



УДК 577.113.4:547.415'546.922

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДВУХЪЯДЕРНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ С IMP И poly(I)

Власов В. В., Казаков С. А.

*Новосибирский институт органической химии Сибирского отделения
Академии наук СССР*

Изучены реакции замещения ацидолигандов X, Y в двухъядерных комплексных соединениях общей формулы $[X-Pt(dien)]^{m+}-(CH_2)_6-[Pt-Y]^{n+}(NO_3^-)_{m+n}$ (I): X=H₂O, Y=Br; m=2, n=1; (II): X=Y=H₂O; m=n=2; (III): X=Y=Br; m=n=1) при взаимодействии с IMP и poly(I). Показано, что эти соединения являются бифункциональными реагентами. Присоединение двух реакционноспособных группировок соединения (I) к poly(I) происходит с различной скоростью за счет более высокой реакционной способности группировки $[(dien)Pt(H_2O)]^{2+}$ по сравнению с группировкой $[(dien)PtBr]^+$. Это позволяет за счет быстрой реакции акватриаминплатиновых группировок соединения (I) с poly(I) вводить в полинуклеотид реакционноспособные бромтриаминплатиновые группировки. Реакционная способность группировок $[(dien)PtBr]^+$, введенных таким образом в poly(I), ингибируется при повышении концентрации свободных ионов Br⁻ в растворе, что открывает возможность регулирования реакционной способности этих групп. Полученные данные указывают на принципиальную возможность получения реакционноспособных производных полинуклеотидов путем модификации последних гетеробифункциональными двухъядерными комплексными соединениями платины.

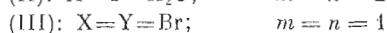
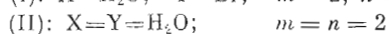
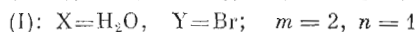
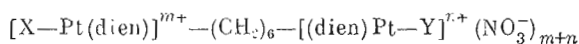
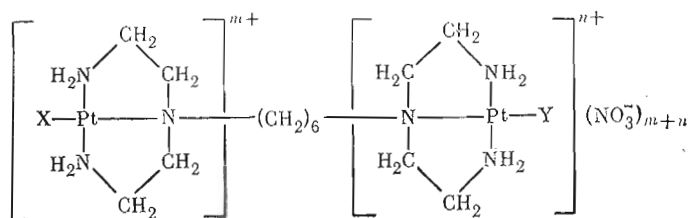
Реакционноспособные производные олиго- и полинуклеотидов позволяют осуществлять комплементарно адресованную модификацию нуклеиновых кислот, что делает такие производные уникальным инструментом в молекулярно-биологических исследованиях [1, 2]. В связи с этим актуальной проблемой является разработка общих и эффективных методов введения реакционноспособных группировок в молекулы нуклеиновых кислот. Использование гетеробифункциональных соединений для решения этой задачи позволяет в одну стадию вводить реакционноспособные группы во внутренние участки олиго- и полинуклеотидов [3-6]. Важным этапом при конструировании гетеробифункциональных соединений является выбор химически активных групп. В гетеробифункциональных соединениях, применяющихся для получения комплементарно адресованных реагентов, наиболее широко использовались функциональные группы алкилирующего типа [3-5]. Недавно мы предложили использовать для этой цели производные координационных соединений платины [6].

Центры модификации в основаниях нуклеиновых кислот соединениями платины и относительная реакционная способность этих центров те же, что и в случае алкилирующих реагентов. Однако в нуклеотидах, модифицированных платиновыми соединениями, в отличие от алкилированных производных [7] не повышается лабильность гликозидных связей и не наблюдается раскрытия гетероциклов оснований [8].

«Мостиковые» связи в ДНК, которые образуют бифункциональные соединения платины, устойчивы в условиях термической денатурации [9], элюции в щелочных условиях [10] и седиментации ДНК в щелочном градиенте сахарозы [11] и могут быть избирательно расщеплены обработкой KCN или тиомочевинной в мягких условиях [12, 13].

Сокращения: dien — диэтилентриамин; Pt/P — соотношения между количествами комплексобразующих атомов платины и атомов фосфора нуклеотидных остатков в реакционных растворах.

