

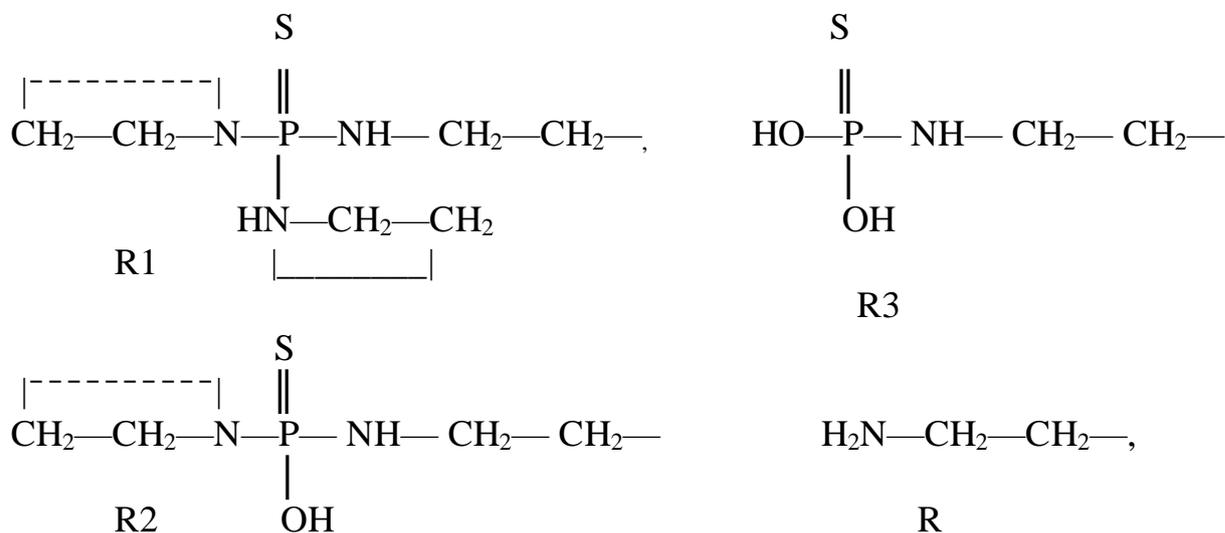
## ПОЛУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АЛКИЛИРОВАННЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ МОНОМЕРНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Т.П.Волощук, Ю.В. Пацковский, А.И. Потопальский

*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев,  
Украина*

*e-mail: t.p.voloshchuk@imbg.org.ua*

Являясь изначально биологически активными веществами, нуклеиновые кислоты (НК) и отдельные их компоненты (основания, нуклеозиды и нуклеотиды) после алкилирования их веществами, обладающими противоопухолевым действием, приобретают еще и противоопухолевый эффект при практическом отсутствии мутагенности, присущей алкилирующему агенту. Так, в ряде наших работ, посвященных алкилированию компонентов НК различными агентами [1-3], было установлено, что молекулы, модифицированные полифункциональными алкилирующими агентами в зависимости от условий проведения реакций могут содержать разные алкильные радикалы. Это относится, прежде всего, к трифункциональному алкилирующему агенту тиотэффу (N',N'',N'''-триэтиленимин тиофосфорной кислоты, тиофосфамид), способному давать,



по мере последовательного расщепления азиридиновых циклов, 4 типа алкильных радикалов (схема). Наибольшей противоопухолевой активностью обладают молекулы, модифицированные радикалом R1, наименьшей - R [4]. Последнее объясняется тем, что препараты с радикалом R1 оказываются не только алкилированными, как и препараты с радикалом R, но и сами обладают способностью алкилировать, т.е., подобно тиотэффу, являются алкилирующими агентами.

Из приведенной ниже таблицы видно, что тиотэф, до сих пор применяемый в клиниках в качестве противоопухолевого препарата, уступает по эффективности как самой алкилированной ДНК (ДНТ), так и некоторым отдельным ее компонентам.

В эксперименте *in vitro* на клетках асцитной формы карциномы Эрлиха у мышей (АКЭ) было показано, что сама ДНК и, особенно, ее гуаниновый нуклеотид (GMP) являются стимуляторами роста опухолей, тогда как ДНТ угнетает развитие опухолевой клетки больше, чем даже сам противоопухолевый препарат тиотэф (таблица).

