

СВОЙСТВА ИОННЫХ КАНАЛОВ, ОБРАЗОВАННЫХ ПРИ ОДНОСТОРОННЕМ ДЕЙСТВИИ АМФОТЕРИЦИНА И N-МЕТИЛПРОИЗВОДНОГО АМФОТЕРИЦИНА В БИСЛОЙНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАНАХ

© 2021 г. Т.Д. Пашазаде, Х.М. Касумов

Институт ботаники НАН Азербайджана, AZ1004, Баку, Патмандартское шоссе, 40

E-mail: turkan.303@mail.ru

Поступила в редакцию 25.12.2019 г.

После доработки 09.03.2021 г.

Принята к публикации 10.03.2021 г.

Установлено, что при односторонней модификации липидных мембран амфотерицином В и N-метилпроизводным амфотерицина В (метамфоцином) наблюдается дискретное увеличение проводимости мембран по каналному механизму. Найдены условия, при которых амфотерицин В увеличивает проводимость мембран при одностороннем введении его к мембранам. Эффект одностороннего действия амфотерицина В наблюдается в кислой среде (рН 3.0) и при меньшей (в два раза) концентрации фосфолипидов в мембраноформирующем растворе. Выявлена большая дисперсия проводимости одиночных каналов — от 2 до 20 пСм. С наибольшей вероятностью появляются каналы величиной 10 пСм. Гистограмма распределения величины проводимости метамфоциновых каналов показывает, что с наибольшей вероятностью появляются каналы величиной 5 пСм. Избирательная проницаемость мембран при одностороннем введении метамфоцина преимущественно анионная и не зависит от концентрации холестерина в мембране. В основе механизма одностороннего действия амфотерицина В и метамфоцина лежит формирование ими в мембранах полупор, асимметричных по своему строению. Предполагается, что избирательная проницаемость амфотерициновых и метамфоциновых каналов определяется молекулярной структурой гидрофильной цепи, выстилающей внутреннюю полость полупоры.

Ключевые слова: полиеновые антибиотики, амфотерицина В, N-метилпроизводное амфотерицина В, липидные мембраны, проводимость, проницаемость мембран, ионные каналы.

DOI: 10.31857/S000630292103011X

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся механизма взаимодействия полиеновых антибиотиков (ПА) с клеточными и бислойными липидными мембранами (БЛМ), содержащих стерин, до сих пор остается неясной взаимосвязь между структурой молекул антибиотиков и их свойствами в мембранах [1–3]. Основным представителем класса ПА является амфотерицин В, химическая структура которого показана на рис. 1. В химической структуре ПА имеется лактонное кольцо, содержащее гидрофобную цепочку с определенным числом двойных связей и гидрофильную цепь, в состав которой входят несколько гидроксильных и карбонильных групп. В основе биологического действия ПА лежит формирование ими в липидных и клеточных мембранах в комплексе со сте-

ринами структурных ионных каналов молекулярных размеров с определенной проводимостью, проницаемых для ионов и органических соединений [4–10]. Из всех изученных ПА наибольшей биологической активностью обладает амфотерицин В.

Нарушение функций стеринсодержащих клеток эукариотов в присутствии полиенов связано с изменением проницаемости цитоплазматических мембран [11]. Увеличение проводимости липидных мембран неароматическими антибиотиками (амфотерицин В, нистатин, микогептин) только при наличии их с обеих сторон мембраны, казалось, несколько не согласуется с односторонним биологическим действием антибиотиков. Расхождение данных в первую очередь связано с неадекватными условиями действия полиенов с одной стороны клеточных и липидных мембран. При введении полиенов в культуральную среду концентрация последних с внутренней стороны

Сокращения: ПА — полиеновые антибиотики, БЛМ — бислойные липидные мембраны.

