两种与 δ-受体结合特别强的脑啡肽类似物

施溥涛　钮经义　　吴时祥　邹　冈

（中国科学院上海生物化学研究所）　（中国科学院上海药物研究所）

人们已经知道在脑内至少有两种类吗啡肽的受体存在[1]. 能够与吗啡、纳咯酮 (naloxone) 或纳曲酮 (naltrexone) 结合的受体称 μ-受体. 能与脑啡肽结合的称 δ-受体. 人们常用豚鼠回肠和小白鼠输精管作为测定这两种受体的药理学模型.

我们在研究脑啡肽的结构与功能关系工作中，用经典的液相方法合成了一系列脑啡肽类似物. 发现其中有两个类似物——[D-丙^2-O-苯甲基-丝^5]脑啡肽和 [D-丙^2-S-苯甲基-半胱^5]脑啡肽具有对 δ-受体[2]特别强的亲合能力. 它们的合成路线见图 1，合成肽的物理常数列于表1. 我们按 Kosterlitz[3] 的方法测定对抑制豚鼠回肠和小白鼠输精管的收缩活力. 合成的类似物与吗啡的相对活力，以及他们对输精管的活力与对豚鼠回肠的活力的比值见表 2. 用热板法测定对小白鼠镇痛效果，其结果见表 3.

合成的二个类似物均具有典型的吗啡活性，并且均能被吗啡的拮抗剂纳咯酮所逆转. 它们在豚鼠回肠上的活力及小白鼠脑室注射的镇痛效应均与吗啡相当. 但是，使我们特别惊奇的是我们合成的两个类似物在小白鼠输精管上具有特别强的亲合能力. 其表现的活力比[亮^5]-脑啡肽高 10^2 倍，比[甲硫^5]-脑啡肽高 10^3 倍，比吗啡高 10^4 倍. 这是迄今所发现的对 δ-受体最

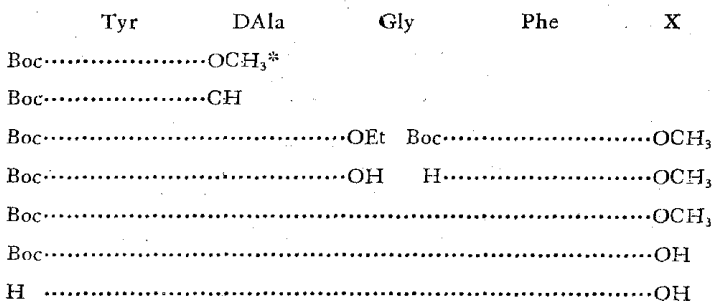


图 1　脑啡肽类似物合成路线

X = Ser(OBzl) 或 Cys(SBzl).

*所有缩合反应均为混合酸酐法.

表 1　合成的中间肽

	m. p.	$(\alpha)_D$
Boc. Tyr. DAla. OH	208—210	+8(c1,CH_3OH)
Boc. Tyr. DAla. Gly. OEt	162—164	+47(c1,CH_3OH)
Boc. Phe. Ser(OBzl). OCH_3	80—82	+1(c1,CH_3OH)
Boc. Phe. Cys(SBzl). OCH_3	130—132	−51(c1,CH_3OH)
Boc. Tyr. DAla. Gly. Phe. Ser(OBzl). OCH_3	156—158	+10(c1,CH_3OH)
Boc. Tyr. DAla. Gly. Phe. Cys(SBzl). OCH_3	130—132	−8(c1,CH_3OH)

本文 1979 年 12 月 29 日收到.

表 2　脑啡肽类似物与吗啡的相对活力

化　　合　　物	小白鼠输精管	豚 鼠 回 肠	精/回
吗　啡	1	1	1
[Met^5]-脑啡肽	14.6	1.46	10
[Leu^5]-脑啡肽	35.4	0.23	140
[D-Ala^2,Ser(O-Bzl)^5] 脑啡肽	1.57×10^4	1.38	1.1×10^4
[D-Ala^2,Cys(S-Bzl)^5] 脑啡肽	2.5×10^3	1.55	1.6×10^3

表 3　脑啡肽类似物和吗啡的镇痛效应*

化　　合　　物	给药前 30 分钟 痛阀(秒)	给药后 30 分钟 痛阀(秒)	p　　值
生理盐水	10.80±0.54	8.76±0.31	>0.100
吗　啡	10.35±1.19	24.4±2.90	<0.010
[Met^5]-脑啡肽	9.93±0.35	10.88±0.63	>0.100
[Leu^5]-脑啡肽	12.48±0.61	11.20±1.71	>0.100
[D-Ala^2,Ser(O-Bzl)^5]脑啡肽	9.37±0.95	24.91±2.62	<0.010
[D-Ala^2,Cys(S-Bzl)^5]脑啡肽	10.96±1.06	25.13±2.93	<0.010

* 侧脑室注射，每组 8 只小白鼠（体重 18—22g），每鼠注射 10 微克.

敏感的激动剂之一.

在不同的器官中存在着不同的阿片受体[4]，虽然[正-亮^5]-脑啡肽或[甲硫^5]-脑啡肽在小白鼠输精管上的活力比在豚鼠回肠上的活力高二十倍，但是它较难被吶咯酮所逆转.然而它们的第二位被 D-丙或 D-甲硫取代后，不仅保留了在小白鼠输精管上高于豚鼠回肠上的活力，而且较易被吶咯酮所逆转. 我们合成的两个类似物表现出在小白鼠输精管上的活力比在豚鼠回肠上的活力高 10000 倍以上，而且可以被吶咯酮所逆转，看来这主要是由于第五位的疏水侧链有关，它有利于对 δ-受体的结合，而 δ-受体对痛觉似乎没有影响. 有关这方面的工作正在进行之中.

参　考　文　献

[1] Hutchinson, M. et al., *Br. J. Pharmac.*, **55**(1975), 541.
[2] Martin, W. R. et al., *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **197**(1976), 517.
[3] Hughes, J. & Kosterlitz, H. W., *Br. J. Pharmac.*, **53**(1975), 371.
[4] Ronai, A. Z. & Berzetei, I., *in Endorphins'* (eds. by Graf, L., Palkovits, M. & Ronai, A. Z.), 1978, 237—254.