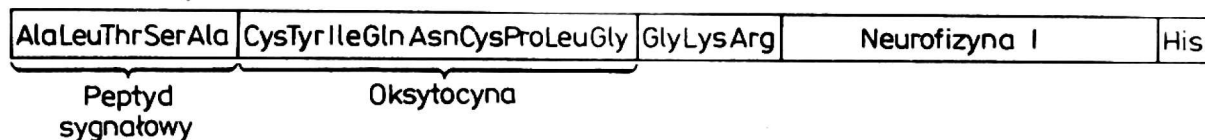


PROJEKTOWANIE ANALOGÓW OKSYTOCYNY  
O SELEKTYWNYCH WŁASNOŚCIACH BIOLOGICZNYCH

Zbigniew Grzonka

Instytut Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk

Oksytocyna, hormon peptydowy, jest syntezowana w komórkach neurowydzielniczych jądra nadwzrokowego i jąder przykomorowych podwzgórza, a następnie transportowana wzdłuż aksonów do tylnego płata przysadki mózgowej. Chociaż struktura oksytocyny, jak i jej rola fizjologiczna, znana jest już stosunkowo dawno [21], to dopiero w roku 1983 udało się ustalić budowę jej prekursora [10]; /rys. 1/.



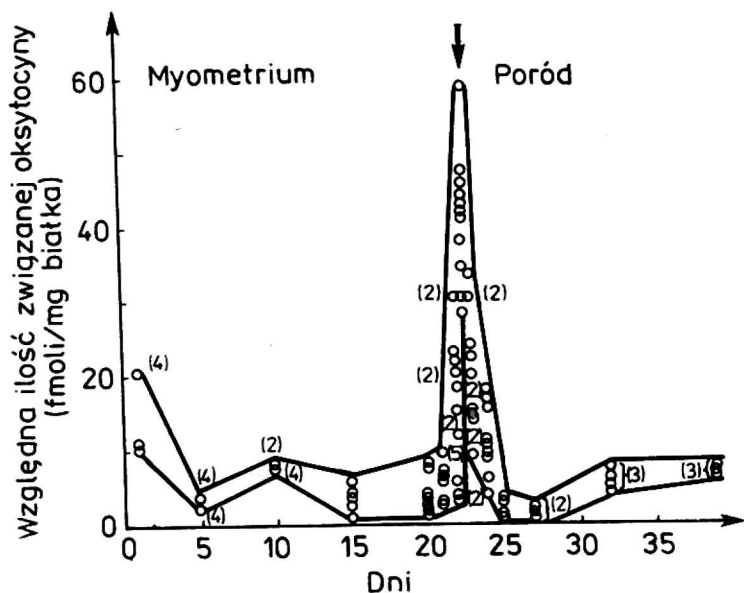
Rys. 1. Budowa prekursora oksytocyny

Oksytocyna w prekursorze związana jest ze swoim specyficznym białkiem nośnikowym, neurofizyną I, poprzez tripeptyd Gly-Lys-Arg. Przekształcenie prohormonu w oksytocynę zachodzi podczas transportu w aksonach za pomocą odpowiednich enzymów konwertujących, które rozszczepiają wiązania peptydowe w tripeptydowym fragmencie  $-Gly-Lys\downarrow-Arg\downarrow-$ , oraz z udziałem enzymu powodującego oksydacyjną amidację reszty Gly<sup>9</sup> w oksytocynie. Uwolniona z przysadki oksytocyna, transportowana z krwią, wiąże się ze specyficznymi receptorami w tkankach docelowych, wywołując odpowiedni efekt biologiczny. Miejsca receptorowe oksytocyny występują głównie w jej dwóch podstawowych tkankach docelowych, tj. mięśniach gładkich macicy oraz mięśniach gładkich gruczołu sutkowego.

Oksytocyna jest najsilniejszym, znanym naturalnym stymulatorem aktywności uterotonicznej. Powoduje ona wzrost częstotliwości i amplitudy skurczów macicy. Skurcze, wywołane przez oksytocynę, są identyczne z tymi, które występują podczas naturalnego porodu. Wykazano w doświadczeniach na szczurach, że poród w odpowiednim czasie może być wywołany zarówno przez

podanie egzogennej oksytocyny, jak i przez elektryczną stymulację uwalniania endogennego hormonu [2]. Macica ludzka jest względnie mało czuła na oksytocynę w okresie początkowym ciąży, ale staje się bardzo wrażliwa w okresie porodu. Aby wywołać odpowiedź skurczową macicy kobiety nieciążarnej, trzeba podać na drodze infuzji więcej niż 100 jednostek międzynarodowych /IU/ hormonu na minutę. W dwudziestym tygodniu ciąży skurcz może wywołać 16 IU/min, a w 32 tygodniu potrzeba już tylko 2 IU/min, wreszcie w okresie porodu wystarcza 1 jednostka oksytocyny na minutę [3]. Ten efekt najwyższej wrażliwości macicy na oksytocynę pod koniec ciąży obserwuje się u wszystkich ssaków. Stwierdzono, że oksytocyna nie wywołuje porodu u niektórych gatunków /szczur, królik, świnia, koń/, jeżeli nie jest podawana w ciągu paru godzin przed przewidywanym terminem porodu [5].

