



УДК 577.175.8.02

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И АКТИВНОСТИ В РЯДУ АГОНИСТОВ МУСКАРИНОВОГО АЦЕТИЛХОЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА: ТРИ ТИПА КОМПЛЕКСОВ АГОНИСТОВ С РЕЦЕПТОРОМ*Тропша А. Э., Нижний С. В., Ягузинский Л. С.*

*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Межфакультетская проблемная научно-исследовательская лаборатория
молекулярной биологии и биоорганической химии им. А. Н. Белозерского*

С использованием оригинальной методики проведен анализ литературных данных о связи между структурой и активностью агонистов мускаринового ацетилхолинового рецептора. Выявлены три группы агонистов, каждая из которых включает соединения с определенным обязательным элементом химической структуры. Показано, что в пределах каждой группы логарифм константы связывания агонистов с рецептором линейно возрастает с увеличением логарифма коэффициента распределения их молекул в системе вода – октанол. Сделан вывод о существовании трех типов комплексов агонист – рецептор.

К настоящему времени проведено значительное число исследований, посвященных анализу связи между структурой и активностью агонистов и антагонистов мускаринового ацетилхолинового рецептора (см. обзоры [1–5]). Большинство этих работ выполнено на качественном уровне и направлено на выявление числа и природы «узнающих» центров рецептора*, причем выводы основаны на сравнении структуры активных и неактивных соединений; ряд работ посвящен количественному анализу связи между структурой и активностью лигандов [6–10]. Предложено несколько моделей мускаринового ацетилхолинового рецептора, в рамках которых предполагается, что рецептор содержит анионный центр, «узнающий» положительно заряженную аммониевую группу агонистов, а также два центра с частичным положительным зарядом, «узнающих» сложноэфирный атом кислорода и карбоксильную группу ацетилхолина и его структурных аналогов [1, 4, 5]. На основании результатов конформационного анализа этих соединений предложены пространственные модели взаимного расположения указанных активных центров рецептора [11, 12].

Общий недостаток этих моделей состоит в том, что они описывают взаимодействие рецептора лишь с весьма немногочисленной группой высокоактивных агонистов. Что же касается анализа связи между структурой и активностью лигандов, то при переходе от одного типа соединений к другому в соответствующее корреляционное уравнение обычно вводится специальный эмпирический параметр. В общем случае это обстоятельство не позволяет использовать уравнения такого рода для анализа строения и свойств рецептора.

В настоящей работе предложена методология, позволяющая однозначно устанавливать связь между активностью и структурой соединений, взаимодействующих с общим для них рецептором, причем в качестве единственного структурного параметра лигандов использован коэффициент распределения последних в системе вода — октанол. Проведенный анализ ли-

Принятые сокращения: π — логарифм коэффициента распределения соединений между водой и октанолом.

* Здесь и далее под рецептором понимается та часть его молекулы, в которой происходит непосредственное связывание молекулы агониста.

тературных данных о влиянии структуры агонистов мускаринового ацетилхолинового рецептора на их активность показал, что существует три типа комплексов агонист — рецептор.

Методология анализа связи между структурой и активностью лигандов

Общие положения о взаимодействии гормонов с рецепторами. Согласно современным представлениям, основные типы нековалентных взаимодействий функциональных групп в гормон-рецепторном (фермент-субстратном) комплексе могут эффективно реализоваться только в условиях низкой диэлектрической проницаемости микроокружения [13, 14], т. е. фактически в гидрофобной области рецептора. Таким образом, гидрофобность молекулы по существу контролирует все типы связей гормона с рецептором. В работах Хэнча [15, 16] было показано, что переход молекулы субстрата (гормона) из воды в гидрофобную область фермента (рецептора) моделируется переходом этой молекулы из воды в неполярный растворитель. Проведенный в настоящей работе анализ связи между структурой и активностью агонистов мускаринового ацетилхолинового рецептора основан на методе Хэнча [15], согласно которому для ряда структурных аналогов субстратов (или гормонов) характерна линейная корреляция между логарифмами констант их связывания с ферментом (или рецептором) и логарифмами коэффициентов распределения этих соединений в системе вода — октанол. Как правило, такой анализ проводят в рамках предположения, что может реализоваться только один эффективный, т. е. приводящий к возникновению биологического ответа, способ связывания всех субстратов (аналогов) с ферментом (рецептором). В настоящей работе мы исходили из более общего предположения, а именно: при взаимодействии гормонов и их аналогов с рецептором возможна реализация нескольких типов эффективного связывания, которые могут различаться как по геометрии гормон-рецепторного комплекса (такая ситуация наблюдалась нами ранее при анализе связи между структурой и активностью в ряду аналогов тиреоидных гормонов [17]), так и по числу функциональных групп рецептора, участвующих в связывании; при этом тип связывания определяется спецификой химической структуры взаимодействующего с рецептором соединения.

