



УДК 577.17+547.962.07

ПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

Вёлтер В., Клинглер В.

Институт химии Тюбингенского Университета, Тюбинген, ФРГ

Приведены литературные данные по выделению, структуре и физиологии трех наиболее изученных гормонов гипоталамуса: тиролиберина (TRH), люлиберина (LH-RH) и соматостатина (СН-ИН), а также схемы их сплитза.

В процессе филогенеза гормоны и нервные клетки возникают одновременно. В филогенезе гормоны образовывались вначале нервными клетками, эндокринные железы эволюционно возникли значительно позже. В 1937 г. Хинси [1] впервые предположил, что в гипоталамусе также образуются нейросекреторные продукты, которые регулируют освобождение гормонов передней доли гипофиза. После этого многие лаборатории начали поиски этих факторов гипоталамуса. В 1955 г. Гиллемин впервые [2] смог показать, что выделение адренотропного гормона можно регулировать с помощью гипоталамического экстракта. В 1964 г. Гиллемин [3] указал на то, что определенная фракция экстракта гипоталамуса стимулирует также освобождение тиротропина гипофизом. В настоящее время на основе многочисленных физиологических и фармакологических данных можно считать, что в гипоталамусе образуются по крайней мере 10 гормонов [4—11], семь из которых обладают стимулирующей и три тормозящей функцией. Эти гормоны представлены в табл. 1 и на рис. 1.

По структуре и механизму действия из всех гормонов гипоталамуса лучше всего изучены тиролиберин, люлиберин и соматостатин. Поэтому в дальнейшем эти три пептидных гормона будут рассмотрены подробнее.

ТИРОЛИБЕРИН

Выделение и структура

В результате работы, проводившейся в течение ряда лет, двум группам исследователей в 1969 г. удалось получить чистый тиролиберин: группа Шалли [27] выделила гормон из гипоталамуса свиньи, группа Гиллемина [28, 29] — из гипоталамуса овцы.

Выделив из 1,6 кг гипоталамуса 2,8 мг препарата, Гиллемин [30] показал, что препарат обладает биологической активностью даже в дозе 1 нг.

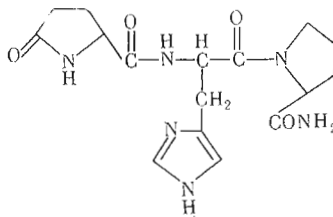
Использованы следующие нестандартные сокращения: Glu — пироглутаминовая кислота, DCC — дициклогексилкарбодимид, Dnp — динитрофенил-, Ter — трихлорфенил-, Pcr — пентахлорфенил-, Np — *n*-нитрофенил-, Mbh — 4,4'-диметоксибензгидрил-, Abu — 2-аминомасляная кислота, NOBt — оксибензтриазол, Sar — саркозин, Trt — тритил-, Ddz — α,α -диметил-3,5-диметоксибензилкарбонил-, MCA — метод смешанных ангидридов. Все аминокислоты, кроме случаев, указанных особо, — *L*-конфигурации.

Гормоны гипоталамуса со стимулирующим или тормозящим действием

Гормон	Литература	Рекомендуемое название *
Рилизинг-гормон кортикотропина (CRH)	[12]	Кортиколиберин
Рилизинг-гормон фолликулостимулирующего гормона (FSH-RH)	[26]	Фоллиберин
Рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (LH-RH)	[13, 14]	Люлиберин
Рилизинг-гормон меланотропина (MRH)	[15]	Меланолиберин
Рилизинг-гормон пролактина (PRH)	[17]	Пролактолиберин
Рилизинг-гормон тиротропина (TRH)	[16, 18]	Тиролиберин
Рилизинг-гормон соматотропина (ростового гормона) (GH-RH)	[19—21]	Соматолиберин
Рилизинг-ингибирующий гормон меланотропина (MR-IH)	[22—24]	Меланостатин
Рилизинг-ингибирующий гормон пролактина (PIH)	[25]	Пролактостатин
Рилизинг-ингибирующий гормон соматотропина (ростового гормона) (GH-IH)	[25]	Соматостатин

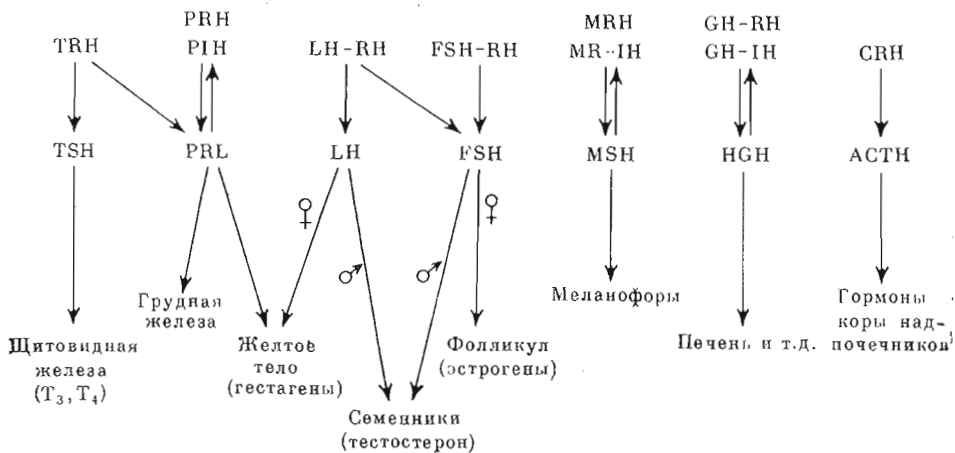
* См. Рекомендации (1974 г.) комиссии IUPAC — IUB по номенклатуре пептидных гормонов (см. Eur. J. Biochem., 55, 485—486 (1975), перевод: Биоорган. химия, 2, 129—132 (1976)).

При различных вариантах тонкослойной хроматографии и электрофореза удалось обнаружить только одну полосу, проявляющую положительную реакцию на реактив Паули и хлортолудин. Гидролиз этого вещества 6 н. HCl показал наличие аминокислот — гистидина, пролина и глутаминовой кислоты в соотношении 1 : 1 : 1. Строение выделенного олигопептида [31], как и его полностью метилированного производного [32], выяснялось с помощью масс-спектрометрии, а также сравнением с шестью возможными трипептидами, синтезированными для этих целей. Продукт ацетилирования Glu-His-Pro показывал незначительную тиротропную активность. Оказалось, что в условиях ацетилирования образовался также трипептид <Glu-His-Pro. Этот трипептид, этерифицированный diazometаном, при последующем аммонолизе эфира приводил к образованию амида пептида, активность которого была идентична активности выделенного вещества:



Физиология

Стимулы к выработке и выделению тиролиберина поступают, вероятно, из терморегулятивной зоны мозга. После регулируемого нейромедиатором [34] образования в гипоталамусе [33] гормон переносится [35, 36] к инфундибулярному тракту, где он попадает в сосуды *Eminentia mediana*. Оттуда через портальную систему сосудов [35] он переносится в гипофиз. После открытия гормона сначала предполагали, что его действие является специфичным по отношению к тиротропину (TSH) [37]. Однако позже выяснилось, что при участии тиролиберина аденогипофизом секретируются также определенные количества пролактина [38], а также адренокортикотропного [39] и ростового [40] гормонов. Выделение тиротропина и пролактина может стимулироваться при возбуждении рецепторов тиротроп-



Важнейшие пути действия гормонов гипоталамуса

ных или же маммотропных клеток гипофиза; освобождение же адренокортикотропного и ростового гормонов, по-видимому, является неспецифическим.