Dowiedziano, że aktywność oksytocyny jest głównie związana z wrażliwością mięśni macicy na hormon, czyli inaczej mówiąc, ze zmianą stężenia jej receptorów w tkankach. Stężenie receptorów oksytocynowych, występujących w mięśniach gładkich macicy, osiąga swoją maksymalną wartość w okresie porodu [17]; /rys. 2/.



Rys. 2. Względna ilość specyficjnie związanej  $^3\text{H}$  oksytocyny przez frakcje myometrium szczura podczas ciąży i laktacji. Punkty oznaczają próbkę myometrium pojedynczego szczura, wg Soloffa [17]

Badania wykazały, że oksytocyna pełni ważną rolę w regulacji wydzielania prostaglandyn w macicy zwierząt. Prostaglandyny zaś, jak wiadomo, odgrywają istotną rolę w inicjowaniu skurczów porodowych. Istnieją także dowody, że z działaniem prostaglandyn związane jest rozszerzanie się szyjki macicy. W oparciu o wyniki badań własnych, jak i innych autorów, Soloff [19] sugeruje następującą kolejność etapów przed i w czasie porodu, które zachodzą z udziałem oksytocyny:

1. Poziom receptorów oksytocyny w macicy rośnie regularnie podczas ciąży.
2. Liczba receptorów podwaja się w końcu ciąży.

3. Miejsca receptorowe zajęte są przez oksytocynę, przy niedostrzegalnej zmianie poziomu krążącej oksytocyny lub przy małym jego wzroście.
4. Zachodzą skurcze macicy.
5. Obsadzenie zwiększonej liczby receptorów oksytocyny w komórkach błony doczesnej powoduje wzrost ilości syntezowanych prostaglandyn.
6. Prostaglandyny przyczyniają się do podwyższenia reaktywności macicy na oksytocynę i mogą brać udział w rozszerzaniu się szyjki.
7. Zwiększenie ilości połączeń szczelinowych może powodować zwiększoną wrażliwość na oksytocynę, gdyż komórki nie posiadające dużej liczby receptorów oksytocyny mogą zostać chemicznie związane z tymi, które je mają. Połączenia szczelinowe mogą także odgrywać rolę w koordynowaniu skurczów macicy.
8. W wypierającej fazie porodu poziom oksytocyny we krwi wzrasta, tym samym ułatwiając poród, głównie przez zwiększenie obsadzenia miejsc receptorowych.
9. Po porodzie stężenie receptorów oksytocyny w macicy spada, tłumiąc odpowiedź macicy na podwyższony poziom oksytocyny we krwi podczas laktacji.

Mięśnie gładkie gruczołu sutkowego charakteryzują się również wysokim stężeniem receptorów oksytocynowych. Przy czym liczba receptorów w surowych frakcjach gruczołów sutkowych szczura wzrasta około 100-krotnie między pierwszym dniem ciąży a okresem laktacji [18]. Zmiana ta odpowiada wzrostowi reaktywności gruczołów sutkowych na oksytocynę. U szczura wydzielanie mleka z pęcherzyków sutkowych zależy od skurczu komórek myoepithelium, stymulowanego przez oksytocynę.

Oksytocyna jest dość powszechnie stosowana do wywołania akcji porodowej. Warto jednak sobie uzmysłowić, że hormon ten działa również na inne narządy, co może wywołać niepożądane efekty uboczne. Oksytocyna ma bowiem także aktywność biologiczną, charakterystyczną dla drugiego hormonu tylnego płata przysadki mózgowej, tj. wazopresyny /tab. 1/. Aktywność ta wynika przede wszystkim z podobieństwa strukturalnego obu hormonów /rys. 3/.

