

Р. Л. АВОЯН, А. А. АВETИСЯН, Э. Р. АРАКЕЛОВА

К МОЛЕКУЛЯРНОМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Одним из основных медиаторов нервного возбуждения является ацетилхолин (АХ). Замена эфирного кислорода в молекуле АХ метиленовой группой почти не влияет на никотиновую активность соединения [13], а мускариновое действие уменьшается на два порядка [18]. Замена карбонильной группы метиленовой приводит к падению никотиновой активности в 42 раза (прямая мышца живота лягушки [13]), а мускариновой—в 10 раз (кишка морской свинки [18]). Отсюда следует, что эфирный кислород важен для мускаринового, но не никотинового действия, а карбонильная группа необходима и той и другой активности.

Структурные исследования АХ [15], мускарина [20] и аналогичных соединений [24] показывают, что в кристаллах они имеют несколько «необычное» строение (рис. 1). Общая у них группа $\overset{+}{N}CCO$ имеет гош-

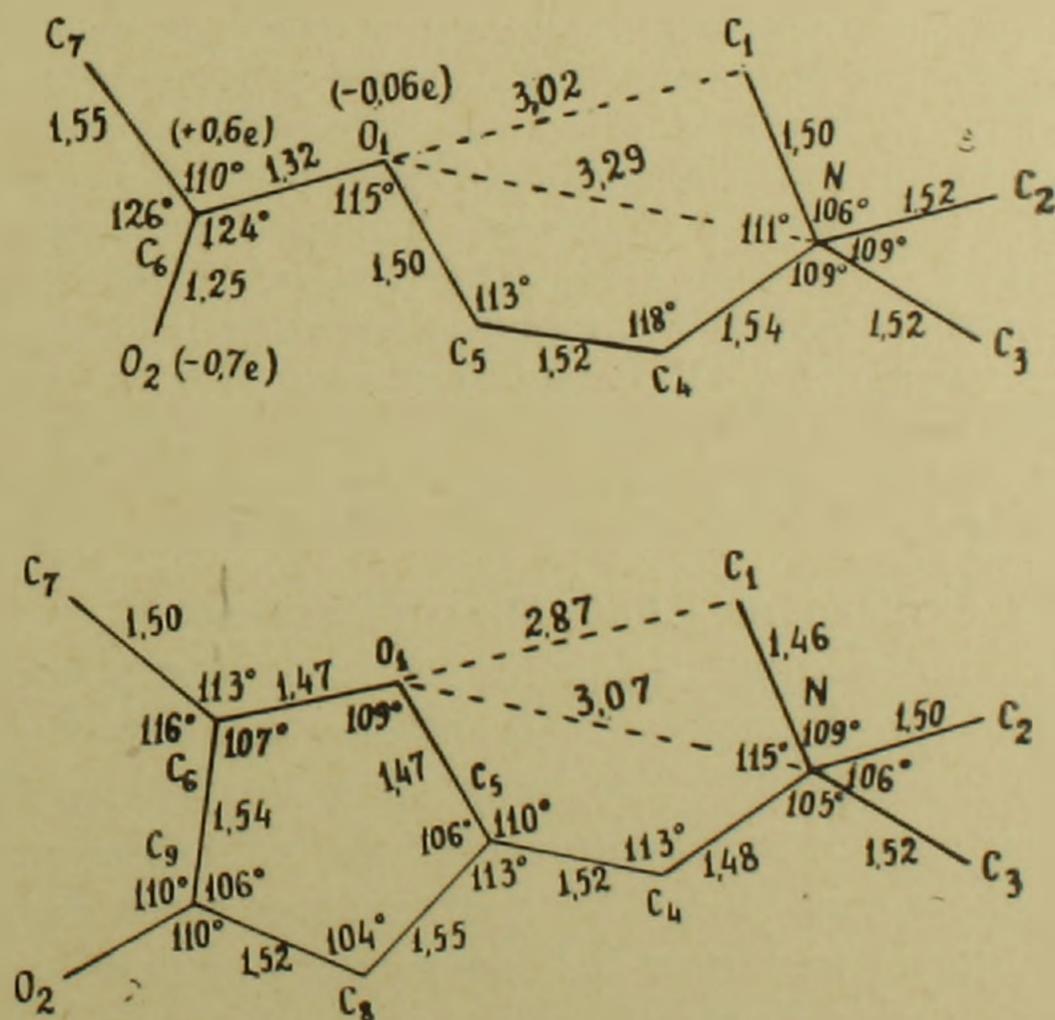


Рис. 1. Геометрические параметры ионов ацетилхолина [3] и мускарина [4].