Методика анализа связи между структурой и активностью. Введенный выше новый постулат о взаимодействии гормонов с рецепторами потребовал разработки новых методических приемов для анализа связи между структурой и активностью в рамках метода Хэнча [15].

Очевидно, что величина константы связывания соединений с рецептором может меняться не только при изменении числа и природы функциональных групп в молекулах, но и при изменении размеров молекул. В связи с этим на первом этапе анализа изучают влияние размеров молекул соединений с одинаковыми химическими свойствами на их константы связывания с рецептором с целью выявить те соединения, которые связываются с рецептором оптимально, т. е. без стерических затруднений. На втором этапе исследуют природу химических связей между гормоном и рецептором на множестве соединений различной химической природы, размеры молекул которых не препятствуют оптимальному связыванию. С этой целью логарифмы констант связывания таких соединений сопоставляют с логарифмами их коэффициентов распределения между водой и октанолом и находят линейные корреляции между указанными величинами. При этом выдвигаются следующие требования: 1) все множество соединений должно разбиваться на минимальное число групп; 2) в каждой из них должна выполняться линейная корреляция между логарифмами констант связывания и параметром $\log K$; 3) каждая группа должна характеризоваться специфическим, присущим только соединениям данной группы элементом структуры — функциональной группой. Только одновременное выполнение этих условий рассматривается в качестве критерия того, что для каждой группы существует своя специфика связывания с рецептором. О ее природе можно судить по тому характерному элементу струк-

туры, который отличает соединения данной группы.

Похожий подход ранее использовался при анализе связи между структурой и активностью в ряду ауксинов и цитокининов [18, 19], а также в ряду аналогов тиреоидных гормонов [17].

Методика обработки литературных данных о связи структуры с активностью агонистов мускаринового ацетилхолинового рецептора. На первом этапе анализа из литературы были отобраны те работы, в которых активность агонистов была измерена в стандартном тесте — по величине сокращения тонкой кишки морской свинки [6—10, 20—24]. Активность всех соединений была нормирована по данным Пратеси и соавт. [6—10], измеривших активность наибольшего числа агонистов. Для этого из каждой работы [20—24] выбирали те соединения, активность которых была измерена Пратеси, и определяли коэффициенты α и β уравнения $pD_2 = \alpha pD_2' + \beta$, где pD_2 — активность, измеренная Пратеси, pD_2' — активность, измеренная другим автором. Активность остальных соединений из данной работы пересчитывали на pD_2 в соответствии с этим уравнением. Нормированные величины активности приведены в таблице.

В работе [25] было изучено прямое связывание группы агонистов (таблица, соед. (1)—(6), (24), (25), (57), (58), (63)—(65), (71), (76), (79), (80)) с мембранно-связанным мускариновым рецептором из мозга крысы. Авторы обнаружили две популяции связывающих центров (по критерию Хилла) — с высоким и низким сродством к агонистам — и определили константы связывания агонистов с этими центрами, соответственно K_B и K_N . На рис. 1 видно, что величины pD_2 и $\lg K_B$ связаны линейной зависимостью, которая описывается уравнением*

$$\lg K_B = 1,02pD_2 - 0,09. \quad (1)$$

Полученное уравнение использовано для вычисления констант связывания исходя из известных величин pD_2 других соединений (см. таблицу). Таким образом, данные о биологической активности можно анализировать в терминах связывания с рецептором.

Можно видеть (таблица), что в рассмотрение включены практически все известные агонисты мускаринового ацетилхолинового рецептора: ацетилхолин (57), мускарин (71), мускарон (72), метилдиоксолан (65), метилфурметид (25), а также их аналоги.

Методика расчета коэффициента распределения. В настоящее время надежно разработаны методы расчета коэффициентов распределения в системе вода — октанол только для соединений, не содержащих заряженных групп [16, 27]. Расчет для соединений, содержащих такие группы, проводится с гораздо более низкой точностью и не для всех типов химической структуры [16, 27]. В связи с этим мы вычисляли логарифм коэффициентов распределения по методу, описанному в работе [16], и не учитывали инкремента заряженной аммониевой группы, предполагая, что он приблизительно одинаков для всех соединений.

