

acyl-tRNA synthetase activity. Electrophoretical analysis of the translational products with subsequent fluorography has revealed redistribution in the spectrum of the proteins synthesized in cell-free system under EMI.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Масколюнас Р. К., Лекис А. В., Коваленко М. И. Биосинтез белка в бесклеточных белоксинтезирующих системах из миокарда кролика при тотальной ишемии // Биополимеры и клетка.— 1989.— 5, № 1.— С. 84—86.
2. Лекис А. В., Булдакова О. В., Коваленко М. И. и др. Белоксинтезирующая функция печени кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1985.— 54, № 1.— С. 57—60.
3. Лекис А. В., Машанаускас Т. К., Иванов Л. Л. и др. Влияние культивируемых клеток полисициаса на биосинтез белка в печени кроликов // Хим.-фарм. журн.— 1988.— 22, № 8.— С. 970—973.
4. Toteikis A., Dzeja P., Praskevicius A., Jasaitis A. Mitochondrial functions in ischemic myocardium // J. Mol. and Cell. Cardiol.— 1979.— 11, N 1.— P. 55—76.
5. Brungraber E. F. A simplified procedure for the preparation of «soluble» RNA from rat liver // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1962.— 8, N 1.— P. 1—3.
6. Wettstein F. D., Staechelin T., Noll H. Ribosomal aggregate engaged in protein synthesis characterization of the ergosomes // Nature.— 1963.— 197, N 4866.— P. 430—437.
7. Keller E. B., Zamecnik P. C. The effect of guanosine diphosphate and triphosphate on the incorporation of labeled amino acids into protein // J. Biol. Chem.— 1956.— 221, N 1.— P. 49—59.
8. Hellthaler G., Rotzsch W. Zur Molekularbiologie des Alterns-16. Mitteilung: Altersabhängige Veränderungen der Proteinbiosynthese in Polysomen-System // Z. Alternsforsch.— 1979.— 34, N 2.— S. 141—146.
9. Иванов Л. Л., Тамулявичюс А.-А. И., Лукошявичюс Л. Ю. и др. Аминоацил-тРНК-синтетазы и их высокомолекулярные комплексы при экспериментальной ишемии миокарда // Молекуляр. биология.— 1984.— 18, № 5.— С. 1326—1329.
10. Laemmli U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature.— 1970.— 227, N 5259.— P. 680—685.
11. Машанаускас Т. К., Лекис А. В., Иванов Л. Л. и др. Влияние биомассы культивируемых клеток полисициаса на уровень АТР, АДР и АМР в печени кроликов при экспериментальной ишемии миокарда // Биополимеры и клетка.— 1990.— 6, № 3.— С. 75—76.
12. Лукошявичюс Л. Ю., Родовичюс Г. А., Коваленко М. И. и др. тРНК и аминокислот-тРНК-синтетазы печени кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда // Вопр. мед. химии.— 1983.— 29, № 4.— С. 65—69.
13. Лекис А. В., Потапов А. П., Лукошявичюс Л. Ю. Изменения в пуле рибосом печени кроликов в ранние сроки экспериментального инфаркта миокарда // Молекуляр. биология.— 1984.— 37.— С. 22—25.
14. Barnelli-Zazzera A. Patterns of RNA and protein synthesis in post-ischemic livers // Free Rad. Res. Commun.— 1989.— 7, N 3—6.— P. 301—305.

Каунас. мед. академия, Литовская Республика

Получено 05.05.92

УДК 547.963.32:466.057

**С. Н. Ярмолюк, Е. М. Иванова, И. В. Кондратюк,
И. В. Алексеева, А. С. Шаламай, В. Ф. Зарытова**

ОЛИГОНУКЛЕОПЕПТИДЫ *

III. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АРГИНИНСОДЕРЖАЩИХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДИЛ-(P→N)-ПЕПТИДОВ

Синтезированы аргининсодержащие олигонуклеопептиды фосфамидного типа. Изучено влияние пептидной модификации на способность олигонуклеопептидов к аффинному связыванию и их устойчивость к трипсину.

* Приставка «дезокси» в обозначениях олигонуклеотидов опущена.

