



# БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

том 6 \* № 3 \* 1980

УДК 547.466.1.057+547.269.3.04+615.357

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОТЕНЗИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

*Баев В. В., Мирошников А. И.*

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина Академии наук СССР, Москва*

*Клушица В. Е., Мисиня И. П.*

*Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига*

Твердофазным методом пептидного синтеза получены пейротензин и его Phe<sup>3,11</sup>- и D-Phe<sup>3,11</sup>-аналоги. Химической модификацией нейротензина по остаткам тирозина, лизина и аргинина получены 7 аналогов. Изучены гипотензивная и миотропная активности синтезированных соединений. Выяснена роль отдельных аминокислотных остатков в молекуле нейротензина для проявления им биологической активности.

Недавно Каравэй и Лиман выделили из бычьего гипоталамуса вазоактивный пептид, обладающий гипотензивным эффектом [1]; позднее было установлено его строение [2], подтверждено синтезом [3]. Этот гипоталамический тридекапептид (I), названный нейротензином

pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Phe-Leu (I),

относится к классу кининов и, обладая миотропным и гипотензивным эффектами, вызывает также повышение содержания в крови глюкозы, глюкагона [4], гипофизарных гормонов лютропина и фоллитропина [5]. К настоящему времени осуществлены синтезы нейротензина и ряда его аналогов твердофазным методом [3, 6–8] и методами классического пептидного синтеза [9, 10]; изучены биологические свойства синтезированных соединений, включая взаимодействие с рецепторами тучных клеток мозга [8].

В данной работе с целью дальнейшего изучения биологических и физико-химических свойств нейротензина и установления взаимосвязи между строением и биологической активностью нами были проведены синтезы тридекапептида (I) и двух его аналогов с использованием твердофазной методики пептидного синтеза [11, 12]. Кроме того, для выявления функциональной роли аминокислотных остатков в молекуле нейротензина были проведены химические модификации его молекулы по остаткам тирозина, лизина и аргинина.

Исходя из предположения, что за связывание с рецептором ответственные остатки ароматических аминокислот пептидной молекулы [13], представлялось интересным модифицировать в первую очередь остатки тирозина в положениях 3 и 11 молекулы нейротензина (I). Были синтезированы аналоги нейротензина, в которых остатки тирозина одновременно заменяли на L-фенилаланин для выяснения роли фенольного гидроксилла и D-фенилаланин – для изучения влияния стереконфигурации ароматических аминокислотных остатков на биологические свойства. Проведены также модификации остатков тирозина в синтетическом пептиде (I) нит-

рованием с последующим восстановлением до аминопроизводного, ацетилированием оксигрупп тирозина с одновременной реакцией по N<sup>ε</sup>-аминогруппе остатка лизина. Кроме того, для выяснения роли центров с положительным зарядом в молекуле нейротензина был получен [Lys(Ac)<sup>6</sup>]-нейротензин, проведены модификации остатка лизина пиридоксальфосфатом и аргининовых остатков в 8-м и 9-м положениях 2,3-бутандионом и 1,2-циклогександионом. Синтезированные соединения представлены в табл. 1.

Для твердофазного синтеза пептидов (I) – (III) использовали N-трет-бутилоксикарбонил-L-аминокислоты (Вос-аминокислоты). Для блокирования функциональных групп в боковых цепях аминокислотных остатков применяли 2,6-дихлорбензильную (Cl<sub>2</sub>Bz) группу для тирозина, тозильную (Tos) и нитрогруппу (NO<sub>2</sub>) для аргинина, бензиловый эфир для глутаминовой кислоты (OBzl), бензилооксикарбонильную (Z) для лизина. Пироглутаминовую кислоту вводили в синтез в виде Z-pGlu, а также в свободном виде.

Твердофазный синтез проводили в автоматическом пептидном синтезаторе Beckman 990 на хлорметилированном полимерном носителе карбодиимидным методом, как было описано ранее [12]. Остаток аспарагина вводили в реакцию в виде n-нитрофенилового эфира (Вос-Asn-ONp) по программе, применяемой для синтеза методом активированных эфиров. На каждой стадии синтеза после двукратного введения Вос-аминокислоты в реакцию с пептидил-полимером при наличии ингибиторной группы матрицы уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина для предотвращения синтеза неправильных пептидных последовательностей по программе, применяемой для ацетилирования. Полное удаление защитных групп с одновременным снятием пептида с полимерного носителя осуществляли обработкой пептидил-полимеров безводным фтористым водородом с добавлением анизола и в случае нейротензина – с добавлением тирозина при 0°C в приборе Сакакибара [14].

