



ОБЗОРЫ

УДК 577.322:591.145—546:543.422.2

© 1992 г. В. М. Кабанов, А. А. Мазуров, С. А. Андронати

МОДИФИКАЦИЯ МЕЛАНОСТАТИНА

Физико-химический институт им. А. В. Богатского АН Украины, Одесса

Обсуждаются методы модификации меланостатина, пространственная структура меланостатина и его аналогов, а также связь между структурой и биологической активностью в ряду аналогов меланостатина.

Меланостатин — $\text{H-Pro-Leu-Gly-NH}_2$ (MIF), выделенный и охарактеризованный в 1971 г. [1], ингибирует высвобождение меланотропина и по своей химической структуре соответствует С-концевому трипептиду окситоцина. В последующее десятилетие после его открытия был выявлен широкий спектр его биологического действия.

Наиболее ярко выражены антидепрессивные свойства меланостатина, который увеличивает общую двигательную активность [2–4], потенцирует длительность стереотипии, вызванной апоморфином, фенамином, *L*-DOPA [5], ингибирует развитие галоперидоловой депрессии [6], является антагонистом блокаторов синтеза моноаминов [7]. Меланостатин оказывает стимулирующее действие на эмоциональное поведение нормальных животных и вызывает резкую гиперэмоциональность у животных с разрушенными катехоламинавыми терминалиями [8], резко усиливает агрессию и проявления угрозы у агрессивных изолированных мышей, снижает до минимума внутривидовую общительность неагрессивного характера [9].

У меланостатина обнаружены также антигипотермическая (антагонизм с резерпином) и антикаталептическая (антагонизм с галоперидолом) активности [4, 9–11], он снижает оксотремариновый тремор [12].

Особое внимание привлекает аналептическое действие пептида, полностью устраняющее анальгетическое действие морфина [13] и предотвращающее развитие толерантности к нему и другим опиатным соединениям [14–16].

Меланостатин оказывает защитный эффект при геморрагическом шоке [17], влияет на гуморальный иммунитет [18–20] и обнаруживает антиамнестическую активность [21]. Внутривенное введение меланостатина

Сокращения: МЭШ — максимальный электрошок; УРНИ — условный рефлекс пассивного избегания; ЦНС — центральная нервная система; Аба — 4-аминомасляная кислота; ADTN — 2-амино-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин; Азе — азетидин-карбоновая кислота; Срс — циклопентанкарбоновая кислота; *L*-DOPA — 3,4-дигидроксифенилаланин; $\Delta^{2,3}\text{Leu}$ — 2,3-дегидролейцин; MIF — меланостатинингибирующий фактор (меланостатин); MSH — меланоцитстимулирующий гормон; Рир — пиперидин-2-карбоновая кислота; $\Delta^{3,4}\text{Pro}$ — 3,4-дегидропролин; SL — сарколизин; SuOH — N-гидрокси-сукцинимид; ^2Thz — тиазолидин-2-карбоновая кислота; ^4Thz — тиазолидин-4-карбоновая кислота; Тор — тирооксепролин.

Синтетические аналоги меланостатина

№ соед.	Вид модификации	Формула	Литература
1	Блокирование α -NH- группы пролина	Z-Pro-Leu-Gly-NH ₂	22
2		HCO-Pro-Leu-Gly-NH ₂	64
3	Замена пролина	Glp-Leu-Gly-NH ₂	48-51
4		D-Pro-Leu-Gly-NH ₂	49
5		$\Delta^{3,4}$ -Pro-Leu-Gly-NH ₂	»
6		D- $\Delta^{3,4}$ -Pro-Leu-Gly-NH ₂	»
7		Thz-Leu-Gly-NH ₂	49, 51
8		Cpc-Leu-Gly-NH ₂	50, 51
9		Pip-Leu-Gly-NH ₂	49
10		Aze-Leu-Gly-NH ₂	»
11		HCO-Leu-Gly-NH ₂	59
12	Замена лейцина	Pro-Gly-Gly-NH ₂	65
13		Pro-Val-Gly-NH ₂	»
14		Pro-Lys-Gly-NH ₂	21, 22
14a		2AcOH·Pro-Lys-Gly-NH ₂	62
15		Pro-Lys(Z)-Gly-NH ₂	21
16		Pro-Arg-Gly-NH ₂	»
16a		2HCl·Pro-Arg-Gly-NH ₂	60
17		Pro-Arg(N ^G -Ts)-Gly-NH ₂	50
18		Pro-D-Leu-Gly-NH ₂	48-51
19		Pro- $\Delta^{2,3}$ -Leu-Gly-NH ₂	53
20		Pro-Ile-Gly-NH ₂	»
21		Pro-NHCHCO-Gly-NH ₂	»
22		$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{Pro-NHCHCO-Gly-NH}_2 \end{array}$	»
23		$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{Pro-NHCHCO-Gly-NH}_2 \end{array}$	»
24		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{Pro-Phe-Gly-NH}_2 \end{array}$	23
24a		HCl·Pro-Phe-Gly-NH ₂	27, 56
25		Pro-NHCHCO-Gly-NH ₂	23
26		$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{Pro-NHCHCO-Gly-NH}_2 \end{array}$	»
27		$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{Ph} \\ \\ \text{Pro-D-NHCHCO-Gly-NH}_2 \end{array}$	»
28		$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \\ \\ \text{Pro-Tyr(Me)-Gly-NH}_2 \end{array}$	»
29		Pro-Phe(<i>p</i> -NO ₂)-Gly-NH ₂	»

Таблица 1 (продолжение)

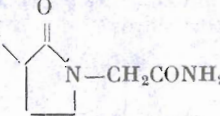
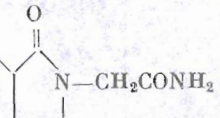
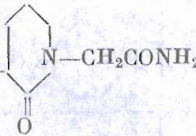
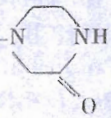
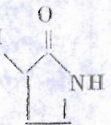
№ соед.	Вид модификации	Формула	Лите- ратура
29a		HCl·Pro-Phe(<i>p</i> -NO ₂)-Gly-NH ₂	54
30		HCl·Pro-Phe(<i>p</i> -NH ₂)-Gly-NH ₂	»
31		HCl·Pro-Phe[<i>p</i> -NHCO(CH ₂) ₃ NH ₂ · ·HCl]-Gly-NH ₂	»
32		HCl·Pro-Tyr-Gly-NH ₂	»
33		HCl·Pro-Gln-Gly-NH ₂	27, 56
34		Pro-(<i>S</i>)-NH 	23
35		Pro-(<i>R</i>)-NH 	»
36		Pro-NH 	»
37		Pro- <i>D</i> , <i>L</i> -SL-Gly-NH ₂	66
38		Pro- <i>D</i> -Phe-Gly-NH ₂	67
39		Pro-Lys[COCH ₂ -  N(C ₂ H ₄ Cl) ₂]-Gly-NH ₂	»
40		Pro-Lys[COC ₂ H ₅]-Gly-NH ₂	»
41	Замена глицина	Pro-Leu-(—) ² Thz-NH ₂	51, 68
42		Pro-Leu-(+) ² Thz-NH ₂	»
43		Pro-Leu- ⁴ Thz-NH ₂	»
44		Pro-Leu-Pro-NH ₂	»
45		Pro-Leu- <i>D</i> -Pro-NH ₂	68
46		Pro-Leu-Δ ^{3,4} Pro-NH ₂	»
47		Pro-Leu- <i>D</i> -Δ ^{3,4} Pro-NH ₂	»
48		Pro-Leu-Aze-NH ₂	»
49		Pro-Leu-Pip-NH ₂	»
50		Pro-Leu-βAla-NH ₂	51, 65
51		Pro-Leu-NHNHCONH ₂	51
52		Pro-Leu-NHCH ₂ CN	»
53		Pro-Leu-N 	22
54		Pro-Leu-(<i>R</i>)-NH 	»

Таблица 1 (продолжение)

