

## ИЗОМЕРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЛУПИНИНА И ЭПИЛУПИНИНА – ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

© Н. Е. БАСОВА, Б. Н. КОРМИЛИЦЫН, А. Ю. ПЕРЧЁНОК,  
Е. В. РОЗЕНГАРТ, В. С. СААКОВ, А. А. СУВОРОВ

*Учреждение Российской академии наук Институт эволюционной физиологии  
и биохимии им. И. М. Сеченова, Санкт-Петербург;  
e-mail: roz@iefhb.ru*

*Данные изомерно-структурного анализа антихолинэстеразного действия близких по строению фосфорорганических ингибиторов predisполагают к поиску специфических эффекторов и выявлению отличий в реакционной способности энзимов различных животных.*

*В настоящем исследовании сопоставлены данные по эффективности действия в отношении четырех образцов холинэстераз млекопитающих и пяти образцов холинэстераз членистоногих 26 хинолизиновых ингибиторов, молекулы которых содержат как изомерные неразветвленные и разветвленные алкоксильные радикалы в фосфорильной группировке, так и эпимерные лупининовые и эпилупининовые структуры отщепляющейся группы. Изменения строения алкоксильного радикала молекул ингибиторов влияют на их эффективность только по отношению к энзимам млекопитающих («групповая» специфичность ингибиторов). Выявлены различия между лупининовыми и эпилупининовыми производными. Среди тестированных соединений обнаружены высокоспецифичные ингибиторы разных энзимов.*

*Ключевые слова: лупинин, эпилупинин, холинэстераза, фосфорорганические ингибиторы, структура–активность.*

**Х**олинэстеразы (ХЭ) [ацетилхолин-ацетилгидролаза (3.1.1.7) и ацилхолин-ацетилгидролаза (3.1.1.8)] занимают уникальное положение в энзимологии по числу субстратов, обратимых ингибиторов и необратимых фосфорорганических ингибиторов (ФОИ) [1, 2]. Особый интерес представляют ФОИ, в основе антихолинэстеразного действия которых лежит процесс фосфорилирования гидроксила серина каталитической триады активного центра ХЭ [2, 3], что позволяет использовать бимолекулярную константу скорости этого процесса ( $k_{II}$ ) в качестве количественной меры реакционной способности как самих ФОИ, так и различных ХЭ [1, 2]. Важный блок информации получен при таком варьировании строения молекулы ФОИ, которое не сказалось бы на их фосфорилирующей способности, что дает возможность прямого сопоставления структуры ФОИ с их антихолинэстеразной эффективностью [1, 2]. В конце прошлого века узбекские химики-синтетики школы академика А. С. Садыкова синтезировали ФОИ на основе азотсодержащих алкалоидов [4], среди которых были производные лупинина и его эпимера эпилупинина [4, 5].

Лупинин представляет собой 1-оксиметилхинолизидин с аксиальной оксиметильной группой, а эпилупинин – более стабильный изомер лупинина с экваториальной оксиметильной группой [5, 6]. Эти ФОИ в разное время были изучены в качестве ингибиторов различных ХЭ [7–10].

Данные изомерно-структурного анализа антихолинэстеразного действия близких по строению ФОИ способствуют поиску специфических эффекторов и выявлению различий в реакционной способности энзимов различных животных. В настоящем исследовании сопоставлены и подробно проанализированы данные по эффективности в отношении четырех препаратов ХЭ млекопитающих и пяти препаратов ХЭ членистоногих для группы хинолизиновых ФОИ, молекулы которых содержали как изомерные неразветвленные и разветвленные алкоксильные производные фосфорильной группировки, так и эпимерные лупининовые и эпилупининовые структуры отщепляющейся группы. Во-первых, структурные изменения в молекуле ФОИ из-за их химической инертности не влияют на фосфорилирующую способность ингибитора, что, как

