

手性药物作用于离子通道受体的研究进展

余露山 曾 苏(杭州 310006 浙江大学药学院药物分析与药物代谢研究室)

离子通道受体是一种膜受体,它们分子结构相近,拥有特异药物结合位点,可分为两种类型。由内源性配体控制的称配体门控离子通道受体,由跨膜电位改变控制的称电压门控离子通道受体。

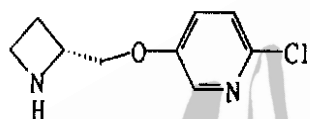
离子通道对离子具有精确的选择性或者完全没有区别。因此,常把通道看作是选择性滤孔。滤孔上一个或两个氨基酸的改变就足以改变通道的立体选择性。离子通道能一个或多个同时开放,有时甚至关闭着还具有活性,这些代表着受体的不同状态。药物依据不同的通道状态而起不同的作用,反过来这也反映了通道与药物对映异构体间的不同相互作用。本文主要对近年研究的一些作用于离子通道受体的药物与其手性作用关系作一综述。

1 配体门控离子通道受体

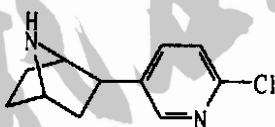
配体门控离子通道依据同源序列和配体类型分为烟碱乙酰胆碱受体、GABA_A受体、5-HT₃受体和甘氨酸受体等。

1.1 烟碱乙酰胆碱受体

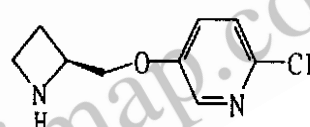
烟碱乙酰胆碱受体依据其对钠、钾、钙离子通道的允许



ABT-594



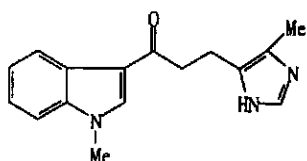
(+/-)-Epibatidine



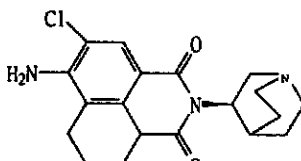
A-98593

1.2 5-HT₃受体

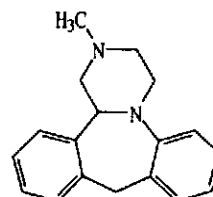
5-HT₃受体对2-甲基-5-羟色胺具有立体选择性,这用于与其它5-羟色胺受体亚型区分。5-HT₃的基准拮抗剂是奥丹亚龙(ondansetron),它是一种止吐药。虽然(+)-S-奥丹亚龙是作用较强的对映异构体,但在与鼠迷走神经作用或与体内代替5-HT₃选择性配体GR-65630(R>S, ER=1.6)的作用上,两种对映异构体差别很小,因而临床上还是用其外消旋体。然而5-HT₃受体阻滞剂苯胺与受体的相互作用表现出明显的手性作用。它的外消旋物腹腔内给药时是止吐药,而口服给药时是催吐药。两者作用的不同取决于组织把(-)-S-



GR-65630



R-RS-56532



Mianserin

1.3 GABA_A受体(配体门控γ-氨基丁酸受体)

GABA_A受体是中枢神经系统内主要的抑制性受体,苯二氮草类和巴比妥类等药物均可与GABA_A受体上的相应

性不同分为肌肉型A_{ChR}和神经元型nA_{ChR}。乙酰胆碱受体包含一个识别位点,由一个阳离子中心和氢键组成,它提供了手性领域的基础。有人采用核磁共振技术发现乙酰胆碱在与脱敏受体作用时产生一个折叠结构,证明了手性差异性的存在。

对这类受体的早期研究主要是对尼古丁对映体立体选择性的研究。当时发现(-)-S-尼古丁比其外消旋体毒性要强两倍,能产生强烈的痛感和痉挛。近年研究发现epibatidine和ABT-594都是nA_{ChR}的具有强立体选择性的配体^[1,2]。例如,对用α金环蛇毒标记的nA_{ChR},ABT-594对其αβδγ亚型的选择性是对αβε亚型的180,000倍;而(+)-epibatidine对前者的选择性是对后者的38倍。ABT-594的对映异构体A-98593对αβε亚型的选择性与ABT-594相同,但其对神经肌肉型nA_{ChR}和脑αBTX敏感性nA_{ChR}的选择性是ABT-594的三倍^[1]。又如,A-159470对αβε亚型和αβδγ亚型的立体选择性都不如其对映体A-85380强,可它对αγ亚型的选择性却是A-85380的12倍^[3]。