Синтез тиролиберина

В связи с выяснением структуры тиролиберина был синтезирован пептид с последовательностью *L-Glu-L-His-L-Pro*. Его превращали в метиловый эфир обработкой HCl/MeOH и далее в амид трипептида.

Этим способом был получен первый синтетический образец тиролиберина [5] (схема 1).

Метод синтеза пептидов по Меррифилду очень быстрый, в особенности в автоматическом варианте. Однако при получении пептидов, применяемых в медицине, он недостаточно эффективен. Продукт реакции постоянно загрязнен ошибочными последовательностями, от которых даже с помощью современной хроматографической техники разделения желаемый пептид не удается отделить [42—45].

Первые попытки твердофазного синтеза тиролиберина описаны Флоуретом [46]. В его схеме в качестве исходного материала использовался Вос-пролил-полимер; Вос-гистидин и пироглутаминовая кислота присоединялись к производному полимера дициклогексилкарбодиимидным методом (схема 2). В дальнейшем твердофазный синтез тиролиберина описали Ривалли и Милхауд [47]. На схемах 3 и 4 представлены отдельные этапы этих синтезов. Другой вариант твердофазного синтеза тиролиберина предложил Берман и др. [48]. Эти авторы присоединяли Вос-пролин к хлорметилированному сополимеру полистирола с дивинилбензолом и после отщепления Вос-группы к пролил-полимеру дициклогексилкарбодиимидным методом присоединялся Вос-His(Bzl)-ОН. Синтез завершался использованием активированного эфира: с дипептидилполимером реагировал 2, 4, 5-трихлорфениловый эфир пироглутаминовой кислоты (см. схему 5) [48].

Начиная с 1970 г. описан целый ряд синтезов тиролиберина классическими методами. На схеме 6 приведен синтез по Флоурету [46]. Исходными веществами для получения гормона были производные *L*-аминокислот: пролин, Вос-гистидин и пентахлорфениловый эфир пироглутаминовой кислоты. Один из первых классических синтезов тиролиберина проведен с использованием азидного метода, предложенного Курциусом [49]. Из метилового эфира *L*-пироглутамила-*L*-гистидина с помощью гидразингидрата получали гидразид дипептида. Взаимодействие соответствующего азида с пролиламидом приводило к образованию тиротропина [50] (схема 7).

При получении амида трипептида Gln-His-Pro-NH₂ в качестве методов образования пептидной связи Инуя и др. [51] использовали как азидный метод, так и метод активированных эфиров. При нагревании амида трипеп-

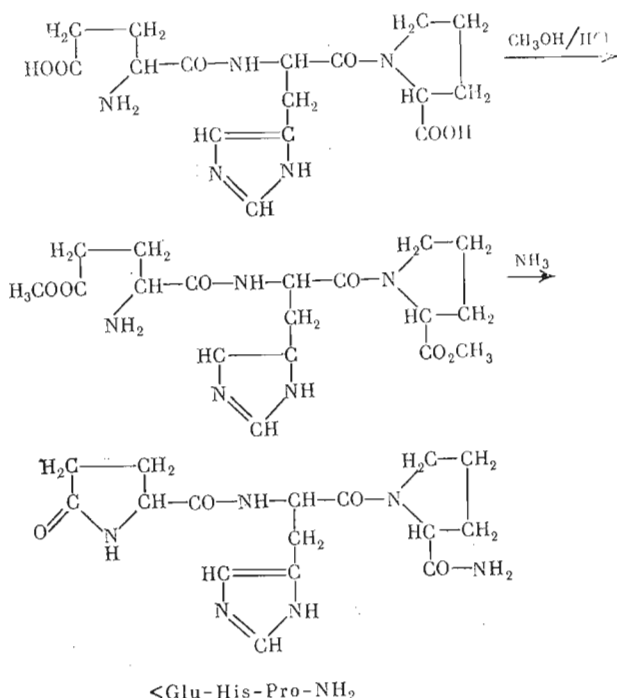
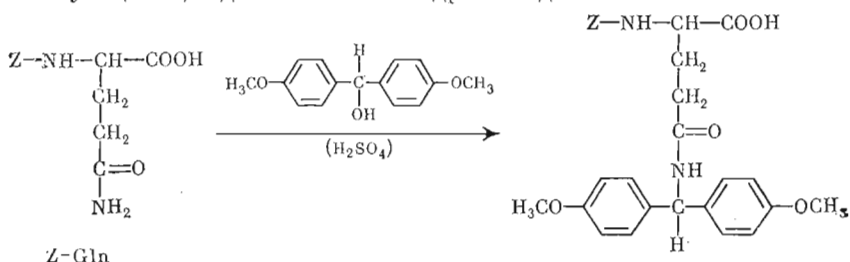


Схема 1. Синтез (Glu-His-Pro-NH₂(THR) из Glu-His-Pro [5]

тида в уксусной кислоте был получен тиролиберин. В этих условиях остаток глутамина циклизуется в пироглутаминовую кислоту (схема 8).

В синтезе тиролиберина Кёниг и Гейгер использовали 4,4'-диметоксибензгидрильную защитную группу, которая только недавно введена в пептидную химию в качестве амидозащитной группировки [52]. Так, например, 4,4'-диметоксибензгидрил реагирует с защищенными аминокислотами — бензилоксикарбонилглутамином или бензилоксикарбониласпарагином в присутствии кислотного катализатора, что приводит к образованию соответствующих 4,4'-диметоксибензгидриламидов:



Открытие Кёнига и Гейгера [53] оказалось очень знаменательным для получения пироглутамилсодержащих пептидов. Производные 4,4'-диметоксибензгидрил-*L*-глутамина в кипящей трифторуксусной кислоте могут быть превращены в производные пироглутаминовой кислоты. На основе этих данных был осуществлен ряд синтезов TRH (схемы 9–12).

Так как тиролиберин не может быть очищен перекристаллизацией, Кёниг и Гейгер [53] осуществили синтез *N*-бензилоксикарбонилпроизводного трипептида, который хорошо очищается. Из этого производного тиролиберин можно получить с количественным выходом после удаления защитных групп (схема 13).

Бензилоксикарбонил-*L*-пироглутамил-*L*-гистидил-*L*-пролинамид, промежуточный продукт в синтезе тиролиберина по Курату и Томасу [54].

