

КОНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АММОНИЕВЫХ И СУЛЬФОНИЕВЫХ СУБСТРАТОВ
С АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗОЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ

РОЗЕНГАРТ Е. В., ШЕСТАКОВА Н. Н.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
АН СССР, Ленинград

Методом молекулярной механики проведен теоретический конформационный анализ с расчетом всех устойчивых конформаций 9 субстратов АХЭ, аналогов АХ и ацетилхохолина (АГХ) с различной структурой оиевой группировки. На основании анализа конформационно-функциональных отношений в группе триалкиламмониевых соединений в отличие от ранее изученных триметиламмониевых аналогов АХ [1] показано, что потенциально продуктивными для гидролиза под действием АХЭ могут быть не только *транс-транс* конформеры по фрагменту молекулы С(О)—О—

С—С—N. Впервые осуществлен расчет всех устойчивых конформеров сульфониевых аналогов АХ и АГХ. На основании квантовохимических расчетов методом ППДП/2 сделано заключение, что различия в распределении электронных плотностей на атомах в молекулах АХ и его диметил- и метилэтилсульфониевых аналогов незначительны. Предложена модель взаимодействия оиевой группировки субстрата с анионным центром АХЭ, позволившая объяснить различия в скоростях гидролиза аммониевых и сульфониевых субстратов.

АХЭ нервной ткани играет ключевую роль в процессе функционирования нервно-мышечного синапса, осуществляя гидролиз медиатора АХ, а также является мишенью действия фосфорорганических соединений и холинергически активных веществ. В этой связи исследование структуры активного центра АХЭ содержит целый ряд информационных аспектов. Во-первых, это биоорганический аспект—изучение механизма каталитического действия фермента. Во-вторых, сравнительно-эволюционный аспект—сопоставление свойств родственных ферментов у разных животных с учетом внутривидовых и межвидовых различий. В-третьих, нейрхимический аспект—сравнение структуры узнающих участков АХЭ и рецепторных компонентов синапса. В-четвертых, прикладной аспект—использование сведений об особенностях строения каталитической поверхности АХЭ различного происхождения для конструирования специфических ингибиторов, потенциальных избирательных пестицидов и холинергических активных лекарственных препаратов. Наиболее доступным и информативным методом для подобных исследований является сопоставление струк-

туры субстратов и ингибиторов АХЭ с их эффективностью [2]. Шлифовка этого метода шла по пути усовершенствования количественной меры эффективности как за счет повышения чувствительности и точности определения параметров ферментативной реакции, так и с помощью кинетических изысканий в способах определения индивидуальных констант этого процесса. Описание же структуры эффекторов за прошедшие десятилетия продолжало оставаться чисто визуальным. Даже в недавней работе [3] размеры алкильного радикала в молекуле фосфорорганического ингибитора оцениваются числом метиленовых групп. Наиболее эффективным методом исследования пространственной структуры низкомолекулярных конформационно гибких соединений (а этой характеристике соответствуют все холлинэстеразные эффекторы) является теоретический конформационный анализ в атом-атомном приближении (метод молекулярной механики) [1, 4—7]. Этот метод позволяет продемонстрировать множественность во взаимном расположении структурных элементов эффектора, дает возможность оценивать вероятность существования молекулы в той или иной конформации («заселенность») и делает осуществимым переход к реальному определению расстояний между функциональными группами эффектора.

Весьма плодотворным оказалось применение метода теоретического конформационного анализа структурно-функциональных отношений в приложении к субстратам АХЭ. На основе расчета устойчивых конформаций 23 триметиламмониевых производных АХ с разной структурой этиленового «мостика» между ацильной и катионной частями молекулы сделан вывод, что при гидролизе под действием АХЭ продуктивной является полностью вытянутая конформация АХ [1, 8—10].