№ соед.	Вид модификации	Формула	Лите- ратура
55		$\text{Pro-Leu-NH} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} \\ \text{O} \end{array}$	»
56	Замена двух аминокислотных остатков	$\text{Glp-(R)-NH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N-CH}_2\text{CONH}_2 \end{array}$	22
57		$\text{Glp-(S)-NH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N-CH}_2\text{CONH}_2 \end{array}$	»
57a		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HN} \end{array} \text{NCO-Leu-}\beta\text{Ala-NH}_2$	59
58	Блокирование атома азота пролина с одновременной заменой аминокислотных остатков	Z-Pro-Arg(N ^G -Ts)-Gly-NH ₂	50
59		Boc-Pro-Lys-Gly-NH ₂	24
60		Z-Pro-Lys(Boc)-Gly-NH ₂	»
61		Boc-Pro-Lys(Z)-Gly-NH ₂	»
62		Z-Pro-Lys(Boc)-Gly-OCH ₃	»
63		Z-Pro-Lys-Gly-OH	»
64		Boc-Pro-Arg-Gly-NH ₂	»
65		Boc-Pro-Arg(NO ₂)-Gly-NH ₂	»
66	Изменение (удаление) амидной группы	Pro-Leu-Gly-NHCH ₃	51, 65
67		Pro-Leu-Gly-OCH ₃	65
68		Pro-Leu-Gly-OH	»
69	Модификация пептидных связей	Z-Proψ[CH ₂ O]Leu-Gly-OH	21
70		Z-Proψ[CH ₂ O]Leu-Gly-NH ₂	»
71		Z-Pro-Leuψ[CH ₂ O]Gly-OH	»
72		Z-Pro-Leuψ[CH ₂ O]Gly-NH ₂	»
73		Z-Pro-Leuψ[CH=CH]Gly-NH ₂	»
74		Z-Proψ[CH ₂ NH]Leu-Gly-NH ₂	»
75		Z-Pro-Leuψ[CH ₂ NH]Gly-NH ₂	»
76		Z-Proψ[CH ₂ NH]Leuψ[CH ₂ NH]Gly-OH	»
77		Ts-Proψ[CH ₂ NH]Leuψ[CH ₂ NH]Gly-OH	»
78		Ts-Proψ[CH ₂ NH]Leu-Gly-OH	»
79		Ts-Pro-Leu[CH ₂ S]Gly-OH	»
80		Z-Proψ[CH ₂ NH]Leuψ[CH ₂ S]Gly-OH	»

Таблица 1 (продолжение)

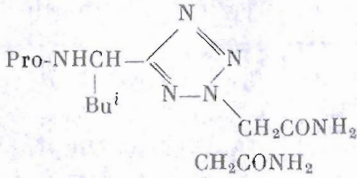
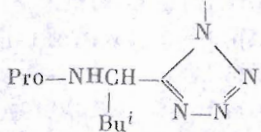
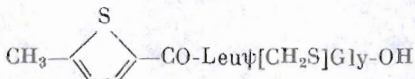
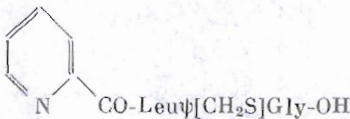
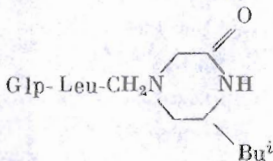
№ соед.	Вид модификации	Формула	Лите- ратура
81		$Z\text{-Pro}\psi[\text{CH}_2\text{NH}]\text{Leu}\psi[\text{CH}_2\text{S}]\text{Gly-NH}_2$	21
82		$Z\text{-Pro-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{S}]\text{Gly-NH}_2$	»
83		$Z\text{-Pro-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{S}]\text{Gly-OH}$	»
84		$Z\text{-Pro}[4\text{-CO}]\text{-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{S}]\text{Gly-OH}$	»
85		$\text{Bz-Pro}(4\text{-OMe})\text{-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{S}]\text{Gly-OH}$	»
86		$Z\text{-Pro-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{SO}_2]\text{Gly-OH}$	»
87		$\text{HCl}\cdot\text{Pro}\psi[\text{CONMe}]\text{Leu-Gly-NH}_2$	32
88		$2\text{HCl}\cdot\text{Pro-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{NH}]\text{Gly-NH}_2$	31
89		$2\text{HCl}\cdot\text{Pro}\psi[\text{CH}_2\text{NH}]\text{Leu-Gly-NH}_2$	»
90			33
91			»
92	Модификация пептидных связей с одновременной заменой аминокислотных остатков	$Z\text{-Pro}\psi[\text{CH}_2\text{O}]\text{Gly-OH}$	21
93		$Z\text{-Pro-Phe}\psi[\text{CH}_2\text{O}]\text{Gly-NH}_2$	»
94		$\text{Glp-Leu}\psi[\text{CH}=\text{CH}]\text{Gly-NH}_2$	»
95		$\text{Glp-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{NH}]\text{Gly-OH}$	»
96		$\text{Ts-Pro}\psi[\text{CH}_2\text{NH}]\text{-D-Leu-Gly-NH}_2$	»
97		$\text{Boc-Pro}\psi[\text{CH}_2\text{NH}]\text{-D-Lys(Z)-Gly-NH}_2$	»
98		$\text{Pro}\psi[\text{CH}_2\text{NH}]\text{-D-Lys(Z)-Gly-NH}_2$	»
99		$Z\text{-Glp-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{SO}_2]\text{Gly-OH}$	»
100		$Z\text{-Glp-Leu}\psi[\text{CH}_2\text{S}]\text{Gly-OH}$	»
101		$Z\text{-Pro}\psi[\text{CH}_2\text{S}]\text{Leu-NHC}_3\text{H}_7$	»
102		$Z\text{-Pro}\psi[\text{CH}_2\text{S}]\text{Leu-NH}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2\text{CH}_3$	»
103			»
104			»
105			»

Таблица 1 (продолжение)

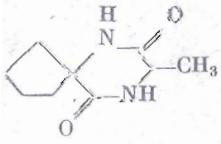
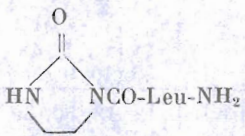
№ соед.	Вид модификации	Формула	Литература
106		$\text{Z-Pro-Leu-CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH} \\ \\ \text{Bu}^i \end{array}$	21
107		Z-Pro-NHCH(CH ₂ OH)(CH ₂) ₄ NHZ	»
108		HCl·Proψ[CONBu ⁱ]Gly-Gly-NH ₂	32
109		HCl·Proψ[CONMe] <i>D</i> -Leu-Gly-NH ₂	»
110		AcOH·Proψ[CONMe]Leu- <i>D</i> -Ala-NH ₂	»
111		AcOH·Proψ[CONMe] <i>D</i> -Leu- <i>D</i> -Ala-NH ₂	»
112	Замена остатка пролина с одновременным изменением (удалением) амидной группы	Cpc-Leu-Gly-NHC ₂ H ₅	64
113		Glp-Leu-Gly-NHCH ₃	»
114		Glp-Leu-Gly-NHC ₂ H ₅	64, 69
115		Glp-Leu-Gly-NHC ₃ H ₇	64
116		Glp-Leu-Gly-NHCH(CH ₃) ₂	»
117		Glp-Leu-Gly-NHCH ₂ C≡CH	»
118		Glp-Leu-Gly-NHC(CH ₃) ₃	»
119		Glp-Leu-Gly-N(CH ₃) ₂	»
120		Glp-Leu-Gly-N(CH ₃)C ₂ H ₅	»
121		Glp-Leu-Gly-OH	»
122		Glp-Leu-Gly-OC ₂ H ₅	»
123		(<i>S</i>)-Top-Leu-Gly-NHC ₂ H ₅	70
124		(<i>S</i>)-Top-Leu-Gly-NH-C ₃ H ₇	»
125		(<i>S</i>)-Top-Leu-Gly-NH- <i>i</i> C ₃ H ₇	»
126		(<i>S</i>)-Top-Leu-Gly-N(CH ₃) ₂	»
127	Циклические дипептидные аналоги	cyclo(Leu-Gly)	62, 60, 71
128		cyclo(Pro-Gly)	61
129		cyclo(Pro-Leu)	64
130		cyclo(Cpc-Gly)	62
131			61
132	Линейные дипептидные аналоги	Pro-Leu-NH ₂	63
133		Pro-Leu-OH	69
134		Z-Pro-Leu-OH	»
135		Glp-Leu-OCH ₃	»
136		Glp-Leu-NH ₂	»