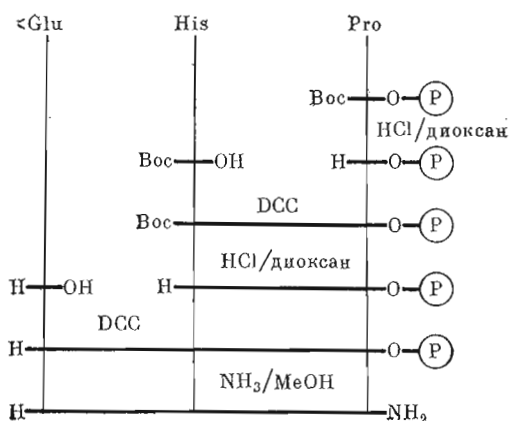
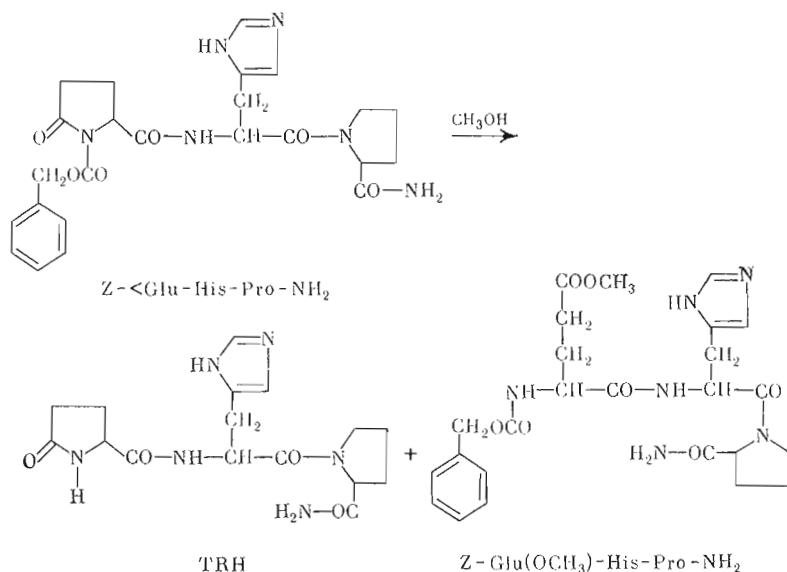


Схема 2. Твердофазный синтез тирозилиберина по Флоурету [46]. P – полимер

нельзя перекристаллизовывать из метанолсодержащих растворов, так как при этом образуется продукт с расщепленным остатком глутаминовой кислоты.



Взаимосвязь между структурой и активностью аналогов тирозилиберина

За прошедшие 3 года получено большое число различных аналогов тирозилиберина и исследована их способность вызывать освобождение тиротропина. Группа Чанга синтезировала свыше 20 аналогов тирозилиберина [55]. В качестве исходного соединения в синтезе использован *L*-пироглутамил-*L*-бензилгистидин, полученный по схеме 14. Для изучения структурно-функциональных характеристик аналогов изучения тирозилиберина Гиллессен и сотр. получили следующие 10 модельных трипептидов:

- | | |
|--|--|
| His-Glu-Pro-OH | Pro-His-Glu-OH |
| Pro-Glu-His-OH | Glu-Pro-His-OH |
| His-Glu(Pro)-OH | Glu-His-Pro-OH |
| $\leftarrow\text{Glu-His-Pro-OH}$ | Ac-Glu-His-Pro-OH |
| His-Pro-Glu-OH | $\leftarrow\text{Glu-His-Pro-NH}_2$ |

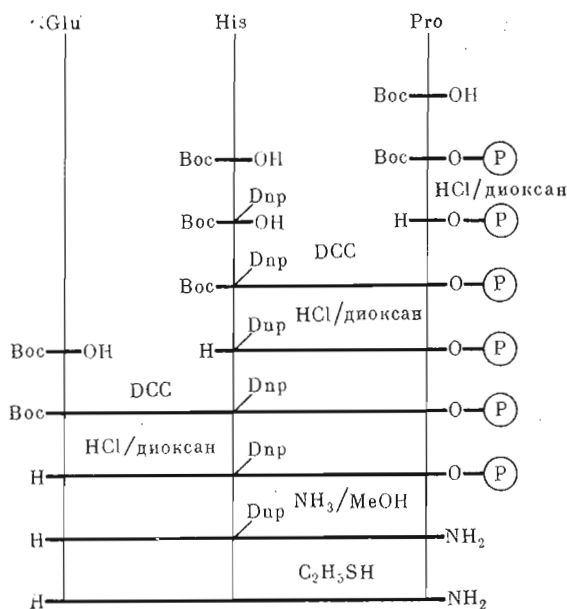


Схема 3. Синтез тиролиберина твердофазным методом по Ривалли и Милхауду [47]

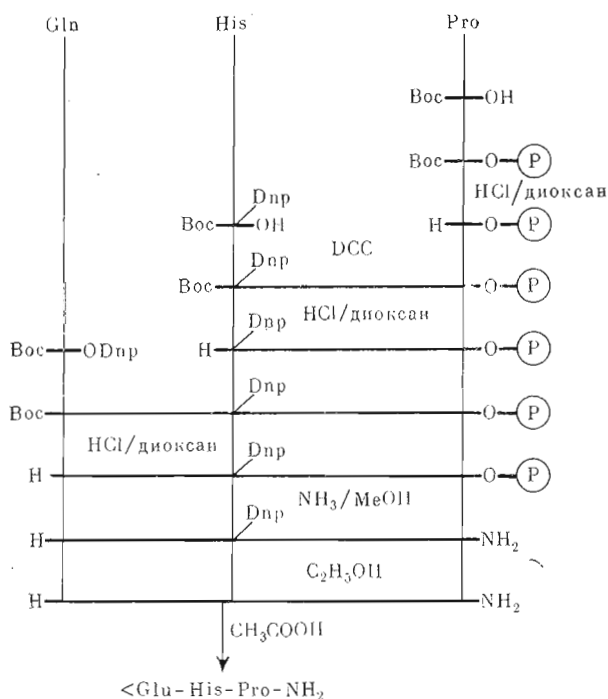


Схема 4. Синтез тиролиберина твердофазным методом по Ривалли и Милхауду [47]

При синтезе Pro-His-Glu-OH исходили из Z-Pro-His-OMe. Из эфира дипептида через гидразид был получен азид, который конденсировали с Glu(OBzl)-OBzl. Защитные группы трипептида удаляли гидрированием (см. схему 15) [50].

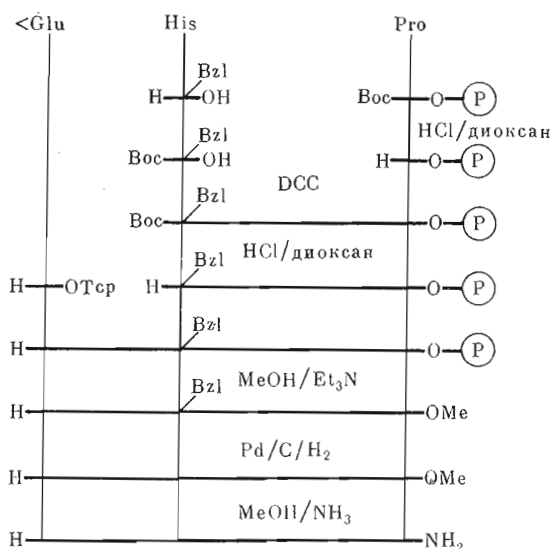


Схема 5. Твердофазный синтез тиролиберина по Берману и др. [48]

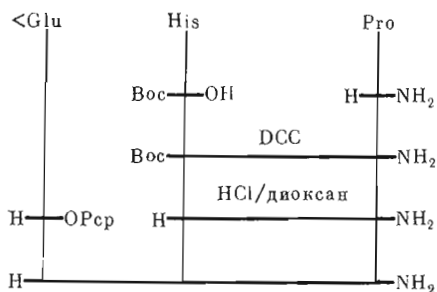


Схема 6. Синтез тиролиберина по Флюорету [46]

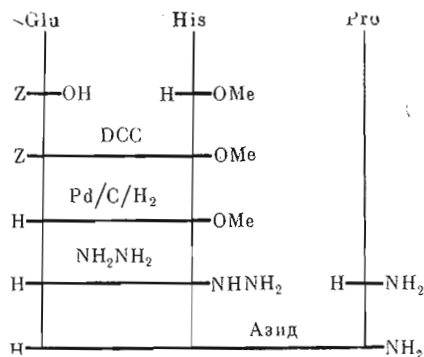


Схема 7. Синтез тиролиберина по Гиллессу и др. [50]

Позднее были описаны классические синтезы двух производных тиролиберина, в которых остаток гистидина заменен на фенилаланин [56] или О-метилтирозин [57] (см. схемы 16 и 17).