苯胺看作是兴奋剂还是抑制剂。

近年研究经典多巴胺受体配体阿朴吗啡对映体在5-HT₃受体上对NIE-115神经母细胞瘤整体细胞电压作用时发现,R-(-)-阿朴吗啡能激发一个小的短暂的内向电流,而S-(+)-阿朴吗啡没有这种作用,相反它对5-HT₃受体起拮抗作用^[4]。苯胺类似物RS-56532也表现出很广的手性利用范围,它与苯胺一样是5-HT₃受体阻滞剂,右旋对映体是优势对映体(ER=12)^[5]。另外,米塞林(mianserin)^[6]对映异构体对5-HT₃受体作用时也表现出了不同的结果。

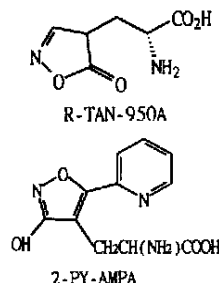
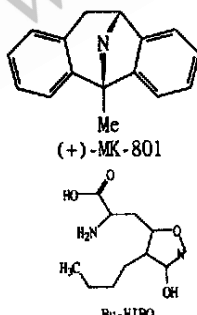
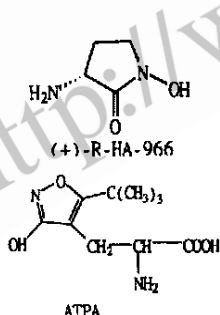
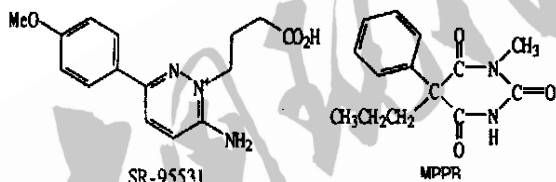
位点结合。通过改变复杂受体构象而增强GABA_A对GABA_A受体的作用,从而起镇静、催眠抗惊厥等作用。

研究发现,药物的连接位点与GABA_A自身是竞争性抑

制的, 槟榔次碱(isoguvacine)和蝇蕈醇(muscimol)是兴奋剂, 而双汉防己碱(bicuculline)和SR-95531则是抑制剂, 而且手性作用的影响很大。例如, 作为GABA抑制剂的[1S, 9R]-去甲双汉防己碱的作用是其对映异构体的70倍, 然而作为GABA特异³⁶Cl离子溢出抑制剂, 其作用却远低与它的对映异构体的作用^[7]。

苯二氮草类是作用于GABA_A受体最重要的药物, 手性在其中也发挥了很大的作用。如环吡咯隆(cyclopyrrolones)类药物消旋佐匹克隆, 是一种安眠药, 它呈现交错作用但没有明显的识别位点。研究发现(+)-佐匹克隆与GABA_A受体的亲和力是其对映异构体的50倍。近年对新合成的药物3, 3-二甲基-1, 5-苯二氮草-2, 4-二酮的研究, 发现S-(+)-对映异构体具抗惊厥活性, 而R-(-)-对映异构体则具有中枢神经系统抑制活性^[8]。

巴比妥酸盐的麻醉特性与其手性相关联, 主要是其5位取代基影响受体识别。当5位取代一个甲基如环己巴比妥, 它的(+)-S-对映体能有效延长小鼠睡眠时间, 当己基或丙基取代时, 其(-)-R-对映体有活性。然而也有一些例外, 如1-甲基-5-苯基-5-丙基巴比妥(MPPB), 其(-)-R-对映体具麻醉活性, 而(+)-S-对映体具抗惊厥活性^[9]。这些作用在MPPB消旋物中却不存在。但这种药物在不同受体位点作用不同的特性恰好说明了抑郁性巴比妥(-)-R-MPPB非竞争抑制放射性[³²S]-t-二环磷酰硫酸盐(TBPS)与它的连接作用, 而惊厥性(+)-S-MPPB竞争性抑制它的现象。



1.4 兴奋性氨基酸受体

兴奋性氨基酸受体分为N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA), α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异氧吡咯丙酸(AMPA)和卡因盐(KA)三种类型。

