БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
том 3 * № 6 * 1977

ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547.962

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ БРАДИКИНИНА, СОДЕРЖАЩИХ ФОТОАКТИВНЫЕ ГРУППЫ

Титов М. И., Азьмуко А. А.

Всесоюзный кардиологический научный центр, Москва;
Ленинградский государственный университет им. А. А. Жданова

Введение в состав биологически активных пептидов фотоаффинных группировок [1] позволяет с помощью фотолитических процессов ковалентно связывать такие пептиды с протеинами, к которым они имеют специфическое обратимое сродство, что, таким образом, значительно расширяет возможности изучения химических механизмов пептид-субстратного, и в частности гормон-рецепторного, взаимодействий. Нами синтезирован ряд аналогов брадикинина, содержащих в своем составе «фотометку». Для фотомаркировки был выбран *п*-нитрофенилаланин — Phe (NO_2) [2].

Синтез аналогов брадикинина был проведен методом последовательного наращивания пептидной цепи по одной аминокислоте с помощью *п*-нитрофениловых эфиров карбобензоксиаминокислот, исходя из незащищенного С-концевого аргинина [3, 4]. Карбобензоксигруппу в ходе синтеза отщепляли действием бромистого водорода в трифторуксусной кислоте, свободные пептиды получали обработкой соответствующих бромгидратов ионообменной смолой IRA-410 в OH^--форме.

По аналогичной схеме был синтезирован также и сам брадикинин. N-Концевой остаток аргинина вводился с помощью *п*-нитрофенилового эфира трикарбобензоксиаргинина. Удаление трех карбобензоксигрупп в случае брадикинина проводилось каталитическим гидрогенолизом, при синтезе аналогов брадикинина на этой стадии использовали бромистый водород в трифторуксусной кислоте с последующей щелочной обработкой. Таким образом, были синтезированы следующие аналоги: [8-*п*-нитрофенилаланин]-брадикинин, [5-*п*-нитрофенилаланин]-брадикинин, [5-*п*-нитрофенилаланин, 8-*п*-нитрофенилаланин]-брадикинин, [5-*п*-нитрофенилаланин]-глицил-брадикинин, [8-*п*-нитрофенилаланин]-глицил-брадикинин, [5-*п*-нитрофенилаланин, 8-*п*-нитрофенилаланин]-глицил-брадикинин.

Биологическая активность брадикинина и его аналогов тестировалась по их способности вызывать сокращение изолированного рога матки крысы [5]. Определение биологической активности проведено Г. А. Попковой и М. В. Астаповой в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР.

Сокращения: Phe(NO_2) — *п*-нитрофенилаланин; ДМФА — диметилформамид.

Выходы и константы полученных соединений

Соединение	$[\alpha]_D^{20}$ (с 1, ДМФА)	Выход, %
Брадикинин	−79,2 *	
	−41,9	74
[Phe(NO_2)^8]-брадикинин	−50,3	21
[Phe(NO_2)^5]-брадикинин	−51,5	67
[Phe(NO_2)^{5,8}]-брадикинин	−48,1	63
[Phe(NO_2)^5]-Gly-брадикинин	−51,0	16
[Phe(NO_2)^8]-Gly-брадикинин	−49,5	49
[Phe(NO_2)^{5,8}]-Gly-брадикинин	−46,9	50
Z-Phe-Arg-OH	−11,2	96
Z-Pro-Phe-Arg-OH	−32,7	96
Z-Ser(Bu^t)Pro-Phe-Arg-OH	−32,2	78
Z-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH	−36,3	81
Z-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH	30,1	81
Z-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH	−36,5	85
Z-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH	−47,7	80
Z-Phe(NO_2)-Arg-OH	−9,9	98
Z-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−14,2	98
Z-Ser(Bu^t)-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−10,2	74
Z-Phe-Ser-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−37,0	72
Z-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-(NO_2)-Arg-OH	−26,1	73
Z-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−30,5	90
Z-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−34,2	85
Z-Phe(NO_2)-Ser-Pro-Phe-Arg-OH	−39,6	98
Z-Gly-Phe(NO_2)-Ser-Pro-Phe-Arg-OH	−22,7	98
Z-Pro-Gly-Phe(NO_2)-Ser-Pro-Phe-Arg-OH	−39,2	~100
Z-Pro-Pro-Gly-Phe(NO_2)-Ser-Pro-Phe-Arg-OH	−49,0	~100
Z-Phe(NO_2)-Ser-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−23,9	~100
Z-Gly-Phe(NO_2)-Ser-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−19,5	96
Z-Pro-Gly-Phe(NO_2)-Ser-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−34,0	86
Z-Pro-Pro-Gly-Phe(NO_2)-Ser-Pro-Phe(NO_2)-Arg-OH	−30,6	83

* с 1, 1 н. AcOH.

Все синтезированные аналоги обладали полной биологической активностью, присущей природному гормону, что при одновременном присутствии в их составе «фотометки» позволяет использовать эти аналоги для выявления и последующего изучения брадикининовых рецепторов.

Выходы и константы всех полученных соединений даны в таблице. Данные элементного и аминокислотного анализов соединений, приведенных в ней, соответствовали вычисленным значениям. Элементный анализ осуществляли на автоматическом C,H,N-анализаторе Hewlett-Packard (США), аминокислотный анализ — на аминокислотном анализаторе ААА-881 (ЧССР).

ЛИТЕРАТУРА

1. Galardy R. E., Craig L. C., Jamieson J. D., Printz M. P. (1974) J. Biol. Chem., **249**, 3510—3518.
2. Escher E., Schwyzer R. (1974) FEBS Lett., **46**, 347—350.
3. Вировец С. И., Мартынов В. Ф., Титов М. И. (1968) Ж. общ. химии, **38**, 2337.
4. Филатова М. П., Крит Н. А., Сучкова Г. С., Равдель Г. А., Иванов Р. Т. (1975) Биоорган. химия, **1**, 437—446.
5. Попкова Г. А., Астапова М. В., Лисункин Ю. И., Равдель Г. А., Крит Н. А. (1976) Биоорган. химия, **2**, 1606—1612.

Поступило в редакцию
25.I.1977

SYNTHESIS OF BRADYKININ ANALOGS CONTAINING PHOTOAFFINITY LABELS

TITOV M. I., AZ'MUKO A. A.

All-Union Cardiology Center, Moscow; A. A. Zhdanov State University, Leningrad

Bradykinin and its analogs comprising the photoaffinity labels have been synthesized via stepwise acylation of free arginine: [8-*p*-nitro-phenylalanine]-bradykinin, [5-*p*-nitro-phenylalanine]-bradykinin, [5-*p*-nitro-phenylalanine, 8-*p*-nitro-phenylalanine]-bradykinin, [8-*p*-nitro-phenylalanine]-glycyl-bradykinin, [5-*p*-nitro-phenylalanine]-glycyl-bradykinin, [5-*p*-nitro-phenylalanine, 8-*p*-nitro-phenylalanine]-glycyl-bradykinin. The prepared peptides were assayed for biological activity.