



УДК 547.963.32.04

КОМПЛЕМЕНТАРНО АДРЕСОВАННАЯ МОДИФИКАЦИЯ
poly (I) *цис*-ГИДРОКСОДИАМИНОПЛАТИНОВЫМИ
ПРОИЗВОДНЫМИ ОЛИГОЦИТИДИЛАТОВ

Власов В. В., Казакъв С. А.

Институт органической химии Сибирского отделения
Академии наук СССР, Новосибирск

В результате реакции $\text{oligo}(\text{C})$ с гетеробифункциональным реагентом *цис*-аквагидроксодиаминоплатиновой (II) были получены производные олигоцитидилатов (C_{40}^*) со среднестатистической степенью модификации остатков цитозина от 5 до 18%, сохраняющие при этом способность к комплементарному взаимодействию с $\text{poly}(\text{I})$. Показано, что в комплементарном комплексе происходит быстрое образование межнитевых связей, устойчивых в условиях полной диссоциации комплекса $\text{poly}(\text{I}) \cdot \text{oligo}(\text{C})$. В растворах низкой ионной силы, где не происходит образования комплементарного комплекса, модификация $\text{poly}(\text{I})$ *цис*-гидроксодиаминоплатиновыми производными олигоцитидилатов не наблюдалась. Полученные данные указывают на принципиальную возможность использования соединений платины при конструировании аффинных реагентов для комплементарно адресованной модификации полинуклеотидов.

Высокоспецифическая химическая модификация нуклеиновых кислот в пределах определенных нуклеотидных последовательностей может быть осуществлена с помощью «адресующих» реагентов — олиго- и полинуклеотидов, несущих реакционноспособные группировки [1–2]. В качестве реакционноспособных группировок, вводимых в олиго- и полинуклеотиды, до сих пор использовались функциональные группы алкилирующего типа [1–5]. Лабильность алкилированных производных гетероциклических оснований в ДНК обуславливает необходимость поиска других химически активных группировок для конструирования комплементарно адресованных реагентов.

Представлялось возможным использовать в качестве таких реакционноспособных групп производные платины (II), которые в физиологических условиях связываются с гетероциклическими основаниями нуклеиновых кислот (за исключением урацила и тимина), образуя с ними прочные координационные соединения [6]. Центры модификации в основаниях нуклеиновых кислот соединениями платины (II) и относительная реакционная способность этих центров те же, что и в случае алкилирующих реагентов, но при модификации соединениями платины не происходит лабильзации гликозидных связей модифицированных нуклеозидов или раскрытия гетероциклов оснований [7–9]. Одним из типов модификации ДНК бифункциональными соединениями платины (II) является образование межнитевых связей, устойчивых в условиях щелочного гидролиза [7], термической денатурации, при обработке трихлоруксусной кислотой и диализе относительно водных растворов с высокой концентрацией ионов Cl^- , что существенно отличает их от «сшивок» в ДНК, образуемых соединениями таких тяжелых металлов, как Cu, Zn, Ag и Hg [8]. Предполагается, что образование межнитевых связей в ДНК соединениями платины (II) *цис*-диацетидоаминового ряда происходит при участии атомов N3 остатков цитозина и атомов N1 депротонированных остатков гуанина в местах локального нарушения двуниевой структуры ДНК [10] (рис. 1).

Сокращения: *цис*-(NH_3)₂Pt^{II} — *цис*-[(NH_3)₂Pt(OH)(H₂O)]NO₃ — *цис*-аквагидроксодиаминоплатина (II); $\text{oligo}(\text{C})$ или C_{40}^* — *цис*-гидроксодиаминоплатиновые производные олигоцитидилатов; НЕРЕС — натриевая соль N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновой кислоты; ХС — ксиленцианол; ВРВ — бромфеноловый голубой.

