

## RECEPTORES COLINÉRGICOS (\*)

DR. A. P. CORRADO (\*\*)

*Através estudos da relação estrutura química, atividade farmacológica da acetilcolina, fala-se em receptores colinérgicos. Até a presente data são admitidos pelo menos dois tipos (Henry Dale, 1914): os muscarínicos e os nicotínicos.*

*Baseado na análise do "isomerismo de conformação" da acetilcolina e de alguns seus sucedâneos foi possível elaborar novas concepções sobre a disposição espacial dos receptores colinérgicos.*

*São discutidos teoricamente através dos isomerismo de conformação as diferentes ações biológicas da acetilcolina.*

*A disposição espacial em anel ou alça (quasi ring), semelhante a da 1-muscarina, sugere que este neurotransmissor se fixe nos receptores muscarínicos. Por outro lado, a conformação estendida, apresenta acentuada analogia com a nicotina.*

Embora considerável número de evidências tenham sugerido tratar-se de entidade química o local ou sítio, conhecido por "receptor" através do qual as substâncias ativas desempenham suas ações biológicas, ainda não foi totalmente esclarecido a sua natureza e sua constituição. Enquanto não for possível isolar a "substância receptora", não resta outra alternativa senão continuarmos a basear nossos estudos sobre a possível constituição, forma e disposição espacial do receptor, através das informações que se podem obter da relação estrutura química-atividade farmacológica.

O estudo da relação estrutura química-atividade farmacológica, hoje largamente usado em todos os campos da farmacologia, reveste-se de particular importância na análise dos sucedâneos da acetilcolina, por inúmeras razões, dentre as quais poderíamos citar: 1.º) a sua importância histórica, pois foi um dos primeiros a ser devidamente analisado e que proporcionou estudo análogo em outras séries de compostos;

(\*) Conferência proferida no XI Congresso Latino-Americano de Anestesiologia, Rio de Janeiro — Outubro de 1971.

(\*\*) Professor Adjunto do Departamento de Farmacologia — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — Universidade de São Paulo).

2.º) a contribuição à pesquisa de novos produtos de síntese de real importância em terapêutica e 3.º) as valiosas sugestões sobre possível constituição química dos receptores colinérgicos.

Fala-se em receptores e não em um único receptor colinérgico, pois são admitidos, até a presente data, pelo menos dois tipos: os muscarínicos e os nicotínicos, denominações sugeridas originalmente por Sir Henry Dale, em 1914 (5). Através dos primeiros, a acetilcolina desempenharia suas ações parassimpáticas e através dos nicotínicos, mediaría a neurotransmissão ao nível das sinapses dos gânglios autônomos e das junções neuromusculares. Trabalhos mais recentes mostraram que, além de estar envolvida nessas sinapses periféricas, que são representadas pelas relações entre neurônio-neurônio, neurônio-célula muscular e neurônio-célula secretora, é também admitida a participação da acetilcolina como neurotransmissor em sinapses inibitórias e excitatórias do Sistema Nervoso Central (10).

Portanto, admitindo-se que uma única substância possa agir como mediador de número tão variável de sinapses, é razoável supor que os receptores colinérgicos apresentem características comuns. Por outro lado, em virtude da grande variabilidade de interferência que inúmeras drogas exercem sobre tais receptores, é sugestivo que, além dos comuns, devam apresentar, os receptores colinérgicos, características próprias capazes de condicionar reação biológica específica, quando da interação droga-receptor.

#### I — INTERAÇÃO DROGA-RECEPTOR:

Ao imaginarmos a interação da acetilcolina com seus receptores, devemos antes de tudo levar em consideração os grupos polares (\*) da molécula desse mediador, que são representados pela cabeça catiônica e pela ligação ester, esta última incluindo um oxigênio em ligação "carbonila" e outro em ligação "eter". A cabeça catiônica, constituída por átomo de nitrogênio quaternário fortemente eletropositivo, deverá ser atraída por zona ionizada eletricamente negativa no receptor, pois a estrutura deste é uma espécie de réplica invertida dos

---

(\*) São os grupamentos farmacodinâmicos que todo agente ativo deve possuir para a interação com as estruturas complementares dos receptores. Esta interação decorreria da combinação dos grupos funcionais da droga e do receptor, através de forças de intensidade bem inferior às ligações covalentes, o que poderia explicar a transitoriedade de efeitos das drogas. Estas forças são de segunda valência e são representadas pelas «forças de Van der Waals» de coesão molecular; por ligações iônicas; por pontes de hidrogênio; pela interação entre dipolos, etc.

agrupamentos farmacodinâmicos da substância ativa. Na ligação "éster", em virtude do acentuado poder de polarização do grupo carbonila que atrai elétrons do oxigênio etéreo, forma-se um dipolo que deverá entrar em correspondência com o dipolo invertido no sítio esterásico do receptor (Fig. 1).

