

3. Асатиани В. С. Ферментативные методы анализа. 262, М., 1969.
4. Мосолова Н. М., Горская Н. А., Шольц К. Ф., Котельникова А. В. Методы современной биохимии. 45, М., 1975.
5. Мкртчян С. Л., Арцруни Г. Г. Биолог. ж. Армения, 31, 750, 1978.
6. Худавердян Д. П., Арцруни Г. Г., Тер-Маркосян А. С., Ойсепян Р. С. Бюлл. эксп. биологии и медицины, 97, 301, 1981.
7. Скулачев В. П. Трансформация энергии в биомембранах. М., 1972.
8. Caswell A. H., Hutchison J. D. Fed. Proc., 30, 1281, 1971.
9. Drahotu Z., Carafolt E., Rosst C. S., Gamble R. L., Lehninger A. L. J. Bio Chem., 240, 2712, 1965.
10. Engstrom A. W., DeLula H. P. Biochem., 3, 379, 1964.
11. Lowry O. H., Rosenbrough G. N., Farr A. L., Randall R. J. Biol. Chem., 193, 265, 1951.
12. Mitchell P. Biol. Rev., 41, 449, 1966.

«Биолог. ж. Армения», т. XXXVIII, № 1, 1985

УДК 615:11.23.211.212

КОНСТРУИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Э. В. ВЛАСЕНКО

Приведены данные обзорного характера о роли атома азота, соединенного углеводородным мостиком с ароматической фенильной группой («тираминный фрагмент»), ответственного за связывание с опиоидной рецепторной системой. Выдвинуто предположение об участии карбонильной группы в качестве вспомогательной функции в субстрат-рецепторном взаимодействии. Введение в состав молекулы вещества «тираминового фрагмента» и карбонильной группы может служить предпосылкой создания новых эффективных наркотических анальгетиков, противонаркотических и местноанестезирующих средств.

Ключевые слова: «тираминный фрагмент», карбонильная группа.

В основе современного подхода к проблеме изыскания эффективных соединений направленного действия лежит поиск определенных фрагментов молекулы с ограниченными конформационными возможностями. Наличие последних, выполняющих функцию «жестких» участков в молекуле субстрата, способствует пространственному соответствию (комплементарности) молекулы к рецепторной системе [16, 25]. На основании существующего в настоящее время представления о субстрат-рецепторном взаимодействии [2, 3, 20, 27, 40, 41, 52, 53, 59, 63, 67], предполагается, что ответственными структурами за реализацию обезболивающего действия наркотических анальгетиков является атом азота, соединенный углеводородной цепью с ароматическим фенильным радикалом [26, 38]. В последние годы было высказано предположение, что эти фрагменты, находящиеся в строго определенной конформации,

участвуют не только в анальгетическом, но и в антагонистическом типе фармакологического действия [6]. Присутствие этих элементов в составе «анестезиофорной» группировки, как полагают, связано с развитием местноанестезирующего [17] и общенаркотизирующего [31] действия.

Исходя из тех же принципов, мы не исключаем, что в субстрат-рецепторном взаимодействии принимает участие и карбонильная группа, отражающая количественное выражение биологического ответа.

При рассмотрении структур некоторых лекарственных средств анальгетического и противонаркотического действия (рис. 1) обращает

