

Р. Л. АВОЯН

КОНФОРМАЦИЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЛЕКУЛ

IV. ВЕРОЯТНАЯ СТРУКТУРА «С-6» ВЗАИМНОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ АНИОННЫХ ПУНКТОВ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ, НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ БИС- АММОННИЕВЫЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

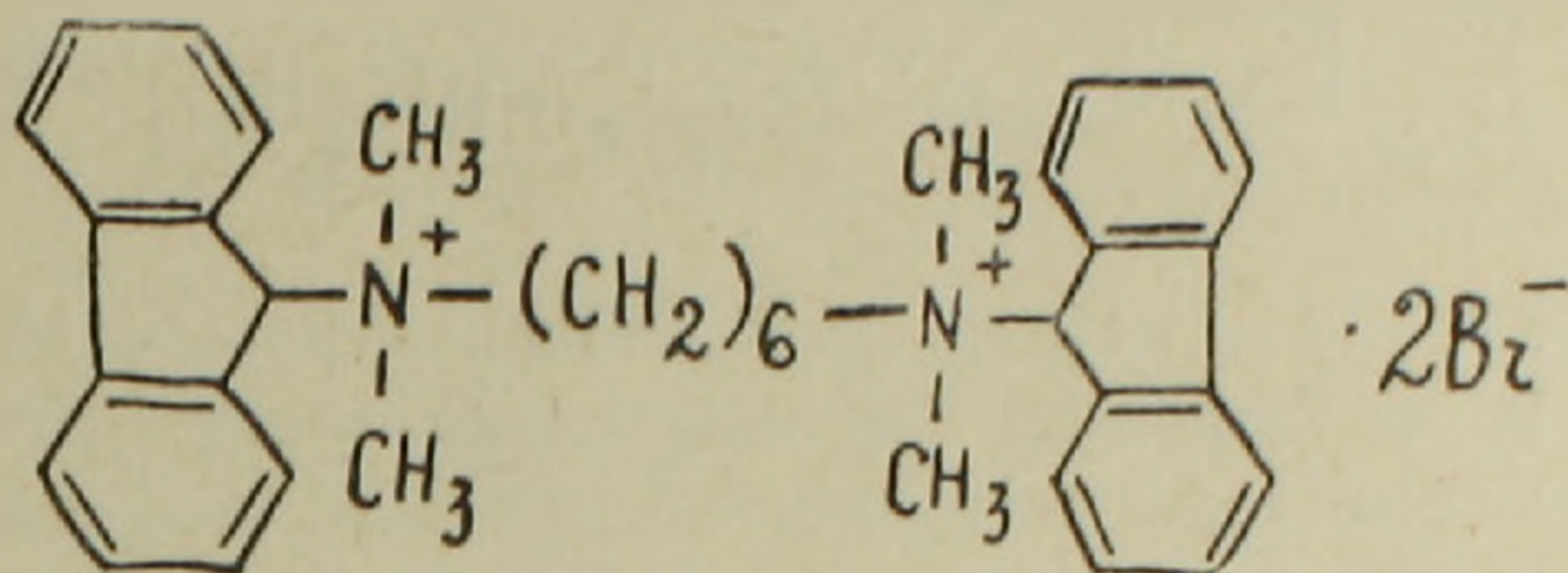
С помощью предложенной нами схемы холинорецепторов (ХР) скелетных мышц высших позвоночных трактуется физиологическая активность таких бис-четвертичных аммониевых соединений, внутримолекулярные расстояния $N^+ \dots N^+$ которых близки к реальным расстояниям в молекулах пентаметония и гексаметония. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что ХР обладают также структурой «С-6».

Обычно, когда речь идет об активности бис-аммониевых миорелаксантов, особо подчеркиваются вещества со структурами «С-10» и «С-16» или близкие им, поскольку в ряду полиметониевых соединений регистрируется только два максимума активности [3]. Соединения, у которых внутримолекулярное расстояние $N^+ \dots N^+$ существенно короче расстояния в молекуле декаметония и которые обладают сильной кураризирующей активностью, пока «не заслужили» пристального внимания исследователей. О них говорят вскользь, как бы о «нарушителях» стройных схем взаимного расположения ХР скелетных мышц высших позвоночных, активность которых иногда получает ту или иную частную трактовку [2—4].

