

核酸代謝拮抗劑

張 日 武

서울대학교 生藥研究所

(Received April 5, 1977)

Ilmoong Chang (*Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110*): Antimetabolites in Nucleic Acid Biosynthesis

代謝拮抗劑라는 뜻을 정확히 이해하기 위하여 도움이 되도록 J.A. Montgomery *et al.*¹⁾이 定義한 바를 引用하던 “antimetabolite는 正常的인 代謝物(metabolite)과 매우 비슷한 化學構造를 갖고 있으며 細胞내에서 metabolite가 生合成되는 것을 방해하거나, 또는 이들 metabolite가 세포내에서 이용되는 것을 방해하는 물질이며 이러한 방해작용은 첫째, 代謝拮抗劑가 효소(또는 효소들)와 결합하여 효소의 촉매작용 자체를 억제하거나 둘째, 代謝拮抗劑가 마치 정상적인 대사물로 효소들에 誤認되어 정상적인 대사물이 도입되어 들어가야 할 生化學的 高分子物質(단백질 혹은 핵산 등)중의 어느 위치에 대신 도입되어 이들 高分子物質의 生化學的 기능을 억제 내지는 파괴하는 것이다”라고 하였다. 첫째 경우에 해당하는 例로서는 近代 化學요법제 개발에 큰 공헌을 한 Wood and Fildes²⁻⁴⁾理論의 礎石이 된 sulfanilamide(代謝拮抗劑)와 *p*-aminobenzoic acid(대사물)과의 관계가 좋은 例이며, 둘째 경우에 해당하는 것은 6-thioguanine(代謝拮抗劑) 및 guanine(대사물)과의 관계로 6-thioguanine이 마치 guanine이 대사과정을 거치는 것과 같은 경로를 세포내에서 거친 후 DNA에 guanine이 들어갈 위치에 대신 들어가는 것이다. 앞에서 예를 든 첫째 및 둘째 경우에서 보듯이 대사拮抗劑는 대사물의 化學구조중 -H 대신 F, -O 대신 S나 -CH₂, -OH 대신 -NH₂등을 치환한 정도이며 이들 치환된 部分은 分子 크기나 化學的 特性이 대사물이 치환되기 전의 原子나 分子의 것과 매우 비슷한 것이 특징인데 최근 B.R. Baker⁷⁾등은 대사물의 구조를 대단히 많이 變化시킨 대신에 이들 물질이 효소와는 매우 강하게 결합하는(예로써 covalent bond)성질을 갖는 物質을 合成하여 소위 “irreversible inhibitors”說을 내놓았으며 실제로 xanthine oxidase의 irreversible inhibitor인 *p*-bromoacetamidophenyl guanine 등이 하나의 例에 속한다고 하겠으며 이와 같은 物質도 대사拮抗劑의 범주에 넣어도 좋겠으나 좀 더 개발 및 연구하여야 할 필요가 있겠다. 그러나 어느 化學物質에 조그마한 變化를 주건 또는 B.R. Baker 등이 제안한 대로 커다란 구조변화를 준 化學物質이건 실제로 세포내에서 代謝拮抗作用을 하는지의 여부는, 현재까지의 방법으로는 *in vivo* 실험을 통해서만이 확인 및 입증되어질 뿐이다. 그러므로 antimetabolite의 개념은 生化學, 藥學, 효소학 등 관련 분야의 발전과 더불어 특히 drug design의 理論的 발전에 따라 조금씩 달라져서 이해되어져야 한다고 생각된다.

核酸 生合成에서는 많은 대사물이 生合成 및 利用되는데 현재 procaryotic cell이나 eucaryotic

cell을 모델로 하여 거의 밝혀진 상태이며 本表題에서는 주로 mammalian cell 및 동물癌 세포의 核酸 生合成을 억제하는 核酸 代謝拮抗劑를 다룰 것이며 그 이유중의 하나로서 대부분의 核酸 代謝拮抗劑는 암화학요법제, 즉 抗癌劑 開發을 위하여 合成내지 發見되어졌다고 하여도 過言이 아니기 때문이다.

核酸 生合成

核酸 生合成에 관하여는 여러 學者들이 종합적으로 펴낸 훌륭한 보문 및 저서^{5,6,8-10}들이 많으므로 이곳에서는 拮抗劑의 作用기전에 비추어 중요하다고 생각되는 핵산대사 및 생합성과정을 간추려 저자의 주관에 따라 설명한다.

mammalian cell에서는 핵산 生合成은 일반적으로 두개의 경로에 의해서 이루어진다. 하나는 *de novo* purine 및 pyrimidine 生合成 경로이고 다른 하나는 salvage pathway 또는 一名 preformed purine, pyrimidine utilization 이라는 것이다. 上記 두개의 生合成 경로는 同時에 존재하면서 서로 補完的 作用의 성질을 띄면서 balance를 이루어, 핵산생합성을 조절한다. feedback control 작용으로 이러한 조절작용을 하는 것은 모든 생체 및 세포의 일반특성에 속하기도 한다.