NMDA与其受体的结合受氯胺酮(ketamine), 哌替啶(pethidine)^[10], (+)-HA-966等药物拮抗, 且通道还可被MK801和苯环利定(PCP)阻碍。氯胺酮的止痛和抗癫痫活性具有立体特异性, (+)-S-氯胺酮活性比(-)-R-氯胺酮强2-5倍。近年还发现氯胺酮外消旋体和(+)-S-氯胺酮对增强吗啡的镇痛镇静方面作用相同, 说明了(-)-R-氯胺酮没有这种作用^[11]。

由于谷氨酸激活NMDA受体前, 甘氨酸调节位点必须被占据, 所以从药理学观点上看, 这种受体也可称为甘氨酸受体。甘氨酸, 谷氨酸等一些氨基酸类化合物其右旋结构比左旋结构作用都强些。产生这种结果的主要原因是左旋对映体对药物耐受性小, 其次是一些附属连接位点的定位作用。例如, 当(+)-HA-966与D-丝氨酸同时给药时(+)-HA-966对NMDA受体完全抑制, 而与L-丝氨酸同时给药则没有这种作用^[12]。

事实上, AMPA和NMDA在立体化学要求上是相对的。因为S-TAN-950A对NMDA受体的立体选择性是AMPA受体的70倍; 反过来, R-TAN-950A对AMPA的立体选择性是对NMDA的2倍。另外, 近年发现的AMPA受体的一些激动剂或拮抗剂, 如ATPA^[13], 邻-3, 5-二硝基酪氨酸(3, 5-dinitro-o-tyrosine)^[14], Bu-HIBO^[15], 2-py-AMPA^[16]等化合物的对映异构体对AMPA受体都表现出了不同的作用。

另外两类配体门控离子通道, 核苷酸敏感钾离子通道和钙调节钾离子通道, 由于近年手性在这方面研究很少, 这里不再阐述。

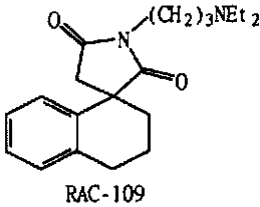
2 电压依赖性离子通道受体

2.1 电压依赖性Na⁺通道受体

电压依赖性钠离子通道受体是一种大分子糖蛋白。通道的激活、失活和选择性通透与糖蛋白的分子构象密切相关^[17]。许多药物正是通过改变通道蛋白分子的构象而产生不同的药理作用的。氨酰甲苯胺是一种抗心律失常药, 对肌强

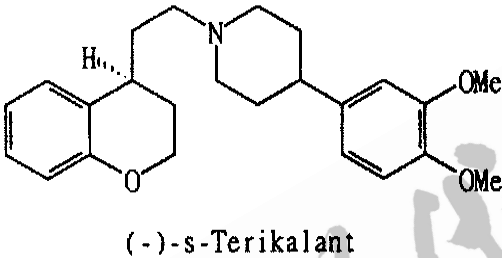
直综合症也有治疗作用, 它主要通过抑制电压依赖性Na⁺通道起作用。现在临床上用其消旋体, 但由于副作用严重, 应用受到限制。研究发现, 其抗强直活性主要由R-(-)对映体产生。所以, 以后临床上可能用其单一异构体以降低副作用^[18]。局部麻醉药物可卡因与电压门控Na⁺通道结合抑制Na⁺排出细胞。实验发现其(-)-1S, 2S, 3R, 5R-对映异构体对Na⁺通

道的亲和力是其对映体的 50 倍。许多通过这条途径起作用的药物表现了明显的立体化学依赖性。如丁哌卡因^[19], 盐酸布比卡因, 心得安和 RAC-109^[20]等。



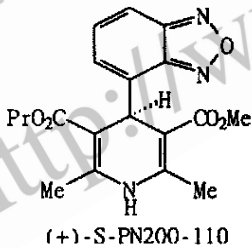
2.2 电压依赖性 K⁺ 通道受体

一些III型抗心律失常药物在对 K⁺ 通道作用时表现出手性作用。如在阻滞内向矫正钾离子电流的作用中(-)-S-terikalant 的强度是其对映异构体的 150 倍。其它类药物如局部麻醉药丁哌卡因, 由于它的低心肌和中心神经系统毒性, 其 S-对映体已用于临床。丁哌卡因阻滞闪烁钾通道有很强的立体选择性^[21]。