Химическую модификацию остатка тирозина проводили нитрованием тетранитрометаном в трис-HCl-буфере (pH 8) [15], восстановление полученного нитропроизводного до 3-аминопроизводного – гидросульфитом натрия [16]. Одновременное ацетилирование оксигрупп остатков тирозина и N<sup>ε</sup>-группы лизина проводили обработкой уксусным ангидридом при pH 8 [17], селективное удаление ацетильных групп с фенольных гидроксилов тирозиновых остатков проходило в растворе гидроксиамида при pH 7 [18]. Модификацию остатка лизина осуществляли в натрий-боратном буфере (pH 8) обработкой пиридоксальфосфатом с последующим восстановлением полученного Шиффова основания боргидридом натрия [19]. Остатки аргининов модифицировали в натрий-боратном буфере (pH 8) 2,3-бутандионом [20] и 1,2-циклогександионом [21].

Пептиды после обработки фтористым водородом и химической модификации подвергали гель-фильтрации на сефадексе G-25F, ионообменной хроматографии на SP-сефадексе и обессоливанию на сефадексе G-10 или биогеле P-2. Чистоту синтезированных соединений контролировали тонкослойной хроматографией, электрофорезом, элементным и аминокислотным анализами, масс-спектрометрией. Синтезированный тридекапептид (I) был идентичен по ряду физико-химических и биологических параметров препаратуре, синтезированному классическим методом [9] и предоставленному нам проф. Ядзима (Университет Киото).

Проведены биологические испытания синтезированных соединений, результаты которых представлены в табл. 2 и на рисунке.

Гипотензивный эффект (или способность понижать артериальное давление) аналогов нейротензина оценивали по их способности влиять на кровяное давление наркотизированных крыс, которое измеряли в общей сонной артерии и регистрировали на ленте кимографа. Миотропный эф-

Таблица 1

## Характеристика синтезированных соединений \*

Номер	Пептид	Выход, мг (%)	$[\alpha]_D^{25}$ , град (с 0,5, 1% НОAc)
(I)	pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu	300(20)	-65,2
(II)	pGlu-Leu-Phe-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Phe-Ile-Leu	100(30)	-56,4
(III)	pGlu-Leu-D-Phe-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-D-Phe-Ile-Leu	120(40)	-16,6
(IV)	pGlu-Leu-Tyr(NO <sub>2</sub> )-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr(NO <sub>2</sub> )-Ile-Leu	30(75)	-58,4
(V)	pGlu-Leu-Tyr(NH <sub>2</sub> )-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr(NH <sub>2</sub> )-Ile-Leu	18(80)	-46,8
(VI)	pGlu-Leu-Tyr(Ac)-Glu-Asn-Lys(Ac)-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr(Ac)-Ile-Leu	18(90)	-31,8
(VII)	pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys(Ac)-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu	10(85)	-42,2
(VIII)	pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys(P-Pxy)-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu	17(85)	-63,2
(IX)	pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg(Dme)-Arg(Dme)-Pro-Tyr-Ile-Leu	12(60)	-49,8
(X)	pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg(Dhc)-Arg(Dhc)-Pro-Tyr-Ile-Leu	12(60)	-44,6

\* Сокращения: Dme — N<sup>7</sup>,N<sup>8</sup>-1,2-диокси-1,2-диметилэтилен; Dhc — N<sup>7</sup>,N<sup>8</sup>-1,2-диоксициклогекс-1,2-илен-; P-Pxy — фосфопириодоксим.