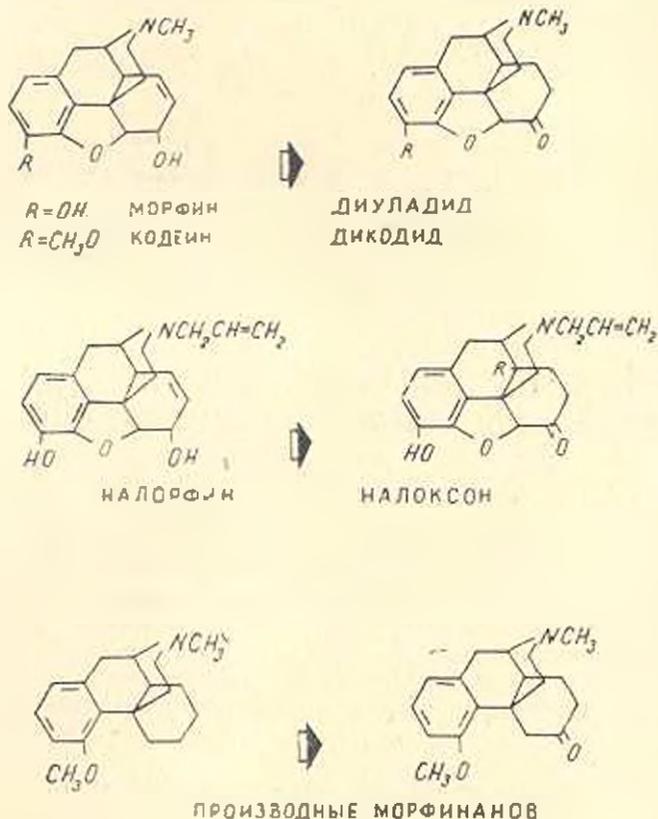


Рис. 1. Сравнительное усиление биологической активности (указано стрелкой) у соединений, содержащих карбонильную группу.

внимание отсутствие карбонильной группы в молекуле морфина, кодеина, налофина, производных морфина. В то же время идентичные по строению химические вещества с карбонильной группой по анальгетической активности превосходят морфин (диуладид), анальгетическому и противокашлевому действию — кодеин (дикодид), противонаркотическому эффекту — налорфин (налоксон), анальгетической активности — соответствующий производный морфина.

При сравнении фармакологической активности морфина и некоторых его модифицированных производных, содержащих карбонильную группу, также выявляется различие количественного характера. Воз-

можно, это одна из причин того, что морфин как анальгетик почти на два порядка уступает в активности обезболивающего действия фентанилу в ряду его производных [4, 8, 22, 35, 49, 69]. К тому же он не обладает высокой местноанестезирующей активностью. Наркотические анальгетики промедол, лидол и другие [14, 15, 19], содержащие в структуре карбонильную группу, отличаются эффективностью местноанестезирующего действия (рис. 2), сохранившейся и у противонаркотического средства налоксона [29, 30].

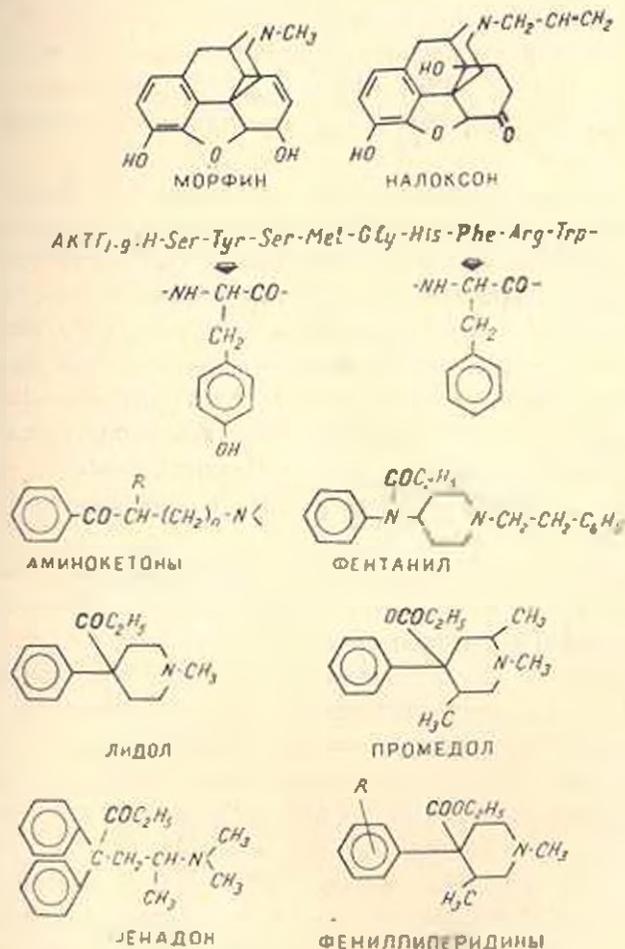


Рис. 2. Химические структуры ряда фармакологических средств. Выделена карбонильная группа.

