

Toxicité et structure moléculaire des xanthines et des barbiturates

Autor(en): **Seifriz, William / Pollack, Hans L.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **2 (1949)**

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-739719>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

TOXICITÉ ET STRUCTURE MOLÉCULAIRE DES XANTHINES ET DES BARBITURATES

PAR

William SEIFRIZ et Hans L. POLLACK

INTRODUCTION.

Des corrélations entre la toxicité et la structure moléculaire ont été aussi fréquemment postulées que niées. La dénégation repose sur la complexité des tissus et la diversité des effets produits par les poisons sur différentes parties du corps humain. Ainsi l'effet mortel du cyanure résulte de l'empoisonnement d'un système respiratoire cytochrome-oxydase tandis que l'atropine diminue l'activité du tissu nerveux et que l'oxyde de carbone se combine chimiquement avec l'hémoglobine. Une théorie de la toxicité expliquant des réactions si diverses paraît impossible à formuler. Mais la sélectivité apparente des poisons précités s'explique en partie par le fait que c'est le système cytochrome-oxydase du tissu nerveux qui est sensible à l'atropine.

Une autre situation qui est apparemment dépourvue d'un parallélisme entre la structure moléculaire et l'effet toxique est l'action des dérivés de la xanthine sur les tissus humains. La table suivante illustre ceci.

Il semble d'après la table précédente que les actions toxiques de ces drogues ne sont pas en relation directe avec leur structure moléculaire.

TABLE I.

| | Stimulation du système nerveux central | Stimulation respiratoire | Diurèse | Dilatation coronaire | Stimulation cardiaque | Stimulation des muscles du squelette |
|--------------|--|--------------------------|---------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Caféine | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 2 |
| Théophylline | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Théobromine | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |

(1 = action maximum, 3 = action minimum. GOODMAN et GILMAN, p. 274.)

Il faut admettre qu'un problème de toxicité relatif au corps humain présente des complications qui ne permettent pas d'établir facilement une corrélation entre la structure moléculaire et l'intensité de l'action de la drogue. Cependant il est rare qu'en étudiant ce problème plus à fond on ne découvre une certaine corrélation. S'il n'en était pas ainsi, à quoi pourrions-nous attribuer la diversité et la spécificité de l'action sinon à la structure moléculaire ? Là où une certaine corrélation ne semble pas exister, cela paraît être dû à des conditions qui nous échappent. C'est ainsi que de nombreux réactifs ont leur effet optimum entre des limites définies d'acidité, de température, ou d'autres facteurs. La variabilité apparente de l'action des xanthines indiquée dans la précédente table pourrait être attribuée à une influence inconnue, telle que l'acidité. La réaction chimique qui conduit à la formation d'un lien entre le protoplasme et la drogue pourrait dépendre du pH.

Nos connaissances des tissus humains sont trop incomplètes pour qu'on puisse facilement affirmer ou nier une corrélation entre l'action des drogues et leur structure moléculaire. Le problème est considérablement simplifié lorsque les effets des poisons sont étudiés sur une forme de vie plus simple, particulièrement dans le cas où il est possible d'examiner le protoplasme directement sous le microscope. Les avantages que procure la simplicité de structure somatique et l'observation directe atteignent leur plus haut degré de perfection dans l'étude des Myxomycètes ou Mycétozoaires. Le double nom de ces organismes végétaux-animaux indique leur nature primitive.

La distance phylogénétique qui sépare le mycétozoaire de l'homme ne doit pas empêcher celui qui se livre à des recherches médicales de faire des comparaisons entre le comportement physiologique de ces deux organismes, car le protoplasme des organismes primitifs et supérieurs a bien des caractères communs. Par exemple, il y a peu de raisons de croire que le mécanisme respiratoire dans un Myxomycète diffère ou devrait différer de celui de l'homme. Presque tout ce que nous savons de la respiration est basé sur des connaissances acquises par l'étude des bactéries. De même la pathologie de la toxicité des formes primitives de la vie pourrait ne pas beaucoup différer de celle des tissus humains.

MATÉRIEL.