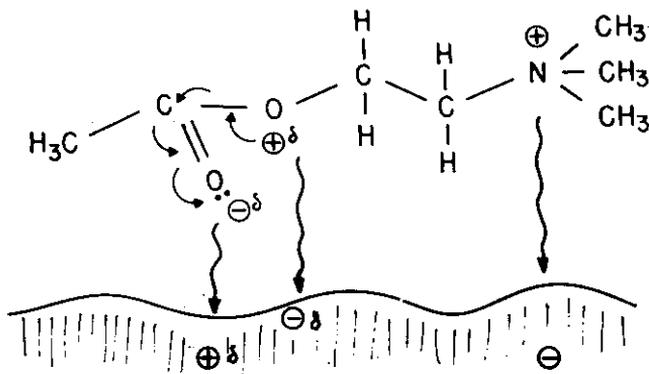


FIGURA 1

Prováveis locais de «presa» da molécula de acetilcolina nos receptores colinérgicos. Os grupamentos polares da molécula do mediador deverão ser atraídos por zonas ionizadas e de cargas opostas, pois o receptor é uma espécie de réplica invertida do mediador.

Para que a acetilcolina desempenhe a sua atividade biológica, é preciso que os seus grupos funcionais e as respectivas estruturas complementares (\*) do receptor se ajustem de forma mais ou menos exata. Por outro lado, sendo atribuído mais de um tipo de receptor para a mesma substância, veremos adiante que, com muita probabilidade, peculiaridades na disposição espacial das cargas dos grupamentos funcionais da acetilcolina e de seus sucedâneos, explicam as ações nicotínicas e muscarínicas desses compostos. A este propósito, nunca é demais salientar que foi da natureza química dos agentes ativos que resultaram os conhecimentos básicos fun-

(\*) Admitindo-se que a estrutura da membrana celular que vai reagir com a acetilcolina, seja constituída de macromoléculas proteicas, os grupos polares e dipolares, bem como os centros ionizados citados como estruturas complementares, podem ser fornecidos por: a) **aminogrupos** da lisina, arginina e histidina, de carga elétrica positiva; b) **grupos carboxílicos** dos ácidos aspártico e glutâmico; c) **grupos fenólicos** da tirosina; d) **grupo tiólico** da cisteína; os três últimos grupos de carga elétrica negativa. São também encontrados resíduos de aminoácidos doadores ou aceptores de prótons, responsáveis pelas pontes de hidrogênio entre droga e receptor.

damentais sobre a possível natureza dos receptores. A maioria das deduções foi tirada da análise da interação de forças físicas ou físico-químicas a que estão submetidas tais substâncias ativas, quando há conjugação com os receptores. Entretanto, deve-se desde já antecipar que a recente análise do "isomerismo de conformação" da acetilcolina e de alguns de seus sucedâneos, veio lançar nova luz ao problema, contribuindo de forma decisiva para a elaboração de novas concepções sobre a possível disposição espacial dos receptores colinérgicos.

Com base na referida relação estrutura-atividade, os primeiros esquemas sobre a possível configuração espacial dos receptores colinérgicos foram propostos por Marsh em 1951 (9) (Fig. 2), através de representações sugestivas das possíveis relações entre a molécula da acetilcolina e seus receptores. São configurações capazes de explicar os efeitos nicotínicos e muscarínicos de alguns ésteres da colina, assinalados nas Tabelas I e II, onde se relacionam estrutura química de ésteres da colina e atividade muscarínicas e/ou nicotínicas desses compostos.

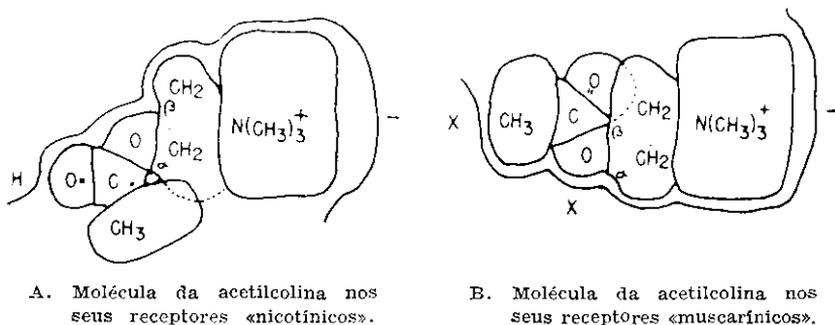


FIGURA 2

Segundo Marsh, 1941. — Reprodução de «Elementos da Farmacodinâmica» — M. Rocha e Silva, 1968.

