

## ВЛИЯНИЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПОЛИЭФИРОВ НА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ МИКРООРГАНИЗМОВ

Г. М. ПАРОНИКЯН, Л. Г. АКОПЯН, Т. Р. АКОПЯН, Е. Г. ПАРОНИКЯН

Приводятся результаты изучения генетического действия макроциклических полиэфиров, синтезированных в качестве потенциально активных лечебных средств. Установлено, что исследуемые полиэфиры, в зависимости от их структуры, проявляют в разной степени мутагенное и антимуtagenное действие на микроорганизмы.

Биологические свойства нового класса соединений—макроциклических полиэфиров (краун-эфиров)—изучены недостаточно, отсутствуют сообщения и об их действии на генетические структуры клеток. В связи с этим представляло интерес изучение влияния синтезированных в нашем институте краун-эфиров [4, 5] на возникновение мутации у микроорганизмов и выявление связи между строением этих веществ и их генетическим действием.

*Материал и методика.* В нашем распоряжении было 23 краун-эфира фуранового ряда, из коих десять соединений содержали в структуре амидные группировки. Общая формула полиэфиров и значение радикала приведены в табл. 1. Генетическая активность краун-эфиров сравнивалась с известным мутагеном гидроксиламином (ГА) и с протекторами 2-меркантоэтиламином (МЭА), диметилсульфоксидом (ДМСО), тиомочевниной и L-цистеином [1—3, 8—10].

Объектами служили биохимические штаммы: *Escherichia coli* P-678, ауксотрофный по треонину (получен от М. Г. Оганесяна, Чаренцаванский филиал ВНИИГенетика), *Actinomyces viscosus* 222 (исходный штамм BS-21), ауксотрофный по лизину (получен от А. В. Владимирова, ВНИИ антибиотиков) и *Salmonella typhimurium* TA-1535, ауксотрофный по гистидину, несущий мутацию типа замены основания в молекуле ДНК, генотип his G 46, LPS<sup>-1</sup> rfa, Δ uvg B (получен от Л. М. Фонштейна НИИ по БИХС, оригинатор штамма доктор Б. Эйме, США). Мутагенное и протекторное действие исследуемых соединений изучалось методом «доза—эффект» и определялось по частоте встречаемости ревертантов от ауксотрофного к прототрофному состоянию, по локусам, ответственным за синтез треонина, лизина и гистидина [7]. Генетическое действие соединений на индикаторном штамме *Salm. typhimurium* TA-1535 изучалось методом, описанным ранее [11].

УФ облучение объекта проводили бактерицидной лампой низкого давления БУФ-30, на расстоянии 60 см от источника излучения, при постоянном перемешивании в затемненной комнате, по известному методу [6].

*Результаты и обсуждение.* Результаты изучения мутагенного эффекта краун-эфиров и контрольных соединений в отношении ауксотрофных штаммов кишечной палочки и актиномицетов приведены в табл. 1. Видно, что большинство из изученных соединений оказывает очень сла-

бое мутагенное действие. Сравнительно более активными в отношении треонинового локуса кишечной палочки оказались соединения 2, 13, 15 и 16, которые увеличивают частоту встречаемости ревертантов соответственно в 142, 80, 37 и 186 раз больше контроля (спонтанные мутации). Соединения 3, 5 и 12 оказывают противоположное, антимутагенное действие; уменьшают число мутаций на 29, 32 и 20% соответственно по сравнению с контролем. На актиномицеты только два препарата—2 и 16—оказали мутагенное действие, индуцировали мутации в 277 и 519 раз больше контроля соответственно. Соединения 5, 10 и 11 еще больше снижают число мутаций у этого же штамма по сравнению с контролем, соответственно на 37, 60 и 46%, причем соединение 5 оказало подобное действие на два тест-объекта.

Наиболее активные по мутагенному действию соединения оказывают либо одинаковое с ГА действие, либо более сильное. Так, например, соединение 15 при одинаковой выживаемости клеток тест-объектов оказывает действие, подобное ГА, а соединения 2, 13 и 16 заметно превосходят его по мутагенной активности. Соединения 3, 5 и 12 обладают антимутагенным действием в отношении треонинового локуса кишечной палочки, мало чем отличаются по активности от контрольных протекторов МЭА и в особенности от ДМСО. В то же время на лизисный локус актиномицетов соединения 5, 10 и 11 заметно превосходят их по протекторному действию. Гиомочевина и L-цистеин на исследуемые тест-объекты не оказали антимутагенного действия.

