



УДК 615.33+547.963.32.07

ЛИГАНДЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ СРОДСТВОМ К ОПРЕДЕЛЕННЫМ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМ ПАР ОСНОВАНИЙ ДНК

VIII. СИНТЕЗ А·Т-СПЕЦИФИЧНЫХ ЛИГАНДОВ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ СОБОЙ ДВЕ НЕТРОПСИНОПОДОБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, СИММЕТРИЧНО СОЕДИНЕННЫЕ ОСТАТКАМИ РАЗЛИЧНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ *

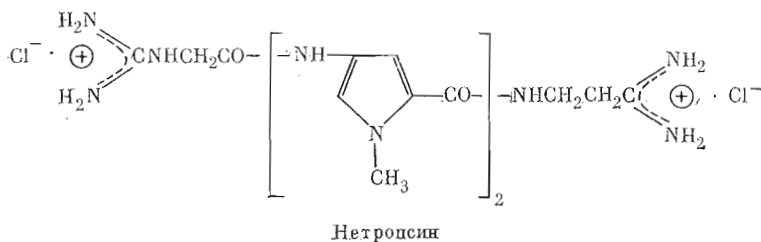
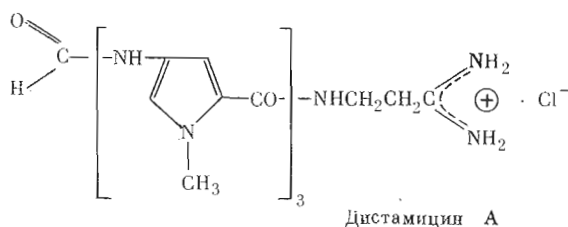
Хорлин А. А., Гроховский С. Л., Жузе А. Л., Готтих В. П.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

С целью создания ДНК-специфичных лигандов, обладающих большим по сравнению с дистамицином А и нетропсином числом А·Т-узнающих центров, осуществлен синтез гомологичного ряда соединений, состоящих из двух молекул аналога нетропсина, симметрично соединенных между собой остатками малоновой, янтарной, адипиновой, пробоковой или декандикарбоновой кислот.

Возможным подходом к созданию лигандов, способных узнавать определенные последовательности пар оснований ДНК, является целенаправленная модификация структуры природных антибиотиков, механизм специфического связывания которых с ДНК уже известен. В нашей работе в качестве объектов такой модификации были выбраны антибиотики дистамицин А и нетропсин.

Модель комплексов этих веществ с двунитчатой ДНК была ранее предложена и подтверждена экспериментально [2, 3].



При связывании с ДНК молекулы дистамицина А или нетропсина узнают расположенные подряд четыре и три А·Т-пары соответственно. Принципиальным положением модели, важным для выбора пути модификации дистамицина или нетропсина, является то, что взаимодействие этих антибиотиков с ДНК осуществляется путем образования водородных связей между амидными группами антибиотика и атомами O2 тимина и N3 аде-

