лецитиновых липосом свидетельствует о встраивании ГА-41 в липидный бислой. Отсутствие влияния инсектицида на время спин-решеточной релаксации протонов холиногруппы лецитина позволяет заключить, что ГА-41 находится в зоне углеводородных цепей мембранных липидов. Некоторые инсектициды (перметрин, циперметрин, фенпропатрин, флувалинат) уменьшают флуоресценцию и время жизни возбужденного состояния 1,6-дифенилгексатриена, включенного в липосомы из дипальмитоилфосфатидилхолина.²⁴ Известно, что молекула 1,6-дифенилгексатриена имеет вытянутую форму и, по всей вероятности, расположена внутри бислоя параллельно углеводородным цепям липидов. Причиной наблюдаемых эффектов, очевидно, является нарушение упаковки мембранных липидов в присутствии пиретроидов, а также тушение флуоресценции зонда в результате столкновений с молекулами инсектицидов. Поэтому можно предположить, что пиретроиды локализуются в углеводородной части мембран рядом с молекулами 1,6-дифенилгексатриена. Вероятно, в этой же области мембран, по крайней мере частично, располагаются и молекулы некоторых гербицидных ингибиторов-разобщителей, также влияющих на анизотропию флуоресценции 1,6-дифенилгексатриена.^{3, 64, 65}

Кроме результатов экспериментов, специально проведенных с целью выяснения положения молекул пестицидов в липидном бислое, имеется ряд опытных данных, косвенно свидетельствующих о встраивании пестицидов в гидрофобную область клеточных мембран. Так, сильная зависимость коэффициента распределения пестицида между мембранной средой и водой (K_{mw}) от текучести мембран, наблюдаемая для паратиона и малатиона, а также ДДТ и различных изомеров ГХЦГ, свидетельствует о включении этих препаратов во внутреннюю гидрофобную часть клеточных мембран.^{16, 18, 21, 22, 62}

Уменьшение K_{mw} при снижении текучести мембранных липидов, обнаруженное в опытах с фосфорорганическими и хлорорганическими пестицидами, по всей видимости, является отражением более общей зависимости степени встраивания липофильных пестицидных препаратов в липидный бислой от его текучести. Это выражается, в частности, в зависимости K_{mw} от таких параметров, влияющих на текучесть мембран, как температура, длина и степень ненасыщенности жирнокислотных цепей мембранных фосфолипидов, концентрация холестерина в мембране. В табл. 3 приведены типичные значения K_{mw} для некоторых липофильных пестицидов.

Изменение температуры по-разному влияет на встраивание пестицидов в мембраны из фосфолипидов, находящихся

Таблица 3. Значения коэффициента K_{mw} для некоторых липофильных соединений и их аналогов

Препарат	Мембранный липид ^a	T , °C	K_{mw}	Ссылки
ДДТ	ЯЛ	40	260000	15
	ДПФХ	41	234000	15
ДДЭ	ПМ	37	300000	47
	ДПФХ	37	70000	47
Метоксиклор	ДПФХ	25	28300	11
	ЯЛ	40	1300	62
Линдан	ДПФХ	41	2700	62
	ЯЛ	40	70	22
Малатион	ДПФХ	41	244	22

^a Приняты следующие сокращения: ЯЛ – яичный лецитин, ДПФХ – дипальмитоилфосфатидилхолин, ПМ – плазматические мембраны ЛМ клеток мыши.

в жидкокристаллическом и в гелеобразном состоянии. В липосомах из яичного лецитина, имеющего в основном ненасыщенные жирнокислотные цепи и претерпевающего фазовый переход в интервале от -15 до -5°C (см.^{66,67}), повышение температуры от 10 до 40°C приводит к монотонному снижению коэффициента распределения между мембранной средой и водой ДДТ,¹⁵ линдана,⁶² паратиона²¹ и малатиона,²² меченных ^{14}C . Эксперименты с использованием флуоресцентных зондов показывают, что при увеличении температуры в этом же интервале существенно уменьшается и коэффициент распределения линдана^{18,20} и одного из его аналогов (α -изомера ГХЦГ¹⁸) между липосомами из диолеилфосфатидилхолина и водой (температура фазового перехода гель – жидкий кристалл для диолеилфосфатидилхолина равна -22°C).⁶⁸ Аналогичное увеличение K_{mw} при повышении температуры обнаружено и для фосфолипидов с насыщенными жирнокислотными цепями, но только при температурах выше температур их фазовых переходов, когда эти липиды также находятся в жидкокристаллическом состоянии. Так, встраивание всех упомянутых пестицидов в липосомы из димиристоил-, дипальмитоил- и дистеароилфосфатидилхолина уменьшается при увеличении температуры в области выше температуры фазового перехода данных липидов.^{15,21,22,62}

В то же время встраивание пестицидных препаратов в углеводородную часть мембран из фосфолипидов, находящихся в «твердом» состоянии, при повышении температуры значительно увеличивается. Такой эффект наблюдается в липосомах из димиристоил-, дипальмитоил- и дистеароилфосфатидилхолина для ДДТ, линдана, паратиона и малатиона.^{15,18,21,22,62}

Ход температурных зависимостей K_{mw} при температурах как выше, так и ниже температуры фазового перехода мембранных липидов свидетельствует о том, что максимальная величина K_{mw} должна наблюдаться непосредственно при фазовом переходе. Эксперименты с бислойми из синтетических фосфолипидов наглядно подтверждают этот вывод.^{15,18,21,22,62} Достижение максимального значения K_{mw} при температуре фазового перехода мембранного липида, очевидно, связано с тем, что встраивание пестицидов в липидный бислой наиболее эффективно происходит на границе раздела двух фаз, сосуществующих в мембране при фазовом переходе.