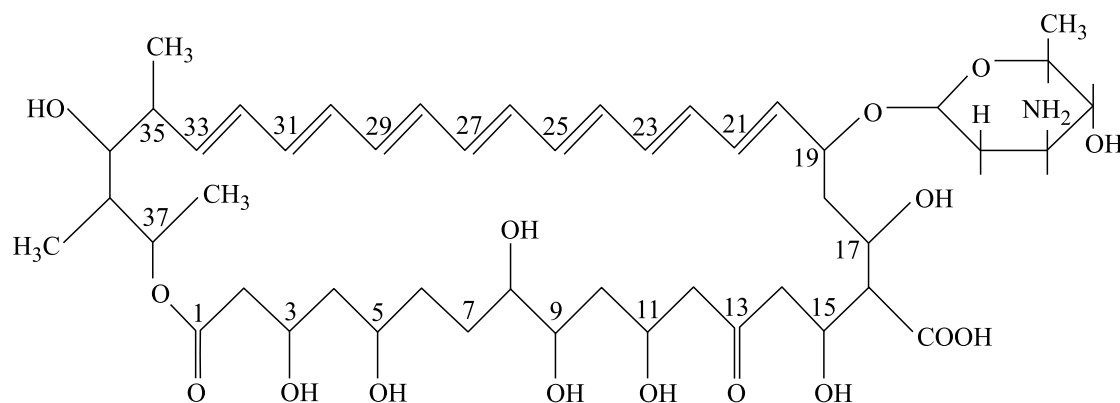


Рис. 1. Структурная формула амфотерицина В.

клеточных мембран сравнительно быстро приближается к его концентрации в среде. Однако в экспериментах на бислойных мембранах трудно добиться таких условий из-за большого объема окружающей среды. Тем не менее исследования показали, что при достаточно малом объеме водного раствора с противоположной от антибиотика стороны мембраны наблюдается интегральное нарастание проводимости мембраны [12]. Эффект ПА с одной стороны мембраны подтверждается исследованиями на липосомах и на клетках [11, 13]. Анионная избирательная проницаемость амфотерицина В на бислойных липидных мембранах [10], а также односторонний эффект на плазматических мембранах [11] и только двухсторонний эффект на БЛМ [4] побудили нас детально исследовать на бислойном эффекте одностороннего действия амфотерицина В и его N-метилпроизводного. На рис. 2 показана структура N-метилпроизводного амфотерицина В.

Обнаружено, что, в отличие от амфотерицина В, нистатина и микогептина, N-метилпроизвод-

ное амфотерицина В увеличивает проводимость липидных мембран по каналному механизму, когда находится с одной стороны мембраны при нейтральных растворах рН. В данной работе выявлены условия одностороннего действия амфотерицина В, изучены свойства N-метилпроизводного амфотерицина В и амфотерицина В при введении их с одной стороны мембраны, представлены данные экспериментальных исследований об избирательности и величине проводимости при формировании односторонних проводящих каналов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Бислойные мембраны получали из общих фосфолипидов, выделенных из белого вещества бычьего мозга. Общие фосфолипиды очищали от нейтральных липидов ацетоновой промывкой и хранили при 0°C в хлороформ-метанольном растворе (в соотношении 2 : 1) в концентрации 20 мг/мл и 10 мг/мл. Затем к этим липидам добавля-