Com base na disposição espacial da acetilcolina nos esquemas da figura 2, Marsh pretendeu explicar, de maneira simplificada: 1.º) porque as dimensões da "cabeça catiônica" são críticas para o "ajuste" da molécula da acetilcolina nos seus receptores; 2.º) porque radicais mais volumosos que a acila diminuem o "ajuste" da molécula nos receptores muscarínicos e 3.º) porque a introdução de um radical metila em posições alfa e beta pode reduzir as atividades muscarínicas e nicotínicas, respectivamente.

**EFEITOS DA SUBSTITUIÇÃO NO RADICAL AMÔNIO QUATERNÁRIO  
(CABEÇA CATIONICA)**

Cabeça cationica)	Muscarínico (Pressão arterial do gato)	Nicotínico (Retó abdominal da rã)
+ - NMe <sub>3</sub> (acetilcolina)	1	1
+ - N Me <sub>2</sub> Et	1/3	1/5
+ - N Me Et <sub>2</sub>	1/400	1/300
+ - N Et <sub>3</sub>	1/2000	1/5000

TABELA I

Queda progressiva e simultânea das atividades muscarínicas e nicotínicas da acetilcolina em decorrência de sucessivas substituições dos radicais metila (Me) por etila (Et) — Reprodução de «Elementos da Farmacodinâmica» M. Rocha e Silva, 1968.

**ATIVIDADES MUSCARÍNICA E NICOTÍNICA DOS ÉSTERES DA COLINA  
(NÚMERO DE MOLECULAS QUE PRODUZEM O MESMO EFEITO SOBRE A  
PREPARAÇÃO QUE A ACETILCOLINA = 1)**

Composto	Ação muscarínica (*)		Ação nicotínica (**)
	Pressão arterial do gato	Intestino do coelho	Pressão arterial do gato atropinizado
Colina	—	133	—
Acetilcolina	1	1	1
Propionilcolina	5	33	0,7
Butirilcolina	125	400	0,33
Valerilcolina	inativa	500	—
Piruvilcolina	—	7	—
Carbaminoilcolina	—	1,2	—
Trimetilacetilcolina	—	—	0,07
Benzoilcolina	—	—	0,6
Fenilacetilcolina	—	—	0,17

(\*) Segundo Chang e Gaddum (1933).

(\*\*) Segundo Bergel (1951).

TABELA II

Queda da atividade muscarínica e persistência da atividade nicotínica de ésteres da colina em decorrência da introdução de radicais mais volumosos de acila na extremidade esterásica da molécula da acetilcolina. A carbaminoilcolina (Carbacol), apresenta atividade muscarínica da mesma ordem do mediador porque o radical NH<sub>2</sub> é isómero do — CH<sub>3</sub> e de volume aproximadamente igual. Reprodução de «Elementos da Farmacodinâmica» M. Rocha e Silva, 1968.

Embora coerente com os dados indicados na Tabela I e alguns da Tabela II, os esquemas de Marsh não explicam a ação muscarínica ou nicotínica de muitos outros agentes de origem natural tais como muscarina, muscaronas, nicotina, etc. e de agentes colinomiméticos de sínteses, como por exemplo, tio e selenioderivados dos ésteres da colina. Embora a molécula destes compostos apresentem alguns dos agrupamentos farmacodinâmicos responsáveis pelas ações biológicas da acetilcolina, eles se diferenciam do mediador natural o suficiente para impedir qualquer análise mais lógica pela simples aplicação dos esquemas de Marsh <sup>(9)</sup>. Respostas a boa parte dessas dúvidas começaram a ser sugeridas a partir do momento em que, associadamente ao indispensável estudo da relação estrutura química-atividade farmacológica, iniciou-se a análise do "isomerismo de conformação" da acetilcolina e de seus análogos naturais,, semi-sintéticos e sintéticos.

## II — POSSIVEL PAPEL DO ISOMERISMO CONFORMACIONAL NAS AÇÕES FISIOLÓGICAS DA ACETILCOLINA

1 — *Conformações espaciais da acetilcolina*: Os estudos referentes à análise de estrutura dos cristais de brometo de acetilcolina pelo método da refração aos raios X inferiram que, no estado sólido, as moléculas desse mediador tomam uma disposição espacial em que os ângulos interatômicos são tais que o hidrogênio de um dos radicais metila, ligado ao amônio quaternário, tende a formar uma ponte de hidrogênio intramolecular com o oxigênio etéreo <sup>(3)</sup> (Fig. 3). Esta conformação foi comprovada por Culvenor e Ham <sup>(4)</sup> ao examinarem a molécula de acetilcolina em solução, pelo método da Ressonância Nuclear Magnética.