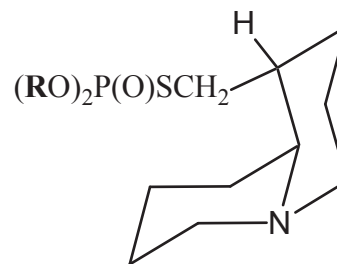
отмечено выше, дает возможность прямого сопоставления структуры ФОИ с их антихолинэстеразной эффективностью [1, 2]. Во-вторых, сравнение антиэнзимной активности производных эпимеров (лупинина и эпилупинина) позволяет оценить влияние взаимного расположения хинолизидинового бицикла и фосфорильной группировки молекулы ингибитора. В-третьих, структурные изменения касаются как фосфорильной группы, так и отщепляющейся группировки молекулы ФОИ, что позволяет комплексно оценить реакционную способность этой группы ФОИ. В-четвертых, целенаправленные вариации строения алкоксильных радикалов фосфорильной группировки дают возможность сопоставления как гомологических рядов, так и изомерных пар неразветвленных и разветвленных алкоксильных производных, что столь детально ранее не проводилось [1, 2, 10, 11]. И, наконец, в-пятых, большое число тестированных препаратов ХЭ млекопитающих и членистоногих, т.е. животных, стоящих на разных уровнях эволюционного развития, делает возможным впервые, наряду с традиционным исследованием ингибиторной специфичности родственных энзимов, провести полиэнзимный анализ реакционной способности достаточно близких по структуре ФОИ.

### Материалы и методы

В качестве источников энзимов были исследованы частично очищенные препараты ацетил-ХЭ (АХЭ) эритроцитов человека *Homo sapiens* (ацетилхолин-ацетилгидролаза, 3.1.1.7) и бутирил-ХЭ (БХЭ) сыворотки крови лошади *Equus caballus* (ацилхолин-ацилгидролаза, 3.1.1.8), а также препараты АХЭ эритроцитов кролика *Oryctolagus cuniculus*, АХЭ мозга домового мыши *Mus musculus*, АХЭ голов комнатной мухи *Musca domestica*, ХЭ злаковой тли *Schizaphis graminum*, а также рисового долгоносика *Sitobion oryzae*, мучнистого червеца *Pseudococcus maritimus*, паутиного клеща *Tetranychus urticae* и препараты АХЭ и БХЭ гусеницы хлопковой совки *Heliothis armigera* [7–10]. Энзиматическую активность ХЭ определяли колориметрическим методом Элмана [12].

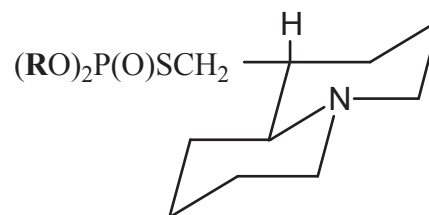
В качестве ФОИ были исследованы следующие производные лупинина (ряды I и III) и эпилупинина (ряды II и IV), синтезированные А. А. Абдувахатовым и Д. Н. Далимовым в Институте биорганической химии им. А. С. Садыкова Академии наук Узбекистана [4, 8]:

### Ряд I



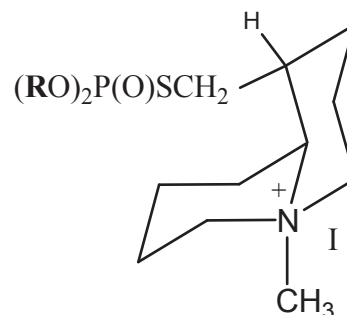
$R=C_2H_5$  (I.1);  $R=C_3H_7$  (I.2);  
 $R=C_4H_9$  (I.3);  $R=C_5H_{11}$  (I.4);  $R=i-C_3H_7$  (I.5);  
 $R=i-C_4H_9$  (I.6);  $R=i-C_5H_{11}$  (I.7)

### Ряд II



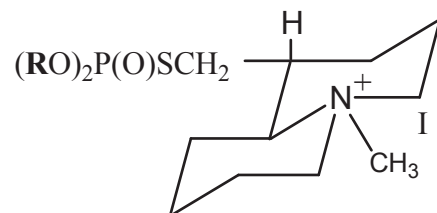
$R=C_2H_5$  (II.8);  $R=C_3H_7$  (II.9);  $R=C_4H_9$  (II.10);  
 $R=C_5H_{11}$  (II.11);  $R=i-C_3H_7$  (II.12);  
 $R=i-C_4H_9$  (II.13);  $R=i-C_5H_{11}$  (II.14)