Введение. Олигонуклеотиды, модифицированные остатками пептидов, могут найти практическое применение как антисенс-олигонуклеотиды. При этом олигонуклеотидилпептиды (ОНП) должны удовлетворять некоторым требованиям, которые непосредственно связаны с селективностью и специфичностью их действия [1]. Во-первых, комплекс, образованный ОНП с комплементарной НК-мишенью, должен быть достаточно устойчивым в широком диапазоне значений рН и ионной силы среды. Во-вторых, олигонуклеотидил-(P→N)-пептид должен иметь продолжительный период полужизни *in vivo*, который определяется устойчивостью ОНП к действию нуклеаз и протеиназ. Существенным фактором является также способность к проникновению ОНП через цитоплазматическую мембрану клетки, что непосредственно влияет на эффективность его действия.

Перечисленные проблемы частично решаются использованием лизинсодержащих пептидов как модифицирующих остатков при синтезе соответствующих ОНП, и особого внимания заслуживает применение полилизина как «транспортного» вектора» [2]. Ковалентное присоединение основного пептида (Ala-Lys)₅Ala к 3'-концу 32-членного олигонуклеотида обеспечивает устойчивость ОНП к действию фосфодиэстеразы из селезенки на длину последовательности, близкую к размерам цепи пептида [3].

Высокое в сравнении с ε-аминогруппой полилизинов значение *pK_a* гуанидиновой группы в аргининовых пептидах приводит к образованию более устойчивых пептидо-нуклеиновых комплексов, вызывает большую стабилизацию фосфамидной связи [4]. Исходя из приведенных литературных данных целесообразно было синтезировать ОНП с пептидами, содержащими аргинин.

Материалы и методы. В работе использовали L-аминокислоты фирмы «Rosal» (Венгрия). Индивидуальность полученных пептидов проверяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60 («Merck», Германия) в системах бутанол : уксусная кислота : вода (4 : 1 : 1) (А) и бутанол : уксусная кислота : вода (5 : 2 : 3) (Б), а также электрофорезом на бумаге FN-17 (Германия) в горизонтальном приборе «Shandon» (Великобритания) в градиенте потенциала 50 В·см⁻¹ при рН 6,5. Электрофореграммы и ТСХ-пластинки проявляли 2 %-м раствором нингидрина в ацетоне и реактивом Сакагучи. Синтезированные пептиды выделяли с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ОФХ) на силикагеле L 40/100 («Сhemapol», ЧСФР), обработанном триметилхлорсиланом по [5] (ТМС-силикагель); ионообменной — на целлюлозе КМ-32 («Merck», Германия), а также гель-фильтрующей — на Toyopearl HW-40 («Toyosoda», Япония). Пептиды IV, V очищали ОФХ на колонке Ultraprep C18 (21,2 мм×15 см, «Beckman», США) в градиенте концентрации ацетонитрила в 0,1 %-й трифторуксусной кислоте (ТФА). Гомогенность всех пептидов и их производных устанавливали ОФХ на колонке Lichrosorb RP-18 (4,6×120 мм, «LKB», Швеция) в градиенте концентрации ацетонитрила в 0,1 %-й ТФА.

Спектры ЯМР-¹³С получены на спектрометрах Varian VXR-300 (75,4 МГц) и Varian Gemini-200 (50,3 МГц) (США) с Фурье-превращением. Спектры записывали в режиме широкополосного угнетения взаимодействия с протонами. Число сканирований изменялось от 500 до 10 000 в зависимости от концентрации образца. Химические сдвиги сигналов определяли относительно внутренних стандартов тетраметилсилана (ТМС) и диоксана (±67,8 м. д. относительно ТМС).

Удельное вращение плоскости поляризации измеряли поляриметром «Perkin-Elmer 141» (Франция). Анализ полных кислотных гидролизатов проводили на аминокислотном анализаторе «Biotronic 5001» (Германия).

Олигонуклеотиды рТ(рТ)₉, ТрТрТр были синтезированы, как описано в работе [6]. Кривые плавления комплементарных комплексов (0,16 М NaCl, 0,02 мМ NaH₂PO₄, 0,1 мМ ЭДТА, рН 7,4) регистрировали с помощью прибора для изучения термической денатурации в ульт-

рамикромасштабе, созданного на базе спектрофотометра «Обь-4» (НИБХ СО РАН).