De novo purine 생합성 경로는 ribose-5'-phosphate로부터 시작하여 inosine-5'-monophosphate (IMP)까지의 과정을 의미하나 다른 學者들은 좀더 확장하여 IMP 이후 즉 AMP 및 GMP 생합성 까지를 포함시키고 있는데 그 나름대로 충분한 이유가 있다. 첫째 이유로는, purine ring이 최초로 完成되어지는 때가 IMP level에서 이루어지기 때문이며, 둘째 이유로는 전체 *de novo* purine 생합성 과정을 조절하는 feedback control 작용이 AMP나 GMP에 의해서 end product inhibition 형태로 이루어지기 때문이다. 이것은 바로 AMP나 GMP가 *De novo* purine 생합성경로의 첫번째 allosteric 효소의 하나인 phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase (PRPP amidotransferase; E.C. 2, 4, 2, 14)를 end-product inhibition하여 total purine 생합성의 양을 조절한다는 意味를 갖기 때문이다.

그러므로 만약 어느 핵산대사 拮抗劑가 앞에서 말한 PRPP amidotransferase 효소작용을 효과적으로 억제시킬 수 있으면^{11,12}, 결과적으로 모든 *de novo* purine 생합성이 억제되고 더 나아가서 RNA나 DNA 生合成 역시 억제될 것이므로 세포기능이 파괴된다. 이런 이유 때문에 이 효소작용을 억제하기 위하여 合成된 拮抗劑 중의 하나가 현재도 抗癌劑로 쓰이는 6-mercaptopurine이다. 論理的으로 볼 때 *de novo* purine 생합성 경로중 아무 한 단계의 과정을 억제시켜도 모두 同一한 拮抗作用 및 lethal effect가 나타날 듯 보이는게 타당하나 실제로 생체(*in vivo*)에서는 어느 특정한 拮抗劑에 예민하게 반응하는 핵산생합성 단계(예, PRPP amidotransferase)가 많지는 않다.

Salvage Pathway (Preformed Purine Utilization)

핵산 生合成경로중의 하나인 上記의 대사경로는 핵산대사 拮抗劑의 拮抗作用과 매우 밀접한 관계가 있다. 그 이유는 대부분의 핵산대사 拮抗劑는 拮抗作用을 나타내기 위하여 세포내에서 活性化 되어야 하는데 대부분의 活性化型(active form)은 nucleotide level 이상이기 때문이며, 바로 salvage pathway에 필요한 여러 효소들에 의하여 拮抗劑들이 活性化型으로 되어지기 때문이다. 물론 정상적인 purine 또는 purine nucleoside들도 이 salvage pathway를 통하여 nucle-

otide 형태로 변환되며, Fig. 1에서 보듯이 base, nucleoside, nucleotide의 상호 변환은 RNA 및 DNA 生合成에 필요한 전구물질의 중요한 source가 되는 대사 경로이다. 그러면 *de novo*와 salvage 두 대사 경로가 서로 얼마만큼 작용되고 있는가는 생체 조직 및 세포에서 이들 대사경로에 작용하는 여러 효소들의 작용양 및 活性度を 측정하면 두 대사경로가 작용되는 양을 비교할 수 있는데, 골수¹³⁾나 백혈구¹⁴⁾와 여러 종류의 癌세포에는 salvage pathway가 *de novo*보다 더 활발히 작용된다고 보고한 例들이 있다. 그러나 만약 salvage pathway를 적절한 拮抗劑로 차단시켰을 경우 *de novo* 대사경로에 작용하는 여러 효소들의 量 및 活性도가 증가(induction)하는 것으로 보아 이 두 대사경로는 서로 상호보완하는 조절 기능을 갖는다고 생각되어지며 실제로 정확한 양을 측정하여 두 경로를 비교하는 것은 바로 측정 당시의 주어진 조건에서 조직이나 세포가 나타내는 數値로 보아야 할 것이다.