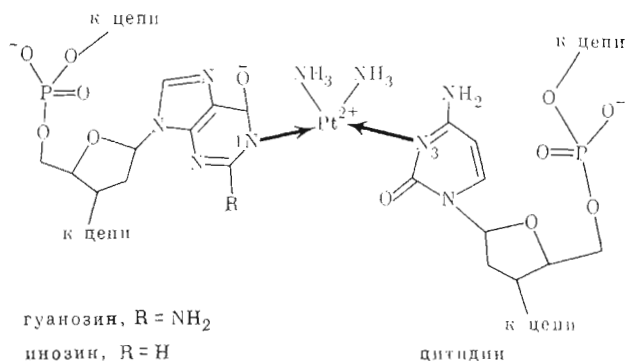
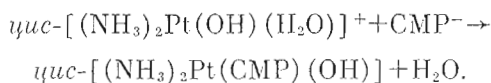


Рис. 1. Предполагаемая структура мостиковой связи, образованной *cis*-(NH₃)₂Pt^{II} между остатками цитидина и гуанозина (инозина), расположенными на противоположных цепях двунитовой нуклеиновой кислоты

Цель настоящей работы — изучение возможности последовательной модификации гетеробифункциональным реагентом *cis*-аквагидроксодиаминоплатиновой (II) сначала олигоцитидилатов, а затем (с помощью полученных *cis*-гидроксодиаминоплатиновых производных олигоцитидилатов) комплементарно адресованной модификации poly(I). Гетеробифункциональность *cis*-(NH₃)₂Pt^{II} обусловлена тем, что молекулы NH₃, соединенные с центральным ионом Pt²⁺ прочной донорно-акцепторной связью, в обменных реакциях не участвуют, а из двух остальных групп внутренней координационной сферы гидроксильная группа замещается значительно труднее, чем молекула H₂O [11]. Основная реакция *cis*-(NH₃)₂Pt^{II} с остатками цитозина (по N3), входящими в состав СМР и poly(C), при pH 7 протекает согласно следующему уравнению [11–13]:



Модификацию олигоцитидилатов *cis*-аквагидроксодиаминоплатиновой проводили как описано в «Экспериментальной части». Затем методом гель-фильтрации на сефадексе G-100 выделяли олигомерную фракцию (рис. 2а), среднестатистическая длина олигонуклеотидов которой оказалась равной 40 (\bar{C}_{40}), как было показано методом электрофореза в полиакриламидном геле (рис. 3). Для вычисления степени модификации олигоцитидилатов (α) с помощью ионообменной хроматографии определяли количество модифицированных и немодифицированных нуклеотидов, образующихся при полном щелочном гидролизе oligo(C) (рис. 4а). Кинетика реакции олигоцитидилатов с *cis*-аквагидроксодиаминоплатиновой приведена на рис. 5.

Гель-хроматография является удобным методом обнаружения «сшивок» между олигонуклеотидами и полинуклеотидами, если их элюционные объемы достоверно различаются и они обладают способностью образовывать устойчивые комплементарные комплексы. Для исследования комплексообразования между poly(I) и олигоцитидилатами, модифицированными *cis*-(NH₃)₂Pt^{II} был использован метод гель-хроматографии. На рис. 6 приведены кривые элюции смесей \bar{C}_{40} с разной степенью модификации (от 0,05 до 0,18) с 1,2-кратным избытком poly(I). При гель-хроматографии полученных производных олигоцитидилатов с α от 0,05 до 0,15 в смеси с poly(I) при 20° С, pH 7 и ионной силе 0,1 М на хроматограммах практически отсутствовала олигомерная фракция (рис. 6, 1), что свидетельствует о сохранении способности олигоцитидилатов после их модификации *cis*-(NH₃)₂Pt^{II} к образованию устойчивых в условиях опыта комп-