Таблица 2

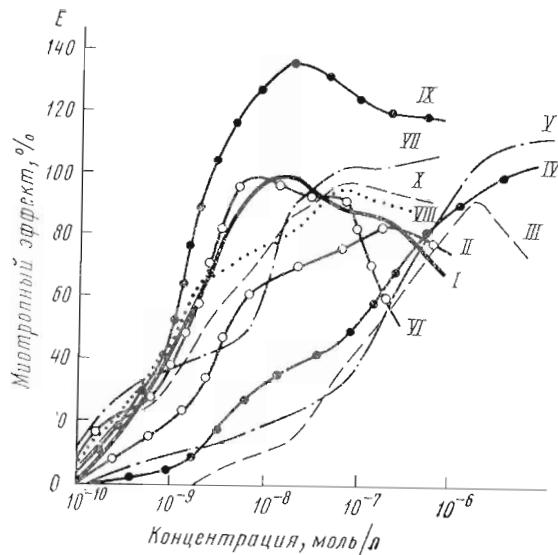
## Биологическая активность синтезированных соединений \*

Пептиды	Гипотензивная активность, мм рт. ст.			Миотропная активность	
	Доза, пмоль/кг веса			Внутренняя активность, а	Средство к рецептору, pD <sub>2</sub>
	125	250	500		
(I)	5±1	25±1	44±3	1,0	8,73±0,19
(II)	10±1	21±2	35±5	0,83±0,10	8,43±0,21
(III)	6±1	19±2	25±2	0,99±0,18	6,75±0,22
(IV)	0	0	0	0,94±0,16	6,82±0,37
(V)	0	0	0	1,01±0,11	7,10±0,19
(VI)	14±2	28±3	41±2	0,99±0,10	8,88±0,23
(VII)	0	0	0	1,10±0,12	8,07±0,07
(VIII)	6±1	11±2	18±2	0,98±0,07	8,83±0,06
(IX)	0	14±2	24±2	1,36±0,11	8,82±0,10
(X)	0	7±2	15±2	0,98±0,03	8,62±0,26

\* Приведены средние для четырех опытов значения.

Фект или контракtilную активность соединений (I)–(X) изучали на изолированной подвздошной кишке (ileum) морских свинок путем регистрации ее изотонических сокращений по методу кумулятивных кривых (рисунок) с вычислением параметров внутренней активности ( $\alpha$ ) и средства к рецептору ( $pD_2$ ), характеризующих гормон-рецепторное взаимодействие [22].

При изучении гипотензивной активности нейротензина и его аналогов выяснилось, что синтезированные соединения обладают выраженной тахифилаксией, позволяющей на каждом животном проверить только одну дозу препарата. Интересно, что при введении нейротензина в дозе 125 пмоль/кг исходный уровень артериального давления крысы практи-



Кумулятивные кривые «концентрация – эффект» нейротензина (I) и его аналогов (II)–(X) на щенков морской свинки

чески полностью восстанавливается в течение 10 мин; при увеличении дозы до 500 нмоль/кг наблюдается более выраженная пролонгация гипотензивного эффекта: через 1,5–2 ч после введения уровень артериального давления восстанавливается только на 50–60% от исходного.

При изучении контракtilной активности нейротензина на изолированной подвздошной кишке (ileum) морской свинки обнаружено, что его многородийный эффект характеризуется двухфазным действием — начальным расслаблением организма с последующим его сокращением.

Данные, полученные при изучении биологической активности аналогов нейротензина, показывают, что замена остатков тирозина в положениях 3 и 11 молекулы на Phe, D-Phe, Tug(NO<sub>2</sub>), Tug(NH<sub>2</sub>) и Tug(Ac) (соответственно соединения II–VI) существенно не изменяет внутреннюю активность гормона ( $\alpha$ ), однако заметно понижает сродство к рецептору гладкой мускулатуры (pD<sub>2</sub>), у соединений (III)–(V) на 1,5–2 порядка (табл. 2). По-видимому, электронная плотность в ядрах и фенольные гидроксили ароматических аминокислотных остатков и даже их стереоконфигурация не оказывают большого влияния на внутреннюю активность, но заметно влияют на сродство к специфическим рецепторам ileum.

Модификация ароматических аминокислотных остатков влияет также и на гипотензивную активность: у аналогов (II) и (III) эффекты снижены, а соединения (IV) и (V) при концентрациях 125–500 нмоль/кг не проявили гипотензивного эффекта, что, возможно, объясняется резким изменением электронной плотности в ароматических кольцах тирозиновых остатков и снижением за счет этого эффективности связывания с соответствующими рецепторами.