Essa disposição espacial em anel ou alça ("quasi ring", dos autores de língua inglesa) é semelhante à da l-muscarina, observada em idênticas condições por Jellinek em 1957 <sup>(8)</sup>. Segundo Sutor <sup>(14)</sup> a estabilidade da forma em anel da l-muscarina é atribuída, exatamente, à ponte de hidrogênio R-CH<sub>2</sub>-H...O, intramolecular e correspondendo, portanto, quer nos ângulos interatômicos, quer na disposição espacial da molécula e quer nas distâncias entre os prováveis pontos de fixação da molécula aos receptores, à conformação em anel da acetilcolina (Fig. 3). A constatação dessa semelhança estrutural veio, indubitavelmente, trazer contribuição substancial à sugestão de que este neurotransmissor se fixe nos receptores muscarínicos segundo essa conformação, pois a muscarina é capaz de reproduzir somente os efeitos musca-

rínicos da acetilcolina. Esta possibilidade, se comprovada, poderá nos sugerir e de uma forma bem aproximada, as dimensões do centro ativo do receptor muscarínico.

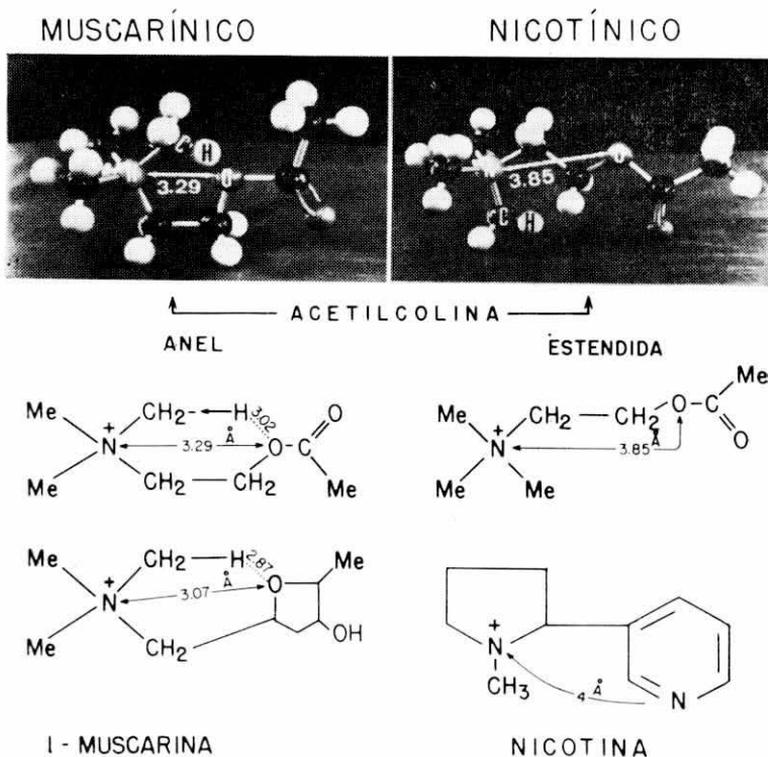


FIGURA 3

Conformações espaciais segundo as quais a acetilcolina interagiria com os receptores muscarínicos. Observe a acentuada analogia nas distâncias em A entre os grupos polares da acetilcolina e os grupos polares da acetilcolina e os correspondentes nas moléculas da muscarina e nicotina. Nos modelos moleculares, os átomos de hidrogênio (H), carbono (C), nitrogênio (N) e oxigênio (O), são representados, respectivamente por esferas de cor branca, preta, cinza claro e cinza escuro. Na conformação em anel, estão assinalados os átomos constituintes da ponte de hidrogênio, que adquirem uma disposição espacial diferente quando a ponte se desfaz e a molécula adota a conformação estendida.

Por outro lado, devido a sua flexibilidade, a molécula de acetilcolina pode apresentar outros tipos de conformações que dependem da rotação livre do seu fragmento de colina ao nível das ligações C-C ou C-O. Dentre outras conformações possíveis, destaca-se a que chamaríamos estendida ("Staggered", do sautores da língua inglesa) (Fig. 3), que deve co-

existir, em solução, com a forma em anel. Estudos das interações estereoquímicas intramoleculares da acetilcolina, indicaram que as outras possíveis conformações que podem ser teoricamente previstas, para esse mediador, são menos favoráveis (6) o que, se não afasta, diminui a sua importância biológica.