В настоящей работе мы обратились к субстратам АХЭ с различной структурой катионной группировки—триалкиламмониевым и диалкилсульфониевым производным АХ, а также к ацетилгомохолину (АГХ) и его метилэтилсульфониевому аналогу. Представляло интерес оценить влияние структуры описываемой группировки на выбор продуктивной конформации субстрата при гидролизе под действием АХЭ.

Методы расчетов

Теоретический конформационный анализ осуществлялся методом молекулярной механики по универсальной конформационной программе [11]. Устойчивые конформации отыскивались путем минимизации энергии с варьированием значений торсионных и валентных углов при постоянных длинах связей. Конформационная энергия представлялась как сумма невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий, энергии деформации валентных углов. Длины связей приняты такие, как в работе Шестаковой и соавт. [1]. Параметры потенциальных функций взяты из работы Motanu и соавт. [12]. Распределение электронных плотностей рассчитывали ме-

толом ППДП/2 [13]. Для оценки вероятности нахождения молекулы в каждой устойчивой конформации рассчитывали их заселенности (P , %), как в работе [1].

При описании конформаций торсионных углов были приняты стандартные обозначения: символы t , g и g^- означают соответственно *транс*-, *гош*⁺- и *гош*⁻-конформации.

Взаимное расположение ацильной и катионной группировок для соединений с двумя метиленовыми группами—соединения (I)—(VII) определяется конформациями торсионных углов фрагментов $C-C(O)-C-C^{\beta}$, $C(O)-O-C^{\beta}-C^{\alpha}$ и $O-C^{\beta}-C^{\alpha}-X$, где $X=N^+$ или S^+ , а для соединений с тремя метиленовыми группами—соединения (VIII) и (IX)—конформациями фрагментов $C-C(O)-O-C^{\beta}$, $C(O)-O-C^{\beta}-C^{\alpha}$, $O-C^{\beta}-C^{\alpha}-C^{\gamma}$ и $C^{\beta}-C^{\alpha}-C^{\gamma}-X$. Расчеты, проведенные методом молекулярной механики, показали, что для всех исследованных структур энергетически более выгодным, а следовательно и более вероятным, является *транс*-расположение фрагмента $C-C(O)-O-C$. Поскольку энергия с *цис*-расположением этого фрагмента более чем на 3 ккал/моль выше, вкладом таких конформеров можно пренебречь. На этом основании при описании конформации структур данного ряда подразумевается, что фрагмент $C-C(O)-O-C$ находится в *транс*-положении. Для обозначения конформации молекулы использовали последовательность символов, первый из которых отражает геометрию фрагмента $C(O)-O-C^{\beta}-C^{\alpha}$, а последующие—конформации следующих фрагментов по направлению от ацильной части к оиевой группировке. В расчетах учитывали также конформационную подвижность катионных группировок. Для сравнения в таблицах приведены суммарные заселенности конформаций ацетоксиметиленовых фрагментов структур. В качестве характеристики скорости гидролиза субстратов использовались литературные данные о величинах активности каталитического центра a_c [14] или бимолекулярной константы K_{11} , представляющей собой отношение активности каталитического центра к константе Михаэлиса [15, 16].

Результаты и обсуждение

Ранее было показано, что молекула AX имеет 7 устойчивых практически равновероятных конформаций: gg , gt , tg , tt , tg^- , g^-t , g^-g^- , причем продуктивной для гидролиза под действием АХЭ является tt [1]. Для триметиламмониевых производных AX продуктивными являются конформации, совместимые с tt -конформацией AX по взаимному расположению ацильной и катионной групп, а значит и расстояния между карбонильным углеродом и азотом (L_1 , A) и между карбонильным кислородом и азотом (L_2 , A) у них соответственно равны. Конформационный анализ аммониевых субстратов с различной структурой оиевой группировки (табл. 1, соединения (I)—(V)), показал, что для данной группы соединений имеет место некоторая дифферен-