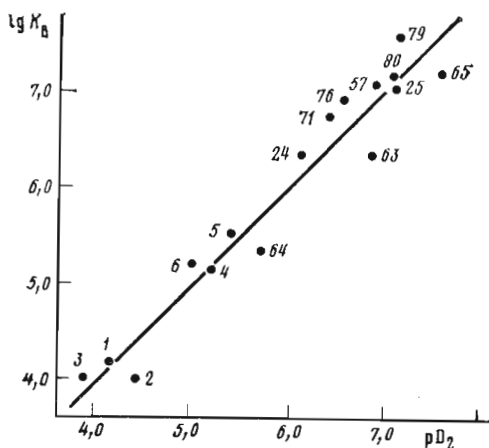


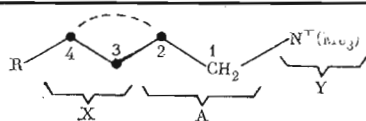
Рис. 1. Зависимость константы связывания агонистов с рецептором от их биологической активности (уравнение (1), $r=0,970$)

* Величины $\lg K_B$ и $\lg K_N$ также связаны линейным соотношением

$$\lg K_N = 0,62 \lg K_B + 0,54, r = 0,974 (n = 14).$$

Свойства агонистов мускаринового ацетилхолинового рецептора
(по данным работ [6-10, 20-25])

Формула I



№	R		π	pD_2	lgKB	
					эксп.	расчетн. *


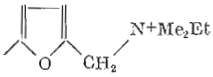
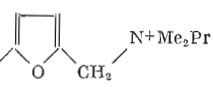
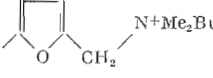



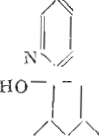
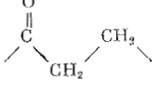
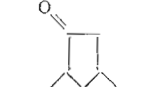
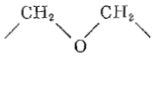

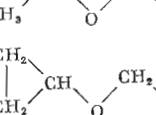
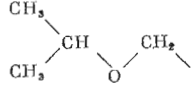
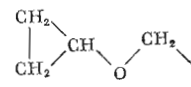
I. Соединения, содержащие неполярные фрагменты X

1	—		3,20	4,16	4,25	4,15
2	—		3,74	4,44	4,00	4,44
3	—		4,28	3,88	4,00	3,87
4	H—		4,82	5,20	5,17	5,21
5	CH ₃ —		5,36	5,40	5,52	5,42
6	C ₂ H ₅ —		5,90	5,00	5,20	5,01
7	n-C ₅ H ₁₁ —			Антагонист [26]		
8	H—		5,56	5,87	—	5,90
9	CH ₃ —		6,10	5,93	—	5,96
10	H—		5,01	5,60	—	5,62
11	CH ₃		5,55	6,03	—	6,06
12	H—		4,74	5,02	—	5,03
13	CH ₃ —		5,28	5,42	—	5,44
14	HO—		4,07	4,83	—	4,84
15	H ₂ N—		4,28	4,97	—	4,98
16	F—		4,88	5,45	—	5,47
17	Cl—		5,45	5,60	—	5,62
18	I—		5,86	5,83	—	5,86
19	Br—		5,60	5,86	—	5,89


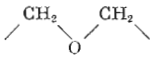
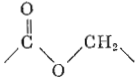
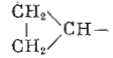

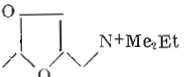
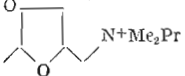
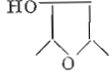
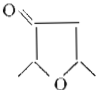

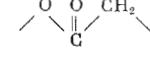
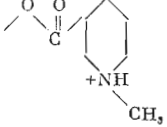
II. Соединения, содержащие один полярный атом во фрагменте X

20	H—		3,08	5,26	—	5,28
21	CH ₃ —		3,62	6,19	—	6,22
22	H—		3,08	5,00	—	5,01
23	CH ₃ —		3,62	6,31	—	6,35
24	H—		3,96	6,10	6,34	6,13
25	CH ₂ —		4,50	7,08	7,04	7,13
26	Br—		4,82	7,24	—	7,29
27	Cl—		4,67	7,46	—	7,52
28	C ₂ H ₅ —		5,04	5,54	—	5,56
29	—CH ₂ Cl		5,21	4,89	—	4,90
30	—CH ₂ OH		3,41	4,90	—	4,91