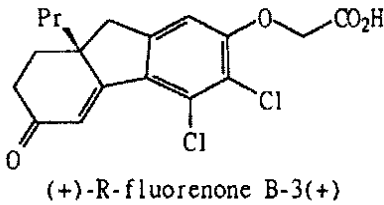


2.3 氯离子通道受体

氯离子通道的阻滞物主要是苯氧羧酸类药物。如 2-对氯苯氧基丙酸(CPP), 其 S-(-)-异构体阻滞 Cl⁻ 的作用比 R-(+)-对映异构体弱^[22]。又如(-)-S-氯贝丁酯能阻滞 Cl⁻ 通



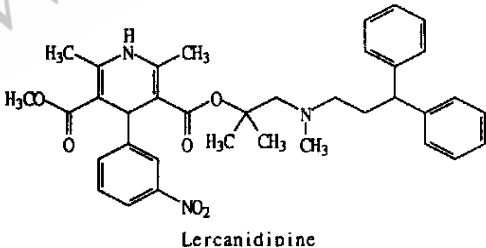
道, 而(+)-S-氯贝丁酯在低 Cl⁻ 浓度下增加 Cl⁻ 传导, 高 Cl⁻ 浓度下则减少 Cl⁻ 传导。而且这类药物中的另一位点也发挥了很大的作用, 如(+)-R-fluorenone B-3(+)对通道的作用是其对映体的 500, 000 倍。



2.4 电压依赖性 Ca²⁺ 通道受体

与电压依赖性 Ca²⁺ 通道作用的药物主要是二氢吡啶类和维拉帕米类药物。一些二氢吡啶类药物的对映异构体作用强度并不相同, 甚至作用相反, 如尼伐地平(ER= 100), (-)-S-尼群地平(ER= 7~ 8)和(+)-S-PN200-110(ER= 160)等。新化合物消旋甲基-1, 4-二氢-2, 6-二甲基-5-硝基-4-苯丙咪喃基-吡啶-3-羧酸盐存在四种对映异构体。在对鼠胰岛瘤细胞(RINM 5F)所表达的 L 型 Ca²⁺ 通道整体细胞电压钳的研究中发现, 所有右旋化合物对 L-型 Ca²⁺ 电流的激动作用强, 而左旋物是弱的 Ca²⁺ 内向阻滞物^[23]。(-)-S-维拉帕米在人体静注或口服, 动物体内或体外实验中表现出较强作用(ER= 4~ 10)。然而某些条件下, 消旋体给药比单独一种对映体给药作用都强, 这主要是两种对映体作用的叠加产生的。

此外, 一些新药如抗癫痫剂加巴喷丁(gabapentin)^[24], 抗增生利乐卡地平(lercanidipine)^[25]等都对 L 型钙离子通道表现出了立体选择性。



综上所述, 随着细胞分子生物学技术的不断进步, 各类离子通道受体分子结构研究的不断深入, 药物的手性研究日益突出了其重要性。手性药物对映异构体间药效和毒性的差异, 将使临床上越来越趋向于单一对映异构体给药。

参考文献

1 Donnelly-Roberts DL, Puttfarcken PS, Kuntzweiler TA , et al. ABT-594 [(R)-5-(2-azetidinylm ethoxy)-2-chloropyridine]: A

novel, orally effective analgesic acting via neuronal nicotinic acetylcholine receptors: I. In vitro characterization [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 285(2): 777.
2 Bertrand S, Patt JT, Spang JE, et al. Neuronal nAChR stereoselectivity to non-natural epibatidine derivatives [J]. FEBS Letters, 1999, 450(3): 273.
3 Sullivan JP, DonnellyRoberts D, Briggs CA, et al. A-85380 [3-(2 (S)-azetidinylm ethoxy) pyridine]: In vitro