ОНП выделяли методом ОФХ на жидкостных хроматографах «At-tex-232», «Waters-510» (США). Состав реакционной смеси синтеза ОНП анализировали путем капиллярного электрофореза (P/AC System 2000, «Beckman», США; размеры капилляра 75 мкм×57 мм, рабочий раствор: 20 мМ трициновый буфер, рН 9,0; 15 кВ; 25 °С). Процентное содержание компонентов реакционных смесей рассчитывали по площадям соответствующих пиков (рис. 1). Наличие пептидного остатка в ОНП подтверждали данными ОФХ и капиллярного электрофореза продуктов

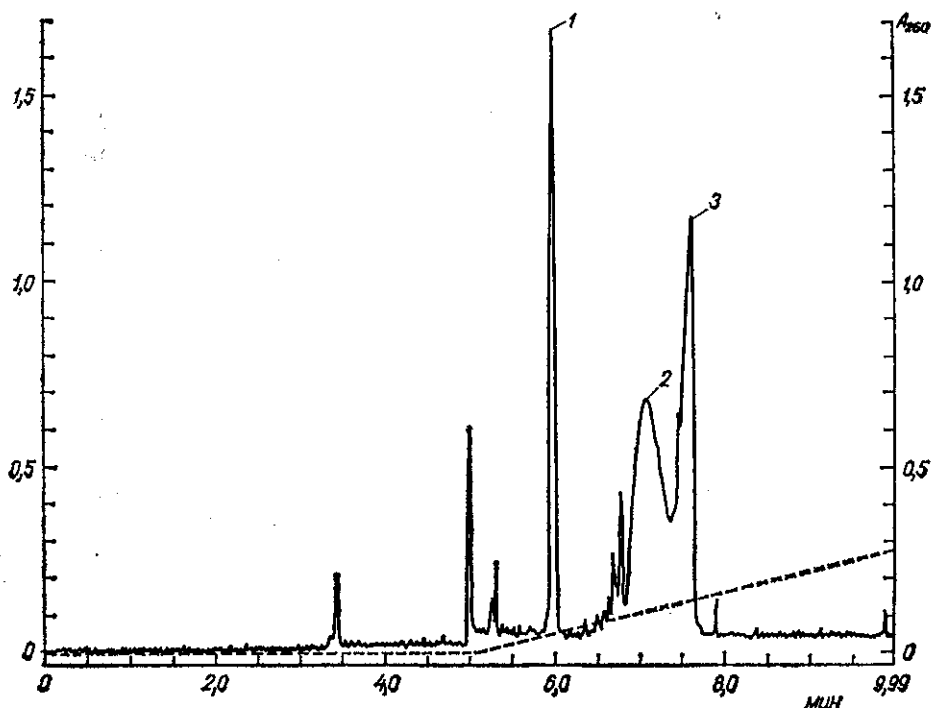


Рис. 1. Анализ реакционной смеси, полученной в результате синтеза MeO-Arg-Ahx-pCGTCCTC с помощью капиллярного электрофореза: 1 — MeO-Arg-Ahx-pCGTCCTC; 2 — CTCTGCTp-5'-pCGTCCTC; 3 — pCGTCCTC

частичного кислотного и щелочного гидролизом [7]. Продукты полного кислотного гидролиза ОНП (5,7 н. HCl, 24 ч) исследовали аминокислотным анализатором «Biotronic 5001». В работе использованы дипиридилдисульфид (Py₂S₂) («Fluka», Швейцария), трифенилфосфин (Ph₃P) («Chemapol», ЧСФР), N-метилимидазол (MeIm) («Ega», Германия).

Химические сдвиги (δ, м. д.) сигналов ¹³C-углерода в спектрах ЯМР синтезированных соединений (I–IV), а также ряда модельных соединений

Образец	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$	C _α
NH ₂ -Ahx	—	—	—
Z-Ahx	—	—	—
Ac-Arg	—	157.187	53.539
Ac-Arg-OMe	—	157.073	51.577
Z-Arg-OEt	—	157.906	54.370
NH ₂ Ahx-Arg-OMe (IV)	175.364	157.946	53.587
Z-Ahx-Arg-OH (I)	176.405	158.620	54.711
Z-Ahx-Arg-OMe (II)	172.557	156.934	51.538
Z-Ahx-Arg-Arg-OMe (III)	174.865; 174.553	159.608; 158.113	54.087; 53.498

Трипсиновый гидролиз ОНП (0,2 М NaHCO_3 , 37 °С, 12 ч) изучали на основании данных капиллярного электрофореза (рис. 2).

К карбобензоксиг-аминокапроиларгинин (I). К раствору 2,66 г (10 ммоль) карбобензоксиг-аминокапроновой кислоты в 30 мл сухого хлористого метилена добавляли 1,15 г (10 ммоль) N-сукцинимид (HOSu) и 2,06 г (10 ммоль) дициклогексилкарбодимид (DCC).