Comme matériel pour la présente étude nous avons employé le protoplasme du Mycétozoaire, *Physarum polycephalum*. Le plasmode de cet organisme est une masse de matière vivante non cellulaire, plurinucléaire, dépourvue de forme permanente. Le protoplasme est dans un état constant de circulation rythmique, dont la cessation indique une condition pathologique. Si la circulation protoplasmique reprend, l'état de repos passager peut être considéré comme de l'anesthésie. Les autres changements visibles résultant du traitement par des agents toxiques sont: la coagulation ou la liquéfaction du protoplasme qui, si elles sont irréversibles, conduisent à la mort. En général, les produits déprimants gélifient et les stimulants liquéfient le protoplasme [12]. D'autres changements pathologiques assez fréquents sont: la synérèse, le gonflement, la formation d'ampoules ou de hernies, modification de la surface, fragmentation et désintégration; cette dernière peut être graduelle, ou soudaine et complète. Le temps et l'extension de ce changement pathologique déterminent le degré de toxicité d'un poison.

Les réactifs employés ont été des solutions aqueuses de xanthines et de barbiturates de concentration allant de 0,01 à 0,05 M. Les xanthines employées étaient la xanthine monosodique, la 1, 3 diméthyl-xanthine soit la théophylline, la 3,7, diméthyl-xanthine qui est la théobromine et la 1, 3, 7, trimé-

thyl-xanthine qui est la caféine. Les barbiturates employés étaient le sodium pentothal, nembutal, amytal, phénobarbital et barbital.

La difficulté provenant de la faible solubilité dans l'eau peut être surmontée convenablement en faisant une fine dispersion colloïdale des corps chimiques relativement insolubles ou en convertissant le composé en son sel métallique, ou bien en employant une solution saline aqueuse dans laquelle le réactif étudié est soluble. La xanthine est à peu près insoluble dans l'eau et fut par conséquent utilisée sous forme de xanthine monosodique soluble dans l'eau. La théobromine est soluble dans une solution aqueuse d'acétate de sodium et fut employée ainsi.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

Les xanthines.

Parmi les quatre xanthines, la simple xanthine est la moins toxique. Elle ne produit pas d'arrêt de la circulation protoplasmique. Une solution de xanthine monosodique de 0,03 M. est presque totalement inactive. Il peut se produire de légers dérangements de la surface et une légère synérèse. L'action toxique presque négligeable de la simple xanthine est en harmonie avec ses effets médicaux bien connus. Sur l'homme, la xanthine a moins d'influence que l'un quelconque de ses dérivés.

Le plus toxique de ses dérivés est la caféine. A une concentration de 0,02 M. l'effet de la caféine sur le protoplasme est drastique. La formation d'ampoules à l'extrémité des pseudopodes est le premier signe d'un dommage. Une légère stimulation sous la forme d'une circulation protoplasmique accélérée est observée dans les premiers stades de la crise. Le mouvement circulatoire normal, qui change rythmiquement de direction, est supprimé et remplacé par l'écoulement dans la seule direction centrifuge. L'écoulement du protoplasme lui-même dans les lobes terminaux qui s'agrandissent rapidement a pour résultat la mort de l'organisme par désorganisation complète du protoplasme.

aussi intense que celui de la caféine mais en diffère quelque peu. Il y a effondrement complet de la structure avec écoulement dans une seule direction comme dans le cas de la caféine, mais le protoplasme qui s'écoule ne forme pas de membrane superficielle et, en conséquence, pas de lobes terminaux. Le protoplasme se dissout immédiatement dans le milieu aqueux environnant. La miscibilité se produit et en conséquence une diminution de la tension superficielle, mais ce dernier effet est secondaire, c'est-à-dire que la mort n'est pas attribuable à des modifications de surface mais à la rupture de la continuité structurale et à la désorganisation du protoplasme.

Les propriétés moléculaires probables dont dépend la toxicité relative des xanthines peuvent être appréciées d'après leur structure moléculaire (voir table II). Le simple anneau de la xanthine n'est pas sensiblement toxique, mais par l'addition d'un groupe de méthyle, la toxicité augmente rapidement. Le nombre et la position des groupes de méthyle déterminent le degré et le genre de l'effet toxique.