Таблица 1 (окончание)

№ соед.	Вид модификации	Формула	Лите- ратура
137		Glp-Leu-OH	69
138		Z-Proψ[CH ₂ O]Gly-OH	21
139		Z-Proψ[CH ₂ O]Gly-Gly-OH	»
140		Z-Proψ[CH ₂ O]Gly-Gly-NH ₂	»
141		Z-Proψ[CH ₂ S]Lys(Z)-OH	»
142		D-Leu-Gly-NH ₂	50
143		Boc-Lys(Z)-Gly-NH ₂	21
144		Z-Lys(Boc)-Gly-NH ₂	»
145		Boc-Arg(NO ₂)-Gly-NH ₂	»
146		Arg-Gly-NH ₂	»
147		Leu-Gly-NH ₂	50
147a		AcOH·Leu-Gly-NH ₂	69
148		Boc-Gly-NH ₂	»
148a			59
149	Тетрапептидные аналоги	Boc-Gly-Pro-Leu-Gly-NH ₂	69
150		AcOH·Gly-Pro-Leu-Gly-NH ₂	»
151		Z-Pro-Leu-Gly-Gly-NH ₂	»
152		AcOH·Pro-Leu-Gly-Gly-NH ₂	»
153		Tyr-Pro-Leu-Gly-NH ₂	72
154		HCO-D, L-SL-Pro-Leu-Gly-NH ₂	88
155		D-SL-Pro-Leu-Gly-NH ₂	73
156		L-SL-Pro-Leu-Gly-NH ₂	»

больным болезнью Паркинсона сопровождается ослаблением основных ее симптомов, а также улучшением настроения и мышления [22].

Широкому внедрению меланостатина в медицинскую практику препятствует ряд недостатков, характерных для природных нейропептидов: быстрая ферментативная деградация и обусловленный этим короткий период действия, мультифункциональность. С целью преодоления указанных недостатков и создания новых лекарственных препаратов с 1971 по 1990 г. синтезировано более 150 производных меланостатина (табл. 1) и исследована их биологическая активность (табл. 2). В обзоре приведены данные об их синтезе и влиянии модификаций структуры меланостатина на биологическую активность.

1. Синтез меланостатина и его аналогов

В большинстве случаев меланостатин и его аналоги синтезировали по схеме 1+2 [23–26], гарантирующей минимальную рацемизацию остатка второй аминокислоты, с использованием разнообразных N- и C-защитных групп (схема 1). Осуществление альтернативной схемы 2 имеет смысл при применении солевой защиты карбоксильной группы лейцина, позво-

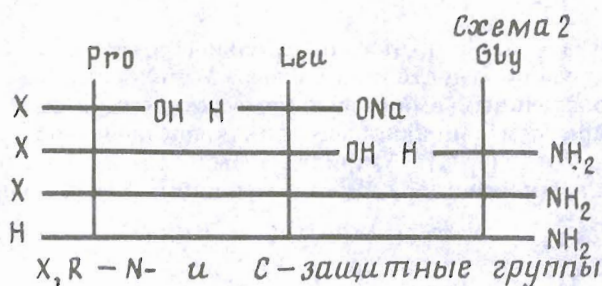
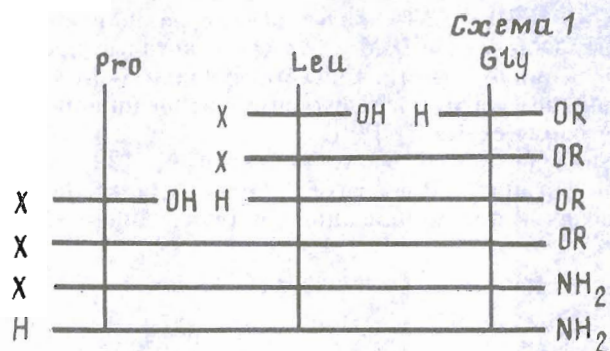
Биологическая активность аналогов меланостатина

Вид биологической активности и тест	Аналоги MIF (доза, мг/кг)	Актив-ность *	Лите-ратура
Антагонизм к окситреморину ^а	2, 14а, 16а, 112–114, 117, 118, 121, 122, 129 (0,13–16) 7 (20), 8 (20), 41–44 (20), 50–52 (20), 66–68 (20) 88 (2) 133–137, 147а, 148–152 3 (19) 115 (10) 116 (2,9) 119 (1,3)	0 0 0 0 2 4 13 29	64 51 31 69 48 64 » »
L-DOPA-потенцирование:			
а) способность потенцировать поведенческие эффекты L-DOPA ^а	7 (10), 8 (10), 42–44 (10), 50 (10), 51 (10), 66–68 (10) 41 (10), 52 (10) 87, 109–111 (16)	0 <1 1	51 » 32
б) повышение связывания ADTN с дофаминовыми рецепторами ^б	6, 7 (1–100) 34, 36, 53–56 (10 ⁻⁵ M) 3, 5, 9, 10 (1 нМ) 43–45, 47–49 (1 нМ) 57 (10 ⁻⁵ M) 41 (1 нМ), 42 (10 нМ), 46 (1 нМ) 35 (10 ⁻¹⁰ M)	0 0 1 1 1 2–3 10 000	49 23 49 68 22 68 22
Аналгетическая активность (антагонизм к морфину ^в)	12, 13, 50, 66, 128, 132 (10) ** 127 (4) 68 (10) ** 147 (10) ** 133 (10) **	0 2 0 <1 1	65 70 73 » »
Антиамнестическая активность (УРПИ с МЭШ) ^г	115 (0,1–0,001) 15 (0,1), 16 (0,1), 59 (0,1), 60 (0,001), 64 (0,1), 65 (0,001), 70 (0,001), 71 (0,001), 74 (1), 76–79 (0,01), 81 (0,1), 82 (0,01), 84 (1), 86 (0,01), 93 (1), 95 (1), 97 (1) 62 (0,01), 75 (0,01), 94 (0,1), 96 (0,1), 101 (0,001), 138 (0,001), 139 (0,001), 141 (0,1) 72 (0,01), 80 (0,1), 85 (0,1), 103 (0,01), 140 (0,001) 69 (0,01), 73 (0,01), 83 (0,01) 1 (0,1), 14 (0,1), 61 (0,01), 63 (0,1) 24а, 33 (5,0)	0 <1 1 1,2–1,4 1,6–1,8 2 2,6–2,8	21 » » » » » 56
Ингибирование выделения MSH ^б	1, 3, 17, 18, 58, 147 (40 нг) 142 (40 нг)	0 1	50 »
Антагонизм к действию нейролептиков: галоперидол ^в изофлюкситонин ^д флуфеназин ^а	127 (2) 130 (7,5), 131 (2) 87 (100), 108–111 (50)	2 Акт. »	60 63 32
Антидепрессивное действие ^в	30 (0,001–5) 29а, 31, 32 (0,001) 24а (0,001)	0 <1 1	47, 54 » »

* Активность MIF принята за единицу.

** мкмоль/кг.

а — внутривенное введение; б — опыты проведены in vitro; в — подкожное введение; г — внутримышечное введение; д — orally.

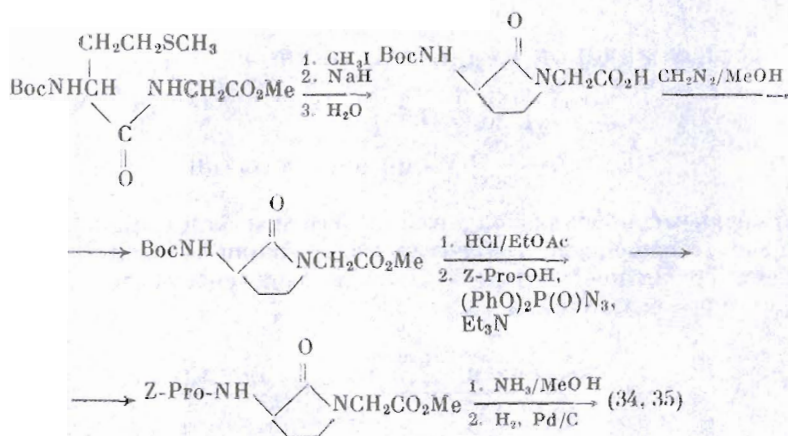


ляющей сократить количество стадий пептидного синтеза, и конденсация в условиях, снижающих риск рацемизации [27, 28].