После трехчасового перемешивания выпавшую мочевину отфильтровывали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Маслоподобный остаток растворяли в 15 мл диоксана, сюда же добавляли раствор

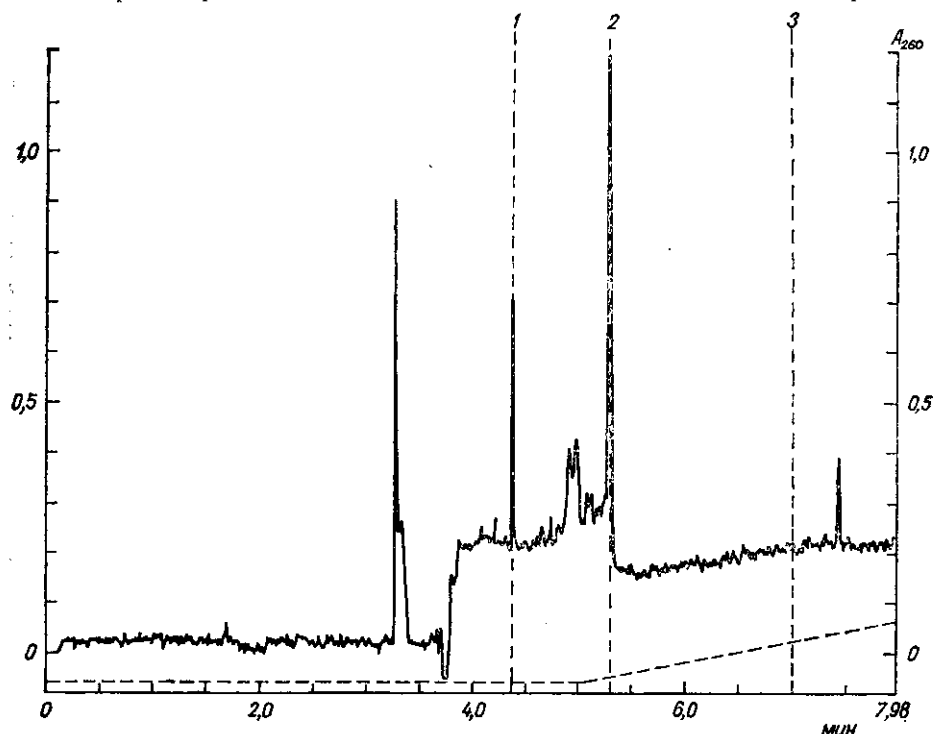


Рис. 2. Анализ реакционной смеси энзиматического расщепления трипсином $\text{TrTrTr-Ahx-Arg-OMe}$ с использованием капиллярного электрофореза: 1 — $\text{TrTrTr-Ahx-Arg-OMe}$; 2 — TrTrTr-Ahx-Arg-OH ; 3 — TrTrTr . Штрих-пунктиром указаны возможные продукты деградации

1,74 г (10 ммоль) аргинина в 4 мл воды. Реакционную смесь оставляли на ночь, выпаривали, осадок растворяли в 10 мл воды, обрабатывали изобутанолом (2×2 мл). Соединенные изобутанольные вытяжки промывали водой (2×2 мл), выпаривали и хроматографировали на ТМС-силикагеле (колонка 3×40 см) в градиенте концентрации изопропанола в 0,05 %-й ТФА. Выход аморфного гигроскопического продукта составлял 2,8 г (65 %); R_f 0,39 (А), E_{Arg} 0,15, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1^\circ$ (с1, вода). Аминокислотный анализ: Arg 1,15, Ahx 1,00. Данные ^{13}C -ЯМР-спектроскопии приведены в таблице.