В настоящей работе исследована возможность использования координационных соединений (I) — (III)

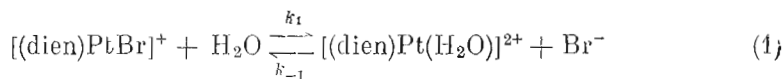


для введения реакционноспособных платиновых группировок в молекулы нуклеиновых кислот. В качестве соединений, моделирующих нуклеиновые кислоты, применяли IMP и poly (I).

Возможность использования катиона $[(\text{dien})\text{Pt}-\text{X}]^{n+}$, обладающего только одной реакционноспособной функцией Pt—X (X — ацидолиганд, dien — комплекс триаминового типа, не вступающий в обменные реакции), в качестве «якорной» группировки для введения функциональных групп в нуклеиновые кислоты обусловлена его способностью в условиях избытка нуклеотидного материала связываться преимущественно с остатками гуанозина (или инозина) по атому N7 [14—26] (кинетический контроль [27]), практически не нарушая при этом вторичную структуру двуспиральных полинуклеотидов [19—21, 26] и сохраняя способность модифицированных гетероциклических оснований вступать в комплементарные взаимодействия [20].

Выбор структуры бифункциональных реагентов, примененных в настоящей работе, был осуществлен на основании рассмотрения пространственных моделей ДНК. Длина мостиковой части реагента была выбрана таким образом, чтобы последний мог без искажения двуспиральной структуры олиго- и полинуклеотидных комплексов образовывать межцепочечные связи между атомами N7 остатков гуанина соседних G-C-пар как в последовательности G(3'→5')C, так и в последовательности C(3'→5')G.

Водные растворы диаквапроизводного (II) и дибромопроизводного (III) получали как описано в «Экспериментальной части». После добавления к раствору соединения (II) x эквивалентов NaBr ($x=0-2$) образуется смесь соединений (I) — (III) (смесь A_x), парциальная мольная доля (α) каждого из которых в растворе будет определяться только статистическим распределением. На рис. 1 представлена диаграмма распределения $\alpha_1-\alpha_{III}$ в смеси A_x в зависимости от значения x , рассчитанная для случая независимого химического поведения двух платиновых группировок, входящих в состав соединений (I) — (III), в обменных реакциях

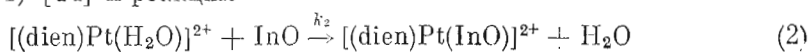


и с учетом

$$K_1 = \frac{[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+} \cdot [\text{Br}^-]}{[(\text{dien})\text{PtBr}]^+} = 1,9 \cdot 10^{-5} \text{ M } (25^\circ\text{C } [28]).$$

Равновесие в системе (1) при 25°С достигается достаточно быстро ($t_{1/2} < 10$ мин) [28], что не позволило нам проводить кинетические эксперименты с индивидуальным соединением (I), выделенным из смеси A_x.

Известно, что взаимодействие между катионом $[(\text{dien})\text{PtBr}]^+$ и инозином идет по механизму, включающему образование акваинтермедиатов (уравнение 1) [14] и реакцию



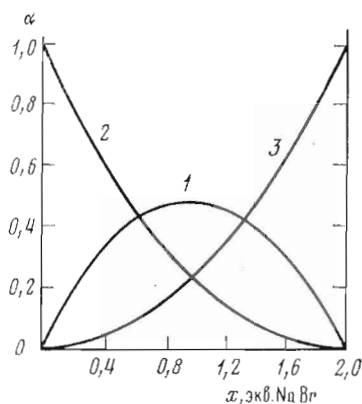


Рис. 1

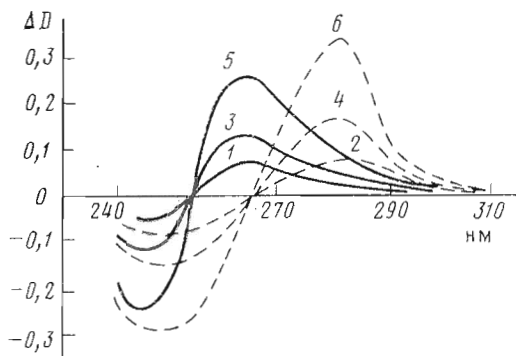
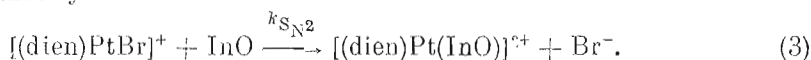


Рис. 2

Рис. 1. Диаграмма распределения парциальных мольных долей (α) соединений (I) — (III) в смеси A_x при изменении величины x от 0 до 2: 1 — α_I ; 2 — α_{II} ; 3 — α_{III}