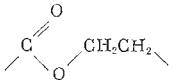

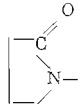
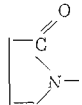
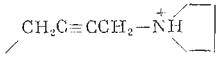
Формула I

№	R		π	ρD_2	$\lg K_B$	
					эксп.	расчетн. *
31	H-		4,50	5,32	-	5,34
32	CH ₃ -		5,04	6,47	-	6,51
33	CH ₃ -		5,58	5,65	-	5,67
34	CH ₃ -			Антагонист [24]		
35	CH ₃ -		4,50	5,39	-	5,41
36	H-		3,27	5,40	-	5,42
37	CH ₃ -		3,81	6,20	-	6,23
38	F-		3,41	5,76	-	5,79
39	Cl-		3,98	6,40	-	6,44
40	Br-		4,13	6,61	-	6,65
41	H-		3,27	5,60	-	5,62
42	CH ₃ -		3,81	5,90	-	5,93
43	Br-		4,13	5,51	-	5,53
44	Cl-		3,98	5,61	-	5,63
45	-		3,27	5,80	-	5,83
46	CH ₃ -		4,01	5,66	-	5,68
47	CH ₃ -		2,80	5,36	-	5,38
48	CH ₃ -		3,54	6,66	-	6,70
49	H-		2,62	5,30	-	5,32
50	CH ₃ -		2,88	6,10	-	6,13
51	C ₂ H ₅ -		3,42	4,70	-	4,70
52				3,29	4,80	-
53			3,02	5,30	-	5,32

Формула I

№	R		π	pD_2	lgK_B		
					эксп.	расчетн. *	
54	$n-C_5H_9-$				Частичный агонист [8]		
55	$PhCH_2-$				Антагонист [26]		
III. Соединения, содержащие два полярных атома во фрагменте X							
56	H-		2,28	5,50	—	5,52	
57	CH_3-		2,67	6,88	7,08	6,93	
58	C_2H_5-		3,21	5,40	4,23	5,42	
59			3,35	5,56	—	5,58	
60	C_3H_7-				Частичный агонист [24]		
61	$n-C_6H_{13}-$				Антагонист [24]		
62	$PhCH_2-$				Антагонист [26]		
63	H_2N-		1,27	6,85	6,33	6,90	
64	H-		2,49	5,71	5,34	5,73	
65	CH_3-		3,03	7,56	7,20	7,62	
66	C_2H_5-		3,57	5,73	—	5,75	
67	$n-C_3H_7-$				Частичный агонист [24]		
68	$n-C_4H_9-$				Антагонист [24]		
69	H-		3,03	5,24	—	6,25	
70	H-				Антагонист [24]		
71	CH_3-		2,79	6,81	6,28	6,86	
72	CH_3-		3,00	7,70	—	7,76	
73	H-		**	6,27	—	6,31	
74	CH_3-		**	7,42	—	7,48	
75	CH_3-		2,67	6,14	—	6,17	
76	CH_3-		2,67	6,52	6,92	6,56	

Формула I

№	R		π	pD_2	lgK_B	
					эксп.	расчетн. *
77	CH ₃ -				Неактивен [3]	
78	CH ₃ -				Неактивен [3]	
79		CH ₃ C≡C-	1,72	7,12	7,58	7,17
80			1,69	7,05	7,18	7,10

* Значения lgK_B рассчитаны из значений pD_2 по уравнению (1) ($r=0,970$).

** Расчет значений параметра π для этих соединений неоднозначен [16].

Определение оптимальных размеров агонистов

На первом этапе анализа были выявлены соединения, которые связываются с рецептором без стерических препятствий.

Для большинства агонистов традиционно выделяют следующие фрагменты их структуры, которым соответствуют определенные локусы связывания на рецепторе (таблица, структурная формула I) и размеры которых контролируют активность: аммониевая группа с алкильными заместителями (I, фрагмент Y), сложноэфирная группа или группа, ее заменяющая (I, фрагмент X), цепочка из двух звеньев между фрагментами Y и X (I, фрагмент A), заместитель при фрагменте X (I, фрагмент R).

Оптимальные размеры аммониевой группы (фрагмент Y). Увеличение размеров фрагмента Y свыше размеров триметиламмониевой группы приводит к уменьшению константы связывания, а затем к появлению антагонистических свойств (таблица, ср. соед. (24), (31); (25), (32)–(34); (64), (69), (70)). Очевидно, что такое изменение константы связывания в группе гомологов может быть обусловлено только стерическими причинами. Поэтому для дальнейшего анализа были выбраны только триметиламмониевые соединения.