форму, которая трактуется на языке внутримолекулярного нон-дипольного взаимодействия [24] или же наличия водородной связи $C_1-N...O_1$ [15].

Мускариновые и никотиновые свойства АХ объясняются существо-

ванием в организме двух форм его молекул [23], одна из которых имеет «мускариновое» («кольчатая» форма), вторая—«никотиновое» («вытянутая» форма) строение, и двух форм холинорецепторов (ХР)—мускариновых и никотиновых.

В данном сообщении единица никотиновых ХР скелетных мышц представляется в форме «антимолекулы», которая соразмерна или приблизительно соразмерна кристаллическому АХ [15], но имеет обратное распределение электронной плотности: катионной головке АХ соответствует анионный участок ХР, а сложноэфирной части АХ—эстерофильная часть ХР. При этом заведомо допускаются одна неизбежная неточность, поскольку молекула АХ в комплексе даже с мускариновыми ХР будет иметь конформацию отличную от кристаллической. По-видимому, по геометрии и распределению зарядов она настолько адекватна «антимолекуле» (ХР), что любое (на первый взгляд незначительное) изменение ее порой катастрофически отражается на активности препарата. По строению АХ и ХР определяется способ подхода и ориентация при «прикоривании» молекул к рецепторам. Предполагается, что образование комплекса АХ—ХР приводит к конформационным изменениям и перераспределению электронной плотности в компонентах, чем и обусловлено физиологическое действие АХ, т. е. передача нервного импульса в результате открытия пор в постсинаптической мембране и прохождения ионов металлов через эти поры.

Падение миметического действия АХ и курареподобной активности бис-четвертичных аммониевых соединений при замещении метильных групп головок этильными группами, атомами водорода и т. д. приводит исследователей к заключению, что в постсинаптической мембране существуют какие-то анионные «ямы» («чаши») и что физиологическая активность обусловлена комплементарностью или некомплементарностью катионных головок молекул анионной «чаши» (ХР), а также наличием гидрофобных участков вокруг анионных центров ХР, взаимодействующих с метильными группами катионных головок молекул [4, 6, 21]. Катионная головка АХ оптимальна. Исходя из холиномиметической активности тетраметиламмония [9] и отсутствия активности изоструктурного с АХ 3,3-диметилбутилацетата [12], делается вывод о решающем значении анионной группы ХР [6].

Максимумы активности у бис-ониевых соединений и экспериментальные данные по плотности рецепторов дают право утверждать, что ХР распределены по постсинаптической мембране мышц высших позвоночных не равномерно [6], а сгруппированы в агрегаты, ближайшие из которых удалены друг от друга на расстояния, во много раз превышающие размеры рецепторов. Число ХР в отдельных агрегатах, видимо, не постоянно. Оно может меняться от нескольких единиц до десятков и больше. Существует несколько гипотетических схем агрегирования ХР [6, 8, 14, 25].

Нами предлагается новая, отличная от упомянутых, схема взаимного расположения анионных и эстерофильных центров ХР в одном из агрегатов на постсинаптической мембране клеток скелетных мышц высших позвоночных, где «антимолекула» в момент взаимодействия с АХ имеет приблизительно длину его молекулы (рис. 2 б, количество рецепторов

случайное). По этой схеме по два анионных (A, A') и эстерофильных (ba, a'b') участка, принадлежащих разным холинорецепторам, расположены вокруг поры в постсинаптической мембране, и в «спокойном» состоянии эта пора в результате ион-дипольного взаимодействия типа Аа закрыта для ионов Na^+ , K^+ и т. д. (рис. 2а). Вероятно, вокруг одной поры образуется не четыре, а всего два таких взаимодействия, скажем, Аа и А'а' или Аа' и А'а.