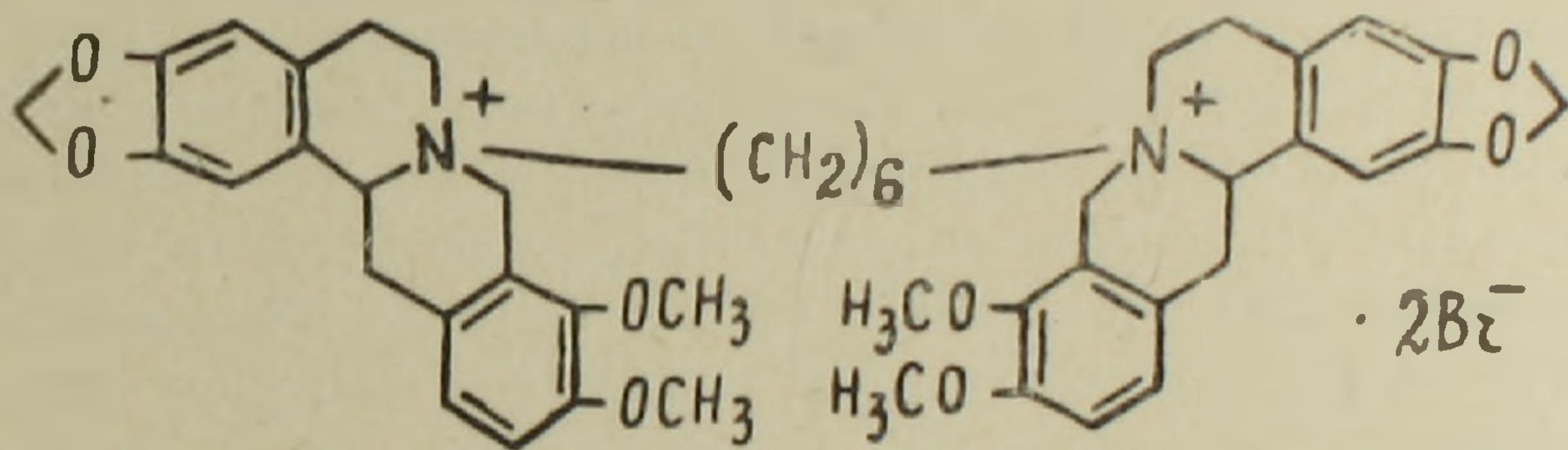
Исследования по бис-триметиламмониевым полиметиленовым соединениям $(CH_3)_3N^+ - (CH_2)_n - N^+ (CH_3)_3 \cdot 2X^-$ показали, что пента- ($n=5$) и гексаметоний ($n=6$) являются миорелаксантами конкурентного характера со слабовыраженной блокирующей активностью [22]. Удлинение или укорачивание межчетвертичной цепи приводит к росту парализующей активности, но падению конкурентного характера. По два соединения до пентаметония ($n=3,4$) и после гексаметония ($n=7,8$) являются как бы переходными между деполяризующими и недеполяризующими миорелаксантами, тогда как диметоний ($n=2$) и понаметоний ($n=9$) ярко выраженные деполяризующие соединения декаметониевого типа [24]. Вычисленные расстояния $N^+ \dots N^+$ и $CH_3(N^+) \dots (N^+)CH_3$ (с анионными группами ХР контактируют концевые метильные или другие группы при четвертичных азотах [1, 19]) пента- и гексаметония с помощью стандартных геометрических параметров [23], при условии вытя-

нутости молекул, равны соответственно 7,5; 9,9А и 8,8; 11,2А (рентгено-структурное исследование дало 7,47; 9,75А для пентаметония [9] и 8,80; 11,18А для гексаметония [21]). Этими же или близкими значениями характеризуются межчетвертичные цепи нижеприведенных соединений, которые, однако, в противовес пента- и гексаметонию проявляют значительную курареподобную активность.