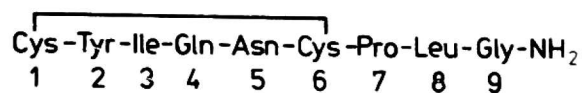
Sekwencja aminokwasowa wazopresyny różni się od oksytocyny tylko zmianami w pozycjach 3 i 8. W miejscu reszty izoleucyny, w pozycji 3 występuje fenyloalanina, natomiast w pozycji 8 leucyny podstawiona jest u ssaków arginina lub lizyna /tylko u świni i hipopotama/. Aktywność wazopresyjna i antydiuretyczna oksytocyny, mimo, że jest niska w porównaniu z tą jaką wyzują wazopresyny, może być powodem powikłań. Celowe więc jest poszukiwanie analogów agonistycznych oksytocyny, charakteryzujących się większą selektywnością biologiczną od naturalnego hormonu. Z drugiej strony interesujące są także, z punktu widzenia własności farmakologicznych, analogi o własnościach antagonistycznych w stosunku do naturalnego peptydu. Antagoniści oksytocyny mogą ewentualnie mieć potencjalną wartość kliniczną w kontroli przedwczesnych porodów.

Tabela 1

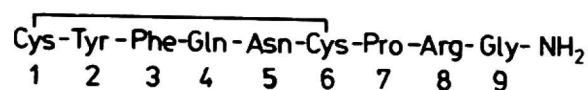
Aktywność biologiczna oksytocyny /OT/ i arginino-wazopresyny /AVP/

Hormon	Aktywność <sup>a</sup>			
	oksytotyczna	laktacyjna	wazopresyjna	antydiuretyczna
Oksytocyna	520	474	4	4,3
Arginino-wazopresyna	14	70	373	320

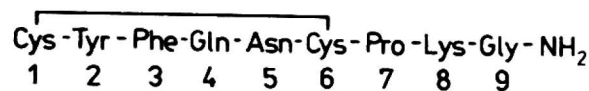
<sup>a</sup> Aktywności podane są w jednostkach międzynarodowych/miligram /IU/mg/.



Oksytocyna (OT)



Arginino-wazopresyna (AVP)



Lizyno-wazopresyna (LVP)

Rys. 3. Sekwencje aminokwasowe hormonów neuroprzysadkowych

Jak wynika z tabeli 1, niewielkie różnice w sekwencjach powodują istotne zmiany selektywności hormonów neuroprzysadkowych. Rezultaty badań zależności między strukturą a aktywnością biologiczną oksytocyny pozwalają na wysunięcie wniosków dotyczących wpływu poszczególnych reszt aminokwasowych, tworzących sekwencje hormonu na jego własności biologiczne.

## BADANIA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STRUKTURĄ A AKTYWNOŚCIĄ BIOLOGICZNĄ OKSYTOCYN

### Stosowane testy farmakologiczne

Oksytocynę i jej analogi charakteryzuje się zwykle pod względem własności farmakologicznych w testach na aktywność oksytotyczną /uterotoniczną/, laktacyjną, wazopresyjną, i antydiuretyczną 20. Wyniki aktywności podaje się w jednostkach międzynarodowych na miligram /IU/mg/.

Aktywność oksytotyczna jest mierzona na izolowanej macicy szczura, zawieszanej w roztworze Locke'a o niskiej zawartości  $\text{Ca}^{+2}$ , nie zawierającym  $\text{Mg}^{+2}$  lub zawierającym 0,5 mmola/l  $\text{Mg}^{+2}$  w temperaturze  $32^\circ\text{C}$ . Zmiany długości mięśni lub ich napięcie po podaniu określonych dawek związku są miarą aktywności. Aktywność oksytotyczna może być również

