

АНТИБЛАСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ САРКОЛИЗИНСОДЕРЖАЩИХ ГОМОПОЛИПЕПТИДОВ

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

Определялась острая токсичность и противоопухолевая активность некоторых гомополипептидных производных сарколизина. Химиотерапевтические эксперименты проводились на саркоме 45, карциноме Уокера 256 и асцитной карциноме Эрлиха.

Установлено, что все изученные соединения в сравнении с сарколизинном менее токсичны и на указанные опухолевые штаммы оказывают выраженное антибластическое действие, однако по активности уступают сарколизину.

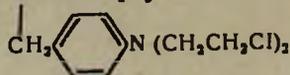
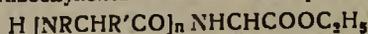
В продолжение ранее начатых работ [1, 2] в лаборатории пептидоз ИТОХ АН АрмССР был синтезирован ряд N-гомополипептидных производных сарколизина [3, 4], антибластические свойства которых описываются в настоящем сообщении. В изучаемых соединениях варьировали как характер, так и конфигурацию аминокислоты, образующей полипептидную цепь. Кроме того, с целью выяснения зависимости прочности связи сарколизина с полипептидом и антибластической активностью его изучались полипептидные производные, в которых между остатками этилового эфира сарколизина и гомополипептидной цепью введены остатки различных аминокислот [5].

Материал и методика. Изучение гомополипептидных производных сарколизина проводили в сравнении с сарколизинном. Препараты вводили животным внутрибрюшинно: растворимые—в физиологическом растворе, а нерастворимые—в 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы. Постановку опытов и оценку результатов осуществляли по общезвестной методике [6].

Изучение соединений начинали с определения острой токсичности препарата (ЛД₁₀₀ и МПД) на белых беспородных мышах при однократном внутрибрюшинном введении. Определение противопухолевой активности проводили на животных с саркомой 45, карциносаркомой Уокера 256 и асцитной карциномой Эрлиха. В химиотерапевтических опытах все соединения, а также являющийся контролем сарколизин, испытывали в дозах 1/20 ЛД₁₀₀ на мышах и 1/50 ЛД₁₀₀ на крысах. Использованы 921 мышь и 1054 крысы.

Результаты и обсуждение. Из табл. 1 видно, что все изученные соединения значительно менее токсичны, чем сарколизин. Так, ЛД₁₀₀ использованных соединений при однократном внутрибрюшинном введении мышам составляла от 110 до >5000 мг/кг. Токсичность их в зависимости от характера аминокислоты, образующей полипептидную цепь, значительно колебалась. Изменение конфигурации одной и той же

Токсичность и противоопухолевая активность сарколизинсодержащих гомополипептидов



№ № ц/п	R, R', конфигурация аминокислоты	Средний молекулярный вес	Растворимость в воде	ЛД ₁₀₀ , мг/кг	МПД, мг/кг	Торможение роста опухоли, Т%,			Асцитная опухоль Эрлиха	
						доза, мг/кг	саркома 45	карциносаркома Уокера 256	доза, мг/кг	СПЖ, % к контролю
1	H, изо-C ₃ H ₇ /L	1320	нр	3000	2500	100	+		250	201
2	H, изо-C ₃ H ₇ /D	1430	нр	4000	3500	100	++	++++		
3	H, н-C ₄ H ₉ /DL	2050	нр	>5000	—	100	+	±	250	125
4	H, C ₆ H ₅ CH ₂ /L	1000	нр	>5000	—	100	+	+	250	165
5	H, HBγ-NH ₂ CH ₂) ₄ /L	1250	р	110	50	1,5	±	+++		
6	H, HOOCCH ₂ /L	1410	нр	750	400	15		+	37	140
7	CH ₃ , H	660	р	300	150	6	+++	++++	15	165
8	Сарколизин			30	10	0,6	+	++++	1,5	238

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

аминокислоты существенно не влияло на этот показатель (ср. № 1 и 2). Гибель животных от токсических доз наступала на 5—9-е сутки после введения препаратов, как и при инъекциях сарколизина.

Чувствительным штаммом опухоли оказалась асцитная карцинома Эрлиха. Особенно отличались производные поли-L-валина (№ 1), поли-L-фенилаланина (№ 4) и полисарколизина (№ 7), которые по сравнению с контролем (нелеченные животные) в 1,5—2 раза продлевали жизнь подопытных мышей. Однако на данном штамме изученные соединения по активности уступали сарколизину.

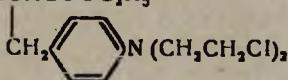
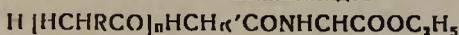
Некоторые из этих соединений на крысиных опухолях в аналогичных условиях эксперимента проявили отчетливую противоопухолевую активность. Так, производные поли-D-валина (№ 2) и полисарколизина (№ 7) проявили равную с сарколизинном активность (Т% = 95—98, α > 0,95) на карциносаркоме Уокера и несколько превосходили сарколизин на саркоме 45 (Т% = 73—93, α > 0,95). Остальные вещества на указанных штаммах проявили равную с сарколизинном активность или уступали ему.

На саркоме 45 полипептидильное производное D-валина (№ 2) по сравнению с производным L-валина (№ 1) проявило большую активность.