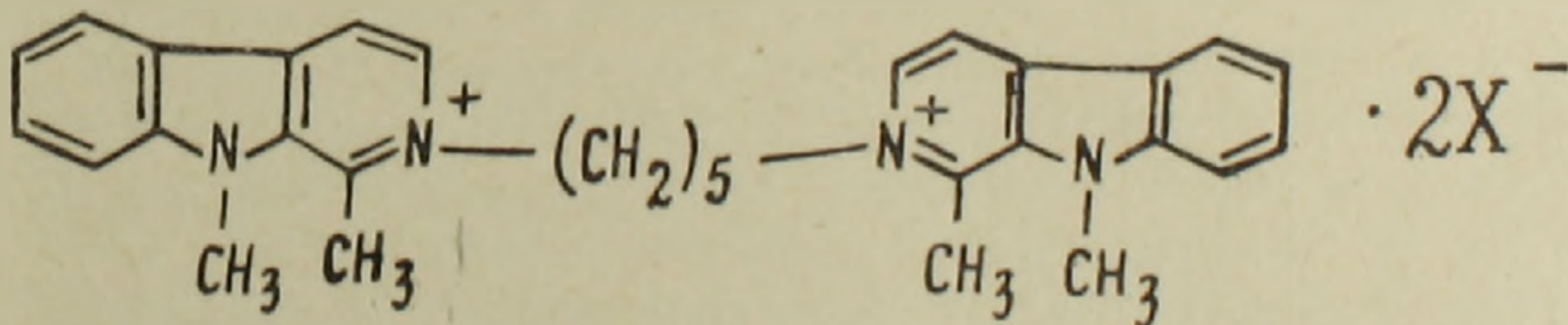
Препарат милаксен (гексафлуорениум) обладает большой курареподобной [10], а также антихолинэстеразной активностью [14].



Вычисленное расстояние $\text{CH}_3(\text{N}) \dots (\text{N})\text{CH}_3$ совпадает с гексаметонием (литературное значение $\text{N}^+ \dots \text{N}^+$ равно 9,0А [11]). Почти тем же расстоянием $[\text{CH}_2(\text{N}) \dots (\text{N})\text{CH}_2]$ характеризуется бис-тетрагидроберберциновое производное с сильным кураризирующим действием.



Доза 0,5 мг/кг достаточна для полного угнетения нервно-мышечной передачи у собаки. Такой же дозой характеризуется соединение из сим-



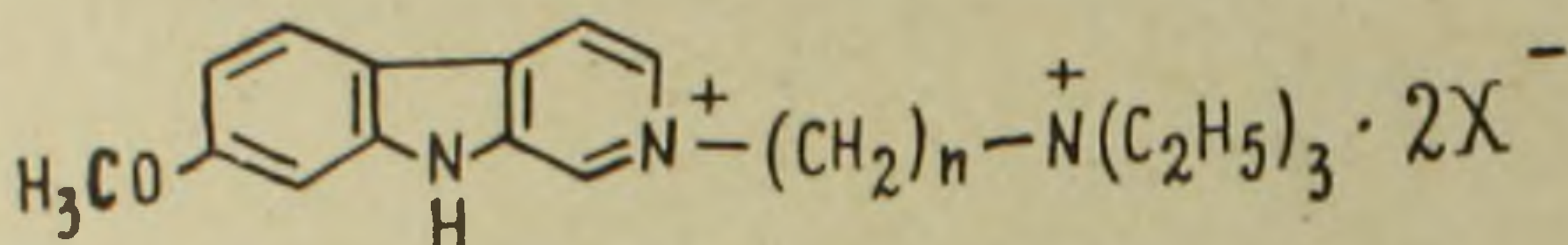
метричных производных β-карболина. У него вычисленное расстояние $\text{CH}_3(\text{N}) \dots (\text{N})\text{CH}_3$ равно ~10,0А. Его соли проявляют блокирующую активность типа d-тубокурарин-хлорида [16].

В ряду бис-атропининовых соединений пента- [20] и гексапроизводное [12] также обладают значительной конкурентной блокирующей активностью.

К числу сильных недеполяризующих миорелаксантов относится N,N'-м-фенилендиметил-бис(3-фенилацетокситропаний бромид), который в 4—5 раз превосходит d-тубокурарин-хлорид в опытах на кошке

[17]. Вычисленные расстояния $\text{N}^+ \dots \text{N}^+$ и $\text{CH}_3(\text{N}^+) \dots (\text{N}^+)\text{CH}_3$ (6,4; 8,9Å) являются наименьшими из вышеперечисленных. Когда атомы N^+ разделены гексаметиленовой цепью, то активность падает и становится соразмерной с d-тубокурарин-хлоридом.