Оптимальная длина цепи между фрагментами Y и X (фрагмент A). Известно, что соединения, в которых число звеньев, разделяющих фрагменты Y и X, больше или меньше двух, неактивны [3] (см. таблицу, соед. (77), (78)). Ясно, что такие соединения не рассматривались в настоящей работе.

Оптимальные размеры фрагмента R. Известно, что в группе агонистов мускаринового рецептора выполняется так называемое «правило пяти атомов», согласно которому в ряду гомологов наибольшей активностью обладает соединение, молекула которого включает фрагмент R-X-A-, состоящий из пяти звеньев (пентилтриметиламмоний (5), ацетилхолин (57), метилфурметид (25)). Увеличение длины цепи приводит к уменьшению константы связывания и к появлению антагонистических

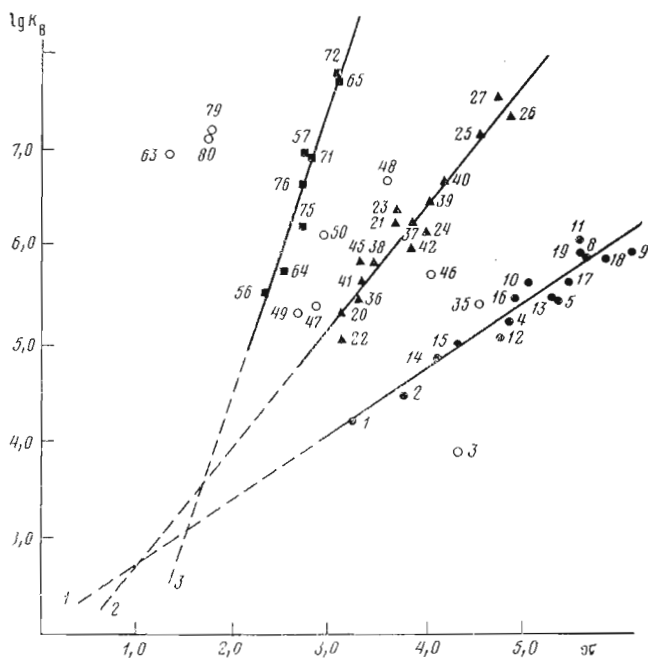


Рис. 2. Зависимость константы связывания агонистов с рецептором от коэффициента их распределения между водой и октанолом: 1 — соединения группы I (см. таблицу) (зачерненные кружки, уравнение (2), $r=0,960$), 2 — соединения группы II (зачерненные треугольники, уравнение (3), $r=0,960$), 3 — соединения группы III (зачерненные квадраты, уравнение (4), $r=0,953$). Незачерненные кружки отвечают соединениям, свойства которых не подчиняются найденным корреляционным уравнениям

свойств (таблица, ср. соед. (5)–(7), (25) и (28), (27) и (29), (50)–(55), (57)–(62), (65)–(68)), поэтому в дальнейшем соединения с удлиненной цепью не рассматривались.

Проведенный анализ не выявил каких-либо структурных ограничений для оптимального связывания фрагмента X.

Исследование природы связи между агонистами и рецептором

Логарифмы констант связывания соединений, стерические параметры которых удовлетворяют требованию оптимального связывания (соед. (1)–(5), (8)–(27), (35)–(50), (56), (57), (63)–(65), (71), (72), (75), (76), (79), (80)) были сопоставлены с логарифмами коэффициентов распределения их молекул между водой и октанолом (рис. 2). Очевидно, можно выделить три группы соединений, в ряду которых наблюдается линейная зависимость между указанными величинами: I — соед. (1), (2), (4), (5), (8)–(19); II — соед. (20)–(27), (36)–(42), (45); III — соед. (56), (57), (64), (65), (71), (72), (75), (76). Как указывалось выше, такого рода зависимости неслучайны, если в каждой группе можно выделить характерный (необходимый) элемент структуры. В данном случае видно (таблица), что группу I составляют соединения, содержащие только гидрофобные фрагменты X; фрагменты X соединений группы II содержат один полярный атом — кислорода или азота, включенный в насыщенный цикл или ароматическое ядро; в соединениях группы III этот фрагмент содержит два атома кислорода. Таким образом, каждая группа характеризуется специфическим элементом структуры. Рассчитанные по методу наименьших квадратов зависимости константы связывания соединений групп I, II и III от параметра π описываются уравнениями (2)–(4):

$$\lg K_B = 0,67\pi + 2,04, \quad (2)$$

$$\lg K_B = 1,24\pi + 1,48, \quad (3)$$

$$\lg K_B = 3,13\pi - 1,82. \quad (4)$$

Таким образом, применение описанного подхода позволило однозначно установить связь между структурой и активностью агонистов. Ниже обсуждается значение найденных корреляций.