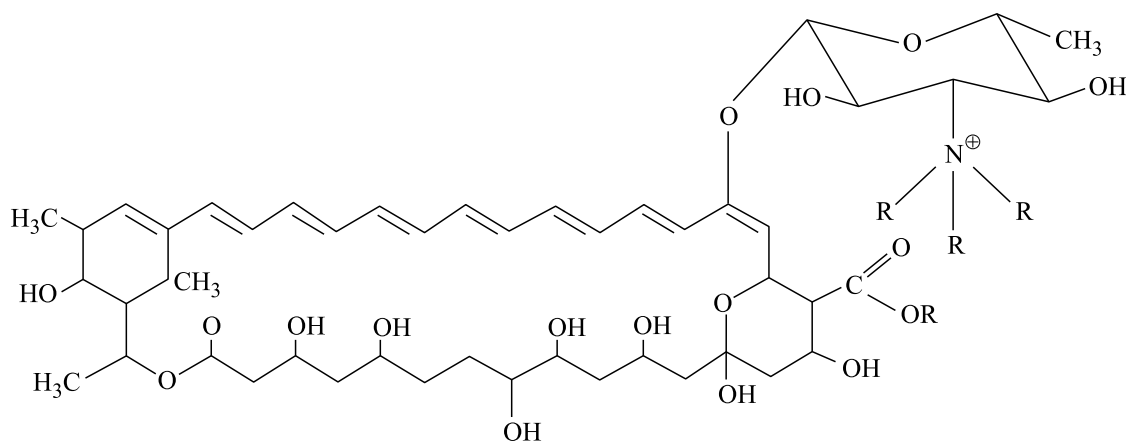


Рис. 2. Структурная формула N-метилпроизводного амфотерицина В (метамфосцина). Буквой R обозначено место, где производилось метилирование полярной аминной и карбоксильной группы молекулы амфотерицина В [14].

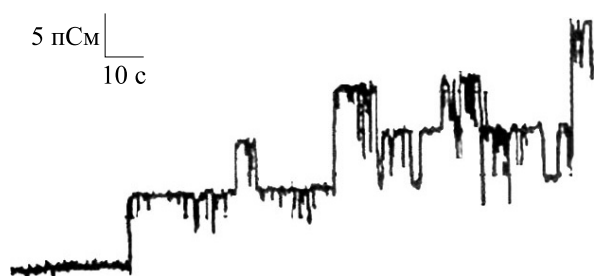


Рис. 3. Одиночные ионные каналы, формируемые с одной стороны мембраны амфотерицином В в концентрации $2 \cdot 10^{-8}$ М при мембранном потенциале +200 мВ (знак «+» со стороны антибиотика). Состав водного раствора: 2 М КСl, рН 3.0, $t = 22^\circ\text{C}$. Состав мембранного раствора: 10 мг фосфолипидов и 4 мг холестерина в 1 мл гептана.

ли необходимое количество перекристаллизованного холестерина в соответствующих концентрациях. Мембраны формировали на отверстиях в тefлоновой ячейке диаметром 0.3 мм. В работе были использованы исходный амфотерицин В, N-метилпроизводное амфотерицина В, а также другие производные амфотерицина В, любезно предоставленные нам проф. В.А. Вайнштейном из Санкт-Петербургского Государственного химико-фармацевтического Университета. Антибиотики растворяли в диметилсульфоксиде в концентрации 1 мг/мл и затем использовали в качестве маточного раствора. Из маточного раствора микрошприцом антибиотики вводили в водные растворы, окружающие мембрану. Маточный раствор антибиотиков хранили в течение недели. Электрические характеристики БЛМ измеряли с помощью метода фиксации мембранного потенциала и тока, используя электрометрический усилитель постоянного тока Keithley-301 (США) и двухкоординатный самописец Endim (RFT, Германия). При образовании БЛМ мембраноформирующие растворы готовили из фосфолипидов, выделенных из бычьего мозга, которые смешивали с холестерином в различных соотношениях. Был использован перекристаллизованный холестерин фирмы Sigma (США). Для стабилизации рН водных растворов использовали буферные системы в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ М. Проводимость немодифицированной мембраны составляла 2–3 пСм в растворах 0.1 М КСl и 2 М КСl.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При введении амфотерицина В с обеих сторон мембраны при концентрации 10^{-6} М наблюдалось резкое увеличение проводимости мембран вплоть до проводимости электродов. Введение амфотерицина В к мембранам с холестерином в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М не изменяло проводимо-

сти мембран в течение длительного времени (≥ 1 ч). Однако при детальном исследовании были обнаружены ионные каналы и высокая проводимость мембран, содержащих холестерин, при действии амфотерицина В с одной стороны мембраны с низким содержанием фосфолипидов в мембране (10 мг/мл) и с низким значением рН водного раствора (рН 3.0). Введение амфотерицина В в концентрации $2 \cdot 10^{-8}$ М с одной стороны мембраны приводит к появлению на мембране ионных каналов. На рис. 3 показана запись одиночных ионных каналов, формируемых амфотерицином В с одной стороны мембраны.

