



А. В. Ананьев, Ю. А. Мауриньи*, Р. А. Пазгле*,
М. Ю. Лидак*, Ж. И. Аюпян

ИНГИБИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ
ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ
N9- И N7-(β-D-ГЛЮКОФУРАНУРОНОЗИЛ)ПУРИНАМИ
И 8-ЗАМЕЩЕННЫМИ N9-(β-D-РИБОФУРАНОЗИЛ)ПУРИНАМИ

Институт экспериментальной биологии Армянской АН, Ереван;
*Институт органического синтеза Латвийской АН, Рига

В настоящее время ведется интенсивный поиск эффективных ингибиторов пуриинуклеозидфосфорилазы (ПНФ, КФ 2.4.2.1), которые могут найти применение в медицинской практике в качестве противоопухолевых, противолейкемических и иммуносупрессорных агентов [1—5].

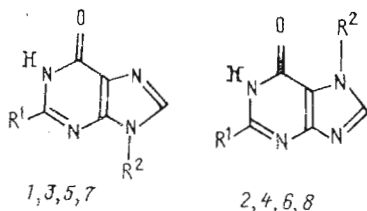
Нами изучены в качестве ингибиторов ПНФ ряд N9- и N7-β-D-глюкофуранозидов пуринов и N9-β-D-рибофуранозидов 8-замещенных пуринов.

Соединения 1—16 (табл. 1 и 2) были синтезированы по описанной ранее методике [6]. Гомогенный препарат ПНФ был выделен из почек кролика с уд. акт. 12,3 МЕ/мг [7, 8]. Первоначально все соединения были изучены на способность ингибировать реакцию фосфоролиза гуанозина, скорость которой определялась спектрофотометрически [8]. Концентрация производных нуклеозидов в реакционной смеси, содержащей 50 мМ Na-фосфат (рН 7,0), была 0,1 мМ и превышала концентрацию субстрата (гуанозина) в 4 раза. Для соединений, более чем на 25% ингибирующих реакции фосфоролиза гуанозина, определялись константы ингибирования (K_i) по методу, основанному на реакции фосфоролиза инозина в сопряженной системе с ксантиноксидазой в присутствии ингибитора [9].

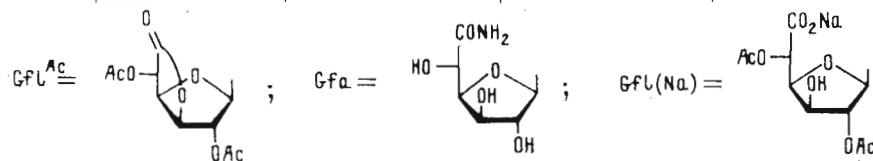
Известно, что ПНФ катализирует фосфоролитическое расщепление рибозидеоксирибонуклеозидов гуанина и гипоксантина, причем K_m фосфоролиза ПНФ почек кролика (как и у ПНФ эритроцитов человека [4]) для

Ингибирование активности пуриинуклеозидфосфорилазы N9- и N7-β-D-глюкофурануринозидами пуринов

Таблица 1



Соединение	R ¹	R ²	Ингибирование, %	K_i , мкМ
1	H	Gfl ^{Ac}	12	—
2	H	Gfl	23	—
3	H	Gfl(Na)	22	—
4	H	Gfl(Na)	44	100
5	H	Gfa	11	—
6	H	Gfa	20	—
7	NH ₂	Gfa	73	38,5
8	NHAc	Gfa	84	20,5



обоих пуклеозидов очень близки [10]. Как видно из табл. 1, при замене рибозы на производные глюкофурануроной кислоты ингибирующая способность гуанинового производного (соед. 7) значительно выше, чем у соответствующих гипоксантиновых (соед. 1, 3, 5). Во всех случаях N7-замещенные гипоксантины (соед. 2, 4, 6), а также N7-замещенный гуанин (соед. 8) приблизительно в 2 раза сильнее ингибировали ПНФ, чем N9-замещенные. Такой эффект ранее в научной литературе описан не был, поэтому можно предположить, что дальнейшее исследование N7-замещенных пуринов приведет к созданию более эффективных ингибиторов ПНФ.