### Ряд III



$R=C_2H_5$  (III.15);  $R=C_3H_7$  (III.16);  
 $R=C_4H_9$  (III.17);  $R=C_5H_{11}$  (III.18);  
 $R=i-C_4H_9$  (III.19);  $R=i-C_5H_{11}$  (III.20)

### Ряд IV



$R=C_2H_5$  (IV.21);  $R=C_3H_7$  (IV.22);  $R=C_4H_9$  (IV.23);  
 $R=C_5H_{11}$  (IV.24);  $R=i-C_4H_9$  (IV.25);  
 $R=i-C_5H_{11}$  (IV.26)

Антихолинэстеразную эффективность ФОИ оценивали по величине бимолекулярной константы скорости реакции  $k_{II}$ ,  $M^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$  (25 °С, 0,05 М фосфатный буфер, рН 7,5) [1, 2].

### Результаты и обсуждение

Как видно из данных табл. 1, тестированные хинолизидиновые ФОИ проявили себя как выраженные антихолинэстеразные агенты с чрезвычайно широкими различиями величин активности по отношению к изученным ферментам. Так, например, эффективность соединения I.1 по отношению к АХЭ голов комнатной мухи и к ХЭ рисового долгоносика различались на 5 (!) порядков. Но следует учесть, что изменение структуры ФОИ (замена в отщепляющейся группе ингибитора хинолизидинового бицикла на какую-нибудь другую группировку) может существенно сказаться на соотношении в антиэнзимной эффективности [2, 12–14]. Изученные ФОИ представляют собой специально синтезированную группу эффекторов с направленным изменением основных структурных составляющих ингибиторной молекулы как фосфорильной группы, так и отщепляющейся группировки. Поэтому мы здесь остановимся лишь на трех наиболее существенных, с нашей точки зрения, структурных аспектах в традиционном анализе в координатах «структура–эффективность». Во-первых, это влияние на антиэнзимную активность изменений в строении фосфорильной части молекулы ФОИ. Во-вторых, это «эффект кватернизации», обусловленный появлением в хинолизидиновом бицикле отщепляющейся части молекулы ФОИ катионной иодметилатной группировки. В-третьих, это выяснение роли эпимерных структурных различий при сравнении лупининовых и эпилупининовых производных.

Данные, приведенные в табл. 1, позволяют выявить эффект от изменения строения алкоксильных радикалов при центральном атоме фосфора: в каждом ряду ФОИ сгруппированы соединения с изменяющейся длиной алкоксила от этила до амила и разной изоструктурой (от изопропила до изоамила). Оказалось, что по мере удлинения алкоксильных радикалов эффективность хинолизидиновых ФОИ по отношению к ферментам млекопитающих, как правило, возрастает, в то время как при другой структуре отщепляющейся части молекулы ФОИ [1, 2] с увеличением объема фосфорильной группы чувствительность АХЭ млекопитающих имеет тенденцию к снижению. Для ферментов членистоногих (табл. 1) скорее мож-

но говорить о независимости их чувствительности к особенностям строения алкильного окружения центрального атома фосфора молекулы ФОИ. Это очень интересный и редкий пример своеобразной «групповой» специфичности ФОИ (сравни с [2]).

Продолжением анализа эффекта структуры фосфорильной группы является представленное в табл. 2 сопоставление антихолинэстеразной эффективности изомерных неразветвленных и разветвленных алкоксифосфорных производных. Здесь существенным оказалось строение алкоксильных радикалов: для пропил-изопропиловых пар ФОИ (I.2/I.5, II.9/II.12, III.17/III.19, IV.23/IV.25) практически повсеместно сказывается преимущество неразветвленных алкоксифосфорных производных вне зависимости от структуры хинолизидиновой отщепляющейся группировки. С удлинением алкоксильных радикалов (например, для амил-изоамиловых пар ФОИ – I.4/I.7, II.11/II.14) тенденция изменяется на противоположную. Правда, здесь проявляются межэнзимные различия: для АХЭ мухи преимущество неразветвленного алкоксифосфорного производного I.2 наблюдается только для лупининовой структуры. Изомерный эффект проявляется в оценке ингибиторной специфичности двух ферментов гусеницы хлопковой совки [10]: чувствительность БХЭ существенно выше к ФОИ с разветвленной структурой фосфорильной группы.