Сравнение величины K_{mw} при температурах, равноудаленных от температуры фазового перехода, показывает, что обычно пестицидные препараты легче встраиваются в более «жидкие» мембраны. Другими словами, увеличение текучести мембран обычно способствует встраиванию в них пестицидов. Этот эффект отчетливо заметен в экспериментах по изучению встраивания паратиона, малатиона и линдана в липосомы из дипальмитоил- и дистеароилфосфатидилхо-

лина,^{21,22,62} ДДТ, 2-(2,4-дихлорфенил)-1-хлор-2-(4-хлорфенил)этена (ДДЭ) и метоксиклора в липосомы из димиристоил- и дипальмитоилфосфатидилхолина.¹⁶ Преимущественное включение молекул пестицидов в бислой с более высокой текучестью позволяет объяснить положительное значение K_{mw} при температурах ниже температуры фазового перехода мембранного липида тем, что при повышении температуры в этой области увеличивается число жидкокристаллических доменов в «твердой» фазе, что способствует усиленному встраиванию пестицидов в бислой. В то же время включение некоторых инсектицидов в димиристоилфосфатидилхолиновые липосомы более эффективно происходит в гелеобразном состоянии мембранного липида. Это служит еще одним подтверждением того, что встраивание пестицидов в липидные мембраны определяется не только текучестью последних, но и другими факторами, в частности, геометрией молекул фосфолипидов и пестицидов.

Облегчение встраивания пестицидов в мембраны при увеличении текучести мембранных липидов проявляется и в том, что, например ДДУ, по данным ПМР, практически не включается в липосомы из димиристоиллецитина при температурах ниже температуры фазового перехода этого липида.¹⁷ А эксперименты с митохондриями печени мышей показывают, что наблюдаемое в присутствии ДДТ ингибирование поглощения калия митохондриями, индуцированное валиномицином, не зависит от температуры в области до 20°C и резко усиливается при дальнейшем нагревании суспензии.⁶⁹ Кроме того, инсектицид увеличивает выход из митохондрий эндогенного калия, однако эффект наблюдается только при температурах выше 10°C (температуры, соответствующей фазовому переходу митохондриальных липидов) и увеличивается при повышении температуры.

Очевидно, такое действие ДДТ на транспорт калия через мембраны митохондрий обусловлено встраиванием в них молекул инсектицида, а это встраивание гораздо более эффективно осуществляется, когда мембраны находятся в жидкокристаллическом состоянии. Наконец, сопоставление спектров ПМР ДДЭ, полученных в D_2O в присутствии дипальмитоиллецитина при разных температурах, позволяет заключить, что ДДЭ также предпочитает встраиваться в более «жидкую» часть бислоя.⁷⁰

Поскольку текучесть липидных мембран во многом зависит от длины углеводородных цепей мембранных липидов, естественно ожидать, что встраивание пестицидов в липидный бислой также будет зависеть от нее. Действительно, эксперименты показывают, что увеличение длины алифатических цепей фосфатидилхолинов в области 14–18 атомов углерода, как правило, существенно уменьшает коэффициент распределения инсектицидов между липосомами и водным раствором.^{15,19,21,22,62} Например, в случае ДДТ увеличение длины углеводородной цепи на одну метиленовую группу сопровождается снижением K_{mw} приблизительно на 50% (см.¹⁵). При этом зависимость K_{mw} от длины углеводородной цепи фосфатидилхолинов оказывается линейной.^{15,22} Такое существенное затруднение включения пестицидов в мембраны при удлинении жирнокислотных цепей мембранных липидов приводит к тому, что в смесях фосфолипидов с цепями разной длины препараты могут распределяться преимущественно в мембранные домены, состоящие из липидов с меньшей длиной цепей, как это происходит, например, при взаимодействии паратиона с липосомами из смеси димиристоил- и дистеароилфосфатидилхолинов.²¹

Встраивание пестицидов в углеводородную область липидных мембран значительно облегчается при увеличении степени ненасыщенности мембранных фосфолипидов. Так, при 20°C переход от липосом из дипальмитоиллецитина к липосомам из диолеиллецитина повышает K_{mw} линдана в 2.7 раза,¹⁸ а K_{mw} ДДТ – в 6.3 раза.¹⁶ При увеличении температуры промотирующее влияние ненасыщенности

липидов на включение пестицидов в бислою еще более возрастает.¹¹ Кроме того, например, повышение степени ненасыщенности мембранных фосфолипидов эритроцитов человека путем их преинкубации с липосомами из диолеилфосфатидилхолина значительно (на 60% после инкубации в течение 4 ч) усиливает утечку калия из эритроцитов, индуцированную ДДТ.⁷¹ Этот результат также может служить подтверждением более эффективного встраивания пестицидов в мембраны с повышенной текучестью. Наконец, сильная зависимость текучести клеточных мембран от содержания в них холестерина тоже находит свое отражение в закономерностях включения пестицидов в углеводородную часть мембран. Повышение содержания холестерина от 0 до 50 мол. % приводит к практически полному удалению из мембран лецитиновых липосом линдана,⁶² паратиона,²¹ малатиона²² и значительно снижает содержание ДДТ.¹⁵ Включение холестерина (20 мол. %) в дипальмитилфосфатидилхолиновые липосомы уменьшает коэффициент распределения линдана в системе мембрана/вода от 3800 до 800 (см.⁵⁹). Кроме того, снижение содержания холестерина в мембранах эритроцитов в присутствии ДДТ,⁷¹ по всей видимости, является следствием повышения концентрации инсектицида в мембранах. Очевидно, причина всех наблюдаемых эффектов состоит в том, что холестерин вытесняет инсектициды из мембран, занимая их место в области жирнокислотных цепей мембранных липидов.

В экспериментах по изучению встраивания пестицидов в биологические мембраны обнаружено, что все изученные препараты (паратин, линдан, малатион, ДДТ) встраиваются в клеточные мембраны (как, впрочем, и в липосомы из общих липидов этих мембран) гораздо хуже, чем в мембраны липосом, приготовленных из индивидуальных липидов.^{15, 21, 22, 62}

Для всех изученных препаратов K_{mw} убывает по мере возрастания содержания холестерина в мембранах различного типа (саркоплазматического ретикула, митохондрий, микросом, миеллина и эритроцитов). Этим еще раз подтверждается значительная роль текучести липидного бислоя в процессе встраивания пестицидов в мембраны, на этот раз уже для биомембран. Однако в случае экстраполяции зависимости K_{mw} от содержания холестерина в мембранах полное вытеснение линдана, паратиона и малатиона из биомембран происходит уже не при 50 мол. % холестерина, а при значительно более высоких его концентрациях. Этот результат может указывать на определенную роль мембранных белков во встраивании инсектицидов в клеточные мембраны, заключающуюся в облегчении вхождения молекул препаратов в мембраны, предположительно из-за образования дефектов на границах липид/белок. В то же время результаты определения K_{mw} некоторых хлорорганических инсектицидов в различных биологических мембранах с помощью зондов, меченных карбазолом, не свидетельствуют о какой-либо существенной роли мембранных белков во встраивании инсектицидов в мембраны,⁴⁷ так что вопрос о влиянии белков на этот процесс пока остается открытым.