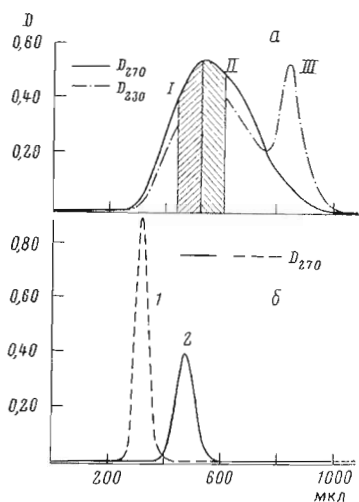


Рис. 2

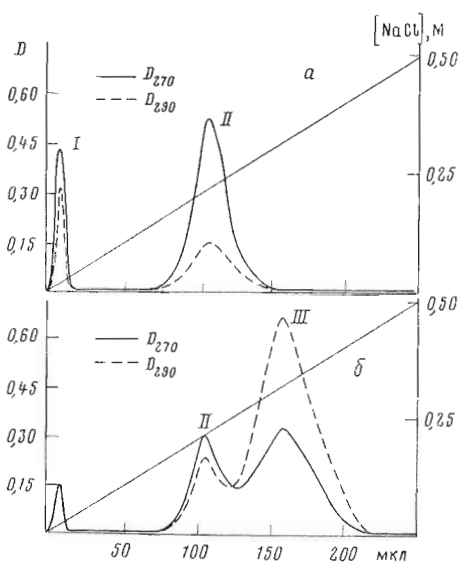


Рис. 4

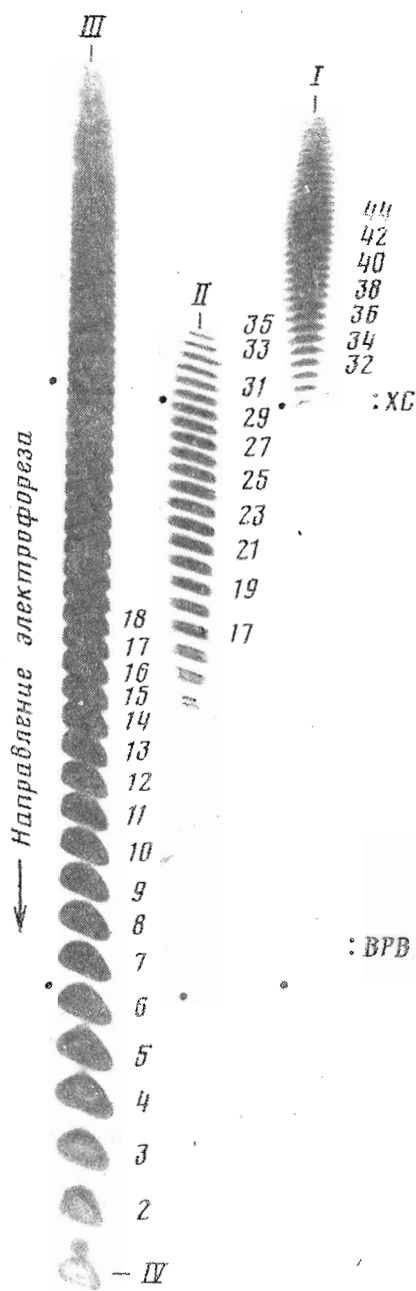


Рис. 3

Рис. 2. Кривые элюции при хроматографии на сефадексе G-100 суммарного гидролизата poly (C), обработанного $\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{\text{II}}$ (a), высокомолекулярной poly (I) и олигонуклеотидной фракции I (C_{40}), выделенной как показано на рис. 2a (б), а – заштрихованы выделяемые фракции I и II; низкомолекулярный компонент III – непрореагировавшая $\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{\text{II}}$; б) 1 – poly (I); 2 – C_{40}

Рис. 3. Радиоавтограф геля с электрофоретическим разделением $5\text{-}^{32}\text{P}$ -меченных олигонуклеотидов: I – C_{40} (фракция I на рис. 2a), II – C_{25} (фракция II на рис. 2a), III – суммарный гидролизат poly (C), IV – pCr

Рис. 4. Результаты ионообменной хроматографии на Aminex A-27 продуктов щелочного гидролиза олигонуклеотидов, модифицированных $\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{\text{II}}$ (a) и их комплексов с poly (I) (б). а – C_{40} с α 0,1; б – высокомолекулярная фракция, содержащая комплекс poly (I) · C_{40}^* (см. рис. 7); I – $\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{CMP})(\text{OH})$, II – CMP, III – IMP