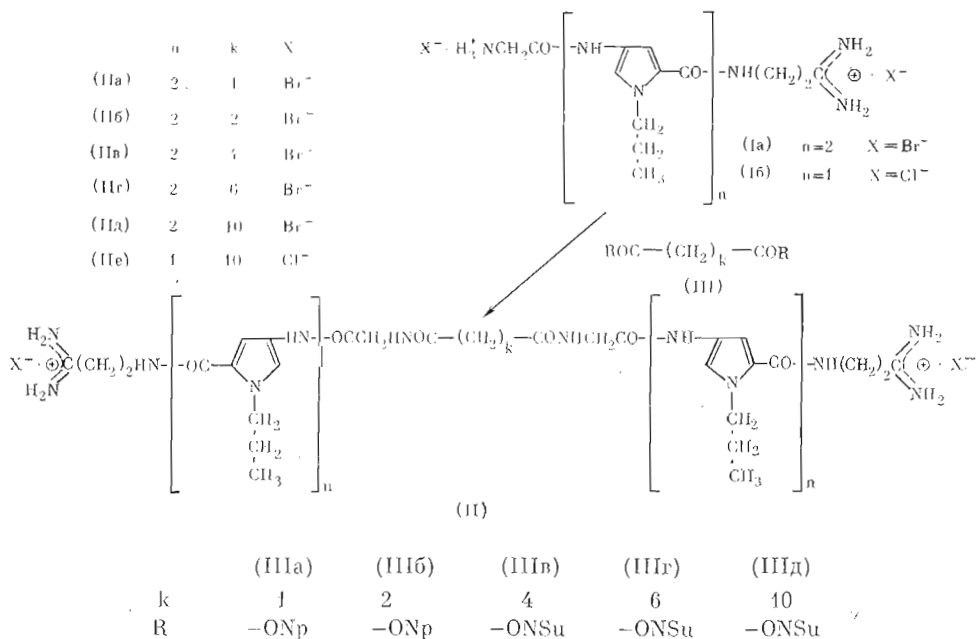
* Сообщение VII см. [1]. В работе приняты стандартные сокращения, рекомендованные комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB; кроме того, использованы следующие сокращения: Арс — остаток 1-пропил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты; Нрс — остаток 1-пропил-4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты; DMF — N,N-диметилформамид; DMSO — диметилсульфоксид.

нина в одной и той же полинуклеотидной цепи, причем направление этой цепи $5' \rightarrow 3'$ совпадает с направлением амидных связей антибиотика ($CO \rightarrow NH$).

Возможны два пути создания на основе структуры антибиотиков дистамицина и нетропсина лигандов, узнающих более четырех А·Т-пар. Первый путь заключается в синтезе соединений, содержащих подряд более трех остатков 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты. Такие соединения были синтезированы Аркамоне и сотр. [4]. Было показано, что они проявляют большее сродство к А·Т-богатым участкам ДНК по сравнению с дистамицином А [5]. Однако синтез таких веществ связан со значительными экспериментальными трудностями. Кроме того, устойчивость соединений, содержащих более трех остатков 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты, заметно уменьшается [6].

Нами был развит другой подход к синтезу А·Т-специфичных лигандов, обладающих большим по сравнению с дистамицином и нетропсином числом А·Т-узнающих центров. С этой целью были синтезированы вещества (IIa)–(IIд), названные биснетропсинами и представляющие собой две молекулы аналога нетропсина (Ia), симметрично соединенные остатками малоновой, янтарной, адипиновой, пробоковой или декадидикарбоновой кислоты соответственно, а также вещество (IIe), в котором две молекулы соединения (Iб) аналогичным образом связаны остатком декадидикарбоновой кислоты (схема). Выбор аналога (Ia), содержащего *n*-пропильные ради-

Схема 1



калы при атомах N1 пиррольных циклов вместо метильных (как это имеет место в случае самого антибиотика), был обусловлен тем, что синтез подобных соединений проходит с более высокими выходами. В то же время такая замена существенным образом не влияет на их сродство к ДНК [7]: константа связывания аналога нетропсина (Ia) с $poly(dA) \cdot poly(dT)$ равна $1,1 \cdot 10^6 M^{-1}$.

Биснетропсины (II) синтезировали конденсацией двух молекул соединения (Ia) методом активированных эфиров. Выделение и очистку соединений (IIa)–(IIe) осуществляли гель-хроматографией в метаноле на колонке с сефадексом LH-20. После двукратной гель-фильтрации с выходом 69–87% получали биснетропсины (II), гомогенные по данным электрофореза и хроматографии в тонком слое. В качестве примера на рис. 1 приведен профиль элюции соединения (IIв), а на рис. 2 – спектр 1H -ЯМР этого же соединения.