III. Адсорбция молекул пестицида в области полярных групп

Для взаимодействия гидрофильных препаратов и липофильных соединений с липидным бислоем характерна адсорбция молекул пестицидов в области полярных групп мембранных фосфолипидов. При этом молекулы гидрофильных веществ располагаются в бислое так, чтобы сохранить возможность взаимодействия с водной средой, а липофильные молекулы, обладающие высоким дипольным моментом, погружаются в липидный матрикс несколько глубже, ближе к углеводородным цепям фосфолипидов.

На основании разнообразных экспериментальных данных можно считать, что в области полярных групп мембранных липидов адсорбируются отдельные феноксиуксусные и фенольные препараты, а также некоторые другие пестициды различного химического строения (см. табл. 2).

Наиболее распространенный феноксиуксусный гербицид 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (препарат 2,4-Д) эффективно встраивается в мембраны только в недиссоциированной форме, которая является весьма липофильной (см. табл. 1). Эксперименты с лецитиновыми БЛМ показывают, что недиссоциированная форма гербицида увеличивает скорость транспорта через мембрану липофильных катионов и ингибирует транспорт липофильных анионов, действуя как типичный дипольный модификатор.²⁵ Очевидно, причина наблюдаемых эффектов заключается в том, что 2,4-Д делает потенциал внутри бислоя более отрицательным. По всей видимости, молекулы гербицида адсорбируются в области полярных групп (ближе к углеводородной части мембран) таким образом, что векторы их дипольных моментов направлены к водной среде, тем самым они изменяют дипольный потенциал бислоя. Адсорбция анионов кислоты, видимо, происходит у самой поверхности мембран.⁷²

Вероятно, такое положение молекул 2,4-Д в мембране обусловлено их взаимодействием с аммониевыми и/или фосфатными группами полярной части молекулы лецитина. В пользу такого взаимодействия свидетельствуют резкое возрастание диффузного переноса 2,4-Д из одной водной фазы в другую через пентанол⁷³ и модельные липидные мембраны, сформированные на миллиметровом фильтре⁷⁴ в присутствии лецитина, а также увеличение поглощения 2,4-Д паренхимой клубней картофеля под действием этого липида.⁷⁵ Влияние лецитина на транспорт гербицида через липидные мембраны возрастает при понижении pH среды, что может означать более эффективное взаимодействие фосфолипидов с недиссоциированной формой 2,4-Д.⁷⁴ Кроме того, добавление лецитина в четыреххлористый углерод, находящийся в контакте с водной фазой, значительно уменьшает количество присутствующего в водной фазе 2,4-Д, что свидетельствует о его сильном взаимодействии с лецитином.^{76, 77} Предположительно, это взаимодействие осуществляется путем образования гербицидом водородной связи с фосфатной группой лецитина или, в случае диссоциированной формы 2,4-Д, ионной связи с аммониевой группой холинового остатка. Очевидно, карбоксильная группа молекулы 2,4-Д располагается в мембране вблизи холиногруппы молекулы лецитина, а фенильное кольцо погружается в бислою несколько глубже.⁷⁴

Возможно, сходный механизм связывания с молекулами лецитина имеет место при встраивании в клеточные мембраны молекул бензойных кислот, в частности 2,3,6-трихлорбензойной кислоты, в процессе поглощения их из раствора сегментами мезокотилей овса.⁷⁸ При этом карбоксильная группа молекулы кислоты может взаимодействовать с атомом азота холиногруппы фосфолипидов. Не исключено, что те же процессы лежат в основе адсорбции 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты (препарат 2М-4Х) на плазматических мембранах, обнаруженной в опытах с листьями различных растений.⁷⁹

Среди других липофильных пестицидных соединений в области полярных групп мембранных фосфолипидов, по всей видимости, могут располагаться трифторин и динитро-*o*-крезол. Системный фунгицид трифторин, как и 2,4-Д, увеличивает скорость переноса через лецитиновые БЛМ липофильных катионов, в данном случае комплексов валиномицин — K^+ , и уменьшает проводимость мембран в присутствии липофильных анионов тетрафенилбората.⁸⁰ Кроме того, фунгицид придает БЛМ, сформированным в растворе KCl при физиологических pH, слабую катионную селективность.²⁸ Характер зависимости катион-анионной селективности мембран от pH позволяет заключить, что трифторин,

будучи липофильным соединением, встраивается в липидный матрикс мембран и снижает положительный потенциал их внутренней части, но располагается при этом не в углеводородной области, а вблизи полярных групп лецитиновых молекул. Видимо, механизм встраивания трифторина в липидные мембраны во многом аналогичен механизму включения в липидный бислой недиссоциированной формы 2,4-Д. Кроме того, измерения флуоресценции 1-анилинонафталин-8-сульфоната, включенного в мембраны эритроцитов, показывают, что в полярной части липидного бислоя располагается 2-метил-4,6-динитрофенол (гербицид ДНОК).⁸¹

В то же время структурный аналог ДНОК – гербицид диносеб – частично проникает в гидрофобную область мембран благодаря усилению взаимодействия с углеводородными цепями липидов при появлении в молекуле динитрофенола боковой алкильной цепи.⁸¹ Очевидно, фенильное кольцо динитрофенольных препаратов при встраивании их в бислой оказывается между полярными группами фосфолипидных молекул, причем гидроксильная группа, по-видимому, ориентирована в сторону водной фазы, а алкильная цепь, если она присутствует в молекуле гербицида, направлена в сторону углеводородной части бислоя, параллельно жирнокислотным цепям липидных молекул.⁸² По результатам исследований методом ЯМР (³¹P и ¹³C) можно сделать вывод, что, видимо, сходным образом встраиваются в липидный бислой и молекулы некоторых ациланилидных (пропанил, карсил) и фенилкарбаматных (профам, хлорпрофам) гербицидов, также имеющих в своем составе фенильное кольцо и боковую углеводородную цепь.⁸⁹