Метилловый эфир карбобензоксиг-аминокапроиларгинина (II). 4,3 г (18 ммоль) карбобензоксиг-аминокапроновой кислоты и 4,6 г (18 ммоль) дихлоргидрата метилового эфира аргинина растворяли в 40 мл абсолютного ДМФА. Охлаждая, добавляли 2,5 мл (18 ммоль) триэтиламина (TEA), а через 30 мин — 4,14 г (36 ммоль) HONSu и 4,5 г (22 ммоль) DCC. После 12-ч перемешивания мочевину отфильтровывали, фильтрат выпаривали. Маслоподобный остаток растворяли в 100 мл изобутилового спирта и поочередно обрабатывали 0,5 М HCl (3×50 мл), насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали. Масло растворяли в минимальном количестве уксусной

кислоты и очищали с помощью гель-фильтрации (колонка $1,5 \times 30$ см) в 1 М уксусной кислоте. Выход аморфного гигроскопического вещества составил 5,4 г (63,5 %). R_f 0,51 (А), E_{Arg} 0,62, $[\alpha]_{D^{20}}$ — 10,5 (с1, вода). Аминокислотный анализ: Arg 1,12 (1), Ahx 1,05 (1). Данные ^{13}C -ЯМР-спектроскопии приведены в таблице.

Метилловый эфир карбобензокси-ε-аминокапрониларгиниларгинина (III). 1 г (2,3 ммоль) соединения I и 0,6 г (2,3 ммоль) дихлоргидрата метилового эфира аргинина растворяли в 15 мл ДМФА. При охлаждении сюда же вносили 0,34 г (2,5 ммоль) N-оксисбензотриазола и 0,52 г (2,54 ммоль) DCC. Реакционную смесь оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 300 мл воды, доводили pH раствора водным аммиаком до 7,5 и наносили на колонку с КМ-целлюлозой в ацетатной форме. Хроматографию осуществляли в градиенте концентрации ацетата аммония (объем колонки 41 мл). Пептид обессоливали на колонке с Toyopearl HW-40 (элюция 1 М уксусной кислотой). После лиофильной сушки получили 0,94 г (63,6 %) пептида III. R_f 0,29 (А), E_{Arg} 0,84, $[\alpha]_{D^{20}}$ — 10,5 (с1, вода). Аминокислотный анализ: Arg 1,90 (2), Ahx 1,01 (1). Данные ^{13}C -ЯМР-спектроскопии приведены в таблице.

Метилловые эфиры ε-аминокапрониларгинина (IV), ε-аминокапрониларгиниларгинина (V). Получали при гидрировании 4,7 г (10 ммоль) II и 6,6 г (10 ммоль) III в смеси метанол—уксусная кислота—вода (6 : 1 : 1) в присутствии 10 % палладия на угле. IV и V очищали с помощью ВЭЖХ. Получили 3,1 г (81,3 %) IV, аморфного гигроскопического вещества: R_f 0,47 (Б), E_{Arg} 1,17. Аминокислотный анализ: Arg 0,95 (1), Ahx 0,98 (1). Получено 4,2 г (75,1 %) V, аморфного гигроскопического вещества: R_f 0,26 (Б), E_{Arg} 1,16. Аминокислотный анализ: Arg 2,22 (2), Ahx 0,91 (1).

Метилловые эфиры декатимидил-(5' → N)-ε-аминокапрониларгинина (VI), декатимидил-(5' → N)-ε-аминокапрониларгиниларгинина (VII) и тритимидил-(3' → N)-пролиларгинилвалина (VIII). В 75 мкл абсолютного диметилсульфоксида растворяли последовательно $1,79 \cdot 10^{-4}$ ммоль цетавлоновой соли олигонуклеотида, $3,58 \cdot 10^{-2}$ ммоль MeIm, $1,78 \times 10^{-2}$ ммоль Pu_2S_2 , $1,78 \cdot 10^{-2}$ ммоль Ph_3P . Через 5 мин к полученному активному производному олигонуклеотида добавляли раствор $5,37 \times 10^{-2}$ ммоль соответствующего пептида в 25 мкл ДМФА, который был предварительно выпарен из $8,00 \cdot 10^{-2}$ ммоль ТЕА и высушен над P_2O_5 . Через 30 мин олигонуклеотидный материал осаждали из реакционной смеси 2 %-м $LiClO_4$ в ацетоне. Продукт реакции выделяли путем ОФХ в градиенте концентрации ацетонитрила в 0,05 М растворе $LiClO_4$. Выход VI — 56,3 %.

Аминокислотный анализ: тимин 10,00, Ahx 0,73, Arg 0,81. Выход VII — 51,6 %. Аминокислотный анализ: тимин 10,00, Ahx 1,41, Arg 2,36. Выход VIII — 73,7 %. Аминокислотный анализ: тимин 3,00, Pro 0,73, Arg 0,85, Val 1,11.

