

Б. Т. ГАРИБДЖАНЫН, А. А. ЧАЧОЯН, Ц. Е. АГАДЖАНЫН

ОБ АНТИБЛАСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ САРКОЛИЗИНСОДЕРЖАЩИХ СОПОЛИПЕПТИДОВ

Определена острая токсичность и противоопухолевая активность ряда N-сополипептидных производных сарколизина. Химиотерапевтические эксперименты осуществлены на саркоме 45, карциносаркоме Уокера 256 и асцитной карциноме Эрлиха.

Показано, что все изученные вещества менее токсичны, чем сарколизин. По противоопухолевой активности они в основном уступают сарколизину.

Ранее нами было установлено, что полипептиды ряда α -аминокислот, содержащие на C-конце углеродной цепи остатки этиленimina, бис(2-хлорэтил)аминa, N,N-бис(2-хлорэтил)гидразина, N,N-бис(2-хлорэтил)-п-фенилендиаминa или этилового эфира сарколизина, в эксперименте [1, 2] обладают противоопухолевыми свойствами.

В дальнейшем в лаборатории пептидов ИТОХ АН АрмССР был синтезирован ряд N-сополипептидных производных сарколизина [3], результаты биологического изучения которых представлены в настоящем сообщении.

Материал и методика. Изучение токсичности и противоопухолевой активности сополипептидных производных сарколизина проводили по известной методике [4]: контролем служил сарколизин.

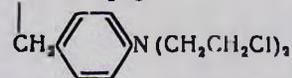
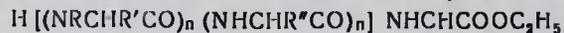
Препараты вводили животным внутривентрально: водорастворимые—в изотоническом растворе хлорида натрия, водонерастворимые—в виде суспензии, приготовленной на 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы.

Токсичность соединений изучали на белых беспородных мышах обоего пола, весом 18—20 г, при однократном внутривентральном их введении.

Определение противоопухолевой активности соединений проводили на мышах с асцитной карциномой Эрлиха, на крысах с саркомой 45 и карциносаркомой Уокера 256. В химиотерапевтических опытах все соединения, а также сарколизин, испытывали в дозах $1/20$ ЛД₁₀₀ на мышах и $1/50$ ЛД₁₀₀ на крысах. Всего проведено 95 опытов с использованием 970 мышей и 594 крыс.

Результаты и обсуждение. Прежде всего установлено, что исследуемые соединения менее токсичны, чем сарколизин. Кроме того, степень их токсичности находится в зависимости от характера α -аминокислот, образующих сополипептидную цепь. Наиболее токсичными оказались лизинсодержащие сополипептиды (№ 3, 5, 10, 13, 15), ЛД₁₀₀ которых колеблется в пределах 75—200 мг/кг. Этиловые эфиры поли(DL-валил, DL-норлейцил)—(№ 9), поли(DL-норлейцил, DL-лейцил)—(№ 11) и поли(DL-норлейцил, L-фенилаланил)сарколизина—(№ 12) практически не токсичны (ЛД₁₀₀ = 5000 мг/кг). Остальные соединения в этом отношении занимают промежуточное положение (табл. 1).

Токсичность и противоопухолевая активность сарколизинсодержащих сополипептидов

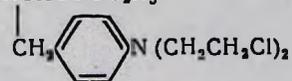
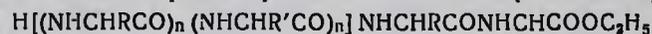