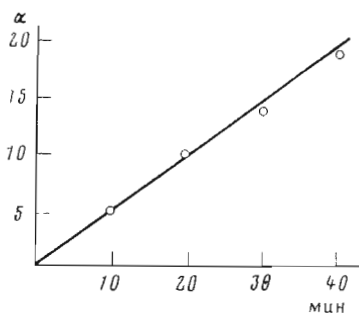


Рис. 5

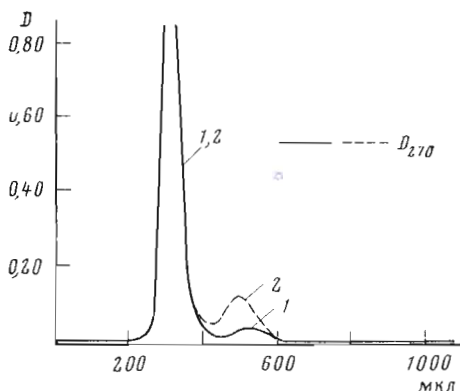


Рис. 6

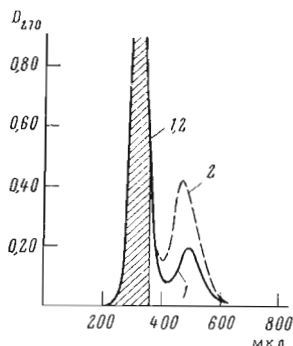


Рис. 7

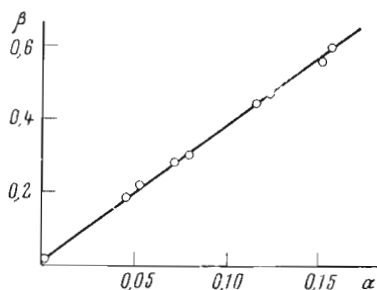


Рис. 8

Рис. 5. Кинетика модификации oligo(C) *цис*-аквагидроксодиамминоплатиной (II). α — степень модификации олигонуклеотидов

Рис. 6. Кривые элюции при гель-фильтрации на сефадексе G-100 смеси избытка poly(I) с $\overset{*}{C}_{40}$ в условиях стабильности комплементарных комплексов. 1 — α 0,15; 2 — α 0,18

Рис. 7. Кривые элюции при гель-фильтрации на сефадексе G-100 смеси избытка poly(I) с $\overset{*}{C}_{40}$ в денатурирующих условиях. 1 — комплекс poly(I) · $\overset{*}{C}_{40}$ (α 0,1), 2 — смесь тех же количеств poly(I) и $\overset{*}{C}_{40}$ (α 0,1) приготовлена в условиях, препятствующих комплексообразованию. Материал из заштрихованных фракций подвергнут нуклеотидному анализу (см. рис. 4б)

Рис. 8. Зависимость степени необратимого связывания модифицированных олигонуклеотидов ($\overset{*}{C}_{40}$) с poly(I) (β) от степени модификации $\overset{*}{C}_{40}$ (α)

лементарных комплексов с poly(I). Вместе с тем с увеличением степени модификации oligo(C) до 0,18 количество олигомерной фракции увеличивалось (рис. 6, 2), что обусловлено, по-видимому, уменьшением в олигонуклеотидах в ходе их модификации числа остатков цитозина, способных вступать в комплементарные взаимодействия с остатками гипоксантина в poly(I).

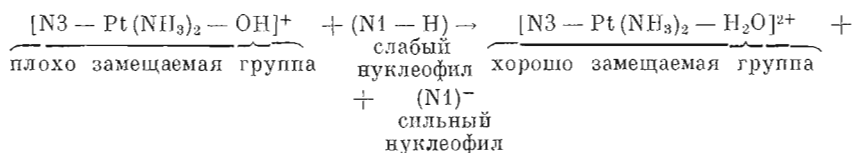
Для обнаружения межштитовых «сшивок» между oligo(C) и poly(I) их растворы смешивали в различных условиях с таким расчетом, чтобы poly(I) была в 1,2-кратном избытке, выдерживали 15 мин при 20° С и затем подвергали гель-хроматографии в денатурирующих условиях (рис. 7). В тех случаях, когда oligo(C) и poly(I) смешивали в растворах с pH 10,5 или в растворах ионной силы меньшей, чем 10^{-4} М, в которых не происходит образования комплементарного комплекса между poly(I) и oligo(C) [14—15], производные олигонуклеотидов элюировались полностью в олигомерной фракции (рис. 7, 2). В то же время, если растворы, содержащие