Обсуждение результатов. Ковалентное присоединение поликатионных пептидов к олигонуклеотидам приводит к образованию внутримолекулярных цвиттерионных структур, влияя на физико-химические свойства олигонуклеотидов и пептидов, входящих в состав ОНП. С целью изучения влияния положительно заряженных остатков аргинина на способность олигонуклеотида образовывать комплементарные комплексы, а также для оценки устойчивости олигонуклеотидил-(5' → N)-пептидов к действию протеиназ мы синтезировали ряд аргининсодержащих ОНП. Конструирование ОНП с использованием в пептидных остатках длинного спейсера — ε-аминокапроновой кислоты (Ahx) в разных комбинациях с аргинином способствует образованию стереохимически выгодных цвиттерионных структур.

Пептиды I—VI синтезированы классическими методами в растворе. Пептид II получен дициклогексил-N-оксисукцинимидным методом, пеп-

тиды III и VI — дициклогексил-1-оксibenзтриазольным. Поскольку синтез осуществляли без предварительной очистки гуанидиновых групп аргининов, основное внимание уделялось очистке синтезированных соединений. Оптимальной схемой очистки данного типа пептидов была ионообменная хроматография на КМ-целлюлозе с последующей гель-фильтрационной на Toyopearl HW-40. Отмечено, что вследствие значительной гидрофобности целевого продукта в сравнении с исходными веществами процесс гель-фильтрации сопровождается также разделением соединений по принципу обращенной фазы.

Для подтверждения структуры синтезированных соединений была использована ^{13}C -ЯМР-спектроскопия. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ^{13}C -ЯМР были использованы литературные данные [8], спектры аминокислот и их производных. Результаты приведены в таблице. В спектрах ^{13}C -ЯМР всех пептидов можно выделить четыре области: 20—65 м. д., где находятся сигналы α , β , γ и δ углеродных атомов алифатических цепей аминокислот; узкий участок 156—158 м. д., в котором находится сигнал гуанидинового углерода; область 155—185 м. д., куда попадают сигналы карбонильных и карбоксильных углеродных атомов пептидов; и, наконец, область 120—140 м. д., в которой можно было наблюдать сигналы карбоксибензоксигруппы (кроме сигнала — CH_2 —, находящегося в районе 65 м. д.). Спектр ДЕРТ дал возможность вычленить сигналы углерода алифатической области. Поскольку сигналы — CH_2 — как аргинина, так и ϵ -аминокапроновой кислоты лежат рядом, трудно осуществить их отнесение. Поэтому в данной работе все сигналы — CH_2 — в спектрах представлены без отнесения.

Конденсацию олигонуклеотидов с пептидами проводили после предварительной активации концевых фосфатных групп олигонуклеотидов с помощью смеси Pu_2S_2 и Ph_3P в присутствии MeIm . Промежуточный N-метилимидазолидо-5'-олигонуклеотид избирательно реагирует с ϵ -аминогруппой N-концевой аминокислоты пептида, в то время как гуанидиновая группа аргинина протонирована [7]. Синтезированные ОНП выделяли путем ОФХ. Выходы в случае H-Pro-Arg-Val-OMe составляли 80—90 % и достигали 50—60 % у пептидов, содержащих Ahx. Низкие выходы в последнем случае, по нашему мнению, обусловлены довольно высокой основностью Ahx-пептидов, инициирующей образование побочных веществ, в частности симметричного пирофосфата олигонуклеотида (рис. 1).

Известно, что основные полиаминокислоты стабилизируют двойные комплексы нуклеиновых кислот, и эта стабилизация пропорциональна уменьшению ионной силы [9]. Мы изучали влияние ковалентно присоединенного основного пептида на способность олигонуклеотида образовывать комплементарные комплексы. Как видно из приведенных ниже данных, короткие аргининсодержащие пептиды в составе ОНП практически не действуют на стабильность комплементарных комплексов при физиологических значениях ионной силы. Температуры плавления комплексов rA_{16} с олигонуклеотидил-(5' → N)-пептидами ($^{\circ}\text{C}$):

$rT(rT)_9$	28,3
$T_{10p-5'-Ahx-Arg-OMe}$	29,0
$T_{10p-5'-Ahx-Arg-Arg-OMe}$	28,3
$T_{10p-5'-Ahx-Arg-Ahx-Arg-OMe^*}$	28,6

Звездочкой обозначен пептид, синтезированный аналогично V и IV.

