

С. П. КОВАЛЕНКО, В. К. ПАНЧЕНКО, Л. Д. ПРОЦЕНКО, Ю. И. БОГОДИСТ

МУТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭТИЛЕНИМИНОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА НА ASPERGILLUS NIDULANS

(Представлено академиком А. А. Имшенецким 7 IX 1970)

Этиленимин зарекомендовал себя как один из мощнейших химических мутагенов (¹). В последующие годы был проведен ряд исследований мутагенных свойств различных производных этиленимина с целью выяснения влияния особенностей химического строения их молекул (число этилениминовых группировок, введение радикалов, активирующих или пассивирующих этилениминовый цикл и т. п.) на мутагенную активность (²⁻¹⁰). Хотя исследования проводились на разных объектах и в большинстве работ активности мутагенов сравнивали при разных дозах (различные концентрации, экспозиции, токсические эффекты), что очень затрудняет сравнение, все же эти работы позволили найти ряд очень активных мутагенов среди этилениминовых производных. Из 10 производных этиленимина установлен сильный мутагенный эффект N-хлорэтиленимина, N-трет-бутилэтиленимина, 2-метил- и 2,2-диметилэтиленимина (³). Сравнение активности этиленимина с активностью 60 его производных (^{6, 7}) показало превосходство следующих производных: N-хлорэтиленимина, 2,2-диметилэтиленимина, N-акрилолэтиленимина, N,N'-метилен-бис-этиленимина и N,N'-этилениминобензилморфолина.

Как довольно сильный мутаген и противораковый агент известен триэтиленмеламин (ТЕМ; 2, 4, 6-триэтиленимино-1, 3, 5-триазин). По одним данным (¹¹⁻¹⁴), он уступает этиленмину, по другим — превосходит его (¹¹). Мы синтезировали три этилениминовых производных пириимидина, отличающихся от ТЕМ отсутствием одного атома азота в гетероцикле (2,4,6-триэтилениминопириимидин) и присоединением одного атома хлора к циклу (5-хлор-2, 4, 6-триэтилениминопириимидин) или заменой одной этилениминовой группировки на атом хлора (2, 6-диэтиленимино-4-хлорпириимидин). При испытании на способность индуцировать обратные мутации у аргинин-зависимого штамма *Aspergillus nidulans* все они оказались высокоэффективными, превзойдя этиленимин в 4—20 раз.

Этилениминовые производные пириимидина синтезированы взаимодействием этиленимина с соответствующими хлорпириимидинами (¹²). Индуцирование и подсчет обратных мутаций при использовании в качестве мутагенов производных этиленимина описано ранее (¹³). Мутагенные активности этиленимина и его производных выражали как частоту индуцированных на 1 летальный удар обратных мутаций (M), вычисляемую методом наименьших квадратов по координатам экспериментальных точек в полулогарифмической шкале (рис. 1 *a—г*).

Этиленимин испытывал в одной концентрации 0,01 M , остальные вещества — в нескольких (рис. 1). Независимо от использованных концентраций мутагена экспериментальные точки ложились на график зависимости мутагенного эффекта от дозы вдоль прямых, тангенс угла которых с осью абсцисс (M) показывает частоту индуцируемых на 1 летальный удар мутаций и служит критерием для сравнения мутагенных активностей веществ. Величины M для этиленимина, 2, 6-диэтиленимино-4-хлорпириимидина, 2, 4, 6-триэтилениминопириимидина и 2,4,6-этиленимино-5-

хлорпиримидина равны соответственно $0,99 \pm 0,12$, $3,84 \pm 0,22$, $7,10 \pm 1,72$ и $17,90 \pm 4,67$. Мутагенные активности 2, 6-диэтиленимино-4-хлорпиримидина и 2, 4, 6-триэтилениминопиримидина, таким образом, достоверно не различаются и примерно равны активности одного из наиболее сильных азотистых спритов (ДХБА), исследованного нами ранее (¹⁴), значение M

для которого равно $4,17 \pm 0,24$. 2,4,6-Триэтиленимино-5-хлорпиримидин значительно активнее.

Попытаемся, хотя это и трудно, сравнить мутагенные активности этилениминовых производных пиримидина с активнейшими мутагенами, изученными в работах других авторов. К сожалению, их опубликованные данные далеко не всегда позволяют вычислить значение M , а сами авторы, кроме Дрейка (⁹), не пользуются этим критерием для сравнения мутагенных активностей изучаемых веществ.