Расстояния $\text{N}^+ \dots \text{N}^+$ и $\text{N}^+ \dots (\text{N}^+)\text{CH}_3$ в соединениях с $n=3$ (5,0;



7,5Å) и $n=4$ (6,2; 8,7Å), также проявляющих курареподобную активность [5], еще более укорочены (предполагается, что молекулы с рецепторами контактируют через четвертичный гетероциклический азот и концевую метильную группу этильного радикала при втором четвертичном азоте).

d-Тубокурарин-хлорид является классическим недеполяризующим миорелаксантом (кролик: склонение головы при внутривенном введении 0,15 мг/кг; кошка: угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу при дозе 0,12—0,20 мг/кг [4]), антагонистами которого являются прозерин и эдрофоний. В 1970 г. было установлено, что d-тубокурарин является моноквaternарным соединением, однако при pH крови третичный атом азота ионизован, и молекула обладает двумя катионными головками [6]. Хотя межазотная цепь у него состоит из десяти членов (как у декаметония и дитилина), тем не менее считается, что ее длина равняется не 14,0—15,0Å, а только $\sim 7,0\text{Å}$ [13]. Определение молекулярной структуры С-курарина (калабаш) показало, что расстояние четвертичных азотов в молекуле 8,50Å [18] почти совпадает с расстоянием $\text{N}^+ \dots \text{N}^+ = 8,80\text{Å}$ гексаметония [21].

Расстояния $\text{CH}_3(\text{N}^+) \dots (\text{N}^+)\text{CH}_3$ у пента- и гексаметония, видимо, близки к кратчайшему межкатионному расстоянию ХР ($\sim 11,0\text{Å}$ [1]). Поэтому они будут контактировать с ХР исключительно по В...В' (рис.), проявляя слабую недеполяризующую активность. Это наводит на мысль, что у ХР существует ион-дипольное притяжение типа В...ab. Фиксируясь в пунктах В и В', катионные головки могут сильно оттолкнуться от полюсов а и а'.

Диметоний с ХР будет контактировать, видимо, исключительно по А...b, что приведет к некоторому расширению постсинаптических пор. Однако такое взаимодействие не будет устойчивым из-за отталкивания положительным полюсом а диполя ab катионной головки в пункте b. Поэтому недеполяризующая активность диметония [24] только в два раза превышает активность тетраметиламмония [7, 8]. Не исключено также вхождение молекул диметония в цитоплазму, что согласуется с малой дозой, вызывающей боковое положение у мышей [24]. Триметоний и тетраметоний с ХР будут контактировать двояко, по А...b и В...В'.

Эти контакты не будут устойчивыми из-за неполного соответствия внутримолекулярных расстояний $(\text{CH}_3(\text{N}) \dots (\text{N})\text{CH}_3)$ расстояниям $\text{A} \dots \text{b}$ (особенно у тетраметония) и $\text{B} \dots \text{B}'$ (особенно у триметония) и отталкивания молекул полюсами α , α' при контакте $\text{B} \dots \text{B}'$ (рис.). Взаимодействия $\text{A} \dots \text{b}$ приведут к некоторому расширению пор, а $\text{B} \dots \text{B}'$ — к их закупорке. Поэтому эти соединения проявляют смешанную и в то же время слабую активность [24]. Гепта- и октаметоний взаимодействуют по $\text{B} \dots \text{B}'$ и $\text{A} \dots \text{B}$. К неустойчивости контакта $\text{B} \dots \text{B}'$ прибавится и то, что у молекул этих соединений расстояния $\text{CH}_3(\text{N}) \dots$