Рис. 2. Разностные УФ-спектры поглощения, обусловленные реакцией IMP (1–6) и poly(I) (2, 4, 6) с соединением (II) после 2 ч инкубации в 0,1 М NaClO₄ при 25° С и pH 6 (концентрация нуклеотидных остатков в реакционных растворах составляла $2,5 \cdot 10^{-4}$ М), 1, 2 — Pt/P=0,1; 3, 4 — Pt/P=0,2; 5, 6 — Pt/P=0,4. Разностные спектры 1, 3, 5 измеряли при pH 6, а 2, 4, 6 — при pH 12

с относительно невысоким вкладом (около 10%) реакции, протекающей по S_N2 -механизму:



Предполагалось, что соединение (I) будет проявлять гетеробифункциональность за счет различной способности координированных к Pt^{2+} молекулы H_2O и иона Br^- вступать в реакции нуклеофильного замещения [29].

При взаимодействии смеси A_x с IMP и poly(I) УФ-спектры поглощения нуклеотидных остатков претерпевают существенное изменение. Собственное поглощение соединений (I)–(III) в области выше 225 нм незначительно. Это дает возможность прямого спектрофотометрического наблюдения за ходом реакции без разделения продуктов реакций и исходных соединений. На рис. 2 представлены разностные УФ-спектры, обусловленные реакцией IMP и poly(I) с соединением (II) при различных значениях соотношения Pt/P (все реакции проводились при pH 5,5–6,0). Положение максимума спектрального изменения при 265 нм и наличие изобестической точки при 254 нм в разностных спектрах для IMP, снятых при pH 6 (рис. 2), свидетельствуют, согласно работе [30], о монофункциональном способе присоединения платиновых группировок к атомам N7 остатков инозина. Разностные спектры, полученные для IMP и poly(I) при подщелачивании растворов до pH 12 (в этих условиях остатки инозина депротонированы), совпадали при одинаковых значениях соотношения Pt/P и одинаковых концентрациях нуклеотидных остатков (рис. 2б). Об устойчивости модифицированных триаминплатиновыми группировками остатков инозина при pH 12 свидетельствует тот факт, что при подкислении до pH 6 щелочных растворов модифицированных образцов IMP их УФ-спектры становятся идентичными со спектрами исходных растворов этих образцов (до подщелачивания).

Изучение методом молярных отношений изменения поглощения растворов продуктов реакции IMP с соединением (II) в зависимости от значения соотношения Pt/P при одинаковых концентрациях IMP в реакционных смесях (рис. 3) показало, что в результате указанных реакций образуется продукт присоединения двух молекул IMP к одной молекуле соединения (II). Этот факт находится в соответствии с наличием в соединении (II) двух реакционноспособных группировок. Следует отметить, что аналогичная кривая насыщения не могла быть получена в случае

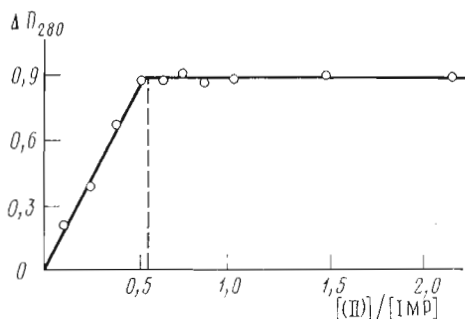


Рис. 3

Рис. 3. Кривая насыщения, построенная по методу молярных отношений для реакционных растворов, в которых меняли соотношение $[(II)]/[IMP]$ при постоянной концентрации $[IMP] = 2,5 \cdot 10^{-4}$ М. ΔD_{280} измеряли при pH 12

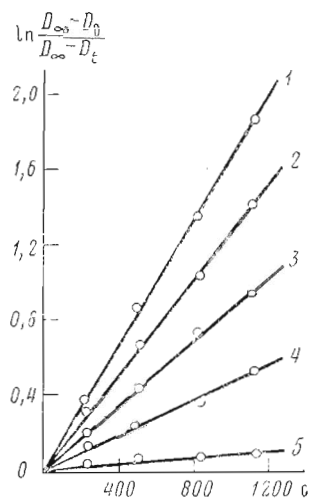


Рис. 4

Рис. 4. Кинетические кривые реакции смесей A_x с IMP в полулогарифмических координатах, полученные для реакционных растворов при $P/P=0,2$, $[IMP] 2,5 \cdot 10^{-4}$ М и значениях x , равных 0 (1), 0,5 (2), 1,0 (3), 1,4 (4) и 2,0 экв. NaBr (5). t — время, отсчитываемое от произвольного момента после начала реакции; D_0 , D_t , D_∞ — оптическое поглощение реакционных растворов при 280 нм (pH 12) в момент времени $t=0$, t и $t=\infty$ соответственно