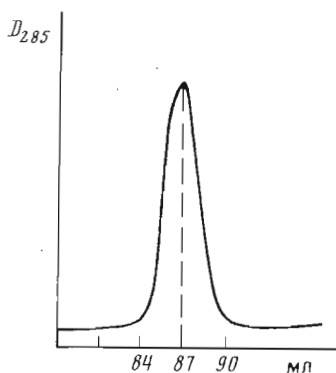


Рис. 1

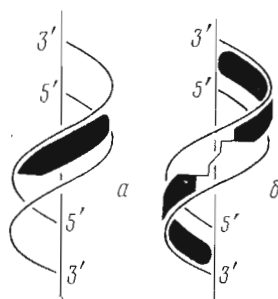


Рис. 3

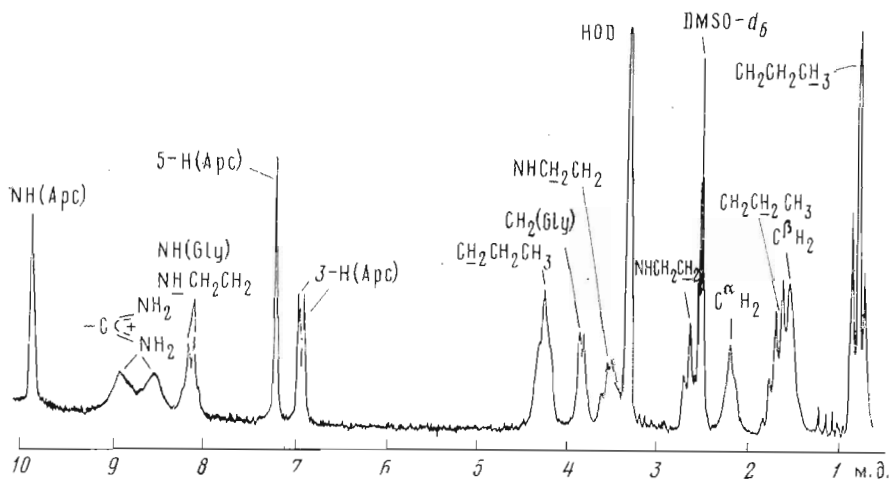


Рис. 2

Рис. 1. Профиль элюции соединения (IIв) на колонке (115×1,5 см) с сефадексом LH-20 в метаноле. Нагрузка 1,0 мг в 0,3 мл метанола. Элюент — метанол. Скорость элюции — 4,4 мл/ч

Рис. 2. Спектр $^1\text{H-NMR}$ соединения (IIв), $\text{DMSO-}d_6$, 37°C . Внутренний стандарт — $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$

Рис. 3. Схематическое представление комплексов ДНК с соединением (Ia) (a) и биснетропсином (б)

Поскольку сочленение обоих нетропсиновых фрагментов синтезированных соединений (см. схему) симметричное и, следовательно, направление амидных связей в этих фрагментах противоположное, можно ожидать, что при достаточной длине шпывающего мостика обе половинки биснетропсинов будут независимо связываться с различными нитями ДНК таким образом, чтобы молекула в целом «узнавала» последовательность пар оснований ДНК, в которой два блока из трех расположенных подряд А·Т-пар разделены между собой двумя или тремя любыми парами нуклеотидов. Структуры такого комплекса биснетропсинов с ДНК, а также комплекса соединения (Ia) с ДНК схематически представлены на рис. 3.

Эти предположения были подтверждены экспериментально [8]: было показано, что при взаимодействии с ДНК или синтетическими полидезоксирибонуклеотидами биснетропсины (IIв) — (IIд) накрывают 10–11 пар оснований (т. е. приблизительно 1 виток ДНК), в то время как соединение (Ia) накрывает вдвое меньший участок — 5 пар оснований ДНК.

Исследование процесса ингибирования ДНК-зависимого синтеза РНК с помощью соединения (IIд) показало, что оно способно селективно ингибировать синтез РНК с различных промоторов, с большей, чем нетропсины

и дистамицил А, эффективностью [9]. При этом оказалось, что соединение (IIд) сильнее ингибирует синтез РНК с промотора *lacUV5* по сравнению с промотором А1 фага Т7. Анализ последовательностей нуклеотидов [10, 11] позволяет предположить, что различная эффективность ингибирования может быть объяснена разным числом и распределением в промоторах узнаваемых биснетропсином (IIд) фрагментов ДНК, в которых два блока из трех расположенных подряд А·Т-пар разделены между собой тремя парами нуклеотидов [10, 11].