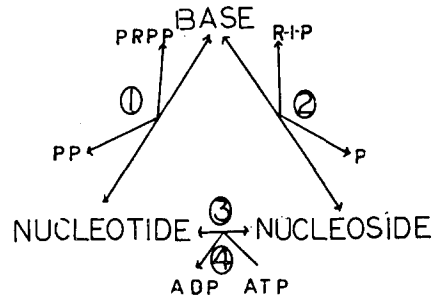


Fig. 1—Interconversion of base, nucleoside and nucleotide

- ①: Nucleotide pyrophosphorylase
- ②: Nucleoside phosphorylase
- ③: 5'-nucleotidase
- ④: Kinase

PRPP: 5'-phosphoribosyl pyrophosphate

R-1-P: ribos-1-phosphate

P: inorganic phosphorus

ATP: adenosine-5'-triphosphate

ADP: adenosine-5'-diphosphate

De novo Pyrimidine Biosynthesis

De novo pyrimidine 生合成 과정은 *de novo* purine 生合成의 경우와 같이 조그마한 化學物質인 NH_3 , CO_2 , 및 aspartic acid로부터 시작하여 pyrimidine ring이 구성되어진다. 최초의 pyrimidine이 生合成 되어지는 것은 uridine-5'-monophosphate (UMP)이고 이것으로부터 kinase 작용에 의하여 UDP, UTP 등이 생성되어 RNA에 도입되는 동시에 CTP는 UTP로부터 TMP는 dUMP로부터 생성되어 이 역시 kinase에 의해 5'-triphosphate로 바뀐 후 DNA에 도입된다. pyrimidine diphosphate(즉, UDP, CDP) level에서 ribonucleotide reductase에 의해 deoxynucleotide로 되는 것은 purine의 경우에서와 같다. *De novo* pyrimidine 生合成 경로에서 최초의 allosteric enzyme은 aspartate carbamyltransferase로 이 control enzyme은 end-product inhibition을 받는데 주로 cytidine nucleotide에 의해 억제되어 전체 *de novo* 生合成과정을 조절하게 되는 것은 *de novo* purine 生合成 경로에서 PRPP amidotransferase의 조절역할과 유사한 점이다.

Salvage Pathway (Preformed Pyrimidine Utilization)

purine 및 purine nucleoside 경우에서와 같이 pyrimidine, pyrimidine nucleoside 역시 nucleotide 형태로 상호 변환되며, 이들의 deoxynucleoside 역시 deoxynucleotide 형태로 상호 변환된다(도표 참조). 특히 cytidine, deoxycytidine, 및 thymine 및 thymidine 등은 최소한 mammalian cell에서는 salvage pathway를 거쳐 RNA나 DNA로 도입되는 양은 *de novo*에서 생성되어 도입되는 양 이상으로 활발한 것이 중요한 점이다. 그러므로 pyrimidine 계열의 대사 拮抗劑들

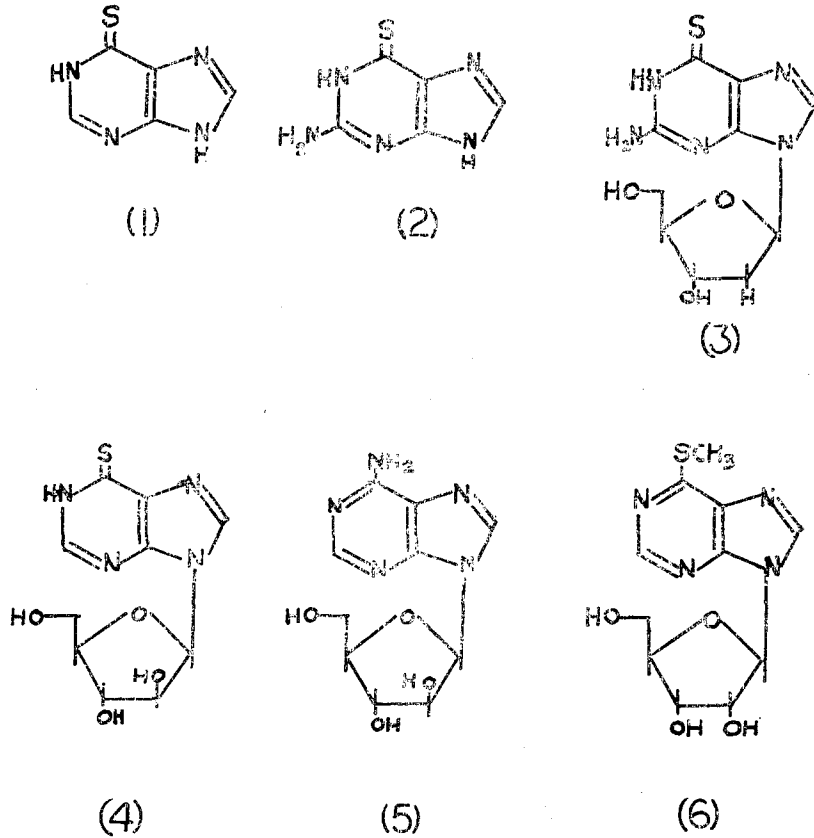


Fig. 2—Purine and purine nucleoside antimetabolites

- (1): 6-mercaptapurine (2): 6-thioguanine
 (3): 2'-deoxythioguanosine (4): arabinofuranosyl-6-mercaptapurine
 (5): arabinofuranosyl adenine (6): 6-methylmercaptapurine riboside