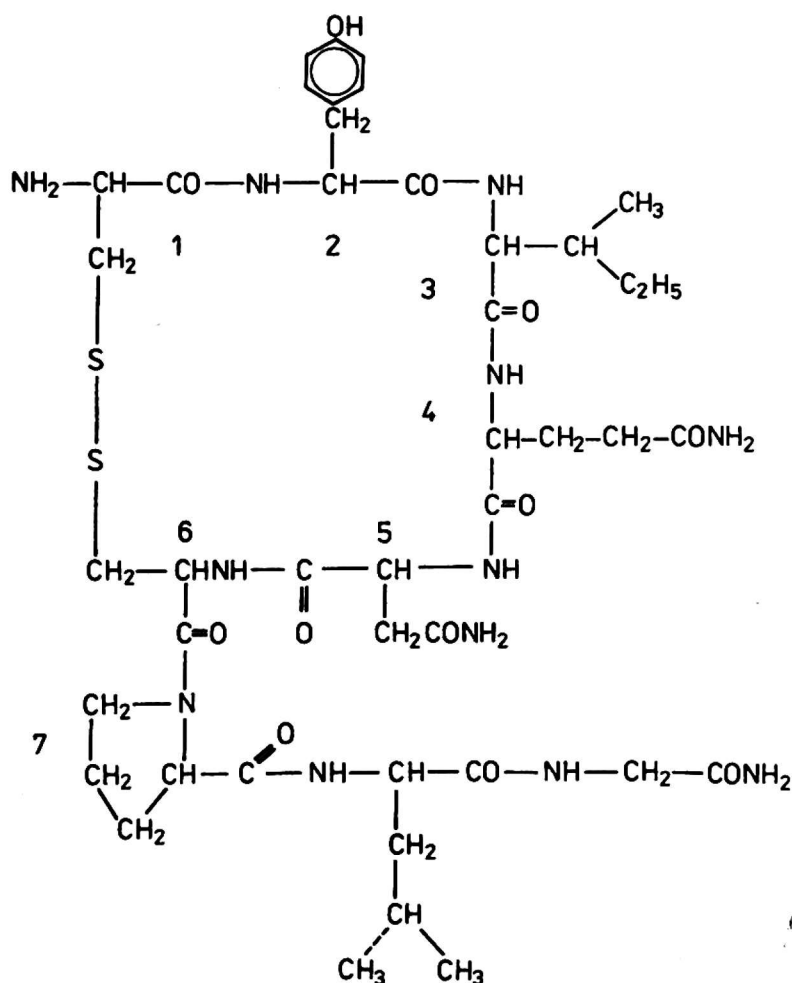
oznaczana po podaniu dożylnym peptydu uśpionemu szczurowi. Kaniula umieszczona w macicy pozwala zarejestrować ciśnienie wewnątrzmaciczne, które umożliwia określenie aktywności oksytocycznej *in vivo*.

Aktywność laktacyjną mierzy się u uśpionej szczurzy. Peptyd wprowadza się dożylnie, po czym rejestruje się ciśnienie wewnątrz sutkowe. W przypadku testu wazopresyjnego, analogi podaje się także dożylnie szczurowi, uśpionemu uretanem i uprzednio traktowanemu fenoksybenzaminą. Zmianę ciśnienia rejestruje się w tętnicy szyjnej. Wartość aktywności wazopresyjnej jest najpewniejszą i najbardziej powtarzalną wartością spośród wszystkich oznaczanych dla hormonów neuroprzysadkowych aktywności.

Test na aktywność antydiuretyczną, celem stłumienia wydzielania endogennego hormonu antydiuretycznego, przeprowadza się na uśpionym rozcieńczonym etanolem szczurze, przy stałym poziomie nadmiernego nawodnienia. Zmiany w wyptywie moczu stosuje się do wyznaczania względnej aktywności antydiuretycznej.

#### Wyniki badań zależności: struktura - aktywność

Struktura pierwszorzędowa oksytocyny /rys. 4/ zawiera fragment cykliczny, na który składa się N-terminalny heksapeptyd, oraz fragment liniowy -Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>. Fragment cykliczny



Rys. 4. Budowa oksytocyny

wynika z obecności dwóch reszt cysteiny w pozycjach 1 i 6 połączonych ze sobą mostkiem disiarczkowym. Obecność tego 20-członowego pierścienia jest nieodzowna dla zachowania aktywności hormonalnej. Należy jednak zaznaczyć, że mostek disiarczkowy -S-S- można bez szkody dla aktywności oksytocyny zastąpić analogiem selenowym -Se-Se-, lub co jest bardziej interesujące, mostkiem węglowym  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  /tzw. karba-analogi/.

Oksytocyna posiada szereg grup funkcyjnych, występujących w resztach aminokwasowych: grupę  $\alpha$ -aminową w reszcie cysteiny /pozycja 1/, grupę fenolową w reszcie tyrozyny /poz. 2/, grupy karboksamidowe w resztach glutaminy /poz. 4/, asparaginy /poz. 5/ i glicyny /poz. 9/. Wpływ grup funkcyjnych na aktywność biologiczną peptydów bada się zwykle przez syntezę analogów, w których grupy te zostały usunięte lub podstawione. Jeżeli chodzi o podstawienia, to powinny one być izosteryczne lub izofunkcyjne, tak aby uzyskane wyniki badań biologicznych dały się możliwie jednoznacznie interpretować. Usunięcie grupy  $\alpha$ -aminowej z reszty cysteiny w pozycji 1, tzn. podstawienie w jej miejscu reszty kwasu  $\beta$ -merkaptopropionowego, prowadzi do analogu /tzw. deaminooksytocyna/ bardziej aktywnego od macierzystego hormonu /tab. 2/. Również grupa karboksamidowa glutaminy nie jest niezbędna dla aktywności hormonalnej, czego dowodzi chociażby podstawienie resztą treoniny /tab. 2/. Natomiast grupa fenolowa tyrozyny, a szczególnie grupa amidowa w asparaginie, odgrywają istotną rolę w działaniu biologicznym oksytocyny.