Возможности ферментативного синтеза были продемонстрированы и на примере меланостатина [29, 30].

В зависимости от модифицируемого фрагмента и вида модификации пептидного скелета синтетические аналоги меланостатина можно разбить на несколько групп (табл. 1). Поскольку большинство производных меланостатина получали из соответствующих аминокислот обычными методами пептидного синтеза, мы остановимся только на нетривиальных подходах конструирования его аналогов, использование которых может оказаться полезным для модификации разнообразных природных пептидов.

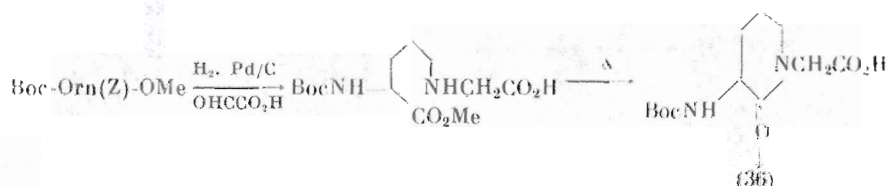
Схема



Соединения (34) и (35) синтезировали из энантиомерных дипептидов *Boc-L-Met-Gly-OMe* и *Boc-D-Met-Gly-OMe*, которые превращали в сульфониновые соли и циклизовали в соответствующие *S*- и *R*- γ -лактамы обработкой гидридом натрия с последующим присоединением остатка пролина обычным методом (схема 3) [22].

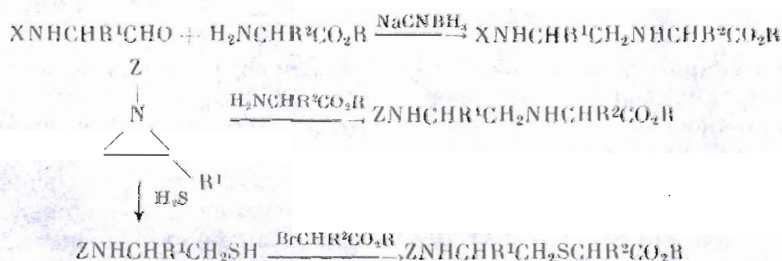
Пиперидинсодержащий псевдопептид (36) [22] получен восстановительной конденсацией *Boc-Orn(Z)-OMe* с глиоксальной кислотой (схема 4) с последующей циклизацией и присоединением остатка пролина.

Схема 4



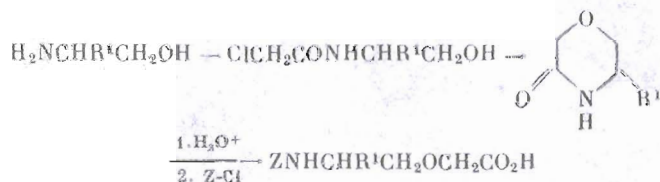
Среди аналогов меланостатина значительное место занимают соединения с модифицированной пептидной связью. Метиленаминоизостеры образуются восстановительным аминированием соответствующих аминок альдегидов либо раскрытием азиридинового цикла под действием эфиров аминокислот (схема 5) [21, 31]. Азиридины были также использованы для получения метилентииоизостеров алкилированием *N*-защищенных аминокислот.

Схема 5



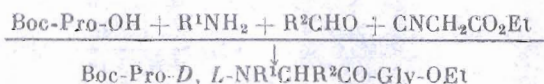
Для замены пептидной связи на простую эфирную применялся хлор-ацетиламиноспирт, который циклизовался в 1,4-оксазинон с последующим его гидролизом (схема 6).

Схема 6



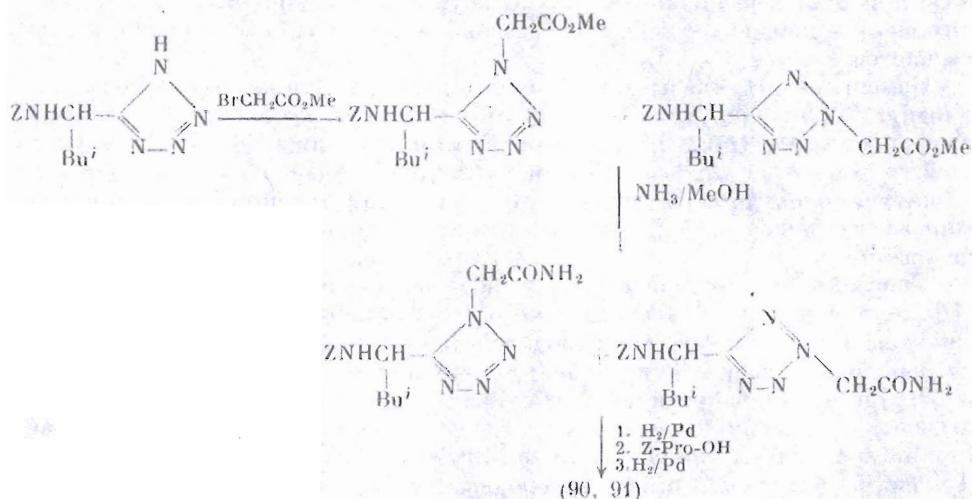
Четырехкомпонентная конденсация Уги позволяет за одну стадию получить диастереомерный трипептид, содержащий остаток *N*-алкिलлейцина (схема 7). Оптически чистые пептиды выделены последующим хроматографическим разделением [32].

Схема 7



Исходным соединением для синтеза тетразольных аналогов (90, 91) [33] послужил (1-бензилоксикарбониламино)изо-амилтетразол, который ацилировали метилбромацетатом и после аминирования и деблокирования присоединяли пролин (схема 8).

Схема 8



2. Конформационные особенности меланостатина и его аналогов

Положение о том, что пространственная структура многих молекул биологически активных веществ — один из наиболее важных факторов, определяющих их воздействие на организм, стало к настоящему времени общепринятым [34]. Изучению конформации меланостатина посвящено более 10 работ. В начале 70-х годов Р. Вальтер с соавт. [35] при анализе спектров ЯМР обратили внимание на значительную неэквивалентность С-концевых амидных протонов ($\Delta\delta=0,2$ м. д.). Эти данные были интерпретированы как свидетельство возможности существования внутримолекулярной водородной связи между *транс*-карбоксамидным атомом водорода и карбонильным кислородом пролина, замыкающей 10-членный β -изгиб. Последующие исследования конформации меланостатина в растворе методами ^{17}O -, ^1H - и двумерной спектроскопии ЯМР подтвердили существование β -изгиба второго рода в этой молекуле [36, 37]. Наличие данной водородной связи подтверждалось результатами изучения концентрационной зависимости химических сдвигов амидных атомов водорода и карбонильных атомов углерода, зависимости химических сдвигов NH-протонов от температуры, а также влияния протонного растворителя на величину химических сдвигов.

При измерении периодов спин-решетчатой релаксации методом ^{13}C -ЯМР Р. Делорье с соавт. [38] пришли к выводу, что трипептид Pro-Leu-Gly-NH₂ — конформационно гибкая молекула. Позже эти же авторы предположили [39], что в воде молекула пептида образует 10-членный цикл, стабилизированный внутримолекулярной водородной связью. В то же время было показано [40], что в растворе меланостатин не обладает фиксированной конформацией. Наиболее подвижен остаток Gly, относительно подвижны также Pro и Leu. В связи с этим было важно определить, характерна ли квазициклическая конформация пептидной цепи для биологически активной конформации и насколько она зависит от влияния растворителя и изменения pH среды. Ответы на эти вопросы дали

Т. Х. Хсеу и Х. Чанг, изучавшие конформацию меланостатина в твердом состоянии, в диметилсульфоксиде и в воде с помощью лазерной рамановской спектроскопии [41]. Было показано, что в твердом состоянии и в диметилсульфоксиде С-концевой амидный протон Gly участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи. Растворение трипептида в воде приводит к разрушению межмолекулярных водородных связей, внутримолекулярная водородная связь ослабляется, и гибкость молекулы повышается.