На примере «реперных» АХЭ и БХЭ и двух ферментов хлопковой совки [10] данные табл. 1 иллюстрируют «эффект кватернизации» от появления в хинолизидиновом бицикле катионной группировки: сравнение антихолинэстеразной эффективности иодметилатов и соответствующих оснований рядов лупининовых (I и III) и эпилупининовых (II и IV) производных. Хорошо известно [1, 2], что катионсодержащие ФОИ, как правило (с учетом структуры отщепляющейся группы молекулы ингибитора и природы фермента), являются более активными антиэнзимными агентами, чем свободные основания, причем эти различия достигают трех порядков. Как видно из данных табл. 1, для хинолизидиновых ФОИ «эффект кватернизации» в определенной мере проявляется в случае «реперных» ХЭ: в большей степени для эритроцитарной АХЭ и несколько слабее для сывороточной БХЭ. Так, например, в случае бутоксипроизводных соединений III.17 активнее было соединение I.3 в 23 и в 15 раз соответственно. Для ферментов хлопковой совки [10] этот эффект практически отсутствует, а в ряде

Таблица 1. Эффективность ( $\lg k_{11}$ ) производных лупинина (ряды I и III) и эпилупинина (ряды II и IV) по отношению к холинэстеразам некоторых млекопитающих и членистоногих

Ингибиторы	Источники энзимов										Хлопковая совка [10]	
	АХЭ эритроцитов человека	БХЭ сыворотки крови лошади	АХЭ эритроцитов кролика	АХЭ мозга мыши	АХЭ голов комнатной мухи	АХЭ злаковой тли	ХЭ рисового долгоносика	ХЭ паутинного клеща	ХЭ мучнистого червеца			
										АХЭ	БХЭ	
I.1	4,34	7,38	4,04	4,32	8,53	5,18	3,15	5,57	5,91	3,71	5,56	
I.2	5,18	7,48	4,88	4,56	8,08	4,64	3,00	5,30	5,60	3,53	5,38	
I.3	5,55	7,77	5,40	5,56	7,46	4,00	2,95	4,90	5,00	3,57	5,18	
I.4	5,76	8,11	4,72	4,08	6,36	3,98	2,79	3,75	4,68	3,18	5,26	
I.5	4,00	6,65	4,21	2,90	6,40	—	—	—	—	—	—	
I.6	5,20	7,08	5,32	4,45	7,08	—	—	—	—	3,71	5,40	
I.7	6,67	8,52	5,58	5,48	6,53	—	—	—	—	3,62	5,43	
II.8	4,30	6,68	4,89	4,38	7,04	3,48	3,58	4,57	—	3,65	4,45	
II.9	5,58	6,78	5,65	5,15	7,28	3,52	3,65	4,48	—	4,55	4,45	
II.10	6,28	7,78	5,55	5,61	6,23	3,30	4,00	3,84	—	3,63	4,46	
II.11	6,26	8,00	5,55	5,61	6,66	3,42	4,38	2,79	—	2,96	6,41	
II.12	4,15	6,51	4,73	4,08	7,15	—	—	—	—	—	—	
II.13	6,73	6,85	5,08	5,85	6,28	—	—	—	—	3,81	4,25	
II.14	6,85	7,67	5,75	6,08	6,79	—	—	—	—	4,68	4,43	
III.15	5,80	7,62	—	—	—	—	—	—	—	3,38	5,56	
III.16	5,72	7,92	—	—	—	—	—	—	—	3,05	5,76	
III.17	6,91	8,95	—	—	—	—	—	—	—	3,11	5,34	
III.18	6,15	8,69	—	—	—	—	—	—	—	2,75	6,45	
III.19	5,69	7,45	—	—	—	—	—	—	—	3,13	4,51	
III.20	6,18	8,78	—	—	—	—	—	—	—	3,68	5,41	
IV.21	5,21	7,11	—	—	—	—	—	—	—	3,58	3,84	
IV.22	6,45	7,25	—	—	—	—	—	—	—	3,61	3,93	
IV.23	7,00	8,85	—	—	—	—	—	—	—	4,57	4,13	
IV.24	7,36	8,53	—	—	—	—	—	—	—	2,48	6,64	
IV.25	7,11	7,04	—	—	—	—	—	—	—	3,62	4,51	
IV.26	7,20	8,00	—	—	—	—	—	—	—	4,62	4,60	