№ п.п.	R, R'/конфигурация аминокислоты	R''/конфигурация аминокислоты	Средний молекулярный вес	Растворимость в воде	ЛД ₁₀₀ , мг/кг	МПД, мг/кг	Торможение роста опухоли			Асцитная карцинома Эрлиха		
							доза, мг/кг	саркома 45	карциносаркома Уокера	доза, мг/кг	СПЖ в сутках опыт/контроль	СПЖ, % к контролю (K=100%)
1	H, H	изо-C ₄ H ₉ /DL	1020	нр	150	50	3	++	+++	7,5	18,0/12,5	144,0
2	H, H	н-C ₄ H ₉ /DL	1160	нр	400	150	8	+	+++	20	11,2/16,1	69,5
3	H, H	НВг·NH ₂ (CH ₂) ₄ /L	1800	р	200	75	4	+	+++	10	17,0/13,0	130,7
4	H, CH ₃ /DL	изо-C ₃ H ₇ /DL	1120	нр	750	250	15	+	+++	35	30,0/16,1	186,0
5	H, CH ₃ /DL	НВг·NH ₂ (CH ₂) ₄ /L	1820	р	200	100	4	+	+++	10	15,6/13,0	120,0
6	H, CH ₃ /DL	HOOCCH ₂ /L	1260	нр	600	300	12	+	+	30	54,0/18,2	296,7
7	CH ₃ , H	изо-C ₃ H ₇ /DL	1300	нр	1250	500	25	++	++++	60	18,3/12,5	146,4
8	CH ₃ , H	н-C ₄ H ₉ /DL	1170	нр	400	150	8	не активен	+++	20	27,5/16,1	170,8
9	H, изо-C ₃ H ₇ /DL	н-C ₄ H ₉ /DL	1190	нр	>5000		100	+	+++	250	15,0/13,0	115,3
10	H, изо-C ₃ H ₇ /DL	НВг·NH ₂ (CH ₂) ₄ /L	1560	р	80	50	1,6	не активен	не активен	4	14,6/13,0	112,3
11	H, н-C ₄ H ₉ /DL	изо-C ₃ H ₇ /DL	1460	нр	>5000		100		+++	250	8,1/12,5	64,8
12	H, н-C ₄ H ₉ /DL	C ₆ H ₅ CH ₂ /L	1450	нр	>5000		100		+++	250	10,2/12,5	81,6
13	H, н-C ₄ H ₉ /DL	НВг·NH ₂ (CH ₂) ₄ /L	1910	р	75	30	1,5	+	не активен	3	14,2/12,5	113,6
14	H, н-C ₄ H ₉ /DL	HOOCCH ₂ /L	1470	нр	2500	2000	50	не активен	+	125	25,4/18,2	139,6
15	H, C ₆ H ₅ CH ₂ /L	НВг·NH ₂ (CH ₂) ₄ /L	1580	р	150	50	3	не активен	+++	7,5	25,6/13,0	196,9
16		сарколизин		р	30	10	0,6	+	++++	1,5	34,6/14,5	238,6

Примечание: Здесь и далее: + торможение роста опухоли на 30—59%; ++ то же на 60—79%; +++ то же на 80—95%; ++++ то же более чем на 95%; нр—нерастворимые, р—растворимые.

Таблица 2

Токсичность и противоопухолевая активность сарколизинсодержащих сополипептидов



№ п.п.	R/конфигурация аминокислоты	R'/конфигурация аминокислоты	Средний молекулярный вес	Растворимость в воде	ЛД ₁₀₀ , мг/кг	МПД, мг/кг	Торможение роста опухоли			Асцигная карцинома Эрлиха		
							доза, мг/кг	саркома 45	карцино-саркома Уокера	доза, мг/кг	СПЖ в сут-ках опыт/контроль	СПЖ, % к контролю (K=100%)
1	CH ₃ /DL	изо-C ₃ H ₇ /DL	1150	нр	1250	500	25	+++	++++	62,5	24,8/13,0	190,7
2	изо-C ₃ H ₇ /DL	CH ₃ /DL	1230	нр	>4000		80	+	+++	200	31,8/15,3	207,8
3	H	н-C ₄ H ₉ /DL	1220	нр	>5000		100	не активен	+	250	12,8/13,0	98,4
4	н-C ₄ H ₉ /DL	H	1130	нр	2500	1500	50	не активен	++++	125	36,2/18,2	198,9

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что более чувствительной к противоопухолевому действию указанных соединений оказалась карциносаркома Уокера 256. Подавляющее большинство соединений тормозит рост этой опухоли на 80—95%. Этиловый эфир поли(DL-налил, саркозил)сарколизина (№ 7), тормозя рост опухоли более чем на 95%, по противоопухолевой активности приравнивается к сарколизину.

