

β 受体兴奋剂结构与药效的关系

张坐省

(陕西省农业学校, 陕西杨陵 712100)

傅建熙

(西北农业大学基础科学系, 陕西杨陵 712100)

摘 要 论述了 β 受体兴奋剂的结构与药效之间关系, 旨在为合成新型、高效、低副作用的 β 受体兴奋剂提供理论指导。

关键词 β 受体兴奋剂, 肾上腺素, 胺, 2-氨基乙醇

中图分类号 O623.731

β 受体兴奋剂 (全称 β -肾上腺素受体兴奋剂, β -adrenergic agonist) 是结构和生理作用与肾上腺素相似的一类能改善动物肉质品质, 增加动物胴体瘦肉率和促进动物生长的有机胺类化合物。目前, 对其结构、合成、作用机制、临床实践等方面都做了大量的研究工作^[1~4]。据有关专家估计, β 受体兴奋剂的研究将是 90 年代畜牧科学上的一个热点^[5]。研究 β 受体兴奋剂结构与药效之间的关系, 不但能为合成新型、高效和低副作用的 β 受体兴奋剂提供理论指导, 而且也可以为畜牧业生产一些切实可行的和安全的可靠的增产药物起到加速作用。

β 受体兴奋剂的基本骨架与肾上腺素相似, 都是 1-苯基-2-氨基乙醇 (图 1)^[2]。目前, 在临床上应用的 β 受体兴奋剂结构上的差异主要有两个方面, 一是苯环上取代基的数目, 种类和位置不同; 二是氨基上取代基的数目和种类不同。因此, 在这两个方面进行改变, 就可以合成新型的 β 受体兴奋剂的类似物。

1 β 受体兴奋剂作用机制

Earl. w. Sutherland^[6,7] 在 1965 年提出了解释 β 受体兴奋剂的作用机制理论,

即“第二信使理论”。该理论认为: (1) 在细胞的质膜上含有激素的受体 (β 受体兴奋剂对应 β 受体); (2) 激素与细胞质膜上的特异性受体结合后致活了质膜上腺苷酸环化酶; (3) 腺苷酸环化酶的活化引起细胞内 cAMP 浓度的升高; (4) cAMP 在细胞内能改变一个或多个代谢过程的速度, 从而引起一系列生物学效应。按此理论, β 受体兴奋剂是通过细胞膜受体而发挥生理学效应的。首先, 它作为第一信使物质与靶细胞上的 β 受体结合, 以激活细胞膜上腺苷酸环化酶, 使 ATP 转变成 cAMP (第二信使物质), 后者再激活蛋白激酶, 进而继续发挥其生理学效应。从生理生化上讲, cAMP 含量的增加促使 RNA 含量增加, 因此加速了蛋白质的合成。同时, 也促进了脂肪分解氧化, 减少脂肪在动物体内的积累, 以达到提高动物胴体瘦肉率的目的。

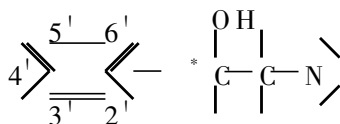


图 1 β 受体兴奋剂结构图

2 β 受体兴奋剂结构与药效的关系

β 受体兴奋剂作用于 β 受体,使 ATP 转化为 cAMP 和焦磷酸(这种作用称为 β 型作用),这一转化过程与 β 受体兴奋剂的化学结构密切相关。一般认为^[8,10], β 受体兴奋剂的结构与药效之间具有下列相关性:

1) 含有 $\text{C}_6\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{N}$ 结构的化合物才具有 β 受体兴奋剂的活性。例如,苯胺、苄胺、 α -甲基苄胺、 β -苄乙胺四个化合物中, β -苄乙胺作用最强,苯胺没有作用,而苄胺则略有作用^[8]。这是由于在 β 受体中存在一个儿茶酚胺的特异性结合点(即 β 受点)。

2) 氨基氮上非极性取代基愈大,愈有利于 β 型作用,因此,活性愈强。这是由于氨基上非极性基因与腺嘌呤环间存在着疏水交互作用,这种作用强于氢键形成力,致使质子化的氨基阳离子移向邻近腺嘌呤的磷酸基,促进了 ATP 的水解,而生成 cAMP 和焦磷酸。在胺正离子形成氢键的同时,醇羟基与磷酸基也形成氢键,苯环上的取代基与 Mg^{2+} 发生螯合,使 β 受体兴奋剂与受体间形成了稳定的结合(图 2)^[9,11]。有利于 β 型作用,促进了 ATP 的水解,生成了较多的 cAMP。例如:在去甲肾上腺素的氨基上代入一个甲基,成为肾上腺素后,其 β 型作用明显加强。