6-TG의 약리작용을 요약하면,

① 6-TG는 RNA 및 DNA에 guanine 대신 도입되나, lethal effect를 주는 것은 주로 DNA에 도입되는 양에 따른다. 임상 결과에서도 약 5일간 6-TG를 투여하면 골수 DNA의 guanine 중 58~98%정도가 6-TG로 치환된다³⁰⁾는 점이 위의 사실을 뒷받침하며,

② 6-TG에 저항을 면 암세포가 아직 6-MP에는 반응한다³⁰⁾. 이는 6-TG와 6-MP와의拮抗作用의 차이점이다.

③ Salvage pathway 경로에서 guanine이 GMP로 되는 과정을 6-TG가 방해한다.

④ *De novo* purine 生合成을 방해한다³¹⁾. 이는 6-MP의拮抗作用과 유사한 점이다.

⑤ Purine이 purine nucleotide로 서로 변환되는 것을 방해한다. 이는 6-MP도 비슷한作用을 나타낸다.

⑥ AMP-GMP pyrophosphorylase의 효소작용을 억제한다³²⁾.

⑦ DNA polymerase의 competitive inhibitor인 arabinofuranosyl cytosine (Ara-C)와 6-TG를 병용 투여했을 때 6-TG가 DNA에 도입되는 양이 대단히 줄어든다³³⁾. 아울러拮抗作用도 감소된다.

β -2'-Deoxythioguanosine (6-TGdR)—6-TG 가 여러 단계를 거쳐 활성화되는 관계로 최종적으로 DNA 에 도입되는 양은 줄어들게 된다. 6-TGdR 는 단지 kinase 에 의해 쉽게 活性化되어 6-TGMP 가 6-TGdMP 로 되는 과정을 방해할 수 있는 장점이 있으며 6-TG 보다 단위량당 6-TGdR 가 훨씬 lethal effect 가 높다³⁴⁾. 또한 6-TGdR 는 6-TG 에 저항을 받아 hypoxanthine-guanine pyrophosphorylase 의 양이 저하된 암세포에도 拮抗作用을 나타낸다. 왜냐하면 kinase 는 6-TG 에 저항을 면 암세포에도 아직 존재하기 때문이다³⁵⁾.