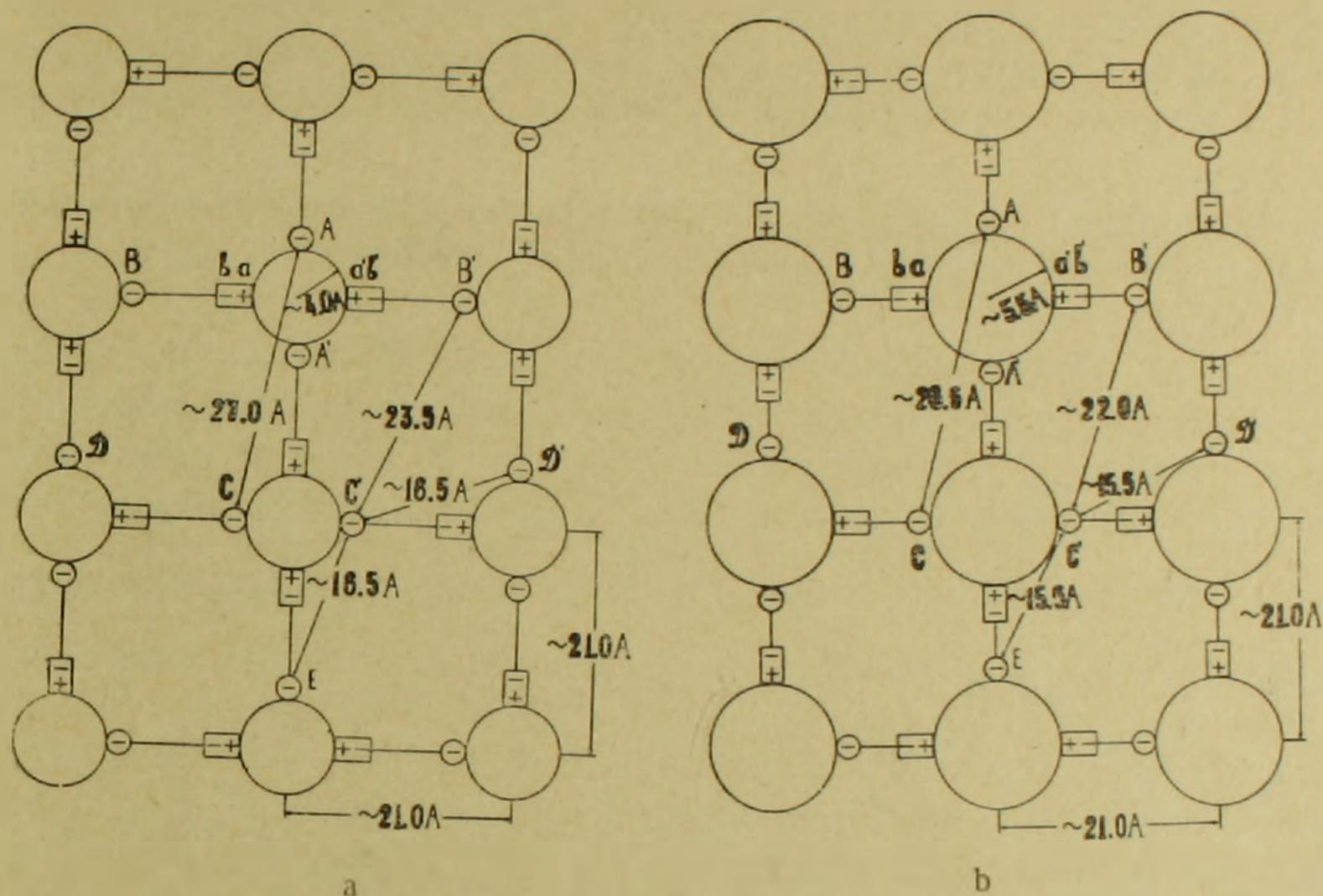


Рис. 2. Схемы расположения холинорецепторов на постсинаптической мембране клеток скелетных мышц высших позвоночных: „спокойное“ (а) и активное (б) (при взаимодействии с ацетилхолином) состояние.

При помощи табличных значений атомных, ионных и вандерваальсовских радиусов [1, 22] и геометрии молекул H_2O [5] находим, что монослойная гидратация ионов Na^+ и K^+ приводит к максимальным размерам—до 7,76 и 8,46 Å. Предполагается, что из-за отличного от K^+ электронного строения и относительно маленького кристаллического ионного радиуса ионы Na^+ частично гидратированы двуслойно. Тогда они будут иметь максимальный диаметр $\sim 10,7\text{Å}$ (ионам Na^+ и K^+ приписывают и несколько завышенные размеры, 11,30 и 8,90Å [11]). И те и другие данные приблизительно согласуются с принятым соотношением размеров этих ионов [7, 10]. Итак, диаметр пор постсинаптических мембран в $\sim 11,0\text{Å}$ достаточен для прохождения ионов Na^+ (следовательно, и K^+), если наружные размеры (А—А', а—а') равны около 11,0Å (рис. 2б).