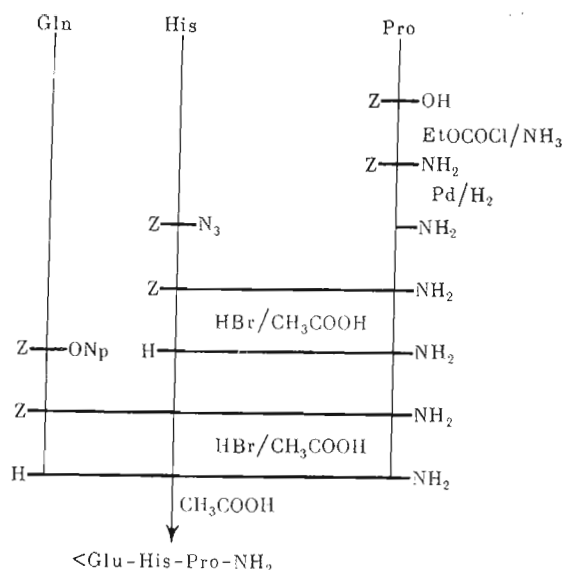
Эти же группы исследователей осуществили получение классическими способами двух производных тиролиберина: $\text{Pyr-D-His-Pro-NH}_2$ и $\text{<Glu-His-Pro-NHCH}_3$, пути синтеза которых приведены на схемах 18 и 19.

В табл. 2 представлен ряд пептидов и их производных, которые обладают тиролибериноподобным действием.

ЛЮЛИБЕРИН

Выделение и структура

Группам Шалли [71] и Гиллемина [72] удалось выделить из гипоталамусов свиньи и овцы второй из наиболее изученных к настоящему времени гормонов гипоталамуса. Для аминокислотного анализа он был гидроли-



С х е м а 8. Синтез тиролиберина по Инуя и др. [51]

зован 6 н. HCl, триптофан определяли после щелочного гидролиза. Гормон состоит из следующих аминокислот: Trp(1), His(1), Arg(1), Ser(1), Glu(1), Pro(1), Gly(2), Leu(1), Tyr(1). Так как пептид не реагирует с дансилхлоридом и его масс-спектр характеризуется пиками при m/e 111, 1181 и 112, 1248, предположили, что N-терминальным является остаток пироглутаминовой кислоты [13].

Пептид был подвергнут расщеплению химотрипсином и термолизином, химотрипсин расщепляет связи Trp — Ser и Tyr — Gly; термолизин — His — Trp-, Ser — Tyr- и Gly — Leu-связи. Прямая деградация по Эдману привела к полному установлению последовательности гормона [13]: <Gly-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂.






Физиология

После открытия декапептида многочисленные исследования показали, что этот гормон гипоталамуса стимулирует выделение из гипофиза как лютеинизирующего, так и фолликулостимулирующего гормонов. Поэтому сначала его обозначали как FSH-LH-рилизинг-гормон. Лишь недавно группе Фолкера удалось доказать, что фоллиберин (FSH-RH) представляет собой специальный гормон, не вызывающий освобождения лютеинизирующего гормона [26]. Более детально физиологическое действие гормона до сих пор изучено мало. Так, Джохансон и сотр. [73] доказали, что синтез люлиберина происходит в митохондриях. Сакакура и сотр. [76] смогли показать, что глюкокортикоиды тормозят секрецию лютеинизирующего гормона, индуцированную люлиберинном. Механизм этого явления еще неизвестен.

Синтез люлиберина

Начиная с 1974 г. опубликован ряд общих синтезов. В первых классических синтезах люлиберина образование всех пептидных связей, кроме связи Tyr — Gly, проводили по методу DCC/NOBt [74]. Наибольшие выходы при получении замещенного пентапептида получены при азидной конденсации Z-Trp-Ser-Tyr-N₃ с H-Gly-Leu-OBu^t. Используемый для синтеза ди-

Активность аналогов тиролиберина (% к активности TRH)

Соединение	Активность, %	Литература
Pro-His-Pro-NH ₂	0,01	[60, 61]
<Glu-Arg-Pro-NH ₂	0,05	[60]
<Glu-His(τMe)-OMe	0,01	[62]
<Glu-His(τMe)-OMe	0,0025	[63]
<Glu-His(πMe)-OMe	0,1	[62]
<Glu-His(πMe)-OMe	0,02	[63]
<Glu-His(τMe)-Pro-NH ₂	0,1	[62]
<Glu-His(τMe)-Pro-NH ₂	0,04	[63]
<Glu-His(τMe)-Pro-NH ₂	0,04	[60]
<Glu-His(πMe)-Pro-NH ₂	800	[62]
<Glu-His(πMe)-Pro-NH ₂	800	[63]
<Glu-His(πMe)-Pro-NH ₂	800	[60]
<Glu-His-OMe	0,001	[62]
<Glu-His-OMe	0,0005	[63]
<Glu-His-Abu-NH ₂	0,09	[55]
<Glu-His-Ala-NH ₂	0,09	[55]
<Glu-His-Gly-NH ₂	0,02	[60, 61]
<Glu-His-Sar-NH ₂	0,32	[60, 61]
$\Delta \text{Glu-Hi-N} \begin{array}{c} \square \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-NH}_2 \end{array}$	1,6	[60, 61]
<Glu-His-Leu-NH ₂	0,09	[55]
<Glu-His-Leu-NH ₂	0,04	[60, 61]
<Glu-D-His-Pro-NH ₂	2-3	[64]
<Glu-D-His-Pro-NH ₂	30	[58]
D<Glu-His-Pro-NH ₂	0,1	[64]
<Glu-His-D-Pro-NH ₂	0,1	[64]
<Glu-His-Pro-OH	0,02	[60]
<Glu-His-Pro-OH	Слабая	[50]
<Glu-His-Pro-OH	»	[65]
<Glu-His-Pro-OH	0,02	[61]
<Glu-His-Pro-OMe	10	[60]
<Glu-His-Pro-OMe	9	[55]
<Glu-His-Pro-OMe	Сильно активен	[65]
<Glu-His-Pro-OMe	10	[61]
<Glu(Me)-His-Pro-NH ₂	1,7	[60, 61]
<Glu-His-Pro-NH-NH ₂	14	[60, 61]
<Glu-His-Pro-NH-Me	9	[55]
<Glu-His-Pro-NH-Et	14	[60, 61]
<Glu-His-Pro-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH	16	[60, 61]
<Glu-His-Pro-N(Me) ₂	0,5	[60, 61]
<Glu-His-Pro-N(Et) ₂	0,05	[60, 61]
<Glu-His-Pro-N 	0,2	[60]
<Glu-His-Pro-N 	0,6	[61]
<Glu-His-Pro-NH 	16	[61]
<Glu-His-N 	Не определялась	[53]
<Glu-His-N 	0,3	[61]