Экспериментальная часть

Растворители, применявшиеся для реакций конденсации, абсолютировали обычным образом. Растворители упаривали в вакууме при 20–25° С и 12 или 1 мм рт. ст. (в зависимости от температуры кипения растворителя). Вещества высушивали над P₂O₅ и NaOH при 20° С. Гидрирование проводили при 20° С и атмосферном давлении над катализатором Адамса. Гомогенность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol (ЧССР) или Kieselgel 60 F 254 (Merck, ФРГ) в следующих системах: хлороформ – метанол, 19:1 (А); бензол – метанол – уксусная кислота, 10:2:1 (Б); *n*-бутанол – вода – уксусная кислота, 4:1:1 (В); 1 М ацетат аммония (рН 7,6) – 96% этанол, 3:7 (Г). Гомогенность соединений, содержащих положительно заряженные группы, контролировали электрофоретически в приборе типа аппарата Даррема [12]. Электрофорез проводили на бумаге FN-15 (Filtrak, ГДР) в 1 М уксусной кислоте (рН 2,4) в течение 1 ч при градиенте потенциала 20 В/см. Электрофоретическую подвижность измеряли по отношению к глицину – E_{Gly} и треонину – E_{Thr} . При гель-хроматографии использовали сефадекс LH-20 (Pharmacia, Швеция). Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal (Англия) и не исправляли. Спектры ¹H-ЯМР снимали на спектрометре Varian XL-100 (США) с рабочей частотой 100 МГц с гексаметилдисилоксаном или тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта; сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР использовали данные работы [13]. Значения молярных коэффициентов поглощения (ϵ) измеряли на спектрофотометре Cary 118 (США) в воде при длине волны 300 нм (ϵ_{300}).

N-Gly-*Apс*-*Apс*-NHCH₂CH₂C(=NH)NH₂·2HBr (Ia). 4,00 г (8,9 ммоль) *Nrc*-*Apс*-NHCH₂CH₂C(=NH)NH₂·HCl [14] гидрировали над 0,8 г катализатора Адамса в смеси 30 мл этанола и 2,2 мл (13,2 ммоль) 6 н. HCl. Катализатор отфильтровывали, к раствору прибавляли 2,0 мл (14 ммоль) триэтиламина и раствор упаривали. Смесь 1,75 г (10 ммоль) Вос-Gly-OH (Reanal, Венгрия) и 10 ммоль N,N'-карбонилдимидазола (Ferak, ФРГ) растворяли в 5 мл DMF и через 5 мин раствор прибавляли к аминокомпоненту и оставляли при 20° С на 48 ч. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку (100×5 см) с сефадексом LH-20 в метаноле. Элюцию проводили метанолом при 4° С со скоростью 30 мл/ч. Фракции, содержавшие Вос-Gly-*Apс*-*Apс*-NHCH₂CH₂C(=NH)NH₂·HCl, объединяли, упаривали и к оставшемуся маслу приливали 5 мл 36%-ного раствора HBr в ледяной уксусной кислоте. Реакционную смесь сразу же упаривали (примерно за 15 мин), оставшееся масло растворяли в метаноле, наносили на колонку с сефадексом LH-20 в метаноле и элюировали метанолом при 4° С со скоростью 5 мл/ч. Разделение в этих условиях проводили еще один раз. Фракции, содержавшие соединение (Ia), объединяли и упаривали. Остаток лиофилизировали из воды. Выход соединения (Ia) 2,60 г (47%), *R*_f 0,14 (В), 0,43 (Г); E_{Gly} 1,38; E_{Thr} 2,39. ЯМР (DMSO-*d*₆, δ ; м.д.): 10,70 с, 10,00 с (2 H, NH *Apс*); 8,25 т (1 H, NHCH₂CH₂); 7,28 м (2 H, 5-Н *Apс*); 6,98 м (2 H, 3-Н *Apс*); 4,27 м (4 H, CH₂CH₂CH₃); 3,72 с (2 H, CH₂ Gly); 3,50 м (NHCH₂CH₂); 2,69 т (2 H, NHCH₂CH₂); 1,67 м (4 H, CH₂CH₂CH₃); 0,81 м (6 H, CH₂CH₂CH₃).