Из этой схемы можно извлечь два главных вывода.

1) Если анионные и эстерофильные участки ХР представлять в виде каких-либо функциональных групп [6], то их взаимодействие с медиаторами (образование комплекса молекула—«антимолекула») из-за гиб-

кости валентных углов [3] не может привести к таким конформационным изменениям, которые создавали бы поры в мембране диаметром в 11,0А. Медиаторы и подобные вещества скорее могут расширять уже готовые поры посредством отвода мешающих функциональных групп. Видимо, поры в постсинаптической мембране всегда существуют, но в свободное от взаимодействия с молекулами АХ и подобных соединений время они мало проходимы для ионов металлов, они сужены из-за ион-дипольного ($A-ab$) взаимодействия. При их (ионном, диполь-дипольном) взаимодействии «антимолекула» укорачивается с обеих сторон (здесь нами постулируется, что расстояние между активными центрами АХ несколько короче аналогичного расстояния «спокойной антимолекулы»). Этому благоприятствует также отталкивание диполей ab от катионных головок АХ, «связанных» с анионными центрами. Наружные расстояния типа $A-A'$ и $a-a'$ ($\sim 8,0A$, рис. 2а) увеличиваются до диаметра «открытой» поры ($\sim 11,0A$, рис. 2b).

2) Для прохождения катионов металлов одинаково важны конформационные изменения как анионных, так и эстерофильных участков ХР. Изменение только анионных или только эстерофильных участков ХР недостаточно для прохождения ионов. В таком случае миметическое действие $(CH_3)_4N^+$ наряду с ион $[(CH_3)_4N^+]$ —ион (ХР) комплексом объясняется и ион $[(CH_3)_4N^+]$ при A —дипольным (ab) отталкиванием. Необходимо учитывать также ослабление притяжения $A-a$.

Попробуем трактовать физиологические действия молекул различного строения при помощи выведенной нами схемы расположения ХР. У иона тетраметиламмония заряд только на 15% «размазан» по сфере из метильных групп [19], хотя последние вычисления электронной плотности по третичным и четвертичным аминам [2] говорят о принципиально ином распределении зарядов. Как бы то ни было замена метильных радикалов этильными или более объемистыми радикалами приводит к уменьшению заряда у наружных метильных групп, удалению четвертичных азотов от анионных центров ХР. Не атомы азота, а наружные метильные группы не очень больших радикалов при них непосредственно контактируют с анионными центрами ХР, следовательно, расстояние последних определяется не $N_1...N_2^+$, а $CH_3(N_1^+)...CH_3(N_2^+)$ расстоянием. При этом из-за собственных размеров атомов «центры» метильных групп и анионных пунктов могут не оказаться друг над другом. Поэтому расстояния анионных центров ХР на схеме (рис. 2а) несколько отличаются от общепринятых значений. Замена метильных групп этильными у бис-триалкиламмониевых соединений приводит к увеличению молекул в растворе на 1,3—2,2А [6, 17]. И не случайно, что среди веществ с шестью членами межчетвертичной цепи активнее те, у которых при азотах не метильные, а этильные радикалы [6, 9].

Экспериментальные данные показывают [9, 13, 24], что межкониная часть молекул также имеет немалое значение в активности соединений,

что вызвано не только ее участием в образовании общей конформации молекул, но и самостоятельным взаимодействием с неполярными и полярными участками рецепторов (рецептивная поверхность стереоспецифична). К тому же различные группировки, непосредственно примыкающие к катионной головке, могут по-разному «корректировать» геометрию головки и распределение заряда по ней, что в свою очередь окажет возвратное воздействие на эти группировки.