poly(I), так как при значениях соотношения $Pt/P > 0,45$ происходит осаждение poly(I) из реакционных смесей, обусловленное нейтрализацией отрицательного заряда фосфатных остатков полинуклеотида [18, 31].

Кривые скорости реакций, построенные по изменению поглощения растворов во времени для смеси A_x с IMP при различном содержании NaBr в смеси в условиях, когда реакционные растворы содержали избыток нуклеотидного материала, удовлетворительно описываются уравнением реакции первого порядка (рис. 4). Этот результат согласуется с данными, полученными ранее для реакции $[(dien)Pt(H_2O)]^{2+}$ с пиридином [32] и реакции инозина с $[(dien)PtBr]^+$ [14].

Снижение реакционной способности (уменьшение $k_{эксп}$) смеси A_x при увеличении содержания NaBr (x) от 0 до 2 экв. линейно зависит от изменения относительного содержания в реакционных растворах группировок $[(dien)Pt(H_2O)]^{2+}$ (рис. 5). Этот факт подтверждает независимость химических свойств двух реакционноспособных платиновых группировок, входящих в состав соединений (I) — (III).

Взаимодействие poly(I) с соединением (II) и смесью A_x при значении $x=1$ ($\alpha_I=0,5$; $\alpha_{II}=0,25$) включает быструю стадию, заканчивающуюся за ~ 45 с, и более медленную реакцию, завершающуюся за ~ 15 мин. Очевидно, быстрая стадия обусловлена присоединением к poly(I) группировок $[(dien)Pt(H_2O)]^{2+}$, а более медленная стадия — группировок $[(dien)PtBr]^+$. Данные о кинетике связывания соединения (I) (рис. 6), которые получали, сравнивая кинетики реакций смеси A_x с poly(I) и poly(I) с соединениями (II) и (III), взятых в количествах, соответствующих их доле в смеси A_x , подтверждают гетеробифункциональность соединения (I).

Как и следовало ожидать, в реакциях поликатионных соединений (I) и (II) с полианионом poly(I) за счет полиэлектролитного эффекта [33] происходило существенное ускорение процесса по сравнению с реакцией модификации IMP этими соединениями даже при относительно высокой ионной силе растворов (0,1 М NaClO₄). В то же время в случае соединения (III), каждая реакционноспособная группа которого несет заряд +1, этот эффект в 0,1 М NaClO₄ был выражен лишь в незначительной степени.

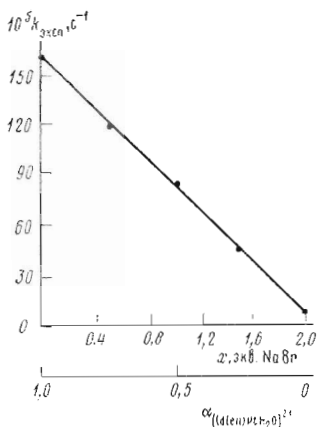


Рис. 5

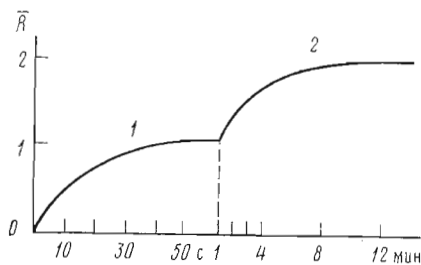


Рис. 6

Рис. 5. Зависимость величины экспериментальной константы скорости ($k_{\text{эксп}}$) реакции псевдопервого порядка IMP со смесью A_x от количества добавленного $\text{NaBr}(x)$. $\alpha_{[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}}$ — относительное содержание в смеси A_x акватриаминплатиновых группировок

Рис. 6. Кинетические кривые двухступенчатой реакции $\text{poly}(\text{I})$ с соединением (I) из смеси A_x в приведенных координатах: 1 — реакция с участием акватриаминплатиновых группировок; 2 — реакция с участием бромотриаминплатиновых группировок. R — количество эквивалентов триаминплатиновых группировок, вступивших в реакцию с $\text{poly}(\text{I})$, в расчете на 1 моль соединения (I)