Близкие результаты получены авторами [10] при изучении взаимодействия модельных трипептидов с комплексами нуклеиновых кислот. Таким образом, мы не наблюдали нежелательного снижения термической устойчивости комплементарных комплексов с ОНП. Литературные данные и наши результаты дают основание надеяться, что эффекты стабилизации можно достичь путем увеличения длины положительно заряженного пептида.

Ранее изучалось взаимное влияние структурных элементов ОНП на действие нуклеаз и протеиназ [3, 4]. Считалось, что присоединение аминокислот (пептидов) к 5'- или 3'-концам олигонуклеотидной цепи не влияет на эффективность действия соответственно 3'- или 5'-экзонуклеаз. Позднее было установлено, что в случае основных пептидов нуклеазное расщепление осложняется, очевидно, вследствие образования внутримолекулярной структуры [3], однако действие протеиназ на такие ОНП не исследовалось. Четкой картины влияния нуклеотидного фрагмента на расщепление пептидной связи не наблюдалось, возможно, потому, что использовались только *D*, *L*-пептиды [4].

Для изучения энзиматической устойчивости пептида в ОНП использовали трипсин. Инкубация с ним TrTrCp-Pro-Arg-Val-OMe привела к 100 %-му образованию TrTrTr-Pro-Arg-OH, что согласуется со специфичностью действия фермента. В этих условиях TrTrTr-Ahx-Arg-OMe гидролизуется до TrTrTr-Ahx-Arg-OH неполностью (80 %), что, возможно, вызвано образованием вторичной структуры (рис. 2). Трипсиновое переваривание синтезированных пептидов в стандартных условиях происходило согласно специфичности фермента и до конца.

Итак, полученные нами результаты дают основание надеяться, что ОНП, содержащие аргининовые пептиды, могут быть использованы для повышения эффективности действия антисенс-олигонуклеотидов.

Summary. Some arginine-containing oligonucleopeptides of phosphamide type were obtaining. We have studied effect of the peptide modification on the binding affinity and stability to trypsin of oligonucleopeptides.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Uhlmann E., Peymann A. Antisense oligonucleotides: a new therapeutic principle // *Chem. Rev.*—1990.— 90, N 4.— P. 564—584.
2. Leonetti J. P., Degols G., Milhaud P. et al. Antiviral activity antisense oligonucleotides linked to poly (*L*-lysine): targets on genomic RNA and/or mRNA of *Vesicular stomatitis virus* // *Nucleosides and Nucleotides.*—1989.— 8, N 586.— P. 825—828.
3. Haralambidis J., Duncan L., Tregear G.-W. The solid phase synthesis of oligonucleotides, containing a 3'-peptides moiety // *Tetrahedron Lett.*—1987.— 28, N 43.— P. 5199—5202.
4. Юодка Б. А. Ковалентные белково-нуклеиновые структуры и их химическое моделирование.— Вильнюс: Мокслас, 1985.— 176 с.
5. Калашников В. В., Самуков В. А., Шубина Т. Н., Ямщиков В. Ф. Использование обращенно-фазовой хроматографии в олигонуклеотидном синтезе // *Биоорг. химия.*—1983.— 9, № 5.— С. 666—672.
6. Ярмолюк С. Н., Пальчиковская Л. И., Федоряк Д. М. Химический синтез производных нуклеозидов и нуклеотидов // *Методы молекуляр. биологии.*— Киев: Наук. думка, 1985.— С. 41—47.
7. Зарытова В. Ф., Иванова Е. М., Ярмолюк С. Н., Алексеева И. В. Синтез олигонуклеотидил-(5'-N)-пептидов, содержащих аргинин // *Биополимеры и клетка.*—1988.— 4, № 4.— С. 220—222.
8. Breitmaier E., Voelter W. Carbon-13NMR spectroscopy.— VCR, 1987.— 515 p.
9. Новоселер М. Распределение больших лигандов на макромолекулах ДНК с разным содержанием ГЦ-пар // *Биофизика.*—1982.— 27, № 6.— С. 1000—1004.
10. Пермогоров В. И., Фоменко Т. Н., Семелетов Ю. А. и др. Исследование взаимодействия трипептидов, содержащих остатки аргинина и тирозина (или фенилаланина), с синтетическими полинуклеотидами или ДНК различного происхождения // *Молекуляр. биология.*—1985.— 18, № 6.— С. 1514—1518.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН Украины, Киев
Ин-т биоорг. химии Сиб. отд-ния РАН, Новосибирск

Получено 13.04.92