Наличие двух максимумов курареподобной активности у молекул $I-R_3N^+(CH_2)_nN^+R_3I^-$ с $n = 9, 10$ и $16-18$ при $R = -CH_3$ и одного максимума с $n = 15-17$ при $R = -C_2H_5$ (здесь экспериментальные данные неполные) [6, 9] хорошо согласуется с приведенной схемой. Они взаимодействуют с рецепторами по типу АВ (С—10), АС и ВС (С—16). Не ярко выраженный минимум активности между двумя расплывчатыми максимумами у полиметилена-бис-триалкиламмониевых соединений можно объяснить гибкостью молекул и функциональных групп ХР. Данные о физиологической активности соединений показывают, что молекулы со структурой С—16 эффективнее тормозят нервно-мышечную передачу, чем молекулы С—10 [6, 9]. На самом деле, взаимодействия по типу АС и ВС (рис. 2а) лучше блокируют поры, чем АВ. К тому же на одну молекулу, взаимодействующую по типу АС или ВС, приходится две поры. АВ и АА'—по одной. Из них АВ и АС асимметричны, а ВС и АА'—симметричны.

Большая курареподобная активность вместе с наличием десятичленной межчетвертичной цепи у тубокурарина [9] на первый взгляд отвечает ожиданиям. Однако Эренпрайс считает [16], что расстояние $N_1...N_2$ равно не $14,0-15,0\text{Å}$, а только $\sim 7,0\text{Å}$. Видимо, расстояние между контактирующими с ХР метильными группами близко $7,0\text{Å}$. Тогда активность тубокурарина объясняется просто АА' взаимодействием (рис. 2а).

Низкая парализующая активность пента- и гексаметония [9], несмотря на приблизительную соразмерность межазотных цепей расстоянию АА', можно объяснить отталкиванием катионных головок молекул от положительных полюсов a и a' диполей эстерофильных групп. С укорочением или удлинением молекул активность растет, видимо, за счет удаления катионных головок от эстерофильных групп ab и $a'b'$. Кроме того, маленькие молекулы через постсинаптическую мембрану могут проникнуть в цитоплазму, а большие, начиная с гептаметония,— контактировать с ХР и по АВ.

Курареподобные активности других бис-четвертичных аммониевых и вообще полиониевых соединений, включая простые и сложные эфиры ароматических и неароматических гетероциклов (ониевые атомы в циклах), также неплохо объясняются по новой схеме. Ароматические гетероциклические соединения менее активны, чем насыщенные, что у шестичленных гетероциклов выражено ярче пятичленных [9]. И это понятно, из-за плоскостности ароматических колец подход гетероатома к

рецепторам затруднен, а из насыщенных гетероциклов нарушение копланарности атомов у шестичленных колец выражено сильнее, чем у пятичленных [3]; метильная группа у гетероатома усиливает активность.

Моночетвертичные аммониевые соединения имеют свои особенности. При замене одного из метильных радикалов в ионе тетраметиламмония более длинными курареподобная и миметическая активность сначала падает, затем начинает расти и доходит до максимума у амил-, гексил-производных [9]. Дальнейшее удлинение цепи приводит к падению активности.

Когда молекула соразмерна или приблизительно соразмерна с молекулой АХ, то она (в отличие от АХ, который взаимодействует только по типу В—ba) может взаимодействовать и по В—ba, и по AA', и по А—ab, причем в каждом из этих случаев на соответствующем расстоянии длинной алкильной цепи инициируется диполь, благоприятствующий этому взаимодействию. Комплексы молекула—В—ba вызывают миметическую, а молекула—AA' и молекула—А—ab—литическую активность. Постоянный дипольный момент в «хвосте» молекул в зависимости от его положения и направления, а также типа взаимодействия может либо усилить, либо ослабить комплексообразование. У ионов $(\text{CH}_3)_3\text{NC}_2\text{H}_5^+$, $(\text{CH}_3)_3\text{NC}_3\text{H}_7^+$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}^+$, $(\text{C}_3\text{H}_7)_4\text{N}^+$ и т. д. и блокирующая, и стимулирующая активности выражены слабо [9] в результате уменьшения сил комплексообразования и конформационных изменений анионных центров ХР, из-за уменьшения положительного заряда на наружных метильных группах, увеличения расстояния N (молекула)... А(ХР) и невозможности образования комплексов типа В—ba и AA'. При росте R в $(\text{CH}_3)_3\text{NR}^+$ больше гексильного начинает сказываться тепловое движение «хвоста», с одной стороны, и экранизация пор в мембране при образовании любого двухточечного комплекса с ХР—с другой.