случаев основание оказывается более эффективным, чем соответствующий йодметилат. И еще один важный вывод: «эффект кватернизации» является одинаковым как для лупининовых (ряды I и III), так и для эпилупининовых (ряды II и IV) производных.

Анализ данных табл. 3 позволяет судить о том, насколько существенно для проявления антихолинэстеразной эффективности аксиальное (лупинин) или экваториальное (эпилупинин) взаимное расположение хинолизинового бицикла и фосфорильной груп-

Таблиця 2. Сопоставление антихолинэстеразной эффективности изомерных неразветвленных и разветвленных алкоксифосфорных производных лупинина и эпилупинина

Ингибиторы	Источники энзимов						Хлопковая совка	
	АХЭ эритроцитов человека	БХЭ сыворотки крови лошади	АХЭ эритроцитов кролика	АХЭ мозга мыши	АХЭ голов комнатной мухи	АХЭ	БХЭ	
I.2 / I.5	15	6,8	4,7	46	48	–	–	
I.3 / I.6	2,2	4,9	1,2	13	2,4	0,7	0,6	
I.4 / I.7	0,1	0,4	0,1	0,04	0,7	0,4	0,7	
II.9 / II.12	27	1,9	8,3	12	1,1	–	–	
II.10 / II.13	0,4	8,5	5	1	1	1	1	
II.11 / II.14	0,3	2,2	0,6	0,3	0,7	0,02	95	
III.17 / III.19	17	31	–	–	–	1,0	6,8	
III.18 / III.20	1,0	0,8	–	–	–	0,1	10	
IV.23 / IV.25	0,8	65	–	–	–	9,0	0,4	
IV.24 / IV.26	1,4	3,4	–	–	–	0,007	110	

Тут и в табл. 3 сравнение антихолинэстеразной эффективности проводилось по соотношению величин  $k_{II}$  для соответствующих ФОИ, получаемых при потенцировании данных табл. 1

пировки в молекуле ФОИ. На стадии сорбции в районе каталитического центра ХЭ обе части молекулы эффектора играют определенную роль, причем, видимо, более важна сорбция непланарного хинолизидинового бицикла, однако нельзя игнорировать влияние на «продуктивное» расположение молекулы ФОИ относительно каталитической триады ХЭ [3, 15] достаточно объемных диалкоксильных радикалов фосфорильной группировки (например, у таких ФОИ как соединений I.7, II.14 и им подобных). В табл. 3 сопоставлена эффективность изомерных эпилупининовых и лупининовых ФОИ (сравнение рядов II и I, IV и III). Во-первых, для ХЭ млекопитающих, которые приписывают к номинации АХЭ (ацетилхолин ацетилгидролаза, 3.1.1.7) [2] можно говорить о предпочтении экваториальной (эпилупининовой) структуры, в то время как сывороточная БХЭ более чувствительна к аксиальной (лупининовой) конфигурации молекулы ФОИ. Во-вторых, у хлопковой совки свойства АХЭ и БХЭ сходны со свойствами соответствующих энзимов млекопитающих, причем оба энзима совки проявляют более выраженное различие в ингибиторной специфичности по сравнению с АХЭ и БХЭ млекопитающих.

В-третьих, среди ХЭ других членистоногих какое-либо единообразие отсутствует: так ХЭ рисового долгоносика скорее напоминает АХЭ млекопитающих, в то время как остальные энзимы, в том числе ХЭ голов комнатной мухи, которую приписывают к номинации АХЭ [2], в большей степени напоминает БХЭ. Тем самым выявлена достаточно существенная роль такой структурной особенности молекулы ФОИ как взаимное расположение хинолизидинового бицикла и фосфорильной группировки.