Z szeroko prowadzonych w ciągu ostatnich 20 lat prac nad zależnością między strukturą a aktywnością biologiczną oksytocyny wynika generalnie, że z wyjątkiem pozycji 5, 6, 9 i częściowo pozycji 1, pozostałe pozycje można podstawiać niektórymi resztami aminokwasowymi bez drastycznych konsekwencji dla własności farmakologicznych. W ostatnich latach ukazało się szereg artykułów monograficznych, sumujących wyniki badań zależności: struktura-aktywność oksytocyny [13-16].

Analogi o najbardziej interesujących własnościach biologicznych zebrano w tabeli 2. Znajdują się w niej analogi o aktywności agonistycznej, charakteryzujące się albo wysoką aktywnością, lub wysoką selektywnością. Jako miarę selektywności działania biologicznego dla oksytocyny przyjmuje się stosunek aktywności oksytotycznej /O/ do wazopresyjnej /P/ lub aktywności oksytotycznej do antydiuretycznej /A/. Jak widać, macierzysty hormon posiada selektywność O/P równą 121, natomiast jego selektywność O/A wynosi 130. Interesujące jest, że większość podstawień, prowadzących do analogów bardziej aktywnych od oksytocyny /tabela 2, nr 2, 3, 4, 11, 12/, charakteryzuje się na ogół niższą selektywnością od hormonu, co wyklucza ich stosowanie jako środków farmakologicznych. Z dotychczas opisanych analogów wyższą aktywność oksytotyczną posiadają te, w których:

Tabela 2

Analogi oksytocyny o wysokiej aktywności lub selektywności biologicznej

Peptyd <sup>a</sup>	Aktywność biologiczna <sup>a</sup>				Selektywność		
	Oksytotyczna (O)		lakta- cyjna (L)	wazopre- syjna (P)	antydiure- tyczna (A)	O/A	O/P
	bez Mg <sup>+2</sup>	0,5 mol/l Mg <sup>+2</sup>					
Oksytocyna (OT)	520	486	474	4,0	4,3	130	121
[Mpa <sup>1</sup> ]OT	803	760	541	19,0	1,44	42	558
[Hmp <sup>1</sup> ]OT	1275	868	694	16,6	14,7	77	87
[Ccy <sup>1</sup> ]OT	734			9,3		79	
[Thr <sup>4</sup> ]OT	923	719	543	0,9	0,43	513	2146
[Mpa <sup>1</sup> , Thr <sup>4</sup> ]OT	149	242	385	0,9	0,1	165	1490
[Hmp <sup>2</sup> , Thr <sup>4</sup> ]OT	4179	937	808	5,3	4,92	790	850
[Gly <sup>7</sup> ]OT	93	336	392	0,0056	0,01	16600	9300
[Mpa <sup>1</sup> , Gly <sup>7</sup> ]OT	355			0,062	0,5	5725	710
[Thr <sup>4</sup> , Gly <sup>7</sup> ]OT	166	857	801	0,002	0,01	83000	16600
[Δ <sup>3</sup> Pro]OT	1071			5,79		180	
[Mpa <sup>1</sup> , Δ <sup>3</sup> Pro]OT	1066			23,3		45	
[Thz <sup>7</sup> ]OT	1180				3,46		343
[Mpa <sup>1</sup> , Thz <sup>7</sup> ]OT	1538				1,69		910

<sup>a</sup> W jedn. międzynar./mg IU/mg.<sup>b</sup> Użyte symbole oznaczają: Mpa - kwas β-merkaptopropinowy, HMP - kwas α-hydroksy-β-merkaptopropinowy, Ccy - karba-analog cysteiny [H<sub>2</sub>-N-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)COOH], Δ<sup>3</sup>Pro - 3,4-dehydroprolina, Thz - kwas tiazolidyno-4-karboksylowy. Pozostałe symbole są zgodne z zasadami nomenklaturowymi IUPAC-IUB: Eur. J. Biochem., 1984, 138, 9-37.