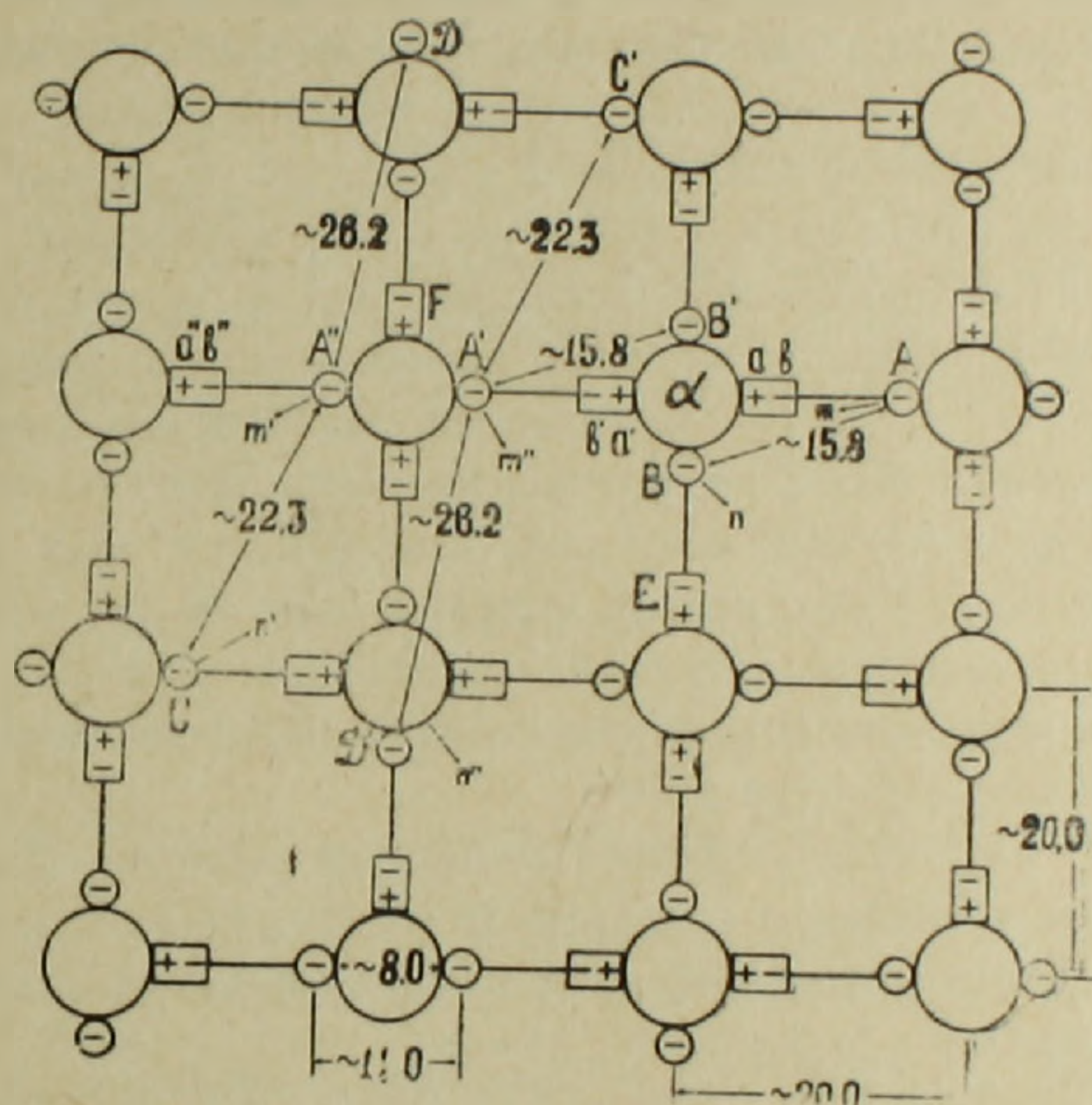


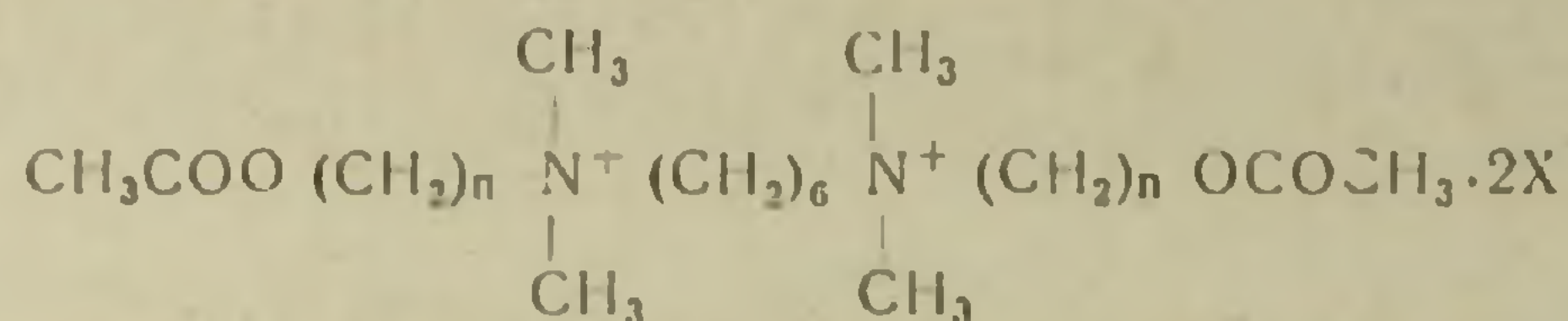
Схема никотиновых холинорецепторов скелетных мышц высших позвоночных (расстояния в Å).

$(\text{N})\text{CH}_3$ ($\sim 12,4$ и $\sim 13,7\text{Å}$) существенно больше расстояния $\text{B} \dots \text{B}'$, и меньше $\text{A} \dots \text{B}$. Контакт по $\text{B} \dots \text{B}'$ закрывает пору, а $\text{A} \dots \text{B}$ — расширяет ее. Следовательно, естественно, что гепта- и октаметоний являются слабыми миорелаксантами со смешанным характером действия. В случае нонаметония и декаметония взаимодействие с ХР происходит исключительно по $\text{A} \dots \text{B}$.

«Утяжеление» катионных головок различными функциональными группами может привести к росту липофильности соединений, к фиксации этих групп на специфических или неспецифических частях ХР и стабилизации комплексов молекула—ХР, т. е. к росту их активности по сравнению с пента- и гексаметонием. Возможно, именно это явление имеет место с упомянутыми выше физиологически активными соединениями и является причиной нечетко выраженного максимума активности молекул со структурой «С-6». Взаимодействия могут носить кулонов-

ский и вандерваальсовский характер. Не исключено в соответствующих случаях также образование водородных связей.

Исходя из схемы ХР (рис.), можно полагать, что соединения



с $n=2, 3, 4$ должны проявлять высокую активность, ибо их молекулы только со специфическими частями ХР будут контактировать в четырех пунктах (например, М, А, А', N).

