



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

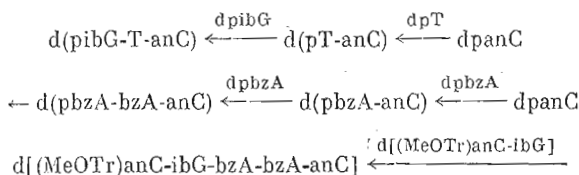
УДК 547.9

МЕЖНУКЛЕОТИДНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ С ИЗБЫТКОМ НУКЛЕОЗИДНОГО КОМПОНЕНТА — ПУТЬ СИНТЕЗА ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ, ОБРАТНЫЙ ТРАДИЦИОННОМУ *

Берлин Ю. А., Вульфсон А. Н., Колосов М. Н.

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

При химическом синтезе олигонуклеотидов из 5'-нуклеозидфосфатов традиционным путем наращивание полинуклеотидной цепи осуществляется от 5'-к 3'-концу («слева направо»), причем для проведения межнуклеотидных конденсаций обычно используют значительный избыток (иногда достигающий десятков молей) нуклеотидного, т. е. фосфатного, компонента (см., например, [2, 3]). Мы нашли, что эффективным подходом к построению полинуклеотидной цепи является альтернативный путь, состоящий в наращивании цепи от 3'-конца к 5'-концу («справа налево») с применением умеренного избытка нуклеозидного, т. е. гидроксильного, компонента. Влияние соотношения Р- и ОН-компонента на выход реакции образования межнуклеотидной связи было исследовано нами на примере конденсации 2'-дезокситимидин-5'-β-цианэтилфосфата d(CNEt)pT с N⁴-анизоил-3'-О-ацетил-2'-дезоксцитидин-5'-фосфатом dpanC(Ac) под действием MS или TPS и найденные оптимальные условия использованы для синтеза ряда олигонуклеотидов. Типичные примеры синтезов представлены на следующей схеме:



Из приведенных в таблице результатов экспериментов видно, что при применении избытков нуклеозидного компонента, вопреки распространенному представлению, выходы на стадии межнуклеотидной конденсации не только достигают, но даже превышают те, которые получаются при использовании традиционного соотношения Р- и ОН-компонентов; очевидно, это преимущество может иметь важное значение при многостадийных синтезах. Предлагаемый нами метод построения полинуклеотидной цепи в направлении от 3'-к 5'-концу особенно выгоден при синтезе 5'-фосфорили-

* Использованы сокращения, рекомендуемые комиссией IUPAC-IUB [1]; кроме того, введены сокращения: TPS — тризопропилбензолсульфохлорид; MS — мезитиленсульфохлорид.

ОН-компонент, ммоль	Р-компонент, ммоль	Конденсирующий реагент, ммоль		ОН-компонент: Р-компонент: конденсирующий реагент	Время реак- ции, ч	Продукт реакции	Выход %*
		TPS	MS				
d(CNEt)pT	dpanC(Ac)						
0,055	0,025		0,13	2,2 : 1,0 : 5,2	5	d(pT-anC)	60
0,053	0,024		0,25	2,2 : 1,0 : 10,0	5		62
0,017	0,075		0,17	1,0 : 4,4 : 10,0	5		51
0,018	0,075		0,36	1,0 : 4,2 : 20,0	5		52
0,082	0,025	0,27		3,3 : 1,0 : 10,8	10		64
0,068	0,025 **	0,13		2,7 : 1,0 : 5,2	10		75
0,023	0,076 **	0,18		1,0 : 3,3 : 7,8	10		53
0,091	0,025 **	0,105		3,6 : 1,0 : 4,2	8		56
d[(CNEt)pibG]	d[pT-anC(Ac)]						
2,24	0,75	4,6		3,0 : 1,0 : 6,1	7	d(pibG-T-anC)	89
0,144	0,047 **	0,19		3,1 : 1,0 : 4,0	12		75
d(CNEt)pbzA	dpanC(Ac)						
7,3	6,7		33,5	1,1 : 1,0 : 5,0	5	d(pbzA-anC)	72
d(CNEt)pbzA	d[pbzA-anC(Ac)]						
3,5	2,0		10,0	1,75 : 1,0 : 5,0	4	d(pbzA-bzA-anC)	69
d(MeOTr)anC	dpibG(Ac)						
8,8	5,4		25,2	1,6 : 1,0 : 4,7	4	d[(MeOTr)anC- ibG]	51
d[(MeOTr)anC- ibG]	d[pbzA-bzA- anC(Ac)]						
2,7	0,7		4,0	3,9 : 1,0 : 5,7	4,5	d[(MeOTr)anC- ibG-bzA-bzA- anC]	68

* Выход вещества после удаления CNEt- и Ac-защитных групп и хроматографии на DEAE-сефадексе.

** Реакция проводилась с преактивацией Р-компонента под действием TPS в течение 3 ч.

рованных олигонуклеотидов, так как он позволяет использовать CNEt-группу для защиты концевой фосфатного остатка без повторного цианэтилирования перед каждой последующей конденсацией, которое нередко сопровождается побочными реакциями, приводящими к разрыву фосфодиэфирных связей. Сочетание этого метода с традиционным создает дополнительные возможности для направленного синтеза олиго- и полинуклеотидов.

Авторы благодарны С. А. Якимову, принимавшему участие в некоторых из описанных выше экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biochem. J. (1970) 120, 449—454.
2. Agarwal K. L., Yamazaki A., Cashion P. J., Khorana H. G. (1972) Angew. Chemie, 84, 489—498.
3. Weber H., Khorana H. G. (1972) J. Mol. Biol., 72, 219—249; 251—426.

Поступила в редакцию
3.II.1975