Если рассматривать полученные данные с точки зрения строения и генетического действия соединений, можно отметить следующее.

В зависимости от числа остатка этиленгликоля в молекуле соединений меняется направление действия соединений. В тех случаях, когда число их нечетное (соединения 2, 4), они обладают мутагенным действием, в случае четного числа (соединения 3, 5)—антимутагенным. Не влияет на активность соединений положение кислорода или аминогруппы в бензольном кольце молекулы соединений (8 и 9 или 17—19). Увеличение числа метиленовых групп в диамидном остатке в молекулах соединений (14—16) приводит к существенному увеличению мутагенной активности их. Исследуемые краун-эфир, содержащие в молекуле амидные группировки, лишены антимутагенного эффекта.

Краун-эфир, оказавшие в той или иной степени мутагенное или антимутагенное действие на актиномицеты и кишечную палочку, были изучены и на индикаторном штамме *Salm. typhimurium* TA-1535. Из данных табл. 2 видно, что и на этом высокочувствительном штамме многие соединения проявляют невысокую мутагенную активность или вовсе лишены ее. Только соединения 2 и 13 индуцируют реверсии, соответственно в 59 и 190 раз больше контроля.

Выявленные среди краун-эфиров вещества, обладающие протекторным эффектом, были исследованы более детально, изучено их влияние на частоту возникновения УФ-индуцированных реверсий. Штаммы культуры перед облучением обрабатывали исследуемыми полиэфирами

Таблица 2

Мутагенное и латентное действие краун-эфиров  
на *Salm. typhimurium* TA-1535

Соединения	Д о з а		Частота встречаемости ревертантов (гис <sup>-</sup> → гис <sup>+</sup> ) на 10 <sup>6</sup> выживших клеток		
	мМоль	время, мин	выживаемость, %	число	% к контролю
1	25	120	3,7±0,3	875±13,5	1250
2	25	120	1,8±0,06	4128±139,05	5900
3	25	120	10,6±1,0	585±31,7	835
4	25	120	66±3,4	85±7,5	120
5	25	120	42±2,9	123±9,4	170
12	25	120	49±3,9	105±11,0	150
13	25	120	0,4±0,05	13300±611,0	19000
15	25	120	9,2±0,6	652±36,5	930
16	25	120	4,2±0,25	1420±70,5	2030
23	25	120	21±0,9	220±16,5	330
Контроль (спонтанная мутация)		—	100	70±3,8	100
ГА	500	30	2±0,2	2275±112	3200

Таблица 3

Влияние краун-эфиров и контрольных протекторов на частоту встречаемости  
УФ-индуцированных реверсий

Соединения	Д о з а				E. coli P-678 thr <sup>-</sup>	Act. rimosus lys <sup>-</sup>		
	соединения		УФ облучение		частота встречаемости ревертантов на 10 <sup>6</sup> выживших клеток			
	мМоль	мин	см	сек	число	% к контролю	число	% к контролю
3	20	10	60	90	5,0 ±0,3	100	40±3,1	1000
4	20	10	60	90	5,75±0,4	115	2,12±0,35	53
5	20	10	60	60	2,5 ±0,2	50	3,6 ±0,2	90,0
7	20	10	60	90	2,5 ±0,15	50	1,68±0,05	42
10	20	10	60	90	3,0 ±0,25	60	1,25±0,04	28
11	20	10	60	90	4,0 ±0,3	80	1,44±0,03	36
12	20	10	60	90	3,9 ±0,26	78	2,5 ±0,3	62
13	20	10	60	90	260±11,5	5200	2,9 ±0,2	72
МЭА	100	10	60	90	0,9±0,1	18,3	2,53±0,25	63,3
ДМСО	500	10	60	90	1,15±0,06	23	2,73±0,3	68,3
Тиомочевина	100	10	60	90	2,0 ±0,12	40	3,06±0,2	76,6
L-цистеин	25	10	60	90	4,4 ±0,31	87,5	3,33±0,4	83,3
Контроль (УФ облучение)		60	90	90	5,0±0,28	100	4,0±0,23	100