Возможно, функциональное значение карбонильной группы как вспомогательного фактора во взаимодействии с рецепторной системой проявляется в следующих случаях: анальгетического—7α-аланил—4,5α-эпоксиморфина—6 [42], никоморфина [46], производных 14-арилгидрокси-аминна) кодеина [60], некоторых производных морфина [37]; «смешанного», агонист-антагонистического—производных 14-метоксиморфина [34], TR 5109 [36], кодорфина [45] и других [54]; противонаркотического—S-20682 [32], калтрексона. Ряд произ-

водных бензодиазепинов, обладающих опиоидной активностью—тифлюдом, флюнитрозелам [39, 50, 58]—также содержат карбонильную группу. Некоторые фармакологические анализаторы, обладающие определенной афинностью к опиоидной рецепторной системе, имеют в своей структуре карбонильную группу: арилизидо-14-аминоморфинаны [56], феналтрексон (β -FNA) [68], соединение RX 336-M [23], производные 4-минобензенацетамидов [66] и другие [55].

Анализ химических веществ с иной организацией структурных элементов в молекуле, как, например, в классе пептидов, показал, что установленная здесь анальгетическая активность [28, 33, 64], возможно, связана с присутствием в молекуле «тираминового фрагмента». Некоторые участки АКГГ₂₋₃ [70], АКГГ₁₋₂₁ [21], соединение с дивалентным заместителем [61, 65] обладают противонаркотической активностью.

Далее, в классе аминокетонов, соединений с широким спектром фармакологического, в том числе и местноанестезирующего [12], действия выявлена высокая анальгетическая активность—фенадон [11]. Сочетание в структуре соединений «тираминового фрагмента» и карбонильной группы, с одной стороны, а также наличие местноанестезирующих и анальгезирующих свойств—с другой, позволили предположить, а в дальнейшем и выявить у них противонаркотическую активность [1]. Такой подход позволит изыскать биологически активные соединения анальгетического, противонаркотического и местноанестезирующего типа действия, применяемые в анестезиологической практике.

Как справедливо отмечалось [18], не всегда может быть правильным суждение о функциональной пригодности тех или иных фрагментов, обеспечивающих высокое средство к рецепторной системе, только по исходным химическим элементам молекулы. Необходимы глубокие знания о взаимодействии субстрата с растворителем, энзимами и тканями организма, позволяющие конкретизировать наше представление о достижении субстратом клетки-мишени с рецепторной системой и образовании необходимых для «фармакофора» связей—водородных, электростатических, ионных и т. п. [5, 9, 24, 44, 48, 51]. Тем не менее лежащий в основе фундаментальных исследований способ «фрагментирования кодирования» [10] в состоянии в определенной мере прогнозировать наши возможности при создании новых биологически активных соединений.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна,
АН Армянской ССР

Поступило 13.VII 1984 г.

ԿԻՆՈՒՐԱՆՈՐԻՆ, ԱՅՏԻՎ, ԻՐԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԱՀՄԱՆՈՒՄԸ ԿՆՅԳԱՅԱՑՄԱՆ ՊՐԱԿՏԻԿԱՅԻ ՀԱՄԱՐ

Է. Վ. ՎԱՍԵՆՅԱՆ

Հոդվածում բերված են բնդհանրացնող աղյուսներ ֆենիլային խմբի և ազոտի ատոմի դերի մասին, որոնք պատասխանատու են նարկոտիկ անալգե-

տիկների, օպիոիդների հակադդիչների և տեղային անզգայացնող միացությունների դեղաբանական ազդեցության համար:

Ծնթադրություն է արված կարբոնիլ խմբի (CO) մասնակցության մասին՝ որպես օգնող մասնիկ սուբստրատ-ռեցեպտորային փոխազդեցության մեջ. նրա մոլեկուլի կազմում ֆենիլային, կարբոնիլային խմբերի և ազոտի առումի ենթամոծուցը կարող է ծառայել որպես նախադրյալ ուղղված ազդեցությամբ էնեսարանորեն ակտիվ նյութերի ստեղծման համար:

CONSTRUCTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMBINATIONS FOR ANESTHESIOLOGICAL PRACTICE

E. V. VLASSENKO

The review data mentioned in the paper point out the role of the phenyl group and of the nitrogen atom as being responsible for the pharmacological effect of narcotic analgesics, narcotic analgesics antagonists and local anesthetics. The participation of the carbonyl group as an auxiliary fragment in the substrate-receptor interaction is suggested. The introduction of phenyl and carbonyl groups and of a nitrogen atom in the molecule can serve as a prerequisite in the creation of biologically active compounds of a directed action.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Асхабабян А. Г., Геворгян Г. А., Дургарян Л. К., Власенко Э. В., Асхабабян Р. В., Тер-Захарян Ю. Э., Туманян А. Е., Акопян Н. А., Миджоян О. Л. Хим.-фарм. ж., 6, 691—697, 1984.
2. Белла Д. Д., Катанчи Ф., Сасси А. Эндорфины. 270—276, М., 1981.
3. Болтен Э. Э. Рецепторы клеточных мембран для лекарств и ядов. Междисциплинарный подход. 142—166, М., 1983.
4. Булагин В. М. Итоги науки и техники, 13, 101—184, 1982.
5. Вартамян М. Е., Лидерман Р. Р. Ж. неврол. и психиатр., 21, 519—529, 1978.
6. Вартамян Р. С. Арм. хим. ж., 3, 192—194, 1982.
7. Дойсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ, 69—89, М., 1964.
8. Дарбинян Т. М. Нейролептанальгезия, 3—11, М., 1969.
9. Дашевский В. Г. Хим.-фарм. ж., 6, 21—34, 1981.
10. Закусов В. В., Яснецов В. В. Фармакол. и токсикол., 1, 5—8, М., 1983.
11. Кругликова-Львова Р. Н. Мед. пром. СССР, 3, 38, 1956.
12. Кудрин А. Н., Воробьев В. Г. Амниокетоны, 99—148, М., 1970.
13. Ландау М. Ф. Молекулярные механизмы действия физиологически активных соединений. 106—125, М., 1981.
14. Машковский М. Д., Ищенко В. Н. Фармакол. и токсикол., 4, 11—13, 1952.
15. Мошер Г. Гетероциклические соединения. 480—528, М., 1953.
16. Никифорович Г. В., Галактионов С. Г., Чипенс Г. Н. Конформации пептидных биорегуляторов. 62—61, М., 1983.
17. Преображенский П. А., Гечкин Э. Н. Химия лекарственных веществ. 183—190, М., 1953.
18. Раевский О. А., Лукьянов Н. В., Мартынов И. В. Хим.-фарм. ж., 12, 1472—1476, 1983.
19. Созина М. Г. Фармакол. и токсикол., 1, 3—5, 1918.
20. Ariens E. J. Bull. et mem. Acad. Belg., 136, 1, 91—105, 1981.
21. Bertolini A., Poggioli R., Castelli M., Genedani S. Riv. farmacol. e ter., 10, 1, 85—94, 1979.