днания энергии, а следовательно и перераспределение по сравнению с АХ (соединение (I)) заселенности устойчивых конформаций по ацетоксиприлизному фрагменту. Однако минимумы энергии имеют почти такие же координаты, как у АХ, то есть устойчивыми остаются те же 7 конформаций, с соответствующими значениями L_1 и L_2 . Значения сигма-зарядов на атоме N, рассчитанные по методу индукцион-

Таблица 1
Кинетические параметры гидролиза под действием АХЭ a_e (%), заселенность устойчивых конформеров относительно ацетоксиприлизного фрагмента триалкиламмониевых субстратов $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$ и коэффициенты корреляции между заселенностью каждой устойчивой конформацией и $(a_e)_{\text{отн}}$.

№	-R	a_e , %	σ_p								
			gg	gl	gg ⁻	tg	tt	tg ⁻	g ⁻ g	g ⁻ l	g ⁻ g ⁻
I	$-\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	100	17,8	11,4	0,2	13,5	11,3	13,5	0,2	11,4	17,8
II	$-\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5$	103	18,9	12,4	0,8	12,4	11,7	12,3	0,8	12,5	18,0
III	$-\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_3$	87	18,3	13,4	0,6	12,6	11,9	12,2	0,6	13,4	18,3
IV	$-\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	64	18,4	14,0	0,2	11,7	11,5	11,7	0,4	14,0	18,6
V	$-\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2[\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ коэффициент корреляции	84	17,5	13,7	0,6	12,2	12,2	12,3	0,6	13,7	17,4
			0,1	0,8	0,3	0,75	0,61	0,70	0,2	0,8	-0,5

ных параметров, свидетельствуют, что распределение электронных плотностей на атомах азота у представленных соединений практически не изменяется и равны 0,1 е. Вращение вокруг связи C^a-N у этих соединений не встречает особых затруднений, конформации с t^- , g^- и g^- -расположением фрагмента $\text{C}^b-\text{C}^c-\text{N}-\text{C}$ практически равновероятны. Без особенностей происходит вращение вокруг простых связей у алкильных радикалов в описываемой группировке. Однако при подсчете коэффициентов корреляции между кинетическим параметром a_e и заселенностью каждой из устойчивых конформаций оказалось, что в этом ряду субстратов не наблюдается приоритета tt^- -конформации, как это имело место для триметиламмониевых аналогов АХ [1]. Более того, коэффициенты корреляции для tg^- и tg^- -конформаций несколько выше, чем для tt^- -конформации (табл. 1). Заметим, что три метильных заместителя у АХ равномерно экранируют центральный атом азота катионной группировки. «Толщина» такой оболочки порядка 2 Å (линейный размер метильной группы). Как видно из таблицы 1, увеличение «толщины» оболочки вокруг N (соединения (II)—(V)) приводит к понижению скорости гидролиза под действием АХЭ.

А что будет при уменьшении «толщины» оболочки? Это можно рассмотреть на примере третичного АХ, диметиламиноэтилацетата.

Было показано [18], что его конформационные возможности по ацетоксиптильному фрагменту такие же, как и у АХ. Однако при физиологических рН это соединение протонировано, в связи с чем образуется внутримолекулярная водородная связь—С=О...Н—N, смещающая конформационное равновесие в сторону свернутых форм, не способных к гидролизу. По всей видимости, именно наличие этих форм в популяции устойчивых конформеров определяет уменьшение скорости гидролиза диметиламиноэтилацетата. Таким образом, исследование третичного АХ не дает ответа на поставленный вопрос.