Выявление специфических элементов структуры, контролирующей активность агонистов

Выше было показано, что множество агонистов можно разбить на три группы по особенностям структуры и по типу зависимости константы связывания от параметра π (таблица, уравнения (2)–(4)). Первая группа включает как *n*-алкилзамещенные агонисты (1), (2), (4), (5), так и соединения, в состав молекул которых входит насыщенный (соед. (8), (9)) или ненасыщенный (соед. (10), (11)) цикл, либо ароматическое ядро (соед. (12)–(19)). Поскольку свойства всех перечисленных типов соединений описываются одной зависимостью (кривая *I* на рис. 2), можно сделать вывод, что ароматическое ядро не вносит дополнительного вклада в прочность комплексов соединений первой группы с рецептором. Этот вывод подтверждается также тем, что корреляционному уравнению (2) удовлетворяют свойства ароматических соединений с такими разными по электроотрицательности заместителями, как гидроксигруппа (14) и аминогруппа (15), метильная группа (13), галоиды (16)–(19). Таким образом, фрагмент R–X–A в молекулах соединений первой группы принимает участие только в гидрофобном взаимодействии с соответствующей областью рецептора.

Особенностью структуры соединений второй группы является наличие во фрагменте X одного полярного атома — кислорода или азота, включенного в пяти- или шестичленный цикл, т. е. в относительно жесткий фрагмент. Свойства соединений с гибкой цепочкой (47), (49), (50), а также содержащих атом кислорода, не включенный в цикл ((46), (48)), не подчиняются корреляции (3) (см. рис. 2). И в этой группе, как и в первой, одним корреляционным уравнением описываются свойства как неароматических соединений, так и их ароматических аналогов (соответственно соед. (20)–(23) и (24)–(27)) с разными по электроотрицательности заместителями (ср. соед. (24)–(27)). Интересно, что положение атома азота в пиридиновом ядре практически не влияет на величину сродства к рецептору (ср. соед. (36), (41), (45)), тогда как положение кислорода в фурановом ядре критично (ср. соед. (25), (35)).

К третьей группе принадлежат циклические (соед. (64), (65), (71), (72), (76)) и ациклические (соед. (56), (57), (75)) соединения, содержащие два атома кислорода во фрагменте X.

Таким образом, специфическим параметром структуры, определяющим тип зависимости логарифма константы связывания от параметра π , является число полярных атомов во фрагменте X молекул агонистов.

Свойства соединений, содержащих различные от перечисленных выше элементы структуры — тройную связь, придающую жесткость скелету молекул (79), (80), а также дополнительный, третий полярный атом (соед. (63)) — не подчиняются найденным зависимостям.

Три типа комплексов агонистов с рецептором

Выше мы показали, что агонисты мускаринового ацетилхолинового рецептора распадаются на три группы, каждая из которых включает соединения с определенным обязательным элементом структуры. Для этих групп характерны три типа зависимости логарифма константы связывания от параметра π (рис. 2), различающихся по величине коэффициента при π в уравнениях (2)–(4). Разумно предположить, что это различие обусловлено образованием специфических связей с рецептором полярными фрагментами соединений второй и третьей групп. Обнаружение указанных групп агонистов позволяет говорить о том, что существует три типа связыва-

вания агонистов с рецептором, в результате которого образуется три разных типа комплексов.

Как видно из рис. 2, кривые 1—3, описываемые корреляционными уравнениями (2)—(4), пересекаются практически в одной точке. По смыслу зависимостей (2)—(4) координаты точки пересечения соответствуют свойствам такого фрагмента молекул агонистов, который связывается с рецептором одинаково для всех типов структуры соединений. Координата точки пересечения по оси π соответствует коэффициенту распределения диметиламмония. Это обстоятельство показывает, что важнейшим элементом структуры агонистов мускаринового рецептора, определяющим их взаимодействие с рецептором и возникновение биологического ответа, является аммониевый фрагмент; связывание остальной части молекулы только модулирует величину ответа. Об этом же говорит и тот факт, что тетраметиламмоний (1), свойства которого удовлетворяют уравнению (2), по данным работы [28], является полным агонистом, т. е. связывание только заряженной аммониевой группы действительно оказывается достаточным для возникновения максимального по величине биологического ответа.