При химической модификации остатка лизина ацетилированием наблюдается некоторое понижение сродства к рецептору и полное отсутствие активности у аналога (VII), однако триацетильное производное (VI) и 1'-ниридоксил-лизиповый аналог (VIII) не имеют существенных отличий от нейротензина по параметрам  $\alpha$  и pD<sub>2</sub>, но проявляют резко пониженный гипотензивный эффект (табл. 2).

Модификация остатков аргинина в 8-м и 9-м положениях молекулы нейротензина приводит к уменьшению гипотензивной активности N<sup>7</sup>,N<sup>8</sup>-1,2-диокси-1,2-диметилэтил-Arg<sup>8,9-</sup> и N<sup>7</sup>,N<sup>8</sup>-1,2-диоксициклогекс-

1,2-илен-Arg<sup>8,9</sup>-производных, что свидетельствует о важности этого активного центра с сильным положительным зарядом на гуанидиногруппах для проявления биологической активности. В то же время аналог (IX) обладает значительно большей внутренней активностью по сравнению с соединением (X), что можно объяснить малыми размерами модифицирующей N<sup>7,N<sup>8</sup></sup>-1,2-диокси-1,2-диметилэтиленовой группы по сравнению с N<sup>7,N<sup>8</sup></sup>-1,2-диоксиклогоекс-1,2-иленовой.

## Экспериментальная часть

Вос-L-аминокислоты, хроматографические носители и прочие реагенты предоставлены фирмами Reanal (Венгрия), Pharmacia (Швеция).

Индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах с силикагелем Merck и Eastman в трех системах растворителей, а также электрофорезом на бумаге в вертикальной камере при 900 В в 1 М ацетатном буфере (рН 2,4). Электрофореграммы проявляли реактивом Сакагучи и хлор-иодом, пластины — иодом, пингидрином и бензидином. Данные элементного и аминокислотного анализов синтезированных соединений соответствовали вычисленным значениям С, Н, N и соотношениям аминокислот. Удельное вращение определяли при 22–25° С на автоматическом цифровом поляриметре Perkin Elmer 141 (США), длина кюветы 1 дм. Аминокислотный анализ производили на автоматическом анализаторе Durrum D-500 (США). Масс-спектры для контроля последовательности в соединениях (I)–(III) после частичного кислотного гидролиза были получены на масс-спектрометре LKB-9000 (Швеция). Контроль элюирования при препаративном хроматографическом разделении осуществляли по изменению поглощения при 280 нм и электропроводности элюата на комплексе хроматографического оборудования фирмы LKB (Швеция).

*Boc-Leu-полимер.* 10 г хлорметилированного полимерного носителя Bio-Beads SX1 (Bio-Rad, США), 3,4 г Boc-Leu и 2,8 мл Et<sub>3</sub>N подвергали стандартной обработке в абсолютном этаноле [11]. Аминокислотный анализ показал, что содержание лейцина – 0,43 ммоль/г полимера.

*Твердофазный синтез пептидов (I)–(III).* Для синтеза пейротенцина (I) использовали Boc-Tyr(Cl<sub>2</sub>Bz) и Boc-Arg(Tos) (Serva, ФРГ), в синтезе аналогов (II) и (III) – Boc-Arg(NO<sub>2</sub>) и pGlu (Fluka, Швейцария). Вос-аминокислоты присоединяли к пептидил-полимеру карбодиimidным методом по стандартной программе (№ 3), описанной ранее [12]. Остаток аспарагина вводили в реакцию с пептидил-полимером в виде Boc-Asn-ONp (пятикратный избыток) по программе № 1, представленной в табл. 3. После завершения реакции на каждой стадии синтеза выполнялась программа № 2 – ацетилирование (табл. 4). Boc-Tyr(Cl<sub>2</sub>Bz), Boc-Arg(Tos), Boc-Arg(NO<sub>2</sub>), Boc-Leu·H<sub>2</sub>O и Z-pGlu растворяли в смеси DMF – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 : 4; Boc-Asn-ONp и pGlu – в DMF, остальные Вос-аминокислоты – в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. По окончании синтеза пептидил-полимер извлекали из реактора и сушили в вакуум-экскаваторе.