те же количества poly(I) и oligo(C^{*}), готовили в условиях комплексообразования (20°С, рН 7, ионная сила 0,1 М), то при гель-хроматографии в денатурирующих условиях количество олигомерной фракции было значительно меньше, чем в предыдущем случае (рис. 7, 1), что указывает на образование связей между poly(I) и oligo(C^{*}), устойчивых при полном нарушении комплементарных взаимодействий между poly(I) и oligo(C). Эти данные были подтверждены нуклеотидным анализом высокомолекулярной фракции (рис. 4б), собранной с помощью гель-хроматографии как показано на рис. 7, в которой прирост количества СМР соответствовал уменьшению олигомерной фракции oligo(C^{*}) на рис. 7. Зависимость степени необратимого связывания oligo(C^{*}) в комплементарном комплексе с poly(I) (β) от степени модификации олигоцитидилатов *цис*-аквагидроксодиаминоплатиной (II) (α) представлена на рис. 8.

Было установлено, что смеси poly(I) и oligo(C^{*}), выдержанные в условиях комплексообразования 15 мин и 3 ч, содержали практически одинаковое количество oligo(C), необратимо связанных с poly(I). Таким образом, образование межнитевых связей в данной системе оказалось достаточно быстрым процессом.

Совокупность полученных данных позволяет заключить, что *цис*-гидроксодиаминоплатиновые производные олигоцитидилатов взаимодействуют с poly(I) по механизму комплементарно адресованной модификации.

Наиболее вероятный механизм образования межнитевых «сшивок», с нашей точки зрения, следующий: в результате образования комплементарного комплекса poly(I)·oligo(C^{*}) происходит вынужденное сближение групп N3—Pt(NH₃)₂—ОН модифицированных остатков цитозина, находящихся на одной из комплементарных полинуклеотидных нитей, с группами N1—Н остатков гипоксантина, принадлежащих противоположной цепи. Поскольку образовавшиеся при этом реакционные пары содержат кислотную и основную группы, при подходящей ориентации становится возможным «перенос протона» с одной группы на другую:



где N1 принадлежит остатку гипоксантина, а N3 — остатку цитозина. В результате образуются высокореакционноспособные функциональные группы, взаимодействие между которыми приводит к вытеснению молекулы H₂O, координированной к иону Pt²⁺, и возникновению межнитевой связи следующего строения: [N3—Pt(NH₃)₂—N1]⁺ (рис. 1).

Представляло интерес оценить вероятность (P) образования межнитевой связи одной реакционноспособной платиносодержащей группы, введенной в oligo(C), которую можно вычислить по формуле $P \approx \beta/\alpha\bar{n}$ (где \bar{n} — среднее число нуклеотидных звеньев в используемой нами фракции oligo(C^{*}); α и β те же, что и в обозначениях на рис. 5 и 8. Значение показателя P, равное 0,1, которое получили после подстановки в приведенную выше формулу численных значений $\bar{n} \approx 40$ и $\beta/\alpha \approx 4$, отражает неравноценность связанных с олигоцитидилатами *цис*-гидроксодиаминоплатиновых группировок, обусловленную, по-видимому, их взаимным расположением в молекуле олигонуклеотида. Действительно, как было показано нами ранее, модификация poly(I) полученными производными олигоцитидилатов происходит только в комплементарном комплексе. Поэтому образование межнитевых связей между poly(I) и участками oligo(C^{*}), на которых *цис*-гидроксодиаминоплатиновые группы расположены достаточно близко друг к другу, будет маловероятным вследствие потери этими участками

способности к комплементарному взаимодействию. Вероятно, нельзя также исключить процесс образования внутривитовых мостиковых связей, поскольку высокорективные электрофильные группировки N3—Pt(NH₃)₂—H₂O могут реагировать со значительно менее нуклеофильными, чем атомы N1 депротонированных остатков гипоксантина, атомами N3 соседних остатков цитозина благодаря конформационно более удобному расположению последних для образования квадратных координационных соединений платины (II) [16]. Тем не менее вероятность образования межнитовой «сшивки» одной *цис*-гидроксоdiamминоплатиновой группой оказалась почти в 100 раз выше аналогичной величины, полученной для функциональной группы алкилирующего типа, также вводимой в структуру полинуклеотида по остаткам цитозина при конструировании комплементарно адресованного реагента [5], что свидетельствует о больших потенциальных возможностях применения платиновых реагентов в этой области.