И, наконец, проанализируем ряд факторов специфичности действия изученной группы хинолизидиновых ФОИ (табл. 1). В целом, тестированные ФОИ более эффективные ингибиторы БХЭ, чем АХЭ. Для «реперных» энзимов млекопитающих превосходство чувствительности БХЭ сыворотки крови лошади перед АХЭ эритроцитов человека больше проявляется для лупининовых ФОИ (ряды I и III по сравнению с рядами II и IV). В еще большей степени эта тенденция наблюдается при сопоставлении чувствительности БХЭ лошади с АХЭ эритроцитов кролика и с АХЭ мозга мыши. В случае энзимов хлопковой совки картина качественно идентичнее: чувствительность БХЭ выше (а иногда и существенно



Таблица 3. Сравнение антихолинэстеразной эффективности изомерных эпилупининовых (ряды IV и II) и лупининовых (ряды III и I) ФОИ

Ингибиторы	Источники энзимов									ХЭ хлопковой совки	
	АХЭ эритроцитов человека	БХЭ сыворотки крови лошади	АХЭ эритроцитов кролика	АХЭ мозга мыши	АХЭ голов комнатной мухи	АХЭ злаковой тли	ХЭ рисового долгоносика	ХЭ паутинного клеща	АХЭ	БХЭ	
II.8 / I.1	1,0	0,2	7,1	0,9	0,03	0,02	2,7	0,1	0,9	0,0	
II.9 / I.2	2,5	0,2	5,9	3,9	0,2	0,08	4,5	0,2	10	0,0	
II.10 / I.3	5,4	1,0	1,4	1,1	0,06	0,2	11	0,09	1,1	0,2	
II.11 / I.4	2,5	0,8	6,8	34	2,0	0,3	39	0,1	0,8	14	
II.12 / I.5	1,4	0,7	3,3	13	5,6	—	—	—	—	—	
II.13 / I.6	34	1,6	0,6	25	0,2	—	—	—	1,3	0,0	
II.14 / I.7	1,5	0,1	1,5	4,0	1,8	—	—	—	11	0,1	
IV.21 / III.15	0,3	0,5	—	—	—	—	—	—	1,6	0,0	
IV.22 / III.16	5,4	0,2	—	—	—	—	—	—	3,6	0,0	
IV.23 / III.17	1,2	0,8	—	—	—	—	—	—	29	0,0	
IV.24 / III.18	16	0,7	—	—	—	—	—	—	0,5	1,6	
IV.25 / III.19	25	0,4	—	—	—	—	—	—	3,2	1,0	
IV.26 / III.20	10	0,2	—	—	—	—	—	—	10	0,2	

выше), чем АХЭ, что в несколько большей степени отмечено для лупининовых ФОИ. Важным фактором специфичности может служить относительная чувствительность энзимов номинации «АХЭ» у разных животных. К этой группе с разной степенью приближения [2] можно отнести препараты эритроцитов человека и кролика, мозга мыши, голов комнатной мухи, злаковой тли и АХЭ хлопковой совки. Различия в чувствительности разных АХЭ необычайно велики. Так, по сравнению с АХЭ совки, обладающей наименьшей чувствительностью к изученным ФОИ, энзимы голов комнатной мухи и злаковой тли превосходят по своей реакционной способности по отношению к соединениям I.1-I.3 на четыре порядка, а превосходство АХЭ эритроцитов человека в случае соединений IV.24 достигает пяти порядков. Отмечены определенные отличия даже между эритроцитарными АХЭ человека и кролика: например, эффективность соединений I.4, I.7, II.14 на порядок выше по отношению к АХЭ человека, а для соединений II.13 это преимущество является 45-кратным.