Величина полиэлектролитного эффекта для симметричного диаквапроизводного (II), вычисленная как отношение времен его полупревращения в реакциях с IMP ($t_{1/2}=440$ с) и с $\text{poly}(\text{I})$ ($t'_{1/2}=1$ с) в одинаковых условиях составляет 440. Для «быстрой» стадии модификации $\text{poly}(\text{I})$ соединением (I) (рис. 6, 1) время полупревращения составило $t'_{1/2}=12$ с, а $t_{1/2}/t'_{1/2}=37$.

На рис. 7 представлены диаграммы изменения светопоглощения растворов продуктов реакций между смесями A_x и $\text{poly}(\text{I})$ в зависимости от величины x при постоянной концентрации нуклеотидных остатков в реакционных растворах. Кривая 1 на рис. 7 рассчитана для случая, когда прирост поглощения реакционных растворов соответствует реакции $\text{poly}(\text{I})$ только с группировками $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ соединений (I) и (II). Расчетная кривая 2 соответствует случаю, когда изменение поглощения растворов обусловлено присоединением к $\text{poly}(\text{I})$ кроме акватриаминплатиновых группировок $[(\text{dien})\text{PtBr}]^+$, принадлежащих только соединению (I). Кривая 3 рассчитана для случая, когда в реакцию с $\text{poly}(\text{I})$ вступают все реакционноспособные группировки соединений (I) — (III), находящихся в реакционных растворах. Как видно из рис. 7, экспериментальные точки в пределах ошибки эксперимента ложатся на кривую 1 через 45 с реакции смесей A_x с $\text{poly}(\text{I})$, а через 15 мин реакции — на кривую 2; соединение (III) (смесь A_x , $x=2$) за 15 мин реакции лишь в незначительной степени связывается с $\text{poly}(\text{I})$. Это означает, что «медленная» стадия (рис. 6, 2) представляет собой «внутримолекулярную» модификацию $\text{poly}(\text{I})$ бромотриаминплатиновой группировкой соединения (I), монофункционально присоединенного к $\text{poly}(\text{I})$ за счет «быстрой» реакции с акватриаминплатиновыми группировками.

Реакция «внутримолекулярной» модификации $\text{poly}(\text{I})$ группой $[(\text{dien})\text{PtBr}]^+$ соединения (I) протекает в 59 раз быстрее ($k_{\text{эксп}}=4,4 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$), чем реакция с IMP ($k_{\text{эксп}}=7,5 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$), в одинаковых условиях.

Наблюдаемое ускорение реакции «платинирования» $\text{poly}(\text{I})$ может происходить за счет увеличения вклада механизма S_N2 вследствие повышения локальной концентрации донорных N7-атомов остатков инозина в непосредственной близости от групп $[(\text{dien})\text{PtBr}]^+$. Величина «эффекта

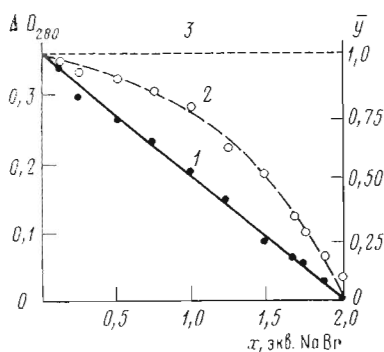


Рис. 7

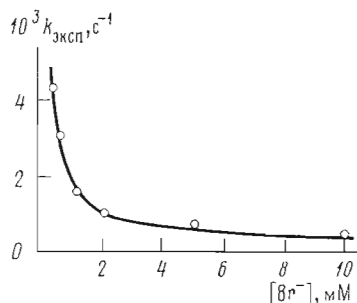


Рис. 8

Рис. 7. Зависимость поглощения растворов poly(I) при инкубации со смесью A_x в течение 45 с (темные точки) и 15 мин (светлые точки) в 0,1 М $NaClO_4$ при 25° С от количества добавленного $NaBr$ (x). Концентрация нуклеотидных остатков в реакционных растворах составляла $2,5 \cdot 10^{-4}$ М. Кривые 1-3 рассчитаны для различных вариантов взаимодействия триаминплатиновых группировок соединений (I)–(III) с poly(I). ΔD_{280} измеряли при pH 12. \bar{Y} – парциальная мольная доля триаминплатиновых группировок, вступивших в реакцию с poly(I)