Em relação a conformação estendida (Fig. 3), ela não só apresenta distâncias entre os grupos funcionais intramoleculares sensivelmente maiores que da conformação em anel, como tem acentuadas analogias com a nicotina. Com efeito, assumindo que o átomo do nitrogênio do anel pirrolidínico do alcalóide se apresenta protonizado, isto é, na forma catiônica, no pH fisiológico (2,7), ele corresponderia ao amônio quaternário da molécula da acetilcolina. Por sua vez, o átomo de nitrogênio piridínico, pode ser considerado eletronicamente análogo ao oxigênio carbonílico da acetilcolina. Ambos átomos de nitrogênio, estando situados a uma distância aproximada de 4 Å (\*), mostram outra analogia com a posição estendida da acetilcolina cuja distância correspondente é da mesma ordem de grandeza. Essas considerações nos sugerem que as ações puras da nicotina poderiam ser explicadas em termos de um receptor de maiores dimensões que o muscarínico e capaz de receber bastante bem a conformação estendida da molécula da acetilcolina e que ambas as moléculas, a da nicotina e a do neurotransmissor, devem se prender ao receptor através de dois pontos de fixação que envolvem exatamente os referidos agrupamentos ativos.

A sugestão de que a forma estendida da acetilcolina deve ser a responsável pelas ações nicotínicas é consubstanciada pela elevada atividade nicotínica da nor-nicotina bem como o aparecimento dessa atividade em sucedâneos da muscarina que adiante teremos oportunidade de exemplificar.

Portanto, com base nessas primeiras considerações, parece lícito sugerir que as possíveis conformações em anel e estendida da acetilcolina tenham isolada e paralelamente uma importância biológica de igual magnitude. Dependendo do estudo da possível configuração espacial de cada sucedâneo da acetilcolina, as conformações atribuídas a este mediador, se confirmadas, poderão vir a se constituir no primeiro e importante passo para o esclarecimento do problema que a tempo vem desafiando a argúcia dos pesquisadores, isto é: a natureza, constituição e orientação espacial dos receptores colinérgicos.

---

(\*) O exame de modelos moleculares de nicotina mostrou que tal é possível em uma das duas conformações espaciais da molécula do alcalóide, em que os anéis pirrolidínicos e piridínicos são aproximadamente coplanares.

2 — *Possível envolvimento da ponte de hidrogênio intramolecular na determinação da atividade muscarínica da acetilcolina e sucedâneos*: A formação da ponte de hidrogênio (\*) está condicionada a fatores que tendem a aumentar a densidade eletrônica do oxigênio etéreo da acetilcolina. Pelo contrário, a diminuição dessa densidade acarreta menor probabilidade da formação da ponte e favorece o aparecimento ou propicia o aumento das propriedades nicotínicas; o contrário é observado em relação aos fatores que tendem a aumentar a referida densidade eletrônica, pois reforçam as propriedades muscarínicas, com perda das nicotínicas.

#### A — FATORES QUE TENDEM A DIMINUIR A DENSIDADE ELETRÔNICA DO OXIGÊNIO ETÉREO.

a — *Sistemas de ressonância e fatores indutivos*: estes sistemas e fatores explicam o aparecimento de propriedades nicotínicas em vários derivados da muscarina, em cuja estrutura molecular é visualizada a presença dos mesmos. A guisa de exemplo, apresentamos na Fig. 4, três derivados que, diferentemente da muscarina, apresentam simultaneamente propriedades muscarínicas e nicotínicas. É possível admitir-se que tais compostos apresentem, em solução, as duas principais conformações espaciais da acetilcolina, isto é,