Изменение pH оказывает незначительное влияние на конформацию пептида. Молекула меланостатина имеет способную к ионизации аминокислотную группу пролина (рK_a 10,6), полярный глицинамидный фрагмент и большой гидрофобный участок в середине. Аминогруппа пролина не включена во внутримолекулярную водородную связь, принимающую участие в формировании β -изгиба, а С-концевая амидная группа — достаточно слабое основание.

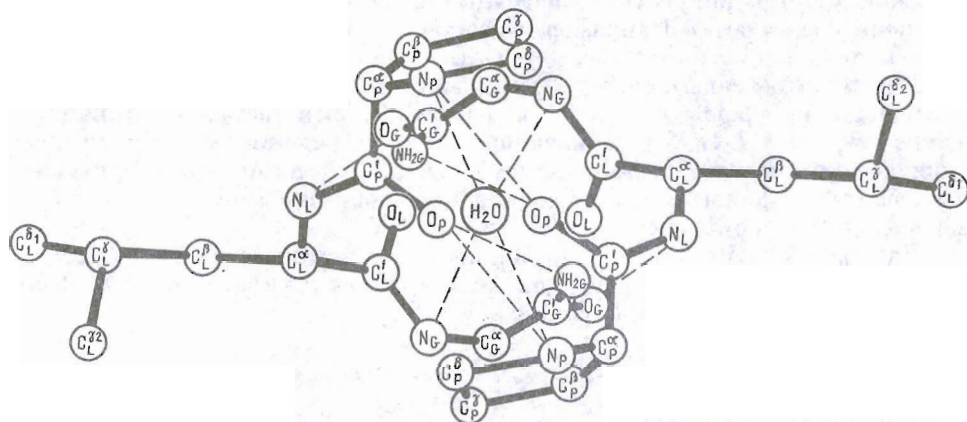
Конформация меланостатина в воде была изучена также методами КД-спектроскопии и теоретического конформационного анализа [42]. Спектры КД и их изменение под действием температуры указывают на беспорядочное свертывание молекул трипептида в воде и трифторэтаноле и отсутствие упорядоченной β -структуры. Статистические расчеты показывают, что большинство молекул имеют линейную конформацию с расстоянием между С-концевым и пролиновым атомами азота $9,3 \pm 0,1$ Å. Только 0,4% молекул имеют водородные связи, характерные для β -структуры. На это же указывает расчет энергетического состояния молекул.

Согласно квантово-химическим расчетам, проведенным для меланостатина с учетом ван-дер-ваальсовых, электростатических взаимодействий, торсионных углов и водородных связей, наиболее энергетически выгодны конформации с 10-членным β -изгибом I и II рода, причем β -изгиб II рода наиболее предпочтителен [43, 44].

В кристаллическом состоянии меланостатин [45] принимает псевдоциклическую конформацию с внутримолекулярной водородной связью, подобную существующей в растворе. Кроме того, две молекулы пептида и молекула воды образуют ассоциат, стабилизированный межмолекулярными связями (рисунок). Атом кислорода пролина соединен внутримолекулярной водородной связью с протоном карбоксамидной группы и межмолекулярной водородной связью с аминогруппой пролина второй молекулы. В свою очередь, аминогруппы пролина двух молекул меланостатина связаны между собой молекулами воды. Аналогично, молекула воды помещается между глициновыми амидными группами. Межмолекулярные водородные связи образуют также карбонильные группы глицина и лейцина с амидной группой лейцина и С-концевой амидной группой соответственно. Таким образом, все гетероатомы пептида включены в систему водородных связей.

В литературе на основании данных спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа обсуждаются конформации пептидной цепи ряда производных меланостатина. Протонирование меланостатина [36], восстановление не участвующей во внутримолекулярной водородной связи карбонильной группы лейцина [31], замена карбонильного кислорода на серу [46], а также введение вместо пролина тиопироглутаминовой кислоты и этильной группы в амидную часть молекулы [46] не оказывают существенного влияния на конформацию пептидной цепи.

Замена лейцина на фенилаланин слабо влияет на значения торсионных углов и не изменяет конформацию молекулы. Однако введение электронодонорных или электроноакцепторных заместителей в ароматическое кольцо фенилаланина ослабляет внутримолекулярную водородную связь и повышает вероятность искажения конформации β -изгиба II рода [47].



Ассоциат двух молекул меланостатина в кристаллическом состоянии. Нижние индексы обозначают аминокислотный остаток, которому принадлежит атом

Восстановление карбонильной группы пролина [31], как и следовало ожидать, приводит к исчезновению β -изгиба. При удалении С-концевой амидной группы [36] и(или) N-концевого атома водорода [36] β -изгиб сохраняется, однако в образовании водородной связи участвует в первом случае С-концевая карбоксильная функция, а во втором — Z-карбонильная группа и NH-группы.

Таким образом, на основании неоднозначных данных теоретических расчетов, исследований конформации меланостатина методами КД, ^1H -, ^{13}C -, ^{17}O -ЯМР, лазерной рамановской спектроскопии и рентгеноструктурного анализа сделать однозначные заключения о его конформации сложно. Тем не менее некоторые выводы можно сформулировать.

1. В твердом состоянии молекула H-Pro-Leu-Gly-NH₂ образует 10-членный цикл, стабилизированный внутримолекулярной водородной связью между *транс*-карбоксамидным протоном и карбонильным кислородом пролина. Кроме того, молекулы соединены между собой межмолекулярными водородными связями через молекулу воды.

2. В растворах диметилсульфоксида и ацетонитрила в протонированной форме конформация подобна конформации в кристалле, за исключением того факта, что межмолекулярные водородные связи соединяют непосредственно две молекулы, кроме молекулы воды. В непротонированной форме межмолекулярных ассоциаций обнаружено не было.

3. В водном растворе межмолекулярные водородные связи исчезают, а внутримолекулярные либо ослабевают [39, 44], либо разрушаются [42, 45]. Так или иначе, гибкость молекулы увеличивается.

4. Изменение pH раствора существенного влияния на конформацию не оказывает.

3. Связь структура — активность

К настоящему времени синтезировано более 100 аналогов меланостатина, для которых исследована биологическая активность в различных тест-системах, однако четкой связи между активностью пептида и его структурой пока не установлено. Существование в ЦНС ряда различных рецепторов, чувствительных к MIF-подобным пептидам, обуславливает его разнообразное биологическое действие. Поэтому аналоги меланостатина, активные и даже высокоактивные в одной тест-системе и тропные к одному виду рецепторов, малоактивны или неактивны в другой. Таким

образом, удается получать производные меланостатина с дифференцированными свойствами. Например, соединение Glp-Leu-Gly-NH₂, которое в 2 раза активнее меланостатина в тесте на антагонизм к оксотреморину [48], в тесте на связывание дофаминового антагониста ADTN проявляло активность на уровне исходного пептида [49], а в тестах на потенцирование эффектов *L*-DOPA и ингибирование выделения MSH полностью лишено активности [50, 51]. Поэтому выявлять взаимосвязь структура — активность у аналогов меланостатина целесообразно в пределах каждого определенного теста.

Данные об активности аналогов меланостатина представлены в табл. 2. Поскольку большинство пептидов не проявляет дозозависимый эффект, активность приведена для оптимальной дозы.

3.1. Антагонизм к оксотреморину

Оксотреморин часто используется для получения у экспериментальных животных очень простой и воспроизводимой модели болезни Паркинсона [48]. Эвертон с сотр. [52] показал, что *L*-DOPA, используемый для лечения паркинсонизма, ингибирует тремор, индуцированный оксотреморином. А меланостатин потенцирует поведенческие эффекты *L*-DOPA [5] и снижает тремор, вызванный оксотреморином. Поэтому по оксотремориновому тесту исследовано уже большое количество аналогов меланостатина.

Анализ данных табл. 2 показывает, что только аналоги, сохраняющие основной скелет трипептидамида, оказывают тремолитическое влияние, в то время как тетра- и дипептиды (потенциальные метаболиты), родственные меланостатину, были неактивны (соединения 130, 134, 147a, 148—152). Не был активен и циклический дипептидный аналог (129). Исчезает активность также и при восстановлении пептидной связи между остатками Leu и Gly (88). Не дали положительного результата: изменение амидной функции (соединения 66—68), модификация (соединения 51, 52) или замена остатка Gly как на линейные (соединение 50), так и на циклические фрагменты (соединения 41—44), а также замена остатка Leu (соединения 14a, 16a).