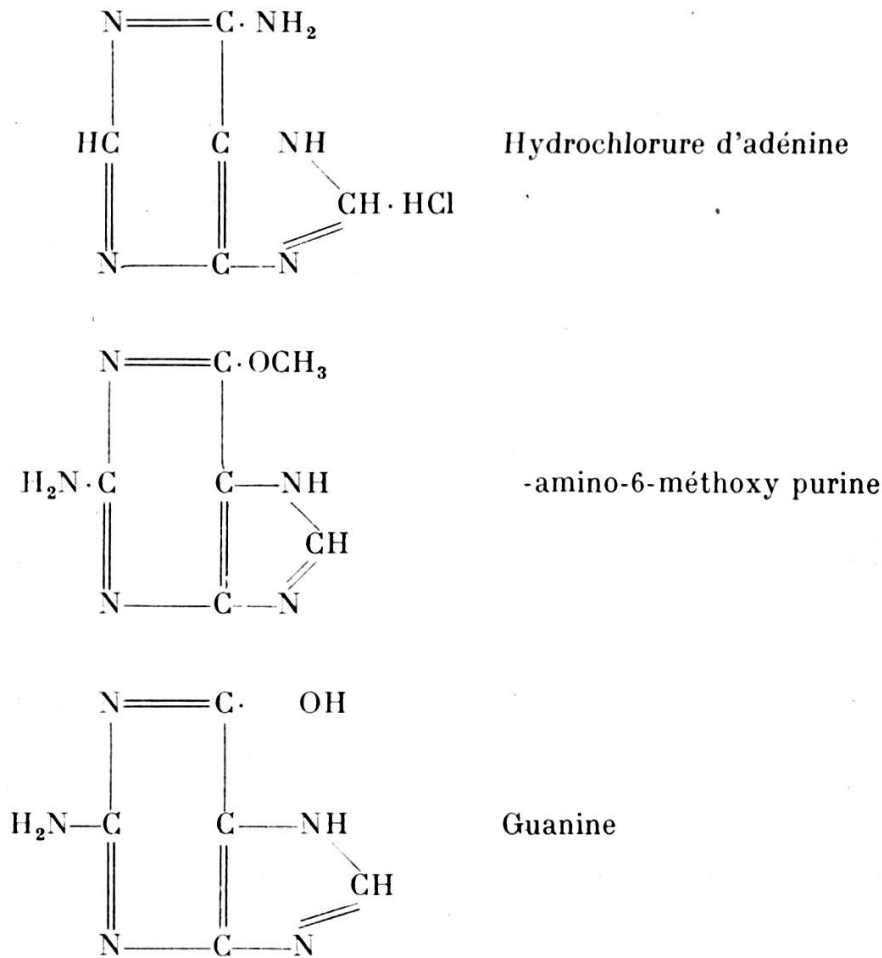
La meilleure preuve de la justesse d'une théorie consiste dans la possibilité d'en tirer des prédictions. Nous avons prédit que l'adénine, la purine, la guanine seraient légèrement toxiques et que leur effet, quoique léger, serait de même nature que celui des dérivés de la xanthine c'est-à-dire produirait la liquéfaction. Ces deux prédictions se sont avérées justes. L'anneau de xanthine ou de purine est par lui-même faiblement toxique; l'addition de groupes tels que CH_3 ou NH_2 , active l'anneau en proportion de leur nombre et en relation avec leur position. Les formules stéréo-chimiques de l'adénine, de la purine et de la guanine sont indiquées sur la table III.

Les barbiturates.