Arabinofuranosyl adenine (Ara-A)—Adenosine 과 비슷한 구조를 갖으며 단지 furanose

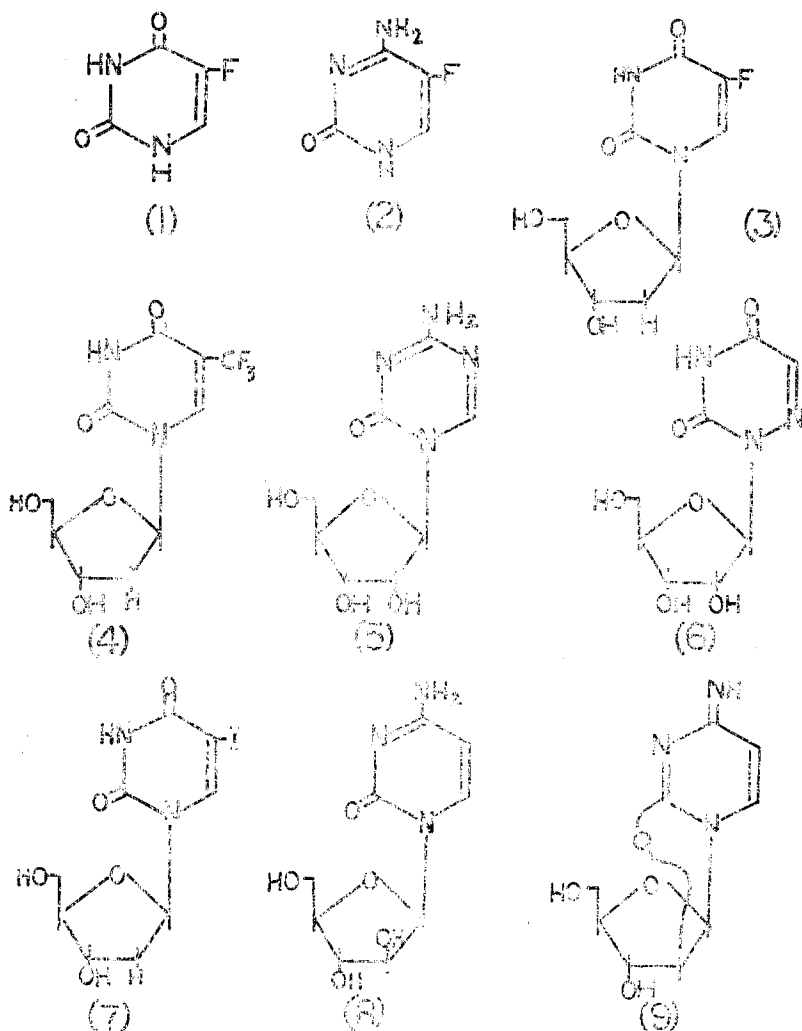


Fig. 3—(Pyrimidine and pyrimidine nucleoside antimetabolites).

(1): 5-Fluorouracil

(2): 5-Fluorocytosine

(3): 5-Fluoro-2'-deoxythymidine (FdUR)

(4): Trifluorothymidine

(5): 3-Azacytidine

(6): 6-Azauridine

(7): 5-Iodo-2'-deoxyuridine (IUdR)

(8): arabinofuranosyl cytosine (ara-C)

(9): 2,2'-Anhydro-β-D-arabinofuranosyl cytosine (cyclo-ara-C)

게 되므로 FUdR의拮抗作用은 줄어들게 된다.

그러므로 FUdR를活性化시키는 thymidine kinase의 양과 FUdR의拮抗作用과는 역비례 관계가 성립된다⁴⁸⁾.

Trifluorothymidine (F₃TdR)—아래와 같은活性化 경로를 거친 후 DNA에 도입된다.

$F_3TdR \rightarrow F_3TMP \rightarrow F_3TDP \rightarrow F_3TTP \rightarrow DNA$,拮抗作用은 F₃TdR이 DNA에 도입되는 정도에 따라 비례한다. 例로써, HeLa 癌세포에 배양한 바이러스 배양액에 F₃TdR을 첨가했을 때 F₃TdR이 바이러스 DNA에 도입된 것을 관찰할 수 있었으며 이 바이러스 입자는 전염성을 잃게 된다⁴⁹⁾. 이拮抗劑는 抗 바이러스劑로 사용되고 있으며, 항암제로는 별 효과가 없다.

이와 관련하여 앞에서 말한 FUdR은 *in vitro*에서는 抗 바이러스 효과를 나타내나 *in vivo*에서는 그렇지 못한 점^{50,51)}이 F₃TdR과 서로 다른藥理作用중의 하나이다.

5-Fluorocytosine (5-FC)—동물세포에는 거의 독성이 없고活性化 과정을 거치지도 않으며 5-FC 자체로 배설된다⁵⁶⁾. 5-FC의 특징은 抗真菌作用이 있는 점이며, 곰팡이(*Candida albicans*)에서는 동물세포와는 달리 5-FC가 5-Fluorodeoxycytidine으로 된 후 최종적으로는 DNA에 도입된다. 그러므로 抗真菌作用을 나타내는 것으로 여겨진다.

5-Azacytidine (5-AzCR)—체코크로바키아에서 開發된 것으로 나중에는 미생물(*Streptover-ticillium ladakanus*)로 부터도 분리된 항생물질이다^{52,53)}. 정확한拮抗作用의 기전은 알려져 있지 않으나 아래와 같이活性化되어진다.

$5-AzCR \rightarrow 5-AzCMP \rightarrow 5-AzCDP \rightarrow 5-AzCTP \rightarrow RNA$,活性化된 후 RNA, 특히 m-RNA에 도입된다⁵⁴⁾. 이拮抗劑는 抗菌作用도 보여주며, 미생물 배양액에 cytidine과 함께 배양하면 抗菌성이 저하되는 것으로 볼 때 cytidine계拮抗劑로 취급된다. RNA에 도입되는 점으로 미루어 보아 단백질 합성 즉 translation level에서拮抗作用을 나타내는 것으로 믿어진다.

