

Г. М. ПАРОНИКЯН, Л. Г. АКОПЯН, Т. П. САРКИСЯН

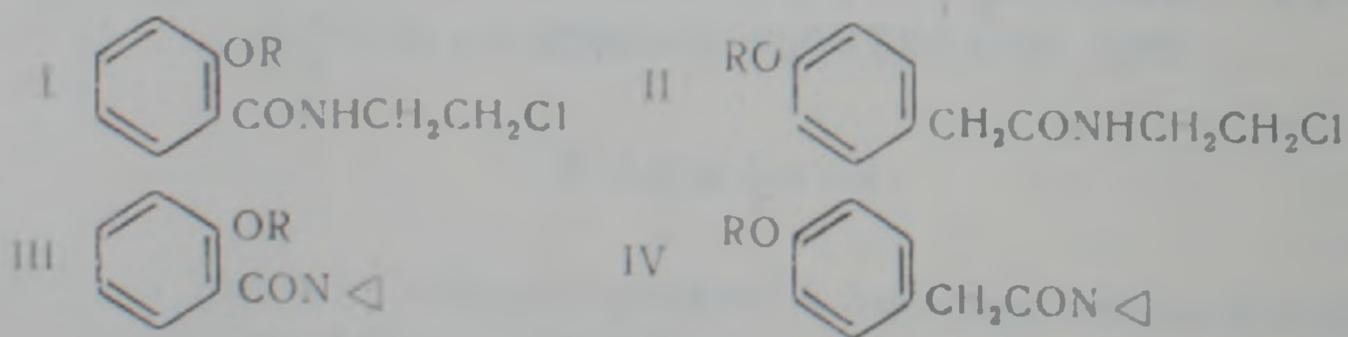
## МУТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ $\beta$ -ХЛОРЕТИЛАМИНА И ЭТИЛЕНИМИНА

Изучалось мутагенное действие 24 новых ацильных производных  $\beta$ -хлорэтиламина и этиленимины на микроорганизмы.

Среди этих соединений выявлены вещества, обладающие мутагенным действием. Исследована связь химического строения соединений с его генетической активностью.

Как известно, азотистый иприт, этиленимин и их некоторые производные обладают высокой мутагенной активностью и широко применяются в исследованиях по генетике и в селекционной работе. Исходя из этого, в Институте тонкой органической химии АН АрмССР было синтезировано много новых производных азотистого иприта и этиленимины, среди которых были выявлены соединения, обладающие сильным мутагенным действием [2—5]. В серию этих исследований входит настоящая работа, посвященная изучению мутагенного действия некоторых ацильных производных  $\beta$ -хлорэтиламина и этиленимины, синтезированных Калдрикян и Арояном [1].

*Материал и методика.* В нашем распоряжении имелось четыре гомологических ряда соединений:  $\beta$ -хлорэтиламиды *o*-алкоксибензойных и *p*-алкоксибензилуксусных кислот, азиридиламиды *o*-алкоксибензойных и *p*-алкоксибензилуксусных кислот.



где значение радикала R менялось в пределах  $C_1$ — $C_4$ , от метила до пропила, включая радикалы с изостроением.

Мутагенная активность новых соединений сравнивалась с известными мутагенами—азотистым ипритом (ИП2) и этиленимином (ЭИ).

В качестве объекта использовались биохимические мутанты *Escherichia coli* P-678, нуждающиеся в треонине, лейцине и витамине  $B_{12}$ , и *Actinomyces ginosus* 222, утративший способность самостоятельно синтезировать лизин. Активности мутагенов определялась по частоте встречаемости индуцированных ревертантов, не нуждающихся в треонине и лизине. Методика первоначального отбора мутагенов и получения кривых доза-эффект у отобранных наиболее активных мутагенов описана ранее [5—6]. Результаты опытов статистически обработаны.