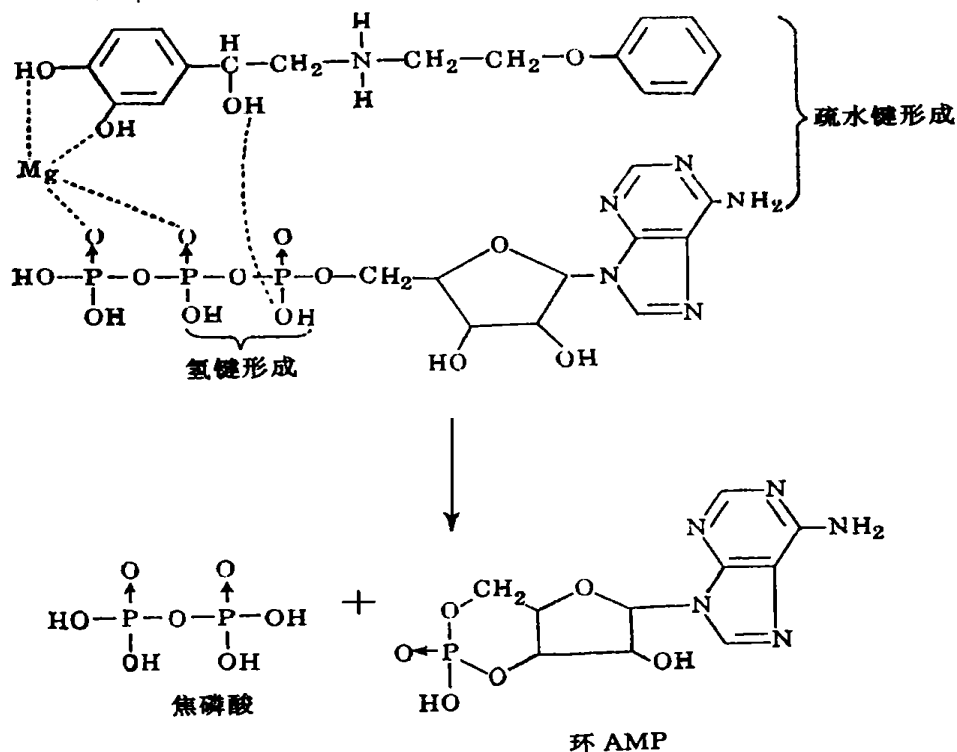


图 2 受体兴奋剂与 ATP 酶 β 型作用模式图

3) 醇羟基所在碳原子的立体构型与活性有关。 β 受体兴奋剂的活性异构体均属 R 型,因为在 β 型作用中,醇羟基参与氢键形成,所以只有适当的空间构型才有利于产生氢

键。同理,构型也决定了铵阳离子的空间位置,使它易于接近磷酸基,从而也有利于氢键的形成。这样便促进了 ATP 水解成 cAMP 和焦磷酸,有利于蛋白质的合成^[12,13]。

4) 在乙醇胺链上,氨基所在碳原子上引入甲基时,一般对活性影响不大,但引入其它烷基时,由于加大了空间位阻作用, β 受体兴奋剂难于甚至不能同受体结合,因此它的活性大大下降或完全丧失。

5) 如果在乙醇胺链上无羟基,则 β 受体兴奋剂与受体间就不能形成氢键,这直接影响了它与受体的结合,因此它的活性将大大下降^[14]。实践证明,左旋体比右旋体效力大 10 ~ 30 倍^[15]。

6) β 受体兴奋剂的苯环上取代基的性质和数目虽然对受点亲和力影响较小,但对 β - 受体兴奋剂的生理活性有较大影响。实验证明,取代基与苯环相连的原子具有孤对电子,且电负性较大时,有利于 β 型作用,从而使 β 受体兴奋剂活性增强^[2]。常见的取代基有 - F, - Cl, - Br, - OH, - NH₂, - CN 等。当取代基数目增多时, β 受体兴奋剂的作用强度和时间显著增加。例如:苯环上有两个羟基的化合物较一个羟基的活性显著增强,较没有羟基的更强^[9]。