6-Azauridine—정확한拮抗作用의 기전은 잘 알려져 있지 않으나 6-AzUMP로活性化된 후 orotidylate decarboxylase의 효소작용을 competitive하게 억제하는 것은 확실하다^{57,58,71)}. 이拮抗劑는 거의 毒性이 없는게 특징이며 6-azauridine의 ribose의 제 2', 3', 5'위치에 acetyl기를 도입한 triacetyl-6-azauridine (Azaribine®)이 psoriasis에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이 triacetyl-6-azauridine은 생체내에서 6-azauridine으로 분해되며, 抗癌劑로는 사용되고 있지 않다.

5-Iodo-2'-deoxyuridine (IUdR)—IUdR은 1959년 최초로 합성되었다⁵⁹⁾. 이拮抗劑의作用 기전을 간추려 보면, ① Uridine의 제 5위치 수소를 옥소로 바꾼 것으로 옥소의 Van der Waals radii는 thymidine의 제 5위치의 -CH₃의 크기(2.15 Å 및 2.10 Å)와 매우 비슷한 관계로 IUdR는 thymidine과 유사한 대사경로를 밟는다.

② IUdR는 IUdR-TP로活性化된 후 DNA에 도입된다. DNA 도입은 단지 하나의 세포싸이클내에서만 가능하지 그 이상은 도입이 아니되며, DNA double helix 중 한쪽 편에만 도입된다^{61,62)}.

③ IUdR가 억제하는 효소들은 thymidine kinase, thymidylate kinase, 및 DNA polymerase 들이다^{60,63)}. 以上の拮抗作用중 主된藥理作用은 IUdR이 DNA에 도입되는 것으로 보여진다. IUdR는 세포내에서 분해되어 IU로 되고 결국 무기 I, uracil 등으로 배출된다. 抗癌劑보다 抗 바이러스제로 사용 가능성 많으며, IUdR가 DNA에 도입되는 점에 착안하여 X-ray sensitizing agent로 이용 가능성 있으나 임상에서는 아직 별 효과가 없다.

1-β-D-arabinofuranosyl cytosine (Ara-C)—앞에서 설명한 purine계 대사拮抗劑인 1-β-D-

arabinofuranosyl adenine (Ara-A)의拮抗作用과 매우 비슷하다. 化學구조를 보면 cytidine의 furanose 제 2' 및 제 3' 위치의 -OH 기가 서로 trans 형태, 즉 arabinose가 cytosine과 glycosidic bond를 맺고 있는 것으로, Ara-C의 대사 및 활성화 경로는 오히려 deoxycytidine의 것과 매우 비슷하여 deoxycytidine제拮抗劑로 취급된다^{53,64}. Ara-C역시活性化된 후拮抗作用을 나타내는데 그 과정은 Ara-C→Ara-CMP→Ara-CDP→Ara-CTP로된 후 Ara-CTP는 DNA-directed-DNA polymerase를 competitive하게 억제한다. 이와는 달리 Ara-CTP가 DNA의 3'-OH 말단에 도입된다는 보고⁶⁶ 및 RNA에도 도입된다⁶⁷는 보고도 있으나 주된拮抗作用은 DNA合成 즉, DNA polymerase를 억제하는 것으로 보여진다. 이외에도 Ara-CDP는 강력히 ribonucleotide reductase의 효소작용을 억제하나 이 역시 lethal effect를 주기에는 충분치 못하다.

ara-C는 ara-A가 ara-hypoxanthine으로 deaminase에 의해 쉽게非活性化되는 것과 비슷하게 deoxycytidine deaminase에 의해 Ara-U로非活性化되어拮抗作用도 없어진다. 바로 이와 같은非活性化를 방지하는 것이 ara-C의拮抗作用을 높이는 방법이므로 많은 시도가 계속되고 있다.

Ara-C는 ara-A 및 IUdR과 같이抗바이러스 효과 클다하며 그 정도는 IUdR과 비슷하다. Ara-C의拮抗作用을 높이는 연구로 많은 유도체들이 합성되어지고 있으며^{68,70}, Ara-C의非活性化를 피할 수 있는 방법을 합성하는 노력의 하나로 다음에 설명할 cyclo-ara-C이다.