N-Gly-*Apс*-NHCH₂CH₂C(=NH)NH₂·2HCl (Iб). 4,00 г (13,2 ммоль) *Nrc*-NHCH₂CH₂C(=NH)NH₂·HCl [14] гидрировали над 1 г катализатора Адамса в смеси 50 мл этанола и 5 мл (30 ммоль) 6 н. HCl. Катализатор

отфильтровывали, раствор упаривали. Остаток растворяли в 5 мл абс. DMF и последовательно добавляли 4,2 мл (30 ммоль) триэтиламина и раствор имидазолида, полученный растворением смеси 2,50 г (14 ммоль) Вос-Gly-OH и 14 ммоль N,N'-карбонилдимидазола в 10 мл абс. DMF и выдерживанием в течение 10 мин. Реакционную смесь выдерживали 15 ч, затем раствор упаривали, остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку (150×3 см) с сефадексом LH-20. Элюцию проводили метанолом при 20°С со скоростью 15 мл/ч. Фракции, содержащие Вос-Gly-Арс-NHCH₂CH₂C(=NH)NH₂·HCl, объединяли и упаривали, к оставшемуся маслу приливали 10 мл 2 н. раствора HCl в абс. этаноле. Раствор сразу же упаривали, остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку (150×3 см) с сефадексом LH-20. Условия разделения аналогичны вышеуказанным. Разделение в этих условиях проводили дважды. Остаток лиофилизировали из воды. Выход соединения (Iб) 3,50 г (72%), R_f 0,06 (В), 0,36 (Г); E_{Gly} 1,87; E_{Thr} 3,1. ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7,25 д (1 Н, 5-Н Арс); 6,87 д (1 Н, 3-Н Арс); 4,26 т (2 Н, CH₂CH₂CH₃); 3,73 с (CH₂ Gly); 3,55 м (NHCH₂CH₂); 2,70 т (2 Н, NHCH₂CH₂); 1,66 м (2 Н, CH₂CH₂CH₃); 0,80 т (3 Н, CH₂CH₂CH₃).

NpO-OCCH₂CO-ONp (IIIa) получали исходя из 1,03 г (7,4 ммоль) хлорангидрида малоновой кислоты [15] и 2,06 г (14,8 ммоль) *n*-нитрофенола по методике, предложенной для синтеза нитрофениловых эфиров янтарной кислоты [16]. Кристаллизовали из *m*-ксилола. Выход соединения (IIIa) 1,55 г (61%), т. пл. 201–202°С; R_f 0,86 (А), 0,80 (Б). Найдено, %: С 51,91; Н 3,55; N 8,13. C₁₅H₁₀O₈N₂. Вычислено, %: С 52,03; Н 2,91; N 8,09.

NpO-OCCH₂CH₂CO-ONp (IIIб) получали исходя из 1,55 г (10 ммоль) хлорангидрида янтарной кислоты [17] и 2,78 г (20 ммоль) *n*-нитрофенола по методике, использованной для синтеза соединения (IIIa). Выход соединения (IIIб) 3,13 г (87%), т. пл. 185°С (лит. т. пл. 178°С [16]); R_f 0,86 (А), 0,82 (Б). Найдено, %: С 53,26; Н 3,75; N 7,65. C₁₆H₁₂O₈N₂. Вычислено, %: С 53,34; Н 3,36; N 7,78.