Соединение	Активность, %	Литература
$\langle \text{Glu-His-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \end{array} \rangle$	0,04	[61]
$\langle \text{Glu-His-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_5\text{H}_8\text{O} \end{array} \text{CH}_2\text{OH} \rangle$	1,2	[60, 61]
$\langle \text{Glu-His-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_5\text{H}_8\text{O} \end{array} \text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 \rangle$	0,14	[60, 61]
$\langle \text{Glu-His-Pro-Ala-NH}_2 \rangle$	0,5	[60, 61]
$\langle \text{Glu-His-Pro-Gly-NH}_2 \rangle$	35	[60, 61]
$\langle \text{Glu-His-Val-NH}_2 \rangle$	0,18	[55]
$\langle \text{Glu-His-Trp-NH}_2 \rangle$	0,02	[60, 61]
$\langle \text{Glu-Lys-Pro-NH}_2 \rangle$	0,1	[62]
$\langle \text{Glu-Lys-Pro-NH}_2 \rangle$	0,02	[60]
$\langle \text{Glu-Met-Pro-NH}_2 \rangle$	1	[60]
$\langle \text{Glu-Met-Pro-NH}_2 \rangle$	1	[62]
$\langle \text{Glu-Orn-Pro-NH}_2 \rangle$	0,02	[60]
$\langle \text{Glu-Orn-Pro-NH}_2 \rangle$	0,1	[62]
$\langle \text{Glu-Phe-Pro-NH}_2 \rangle$	10	[60]
$\langle \text{Glu-Phe-Pro-NH}_2 \rangle$	10	[67]
$\langle \text{Glu-Phe-Pro-NH}_2 \rangle$	10	[56]
$\langle \text{Glu-}\beta\text{-(3-пиразолил)аланил-Pro-NH}_2 \rangle$	5	[68]
$\langle \text{Glu-}\beta\text{-(3-пиразолил)аланил-Pro-NH}_2 \rangle$	2,6	[69, 70]
$\langle \text{Glu-Tyr-Pro-NH}_2 \rangle$	0,1	[62]
$\langle \text{Glu-Tyr-Pro-NH}_2 \rangle$	0,08	[60]
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \text{---} \text{His-Pro-NH}_2 \\ \diagup \diagdown \\ \text{C}_5\text{H}_8\text{O} \end{array}$	<0,01	[60, 61]
$(D,L) \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \text{---} \text{His-Pro-NH}_2 \\ \diagup \diagdown \\ \text{C}_4\text{H}_6\text{O} \end{array}$	0,01	[60, 61]
$(D,L) \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \text{---} \text{His-Pro-NH}_2 \\ \diagup \diagdown \\ \text{C}_4\text{H}_6\text{S} \end{array}$	0,2	[60, 62]

пептид $\langle \text{Glu-His-OH} \rangle$ получали из защищенного глутаминсодержащего пептида Z-Gln(Mbh)-His-OH кипячением его с трифторуксусной кислотой; при этом защитные группы отщеплялись и проходила циклизация в пироглутаминовую кислоту (см. схему 20).

На схеме 22 представлен другой путь синтеза люлиберина.

СОМАТОСТАТИН

Выделение и структура

Уже давно предполагали, что гипоталамус выделяет фактор, который тормозит освобождение гормона роста. Группе Гиллемина и сотр. [77, 78] удалось выделить так называемый соматостатин и установить его структуру.

Для его выделения гипоталамусы от 0,5 млн. овец (2 кг) экстрагировали смесью растворителей: этанол — хлороформ — уксусная кислота — вода (810 : 100 : 5 : 90). Экстракт обрабатывали смесью 0,1% уксусная кислота — *n*-бутанол — пиридин (11 : 5 : 3) и затем вещество органической фазы

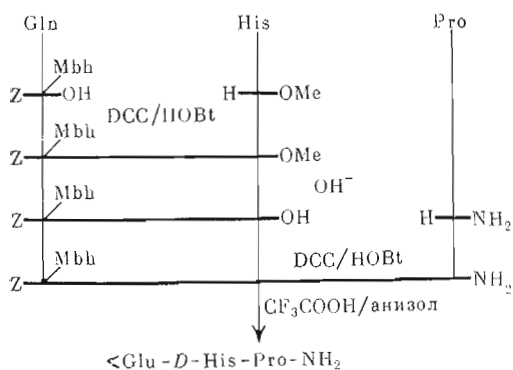


Схема 9. Синтез тирозилглицерина по Кёнигу и Гейгеру [53]

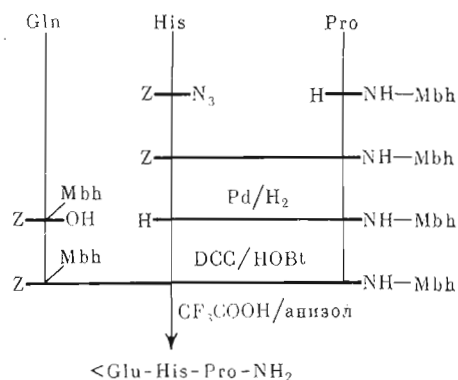


Схема 10. Синтез тирозилглицерина по Кёнигу и Гейгеру [53]

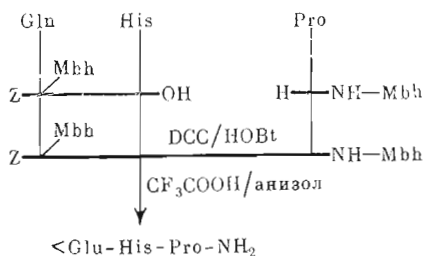


Схема 11. Синтез тирозилглицерина по Кёнигу и Гейгеру [53]

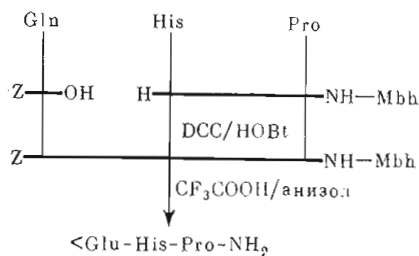


Схема 12. Синтез тирозилглицерина по Кёнигу и Гейгеру [53]

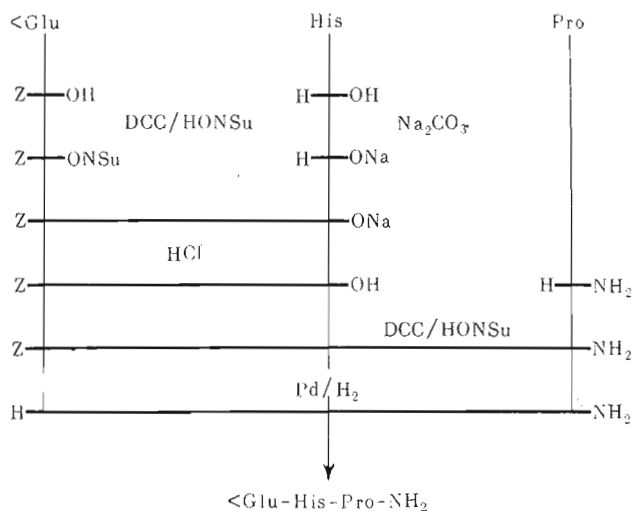


Схема 13. Синтез тирозилглицерина по Курату и Томасу [54]

растворяли в системе растворителей *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4 : 1 : 5). Водная фаза последней содержала соматостатин, который отделяли от тирозилглицерина ионообменной хроматографией на карбоксиметилцеллюлозе. Фракцию, обогащенную соматостатином, очищали гель-фильтрацией (сефадекс G-25, 0,5 М уксусная кислота) и, наконец, распределительной хроматографией на сефадексе G-25 в системе *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4 : 1 : 5). В конечном результате получено 8,5 мг вещества, содержащего по весу 75% аминокислот.