Таблица 2

Кинетический параметр гидролиза под действием АХЭ ($\lg K_{11}$) и энергия (ккал/моль) конформаций относительно ацетоксиптильных фрагментов для производных $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{—R}$

№	—R	$\lg K_{11}$	Энергия, ккал моль								
			$\tau_1\tau_2$								
			gg	gl	gg ⁻	lg	ll	lg ⁻	g ⁻ g	g ⁻ l	g ⁻ g ⁻
I	$\text{—N}^+(\text{CH}_3)_3$	7.7	1,2	0,7	3,4	0,8	0,0	0,8	3,4	0,7	1,2
VI	$\text{—S}^+(\text{CH}_3)_2$	7,3	0,9	1,0	1,2	0,5	0,3	0,0	2,4	0,9	0,7
VII	$\text{—S}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5$	7,0	1,2	1,1	1,1	0,7	0,4	0,1	2,3	1,0	0,8

Тогда мы обратились к сульфониевым соединениям, поскольку протонирование 3 координационной серы маловероятно. Были проанализированы сульфониевые аналоги АХ (табл. 2, соединения (VI), и (VII)). Для того, чтобы убедиться в возможности использования сульфониевых субстратов в качестве модели, были проведены расчеты распределения электронных плотностей на атомах квантовохимическим методом ППДП/2 у соединений (I), (VI) и (VII). Как видно из рисунка, заряды на атомах в ацильной части остаются без изменений, что указывает на одинаковую прочность сложноэфирной связи. Следует отметить, что помимо различия величины зарядов на оиевых атомах наблюдается утрата симметрии как в самой конфигурации катионной группировки, так и в распределении на ней электронной плотности. Если в случае АХ (рис., а) катионная группировка представляет собой сферу с равномерно распределенным зарядом, то в случае сульфониевых соединений (рис., б и в) это диполь эллипсоидной формы.

Проведенный конформационный анализ соединений (VI) и (VII) не выявил существенных отличий в конформационных возможностях ацетоксиптильных фрагментов по сравнению с АХ (табл. 2). Расстояния между функционально значимыми атомами ацильной части и центра оиевого атома (L_1 и L_2) в случае сульфониевых соединений возрастает только на 0,2 Å. Однако скорости гидролиза сульфониевых субстратов (соединения (VI) и (VII)) составляют 48 и 25% от скорости гидролиза АХ. Попытка объяснить это снижение только из-

менением эффективного объема катионной группировки [15] неостоятельна, поскольку объем метилэтилсульфониевой группы практически равен объему триметиламмониевой группы.

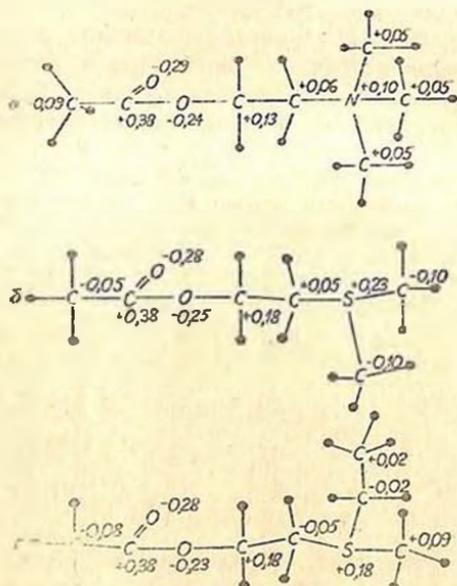


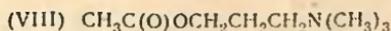
Рис. Распределение зарядов на атомах, рассчитанное методом ППДП/2 для α -конформаций по ацетоксипропиловому фрагменту молекул субстратов АХЭ: а—АХ (соединение (I)); б—соединение (VI); а—соединение (VII)