NpO-OC(CH₂)₃CO-ONp получали исходя из 1,69 г (10 ммоль) хлорангидрида глutarовой кислоты [18] и 2,78 г (20 ммоль) *n*-нитрофенола по методике, использованной для синтеза соединения (IIIa). Кристаллизовали из толуола. Выход соединения (IIIв) 3,51 г (94%), т. пл. 143°С; R_f 0,87 (А), 0,86 (Б). Найдено, %: С 54,29; Н 4,33; N 7,34. C₁₇H₁₄O₈N₂. Вычислено, %: С 54,55; Н 3,77; N 7,48.

NSuO-OC(CH₂)₃CO-ONSu (IIIв). К раствору 1,46 г (10 ммоль) адипиновой кислоты и 2,30 г (20 ммоль) N-оксисукцинимида (Sigma, США) в 30 мл абс. диоксиана добавляли при перемешивании при 20°С 4,12 г (20 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодимида (Fergak, ФРГ). Выдерживали 12 ч при 20°С, отфильтровывали N,N'-дициклогексилмочевину и упаривали фильтрат. Твердый остаток кристаллизовали из смеси диоксан — изопропиловый спирт. Выход соединения (IIIв) 2,42 г (71%), т. пл. 170°С; R_f 0,57 (А), 0,61 (Б). Найдено, %: С 49,80; Н 5,31; N 8,02. C₁₄H₁₆O₈N₂. Вычислено, %: С 49,41; Н 4,74; N 8,23.

NSuO-OC(CH₂)₆CO-ONSu (IIIг). К раствору 1,74 г (10 ммоль) пробковой кислоты (LOBA-Chemie, Австрия) и 2,30 г (20 ммоль) N-оксисукцинимида в 45 мл диоксиана добавляли при перемешивании при 20°С 4,12 г (20 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодимида. Выдерживали 12 ч при 20°С, отфильтровывали N,N'-дициклогексилмочевину и упаривали фильтрат. Твердый остаток кристаллизовали из смеси диоксан — изопропиловый спирт. Выход соединения (IIIг) 2,61 г (71%), т. пл. 166°С; R_f 0,61 (А), 0,63 (Б). Найдено, %: С 52,31; Н 6,08; N 7,41. C₁₆H₂₀O₈N₂. Вычислено, %: С 52,17; Н 5,47; N 7,61.

NSuO-OC(CH₂)₁₀CO-ONSu (IIIд). К раствору 1,15 г (5 ммоль) декандикарбоновой кислоты (Fluka, Швейцария) и 1,15 г (10 ммоль) N-оксисукцинимида в 30 мл смеси абс. диоксан — абс. DMF (1:1) добавляли при 20°С при перемешивании 2,06 г (10 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодимида. Выдерживали 12 ч при 20°С, отфильтровывали N,N'-дициклогексилмочевину и упаривали фильтрат. Твердый остаток кристаллизовали из