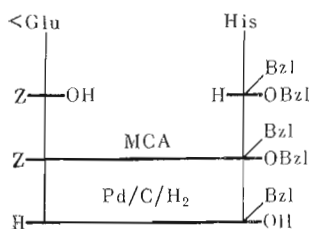


Схема 14. Синтез *L*-пиро-
глутамия - *L*-бензилглутината
по Чангу [55]

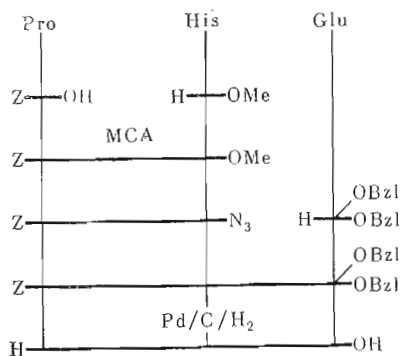


Схема 15. Синтез Pro-His-Glu-OH
по Гиллессену [50]

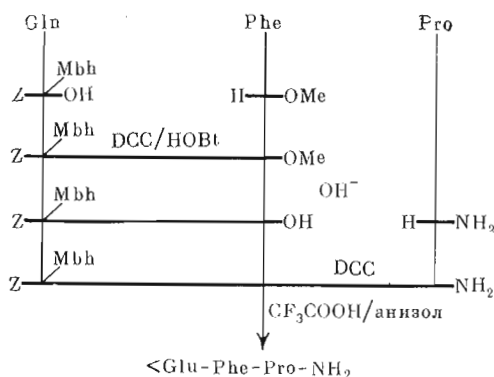


Схема 16. Синтез [Phe²]тиролизберина по
Цеху и сотр. [56]

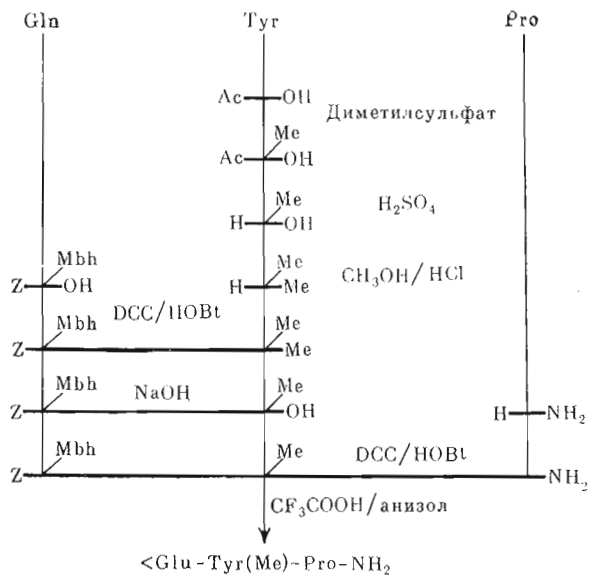


Схема 17. Синтез Phe-Tyr(Me)-Pro-NH₂ по Вольтеру
и Норну [57]

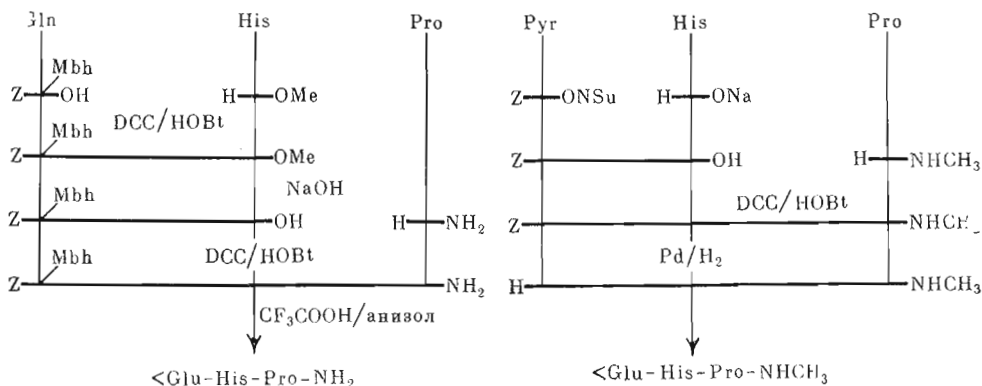


Схема 18. Синтез $\langle \text{Glu-D-His-Pro-NH}_2 \rangle$ по Вольтеру и сотр. [58]

Схема 19. Синтез $\langle \text{Glu-His-Pro-NHCH}_3 \rangle$ по Вольтеру и сотр. [59]

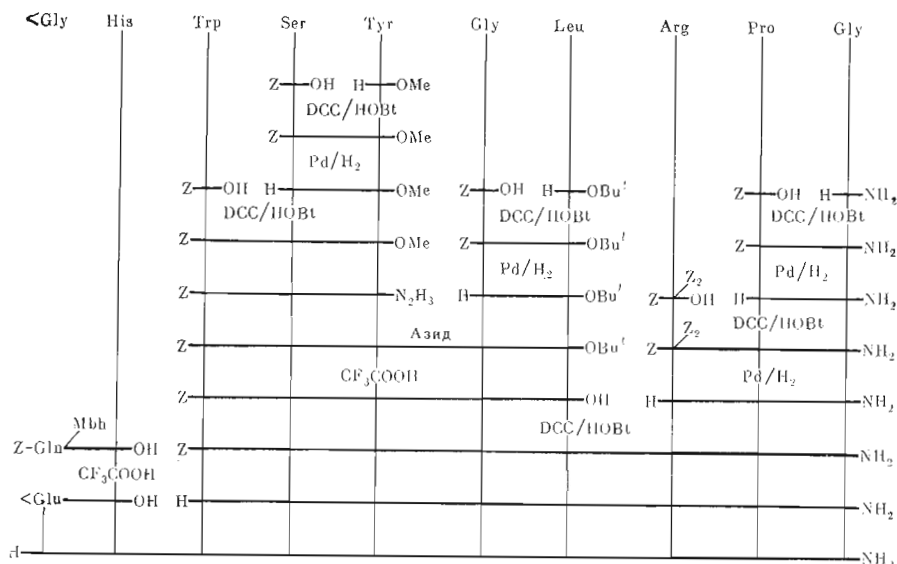
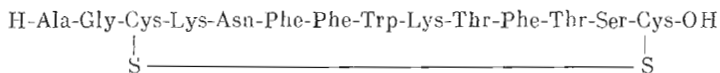


Схема 20. Синтез молиберина по Кёвигу и Гейгеру [74]

Для аминокислотного анализа пептид гидролизовали 6 н. HCl; были определены следующие аминокислоты: Ala(1), Gly(1), Thr(2), Lys(2), Phe(3), Ser(1), Cys(2), Trp(1), Asp(1) [77, 78]. С помощью деградации по Эдману, а также расщеплением трипсином и химотрипсином определена последовательность аминокислот:



Физиология

Синтезированный тетрадекапептид с приведенной выше последовательностью тормозит в инсулин-гипогликемическом тесте выделение гормона роста, не оказывая при этом влияния на кортизол и пролактин [79]. Карр сообщает, что соматостатин блокирует выделение тиротропина после приема тиролиберина, однако освобождение пролактина при этом не замедляется [80]. Основываясь на современных физиологических данных, можно считать, что соматостатин является антагонистом многих гормонов.