7) β 受体兴奋剂的苯环上取代基的相对位置和体内过程有关。苯环上取代基一般都在 3', 4', 5' 位上,当改变它们之间的距离时,其口服稳定性、作用时间均会有所改变。

3 讨 论

笔者虽然从上述 7 个方面探讨了 β 受体兴奋剂的结构与药效之间的关系,但这并非全部,还有一些问题有待进一步研究。另外上述规律之外,还有个别特殊情况。目前,已合成的 β 受体兴奋剂类似物很多,但由于在结构、药效、毒性、体内残留、作用机制和对动物产生的一些副作用等许多问题上还有待于进一步深入研究,因此, β 受体兴奋剂虽然具有良好的应用前景,但还没有正式应用于畜牧业生产,仅处于临床试验阶段。笔者探讨 β 受体兴奋剂的结构与药效之间的相关性,不仅对于选择性合成新型 β 受体兴奋剂有重要的指导作用,而且对其早日应用于畜牧业生产也有一定的促进作用。

参 考 文 献

- 1 Williams P E V. The use of β -Agonists as a means of altering body composition in livestock species. Nutrition Abstracts and Reviews (SeriesB) ., 1987, 57(8): 453~ 463
- 2 唐近人. β 兴奋剂改善性能,增加瘦肉.国外畜牧学(猪与禽),1989(4): 32~ 33
- 3 罗兰,赵克斌. β 肾上腺素能兴奋剂提高家畜生产性能的研究进展.国外畜牧科技,1989,16(6),3~ 5
- 4 Beerman D H, Hogue D E, Fishell V K. Effects of imaterol and fishmeal on performance, carcass characteristics and skeletal muscle growth in lambs. Journal of Animal Science., 1986, 62 370~ 380
- 5 Kenneth Eng,应富义译. β 兴奋剂和生长激素是 1990 年美国畜牧科研的热门课题.国外畜牧科技,1990,17(6): 12
- 6 杨刚.人体内分泌生理及其异常.天津:天津科学出版社,1980
- 7 Williams P E V,金明昌译.改变畜禽体成分的 β 肾上腺素能兴奋剂.国外畜牧科技,1988,15(6): 12~ 14
- 8 Beerman D H, Hogue D E, Butter W R, et al. Gmatanolinduced muscle hypertrophy and altered endocrine status in Lambs. J. Anim. sci., 65, 1514~ 1524(1987)
- 9 四川医学院主编.药物化学.北京:人民卫生出版社,1979,145~ 147

- 10 [日]结构—活性关系座谈全编,徐景达译,药物结构与活性的关系,北京:人民卫生出版社,1987,362~ 367
- 11 W. O. Foye《principles of Medicinal chemistry》,353(1974)
- 12 金荫昌.分子药理学.天津:天津科学技术出版社,1989,369
- 13 《实用药理学》编写组.实用药理学.郑州:河南人民出版社,1977,168~ 169
- 14 李振肃.药物化学.北京:化学工业出版社,1979,120~ 124
- 15 南京药学院主编.药物化学.北京:人民卫生出版社,1977,592~ 594

The Relationship of Structure and Medical Effect of β -Adrenergic Agonists

Zhang Zuosheng

(Shaanxi Agricultural School, Yangling, Shaanxi, 712100)

Fu Jianxi

(Department of Basic Science, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi, 712100)

Abstract This paper expounded the relationship between the structure and medical effect of β -adrenergic agonist, aiming to instruct the syntheses of the new β -adrenergic agonist with high efficiency and low side-effect.

Key words β -adrenergic agonist, adxenalinl, amine, 2-amino ethanol

· 学术交流 ·

王鸣教授应邀赴以色列访问讲学

应以色列本古里安大学及 IPALAC 国际项目的邀请,我校园艺系王鸣教授于 1996 年 3 月 3 日至 22 日访问以色列。出席“国际干旱地区作物引种驯化学术研讨会”,应邀作了专题学术报告,受到东道国及与会各国学者的普遍尊重和高度评价,并就合作研究项目进行了意向性洽谈。这次访问加强了中以学人间的友谊,为进一步合作和学术交流打下了良好的基础。

在以色列期间,王鸣教授还参观访问了有关大学、农学院 ARO(农业研究组织,相当以色列农科院)、研究所、世界最大的滴灌设备制造厂 Netafim 私人农场、农村“公社”(Kibbutz)、农业“合作社”(Moshav)、国家公园、植物园、博物馆及闻名全球的圣城(Holy City)耶路撒冷。

(李汉章)