Таким образом, эффект от уменьшения «толщины» оболочки вокруг оиевого атома на примере сульфониевых субстратов также сопровождается снижением скорости гидролиза под действием АХЭ. Поскольку расстояние между эстеразным и аминным центрами соответствует полностью вытянутой конформации АХ, можно предположить, что в случае сульфониевых соединений карбонильная группа не «дотягивается» и в силу этого не попадает в зону атаки гидроксила серни эстеразного центра АХЭ. В связи с этим было интересно проанализировать конформационные аспекты взаимодействия с АХЭ «удлиненного» соединения, у которого ацетоксипропиловый фрагмент заменен на ацетоксипропиловый $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5$ (соединение (IX)), а также его триметиламмониевый аналог АГХ, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ (соединение (VIII)). Такая пара представляет интерес тем, что скорость ферментативного гидролиза сульфониевого соединения ($\lg K_{11} = 5,5$) оказалась выше, чем у аммониевого аналога ($\lg K_{11} = 5,1$) [16]. Был проведен конформационный анализ обоих соединений, результаты расчетов приведены в табл. 3 и 4. Как видно из таблиц, конформационные возможности ацетоксипро-

ильного фрагмента у этой пары соединений различаются: некоторые энергетически неустойчивые для АГХ (соединения (VIII)) конформации являются устойчивыми для его сульфониевого аналога (соединение (IX)). Конформационная подвижность сульфониновой головки сохраняется: все возможные комбинации t^- , g^- и g^- -конформаций фрагментов $C^3 - C^2 - S - C$ и $C^2 - S - C - C$ практически равновероятны. Ранее было показано [1], что продуктивными у АГХ (соединение (VIII)) являются gg^t^- и $g^-g^-t^-$ -конформеры как совместимые с tt^- -конформацией АХ по расположению карбонильного углерода, карбонильного кислорода и N. Их суммарная заселенность составляет 18% от общего числа устойчивых конформеров. Как показали расчеты, у сульфонинового соединения (IX) подобная совместимость с tt^- -конформацией АХ наблюдается для 20% устойчивых конформеров, причем не только для gg^t^- - и $g^-g^-t^-$ -конформаций, но и для ggg^- , gg^-t^- , tgg^- , tg^-g^- , g^-gt^- и $g^-g^-g^-$ -конформеров, которые для АГХ (соединение (VIII)) являются неустойчивыми. Несколько большая суммарная заселенность конформаций, совместимых с tt^- -конформацией АХ в какой-то мере может объяснить более высокую скорость гидролиза соединения (IX) по сравнению с АГХ. Однако, как уже отмечалось выше, следует учитывать конформационные возможности катионных групп и особенности их взаимодействия с анионным центром АХЭ. У соединения (IX) имеются конформеры ttg и ttg^- , у которых расстояния L_1 и L_2 равны 5,4 и 5,7 А соответственно. Заселенность этих конформеров составляет 8,1%. Если S у этих конформеров обращен к анионному центру неэкранированной стороной, то смещение S в полости анионного участка позволит карбонильному углероду попасть в зону атаки гидроксид-иона серина эстеразного центра. Заселенность

Таблица 3:

Энергия (E, ккал/моль) и расстояния между функционально значимыми атомами карбонильным углеродом и азотом (L_1 , А) и между карбонильным углеродом и азотом (L_2 , А) для гомо-соединения

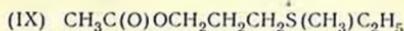


τ_1	Параметр	τ_2								
		gg	gt	tg ⁻	tg	tt	tg ⁻	g ⁻ g ⁻	gt ⁻	g ⁻ g ⁻
g	E	4,9	0,5	6,1	5,3	0,6	5,4	6,0	1,4	5,3
	L_1	4,6	5,0	4,5	5,4	5,7	5,0	4,2	4,7	4,5
	L_2	5,2	5,3	5,1	5,1	5,1	5,5	4,5	4,6	4,1
t	E	4,3	0,1	5,5	4,6	0,0	4,7	5,4	0,1	4,4
	L_1	4,8	5,7	4,7	5,8	6,3	5,8	4,7	5,7	4,8
	L_2	5,1	6,5	5,5	5,8	6,7	5,9	4,4	6,5	5,4
g ⁻	E	5,3	1,4	6,0	5,3	0,6	5,1	6,0	0,5	5,0
	L_1	4,5	4,7	4,2	5,6	5,7	5,4	4,5	5,0	4,6
	L_2	4,1	4,6	4,4	5,5	5,4	5,1	5,1	5,3	5,2

таких конформеров составляет 2,5%. Таким образом, суммарная доля продуктивных конформеров соединения (IX) существенно выше, чем у его триметиламмониевого аналога (VIII), что коррелирует с параметрами их ферментативного гидролиза (величины $\lg K_{11}$, соответственно, 5,5 и 5,1).