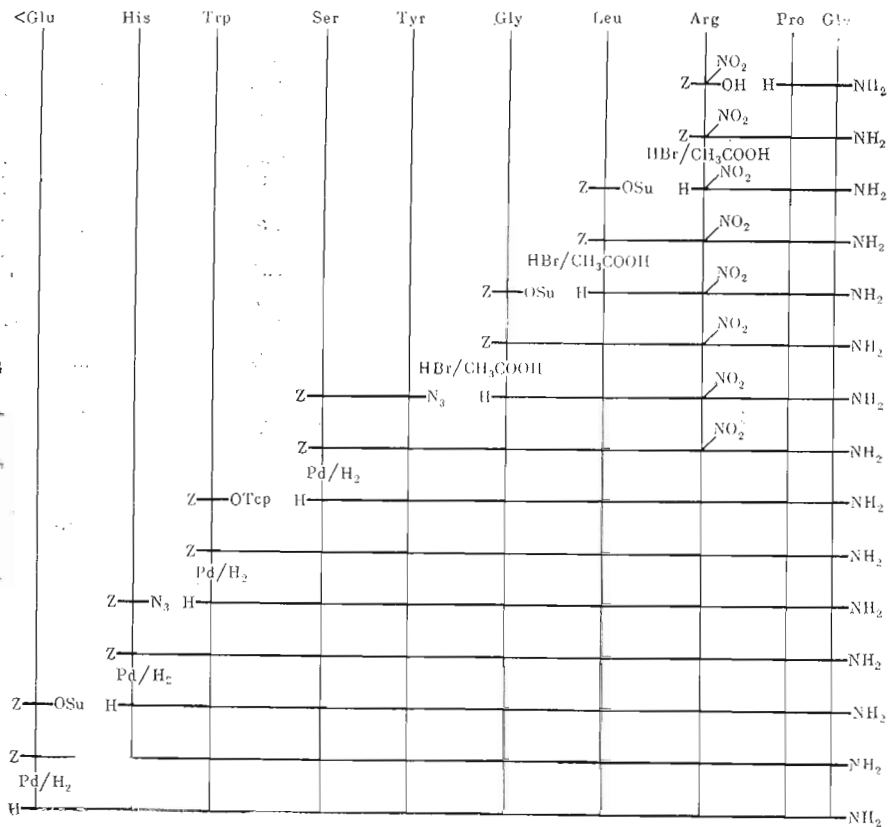


Схема 22. Синтез люлиберина по Япахаре и сопр. [75]

Синтезы соматостатина

Вскоре после установления структуры было опубликовано несколько полных синтезов соматостатина твердофазным методом [82, 83]. Важнейшие синтезы классическими способами — синтез по Кальбахеру [84] и прежде всего по Иммеру [85] (схема 21).

ЛИТЕРАТУРА

- Hinsey J. C. (1937) Goldspring Harbos Sym. Quant. Biol., 5, 269.
- Guillemin R., Rosenberg B. (1955) Endocrinology, 57, 599.
- Guillemin R. (1964) Rec. Progr. Horm. Res., 20, 89.
- Burgus R., Guillemin R. (1970) Ann. Rev. Biochem., 499.
- Folkers K. (1971) Intra-Sci. Chem. Rep., 5, 263.
- Schally A. V., Kastin A. J., Arimura A. (1971) Fert. Steril., 22, 703.
- Fleischer N., Guillemin R. (1972) Adv. Intern. Med., 18, 303.
- Retiene K. (1972) Umschau, 72, 114.
- Schally A. V., Kastin A. J., Arimura A. (1972) Amer. J. Obstetrics, Gynecology, 114, 423.
- Voelter W. (1974) Chem. Z., 98, 554.
- Gupta D., Voelter W. (1975) Hypothalamic Hormones-Structure, Synthesis and Biological Activity, Verlag Chemie, Weinheim, Germany.
- Schally A. V., Bowers C. Y. (1964) Metabolism, 13, 1190.
- Matsuo H., Baba Y., Nair R. M. G., Arimura A., Schally A. V. (1971) Biochem. and Biophys. Res. Commun., 43, 1334.
- Burgus R., Butcher M., Amoss M., Ling N., Monahan M., Rivier J., Fellows R., Blackwell R., Vale W., Guillemin R. (1972) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 278.
- Celis M. E., Taleisnik S., Walter R. (1971) Biochem. and Biophys. Res. Commun., 45, 564.
- Folkers K., Enzmann F., Boler J., Bowers C. Y., Schally A. V. (1969) Biochem. and Biophys. Res. Commun., 37, 123.