*Деблокирование и очистка пептидов (I)–(III).* Пептидил-полимер (5 г) обрабатывали в реакторе прибора Сакакибара при 0° С 1–1,5 ч с добавлением 4 мл анизола, а в случае пейротенцина – 0,1 г тирозина, на 25–30 мл безводного фтористого водорода [14]. После удаления HF полимер переносили в делительную воронку с пористым фильтром и краном и промывали этилацетатом и диоксаном. Затем при перемешивании полимер попеременно промывали небольшими порциями 0,2 М уксусной кислоты и диоксана 3–5 раз. Водно-диоксановые фильтры объединяли и лиофилизовали. Полученный сырой продукт паносили на колонку (2,5×100 см), заполненную сефадексом G-25F в 0,2 М ацетатном буфере, отбирали Сакагучи-положительную фракцию без солей, которую затем лиофилизовали и наносили в водном растворе на колонку (2,5×10 см) с SP-

Таблица 3

## Программа твердофазного синтеза методом активированных эфиров (№ 1)

Номер линии	Операция	Используемый реагент	Объем реагента, мл	Время перемешивания, мин
1	Промывка	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3×80	1,5
2	»	25% TFA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80	1,5
3	Деблокирование	25% TFA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80	30
4	Промывка	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3×80	1,5
5	»	CHCl <sub>3</sub>	3×80	1,5
6	Нейтрализация	10% Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3×80	1,5
7(15)	Промывка	CHCl <sub>3</sub>	3×80	1,5
8(16)	»	DMF	3×80	1,5
9(17)	Дозировка Boc-Asn-ONp	Boc-Asn-ONp/DMF	50	—
10(18)	Перенос Boc-Asn-ONp	Boc-Asn-ONp/DMF	50	5
11(19)	Реакция конденсации	—	—	900
12(20)	Промывка	DMF	5×80	1,5
13(21)	»	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3×80	1,5
14	»	5% Et <sub>3</sub> N/CHCl <sub>3</sub>	2×80	1,5
22	»	EtOH	3×80	1,5
23	»	CHCl <sub>3</sub>	3×80	1,5
24	»	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3×80	1,5
25	Переход к 1-й линии программы № 2 (табл. 4)			

Таблица 4

## Программа ацетилирования для твердофазного синтеза (№ 2)

Номер линии	Операция	Используемый реагент	Объем реагента, мл	Время перемешивания, мин
1	Промывка	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3×80	1,5
2	Внесение Ac <sub>2</sub> O	Ac <sub>2</sub> O	10	—
3	Внесение Et <sub>3</sub> N	10% Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	—
4	Разбавление CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	5
5	Ацетилирование	—	—	120
6	Промывка	CHCl <sub>3</sub>	3×80	1,5
7	»	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3×80	1,5
8	Переход к 1-й линии программы № 1 или № 3			

сефадексом в воде. Градиентное элюирование проводили до 0,1 M ацетата аммония. Содержимое основного пика после лиофильной сушки обессоливали на сефадексе G-10 или биогеле P-2. Лиофилизованные пептиды хранили под азотом при 5° С.

Аналогичной очистке подвергались пептиды (IV)–(X) после химической модификации.

*Определение гипотензивной активности.* Влияние синтезированных соединений на артериальное давление изучали по общепринятой методике на крысах-самцах массой 180–200 г, паркотизированных 25% уретаном (0,5 мл/100 г). В эксперименте использовали только тех крыс, артериальное давление которых было в пределах 75–95 мм рт. ст. Исследуемое вещество вводили в виде отдельных инъекций в бедренную вену. Артериальное давление измеряли в общей сонной артерии и регистрировали на зачекченной ленте кимографа, эффект выражали в миллиметрах ртутного столба.