Рис. 8. Зависимость скорости реакции «внутримолекулярной» модификации poly(I) бромотриаминплатиновой группировкой соединения (I) из смеси A_x ($x=1$) от концентрации ионов Br^- в реакционных растворах (0,1 М $NaClO_4$, 25° С). Концентрация нуклеотидных остатков $2,5 \cdot 10^{-4}$ М, соотношение Pt/P=0,4

«сближения» (Z) может быть оценена из выражения

$$k_{\text{эксп}} = \frac{k_1 k_2 [\text{InO}]}{k_{-1} [\text{Br}^-] + k_2 [\text{InO}]} + k_{S_{N2}} [\text{InO}]$$

и его параметров, полученных в работе [14] для реакций (1)–(3). Пренебрегая в первом приближении величиной концентрации ионов Br^- , образующихся в процессе реакции их нуклеофильного замещения на остатки инозина, вблизи полианиона poly(I), получаем:

$$k_{\text{эксп}} = k_1 + k_{S_{N2}} [\text{InO}] \quad \text{и} \quad k'_{\text{эксп}} = k_1 + k_{S_{N2}} \cdot Z [\text{InO}],$$

откуда

$$\frac{k'_{\text{эксп}}}{k_{\text{эксп}}} = \frac{k_1 + k_{S_{N2}} \cdot Z [\text{InO}]}{k_1 + k_{S_{N2}} [\text{InO}]}$$

Подставляя в последнее выражение численные данные: $k_{S_{N2}} = 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ [14], $k_1 = 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ [14], $k'_{\text{эксп}} / k_{\text{эксп}} = 59$ и $[\text{InO}] = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ М}$, получаем $Z = 1,4 \cdot 10^{-4}$. Таким образом, локальная концентрация остатков инозина относительно групп $[(\text{dien})\text{PtBr}]^+$ в рассматриваемом случае должна возрастать до 3,5 М.

Свободные ионы Br^- даже при низких концентрациях в растворе замедляют реакции катионов $[(\text{dien})\text{PtBr}]^+$ с гетероциклическими основаниями [14, 32]. Это позволяет регулировать реакционную способность бромотриаминплатиновых группировок, введенных в полинуклеотид путем изменения концентрации ионов Br^- в растворе. На рис. 8 приведены данные по влиянию концентрации ионов Br^- в растворе на величину $k_{\text{эксп}}$ реакции «внутримолекулярной» модификации poly(I) бромотриаминплатиновой группировкой соединения (I), монофункционально присоединенного к poly(I) в отсутствие свободных ионов Br^- в реакционном растворе.

Таким образом, в настоящей работе показано, что гетеробифункциональное двухъядерное соединение (I) может быть использовано для получения реакционноспособных производных нуклеиновых кислот. Это достигается обработкой полинуклеотидов смесью A_x ($2 > x \geq 1,8$), в которой соединение (II), приводящее к нежелательной бифункциональной модификации полинуклеотидов, присутствует лишь в незначительных количествах (см. рис. 1). Добавление ионов Br^- в реакционную смесь после введе-

ния бромотриаминоплатиновых группировок в полинуклеотид позволяет сохранять реакционноспособные функции полученных производных в течение необходимого времени и использовать их в качестве комплементарно адресованных реагентов. Активация реакционноспособных функций достигается понижением концентрации ионов Br^- в растворе.

Экспериментальная часть

В работе были использованы инозин-5'-монофосфат динатриевая соль (Sigma, США) и poly(I) отечественного производства. Концентрацию их водных растворов определяли, используя табличные значения молярного коэффициента поглощения для IMP ($\epsilon_{248} 12,3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) и паспортные данные для poly(I) ($\epsilon_{248} 9,8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

$[\text{IPt}(\text{dien}) - (\text{CH}_2)_6 - (\text{dien})\text{Pt}] \text{I}_2$ (IV) синтезировали по описанной ранее методике [34]. $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ раствор соединения (II) получали при взаимодействии 25 мкмоль соединения (IV) с 99 мкмоль AgNO_3 в 5 мл бидистиллированной воды; реакционную смесь оставляли при перемешивании на 1 сут в темноте при 25°C , после чего отфильтровывали осадок AgI , а фильтрат количественно переносили в мерную колбу и разбавляли бидистиллированной водой до 25 мл.

