



УДК 547.964 + 577.17

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ТЕТРАДЕКАПЕПТИДА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ПЕПСИНОВЫХ ГИДРОЛИЗАТОВ ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА И ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫСОКОЙ ЖИРОМОБИЛИЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Юдаев Н. А., Швачкин Ю. П., Рябцев М. Н.,
Чукашев С. Г., Панков Ю. А., Кеда Ю. М.Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР, Москва

Из продуктов пепсинового гидролиза гормона роста человека выделен пептид [1], который по минимальной эффективной дозе в опытах *in vitro* обнаруживает жиромобилизующую активность, значительно превосходящую активность нативного гормона. Исследование аминокислотного состава и частичной N-концевой последовательности показало, что этот пептид занимает в молекуле гормона положение 31—44 и имеет следующую структуру: $\text{H-Phe}^{31}\text{-Glu-Glu-Ala-Tyr}^{35}\text{-Ile-Pro-Lys-Glu-Gln}^{40}\text{-Lys-Tyr-Ser-Phe}^{44}\text{-OH}$ (I) [1].

В настоящей работе осуществлен синтез и изучены некоторые свойства соединения (I), включая определение его биологической активности.

Синтез тетрадекапептида (I) проведен твердофазным методом [2, 3] при использовании в качестве нерастворимого носителя сферического хлорметилированного сополимера стирола с 2% дивинилбензола (диаметр частиц 50—100 мк, содержание хлора 7%). Нагрузка C-концевой аминокислоты (Woc-L-Phe) на носитель составляла 0,6 ммоль/г.

Для синтеза применяли следующие производные L-аминокислот:

Woc-Ser (Bzl)-OH,
Woc-Tyr(Bzl)-OH, Woc-Lys-(Z)-OH, Woc-Gln-ONp,
Woc-Glu (OBzl)-OH, Woc-Pro-OH, Woc-Ile-OH, Woc-Ala-OH и
Woc-Phe-OH.

Все стадии конденсации проводили с использованием 3-кратных избытков дидиклогексилкарбодиимида и соответствующего производного аминокислоты. Единственным исключением являлось присоединение остатка Gln-40, который вводили методом *n*-нитрофениловых эфиров.

Пептидную цепь отделяли от носителя действием бромистого водорода в трифторуксусной кислоте, что при указанном подборе защитных групп позволяет совместить в одну рабочую стадию отщепление цепи от носителя и ее исчерпывающее деблокирование.

Первичную очистку полученного бромгидрата тетрадекапептида (I) проводили переосаждением из метанола эфиром. Для дальнейшей очистки переосажденное вещество подвергали хроматографии на колонке с целлюлозой (марки «Filtrak-DSC»), уравновешенной системой растворителей состава *n*-бутанол — вода — пиридин — уксусная кислота (15 :

: 12 : 10 : 3). В качестве элюента использовали эту же систему. Выход чистого тетрадекапептида (I) 44% от теоретического (в расчете на С-концевую аминокислоту, присоединенную к полимерному носителю). R_f 0,60 (БХ в указанной выше системе), 0,38 (БХ в системе *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 4 : 1 : 5, верхняя фаза), 0,40 (ТСХ на пластинках «Silufol UV-254», *n*-бутанол — вода — пиридин — уксусная кислота, 15 : 12 : 10 : 3), 0,83 (ТСХ, пиридин — вода, 4 : 1), 0,92 (ТСХ, пиридин — уксусная кислота — вода, 10 : 6 : 3), $[\alpha]_D^{26} = 21,5^\circ$ (*c* 1,0, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$). Найдено, %: С 53,15; Н 6,88; N 12,04; $\text{C}_{85}\text{H}_{119}\text{N}_{17}\text{O}_{25} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53,01; Н 7,09; N 12,38. Аминокислотный анализ: Phe 2,06 (2); Glu 4,32 (4); Ala 1,00 (1); Tyr 1,76 (2); Ile 0,80 (1); Pro 1,19 (1); Lys 2,06 (2); Ser 0,82 (1).

Жиромобилизующую активность тетрадекапептида (I) изучали *in vitro* [1] и *in vivo* на кроликах и крысах по увеличению содержания неэтерифицированных жирных кислот (НЖК) в инкубационной среде и плазме крови. На эпидидимальной жировой ткани крыс прямая зависимость между логарифмом концентрации тетрадекапептида (I) и увеличением НЖК наблюдалась в пределах концентраций 0,01—10 мкг/мл, а на окологепаточной жировой ткани кроликов — в пределах 0,001—0,1 мкг/мл. Внутривентрикулярное введение 10 мкг тетрадекапептида (I) вдвое увеличивало концентрацию НЖК в плазме крови крыс. Проведенные исследования таким образом указывают на совпадение биологической активности синтетического соединения (I) и природного фрагмента гормона роста человека [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кеда Ю. М., Сивяцкина А. Л., Осипова Т. А., Панков Ю. А. (1973) Биохимия, 38, 659—663.
2. Merrifield R. W. (1963) J. Amer. Chem. Soc., 85, 2149—2154.
3. Стюарт Дж., Янг Дж. (1971) Твердофазный синтез пептидов, стр. 77, «Мир», М.

Поступила в редакцию
2.VI.1975

Технический редактор Е. С. Кузьмишкина

Сдано в набор 21/VII-1975 г. Т-15335 Подписано к печати 9/IX-1975 г. Тираж 900 экз.
Зак. 2630 Формат бумаги 70×108 $\frac{1}{16}$ Усл. печ. л. 12,6+1 вкл. Бум. л. 4 $\frac{1}{2}$ Уч.-изд. л. 13,2

2-я типография издательства «Наука». Москва, Шубинский пер., 10