1/ reszta cysteiny w pozycji 1 została zastąpiona resztą kwasu β-merkaptopropionowego /tab. 2, nr 3/ lub reszta karba-analogu cysteiny /tab. 2, nr 4/;

2/ resztę glutaminy w pozycji 4 podstawiono resztę treoniny /tab. 2, nr 5/;

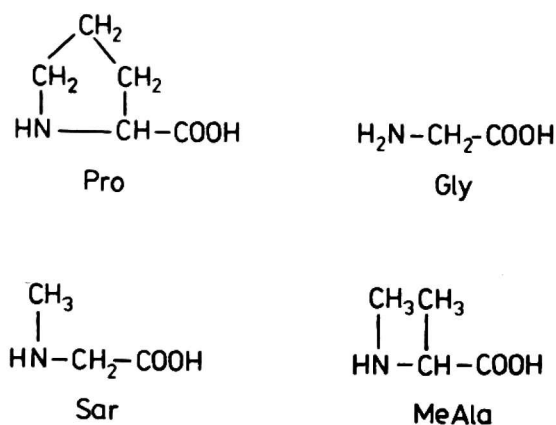
3/ resztę proliny w pozycji 7 zastąpiono resztą 3,4-dehydroproliny /tab. 2, nr 11/ lub resztą kwasu tiazolidyno-4-karboksylowego /tab. 2, nr 13/.

Jak można zaobserwować z danych zawartych w tabeli 2, w wielu przypadkach stwierdza się addytywność podstawień podwyższających aktywność oksytotyczną. Przykładem może być

analog nr 14 łączący deaminację w poz. 1 i podstawienie resztą kwasu tiazolidyno-4-karboxyloвого w poz. 7.

Z pewnością najbardziej interesującymi związkami z punktu widzenia własności biologicznych są analogi oksytocyny o wysokim stosunku O/P i O/A. Pierwszym tego typu zsyntezowanym peptydem była [Thr<sup>4</sup>] oksytocyna [12]. Związek ten charakteryzował się zarówno podwyższoną aktywnością oksytotyczną i laktacyjną, jak i znacznie obniżoną aktywnością wazopresyjną i antydiuretyczną, w efekcie czego stosunek O/P był 4-krotnie wyższy niż w oksytocynie, a stosunek O/A - nawet 18-krotnie. Zsyntezowany przez Bodenszky'ego [1] analog [Gly<sup>7</sup>]oksyto-cyna, mimo że jej aktywność uterotoniczna wynosiła zaledwie 18% aktywności oksytocyny, okazała się związkiem jeszcze bardziej selektywnym /tab. 2, nr 8/. Połączenie podstawień resztą treoniny w pozycji 4 z resztą glicyny w pozycji 7 [11] doprowadziło do otrzymania analogu oksytocyny o najwyższej dotychczas znanej selektywności O/P i O/A.

Wychodząc z założenia o strukturotwórczej roli proliny w peptydach i białkach z jednej strony oraz mając na uwadze wysoką selektywność [Gly<sup>7</sup>]oksyto-cyny z drugiej, postanowiliśmy podstawić w pozycji 7 resztę proliny resztami sarkozyny lub N-metyloalaniny /rys. 5/. Reszty te, z uwagi na obecność drugorzędowej grupy aminowej, są bliższe strukturalnie prolinie niż reszta glicyny. Projektując te analogi spodziewaliśmy się, że powinny one charakteryzować się również wysoką selektywnością działania biologicznego.



Rys. 5. Struktura proliny /Pro/, glicyny /Gly/, sarkozyny /Sar/ i N-metyloalaniny /MeAla/

Wyniki badań farmakologicznych zsyntezowanych przez nas peptydów potwierdziły nasze przewidywania [6, 7]. Okazało się, że [Sar<sup>7</sup>]oksyto-cyna posiada wysoką aktywność oksytoty-czną /88% aktywności oksytocyny/ i laktacyjną /116% aktywności hormonu/. Pozbawiona jest zupełnie aktywności wazopresyjnej, a jej aktywność antydiuretyczna jest 33 razy niższa niż oksytocyny. Tym samym selektywność analogu okazała się bardzo wysoka /tab. 3/.



Tabela 3

Aktywność biologiczna analogów oksytocyny zawierających reszty sarkozyny /Sar/ lub N-metyloalaniny /MeAla/

Peptyd	Oksytotyczna /O/		Aktywność biologiczna /IU/mg/			Selektywność	
	bez Mg <sup>+2</sup>	0,5 mola/l Mg <sup>+2</sup>	laktacyjna /L/	wazopresyjny /P/	antydiuretyczna /A/	O/A	O/P
	Oksytocyna (OT)	520	486	474	4,0	4,3	130
[Sar <sup>7</sup> ]OT	459	609	564	brak aktywności	0,18	2550	∞
[Mpa <sup>1</sup> , Sar <sup>7</sup> ](OT)	745	1346	498	brak aktywności			∞
[Thr <sup>4</sup> , Sar <sup>7</sup> ](OT)	1173	1561	731	<0,5	0,037	31700	>2346
[MeAla <sup>7</sup> ](OT)	62	184	402	brak aktywności	0,12	620	∞
[Mpa <sup>1</sup> , MeAla <sup>7</sup> ](OT)	98	274	157	brak aktywności			∞
[Thr <sup>4</sup> , MeAla <sup>7</sup> ](OT)	115	219	243	<0,5	0,047	2450	>192