Данное сообщение не преследует цели собрать все активные бис-четвертичные аммониевые соединения с длиной межчетвертичной цепи в 5 и 6 атомов. Здесь иллюстрируется только несколько наиболее активных солей, указывающих на существование структуры «С-6» анионных пунктов ХР скелетных мышц наряду со структурами «С-10» и «С-16». Конечно, ХР, аналогично двумерной кристаллической решетке, обладают бесчисленными структурами, из которых наиболее значимыми можно считать «С-6», «С-10» и «С-16». Собственно, затянувшийся максимум активности, именуемый «С-16», вероятно, на самом деле является результатом слияния двух максимумов—«~С-14» (А'В) и «~С-18» (АF)—(рис.) и в зависимости от строения молекул один из них может оказаться больше другого, а результирующий максимум будет нефиксированным. В дальнейшем экспериментально будут выявлены новые, быть может немаловажные, структуры ХР.

Из вышензложенного вытекают некоторые выводы. Бис-четвертичные аммониевые соединения с длиной межчетвертичной цепи в $\sim 7,0$ — $9,0\text{\AA}$ в общем обладают выраженной кураризирующей активностью. Расстояния $\text{H}_3\text{C}(\text{N}) \dots (\text{N})\text{CH}_3$ в $\sim 9,0$ — $11,0\text{\AA}$ у приведенных соединений близки к ближайшему межанионному расстоянию ($\sim 11,0\text{\AA}$) в предложенной нами схеме ХР скелетных мышц. Поэтому они нарушают передачу нервно-мышечного возбуждения в результате блокады пор в постсинаптической мембране путем взаимодействия двух «катионных головок» с ближайшими анионными группами вокруг этих пор. Следовательно, эти соединения должны проявлять активность недеполяризующего характера (тип d-тубокурарин-хлорида).