2, 3', -Anhydro-1-β-D-arabinofuranosyl cytosine (cyclocytidine, cyclo-Ara-C)—Ara-C가 deoxycytidine deaminase에 의해 쉽게 Ara-U로非活性化되는 것을 극복하기 위하여 개발된抗癌劑이다⁶⁸⁻⁷⁰.

cyclo-Ara-C는 세포내에 들어온 후 단지化學的 가수분해에 의해 ara-C로 바뀌어진다. 그 후의 대사경로는 앞에서 설명한 대로 Ara-CTP가 생성된 후 DNA polymerase 작용을 억제하는 것이 주된拮抗作用이다. cyclo-ara-C의 cyclic bond는 cytidine의 제 5 위치의 -NH₂를=NH로 만들어 주므로 deaminase의 작용을 피할 수 있다. deoxycytidine deaminase는 주로 혈액 및 간조직, 신장등에 많고 백혈병세포에는 소량 존재하므로 이 cyclo-aAa-C가 생체에 도입된 후 암세포에 들어가기 전까지는 deaminase의 영향을 피할 수 있으며 일단 암세포에 들어온 후 Ara-C로 변하는게 특징이다.

文 獻

1. J.A. Montgomery, T.P. Johnston and Y.F. Shealy, *Medicinal Chemistry*, 3rd Ed. Part 1, 9, 680, ed. by A. Burger, Wiley-Interscience, N.Y. 1970.
2. P. Fildes, *Lancet*, 238, 955 (1940).
3. D.D. Woods, *Br. J. Exptl. Pathol.*, 21, 74 (1940).
4. D.D. Woods and P. Fildes, *J. Soc. Chem. Ind. (London)*, 59, 133 (1940).
5. G.A. LePage, *Cancer Res.*, 29, 404 (1969).
6. *Ibid.*, 23, 1202 (1963).
7. B.R. Baker, *Design of Active-Site-Directed Irreversible Enzyme Inhibitors*, Wiley, N.Y., 1967.
8. E. Chargaff and J.N. Davidson, "The Nucleic Acids" I-III, Academic Press, N.Y. 1955, 1960.
9. V.R. Potter, "Nucleic Acid Outline" Vol. 1, Burgess Publishing Co., Minneapolis Minn., 1960.
10. E. Harbers, G.F. Demagk and W. Müller, *Introduction to Nucleic Acid*, Reinhold Book Co., N.Y. 1968.

11. R.W. Brockman, *Advances in Cancer Research*, Academic Press, N.Y., 1963, p-129.
12. J.B. Wyngaarden and D.M. Ashton, *J. Biol. Chem.*, **234**, 1492 (1959).
13. L.G. Lajtha and J.R. Vane, *Nature*, **182**, 191 (1958).
14. B.A. Lowy, M.K. Williams and I.M. London, *J. Biol. Chem.*, **236**, 1439 (1961).
15. G.H. Hitching and C.P. Rhoads, *N.Y. Acad. Sci.*, **60**, 183 (1954).
16. J.L. Way and R.E. Parks, Jr., *J. Biol. Chem.*, **231**, 467 (1958).
17. M.E. Balis, V. Hylin, M.K. Coultas and D.J. Hutchigon, *Cancer Res.*, **18**, 220 (1958).
18. A. Hampton, *Fed. Proc.*, **21**, 370 (1962).
19. J.S. Salsler, D.J. Hutchison and M.E. Balis, *J. Biol. Chem.*, **235**, 429 (1960).
20. A.P. Kimball, B. Bowman, P.S. Busch, J. Harriot and G.A. LePage, *Cancer Res.*, **26**, 1937 (1966).
21. A.P. Kimball, G.A. LePage and P.S. Allison, *ibid.*, **27**, 106 (1967).
22. A.P. Kimball, G.A. LePage and B. Bowman, *J. Biochem.*, **42**, 1753 (1964).
23. R.K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 781 (1956).
24. G.B. Elion, *Ann. Rheum. Dis.*, **25**, 608 (1966).
25. L.L. Bennett, Jr., R.W. Brockman, R.W. Schnebli, M.F. Chumley, S. Chumley, G.J. Dixon, F.M. Schabel, Jr., E.A. Dulmage, H.E. Skipper, J.A. Montgomery and H.J. Thomas, *Nature*, **205**, 1276 (1965).
26. I.C. Caldwell, J.F. Anderson and A.R.P. Paterson, *Can. J. Biochem.*, **41**, 229 (1966).
27. H.P. Schnebli, D.L. Hi and L. Bennett, *Nature*, **212**, 1507 (1967).
28. G.A. LePage and M. Jones, *Cancer Res.*, **21**, 1590 (1961).
29. G.A. LePage and J.P. Whitecar, Jr., *Cancer Res.*, **21**, 1627 (1971).
30. G.A. LePage and M. Jones, *ibid.*, **21**, 612 (1961).
31. A.C. Sartorelli and G.A. LePage, *ibid.*, **18**, 1329 (1958).
32. R.P. Micch, R.E. Parks, Jr., J.H. Anderson Jr., and A.C. Sartorelli, *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 2222 (1967).
33. G.A. LePage and T. Kaneko, *Cancer Res.*, **23**, 2314 (1963).
34. G.A. LePage, J.G. Junja and B. Bowman, *ibid.*, **24**, 835 (1964).
35. G.A. LePage and J.G. Junja, and B. Bowman, *ibid.*, **23**, 729 (1963).
36. J.L. York and G.A. LePage, *Canadian J. Biochem.*, **44**, 19 (1966).
37. D.B. Ellis and G.A. LePage, *Mol. Pharmacol.*, **1**, 231 (1965).
38. C. Heidelberger, *Progr. Nucleic Acid Res.*, **4**, 1 (1965).
39. C. Heidelberger, *Cancer Res.*, **30**, 1549 (1970).
40. C. Heidelberger, N.K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R.J. Schnitzer, E. Plevin and J. Scheiner, *Nature*, **179**, 663 (1957).
41. R. Duschinsky, E. Plevin and C. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4559 (1957).
42. H.G. Mandel, *Prog. Mol. Subcell. Biol.*, **1**, 82 (1969).
43. L. Eesch, E. Harbers and C. Heidelberger, *Cancer Res.*, **18**, 335 (1958).
44. S.S. Cohen, J.G. Flaks, H.D. Barner, M.R. Loeb and J. Lichtenstein, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **44**, 1004 (1958).
45. P. Reyes and C. Heidelberger, *Molcc. Pharmacol.*, **1**, 14 (1965).
46. M. Umeda and C. Heidelberger, *Cancer Res.*, **28**, 2529 (1968).
47. H. Madoc-Jones and W.R. Bruce, *ibid.*, **28**, 1976 (1968).
48. D. Kessel and I. Wodinsky, *Molcc. Pharmacol.*, **6**, 251 (1970).

