

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2006

В. П. Андреев, Е. Г. Корвачева, Я. П. Нижник

## О ВЛИЯНИИ N-ОКСИДОВ ПИРИДИНА И ХИНОЛИНА НА АКТИВНОСТЬ Na,K-АТФазы МИКРОСОМ МОЗГА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Петрозаводский государственный университет, E-mail: andreev@psu.karelia.ru

Показано, что гетероароматические N-оксиды пиридинового и хинолинового рядов в концентрациях  $10^{-4}$  –  $10^{-10}$  М обладают более высокой ингибирующей способностью Na,K-АТФазы микросом мозга крупного рогатого скота, чем строфантин К (препарат, применяемый для лечения сердечной недостаточности). Впервые обнаружено соединение (N-оксид 2-(2,4-диметоксистирил)хинолина), способное активировать фермент в концентрациях  $10^{-6}$  –  $10^{-9}$  М. Ввиду того, что эти соединения действуют в очень низких концентрациях, они могут оказаться эффективными медицинскими препаратами для лечения различных заболеваний, связанных с нарушениями в функционировании Na, K-АТФазы.

Na,K-АТФаза — интегральный белок, встроенный в цитоплазматическую мембрану, играет исключительную важную роль в поддержании процессов возбудимости и водно-солевого обмена в организме животных и человека.

В последнее время особое внимание уделяется поиску и выделению эндогенных и экзогенных модификаторов активности Na,K-АТФазы, которые могут оказывать на нее как прямое, так и опосредованное воздействие. Решение этой проблемы имеет не только научное, но и практическое значение. В частности, как

полагают [1], подобные вещества, изменяя активность фермента, могут влиять на развитие и течение гипертонии, сердечной недостаточности, некоторых форм рака и других заболеваний.

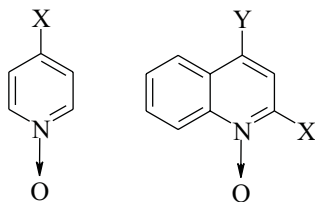
Ранее нами было показано существование эндогенных ингибиторов и активаторов Na,K-АТФазы в головном мозге и печени крыс [2, 3], которые синтезируются под воздействием таких нейромедиаторов как ацетилхолин и норадреналин. Настоящее же сообщение посвящено изучению экзогенных модификаторов активности этого фермента.

### Влияние гетероароматических N-оксидов на активность Na,K-АТФазы микросом мозга крупного рогатого скота

Соединение	X, Y	Активность фермента, % от контроля				
		Концентрация N-оксида				
		$10^{-4}$ М	$10^{-6}$ М	$10^{-8}$ М	$10^{-9}$ М	$10^{-10}$ М
<b>Производные N-оксида пиридина</b>						
I	4-Me	78 ± 1 (10)***	81 ± 2 (10)***	83 ± 1 (10)***	...	...
II	4-NO <sub>2</sub>	91 ± 2 (9)***	...	...	...	...
III	4-[CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4-OCH <sub>3</sub> )]	63 ± 2 (10)***	83 ± 1 (10)***	80 ± 1 (10)***	...	...
IV	4-[CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (2,4-OCH <sub>3</sub> )]	34 ± 3 (9)***	34 ± 1 (10)***	37 ± 1 (10)***	97 ± 2 (10)	97 ± 4 (15)
V	4-[CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )]	22 ± 2 (20)***	29 ± 1 (9)***	37 ± 1 (10)***	97 ± 2 (10)	102 ± 2 (10)
<b>Производные N-оксида хинолина</b>						
VI	H	39 ± 3 (10)***	22 ± 2 (10)***	27 ± 3 (10)***	99 ± 2 (10)	93 ± 5 (10)
VII	4-N <sub>3</sub>	64 ± 1 (10)***	72 ± 1 (10)***	65 ± 9 (7)**	...	...
VIII	4-NO <sub>2</sub>	33 ± 2 (9)***	32 ± 1 (10)***	33 ± 1 (10)***	...	101 ± 4 (10)
IX	2-Me-4-NO <sub>2</sub>	41 ± 1 (10)***	43 ± 1 (10)***	46 ± 1 (10)***	94 ± 2 (10)*	90 ± 4 (15)*
X	4-SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2,4-NO <sub>2</sub> )	62 ± 3 (10)***	72 ± 1 (10)***	73 ± 1 (9)***	...	...
XI	4-[CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (2,4-OCH <sub>3</sub> )]	56 ± 4 (10)***	188 ± 2 (10)***	179 ± 1 (10)***	108 ± 2 (10)**	100 ± 2 (10)
XII	4-[CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )]	47 ± 1 (10)***	44 ± 1 (10)***	50 ± 1 (10)***	...	96 ± 4 (10)
XIII	2-[CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )]	59 ± 2 (10)***	58 ± 2 (10)***	69 ± 3 (10)***	...	104 ± 3 (10)
XIV	2-[CH=NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )]	56 ± 2 (10)***	60 ± 1 (10)***	57 ± 1 (10)***	98 ± 2 (10)	90 ± 2 (15)**