Таким образом, проведено подробное и разностороннее исследование группы хинолизиновых ФОИ, обладающих выраженной антихолинэстеразной эффективностью по отношению к энзимам млекопитающих и членистоногих. Выше отмечалось, что тестируемые ингибиторы позволили использовать изомерно-структурный анализ благодаря наличию как изомерных неразветвленных и разветвленных алкоксильных производных фосфорильной группировки, так и эпимерных лупининовых и эпилупининовых производных отщепляющейся группы молекулы ФОИ. Это обеспечивает «чистоту» сопоставления антиэнзимных характеристик ингибиторов, когда, по образному выражению академика М. И. Кабачника: «нет химии, а только одна геометрия» [16]. В случае энзимов млекопитающих для ФОИ с короткими алкоксильными радикалами сказалось преимущество неразветвленных алкоксифосфорных производных, а с удлинением радикалов более активными оказались разветвленные алкоксифосфорные производные, и все это вне зависимости от структуры хи-

нолизидиновой отщепляющейся группировки. Скорее можно говорить о независимости чувствительности энзимов членистоногих к особенностям строения алкильного окружения центрального атома фосфора молекулы ФОИ. Это очень интересный и редкий пример своеобразной «групповой» специфичности ФОИ. «Эффект кватернизации» в случае «реперных» энзимов проявляется в большей степени для эритроцитарной АХЭ, чем для сывороточной БХЭ, причем он одинаковый как для лупининовых, так и для эпилупининовых производных. По отношению к энзимам хлопковой совки этот эффект практически отсутствует, а в ряде случаев основание является более эффективным соответствующего йодметилата [10]. Выявлена достаточно существенная роль взаимного расположения хинолизидинового бицикла и фосфорильной группировки в молекуле ФОИ: так, для АХЭ млекопитающих и хлопковой совки и для ХЭ рисового долгоносика определенное преимущество отмечено у эпилупининовых ФОИ. Кроме этого, по отношению к хинолизидиновым ФОИ в качестве мишени их действия были исследованы различные образцы ХЭ млекопитающих и членистоногих. Это дало возможность прямо сопоставить чувствительность различных ХЭ к близким по структуре ФОИ и, в частности, сравнить реакционную способность препаратов эритроцитарной АХЭ разных представителей млекопитающих и выявить между ними достаточно существенные различия. Обнаружены высокоспецифические ФОИ как для ХЭ млекопитающих, так и для ХЭ членистоногих.

### ІЗОМЕРНІ ПОХІДНІ ЛУПІНІНУ І ЕПІЛУПІНІНУ – ФОСФОРООРГАНІЧНІ ІНГІБІТОРИ ХОЛІНЕСТЕРАЗ

*Н. Є. Басова, Б. Н. Кормілицин,  
А. Ю. Перчонок, Є. В. Розенгарт,  
В. С. Сааков, А. О. Суворов*

Установа Російської академії наук  
Інститут еволюційної фізіології та біохімії  
ім. І. М. Сеченова, Санкт-Петербург;  
e-mail: roz@iephb.ru

Дані ізомерно-структурного аналізу антихолінестеразної дії близьких за структурою фосфоорганічних інгібіторів сприяє пошуку специфічних ефекторів та виявленню відмінностей в реакційній здатності ензимів різних тварин.

У цьому дослідженні порівнюються дані з ефективності дії відносно чотирьох зразків холінестераз ссавців і п'яти зразків холінестераз членистоногих 26 хінолізидинових інгібіторів, в молекулах яких є як ізомерні нерозгалужені і розгалужені алкоксильні радикали у фосфорильному угрупованні, так і епімерні лупинінові та епілупинінові структури групи, що відщеплюється. Зміна будови алкоксильного радикала молекул інгібіторів впливає на їхню ефективність тільки відносно до ензимів ссавців («групова» специфічність інгібіторів). Встановлено відмінності між лупиніновими і епілупиніновими похідними. Серед тестованих сполук знайдено високоспецифічні інгібітори різних ензимів.