49. Y. Fujiwara and C. Heidelberger, *Molec. Pharmacol.*, **6**, 281 (1970).
50. H.E. Kaufman and C. Heidelberger, *Science*, **145**, 585 (1964).
51. M. Umeda and C. Heidelberger, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **130**, 24 (1969).
52. A. Piskala and F. Sorm, *Collection Czech. Chem. Commun.* **29**, 2060 (1964).
53. R.J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, Wiley-Interscience, N.Y. **1970**.
54. M. Jurovik, K. Raška, Z. Sormova and F. Sorm, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **30**, 3370 (1965).
55. A. Cihak, J. Vesely and F. Sorm, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **32**, 3427 (1967).
56. B.A. Koechlin, F. Rubio, S. Palmer, T. Gabriel and R. Duschinsky, *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 435 (1966).
57. R.E. Handschumacher, *J. Biol. Chem.*, **235**, 2917 (1960).
58. R.E. Handschumacher, *ibid.*, **235**, 764 (1960).
59. W.H. Prusoff, *Biochim. Biophys. Acta*, **32**, 295 (1959).
60. W.H. Prusoff, *Cancer Res.*, **23**, 1246 (1963).
61. N.R. Morris and J.W. Cramer, *Molec. Pharmacol.*, **2**, 1 (1966).
62. A. Kaplan and T. Ben-Porat, *J. Molec. Biol.*, **19**, 320 (1966).
63. B. Goz and W.H. Prusoff, *Ann. Rev. Pharmacol.*, **10**, 143 (1970).
64. S.S. Cohen, *Progr. Nucl. Acid Res.*, **5**, 1 (1966).
65. J.J. Furth and S.S. Cohen, *Cancer Res.*, **28**, 2061 (1968).
66. R.L. Momparler, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **34**, 465 (1965).
67. M.Y. Chu, *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 2057 (1971).
68. F. Kanzawa, K. Kuretani, and A. Hoshi, *Gann*, **63**, 353 (1972).
69. Y. Sakai, C. Konda, M. Shimoyama, T. Kitahara, T. Sakano and K. Kimura, *Jap. J. Clin. Oncol.*, **2**, 57 (1972).
70. A. Hoshi M, Yoshida, F. Kanzawa, T. Kanai and M. Ichino, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 2286 (1972).
71. Z. Nejedly, M. Skodova and J. Skoda, *Radioisotope*, **17**, 929 (1976).
72. G.B. Elion, J.E. Rideout and R.L. Miller, *Ger. Offen*, **262**, 7165, Jan. (1977).
73. R. Vince and S. Daluge, *J. Med. Chem.*, **20**, 612 (1977).
74. D.H. Hollenberg, K.A. Watanabe and J.J. Fox, *ibid.*, **20**, 113 (1977).