В зоне полярных групп адсорбируются и некоторые гидрофильные пестицидные препараты. Так, хорошо растворимый в воде фунгицид фитон при введении в водный раствор с одной стороны бислойной липидной мембраны из фосфолипидов мозга вызывает появление на ней трансмембранной разности потенциалов.²⁹ Так как фитон является комплексным соединением CuCl_2 с ϵ -капролактамом $[\text{Cu}(\text{КЛМ})_2]^{2+}[\text{CuCl}(\text{КЛМ})_2]_2$ (КЛМ обозначает капролактam), монокристалл которого имеет ионную структуру, генерирование разности потенциалов на мембране, очевидно, связано с адсорбцией заряженной формы фунгицида на ней. В силу гидрофильности препарата адсорбция, вероятно, происходит на границе раздела липид/вода.

Наконец, по данным измерения электрофоретической подвижности лецитиновых липосом, в пограничном с водной средой слое липидных мембран может адсорбироваться ионизированная форма пентахлорфенола (ПХФ).^{25,26} Видимо, адсорбированный анион ПХФ способен образовывать водородную связь с молекулой воды. В то же время, недиссоциированная форма ПХФ располагается в углеводородной области мембран. Адсорбция нейтральной и ионизированной форм ПХФ в липосомах из яичного лецитина является конкурентной. Центр адсорбции состоит из 6 молекул лецитина.⁸⁴ Недиссоциированная форма препарата связывается с липосомами более эффективно, чем диссоциированная (соответствующие константы ассоциации равны 55000 для диссоциированной и 279 л/моль для недиссоциированной форм).⁸⁵ Интересно, что связывание с мембраной меняет pK_a ПХФ, увеличивая его от 4.75 в гомогенном растворе до 5.97 на фосфатидилхолиновой мембране, сформированной в 0.1 М KCl.²⁶

Разный характер взаимодействия с липидными мембранами диссоциированной и недиссоциированной форм таких пестицидов, как 2,4-Д и ПХФ, предполагает зависимость эффективности их встраивания в мембраны от pH среды. Действительно, результаты многочисленных работ показывают рост включения 2,4-Д и некоторых ее аналогов в разнообразные мембранные системы по мере повышения кислотности используемого раствора.^{13,74,86} Это приводит к увеличению поглощения гербицида,^{73,75,87–90} усилению его влияния на различные процессы, связанные с мембра-

нами^{74,82,89–96} и возрастанию его токсичности.⁹⁷ Так, 2,4-Д и 2,4,5-трихлорфенилуксусная кислота (препарат 2,4,5-Т) гораздо более эффективно адсорбируются лецитиновыми липосомами в среде с pH 3, чем в более щелочных (pH 5.5 или 9.8).⁸⁶ А при снижении pH от 6.5 до 4.5 максимальная концентрация поглощенного 2,4-Д в протопластах, выделенных из корней ржи, увеличивается от 4.02 до 32.13 мкМ.⁸⁷ Эти данные еще раз подтверждают, что 2,4-Д встраивается в мембраны в основном в недиссоциированном виде. Действительно, например, проницаемость клеточных мембран корней ячменя для диссоциированной формы гербицида в $5.5 \cdot 10^4$ раза меньше, чем для недиссоциированной.¹³

Аналогичное увеличение встраивания в клеточные мембраны и связанное с этим возрастание поглощения и токсичности при уменьшении pH наблюдается для ПХФ^{98,99} и диносеба.¹² В то же время, биологическая активность и встраивание в мембраны препаратов основного характера, молекулы которых протонируются при уменьшении pH, в кислых растворах значительно снижается. Примером могут служить имидазольный фунгицид имазалил ($pK_a = 6.53$), антигрибковая активность которого резко падает при уменьшении pH от 0.7 до 5.2 (см.⁵⁹), а также формидиновый акарицид хлордиформ (его разобщающая активность растет при увеличении pH).¹⁰⁰ Преимущественное включение в липидный бислой неионизированных соединений подтверждается, в частности, и значительным ослаблением действия хлорфенпропметила на утечку аминокислот из тканей *Avena fatua* при его гидролизе до хлорфенпропа – соответствующей кислоты с заряженной при физиологических pH карбоксильной группой.¹⁰¹

На эффективность адсорбции клеточными мембранами пестицидных препаратов влияет и молекулярное строение пестицидов. Это влияние наглядно демонстрирует пример феноксиуксусных кислот – при хлорировании эффективность их проникновения в листья фасоли увеличивается.¹⁰² Причиной этого, как уже отмечалось, является повышение липофильности соединений данного ряда при хлорировании.

Определенное влияние на адсорбцию пестицидов в полярной части мембран оказывает и текучесть липидного бислоя. Так, при увеличении содержания холестерина в лецитиновых липосомах уменьшается количество незаряженных молекул 2,4-Д и 2,4,5-Т, связанных с мембранами,⁸⁶ а адсорбция ПХФ на липосомах из яичного лецитина возрастает при фазовом переходе липида из геля в жидкий кристалл.⁸⁴

IV. Взаимодействие амфифильных пестицидных соединений с липидным бислоем

При взаимодействии амфифильных пестицидных соединений с липидным бислоем полярная часть молекулы пестицида располагается в области полярных групп мембранных липидов, а неполярная часть встраивается в углеводородную часть мембран. Данный механизм характерен для взаимодействия с липидными мембранами различных ионогенных ПАВ. Некоторые из этих веществ (додин, глиодин, четвертичные соли аммония) являются эффективными фунгицидами (см. табл. 2).