На рис. 4 приведена гистограмма распределения проводимости одиночных каналов. На ней видна большая дисперсия проводимости одиночных каналов — от 2 до 20 пСм. С наибольшей вероятностью появляются каналы от 7 до 10 пСм. Время сборки каналов не зависит от величины и направления электрического поля. Избирательная проницаемость мембран при одностороннем введении амфотерицина В преимущественно анионная и не зависит от концентрации холестерина в мембране. При создании десятикратного градиента проникающего иона (2 М $\rightarrow$ 0.2 М) разность потенциалов, возникающая на мембране, составляет величину -42 ± 2 мВ, если антибиотик находится в растворе 2М КСl и ток течет со стороны антибиотика. При создании десятикратного градиента проникающего иона с противоположной (не содержащей антибиотика) стороны мембраны величина разности потенциалов примерно вдвое меньше и составляет величину -22 ± 3 мВ. Таким образом, результаты показывают, что наибольшая величина потенциала достигается в том случае, когда градиент проникающего иона создается со стороны антибиотика. При обратном направлении градиента величина мембранного потенциала вдвое меньше. Указанная величина разности потенциалов в обоих направлениях не зависит от концентрации амфотерицина В в пределах $1 \cdot 10^{-6} - 5 \cdot 10^{-6}$ М с одной стороны мембраны.

Эффект одностороннего действия амфотерицина В зависит от концентрации фосфолипидов в липидном бислое. Если мембраны формируются из липидного раствора, содержащего 10 мг/мл фосфолипидов с холестерином в гептане, то всегда наблюдается односторонний эффект амфотерицина В, который полностью воспроизводим. При более высоких концентрациях фосфолипидов в мембраноформирующем растворе эффект одностороннего действия не воспроизводится.

Сборка одиночных ионных каналов происходит при концентрациях амфотерицина В, сравнимых с концентрациями для получения симметричных каналов ($2 \cdot 10^{-8}$ М). В отличие от симметричных каналов число асимметричных

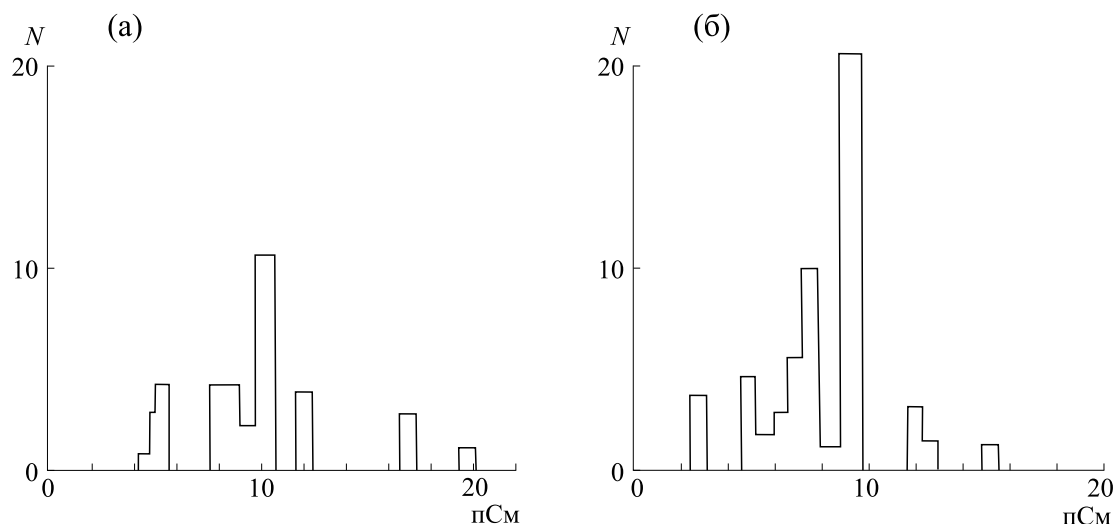


Рис. 4. Гистограммы распределения проводимости одиночных каналов при одностороннем действии амфотерицина В ($2 \cdot 10^{-8}$ М) при разных направлениях электрического тока. Одиночные каналы получены при мембранном потенциале 200 мВ. Мембраны формировали из общего липидного раствора, содержащего 10 мг фосфолипидов: 10 мг холестерина в 1 мл гептана, в растворах 2 М КСl, pH 3.0, $t = 22^\circ\text{C}$. Гистограмма (а) соответствует знаку (–) в растворе с антибиотиком, гистограмма (б) – знаку (+) в растворе с антибиотиком. N – число каналов.