N-Хлорэтиленимин, будучи исключительно активным при огромных дозах (выживание $< 0,001\%$), в условиях умеренной токсичности (2—4 летальных удара) был не более активен, чем этиленимин (⁷). 1-Нитрозо-1-метил-3-нитрогуанидин вызывает у *A. nidulans* при умеренных дозах прямые мутации с частотой, на 3 порядка превышающей спонтанную (¹⁵). Изученные нами вещества

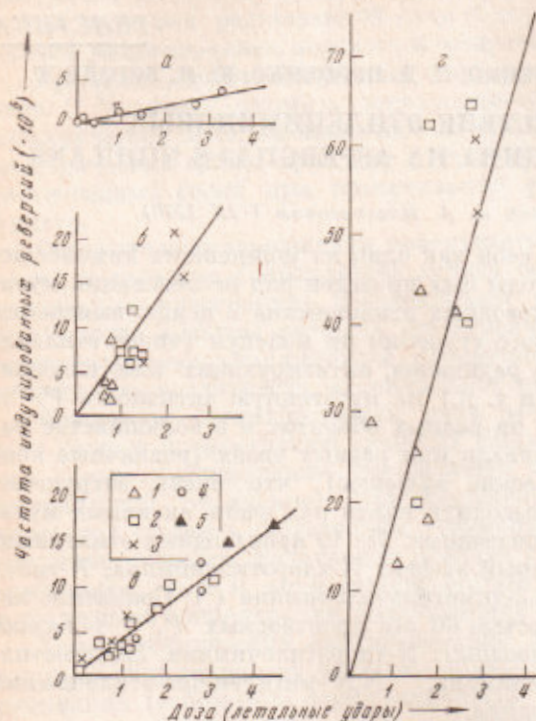


Рис. 1. Мутагенные активности этиленимирина и его производных в зависимости от дозы. а — этиленимин, б — 2,4,6-триэтилениминопиримидин, в — 2,6-диэтиленимино-4-хлорпиримидин, г — 2,4,6-триэтиленимино-5-хлорпиримидин. 1 — 0,0017 M , 2 — 0,0025 M , 3 — 0,005 M , 4 — 0,01 M , 5 — 0,02 M

не уступают ему, так как повышают спонтанный уровень мутаций на 3 порядка при дозах в 1—2,5 летальных удара. По-видимому, представляет большой интерес исследование родственных по химическому строению мутагенов.

Таким образом, три вновь изученных мутагена этилениминовой природы оказались более активными, чем этиленимин, и не уступают наиболее активным из известных мутагенов. Замена хлора в положении 4 пиримидинового ядра на этилениминовую группировку, по-видимому, не оказывает влияния на мутагенную активность веществ. Атом хлора, введенный в молекулу 2, 4, 6-триэтилениминопиримидина, действует как активатор мутагенных свойств этилениминовых групп.

Институт молекулярной биологии и генетики
Академии наук УССР
Киев

Поступило
7 IX 1970

Киевский научно-исследовательский институт
фармакологии и токсикологии

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ И. А. Рапопорт, ДАН, 60, 468 (1948). ² M. J. Bird, J. Genet., 50, 480 (1952). ³ H. Lüers, Arch. Geschwulstforsch., 6, 77 (1953). ⁴ M. Westergaard, Experientia, 13, 224 (1957). ⁵ H. Heslot, Abhandl. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. med. Wiss., № 1, 193 (1962). ⁶ Ю. Э. Бартошевич, Р. Г. Костяновский, Антибиотики, 10, 1069 (1962). ⁷ Ю. Э. Бартошевич, В кн.: Экспериментальный мутагенез у микроорганизмов и его практическое использование, М., 1966, стр. 124. ⁸ Л. М. Филиппова, В кн.: Специфичность химического мутагенеза, М., 1968, стр. 48. ⁹ J. W. Drake, Nature, 197, 1028 (1963). ¹⁰ H. Lüers, G. Röhrgern, Mutation Res., 2, 29 (1965). ¹¹ E. Inagaki, I. I. Oster, Mutation Res., 7, 425 (1969). ¹² Ю. И. Богодист, Л. Д. Проценко, Укр. хам. журн., 32, 1094 (1966). ¹³ С. П. Коваленко, В. К. Панченко и др., Цитология и генетика, 3, 565 (1969); РЖБиол., 25448Деп. (1970). ¹⁴ С. П. Коваленко, В. К. Панченко, Л. Б. Рапп, ДАН, 187, 916 (1969). ¹⁵ T. Alderson, M. J. Hartley, Mutation Res., 8, 255 (1969).