При сравнении между собой полипептидных производных сарколизина, содержащих остатки различных аминокислот между одной и той же полипептидной цепью и этиловым эфиром сарколизина (№ 1, 2 и 3—5, табл. 2), отмечались некоторые различия в противоопухолевой

Таблица 2

Токсичность и противоопухолевая активность сарколизинсодержащих полипептидов

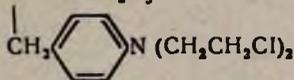


№ п/п	R/конфигурация аминокислоты	R'/конфигурация аминокислоты	Средний молекулярный вес	Растворимость в воде	ЛД ₁₀₀ , мг/кг		Торможение роста опухоли, Т ⁰ /о			Асцитная опухоль Эрлиха	
					МПД, мг/кг	доза, мг/кг	саркома 45	карциносаркома Уокера 256	доза, мг/кг	СПЖ, % к контролю	
1	нзо-C ₃ H ₇ /DL	CH ₃ /DL	1410	нр	>5000	—	100	0	++	250	144
2	нзо-C ₃ H ₇ /DL	н-C ₄ H ₉ /DL	1230	нр	4000	1500	80	0	+++	200	31
3	CH ₃ /DL	нзо-C ₃ H ₇ /DL	1100	нр	400	1500	8	±	+++	20	204
4	CH ₃ /DL	н-C ₄ H ₉ /DL	1040	р	300	150	6	±	+++	15	174
5	CH ₃ /DL	H	1010	р	400	100	8	++	++++	20	171
6	H	CH ₃ /DL	940	нр	900	400	18	+	++++	45	225
7	н-C ₄ H ₉ /DL	H	1450	нр	>4000	—	80	+++	++++	200	128

пой активности. Аналогичную картину наблюдали и при сравнении веществ, имеющих различную полипептидную цепь, но связанных с сарколизином одной и той же аминокислотой (ср. №1, 2, 5 с 6, 4, 7 соответственно, табл. 2).

Таблица 3

Токсичность и противоопухолевая активность дипептидов сарколизина



R/конфигурация аминокислоты	ЛД ₁₀₀ , мг/кг	МПД, мг/кг	Торможение роста опухоли, Т ⁰ /о			Асцитная опухоль Эрлиха	
			доза, мг/кг	саркома 45	карциносаркома Уокера	доза, мг/кг	СПЖ, % к контролю
CH ₃ /DL	40	15	0,8	++	+++	2	307
H	20	10	0,4	0	++	1	183
н-C ₄ H ₉ /DL	40	20	0,8	+	+++	2	234
нзо-C ₃ H ₇ /DL	100	40	2	+	++++	5	185

В табл. 3 приведены результаты определения токсичности и противоопухолевой активности дипептидов сарколизина [3, 4], использованных при получении соединений, приведенных в табл. 2.

Таким образом, сравнительное изучение полипептидильных производных сарколизина показало, что все они менее токсичны, чем сарколизин. Все соединения уступают сарколизину по противоопухолевой активности на указанных штаммах, кроме соединений № 2, 7 (табл. 1). При введении остатка аминокислоты между полипептидной цепью и этиловым эфиром сарколизина отмечается некоторое изменение в противоопухолевой активности.

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

Поступило 25.V 1977 г.

ՍԱՐԿՈԼԻՋԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀՈՄՊՈԼԻՊԵՊՏԻՆԵՐԻ ԱՆՏԻՐԱՍՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Բ. Տ. ԳԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ՉԱՉՈՅԱՆ, Ծ. Ե. ԱԳԱՋԱՆՅԱՆ

Սպիտակ ոչ ցեղային մկների և առնետների մոտ ուսումնասիրվել են սարկոլիզին պարունակող հոմոպոլիպեպտիդների թունականությունը և հակառուցքային հատկությունները:

Յուլյց է տրված, որ փորձարկված միացությունները սարկոլիզինի համեմատությամբ օժտված են թույլ թունականությամբ, բայց իրենց հակառուցքային ակտիվությամբ հիմնականում զիջում են վերջինիս:

ANTIBLASTIC ACTIVITY OF SARCOLYSINE-CONTAINING HOMOPOLYPEPTIDES

B. T. GARIBJANIAN, A. A. CHACHOYAN, Ts. E. AGHAJANIAN

The toxicity and the antiblastic activity of sarcolysine-containing homopolypeptides have been studied in white mice and rats.

It has been shown, that the investigated compounds are less toxic in comparison with sarcolysine, but they are, on the whole, inferior to the latter by their antiblastic activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гарибджанян Б. Т., Чачоян А. А., Агаджанян Ц. Е., Амбоян К. Л. Биологический журнал Армении, 27, 3, 113, 1974.
2. Гарибджанян Б. Т., Чачоян А. А., Агаджанян Ц. Е. Биологический журнал Армении, 30, 6, 32—38, 1977.
3. Агаджанян Ц. Е., Амбоян К. Л., Гарибджанян Б. Т., Чачоян А. А. Арм. хим. журн., 25, 11, 955—962, 1972.
4. Агаджанян Ц. Е., Амбоян К. Л. Арм. хим. журн., 27, 10, 896—900, 1974; там же, 28, 8, 662—666, 1975.
5. Агаджанян Ц. Е., Амбоян К. Л. Арм. хим. журн., 27, 10, 890—895, 1974.
6. Чернов В. А. Методы экспериментальной химиотерапии. 357, М., 1971.