каналов не зависит от концентрации холестерина в мембраноформирующем растворе в пределах 2–10 мг/мл холестерина при фиксированной концентрации амфотерицина В. Независимость числа каналов от концентрации холестерина в мембране при фиксированной концентрации амфотерицина В показывает, что молекулы холестерина, по-видимому, не формируют проводящие каналы в комплексе с антибиотиком, а создают необходимые условия для сборки каналов из нескольких молекул амфотерицина В. Роль фосфолипидов и pH при одностороннем эффекте амфотерицина В в настоящее время не совсем ясна. Изменение концентрации фосфолипидов и величины pH может влиять на физическое состояние липидного бислоя и, тем самым, на пространственную ориентацию и упаковку молекул антибиотика относительно плоскости мембраны.

На рис. 5 приведена зависимость проводимости мембран от концентрации амфотерицина В с одной стороны мембраны. Эта зависимость степенная и при разных концентрациях холестерина в мембране имеет одинаковый показатель степени $n = 4$ (при симметричной модификации мембран антибиотиком этот показатель равен $n = 8$).

Асимметричные амфотерициновые каналы блокируются тетраэтиламмонием только со стороны антибиотика. Уменьшение интегральной проводимости мембран наблюдается при концентрации тетраэтиламмония $3 \cdot 10^{-3}$ М. Эта концентрация в 10 раз больше, чем та, которая необходима для блокирования симметричных каналов [15]. Исследование проводимости при действии

алкильных производных амфотерицина В с одной стороны мембраны показало, что на всех алкильных производных, кроме метамфоцина, в нейтральных pH не удается зарегистрировать одиночные каналы. После добавки антибиотиков в концентрации до $1 \cdot 10^{-5}$ М с одной стороны мембраны при повышенной концентрации холестерина в мембране (соотношение фосфо-

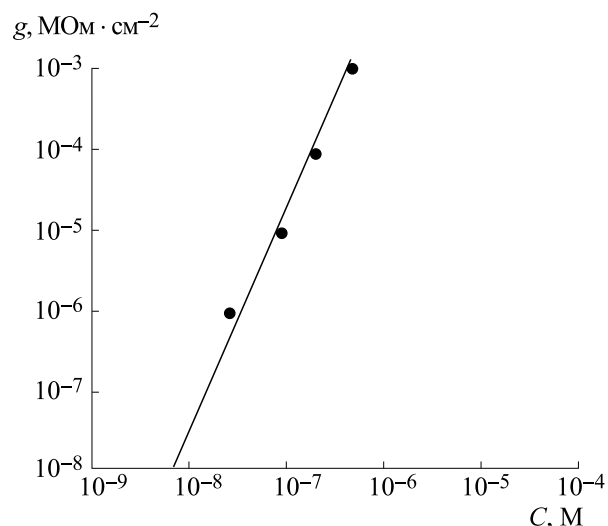


Рис. 5. Зависимость проводимости мембран от концентрации амфотерицина В с одной стороны мембраны в растворе 2 М КСl, pH 3.0, $t = 22^\circ\text{C}$. Состав водного раствора: 2 М КСl, pH 3.0, $t = 22^\circ\text{C}$. Состав мембранного раствора: 10 мг фосфолипидов и 4 мг холестерина в 1 мл гептана.