и контрольными протекторами. Из табл. 3 видно, что на кишечную палочку соединения 5, 7, 10, 11 и 12 оказывают заметное антимутогенное действие, уменьшая число реверсий по сравнению с контролем (реверсии, индуцированные только ультрафиолетом) на 20—50%. Контрольные

соединения также оказались активными на этом штамме и по антиму-тагенному эффекту превзошли краун-эфиры, за исключением L-цистеина. На актиномицетном штамме краун-эфиры (кроме соединения 3) оказались более активными, они снизили число УФ-индуцированных реверсий на 10—72% и по протекторному действию превзошли контрольные соединения.

Таким образом, многие из исследованных макроциклических полиэфиров оказали слабое генетическое действие. Изменение структуры полиэфиров, введение в макроциклическое кольцо различных групп, приводит к существенному изменению их действия на наследственные структуры микроорганизмов, в частности, к появлению заметного му-тагенного или антимутагенного эффекта.

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

Поступило 3.VIII 1979 г.

### ՄԱԿՐՈՑԻԿԼԻԿ ՊՈԼԻԵԹԵՐՆԵՐԻ ԱԶՌԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԱՆՐԷՆԵՐԻ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՍՏՐՈՒԿՏՈՒՐԱՅԻ ՎՐԱ

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Լ. Գ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Տ. Ռ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

*Ուսումնասիրված է մակրոցիկլիկ պոլիէթերների (կրաուն-էթերների) մու-տագեն և հակամուտագեն ազդեցությունը բիոքիմիական մուտանտների՝ E. coli P—678 thr<sup>-</sup>, Act. rimosus 222 lys<sup>-</sup> և Salm. typhimurium TA—1535 his<sup>-</sup> նկատմամբ:*

*Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ուսումնասիրված կրաուն-էթերներից միայն մի քանիսն են օժտված նկատելի գենետիկական ակտիվու-թյամբ, որը կախված է այդ միացությունների որոշակի կառուցվածքից:*

### ACTION OF MACROCYCLIC POLYETHERS UPON THE GENETIC STRUCTURE OF BACTERIA

G. M. PARONIKIAN, L. G. HAKOPIAN, T. R. HAKOPIAN  
Ye. G. PARONIKIAN

The mutagenic and the antimutagenic actions of macrocyclic polyet-hers (crown-ethers) upon the biochemical mutants E. coli P—678 thr<sup>-</sup>, Act. rimosus 222 lys<sup>-</sup> and Salm. typhimurium TA—1535 his<sup>-</sup> have been studied.

The obtained data show that only few of the studied crown-ethers display a notable genetic activity, which is connected with the specific structure of these compounds.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арутюнян Р. М., Кулеилов Н. П. Генетика, 8, 4, 148, 1972.
2. Барияк И. Р., Неумерсицкая Л. В., Туркевич А. Н. Цитология и генетика, 12, 1, 50, 1978.

3. Батикян Г. Г., Арутюнян Р. М. Биолог. ж. Армении, 28, 1, 3, 1975.
4. Вартамян С. А., Акопян Т. Р., Пароникян Е. Г. Арм. хим. ж., 31, 349, 1978.
5. Вартамян С. А., Акопян Т. Р., Пароникян Е. Г., Авакимян Д. А. Арм. хим. ж., 32, 19, 1979.
6. Муллер Дж. Эксперименты в молекулярной генетике. М., 1976.
7. Пароникян Г. М., Акопян Л. Г., Дарбикян Г. А., Тумасян Э. А. Генетика, 12, 9, 1621, 1977.
8. Семенов Л. Ф., Прокудина Е. А. Мед. радиол., 4, 70, 1956.
9. Симомян Н. В., Джанполадян Н. А., Аджян С. А., Авакян Ц. М., Аджян Н. С. Биолог. ж. Армении, 27, 2, 91, 1974.
10. Турбин Н. В., Троицкий Н. А., Филиппова А. С., Будовский Э. П., Кочетков Н. К. ДАН СССР, 158, 5, 1197, 1964.
11. Фоништейн Л. М., Алибев С. К., Зехноз А. М., Шапиро А. А. Генетика, 12, 5, 119, 1976.