Катионные фунгициды додин и глиодин, имеющие длинные углеводородные цепи и небольшие полярные части (последние образованы основаниями гуанидина у додина и имидазола у глиодина), легко встраиваются в клеточные мембраны различных грибов. При этом фунгициды взаимодействуют с отрицательно заряженными участками поверхности мембран, нейтрализуя их поверхностный заряд.³³ Так, додин быстро уменьшает до нуля отрицательный заряд поверхности интактных конидий, клеточных стенок и протопластов спор *Nitrospora Crassa*, причем в случае протопластов это происходит при концентрации фунгицида в растворе, равной всего 0.35 мкМ.³² Другими словами, про-

цесс встраивания долина в клеточные мембраны является весьма быстрым и эффективным.³⁸ Дальнейшее повышение концентрации фунгицида в растворе делает поверхностный заряд мембран положительным. Видимо, долин связывается с мембранами в результате электростатического взаимодействия с основными зарядообразующими компонентами поверхности грибов спор – фосфатными группами полярных фрагментов мембранных липидов и карбоксильными группами аминокислотных остатков мембранных белков.

Это предположение соответствует и уменьшению связывания фунгицида в присутствии двухвалентных катионов металлов (по-видимому, из-за конкуренции за общие участки связывания), а также при подавлении диссоциации находящихся на поверхности мембраны карбоксильных и фосфатных групп.³¹ Существенную роль в удержании молекул долина в липидном бислое играет и ван-дер-ваальсово взаимодействие углеводородных цепей фунгицида и мембранных фосфолипидов, поскольку эти цепи, очевидно, располагаются в бислое параллельно друг другу.

По-видимому, таким же образом взаимодействует с клеточными мембранами микроорганизмов и глиодин.³⁴ В общем случае электростатическое взаимодействие практически всех амфифильных пестицидных соединений с ионогенными группами мембранных липидов и ван-дер-ваальсово взаимодействие с их неполярными частями определяют детергентный характер связывания с липидным бислоем.

Аналогичный механизм взаимодействия с биомембранами предложен и для морфолинового фунгицида тридеморфа, обладающего длинной алкильной цепью.¹⁰³ В пользу такого механизма свидетельствует индукция фунгицидом утечки электролита из зооспор *Plasmopora halstedii* и бактерий *Corynebacterium* уже через несколько минут после обработки.^{104, 105} В то же время, эксперименты по определению электрофоретической подвижности протопластов мицелиев *Neurospora crassa* и *Botrytis fabae*, а также спор *N.crassa* в присутствии этого фунгицида не обнаруживают какого-либо влияния тридеморфа на их поверхностный заряд.¹⁰⁶ По всей вероятности, эти результаты говорят о том, что длинноцепочечные молекулы тридеморфа встраиваются в липидный бислой клеточных мембран по типу долина и нарушают целостность бислоя, но не обязательно влияют на поверхностный заряд мембран.

Возможно, к взаимодействию с липидным бислоем по механизму амфифильных детергентов способны и катионные имидазольные фунгициды – клотримазол, миконазол и эконазол, которые, с одной стороны, являются сильно липофильными препаратами, но в то же время содержат имидный атом азота, легко присоединяющий протон при подкислении среды. Основанием для такого предположения служит увеличение эффективности взаимодействия этих фунгицидов с лецитиновыми липосомами при придании поверхности липосом отрицательного заряда (путем включения в их мембраны диацетилфосфата), а также уменьшение эффективности этого взаимодействия при индукции (с помощью стеариламина) у липосом положительного заряда.⁵⁸

Четвертичные соли аммония, обладающие фунгицидной активностью, составляют большую группу амфифильных пестицидов, эффективно взаимодействующих с липидным бислоем. Разрушающее действие этих катионных ПАВ на мембраны, осуществляющееся по обычному детергентному механизму, известно достаточно давно,¹⁰⁷ однако систематическое изучение его закономерностей было проведено сравнительно недавно. Детергентный механизм встраивания фунгицидных солей аммония в липидный матрикс мембран был установлен в экспериментах с различными соединениями – хлоридами³² и бромиды³² бензилалкиламмония, хлоридами нитровинилалкиламмония,^{36, 38, 40} алкоксиметилморфолина³⁵ и нитровинилбензилморфолина.^{38, 39}

Эксперименты показали, что эффективность встраивания этих препаратов в липидный бислой существенно зависит от

характеристик полярного и неполярного фрагментов их молекул. Так, среди трех изученных бензилалкиламмониевых фунгицидов наибольшее влияние на гемолиз эритроцитов и проводимость БЛМ оказывает препарат, содержащий в полярной части молекулы сразу две электроотрицательные группы – нитровинильную и бензильную.^{39, 40} Удаление из молекулы одной из этих групп (нитровинильной) приводит к некоторому ослаблению мембранного действия фунгицида; еще больший эффект оказывает удаление обоих электроотрицательных фрагментов. Очевидно, повышенная электроотрицательность полярной части молекулы фунгицида приводит к усилению ее электростатического взаимодействия с положительно заряженной холинотропной полярной части мембранных липидов, и обеспечивает тем самым более глубокое проникновение не только полярной части, но и всей молекулы препарата в липидный бислой. В свою очередь, более эффективное встраивание углеводородной цепи фунгицида в мембрану неизбежно приводит к увеличению разупорядоченности внутренней части бислоя и, как следствие, к более сильному воздействию на барьерные свойства мембран.

Сходная зависимость степени встраивания в липидный бислой от электроотрицательности полярной части молекулы наблюдается и в ряду хлоридов бензилалкилморфолина.³⁹ В то же время при замене в молекуле фунгицида аммониевого остатка на морфолиновый фунгицидная активность препаратов несколько снижается, что может быть связано с увеличением размера полярной части молекулы.^{38, 39} Возможно, слишком большой размер полярной части молекул четвертичных солей аммония влияет на ослабление их взаимодействия с полярными группами молекул фосфолипидов, что приводит к менее глубокому включению молекул фунгицидов в бислой, и следовательно, к менее сильному его возмущению.

Кроме того, при встраивании в клеточные мембраны четвертичных солей аммония, по всей вероятности, меняются такие характеристики мембран, как поверхностный заряд липидного бислоя и эффективность взаимодействия молекул мембранных фосфолипидов друг с другом.^{36–39} Эти данные также говорят о том, что положительно заряженная полярная часть молекулы фунгицида располагается у границы раздела мембрана/вода, тем самым она нарушает взаимодействие полярных групп мембранных липидов.