22. Van Bever W. F. M., Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L., Janssen P. A. J. *Arzneim.-Forsch.*, 26, 6, 1548-1551, 1976.
23. Cowan A. *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 40, 5, 1497-1501, 1981.
24. Dennis S. G. *Prog. Neuropsychopharmacol.*, 3, 2, 11-122, 1980.
25. Duax W. L., Smith G. D., Griffin J. F., Portoghese P. S. *Science* 220, 4385, 417-418, 1983.
26. Eddy N. B., May E. L. *Science*, 181, 4098, 407-417, 1973.
27. Feinberg A. P., Creese I., Snyder S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 11, 4215-4219, 1976.
28. Fournie-Zaluski M. C., Gucel G., Matigret B., Premilat S., Roques B. P. *Mol. Pharmacol.*, 29, 3, 484-491, 1981.
29. Frank G. B. *Arch. int. pharmacodyn. et ther.*, 217, 1, 4-17, 1975.
30. Frank G. B., Meruaha J. J. *Pharmacol. and exp. therap.*, 209, 3, 382-388, 1979.
31. Frank L. S. *Perspect. Biol. and med.*, 25, 2, 322-331, 1982.
32. Frege E., Hartung E., Schenk G. K. *Pharmacology*, 26, 2, 110-116, 1983.
33. Fukui K., Shioml H., Takagi H., Hayashi K., Kiso Y., Kitayama K. *Neuropharmacol.*, 22, 2, 191-196, 1983.
34. Ghosh A. C., Lavote R. L., Herlthy P., Howes J. F., Razdan R. K. *NIDA Res. Monogr. (pub. 1982)*, 41, 105-111, 1981.
35. Haigh J. C., Lee L. J., Schwelnsburg R. F. *J. wildl. Dis.*, 19, 2, 140-144, 1983.
36. Howes J. F., Osgood P. F., Razdan R. K., Moreno F., Castro F., Villareal J. *NIDA Res. Monogr.*, 27, 90-105, 1979.
37. Jacobson A. E., Schmidhammer H., Hsu E. L., Rozwadowska M. D., Atwell L., Brosil A., Aceto M. D., Harris L. S., Katz J. L. et al. *NIDA Res. Monogr. (pub. 1982)*, 41, 86-92, 1981.
38. Janssen P. A. J. *Narcotic Antagonists*, 109-111, 1974.
39. Kley H., Scheidemann U., Bering B., Müller W. E. *Eur. J. Pharmacol.*, 87, 4, 503-504, 1983.
40. Knoll J. *Opiate receptors and neurochemical correlates of pain*, 3-13, Budapest, 1979.
41. Kobylecki R. J., Carling R. W., Lord J. A. H., Smith C. F. C., Rane A. C. *J. Med. Chem.*, 25, 2, 116-120, 1982.
42. Kotte M. P., Leland L. L., Polozzi J. O., Howes J. F., Basquet A. R. *J. Med. Chem.*, 24, 12, 1445-1450, 1981.
43. Kramer M., Kling D., Walter P., Bormann B., Hempelmann G. *Anaesthesist*, 32, 6, 265-271, 1983.
44. Lee N. M., Smith A. P. *Life Sci.*, 26, 18, 1459-1464, 1980.
45. Lelling J. L., Evans J. V., Helms P. J., Everson B. A. *Drug. metal. Dispos.*, 19, 6, 642-653, 1982.
46. Lohbezon M. W., Van Rooy H. H., Van Wlynguarden J., Sordijn W. *Eur. J. Pharmacol.*, 82, 3-4, 207-211, 1982.
47. Loew G. H., Burt S. K., Hashimoto G. M. *NIDA Res. Monogr.*, 34, 399-405, 1980.
48. Morre M., Botgegrain R., Ranceel R. *Biomed. et pharmacother.*, 26, 6-7, 282-285, 1982.
49. Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L., Van Bever W. F. M., Janssen P. A. J. *Arzneim.-Forsch.*, 26, 8, 1551-1556, 1976.
50. Perez R., Silva P. *Arch. Med. Veat.*, 14, 1, 17-22, 1982.
51. Pert C. B., Snyder S. H. *Science*, 179, 4077, 1011-1014, 1973.
52. Pfeiffer A., Herz A. *Life Sci.*, 31, 12-13, 1355-1358, 1982.
53. Portoghese P. S. *J. Med. Chem.*, 8, 5, 609-615, 1965.
54. Portoghese P. S., Larson D. L., Sayre L. M., Fries D. S., Takemori A. E. *J. Med. Chem.*, 23, 3, 233-234, 1980.
55. Portoghese P. S., Ronstsvolle G., Larson D. L., Yim C. B., Sayre L. M., Takemori A. E. *Life Sci.*, 31, 12-13, 1263-1286, 1982.
56. Rance M. J., Kobylecki P. J., Lane A. C., Haldgate M. J., Burnard E. A. *Adv. Enclog. Exog. Opioids, Proc. Int. Max. Res., Conf.*, 12th, 408-410, 1981.
57. Robinson F. M. In: *Narcotic Antagonists*, 21-31, 1974.