Химические сдвиги протонов соединений (IIa)–(IIe) *

Протоны группы	Соединение					
	(IIa)	(IIб)	(IIв)	(IIг)	(IIд)	(IIе)
NH(Arc)	9,96 с 1 Н 9,88 с 1 Н	9,80 с 1 Н 9,73 с 1 Н	9,88 с 2 Н	9,79 с 2 Н	9,87 с 9,85 с 2 Н	9,87 с 1 Н
NH(Gly) NHCH ₂ CH ₂	8,55 т 1 Н 8,18 т 1 Н	8,30 т 1 Н 8,12 т 1 Н	8,15 м 2 Н	8,09 м 2 Н	8,19 т 8,07 т 2 Н	8,22 т 8,07 т 2 Н
5-H(Arc)	7,21 т 2 Н	7,17 с 2 Н	7,22 д 2 Н	7,21 с 2 Н	7,21 с 2 Н	7,16 д 1 Н
3-H(Arc)	6,97 с 2 Н	6,94 д 2 Н	6,97 д 1 Н 6,91 д 1 Н	6,96 д 1 Н 6,91 д 1 Н	6,97 д 1 Н 6,91 д 1 Н	6,79 д 1 Н
CH ₂ CH ₂ CH ₃	4,24 т 4 Н	4,24 т 4 Н	4,23 т 4 Н	4,25 т 4 Н	4,26 т 4 Н	4,23 т 2 Н
CH ₂ (Gly)	3,91 д 2 Н	3,87 д 2 Н	3,83 д 2 Н	3,83 д 2 Н	3,83 д 2 Н	3,83 д 2 Н
NHCH ₂ CH ₂	3,46 **	3,50 **	3,53 м 2 Н	3,52 м 2 Н	3,54 м 2 Н	3,55 **
NHCH ₂ CH ₂	2,63 т 2 Н	2,65 т 2 Н	2,64 т 2 Н	2,67 т 2 Н	2,65 т 2 Н	2,71 т 2 Н
C ^α H ₂ ***	3,35 **	3,50 **	2,20 т 2 Н	2,20 т 2 Н	2,17 т 2 Н	2,19 т 2 Н
CH ₂ CH ₂ CH ₃	1,65 м 4 Н	1,68 м 4 Н	1,67 м 6 Н ****	1,68 м 6 Н ****	1,68 м 6 Н ****	1,68 м 4 Н ****
C ^β H ₂ ***			1,56	~1,5	~1,5	~1,5
C ^{γ-ε} H ₂ ***				1,29 м 2 Н	1,24 с 6 Н	1,30 с 6 Н
CH ₂ CH ₂ CH ₃	0,80 м 6 Н	0,82 м 6 Н	0,81 м 6 Н	0,85 м 6 Н	0,81 м 6 Н	0,82 т 3 Н

* Растворитель — DMSO-d₆. Интенсивность сигналов приведена в расчете на половину молекулы ввиду симметричности структуры.

** Сигналы перекрываются с сигналом HOD.

*** Сигналы метиленовых групп остатка дикарбоновой кислоты.

**** Приведена суммарная интенсивность для сигналов C^βH₂*** и CH₂CH₂CH₃.

Таблица 2

Характеристики соединений (IIa) – (IIe)

Соединение	Выход, %	R _f		E _{Gly}	E _{Thr}	Соединение	Выход, %	R _f		E _{Gly}	E _{Thr}
		B	Г					B	Г		
(IIa)	85	0,10	0,46	0,82	1,41	(IIг)	82	0,16	0,52	0,80	1,39
(IIб)	69	0,11	0,46	0,81	1,40	(IIд)	87	0,33	0,54	0,78	1,35
(IIв)	79	0,12	0,50	0,80	1,39	(IIе)	73	0,19	0,50	0,90	1,50

смеси диоксан — изопропиловый спирт. Выход соединения (IIд) 1,43 г (67%), т. пл. 162°С; R_f 0,70 (А), 0,68 (Б). Найдено, %: С 56,65; Н 6,71; N 6,55. C₂₀H₂₈O₈N₂. Вычислено, %: С 56,59; Н 6,65; N 6,60.

[-(CH₂)₃CO-Gly-Arc-NHCH₂CH₂C(=NH)NH₂·HCl]₂ (IIe). К раствору 147 мг (0,4 ммоль) соединения (Iб) в 2 мл DMF, содержащего 0,4 ммоль триэтиламина, добавляли 83 мг (0,496 ммоль) соединения (IIд). Выдерживали при 20°С 12 ч и упаривали растворитель. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку с сефадексом LH-20 в метаноле и элюировали метанолом при 20°С со скоростью 7 мл/ч. Разделение в этих условиях

проводили дважды. Фракции, содержавшие соединение (IIe), объединяли и упаривали. Остаток лиофилизировали из воды. Выход соединения (IIe) 123 мг (73%), R_f 0,19 (B), 0,50 (Г); E_{Gly} 0,90; E_{Thr} 1,50; данные ЯМР приведены в табл. 1.