Эффективность описанного метода образования межвитовых связей намного выше, чем при прямой атаке ДНК другим платиновым реагентом *цис*-дихлордидамминового типа *цис*-(NH₃)₂PtCl₂, когда одна межнитовая «сшивка» приходится на 400 связанных с нуклеиновой кислотой молекул платинового реагента [17].

Таким образом, в настоящей работе на простых модельных соединениях показана принципиальная возможность использования гетеробифункциональных платиновых реагентов при конструировании аффинных реагентов для комплементарно адресованной модификации нуклеиновых кислот.

Способность олигоцитидилатов взаимодействовать с нативной ДНК фага T7, имеющей в своей структуре олигогуаниловые кластеры [18], открывает интересный путь использования полученных нами реакционноспособных производных oligo(C) для изучения региоселективной модификации двуцепочечной ДНК.

Экспериментальная часть

В работе были использованы синтетические полирибонуклеотиды poly(I) и oligo(C) отечественного производства; HEPES (Serva, ФРГ).

Цис-[(NH₃)₂Pt(OH)(H₂O)]NO₃ синтезировали по описанной ранее методике [19]. Процентное содержание основного реакционноспособного продукта в растворе зависит от pH и при pH 7 составляет 64% [11].

Олигоцитидилаты получали ограниченным щелочным гидролизом poly(C). Для этого 2 мг poly(C) растворяли в 1 мл 0,1 н. NaOH и инкубировали 30 мин при 37°С, затем щелочной раствор нейтрализовали, добавляя равный объем 0,1 н. HClO₄.

Для получения *цис*-гидроксоdiamминоплатиновых производных олигоцитидилатов реакционные смеси, приготовленные из 2 мл гидролизата poly(C) (1 мг/мл), 50 мкл 0,5 М HEPES, pH 7,0, и 450 мкл 0,01 М *цис*-(NH₃)₂Pt^{II}, pH 7,0, инкубировали при 37°С. По ходу реакции через 10, 20, 30 и 40 мин отбирали пробы по 250 мкл и для остановки реакции добавляли к ним по 13 мкл 4 М NaCl [20]. Затем на колонке (2,5×110 мм) с сефадексом G-100, сверхтонким (Pharmacia, Швеция), выделяли при pH 7 и температуре 20°С фракции модифицированных образцов олигоцитидилатов, элюирующихся в одних и тех же объемах, как показано на рис. 2а (фракция I). Аналогично фракционировали и суммарный гидролизат poly(C), не подвергнутый обработке платиновым реагентом. В качестве элюента при геле-хроматографии использовали 0,1 М NaClO₄, содержащий 0,01 М HEPES, pH 7,0.

Среднее число нуклеотидных звеньев (\bar{n}) в выделяемой фракции олигоцитидилатов определяли методом электрофореза в полиакриламидном геле [21]. Для этого статистическую смесь олигоцитидилатов различной длины фосфорилировали по 5'-концам [γ -³²P]АТФ с помощью Т4-полинуклеотидкиназы в 0,05 М трис-НCl, pH 8,2, содержащем 0,01 М MgCl₂ и 0,01 М меркаптоэтанол. Часть инкубационной смеси, содержащей ³²P-ме-

цепные олигонуклеотиды, фракционировали методом гель-хроматографии, как указано на рис. 2а. Электрофорез выделенных фракций I и II (обозначения те же, что и на рис. 2а) и суммарного гидролизата poly(C), представляющий собой полный набор олигонуклеотидов различной длины, проводили в полиакриламидном геле параллельно в режиме постоянного напряжения — 40 В/см. В качестве маркеров использовали 0,005 М ксилендианол (Serva, ФРГ) и бромфеноловый голубой (Serva, ФРГ). Для электрофореза использовали пластинки (60×40×0,05 см) 16% полиакриламидного геля (Sigma, США) с 0,4% метиленабисакриламидом (Reanal, Венгрия) и 0,05 М трис-боратным буфером (рН 8,3), содержащим 7 М мочевины. Длина олигонуклеотидов определялась по радиоавтографу геля (рис. 3) отсчетом полос от мономерного компонента ^{32}P .