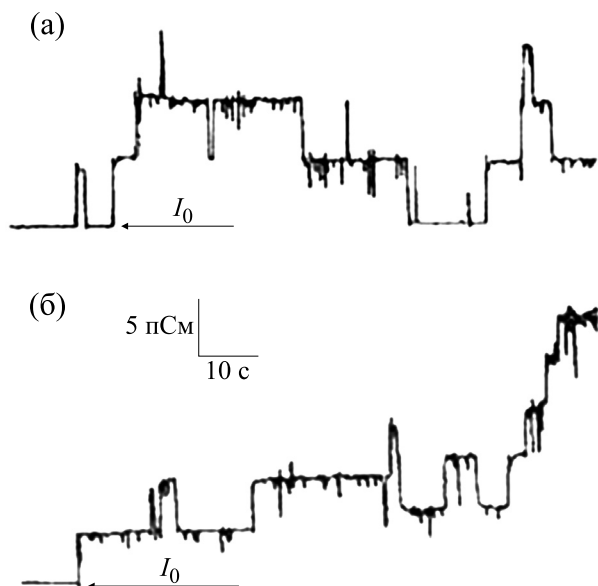


Рис. 6. Дискретные изменения мембранного тока в присутствии метамфоцина: (а) — метамфоцин с обеих сторон мембраны при концентрации $2 \cdot 10^{-8}$ М, (б) — метамфоцин с одной стороны мембраны при концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ М. Мембраны формировали из фосфолипидов мозга с холестерином в водном растворе 2 М КСl, рН 6,5, $t = 23^\circ\text{C}$. Весовое соотношение фосфолипид : холестерин составляет 20 : 1. Потенциал на мембране 200 мВ.

липид : холестерин равно 2 : 1) проводимость мембран не изменялась в течении 40 мин, в то время как при двустороннем введении антибиотиков в существенно меньших концентрациях (в 100–1000 раз) одиночные каналы наблюдались спустя 5–10 мин. Метилвый эфир амфотерицина В и N-ацетил-амфотерицин В при соответствующих рН, когда нейтрализованы оба заряда, также не образуют одиночных каналов с одной стороны мембраны даже при концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М. Исключение составляет метамфоцин. Это единственное производное, которое вызывает дискретные изменения проводимости при введении его с одной стороны мембраны. На рис. 6 приведены сравнительные записи одиночных метамфоциновых каналов при двухсторонней и односторонней модификации мембран. Проводимость, селективность и характер поведения одиночных каналов при одностороннем действии метамфоцина на мембрану оставались такими же, как и при двухстороннем введении этого антибиотика.

Зависимость проводимости мембран от концентрации метамфоцина, как и от концентрации амфотерицина В, при односторонней модификации мембран с холестерином степенная с показателем степени $n = 4$. Этот показатель остается таким же, как и при симметричной модификации

мембран метамфоцином. Эти данные показывают, что в сборке полупоры участвуют четыре молекулы метамфоцина. Такая же степенная зависимость наблюдается и при симметричной модификации мембран метамфоцином. Гистограмма распределения величины проводимости метамфоциновых полупор показывает, что с наибольшей вероятностью появляются каналы с проводимостью 5 пСм. Избирательная проницаемость мембран при одностороннем введении метамфоцина преимущественно анионная и не зависит от концентрации холестерина в мембране. При создании десятикратного градиента проникающего иона ($2 \text{ М} \rightarrow 0.2 \text{ М}$) разность потенциалов, возникающая на мембране, составляет $-46 \pm 2 \text{ мВ}$, если антибиотик находится в растворе 2М КСl и ток течет со стороны антибиотика. При создании десятикратного градиента проникающего иона с противоположной (не содержащей антибиотика) стороны мембраны величина разности потенциалов примерно вдвое меньше и составляет $-24 \pm 3 \text{ мВ}$. Проводящий канал, по-видимому, представляет собой полупору. В пользу этого предположения говорят данные по изменению величины разности потенциалов при градиенте проникающего иона, блокированию тетраэтиламмонием асимметричных каналов только со стороны антибиотика, а также несимметричные вольтамперные характеристики мембран при односторонней модификации амфотерицином В [16]. Данные по одностороннему действию показывают, что антибиотика, у которых полностью отсутствуют заряды (при соответствующих рН) на аминных и карбоксильных группах молекул, не образуют каналы. Односторонний эффект метамфоцина, по-видимому, связан с повышенной проницаемостью через мембрану молекул этого соединения в силу того, что полное метилирование полярных групп делает молекулу более липофильным.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Амфотерицин В и нистатин известны как основные противогрибковые лекарственные средства [17, 18]. Несмотря на наличие большого количества ПА и их производных, ни один из них по эффективности своего действия не может сравниться с амфотерицином В при лечении системной грибковой инфекции. В последние годы усилия ученых направлены на получение новых модифицированных форм ПА и разработку способов их доставки в пораженные органы и ткани [19]. Интерес к противогрибковым препаратам увеличился еще больше из-за высокой распространенности ВИЧ-инфекции [20]. Имеются данные о том, что около 90% ВИЧ-инфицированных поражены грибковой инфекцией из-за резкого ослабления иммунной системы [21]. Кроме того, при трансплантации различных органов