В табл. 2 приведены данные ингибирования активности фермента 8-замещенными N9-(β -D-рибофуранозил)пуринами. Известно, что введение заместителей в положение 8 пуринового кольца может значительно усилить ингибирующие свойства соединения [9]. Аминогруппа считается

Ингибирование активности пуриинуклеозидфосфорилазы 8-замещенными (β -D-рибофуранозил)пуринами Таблица 2

Соединение	Название	Ингибирование, %	K_i , мкМ
9	8-(4- β -Гидроксиэтилпиперазинил-1)инозин	11	—
10	8-(4-Метилпиперазинил-1-амино)инозин	16	—
11	8-(4-Изопропилпиперазинил-1)инозин	13	—
12	8-Бензиламиноинозин	15	—
13	8-Бензидтиоинозин	14	—
14	8-Броминозин	17	—
15	8-Меркаптоинозин	18	—
16	8-Меркаптогуанозин	59	82

в этом случае наиболее эффективным заместителем [1]. Проверенные нами заместители не позволили (как ожидалось) усилить ингибиторную активность, за исключением меркаптогруппы. Это может быть связано с тем, что объемные заместители у С-8 ограничивают свободный поворот вокруг гликозидной связи в рибонуклеозидах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stoekler J. D., Ealick S. E., Bugg C. E., Parks R. E. // Fed. Proc. 1986. V. 45. № 12. P. 2773—2778.
2. Апаньев А. В., Акопян Ж. И. // Эксперим. и клин. мед. АН АрмССР. 1989. Т. 3. № 29. С. 266—273.
3. Bencar J. B., Frederick D., Townsend L., Epstein R. B. // Transplantation. 1986. V. 41. № 2. P. 274—276.
4. Stoekler J. D. // Developments in Cancer Chemotherapy / Ed. Glazer R. E. Boca Raton, Fl: CRC Press, 1984. P. 35—60.
5. Sircar J. C., Gilbertsen R. B. // Drug News and Perspectives. 1990. V. 3. № 4. P. 213—217.
6. Мауриньш Ю. А. и др. // Биоорг. химия. 1986. Т. 12. № 11. С. 1514—1521.
7. Апаньев А. В. и др. // Биол. журн. Армении. 1986. Т. 39. № 9. С. 768—772.
8. Апаньев А. В., Безирджян Х. О., Акопян Ж. И. // Биохимия. 1987. Т. 52. № 12.
9. Stoekler J. D., Cambor C., Kuhns V., Chu Sh.-H., Parks R. E., Jr. // Biochem. Pharmacol. 1982. V. 31. № 2. P. 163—171.
10. Апаньев А. В. // Химия физиологически активных веществ. Нальчик, 1988. С. 66.

Поступило в редакцию 27.XII.1990

A. V. ANANIEV, Y. MAURINS*, R. PAEGLE*, M. Y. LIDAKS*, Zb. I. AKOPYAN.
 INHIBITION OF PURINE NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE BY N9-
 AND N7- β -D-GLUCOFURANURONOSIL PURINES AND C8-SUBSTITUTED
 β -D-RIBOFURANOSIL PURINES

Institute of Experimental Biology, Armenian Academy of Sciences, Yerevan;

* *Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga*

In an effort to develop more potent inhibitors of purine nucleoside phosphorylase (PNP, EC 2.4.2.1) as immunosuppressive and anticancer chemotherapeutic agents, the affinity of the electrophoretically homogeneous enzyme from rabbit kidney for sixteen N9- and N7- β -D-glucofuranuronosides and for C8-substituted β -D-ribofuranosyl purines was determined. In all cases N7-substituted analogues of hypoxanthine and guanine were twice more active inhibitors of PNP than N9-substituted compounds. No effective inhibitors were found among the C8-substituted analogues, apparently due to the bulky C8-groups hindering rotation around the glycosidic bond and thus preventing optimal binding with the enzyme.