Les barbiturates dépriment le système nerveux central de l'homme. Ils produisent le sommeil et l'anesthésie, mais n'ont pas d'action analgésique. Ils ont aussi peu d'effet sur la respiration. Il semble qu'on ne sache pas grand'chose de la relation entre la structure chimique et l'action pharmacologique des barbiturates, et l'on n'a pas pu établir une série définie de leur toxicité biologique. Goodman et Gilman [8, p. 139] déclarent:

« Il est très problématique de savoir si des différences sensibles existent entre les marges de sécurité des divers barbiturates... L'existence de différences dans l'action thérapeutique des dérivés de l'acide barbiturique est discutable... Afin de produire un certain degré d'anesthésie, le même pourcentage de produits

TABLE III.



actifs doit être administré quels que soient les barbiturates employés... Le nombre important des observations cliniques dont on dispose ne nous engage pas à croire que les barbiturates diffèrent l'un de l'autre dans leurs marges de sécurité. » C'est le but de cette étude de montrer que les difficultés indiquées par Goodman et Gilman s'appliquent seulement aux mammifères avec leurs tissus nombreux et hautement différenciés, et disparaissent lorsque les études de toxicité sont faites sur un

organisme primitif qui permet l'observation directe du protoplasme. Dans ce dernier cas on obtient une série très nette de la toxicité des barbiturates. Un tel gradient de la toxicité peut se baser sur l'un quelconque ou sur tous les changements pathologiques qu'on peut observer sur le protoplasme. La mort est certainement le plus caractéristique de ces changements mais les divers autres que nous avons énumérés dans l'introduction peuvent également servir de pierre de touche.

Le Pentothal de sodium à la concentration de 0,01 M. a été reconnu comme le plus toxique des barbiturates. Son effet néfaste sur le protoplasme se manifeste généralement par la coagulation et la mort. Les aires endommagées sont fréquemment séparées du protoplasme normal et vivant par des membranes cicatricielles; celles-ci retardent la mort dans les régions qui ont été ainsi isolées.

Le nembutal est également très toxique, presque autant que le pentothal.

Amytal, en solution de 0,01 M. à 0,02 M. est moins toxique et peut en conséquence être manié de manière à produire l'anesthésie ou une cessation temporaire de la circulation protoplasmique suivie de la guérison complète.

Phénobarbital est très faiblement toxique même à 0,04 M.

Barbital à 0,04 M. n'a absolument aucun effet sur le protoplasme des Myxomycètes.

Pour récapituler en d'autres termes, à 0,01 M. de concentration le pentothal de sodium tue en 10 minutes. Le nembutal déprime et finalement tue. L'amytal déprime; l'anesthésie, c'est-à-dire la cessation de la locomotion avec guérison subséquente peut se produire. Le phénobarbital n'a pas d'effet à 0,01 M. et ne cause que de légers dommages à 0,04 M. Le barbital n'a aucun effet à 0,04 M. de concentration. On voit ainsi qu'on obtient un gradient de toxicité très net parmi les barbiturates lorsqu'on observe les effets de ces drogues directement sur le protoplasme. La série de toxicité est la suivante: sodium pentothal > nembutal > amytal > phénobarbital > barbital.

Ayant découvert le gradient de toxicité, nous avons tenté de réaliser un groupement chimique des barbiturates basé sur

leurs qualités moléculaires et sans considérer la toxicité. Fieser et Fieser [7] donnent l'ordre suivant: sodium pentothal, nembutal, amytal, phénobarbital et barbital. Cet ordre est exacte-

TABLE IV.

Série chimique et degré de solubilité.

| | Radical | Solubilité g/100 ml. H ₂ O |
|---|-----------|--|
| <i>Sodium pentothal.</i> | Radical | |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{Na}-\text{S}-\text{R} \\ \diagdown \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ | éthane | 4.7 |
| | n pentane | 0.036 |
| <i>Nembutal.</i> | | |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{Na}-\text{R} \\ \diagdown \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ | éthane | 4.7 |
| | n pentane | 0.036 |
| <i>Amytal.</i> | | |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{R} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ | éthane | 4.7 |
| | — | insol. |
| <i>Phénobarbital.</i> | | |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ | éthane | 4.7 |
| | — | 0,082 |
| <i>Barbital.</i> | | |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | éthane | 4.7 |
| | éthane | 4.7 |

ment celui de la série de toxicité. La question qui surgit est de savoir quelle est la base moléculaire de l'ordre chimique et comment s'explique l'ordre de toxicité. La question reçoit sa réponse jusqu'à un certain point par l'analyse des plans moléculaires suivants.