58. Roemer D., Buesscher H. H., Hill R. C., Maurer R., Peichor T. J., Zeugner H., Benson W., Fluner E., Milkowski W., Thies P. W. *Nature*, 298, 5876, 759-760, 1982.
59. Sawynok J., Penky C., LaBella F. C. *Life Sci.*, 25, 19, 1621-1638, 1979.
60. Schwab L. S. *J. Med. Chem.*, 23, 6, 698-702, 1980.
61. Shaw J. S., Miller L., Turubull M. J., Gormley J. J., Morley J. S. *Life Sci.*, 31, 12-13, 1259-1262, 1982.
62. Simon E. J. 7th Congr. Pharmacol., 613, Paris, 1978.
63. Simon E. J. *Life Sci.*, 16, 12, 1795-1800, 1975.
64. Snyder S. H. *Scientific American*, T-3, 9, 1813, 4-56, 1977.
65. Sormley J. J., Morley J. S., Priestley T., Shaw J. S., Turubull M. J., Wheeler H. *Life Sci.*, 31, 12-13, 1263-1266, 1982.
66. Szmuszkowicz J., Van Voigtlander P. F. *J. Med. Chem.*, 25, 10, 1125-1126, 1982.
67. Takemori A. E., Ohi T., Nishiyama N. *J. Pharmacol. exp. therap.*, 180, 2, 261-265, 1973.
68. Ward S. J., Portoghese P. S., Takemori A. E. *Adv. Endog. Opioids, Proc. Int. Max. Res. Conf.*, 12th, 229-231, 1981.
69. Vinogradova N. D., Kuznetsov S. V., Monastenkova S. F., Predtechenskii M. B., Chigareva S. W. USSR SU 990.759, Otkrytiya, Izobret., Prom. Obroztisy, Tovarynye Znaki, 3, 109, 1983.
70. Zakusov V. V. in: Opiate receptors and neurochemical correlates of pain, 109-114. Budapest, 1979.

«Биолог. ж. Армения», т. XXXVIII, № 1, 1985

УДК 579.252

ФИЗИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕКОМБИНАНТНЫХ ПЛАЗМИД, НЕСУЩИХ РАПОН *argECBH* ХРОМОСОМЫ *ESCHERICHIA COLI* K-12

Н. Л. МЕТТ, А. В. КОЧИКЯН, А. Л. МЕТТ, М. З. АСТВАЦАТРЯН,
В. А. САКАНЯН

Осуществлено молекулярное клонирование генов *argECBH* *E. coli* K-12 на векторе pBR322. Построена рестрикционная карта плазмиды pALM1, несущей *Bam*HI-фрагмент со всеми генами биполярного оперона *argECBH*. С помощью различных рестриктаз получены делеционные мутанты плазмиды pALM1, сохранившие, по крайней мере, ген *argE*. Рекombинантные плазмиды характеризуются многокопийностью, способностью к амплификации и стабильностью в клетках *E. coli*. Отмечен «эффект дозы гена» по активности N-ацетилаорнитин деацетилазы (продукт гена *argE*) в экстрактах штамма *E. coli*, несущего рекомбинантную плазмиду.

Ключевые слова: гены *argECBH*, молекулярное клонирование, рестрикционная карта.

Аргининовый регулон *Escherichia coli* K-12 состоит из 10 генов, расположенных в разных местах хромосомы. Четыре гена представлены в виде биполярного оперона *argECBH*, в котором транскрипция генов *argE* и *argCBH* идет в противоположных направлениях с перекрывающегося регуляторного участка ДНК [4]. Транскрипция этих генов находится под контролем репрессора, кодируемого геном *argR*. В регу-