**Ключові слова:** лупинін, епілупинін, холінестераза, фосфоорганічні інгібітори, структура–активність.

### ISOMERIC DERIVATIVES OF LUPININE AND EPILUPININE – ORGANOPHOSPHORUS INHIBITORS OF CHOLINESTERASES

*N. E. Basova, B. N. Kormilitsyn,  
A. Yu. Perchenok, E. V. Rozengart,  
V. S. Saakov, A. A. Suvorov*

Sechenov Institute of Evolutionary  
Physiology and Biochemistry, Russian  
Academy of Science, St. Petersburg;  
e-mail: roz@iephb.ru

#### Summary

The isomeric-structure analysis data of anticholinesterase action of organophosphorous inhibitors with similar structure help in the search of specific effectors and detection of differences in reactivity of various animals' enzymes.

This study compared the data of efficacy in respect of 4 mammal and 5 arthropoda cholinesterase preparations for 26 quinolizidine inhibitors, which molecules contain both the isomeric unbranched and branched alkoxy radicals in the phosphoryl group, and the epimeric lupinine and epilupinine derivatives in the leaving group. The changes in the alkoxy radical structure of inhibitor molecules act on their efficacy only with respect to the mammal enzymes («group» inhibitor specificity). The differences between lupinine and epilupinine derivatives were revealed. Highly specific inhibitors of different enzymes were detected among the tested compounds.

Key words: lupinine, epilupinine, cholinesterase, organophosphorous inhibitors, structure-activity relationship.

1. Бресткин А. П., Кузнецова Л. П., Моралев С. Н., Розенгарт Е. В. Холинэстеразы наземных животных и гидробионтов. — Владивосток: ТИПРО-Центр, 1997. — 466 с.
2. Moralev S. N., Rozengart E. V. Comparative Enzymology of Cholinesterases. — La Jolla. Ca. (USA): International University Lines, 2007. — 485 p.
3. Моралев С. Н., Розенгарт Е. В., Суворов А. А. // Докл. РАН. — 2001. — **381**, № 1. — С. 123–125.
4. Абдувахабов А. А., Садыков А. А., Далимов Д. Н., Асланов Х. А. Алкалоиды и их производные как инструмент для изучения холинергической системы. — Ташкент: ФАН, 1984. — 288 с.
5. Васильев А. Е. Лупинин / Краткая хим. энциклопедия (Ред. И. Л. Кнунянц). — М.: Советская энциклопедия, 1963. — **2**. — С. 994.
6. Касимов Т. К. Синтез и исследование некоторых производных лупинина. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Ташкент, 1971. — 20 с.
7. Балашова Е. К., Кугушева Л. И., Розенгарт В. И. и др. // Журн. эвол. биохим. и физиол. — 1980. — **16**, № 2. — С. 244–250.
8. Балашова Е. К., Кугушева Л. И., Абдувахабов А. А. и др. / Химия физиологически активных веществ. — Нальчик: Изд-во Каб.-Балк. гос. универс., 1980. — С. 193–204.
9. Чарыева О. Б., Кулиева А. М., Моралев С. Н., Розенгарт В. И. // Изв. АН ТуркмССР, Сер. биол.наук. — 1991. — № 3. — С. 78–80.
10. Кулиева А. М., Моралев С. Н., Розенгарт Е. В. // Журн. эвол. биохим. и физиол. — 1995. — **31**, № 3. — С. 270–276.
11. Cholinesterases and Anticholinesterase Agents // Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. B.15. Ed. G. V. Koelle. — Berlin - Goettingen - Heidelberg: 1963. — 1260 p.
12. Ellmann G. L., Courtney K. D., Andres V. Jr., Featherstone R. M. // Biochem. Pharmacol. — 1961. — **7**, N 2. — P. 88–95.
13. Кугушева Л. И., Розенгарт В. И., Козенашева Л. Я. и др. // Журн. эвол. биохим. и физиол. — 1990. — **26**, № 1. — С. 30–33.
14. Моралев С. Н., Розенгарт Е. В. // Там же. — 2005. — **41**, № 3. — С. 201–216.
15. Zhorov B. S., Shestakova N. N., Rozengart E. V. // Quantitative Structure-Activity Relationship. — 1991. — **10**, N 3. — P. 205–210.
16. Кабачник М. И. // Вест. АН СССР. — 1968. — № 5. — С. 86–94.

Получено 10.06.2011