Il existe plusieurs raisons de grouper les barbiturates comme il est indiqué dans la table IV. Le nombre des radicaux organiques en rapport avec les radicaux inorganiques, la présence ou l'absence de soufre ou de sodium, la longueur de la chaîne du carbone, la solubilité relative des deux extrémités de la molécule et de l'ensemble de la molécule, la polarité moléculaire, la tension superficielle, enfin l'activité résultant de l'un quelconque de ces facteurs. Toutes les propriétés précitées diminuent du haut vers le bas de la série qui est également l'ordre de la toxicité. En descendant le long de la série, à gauche, il y a d'abord perte de soufre, ensuite de sodium et avec leur perte, la solubilité dans l'eau du pôle gauche diminue. Simultanément, la solubilité dans les graisses du pôle droit diminue en même temps que la longueur de la chaîne du carbone. A mesure que les différences de solubilité entre les pôles droit et gauche diminuent, la polarité des molécules diminue également. La diminution de la polarité signifie une diminution de l'activité, donc aussi de toxicité. Ainsi, l'activité pathologique chez les barbiturates est fonction de leur activité moléculaire. Quoique ayant probablement moins de signification, on souligne cependant fréquemment dans les études bio-chimiques que la diminution de tension superficielle de la solution s'accompagne d'une diminution de toxicité.

DISCUSSION.

Jusqu'où est-il permis de s'avancer en établissant des corrélatons entre l'action pharmacologique et la configuration moléculaire, il est difficile de le dire, mais les effets biologiques des substances doivent, dans une large mesure, être l'expression de la structure chimique. Il devient de plus en plus évident que la forme de la molécule ainsi que les parties qui la composent sont effectives dans la détermination de l'activité physiologique. Les tentatives de mettre en parallèle les structures moléculaires et l'action pharmacologique ne sont pas nouvelles. Il y a juste un siècle que Blake [3] citait l'influence de l'isomorphisme dans la détermination des réactions qui ont lieu entre composés inorganiques et êtres vivants. Barger et Dale [2]

ont cherché une base pour la corrélation entre la structure chimique et l'action sympathomimétique de l'épinéphrine. Ils établirent l'importance de la structure du β phényléthylamine, un noyau aromatique séparé d'un amino-groupe par deux atomes de carbone.

Leurs observations restent valables et conduisent à une meilleure compréhension du potentiel médical des substances chimiques apparentées à l'épinéphrine. Cook et Kennaway [5] travaillant sur des composés carcinogènes, Dodds et ses collaborateurs [6] travaillant sur des œstrogènes synthétiques ont montré que les propriétés carcinogènes et œstrogènes sont liées entre elles (à travers le cholestérol) par la forme similaire des molécules. Clark [4] déclare que « l'hypothèse d'après laquelle les réactions vis-à-vis des drogues sont l'expression de variations individuelles est stérile, car si la réaction aux drogues est attribuée à une particularité des tissus vivants, il n'y a pas moyen de rapporter pareille réaction aux lois connues de la chimie physique ». Plus récemment Astbury [1] a souligné la signification biologique de la structure moléculaire et il a dit: « On commence à se rendre compte que la forme générale de la molécule, sans donner trop d'importance à ses composants, peut souvent être remarquablement effective dans certaines réactions biologiques, et qu'il surgit une idée plus claire de « familles de structures moléculaires ». Pauling [9] écrivait que la « chimiothérapie, l'enzymologie, la catalyse, la cinétique chimique, les réactions sérologiques et immunologiques dépendent pour leur compréhension, de la connaissance des structures moléculaires ».

Il est évident que les propriétés des molécules et des ions qui déterminent la toxicité ne nous sont qu'imparfaitement connues, mais en général on peut dire que ce qui augmente l'activité thermodynamique d'une molécule, augmente aussi son activité physiologique. La valence, la polarité, la saturation ou non saturation, l'hydratation [12] l'isostérisme [11] et la résonance [10] sont parmi les propriétés possibles des molécules et des ions qui déterminent la toxicité. Cette dernière propriété est illustrée par l'exemple de la xanthine monosodique représentée par la fig. 1 indiquant que la xanthine est un anion résonnant.