- pharmacological properties of a novel, high affinity alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor ligand [J]. *Neuropharmacology*, 1996, 35(6): 725.
- 4 Hooft JA, Vijverberg HPM. Agonist and antagonist effects of apomorphine enantiomers on 5-HT₃ receptors [J]. *Neuropharmacology*, 1998, 37(2): 259.
- 5 Eglen RM, Bonhaus DW, Clark RD, et al. (R)-RS-56532 and (S)-RS-56532-mixed 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor ligands with opposing enantiomeric selectivity [J]. *Neuropharmacology*, 1994, 33(3-4): 515.
- 6 Wood MD, Thoms DR, Watkins CJ, et al. Stereoselective interaction of mianserin with 5-HT₃ receptors [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1993, 45(8): 711.
- 7 Kardos J, Blandl T, Luyen ND et al. Synthesis, anti-GABA activity and preferred conformation of bicuculline and norbicuculline enantiomers [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, 31(10): 761.
- 8 Knabe J, Buch HP, Bender S . 1, 5-Benzodiazepines. 2. diametrically opposite CNS-effects between the enantiomers of 2,3,3-dialkyl-1,5-benzodiazepine-2,4-diones [J]. *Archiv Der Pharmazie*, 1995, 328(1): 59.
- 9 Maksay G, Molnar P, Simonyi M. Hemodynamics and kinetics of t-butylbicyclophosphorothionate binding differentiate convulsant and depressant barbiturate stereoisomers acting via GABA (A) ionophores [J]. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1996, 353(3): 306.
- 10 Rabben T. Effects of the NMDA receptor antagonist ketamine in electrically induced A delta-fiber pain [J]. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 2000, 22(3): 185.
- 11 Joo G, Horvath G, Klmscha W, et al. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine- or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(1): 231.
- 12 Campbell CM, Butelman ER, Woods JH et al. Effects of (+)-HA-966, CGS-19755, phencyclidine, and dizocilpine on repeated acquisition of response chains in pigeons: Systemic manipulation of central glycine sites [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1999, 289(1): 521.
- 13 Stensbol TB, Borre L, Johansen TN et al. Resolution, absolute stereochemistry and molecular pharmacology of the enantiomers of ATPA [J]. *European Journal of Pharmacology*, 1999, 380(2-3): 153.
- 14 Sun GP, Slavica M, Uretsky NJ, et al. Design and synthesis of enantiomers of 3,5-dinitro-o-tyrosine: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonists [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, 41(7): 1034.
- 15 Johansen TN, Ebert B, Brauner-Osborne H et al. Excitatory amino acid receptor ligands: Resolution, absolute stereochemistry, and enantiopharmacology of 2-amino-3-(4-butyl-3-hydroxyisoxazol-5-yl) propionic acid [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, 41(6): 930.
- 16 Johansen TN, Ebert B, Falch E, et al. AMPA receptor agonists: Resolution, configurational assignment, and pharmacology of (+)-(S)- and (-)-(R)-2-amino-3-(3-hydroxy-5-(2-pyridyl) isoxazol-4-yl)-propionic acid (2-Py-AMPA) [J]. *Chirality*, 1997, 9(3): 274.
- 17 王兴德. 电压门控钠离子通道的分子生物学研究进展[J]. *国外医学·生理病理科学与临床分册*, 1997, 17(1): 75.
- 18 Camerino-DC, Pierno-S, DeLuca-A, et al. Antimyotonic effects of tocainide enantiomers on skeletal muscle fibers of congenitally myotonic goats [J]. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10(3): 160.
- 19 Tiger G, Fowler CJ. Further validation of a simple biochemical method for evaluation of local anesthetic effects at sodium channels [J]. *Methods-Find-Exp-Clin-Pharmacol*, 1996, 18(7): 431.
- 20 Nau-C, Wang-SY, Strichartz-GR, et al. Point mutations at N434 in D1-S6 of mul Na(+) channels modulate binding affinity and stereoselectivity of local anesthetic enantiomers [J]. *Mol-Pharmacol*, 1999, 56(2): 404.
- 21 Nau-C, Vogel-W, Hempelmann-G, et al. Stereoselectivity of bupivacaine in local anesthetic-sensitive ion channels of peripheral nerve [J]. *Anesthesiology*, 1999, 91(3): 786.
- 22 DeLuca-A, Pierno-S, Cocchi-D, et al. Effects of chronic growth hormone treatment in aged rats on the biophysical and pharmacological properties of skeletal muscle chloride channels [J]. *Br-J-Pharmacol*, 1997, 121(3): 369.
- 23 Visentin-S, Amiel-P, Fruttero-R, et al. Synthesis and voltage-clamp studies of methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-nitro-4-(benzofurozany) pyridine-3-carboxylate racemates and enantiomers and of their benzofuroxanyl analogues [J]. *J-Med-Chem*, 1999, 42(8): 1422.
- 24 Field-MJ, Oles-RJ, Lewis-AS et al. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents [J]. *Br-J-Pharmacol*, 1997, 121(8): 1513.
- 25 Corsini-A, Accomazzo-MR, Canavesi-M et al. The new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers affect major processes of atherogenesis in vitro: is calcium entry involved? [J]. *Blood-Press-Suppl*, 1998, 2: 18.

收稿日期: 2001-04-16