Наконец, степень взаимодействия бензилалкиламмониевых фунгицидов с липидным матриксом клеточных мембран зависит от длины углеводородной цепи молекулы препарата. В ряду хлоридов алкоксиметилэнтриметиламмония существует оптимальная длина цепи, влияющая на транспорт Ca^{2+} и SO_4^{2-} через мембраны липосом. Эта длина составляет 12–16 атомов углерода.³⁷ Примерно такая же оптимальная длина углеводородной цепи (10–14 атомов углерода) наблюдается в ряду хлоридов алкоксиметилэнтриметиламмония, а также среди алкилгуанидинацетатов – аналогов долина.³⁵ Очевидно, существование оптимальной длины углеводородной цепи связано с тем, что соединения со слишком длинными цепями, по сравнению с цепями мембранных фосфолипидов, образуют в липидном бислое меньше структурных дефектов, чем препараты с оптимальной длиной цепи. Напротив, в случае соединений со слишком короткой цепью гидрофобное взаимодействие этой цепи с углеводородными хвостами мембранных липидов будет слишком слабым для того, чтобы нарушить упаковку мембран.³⁷

В заключение необходимо отметить, что кроме амфифильных пестицидов, способностью к образованию трансбислойных структур, очевидно, обладают и такие препараты, как метрибузин и D_5 (N-бутил-N-(3,4-дихлорфенил)-N-метилмочевина) – аналог гербицида небурона, по-видимому, образующие в липидном бислое ионные каналы, напоминающие димерные каналы грамицидина А.^{109, 110}

Таким образом, в зависимости от степени липофильности, дипольного момента молекулы и других характеристик пестицида, его взаимодействие с липидным бислоем клеточных мембран, как правило, осуществляется по одному из трех описанных выше механизмов. При этом тип биологической активности пестицида практически не влияет на общую картину его взаимодействия с мембранными липидами. Кроме того, обычно не удается обнаружить корреляции между биологической активностью препаратов и эффективностью их взаимодействия с липидным бислоем. Эти обстоятельства дают возможность предположить, что мембранотоксическое действие пестицидов обычно реализуется не на уровне мембранных липидов. В то же время встраивание пестицидов в липидный матрикс мембран зачастую может вносить существенный вклад в обычную токсичность пестицидов в результате нарушения барьерных свойств бислоя (например, пестициды-протонофоры) или аллостерического воздействия на работу мембранных белков при изменении свойств их липидного микроокружения (например, ДДТ и пиретроиды).

V. Заключение

Исследования, проведенные в последние годы, позволили установить механизмы токсического действия многих хлорорганических, фосфорорганических и карбаматных инсектицидов, фенилмочевинных, триазиновых и фенольных гербицидов, фунгицидных азолов, пиретроидных соединений, обладающих инсектицидной активностью, а также целого ряда других пестицидных препаратов.

Знание механизмов действия пестицидов позволяет значительно повысить эффективность их применения, целенаправленно модифицировать структуру и свойства и синтезировать новые высокоэффективные препараты. Повышение эффективности использования пестицидов при установлении биохимических механизмов их действия достигается за счет улучшения существующих технологий обработки вредных организмов. Целенаправленный синтез новых пестицидов осуществляется с учетом закономерностей взаимодействия молекул пестицидов с их молекулярными мишенями в чувствительных организмах. Кроме того, данные, полученные при изучении механизмов действия пестицидов, могут быть использованы для разработки соединений, обладающих антидотными свойствами и уменьшающими токсичность пестицидов для теплокровных организмов. Наконец, исследования такого рода часто имеют фундаментальное значение. Наиболее известной иллюстрацией этого является установление механизма действия гербицида диурона, способствовавшее развитию исследований в области изучения фотосинтетического транспорта электронов.

В настоящее время известны различные механизмы токсического воздействия пестицидов на чувствительные к ним организмы. Однако во всех случаях основным местом действия пестицидов является система клеточных мембран. При этом пестициды способны влиять как на структуру, так и на функции мембран, и могут повреждать мембранные системы непосредственно либо опосредованно. Непосредственное взаимодействие пестицидов с биологическими мембранами осуществляется путем связывания препаратов с какими-либо компонентами мембран, обычно с мембранными белками или липидами. Опосредованное действие пестицидов на мембраны имеет место при нарушении биосинтеза белков, липидов или пигментов клеточных мембран и приводит вначале к изменениям в белково-липидном или пигментном составе мембран, а затем, как следствие, к нарушениям их строения и функционирования.