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ ; в скобках — число опытов

Известно, что многие гетероароматические N-оксиды обладают высокой биологической активностью и используются как лекарственные препараты [4]. Молекулярные комплексы N-оксидов пиридинов с кислотами Бренстеда-Лоури и Льюиса предложены в качестве экологически безопасных регуляторов роста различных сельскохозяйственных культур [5], одним из механизмов действия которых является воздействие на  $H^+$ -АТФазу растений [6]. Ввиду того, что в процессе метаболизма гетероциклических соединений в клетках образуются их N-окисленные производные [7, 8], мы решили проверить воздействие некоторых из них на активность Na,K-АТФазы.



Следует подчеркнуть, что в литературе отсутствуют данные относительно влияния гетероароматических N-оксидов на активность этого фермента.

Определение влияния N-оксидов на активность Na,K-АТФазы микросом мозга крупного рогатого скота изучено согласно работам [2, 3].

Нам удалось обнаружить, что гетероароматические N-оксиды пиридинового и хинолинового ряда [9 – 11] обладают очень высокой биологической активностью (вплоть до  $10^{-8}$  –  $10^{-10}$  М), причем некоторые из них проявляют более сильное ингибирующее действие на Na,K-АТФазу (таблица), чем строфантин К (препарат, применяемый для лечения сердечной недостаточности).

## EFFECT OF PYRIDINE AND QUINOLINE N-OXIDES ON THE ACTIVITY OF MICROSOMAL Na,K-ATPASE

V. P. Andreev, E. G. Korvacheva, and Ya. P. Nizhnik

Department of Molecular Biology, Biological and Organic Chemistry, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, 185640 Russia

Some heteroaromatic N-oxides of pyridine and quinoline derivatives at concentrations within  $10^{-4}$  –  $10^{-10}$  mole/liter inhibit Na,K-ATPase activity stronger than does strophanthin K (a drug used for cardiac deficiency treatment). A new activator of Na, K-ATPase was found, 2-(2,4-dimethoxystyryl)quinoline-N-oxide, which acts at concentrations within  $10^{-9}$  –  $10^{-10}$  mole/liter. Since these compounds act in very low concentrations, they probably can be effective for the treatment of some diseases connected with violation of the function of Na,K-ATPase.

Некоторые из указанных в таблице соединений могут представлять интерес как возможные лекарственные средства для лечения различных заболеваний, связанных с нарушениями в функционировании Na, K-АТФазы, т.к. они воздействуют на фермент в очень низких концентрациях, а их синтез чрезвычайно прост. Например, N-оксид хинолина (соединение VI) можно получить с высоким выходом окислением хинолина перекисью водорода в уксусной кислоте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Болдырев, Е. А. Погаева, *Биологич. науки*, № 12, 5 – 14 (1985).
2. Н. Р. Елаев, В. П. Андреев, Н. В. Шаврина, *Бюл. эксперим. биол. мед.*, № 2, 40 – 42 (1983).
3. В. П. Андреев, Н. Р. Елаев, А. Р. Унжаков, *Нейрохимия*, 3(4), 443, (1984).
4. A. Albinì and S. Pietra, *Heterocyclic N-Oxides*, CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, Boston (1991), pp. 285 – 287.
5. С. П. Пономаренко, *Регуляторы роста растений на основе N-оксидов производных пиридина*, Техника, Киев (1999).
6. С. П. Пономаренко, Ю. Я. Боровиков, Г. С. Боровикова, *Аммонийно-карбонатные соединения и регуляторы роста растений в сельском хозяйстве*, Научн.-инж. центр. “АКСО”, НАН Украины, Киев (1995), сс. 114 – 125.
7. В. М. Копелевич, В. И. Гунар, *Хим.-фарм. журн.*, 33(4), 6 – 16 (1999).
8. Н. Е. Козловская, А. Ю. Гришанова, В. М. Мишин, В. В. Ляхович, *Биохимия*, 57(10), 1592 – 1596 (1992).
9. A. V Ryzhakov, V. P. Andreev, and L. L. Rodina, *Heterocycles*, 60(2), 419 – 435 (2003).
10. S. N. Ivashevskaja, L. A. Aleshina, and V. P. Andreev, et al., *Acta Cryst.*, 58, 721 – 723 (2004).
11. А. В. Рыжаков, В. П. Андреев, *Ж. общей химии*, 75(1), 133 – 136 (2005).

Поступила 08.02.05