---

(\*) A ponte, N-C-H...O, proposta por inúmeros autores poderia ser racionalizada em termos de efeitos indutivos do átomo de nitrogênio quaternário como indicado na Fig. Este efeito indutivo, podendo ser observado, embora em menor escala, também em aminas terciárias. Com estas, entretanto, o mais comum é a incapacidade de desencadear o fenômeno biológico, isto é, falta a elas a «atividade intrínseca» — (Ariens, 1954) embora a sua «afinidade» pelo receptor possa ser pronunciada. Fenômeno análogo sucede com os derivados do amônio quaternário cujos radicais ligados ao nitrogênio são mais volumosos do que o metila. A introdução de radicais progressivamente maiores, etil, propil, isopropil etc., em virtude dos mesmos repelirem elétrons em direção ao nitrogênio, tendem a diminuir a alta carga elétrica positiva do amônio quaternário. Em ambos os casos, portanto, no sítio catiónico do receptor processar-se-á, uma união bem mais «frouxa» e provavelmente «inadequada» ou «ineficiente» para que o composto possa desencadear o fenômeno biológico, com perda de sua «atividade intrínseca». Os exemplos para o último caso estão registrados na Tabela II anteriormente referida. A este propósito, gostaríamos de acentuar que preferimos esta sugestão para explicar a queda das atividades colinomiméticas dos compostos, em lugar da comumente referida «dificuldade de encaixe» da droga no receptor. Não vemos necessidade de lançarmos mão de artifícios pictóricos em virtude da referida sugestão satisfazer plenamente. Consideramos que a molécula está bem «ajustada» no receptor quando conseguiu-se uma união ou combinação «adequada» dos seus grupos ativos com as zonas complementares do receptor. Quando as condições não forem ideais, com queda do valor das cargas dos grupos ativos, então processar-se-ia uma interação mais «frouxa» entre a droga e o receptor, insuficiente para o desencadear do fenômeno biológico.

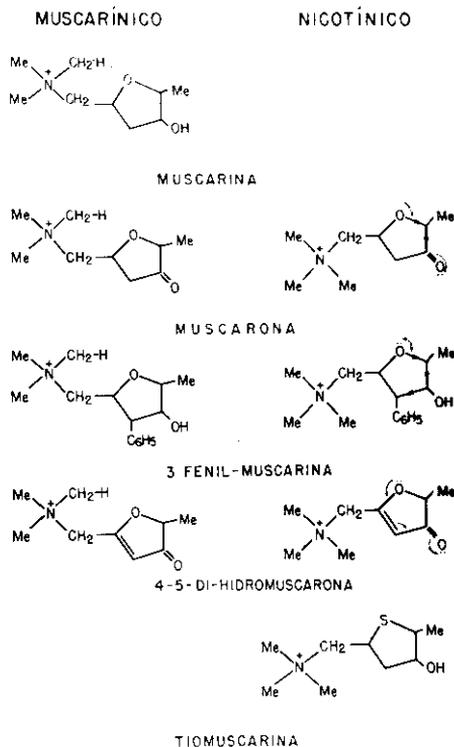


FIGURA 4

Sistemas de ressonância (muscarona e 4-5-dihidromuscarona) e indutivos (fenil-muscarina) que propiciam a simultaneidade de conformações espaciais em anel e estendida a derivados da muscarina. Esta última e a tiomuscarina se apresentam em forma estabilizada respectivamente, nas conformações em anel e estendida.

em anel e estendida, a fim de ocupar, respectivamente, os receptores muscarínicos e nicotínicos (Fig. 4). A conformação estendida apareceria em função da acentuada atividade eletrofílica do sistema de ressonância (dupla ligação no anel furânico da 4-5-dihidromuscarona) e do fator indutivo, representado pelo radical fenila (3-fenilmuscarina) e pelo oxigênio cetônico na 4-5-dihidromuscarona (Fig. 4). A este propósito, merece ser destacado que a simples substituição da oxidrila alcoólica, ligada ao anel furânico, por um radical carbonílico, transforma a muscarina, de atividade puramente muscarínica, em agente com simultaneidade de propriedades muscarínica e nicotínica, isto é, a muscarona. O oxigênio carbonílico, bem como o radical fenila e a dupla ligação do anel

furânico, tendem a diminuir a densidade eletrônica do oxigênio (etéreo) e, conseqüentemente, impedir que a molécula se estabilize na forma em anel, como acontece com a muscarina, cuja oxidrila alcoólica é destituída de propriedades eletrofílicas (Fig. 4).

b — *Substituição do oxigênio etéreo por átomos de enxofre e selenio*: Sendo estes elementos menos eletronegativos do que o oxigênio (12) e não possuindo a mesma densidade eletrônica deste último, a sua interação com o hidrogênio se fará com muito menor probabilidade, intensidade e rapidez. Isto poderia explicar a acentuada atividade nicotínica e a praticamente nula atividade muscarínica dos tio e selenioderivados da colina. Nestes casos, não se formando a ponte de hidrogênio, fica aumentada a possibilidade de abertura da alça ou anel, estabilizando-se, então, o composto na conformação estendida, como é apresentada a molécula da tiomuscarina (Fig. 4). A estabilização dos tio e selenioderivados na conformação estendida foi objeto de demonstração no estado sólido e em solução com a acetilseleniocolina e acetiltiocolina (11).