Podstawienie reszty proliny w pozycji 7 resztą N-metyloalaniny prowadzi do związku o znacznie gorszych własnościach biologicznych od [Sar<sup>7</sup>]oksytocyny /tab. 3, nr 4/. Tym niemniej także i ten związek cechuje wysoka selektywność.

Zsyntezowaliśmy także związki, w których podstawienia resztami sarkozyny lub N-metyloalaniny uzupełniono dodatkowymi podstawieniami, o których wiadomo, że często prowadzą do podwyższenia aktywności oksytotycznej analogów, tj. podstawienia kwasem β-merkaptopropionowym w pozycji 1 oraz treoniną w pozycji 4. Wyniki badań biologicznych tych dwupodstawionych analogów oksytocyny przedstawiono w tabeli 3 /nr 2, 3, 5 i 6/. [Thr<sup>4</sup>, Sar<sup>7</sup>]oksytocyna jest jednym z najbardziej selektywnych analogów oksytocyny otrzymanych dotychczas.

Interesująca jest również obserwacja, że nasze analogi wykazują znacznie wyższą aktywność oksytotyczną jeżeli mierzy się ją w obecności jonów Mg<sup>+2</sup>. Z uwagi na to, że wartość aktywności mierzonej w obecności jonów Mg<sup>+2</sup> jest bardziej zbliżona do wartości aktywności mierzonej in vivo [4], należy się spodziewać, że związki te - podobnie jak [Gly<sup>7</sup>]oksytocyna - powinna cechować również wysoka aktywność uterotoniczna in vivo. Należy zaznaczyć, że zarówno oksytocyna, jak i większość jej analogów, dla których znane są wartości aktywności ok-

sytotycznej, mierzonej w obecności i nieobecności jonów  $Mg^{+2}$ , nie wykazuje tego potęgującego działania jonów  $Mg^{+2}$

Prowadzone przez nas badania konformacyjne metodami spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego [8] i dichroizmu kołowego [9] wykazały, że podstawienie resztą sarkozyny, a jeszcze w większym stopniu resztą N-metyloalaniny prowadzi do częściowej zmiany struktury drugorzędowej peptydów w porównaniu z oksytocyną. Wyniki badań nie potwierdziły udziału reszty proliny jako elementu wiążącego cząsteczki hormonu w oddziaływaniu z receptorem uterotonicznym, tak jak to proponował Walter [22].

#### LITERATURA

1. Bodanszky M., Bath R.J.: Hindered amines in peptide synthesis. Synthesis of 7-glycine-oxytocin. Chem. Communs 1968, 766-767.
2. Boer K., Lincoln D.W., Swaab D.F.: Effects of electrical stimulation of the neurohypophysis on labour in rat. J. Endocrinol. 1975, 65, 163-176.
3. Caldeyro-Barcia R., Sereno J.: The response of the human uterus to oxytocin throughout pregnancy. W: Oxytocin., pod red. Caldeyro-Barcia R., Heller H., Pergamon Press, Oxford 1961, 177.
4. Chan W.Y., Kelley N.: A pharmacological analysis on the significance of the chemical functional groups of oxytocin to its oxytocic activity and on the effect of magnesium on the in vivo and in vitro oxytocic activity of neurohypophysial hormones. J. Pharm. Exp. Therap. 1967, 156, 150-158.
5. Fuchs A.R.: Oxytocin in animal parturition. W: Oxytocin. Clinical and Laboratory Studies., pod red. Amico J.A., Robinson A.G., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam 1985, 207-235.
6. Grzonka Z., Lammek B., Kasprzykowski F., Gazis D., Schwartz I.L.: Synthesis and some pharmacological properties of oxytocin and vasopressin analogues with sarcosine or N-methylalanine in position 7. J. Med. Chem., 1983, 26, 555-559.
7. Grzonka Z., Lammek B., Gazis D., Schwartz I.L.: Synthesis and some pharmacological properties of /4-threonine, 7-sarcosine/oxytocin, a peptide with high oxytocic potency, and of /4-threonine, 7-N-methylalanine/oxytocin. J. Med. Chem. 1983, 26, 1786-1787.
8. Grzonka Z., Mishra P.K., Bothner-By A.A.: Conformational preferences and binding to neurophysins of oxytocin analogues with sarcosine or N-methylalanine in position 7. Int. J. Peptide Protein Res., 1985, 25, 375-381.
9. Gwizdała E., Lammek B., Grzonka Z.: Circular dichroism studies on oxytocin analogues substituted in position 7. Pol. J. Chem., w druku.