и костного мозга пациентам назначают иммуносупрессивные препараты. Однако они создают условия для появления у ВИЧ-больных грибковых инфекций [22]. Растущий интерес ученых к ПА стимулировал необходимость еще более углубленного изучения механизма их действия. Использование антибиотиков с известной молекулярной структурой позволяет изучать механизм одностороннего действия ПА на молекулярном уровне. Небольшие различия в гидрофильной цепи с измененным числом гидроксильных и карбонильных групп существенно влияют на проводимость и селективность канала [10]. Увеличение числа двойных связей в гидрофобной части молекул полиена приводит к более высокой биологической активности антибиотиков [4]. Измерение анион-катионной селективности каналов, образованных полиенами, показала, что анионная селективность, а также проводимость каналов снижаются среди антибиотиков: амфотерицин В — нистатин. Избирательная проницаемость липидных мембран зависит от структуры гидрофильной цепи полиеновой молекулы. Так, амфотерицин В, нистатин и микогептин эффективно увеличивают проводимость БЛМ для одновалентных анионов только при наличии их с обеих сторон мембраны [10]. В молекуле микогептина на одну карбонильную группу больше, чем в молекулах амфотерицина В и нистатина. Через микогептиновые каналы анионы и катионы проникают примерно одинаково. Проведенные исследования показали, что модификация мембран амфотерицином В с одной стороны приводит к такой же селективности, как и при двухстороннем введении антибиотика. Проводимость одиночных полупор примерно такая же, как и проводимость канала, образующаяся при двухстороннем введении антибиотика. Для выяснения молекулярной природы селективности каналов требуется синтез новых молекул с измененной химической структурой. Биологический синтез и химическая трансформация молекул ПА — вот реальный путь получения новых производных ПА с новыми физико-химическими свойствами [23, 24]. Наибольший интерес представляет модификация полиеновой молекулы по гидрофильной цепи, составляющая внутреннюю полость канала, и, как показывают исследования, только эта система в молекулах полиенов отвечает за величину проводимости и избирательную проницаемость мембран для ионов.

ВЫВОДЫ

Полученные данные показывают, что путем встраивания в мембраны амфотерицина В и N-метилпроизводного амфотерицина В можно формировать односторонние каналы проницаемости