Катастрофическое падение миметической активности АХ при постепенной замене метильных групп головки атомами водорода [13] можно объяснить следующим. У атома N при N⁺ положительный заряд будет значительно больше, чем у метильных групп, к тому же он стоит несравненно ближе к N⁺, чем водороды метильных групп. Поэтому взаимодействие катионных головок $(\text{CH}_3)_2\text{HN}^+—\text{CH}_2—\text{CH}_2—\text{OCO}—\text{CH}_3$ и $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+—\text{CH}_2—\text{CH}_2—\text{OCO}—\text{CH}_3$ с анионными центрами ХР осуществится не иначе как через атомы водорода, в результате чего молекулы как бы укорачиваются $[(R_{\text{CH}_3} + d_{\text{C-N}}) - (R_{\text{H}} + d_{\text{H-N}})] = (2,00 + 1,50) - (1,17 + 1,03) = \sim 1,30\text{A}$, где R_{CH_3} и R_{H} —вандерваальсовские радиусы метильной группы и атома водорода, а $d_{\text{C-N}}$ и $d_{\text{H-N}}$ —стандартные длины соответствующих связей [22]], и нарушается адекватность молекул с эстерофильной частью ХР, где не могут происходить конформационные из-

менения стимулирующего действия. То же самое, но в большей степени относится к молекуле $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCO}-\text{CH}_3$.

Аналогичное явление происходит при постепенном замещении метильных групп головки АХ этильными [6]: из-за уменьшения электронной плотности на наружных метильных группах и их удаления от четвертичного азота ослабляется взаимодействие—головка (молекула)—анионный участок (ХР), молекулы удлиняются, нарушается адекватность сложноэфирной (молекула) и эстерофильной (ХР) частей. В результате (по сравнению с действием АХ) происходит частичное сужение поры с четырех сторон (рис. 2), что вполне достаточно для ее экранизации ионам металлов. Такую же трактовку можно дать молекулам, где ацетилхолиновый азот заменен более объемистыми атомами—фосфором и серой.

Процессы в организме очень сложны и многообразны, поэтому приведенная схема не может отвечать на многие поставленные фармакологией вопросы. Она является лишь статической вероятной моделью ХР, полуколичественным приближением, следовательно, может быть только далеким и слабым отражением действительности. Чтобы определить строение функционирующих рецепторов, можно плодотворно использовать химико-фармакологический и другие методы исследования, но только на основе знания реальной конформации молекул.

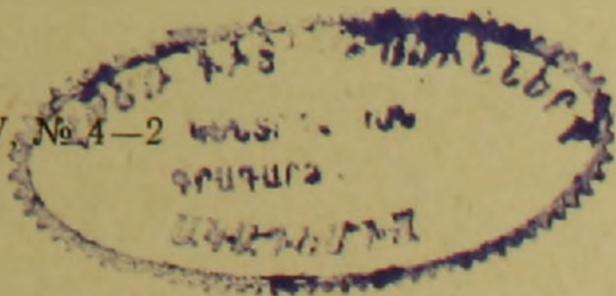
Надо подчеркнуть, что к комплексу свойств соединений в немалой мере причастны химические изменения молекул в организме (гидролиз холинэстеразами, кватернизация аминов и т. д.), диссоциация, растворимость, диффузия веществ и т. д.

Из вышеизложенного следует, что предлагаемая схема ХР лучше существующих объясняет физиологические активности органических соединений и имеет ряд преимуществ.

Дает наглядное представление о механизме прохождения ионов металлов через постсинаптическую мембрану и торможения их проницаемости. Показывает, что рецептивное явление можно трактовать не иначе, как только через конформационно-зарядные изменения как анионных, так и эстерофильных участков ХР. Предполагает, что поры в постсинаптической мембране всегда существуют, но в «спокойном» состоянии (в отсутствии действия стимулирующих реагентов) они экранированы для ионов металлов функциональными группами анионных и эстерофильных участков ХР. Разнообразие физиологического действия препаратов объясняется многообразием взаимодействия их молекул с рецептивной поверхностью. Объясняет физиологические активности всех соединений, которые более или менее удачно трактуются по существующим схемам, и многих других—необъяснимых по ним.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 29.XI 1971 г.