Для определения среднестатистической степени модификации oligo(C) (α) продукты исчерпывающего щелочного гидролиза (0,3 н. КОН, 20 ч, 37°С) модифицированных образцов олигонуклеотидов — *цис*-[(NH₃)₂·Pt(CMP)(ОН)] и CMP — разделяли с помощью ионообменной хроматографии на колонке (1,5×50 мм) с Aminex A-27 (Bio-Rad, США) в линейном градиенте концентрации NaCl (0→0,5 М), содержащем 0,01 М NaHCO₃, рН 9,0. Спектральные отношения D_{270}/D_{290} , найденные нами для этих продуктов, составили 1,32 и 3,80 соответственно, что практически не отличается от литературных данных для соединения *цис*-(NH₃)₂Pt^{II} с цитидином — 1,31 [12] и табличного значения для CMP — 3,78. Соотношение модифицированных и немодифицированных нуклеотидов рассчитывали пропорционально по соотношению площадей соответствующих хроматографических пиков (λ 270 нм) (рис. 4а). Выбор этой длины волны обусловлен тем, что при 270 нм молекулярные коэффициенты поглощения комплекса *цис*-(NH₃)₂Pt^{II} с цитидином и свободного цитидина практически не различаются (изобестическая точка) [12].

Нуклеотидный анализ высокомолекулярной фракции, выделяемой с помощью гель-хроматографии, как показано на рис. 7, проводили тем же способом, что и определение α (рис. 4б). Отнесение пиков на хроматограмме проводили, пользуясь спектральным отношением D_{250}/D_{270} , которое было определено нами при рН 9,0 (в условиях хроматографии) и составило для CMP 0,74, а для IMP 2,18. Количество CMP в смеси нуклеотидов рассчитывали по площади соответствующего хроматографического пика (рис. 4б), используя табличный молекулярный коэффициент поглощения CMP при 270 нм, равный $9 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Для приготовления комплексов poly(I)· $\overset{*}{\text{C}}_{40}$ к 0,5 ОЕ₂₆₀ $\overset{*}{\text{C}}_{40}$ добавляли 0,8 ОЕ₂₆₀ poly(I) в 0,1 н. NaClO₄, содержащем 0,01 М HEPES, рН 7,0, и выдерживали 15 мин при 20°С, а в отдельных случаях до 3 ч.

Гель-хроматографию растворов, содержащих poly(I) и образцы $\overset{*}{\text{C}}_{40}$ с различными α , в денатурирующих условиях проводили на колонке (2,5×110 мм) с сефадексом G-100, сверхтонким, при 20°С (элюент — 0,05 М глицин, рН 10,5, содержащий 0,05 М NaCl) (рис. 7). При гель-хроматографии комплекса poly(I)· $\overset{*}{\text{C}}_{40}$ в денатурирующих условиях уменьшение олигонуклеотидной фракции по сравнению с результатами гель-хроматографии в тех же денатурирующих условиях невзаимодействующих компонентов равнялось количеству $\overset{*}{\text{C}}_{40}$, необратимо связавшихся с poly(I) ($\text{C}^{\text{необр}}$). Значение $\text{C}^{\text{необр}}$ рассчитывали по разности площадей соответствующих хроматографических пиков, ограниченных кривыми 1 и 2 (рис. 7). Значения β для каждого значения α вычисляли по формуле $\beta = \text{C}^{\text{необр}}/\text{C}^{\text{компл}}$, где $\text{C}^{\text{компл}}$ — количество $\overset{*}{\text{C}}_{40}$, образующих устойчивый при 20°С, рН 7 и полной силе раствора 0,1 М комплементарный комплекс с poly(I). При количественной оценке площадей хроматографических пиков, определяемых методом взвешивания, средняя относительная ошибка не превышала 10%. Все виды хроматографических анализов были выполнены в микроколоночном варианте на микроспектрофотометрах МФП-3 и «Обь-2», сконструированных в НИОХ СО АН СССР [22].