Смеси A_x готовили, добавляя к раствору соединения (II) x эквивалентов NaBr , после чего выдерживали 1 ч в темноте при 25°C (при $x=2$ образуется раствор соединения (III)). Расчет парциальной мольной доли (α) соединений (I) — (III) в смесях A_x проводили в соответствии с законом умножения вероятностей по формулам

$$\alpha_{\text{I}} = \frac{2x(2-x)}{4}, \quad \alpha_{\text{II}} = \frac{(2-x)^2}{4} \quad \text{и} \quad \alpha_{\text{III}} = \frac{x^2}{4}.$$

Исследование реакций соединения (II), смесей A_x с IMP и poly(I) проводили в водных растворах при 25°C , используя в качестве инертного по отношению к соединениям платины электролита $0,1 \text{ M NaClO}_4$. Буферные растворы не использовались из-за потенциальной способности их компонентов к комплексообразованию с соединениями платины. pH реакционных растворов в ходе реакций изменялся незначительно и находился в интервале 5,5—6,0.

Для получения реакционных растворов к 2 мл $3,7 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ poly(I) (или IMP) добавляли сначала 40 мкл $7,5 \text{ M NaClO}_4$, а затем 1 мл раствора соединения (II) или смеси A_x , концентрация платины в которых для соотношения Pt/P=0,1 составляла $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, для Pt/P=0,2 — $2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ и для Pt/P=0,4 — $4 \cdot 10^{-4} \text{ M}$.

При проведении кинетических измерений из приготовленных, как описано выше, реакционных растворов отбирали аликвоты по 200 мкл и реакцию останавливали, добавляя к взятой аликвоте 2 мкл 1 M NaOH [32] до pH 12.

УФ-спектры поглощения снимали на приборе Specord UV VIS (ГДР). Разностные УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре DW-2 UV/VIS Spectrofotometer Aminco (США) при использовании четырехкюветной схемы: в одной из двух кювет для образцов находилась реакционная смесь платинового реагента с IMP или poly(I) в $0,1 \text{ M NaClO}_4$, а в другой — только $0,1 \text{ M NaClO}_4$; в каждой из двух кювет сравнения находились раздельно растворы обоих компонентов реакционной смеси в $0,1 \text{ M NaClO}_4$.

Кинетику реакций прослеживали по их спектральному эффекту при определенной длине волны, который измеряли на микроспектрофотометре МСФП-3, сконструированном в НИОХ СО АН СССР. Изменение поглощения растворов в ходе быстрых реакций платиновых соединений с poly(I) регистрировали на приборе Durum Stopped Flow Spectrofotometer D-110 (США).

Кинетические кривые для реакций соединения (I) с poly(I) получали как разность между кинетическими кривыми, наблюдаемыми при взаимодействии смеси A_x с poly(I), и кинетическими кривыми для контрольных

реакций poly(I) в аналогичных условиях отдельно с соединениями (II) и (III), взятыми в количествах, соответствующих их доле в смеси А₂.

Для построения пространственных моделей комплексов предложенных в настоящей работе платиновых реагентов с фрагментом ДНК использовали СРК-атомные модели (Ealing, США).