Множественность способов связывания аналогов гормонов с рецепторами

При анализе связи между структурой и активностью в ряду агонистов мускаринового ацетилхолинового рецептора, проведенном в настоящей работе, было обнаружено три способа связывания агонистов с рецептором; было показано, что тип связывания определяется особенностями химической структуры агонистов. Как говорилось выше, в работах, посвященных анализу взаимодействия гормонов и их аналогов с рецептором, традиционно предполагалось, что все соединения связываются с рецептором только одним способом [2—4]. Такая идеология, вообще говоря, является результатом формального перенесения принципов высокой специфичности катализа, установленных для фермент-субстратных взаимодействий, на гормон-рецепторное узнавание. Следует подчеркнуть, однако, что в первом случае химическое превращение субстрата происходит в активном центре фермента, т. е. субстрат является непосредственным участником как первого акта (связывания), так и второго акта (катализа) фермент-субстратного взаимодействия; оба этапа, очевидно, контролируются химической структурой субстрата. При гормон-рецепторных взаимодействиях гормон участвует только в акте связывания, переводя молекулу рецептора в такое состояние, что она оказывается способной к дальнейшей передаче сигнала. При этом фрагменты рецептора, участвующие в связывании, и фрагменты, ответственные за передачу сигнала, могут быть пространственно разделены. Так, например, для β -адренорецепторной системы известно [29], что связывание адреналина и так называемого G-белка, сопрягающего рецептор с адевилатциклазой, происходит на разных участках рецептора; для никотинового ацетилхолинового рецептора показано [30], что центр связывания ацетилхолина находится на значительном расстоянии от входа в ионный канал. Более того, недавно обнаружено [31], что ионный канал никотинового холинорецептора может открываться спонтанно, в отсутствие медиатора. Таким образом, очевидно, что при гормон-рецепторных взаимодействиях структура гормона контролирует только этап связывания.