Авторы благодарят Д. Г. Кнорре за интерес к данной работе и ее об-
суждение, Н. Б. Артемову и А. А. Годовикову за помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кнорре Д. Г. Молекулярн. биология, 1977, т. 11, вып. 6, с. 1304–1310.
2. Гринева Н. И. Биохимия, 1977, т. 42, № 2, с. 370–374.
3. Ивановская М. Г., Соколова Н. И. В кн.: Новости химии нуклеозидов и нуклеоти-
дов. Рига: Зинатне, 1978, с. 35–36.
4. Салганик Р. И., Дианов Г. Л., Курбагов В. А., Шишкин Г. В., Галль А. А. Докл.
АН СССР, 1978, т. 239, № 1, с. 217–219.
5. Summerton J., Bartlett P. A. J. Mol. Biol., 1978, v. 122, № 1, p. 145–162.
6. Srivastava R. C., Froehlich J., Eichhorn G. L. Biochimie, 1978, v. 60, № 9, p. 879–
891.
7. Hoeshel J. D., Johnson N. P., Rahn R. O., Brown D. H. Biochimie, 1978, v. 60, № 9,
p. 1054–1055.
8. Filipinski J., Kohn K. W., Prather R., Bonner W. M. Science, 1979, v. 204, № 4389,
p. 181–183.
9. Roberts J. J., Pascoe J. M. Nature, 1972, v. 235, № 5336, p. 282–284.
10. Macquet J. P., Theophanides T. Biopolymers, 1975, v. 14, № 4, p. 781–799.
11. Chu G. Y. H., Duncun R. E., Tobias R. S. Inorg. Chem., 1977, v. 16, № 10, p. 2625–
2636.
12. Scovell W. M., O'Connor T. J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, № 1, p. 120–126.
13. Scovell W. M., Reaoch R. S. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, № 1, p. 174–180.
14. Michelson A. M., Pochon F. Biochim. et biophys. acta, 1966, v. 114, № 3, p. 469–480.
15. Davis D. R., Rich A. J. Amer. Chem. Soc., 1958, v. 80, № 3, p. 1003–1004.
16. Chu G. Y. H., Tobias R. S. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, № 9, p. 2641–2651.
17. Pascoe J. M., Roberts J. J. Biochem. Pharmacol., 1974, v. 23, № 11, p. 1345–1357.
18. Sarochi-Landousy M.-T., Haas B. L., Guschlbauer W. Biochemistry, 1977, v. 16, № 25,
p. 5414–5420.
19. Гринберг А. А., Стеценко А. И., Миткинова Н. Д., Тихонова Л. С. Ж. неорган. хи-
мии, 1971, т. 16, вып. 1, с. 264–270.
20. Butour J.-L., Macquet J.-P. Biochimie, 1978, v. 60, № 9, p. 1048.
21. Peattie D. A. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1979, v. 76, № 4, p. 1760–1764.
22. Власов В. В. В кн.: Ультрамикрoанализ нуклеиновых кислот. М.: Наука, 1973,
с. 151–155.

Поступила в редакцию
7.VIII.1981
После доработки
10.XI.1981

COMPLEMENTARY ADDRESSED MODIFICATION OF POLY(I) WITH *cis*-HYDROXODIAMMINOPLATINUM DERIVATIVES OF OLIGOCYTYDYLATES

VLASOV V. V., KAZAKOV S. A.

*Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the
Academy of Sciences of the USSR, Novosibirsk*

Oligocytidylate derivatives have been prepared by reaction with *cis*-aqua-hydroxodi-
amminoplatinum(II). These derivatives, containing 5–18% of modified cytidine resi-
dues, still retained their capacity to form a complementary complex with poly(I). It
was found that fast formation of the interstrand links takes place in the complementary
complex. These links are stable under denaturing conditions. Modification of poly(I)
with oligocytidylate *cis*-hydroxodiamminoplatinum derivatives does not take place in
solutions of low ionic strength where complementary interaction between oligo(C) and
poly(I) does not occur. The data suggest that modified oligonucleotides carrying pla-
tinum groups can be applied for the addressed modification of the complementary re-
gions in polynucleotides.