Авторы выражают признательность Д. Г. Кнорре и В. Ф. Зарыговой за обсуждение работы и ценные замечания, а также В. Н. Подусту 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. Sammerton J., Bartlett P. A. J. Mol. Biol., 1978, v. 122, № 1, p. 145–162.
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. Готтх М. Б., Ивановская М. Г., Вейко В. П., Шабарова З. А. Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 9, с. 1310–1317.
6. Власов В. В., Казаков С. А. Биоорган. химия, 1982, т. 8, № 4, с. 499–506.
7. Кочетков Н. К., Будовский Э. П., Свердлов Е. Д., Симукова Н. А., Турчинский М. Ф., Шибанов В. Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. М.: Химия, 1970, с. 495–500.
8. Johnson N. P., Macquet J. P., Wiebers J. L., Monsarrat B. Nucl. Acids Res., 1982, v. 10, № 17, p. 5255–5271.
9. Horacek P., Drobnik J. Biochim. et biophys. acta, 1971, v. 254, № 2, p. 341–347.
10. Pera M. F., Rawlings C. J., Shacleton J., Roberts J. J. Biochim. et biophys. acta, 1981, v. 655, № 2, p. 152–156.
11. Roberts J. J., Pascoe J. M. Nature, 1972, v. 235, № 5336, p. 282–284.
12. Bauer W., Gonias S. L., Kam S. K., Wu K. S., Lippard S. J. Biochemistry, 1978, v. 17, № 6, p. 1060–1068.
13. Filipski J., Kohn K. W., Prather R., Bonner W. M. Science, 1979, v. 204, № 4389, p. 181–183.
14. Seguin J.-Y., Kong P.-C., Zador M. Can. J. Chem., 1974, v. 52, № 14, p. 2603–2607.
15. Kong P.-C., Theophanides T. Bioinorg. Chem., 1975, v. 5, № 1, p. 51–58.
16. Macquet J.-P., Theophanides T. Bioinorg. Chem., 1975, v. 5, № 1, p. 59–66.
17. Macquet J.-P., Butour J.-L. Eur. J. Biochem., 1975, v. 83, № 3, p. 375–387.
18. Macquet J.-P., Theophanides T. Biopolymers, 1975, v. 14, № 4, p. 781–799.
19. Macquet J.-P., Butour J.-L. J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, № 2, p. 469–486.
20. Macquet J.-P., Butour J.-L. Biochimie, 1978, v. 60, № 9, p. 901–914.
21. Hermann D., Gushlbauer W. Biochimie, 1978, v. 60, № 9, p. 1046–1048.
22. Melanson R., Rochon F. D. Acta cryst., 1978, v. B34, № 12, p. 3594–3598.
23. Melanson R., Rochon F. D. Can. J. Chem., 1979, v. 57, № 1, p. 57–61.
24. Butour J.-L., Macquet J.-P. Biochim. et biophys. acta, 1981, v. 653, № 3, p. 305–315.
25. Malfoy B., Hartmann B., Leng H. Nucl. Acids Res., 1981, v. 9, № 21, p. 5659–5669.
26. Ushay H. M., Santella R. M., Cardonna J. P., Grunberger D. Nucl. Acids Res., 1982, v. 10, № 11, p. 3573–3588.
27. Mansy S., Chu G. Y. H., Duncan R. E., Tobias R. S. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, № 2, p. 607–616.
28. Martin Don S., Bahn E. L. Inorg. Chem., 1967, v. 6, № 9, p. 1653–1657.
29. Басоло Ф., Пурсон Р. Механизмы неорганических реакций. М.: Мир, 1971, с. 331–358.
30. Mansy S., Rosenberg B., Thomson A. J. J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, № 5, p. 1633–1640.
31. Zimmerman S. B. Biochemistry, 1973, v. 12, № 15, p. 2916–2925.
32. Gray H. B., Olcott R. J. Inorg. Chem., 1962, v. 1, № 3, p. 481–485.
33. Gueron M., Weisbuch G. Biochimie, 1981, v. 63, № 8, p. 821–825.
34. Власов В. В., Казаков С. А., Мисовец В. Г. Докл. АН СССР, 1982, т. 266, № 4, с. 866–870.

Поступила в редакцию
28.IX.1982

INTERACTION OF BIFUNCTIONAL BINUCLEAR PLATINUM COMPOUNDS WITH IMP AND poly(I)

VLASOV V. V., KAZAKOV S. A.

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

A study has been made of the IMP or poly(I) interactions leading to substitution of X and Y ligands in binuclear platinum complexes of the general formula: $[X - Pt(dien)]^{m+} - (CH_2)_6 - [(dien)Pt - Y]^{n+} (NO_3)_{m+n}$, where dien stands for diethylenetriamine, $X=H_2O$, $Y=Br$, $m=2$, $n=1$ (I), $X=Y=H_2O$, $m=n=2$ (II), and $X=Y=Br$, $m=n=1$ (III). These compounds were found to be bifunctional reagents. Two reactive groupings of (I) bind to poly(I) at different rates due to the higher reactivity of $[(dien)Pt(H_2O)]^{2+}$ as compared to $[(dien)PtBr]^+$. It allows to introduce the reactive bromotriaminoplatinum group into polynucleotide structure by rapid reaction with aquatriaminoplatinum group of compound (I). Increase in free bromide ion concentration in solution inhibits the reactivity of bromotriaminoplatinum groups, thus making possible regulation of the reactivity of this group introduced into a polynucleotide. The results obtained suggest that heterobifunctional platinum compounds can be used for design of complementary addressed reagents - oligo- and polynucleotides carrying the reactive groups.