Увеличение активности при замещении остатка Pro на Glp в меланостатине (соединение 3) побудило к исследованию других аналогов с модифицированным пролином, однако все они — Thz-Leu-Gly-NH₂ (7), HCO-Pro-Leu-Gly-NH₂ (2), Cpc-Leu-Gly-NH₂ (8), Cpc-Leu-Gly-NHEt (112) — были лишены активности. При замене остатка Pro на Glp также необходимо сохранять исходный скелет трипептидамида, так как дипептидные аналоги, содержащие Glp (135—137), а также трипептид с удаленной С-концевой амидной группой (121) были неактивны.

Так как другие модификации N-конца молекулы приводили к потере активности, были исследованы производные пептида Glp-Leu-Gly-NH₂. Некоторые из них имели очень высокую активность: *n*-пропиламид (115), изопропиламид (116) и диметиламид (119) были активнее меланостатина в 4, 13 и 29 раз соответственно. Нет никакой корреляции между активностью и липофильностью аналога. Повышенная активность аналогов (115, 116, 119), возможно, обусловлена не только более эффективной диффузией в липидных мембранах ЦНС. Введение жесткой пропаргильной группы и объемной *трет*-бутильной вызывает исчезновение активности у аналогов (117) и (118), в то время как диметиламид (119) проявляет высокую активность, а метилэтиламид (120) неактивен в широком интервале доз.

Таким образом, для сохранения или увеличения активности аналогов меланостатина в оксотремориновом тесте необходимо:

1) сохранение основного скелета трипептидамида,

- 2) присутствие N-концевого азота,
- 3) при замене остатка пролина на остаток пироглутаминовой кислоты возможно введение небольших алкильных фрагментов в амидную часть молекулы.

3.2. *L-DOPA-потенцирование*

Способность меланостатина потенцировать поведенческие эффекты *L-DOPA* — одна из главных характеристик его центрального эффекта. Изучение биологической активности аналогов меланостатина по этому тесту показало:

а) наличие первичного карбоксамидного фрагмента $-\text{CONH}_2$ необходимо для сохранения активности, так как ее замещение на группы $-\text{CONH}-$, CH_3- , $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COCH}_3$ привело к потере активности. Видимо, присутствие группы $-\text{CONH}_2$ необходимо для взаимодействия меланостатина с рецепторами;

б) замена глицинамидного остатка на семикарбазидный или β -аланиламидный также приводит к потере фармакологической активности; смесь (1:1) двух изомеров тиазолидин-2-карбоксамидных аналогов частично потенцировала поведенческие эффекты *L-DOPA*, в то время как (–)-изомер мало активен в этом месте, а (+)-изомер вообще неактивен. Причина такого неожиданного результата непонятна, хотя, возможно, это объясняется тем, что неактивный диастереомер ингибирует метаболизм активного;

в) замена остатка Pro на тиазолидиновый или циклопентановый фрагменты приводит к исчезновению активности;

г) метилированием атома азота лейцина (соединения 87, 108–111) удалось получить аналоги, по активности приближающиеся к меланостатину. При этом возможна замена Gly на *D-Ala*.

Поскольку меланостатин модулирует дофаминовые рецепторы, была проверена способность 24 аналогов повышать связывание дофаминового агониста ADTN (2-амино-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин) [23]. Из семи соединений, в которых был заменен остаток пролина, пять аналогов (3–5, 9 и 10) сохраняли активность на уровне исходного пептида, в то время как аналоги (6) и (7) ее потеряли. Поскольку тиазолидиновый и пирролидиновый циклы близки по размерам, отсутствие активности у соединения (7) не зависит от стерических факторов. Видимо, атом серы с двумя свободными электронными парами вовлечен в неблагоприятное электронное взаимодействие с рецептором [49].

Замена *L-Pro* на *D-Pro* не повлияла на активность меланостатина, тогда как замещение дегидропролина на его *D*-изомер привело к исчезновению активности. Возможно, что более высокая конформационная подвижность пролинового кольца по сравнению с дегидропролиновым позволяет атому азота в пролине взаимодействовать с рецептором независимо от конфигурации, а в случае дегидропролина только *L*-изомер может принимать необходимую конформацию.

При замене остатка Gly на гетероциклические фрагменты (соединения 41–49, 53–55) были получены три неактивных аналога (53–55), активность производных (41, 42 и 46) в 2–3 раза превышала активность меланостатина, остальные соединения по степени связывания ADTN с дофаминовыми рецепторами были приблизительно равны меланостатину. Отсутствие активности у соединений (53–55) объясняется, по-видимому, жесткостью глицинамидного фрагмента и, следовательно, невозможностью этих соединений образовывать β -изгиб II рода, т. е. биологически активную конформацию. Увеличение активности для аналогов (41, 42 и 46) можно объяснить, очевидно, большей электронной плотностью в β -положении по отношению к C-концевому остатку за счет электронной пары

второго атома серы для соединений (41) и (42) и π -электронов для аналога (46). Можно предположить существование акцепторного участка на MIF-рецепторе, который распознает и связывает предпочтительно π -электроны дегидропролина или p -электроны атома серы.

При изучении связывания ADTN с дофаминовыми рецепторами аналогами меланостатина общей формулы $\text{H-Pro-NHCHRCO-Gly-NH}_2$, где R — алкильный или арилалкильный радикал (соединения 20–29), только аналог (24) сохранял активность, приблизительно равную активности меланостатина, а аналог (21) был в 2 раза менее активен [23].

Из всех аналогов меланостатина, в которых лейциновый остаток был замещен на γ -лактамные производные (3-*S*)- и (3-*R*)-амино-2-оксопиперидинацетамида и δ -лактамное производное (3*S*)-амино-2-оксопиперидинацетамида, только аналоги, содержащие *R*-изомер лактамного остатка (соединения 35 и 57), повышают связывание ADTN с дофаминовыми рецепторами. Решающую роль в этом случае, по мнению авторов [23], сыграло то, что *R*-форма γ -лактамного остатка обычно копирует β -изгиб типа II, в то время как *S*-форма принимает β -изгиб типа II'. Замена Pro на Glr не дала положительного эффекта.

Таким образом, можно сформулировать следующие выводы:

- 1) остатки Pro и Gly могут быть заменены на определенные гетероциклические фрагменты без существенного изменения активности в тесте на связывание ADTN с дофаминовыми рецепторами;
- 2) существенную роль играет остаток Leu, так как его замена приводит либо к потере биологической активности, либо к резкому ее росту (соединение (35) в 10 000 раз активнее меланостатина).

3.3. Антидепрессивная активность

В работах [47] и [54] изучена антидепрессивная активность 5 аналогов меланостатина (24а, 29а–32), модификация которых основана на принципе облигатного подобия аминокислот. Каждая из природных аминокислота кодируется триплетом нуклеотидов — кодоном. Согласно гипотезе «качания» Ф. Крика [55], первые два основания кодона (облигатные нуклеотиды) вносят наибольший вклад в специфичность кодирования в отличие от третьего основания (факультативного нуклеотида). Из 20 аминокислот белкового происхождения можно выделить 7 пар с одинаковыми облигатными нуклеотидами. Вторая аминокислота в молекуле меланостатина — лейцин — кодируется UUA и UUG подобно фенилаланину (UUU и UUC). Поскольку кодирование в организме определяет сохранение и передачу определенных признаков и свойств, лейцин был заменен на облигатно подобный фенилаланин и *para*-замещенный фенилаланин. Причем введение вместо лейцина облигатно подобного ему фенилаланина в меланостатин не снижает [23, 27], а иногда и увеличивает [56] активность пептида. В работе [47] методами двумерной ^1H -ЯМР-спектроскопии определены конформации меланостатина и его аналогов (24а, 29а–32) в растворе $\text{DMSO}-d_6$. Замена лейцина на облигатно подобный фенилаланин не изменяет конформацию молекулы. Этим фактом, вероятно, можно объяснить сохранение активности пептида (24а). Методами множественной линейной регрессии определены зависимости антидепрессивной активности (оцененной по тесту Порсолта) этих соединений, взятых в интервале доз 5,0–0,001 мг/кг, от структурных особенностей их молекул. В качестве структурных параметров выбраны константы спин-спинового взаимодействия, определяющие значения торсионных углов ϕ и χ второй аминокислоты и угол ϕ для глицина. Показано, что наибольшей активностью обладают именно те соединения, у которых конформация β -изгиба II рода наименее искажена (меланостатин и аналог (24а) с об-

лигатной заменой). При введении в *para*-положение фенильного кольца фенилаланина различных заместителей (как электронодонорных, так и электроноакцепторных) увеличивается значение угла ϕ второй аминокислоты, что повышает вероятность искажения конформации β -изгиба II рода. С увеличением этого искажения активность падает. Аналог (30); у которого β -изгиб II рода наиболее искажен, был почти неактивен во всем интервале изученных доз.