Հ. Լ. ԱՎՈՅԱՆ, Ա. Ն. ԱՎԵՏԻՅԱՆ, Է. Ռ. ԱՌԱՔԵԼՈՎԱ

ԽՈՒՐՆՈՒՅՆՊՏՈՐՆԵՐԻ ՎՐԱ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԵՐԻ
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄՈՒԿՆՈՒՄՆԵՐ ՄԵԽԱՆԻԶՄԻ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ելնելով օրգանական միացությունների ֆիզիոլոգիական ակտիվության մասին գրականության տվյալներից, դուրս է բերված բարձրագույն ողնաշարավորների մկանների բջիջների պոստսինապտիկ թաղանթի վրա խոլինոսեպտորների փոխադարձ դասավորության հավանական մոդել:

Այս մոդելը եղածներից տարբերվում է նրանով, որ՝ պարզ պատկերացում է տալիս պոստսինապտիկ թաղանթով մետաղների իոնների անցման և արգելակման մեխանիզմի մասին, ուստի պոստսինապտիկ թաղանթները բացատրում է որպես ուստի պոստսինապտիկ թաղանթի անհոնային և թե՛ էստերոֆիլ մասերի կոնֆորմացիոն-լիցքային փոփոխությունների արդյունք, ենթադրվում է, որ անցքերը պոստսինապտիկ թաղանթի վրա կան մշտապես, միայն մինչև մեդիատորների և նման նյութերի մուկուլյունների հետ փոխազդեցությունը նրանք անանցանելի են մետաղների իոնների համար, նյութերի ֆիզիոլոգիական հատկությունների բազմազանությունը բացատրվում է ուստի պոստսինապտիկ թաղանթների հետ նրանց մուկուլյունների փոխազդեցության ձևերի բազմազանությամբ, բացատրում է շատ միացությունների ֆիզիոլոգիական հատկությունները, որոնք անբացատրելի են ուստի պոստսինապտիկ եղած սխեմաներով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бокий Г. Б. Кристаллохимия. Изд. МГУ, 1960.
2. Говырин В. А., Наумов В. А., Жоров Б. С., Гонобоблев Л. Н. Тезисы докладов научной конференции «Регуляторная функция биогенных аминов», 1—3 декабря 1970 г., Л.
3. Дашевский В. Г., Стручков Ю. Т., Авоян Р. Л. Кристаллохимия. Итоги науки, М., ВИНТИ, 1968.
4. Кабачник М. И. и др., Успехи химии, 39, 6, 1050, 1970.
5. Китайгородский А. И. Органическая кристаллохимия. М., 1955.
6. Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. Л., 1970.
7. Пасынский А. Г. Биофизическая химия. М., 1968.
8. Рыболовлев Р. С. Автореферат докт. дисс. I ЛМИ, 1963; Хромов-Борисов Н. В. В книге Фармакология и химия, 377, М., 1965.
9. Харкевич А. А. Фармакология курареподобных соединений. М., 1969.
10. Экклс Дж. Физиология синапсов. М., 1966.
11. Armstrong C. Nature, 211, 322 1966.
12. Bannister J., Whittaker V. P. Nature, 167, 605 (1951); Burgen A. S. V. Brit. J. Pharmacol., 25, 4 1965.
13. Barlow R. B. Introduction to chemical pharmacology. 2nd edit., London, 1964.
14. Barlow R. B. Biochem. Soc. Simpos., 19, 46 1960.
15. Canepa F. G., Pauling P., Sörum H. Nature, 210, 907, 1966; Sutor D. J. J. Chem. Soc., 1105 1963.
16. Ehrenpreis S. Georgetown Med. Bull., 16, 3, 148 1963.
17. Elworthy P. H. J. Pharm., 16, 375 1963.

18. *Ing H. R., Kordik P., Willams D. P. H. T.* Brit. J. Pharmacol. 7, 103 1952.
19. *Inouye A., Shinagawa J., Takaishi J.* Arch. Int. Pharmacodyn., 145, 546 1963.
20. *Jellinek F.* Acta Cryst., 10, 277 1957.
21. *Khromov-Borisov N. V., Michelson M. J.* Pharmacol. Review., 18, 3, 1051 1966.
22. *Pauling L.* Nature of Chemical Bond. 3rd edit., 1960.
23. *Sörum H.* Acta Chem. Scand., 13, 2, 345 1959; *Culvenor C. C. J., Norman S. H.* Chem. Commun., 15, 537 1966.
24. *Sundaralingam M.* Nature, 217, 35 1968.
25. *Waser P. G.* In: Curare and Curare-like Agents, Amsterdam, 219, 1959; J. Pharm. Pharmacol., 12, 577 1960; In: Enzymes and Drug Action, London, 206, 1962; Actualites Pharmacologiques. Ser. 16, 169 1963.