Таким образом, ХР скелетных мышц, аналогично ХР вегетативных ганглиев [2, 15, 19], вероятно, обладают также структурой «С-6».

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

Поступило 26.XII 1972 г.

2. 1. ԱՎՈՅԱՆ

ՄՈԼԵԿՈՒԼՆԵՐԻ ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻԱՆ ԵՎ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ:

IV. ԽՈՒՆՈՒՅՆՊՏՈՐՆԵՐԻ ԱՆԻՈՆԱՅԻՆ ԿՆՏՆԵՐԻ ՓՈԽԱԴԱՐՁ

ԴԱՍԱՎՈՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՎԱՆԱԿԱՆ «C-6» ԿԱՌՈՒՑՎԱՄՔԸ:

ԶԴԵՊՈԼԱՐԱՅՆՈՂ ԲԻՍ-ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ՄԻՈՒՆԵԼԱՔՍԱՆՏՆԵՐ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Բարձրագույն ողնաշարավորների կմախքամկանների խոլինոսեպտորների սխեմայի ռեցեպտյամբ բացատրվում է այնպիսի բիս-չորրորդային ամոնիումային միացությունների ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը, որոնց ներմուծելույն $\overset{+}{N} \dots \overset{+}{N}$ հեռավորությունները մոտ են իրական հեռավորություններին պենտամեթոնիումի և հեքսամեթոնիումի մոլեկուլներում: Նշվում է այդ աղերի կուռարեցնող ակտիվության չղեկադրացնող բնույթը: Գրականության տվյալների հիման վրա ենթադրվում է, որ խոլինոսեպտորների անիոնային կետերն ունեն նաև «C-6» կառուցվածքային տիպի փոխադարձ դա-սավորություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авоян Р. Л., Аветисян А. А., Аракелова Э. Р. Биологический журнал Армении, 25, 11, 1972.
2. Комиссаров И. В. Элементы теории рецепторов в молекулярной фармакологии. М., 1969.
3. Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. Л., 1970.
4. Харкевич Д. А. Фармакология курареподобных средств. М., 1969.
5. Харкевич Д. А. В кн.: Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения. Уч. записки Ин-та фармакологии и химиотерапии АМН СССР, М., 138, 1960.
6. Хромов-Борисов Н. В. Фармакология и токсикология, 5, 583, 1972.
7. Barlow R. B., Ing H. R. Nature, 161, 718, 1948.
8. Barlow R. B., Zoller A. Brit. J. Pharmacol., 23, 131, 1964.
9. Canepa F. G. Acta cryst., 16, 145, 1963.
10. Cavallito C. J., Arrowood J. G., O'Dell T. B. Anesthesiology, 17, 4, 547, 1956.
11. Cordaro V. F., Arrowood J. G. Curr. Res. Anesth., 34, 2, 112, 1955.
12. Eckfeld D. K. J. Pharmacol. exp. Therap., 126, 1, 21, 1959.
13. Ehrenpreis S. Georgetown Med. Bull., 16, 3, 148, 1963.
14. Foldes F. F., Hillmer N. R., Molloy R. E., Monte A. P. Anesthesiology, 21, 1, 50, 1960.
15. Gill E. W. Proc. Roy. Soc. ser. B, 150, 381, 1959.
16. Gray A. P., Splinner E. E., Cavallito C. J. J. Amer. Chem. Soc., 76, 2792, 1954.
17. Halning C. G., Johnston R. G. Brit. J. Pharmacol., 18, 275, 1962.
18. Jones N. D., Nowacki W. Chem. Commun., 13, 806, 1972.
19. Khromov-Borisov N. V., Michelson M. J. Pharmacol. Rev., 18, 3, 1051, 1966.
20. Kimura K. K., Unna K. R., Pfelffer C. C. Pharmacol. exp. Therap., 95, 2, 149, 1949.
21. Lonsdale K., Milledge H. J., Pant L. M. Acta Cryst., 19, 827, 1965.
22. Paton W. D. M., Zalmis J. E. Brit. J. Pharmacol., 4, 381, 1949.
23. Pauling L. Nature of Chemical Bond. 3-rd edition, 1960.
24. Thesleff S., Unna K. R. J. Pharmacol. exp. Therap., 111, 99, 1954.