3.4. Ингибирование развития толерантности к морфину

После обнаружения свойства меланостатина облегчать морфиновую зависимость [57] был синтезирован ряд его производных с целью испытания их по этому тесту. Было показано, что для сохранения активности в пептиде в большинстве случаев достаточно присутствия остатков Pro и Leu, причем дикетопиперазин (127) был в 2 раза активнее меланостатина [58].

3.5. Антиамнестическая активность

Авторы работы [21] синтезировали 56 аналогов меланостатина и изучили их способность устранять у грызунов амнезию, вызванную электроконвульсионным шоком. По характеру модификаций эти пептиды можно разбить на несколько групп:

1) три- и дипептидные аналоги с заменой Leu на Lys или Arg и введением защитных групп (соединения 1, 14–16, 59–65, 143–146);

2) аналоги с измененной пептидной связью: а) метиленоксаизостеры (69–72, 83, 138–140); б) изостеры с восстановленной карбонильной группой (71–76, 94–98); в) тioenалоги (80–86, 100–102, 141);

3) аналоги, содержащие циклические фрагменты (103–106).

В первой группе пептидов можно выделить следующие закономерности связи структура–активность:

замена Leu на Lys не снижала активности соединений, а на Arg снижала; по данным [56], замена Leu на Phe (24a) и Gln (33) повышает антиамнестическую активность в 2,8 и 2,6 раза соответственно;

присутствие Z-группы в основном повышало активность (например, соединение (1) в 2 раза активнее меланостатина), Вос-группа активность снижала;

наличие C-концевой амидной группы необязательно, так как соединение (63) было активнее меланостатина более чем в 2 раза; дипептиды малоактивны.

Из соединений с измененной пептидной связью только модифицированный пептид (138) во всех исследуемых дозах проявлял активность, приблизительно равную активности меланостатина. Другие соединения этой группы были активны только в узком интервале доз («фармакологическое окно»). Модификация сразу двух пептидных связей дала отрицательный результат (соединения 76 и 77). Аналоги, содержащие циклические фрагменты, были малоактивны.

Авторы работы [21] указывают на то, что, хотя некоторые модифицированные пептиды устраняют амнезию, значительного влияния на краткосрочную память не наблюдалось.

Касафирек с сотр. [59] синтезировали и проверили в опытах на крысах способность устранять пиروмицининдуцированную амнезию трех аналогов меланостатина (11, 57a, 148a). Соединение (11) оказалось неактивным. Модифицированные пептиды (57a) и (148a) обладали определенным эффектом в дозе 1 мг/кг, однако об уровне их активности по сравнению с меланостатином в работе не сообщается.

3.6. Ингибирование выделения MSH

Одновременно с установлением способности трипептида Pro-Leu-Gly-NH₂ ингибировать высвобождение MSH [50] по этому тесту было испытано и несколько его производных (1, 3, 17, 18, 58, 142, 147). Только дипептид D-Leu-Gly-NH₂ (142) частично сохранял активность.

3.7. Антагонизм к действию нейролептиков

Антагонизм с индуцированной нейролептиками каталепсией — широко применяемая модель для оценки антипаркинсоновских препаратов. В 1981 г. Баргава [60] показал, что cyslo(Leu-Gly) в 2 раза активнее меланостатина в галоперидоловом тесте.

Меланостатин не ингибирует флуфеназининдуцированную каталепсию после единичной инъекции, но проявляет активность при хроническом введении [32].

Аналоги (87, 108—111) проявляли антикаталептическую активность у крыс после однократного введения, хотя их активности и различались. Соединение (109) было наиболее активным, обладало самым длинным периодом действия, и его оральная активность была подобна наблюдаемой при парентеральном введении. Механизм антикаталептической активности аналогов (87, 108—111) неизвестен, однако в отличие от меланостатина они начинают действовать немедленно, и повторное введение не оказывает значительного влияния на активность или время действия. В настоящее время аналог (109) выпускается в качестве лекарственного препарата в западноевропейских странах [61].

Были сообщения Крейчи с сотр. [62, 63] о том, что циклические аналоги (127, 130 и 131) хорошо ингибируют изофлукситопининдуцированную каталепсию. Однако сравнения влияния на каталепсию данных пептидов по сравнению с меланостатином не приводится, хотя и делается замечание, что меланостатин в этом тесте также проявляет активность.

Таким образом, даже незначительная модификация структуры меланостатина может приводить к уменьшению и сужению спектра его активности, причем искажение «биологически активной конформации» меланостатина также сказывается на его биологических эффектах. Это позволяет преодолеть основной недостаток меланостатина, препятствующий его широкому применению в клинической практике, — полифункциональность действия, — и рассматривать меланостатин как удобный объект модификации с целью создания перспективных лекарственных средств с дифференцированными биологическими свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nair R. M. G., Kastin A. J., Schelly A. V. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1971. V. 43. № 6. P. 1376—1381.
2. Клуша В. Е., Муценiece Р. К., Свирскис Ш. В. // Фармакология нейропептидов / Ред. Вальдман А. В. М.: НИИ фармакологии АМН СССР, 1982, С. 31—40.
3. Клуша В. Е., Свирскис Ш. В., Муценiece Р. К. // Хим.-фармацевт. журн. 1979. № 7. С. 24—31.
4. Klusha V., Georgian V., Petkova V., Markovska V. // Abstr. Int. Symp. Peptides and Brian Function. Lodz, 1974. P. 14.
5. Лаврецкая Э. Ф., Клуша В. Е., Свирскис Ш. В. // Докл. АН СССР. 1981. № 3. С. 741—745.
6. Козловская М. М., Клуша В. Е., Бондаренко Н. А. // Нейрохимические основы психотропного эффекта / Ред. Вальдман А. В. М.: НИИ фармакологии АМН СССР, 1982. С. 95—105.
7. Versteed D., Tanaka M., Dekolat E. // Brain Res. 1978. V. 143. P. 561—564.
8. Пошивалов В. М. // Фармакология нейропептидов / Ред. Вальдман А. В. М.: НИИ фармакологии АМН СССР, 1982. С. 46—56.