Соединения (IIa)–(IIд) синтезировали по методике, описанной выше для соединения (IIe). Величины выходов, а также значения R_f , E_{Gly} , E_{Thr} приведены в табл. 2; данные ЯМР – в табл. 1; для соединений (IIв), (IIг), (IIд) значение ϵ_{300} $4,3 \cdot 10^4$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гроховский С. Л., Жузе А. Л., Готтих Б. П. Биоорган. химия, 1982, т. 8, № 8, с. 1070–1076.
2. Заседачев А. С., Жузе А. Л., Циммер К., Гроховский С. Л., Туманян В. Г., Гурский Г. В., Готтих Б. П. Докл. АН СССР, 1976, т. 231, № 4, с. 1006–1009.
3. Krylov A. S., Grokhovskiy S. L., Zhuze A. L., Zasedatelev A. S., Gursky G. V., Gottikh B. P. Nucleic Acids Res., 1979, v. 6, № 1, p. 289–304.
4. Arcamone F., Nicoletta V., Penco S., Radaelli S. Gazz. chim. ital., 1969, v. 99, № 6, p. 632–640.
5. Luck G., Zimmer Ch., Reinert K.-E., Arcamone F. Nucleic Acids Res., 1977, v. 4, № 8, p. 2655–2670.
6. Chandra P., Zunino F., Götz A., Wacker A., Gericke D., Di Marco A., Casazza A. M., Giuliani F. FEBS Lett., 1972, v. 21, № 2, p. 154–158.
7. Крылов А. С. Изучение механизма узнавания А·Т-пар антибиотиком дистамицином А и его аналогами: Автореф. дис. канд. физ.-мат. наук. Институт молекулярной биологии. М.: 1981. 21 с.
8. Khorlin A. A., Krylov A. S., Grokhovskiy S. L., Zhuze A. L., Zasedatelev A. S., Gursky G. V., Gottikh B. P. FEBS Lett., 1980, v. 118, № 2, p. 311–314.
9. Речинский В. О., Бибилашвили Р. Ш., Хорлин А. А., Гроховский С. Л., Жузе А. Л., Крылов А. С., Заседачев А. С., Гурский Г. В., Готтих Б. П. Докл. АН СССР, 1981, т. 259, № 1, с. 244–247.
10. Dickson R. C., Abelson J., Barnes W. M., Reznikoff W. S. Science, 1975, v. 187 (1471), p. 27–35.
11. Siebenlist U. Nucleic Acids Res., 1979, v. 6, № 5, p. 1895–1907.
12. Durrum E. L. J. Amer. Chem. Soc., 1950, v. 72, № 7, p. 2943–2948.
13. Турчин К. Ф., Гроховский С. Л., Жузе А. Л., Готтих Б. П. Биоорган. химия, 1978, т. 4, № 8, с. 1065–1077.
14. Гроховский С. Л., Жузе А. Л., Готтих Б. П. Биоорган. химия, 1978, т. 4, № 8, с. 1078–1086.
15. Синтезы органических препаратов. Т. 5. М.: ИЛ, 1954, с. 19–20.
16. Bishoff C. A., von Hedenström A. Chem. Ber., 1902, B. 35, S. 4079–4084.
17. Вейнганд-Хильгегат. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1969, с. 234.
18. Ruggli P. Liebigs Ann. Chem., 1913, B. 399, S. 174–182.

Поступила в редакцию

9.IV.1982

После доработки

13.V.1982

DNA BASE PAIR SEQUENCE SPECIFIC LIGANDS. VIII. SYNTHESIS OF AT-SPECIFIC LIGANDS BUILT OF TWO NETROPSIN-LIKE MOLECULES LINKED SYMMETRICALLY BY RESIDUES OF DIFFERENT ALIPHATIC DICARBOXYLIC ACIDS

KHORLIN A. A., GROKHOVSKY S. L., ZHUZE A. L., GOTTIKH B. P.

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

With the purpose of designing DNA-specific ligands possessing a greater number of AT-recognizing centers as compared to distamycin A or netropsin, the synthesis has been performed of homologous compounds consisting of two netropsin-like molecules symmetrically linked by malonic, succinic, adipic, suberic, or decanedicarboxylic acid residues.