*Определение миотропной активности.* Миотропный эффект соединений (I)–(X) определяли на изолированной подвздошной кишке (ileum) морских свинок массой 350–500 г. Изолированные органы помещали в питательный раствор следующего состава (концентрация, г/л): NaCl – 8,0; KCl – 0,2; CaCl<sub>2</sub> – 0,2; MgCl<sub>2</sub> – 0,1; NaHCO<sub>3</sub> – 1,0; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 0,05; глюко-

за — 1,0; температура 36° С при непрерывной аэрации. Эксперименты проводили в изотоническом режиме по методу регистрации кумулятивных кривых «концентрация — активность» с вычислением параметров внутренней активности ( $\alpha$ ) и сродства к рецептору pD<sub>2</sub> [22]. Результаты обработаны статистически с вычислением стандартной ошибки средней арифметической [23].

Авторы благодарят акад. Ю. А. Овчинникова за интерес к работе и ценные советы и замечания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Carraway R., Leeman S. E. (1973) J. Biol. Chem., 248, 6854–6861.
2. Carraway R., Leeman S. E. (1975) J. Biol. Chem., 250, 1907–1911.
3. Carraway R., Leeman S. E. (1975) J. Biol. Chem., 250, 1912–1918.
4. Nagai K., Frohman L. A. (1976) Life Sciences, 19, 273–280.
5. Makino T., Carraway R., Leeman S., Greep R. O. (1973) Abstract, Soc. Study of Reproduction, 6th Ann. Meeting, Athens, Georgia, p. 26.
6. Carraway R., Leeman S. E. (1976) J. Biol. Chem., 251, 7035–7044.
7. Folkers K., Chang D., Humphries J., Carraway R., Leeman S. E., Bowers C. Y. (1976) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 73, 3833–3837.
8. Lazarus L. H., Perrin M. H., Brown M. R., Rivier J. E. (1977) J. Biol. Chem., 252, 7180–7183.
9. Yajima H., Kitagawa K., Segawa T., Nakano M., Kataoka K. (1975) Chem. Pharm. Bull., 23, 3299–3300.
10. Segawa T., Hosokawa M., Kitagawa K., Yajima H. (1977) J. Pharm. and Pharmacol., 29, 57–58.
11. Стюарт Дж., Янг Дж. (1971) Твердофазный синтез пептидов, «Мир», М.
12. Баев В. В., Мирошников А. И., Бакалкин Г. Я., Комиссарова Е. Н., Исаченков В. А. (1978) Биоорганическая химия, 4, 489–499.
13. Чипенс Г. И., Паварс А. П., Напсуевич О. С., Романовский П. Я., Вегнер Р. Е., Ауна Э. П., Клуша В. Е. (1972) в сб.: Современные вопросы эндокринологии (Юдаев Н. А., ред.), вып. 4, с. 64–81.
14. Sakakibara S. (1971) in: Chemistry and Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins (Weinstein B., ed), vol. 1, pp. 51–85.
15. Riordan J. F., Sokolovsky M., Vallee B. L. (1967) Biochemistry, 6, 358–361.
16. Kenner R. A., Neurath H. (1971) Biochemistry, 10, 551–557.
17. Riordan J. F., Vallee B. L. (1963) Biochemistry, 2, 1460–1466.
18. Riordan J. F., Wacker W. E. C., Vallee B. L. (1965) Biochemistry, 4, 1758–1763.
19. Milhausen M., Levy H. R. (1975) Eur. J. Biochem., 50, 453–461.
20. Andreo C. S., Vallejos R. H. (1977) FEBS Lett., 78, 207–210.
21. Patty L., Smith E. L. (1975) J. Biol. Chem., 250, 557–564.
22. Rossum L. M. van (1963) Arch. Intern. Pharmacodyn., 143, 299–330.
23. Белепький М. Л. (1959) Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, с. 17–18, изд. АН ЛатвССР, Рига.

Поступила в редакцию  
2.X.1979

#### SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEUROTENSIN AND ITS ANALOGS

BAYEV V. V., MIROSHNIKOV A. I., KLUSA V. E., MISINA I. P.

M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow; Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR, Riga

Using solid-phase approach, neurotensin and its Phe<sup>3,11</sup>- and D-Phe<sup>3,11</sup>-analogs have been synthesized. Seven new analogs have been obtained by modification of Tyr, Lys or Arg residues in neurotensin. For all the above compounds hypotensive and contractile activities have been assayed. The role of some amino acid residues for manifestation of biological activity has been elucidated.