и экспериментально осуществить трансмембранный перенос ионов внутрь клетки.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Фонда развития науки при Президенте Азербайджанской Республики (грант № EIF-BGM-3-BRFTF-2+/2017-15/12).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Nakagawa, Y. Umegawa, N. Matsushita, et al., *Biochemistry* **55** (24), 3392 (2016).
2. A. Neumann, M. Wieczor, J. Zielinska, et al., *Langmuir* **32** (14), 3452 (2016).
3. J. M. Falcón-González, G. Jiménez-Domínguez, I. Ortega-Blake, et al., *J. Chem. Theory and Computation* **13** (7), 3388 (2017).
4. X. М. Касумов, *Структура и мембранная функция полиеновых макролидных антибиотиков* (Наука, М., 2009).
5. S. S. Efimova, L. V. Schagina, and O. S. Ostroumova, *Acta Naturae* **6** (4), 67 (2014).
6. H. Kagohashi, O. Shirai, Sh. Kubota, et al., *Electroanalysis* **26** (3), 625 (2014).
7. D. M. Kamiński, *Eur. Biophys. J.* **43** (10–11), 453 (2014).
8. K. Boukari, S. Balme, J. M. Janot, et al., *J. Membrane Biol.* **249** (3), 261 (2016).
9. T. Shahmoradi, M. Ashrafpour, and H. Sepehri, *J. Babol University of Medical Sciences* **18** (2), 26 (2016).
10. A. A. Samedova, T. P. Tagi-zade, and Kh. M. Kasumov, *Rus. J. Bioorg. Chem.* **44** (3), 337 (2018).
11. T. S. Yang, K. L. Ou, P. W. Peng, et al., *Biochim. Biophys. Acta — Biomembranes* **1828** (8), 1794 (2013).
12. R. Brutyan and P. McPhee, *J. Gen. Physiol.* **107**, 69 (1996).
13. S. Kintali, G. K. Varshney, and K. Das, *Chem. Select.* **3** (38), 10559 (2018).
14. В. А. Вайнштейн, Г. Е. Гринберг, М. А. Михайлова и др., в *Сб. матер. симпоз. «Перспективы биоорганической химии в создании новых лекарственных препаратов»* (Рига, 1982), с. 235.
15. M. P. Borisova, L. N. Ermishkin, and A. Y. Silberstein, *Biochim. Biophys. Acta* **553**, 450 (1979).
16. М. П. Борисова, Л. Н. Ермишкин и А. Я. Зильберштейн, *Биофизика* **26** (6), 1093 (1978).

17. M. Liu, M. Chen, and Z. Yang, *Drug Delivery* **24** (1), 1 (2017).
18. E. Grela, M. Wieczór, R. Luchowski, et al., *Mol. Pharmacol.* **15** (9), 4202 (2018).
19. J. He, Ch. Chipot, X. Shao, and W. Cai, *J. Phys. Chem.* **117** (22), 11750 (2013).
20. S. De Marie, R. Janknegt, and I. A. J. Bakker-Woudenberg, *J. Antimicrob. Chemother.* **33**, 907 (1994).
21. A. Mamidi, J. A. DeSimone, and R. J. Pomerantz, *J. Neurovirol.* **8**, 158 (2002).
22. K. A. Sepkowitz, *Clin. Infect. Dis.* **34**, 1098 (2002).
23. D. S. Palacios, L. Dailey, D. M. Siebert, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108** (17), 6733 (2011).
24. M. N. Preobrazhenskaya, E. N. Olsufyeva, S. E. Solovieva, et al., *J. Med. Chem.* **52**, 189 (2009).

Ion Channel Properties in Response to One-Sided Action of Amphotericin B and Its N-Methyl Derivative in Bilayer Lipid Membranes

T.D. Pashazade and Kh.M. Kasumov

Institute of Botany, Azerbaijan National Academy of Sciences, Patamdartskoye shosse 40, Baku, AZ1004 Azerbaijan

It was found that the one-sided modification of lipid membranes with amphotericin B and its N-methyl derivative (metamphocin) causes an increase in membrane conductance contributed by ion channels in discrete steps. The conditions under which amphotericin B increased membrane conductance when it was added to one side of the membrane were determined. The effect of one-sided action of amphotericin B was observed with a pH value of 3.0 and when the phospholipid concentration was decreased by 2 fold in the membrane forming solution. Channels displayed a wide range of single-channel conductance from 2 pS to 20 pS. The formation of channels with single channel conductance of 10 pS is most probable. A histogram of the conductance distribution of metamphocin channels shows that channels with conductance of 5 pS are most likely to appear. Selective membrane permeability when metamphocin is added to one side of the membrane is predominantly anionic and independent of the concentration of cholesterol in the membrane. The mechanism of one-side action of amphotericin B and metamphocin is based on the formation of half-pores, asymmetric in their structure, by these antibiotics. It is suggested that selective permeability of amphotericin and metamphocin channels is determined by the molecular structure of the hydrophilic chain that lines a half-pore on the inside.

Keywords: polyene antibiotics, amphotericin B, N-methyl derivative of amphotericin B, lipid membranes, conductance, membrane permeability, ion channel