Вследствие такой специфики рецепторной системы не исключена принципиальная возможность нескольких способов эффективного связывания, вызывающего близкие по величине биологические ответы. Эти способы могут реализоваться как в одном центре связывания (по критерию Хилла) (что имеет место в случае аналогов тиреоидных гормонов [17]), так и в разных и определяться химической структурой взаимодействующих с рецептором соединений. Можно думать поэтому, что обнаруженная в настоящей работе множественность способов связывания агонистов с мускариновым ацетилхолиновым рецептором не является уникальным свойством этого рецептора.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bebbington A., Brimblecomb R. W.* In: *Advances Drug Res/Eds Harper N. J., Simmonds A. B. L.*— N. Y.: Acad. Press, 1965, v. 2, p. 143—172.
2. *Аничков С. В.* Фармакология и токсикология, 1976, т. 39, № 4, с. 389—397.
3. *Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В.* Ацетилхолин. Л.: Наука, 1970.
4. *Аничков С. В.* Нейрофармакология. Л.: Медицина, 1982, с. 28—56.
5. *Burger A.* Drugs affecting the peripheral nervous system. N. Y.: Dekker, 1967.
6. *Pratesi P., Villa L., Ferri V., De Micheli C., Grana E., Grieco C., Silipo C., Vittoria A.* Il Farmaco Ed. Sci., 1979, v. 34, № 8, p. 657—665.
7. *Pratesi P., Villa L., Ferri V., De Micheli C., Grana E., Santagostino Barbone M. G., Grieco C., Silipo C., Vittoria A.* Il Farmaco, Ed. Sci., 1980, v. 35, № 8, p. 621—635.
8. *Pratesi P., Villa L., Ferri V., De Micheli C., Grana E., Santagostino Barbone M. G., Silipo C., Vittoria A.* Il Farmaco, Ed. Sci., 1981, v. 36, № 9, p. 749—764.
9. *Pratesi P., Villa L., Ferri V., De Micheli C., Grana E., Santagostino Barbone M. G., Silipo C., Vittoria A.* Il Farmaco, Ed. Sci., 1982, v. 37, № 6, p. 398—410.
10. *Pratesi P., Villa L., Ferri V., De Micheli C., De Amici M., Grana E., Santagostino Barbone M. G., Silipo P., Vittoria A., Cappello B.* Il Farmaco, Ed. Sci., 1984, v. 39, № 3, p. 171—188.
11. *Демушкин В. П., Зоров В. М., Пляшкевич Ю. Г.* Вестн. АМН, 1982, № 1, с. 15—20.
12. *Ashman W. P., King J. W., Thornton W. D., Sacco W. J., Broome P. H.* Pattern recognition applications in chemistry and pharmacology. VII. A pharmacophore acetylcholinoreceptor subunit environment model. Report 1980. ARCSL — TR — 79072. Order N AD — A090696. 40 p.
13. *Джеякс В. П.* Катализ в химии и энзимологии. М.: Мир, 1972.
14. *Берегин И. В., Маргинек К.* Основы физической химии ферментативного катализа. М.: Высшая школа, 1977.
15. *Hansch C.* Chem. Rev., 1974, v. 74, № 6, p. 525—616.
16. *Hansch C., Leo A.* Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. N. Y.: Wiley, 1979.
17. *Тропша А. Э., Разманинова А. Б., Ягужинский Л. С.* Биоорган. химия, 1984, т. 10, № 4, с. 483—492.
18. *Разманинова А. Б., Хавкин Э. Е., Ягужинский Л. С.* Биохимия, 1978, т. 43, № 5, с. 806—823.
19. *Разманинова А. Б., Ягужинский Л. С.* В сб.: Функциональная активность ферментов и пути ее регуляции/Ред. Северин С. Е., Кочетов Г. А. М.: Изд-во МГУ, 1981, с. 167—203.
20. *Waser P. G., Hopff W.* In: *Adv. Pharmacol. and Therap. V. 3/Ed. Stoclet J. C.* Oxford etc.: Pergamon Press, 1979, p. 261—269.
21. *Gualtieri F., Brasili L., Gianelli M., Pignini A.* Il Farmaco, Ed. Sci., 1982, v. 37, № 9, p. 618—626.
22. *Brasili L., Leonella M., Gianelli M.* Il Farmaco, Ed. Sci., 1982, v. 37, № 7, p. 431—437.
23. *Безноско Б. К., Добрина В. А., Иоффе Д. В., Колганова О. И., Лукомская Н. Я., Михельсон М. Я., Протас Л. Л., Шелковников С. А.* Фармакология и токсикология, 1980, т. 43, № 1, с. 44—48.
24. *Van Possum J. M., Hurkemand J. D.* Acta physiol. pharmacol. Neerlandica, 1962, v. 11, № 1, p. 173—194.
25. *Birdsall N. J. M., Burgen A. S. V., Hulme E. C.* Mol. Pharmacol., 1978, v. 14, № 5, p. 723—736.
26. *Abramson F. B., Barlow R. B., Mustafa M. C., Stephenson R. P.* Brit. J. Pharmac., 1969, v. 37, № 1, p. 207—233.
27. *Rekker R. F.* Pharmacochemistry Library. V. 1. The Hydrophobic Fragmental Constant/Eds Nauta W. Th., Rekker R. F. Amsterdam — London — New York: Elsevier, 1977.
28. *Van Rossum J. M., Ariens E. J.* Arch. Int. Pharmacodyn., 1959, v. 118, № 3—4, p. 418—446.
29. *Limbird L. E.* Biochem. J., 1981, v. 195, № 1, p. 1—13.
30. *Kistler J., Stroud R. M., Klymkowsky M. W., Lalancette R. A., Edircloough R. H.* Biophys. J., 1982, v. 37, № 1, p. 371—383.
31. *Jackson M. B.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1984, v. 81, № 12, p. 3607—3611.

Поступила в редакцию
4.11.1985

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS IN THE SERIES OF MUSCARINIC AGONISTS: THREE TYPES OF AGONIST-RECEPTOR COMPLEXES

TROPSHA A. E., NIZHNY S. V., YAGUZHINSKY L. S.

A. N. Belozersky Laboratory of Molecular Biology and Biorganic Chemistry, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

A new procedure has been applied to analyze the data available in literature on the structure-activity relationships for agonists of the muscarinic acetylcholine receptor. The agonists were subdivided into three groups, each containing the compounds with the specific structural element. The binding constant logarithms, characterizing the agonist association with the receptor, increase linearly with the increase in the partition coefficient logarithms describing the distribution in the water-octanol system. The performed analysis suggests the existence of three different types of agonist-receptor complexes.