17. Boler J., Enzmann F., Folkers K., Bowers C. Y., Schally A. V. (1969) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **37**, 705.
18. Burgus R., Dunn T. F., Desiderio D., Guillemin R. (1969) *C. R. Acad. Sci.*, **D269**, 1870.
19. Schally A. V., Baba Y., Nair R. M. G., Benett C. D. (1971) *J. Biol. Chem.*, **246**, 6647.
20. Yudeav N., Uteshava Z. (1973) 9th Intern. Congr. Biochem., Stockholm.
21. Zech K., Voelter W. (1974) *Z. Naturforsch.*, **29b**, 818.
22. Celis M. E., Taleisnik S., Walter R. (1971) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **68**, 1428.
23. Nair R. M. G., Kastin A. J., Schally A. V. (1972) *Biochem and Biophys. Res. Commun.*, **47**, 1420.
24. Bowers C. Y., Hadley M. E., Hruby V. J. (1971) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **45**, 1185.
25. Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. (1973) *Science*, **179**, 77.
26. Currie B. L., Johannsson K. N. G., Folkers K., Bowers C. Y. (1973) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **50**, 14.
27. Schally A. V., Bowers C. Y., Redding T. W., Barrett J. F. (1966) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **25**, 165.
28. Burgus R., Guillemin R. (1970) in: Meites J. *Hydrophysiotropic Hormones of the Hypothalamus: Assay and Chemistry*, Williams and Wilkins, Baltimore.
29. Burgus R., Dunn T. F., Desiderio D., Ward D. N., Vale W., Guillemin R. (1970) *Nature*, **226**, 322.
30. Guillemin R. (1964) *Rec. Progr. Horm. Res.*, **20**, 89.
31. Desiderio D. M., Burgus R., Dunn T. F., Vale W., Guillemin R., Ward D. N. (1971) *Org. Mass Spectr.*, **5**, 221.
32. Thomas D. (1968) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **33**, 483.
33. Krulich L., Qijada M., Hefce E., Sundberg D. K. (1974) *Endocrinology*, **95**, 9.
34. Grimm Y., Reichlin S. (1973) *Endocrinology*, **93**, 626.
35. Oliver C., Ben-Jonathan N., Mical R. S., Porter C. J. (1975) *Endocrinology*, **97**, 1138.
36. Oliver C., Charvet J. P., Codaccioni J. L., Vague J. (1974) *The Lancet*, **4**, 873.
37. Baugh C. M., Krumdieck C. L., Hershman J. M., Pittman J. A. (1970) *Endocrinology*, **87**, 1015.
38. Fell L. R., Findley F. K., Cumming I. A., Goding J. R. (1973) *Endocrinology*, **93**, 487.
39. Brown M. R., Hedge G. A. (1972) *Endocrinology*, **91**, 206.
40. Kato Y., Chihara K., Maeda K., Ohgo S., Okanishi Y., Imura H. (1975) *Endocrinology*, **96**, 1114.
41. Klingler W. (1977) *Dissertation der Universität Tübingen*.
42. Bayer E. (1969) *Chem. Labor Betr.*, 193.
43. Bayer E., Hagenmaier H., Jung G., Parr W., Eckstein H., Hunsiker P., Sievers R. E. (1971) *Peptides*, **65**.
44. Voelter W., Zech K., Grubhofer N. (1973) *Z. Naturforsch.*, **28b**, 625.
45. Frank H., Hagenmaier H. (1974) *Tetrahedron*, **30**, 2523.
46. Flouret G. (1970) *J. Med. Chem.*, **13**, 843.
47. Rivaille P., Millhaud G. (1971) *Helv. chim. acta*, **54**, 355.
48. Beyerman H. C., Kranenburg P., Syrier J. L. M. (1971) *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **90**, 791.
49. Curtius T. (1902) *Chem. Ber.*, **35**, 3226.
50. Gillessen D., Felix A. M., Lergier W., Studer R. O. (1970) *Helv. chim. acta*, **53**, 63.
51. Inouye K., Namba K., Otsuka H. (1971) *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **44**, 1689.
52. König W., Geiger R. (1970) *Chem. Ber.*, **103**, 2041.
53. König W., Geiger R. (1972) *Chem. Ber.*, **105**, 2872.
54. Kurath P., Thomas A. M. (1973) *Helv. chim. acta*, **56**, 1656.
55. Chang J.-K., Sievertsson H., Currie B., Folkers K., Bowers C. Y. (1971) *J. Med. Chem.*, **14**, 484.
56. Zech K., Horn H., Voelter W. (1974) *Chem. Z.*, **98**, 209.
57. Voelter W., Horn H. (1974) *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **355**, 1466.
58. Voelter W., Fuchs S., Zech K. (1974) *Tetrahedron Lett.*, 3975.
59. Voelter W., Kalbacher H., Zech K. (1980) *Synthesis*, in press.
60. Monahan M., Rivier J., Vale W., Ling N., Grant G., Amoss M., Guillemin R., Burgus R., Nicolaidis E., Rebstock M. (1972) 3rd American Peptide Symposium.
61. Vale W., Grant G., Guillemin R. (1973) in: Ganong W. F., Martini L. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **S. 375**, Oxford Univ. Press, N. Y.
62. Rivier J., Vale W., Monahan M., Ling N., Burugs R. (1972) *J. Med. Chem.*, **15**, 479.
63. Vale W., Rivier J., Burgus R. (1971) *Endocrinology*, **89**, 1485.
64. Flouret G., Morgan R., Gendrich R., Wilber J., Seibel M. (1973) *J. Med. Chem.*, **16**, 1137.
65. Burgus R., Dunn T. F., Desiderio D. M., Ward D. N., Vale W., Guillemin R., Felix A. M., Gillessen D., Studer R. O. (1970) *Endocrinology*, **86**, 573.
66. Sievertsson H., Chang J.-K., Folkers K., Bowers C. Y. (1972) *J. Med. Chem.*, **15**, 219.
67. Göbel P., Klingler W., Horn H., Voelter W. (1974) *Klin. Wschr.*, **52**, 1128.
68. Hofmann K., Bowers C. Y. (1970) *J. Med. Chem.*, **13**, 1099.
69. Gillessen D., Piva F., Steiner H., Studer R. O. (1971) *Helv. chim. acta*, **54**, 1335.
70. Gillessen D. *Persönliche Mitteilung*.

71. Schally A. V., Arimura A., Baba Y., Nair R. M. G., Matsuo H., Redding T. W., Debeljuk L., White W. F. (1971) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **43**, 393.
72. Amoss M., Burgus R., Blackwell R., Vale W., Fellows R., Guillemin R. (1974) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **44**, 205.
73. Johansson N. G., Hooper F., Sievertsson H., Currie B. L., Folkers K., Bowers C. Y. (1972) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **49**, 656.
74. König W., Geiger R. (1970) *Chem. Ber.*, **103**, 788.
75. Yanaihara N., Yanaihara C., Sakagami M., Tsuji K., Hashimoto T., Kaneko T., Oka H., Schally A. V., Arimura A., Redding T. W. (1973) *J. Med. Chem.*, **16**, 373.
76. Sakakura M., Takebe K., Nakagawa S. (1975) *J. Clin. Endocr. Metab.*, (1975) *J. Clin. Endocr. Metab.*, **40**, 774.
77. Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. (1973) *Science*, **179**, 77.
78. Burgus R., Ling N., Bucher M., Guillemin R. (1973) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 684.
79. Wiegelmann W., Solbach H. G., Kley H. K., Rudorff K. H., Herrmann J., Zimmermann H., Krüskemper H. L. (1975) *Dtsch. Med. Wschr.*, **100**, 331.
80. Carr D., Gomez-Pan A., Weightman D. R., Roy V. C. M., Hall R., Besser G. M., Thorner M. O., McNeilly A. S., Schally A. V., Kastin A. J., Coy D. H. (1975) *Brit. Med. J.*, **3**, 67.
81. Rivier J., Brazeau P., Vale W., Ling N., Burgus R., Gilon C., Yardley J., Guillemin R. (1973) *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **276**, 2737.
82. Yamashiro D., Li C. H. (1973) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **54**, 882.
83. Rivier J. E. F. (1974) *J. Amer. Chem. Soc.*, **96**, 2986.
84. Kalbacher H., Bürvenich C., Fuchs S., Hron H., Klingler W., Pietrzik E., Zech K., Voelter W. (1976) *Z. Naturforsch.*, **31b**, 1702.
85. Immer H. U., Sestanj K., Nelson V. R., Götz M. (1974) *Helv. chim. acta*, **57**, 730.

Перевод поступил в редакцию
17.XII.1979

HYPOTHALAMIC PEPTIDE HORMONES

VOELTER W., KLINGLER W.

Institute of Chemistry, Tübingen University, Tübingen

Literature data are reviewed on the isolation, structure and activity of the three most studied hormones of hypothalamus: thyroliberin (TRH), luliberin (LH-RH) and somatostatin (GH-IH). The schemes for synthesis of these compounds are also given.