Таблица 4

Энергия (E, ккал/моль) и расстояния между функционально значимыми атомами карбонильным углеродом и серой (L_1 , A) и между карбонильным углеродом и серой (L_2 , A) для гомо-соединения



τ_1	Параметр	τ_{23}								
		gg	gl	gg ⁻	lg	ll	lg ⁻	g ⁻ g	g ⁻ l	g ⁻ g ⁻
g	E	1,3	1,4	3,6	1,1	1,5	3,8	1,7	2,3	5,6
	L_1	4,9	5,2	3,2	4,9	5,7	5,6	3,0	5,0	4,6
	L_2	5,5	5,4	3,8	4,4	5,4	5,7	3,4	4,9	4,1
l	E	0,7	0,9	3,1	0,7	0,5	3,2	0,0	0,9	2,9
	L_1	4,7	6,0	4,0	5,4	6,4	5,5	3,9	5,9	4,9
	L_2	5,1	6,7	5,0	5,4	6,8	5,6	4,9	4,7	5,4
g ⁻	E	1,7	2,2	6,2	1,4	0,5	3,7	0,4	1,5	3,4
	L_1	3,6	5,0	4,4	5,6	5,7	5,0	3,5	5,1	4,9
	L_2	3,0	4,9	4,8	5,7	5,5	4,5	4,2	5,3	5,4

Сорбцию субстрата в активном центре АХЭ можно представить в виде следующей гипотетической модели. Молекула АХ в продуктивной *tt*-конформации располагается в активном центре таким образом,

что N находится на расстоянии метильной группы от аннионного пункта. Замена метильной группы на другие алкилы приводит к «утолщению» оболочки вокруг ониевого атома и так меняет габариты *tt*-конформера, что если аммониевая группа обращена к аннионному центру «утолщенной» стороной, то карбонильный углерод смещается за зону действия гидроксила серниа эстеразного центра и такая сорбция становится непродуктивной. В случае сульфониновых субстратов,

где алкильное окружение S несимметрично, возможен подход S к аннионному центру неэкранированной стороной, что так же приводит к непродуктивной сорбции, но уже за счет того, что карбонильный углерод не «дотягивается» до эстеразного центра. Это может быть частично компенсировано за счет конформаций с большим значением расстояний L_1 и L_2 у ацетоксипропильного соединения (IX). В рамках этой модели получает объяснение тот факт, что переход от этилового к пропиленовому «мостику» у сульфониновых соединений (соединения (VII) и (IX)) сопровождался снижением величины K_{11} на 1,5 порядка, а в случае АХ и АГХ (соединения (I) и (VIII)), где невозможна компенсация за счет уменьшения «толщины» оболочки, это снижение составило 2,5 порядка.

Так, исследования конформационно-функциональных отношений для субстратов АХЭ, различающихся природой и структурой катионной группировки, дали новые представления о взаимодействии ионных эффекторов с активным центром АХЭ нервной ткани.

CONFORMATIONAL ASPECTS OF INTERACTION BETWEEN AMMONIUM AND SULFONIUM SUBSTRATES AND NERVE TISSUE ACETYLCHOLINE ESTERASE

ROZENGART E. V., SHESTAKOVA N. N.