*Результаты и обсуждение.* В табл. 1 представлены только те соединения, которые отобраны методом Аера-Шибальского и обладают в той

Таблица 1

Частота возникновения ревертантов под воздействием азотистого иприта и ацильных производных этиленмина и  $\beta$ -хлорэтиламина

Ряд	Номер препарата	Значение алкильного радикала	E. coli P-678 (thr <sup>-</sup> → thr <sup>+</sup> )	
			ревертанты	
			абсолютное число*	% к контролю
I	1	-CH <sub>3</sub>	62	163
	2	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	49	131
II	7	-CH <sub>3</sub> *	73	192
	8	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	51	136
	9	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	49	131
III	13	-CH <sub>3</sub>	51	136
IV	19	-CH <sub>3</sub>	132	352
	20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87	233
	21	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	51	136
	22	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	51	136
Азотистый иприт			95	250
Контроль			38	100

\* Приводятся данные пяти опытов.

или иной степени мутагенным действием. В первом гомологическом ряду мутагенной активностью обладают только метильные и этильные производные (препараты 1 и 2), они индуцируют обратные мутации по треониновому локусу кишечной палочки, соответственно на 62—31% больше контроля (спонтанной мутации). Остальные соединения ряда лишены активности. Во втором гомологическом ряду соединение с метильным радикалом (преп. № 7) индуцирует на 92% больше контроля. Препараты с этильным и изо-пропильным радикалами индуцируют значительно меньше ревертантов. В третьем ряду слабое мутагенное действие оказало только одно соединение с метильным радикалом. Наиболее сильное генетическое действие оказали соединения четвертого ряда. Производные с метильным (преп. 19) и этильным (преп. 20) радикалами индуцировали обратные мутации соответственно в 3,5 и 2,3 раза больше контроля и оказали примерно такое же действие, как HN2.

Рассматривая полученные результаты с точки зрения строения веществ и их генетического действия, можно отметить, что по мере удлинения алкильного радикала от этила до бутила снижается мутагенное действие у испытуемых соединений вплоть до полной потери активности. Во всех случаях наиболее активными в гомологическом ряду были производные с метильным радикалом. По степени мутагенной активности выявлено различие и между гомологическими рядами.  $\beta$ -хлорэтиламиниды и  $\beta$ -хлорэтиламиниды о-алкокси- $\beta$ -хлорэтиламиниды активнее  $\beta$ -хлорэтиламинидов о-алкокси-

Результаты сравнительного изучения мутагенного действия HN2, ЭИ и новых соединений в отношении E. coli P-678 и Act. rimosus 222

Таблица 2

Номер препарата	E. coli P-678 (thr <sup>-</sup> → thr <sup>+</sup> )			Act. rimosus 222 (lys <sup>-</sup> → lys <sup>+</sup> )										
	Доза	время, мин	выживаемость, %	Доза	время, мин	выживаемость, %								
3-хлорэтилгидрид п-метоксибензилуксусная кислота	0,1	25	1,0	0,1	40	0,8	Частота встречаемости ревертантов на 10 <sup>5</sup> клеток							
							число	$\frac{0}{0}$ к/к	$\frac{0}{0}$ к/HN2	$\frac{0}{0}$ к/ЭИ				
19	Дипридамин п-метоксибензилуксусная кислота	25	1,1	0,05	40	0,8	1213	17300	1220	41	87,6	5840	1000	72
							1541	22000	1550	52	1530	10200	1750	125
							99	1400	100	—	87	550	100	—
							2919	41700	—	100	1215	8100	—	100
Этиленгликоль	0,1	20	6,0	0,1	30	1	7	100	—	—	—	—	—	
							2919	41700	—	100	1215	8100	—	100
Контроль	—	—	100	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	
							7	100	—	—	15	100	—	—

бензойных кислот. Более значительной оказалась разница в активности производных азиридиламиндов. Азиридиламинды п-алкоксифенилуксусных кислот значительно превосходят в этом отношении азиридиламинды о-алкоксибензойных кислот. Увеличение активности содинений, по-видимому, связано с изменением положения алкокси радикала в бензольном кольце из орто- в пара-положение.