Литература

1. B.T.Bowman, W.W.Sans. *J. Environ. Sci. Health*, **B18**, 667 (1983)
2. H.Miyoshi, T.Nishioka, T.Fujita. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **59**, 1099 (1986)
3. G.Omann, J.R. Lakowicz. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **16**, 231 (1981)
4. D.Chapman. *Quart. rev. Biophys.*, **8**, 185 (1975)
5. C.M.Rivera, D.Penner. *Residue Rev.*, **70**, 45 (1979)
6. W.Chefurka, P.Zahradka, S.T.Bajura. *Biochim. biophys. acta*, **601**, 349 (1980)
7. С.И.Аксенов, Ю.П.Бурт, А.В.Филатов. *Науч. докл. высш. шк. Биол. науки*, 35 (1983)
8. J.Sarapuk, H.Kleszczynska, S.Przestalski, S.Witek. *Stud. Biophys.*, **113**, 55 (1986)
9. J.C.Reinert, I.J.Tinsley. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **7**, 578 (1977)
10. W.Chefurka, R.C.Chtelier, W.H.Sawyer. *Biochim. biophys. acta*, **896**, 181 (1987)
11. N.K.Wilson, W.E. Wilson. *Sci. Total Environ.*, **1**, 245 (1972)
12. J.Weigl. *Z.Naturforsch.*, **24B**, 367 (1969)
13. G.Omann, J.R.Lakowicz. *Science*, **197**, 465 (1977)
14. M.Bielska, J.Ptaszkowska, R.Heinrich. *Ted.-Ber. Akad. Landwirtsch.-Wiss. DDR*, **253**, 225 (1987)
15. A.Leo. In *Pesticide synthesis through rational approaches*. (Eds P.S.Magee, G.K.Kohn, J.J.Menn). Am. Chem. Soc., Washington, 1984. P.213
16. M.C.Antunes-Madeira. *Biochim. biophys. acta*, **820**, 165 (1985)
17. G.E.Blackman, R.G.Robertson-Cunningham. *New Phytol.*, **52**, 71 (1953)
18. G.Veerabhadraiah. *Indian. J. Agr. Sci.*, **50**, 352 (1980)
19. И.И.Абдрашитова, Т.Ф.Арипов, Ф.Г.Камаев. *Биофизика*, **32**, 679 (1987)
20. E.Somers, R.Pring. *J. Ann. Appl. Biol.*, **58**, 457 (1966)
21. D.J.Fisher. *Pestic. Sci.*, **4**, 845 (1973)
22. M.A.Venis, G.E.Blackman. *J. Exp. Bot.*, **17**, 771 (1966)
23. А.М.Омельченко, Б.А.Бовыкин, С.С.Кукаленко. *С.-х. биология*, **5**, 75 (1984)
24. J.R.Lakowicz, D.Hogen. *Chem. Phys. Lipids*, **26**, 1 (1980)
25. В.Н.Голубев, С.Конту. *Биофизика*, **34**, 42 (1989)
26. P.Ahnad, W.Chefurka. *Biochim. biophys. acta*, **689**, 135 (1980)
27. D.E.Moreland. In *Weed physiology. V. 2*. (Ed. S.O.Duke). CRC Press, Boca Raton, 1985. P.45
28. R.D.O'Brien. In *Environmental dynamic of pesticides*. (Eds R.Hadue, V.N.Freed). Acad. Press, New York, London, 1975. P.331
29. B.D.Hilton, T.A.Bratkowski, M.Yamada. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **3**, 14 (1973)
30. M.C.Antunes-Madeira, V.M.C.Madeira. *Biochim. biophys. acta*, **904**, 1201 (1990)
31. A.Leo, C.Hansch, D.Elkins. *Chem. Rev.*, **71**, 525 (1971)
32. P.Smejtek, S.Wang, A.Barstad. *Biochim. biophys. acta*, **902**, 213 (1987)
33. В.Н.Голубев, А.С.Конту. *С.-х. биология*, **3**, 18 (1989)
34. J.Weigl. *Z. Naturforsch.*, **24B**, 1046 (1969)
35. J.D.Doherty, K.Nishimura, N.Kurihara, T.Fujita. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **29**, 187 (1987)
36. W.Ziegler, J.Pokorny, D.Remis. *Biologia (Bratislava)*, **39**, 273 (1984)
37. R.T.Wedding, L.C.Erickson. *Plant Physiol.*, **32**, 503 (1957)
38. D.J.Fisher. *Pestic. Sci.*, **15**, 219 (1974)
39. D.J.Fisher, R.W.Wadleigh. *Exotoxicol. Environ. Safety*, **11**, 1 (1986)
40. A.E.Smith. *Weed Sci.*, **120**, 46 (1972)
41. F.Zsoldos, B.Karvaly, I.Toth, L.Erdei. *Physiol. plant.*, **44**, 396 (1978)
42. F.Zsoldos, E.Haunold. *Physiol. plant.*, **47**, 77 (1979)
43. C.Gauvri, S.B.Wilson. *J. Exp. Bot.*, **34**, 367 (1983)
44. C.D.Kennedi. *Pestic. Sci.*, **2**, 69 (1971)
45. T.Ohyama, T.Takahashi, H.Ogama. *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 397 (1982)
46. M.Kottke, H.D.Sisler. *Phytopathology*, **52**, 959 (1962)
47. E.Somers, D.J.Fisher. *J. Microbiol.*, **48**, 1 (1967)
48. C.D.Kennedi, R.A.Stemart. *J. Exp. Bot.*, **31**, 135 (1980)
49. B.D.Hilton, R.D.O'Brien. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **3**, 206 (1973)
50. W.M.Arnold, U.Zimmerman, W.Pauli. *Biochim. biophys. acta*, **903**, 83 (1988)