9. Вальдман А. В., Козловская М. М., Клуша В. Е., Бондаренко Н. А. // IV Всесоюз. симпози. по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1981. С. 29.
10. Вальдман А. В., Козловская М. М., Клуша В. Е., Свирскис Ш. В. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1980. Т. 89. № 6. С. 693–696.
11. Klusha V., Svirskis S., Muceniece R., Chipens G. // Abstr. Int. Symp. Peptides and Brain Function. Lodz, 1979. P. 13.
12. Plotnikoff N. P., Kastin A. J., Anderson M. S. // Proc. Soc. Biol. Med. 1972. V. 140. P. 811.
13. Власов Г. П., Георгианова Е. К., Крылов С. С. // IV Всесоюз. симпози. по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1981. С. 10.
14. Bhargava H. N., Walter R., Ritzman R. E. // Pharmacol. Biochem. and Behav. 1980. V. 12. № 1. P. 73–77.
15. Bhargava H. N. // J. Pharm. Exp. Therapy. 1981. V. 218. P. 404–408.
16. Bhargava H. N. // Eur. J. Pharmacol. 1982. V. 79. № 1–2. P. 117–123.
17. Krause W., Nieber K., Ehrlich A., Bienert M., Oehme P. // Pharmazie. 1984. V. 39. P. 352–353.
18. Клуша В. Е., Аббисова Н. А., Кукайн Э. М. Целенаправленный поиск нейротропных препаратов. Зинатне, 1983. С. 21–30.
19. Кукайн Э. М. // IV Всесоюз. симпози. по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1981. С. 19.
20. Кукайн Э. М., Муцениеце Р. К., Клуша В. Е. // Бюл. exper. биол. и мед. 1982. № 8. С. 79–82.
21. Nicolaidis E. D., Tinney F. J., Kalfeubroun J. S. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 6. P. 959–971.
22. Kuo-Long Y., Rajakuma G., Labit K. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. № 7. P. 1430–1436.
23. Amblarg M., Rodriguez M., Martinez J. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 16. P. 5101–5108.
24. Mizoguchi T., Shigezane K., Takamura N. // Chem. Pharm. Bull. 1970. V. 18. № 7. P. 1465–1474.
25. Микста С. Я., Калей У. О., Власов Г. П. Способ получения амида N^α-трет-бутил-оксикарбонил-пролил-лейцил-глицина: А. с. 857117 СССР // Б. И. 1981. № 31.
26. Микста С. Я., Крустиня Д. П., Яунземе А. В., Пансевич О. С. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1975. № 5. С. 618–621.
27. Мазуров А. А., Андронати С. А., Лобасюк Б. А., Кабанов В. М., Коротенко Т. И. // Хим.-фармацевт. журн. 1988. № 2. С. 155–158.
28. Мазуров А. А., Кабанов В. М., Андронати С. А. // Докл. АН СССР. 1989. Т. 306. № 2. С. 364–366.
29. Sekovsky V., Jošt K. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1985. V. 50. № 5. P. 2775–2782.
30. Cheng E., Miranda M. T. M., Tominaga M. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1988. V. 31. № 2. P. 116–125.
31. Vander E. P., Elseviers M., de Cock E. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 27. № 6. P. 633–642.
32. Voith B. K. // Arzneimittel – Forsch. 1977. B. 27. S. 2290–2293.
33. Valle G., Crisme M., Yu K.-L. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1988. V. 53. № 11B. P. 2863–2876.
34. Конформации и функции биологических молекул. Теоретические аспекты / Ред. Чипенс Г. И. Зинатне, 1984. С. 5.
35. Walter R., Bernal I., Johnson L. F. // Chemistry and Biology of Peptides / Ed. Meienhofer J. Michigan: Ann. Arbor. Sci., Publ. Ann. Arbor, 1972. P. 131–135.
36. Higashima T., Tasumi M., Miyazawa T. // Eur. J. Biochem. 1978. V. 89. P. 543–556.
37. Gilboa H. // Biochim. et biophys. acta. 1984. V. 800 (G 112). P. 251–257.
38. Deslauriers R., Walter R., Smith I. C. P. // FEBS Lett. 1973. V. 37. P. 27–32.
39. Walter R., Deslauriers R., Smith I. C. P. // FEBS Lett. 1978. V. 95. P. 357–360.
40. Deslauriers R., Smith I. C. P., Semorjai R. L. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1979. V. 13. P. 473–476.
41. Hseu T. H., Chang H. // Biochim. et biophys. acta. 1980. V. 624. P. 340–345.
42. Schwartz R. W., Mattice W. L., Spirtes M. A. // Biopolymers. 1978. V. 18. № 8. P. 1835–1848.
43. Ralston E., de Coen J.-L., Walter R. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1974. V. 71. № 4. P. 1142–1144.
44. Butt G., Walter R., Renugopalakrishnan V., Druyan M. E. // Int. J. Quantum. Chem. 1979 (1980). № 6. P. 453–458.
45. Reed L. L., Johnson P. L. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 7523–7524.
46. Bardi R., Piazzesi A. M., Tontolo G. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 3. P. 761–769.
47. Шанько Ю. Е., Горбатюк В. Я., Кабанов В. М., Мазуров А. А., Андронати С. А., Лобасюк Б. А., Головенко Н. Я., Рокачинская М. Г. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 12. С. 1607–1617.

48. *Castensson St., Sievertsson H., Lindeke B., Sum Ch. Y.* // FEBS Lett. 1974. V. 44. № 1. P. 101-105.
49. *Johnson R. L., Rajakumar G., Yu K. L., Mishra R. K.* // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 10. P. 2104-2107.
50. *Celis M. E., Taleismik S., Walter R.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1971. № 7. P. 1428-1433.
51. *Johnson R. L., Smissman E. E., Plotnikoff N. P.* // J. Med. Chem. 1978. V. 21. № 2. P. 165-169.
52. *Everet G. M., Morse P., Borcharding I.* // Fed. Proc. Amer. Soc. Exptl Biol. 1971. V. 30. P. 677.
53. *Ashwani Sh., Sane A. K., Chauhan V. S.* // Ind. J. Chem. 1985. V. 24B. № 1. P. 7-9.
54. *Mazurov A. A., Andronati S. A., Kabanov V. M., Sokolenko N. I., Rokachinskaya M. G., Shapiro Yu. E., Gorbatyuk V. Ya.* // Coll. Czech. Chem. Commun. 1990. V. 55. № 10. P. 2555-2561.
55. *Crick F. H. C.* // J. Moll. Biol. 1966. V. 19. P. 584.
56. *Рокачинская М. Г., Голвенко Н. Я., Кабанов В. М., Андронати С. А.* // Физиол. активные вещества. 1991. Вып. 23. С. 46-49.
57. *Olson R. D., Fernandez R. C., Kastin A. J.* // Pharmacol. Biochem. Behav. 1981. V. 15. P. 921-924.
58. *Bhargava H. N.* // Brit. J. Pharmacol. 1981. V. 72. P. 707-714.
59. *Kasafirek E., Krejci I., Felt V.* // Coll. Czech. Chem. Commun. 1980. V. 45. № 1. P. 294-297.
60. *Bhargava H. N.* // Life Sci. 1981. V. 29. № 1. P. 45-51.
61. *Пансучевич О. С., Чупенс Г. И., Михайлова С. В.* Нейрогипофизарные гормоны. Знание, 1986. С. 282.
62. *Krejci J., Schuh J., Valchar M.* // Activ. Nerv. Super. 1984. V. 26. № 1. P. 11-12.
63. *Krejci J., Schuh J., Pragerova H.* // Activ. Nerv. Super. 1986. V. 28. № 4. P. 318-320.
64. *Björkman S., Castensson St., Sievertsson H.* // J. Med. Chem. 1979. V. 22. № 8. P. 931-938.
65. *Bhargava H. N., Kim H. S.* // Neuropharmacology. 1982. V. 21. P. 917-922.
66. *Лагова Н. Д., Кашникова Н. М., Смирнова Э. С.* // VI Всесоюз. симпози. по химии белков и пептидов. Рига, 1983. С. 384.
67. *Смирнова Л. И., Смирнова Э. С., Бухарова И. К., Солнцева Т. И.* / IX Советско-индийский симпозиум по химии природных соединений. Рига, 1989. С. 46-47.
68. *Johnson R. L., Rajakumar G., Mishra R. K.* // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 10. P. 2100-2104.
69. *Björkman S., Castensson St., Lindeke B., Sievertsson H.* // Acta pharm. suec. 1976. V. 13. № 4. P. 289-298.
70. *Andersen T. P., Senning A.* // Liebig's Ann. Chem. 1987. № 1. P. 59-64.
71. *Bhargava H. N.* // Neuropharmacology. 1981. V. 20. № 4. P. 385-390.
72. *Kastin A. J., Abel D. A., Ehrensing R. H.* // Pharmacol. Biochem. Behav. 1984. V. 21. P. 767-771.
73. *Юрьев Ю. К., Дятловицкая Э. В., Сокол А. Э.* // Журн. орган. химии. 1959. Т. 29. № 12. С. 3885-3888.
74. *Bhargava H. N.* // Neuropharmacology. 1986. V. 25. № 7. P. 737-741.

Поступила в редакцию
5.VIII.1991

V. M. KABANOV, A. A. MAZUROV, S. A. ANDRONATI
MODIFICATION OF MSH-INHIBITING FACTOR

A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute, Academy of Sciences of Ukraina, Odessa

Structure modification methods, spacial structure and structure-biological activity relations on the melanostatin analogues series are discussed.