#### B — FATORES QUE TENDEM A AUMENTAR A DENSIDADE ELETRÔNICA DO OXIGÊNIO ETÉREO.

a — *Introdução de radicais alcoólicos na estrutura molecular dos ésteres da colina*: Os alcoólicos, sendo radicais que repelem elétrons, a sua introdução nas vizinhanças de um dos oxigênios da acetilcolina, aumenta a carga eletrônica deste último. Isto explicaria a estabilização da acetil beta metilcolina (mecolil, metacolina) na conformação em anel, em virtude do acentuado aumento da carga eletrônica do oxigênio etéreo, pela introdução de um radical metila no carbono beta, condição que reforça a manutenção da ponte de hidrogênio intramolecular. Com relação ao mecolil, deve-se salientar ainda que a presença de um radical —  $\text{CH}_3$  a esse nível, pode se constituir em um impedimento estérico na rotação da fração colínica, fato que contribui na estabilização da molécula na conformação em anel e explica os efeitos praticamente só muscarínicos do composto.

Por outro lado, a introdução de radicais alcoólicos progressivamente maiores na extremidade acila, acarretará um aumento da carga eletrônica do oxigênio carbonílico com conseqüente enfraquecimento do oxigênio etéreo. Haverá, tendência de abertura da ponte, com estabilização do composto na conformação estendida. É o que se verifica com a propinil, butiril e valerilcolina, bem como em outros ésteres da

colina citados na Tabela II, cuja extremidade acila é mais volumosa e cujas ações farmacológicas são praticamente só do tipo nicotínico. As atividades francamente nicotínicas da acetil alfa metilcolina, decorrem do enfraquecimento da ponte (NCH...O), pela diminuição do efeito indutivo do nitrogênio determinado pela ejeção de elétrons do — CH<sub>3</sub> ligado ao carbono alfa.

Esse efeito indutivo poderá se fazer em direção oposta, como acontece com a trimetilacetilcolina e as lactoilcolinas. Na primeira, o oxigênio etéreo forma uma ponte de hidrogênio intramolecular com um dos grupos metílicos ligados ao radical trimetilmetano e nas lactoilcolinas, essa ponte é feita com a hidroxila do grupamento alcoólico ligado à acila (Fig. 5). A presença dessas pontes tendem a estabilizar as moléculas na conformação estendida e explicam as ações pronunciadamente nicotínicas desses compostos.

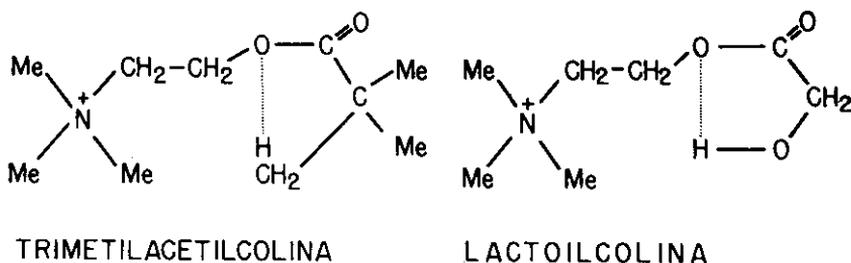
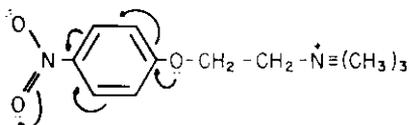


FIGURA 5

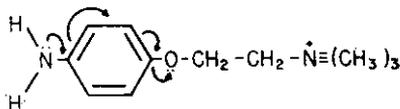
Pontes de hidrogênio intramoleculares na porção esterásica que tendem a estabilizar as moléculas na conformação estendida.

b — *Substituição do oxigênio carbonílico*: com a retirada deste oxigênio, teremos formação de éteres que, de um modo geral, são todos muscarínicos, porque fica eliminada a zona altamente eletrofílica da molécula da acetilcolina, que diminui a densidade eletrônica do oxigênio etéreo. Quando tal modificação se processa na molécula da acetilcolina, em que o oxigênio cetônico é substituído por dois hidrogênios, verifica-se que o éter resultante — trimetil amônio etil etoxi — é possuidor de ações muscarínicas somente. Verificou-se ainda que a maior atividade muscarínica é obtida nos éteres em que o oxigênio ocupa a mesma posição encontrada na molécula da acetilcolina, diminuindo progressivamente sua ação, à medida que o mesmo é deslocado ao longo da cadeia. Portanto, de um modo geral, os éteres da colina são musca-

rínicos e podem ser representados pela fórmula estrutural geral:  $R-O-CH_2-N^+ \equiv (CH_3)_3$ , em que o R deve ser um radical alcoila, isto é doador de elétrons que reforça ainda mais a ação muscarínica. Já, os éteres de radicais aromáticos, podem ter representantes nicotínicos, porque tais radicais em determinadas condições podem atrair elétrons e, portanto, diminuir a densidade eletrônica do oxigênio etéreo. Esta possibilidade é facilmente compreendida quando se analisam os dois compostos abaixo:



ETER p-NITRO BENZOIL DIMETIL TRIMETIL AMÔNIO



ETER p-AMINO BENZOIL DIMETIL TRIMETIL AMÔNIO

No éter derivado do p-nitro-benzoil, observa-se a presença de um oxigênio altamente eletrofílico no radical  $-NO_2$ , que tende a atrair os elétrons do oxigênio etéreo, favorecendo a atividade nicotínica. O contrário se verifica em relação ao éter do p-amino benzoil em que o radical  $-NH_2$  é doador de elétrons, que reforça a densidade eletrônica do oxigênio etéreo e portanto o agente muscarínico. Deve ser mencionado que tais fenômenos podem ocorrer, pois as duplas ligações conjugadas do anel benzenico permitem os deslocamentos de nuvens eletrônicas nas duas direções. Assinale-se entretanto que a introdução de um carbono entre o oxigênio etéreo e o radical aromático provoca a interrupção do sistema conjugado de deslocamento de elétrons, com conseqüente perda de ação do radical aromático.

Os argumentos apresentados parecem, portanto, indicar que há, pelo menos teoricamente, base suficiente para explicar, através do isomerismo de conformação, as diferenças nas ações biológicas da acetilcolina. Informações valiosas deverão ser futuramente obtidas, através de estudos farmacológicos comparativos com outros derivados da colina, representados por moléculas rígidas e de conformação análoga a uma das duas principais conformações pelas quais a acetilcolina deve desempenhar seu papel biológico.

## SUMMARY

## COLINERGIC RECEPTORS

Through chemical structure relationship studies of the acetylcholine molecule and its pharmacological activities it is possible to understand the concept of cholinergic receptors. Until today it is admitted two proposed types: muscarinic and nicotinic.

In a review based on the conformational isomerism of acetylcholine molecule with its substitutes are elaborated and described new concepts on spacial disposition of cholinergic receptors and the various biological actions of acetylcholine.

The quasi-ring spacial disposition alike 1-muscarine did suggest the neurotransmitter on the muscarinic type receptors. On the other side, the extended disposition as a closed analogy with nicotine.

## REFERÊNCIAS

1. Ariens E J — Arch Intern Pharmacodyn, 99:32, 1954.
2. Barlow R B e Dobson N A — J Pharm Pharmac, 7:27, 1955.
3. Canepa F G, Pauling P e Sörum H — Nature (London), 210:907, 1966.
4. Culvenor C C J e Ham N S — Chem Commun, 537, 1966.
5. Dale H H — J Pharmacol Exp Therap, 6:147, 1914.
6. Gill E W — In: «Progress in Medicinal Chemistry», Vol 4 — Editores: Ellis G P e West G B London-Butterworths, 1965.
7. Gillis C N e Lewis J J — J Pharm, 8:46, 1956.
8. Jellinek F — Acta Crystallogr, 10:277, 1957.
9. Marsh D F — In: «Outline of Fundamental Pharmacology. The Mechanics of the Interaction of Chemical and Living Things. Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, 1951.
10. Martin-Smith M, Small G A e Stendake J B — J Pharm Pharmac, 19:561, 1967.
11. Nachmanson D — In: «Principles of Receptor Physiology», Editor: W R Loewenstein, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Capítulo 2 — pág. 18, 1971.
12. Pauling L — The Nature of the Chemical Bond, Ithaca-Cornell — University Press, pág. 64, 1944.
13. Rocha e Silva M — Fundamentos da Farmacologia e suas aplicações na Terapêutica — Vol. 1 — 2.ª Edição — Edart — São Paulo, 1968.
14. Sutor D J — J Chem Soc, 1165, 1963.

## MISCELÂNEA

*“Miscelânea” é uma seção da Revista Brasileira de Anestesiologia”, para a qual todos os interessados na especialidades estão convidados a colaborar. Serão publicados em forma sucinta: descrição de casos interessantes e de aparelhos e pequenas idéias inventivas, sugestões técnicas, apresentação de experiência com agentes e métodos, matéria de interesse oriunda de qualquer fonte e correspondência em geral. Discreção editorial na escolha e preparo do material a ser publicado. Permissão de duas figuras no máximo. Nome e endereço do autor no final da publicação.*