51. G.Omann, J.R.Lakowicz. *Biochim. biophys. acta*, **684**, 83 (1982)
52. P.Smejtek, A.W.Barstad, K.Hsu. *Biochim. biophys. acta*, **902**, 109 (1987)
53. J.A.Satgent, R.G.Powell, G.E.Blackman. *J. Exp. Bot.*, **20**, 426 (1969)
54. S.Stefann, J.-P.Joly, B.Loubinoux, P.Dizengremel. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **32**, 38 (1988)
55. J.Gabrielska, D.Grobelny, J.Kuczera. *Stud. Biophys.*, **77**, 193 (1979)
56. C.Fedtke, R.R.Schmidt. *Weed Res.*, **17**, 233 (1977)
57. J.Gabrielska, J.Kuczera, M.Oswiecimska. *Stud. Biophys.*, **82**, 149 (1981)
58. R.S.Morrod. In *Herbicides: physiology, biochemistry, ecology. V. 1.* (Ed. L.J.Audus). Acad. Press, London, 1976. P.281
59. N.Balke. In *Weed physiology*. (Ed. S.O.Duke). CRC Press, Boca Raton, 1985. P.113
60. M.C.Bennet, E.Rideal. *Proc. Roy. Soc.*, **142B**, 483 (1954)
61. Г.П.Наумов, А.А.Петунов. В кн. *I-я Всесоюз. конф. по с.-х. радиологии. Тез. докл. ВНИИ с.-х. радиологии, Москва, 1979. С.2*
62. M.C.Antunes-Madeira, V.M.C.Madeira. *Biochim. biophys. acta*, **778**, 49 (1984)
63. N.Abo-Khatya, R.M.Hollihworth. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **3**, 358 (1973)
64. D.E.Moreland, S.C.Huber, W.P.Novitzky. In *Biochemical responses induced by herbicides. Symp. 181st ACS Nat. Meet.* Washington, 1982. P.79.
65. D.E.Moreland, W.P.Novitzky. *Z. Naturforsch.*, **39C**, 329 (1984)
66. Л.Н.Воробьев, Л. Манусянас. *Физиология растений*, **31**, 5 (1984)
67. В.Н.Голубев, А.С.Конт. *С.-х. биология*, **2**, 64 (1987)
68. E.P.P.Gnidec, W.Chefurka. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **24**, 1 (1985)
69. В.Д.Лукьянчук, С.Е.Могилевич, Б.М.Клебанов. *Докл. АН УССР. Геол., хим. и биол. науки*, **4**, 76 (1987)
70. H.Kleszczynska, S.Matyjasik, J.Sarapuk. *Stud. Biophys.*, **84**, 173 (1981)
71. R.Hadue, I.J.Tinsley, S.E.Randall. *Biochemistry*, **12**, 2346 (1973)
72. R.Hadue, I.J.Tinsley, J.K.McCrady. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **3**, 73 (1973)
73. E.Haunold, F.Zsoldos. *Acta biol. Nova ser. (Szeged)*, **30**, 19 (1984)
74. А.К.Сийпейстейн. В кн. *Системные фунгициды*. Мир, Москва, 1975. С.142.
75. H.Yamaguchi. *Antimicrob. Agents chemother.*, **13**, 423 (1978)
76. H.Yamaguchi. *Antimicrob. Agents chemother.*, **15**, 706 (1978)
77. M.Murakami, J.Fukami. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **21**, 478 (1979)
78. R.Hadue, I.J.Tinsley, D.Schmedding. *Mol. Pharmacol.*, **9**, 17 (1973)
79. M.C.Antunes-Madeira, V.M.C.Madeira. *Biochim. biophys. acta*, **901**, 61 (1987)
80. В.Н.Голубев, С.Конты, Ю.С.Сычев. *Биофизика*, **33**, 541 (1988)
81. C.Gaillardon, P.Gauvri. *Phytoma*, **360**, 12 (1984)
82. N.K.Wilson. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2431 (1972)
83. J.R.Lakowicz, D.Hogen, G.Omann. *Biochem. biophys. acta*, **471**, 401 (1977)
84. G.G.Briggs, R.H.Bromilow, R.Edmondson, M.Johnston. In *Herbicides and fungicides-factors affecting their activity. Proc. Symp.* London, 1977. P.129
85. P.Smejtek, M.Paulis-Illangasekare. *Biophys. J.*, **26**, 441 (1979)
86. G.G.Briggs, L.O.Rigitano, R.H.Bromilow. *Pestic. Sci.*, **19**, 101 (1987)
87. P.Smejtek, S.Wang, A.Barstad. *Biophys. J.*, **51**, 495 (1987)
88. G.Omann, M.Claser. *Biochemistry*, **23**, 4962 (1981)
89. G.Oros, S.Sule. *Abh. Akad. Wissen. DDR. Abt. Mathem.-Naturwissen.-Technik.*, **1**, 417 (1982)
90. W.Chefurka, H.L.McLeod, J.E.Steele. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **28**, 93 (1987)
91. J.E.Cope. *J.Gen. Microbiol.*, **119**, 245 (1989)
92. G.L.Darmstadt, N.E.Balke, L.E.Schrander. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **19**, 172 (1983)
93. S.B.Wilson. *J. Exp. Bot.*, **34**, 367 (1983)
94. R.Brasseur, C.Vandenbosch, H.Van den Bossche, J.M.Ruysschaert. *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 2175 (1983)
95. M.R.Sigel, A.Kerkenars, A. neth. Sijperstejn. *J. Plan Path.*, **83**, 121 (1972)
96. O.T.Jones, A.G. *Biochim. biophys. acta*, **812**, 731 (1985)
97. J.E.Pormann. *Proc. Roy. Soc.*, **189B**, 291 (1975)
98. A.E.Smith. *Physiol. plant.*, **27**, 338 (1972)
99. E.Somers. *Meded. Landbouwhoges. Wageningen*, **28**, 580 (1963)
100. G.Oros, F.Viranyi. *Acta Phytopathol. Entomol. Hung.*, **21**, 157 (1986)
101. M.C.Phillips. In *Progress in surface and membrane science.V. 5.* Acad. Press, New York, 1972. P.139
102. C.D.Kennedi. *Pestic. Sci.*, **3**, 715 (1972)
103. C.D.Kennedi, R.A.Stemart. In *Herbicides and fungicides factors affecting their activity. Proc.Symp.* London, 1977. P.99
104. J.E.A.Kustera, J.Gabrielska, R.Zylka. *Stud. Biophys.*, **96**, 203 (1983)
105. B.D.Ladbrooke, R.M.Williams, D.Chapman. *Biochim. biophys. acta*, **150**, 333 (1968)
106. F.Zsoldos, E.Hfunold. *Physiol. plant.*, **54**, 63 (1982)
107. K.J.Stelzer, M.A.Gordon. *Biochim. biophys. acta*, **812**, 361 (1985)
108. M.A.Stidham, J.N.Siedow, D.E.Moreland. *Biochim. biophys. acta*, **812**, 721 (1985)
109. F.Zsoldos, E.Haunold. *Physiol. plant.*, **54**, 6 (1982)

SOME MECHANISMS OF INTERACTION BETWEEN PESTICIDES AND LIPID BILAYERS OF LIVING CELLS MEMBRANES

V.N.Golubev

Moscow State Correspondence Institute of Food Industry

73 Zemlyanoy Val, 109803 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)270-1510

Some mechanisms of interaction of pesticide molecules of different chemical structure with bilayer lipid membranes (BLM) of living cells have been exposed. It has been shown that depending on the hydrophobic radical length, the dipole moment of the hydrophilic group, and other parameters characterising pesticide molecule, its interaction with BLM is realised according to one of the three main mechanisms: by the solubilization of the pesticide molecules inside the hydrocarbon region of BLM, by the adsorption of these molecules to the region of the localisation of hydrophilic heads of membrane phospholipides, or by the incorporation of amphiphile pesticide molecules in the intermediate region of BLM.

Bibliography – 109 references.

Received March 3, 1993