Отобранные дисковым методом четыре соединения (1, 7, 19 и 20) с заметной мутагенной активностью изучались в дальнейшем более подробно—получены кривые доза-эффект.

В табл. 2 приведены результаты сравнительного изучения мутагенного действия HN2, ЭИ и двух новых соединений, обладающих наиболее высоким действием: доза мутагена, выживаемость клеток и частота реверсии как в процентах к контролю, так и к HN2 и ЭИ. Из этой таблицы видно, что соединения 7 и 19 индуцируют реверсии по треониновому локусу кишечной палочки соответственно в 173 и 220 раз больше контроля, значительно превосходя по активности HN2, но и в два (и более) раза уступая ЭИ. Эти же соединения индуцируют реверсии по лизиновому локусу актиномицетов в 58 и 102 раза больше контроля, заметно превосходят HN2, но уступают ЭИ или в лучшем случае оказывают одинаковое действие.

Таким образом, среди испытываемых ацильных производных β-хлорэтиламина и этиленimina выделены и изучены на биохимических мутантах два новых химических мутагена: β-хлорэтиламинид п-метоксифенилуксусная кислота и азиридиламинид п-метоксифенилуксусная кислота, которые представляют интерес для применения в селекционной работе.

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 24.I 1975 г.

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻՅԱՆ, Լ. Գ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Տ. Պ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

β-ՔԼՈՐԷԹԻԼԱՄԻՆԻ ԵՎ ԷԹԻԼԵՆԻՄԻՆԻ ՈՐՈՇ ԱՑԻԼԱՅԻՆ  
ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՄՈՒՏԱԳԵՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Ուսումնասիրվել է β-քլորէթիլամինի և էթիլենիմինի 24 ացիլային ածանցյալների մուտագեն ազդեցությունը: Օբյեկտ են ծառայել բիոքիմիական մուտանտներ՝ *Escherichia coli* P-678 և *Actinomyces rimosus* 222. Մուտագեն ակտիվությունը որոշվել է ինդուկցված սելերտանտների հաճախականությամբ: Աէր-Շիրալսկու մեթոդով փորձարկված միացություններից 10-ը ցուցաբերել են մուտագեն ազդեցություն և հետազայում ուսումնասիրվել են ալելի մանրամասն՝ դոզա-էֆեկտ մեթոդով: Առավելապես ակտիվ գտնվել են կրկու նոր միացություններ՝ ապիրիլիամինի պ-մետոքսիֆենիլ- և β-քլորէթիլամինի պ-մետոքսիֆենիլքայախաթթուները: Նշված նոր քիմիական

մուտագեններն իրենց գենետիկ ազդեցությամբ չեն պիտի հայտնի մուտագեններին՝ ազոտային խորիտին և էթիլենիմինին:

Ուսումնասիրվել է նաև բիմիակյան միացությունների կառուցվածքի և էրանց մուտագեն ազդեցության միջև եղած կապը:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Կալդրիկյան Մ. Ա., Առոյան Ա. Ա. *Արմ. քիմ. շուրն.*, 23, 10, 1970.
2. Մովսեսյան Տ. Ն., Գալսյան Մ. Գ., Օգանեսյան Բ. Ա. *Բիոլոգիական շուրնալ Արմենիա*, 26, 5, 1973.
3. Փարոնիկյան Գ. Մ. *Բիոլոգիական շուրնալ Արմենիա*, 22, 7, 104, 1969.
4. Փարոնիկյան Գ. Մ., Առոյան Լ. Գ., Արսենյան Ա. Բ. *Գենետիկա և սելեկցիա. Մատ-լի 1-օյ մեջ-րեսպուբլ. կոնֆ. ու թրոբլեմալ գենետիկի և սելեկցիալ. Վիլնիուս*, 1971.
5. Փարոնիկյան Գ. Մ., Առոյան Լ. Գ., Օգանեսյան Մ. Գ. *Գենետիկա*, 7, 4, 1971.
6. Փարոնիկյան Գ. Մ., Առոյան Լ. Գ. *Գենետիկա*, 9, 4, 1973.