На саркоме 45 большинство испытанных соединений, как и сарколизин, обнаруживают умеренную противоопухолевую активность, тормозя рост этой опухоли на 30—59%. Среди изученных веществ имеются соединения, лишенные активности (№№ 8, 10, 14, 15), а также вещества (№№ 1 и 7), активность которых на указанном штамме достигает 60—79%.

Изучаемые вещества, кроме соединения № 6, в отношении асцитной карциномы Эрлиха по антибластической активности уступают сарколизину.

С целью определения зависимости прочности связи сарколизина с полипептидной цепью и антибластической активностью изучались N-сополипептидные производные сарколизина одного и того же состава, в которых сарколизин непосредственно связан либо с одной, либо с другой из аминокислот, входящих в состав сополипептида [5].

При сравнении соединения № 1 с № 2 (табл. 2), где в одном случае связующим звеном между полипептидной цепью и сарколизином является DL-аланин, а в другом—DL-валин, выяснилось, что первый из них как по токсичности, так и противоопухолевой активности превосходит второй. При сравнении же соединения № 3 с № 4 (табл. 2) более активным оказалось вещество, где связующим звеном является DL-норлейцин. Это вещество также токсичнее своего аналога.

Таким образом, сравнительное изучение N-сополипептидных производных сарколизина показало, что все они менее токсичны, чем сарколизин. Большинство из них по противоопухолевой активности на асцитной карциноме Эрлиха и карциносаркоме Уокера 256 уступают сарколизину, а в отношении саркомы 45 проявляют равную с ним активность.

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

Поступило: 13.III 1977 г.

Բ. Տ. ՂԱՐԻՔԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԶԱԶՈՅԱՆ, Յ. Ն. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ

ՍԱՐԿՈՒԻԶԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՈՐՈՇ ՍՈՊՈԼԻՊԵՊՏԻԿՆԵՐԻ ԱՆՏԻՔԼԱՍՏԻԿ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա Վ Փ Ն Փ Ն Ռ Վ

Ուսումնասիրել է սպիրտակ ոչ ցեղային մկների և առնետների վրա սարկո-
իդին պարունակող սոպոլիպեպտիդների թունականությունը և հակառուց-

քայլին հատկութունները: Ցույց է տրվում, որ փորձարկված միացությունները տարկուրդինի հետ համեմատած օժտված են թույլ թունականությամբ, բայց իրենց հակառուրցքային ակտիվությամբ հիմնականում զիջում են վերջինիս:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ագաձյան Ս. Է., Ամբոյան Կ. Լ., Գարիժձյան Բ. Թ., Կաչոյան Ա. Ա. Արմ. քիմ. շրճալ, 25, 955, 1972.
2. Գարիժձյան Բ. Թ., Կաչոյան Ա. Ա., Ագաձյան Ս. Է., Ամբոյան Կ. Լ. Բիոլոգիական շրճալ Արմենի, 27, 113, 1974.
3. Ագաձյան Ս. Է., Ամբոյան Կ. Լ. Արմ. քիմ. շրճալ, 27, 896, 1974; տաճ յե. 28, 662, 1975.
4. Կերնով Յ. Ա. Մեթոճ էքսերիմենտալնոյ քիմիոտերապի. Մ., 357, 1971.
5. Ագաձյան Ս. Է., Ամբոյան Կ. Լ. Արմ. քիմ. շրճալ, 27, 890, 1974.