На примере аденина показано также, что значение имеет не столько сам факт алкилирования, сколько место в молекуле основания, по которому прошла реакция. Самыми активными из изученных препаратов оказались адениновые основание и нуклеозид, модифицированные по азоту в положении N1 тиотэфом с одним раскрытым азиридиновым циклом (радикал R1). Несколько меньшей активностью (кстати, сравнимой с противоопухолевой активностью тиотэфа при отсутствии присущего ему мутагенного эффекта) обладают N1-замещенные гуанозиновые нуклеозид и нуклеотид с радикалом R1.

Противоопухолевое действие алкилированных тиотэфом препаратов ДНК разного происхождения (селезенки КРС, спермы лосося, эритроцитов цыплят), дрожжевой РНК и мононуклеотидов – АТР и GTP подтверждено и в эксперименте *in vivo* на мышях с перевитой карциномой Эрлиха

Терапевтические дозы (100 – 300 мг/кг веса) указанных препаратов обеспечивают торможение роста опухолей на 90-100% при токсической

Влияние биологически активных препаратов на включение меченых нуклеозидов в НК клеток АКЭ в условиях *in vitro*<sup>#</sup>

Препараты	Включение нуклеозидов в % к контролю	
	<sup>3</sup> H-тимидин	<sup>3</sup> H-уридин
ДНК АКЭ (50 мкг/мл)	105,1 ± 11,7	102,0 ± 7,3
ДНТ АКЭ (50 мкг/мл)	46,0 ± 4,0	70,7 ± ±21,1
Тиотэф (1,5 мМ) мкг/мл)	57,0 ± 16,4	80,1 ± 3,7
1-R-аденин	97,1 ± 3,6	87,4 ± 9,6
1-R1-аденин	39,4 ± 4,2	78,6 ± 11,7
3-R-аденин	96,3 ± 4,5	92,5 ± 5,7
3-R1-аденин	56,4 ± 7,7	83,4 ± 6,5
9-R-аденин	93,6 ± 4,8	98,6 ± 8,4
9-R1-аденин	74,0 ± 4,9	101,8 ± 9,1
1-R1-аденозин	37,3 ± 10,7	55,7 ± 7,8
АМР	96,0 ± 1,3	48,6 ± 5,2
1-R1-АМР	76,5 ± 4,6	101,5 ± 8,5
Гуанозин	84,0 ± 6,3	118,0 ± 4,3
7-R1-гуанозин	52,2 ± 6,8	86,6 ± 7,3
GMP	203,5 ± 15,7	123,0 ± 16,5
7-R1-GMP	57,9 ± 4,7	74,5 ± 3,2

# 1. Время инкубации клеток с ДНК, ДНТ, тиотэфом и другими препаратами (верхняя часть таблицы) – 30 мин. с алкилированными мономерными компонентами НК – 90 мин.

2. Время инкубации с мечеными нуклеозидами: тимидином – 105 мин, уридином – 20 мин. 3. R – аминоэтильный, R1 – фосфаминоэтильный радикалы (схема). 4. Концентрация препаратов (за исключением указанной в таблице) - 1 мМ.

дозе ЛД 50 до 2 г/кг. Введение животным алкилированных ДНК на ранних стадиях развития опухоли (обычно на 4-й день) приводит к торможению ее роста, дифференциации клеток и активации апоптоза. Более позднее введение (например, на 8-й день) уже не эффективно, так как сопровождается усиленной гибелью опухолевых клеток, приводящей к высокой интоксикации животных и их гибели.

Таким образом, приведенные данные показывают перспективность применения в качестве противоопухолевых средств алкилированных препаратов ДНК разного происхождения, модифицированных полифункциональными алкилирующими агентами, в частности – тиотэфом.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Волощук Т.П., Пацковский Ю.В., Потопальский А.И.//Биоорган. химия. 1990. Т.16 С.981-990.
2. Волощук Т.П., Пацковский Ю.В., Потопальский А.И.//Биоорган. химия. 1993. Т.19. С.484-493.
3. Волощук Т.П., Пацковский Ю.В., Потопальский А.И.//Биоорган. химия. 1993. Т 19. С.562-569.
4. Волощук Т.П., Пацковский Ю.В., Потопальский А.И. //Биополимеры и клетка. 2003. №. 6. С. 532 -538.