10. Land H., Graz M., Ruppert S., Schmele H., Rehbein M., Richter D., Schütz G.: Deduced amino acid sequence from bovine oxytocin-neurophysin I precursor cDNA. *Nature*, 1983, 302, 342-344.
11. Lowbridge J., Manning M., Haldar J., Sawyer W.H.: Synthesis and some pharmacological properties of [4-threonine,7-glycine]oxytocin, [1-(L-2-hydroxy-3-mercaptopropanoic acid), 4-threonine, 7-glycine]oxytocin and [7-glycine]oxytocin: peptides with high oxytocic/antidiuretic selectivity. *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 120-123.
12. Manning M., Coy E., Sawyer W.H.: Solid-phase synthesis of [4-threonine]oxytocin. A more potent and specific oxytocic agent than oxytocin. *Biochemistry* 1970, 9, 3925-3930.
13. Manning M., Sawyer W.H.: Structure-activity studies on oxytocin and vasopressin 1954-76. W: *Neurohypophysis.*, pod red. Moses A., Share L., S. Karger, Basel 1977, 9-21.
14. Manning M., Grzonka Z., Sawyer W.H.: Synthesis of posterior pituitary hormones and hormone analogues. W: *Pituitary.*, pod red. Beardwell C., Robertson G., Butterworths, London 1981, 265-296.
15. M. Manning, Sawyer W.H.: Development of selective agonists and antagonists of vasopressin and oxytocin. W: *Vasopressin.* pod red. Schrier R.W., Raven Press, New York 1985, 131-144.
16. Sawyer W.H., Grzonka Z., Manning M.: Neurohypophysial peptides. Design of tissue-specific agonists and antagonists *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1981, 22, 117-134.
17. Soloff M.S., Alexandrova M., Fernstrom M.J.: Oxytocin receptors: triggers for parturition and lactation? *Science*, 1979, 204, 1313-1315.
18. Soloff M.S., Wieder M.H.: Oxytocin receptors in rat involving mammary gland. *Can. J. Biochem., Cell. Biol.*, 1983, 61, 631-635.
19. Soloff M.S.: Oxytocin receptors and mechanisms of oxytocin action. W: *Clinical and Laboratory Studies.*, pod red. Amico J.A., Robinson A.G., Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985, 259-276.
20. Stürmer E., Bioassay procedures for neurohypophysial hormones and similar polypeptides. W: *Handbook of Experimental Pharmacology.*, pod red. Berde B., Springer, Berlin 1968, 190-285.
21. du Vigneaud V.: A trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. W: *Nobel Lectures in Chemistry 1942-1962.* Elsevier, Amsterdam 1966, 446-465.
22. Walter R.: Identification of sites in oxytocin involved in uterine receptor recognition and activation. *Fed. Proc.*, 1977, 36, 1872-1878.

Z. Grzonka

DESIGN OF OXYTOCIN ANALOGUES  
WITH SELECTIVE BIOLOGICAL ACTIVITY

Summary

The role of oxytocin in labor and lactation against a background of structure-activity relationship of this hormone is described. Particular attention is focused on oxytocin analogues in which substitutions in positions 1, 4 and 7 leads to compounds of high biological activity and selectivity. Analogues of oxytocin with sarcosine or N-methylalanine in position 7 are given as examples of the design of analogues possessing desired biological properties, therefore having potential value as drugs in veterinary and medicine.

З. Гжонка

ПРОЕКТИРОВАНИЕ АНАЛОГОВ ОКСИТОЦИНА  
С СЕЛЕКТИВНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Р е з ю м е

Изображено роль окситоцина во время родов и лактации и на этой почве обсуждено зависимость между структурой гормона и его биологическим действием.

Особое внимание обращено на те аналоги окситоцина, в которых совершенные замещения аминокислотных остатков в положениях 1, 4, 7 ведут к соединениям с большой активностью и отличающимися селективным биологическим действием. Указано на примере аналогов окситоцина, в которых остаток пролина в положении 7 замещено остатком саркозина или N-метилаланина, возможность проектирования селективно действующих аналогов, могущих найти применение в ветеринарии и медицине.