Section: Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, USSR Academy of Sciences, Leningrad

We have used molecular mechanics for theoretical conformational analysis including calculation of all stable conformations of nine substrates of acetylcholine esterase (AChE), acetylcholine analogs and acetylhomocholine with different structure of the onium group. On the basis of this analysis we demonstrate that not only trans-trans conformers in C(O)-O-C-C-N⁺ fragment of the molecule can be potentially productive in hydrolysis. This is different from the case of trimethylammonium ACh analogs studied previously. For the first time we have performed calculations of all stable conformers of ACh and acetylhomocholine sulfonium analogs. Quantum chemical calculations allowed the conclusion that there are only small differences in the distribution of electron densities on atoms of the ACh molecule and molecules of its dimethyl- and methylethyl sulfonium analogs. A model for the interaction of the onium group of the substrate with the anionic site of AChE has been proposed. This model allows to explain differences in hydrolysis rates of ammonium and sulfonium substrates.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Шестакова Н. Н., Розенгарт Е. В., Хованских А. Е., Жоров Б. С., Говырин В. А. Биоорганич. химия, т. 15, № 3, с. 335—344, 1989.
2. Садыков А. С., Розенгарт Е. В., Абдувахобов А. А., Асланов Х. А. Холинэстеразы. Активный центр и механизм действия, Ташкент, Фан, 1976.
3. Абдувахобов А. А., Григорьева Г. М., Тиллабаев Э. Нейрохимия, т. 7, № 4, с. 592—596, 1988.
4. Дашевский В. Г. Конформации органических молекул, М., Химия, 1982.
5. Жоров Б. С., Розенгарт Е. В., Говырин В. А., Бровцына Н. Б., Хромов-Борисов П. В. Молекуляр. биол., т. 9, № 6, с. 820—827, 1988.
6. Жоров Б. С., Розенгарт Е. В., Говырин В. А., Бровцына Н. Б., Хромов-Борисов Н. В. Докл. АН СССР, т. 231, № 1, с. 215—218, 1976.
7. Розенгарт Е. В., Жоров Б. С. Журн. эволюц. биохимии и физиологии, т. 25, № 2, с. 189—194, 1989.
8. Шестакова Н. Н., Розенгарт Е. В., Жоров Б. С. — В сб.: Химия физиологически-активных веществ, с. 92—94, Нальчик, 1988.

9. Шестакова И. Н., Розенгарт Е. В., Хованских А. Е., Жоров Б. С., Говырин В. А.—В сб.: Химия и применение элементоорганических соединений, с. 53—61, Л., 1988.
10. Zhorov B. S., Rozengart E. V., Sheshtakova N. A.—In: III-d Intern. meeting on cholinesterases, p. 1-6, Le Grande Motte, France, 1990.
11. Жоров Б. С. Автометрия, № 1, с. 23—25, 1975.
12. Motany F. A., Carruthers L. M., McGuire K. F., Shoraga H. A. J. Phys. Chem. v. 78, № 16 p. 1595—1627, 1974.
13. Маслов В. Г. Журн. струк. химии, т. 18, № 2, с. 414—415, 1977.
14. Бресткин А. П., Розенгарт Е. В., Абдувахабов А. А., Садыков А. А. Успехи химии, т. LII, вып. 10, с. 1624—1647, 1983.
15. Cohen S. G., Elkind J. L., Chishtil S. B., Giner J.—L. P., Reese H., Cohen J. B. J. Med. Chem. № 27, p. 1613—1617, 1984.
16. Яров Я. Л., Кесватера Т. А., Лавиксаар А. А. Реакционная способность органических соединений, т. XIII, вып. 4(48), с. 509—514, 1976.
17. Жоров Б. С., Розенгарт Е. В., Говырин В. А., Касымов А. К., Абдувахабов А. А., Касымов Ш. К., Асланов Х. А., Садыков А. С. Докл. АН СССР, т. 228, № 6, с. 1460—1463, 1976.

Поступила 29. V. 1990