Dans l'état actuel de nos connaissances il est sage de ne pas associer la toxicité trop étroitement à une seule des propriétés d'un composé chimique mais plutôt de considérer l'action toxique comme une propriété résultant de la structure générale de la molécule, donc d'un ensemble de propriétés qui, combinées entre elles, déterminent l'activité moléculaire. Cependant, n'importe quelle propriété que nous ayons choisie, nous pouvons constater que cette propriété est souvent parallèle au degré de toxicité de la drogue étudiée, comme dans le cas des barbiturates.

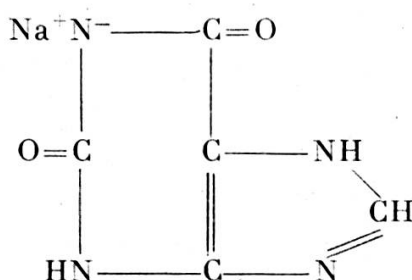


Fig. 1.

Jusqu'ici la discussion a eu pour objet la nature des agents toxiques, mais la toxicité met en jeu deux substances; le poison et le protoplasme sur lequel on agit. Or le protoplasme montre fréquemment de la sélectivité. La « préférence » du matériel vivant se révélera finalement comme n'étant qu'une question d'affinités chimiques ou de spécificité des protéines, mais pour le moment nous ne pouvons y référer que par un terme vague comme une préférence ou un besoin basé sur l'histoire phylogénétique de l'organisme. Ainsi le protoplasme réagit fortement contre le barium mais pas contre le calcium; les plantes marines sont accoutumées à l'iode mais pas les plantes terrestres. En bref, le genre de protoplasme étudié sera toujours un des facteurs de la toxicité, et pourtant il ne faut pas surestimer l'importance de ce facteur. Chaque espèce, chaque individu, chaque tissu sinon chaque cellule n'a pas besoin d'être considéré comme un cas spécial et isolé. Toutes les formes du protoplasme ont beaucoup de propriétés communes. Le degré de réaction vis-à-vis des poisons pourrait être une de ces propriétés. Là où la complexité de l'organisme augmente la complexité de l'inter-

prétation, les corrélations entre toxicité et structure moléculaire peuvent à l'heure actuelle ne pas être faciles à établir. Dans de pareils cas nous devons attendre une augmentation de nos connaissances soit de l'organisme soit des drogues. Mais lorsque le matériel vivant est une masse relativement homogène de protoplasme et lorsque les effets de l'agent toxique peuvent être observés directement, le rôle de la structure moléculaire par rapport à la toxicité pourra souvent être établi comme nous l'avons fait pour les barbiturates et leurs effets sur les plasmodes des myxomycètes.

NOTICE BIBLIOGRAPHIQUE

1. ASTBURY, W. T., page 309 in *Essays on Growth and Form*.
Ed. by E. Clark and P. B. Medawar, Oxford, 1945.
 2. BARGER, G. and H. H. DALE, *J. Physiol.*, *41*, 19, 1910.
 3. BLAKE, J., *Amer. Jour. Med. Sci.*, *15*, 63, 1848.
 4. CLARK, A. J., *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, IV,
« General Pharmacology », Berlin, 1937.
 5. COOK, J. W. and E. L. KENNAWAY, *Nature*, *145*, 627, 1940.
 6. DODDS, E. C. et al., *Cancer Research.*, *5*, 485, 1945.
 7. FIESER, L. F. and M. FIESER, *Organic Chemistry*, Boston, 1944.
 8. GOODMAN, L. and A. GILMAN, *The Pharmacological Basis of
Therapeutics*, New-York, 1941.
 9. PAULING, L., *American Scientist*, *36*, 51, 1948.
 10. ——— *The Nature of the Chemical Bond*, Ithaca, 1940.
 11. SEIFRIZ, W., *Science*, *107*, 15-16, 1948.
 12. ——— *J. Colloid Sci.*, Jan. in press, 1949.
-